

Le système lymphatique, qui assure l'évacuation des déchets et la surveillance immunitaire de nombreux tissus, est moins célèbre que son homologue le système sanguin. Depuis 15 ans, Barbara Garmy-Susini, de l'Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires de Toulouse, travaille à réparer cette injustice. Comment fonctionne-t-il, comment le soigner quand cela est nécessaire ? Pour répondre à ces questions, elle a reçu le soutien de l'Union européenne.

BARBARA GARMY-SUSINI

Coup de projecteur sur le système vasculaire lymphatique

Barbara Garmy-Susini, directrice de recherche Inserm à l'Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires (I2MC) à Toulouse, a reçu 8 millions d'euros dans le cadre du programme Horizon 2020 de l'Union européenne. Son projet, Theralymph, vise à développer une thérapie génique du lymphœdème, une maladie du système vasculaire lymphatique. Ce financement constitue une marque de reconnaissance très attendue pour la chercheuse, qui a dû parfois ferrailer pour mener ses travaux à bien. Originaire de Toulouse, elle s'inscrit à l'université Paul-Sabatier en biologie par conviction. « Des enseignants disaient que la recherche était une voie bouchée, reconnaît-elle. Mais les stages en laboratoire que j'ai faits dès la deuxième année m'ont confortée dans mon choix. » Contre vents et marées, l'étudiante persiste dans cette voie. « C'est au cours de mon master à Sanofi Toulouse que j'ai découvert l'endothélium [la couche de cellules qui tapissent les vaisseaux, ndlr.] », complète-t-elle. Séduite par ce tissu, elle décide d'en faire son sujet de thèse. Dans cette optique, en 2000, elle intègre le laboratoire de Jean-François Arnal, médecin et chercheur, alors responsable d'une équipe Inserm au CHU Rangueil. Elle y étudie l'effet protecteur des œstrogènes, les hormones sexuelles féminines, sur l'endothélium avant

la ménopause. En outre, la physiologie y est abordée d'un point de vue médical : une approche transversale qui marquera la suite de son parcours.

En 2004, sa thèse en poche, elle souhaite faire un post-doctorat dans un pays anglophone « pour être bilingue », précise-t-elle, de préférence aux États-Unis. Mais son époux est fixé professionnellement à Toulouse. « Deux options se sont présentées : soit nous partions ensemble aux États-Unis, soit je choisisais un poste à moins d'une heure d'avion, pour que nous puissions nous retrouver le week-end, se souvient-elle. Il fallait trancher. » Le couple s'installe finalement à San Diego, et Barbara Garmy-Susini rejoint le laboratoire de Judith Varner à l'université de Californie pour étudier le rôle de l'endothélium dans les cancers. À peine un an après son arrivée, elle fait une découverte majeure, publiée dans une revue prestigieuse, *The journal of clinical investigation*. Elle montre que des intégrines, des molécules d'adhésion de l'endothélium, agrippent les cellules tumorales et leur permettent ainsi de s'ancrer dans les tissus. « N'ayant plus la pression de devoir publier à l'issue de mon post-doctorat, j'ai suivi les conseils de Judith Varner et ai étudié les vaisseaux lymphatiques, sur lesquels personne ne travaillait à l'époque », complète-t-elle. Ces vaisseaux, présents dans presque tous les tissus, sont

chargés de collecter les fluides interstitiels – c'est-à-dire situés entre les cellules et les capillaires sanguins – ainsi que les graisses et les cellules immunitaires, avant de rejoindre la circulation sanguine. Cette étude constituait un défi de taille : « Très peu d'outils étaient disponibles, notamment pour différencier les vaisseaux lymphatiques du réseau sanguin. Il a fallu tout inventer ! » Durant trois ans, elle défriche le sujet à un rythme effréné. En parallèle, la famille s'est agrandie. « Élever trois enfants en bas âge sans aide familiale devenait compliqué, reconnaît-elle. En 2009, nous avons décidé de rentrer. »

Anne-Catherine Prats, alors au Centre de recherches en cancérologie de Toulouse (CRCT), l'accueille pour un post-doctorat sur la biologie moléculaire des vaisseaux lymphatiques. « Cette rencontre a été essentielle tant au niveau professionnel que personnel, souligne Barbara Garmy-Susini. Mais trois mois après mon arrivée, la labellisation du laboratoire n'a pas été renouvelée. J'étais sans équipe support, mais j'ai réussi le concours de chargée de recherche de l'Inserm. » Elle rejoint alors une équipe du CRCT spécialisée dans le cancer du pancréas. Elle y montre pour la première fois que les cellules cancéreuses essaient dans l'organisme en régulant à leur profit la transcription de gènes

liés au réseau lymphatique. Au bout de quatre ans, la chercheuse, qui dispose de financements et de publications majeures, décide de monter sa propre équipe. « *Le directeur de l'I2MC de Toulouse, Angelo Parini, m'a ouvert la porte de l'institut, où j'ai créé mon équipe et retrouvé Anne-Catherine Prats, sous-directrice.* »

Aujourd'hui, l'équipe compte 22 chercheurs et médecins qui travaillent selon une approche transversale, en étudiant le système lymphatique sous différents angles. Ils ont établi la première cartographie du remodelage lymphatique pathologique après un infarctus du myocarde. « *Nous avons été les premiers à analyser l'effet des œstrogènes sur le système lymphatique, complète la chercheuse. Puis nous avons étudié le lymphœdème, ou éléphantiasis, qui se traduit par le gonflement d'un membre tel qu'il nécessite parfois une amputation.* » Cette maladie touche plus de 250 millions de personnes dans le monde. Elle est due à un parasite, le filaire, à des anomalies génétiques, ou à des traitements anticancéreux. De fait, « *15 % des femmes qui ont souffert d'un cancer du sein développent ensuite un lymphœdème du bras du côté traité* », précise-t-elle. L'équipe tente d'une part d'identifier des marqueurs précoces du lymphœdème pour éviter qu'il ne s'installe en le prévenant grâce à la kinésithérapie. D'autre part, elle a lancé Theralymph, un projet majeur financé par l'Europe. Avec 11 partenaires européens, et en collaboration avec le service de méde-

cine vasculaire du CHU Rangueil dirigé par **Alessandra Bura-Rivière**, les chercheurs développent une thérapie génique basée sur deux ARN^{si} distincts. L'un codera pour un facteur de croissance des vaisseaux lymphatiques, l'autre permettra de rétablir d'autres fonctions, comme la contraction vasculaire. « *La première phase d'évaluation du traitement chez les malades débutera en 2023* », indique-t-elle. Un espoir pour les patients, les médecins vasculaires et les chirurgiens spécialistes du cancer du sein. « *Reste à convaincre les oncologues, mais à chaque jour suffit sa peine !* » Pour l'heure, Barbara Garmy-Susini se concentre sur les projets en cours et les jeunes chercheurs qui l'entourent. « *Je les place, les coopte, les soutiens, comme j'aurais aimé qu'on le fasse pour moi* », conclut la chercheuse qui, enfin, n'a plus à batailler pour convaincre la sphère académique de l'intérêt du système vasculaire lymphatique.

Françoise Dupuy-Maury

theralymph-europe.eu

❖ **ARN.** Molécule issue de la transcription d'un gène et qui permet la synthèse d'une protéine

Barbara Garmy-Susini, Jean-François Arnal, Anne-Catherine Prats, Angelo Parini, Alessandra Bura-Rivière : unité 1048 Inserm/Université Toulouse III-Paul Sabatier, I2MC

📄 B. Garmy-Susini et al. *J Clin Invest.* 1^{er} juin 2005 ; doi : 10.1172/JCI23445

📄 F. Morfisse et al. *Cell Rep.* 2 janvier 2014 ; doi : 10.1016/j.celrep.2013.12.011

📄 F. Morfisse et al. *Cancer Res.* 8 juin 2016 ; doi : 10.1158/0008-5472.CAN-15-3140

📄 F. Tatin et al. *JCI Insight.* 15 juin 2017 ; doi : 10.1172/jci.insight.93887

📄 F. Morfisse et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 12 avril 2018 ; doi : 10.1161/ATVBAHA.118.310997

DATES CLÉS

2004. Thèse de physiologie, université Paul-Sabatier, Toulouse

2004-2009. Post-doctorat, université de Californie, San Diego (États-Unis)

2010. Chercheuse Inserm

2014. Création de son équipe Inserm, I2MC, Toulouse

2017. Directrice de recherche Inserm

2017. Prix Jean-Paul Binet, Fondation pour la recherche médicale

1^{er} janvier 2020. Lancement du projet Theralymph avec le soutien de l'Union européenne

