



# Idées débats, tribunes

## Olivier Hermine

HÉMATOLOGUE, MEMBRE  
DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES

### Hématologie : l'alliance entre recherche clinique et fondamentale

La nouvelle série de notre partenariat avec l'Académie des sciences présente un éclairage sur l'actualité de la recherche scientifique à travers l'expérience personnelle d'académiciens nouvellement élus, dans toutes les disciplines.

■ Olivier Hermine, hématologue, chef du service d'hématologie de l'hôpital Necker, directeur du Laboratoire de recherche sur la physiopathologie et le traitement des maladies hématologiques à l'Institut Imagine à Paris, expose les enjeux et les progrès de sa discipline, qui étudie les maladies du sang. Traitant des patients qui en sont atteints, il travaille à définir de nouvelles stratégies thérapeutiques à partir de ses recherches fondamentales, montrant que l'approche scientifique de la médecine est plus que jamais indispensable.

La médecine, depuis le début de son histoire, a pour objectif de soigner les maladies et de prévenir leur apparition. Pendant longtemps, son approche a été basée plus sur des croyances que sur des faits rationnels.

Les progrès médicaux sont liés à plusieurs approches fondées en premier lieu sur l'observation clinique et la description des signes de maladies et leur classification, et, dans un second temps, sur une approche plus expérimentale et scientifique qui a permis de comprendre les dérèglements qui conduisent à l'apparition des maladies, d'en déterminer les causes, éventuellement le pronostic et, enfin, le traitement. Un exemple remarquable, qui a

est plus que jamais indispensable. L'hématologie, qui étudie les maladies du sang, a fourni de nombreux exemples d'approche rationnelle, comme la découverte du traitement de la leucémie myéloïde chronique. Dans les années 1960, on avait constaté que les cellules leucémiques portaient pratiquement toujours un chromosome anormal, appelé chromosome Philadelphie, qui était la conséquence d'une translocation entre les chromosomes 9 et 22. Dans les années 1980, on a découvert que cette translocation aboutissait à la génération d'une protéine anormale capable d'une activité enzymatique dite tyrosine kinase (capable de rajouter des résidus de phos-

tains depuis plus de quinze ans. Cet exemple spectaculaire a ouvert la voie à cette approche rationnelle et il a été essayé avec la même logique d'identifier de nouvelles approches ciblées, en espérant réduire l'intervalle de temps pour identifier les cibles et leur traitement. Par exemple, aujourd'hui, grâce aux études de séquençage de l'ADN à haut débit, nous pouvons identifier les mutations responsables de la transformation, en quelques jours, pour un prix abordable, ce qui demandait, il y a à peine une dizaine d'années, presque un an pour un coût avoisinant le million d'euros. Ces études moléculaires permettent aussi de définir le pronostic d'une maladie qui, en apparence, est identique chez deux patients et qui va conduire à la guérison chez l'un et pas chez l'autre, ce qui permet de mieux adapter le traitement de façon personnalisée. Malheureusement, l'exemple de la leucémie myéloïde chronique n'est pas toujours reproductible : les cellules d'une même tumeur pouvant avoir plusieurs anomalies, le traitement ne pourra fonctionner que sur une proportion d'entre elles.

La recherche clinique est aussi un aspect important des progrès thérapeutiques en hématologie. Un cas exemplaire est la maladie de Hodgkin, la première maladie tumorale à avoir été guérie en hématologie,

#### *Les progrès scientifiques favorisent la mise au point de traitements ciblés dans certaines leucémies.*

contribué significativement à l'augmentation de notre espérance de vie, est la découverte et la classification des maladies infectieuses, l'identification des agents microbiens et la découverte des antibiotiques pour les guérir et des mesures d'hygiène et des vaccins pour les prévenir.

L'approche scientifique de la médecine, quelle que soit la spécialité,

phore sur d'autres protéines cellulaires), responsable de la transformation en leucémie. Il a fallu ensuite vingt ans pour fabriquer et développer en clinique un médicament oral avec peu d'effets secondaires et qui inhibe cette activité enzymatique anormale. Grâce à ce traitement dit ciblé, les patients ne reçoivent plus de chimiothérapie et vivent normalement pour cer-



B. EYMAN

## ***Nous avons fabriqué un anticorps qui empêche les cellules cancéreuses de s'alimenter en fer.***

d'abord par la radiothérapie et la chimiothérapie ou la combinaison des deux. Des protocoles rigoureux ont permis de définir les doses et les séquences optimales de traitement pour qu'il soit efficace et moins toxique. Plus récemment, il a été montré que cette tumeur était protégée de notre système immunitaire par la production d'une molécule appelée PDI-L. Des essais avec des anticorps bloquant cette molécule ont montré que l'on pouvait faire disparaître les tumeurs résistantes à la chimiothérapie en induisant leur destruction par notre propre système immunitaire, comme il le fait pour nous guérir des infections. À terme, cette stratégie pourrait remplacer la chimiothérapie classique et s'appliquer à d'autres maladies hématologiques.

### **SYSTÈME FASCINANT**

Au début de ma carrière, je me suis aperçu que la compréhension des maladies du sang, pour l'amélioration de leur prise en charge, passait par une approche mixte de la discipline à la fois clinique et de re-

cherche. La vision clinique est importante pour orienter les recherches et voir où sont les besoins non couverts et par quelle(s) approche(s) raisonnable(s) nous pourrions les couvrir.

Je me suis toujours intéressé aux maladies des globules rouges pour essayer de comprendre comment ils sont fabriqués dans la moelle osseuse. Ce système de fabrication appelé érythropoïèse est en effet fascinant et permet la production de plus de deux millions de globules rouges par seconde, ce qui en fait un des systèmes de prolifération les plus importants de l'organisme. Par exemple, à partir de cette recherche fondamentale, nous avons pu montrer dans notre laboratoire que la fabrication des globules rouges nécessite la mise en route d'un programme de mort cellulaire appelé « apoptose », et que le choix entre mort et différenciation – deux options en apparence très différentes – est finement régulé par les taux circulants d'érythropoïétine. L'érythropoïétine envoie des signaux permettant de maintenir

dans le noyau une protéine dite « chaperonne » qui protège les cellules de la mort.

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 non toxiques pourrait permettre leur traitement. Mais, au-delà, ces systèmes de protection cellulaires des précurseurs des globules rouges pourraient être perturbés dans d'autres maladies aussi diverses que les cancers, où les cellules ne meurent pas, ou dans certaines maladies dites dégénératives où les cellules meurent trop, comme dans la maladie d'Alzheimer ou la sclérose latérale amyotrophique.

Pour faire l'hémoglobine et pour proliférer, les cellules de la moelle qui donnent naissance aux globules rouges ont besoin de fer qui rentre dans la cellule par un récepteur. Nous et d'autres équipes nous sommes aperçus que les cellules cancéreuses, pour proliférer, ont aussi besoin de fer et que l'anticorps que nous développons pourrait trouver des applications en cancérologie. Nous avons donc fabriqué un anticorps qui empêche l'entrée du fer dans ces cellules en bloquant le récepteur, ce qui va les couper en quelque sorte de leur carburant et entraîner l'arrêt de leur prolifération et leur mort.

Ainsi, mon objectif en tant qu'hématologue est de traiter au mieux les patients avec les traitements établis grâce à un effort international de recherche clinique, mais aussi de faire de la recherche fondamentale sur la physiologie du sang et sur les mécanismes des maladies du sang pour comprendre et, éventuellement, mettre au point un test diagnostique et/ou un traitement qui pourrait s'appliquer à la clinique. Et en retour, à partir des essais cliniques et des cohortes de patients, d'essayer de poser des questions translationnelles qui peuvent déboucher sur l'augmentation de nos connaissances de biologie fondamentale. ★

### **POUR EN SAVOIR PLUS**

Le site de l'Académie des sciences :

**[WWW.ACADEMIE-SCIENCES.FR](http://WWW.ACADEMIE-SCIENCES.FR)**

Vidéos en ligne dans lesquelles Olivier Hermine présente ses recherches et les innovations thérapeutiques auxquelles elles aboutissent :

#### **« Médecine personnalisée et cancers hématologiques », 2017 (Siric Carpem) :**

Olivier Hermine démontre l'intérêt de la médecine personnalisée en hématologie. Une bonne connaissance de la biologie médicale et fondamentale permet de comprendre l'origine de la tumeur et de définir une meilleure stratégie de traitement pour le patient.  
**[youtube.com/watch?v=tWN5sn4YR6U&t=27s](https://www.youtube.com/watch?v=tWN5sn4YR6U&t=27s)**

#### **« Grand prix de la recherche médicale Fondation de France 2012 » :**

Olivier Hermine a mis au point une stratégie innovante pour le traitement des leucémies et des lymphomes. Elle consiste à priver de fer les cellules cancéreuses pour inhiber leur multiplication et les détruire. De plus, la privation en fer peut, dans certains cas, réinduire un programme de différenciation des cellules tumorales et, ainsi, contribuer à améliorer le pronostic.  
**[youtube.com/watch?v=H4X3at5YPQQ](https://www.youtube.com/watch?v=H4X3at5YPQQ)**