

# Association Jean Bernard

RECONNUE D'UTILITÉ PUBLIQUE ET FONDÉE EN 1961



## Actualité

### Renouvellement du conseil d'administration

Le 2 juillet 2010, l'Assemblée Générale a renouvelé le conseil d'administration qui se constitue aujourd'hui comme suit :

Françoise MONOD : présidente

Dominique OGER : vice-président

Antoine LABBE : secrétaire général

Michel BAILLY : trésorier

ainsi que : Emmeline d'AUDIFFRET PASQUIER, Valérie BERNIS, Jacques-Louis BINET,

Léon CLIGMAN, Janine Dumont, Antoine JEANCOURT-GALIGNANI,

Caroline de TAVERNOST, Thierry WALRAFEN et Florence WOERTH.

## La lettre de l'association Jean Bernard

Décembre 2010

## L'Arsenic : un poison devenu médicament

Pr François Sigaux, Directeur de l'Institut Universitaire d'Hématologie (IUH) de l'Hôpital Saint-Louis.

L'arsenic évoque toujours dans l'inconscient collectif le poison et le crime. Une collaboration entre l'Institut Universitaire d'Hématologie (IUH) de l'Hôpital Saint-Louis (Prof. de Thé) et l'Institut d'Hématologie de Shanghai (Prof. Chen) démontre que ce poison peut être utilisé comme un médicament dont le mécanisme d'action vient d'être élucidé et a fait l'objet de deux publications importantes, l'une dans la revue **Science**, l'autre dans la revue **Cancer Cell**.

Que l'arsenic puisse être efficace dans une forme particulière de leucémie, a été découvert par l'analyse d'une préparation médicinale chinoise obtenue à partir de racines poussant dans une terre particulièrement riche en arsenic.

Les médecins ont ensuite montré que la leucémie en question était celle qui pouvait être traitée (mais généralement sans guérison définitive) avec

une substance biologique, l'acide rétinoïque, dérivée de la vitamine A. Des études ultérieures, pratiquées notamment à l'IUH, ont montré que l'arsenic dégrade la protéine résultant de l'anomalie chromosomique caractéristique de cette leucémie (appelée une translocation de matériel génétique) et qu'associée à l'acide rétinoïque, elle permet de guérir définitivement les malades sans entraîner, dans la majorité des cas, d'effets indésirables majeurs. Il s'agit là du premier exemple de traitement biologique ciblé et personnalisé d'un cancer chez l'homme. Il restait à comprendre le mécanisme de cette dégradation spécifique, ce qui a été relaté dans les deux articles cités plus haut. Dans l'un de ces travaux, les auteurs montrent que l'arsenic se lie de façon directe à la protéine anormale, favorise les associations de plusieurs de ces molécules et permet

un étiquetage biologique qui les fait reconnaître par les systèmes de dégradation des protéines cellulaires. La protéine à l'origine de la leucémie est ainsi détruite. Dans le deuxième article, encore plus ambitieux, les auteurs démontrent que les associations des molécules anormales traduisent l'état d'oxydation cellulaire et notamment le taux d'espèces réactives de l'oxygène qui sont produites lorsque les cellules sont soumises à divers stress ou à l'action de certains poisons (ici l'arsenic). Comme ces modifications d'association moléculaires concernent aussi la protéine normale codée par l'un des partenaires chromosomique de la translocation, le mécanisme ainsi dévoilé, pourrait être d'un intérêt qui dépasse celui du cancer, les réponses cellulaires anormales au stress oxydant jouant un rôle important dans de nombreuses maladies.

## L'angiogenèse thérapeutique.

Pr Bernard Lévy, Directeur scientifique de l'Institut des Vaisseaux et du Sang (IVS) de l'Hôpital Lariboisière.

L'angiogenèse, c'est la capacité de l'organisme à fabriquer de nouveaux vaisseaux. Comme la langue d'Esopé, l'angiogenèse peut être la meilleure ou la pire des choses.

- La pire lorsqu'elle participe au développement d'une tumeur cancéreuse incontrôlée.

- La meilleure lorsqu'elle permet de suppléer aux insuffisances de perfusion et, en ouvrant de nouveaux vaisseaux, d'apporter aux tissus l'oxygène qui leur est nécessaire.

En effet, au cours du temps et de plus en plus avec l'âge, nous développons des maladies cardiovasculaires. Ces maladies représentent plus de 50% des causes de morbidité et de mortalité aussi bien dans nos pays que dans les régions en voie de développement. Les maladies coronaires, les accidents vasculaires cérébraux, les maladies rénales dégénératives, l'insuffisance vasculaire des membres inférieurs, sont tous associés à une insuffisance de perfusion sanguine des organes « cibles » (cœur, cerveau, reins, muscles des membres inférieurs). Dans ce cas, favoriser l'angiogenèse est un élément très favorable. Nous développons à l'Institut des Vaisseaux et du Sang des stratégies de stimulation de cette forme d'angiogenèse, bénéfique. Il s'agit là de thérapies réparatrices ou régénératrices.

L'IVS utilise des outils et des concepts communs pour imaginer des stratégies qui pourront servir aussi bien à stimuler qu'à inhiber l'angiogenèse. Dans le cas des cancers, nous avons obtenu et publié, en collaboration avec une équipe belge de Louvain,

un résultat très original dans un des meilleurs journaux scientifiques internationaux : **Cell**.

Un facteur de croissance appelé PIGF (Placenta Growth Factor) a été, comme son nom l'indique, isolé pour la première fois dans le placenta où il participe au développement et au maintien du réseau de vaisseaux très dense qui assure les échanges entre la mère et le fœtus. PIGF a été ensuite retrouvé dans d'autres tissus, dans le sang, et n'a plus de placentaire que le nom et l'histoire. Nous avons montré que le PIGF participe au développement de certaines tumeurs et que son inhibition ralentit considérablement le développement de ces tumeurs, en particulier dans le foie.

Plus original, PIGF est aussi impliqué dans la prolifération de vaisseaux dans la rétine qui est une des complications majeure du diabète et qui entraîne, à terme, une cécité.

Nous avons développé des anticorps anti-PIGF qui ont des effets bénéfiques à la fois dans des modèles expérimentaux de cancer du foie et dans des modèles de prolifération vasculaire oculaire. Ce travail, publié à très haut niveau, **ouvre la porte à des stratégies nouvelles de traitement de certains cancers et des rétinopathies diabétiques**.

« *Further pharmacological and genetic evidence for the efficacy of PIGF inhibition in cancer and eye disease.* **Cell**. 2010;141(1):178-90. »

Le deuxième axe de notre travail concerne la possibilité de favoriser la perfusion sanguine des organes cibles,

essentiellement chez le diabétique. Le patient diabétique est, en effet, particulièrement affecté par un défaut d'angiogenèse dans différents territoires. Les complications ischémiques du diabète les plus fréquentes sont l'insuffisance coronaire, l'insuffisance rénale et l'artériopathie des membres inférieurs. On observe une forte incidence d'ulcères, de plaies cutanées très difficiles à cicatriser et, parfois, de gangrène nécessitant une amputation d'orteils, du pied, voire de la jambe du patient diabétique de longue date. En parallèle et en miroir à ses travaux sur l'anti-angiogenèse dans le traitement des cancers, l'IVS développe des stratégies d'angiogenèse thérapeutique.

Nous travaillons actuellement sur une stratégie ambitieuse : 40 ml de sang sont prélevés à des patients diabétiques ; nous isolons à partir de ce volume de sang un certain type de globules blancs (cellules mononucléées) et les stimulons, in vitro, par des agents angiogéniques. Les cellules sanguines de patient diabétique ainsi stimulées, sont d'ores et déjà capables d'induire une angiogenèse significative chez la souris.

Nous espérons, dans un délai de un à deux ans, être en mesure d'injecter ces cellules sanguines activées au malade même chez qui elles ont été prélevées. Si les conditions d'efficacité et de sécurité que nous sommes en train de vérifier sont réunies, **l'auto-transfusion de cellules sanguines stimulées in vitro pourrait améliorer la perfusion du patient diabétique et retarder, voire empêcher, certaines complications ischémiques**.