



## Annuaire du Collège de France

Cours et travaux du Collège de France

115 | 2016  
Annuaire du Collège de France 2014-2015

---

# Angiogenèse pathologique et normalisation vasculaire

CIRB

Franck Lebrin

---



### Édition électronique

URL : <https://journals.openedition.org/annuaire-cdf/12625>  
DOI : 10.4000/annuaire-cdf.12625  
ISBN : 978-2-7226-0490-2  
ISSN : 2109-9227

### Éditeur

Collège de France

### Édition imprimée

Date de publication : 1 novembre 2016  
Pagination : 901-902  
ISBN : 978-2-7226-0453-7  
ISSN : 0069-5580

### Référence électronique

Franck Lebrin, « Angiogenèse pathologique et normalisation vasculaire », *L'annuaire du Collège de France* [En ligne], 115 | 2016, mis en ligne le 22 juin 2018, consulté le 08 novembre 2024. URL : <http://journals.openedition.org/annuaire-cdf/12625> ; DOI : <https://doi.org/10.4000/annuaire-cdf.12625>

---

Le texte et les autres éléments (illustrations, fichiers annexes importés), sont « Tous droits réservés », sauf mention contraire.

## Angiogenèse pathologique et normalisation vasculaire (CIRB)

Responsable : Franck LEBRIN

### RECHERCHE

Notre équipe étudie des mécanismes moléculaires et cellulaires qui contrôlent la formation et la fonction des vaisseaux sanguins, et plus particulièrement le rôle des péricytes. Notre objectif est de démontrer que le ciblage des péricytes pourrait être une nouvelle stratégie thérapeutique efficace dans le traitement de pathologies aussi diverses que les cancers, les maladies neuro-dégénératives et la maladie de Rendu-Osler (MRO). Les capillaires sanguins se composent de cellules endothéliales qui forment le tube vasculaire, d'une lame basale et de péricytes dont le rôle fut pendant longtemps négligé. Objet d'une intense recherche aujourd'hui, les péricytes sont connus pour contrôler la densité du réseau vasculaire au cours de l'angiogenèse, le flux sanguin en réponse à la demande tissulaire en oxygène et enfin la perméabilité des vaisseaux sanguins aux molécules comme aux cellules immunitaires, une fonction essentielle pour le maintien de la barrière hémato-encéphalique au niveau du cerveau. Les péricytes présentent une grande hétérogénéité et plasticité cellulaire. La question de la définition d'un péricyte n'est donc toujours pas résolue. De même, les conséquences d'une modification de la densité, de la morphologie ou de la maturation du péricyte sur la fonction des capillaires sanguins restent à déterminer.

Précédemment, nos travaux ont permis de démontrer l'intérêt de cibler les péricytes dans le traitement de saignements associés à la présence de malformations vasculaires chez des sujets atteints de la MRO (Lebrin *et al.*, 2010). Il s'agit d'une maladie génétique autosomique dominante qui affecte 1 personne sur 8 000. Elle est due à une haplo-insuffisance du gène *ENDOGLINE* ou *ACVRL1*. La MRO se caractérise par une angiogenèse pathologique et le développement d'anomalies vasculaires allant de malformations artério-veineuses (MAV) larges au niveau des organes majeurs à des télangiectasies disséminées sur tout le corps. Les signes cliniques habituels sont des épistaxis spontanées et répétées souvent associées à des manifestations viscérales qui conduisent à des anémies chroniques et sévères. Nous avons récemment découvert les mécanismes impliqués. Ils font intervenir des défauts de spécification des cellules endothéliales au cours de la formation des bourgeons vasculaires (Dos-Santos-luis *et al.*, en préparation) et des anomalies d'interaction entre les cellules endothéliales et les cellules péri-vasculaires (Thalgott *et al.*, 2015 ; en préparation). Il en résulte une instabilité du réseau capillaire qui a tendance à s'embraser en réponse à une stimulation angiogénique, entraînant une vascularisation excessive et la formation de *shunts* artério-veineux. Il existe une grande variabilité de l'expression clinique d'un sujet à l'autre suggérant l'existence de facteurs environnementaux et de gènes modificateurs. Nous venons de montrer l'importance de l'inflammation dans l'apparition des symptômes cliniques (Dos-Santos-Luis *et al.*, en préparation). Plus récemment, nous avons décrit le premier gène modificateur pour la MRO de type 2 (mutations *ACVRL1*). Il s'agit d'une protéine des jonctions communicantes, la connexine 40 (Gkatzis *et al.*, 2015, en préparation). Nous concentrons aujourd'hui notre recherche sur l'analyse des anomalies des péricytes sur les différents modèles murins de la MRO. Il existe des résultats conflictuels sur le rôle des péricytes comme régulateurs du flux sanguin en réponse à l'hyperémie.

Nous montrons que seuls les péricytes artériolaires sont capables de contrôler le flux sanguin. La perte d'expression des récepteurs endogline et ALK1 n'affecte pas la fonctionnalité de la barrière hémato-encéphalique. Par contre, de façon intéressante, nos données indiquent que ces récepteurs contrôlent la constriction des capillaires sanguins. Les mécanismes moléculaires sont en cours de caractérisation (Thalgott *et al.*, 2015, en préparation). Au cours de l'année passée, nous avons développé de nombreux systèmes permettant d'étudier la fonction des péricytes et plus généralement de cribler des molécules bénéfiques non seulement dans le traitement de la MRO mais également pour les cancers et les maladies neuro-dégénératives. Nos données récentes indiquent que le ciblage des péricytes est une stratégie prometteuse pour protéger des défauts cognitifs associés à l'irradiation cérébrale dans le traitement des tumeurs (Soussain *et al.*, brevet UE, 2015 ; manuscrit en préparation) et semble potentiellement intéressante dans le traitement des tumeurs solides. Il s'agit d'un nouveau champ d'investigation pour l'équipe. Projet à fort potentiel de valorisation et qui ouvre des perspectives cliniques importantes, il vient de recevoir l'appui de Paris Sciences et Lettres et de l'Agence nationale pour la recherche.

#### PUBLICATIONS

BRUNO A., ALENTORN A., DANIAU M., LABUSSIÈRE M., RAHIMIAN A., TABOURET E., POLIVKA M., JOUVET A., ADAM C., FIGARELLA-BRANGER D., CHRÉTIEN F., EIMER S., HOULLIER C., SOUSSAIN C., MOKHTARI K. et HOANG-XUAN K., « TERT promoter mutations in primary central nervous system lymphoma are associated with spatial distribution in the splenium », *Acta Neuropathologica*, juillet 2015, DOI : 10.1007/s00401-015-1461-9.

DAMAJ G., IVANOFF S., COSO D., YSAEBERT L., CHOQUET S., HOULLIER C., PARCELIER A., ABARAH W., MARJANOVIC Z., GRESSIN R., GARIDI R., DIOUF M., GAC A.-C., DUPUIS J., TROUSSARD X., MORSCHHAUSEUR F., GHESQUIÈRES H. et SOUSSAIN C., « Concomitant Systemic and Central Nervous System Non-Hodgkin's Lymphoma: The Role of Consolidation in terms of High Dose Therapy and Autologous Stem Cell Transplantation. A 60-case Retrospective Study from LYSA and the LOC network », *Haematologica*, juillet 2015, DOI : 10.3324/haematol.2015.126110.

HOANG-XUAN K., BESSELL E., BROMBERG J., HOTTINGER A.F., PREUSSER M., RUDÀ R., SCHLEGEL U., SIEGAL T., SOUSSAIN C., ABACIOGLU U., CASSOUX N., DECKERT M., DIRVEN C.M.F., FERRERI A.J.M., GRAUS F., HENRIKSSON R., HERRLINGER U., TAPHOORN M., SOFFIETTI R., WELLER M. et EUROPEAN ASSOCIATION FOR NEURO-ONCOLOGY TASK FORCE ON PRIMARY CNS LYMPHOMA, « Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology », *The Lancet. Oncology*, 16(7), juillet 2015, e322-332, DOI : 10.1016/S1470-2045(15)00076-5.

THALGOTT J., DOS-SANTOS-LUIS D. et LEBRIN F., « Pericytes as targets in hereditary hemorrhagic telangiectasia », *Frontiers in Genetics*, 6, 2015, 37, DOI : 10.3389/fgene.2015.00037.

LEBRIN F., « Modelling Human Genetic Disorders using Induced Pluripotent Stem Cells », dans CHARBORD P. et DURAND C. (éd.), *Stem Cell Biology and Regenerative Medicine*, River Publishers, 2015, 283-298.

#### BREVET

(01/17/2014) B1757EP. European extension in 2015. Use of thalidomide or analogs thereof for preventing neurologic disorders induced by brain irradiation.

---