

recherche



RENCONTRE

# UNE PISTE POUR SOI



## Une hormone combinée à de l'arsenic : tel est le mélange inattendu capable de guérir certaines leucémies myéloïdes. Hugues de Thé a découvert pourquoi.

**C'**est un homme grand, élégant, approchant la cinquantaine, qui nous accueille à l'hôpital Saint-Louis à Paris. Hugues de Thé est une figure de la cancérologie, reconnu pour ses travaux sur les leucémies myéloïdes. Ce professeur, à la fois médecin et biologiste, dirige un laboratoire de 50 personnes où des découvertes retentissantes se sont succédées ces dernières années. Père de quatre enfants et passionné de peinture classique, Hugues de Thé se consacre surtout à ce qui le fascine depuis toujours : la richesse et la complexité du monde vivant. 2008 est à marquer d'une pierre blanche pour les chercheurs de son équipe. Leurs travaux bouleversent certains dogmes scientifiques et ouvrent la voie à une nouvelle thérapie pour guérir l'une des formes de leucémie myéloïde : la leucémie aiguë promyélocytaire. Comme les molécules proposées détiennent déjà une autorisation de mise sur le marché,

l'application au lit du malade pourrait se faire très rapidement, quelques mois de tests complémentaires suffiront. Et l'aventure continuera peut-être. Car cette découverte pourrait, à l'avenir, s'appliquer à d'autres types de cancer. Hugues de Thé nous raconte comment lui et son équipe en sont arrivés à leurs conclusions.

### Les bienfaits du hasard

*« Tout commence en 1985 dans un laboratoire de Shanghai où des chercheurs découvrent par hasard les bienfaits de l'acide rétinoïque sur les malades atteints de leucémie myéloïde, explique le biologiste. Les patients, sans être guéris, allaient beaucoup mieux. Cela a stimulé des travaux pour déchiffrer les mécanismes de formation de la maladie afin de mieux comprendre, ensuite, comment l'acide rétinoïque la combat. Nous savons aujourd'hui qu'une anomalie chromosomique est à l'origine de la leucémie aiguë promyélocytaire, »*



# GNER LES LEUCÉMIES



EN 2008, HUGUES DE THÉ ET SES COLLÈGES DÉCOUVRENT QUE L'ACTION COMMUNE DE L'ACIDE RÉTINOÏQUE ET DE L'ARSENIC DÉTRUIT LES CELLULES SOUCHES CANCÉREUSES ET LA MALADIE AVEC.

►►► *comme un bug informatique*, raconte Hugues de Thé. *La modification de deux gènes, nommés RAR et PML, est à l'origine du développement des cellules cancéreuses.* » Ces cellules malignes sont dotées d'un pouvoir qui les rend immortelles : elles ne se différencient pas et s'accumulent alors dans la moelle osseuse et le sang.

« Grâce à l'acide rétinoïque, qui se lie au gène RAR, le processus de maturation se remet en marche et conduit à la mort de la cellule. D'où les rémissions observées par les médecins chinois », souligne le biologiste. Rémissions, mais pas guérisons. Laurent Degos, à l'hôpital Saint-Louis, a alors l'idée d'associer l'acide rétinoïque à

la chimiothérapie. L'effet est spectaculaire : « Beaucoup de malades ont alors été guéris », se souvient-il.

### L'importance de l'arsenic

L'histoire ne s'arrête pas là. En 1995, des chercheurs chinois s'aperçoivent, encore par hasard, des bienfaits de l'arsenic pour combattre la maladie. « Nous avons alors décidé de travailler d'arrache-pied sur l'arsenic et découvert qu'il dégrade la protéine issue de PML, l'autre gène impliqué dans le bug chromosomique de cette leucémie myéloïde », souligne le scientifique. Le cocktail acide rétinoïque plus arsenic serait-il alors un remède miracle ? L'affaire n'est pas si simple. *In vitro*, les deux composés semblent s'inhiber l'un l'autre, mais les essais effectués *in vivo* montrent une synergie formidable. Comment est-ce possible ? La communauté scientifique est



## UN HOMME TRÈS EXIGEANT

Après avoir suivi en parallèle des études de médecine et un cursus scientifique, Hugues de Thé a dû choisir entre la clinique et la recherche. Ce passionné de biologie a préféré la paillasse, afin de décrypter la complexité du corps humain et ses défaillances. Objectif : renforcer l'arsenal des thérapies pour aider les médecins à soigner mieux, à travers la compréhension du mécanisme des maladies. « Quand j'ai été exposé aux patients et au drame de la maladie, je me suis aperçu qu'il me serait difficile de prescrire une thérapie sans avoir la certitude de son efficacité », raconte Hugues de Thé.



## LE SCANDALE DE L'ARSENIC

Ily a de quoi piquer une colère. En effet, la fabrication de l'arsenic, clé de voûte de la guérison des leucémies aiguës promyélocytaires, est verrouillée par un brevet appartenant à un grand laboratoire pharmaceutique américain. Conséquence : le traitement d'un malade coûte la coquette somme de 40 000 euros ! « *Le prix de l'arsenic est une véritable honte* », s'indigne Hugues de Thé. Car ce montant ne se justifie absolument pas, la molécule, connue depuis 3 000 ans, étant simple à synthétiser. « *Cela empêche l'utilisation du meilleur médicament contre cette maladie dans de nombreux pays, en particulier ceux en voie de développement* », renchérit le scientifique.

## “ En France, la thérapie de référence reste l'acide rétinoïque soutenu par de la chimiothérapie. ”

divisée. Mais, en 2008, Hugues de Thé et ses collègues trouvent enfin la réponse et mettent à mal l'hypothèse communément admise selon laquelle les deux drogues induisent la mort des cellules malignes en relançant leur différenciation. Selon eux, l'action commune de l'acide rétinoïque et de l'arsenic détruit directement les cellules souches cancéreuses. « *Les cellules souches leucémiques disparaissent, et la maladie avec* », s'enthousiasme Hugues de Thé. La découverte fait grand bruit, d'autant plus que les chercheurs identifient également

la clé du mécanisme moléculaire impliqué. Les pièces du puzzle commencé il y a plus de vingt ans s'encastrent enfin parfaitement et forment un modèle cohérent, dont le Pr Hugues de Thé est très fier : « *Quand j'étais étudiant, un membre de l'Académie des sciences nous disait que quand une théorie scientifique est juste, elle doit être belle. Au début, ça m'a fait sourire. Avec le recul, je vois qu'il avait tout à fait raison.* »

### Des souris à l'homme ?

Aujourd'hui, en Chine et aux États-Unis beaucoup de médecins

prescrivent le cocktail acide rétinoïque plus arsenic, avec presque 100 % de succès. Et en France ? La thérapie de référence, dont le taux de réussite avoisine 70 à 80 %, reste l'acide rétinoïque soutenu par de la chimiothérapie. L'arsenic n'est administré qu'en cas de récurrence. Mais atteindre 100 % de réussite n'est pas hors de portée. Tous ces travaux, riches d'enseignement pour lutter contre la leucémie aiguë promyélocytaire, pourront peut-être servir pour traiter d'autres leucémies, voire d'autres cancers. Mais il faudra être patient. « *Cette leucémie myéloïde ne fait intervenir qu'un seul bug chromosomique alors que les tumeurs solides sont dues à une cascade d'accidents génétiques, ce qui multiplie les cibles à viser et les médicaments à découvrir* », prévient le scientifique. ■

STÉPHANIE DELAGE