

# Doctorats Honoris Causa 2021 de la Faculté de Médecine et de l'Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC/UCLouvain)

On 19 May, the Health Sciences Sector of UCLouvain awarded its highest distinction to 3 personalities of the medical community for their major contribution, Professor Bruno Crestani (University of Paris and Hôpital Bichat, France); Professor Amit Nathwani (University College London and Royal Free Hospital, UK) and Professor Marc Pfeffer (Harvard University and Brigham and Women's Hospital, USA).

At this virtual ceremony, the contributions of these renowned researchers in understanding the pathophysiology of pulmonary fibrosis, the development of gene therapy for the treatment of haemophilia and the role of enzyme conversion inhibition in myocardial infarction were presented and honoured.

This is a summary of these scientific achievements by exceptional doctors written by the sponsors from the pneumology and haematology division and the cardiovascular department of the Cliniques universitaires Saint-Luc.

## KEY WORDS

Doctor Honoris Causa, pulmonary fibrosis, gene therapy, haemophilia, enzyme conversion, myocardial infarction

Le 19 mai dernier, le Secteur des Sciences de la Santé de l'UCLouvain a remis sa plus haute distinction à 3 personnalités du monde médical pour leur contribution majeure, le Professeur Bruno Crestani (Université de Paris et Hôpital Bichat, France), le Professeur Amit Nathwani (University College London et Royal Free Hospital, UK) et le Professeur Marc Pfeffer (Harvard University et Brigham et Women's Hospital, USA).

À l'occasion de cette cérémonie virtuelle, les contributions de ces chercheurs de renom dans la compréhension de la pathophysiologie de la fibrose pulmonaire, le développement de la thérapie génique en vue du traitement de l'hémophilie et le rôle de l'inhibition de l'enzyme de conversion dans l'infarctus du myocarde ont été présentées et mises à l'honneur.

C'est un résumé de ces accomplissements scientifiques par des médecins d'exception que partagent avec vous les parrains et marraines issus des services de pneumologie et d'hématologie et du département cardiovasculaire des Cliniques universitaires Saint-Luc.

## Introduction par le Président de l'Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC/UCLouvain)

C'est avec grand intérêt et reconnaissance que nous avons accueilli les 3 Docteurs Honoris Causa au sein du Secteur Santé de l'UCLouvain et de l'IREC, qui fêtait par la même occasion les 10 ans de son existence. Pour marquer cet événement, nos 3 hôtes de marque ont animé (virtuellement), chacun dans son domaine d'expertise, des Master Classes au cours desquelles les jeunes chercheurs/cliniciens de l'IREC ont présenté l'objet de leurs recherches les plus pointues. L'exercice a permis des échanges enrichissants entre chercheurs de l'Institut et surtout une appréciation critique de la part des experts. Le programme complet peut être consulté sur le site Web de l'IREC (<https://uclouvain.be/fr/instituts-recherche/irec/actualites/20-05-2021-irec-10-years-scientific-event.html>).

Ces exercices aux confins de la recherche expérimentale et de la pratique clinique sont véritablement "dans l'ADN" de l'IREC, qui jette quotidiennement des ponts entre ces deux sphères où évoluent les praticiens de la médecine scientifique de demain. Grâce au dévouement de tous les acteurs, techniciens, administratifs, scientifiques et cliniciens de l'Institut, ces 10 années ont permis d'assembler une masse critique d'expertise et de technologies de pointe qui placent l'IREC parmi les acteurs qui compteront pour affronter les défis scientifiques et médicaux à venir (<https://uclouvain.be/fr/instituts-recherche/irec>).

*Pr. Jean-Luc Balligand, Président IREC*

## Professeur Bruno CRESTANI, un clinicien-chercheur d'exception pour la fibrose pulmonaire

Professeurs Antoine Froidure et Charles Pilette

Service de pneumologie, Cliniques universitaires Saint-Luc et pôle pneumologie, ORL &amp; dermatologie, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, UCLouvain

Bruno Crestani, né en France en 1962, est professeur de pneumologie à l'Université de Paris, responsable du centre de compétence des maladies pulmonaires rares de l'hôpital Bichat, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, et directeur du groupe de recherche « inflammation pulmonaire et fibrogenèse » de l'unité INSERM 1152.

Dès le début de sa carrière, Bruno Crestani s'est efforcé de combiner excellence en clinique et en recherche, mu par la même curiosité scientifique au chevet du patient et au laboratoire.

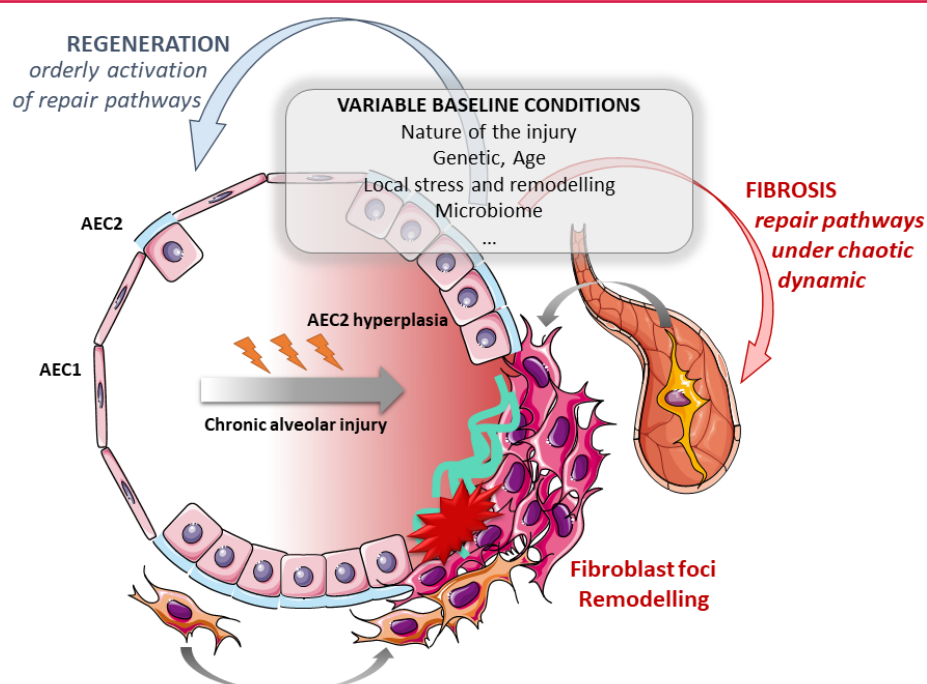
Dans les années nonantes, sous la supervision du Professeur Michel Aubier, il a étudié les interactions entre pneumocytes de type 2, macrophages alvéolaires et neutrophiles (1, 2), mais aussi les réponses de ces cellules soumises à un stress physiologique (3, 4). Cette connaissance des liens entre types cellulaires au sein du tissu pulmonaire allait ouvrir la voie vers ce qui deviendra sa passion et son activité principale : l'étude des mécanismes du remodelage et de la fibrose dans le poumon, avec un intérêt particulier pour la fonction, la régulation et la différenciation des fibroblastes, les principales cellules effectrices de la fibrogenèse.

Bruno Crestani a pu monter une équipe de pointe, grâce, entre autres, à l'appui du Dr Arnaud Mailleux. Depuis les années 2000, son unité de recherche a démontré que les fibroblastes pulmonaires des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique, la plus fréquente des maladies interstitielles fibrosantes, ont des caractéristiques



particulières en termes de migration, de différenciation et de prolifération. Les recherches de l'unité INSERM 1152 ont permis d'identifier plusieurs facteurs de transcription dont l'activité est modulée chez les malades (5-11). Cette meilleure compréhension de la biologie des fibroblastes et des mécanismes de fibrogenèse (illustrés en Figure 1) a contribué au développement des médicaments anti-fibrosants, traitement actuel de référence de la fibrose pulmonaire.

FIGURE 1. Illustration des interactions cellulaires menant à la fibrose pulmonaire, tiré de Froidure A et al. Eur Respir Rev 2020 (15)



Le Professeur Crestani est également très actif au chevet des malades : il dirige le centre de compétence des maladies pulmonaires rares de l'hôpital Bichat, mondialement reconnu dans la prise en charge des maladies interstitielles pulmonaires. Récemment, les membres de son service se sont distingués par leurs compétences spécifiques dans les domaines des fibroses pulmonaires familiales (12, 13), des maladies orphelines et des pathologies interstitielles liées aux connectivités (14). Lui et son équipe sont à l'origine et ont participé à la conception de nombreuses études cliniques académiques ou pharmaceutiques. Les services rendus par son centre de compétence aux patients et à la communauté médicale sont immenses.

En outre, Bruno Crestani est un enseignant hors pair et passionné. Il a supervisé des dizaines d'étudiants en médecine, internes, doctorants, et post-doctorants, sans jamais se départir de sa soif de comprendre et de son envie de transmettre ses connaissances.

En bref, Bruno Crestani est un exemple de la combinaison parfaite entre excellence de la pratique clinique et recherche translationnelle de pointe. C'est pour cette raison que l'UCLouvain a eu l'honneur de lui remettre le titre de Docteur Honoris Causa.

## RÉFÉRENCES

1. Crestani B, Rolland C, Petiet A, Colas-Linhart N, Aubier M. Cell surface carbohydrates modulate neutrophil adherence to alveolar type II cells in vitro. *Am J Physiol*. 1993;264(4 Pt 1):L391-400.
2. Crestani B, Cornillet P, Dehoux M, Rolland C, Guenounou M, Aubier M. Alveolar type II epithelial cells produce interleukin-6 in vitro and in vivo. Regulation by alveolar macrophage secretory products. *J Clin Invest*. 1994;94(2):731-40.
3. Crestani B, Odoux C, Rolland C, Moldovan F, Cornillet P, Fiet J, et al. Hypoxia reduces endothelin production by rat alveolar type II cells in primary culture. *Eur Respir J*. 1998;11(2):392-9.
4. Crestani B, Rolland C, Lardeux B, Fournier T, Bernuau D, Pous C, et al. Inducible expression of the alpha1-acid glycoprotein by rat and human type II alveolar epithelial cells. *J Immunol*. 1998;160(9):4596-605.
5. Cigna N, Farrokhi Moshai E, Brayer S, Marchal-Somme J, Wemeau-Stervinou L, Fabre A, et al. The hedgehog system machinery controls transforming growth factor-beta-dependent myofibroblastic differentiation in humans: involvement in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Pathol*. 2012;181(6):2126-37.
6. Moshai EF, Wemeau-Stervinou L, Cigna N, Brayer S, Somme JM, Crestani B, et al. Targeting the hedgehog-glioma-associated oncogene homolog pathway inhibits bleomycin-induced lung fibrosis in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014;51(1):11-25.
7. Marchand-Adam S, Plantier L, Bernuau D, Legrand A, Cohen M, Marchal J, et al. Keratinocyte growth factor expression by fibroblasts in pulmonary fibrosis: poor response to interleukin-1beta. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2005;32(5):470-7.
8. Marchand-Adam S, Fabre A, Mailleux AA, Marchal J, Quesnel C, Kataoka H, et al. Defect of pro-hepatocyte growth factor activation by fibroblasts in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(1):58-66.
9. Melboucy-Belkhir S, Pradere P, Tadbiri S, Habib S, Bacrot A, Brayer S, et al. Forkhead Box F1 represses cell growth and inhibits COL1 and ARPC2 expression in lung fibroblasts in vitro. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014;307(11):L838-47.
10. Joannes A, Brayer S, Besnard V, Marchal-Somme J, Jaillet M, Mordant P, et al. FGF9 and FGF18 in idiopathic pulmonary fibrosis promote survival and migration and inhibit myofibroblast differentiation of human lung fibroblasts in vitro. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016;ajplung 00185 2015.
11. Justet A, Joannes A, Besnard V, Marchal-Somme J, Jaillet M, Bonniaud P, et al. FGF9 prevents pleural fibrosis induced by intrapleural adenovirus injection in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2017;313(5):L781-L95.
12. Borie R, Kannengiesser C, Crestani B. Familial forms of nonspecific interstitial pneumonia/idiopathic pulmonary fibrosis: clinical course and genetic background. *Curr Opin Pulm Med*. 2012;18(5):455-61.
13. Borie R, Tabeze L, Thabut G, Nunes H, Cottin V, Marchand-Adam S, et al. Prevalence and characteristics of TERT and TERC mutations in suspected genetic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2016;48(6):1721-31.
14. Juge PA, Lee JS, Ebstein E, Furukawa H, Dobrinskikh E, Gazal S, et al. MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2018;379(23):2209-19.
15. Froidure A, Marchal-Duval E, Homps-Legrand M, Ghanem M, Justet A, Crestani B, et al. Chaotic activation of developmental signaling pathways drives idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2020;29(158).

## Professeur Amit NATHWANI, pionnier de la thérapie génique de l'hémophilie

Professeur Cédric Hermans

Service d'hématologie, Cliniques universitaires Saint-Luc

L'hémophilie est une maladie hémorragique héréditaire, conséquence d'un déficit de synthèse du facteur VIII (FVIII) (hémophilie A) ou facteur IX (FIX) (hémophilie B) de la coagulation sanguine. Ces deux facteurs jouent un rôle majeur dans le processus d'hémostase, surtout au niveau des articulations et des muscles. Sans traitement, les patients hémophiles développent des hémorragies surtout articulaires (hémarthroses) et musculaires (hématomes). Ces saignements surviennent spontanément si le déficit en FVIII ou FIX est complet (hémophilie sévère). Les saignements articulaires répétés endommagent les articulations et sont responsables d'une destruction articulaire progressive (arthropathie hémophilique), douloureuse et invalidante. L'hémophilie est également responsable d'hémorragie internes (notamment cérébrales) et de complications hémorragiques dans le décours de gestes invasifs (opérations, soins dentaires, ...). Le traitement dit de substitution de l'hémophilie repose sur l'administration intraveineuse du FVIII ou FIX qui fait défaut, sous forme de plasma frais, de concentrés de facteurs purifiés à partir de plasmas de donneurs et plus récemment de concentrés de facteurs produits synthétiquement par biotechnologie. Ces derniers sont dénués de risque infectieux, notamment de la potentielle transmission des virus HIV et de l'hépatite C auxquels les patients hémophiles ont payé un très lourd tribut avant que des techniques de sécurisation du plasma ne soient instaurées.

Quelle que soit la source du FVIII ou du FIX, le traitement de l'hémophilie impose au patient des injections intraveineuses fréquentes (jusqu'à plusieurs fois par semaine), la demi-vie des facteurs étant courte, en particulier celle du FVIII (de 12 à 19h). Le traitement intraveineux de substitution corrige le déficit en FVIII ou FIX de façon fluctuante sous formes de pics dans le décours précoce d'une injection et de concentrations vallées à distance des injections. Le patient hémophile sous traitement substitutif reste exposé au risque de saignements et doit strictement respecter le régime des injections intraveineuses qui lui a été recommandé.

Ces contraintes et limitations des traitements actuels mettent en lumière les multiples avantages que pourraient tirer les patients d'une restauration de leur capacité de produire le FVIII ou FIX. Telle est l'ambition de la thérapie génique à savoir introduire chez le patient hémophile l'information génétique lui permettant de produire en permanence le FVIII ou le FIX qui fait défaut. Les bénéfices sont évidents : évitement des injections intraveineuses, maintien d'une concentration constante de FVIII ou FIX



dans le sang, la limitation des accidents hémorragiques spontanés ou provoqués, et même l'espoir d'une guérison si la concentration obtenue dans le sang se rapproche de celle présente chez les personnes sans hémophilie (> 50 %) (Figure 1).

Il y a 10 ans cette ambition qui semblait irréalisable est devenue réalité. Nous le devons aux travaux pionniers du Professeur Amit Nathwani, né à Jinja, Ouganda, le 12 août 1960, hématologue et chercheur de renommée internationale, chef de service d'Hématologie à l'University College London, Royal Free Campus, et fondateur de Freeline Therapeutics et NovalGen therapeutics.

Ses recherches ont permis d'initier et de mener à bien le premier essai clinique de thérapie génique de l'hémophilie B et de démontrer qu'une seule administration d'un vecteur viral permet une expression prolongée de Facteur IX chez tous les patients recrutés.

La technique mise au point par le Professeur Amit Nathwani et son équipe a consisté à injecter par voie intraveineuse un virus rendu inoffensif (adeno-associated virus / sérotype 8 - AAV8) doté d'un tropisme hépatique, porteur de la séquence génétique codant pour le FIX. Lorsqu'il pénètre dans le foie, ce virus introduit la version «normale» du gène dans des cellules hépatiques qui peuvent alors produire le FIX en quantité suffisante (Figure 2). Plus on injecte de virus, plus les effets du traitement se révèlent efficaces. Les tentatives de thérapie génique testées avant l'étude du Professeur Nathwani s'étaient soldées par des échecs, leur effet bénéfique disparaissant très vite.



Ces travaux, résumés dans une publication incontournable du *New England Journal of Medicine* en 2011, ont représenté une énorme source d'inspiration et d'encouragements pour de nombreux chercheurs investis dans la thérapie génique et d'espoir de guérison pour les patients souffrant d'hémophilie ou d'autres maladies hémorragiques héréditaires. Plusieurs dizaines d'essais cliniques sont actuellement en cours ou se sont récemment terminés tant pour l'hémophilie A que pour l'hémophilie B. Deux patients présentant une hémophilie B sévère et régulièrement suivis aux Cliniques Saint-Luc ont d'ailleurs pu en bénéficier. Leur concentration endogène en FIX est désormais respectivement de 10 et 35 %, des valeurs suffisantes pour leur éviter les contraintes d'un traitement de substitution régulier et empêcher les hémorragies spontanées.

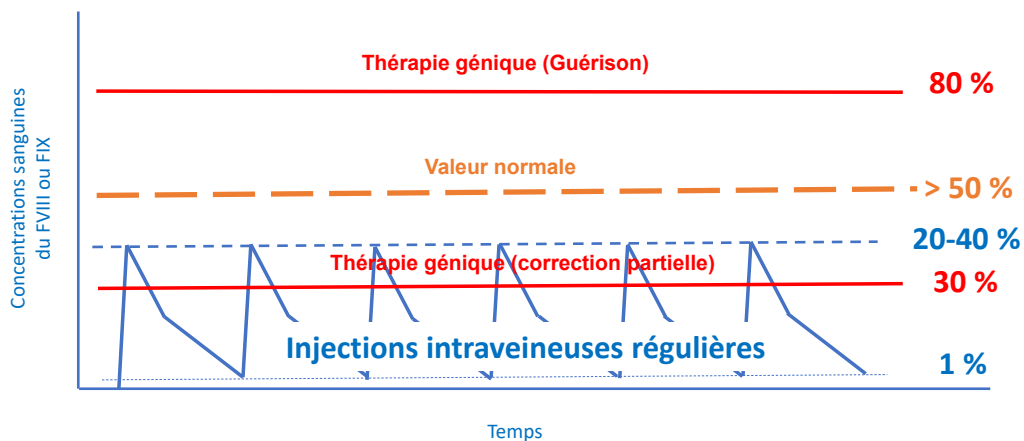
Même si ces résultats sont prometteurs, de nombreux défis restent à relever tels que l'impact négatif des anticorps neutralisants dirigés contre les vecteurs viraux et présents chez de nombreux candidats à la thérapie génique, la réaction inflammatoire dirigée contre les hépatocytes

transfectés, l'éventualité de dommages génétiques et de carcinogénicité, la perte de l'effet à long terme et finalement l'impossibilité de proposer cette technologie actuellement aux jeunes enfants.

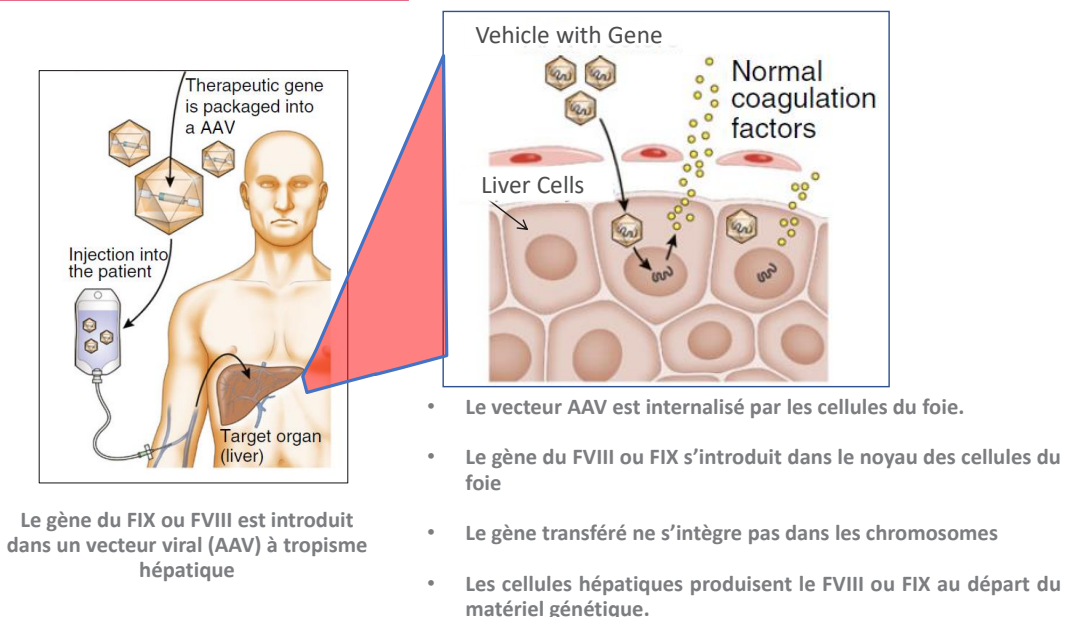
Au cours des dernières années, le Professeur Amit Nathwani s'est investi sans relâche au service des personnes atteintes de maladies hémorragiques héréditaires, à la fois au sein de son service et à travers de multiples collaborations internationales académiques et de nombreux partenariats industriels. L'excellence de ses travaux pionniers a été reconnue par plusieurs prix et distinctions, dont le prestigieux « Ham Wasserman Lecture » de la Société Américaine d'Hématologie. Au-delà de ses qualités scientifiques et cliniques, le Professeur NATHWANI est un homme humble, persévérant et généreux.

C'est autant d'accomplissements scientifiques d'exception, d'entreprenariats prometteurs et de qualités humaines que l'UCLouvain a souhaité honorer et récompenser à travers l'octroi du titre de Docteur Honoris Causa au Professeur Amit Nathwani.

**FIGURE 1. Impact des options de traitement de l'hémophilie sur les concentrations sanguines du FVIII ou FIX**



**FIGURE 2. Principes de la thérapie génique de l'hémophilie**



## Professeur Marc PFEFFER, valoriser l'inhibition de l'enzyme de conversion en post-infarctus

Professeurs Anne Catherine Pouleur, Christophe Beauloye et Bernhard Gerber

Département cardiovasculaire, Cliniques universitaires Saint-Luc

Le Professeur Marc Pfeffer est actuellement Dzaou Professeur de médecine à la Faculté de médecine d'Harvard Medical School et travaille dans la division cardiovasculaire du Brigham and Women's Hospital de Boston. Il est également directeur du « Cardiovascular Grand Rounds Program ».

Ses premiers travaux réalisés dans le laboratoire du Dr Frohlich ont porté sur le développement naturel de l'hypertrophie myocardique chez des rats atteints d'hypertension artérielle génétique, et à l'apparition d'une dysfonction ventriculaire gauche au long terme. Il a démontré que les complications pouvaient être prévenues en traitant l'hypertension. Avec sa défunte épouse, le Dr Janice Pfeffer, et le Dr Eugene Braunwald, il a ensuite introduit le concept selon lequel les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) pouvaient atténuer le remodeling du ventricule gauche après un infarctus du myocarde dans un modèle de rat et améliorer la survie.

Ses travaux ont constitué la base de son premier essai clinique, qui était une étude « proof of concept » visant à évaluer si un traitement par un IEC pouvait atténuer le processus de remodeling après un infarctus du myocarde. Sous la direction du Dr Braunwald, et avec de nombreux collègues, il a mené un essai clinique multicentrique, *Survival And Ventricular Enlargement (SAVE)*, auquel ont participé 2 231 patients et qui a démontré une amélioration du pronostic chez les patients traités par un IEC. Cet essai a lancé sa carrière.

Depuis cette découverte initiale, il a joué un rôle principal dans de nombreux essais cliniques mutlicentriques randomisés en cardiologie qui ont changé notre pratique clinique, comme CARE, HEART, VALIANT, CHARM, PEACE, ARISE, TREAT, ALTITUDE et RED-HF. Plus récemment, il a été le principal investigateur de TOPCAT et ELIXA.

Outre son rôle de chercheur dans le domaine des maladies cardiovasculaires, des maladies coronariennes, de l'insuffisance cardiaque, du diabète et des maladies rénales chroniques, le Professeur Pfeffer joue un rôle actif dans le développement académique des jeunes chercheurs et des jeunes médecins qui collaborent aux essais cliniques. En tant que responsable du « Partners Research and Education Program », il a développé des réseaux de médecins qui souhaitent apporter une contribution significative à la recherche clinique.



Le Professeur Pfeffer est également rédacteur en chef adjoint de la célèbre revue de cardiologie *Circulation* et membre du comité de rédaction de plusieurs autres revues de renom. Il fait partie des comités de surveillance de la sécurité des données d'essais internationaux de premier plan.

Il est un expert internationalement reconnu dans le domaine de la cardiologie et a été reconnu en 2006 par Science Watch comme ayant le plus grand nombre de « Hot Papers » (hautement cités) dans toute la médecine clinique. Il a reçu le prix William Harvey de la Société américaine d'hypertension, le prix Okamoto de la Fondation japonaise de recherche sur les maladies vasculaires ainsi que le prix du scientifique émérite de l'*American Heart Association*, Gold Medalist de la Société Européenne de Cardiologie en 2018.

Au cours des 40 dernières années, le Professeur Pfeffer a souligné l'importance d'une interaction étroite entre la recherche expérimentale et les applications cliniques. Il nous a également appris combien il est important que les patients, les chercheurs et les sponsors travaillent ensemble sur des essais cliniques randomisés pour améliorer la médecine cardiovasculaire.

**Replongez-vous dans la cérémonie de remise des doctorats honoris causa de l'UCLouvain de ce 19 mai 2021 au travers des discours et des vidéos qui ont jalonné ce moment.**

*Doctor Honoris Causa Ceremony – Faculty of Medicine / IREC - YouTube*