

88  
Mars 2012

# fnrs news

LE MAGAZINE DU FONDS DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE - FNRS - TRIMESTRIEL N°88 • Mars 2012



## Spécial Télévie 2012

En 24 ans, près de 1600 chercheurs et autant de projets de recherche financés.

ÉDITO

01

NEWS

02



DOSSIER  
ETHIQUE

L'éthique dans tous ses états

06

PORTRAIT

Sven Saussez  
Opérer me donne le  
sentiment d'être utile



TELEVIE 2012

14 Repousser les frontières de  
la connaissance  
16 Enigmatiques cellules sous  
haute surveillance

14

19 Cellules souches...  
le progrès continue

22 Les SIBLINGs, des protéines  
qui règnent en maître sur le  
cancer

24 Comment les facteurs de  
croissance favorisent les  
proliférations cellulaires  
malignes

26 La cinquième lettre



28 La parole est à la  
défense immunitaire

30 Les nanoparticules, quels  
risques pour la santé ?

32 Des cellules cancéreuses  
privées d'oxygène  
plus résistantes aux  
chimiothérapies

34 L'essor de la psycho-oncologie

36 Comment s'en sortent-ils ?

**fncrs**news

Editeur en Chef : Véronique Halloin  
Secrétaire générale, rue d'Egmont 5 - 1000 Bruxelles

Rédacteur en Chef : Christel Buelens  
christel.buelens@frs-fncrs.be

Relecture : Ismael Nijst

Rédaction : Christel Buelens, Pierre Dewaele,  
Violaine Jadoul, Philippe Lambert, Carine Maillard,  
Pascale Gruber, Jean-Paul Vankeerberghen.

Réalisation : www.chriscom.eu

Remerciements :

La rédaction remercie celles et ceux qui ont contribué  
à l'élaboration des articles et des illustrations.

La reproduction des articles  
publiés n'est pas autorisée,  
sauf accord préalable du Fonds  
de la Recherche Scientifique  
F.R.S. - FNRS et mention de leur  
provenance.

fncrs news est édité par le Fonds de la  
Recherche Scientifique - F.R.S.-FNRS

Une version électronique  
de fncrs news est disponible  
sur le site [www.frs-fncrs.be](http://www.frs-fncrs.be)



**fncrs**  
LA LIBERTÉ DE CHERCHER

# Édito

---

## Télévie c'est le partage!

Télévie est ce mot créé par Jean-Charles Dekeyser il y a 24 ans ! Pourquoi ? Pour rapprocher aussi intimement que possible la télévision et la vie. La vie, telle qu'elle est avec les combats de la matière vivante contre tout ce qui l'atteint, tout ce qui la dérègle gravement. Les corps et les esprits, l'intelligence sont cette matière vivante, précieuse et fragile, si fragile que pour la conserver, voire l'enrichir, il faut en connaître tous les rouages intimes, tous les mécanismes si fins soient-ils. Télévie, c'est cela. Aller au fond de la vie et expliquer tout ce que l'on a appris à ceux qui nous écoutent et nous regardent. Télévie c'est le partage ! Nous apprenons du neuf et le partageons avec tous ceux qui nous aident et avec ceux, négligents, qui ne l'ont pas encore fait.

Télévie a permis de doubler la vitesse d'acquisition de nouvelles connaissances en cancérologie dans notre Communauté : la recherche cancérologique fondamentale, les déviations des cellules cancéreuses, les greffes de cellules souches, les cancers induits par des virus, la radiothérapie... sont des domaines où Télévie pèse de tout son poids.

Avons-nous été bien inspirés en gardant le cap de la recherche cancérologique sans nous en écarter ? La question paraît presque saugrenue. Les problèmes liés aux cancers sont très complexes et exigent des moyens et de très grandes compétences. D'ailleurs, la recherche cancérologique apporte parfois une contribution spectaculaire à la compréhension d'une affection apparemment très éloignée. Je citerai volontiers le beau résultat d'une équipe chinoise, qui montre l'impact positif majeur d'un traitement de la sclérose en plaques par une molécule identifiée en cancérologie !

L'éthique, le principe de précaution, c'est la mise à disposition de tous, le plus rapidement possible, de toutes les acquisitions de la recherche.

C'est le rationnel éclairé !

**Prof. Arsène Burny**  
**Président de la commission Télévie**  
**du F.R.S. - FNRS**



# News

## OURS POLAIRES SOUS HAUTE SURVEILLANCE GÉNÉTIQUE



© Johan Michaux

Dans le cadre d'un projet concernant la conservation de l'ours polaire en région arctique canadienne en collaboration avec le gouvernement Canadien, le Dr Johan Michaux, Maître de Recherches F.R.S.- FNRS à l'ULg, étudie la structure génétique de cette espèce sur base d'approches non invasives pour mieux évaluer les risques de consanguinité et l'état des dernières populations de cette espèce. De plus, les dernières technologies de séquençage haut débit permettent d'étudier le régime alimentaire de l'ours polaire sur base des molécules d'ADN retrouvées dans leurs fèces. Ces travaux font partie d'une vaste étude reprenant également une approche plus sociologique en associant les communautés inuites à la conservation de l'espèce.

Johan Michaux, PhD  
Génétique des Micro-organismes, ULg  
michaux@supagro.inra.fr

++ [www.ipy2012montreal.ca/](http://www.ipy2012montreal.ca/)



## DIABÈTE DE TYPE 2 : NOUVELLE DIMENSION

Le diabète de type 2, une maladie caractérisée par une hyperglycémie chronique, résulte de la combinaison de facteurs génétiques et environnementaux, ainsi que de facteurs liés au mode de vie. Plusieurs gènes ont été identifiés comme augmentant les risques de diabète. Toutefois, ces gènes n'expliquent qu'en partie la maladie. C'est dans ce contexte que la dimension épigénétique de la maladie vient pour la première fois d'être explorée par les chercheurs de la Faculté de Médecine de l'ULB. Le Prof. François Fuks, Maître de Recherche F.R.S.- FNRS, le Prof. Decio Eizirik et le Dr Miriam Cnop ont mis en évidence des défauts épigénétiques majeurs dans les cellules bêta des îlots pancréatiques de patients atteints de diabète de type 2.

François Fuks, PhD  
Laboratoire d'Épigénétique du Cancer, ULB  
Francois.fuks@ulb.ac.be

++ [www.embojournal.org](http://www.embojournal.org)



## PLUIE ACIDE, ENCORE ET TOUJOURS...

L'acide formique a été identifié par le sondeur infrarouge IASI comme le principal responsable de l'acidité des pluies dans les régions des forêts boréales et tropicales. Grâce au modèle et aux données IASI, les chercheurs, dont Pierre François Coheur, Chercheur qualifié F.R.S.- FNRS de l'ULB, ont pu démontrer que les forêts produisent près de 100 millions de tonnes d'acide formique par an à l'échelle globale, soit 3 fois plus que les sources identifiées jusqu'à aujourd'hui.

Pierre-François Coheur, PhD - Spectroscopie de l'atmosphère, ULB  
pfcoheur@ulb.ac.be

++ [www.nature.com/ngeo/](http://www.nature.com/ngeo/)



Le Printemps des sciences est devenu un rendez-vous incontournable pour les petits et les grands curieux de sciences au sein de la Fédération Wallonie-Bruxelles.

2012, année Internationale de l'Énergie durable pour tous, sera l'occasion de découvrir et d'expérimenter sur l'énergie et le développement durable.

Du 19 au 25 mars 2012, une centaine d'activités scientifiques sont proposées gratuitement aux écoles et au grand public.

++ [www.printempsdessciences.be/](http://www.printempsdessciences.be/)

## LE VRAI VISAGE DE L'HOMME DE SPY



Par la numérisation des ossements en 3D, le Laboratoire d'anatomie, de biomécanique et d'organogenèse (LABO) en Faculté de Médecine de l'ULB a reconstitué un modèle musculo-squelettique plus détaillé de l'Homme de Spy.

Serge Van Sint Jan, PhD - LABO, ULB  
sintjans@ulb.ac.be

++ [www.hommedespy.be](http://www.hommedespy.be)



## LE JEU - UNE PATHOLOGIE

L'équipe de Xavier NOËL, Chercheur qualifié F.R.S.- FNRS montre que les joueurs pathologiques décident désavantageusement dans des situations expérimentales exigeant la prise en compte des conséquences différées. De plus, ils expriment davantage de confiance que les non-joueurs envers leurs décisions pourtant trop risquées. Ce manque de précision du regard porté sur la qualité du choix pourrait précipiter l'entrée dans la pratique pathologique du jeu, et inversement, son amélioration serait préventive. Etudier la dépendance aux jeux d'argent, c'est mieux comprendre les sources de comportements dérégulés en l'absence de substances psychoactives externes.

Xavier Noel, PhD - Laboratoire de psychologie médicale, alcoolologie et toxicomanie, ULB  
Xavier.Noel@ulb.ac.be

++ [www.springer.com/medicine/psychiatry/journal/10899](http://www.springer.com/medicine/psychiatry/journal/10899)

## LA FAUSSE EXTINCTION DES ICHTYOSAURES

Quand ont vraiment disparu les ichtyosaures, ces reptiles marins qui peuplaient les mers il y a plusieurs millions d'années ? Jusqu'à présent, les spécialistes situaient leur déclin à la fin du Jurassique. Valentin Fischer, aspirant F.R.S.- FNRS à l'ULg, vient de démontrer que leur déclin ne s'effectue qu'au début du Crétacé supérieur, soit environ 50 millions d'années plus tard. Mais les causes de cette disparition restent encore très mystérieuses.

Valentin Fischer, PhD Student  
Dpt de Géologie, ULg  
V.Fischer@ulg.ac.be

++ [www.reflexion.be](http://www.reflexion.be)



## L'ART EN TOUTE LIBERTÉ

Lancement de Koregos, une revue multimédia d'art en accès libre. Sous l'égide de l'Académie Royale de Belgique

++ [www.koregos.org](http://www.koregos.org)

## RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES : UN PÉRIL MONDIAL

Les bactéries deviennent de plus en plus résistantes aux antibiotiques. Ce phénomène observé depuis plusieurs années représente une véritable menace universelle pour les humains et les animaux. A l'issue d'une rencontre internationale qui s'est tenue à New York, les scientifiques ont dressé une liste prioritaire des mesures urgentes à prendre afin de résoudre cette crise mondiale.

Paul Tulkens, MD PhD  
Louvain Drug Research Institute, UCL  
paul.tulkens@uclouvain.be

++ [www.nature.com/nrmicro](http://www.nature.com/nrmicro)



## UNE MÉMOIRE COLLECTIVE DIVERGENTE EXPLIQUE, EN PARTIE, LA LONGÉVITÉ DE LA CRISE POLITIQUE

Des chercheurs de diverses universités belges - UCL, ULB, UA et KULeuven - ont mené une série d'études et de réflexions qui peuvent éclairer les causes de la longévité de la crise politique belge, en particulier sur la manière dont les souvenirs d'événements du passé peuvent influencer les relations actuelles au niveau politique et inter-groupe. Selon ce travail coordonné par Olivier Luminet Maître de Recherche F.R.S.- FNRS, la crise actuelle peut, en partie, s'expliquer par les souvenirs divergents et parfois contradictoires que chaque communauté linguistique en Belgique détient à propos du passé. Ces divergences de mémoire collective sont multiples : linguistiques, historiques et économiques.

Olivier Luminet, PhD  
Psychological Sciences Research Institute, UCL  
oklein@ulb.ac.be



++ [mss.sagepub.com/](http://mss.sagepub.com/)

## LE MANQUE DE SOMMEIL NUIT GRAVEMENT À VOTRE SANTÉ

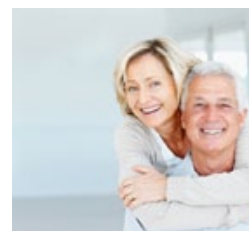
Des chercheurs de l'ULB et du CHU Charleroi apportent une avancée dans la compréhension des mécanismes liant manque de sommeil et maladies cardiovasculaires. L'étude a mis en évidence que la première nuit de récupération suivant une restriction chronique de sommeil (un sommeil de 5 heures durant 5 nuits) induisait un stress oxydatif, phénomène jusque-là inconnu. Qu'est-ce que le stress oxydatif ? Il s'agit de la production quotidienne par les cellules de notre corps de ce que l'on appelle les « radicaux libres ». Ces substances sont très agressives et réagissent avec les composants de la cellule (gènes, enzymes, paroi) en les abîmant. Or, ces dernières années, de nombreux chercheurs ont mis en évidence un lien entre le stress oxydatif et les maladies cardiovasculaires.

Myriam Kerkoefs, MD PhD  
Sleep Laboratory, ULB  
mykerkho@ulb.ac.be

++ [www.plosone.org/home](http://www.plosone.org/home)



## SIMULER LES DÉPARTS À LA RETRAITE



La retraite, un virage qui se négocie au terme d'une décision plus ou moins mesurée, en fonction de nombreux paramètres. Les Drs Mathieu Lefebvre et Kristian Orsini, proposent un modèle structurel permettant de simuler les comportements de départ à la retraite des travailleurs salariés belges. Son intérêt : mesurer en amont l'effet des réformes politiques sur les comportements de départ.

Mahtieu Lefebvre, PhD  
CREPP, ULg  
Mathieu.Lefebvre@ulg.ac.be

++ [www.reflexion.be](http://www.reflexion.be)

## LES CONSÉQUENCES ÉCONOMIQUES DU PRINTEMPS ARABE



L'année 2011 aura été marquée par une vague de changements sans précédent dans le monde arabe : qui aurait pu croire il y a encore quelques mois à l'effondrement de régimes aussi féroce-ment verrouillés ? Le Prof. Raouf Boucekkine de l'UCL et le Prof. Rafik Boukha-Hassane de l'Université d'Oran (Algérie), analysent les ressorts des révolutions arabes et les perspectives de réformes de fond dans le monde arabe.

Raouf Boucekkine  
IRES, UCL  
boucekkine@ires.ucl.ac.be

++ [sites.uclouvain.be/econ/Regards/Archives/RE092.pdf](http://sites.uclouvain.be/econ/Regards/Archives/RE092.pdf)

### L'OMC et les pays en développement



Les pays en développement représentent aujourd'hui 80% de la population mondiale pour seulement 20% du revenu mondial, mais leur poids dans l'économie globale ne cesse de croître. Philippe Vincent vient de publier un ouvrage qui retrace d'une part, l'évolution du statut de ces pays depuis le début du GATT jusqu'à la naissance de l'OMC, d'autre part, leur statut actuel au sein de l'Organisation mondiale du commerce.

**L'OMC et les pays en développement** - Philippe Vincent (ULg) Ed. Larcier, Coll. Droit International, 2010

### L'itinéraire d'un prix Nobel.



Il s'agit de l'itinéraire personnel et scientifique d'un prix Nobel de médecine. Christian de Duve a reçu ce prix en 1974. Il est professeur émérite de l'Université catholique de Louvain et de l'Université Rockefeller de New York. »

**De Jésus à Jésus en passant par Darwin** - Christian de Duve (UCL). Ed. Odile Jacob. 2011

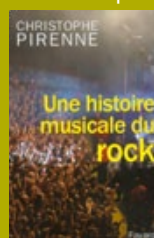
### Les faiseuses d'histoires



Virginia Woolf a appelé les femmes à se méfier de l'offre qui leur était faite de pouvoir faire carrière à l'université. Vinciane Despret et Isabelle Stengers, elles, ont fait carrière à l'université: « Qu'avons-nous appris, se demandent-elles, nous les filles infidèles de Virginia qui avons, de fait, rejoint les rangs des « hommes cultivés »? »

**Les faiseuses d'histoire. Ce que les femmes font à la pensée** - Vinciane Despret (ULg) & Isabelle Stengers (ULB) Ed. La Découverte, collection Les Empêcheurs de penser en rond, 2011

### Du Rock et plus encore...



Les études des différentes déclinaisons du rock intègrent peu à peu les cursus universitaires. Et les publications s'enchaînent à une fréquence vertigineuse. Mais peu partent de l'angle musico-logique pour comprendre intrinsèquement cette musique, avant de la contextualiser dans son époque. Une lacune comblée par Christophe Pirenne.

**Une histoire musicale du rock** - Christophe Pirenne (ULg), Ed Fayard, 2011

### Quand Google défie le droit



Du haut de ses 29,3 milliards de dollars de chiffre d'affaires pour l'année 2010, Google convertit chaque jour un peu plus d'internautes au chapelet de services qu'il développe sur Internet. Dans son récent essai, Alain Strowel, chargé de cours à l'Université de Liège et avocat au barreau de Bruxelles, spécialiste des droits intellectuels et des nouvelles technologies de l'information, jette un éclairage juridique sur les grands défis que le géant américain adresse au droit.

**Quand Google défie le droit** - Plaidoyer pour un internet transparent et de qualité - Alain Strowel (ULg) Ed. de boeck & larcier, 2011

### Mémoire collective divergente...



Regards croisés de politologue, historien, critique littéraire ou encore psychologue sur les rapports entre la mémoire collective et l'identité nationale en Belgique. Cette approche interdisciplinaire permet d'apporter un regard scientifique et dépassionné sur les troubles qui agitent notre pays.

**Belgique-België. Un État, deux mémoires collectives ?** - Olivier Luminet (Maître de Recherches F.R.S.- FNRS, UCL, Ed. Mardaga, 2012

### Le vrai visage de la « nouvelle » économie



La révolution numérique ne serait-elle qu'un mirage ? Pour Geoffrey Geuens, la réponse ne souffre aucune ambiguïté. Dans son nouvel ouvrage, Les vieilles élites de la nouvelle économie (1), ce spécialiste des industries de la communication déconstruit les structures de pouvoir des grands groupes technologiques européens et américains, ainsi que des entreprises médiatiques belges, françaises et états-uniennes. Son constat est sans appel : contrairement à ce que l'avènement des nouvelles technologies de l'information aurait pu laisser croire, le changement tant annoncé n'est, pour l'essentiel, du marketing et de la communication politique.

**Les vieilles élites de la nouvelle économie** - GEUENS Geoffrey (ULg), Ed. Puf, Coll. «La politique éclairée», 2011

### Le vrai visage de la « nouvelle » économie



Faut-il sanctuariser telle ou telle catégorie de la société – les Juifs, les Arméniens, les descendants d'esclaves africains, etc. – en donnant à chacune la satisfaction d'une loi mémorielle qu'elle pourrait avoir de bonnes raisons de revendiquer ? Appartient-il à l'autorité politique de définir la vérité historique sur certains traumatismes du passé pour préserver, sous la menace de sanctions pénales, la mémoire collective ? Ne risque-t-on pas, ce faisant, d'attiser les conflits de mémoires ? Telles sont quelques-unes des questions cruciales, et très actuelles, qu'aborde La concurrence mémorielle (1), un ouvrage collectif sous la direction de Geoffrey Grandjean et Jérôme Jamin.

**La concurrence mémorielle** - Geoffrey Grandjean & Jérôme Jamin (UCL) Ed. Armand Collin, Coll. Recherches, 2011

### Les Enfants terribles



Fruit d'une étroite collaboration entre chercheurs et cliniciens confrontés à de jeunes enfants difficiles et à la souffrance de leurs proches, ce livre s'appuie sur un vaste programme de recherche auquel des centaines d'enfants et de familles ont participé. Il propose aux praticiens des outils pour les évaluations – nécessaires pour une prise en charge précoce – ainsi que des informations sur le développement de ces enfants et sur les facteurs de risque.

**Les enfants difficiles (3-8 ans)** - Evaluation, développement et facteurs de risque. - Sous la direction d'Isabelle Roskam (UCL). Ed. Mardaga, coll. PSY-Évaluation, Mesure, Diagnostic, 2012

## AGENDA

<b>Leçons et colloques du Collège de Belgique</b>	<b>2012</b>	Bruxelles (B) Namur (B)	<a href="http://www.academieroyale.be">www.academieroyale.be</a>
<b>Biomedica</b>	<b>18-19 avril</b>	Liège (B)	<a href="http://www.biomedicasummit.com">www.biomedicasummit.com</a>
<b>BSCDB Spring Meeting</b>	<b>27-28 avril</b>	Ghent (B)	<a href="http://bscdb.ugent.be/2012adhesionpolarity">bscdb.ugent.be/2012adhesionpolarity</a>
<b>Doctoriales franco-belges</b>	<b>17-22 juin</b>	Mont Saint-Aubert (B)	<a href="http://www.pro-doc.org/doctoriales">www.pro-doc.org/doctoriales</a>
<b>V<sup>e</sup> congrès International d'Epidémiologie</b>	<b>12-14 septembre</b>	Bruxelles (B)	<a href="http://www.adelf2012-bruxelles.be">www.adelf2012-bruxelles.be</a>
<b>EXPO</b>			
<b>L'Antiquité de papier</b>	<b>8 mars-11 juin 2012</b>	Namur (B)	<a href="mailto:michel.lefftz@fundp.ac.be">michel.lefftz@fundp.ac.be</a>
<b>Expo Sciences</b>	<b>23-24 mars 27-28 avril</b>	Liège (B) Bruxelles (B)	<a href="http://www.jsb.be">www.jsb.be</a>
<b>A table</b>	<b>Jusqu'au 03 juin</b>	Bruxelles (B)	<a href="http://www.expo-a-table.be">www.expo-a-table.be</a>
<b>Livre/Louvre de Jean-Philippe Toussaint</b>	<b>8 mars-11 juin 2012</b>	Paris (F)	<a href="http://www.louvre.fr/expositions/art-contemporain-jean-philippe-toussaint-%E2%80%93-93-livre-louvre">www.louvre.fr/expositions/art-contemporain-jean-philippe-toussaint-%E2%80%93-93-livre-louvre</a>
<b>Sensation!</b>	<b>jusqu'au 02 septembre</b>	Bruxelles (B)	<a href="http://www.sciencesnaturelles.be">www.sciencesnaturelles.be</a>

# L'éthique dans tous ses états...

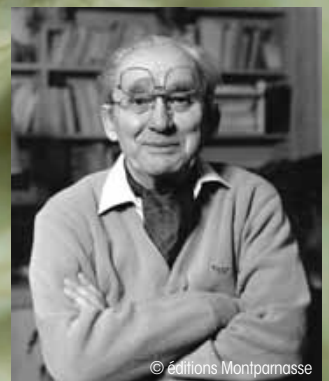
Si nous parlons souvent de recherche scientifique, voire de ses découvertes, l'aspect éthique qui sous-tend cette recherche demeure souvent à la lisière de nos préoccupations. Pourtant, elle devrait intéresser chacun d'entre nous et se trouver au cœur de tout débat. Si elle reste parfois discrète, c'est probablement que beaucoup d'entre nous l'estiment réservée aux initiés ou qu'elle ne nous concerne pas au quotidien. Peut-être est-ce aussi parce que cette notion nous semble floue, mal définie. Pour en savoir plus, nous avons rencontré tour à tour deux sociologues, « une » médecin généraliste, et un médecin spécialiste en soins supportifs et palliatifs. Ce dossier n'est donc pas le rapport d'une table-ronde d'experts, mais plutôt un florilège de l'expérience de chacun des interviewés mise en vis-à-vis...

Avant tout, pour tenter de mieux appréhender ce qu'est l'éthique, il faut tenter d'en trouver une définition. Les dictionnaires en regorgent, mais les définitions semblent figées. De plus, l'éthique générale que l'on rapproche de la morale s'adresse à des concepts globaux alors que l'éthique appliquée au monde du vivant, la bioéthique, se restreint à son objet. Pour le Prof. Guy Lebeer de l'Université Libre de Bruxelles (ULB), il est intéressant de distinguer « éthique » et « morale ». « La morale, selon Paul Ricoeur<sup>(1)</sup>, est un ensemble de règles de vie en société. Pour que ces règles puissent être dites morales, elles doivent posséder une double caractéristique : une

prétention à l'universalité et qu'elle est, par ailleurs, contraignante. Cela signifie donc qu'en ne respectant pas la morale, on s'expose à des sanctions pouvant aller du simple blâme à la prison. En revanche, l'éthique, toujours pour Ricoeur, est la visée d'une vie bonne avec et pour autrui dans des institutions justes. » En 1985, P Ricoeur titrait un de ses articles : « Avant la loi morale : l'éthique ». La première prônerait donc de la dernière.

Pour le Prof. Marc Jacquemain de l'Université de Liège (ULg), en revanche, il n'y a pas lieu de distinguer éthique et morale. L'éthique ou morale est indissociable

du choix politique, puisqu'il n'existe pas d'éthique qui serait valable pour tous et pour tout le monde si on la considère d'un point de vue social et non pas personnel. « Le problème de la lutte contre le cancer ou le sida fait l'objet d'un débat politique, mais est fondamentalement éthique. Existe-t-il des priorités à établir entre différents patients ou bien désirons-nous les meilleurs soins possible pour tous ? On peut évoquer à ce titre ce qui se passe aux Etats-Unis avec la démarche de l'administration Obama dans l'instauration d'un système de soins plus social. Je ne crois donc pas en une morale qui serait libre de tout choix. »



© éditions Montparnasse

## (1) Paul Ricoeur

Philosophe français (1913-2005). Il est décrit comme le philosophe de l'expérience humaine, son premier livre s'appelle d'ailleurs « La Philosophie de la volonté » (1950), pour qui l'éthique a sans cesse été une des préoccupations.



Prof. Cécile Bolly, UCL



Prof. Guy Lebeer, ULB



Prof. Marc Jacquemain, ULg

Le Dr Cécile Bolly, quant à elle, est médecin généraliste et psychothérapeute à Libramont, mais elle donne cours également en soins infirmiers et en faculté de médecine à l'Université Catholique de Louvain. Participante active à a formation en éthique depuis plus de 10 ans, elle est à la base de la création de différents outils d'aide à la décision en éthique et auteur ou coauteur de plusieurs ouvrages à ce sujet. Pour elle, « la question éthique fondamentale est celle de l'attention à l'autre, en tant que sujet singulier et non pas en tant qu'objet de soins.[...] La conscience apportée à la dimension éthique de notre travail nous aide ainsi à comprendre la nécessité de poser, seconde après seconde, des choix conscients et de les incarner dans les moindres de nos gestes. » Cette définition-là est donc bien plus proche du quotidien que celles des sociologues. Qu'en dit alors le spécialiste hospitalier ? Le Dr Dominique Lossignol est responsable de l'unité de soins supportifs et palliatifs à l'Institut Bordet de Bruxelles. « L'éthique se définira d'abord en fonction du terme auquel elle se rapporte. On parle ainsi d'éthique de la justice, de la médecine... On sent bien entendu que cela s'entremêle, car il est difficile d'appréhender des questions nouvelles uniquement à partir d'un courant particulier. Cela étant, quelle que soit sa spécificité, l'éthique renvoie au concept de bien faire les choses, en n'y incluant pas de moralisation. L'éthique appliquée mobilise les concepts de ` bien contre le mal ` ou de ` bon versus mauvais `, suivant le courant philosophique auquel on appartient. »

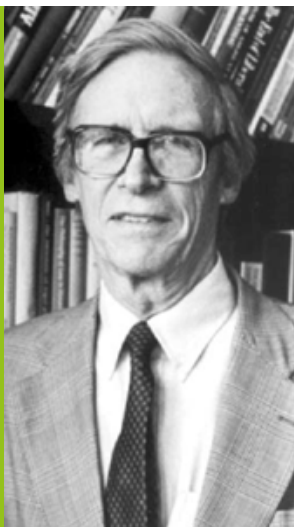
#### **Tout est relatif...**

L'éthique peut donc revêtir différentes formes selon le point de vue où l'on se place à un moment donné. Difficile de penser dans l'immédiate après-guerre en 1946 que l'on pourrait imaginer réaliser un clonage humain ! « Il y a donc une certaine relativité dans la définition de « la vie bonne » et de la justice », explique Guy Lebeer. On apprend ainsi qu'il y a plusieurs justices sociales, c'est-à-dire plusieurs théories qui s'affrontent sur la définition d'une société juste. Celle qui

**« La conscience apportée à la dimension éthique de notre travail nous aide ainsi à comprendre la nécessité de poser, seconde après seconde, des choix conscients et de les incarner dans les moindres de nos gestes »**

**(2) John Rawls**

Philosophe politique américain (1921-2002). Professeur dans les universités de Princeton, Oxford, Cornell et Harvard jusqu'en 1995, il a été rendu célèbre par son œuvre majeure, à laquelle il travaillait depuis les années 1960 et qui parut sous le titre *A Theory of Justice* (Théorie de la justice) en 1971. Il combat le mouvement utilitariste et s'oppose aux libertariens; il pose que « chaque membre de la société possède une inviolabilité fondée sur la justice [...], qui a priorité sur tout, même sur le bien-être de tous les autres. La justice nie que la perte de liberté des uns puisse être justifiée par un plus grand bien que les autres se partageraient. »



nous semble la plus « juste » est celle de Rawls <sup>(2)</sup> basée sur des libertés de base égales pour tous et s'il existe des inégalités socio-économiques, « elles doivent d'abord être attachées à des fonctions et à des positions ouvertes à tous, dans des conditions de juste égalité des chances et elles doivent procurer le plus grand bénéfice aux membres les plus désavantagés de la société. » Or cette théorie a été critiquée par les « libertariens » prônant la liberté de l'homme au-dessus de tout, courant très en vogue aux États-Unis sous R. Reagan et en Grande-Bretagne sous Margaret Thatcher. « Cette relativité de la justice et de l'éthique m'interpelle en tant que sociologue, explique Guy Lebeer, car cela ne m'intéresse pas de savoir qui a tort ou qui a raison, mais de déterminer comment de tels courants se construisent sociologiquement, de savoir

qu'elles sont les conditions sociales d'un énoncé éthique. Quelqu'un vous dit 'je réalise cet acte parce que c'est comme cela qu'il faut faire', il est important de connaître le processus qui l'a amené à cela. L'éthique est donc une pratique sociale, un retour réflexif sur la pratique. Pour prendre un exemple, un médecin considère dans sa pratique routinière que s'impose d'appliquer un traitement de chimiothérapie à tout patient présentant tel type de cancer, à tel stade de sa maladie jusqu'au jour où il voit un patient correspondant aux critères, mais pour lequel, malgré tout, il n'est pas sûr que la chimiothérapie doive être administrée. Comme le disait Ricoeur, l'éthique intervient au moment où l'application des règles routinières d'action conduit à une impasse pratique. » L'éthique nous interroge donc sur le bien-fondé de ce que l'on fait habituellement.

**Action collective ?**

« L'éthique est, en outre, une pratique sociale au sens où il s'agit d'une délibération qui nous implique nous-mêmes, mais aussi d'autres personnes. Dans le cas de la santé, cela concerne le médecin, le patient, sa famille, mais aussi l'équipe pluridisciplinaire qui entoure le médecin éventuellement puisque la médecine complexe se pratique souvent à plusieurs et même lorsque le praticien délibère en son for intérieur il implique toujours de quelque manière d'autres personnes dans ses raisonnements et jugements. » L'activité collective de l'éthique permet de multiplier les angles de vue et de viser la justesse de la décision. Cette vision habermassienne <sup>(3)</sup> permettrait de tendre vers un comportement ou une action éthique après dialogue en totale liberté de parole et sans contrainte stratégique. « C'est ainsi que le Comité National Belge de Bioéthique est construit. Chez nous, les avis du comité ne résultent pas d'un consensus entre les différentes parties. En France, en revanche, les décisions sont

rendues de manière consensuelle par le comité national et soumis aux parlementaires comme chez nous, mais le poids moral d'une position unique donnée par des représentants scientifiques mondialement reconnus est tel que les élus ne vont pas souvent à l'encontre de cette position. Il y a donc un risque démocratique. Chez nous, au contraire, les avis sont totalement ou partiellement dissensuels, ils présentent et argumentent plusieurs positions divergentes, et c'est aux personnes élues démocratiquement de prendre une décision. » Le comité d'éthique est donc, chez nous, davantage une aide à la réflexion.

Cependant, on ne peut que constater que les avis sont rendus avec un certain retard par rapport aux problèmes posés. Pour Guy Lebeer, « nous devons nous réjouir de ne pas devoir réagir dans l'urgence sans réflexion préalable. Ce serait contraire à l'objectif poursuivi. » « Le danger, explique le Dr Dominique Lossignol, est évidemment qu'entre le moment où l'on pose la question et où un consensus est trouvé, la situation a pu évoluer, ce qui fait que l'avis n'est plus tout à fait en adéquation avec la réalité. Heureusement, on peut aussi anticiper ! Le clonage humain est un bel exemple, car dans les faits, personne n'a encore réussi à cloner un homme, même s'il y a déjà eu des effets d'annonce. Un autre exemple plus proche concerne l'euthanasie chez les mineurs ou les personnes dites 'incapables', même si le problème se pose aujourd'hui, on peut encore réfléchir en évitant de prendre une décision dans l'urgence. Ce serait une erreur de réaliser un 'copier-coller' de ce qui a été fait chez l'adulte pour un enfant, car les conceptions de vie et de mort sont totalement différentes. En revanche, et dans un tout autre domaine, il faut reconnaître que parfois les solutions techniques surviennent trop rapidement avant que la réflexion ait pu avoir lieu. Les OGM sont un bel exemple. On nous a mis devant un fait accompli avant que l'on ait pu se demander si on avait vraiment

**« En toile de fond, nous devons répondre à la question essentielle de savoir si nous devons réaliser tout ce que nous sommes techniquement en mesure de faire ! Ce n'est pas sûr et le débat se posera constamment »**

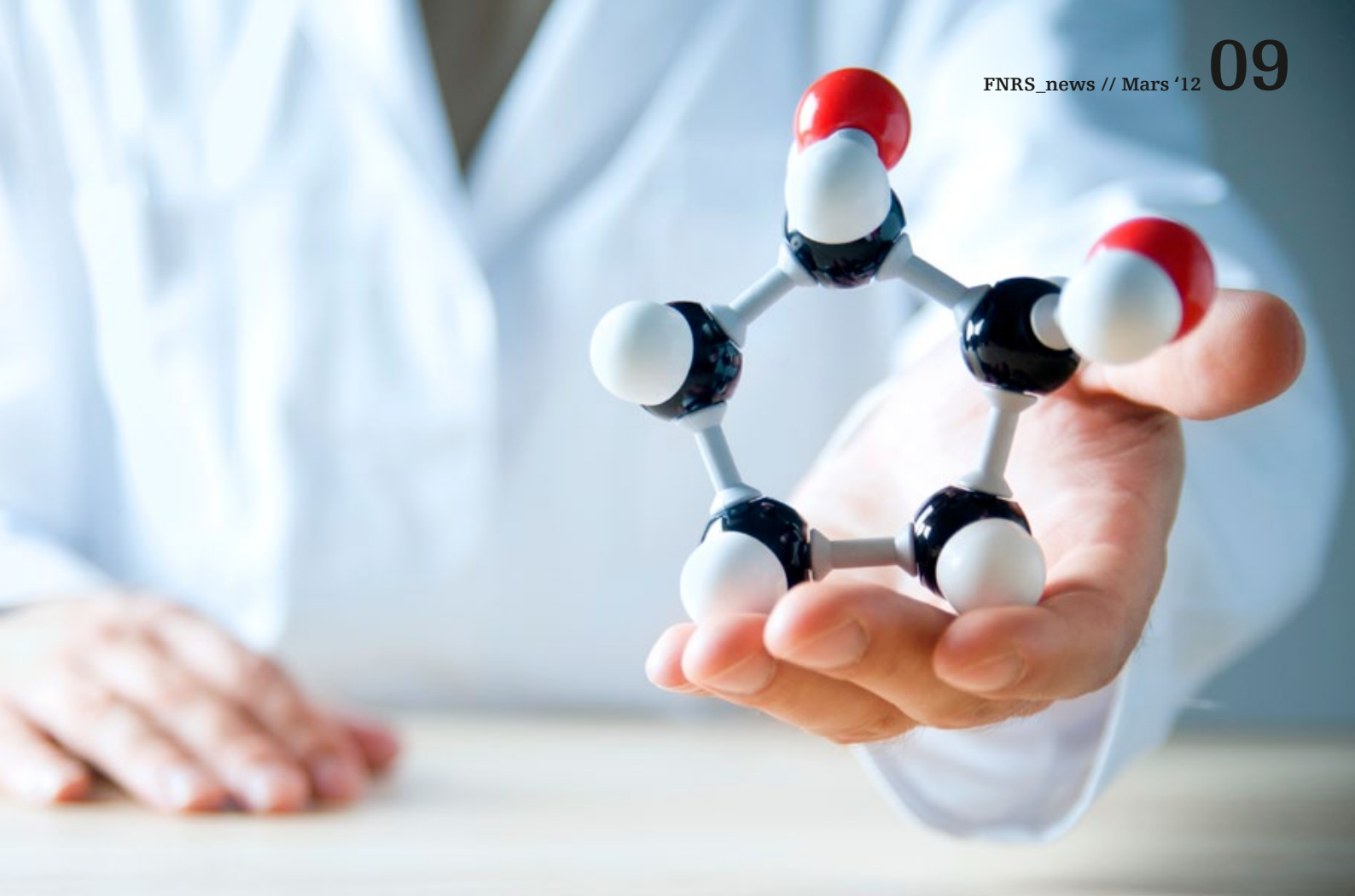
besoin d'OGM, dans quelles conditions, pour qui et pour quoi faire. » On pourrait d'ailleurs penser que puisque le débat n'a pas pu avoir lieu avant, il a lieu maintenant avec les débordements que l'on connaît.

**Ethique de la santé et santé de l'éthique**

« Quand j'en étais membre, le comité ne s'occupait que de bioéthique, mais on peut penser qu'à l'avenir toute question de société devrait pouvoir passer par une discussion éthique. En toile de fond, nous devons répondre à la question essentielle de savoir si nous devons réaliser tout ce que nous sommes techniquement en mesure de faire ! Ce n'est pas sûr et le débat se posera constamment », explique Marc Jacquemain. « Par ailleurs, je pense aussi que nous ne pouvons pas tout anticiper. Même s'il existait un débat autour du nucléaire, aujourd'hui celui-ci semble quasiment clos au moins pour deux grandes puissances économiques, l'Allemagne et le Japon, qui se tournent vers d'autres sources d'énergie. Or cela est arrivé après l'accident de Fukushima. Il est intéressant de noter d'ailleurs que depuis les lobbies nucléaires en Belgique mènent une large campagne, déguisée en forum de discussion... »



**« la poursuite des ateliers éthiques s'est avérée une nécessité pour beaucoup de participants. »**



L'idée du Comité national de Bioéthique n'est donc pas d'offrir des recettes toutes faites pour un cas particulier ni de se substituer aux médecins en colloque singulier avec son patient et/ou la famille de celui-ci. L'éthique en tant que telle doit réinterroger nos pratiques. Cela suppose donc que l'on remette en question régulièrement celles-ci et les lois qui les régissent. Or, ce que l'on constate parfois, c'est que les comités d'éthique prennent le texte de loi comme point de départ à leur réflexion alors que, par essence, cette réflexion doit primer. « Il n'y a pas de raison, précise Guy Lebeer, que l'on ne remette pas en cause le caractère éthique d'une loi. Le danger vient du fait que l'éthique se standardise par rapport à la loi et où le rôle du comité d'éthique se limite à vérifier si les préceptes légaux sont bien respectés. Un autre souci qui me semble important est qu'aujourd'hui les comités d'éthique hospitaliers locaux ne sont plus légalement tenus de répondre à la demande d'un médecin demandant une aide ponctuelle pour un cas particulier. » Le développement de groupes locaux officieux est donc de plus en plus prisé comme le montrent les initiatives de Cécile Bolly en la matière. A partir d'une initiative de la Société Scientifique de Médecine Générale (SSMG), qui avait créé une formation

en médecine palliative pour les médecins généralistes<sup>(4)</sup>, la poursuite des ateliers éthiques s'est avérée une nécessité pour beaucoup de participants. C'est ainsi qu'est né le projet GIRAFE : Groupe Interdisciplinaire de Réflexion, d'Aide à la décision et de Formation en Ethique clinique. Il s'agit d'un véritable travail de recherche à partir de l'analyse de situations vécues. Après 11 ans d'existence, les réunions trimestrielles se tiennent toujours à Libramont, mais aussi dans d'autres villes de la Région wallonne ! « Ce sont les soignants qui viennent présenter un cas difficile ou bien un médecin de la région ayant entendu parler de notre existence et qui demande une aide. Les réunions se passent en 4 temps : 1) l'écoute du récit (écrit au départ), 2) l'accueil et le partage des émotions et des jugements spontanés, 3) la prise de distance par rapport au cas et 4) le partage du changement. Les temps 1 et 3 sont orientés vers le patient ; les temps 2 et 4 vers le soignant. Cette démarche vise à mettre en œuvre une éthique de la discussion et non une éthique de la conviction », explique le Dr Cécile Bolly. D'ailleurs, cette démarche n'offre pas de solution toute faite, mais chacun est invité à imaginer 3 scénarios possibles afin d'éviter l'écueil d'un choix ne comprenant que deux composantes.



### (3) Jürgen Habermas

Philosophe allemand (1929), théoricien des sciences sociales. Il est un des penseurs de l'éthique de la discussion à partir des théories développées par Emmanuel Kant. Pour Habermas, la validité morale ne peut être atteinte que dans un dialogue, une discussion où l'intérêt personnel est exclus. Pour Kant, cette évaluation peut être obtenue grâce à une réflexion en soi-même. J. Habermas ouvre donc la voie à la discussion et non au monologue...



Quand la démarche éthique est développée avec l'attention attirée sur ce que vit chaque acteur, elle contribue à un mieux-être et constitue peut-être un moyen de lutter contre le burn-out des médecins dont on parle tant

### Aide pour tous !

A côté de cet outil, le Dr Cécile Bolly et plusieurs membres de son équipe se sont aperçus que la demande de collègues soignants de mieux appréhender l'éthique était très forte. C'est ainsi que pendant quelques mois, ils ont créé un deuxième outil servant plutôt d'aide-mémoire au questionnement éthique. Au centre de cette grille, on retrouve le patient avec des questions comme « Que sais-je de ses difficultés actuelles ? », « Ce qu'elle/il désire, ce qu'il refuse, ce qu'il exprime d'autre ? », « Par quels mots puis-je exprimer ses valeurs ? ». « Il est très important de pouvoir réexprimer le désir réel du patient afin de ne pas transférer ses problèmes dans le vécu de l'intervenant, autrement dit que ce dernier ne prenne pas la décision à la place du patient. Souvent, celui-ci demande « Que feriez-vous à ma place ? », la seule réponse honnête est de dire que l'on n'est pas à sa place ! Lacan disait « Si vous vous mettez à la place de l'autre, où voulez-vous qu'il se mette ? », explique la généraliste de Libramont. Cela ne signifie pas que l'intervenant doit oblitérer son vécu, mais

au contraire qu'il doit se poser la question « Quels sont les éléments de mon histoire, de mon expérience qui m'influencent ici ? ». » et qu'après l'accueil de son propre vécu, il doit entamer une analyse centrée sur la situation du patient et non pas sur ses propres émotions.

Ce « guide d'apprentissage du Raisonnement Éthique en situation difficile » a été testé auprès de nombreux praticiens partout dans la partie francophone du pays pendant plus d'un an et s'est même exporté outre-Atlantique, puisqu'il est à présent utilisé au Canada. « Il n'est bien sûr pas question de répondre à toutes les questions point par point pour chaque cas, mais de se demander quelles sont les questions qui devraient trouver réponse(s) dans un cas particulier. Cela permet très rapidement de se rendre compte où cela vaut la peine de s'investir, car la question n'a pas été posée ou n'a pas obtenu de réponse complète. Cela permet aussi à chacun des intervenants auprès du patient de s'exprimer : du médecin à l'aide-soignante (NLR) : à laquelle on accorde peu souvent un droit de parole ou d'avis. Bien entendu, on peut l'utiliser seul, mais aussi

en groupe pluridisciplinaire. ». Plus simple encore, pour ceux que le guide d'apprentissage rebuterait, Cécile Bolly a créé, principalement pour ses étudiants, un organigramme avec 6 angles de vue : philosophique (valeurs en jeu), par exemple. « Tous les soignants vous diront qu'ils sont pour la dignité, mais que signifie ce mot pour eux ? C'est la vraie question ! » Un autre angle de vue est celui de la régulation mettant en jeu la déontologie et le droit : par exemple la loi relative au droit du patient. Un troisième axe concerne les enjeux socioculturels et économiques. C'est ici que le travail sociologique prend toute son importance. Les aspects socio-économiques sont importants, mais cette question ne doit pas être la première, mais elle peut entrer en ligne de compte. L'éthique clinique est avant tout individuelle alors que l'économie de la santé s'adresse à une population dans son ensemble. » Les connaissances scientifiques, le contexte relationnel et le vécu personnel de tous les acteurs constituent les trois derniers axes. « Il s'agit d'un outil que j'utilise beaucoup avec les étudiants auxquels je donne cours afin de struc-

turer leurs pensées, mais il pourrait être utilisé par d'autres. » On peut se demander si c'est finalement bien utile, si cela « sert » à quelque chose... La réponse vient d'une étude parue il y a peu sous la plume de Cécile Bolly qui a évalué les ateliers d'aide à la décision éthique. « Il est intéressant de noter que les participants estiment que la démarche éthique leur permet de se sentir mieux dans leur travail. Donc quand la démarche éthique est développée avec l'attention attirée sur ce que vit chaque acteur, elle contribue à un mieux-être et constitue peut-être un moyen de lutter contre le burn-out des médecins dont on parle tant... »

### De l'éthique en recherche ...

La médecine est dominée aujourd'hui par l'Evidence Based Medicine (EBM), traduit fréquemment par « Médecine par les preuves ». Cela signifie qu'un traitement ne pourra être entrepris que s'il a fait la preuve de son efficacité dans plusieurs études cliniques bien conduites, c'est-à-dire comparant l'efficacité de la nouvelle molécule par rapport à un autre traite-

« Il est très important de pouvoir réexprimer le désir réel du patient afin de ne pas transférer ses problèmes dans le vécu de l'intervenant, autrement dit que ce dernier ne prenne pas la décision à la place du patient. »



ment réputé efficace dans des groupes de patients comparables. Cela implique donc que ces patients soient inclus dans des études régies par une éthique. Il existe donc aussi une « éthique de la recherche ». Par rapport à d'autres éthiques, celle-ci est bien formatée référant à plusieurs comités d'éthique qui ont donné un avis favorable. Il est intéressant de noter que cette éthique est apparue après que furent révélées les conditions d'expérimentations médicales sur l'homme jusqu'au début des années '60. « Deux grands principes régissent ces études. D'une part, le patient doit avoir donné son consentement libre et éclairé, c'est-à-dire sans avoir subi de contraintes psychologiques, économiques ou autres et d'avoir été complètement informé sur l'objet de la recherche clinique et des avantages qu'il peut en retirer ainsi que des risques qu'il encourt. D'autre part, l'étude clinique doit apporter un surcroît de connaissances scientifiques. » Pour Guy Lebeer, ces obligations sont légalement remplies dans tous les cas. Cependant, dans la pratique, on peut se poser la question de savoir si un patient donné peut se sentir

libre de participer ou non à une étude donnée alors qu'il s'agit souvent de son seul espoir à accéder à un traitement pas encore disponible chez nous. L'intégration d'une personne dans une étude clinique apparaît d'ailleurs de plus en plus souvent comme une « option thérapeutique » envisagée par les équipes chargées de la prise en charge. « La liberté du consentement du patient est, dans ce débat, une notion fondamentale, car on ne sait pas ce qui pousse le patient à accepter, ce que sont ses motivations profondes. Dans les études de phase 1, l'objectif est d'évaluer la toxicité d'un médicament et non de déterminer son efficacité curative ou thérapeutique. Au niveau du principe de la justice, on sent bien qu'on est un tant soit peu « limitée », 'borderline', car c'est le patient qui donne son accord pour participer à un processus dont il ne tirera probablement aucun bénéfice. Par ailleurs, pour les phases suivantes des études, les critères sont devenus tellement contraignants que cela limite fortement le nombre de patients pouvant y participer », explique Dominique Lossignol. « C'est arrivé à un point tel que les

patients voulant y participer ont davantage à présenter maladie ou la complication que l'on veut soigner, mais à être le moins malades possible, être le plus en adéquation possible avec les critères d'inclusion qui évacuent les cas difficiles. Ce faisant, on élimine une grande proportion de cas. Toutefois, et c'est là où la dimension éthique prend son sens, on peut préférer offrir à une personne un traitement non encore disponible ou qu'elle ne pourrait pas payer, comme des traitements antisida en Afrique ou, chez nous, de nouvelles molécules antitumorales ou de nouveaux antidouleurs, plutôt que de ne rien faire. » Cela pose alors la question fondamentale de la finalité poursuivie et des moyens à mettre en œuvre.

### A la recherche de l'éthique...

Un autre thème important concerne non plus l'éthique de la recherche, mais la recherche en éthique. Un des sujets difficiles abordés actuellement est de savoir si une institution peut invoquer une clause de conscience pour ne pas réaliser un acte médical. La clause de conscience est un droit habituellement réservé à des personnes afin de leur permettre de ne pas poser un acte qui irait à l'encontre de leur propre conscience. Si du point de vue personnel, cela permet à un individu donné d'exercer son libre arbitre, placé au niveau d'une institution de soins, ce droit pourrait amener à contrario à une diminution de la liberté thérapeutique des médecins et pourrait placer le patient dans une situation difficile, mais il pourrait aussi en ressortir des bonnes idées. Il est donc intéressant que les philosophes puissent appréhender une question à partir de différents points de vue doctrinaires. « Il est donc possible à partir de différents courants de pensée de poser un regard, sous différents angles, sur un problème neuf qui est posé. Avant on faisait de la philosophie morale ; aujourd'hui, on préfère parler d'éthique appliquée. D'ailleurs, on peut remarquer, pour citer un de mes maîtres, qu'on ne parle pas de « biomorale », mais de bioéthique. Cela montre bien qu'on s'éloigne de bien et de mal », précise Dominique Lossignol. En effet, on se rapproche plus alors d'une notion de justice par rapport à une décision pour un sujet donné.

« La légalisation de l'usage des drogues, par exemple, est un bon sujet qui n'est pas encore assez ancré dans notre société, mais cela viendra. En effet, la guerre menée par les USA et le Mexique contre le trafic de drogues est un échec ! Certaines personnes pensent que si la lutte est impossible à réaliser sans mettre un pays à feu et à sang, peut-être vaudrait-il mieux réguler le marché par des lois. Cela augmenterait probablement le nombre de victimes chez les consommateurs, mais réduirait la

criminalité. La question est de savoir si c'est acceptable pour une société... », explique Marc Jacquemain. C'est évidemment un sujet qui concerne une grande partie de la planète, mais il est interpellant de constater que des instances à l'ONU sont en train de discuter de ce sujet. Ce type de réflexion doit certainement se dérouler dans des salles feutrées entre spécialistes, mais aussi au sein de forum au sens latin, c'est-à-dire une place ouverte pour la discussion entre tous les citoyens.

C'est ainsi que l'éthique permet aussi à toute personne impliquée dans le processus de réflexion de mieux appréhender la décision finale. « Ce n'est possible que si l'équipe pluridisciplinaire fonctionne en utilisant l'éthique de la discussion, permettant à chacun de raisonner sur un problème. Même si la décision semble être prise en équipe malheureusement elle émane finalement d'une personne, qui se trouve être le chef de service... », constate Dominique Lossignol, mais ce n'est heureusement qu'exceptionnellement le cas. « Ainsi, même si la décision pour un patient est prise par une ou deux personnes qui sont des médecins, si l'équipe qui les entoure comprend au nom de quelle valeur, ils prennent cette décision, celle-ci est plus simple à accepter. L'idée est donc de garder le questionnement ouvert et de rester attentif », conclut le Dr Cécile Bolly. Pour le Dr Dominique Lossignol, « la réflexion éthique demande de dépasser les courants de pensée dominants dans notre société en mobilisant les différents concepts que l'on peut mettre en présence. Grâce à cela, on pourra débattre d'un sujet sans imposer des valeurs morales dogmatiques et péremptoires. » « Toutefois, précise Marc Jacquemain, il n'y a aucune autonomie de l'éthique par rapport aux choix sociétaux, politiques. Il y a toujours un moment d'indétermination qui est le choix de nos priorités sociétales. » L'éthique en soi n'est donc pas très éloignée de la recherche fondamentale puisqu'elle tâche de résoudre, de manière originale et juste, des questions nouvelles et de découvrir de nouvelles pistes de réflexion.

Pierre Dewaele

(4) projet RAMPE : Réseau d'Aide en Médecine Palliative Extramuros



Cécile Bolly  
Faculté de Médecine, UCL  
Cecile.bolly@duclouvain.be

Guy Lebeer  
METICES, ULB  
glebeer@ulb.ac.be

Marc Jacquemain  
Institut des sciences humaines et sociales  
Marc.Jacquemain@ulg.ac.be



600 tumeurs  
étudiées dont  
70 à 80% ont  
des traces  
d'HPV

**« Ma volonté de faire de la recherche tient là son point de départ : essayer de ne pas opérer ces gens en trouvant de nouvelles chimiothérapies ciblées qui aient moins d'effets secondaires. »**

## Sven Saussez

**« Opérer me donne le sentiment d'être utile »**

**Sven Saussez est spécialisé en cancers ORL. Professeur d'anatomie et chercheur à l'UMONS ainsi que chirurgien au CHU Saint-Pierre à Bruxelles : deux villes, trois activités, une multiplicité difficile à agencer, mais riche en enseignement pour ce passionné.**

Né à Jemappes en 1969, c'est à Mons que Sven Saussez entame ses études de médecine. C'est là qu'il rencontre Emile Godaux, professeur de neuroanatomie qui s'avérera déterminant pour ses choix de carrière. Alors qu'habituellement l'anatomie s'étudie en deux dimensions avec de nombreux schémas, Sven Saussez se rappelle avec admiration la manière qu'avait le professeur de bouger en tous sens pour traduire ces dessins en trois dimensions à l'aide de gestes et autres mimes. « C'est Emile Godaux qui m'a donné envie d'enseigner », confie-t-il.

Pour son doctorat en médecine, Sven Saussez se rend à l'Université Libre de Bruxelles. « A la fin du doctorat (en 1994, ndr), on pouvait faire six mois de recherche. Moi, je voulais les faire à Mons avec Godaux. Ce n'était a priori pas un choix facile à imposer,

mais j'ai obtenu de pouvoir le faire. Ce fut un stage merveilleux qui m'a donné envie de faire de la recherche. Emile Godaux a été un mentor pour moi », raconte-t-il.

Sven Saussez décide ensuite de se spécialiser en chirurgie cervico-faciale et Oto-Rhino Laryngologie à l'ULB jusqu'en 1999. « L'ORL est divisée en différents champs : les oreilles, le nez et la chirurgie cervico-faciale. Cette dernière traite les tumeurs bénignes et malignes ainsi que tout le volet des cancers ORL, c'est-à-dire toute la région allant du sternum au cerveau », précise le Prof. Saussez. Cette orientation intéressait le jeune diplômé d'alors parce que « ce sont des maladies graves pour lesquelles le taux de guérison est seulement de 50%. On se sent donc utile en tant que médecin ». Sven Saussez complète sa spécialisation par un résidanat de deux ans au CHU Saint-Pierre

à Bruxelles où il fera essentiellement de la chirurgie cervico-faciale. Ensuite, en 2001, il décroche un poste à mi-temps pour enseigner l'anatomie à Mons. Cela lui permet de continuer la clinique en parallèle. Dans le même temps, il travaille sur une thèse afin de pouvoir être nommé et débiter (en 2008) son propre laboratoire.

### Les cancers ORL en Belgique

Si au niveau mondial, les cancers ORL occupent la sixième place en termes de fréquence, en Belgique, ils sont au quatrième rang. « L'incidence des cancers ORL est élevée en Belgique et particulièrement en Wallonie ainsi que dans la zone du Pas-de-Calais. Cela est dû au fait que ce sont des bassins industrialisés dans lesquels vivent des gens de milieux plus pauvres, parmi lesquels on observe une consommation de tabac et d'alcool cumulée, élevée et souvent précoce. Ces gens ont aussi pu être exposés à des agents chimiques dans les industries. Enfin, tout cela est souvent combiné à une mauvaise alimentation », explique le Prof. Saussez. « La chirurgie reste le premier traitement curatif dans la grande majorité des cancers solides. Or, si la chirurgie est toujours mutilante, elle l'est particulièrement en ce qui concerne les cancers ORL puisqu'elle touche des zones visibles. Il y a

une mutilation esthétique, mais aussi fonctionnelle », poursuit-il. Et de citer l'exemple de la trachéotomie suite à laquelle le patient respire directement par la trachée, sa parole est modifiée, ... « C'est très difficile à accepter tant sur le plan esthétique que social. Ma volonté de faire de la recherche tient là son point de départ : essayer de ne pas opérer ces gens en trouvant de nouvelles chimiothérapies ciblées qui aient moins d'effets secondaires », déclare-t-il.

### Adapter les traitements

Depuis une quinzaine d'années, de nouveaux traitements apparaissent, « ciblant des protéines clés et remplaçant les drogues antimitotiques (qui empêchent la prolifération des cellules cancéreuses, mais qui empêchent aussi le renouvellement de cellules saines comme celles qui permettent la pousse des cheveux par exemple) », précise le chercheur. Les chercheurs doivent donc comprendre quelles sont les protéines et cellules clés. Des questionnements qui sont au centre des travaux du laboratoire de Sven Saussez, concentrés autour de deux grands thèmes de recherche. Le premier vise à trouver des biomarqueurs dans les cancers ORL et à essayer de prédire la réponse au traitement. « Si on prend 100 personnes présentant une même tumeur, à un stade débutant, on

observe que 85% d'entre elles guérissent tandis que 15% récidivent. Cela est dû au fait que leur tumeur est plus agressive alors qu'elle paraît tout à fait identique aux autres (même taille et même aspect microscopique). Un traitement différent doit donc être appliqué », note le chercheur.

### HPV et cancers ORL

Le rôle des infections HPV (papillomavirus humain) dans les infections ORL est le second thème de recherche. « Il existe plus de 120 types différents de HPV mais seul un petit nombre d'entre eux cause des cancers. Les plus connus étant les HPV 16 et 18 », note le Dr Saussez. D'autres sont bénins, comme les verrues qu'on développe lorsqu'on est enfant par exemple. « S'il est admis que l'HPV est à la base du cancer du col de l'utérus (dans presque 100% des cas), il est de plus en plus admis qu'il puisse être impliqué dans la genèse d'autres cancers tels que celui du pénis, de l'anus, mais aussi des cancers ORL », déclare Sven Saussez. Avec son équipe, il a étudié 600 tumeurs : « Il en résulte que dans 70 à 80% des tumeurs, nous retrouvons des traces d'HPV. Alors que 80% des études menées sur le sujet montraient que la présence d'HPV était associée à un bon pronostic, nous, nous observons qu'elle est liée à un mauvais pronostic. A présent, nous voulons en comprendre la raison. Nous étudions donc l'HPV en tant que marqueur grâce à des études protéomiques (en collaboration avec le Professeur Watiez de l'UMONS) afin de savoir quelles sont les protéines surexprimées dans les « tumeurs positives » et celles qui le sont dans les tumeurs négatives », explique le chercheur.

Par ailleurs, en collaboration avec le Professeur Marc Arbyn, de l'Institut scientifique de la santé publique, le laboratoire du Dr Saussez entend mener une étude épidémiologique sur 2000 patients via un frottis buccal pratiqué chez le dentiste ou l'ORL. « Cette étude viserait 100 personnes dans chaque tranche d'âge afin d'évaluer l'incidence de l'infection buccale au HPV et de comprendre pourquoi certaines personnes ont un HPV dont elles vont guérir alors que d'autres vont présenter une infection persistante », s'interroge Sven Saussez.

### Cellules souches et cancers ORL

Enfin, une troisième étude est menée au sein du laboratoire montois ; en collaboration cette fois avec Cédric Blanpain, chercheur à l'ULB. Les deux chercheurs ont obtenu un financement du Télévie pour étudier le rôle des cellules souches dans les cancers ORL. « On dénombre probablement 5 à 10% de cellules souches cancéreuses parmi les autres cellules. Celles-ci sont responsables des récidives parce qu'elles sont plus résistantes aux traitements. Le but du projet est d'isoler ces cellules cancéreuses et de les extraire. Nous avons déjà obtenu des résultats préliminaires puisque nous avons isolé une protéine d'intérêt qui semble surexprimée dans les cellules souches des tumeurs ORL », s'enthousiasme Sven Saussez.

### Mieux communiquer pour mieux traiter

Combiner une carrière d'enseignant, de chercheur et de clinicien est essentiel pour Sven Saussez même si c'est loin d'être évident. « Parfois on a la sensation que si on ne faisait qu'une seule chose, on serait meilleur, mais les différents domaines s'enrichissent les uns les autres. Ainsi, les études de médecine sont de plus en plus professionnalisantes donc pour être un bon enseignant, il faut soigner des patients et avoir accès à des tumeurs pour mener des études cliniques. De même, l'annonce d'un cancer est un traumatisme colossal puisqu'elle place la personne en face d'une mort imminente possible. Il faut donc lui expliquer la maladie, le traitement... et je pense qu'on le fait mieux quand on est enseignant. Le fait d'être père aussi (Sven Saussez et son épouse ont un petit garçon de 8 ans, NDLR) fait que j'aborde mieux à présent les enfants que je vois en consultation. Je pense que lorsque la communication est meilleure, le traitement est meilleur lui aussi », observe le Dr Saussez.

La chirurgie, il la pratique un jour par semaine au CHU Saint-Pierre. Il s'agit d'« une chirurgie difficile (au niveau de la dissection) et anatomique. C'est une chirurgie longue aussi puisqu'une opération peut durer 10 à 12 heures », précise le Dr Saussez. Arriver à aider une personne malgré ces difficultés, c'est ce « challenge » qui le motive et qui donne sens à son métier. « Opérer me donne le sentiment d'être utile. C'est pourquoi je ne voudrais jamais arrêter la chirurgie. Le sentiment d'avoir aidé quelqu'un et peut-être de l'avoir sauvé apporte beaucoup... et la reconnaissance des gens après », conclut-il.

### « SANS LE TÉLÉVIE, ON N'EXISTERAIT PAS »

Sven Saussez participe au Télévie de deux manières. D'une part, il est membre de la commission scientifique qui évalue les projets soumis au FNRS et subventionnés par le Télévie. D'autre part, plusieurs fois par an, il se rend à des événements organisés par le Télévie pour expliquer au public en quoi il est important de contribuer à l'opération. Pour le chercheur, le Télévie permet d'informer les gens et cela est capital : « Faire passer des messages de prévention sauve des vies », souligne-t-il en expliquant par exemple que si tout le monde connaît les méfaits du tabac sur la santé, beaucoup de personnes ignorent encore l'importance d'une alimentation de qualité pour prévenir les maladies.

Pour Sven Saussez, « en tant que citoyen lambda », le Télévie est « une organisation extraordinaire », parce qu'elle permet de réunir des fonds et qu'elle « fédère des gens, dans une démarche désintéressée (du point de vue financier, NDLR) ». Selon lui, cet « élan de solidarité est un message d'optimisme » dans une société marquée par l'individualisme. « Au niveau professionnel, sans le Télévie, on n'existerait pas. Tout simplement », estime Sven Saussez. Au sein de son laboratoire, trois personnes sont ainsi financées par le Télévie.



Prof. Sven Saussez, UMONS



Sven Saussez,  
Anatomie & Biologie cellulaire,  
UMONS  
sven.saussez@umonts.ac.be



**15 avril 2012**  
rallye

**21 avril 2012**  
soirée de clôture



# Repousser les frontières de la connaissance

Durant ces dernières années, la recherche fondamentale contre le cancer a connu des avancées considérables. La recherche fondamentale a pour principal objectif de comprendre « pourquoi » et « comment » et chaque nouveau résultat apporte son nouveau lot de « pourquoi » et « comment ». La recherche fondamentale est source de concepts révolutionnaires et de nouveaux outils. Une notion que les bénévoles et les donateurs du Télévie ont bien comprise. En 24 ans, grâce à eux, c'est près de 117 000 000 d'euros récoltés soit près de 1600 chercheurs et 1600 projets financés. Sans cette manne précieuse, fruit du dévouement et de la générosité humaine, la recherche fondamentale contre le cancer en FWB se verrait contrainte et forcée d'arrêter la moitié de ses activités. Heureusement c'est un choix que n'ont pas du faire les chercheurs dont les travaux, financés en grande partie par le Télévie, sont illustrés ci-après.

# Énigmatiques cellules sous haute surveillance

**0,01%**

des cellules tumorales  
circulantes vont créer un  
foyer secondaire  
(métastase)

**Sans doute à l'origine des métastases, les cellules tumorales circulantes font l'objet d'un vaste programme de recherche dans le cancer pulmonaire non à petites cellules. Pour les initiateurs du projet (le GIGA-Cancer de l'ULg et le CHU de Liège), l'objectif poursuivi est à la fois diagnostique et thérapeutique.**

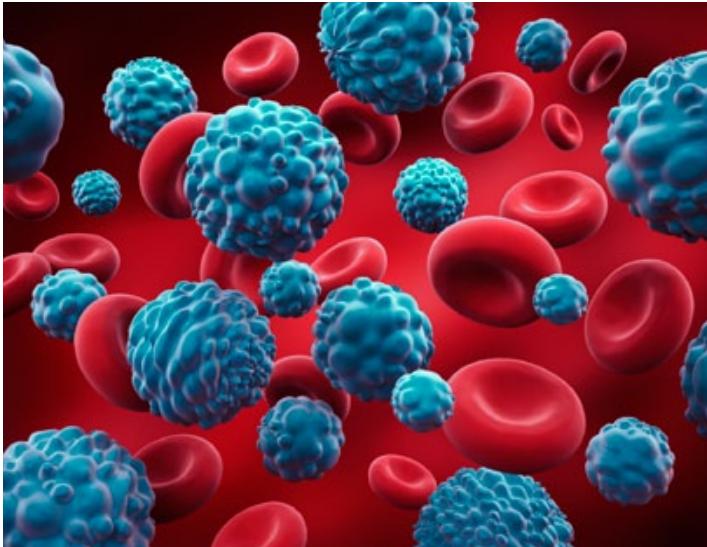
Cellules cancéreuses « en transit » dans les vaisseaux sanguins ou lymphatiques, les cellules tumorales circulantes (CTCs) sont considérées comme les précurseurs des métastases. Aussi, dans une perspective diagnostique, mais également dans le but de trouver de nouvelles thérapies, est-il essentiel de parvenir à les détecter, les isoler et les caractériser.

Lorsqu'elles quittent la tumeur primitive pour aller s'implanter dans l'organe où elles vont créer un foyer secondaire (métastase), les CTCs sont soumises à un véritable parcours du combattant. Un pourcentage infime d'entre elles (0,01%) survit au « voyage ». « Quand on les isole et qu'on essaie de les cultiver, on s'aper-

çoit de leur extrême fragilité, tant elles ont été mises à rude épreuve », rapporte le professeur Luc Willems Directeur de Recherches FRS-FNRS exerçant ses fonctions au sein de Gembloux Agro-Biotech et du GIGA-Cancer de l'Université de Liège (ULg).

## Évaluation du risque

Des études menées dans les cancers du sein, de la prostate et du côlon ont démontré l'existence d'un parallélisme entre les variations du nombre de cellules tumorales circulantes détectées et l'évolution clinique des patients. La capacité des CTCs à prédire le devenir de ces derniers en termes de survie sans rechute



**« Une diminution drastique ou une disparition des CTCs (dans les limites de la précision des techniques disponibles) pourrait laisser penser que la résection chirurgicale est la bonne solution. »**

Prof. Philippe Coucke, ULg



et de survie globale a donc été évaluée dans ces cancers. De ces recherches, il ressort entre autres que les taux sanguins de CTCs permettant d'apprécier le risque d'engagement de la maladie dans un processus métastatique varient selon le type de tumeur. D'autres travaux sont en cours dans le cadre du mélanome malin.

Les services de pneumo-oncologie (docteur Lionel Bosquée) et de radiothérapie (professeur Philippe Coucke) du CHU de Liège ont initié récemment, avec l'équipe du professeur Luc Willems, un programme de recherche translationnelle centré sur les cellules tumorales circulantes dans le cancer du poumon « non à petites cellules » (NSCLC) - voir encadré. Ces travaux sont subsidiés principalement par la Fondation contre le Cancer, l'ULg, le FNRS et le Télévie.

#### **Un étonnant taux de survie**

Les stades 3A et 3B du NSCLC sont des stades localement avancés non métastatiques, avec extension ganglionnaire mé-

diastinale<sup>(1)</sup> respectivement du côté de la tumeur ou du côté opposé. Avec le protocole thérapeutique appliqué par l'équipe du docteur Bosquée, les statistiques de survie à 5 ans sont très supérieures à celles publiées par l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). Comment expliquer une telle plus-value ? Peut-être l'étude des cellules tumorales circulantes livrera-t-elle, à ce sujet, des éléments de réponse décisifs.

Le fondement du traitement du NSCLC localement avancé est la chimiothérapie à base de cisplatine, associé à de la radiothérapie. Dans les années 1990, le protocole le plus actif faisait appel à un triplet : cisplatine, vindesine et mitomycine. Il apparut très vite que cette dernière molécule était peu compatible avec la radiothérapie. « Rapidement, nous lui avons substitué de l'ifosfamide, anticancéreux tombé quasi en désuétude, mais dont l'efficacité a été largement démontrée », rapporte Lionel Bosquée. Dans l'esprit des oncologues liégeois, la polychimiothérapie ainsi conçue, associée à la radiothérapie, a pour but d'induire, au niveau local, une régression de la maladie (spécialement à l'échelon ganglionnaire médiastinal) et de contrôler, à un niveau périphérique, les micrométastases occultes, lesquelles résulteraient de la dissémination des CTCs.

#### **Zone de flou**

En cas de réponse suffisante au traitement, le patient est susceptible d'entrer dans un processus de résection chirurgicale pour autant qu'il puisse tolérer la réduction de sa capacité respiratoire. « Le problème est que les examens standard, c'est-à-dire la tomodensitométrie thora-

**« Lorsqu'elles quittent la tumeur primitive, les CTCs sont soumises à un véritable parcours du combattant. Un pourcentage infime d'entre elles (0,01%) survit au 'voyage'. »**



Prof. Luc Willems, ULg



Prof. Lionel Bosquée, ULg

cique, voire la médiastinoscopie, sont peu précis pour prédire l'efficacité opératoire chez les patients candidats à la chirurgie, souligne encore le docteur Bosquée. Il y a en effet un hiatus entre les données fournies par l'imagerie et l'évolution tissulaire.»

Une des principales hypothèses sous-tendant les travaux entrepris est que l'analyse de la variation du nombre de CTCs au cours de l'induction thérapeutique devrait permettre de s'extraire de la zone de flou actuelle, de mieux reconnaître les patients opérables. Selon le responsable du service de pneumo-oncologie du CHU de Liège, une diminution drastique ou une disparition des CTCs (dans les limites de la précision des techniques disponibles) pourrait laisser penser que la résection chirurgicale est la bonne solution. « Par contre, si nous découvrons, chez un patient, qu'il persiste une quantité significative de CTCs, et ce malgré des clichés « rassurants », notre hypothèse de travail est que nous serions conduits à renoncer à opérer », précise-t-il.

#### **PILE ET FACE**

On distingue deux grands types de cancer du poumon. Le premier, dit à petites cellules, est le plus virulent. On le rencontre dans environ 20% des cas. Quant au second, qualifié de cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC), il se développe plus lentement et se traite mieux, bien qu'il soit porteur d'une très lourde mortalité.

## « Il sera très utile de déterminer les concordances et les discordances entre le matériel génétique des cellules tumorales circulantes et celui des cellules de la tumeur primitive »

### CTCs et CyberKnife®

D'autres questions qui intéressent directement les cliniciens demeurent en suspens. Par exemple, le nombre de CTCs peut-il prédire la réponse tumorale locale et le potentiel métastatique de la tumeur primitive au terme d'un traitement des stades précoces du NSCLC au moyen d'une radiothérapie stéréotaxique de type CyberKnife®, technique qui se caractérise par sa précision millimétrique pour des cibles en mouvement telles que les tumeurs pulmonaires ? On observe en effet que la prise en charge de cancers pulmonaires de stade précoce, non métastatiques, par une telle radiothérapie permet d'obtenir des résultats équivalents à ceux de la chirurgie en termes de contrôle local de la tumeur et de taux de survie.

Les cliniciens voudraient pouvoir disposer de marqueurs prédictifs - le taux de CTCs pourrait en être un - afin de détecter les patients à haut risque de récurrence, locale ou à distance, après un traitement par CyberKnife®. Seuls ceux-ci seraient éligibles pour des doses supplémentaires d'irradiation ou pour une chimiothérapie adjuvante.

### Profil de sensibilité

Le programme de recherche réunissant les équipes de Luc Willems, Lionel Bosquée et Philippe Coucke comprendra encore d'autres aspects. Ainsi, sera étudiée la possibilité de mettre les CTCs en culture malgré leur extrême fragilité.

Un élément clé sera la recherche de mutations dans les CTCs et la détermination

de leur profil de sensibilité à la chimiothérapie et à la radiothérapie. Dans ce contexte, on se demandera notamment si les traitements déployés pour l'heure contre le NSCLC agissent également sur les CTCs. « Par conséquent, il sera très utile de déterminer les concordances et les discordances entre le matériel génétique des cellules tumorales circulantes et celui des cellules de la tumeur primitive », conclut le docteur Bosquée.

**Philippe LAMBERT**

(1) Région médiane du thorax, le médiastin est compris entre les deux poumons, latéralement, le rachis dorsal, en arrière, et le sternum, en avant.

## UNE DÉFI TECHNIQUE



Pour isoler et compter les CTCs dans le cancer pulmonaire non à petites cellules, les chercheurs liégeois utiliseront l'appareillage CellSearch®, acquis grâce à des fonds FEDER. Il s'appuie sur une méthode très spécifique et est d'ailleurs le seul à ce jour à avoir été validé par la Food and Drug Administration (FDA)<sup>(2)</sup> pour les cancers du sein, de la prostate et du côlon. Le défi auquel il répond est de taille, car, lorsque des CTCs sont présentes dans les vaisseaux sanguins, leur nombre oscille entre 0 et 1 000 par 10 ml de sang, ce qui représente une quantité infime par rapport au nombre de cellules sanguines. L'aiguille dans la botte de foin...

(2) La FDA a notamment pour mission d'autoriser la commercialisation des médicaments sur le territoire américain.

photo : CellTracks® AutoPrep® System © Veridex LLC



**Philippe Coucke**  
Radiothérapie, ULg  
[proucke@ulg.ac.be](mailto:proucke@ulg.ac.be)

**Luc Willems**  
GIGA, ULg  
[luc.willems@ulg.ac.be](mailto:luc.willems@ulg.ac.be)

**Lionel Bosquée**  
GIGA, ULg  
[lionel.bosquee@ulg.ac.be](mailto:lionel.bosquee@ulg.ac.be)





# Cellules souches... le progrès continue !

L'Institut de Recherche Interdisciplinaire en Biologie Humaine et Moléculaire (IRIBHM), lié à la Faculté de médecine de l'Université Libre de Bruxelles (ULB) - fourmille de chercheurs de haut niveau, provenant des quatre coins du monde. Leur but commun : participer à des recherches fondamentales qui n'ont de cesse d'améliorer les connaissances sur le rôle des cellules souches pour faire avancer certains domaines thérapeutiques. Le cancer figure parmi ces domaines. Les cellules souches ont un intérêt de plus en plus avéré dans la recherche contre le cancer. C'est ce qu'a pu montrer notamment l'équipe du Dr Cédric Blanpain.



## L'INTERDISCIPLINARITÉ EN PLUS !

La plupart des études actuelles nécessitent l'intervention de différents intervenants, dans des domaines complémentaires. Cédric Blanpain en est bien conscient : « L'interdisciplinarité est de plus en plus une réalité. Nous travaillons avec différents départements, de la modélisation mathématique à la biologie ! Nous sommes un laboratoire de biologie cellulaire, moléculaire, de génétique animale, de génomique, de bio-informatique... grâce aux partenariats que nous avons conclus. Notre moteur est : 'Tout ce qui est possible intellectuellement est possible pratiquement'. L'essentiel, pour nous, est la connaissance scientifique ; à partir de là, nous mettons en œuvre toutes les techniques connues pour parvenir à nos objectifs. Il ne peut y avoir aucun frein à la technologie : quitte à adapter des technologies existantes, ou à envoyer des chercheurs apprendre des techniques que nous ne maîtrisons pas encore », renchérit le Dr. Blanpain.

### Avancées sur les cellules souches du sein

Dernière grande sortie médiatique en date : une découverte sur les cellules souches des glandes mammaires qui pourrait s'avérer intéressante en matière de compréhension du cancer du sein. « Nous avons mis en évidence le fait que toutes les cellules de la glande mammaire saine ne sont pas originaires d'une seule cellule-souche, comme on le pensait jusqu'ici. En réalité, la glande mammaire abrite deux grandes populations différentes de cellules-souches. Cette découverte est importante, car elle permet de mieux comprendre la fonction de cette glande, mais surtout, dans le cas du cancer du sein, cela ouvre de nouvelles voies pour mieux le comprendre et surtout pour déterminer au cœur de quelles cellules ces cancers prennent naissance. On sait en effet que le cancer du sein est une maladie hétérogène : il n'existe pas une seule sorte de cancer du sein, mais plusieurs. Et ceux-ci vont connaître une évolution différente, du fait probablement qu'ils trouvent justement leur origine dans des cellules différentes... Le système génétique que nous avons mis au point permet de répondre à cette question extrêmement importante de la compréhension des différents types de cancers du sein », explique le Dr Blanpain. En effet, cette technique permet de suivre au fur et à mesure de sa progression l'ensemble des cellules qui vont donner naissance au cancer, à les identifier et à les caractériser.

### Différentes cellules

Pouvoir identifier les cellules-souches à l'origine de la « création » (morphogénèse) des tissus, mais aussi de leur maintien (par régénération notamment) est un point essentiel en biologie. C'est en cela que cette étude sur l'identification des cellules-souches à l'origine des glandes mammaires est importante. Le but de l'étude consistait à établir la hiérarchie cel-

lulaire au niveau de la glande mammaire intervenant dans son développement, l'homéostasie (le maintien dans les fissus de certaines constantes nécessaires à son fonctionnement) et la lactation. L'équipe du Dr Blanpain a étudié les cellules de la glande mammaire de souris durant leur grossesse, période où la glande mammaire devient particulièrement dense et durant laquelle les cellules qui la composent se différencient. Les chercheurs ont mis en lumière l'existence de deux types de cellules-souches intervenant dans la formation et le maintien de la glande mammaire : les cellules myoépithéliales et les cellules lumorales. Ces dernières peuvent se différencier soit en cellules canaliculaires, soit en cellules lactogènes. Les premières – les cellules myoépithéliales – ont pour mission de faire passer, par leurs contractions, le lait vers le mamelon, alors que les secondes – les cellules lumorales – sécrètent pour leur part l'eau et les nutriments indispensables aux nourrissons. Les chercheurs ont pour cela utilisé une technique de pointe : le traçage cellulaire. Cette technique consiste à mettre en évidence, par un marquage fluorescent et définitif, les cellules que l'on cherche à étudier, et à les suivre au fil du temps. Par ce marquage, ils ont pu constater que les différentes lignées de cellules de la glande mammaire, durant la croissance de la souris vers l'âge adulte, mais surtout lors de sa grossesse, proviennent de cellules-souches unipotentes qui veillent également à son maintien. Et non par des cellules pluripotentes comme on le pensait auparavant, ce qui modifie de fond en comble la compréhension du potentiel régénératif de la glande mammaire au fil de la vie. Et c'est par la meilleure connaissance des mécanismes de multiplication des cellules que l'on pourra mieux comprendre le développement des cancers du sein.

### Cellules suivies à la trace...

« Cette technique par fluorescence peut aussi nous permettre d'isoler les cancers à différents stades de leur initiation, ce qu'on ne peut pas faire chez l'être humain, puisqu'on ne peut étudier un cancer que lorsqu'il s'est déjà déclaré... On ne peut alors pas remonter le temps pour comprendre comment il a été initié. Alors qu'avec cette technique de fluorescence génétique sur la souris, nous pouvons véritablement induire un mauvais gène dans telle cellule, à tel moment et le suivre pour voir comment prend naissance et se développe le cancer et à partir de quelles cellules modifiées. Nous avons initié cette recherche avec les cancers de la peau, nous l'appliquons maintenant au cancer du sein. Nous essayons aujourd'hui, avec d'autres équipes de chercheurs, de savoir si nos découvertes chez l'animal peuvent être transposées chez l'être humain. C'est un travail que nous menons avec l'équipe du Prof. Del Marmol et du Prof. Salmon de l'hôpital Erasme pour les cancers de la peau, du Prof. Saussez de l'hôpital St-Pierre et du Dr Christos Sotiriou, de l'hôpital Bordet à Bruxelles. » Le but ultime pour les équipes de recherche est de définir de nouvelles cibles pour les médicaments de demain, mais aussi de pouvoir mieux établir le pronostic de la maladie et donc sa prise en charge.

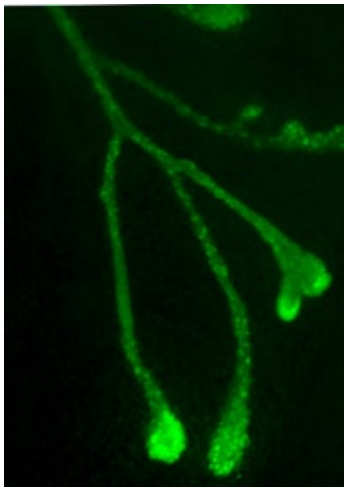
### Les cancers de la peau dans le viseur

Nous avons déjà évoqué les recherches de l'équipe du Dr Cédric Blanpain relatives à un certain type de cancer de la peau : le carcinome basocellulaire. Et les cancers de la peau restent à l'agenda de l'IRIBHM, puisque 2011 a également vu la publication de deux articles majeurs sur ce sujet. « Dans le premier, paru dans PNAS, on s'intéresse à l'origine cellulaire

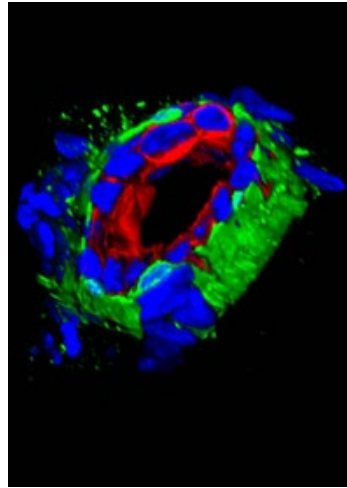


L'équipe de Cédric Blanpain

**« Notre étude montre que si l'on procède, au niveau de la cellule cancéreuse, à une suppression des récepteurs au VEGF, on empêche l'initiation des tumeurs cutanées et leur croissance. »**



Régénération de toute la glande mammaire après transplantation de cellules souches mammaires chez la souris (technique d'immunofluorescence)



Reconstruction 3D montrant les cellules souches unipotentes myoépithéliales, leurs descendantes (en vert) et les cellules luminales (en rouge).

du carcinome spinocellulaire, deuxième cancer de la peau le plus fréquent, et en particulier aux lignées de cellules de l'épiderme qui en sont à l'origine. » Pour y parvenir, ils ont utilisé des souris génétiquement modifiées pour observer comment se développe la tumeur, notamment en étudiant le devenir des cellules qui expriment le gène Ras muté qui conduit à la formation de tumeur bénigne de la peau. La perte du gène p53 – responsable de l'apoptose, à savoir la mort programmée des cellules endommagées ou du moins l'arrêt de leur multiplication – concomitante à l'expression du gène Ras muté, est nécessaire au développement de tumeurs malignes très agressives.

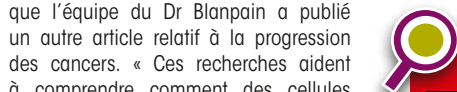
Et en septembre de l'année dernière, c'est dans la prestigieuse revue Nature que l'équipe du Dr Blanpain a publié un autre article relatif à la progression des cancers. « Ces recherches aident à comprendre comment des cellules souches cancéreuses, c'est-à-dire des cellules que l'on pense être à l'origine de la croissance tumorale et à la résistance aux traitements, sont régulées dans un modèle de cancer de la peau. On s'est

rendu compte que le VEGF (vascular endothelial growth factor, ou facteur de croissance vasculo-endothélial), molécule capitale pour la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, est produit en quantité abondante par les cellules souches cancéreuses. Elles créent ainsi un environnement favorable à leur croissance puisque ces vaisseaux vont les alimenter en oxygène et en nutriments. Mais l'originalité de notre travail est dans la mise en évidence que ce VEGF agit à la fois sur les cellules vasculaires, mais aussi sur les cellules cancéreuses qui, sous l'action du VEGF, produisent alors leurs propres facteurs de croissance ! C'est ce qu'on appelle dans notre jargon une « boucle autocrine » : une cellule sécrète une substance chimique qui à son



## RECONNAISSANCE MONDIALE !

En janvier dernier, le jury international de la Société internationale de recherche sur les cellules souches (ISSRC), qui réunit les plus grandes sommités mondiales en la matière, a décidé d'octroyer son prix annuel du jeune investigateur le plus méritant dans le domaine des cellules souches au Dr Cédric Blanpain. C'est le premier chercheur œuvrant en Europe qui le reçoit. Il faut dire que son laboratoire est à l'origine, rien qu'en 2011, de plusieurs publications majeures dans la littérature scientifique internationale... « Je suis très heureux de ce prix qui récompense les dix années que j'ai passées à faire des recherches sur les cellules souches, depuis mon travail de post-doc. Mais à travers moi, c'est aussi tout le travail accompli dans mon laboratoire et tous les chercheurs qui y travaillent et y ont travaillé qui est récompensé. Si ce prix est certainement gratifiant, le plus important c'est la connaissance que nous avons pu apporter à la science. Et de plus, il va mettre la Belgique, l'ULB, le FNRS à l'avant-plan dans le monde scientifique de haut niveau... », précise Cédric Blanpain. Cette notoriété confirmée devrait d'ailleurs stimuler des cerveaux du monde entier à venir travailler sur un domaine en pleine explosion. La preuve : le laboratoire n'a cessé de grandir et compte aujourd'hui pas moins de 30 chercheurs. Espérons que 2012 sera à la hauteur de l'année écoulée !



## DES CELLULES SOUCHES AUSSI POUR LE CŒUR



Si le traitement du cancer peut miser sur l'utilisation des connaissances sur les cellules-souches, ce n'est pas le seul domaine. Une équipe de l'IRIBHM, et plus particulièrement le Dr Antoine Bondue, travaille par ailleurs notamment dans le domaine cardiovasculaire. « Nous avons isolé les premières cellules qui deviennent des cellules cardiovasculaires durant le processus de différenciation des cellules souches embryonnaires. Ce sont les « progéniteurs cardiovasculaires ». Nous avons pu montrer qu'un seul de ces progéniteurs était capable de donner toutes les cellules cardiovasculaires qui composent un cœur adulte. Dans la foulée de cette publication, un autre groupe canadien a montré que la combinaison d'anticorps que nous avons identifiée chez la souris était valable aussi dans un système humain. » explique le Dr Blanpain qui a supervisé l'étude.

Ce travail se situe sur le plan de la recherche fondamentale. Les applications que cela pourrait amener relèvent de la recherche appliquée qui doit suivre ! Certains évoquent la possibilité de « réparer » un cœur grâce à des cellules souches cardiaques qui seraient produites et pourraient être transplantées à des patients atteints de maladies cardiovasculaires ; ou encore d'utiliser ces cellules pour étudier les déterminants de maladies cardiovasculaires. Mais ce n'est pas encore pour demain ! Par contre, l'industrie pharmaceutique pourrait trouver une opportunité d'utiliser ces cellules pour tester des nouveaux médicaments en termes d'efficacité ou de toxicité. Mais il faut encore démontrer l'innocuité et le bénéfice clinique de ces techniques.

Ce travail de recherche du Dr Bondue lui a valu le 13<sup>e</sup> Prix scientifique Jacqueline Bernheim, remis chaque année dans notre pays à un chercheur de moins de 40 ans, pour des travaux relatifs à la cardiologie, la chirurgie cardiaque ou la transplantation d'organes thoraciques. Encore une récompense remportée par l'IRIBHM...

Prof. Cédric Blanpain, ULB



Carine Maillard



Cédric Blanpain  
IRIBHM, ULB  
Cedric.blanpain@ulb.ac.be



**40%**  
des femmes qui ont  
un cancer du sein sont  
sujettes à des métastases  
au niveau osseux.

## Les SIBLINGs, des protéines qui règnent en maître sur le cancer

Elles interviennent à chaque étape du processus métastatique et ont été décelées dans la plupart des cancers. Les SIBLINGs, famille de protéines aux effets pro- mais également anti-cancer, représentent de nouvelles cibles potentielles dans la lutte contre cette maladie.



Dr Akeila Bellahcène, ULg

**« Nous avons été les premiers à rendre ces protéines plus « sexy » aux yeux de la communauté scientifique en démontrant, en 1994, leur expression dans le cancer du sein »**

« Siblings », ce mot anglais qui se traduit par « fratrie » cache également une autre signification dans le monde scientifique. En effet, l'acronyme SIBLINGs désigne une famille de protéines: les « Small Integrin-Binding Ligand N-linked Glycoproteins ». Comme au sein d'une fratrie, les cinq membres de cette famille connus à ce jour, bien que différents, partagent certaines homologies, tant au niveau de leur structure que de leurs actions dans l'organisme. « Ces protéines étaient jusqu'ici connues pour être exprimées au niveau des tissus minéralisés, elles interviennent notamment dans la minéralisation en participant à la formation de l'hydroxyapatite, c'est-à-dire le cristal osseux », explique Akeila Bellahcène, Maître de Recherches du F.R.S.-FNRS travaillant au sein du Laboratoire de Recherche sur les

Métastases (LRM) du Prof. Vincent Castro-novo à l'Université de Liège (ULg).

« Alors que leur rôle au niveau osseux était bien décrit, nous avons été les premiers à rendre ces protéines plus « sexy » aux yeux de la communauté scientifique en démontrant, en 1994, leur expression dans le cancer du sein », poursuit Akeila Bellahcène. Depuis cette surprenante découverte, différentes études ont permis de montrer que ces protéines sont exprimées par les cellules de divers types de cancers. « Nous avons également observé que les SIBLINGs sont souvent associées au fait que les cellules cancéreuses migrent vers les tissus osseux pour y former des colonies secondaires ou métastases. C'est ce qu'on appelle l'ostéotropisme », précise la scientifique. Selon les statistiques, 40% des femmes

qui ont un cancer du sein sont sujettes à des métastases au niveau osseux. Une hypothèse - qui reste à vérifier - trotte dès lors dans la tête des chercheurs du LRM : les cellules cancéreuses mammaires auraient-elles tendance à migrer vers le tissu osseux car elles s'y sentiraient comme chez elles ?

**Des protéines qui agissent sur plusieurs fronts**

En 2008, Akeila Bellahcène et ses collègues ont réalisé un article synthétisant toutes les découvertes concernant le rôle des SIBLINGs dans différents cancers ainsi que les étapes de la cascade métastatique. Publié dans Nature Reviews Cancer, cet article met en évidence l'importance indéniable de ces protéines dans la pro-

## « Nous essayons d'identifier le domaine d'action précis pour pouvoir envisager d'utiliser cet effet anti-angiogénique de la DMP1 à des fins thérapeutiques. »

gression des cancers et dans le processus métastatique. « A chaque étape de la cascade métastatique, des protéines SIBLINGS interviennent », indique la chercheuse.

Ces protéines sont secrétées, c'est-à-dire qu'elles se trouvent au niveau de la matrice extracellulaire et donc dans l'environnement direct des cellules cancéreuses mais également d'autres types de cellules qu'elles peuvent influencer. « Elles peuvent ainsi interagir avec certains récepteurs des cellules endothéliales qui tapissent les vaisseaux sanguins », explique Akeila Bellahcène. Ce sont les vaisseaux sanguins qui alimentent les tumeurs en oxygène et nutriments. C'est également via ceux-ci que les tumeurs se disséminent dans l'organisme. Ainsi, pour croître, les tumeurs ont besoin de toujours plus de vaisseaux sanguins et ont acquis la capacité d'induire la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, ou l'angiogénèse. « Par exemple, la sialoprotéine osseuse (BSP) et l'ostéopontine (OPN),

deux membres de la famille des SIBLINGS, ont un effet pro-angiogénique », continue la scientifique. Loin d'être de simples protéines d'adhésion de la matrice extracellulaire, les SIBLINGS présentent donc un grand intérêt, à la fois en raison de leur multifonctionnalité et de leur localisation.

### L'effet surprise de la DMP1

Pointées du doigt et étudiées depuis une vingtaine d'années pour leur effet pro-cancer, les SIBLINGS ont plus d'un tour dans leur sac pour surprendre les scientifiques. Il y a un peu plus d'un an, Akeila Bellahcène et ses collègues ont mis le doigt sur une particularité totalement surprenante de la DMP1 (Dentin matrix acidic phosphoprotein 1), une des cinq SIBLINGS connues à ce jour. Peu étudiée jusqu'ici, cette dernière montre, contrairement à ses « sœurs », un effet anti-cancer, ou plus précisément anti-angiogénique ! « Cette protéine empêche la formation de nouveaux vaisseaux sanguins en

bloquant la signalisation du VEGF (pour Vascular Endothelial Growth Factor), le principal facteur pro-angiogénique identifié à ce jour », reprend la chercheuse. « En analysant l'expression de la protéine DMP1 au niveau de cancers du sein, il est apparu qu'il y avait une corrélation inverse entre le taux de survie des patientes et le niveau d'expression de DMP1 par les cellules cancéreuses. Plus les patientes avaient une tumeur qui exprimait la DMP1, plus elles avaient une meilleure chance de survie. Ces résultats sont totalement à l'inverse de ce qui a été observé pour l'ostéopontine ou la sialoprotéine osseuse dans le cancer du sein », indique Akeila Bellahcène. Comment la DMP1 agit-elle exactement et pourrait-on tenter de reproduire son effet en utilisant une molécule synthétique ? Les chercheurs du LRM poursuivent leurs recherches et tentent d'identifier le peptide qui est responsable de l'interaction entre la DMP1 et la voie de signalisation du VEGF. « Nous essayons d'identifier le domaine d'action précis pour pouvoir envisager d'utiliser cet effet anti-angiogénique de la DMP1 à des fins thérapeutiques », précise la scientifique.

Contrairement aux cellules tumorales ordinaires, les cellules souches cancéreuses ne se divisent pas souvent mais uniquement lorsque c'est nécessaire pour que la tumeur évolue. Elles produisent alors 2 cellules : une cellule identique à la cellule-mère et une cellule cancéreuse. « Cela permet à la fois d'alimenter la tumeur et de garder une réserve de cellules souches cancéreuses prêtes à se multiplier au besoin », indique la spécialiste. « Le fait que ces cellules ne se divisent que rarement est important car du coup elles sont à l'abri de notre arsenal thérapeutique anti-cancéreux, qui est principalement basé sur le blocage de la division cellulaire », précise la chercheuse.

Les cellules souches cancéreuses sont donc résistantes à la chimio- et à la radiothérapie et sont à l'origine des récurrences et des métastases se développant après le traitement. Quel rapport avec l'ostéopontine ? La piste que suivent aujourd'hui les chercheurs du LRM est de vérifier si cette protéine impliquée dans la formation de métastases et dans le phénomène d'inflammation jouerait un rôle dans le maintien du phénotype souche des cellules cancéreuses. Les expériences menées jusqu'ici par les scientifiques liégeois semblent confirmer cette hypothèse...

Aucun doute ne subsiste sur l'intérêt d'étudier les SIBLINGS pour mieux lutter contre le cancer. Comprendre les mécanismes qui sous-tendent leur effet pro- ou anti-cancer permettra dans le futur de mettre au point de nouveaux traitements inhibant ou favorisant ces effets.

Audrey Binet.

### Les cellules souches cancéreuses, sous la coupe des SIBLINGS ?

L'ostéopontine de son côté, considérée comme la « star » des SIBLINGS au vu de l'intérêt qu'elle a suscité auprès des scientifiques, n'a pas encore fini d'attirer l'attention sur elle. Celle-ci pourrait en effet intervenir au niveau des cellules souches cancéreuses. « Il s'agit d'un noyau dur, résistant, de cellules tumorales qui ont acquis des caractéristiques propres aux cellules souches dont notamment la capacité d'auto-renouvellement », explique Akeila Bellahcène. « C'est une sorte de réserve de cellules pour la tumeur ».

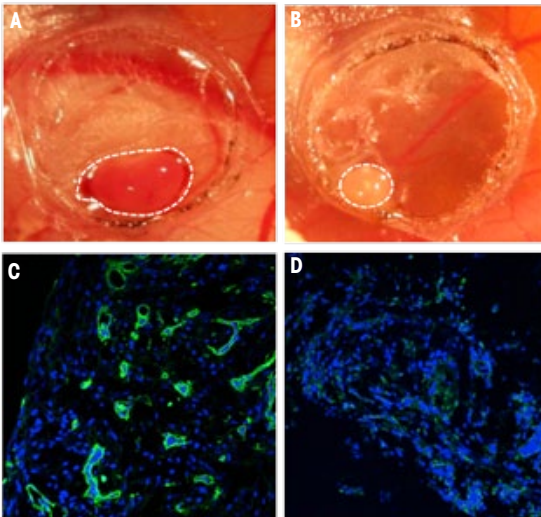


Akeila Bellahcène  
GIGA, ULg  
a.bellahcene@ulg.ac.be



Cellules tumorales contrôles

Cellules tumorales surexprimant la DMP1



Dans ce modèle, une tumeur expérimentale (entourée par la ligne pointillée, photo a) se développe à partir des cellules tumorales implantées sur CAM (membrane chorio-allantoïdienne de poulet). Le volume de la tumeur se voit significativement réduit lorsque la DMP1 est surexprimée au niveau des cellules tumorales (photo b). La tumeur contrôlée présente de nombreux vaisseaux sanguins marqués en vert (photo c) alors que la vascularisation est très peu visible dans la tumeur formée à partir de cellules tumorales surexprimant la DMP1 (photo d).

« Il s'agit d'un noyau dur, résistant, de cellules tumorales qui ont acquis des caractéristiques propres aux cellules souches dont notamment la capacité d'auto-renouvellement, c'est une sorte de réserve de cellules pour la tumeur. »

# Comment les facteurs de croissance favorisent les proliférations cellulaires malignes

**Activés par les facteurs de croissance PDGF, des récepteurs spécifiques envoient un signal de prolifération au noyau de la cellule. Dans certains cas, à la suite de mutations au niveau de ces récepteurs, cette prolifération devient incontrôlée et débouche sur la formation d'une tumeur maligne. Comment cela arrive-t-il ? Et comment détecter plus facilement les patients qui pourraient répondre à un traitement déjà existant, qui inhibe ces récepteurs mutants ? Ce sont les deux questions auxquelles tente de répondre l'équipe du Prof. Jean-Baptiste Demoulin de l'Institut de Duve-UCL.**

**« Heureusement, nous avons trouvé des cellules souches sanguines dans le sang de cordon ombilical, que nous isolons et purifions pour y implanter le récepteur muté. »**

Prof. Jean-Baptiste Demoulin, UCL



Les facteurs de croissance cellulaire sont des protéines qui stimulent la prolifération cellulaire par l'intermédiaire de récepteurs membranaires spécifiques. Leur travail est le plus intense durant le développement embryonnaire, mais ils continuent à jouer un rôle à l'âge adulte.

Le groupe Récepteurs des facteurs de croissance, animé par le Prof. Jean-Baptiste Demoulin, se concentre sur les mécanismes d'activation de ces récepteurs, aussi bien en situation de bonne santé que de maladie. Il s'intéresse particulièrement aux récepteurs à tyrosine kinase (RTK), dont deux se lient aux facteurs de croissance dérivés des plaquettes sanguines (PDGF - platelet-derived growth factors).

En se liant aux récepteurs spécifiques RTK, le PDGF les active ; l'activation de ces récepteurs provoque des modifications

en cascade d'autres protéines. De l'information est alors transmise à la cellule grâce à des systèmes impliquant des enzymes appelées tyrosines kinases. Ce processus de transduction du signal dans le cytoplasme vers des gènes spécifiques du noyau de la cellule, impliqués dans la division ou la différenciation des cellules, modifie leur expression et entraîne une réponse du noyau cellulaire, une modification de son activité qui se traduit par une prolifération cellulaire.

## **Prolifération hors contrôle**

Normalement, cette prolifération est contrôlée par des mécanismes d'inhibition au niveau de la tyrosine kinase. Mais il peut arriver que des altérations génétiques perturbent ce contrôle interne de la cellule, de telle sorte que le récepteur devient actif en permanence, même en l'absence de

facteur de croissance. Ce qui peut mener à une évolution maligne.

Les récepteurs en cause peuvent être affectés par des mutations au niveau des gènes qui les encodent ou par des fusions de ces gènes avec un gène partenaire, des phénomènes qui sont associés à des leucémies et à certaines tumeurs solides. Ils interviennent à la suite de translocations (échanges de fragments chromosomiques entre deux chromosomes non homologues) ou d'autres réarrangements chromosomiques.

Une des voies thérapeutiques est d'inhiber ces récepteurs RTK. A l'âge adulte, les PDGF jouent un rôle dans la cicatrisation des plaies et dans la réparation des tissus. Mais ce n'est pas un rôle essentiel. Si on parvient à bloquer l'action des PDGF chez l'adulte, cela n'entraînera donc que des



## « Nous disposons donc d'un médicament qui se montre efficace, mais le gros problème est d'identifier les patients, assez rares, qui pourraient bénéficier du traitement. »

effets secondaires relativement modestes. Il y a dix ans, on a mis au point des molécules inhibitrices des récepteurs des PDGF. Il s'agit en particulier de l'imatinib (Glivec®), qui se montre efficace dans certains cancers, notamment des tumeurs gastro-intestinales et des leucémies.

« Nous disposons donc d'un médicament qui se montre efficace, mais le gros problème est d'identifier les patients, assez rares, qui pourraient bénéficier du traitement, explique Jean-Baptiste Demoulin. Comment identifier les patients qui ont une mutation au niveau des récepteurs ? Il nous faut parfois séquencer le gène, ce que nous faisons en collaboration avec des cliniciens des Cliniques universitaires Saint-Luc. Sont concernés des patients atteints d'une leucémie à éosinophiles, d'un cancer de l'estomac ou de la peau, d'une tumeur cérébrale. Mais ce sont chaque fois des cas rares. Par exemple, chez un patient qui avait une translocation avec thrombocytémie, nous avons pu mettre en évidence une mutation au niveau du récepteur. Il a pu être guéri grâce à l'administration du Glivec. »

« Nous sommes contraints de partir à la pêche, en recherchant des mutations chez d'autres patients rares qui pourraient être testés. Le but de cette recherche est d'établir des paramètres permettant d'identifier plus facilement les catégories de patients susceptibles de bénéficier du traitement. Ce type de recherche ne se limite pas aux cancers. La même logique peut être appliquée

pour d'autres affections, par exemple pour la fibrose, due à la prolifération des fibroblastes, ou pour la sclérodémie. »

### Grâce au sang de cordon

Le deuxième grand volet des recherches du groupe Récepteurs des facteurs de croissance est de mieux comprendre comment fonctionnent ces processus de prolifération incontrôlée, d'étudier comment la transduction du signal activée par les récepteurs à tyrosine kinase affecte les facteurs de transcription et l'expression des gènes du noyau. « Pour ce faire, nous avons recours à des techniques comme les microarrays (puces à ADN), à la bio-informatique et, bientôt, au séquençage à haut débit, précise Jean-Baptiste Demoulin. Nous utilisons beaucoup de bio-informatique et nous avons d'ailleurs intégré un technicien spécialisé dans l'équipe, pour l'analyse des microarrays, le séquençage et les modélisations. Nous avons déjà pu identifier des médiateurs nouveaux, des gènes peu étudiés que nous avons pu relier à la transduction du signal et à la prolifération cellulaire. Nous étudions plus particulièrement deux médiateurs : HBP1 et FOXO. Nous travaillons à ce projet depuis deux ans grâce aux financements de Télévie. Cela fonctionne bien, mais je ne sais pas encore à quoi nous allons arriver. »

Pour établir les modèles cellulaires, l'équipe de recherche a recours, outre aux mises en culture classiques, à un procédé intéressant : des cellules souches humaines

## PAS QUE LE CANCER

Le groupe de recherche de Jean-Baptiste Demoulin s'intéresse aussi au rôle des facteurs de croissance dans d'autres affections, en particulier la sclérodémie systémique, en collaboration avec les rhumatologues des Cliniques Saint-Luc. Il s'agit d'une maladie auto-immune assez rare, une maladie orpheline qui se caractérise par une atteinte des petits vaisseaux sanguins, accompagnée de phénomènes de fibrose généralisée (transformation fibreuse de certains tissus).

Cette maladie atteint différents tissus et organes dont la peau, les poumons, le tube digestif et les reins. Ces atteintes peuvent être sévères et entraîner des complications mettant en jeu le pronostic vital.

Les recherches menées par le groupe de Jean-Baptiste Demoulin portent sur les facteurs qui activent les récepteurs des PDGF dans la sclérodémie. Des auto-anticorps stimulent-ils les récepteurs PDGF, lesquels augmenteraient la production de radicaux oxygénés libres et de collagène par des fibroblastes, comme le suggérait un rapport récent ? Les derniers tests pratiqués par l'équipe de l'Institut de Duve ne le confirment pas, pas plus que ceux pratiqués par quatre autres centres de recherche. L'équipe tente donc maintenant d'identifier d'autres facteurs qui activent ces récepteurs dans la sclérodémie.

Une des chercheuses de l'équipe, Seima Chami, a récemment reçu une bourse du Fonds Maurange, géré par la Fondation Roi Baudouin, pour soutenir ses recherches sur le rôle du PDGF dans la sclérodémie.

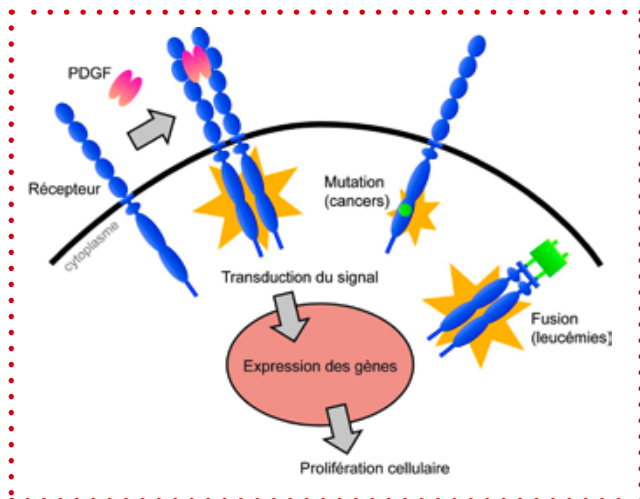
normales dans lesquelles on implante un récepteur muté pour comprendre comment les cellules normales deviennent leucémiques. Ces cellules ne sont pas faciles à trouver, car elles se trouvent dans la moelle. Il est éthiquement difficile d'aller les prélever sur des êtres humains. « Heureusement, nous avons trouvé des cellules souches sanguines dans le sang de cordon ombilical, que nous isolons et purifions pour y implanter le récepteur muté. »

Ce sang de cordon est récolté au moment de l'accouchement par les gynécologues, avec l'accord de la mère bien entendu. Il reste encore pas mal de sang dans le placenta avant qu'il soit expulsé de la mère : on peut ainsi recueillir 10 à 15 cl de sang pour alimenter les banques de sang de cordon, qui servent à beaucoup d'applications, dont les recherches du groupe Récepteurs des facteurs de croissance. Télévie a déjà soutenu pas mal de projets dans ce domaine.

Jean-Paul Vankeerberghen



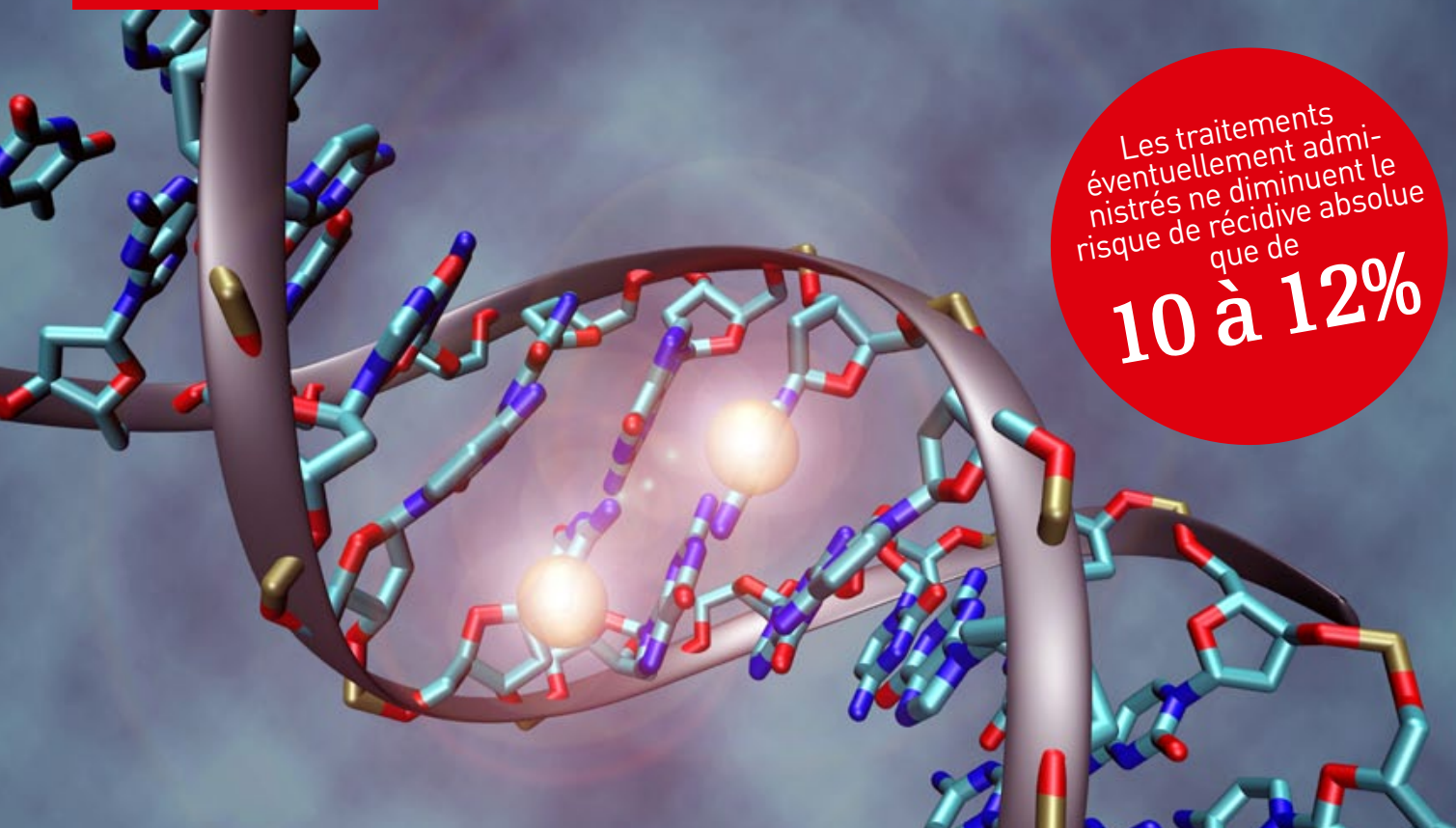
**Jean-Baptiste Demoulin**  
Institut de Duve, UCL  
jean-baptiste.demoulin@duclouvain.be



Les PDGF se lient aux récepteurs RTK (en bleu) et les activent ; l'information parvient au noyau de la cellule et provoque une prolifération cellulaire. A droite, si les RTK sont affectés par des mutations ou des fusions génétiques, une prolifération incontrôlée peut mener à une évolution maligne.



L'équipe de Jean-Baptiste Demoulin (2<sup>e</sup> à partir de la droite au 2<sup>e</sup> rang) à l'Institut de Duve-UCL.



Les traitements  
éventuellement admi-  
nistrés ne diminuent le  
risque de récurrence absolue  
que de

**10 à 12%**

# La cinquième lettre

**Le cancer du sein est une maladie très hétérogène. Mieux vaudrait d'ailleurs parler « des » cancers du sein. Dans ce contexte, où le développement de traitements personnalisés ne peut constituer qu'une importante plus-value, une meilleure classification de ces tumeurs représente un préalable indispensable. Des travaux récents menés conjointement par l'ULB et l'Institut Bordet dans le domaine de la méthylation de l'ADN ouvrent de nouvelles perspectives dans cette voie.**

Durant des décennies, on a cru que la méthylation de l'ADN, mécanisme par lequel de petits groupes chimiques, dits méthyles, s'attachent à la structure de l'ADN, représentait un phénomène épigénétique<sup>(1)</sup> sans réelle importance. Il concourait au verrouillage des gènes, voilà tout. « La biologie a longtemps étudié la régulation des gènes en se focalisant sur leur seule activation, alors qu'il apparaît à présent que la répression de l'expression génétique représente une clé d'une importance similaire pour le devenir de la cellule », dit le professeur François Fuks, Maître de Recherche F.R.S.-FNRS et directeur du Laboratoire d'Épigénétique du Cancer de l'ULB.

## Un alphabet complété

On sait désormais qu'en cadenassant l'expression de certains gènes, en les rendant « silencieux », la méthylation de l'ADN joue un rôle primordial dans la manière dont les cellules d'un être vivant se différencient (cellules du foie, cellules des reins...), entre autres lors de l'embryoge-

nèse, et expriment des fonctions propres à leur catégorie d'appartenance. En outre, il est acquis que des altérations au niveau de la méthylation de l'ADN sont présentes dans la majorité des cancers, notamment. Victimes d'un excès de méthylation, des gènes suppresseurs de tumeurs sont anormalement réduits au silence et, de ce fait, ne peuvent plus accomplir leur mission : freiner la croissance tumorale.

L'ADN est formé de séquences de nucléotides bâties à partir de quatre bases azotées : adénine, thymine, cytosine et guanine, figurées respectivement par les lettres A, T, C et G. Avec la méthylation, on peut considérer de façon imagée qu'aux quatre lettres constitutives de l'alphabet de la vie, s'en ajoute une cinquième, baptisée 5mC. Aussi les biologistes estiment-ils que nous sommes entrés dans une ère nouvelle, postgénomique : l'ère du séquençage des épigénomes. Se dévoile ainsi un challenge colossal puisque, à un moment déterminé, chaque cellule de l'individu a son propre épigénome et qu'à ces différences interin-

dividuelles se greffent des différences intra-individuelles.

C'est dans le contexte de cet intérêt croissant pour les phénomènes épigénétiques que des chercheurs du Laboratoire de François Fuks, en particulier Sarah Dedeurwaerder, Chercheur F.R.S.-FNRS et du groupe du Dr Christos Sotiropoulos, Chercheur qualifié F.R.S.-FNRS de l'Institut Bordet (ULB), spécialement Christine Desmedt, ont mené un programme d'étude de la méthylation de l'ADN dans le cancer du sein.

## L'échec de l'approche traditionnelle

Le cancer mammaire, dont le nombre de nouveaux cas en 2008 a été estimé à 1 383 000 à l'échelle mondiale - 458 000 décès -, est une maladie très hétérogène nécessitant le développement de traitements personnalisés. Des patientes présentant les mêmes caractéristiques clinico-pathologiques voient leur maladie évoluer de façon radicalement différente sur les plans de la vitesse de croissance

Représentation d'une molécule d'ADN méthylée sur ses 2 brins. Les groupes méthyles sont représentés par les sphères «lumineuses».

© Christoph Bock  
Max Planck Institute for Informatics

## « En cadennassant l'expression de certains gènes, la méthylation de l'ADN joue un rôle primordial dans la manière dont les cellules d'un être vivant se différencient. »

de leur tumeur, de leur réponse à certaines drogues ou encore de leur propension au déclenchement d'un processus métastatique. Les cinq grands critères cliniques et anatomopathologiques traditionnellement utilisés pour juger de l'agressivité d'un cancer du sein et, par là, de l'intérêt d'une chimiothérapie, d'une radiothérapie ou d'une hormonothérapie adjuvante après résection chirurgicale sont la taille de la tumeur, son grade, l'âge de la patiente, la présence de récepteurs hormonaux et celle d'un envahissement ganglionnaire.

Les statistiques parlent d'elles-mêmes. Les traitements éventuellement administrés ne diminuent le risque de récurrence absolue que de 10 à 12%. Comme le souligne Christos Sotiriou, de nombreuses patientes reçoivent inutilement une thérapie potentiellement toxique pouvant entraîner des complications à moyen ou long terme. En d'autres termes, l'approche traditionnelle fondée sur les cinq marqueurs clinico-pathologiques susmentionnés est source de grandes incertitudes diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques.

### Six sous-types

La taxonomie du cancer du sein a cependant pu être affinée, principalement grâce aux travaux de l'Université de Stanford et de l'Institut Bordet. Par la technique des microdamiers, quatre sous-types moléculaires reflétant l'expression des gènes ont pu être mis en évidence : le luminal A, le luminal B, le HER2+ et le basal-like. Le sous-type luminal A est le seul qui soit de bon pronostic (4% de décès contre 50% dans les autres catégories).

Cette classification ne constituait évidemment pas une fin en soi. Récemment, les équipes de François Fuks et de Christos Sotiriou se sont donc penchées sur la « cinquième lettre de l'alphabet de la vie », celle qui spécifie la méthylation des gènes, afin de dégager un portrait plus complet de la biologie du cancer du sein.

Pour ce faire, les chercheurs ont eu recours à une plateforme technologique unique en Belgique : le Hi-ScanSQ, acquis en 2010. Porte ouverte sur la génomique (2), la transcriptomique (3) et l'épigénomique (4), cet outil permet l'analyse simultanée, en une semaine, de quelque 200 échantillons cliniques d'ADN génomique.

Qu'a révélé le Hi-ScanSQ à partir de l'analyse de 250 échantillons de tissu tumoral prélevés chez des patientes souffrant d'un cancer mammaire ? Tout d'abord, le traitement statistique des données recueillies a permis de dégager deux grands groupes de patientes en fonction du statut du récepteur aux œstrogènes (ER). Mais au-delà de cette première catégorisation, l'apport cardinal du programme de recherche conduit à Bruxelles est d'avoir mis en exergue six sous-types de cancers du sein. Trois d'entre eux s'étaient déjà dévoilés à l'occasion des travaux de l'Université de Stanford et du groupe de Christos Sotiriou sur l'expression génique : le luminal A, le HER-2+, le basal-like. Les trois autres sont inédits. « Il ne s'agit pas de sous-catégories du luminal B, explique le professeur Fuks. Nous avons plutôt affaire à des combinaisons issues des anciens sous-types, mais que d'autres méthodes n'avaient pu capturer. »

### 32 nouveaux marqueurs

Importantes sur le plan biologique, ces données le sont tout autant sur le plan clinique. Ainsi, 32 nouveaux marqueurs pronostiques (quelles patientes faut-il traiter ?) ou prédictifs (quelle sera la thérapie la plus adéquate pour telle patiente ?) ont été identifiés, dont près de la moitié ont trait à l'immunité - spécialement à la biologie des lymphocytes T (voir encadré).

En explorant les épigénomes, les équipes de François Fuks et de Christos Sotiriou ont découvert des terres nouvelles et souligné une contribution clé du méthylome (5) dans la complexité du cancer du sein. Ou plutôt des cancers du sein, car c'est assurément devant une entité pro-

Prof. François Fuks, ULB



Prof. Christos Sotiriou, ULB



## « En explorant les épigénomes, les équipes de François Fuks et de Christos Sotiriou ont découvert des terres nouvelles et souligné une contribution clé du méthylome dans la complexité du cancer du sein. »

téiforme, dont le nombre de sous-types est appelé à se multiplier, que se trouve la médecine.

Associé aux autres approches (cliniques, anatomopathologiques, imagerie médicale...), le profilage génétique et épigénétique du cancer du sein s'inscrit résolument dans la perspective toujours plus affirmée d'une oncologie individualisée où chaque patiente se verrait proposer un traitement sur mesure. L'avenir est en marche.

Philippe LAMBERT

(1) Epigénétique : domaine qui étudie les modifications chimiques qui se produisent autour de la molécule d'ADN. Ces modifications jouent un rôle clé dans l'expression des gènes.

(2) Génomique : discipline qui vise à comprendre le fonctionnement d'un organisme, d'un organe, un cancer, etc. à l'échelle du génome (= ensemble des gènes) et non plus à celle d'un seul gène.

(3) Transcriptomique : étude de l'ensemble de l'ARN messager produit lors du processus de transcription d'un génome.

(4) Epigénomique : domaine qui étudie les modifications chimiques qui se produisent autour de la molécule d'ADN à l'échelle du génome. Ces modifications jouent un rôle clé dans l'expression des gènes.

(5) Méthylome : étude des méthylation de l'ADN sur l'ensemble du génome.



### CAP SUR L'IMMUNITÉ

Si on essaie de déterminer les fonctions biologiques directement impliquées dans la classification des tumeurs du sein en six sous-types via les données de méthylation, il en est une qui émerge : la fonction immunitaire. En particulier, on observe une hypométhylation de gènes immuns dans les sous-types HER-2+ et basal-like. Dès lors, les chercheurs se sont posés la question suivante : ce phénomène ne pourrait-il refléter l'infiltration de la tumeur par des cellules immunitaires ? Et, de fait, c'est bien à une infiltration par des lymphocytes T à laquelle on assiste. « Autrement dit, la méthylation de l'ADN nous donne accès à la composition du microenvironnement tumoral, dont toutes les études s'accordent pour reconnaître le rôle prépondérant dans l'évolution des cancers », indique François Fuks.



François Fuks - Epigénétique du cancer, ULB - francois.fuks@ulb.ac.be  
Christophe Sotiriou - Institut Bordet, ULB - christophe.sotiriou@ulb.ac.be

# La parole est à la défense... immunitaire



**En théorie, l'idée est « simple » : permettre au système immunitaire, grâce à un vaccin, de s'attaquer aux tumeurs, tout comme lorsque notre système de défense s'en prend aux virus. En pratique, les 5 à 10 % de succès actuels de l'immunothérapie sont loin de satisfaire les chercheurs. Les tumeurs résistent ? Eh bien, eux aussi ! La preuve avec le Prof. Pierre Coulie et son équipe.**

C'est une vraie injustice, mais c'est ainsi ! Dans un grand nombre de modèles animaux, cela fonctionne, et très bien : les chercheurs parviennent à stimuler les défenses immunitaires de souris, par exemple, et ils leur permettent ainsi de vaincre une tumeur cancéreuse. Alors, pourquoi, chez l'homme, les vaccins thérapeutiques ne donnent-ils de tels résultats que dans 5 à 10 % des cas ? Et pour quelles raisons obtient-on des réponses chez certains malades... et pas chez d'autres ? Ces questions (parmi d'autres) sont un peu le Graal derrière lequel courent les équipes de chercheurs piqués de vaccination anticancéreuse. A l'Institut de Duve (UCL), entre recherche fondamentale et clinique, le Prof. Pierre Coulie, sa dizaine de collaborateurs et la cinquantaine de chercheurs en immunothérapie anticancer ne font pas exception à cette règle...

« Nous essayons de comprendre la raison pour laquelle nous n'arrivons pas toujours à immuniser efficacement les malades contre leurs propres tumeurs. Et, donc, à leur faire utiliser leur système de défense pour faire régresser ces tumeurs ou les empêcher de revenir », détaille-t-il. Comme dans un thriller, cette traque a apporté de faux coupables, de bons et de moins bons indicateurs et de vraies surprises. Ainsi, par exemple, au début, les chercheurs ont cru, assez logiquement, que leurs techniques fonctionnaient parce qu'ils parvenaient à stimuler les défenses immunitaires des malades. Or, depuis une dizaine d'années,



Prof. Pierre Coulie, UCL

ils ont compris qu'une réponse immunitaire, c'est bien... mais que cela ne suffit pas.

« Lorsqu'un résultat satisfaisant survient, en réalité, c'est parce que la tumeur le permet : elle n'oppose pas de résistance et devient permissive aux cellules immunitaires. Cette compréhension a bouleversé nos recherches : une partie de nos efforts vise désormais à découvrir et à supprimer les mécanismes de résistance des tumeurs », détaille le Prof. Coulie. Car bien sûr, histoire de corser l'intrigue, les tumeurs opposent plusieurs formes de résistances...

Sur ce nouveau front de bataille, les chercheurs de ce laboratoire ont déjà obtenu quelques succès. Ainsi, le Prof. Benoît Van den Eynde a montré que certaines tumeurs contiennent une enzyme capable de dégrader le tryptophane (un acide aminé) et de paralyser ainsi les cellules du système immunitaire. Par chance, « une parade existe, avec des médicaments qui bloquent cette enzyme et annulent ses effets », détaille le Prof. Coulie. Des développements pour exploiter cette avancée sont actuellement en cours.

Autre piste suivie par les chercheurs, celle de la galectine, une protéine présente dans de nombreuses tumeurs et sur laquelle planche le Prof. Pierre van der Bruggen. En se liant aux sucres présents à la surface des cellules immunitaires, la galectine les paralyse. Mais, là encore, son inhibition semble possible.

## « Depuis quelques années, l'immunothérapie devient un complément crédible aux traitements « classiques ». »

### On fait flamber ?

Une approche, plus récente, consiste à développer une réaction inflammatoire dans les tumeurs. « Notre système immunitaire a évolué pour nous défendre contre les risques infectieux et, presque toujours, sa mise en branle s'accompagne d'une réaction inflammatoire (comme la fièvre, par exemple). En déclenchant localement une toute petite réaction inflammatoire, nous pensons qu'il devient possible de stimuler une production de cytokines (des hormones), importantes au démarrage du système immunitaire. L'inflammation permettrait aux globules blancs de sortir des vaisseaux et, nous l'espérons, de créer un effet boule de neige qui irait jusqu'à l'élimination de la tumeur », détaille le Prof. Coulie.

D'autres recherches, comme celles du Dr Nicolas van Baren visent, également, les lymphocytes. Lorsqu'ils sont présents dans une tumeur (ce qui est possible y compris sans vaccin), ils ne sont pas complètement paralysés, contrairement à ce que les chercheurs pensaient. En fait, leur niveau d'activité leur permet même de produire des cytokines. Mais il reste à comprendre dans quelles conditions ces lymphocytes pourraient être plus actifs.

Les chercheurs ont également ouvert le feu contre des lymphocytes qui, bizar-

rement, « ne jouent pas le jeu ». En effet, certains d'entre eux, nommés régulateurs, au lieu de faire partie comme les autres de la police antiémeute et d'intervenir pour chasser les casseurs présents dans les tumeurs, semblent freiner la réaction antitumorale, au moins chez l'animal. Le Prof. Sophie Lucas, chercheuse qualifiée du F.R.S.-FNRS, s'intéresse à ces lymphocytes régulateurs – dont le nom devrait plutôt être suppressor, constate le Prof. Coulie. Si leur rôle est avéré chez l'homme, il faudra alors apprendre à les faire taire...

« Chez quels malades et pour quelles raisons le vaccin fonctionne-t-il ? Quelles sont les doses et les fréquences utiles ? Y a-t-il des moments privilégiés pour intervenir ? Des vaccins ont-ils permis de donner des réponses foudroyantes et inespérées à des traitements de chimiothérapie entrepris après leur inoculation ? Dans ces systèmes très complexes, il nous reste beaucoup à découvrir », admet le Prof. Coulie. Pourtant, la masse de questions et de problèmes encore à résoudre n'est pas du genre à décourager les chercheurs.

« Actuellement, nous intervenons sur des patients ayant déjà reçu tous les autres traitements anticancéreux possibles. Or une bonne partie des succès futurs de l'immunothérapie se réaliseront probablement sur des malades traités à un stade précoce de

diagnostic, souligne-t-il. L'absence de toute toxicité des vaccins thérapeutiques permet en effet d'imaginer de les proposer plus tôt. Par ailleurs, un important essai (mené par un grand groupe pharmaceutique) sur le cancer du poumon, ainsi qu'un autre, sur le mélanome, visent également à voir si le vaccin parvient, comme on l'espère, à retarder les rechutes. »

En fait, depuis quelques années, l'immunothérapie devient un complément crédible aux traitements « classiques ». Discipline exigeante, elle a démontré aux chercheurs que chacune de leurs hypothèses pouvait être bouleversée. Mais elle leur a aussi permis de rencontrer des malades qui, 2 ou 3 mois après un vaccin, présentent une peau à la surface de laquelle toutes les métastases ont disparu. Ou qui sont toujours là, 10 ans après, alors que les autres thérapies semblaient inopérantes. « C'est fascinant, sourit le Dr Coulie. Mais si nous pouvions seulement comprendre complètement pourquoi cela fonctionne et dans quels cas cela bloque.... »

Pascale Gruber



**Pierre Coulie**  
Génétique cellulaire, UCL  
[Pierre.Coulie@uclouvain.be](mailto:Pierre.Coulie@uclouvain.be)



### RENDEZ-NOUS LA CLINIQUE !

D'un côté, le Prof. Pierre Coulie estime faire partie d'un groupe de chercheurs privilégiés. En effet, et en partie grâce au Télévie, il a toujours bénéficié des soutiens et des subventions nécessaires. De plus, ses collaborations avec les équipes de Kris Thielemans (VUB), ou de Muriel Moser (ULB) se passent très bien, constate-t-il. Mais de l'autre... « L'actuelle directive européenne sur les recherches cliniques est un véritable frein, lance-t-il. Cette législation est inadaptée aux besoins de la recherche académique. Alors que nos vaccins ne sont pas toxiques, tester des améliorations potentielles sur des groupes de 5 à 10 patients est devenu très difficile : les procédures à suivre sont trop lourdes, poussées à un niveau de détail hallucinant, et très coûteuses. Les malades sont les premières victimes de ce système. » Avis aux députés européens : pour la recherche académique, leur copie mérite une révision.



Pierre Coulie et son équipe

# Les nanoparticules, quels risques pour la santé ?



Les nanoparticules entrent dans la composition de plus d'un millier de produits actuellement en vente sur le marché. Et nous ne sommes qu'aux balbutiements de l'ère de ces minuscules matériaux. Il est donc grand temps de se soucier de leurs potentiels effets sur la santé. Une tâche à laquelle Olivier Toussaint et son équipe du projet Nanotoxico se sont attelés ces six dernières années.



Prof. Olivier Toussaint, FUNDP

**« Contrairement aux produits chimiques classiques, la toxicité des nanoparticules ne dépend pas seulement de leur concentration mais également de bien d'autres variables, notamment physico-chimiques . »**

Imaginez une particule 30.000 fois plus fine que l'épaisseur de l'un de vos cheveux ou 500.000 fois plus fine que celle d'un trait tracé au moyen d'un stylo à bille. Bienvenue dans le monde des nanoparticules ! De l'ordre du milliardième de mètre, ces objets infiniment petits s'immiscent chaque jour un peu plus dans notre quotidien sans même que l'on s'en rende compte. Ainsi, les nanoparticules entrent dans la composition des crèmes solaires, de produits de beauté, d'enduits, de peintures, de vernis et sont utilisés pour fabriquer des produits informatiques et électroniques toujours plus performants.

Si les nanotechnologies représentent un domaine de recherche excitant aux champs d'application pratiquement infinis, simultanément et proportionnellement à leur expansion sur le marché, elles soulèvent une myriade de questions quant à

leurs potentiels effets néfastes sur la santé et l'environnement.

Quelle est la cause de ces inquiétudes ? Précisément la taille de ces particules. Celle-ci leur confère bien des avantages mais peut également représenter un danger pour les hommes et autres organismes vivants qui sont en contact avec des nanoparticules. Certaines d'entre elles sont en effet capables de franchir les barrières biologiques et d'interférer avec le bon fonctionnement des cellules.

## **Nanoparticules et cancer, un double enjeu**

Le principal effet néfaste provoqué par certaines nanoparticules est la production de radicaux libres au sein des cellules. « Nous ne savons pas encore par quels mécanismes ces nanoparticules entraînent la formation de radicaux libres.

## « Paradoxalement, ces minuscules particules représentent un grand espoir dans la lutte contre le cancer. »

Tout ce que nous savons, c'est que la production radicalaire a lieu au sein même de la cellule et nécessite donc que les nanoparticules aient pu y pénétrer préalablement », explique Olivier Toussaint, Maître de recherches F.R.S.-FNRS à l'Unité de recherche en biologie cellulaire des Facultés Universitaires Notre-Dame de la Paix (FUNDP) à Namur. Les radicaux libres, molécules d'oxygènes instables et capables de réagir avec de nombreux composés, sont connus pour causer des dommages au niveau de l'ADN. « Ces dommages peuvent être la source d'une hausse des facteurs d'inflammation et de processus tumoraux », précise Olivier Toussaint. Bien qu'elles ne soient pas toutes toxiques, les nanoparticules sont donc communément associées à « risques de cancer » dans l'esprit des gens.

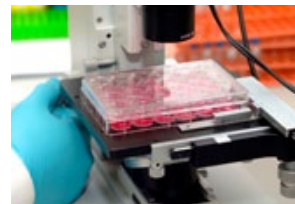
Pourtant, paradoxalement, ces minuscules particules représentent un grand espoir dans la lutte contre le cancer. Elles pourraient permettre de développer des traitements ciblant beaucoup plus précisément les cellules malades que les traitements actuels. Les exemples des potentielles applications des nanoparticules dans le traitement du cancer sont nombreux. Le projet TARGAN - dirigé par Carine Michiels, présidente du Namur Research Institute for Life Sciences - en est un. Dans le cadre de ce projet, les chercheurs ont analysé la possibilité de traiter l'angiogenèse tumorale à l'aide de nanoparticules radioactives.

### Les propriétés physico-chimiques au centre de l'attention

Peu importe les technologies que les nanoparticules servent, la priorité est désormais de s'assurer de leur innocuité pour la santé. Et ce, tant pour les personnes qui sont en contact avec celles-ci lors de la fabrication de produits qui les contiennent que pour les patients qui se verraient administrer un traitement à base de nanoparticules. Lancé début 2006 et arrivé à son terme fin 2011, le projet Nanotoxico, coordonné par Olivier Toussaint, consistait à mettre au point des tests *in vitro* et *in vivo* permettant d'évaluer la toxicité des nanoparticules. Un défi qui a pu être relevé grâce à une collaboration étroite au sein d'une équipe pluridisciplinaire de chercheurs. En effet, biologistes, pharmaciens, physiciens et chimistes ont travaillé de concert pour trouver les moyens de tester la toxicité des nanoparticules de manière fiable. « Toutes les études à ce propos publiées avant 2005 sont erronées et ne peuvent être prises en compte », explique Olivier Toussaint. « Ces études se sont uniquement penchées sur l'effet de la concentration des nanoparticules sur l'organisme. Or, contrairement aux produits chimiques classiques, la toxicité des nanoparticules ne dépend pas seulement de leur concentration mais également de bien d'autres variables, notamment physico-chimiques », poursuit le spécialiste. Outre la composition chimique et la structure des nanoparticules, leur forme, leur taille, le relief de leur surface etc. sont des paramètres à prendre en compte pour tester leurs effets potentiels. « Nous avons, par exemple, pu observer que les nanoparticules d'oxyde de cuivre sont beaucoup plus toxiques lorsqu'elles ont la forme de bâtonnets que lorsqu'elles se présentent sous forme sphérique », indique Olivier Toussaint. « Or, la seule variable entre ces deux types de nanoparticules était leur forme », précise-t-il. Sous forme de bâtonnets, l'oxyde de cuivre entrerait donc plus facilement dans les cellules que sous forme de sphères.

### Une batterie de tests *in vitro* et *in vivo*

« Au début du projet nous pensions qu'il serait facile de développer les tests de toxicité des nanoparticules sur base de ceux existants pour les produits chimiques, mais il nous a finalement fallu deux ans pour arriver à une méthodologie permettant de



**30.000**  
fois plus fines  
qu'un cheveu,  
les nanoparticules

tenir compte des propriétés physico-chimiques des nanoparticules », se souvient Olivier Toussaint.

Les tests développés au cours du projet Nanotoxico ont été mis au point pour évaluer la toxicité de trois nanoparticules - les nanotubes de carbones, les nanopoudres et les argiles exfoliés - lorsqu'elles entrent en contact avec la peau, les muqueuses, le système respiratoire, le tube digestif et le système hépatique. « Nous avons réalisé un modèle permettant d'analyser l'effet de l'inhalation de nanoparticules dispersées dans l'air sur des rats. Nous avons aussi reconstitué une série de tissus de peau, d'intestin et de poumon pour examiner le comportement des nanoparticules dans ces différents environnements », explique le chercheur.

La toxicité des particules a pu être évaluée notamment grâce à l'utilisation d'un microscope à haut pouvoir de résolution (0,6 nanomètre), de tests de survie cellulaire ou encore en mesurant la production d'interleukine 8, molécule produite par les cellules épithéliales suite à la détection d'agents pathogènes. « En ce qui concerne la peau, nous avons pu constater que la couche cornée représente un très bon écran contre les nanoparticules et que, les kératinocytes, qui se trouvent en dessous, sont très sensibles à certaines nanoparticules », indique Olivier Toussaint.

### Naissance du Namur Nanosafety Centre

Développés dans un premier temps pour examiner la toxicité de trois types de nanoparticules produites en Wallonie, les tests aujourd'hui disponibles sont applicables à une large gamme de nanoparticules. « Il faut cependant toujours être attentif aux propriétés physico-chimiques de la particule testée et aux conditions dans lesquelles les personnes vont y être exposées car son comportement en dépend », insiste le scientifique.

Si le projet Nanotoxico est terminé, le Namur Nanosafety Centre a d'ores et déjà pris le relais ! Cette plateforme intégrée internationalement reconnue met désormais ces techniques et tests à disposition des chercheurs universitaires et des industriels afin qu'ils puissent évaluer les risques sanitaires de leurs nanomatériaux.

Audrey Binet



**Olivier Toussaint**  
Biologie cellulaire, FUNDP  
olivier.toussaint@fundp.ac.be



Pour en savoir plus: [www.nanotoxico.be](http://www.nanotoxico.be)

Liste des nanoparticules sur le marché :

<http://www.nanotechproject.org/inventories/consumer/>

# Des cellules cancéreuses privées d'oxygène plus résistantes aux chimiothérapies

**Par quels mécanismes des cellules cancéreuses en hypoxie résistent-elles aux chimiothérapies ? Comment pourrait-on inhiber ces réactions ? A Namur, les chercheurs de l'URBC tentent d'y voir plus clair, ce qui pourrait ouvrir de nouvelles pistes thérapeutiques prometteuses.**

Même si de grands progrès ont été réalisés dans les traitements des cancers par chimiothérapie, tout ne se déroule pas toujours comme espéré. L'efficacité de la chimiothérapie peut être limitée par des phénomènes de résistance : les cellules cancéreuses possèdent ou acquièrent la possibilité d'échapper aux mécanismes d'action des médicaments de chimiothérapie.

Plusieurs types de facteurs peuvent contribuer à cette chimiorésistance, qui peut aussi être très variable en fonction des médicaments utilisés. Aux Facultés de Namur (FUNDP), des chercheurs de l'Unité de recherche en biologie cellulaire (URBC), sous la direction du Prof. Carine Michiels, Directeur de recherches honoraire F.R.S.-

FNRS, ont démontré que des phénomènes d'hypoxie protègent une proportion importante des cellules tumorales de l'apoptose (mort cellulaire) que devrait induire l'administration de molécules de chimiothérapie.

Comment cela se fait-il ? Une tumeur se développe au départ d'une cellule unique qui se met à proliférer. Au fur et à mesure que les cellules tumorales se multiplient, elles écartent les vaisseaux sanguins capillaires qui irriguent le tissu dans lequel la tumeur se développe. Si les cellules périphériques de la tumeur continuent à être irriguées normalement, ce n'est plus le cas des cellules qui se situent en son cœur ; celles-ci se trouvent dès lors en état d'hypoxie, l'apport d'oxygène par le sang n'étant plus suffisant.

## Réactions de survie

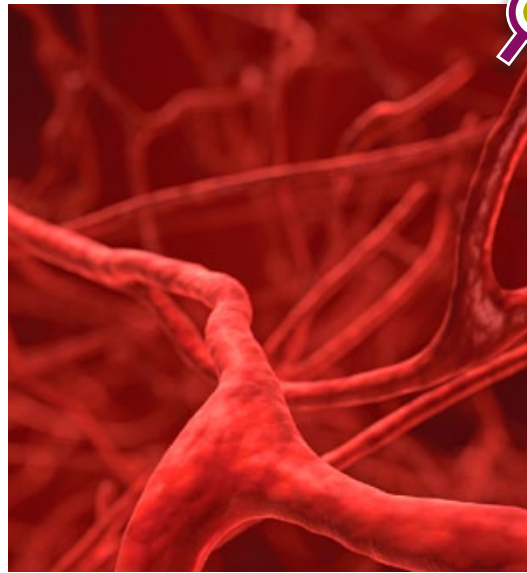
Cette situation entraîne des réponses cellulaires spécifiques. La privation d'oxygène active spécifiquement un facteur de transcription, HIF-1 (hypoxia-inducible factor-1), initiant une grande variété de voies de signalisation permettant ainsi à la cellule cancéreuse de développer une réponse adaptée au stress de l'hypoxie. Le facteur HIF-1 augmente l'expression de nombreux gènes codant pour des facteurs protéiques déclenchant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui réalimentent les cellules du cœur de la tumeur. C'est ce qu'on nomme la néo-angiogenèse.

Un de ces facteurs protéiques est le VEGF (vascular endothelial growth factor). Il agit essentiellement sur les cellules de

Aujourd'hui, nous avons les moyens d'étudier en une seule expérience tous les gènes exprimés par une cellule.

[He]2s<sup>2</sup>2p<sup>4</sup>  
oxygen  
16.00

## « Le but de notre recherche est de parvenir à comprendre les mécanismes à la base de ces résistances. »



### LA PISTE DES BRINS D'ARN

Un autre thème de recherche de l'équipe de Carine Michiels est l'étude de l'implication de microRNAs (miRNAs), dont l'expression varie en hypoxie, dans la chimiorésistance de cellules cancéreuses. Les microRNAs (microARN en français), qui n'ont été décrits qu'il y a dix ans, sont des brins simples d'acide nucléique, longs d'environ 17 à 25 nucléotides, impliqués comme régulateurs négatifs de l'expression des gènes dans les organismes eukariotes. Leur mécanisme d'action est très complexe et mal connu. Chaque miRNA peut contrôler de nombreux gènes. On estime que les miRNAs régulent l'expression de près d'un tiers de tous les gènes humains.

Ces miRNAs exercent un rôle régulateur en inhibant l'expression de certaines protéines. Pour étudier leur action, les chercheurs augmentent ou diminuent artificiellement leur expression dans les cellules, pour ensuite examiner les effets obtenus et observer éventuellement des corrélations avec la sensibilité des cellules aux agents chimiothérapeutiques. L'objectif est d'élaborer des traitements complémentaires aux chimiothérapies pour en accroître l'efficacité.

l'endothélium vasculaire, en stimulant leur prolifération et leur migration. Le VEGF joue donc un rôle dans la croissance des tumeurs en permettant aux cellules tumorales de satisfaire leur besoin en oxygène et en nutriments grâce à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins.

L'hypoxie et le facteur HIF-1 semblent cependant jouer un rôle ambigu. Dans certains cas ils induisent l'apoptose. Dans d'autres, ils préviennent cette mort cellulaire en provoquant une réaction adaptative qui favorisera la prolifération cellulaire et la croissance de la tumeur, l'invasion et la néovascularisation avec, pour conséquence à plus long terme, l'apparition de métastases. « Il est donc crucial de comprendre les mécanismes ténus qui influencent la décision entre la vie et la mort, souligne Carine Michiels. Il faut de plus noter qu'il existe aussi des hypoxies intermittentes, fluctuantes au cours du temps, dont on ne connaît absolument pas les effets. »

« Nous avons en tout cas pu montrer que, si l'on traite la tumeur avec des molécules de chimiothérapie, celles-ci tuent les cellules tumorales bien oxygénées, mais que celles du centre, en hypoxie, résistent à la chimiothérapie. Celle-ci ne réussit donc pas à éradiquer complètement la tumeur. Ce phénomène est confirmé in vitro : quand on met les cellules en culture, celles qui sont en hypoxie ne sont pas tuées par la chimiothérapie. »

« Le but de notre recherche, explique Carine Michiels, est de parvenir à comprendre les mécanismes à la base de ces résistances. En le faisant, nous pourrions alors chercher les moyens d'inhiber ces résistances, en ciblant les mécanismes qui en sont responsables. »

« Comment procédons-nous ? Nous examinons l'expression des gènes qui codent pour telle ou telle protéine. Aujourd'hui, nous avons les moyens d'étudier en une

seule expérience tous les gènes exprimés par une cellule. Puis nous les examinons un à un, en les inhibant pour rendre les cellules à nouveau sensibles à la chimiothérapie. »

### Possibilité de chimiothérapies moins agressives

L'équipe de recherche a déjà identifié plusieurs gènes qui pourraient être associés à la résistance. Un de ces gènes, TMEM45A, a été validé in vitro : l'hypoxie augmente son expression et rend les cellules résistantes alors que son invalidation engendre une réversion de cette résistance. La protéine TMEM45A est encore complètement inconnue ; on ignore tout de son expression tissulaire, de sa localisation subcellulaire et de sa fonction.

« L'objectif du projet sera double, précise Carine Michiels. La première partie sera de mieux comprendre comment la protéine TMEM45A est impliquée dans la résistance et de déterminer la fonction de la protéine grâce à des expériences réalisées in vitro sur cellules cancéreuses. L'implication de TMEM45A in vivo dans la résistance tumorale sera testée chez la souris en greffant des cellules tumorales dans lesquelles l'expression de TMEM45A sera contrôlée. La sensibilité de ces tumeurs à différents agents chimiothérapeutiques sera alors étudiée. »

« En parallèle, dans la deuxième partie, des études cliniques seront mises en œuvre. Elles auront pour but d'étudier les changements d'expression du gène TMEM45A (aux niveaux ARN et protéine) dans des tumeurs, lors du diagnostic et lors d'une rechute. Nous pourrions ainsi déterminer s'il y a une association entre la résistance primaire ou la rechute et l'expression éventuelle de gène au diagnostic, s'il y a une induction de l'expression à la rechute et si cette induction éventuelle est corrélée à un échec du traitement (résistance secondaire). »

L'ensemble de ces travaux devrait permettre d'apporter une contribution importante dans la compréhension du mécanisme de résistance. Ils pourraient avoir des retombées directes, avec la mise au point de biomarqueurs permettant d'évaluer la capacité de résistance de la tumeur, mais aussi d'agents thérapeutiques qui pourraient être combinés avec des médicaments chimiothérapeutiques pour en augmenter l'efficacité.

« Si nos efforts étaient couronnés de succès, conclut Carine Michiels, il serait possible de mettre au point des chimiothérapies moins agressives pour l'organisme du patient. On progresserait aussi sur la voie d'une médecine personnalisée, en fonction des biomarqueurs et des caractéristiques propres de chaque tumeur. C'est un travail de longue haleine. Pour prouver que le concept de biomarqueur est valide, il faut compter environ quatre ans de projet Télévie. Puis il faudra passer aux études cliniques. On peut prévoir que le développement d'un traitement complémentaire aux chimiothérapies prendra dix ans au total, comme c'est le cas pour la plupart des nouveaux médicaments. »

Ce domaine de recherche est encore pionnier : en Belgique, seulement deux équipes travaillent sur l'hypoxie en rapport avec la résistance aux chimiothérapies, celle de Carine Michiels à Namur et celle du Prof. Olivier Féron à l'UCL ; d'autres équipes y travaillent à Berlin et à Toronto.

Jean-Paul Vankeerberghen



Prof. Carine Michiels, FUNDP

## « Si nos efforts étaient couronnés de succès, il serait possible de mettre au point des chimiothérapies moins agressives pour l'organisme du patient. »



Carine Michiels  
Biochimie & Biologie cellulaire,  
FUNDP  
carine.michiels@fundp.ac.be



# L'essor de la psycho-oncologie

**La prise en charge de la détresse émotionnelle des patients et des proches demande des compétences spécifiques. Définir des standards de formation pour acquérir ces compétences et pour mieux gérer les difficiles prises de décision thérapeutiques; c'est un des objectifs de la psycho-oncologie.**

Il s'agit d'une branche assez jeune de la psychologie : l'étude des facteurs psychologiques associés aux affections cancéreuses. A l'ULB, c'est en 2000 qu'a été créée l'Unité de recherche en psychosomatique et en psycho-oncologie (URPP) à l'initiative du Prof. Darius Razavi, psychiatre qui, aujourd'hui, partage la responsabilité de cette unité avec la Prof. Isabelle Merckaert, docteur en psychologie. Darius Razavi dirige aussi la Clinique de psycho-oncologie créée en 1989 à l'Institut Bordet.

La psycho-oncologie se concacre à l'optimisation de la prise en charge des patients dans le contexte de la prévention, du diagnostic et du traitement des affections cancéreuses. « Nous sommes partis du constat que l'oncologie avait beaucoup évolué, et la société aussi, explique Darius Razavi. Les patients comme leurs proches ont des attentes fortement modifiées : auparavant, ils pouvaient accepter le trai-

tement sur la base de leur seule confiance dans le système de soins ; ce n'est plus le cas aujourd'hui. Ils veulent un soutien à la fois informatif et émotionnel. Malgré les progrès thérapeutiques, il existe à l'échelle individuelle une incertitude concernant les bénéfices et les inconvénients des traitements proposés. Il est très difficile pour les patients et leurs proches de gérer cette incertitude. En miroir, cela provoque chez les soignants un certain sentiment d'inconfort. Nos recherches sont centrées sur l'examen attentif de ce contexte, ce qui le détermine, ce qui pourrait le faire évoluer. Nous nous intéressons à la fois aux besoins des patients et de leurs proches, aux besoins des médecins et des équipes soignantes, ainsi qu'aux interactions entre ces deux mondes. »

« En 2004, nous avons mené une enquête sur les besoins des patients, précise Isabelle Merckaert. Nous avons rencontré un

grand nombre de patients ainsi que leurs proches, pendant leur traitement ou pendant le suivi. Leurs réponses ont révélé le poids des effets secondaires des traitements en termes de fatigue, de douleur, de mobilité, et de difficultés émotionnelles. » Des difficultés émotionnelles importantes sont présentes chez un patient et un proche sur deux ; un sur quatre ne parvient pas à les gérer au quotidien. Elles pèsent autant sur les patients que sur leurs proches, surtout sur le plus proche qui est le plus présent auprès du patient. En outre, la demande d'aide reste difficile: elle n'est faite que par un patient sur cinq.

« Cela s'explique, note Darius Razavi, par le fait que la recherche d'aide ne fait souvent pas partie du répertoire relationnel de la population en général, mais aussi parce que la détresse émotionnelle est associée à un sentiment de perte d'estime de soi et de repli sur soi. »

**« Nous examinons non seulement comment les médecins communiquent, mais aussi comment ils gèrent le conflit décisionnel. »**

## « La psycho-oncologie se concacre à l'optimisation de la prise en charge des patients dans le contexte de la prévention, du diagnostic et du traitement des affections cancéreuses. »



bloquent, car il se heurtent au caractère très émotionnel de ce qui est vécu par le patient. Ils doivent pouvoir se laisser aller à expérimenter un haut niveau d'émotion malgré l'évaluation en cours et en même temps apporter un soutien pour approfondir leurs connaissances des patients. De telles compétences s'acquièrent par des formations adéquates.»

« Nos travaux nous ont permis de mettre en évidence la dose de formation nécessaire. Nos études, comme d'autres, montrent qu'il faut au minimum 30 heures de formation selon un schéma particulier, où le soignant teste ses compétences grâce à des jeux de rôle. Une formation purement théorique ne le permet pas », souligne Isabelle Merckaert.

Dans le cadre de Télévie, deux projets ont été menés avec des médecins spécialistes et avec des candidats spécialistes. « Nous avons notamment étudié le processus à l'œuvre dans l'annonce du diagnostic pour définir le moyen le plus approprié de réaliser celle-ci. L'annonce doit être adaptée à chaque patient. »

Les entretiens patient-médecin ont été enregistrés. Certains se déroulaient avec une actrice, dans un but de standardisation et pour mesurer les compétences acquises. D'autres entretiens ont été enregistrés dans la pratique quotidienne des médecins. « Nous remercions les patients et les médecins qui ont accepté de se faire enregistrer. »

### Collaborations actives dans les décisions complexes

Un nouveau projet vient de commencer, fondé sur le constat que médecins et patients sont de plus en plus confrontés à des choix dans les traitements. Sur la

base de l'état physique et psychologique du patient, le médecin doit évaluer ses préférences, ce qu'il comprend et attend des traitements. Après la récolte de tous ces éléments, le médecin en discute dans le cadre de concertations avec les autres intervenants, une pratique standard aujourd'hui. En émerge une proposition de traitement que le médecin devra expliquer au patient.

« Ce sont des situations extrêmement complexes, encore mal étudiées, note Isabelle Merckaert. La méthode que nous avons adoptée est fondée sur l'enregistrement d'un processus simulé de prise de décision thérapeutique multidisciplinaire pour un cas oncologique complexe. Nous examinons non seulement comment les médecins communiquent, mais aussi comment ils gèrent le conflit décisionnel. »

« Il s'agit de promouvoir un processus de décision collaboratif au sein de l'équipe, plutôt qu'une approche multidisciplinaire informelle, pour souligner le rôle actif de chacun de ses membres, de même que le rôle actif du patient, dans le processus de décision. »

Jean-Paul Vankeerberghen

Prof. Darius Razavi, ULB



### Détecter la détresse

Autre constat : de manière générale, les médecins et les autres professionnels de la santé sont de mauvais détecteurs de la détresse émotionnelle, malgré leur bonne volonté. Grâce au soutien de Télévie, l'URPP a entrepris d'analyser ce processus complexe de la détection de la détresse. Les compétences nécessaires pour y arriver sont de deux ordres: à la fois une capacité d'évaluer et de soutenir. « L'un ne va pas sans l'autre. Pour entrer en relation avec une personne qu'on ne connaît pas, il faut de l'empathie. L'empathie n'est pas uniquement de la sympathie. La sympathie est le résultat d'une contamination par l'émotion de l'autre. Une réelle empathie nécessite de se mettre à la place de l'autre et de comprendre ce qu'il est en train de vivre. Sans des capacités d'évaluer et de soutenir, les médecins ne parviennent pas à être vraiment empathique. En fait ils se



**Darius Rozavi**  
Psychosomatique & psycho-oncologie, ULB  
[darius.rozavi@ulb.ac.be](mailto:darius.rozavi@ulb.ac.be)

# Comment s'en sortent-ils ?

A Liège, l'équipe de psychologie de la santé étudie la manière d'améliorer la qualité de vie des patients et des soignants. En adoptant souvent une approche positive : quelles ressources mobilisent-ils pour préserver leur bien-être même dans des situations difficiles ?



## « Au lieu de ne se centrer que sur les déficits, nous étudions aussi comment des individus peuvent mobiliser leurs ressources pour affronter des situations difficiles. »

La Prof. Anne-Marie Etienne est responsable du service Psychologie de la santé au sein de la Faculté de Psychologie et des Sciences de l'Éducation de l'Université de Liège. A ce titre elle coordonne les recherches menées notamment sur la communication médecin-patient, sur les conséquences psychologiques de la maladie et des traitements, mais aussi sur l'inconfort et le stress chez le médecin qui annonce une mauvaise nouvelle.

C'est ainsi qu'elle a dirigé la thèse d'Isabelle Bragard sur l'impact positif d'interventions psychologiques préventives sur le burn-out des médecins. Avec Isabelle Bragard, elles ont participé à la publication de plusieurs travaux (réalisés souvent en collaboration avec d'autres universités belges) sur le stress des soignants : les effets de la formation à la communication et à la gestion du stress sur des jeunes médecins traitant des patients atteints de cancer ou la manière dont des médecins arrivent à maintenir la qualité de vie au travail malgré le stress. Actuellement, elle dirige la thèse de Bénédicte Jonius sur l'impact de la chimiothérapie sur le fonctionnement cognitif des personnes âgées.

« C'est une nouvelle approche, cette psychologie positive : au lieu de ne se centrer que sur les déficits, nous étudions aussi comment des individus peuvent mobiliser leurs ressources pour affronter des situations difficiles, observe Anne-Marie Etienne. Il n'y a pas que des modèles psychopathologiques. Tous ne vont pas mal et il y a beaucoup à apprendre chez ceux qui s'en sortent bien. »

Les recherches de l'équipe de Liège ne se limitent pas à l'oncologie. C'est ainsi que Cindy Rocha, en collaboration avec les néphrologues des trois hôpitaux liégeois, mène en ce moment une étude sur la préparation des patients à une entrée en dialyse. Souvent, les patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique ont en effet une qualité de vie fortement réduite et souffrent d'une détresse émotionnelle sévère (inquiétudes, anxiété, dépression). Pourtant, en Belgique, aucune aide psychologique régulière n'est proposée aux patients dialysés. L'objectif est de montrer l'impact positif d'une intervention psychologique. Les premiers résultats observés sur 47 patients montrent une diminution significative des scores d'anxiété, de dépression et d'inquiétudes ainsi qu'une amélioration significative de la qualité de vie.

D'autres recherches sont menées chez l'enfant. Céline Stassart s'intéresse à la sensibilité à l'anxiété (AS), c'est-à-dire la peur des sensations corporelles liées à l'anxiété, qui proviendrait de croyances que ces sensations ont des conséquences somatiques, psychologiques ou sociales néfastes. L'AS a été considérée comme un facteur de risque dans le développement et le maintien des troubles anxieux. S'y intéresser et la détecter tôt chez l'enfant peut contribuer à une action préventive aux troubles anxieux.

De son côté, Malorie Touchèque travaille sur une thèse consacrée aux enfants atteints de mucoviscidose. Si la littérature compte une multitude d'études chez



### UN CERTIFICAT EN PSYCHO-ONCOLOGIE

Les universités belges francophones collaborent étroitement dans le domaine de la psycho-oncologie et ont créé un groupe de travail interuniversitaire qui regroupe plusieurs approches de la psychologie de la santé. Les nombreuses publications communes témoignent de la réalité de cette collaboration. En 2005, le FNRS a d'ailleurs financé la création d'un groupe de contact entre scientifiques francophones belges poursuivant des recherches dans le domaine de la psychologie de la santé.

Grâce à tout ce travail, l'ULg, l'ULB et UMONS ont d'ailleurs créé un certificat en psycho-oncologie, dans le cadre du Plan cancer (un certificat similaire a été lancé du côté flamand). Il s'agit d'une formation de deux ans. « Liège prend une part importante dans le comité de pilotage, note Anne-Marie Etienne. C'est le premier certificat aussi spécialisé pour les psychologues. Nous sommes en avance sur le plan européen. »

les adolescents et les adultes, il existe peu d'articles scientifiques concernant les enfants atteints de mucoviscidose. Une attention particulière sera portée à l'impact de l'interaction parents-enfants. Par exemple, quel est l'impact de la réaction d'un parent face à un symptôme sur la qualité de vie d'un enfant ? La chercheuse va étudier l'influence des facteurs prédictifs sur la qualité de vie de l'enfant en tenant compte des facteurs propres à l'enfant, des facteurs propres aux parents (père et mère), ainsi que des facteurs spécifiques à l'interaction parents-enfant.

Jean-Paul Vankeerberghen



## « Une attention particulière sera portée à l'impact de l'interaction parents-enfants. »

Prof. Anne-Marie Etienne, ULg



Anne-Marie Etienne  
Psychologie, ULg  
am.etienne@ulg.ac.be

# Faites un don pour la vie

210-0079615-30

IBAN : BE15 2100 0796 1530 - BIC : GEBABEBB  
communication « Soutien au Télévie »

15 avril 2012  
Rallye

21 avril 2012  
Soirée de clôture



Télévie

[www.televie.be](http://www.televie.be)