



*Séance solennelle de l'Académie des sciences / 21 juin 2011  
Réception des nouveaux Membres sous la coupole de l'Institut de France*

## **Leucémie, vitamine A et arsenic : la guérison par la dégradation** Hugues de Thé

Je suis extrêmement honoré que cette assemblée me juge digne d'être accueilli en son sein et l'en remercie vivement. Cette compagnie compte beaucoup de maîtres et d'amis que je tiens à remercier de l'aide qu'ils m'ont apportée, aussi bien dans ma formation, que dans mes travaux.

À partir de l'étude de la physiologie rénale et l'action des diurétiques, lors de ma formation médicale à l'Hôpital Necker, il m'était venu l'idée simple d'utiliser la pharmacopée pour sonder la physio-pathologie (les mécanismes des maladies). Il me semblait que les agents chimiques pouvaient être des outils de choix pour élucider l'origine moléculaire des maladies. Ainsi, plutôt de faire d'abord le modèle biochimique et le médicament après, il me semblait que l'on pouvait utiliser les médicaments existants pour sonder les cellules malades et être ainsi mis sur la piste des mécanismes biochimiques impliqués. Les hasards de la vie m'ont comblé, car une suite de hasard m'a permis de réaliser très exactement ce dont je rêvais il y a trente ans.

Un des nombreux cancers du sang est caractérisé par une sensibilité paradoxale à une hormone, l'acide rétinoïque et un poison bien connu : l'oxyde d'arsenic. Ces deux observations princeps ont été réalisées à Shanghai, par deux amis et membres de cette Académie, Wang Zheng-Yi et Chen Zhu. Ces deux agents, sans aucune parenté chimique, ont une action quasi-miraculeuse et extrêmement spécifique dans cette forme rare de leucémie. L'un et l'autre sont inefficaces dans des maladies très voisines. Ces observations singulières ont été le point de départ d'une aventure de plus de 20 ans qui a permis de faire de cette leucémie, celle dont la physiopathologie est la mieux comprise.

Cette aventure commence avec la caractérisation de la protéine à l'origine de la maladie, PML/RARA, menée en collaboration avec A. Dejean, sur une idée de L. Degos. La protéine PML/RARA suffit à induire le développement de cette leucémie, qui se comporte donc comme une maladie mono-génique. Nos travaux et d'autres ont pu mettre en évidence l'interférence de PML/RARA avec de très nombreuses fonctions cellulaires, en particulier la régulation de l'expression de gènes. L'acide rétinoïque se fixe directement à PML/RARA et réactive l'expression des gènes auxquels PML/RARA est fixé. Cette observation faisait donc de ce modèle un premier exemple d'une thérapeutique directement ciblée sur la protéine à l'origine du cancer. Elle constituait aussi un exemple remarquable de traitement par contrôle de la transcription. En revanche, l'arsenic ne modifie pas l'expression de ces gènes, et n'induit pas la différenciation *ex vivo*, ce qui posait la question de la base moléculaire de son action.

Avec Jun Zhu et Valérie Lallemand-Breitenbach, nous avons alors découvert que ces deux agents induisaient la dégradation de la protéine PML/RARA, l'acide rétinoïque ciblant la partie RARA, l'arsenic la partie PML. Ce fut pour nous l'occasion de découvrir que si l'expression génétique était hautement régulée, la destruction des protéines l'était tout autant. Au fil des ans, nous avons démontré que cette dégradation était bien responsable de l'effet thérapeutique et avons élucidé l'ensemble des mécanismes biochimiques responsables de la dégradation de PML/RARA par l'acide rétinoïque et par l'arsenic.

L'acide rétinoïque donné seul, ne guérit presque personne, alors que l'arsenic en monothérapie guérit 70% des malades. Nous avons utilisé des modèles animaux de la maladie pour montrer que les deux agents, à travers leur capacité à induire la dégradation de PML/RARA de manière synergique, permettaient d'obtenir une élimination définitive de la maladie chez la souris. Ceci a conduit à des essais cliniques réalisés en Chine et aux Etats-Unis qui sont arrivés aux mêmes conclusions chez les patients, permettant même, dans certain cas, la guérison définitive sans aucune chimiothérapie cytotoxique.

Nos travaux ont ainsi contribué à décrypter les mécanismes moléculaires intimes de cette leucémie et à donner *a posteriori* un fondement rationnel à l'action d'agents thérapeutiques trouvés empiriquement. Grâce à une collaboration internationale exemplaire (en particulier, à travers un laboratoire international associé du CNRS à Shanghai), cette maladie autrefois redoutable est devenue le premier exemple de guérison définitive d'un cancer par l'association de traitements ciblés. Le ciblage thérapeutique, par dégradation des protéines

maîtresses constitue donc une approche réaliste, susceptible d'être étendue à d'autres leucémies ou sarcomes.