



Cérémonie du 29 mai 2018

## Allocution d'Olivier Hermine

### L'hématologie : l'alliance entre la recherche clinique et fondamentale

*Elu dans la section de Biologie humaine et sciences médicales*

Tout d'abord je remercie les illustres membres de l'Académie des sciences de m'avoir élu pour faire partie de cette prestigieuse assemblée.

C'est pour moi une grande fierté, qu'en tant que médecin praticien exerçant une activité clinique quotidienne, que nos travaux aient été reconnus par l'académie. J'essayerai d'être digne de ce titre d'académicien des sciences pour continuer à faire progresser ma discipline, l'hématologie, tout d'abord au service des patients, mais aussi de la science et enfin pour essayer de démontrer aux jeunes médecins que de s'investir dans la recherche peut être un pari gagnant pour leur épanouissement personnel, leur carrière et pour améliorer leur capacité à soigner.

L'hématologie est une discipline qui étudie les maladies du sang, et qui couvre un champ très large, virtuellement de toutes les disciplines médicales, qui grâce à la relative facilité d'étude des cellules du sang permet une approche biologique et scientifique des maladies du sang pour leur diagnostic et leur traitement. Bien que d'énormes progrès aient été faits au cours de ces cinquante dernières années, malheureusement encore trop de maladies du sang restent associées à un mauvais pronostic comme par exemple certaines maladies malignes comme les leucémies, myélomes ou lymphomes ou bénignes comme les drépanocytoses et les thalassémies et c'est en partie pour cette raison que notre discipline reste et doit rester très dynamique pour progresser grâce à la recherche clinique, mais aussi fondamentale dont le transfert au service des patients est devenu de plus en plus rapide malgré les contraintes réglementaires de plus en plus en complexe.

En tant que médecin clinicien, je reste persuadé que grâce à la pratique clinique, une certaine ouverture d'esprit, et des connaissances scientifiques solides, on peut encore de nos jours faire des hypothèses à partir d'observations cliniques et qu'elles peuvent parfois déboucher



sur des découvertes majeures fondamentales, physiopathologiques, et thérapeutiques parfois inattendues. Il faut évidemment s'attacher ensuite à les comprendre et essayer de les généraliser avec toute la rigueur scientifique nécessaire.

Pendant longtemps les progrès thérapeutiques sont venus de l'amélioration des protocoles de chimiothérapies, des traitements lourds et souvent peu spécifiques mais qui ont contribué et continuent à sauver de nombreuses vies. La recherche clinique, basée sur des essais cliniques menés avec rigueur permet d'affiner les doses et les modalités d'administration des chimiothérapies. Ainsi avec mes collègues à l'hôpital Necker et aussi avec ceux des groupes d'études Français (comme le GELA puis le LYSA) et Européens (comme l'EMCL et l'EBMT) des lymphomes, nous avons contribué à améliorer le pronostic des lymphomes dit du manteau, maladie il y a une vingtaine d'année qui était accompagnée d'une mortalité d'environ 80% à 5 ans et qui avec des modifications de stratégies d'utilisation des chimiothérapies permet aujourd'hui aux patients d'être vivants à 5 ans pour plus de 80% d'entre eux. Au vu de ces résultats nous essayons maintenant de déterminer les fondements moléculaires de sensibilité et de résistance à ces traitements dans le but de trouver de nouvelles approches plus ciblées chez les patients résistants ou à essayer de diminuer la toxicité des chimiothérapies chez les plus sensibles.

Un autre exemple de nos travaux de recherche clinique porte sur les lymphomes qui surviennent chez les patients infectés par certains virus. Nous avons pu démontrer que pour certains d'entre eux le virus pouvait être causal de la tumeur comme dans les lymphomes dit de la zone marginale associés à l'infection au virus de l'hépatite C, et que dans ces lymphomes ainsi que dans certains lymphomes T associés au virus HTLV-1, qu'un traitement antiviral pouvait améliorer leur pronostic et contrôler la maladie alors même que les traitements de chimiothérapie classique sont toxiques et/ou inefficaces. Nous essayons maintenant, en particulier avec l'équipe du Pr Bazarbachi à Beyrouth au Liban, de comprendre comment ces pathogènes transforment les cellules, ce qui nous permettra de faire des hypothèses pour la compréhension et le traitement d'autres lymphomes non viro-induits.

Depuis le début de mes études, grâce à ma rencontre tout d'abord avec le Pr Bruno Varet qui est resté et reste un modèle de rigueur médicale et d'humanisme, et par la suite au contact de mes maîtres ou ceux que j'ai pu rencontrer au cours de mon internat dans les hôpitaux de l'assistance publique de Paris, dont les Prs Levy, Seligmann, Brouet, Femand, Clauvel,



Grünfeld, Amor, Bach, Gaulard, Farcet, Reyes, Degos, Griscelli et Fischer dont certains sont membres de cette illustre assemblée, tous cliniciens et chercheurs, j'ai été convaincu que l'approche mixte clinique et de recherche fondamentale était, certes complexe et très exigeante, mais indispensable pour le progrès médical et scientifique en général et, contrairement à ce que certains veulent parfois le faire croire, pas délétère mais au contraire bénéfique pour le soin quotidien notamment des pathologies complexes rencontrées en hématologie.

Mes centres d'intérêts se sont portés rapidement sur la fabrication des globules rouges et les pathologies qui y sont associées, initié à cette discipline à Paris par les Prs Varet, Casadevall, Lacombe, Tambourin, et à Chicago par le Dr Beru et le Pr Goldwasser le découvreur de l'Erythropoïétine la fameuse « Epo » connue du grand public pour ses effets dopants mais qui a contribué à augmenter la survie de milliers de patients atteint d'insuffisance rénale, et enfin à mon retour en France par le Dr Vainchenker, mon maître de thèse, dont l'esprit et l'intelligence scientifique et ses travaux guident encore mes propres réflexions.

La fabrication des globules rouges appelée érythropoïèse est en effet fascinante et permet la production de plus de deux millions de globules rouges par seconde ce qui en fait le système de prolifération le plus important de l'organisme, bien plus que n'importe quelle tumeur. La compréhension à l'échelon moléculaire et cellulaire de ce système apporte des éclaircissements sur les mécanismes des anémies, maladies qui s'accompagnent d'une baisse du nombre de globules rouges, mais aussi sur d'autres pathologies comme les cancers où les cellules prolifèrent trop et les maladies dites dégénératives où les cellules meurent précocement. Nous avons pu montrer de façon inattendue dans notre laboratoire que la fabrication des globules rouges nécessite la mise en route d'un programme de mort cellulaire appelé « apoptose », et que la mort et la différenciation, deux options pour la cellules en apparence très différentes, utilisent les mêmes systèmes enzymatiques et que le choix entre ces deux options est finement régulé par les taux circulants d'érythropoïétine dont le taux de fabrication est régulé par l'oxygénation rénale. Nous avons ainsi pu déterminer que l'érythropoïétine envoie des signaux à travers son récepteur présent sur les précurseurs érythroïdes de la moëlle qui permettent de maintenir dans le noyau une protéine « chaperone HSP70 » qui protège les cellules de la mort, en empêchant le clivage des facteurs de transcription nécessaire à la différenciation des cellules érythroïdes. Ce système pourrait être perturbé dans de nombreuses maladies de la fabrication des globules rouges comme les



thalassémies, les anémies congénitales, et les myélodysplasies (anémies survenant avec le vieillissement). Le rétablissement du fonctionnement de ce système par des petites molécules ciblées pourrait permettre leur traitement. Mais au-delà de la protection cellulaire des précurseurs des globules rouges ces systèmes pourraient être mis en cause dans d'autres maladies aussi diverses que les cancers pour empêcher les cellules tumorales de mourir ou de résister à la chimiothérapie ou comme dans certaines maladies dite dégénératives où les cellules meurent trop comme tout simplement dans la cataracte mais aussi dans la maladie d'Alzheimer ou la sclérose latérale amyotrophique.

Toujours à partir de l'étude de la fabrication des globules rouges, pour proliférer et faire de l'hémoglobine les cellules de la moelle ont besoin de fer, qui rentre dans la cellule par un récepteur. La diminution du fer, comme nous l'avons démontré induit une diminution de la sensibilité à l'érythropoïétine des précurseurs érythroïdes, et ainsi l'arrêt de leur prolifération et parfois leur mort conduisant à la fréquente anémie par carence en fer. En inhibant complètement l'entrée du fer par exemple à l'aide d'un anticorps dirigé contre son récepteur, on peut entraîner un arrêt complet de prolifération et une apoptose massive. Dans le but de traiter les patients avec des maladies prolifératives comme les leucémies mais aussi d'autres cancers qui ont également besoin de fer pour proliférer et survivre nous sommes en train de développer un anticorps pour traiter certaines tumeurs agressives, celles qui prolifèrent le plus étant celles qui expriment le plus de récepteurs et donc en théorie les plus sensibles au traitement. Pour poursuivre ces travaux, depuis une dizaine d'année grâce aux financements d'excellence du grand emprunt nous avons pu mettre en place un Labex, que je coordonne, sur l'érythropoïèse, les globules rouges, le métabolisme du fer qui met en réseau une trentaine d'équipes de recherche en lien avec des cohortes de patients pour essayer de mieux comprendre les pathologies du métabolisme du fer, de l'érythropoïèse et des globules rouges comme les thalassémies et les drépanocytoses, parmi les maladies génétiques les plus fréquentes dans le monde, mais aussi d'étendre nos découvertes dans d'autres pathologies qui à priori n'avaient pas de liens directs avec les globules rouges et leur fabrication avec l'objectif de trouver des nouveaux outils diagnostics et thérapeutiques dans de nombreuses pathologies.

Un autre exemple d'une recherche importante que nous menons depuis plusieurs années est d'essayer de comprendre une maladie rare pour la traiter mais aussi pour faire des hypothèses physopathologiques et thérapeutiques sur des maladies plus fréquentes. Suite à ma rencontre



avec le Dr Dy qui m'a accueilli dans son laboratoire à l'hôpital Necker, je me suis intéressé aux mastocytes une cellule qui contrairement aux apparences a une origine proche de la lignée érythroïde et est connue pour être un des acteurs importants de l'allergie. J'ai fondé et coordonne un centre de référence sur la mastocytose une pathologie rare liée à l'accumulation anormale de mastocytes. Nous avons contribué à décrypter avec l'équipe du Dr Patrice Dubreuil à Marseille les mécanismes moléculaires responsables de la survie, prolifération et activation anormale de cette maladie et notamment à mettre en évidence le rôle de l'activation anormale de kinases. Grâce à des collaborations avec nos collègues de médecine vétérinaire nous avons étudiés un modèle naturel de la maladie, la mastocytose du chien, pour démontrer l'intérêt de nos hypothèses et qui a permis l'enregistrement du premier inhibiteur de tyrosine kinase et la première thérapie anti-cancéreuse en médecine vétérinaire chez le chien. En étudiant les symptômes liés à la maladie nous avons fait l'hypothèse que les mastocytes pourraient jouer un rôle important dans la physiopathologie de certaines pathologies inflammatoires et dégénératives neurologiques et de façon plus surprenante psychiatriques et observé que l'inhibition de leur activation par des médicaments comme les inhibiteurs de tyrosine kinase améliore de façon inattendue le pronostic de ces maladies dans des modèles animaux, par exemple comme nous avons pu le démontrer en collaboration avec l'équipe du Pr Barbeito de l'institut Pasteur de Montevideo chez le rat atteint de sclérose latérale amyotrophique. Des études cliniques chez l'homme sont en cours pour valider ces hypothèses.

Ainsi mes objectifs principaux sont 1) de faire de la recherche fondamentale sur le système hématopoïétique et 2) de l'appliquer à la compréhension de certaines pathologies pour en déterminer de nouveaux traitements, 3) mais aussi à partir d'observations et d'études cliniques, de poser des questions qui pourraient éclairer la recherche fondamentale, et 4) en essayant d'éviter la surspécialisation, malheureusement trop fréquentes en science et maintenant en médecine, d'appliquer nos découvertes à d'autres systèmes physiologiques et physiopathologiques. La médecine doit se servir des progrès scientifiques pour comprendre et améliorer le diagnostic et les traitements des maladies, mais en retour est aussi sans doute le meilleur « juge de paix » pour valider des découvertes scientifiques fondamentales.

Tous ces travaux ne sont bien entendus possibles que grâce à une étroite collaboration avec tous mes collègues cliniciens, cliniciens-chercheurs et chercheurs fundamentalistes, ingénieurs techniciens établis ou en formation, certains devenus des amis, mais aussi aux



infirmières, aide soignantes, assistants et attachés de recherche clinique qui font un travail remarquable et indispensable au jour le jour mais malheureusement pas assez reconnu à sa juste valeur. Je suis également très reconnaissant vis à vis des patients qui m'ont beaucoup appris et qui ont acceptés avec parfois un altruisme exemplaire à contribuer à l'avancée de nos recherches.

Nos institutions comme l'AP-HP, l'université, l'INSERM, le CNRS, l'INTS nos financeurs publics et privés et maintenant depuis quelques années l'institut Imagine, qui représente un modèle exemplaire d'intégration entre la clinique et la recherche fondamentale, jouent un rôle indispensable pour permettre ces travaux, dont certains, doivent être valorisés par des brevets et d'étroites collaborations avec les biotechnologies et l'industrie pharmaceutique pour s'appliquer aux malades. Pour accélérer ce transfert nous avons cofondés à Imagine avec HEC, polytechnique et l'université Paris Descartes un master d'enseignement au métier de bio-entrepreneurs. Il est important de souligner que grâce à ces recherches cliniques et fondamentales menées grâce à nos institutions et nos groupes coopérateurs dans nos hôpitaux publics tous les patients quelles que soient leurs origines sociales, économiques, culturelles ou religieuses peuvent encore bénéficier dans notre pays des meilleurs soins et les plus innovants, et c'est un droit qui ne devrait pas être un privilège, et je serais vigilant au sein de notre académie pour que cela se poursuive à l'avenir.

Enfin, je suis également très reconnaissant à mes parents par leur humanisme et la liberté qu'ils m'ont donné dans mes choix, mes frères et cousins, ma famille, qui tous les jours me supportent, m'encouragent, me soutiennent, tolèrent mes absences nombreuses, à mes amis, mes maîtres d'école, de clinique et d'université, sans oublier de sport en particulier du Judo qui par sa morale et son esprit, ont tous contribués à mon épanouissement et à mon éducation, et de façon plus ou moins directe, à m'inspirer pour mes recherches mais aussi à rester humble pour mener ce difficile combat au jour le jour contre la maladie et à croire que l'impossible n'existe pas.