

Contribution de la biologie à la thérapeutique au cours des dix dernières années

par le Professeur R. Guillemin, Prix Nobel

(The Salk Institute, San Diego)

La biologie moderne et la médecine moderne ont bénéficié, au cours des dix ou vingt ans passés, de deux remarquables institutions privées dont l'impact intellectuel sur la biologie, mais aussi pratique sur la thérapeutique, a été considérable. Je veux parler de la CIBA Foundation à Londres et des Tables rondes de Roussel-Uclaf. Avec des formes plus semblables que différentes, la CIBA Foundation et le Fond pour les Tables rondes de Roussel-Uclaf ont contribué d'une façon non négligeable au développement de la pensée des biologistes de par le monde et sa traduction thérapeutique y a gagné. J'ai plaisir à le rappeler ici, aujourd'hui.



On m'a demandé de parler des contributions de la biologie à la thérapeutique des dix ou vingt dernières années. La première réaction d'un biologiste comme moi est de dire mais, bien sûr, aucun problème. Cependant, recevant la même interrogation l'an passé, mon distingué collègue Christian de Duve concluait que le retentissement de la grande révolution biologique des vingt années passées sur la médecine pratique est quasi nul, et il disait : « J'aurais du mal à trouver une nouvelle méthode thérapeutique, une nouvelle méthode prophylactique, dont on pourrait dire qu'elle est issue directement d'une de ces dernières découvertes de la biologie cellulaire ou de la biologie moléculaire ». Je trouve personnellement la position de Christian de Duve quelque peu pessimiste.

Je dois dire d'emblée qu'il me sera impossible de parler de biologie sans ma composante biochimique et je pense, ce faisant, ne pas « voler les tonnerres » de Paul Talalay pour utiliser sous une forme gallicisée l'expression anglaise dont nous n'avons pas l'équivalent.

La biologie actuelle, la biologie moderne des vingt années passées, a, chacun s'y accorde, fait des progrès spectaculaires que je ne veux pas décrire à une audience comme la vôtre. Est-ce que, comme le dit Christian de Duve, toutes ces nouvelles connaissances sur la biologie cellulaire, l'enzymologie, l'endocrinologie, la neurobiologie, la biologie moléculaire sont sans effet sur la thérapeutique actuelle ? Ma réponse est différente de la sienne, quoique je reconnaisse que toutes ces connaissances nouvelles, vues honnêtement, nous montrent aussi nos limitations thérapeutiques et que, par ailleurs, il soit vrai qu'il y a toutes sortes d'aspects de cette biologie moderne qui jusqu'à maintenant ne se sont pas traduits par des démarches thérapeutiques. En fait, c'était là essentiellement la position de de Duve : les progrès spectaculaires de la biologie moléculaire et de la biologie cellulaire, disait-il, n'ont pas leur équivalent et qui en découlerait, dans la thérapeutique.

Et cependant.

C'est parce que notre connaissance de la biologie est ce qu'elle est

aujourd'hui que les maladies comme les syndromes adrénogénitaux, les hypertensions rénales, les insuffisances surrénales primitives, l'hyperaldostérionisme primaire, l'hyperplasie adrénales congénitale, les tumeurs virilisantes sont reconnues, expliquées jusqu'au niveau de la lésion enzymatique ou cellulaire qui les caractérise et qu'elles sont non seulement traitées mais guéries, soit définitivement, soit par une thérapeutique de remplacement. Là où l'endocrinologie moderne est un succès thérapeutique c'est toujours grâce à la biologie qui a posé la question, a conduit à sa solution expérimentale et son explication biochimique.

Je sais bien qu'aucune de ces maladies ne constitue un fléau planétaire comme le sont encore les grandes infections parasitaires. Cependant, pour chaque malade qui en est affligé, chacune d'elles est la cause de la tragédie personnelle et sociale qu'est toujours la maladie.

L'endocrinologie est aussi au départ le champ incontesté d'un autre succès spectaculaire dû à la biologie et aux biologistes, et qui, sans être par soi-même une démarche thérapeutique, est cependant une étape nécessaire à une bonne thérapeutique puisqu'il permet un diagnostic précis. Je veux parler des méthodes de radioimmunoétalonnage. Le radioimmunoétalonnage, utilisé d'abord pour mesurer dans le sang l'insuline, puis l'hormone de croissance hypophysaire, puis les autres hormones hypophysaires, puis certaines hormones chorioniques, représente une méthode d'une sensibilité et d'une précision qui étaient impensables avant son introduction dans la médecine moderne. Les immunoétalonnages, soit avec des isotopes comme marqueurs, soit, comme c'est aussi possible, avec une réaction enzymatique colorée ou spectrophotométrique, ont maintenant étendu leur capacité de diagnostic qualitatif et quantitatif à toutes sortes de molécules depuis les stéroïdes, les alcaloïdes de l'opium, les hallucinogènes comme le LSD, les glycosides de la digitale, jusqu'à certains antigènes viraux ou dus à des parasites uni- ou multicellulaires. Les méthodes diagnostiques du radioimmunoétalonnage sont (en tous cas, aux États-Unis) disponibles à tous les médecins praticiens sous forme de trousseaux (kits) ne demandant que des manipulations extrêmement simplifiées. Les radioimmunoétalonnages sont devenus le *sine qua non* d'une nouvelle approche thérapeutique qui permet d'évaluer, en fonction du temps, la posologie d'un médicament, de l'optimiser et de suivre, donc de traiter le malade d'une façon objective et dont tout empirisme aura disparu. La méthode est suffisamment simple, en pratique, pour pouvoir être utilisée en campagne sur des millions d'échantillons.

L'endocrinologie est encore le champ de deux autres grandes réussites où la biologie a dicté la marche à suivre pour une traduction thérapeutique : plusieurs nations ont déjà mis en route, depuis quelques années, un système utilisant les méthodes d'immunochimie modernes pour faire, sur une vaste échelle, le diagnostic périnatal d'insuffisance thyroïdienne. Les méthodes sont ultra-rapides et bon marché. Le nombre de cas ainsi trouvés n'est pas négligeable et la démarche thérapeutique est immédiate et simple puisqu'elle consiste à remplacer, suivant diverses modalités, l'hormone thyroïdienne manquante. C'est encore la biologie qui a conduit à notre connaissance actuelle des mécanismes physiologiques et biochimiques du cycle ovarien et la thérapeutique endocrinienne du contrôle de la fertilité. L'introduction de la pilule contraceptive, qui représente de par le monde la médication, ou l'une des médications les plus largement diffusées, a aussi conduit à une modification profonde pour des millions de couples de toutes sortes de règles morales et de comportements historiques.

C'est aussi la biologie, et je ne pense pas me tromper en précisant

biologie cellulaire et biologie moléculaire, qui a conduit aux nouvelles thérapeutiques antitumorales si imparfaites qu'elles soient encore ; et c'est la même biologie cellulaire et moléculaire qui, non seulement permet d'en connaître le mécanisme d'action, mais aussi qui permet au chimiste de créer par synthèse des analogues sur mesure, à activités spécialement modifiées pour répondre à telle ou telle question soulevée par la biologie correspondante.

On explique maintenant une série de maladies en faisant intervenir le concept de récepteurs pour un ligand particulier. C'est le cas de maladies comme le pseudohypoparathyroïdisme, certains types d'hermaphroditisme (ce qu'on appelait le testicule féminisant) certains types d'hyperthyroïdie d'ailleurs assez nombreux, certains types de diabète de l'adulte eux aussi en nombre important. Quoi de plus biologie cellulaire que de parler de récepteurs et de transports intracytoplasmiques de stéroïdes androgènes ?

Thérapeutique ne veut pas nécessairement dire administration d'un médicament. Thérapeutique veut aussi dire acte chirurgical, comme dans le cas de la résection topicale d'un microadénome hypophysaire localisé et précisé par les méthodes de biologie moderne allant de la tomographie de balayage au radioimmuno-étalonnage de la prolactine. Incidemment, sur cet exemple en particulier, on discute actuellement du mieux fondé d'un traitement chronique avec divers dérivés des alcaloïdes de l'ergot, autre observation due entièrement à la biologie expérimentale. Il y a aussi la décision d'un avortement thérapeutique que l'on peut maintenant discuter après avoir établi le diagnostic anténatal précis d'une lésion génétique comme le mongolisme ou l'un des nombreux syndromes d'erreurs de métabolisme dus à une aberration chromosomale que l'on sait d'ailleurs reconnaître et caractériser en grand détail.

C'est encore la biologie qui permet la routine actuelle de toute l'anesthésiologie, avec son monitoring électronique ; de la transfusion sanguine ; de toutes les greffes d'organes qui réussissent avec les tests immunologiques pour déterminer les antigènes tissulaires de compatibilité (quoi de plus « biologie cellulaire » ?) ; de la reconstitution de la balance électrolytique dans des syndromes aussi éloignés que ceux de la déshydratation massive du choléra, du choc chirurgical hémorragique ou de ces syndromes curieux dus à des tumeurs sécrétant des prostaglandines ou certains polypeptides comme le V.I.P.

La biologie moderne nous a aussi conduits à des limites de connaissance sans sanction thérapeutique. C'est le cas de ces lésions, de ces maladies d'origine génétique, dont nous comprenons la biologie jusqu'à expliquer une lésion moléculaire, même une lésion de quelques atomes dans la structure d'une molécule — comme c'est le cas, par exemple, dans les mutants des hémoglobines — et pour quoi nous n'avons pas de thérapeutique efficace quoique nous comprenions parfaitement la lésion moléculaire et la biologie qui en découle.

Arrivé là de mon propos, devrais-je parler des essais récents de greffes d'enzymes, du génie génétique dont on parle déjà pour l'introduction dans un génome déficient de quelque virus ou plasmide porteur du message, synthétique d'ailleurs, dont la traduction protéinique serait celle de l'enzyme manquant ? Je n'en ferai rien, car je n'ai aucun talent pour écrire ce qui serait aujourd'hui encore un chapitre de quasi-science fiction. Mais si un tel geste thérapeutique est souhaitable, et quand il sera possible, alors les derniers regrets de mon éminent collègue Christian de Duve devront disparaître, car cette insertion dans le génome n'aura été possible que par la connaissance et la technologie provenant des quelques années passées et des succès les plus remarquables de la biologie moléculaire.

Suivant la même approche, il y a, en revanche, un autre aspect de la biologie dont la traduction thérapeutique est déjà solidement commencée et dont l'avenir est probablement spectaculaire. C'est celle qui permet la synthèse biologique par des bactéries, de molécules protéiniques complexes correspondant à leur structure primaire humaine dont on aura isolé, ou fabriqué par synthèse

totale, le message génétique que l'on introduit à l'intérieur du génome bactérien par une technologie déjà utilisée de routine dans nombre de laboratoires de par le monde. Cette contribution de la biologie à la thérapeutique d'un avenir relativement proche sera évidemment considérable.

En somme, je suis donc plus optimiste que ne l'était Christian de Duve dans sa conférence à l'Office Mondial de la Santé, l'an dernier. La biologie moderne permet des démarches thérapeutiques, permet des diagnostics, permet une connaissance de certains états malades dont nous aurions été totalement incapables sans la connaissance qui a valu le Prix Nobel de physiologie ou médecine au cours des vingt ans passés à Ochoa et Kornberg ; Crick, Watson et Wilkins ; Jacob, Lwoff et Monod ; Peyton Rous et Huggins ; Gerry Edelman et Rodney Porter ; Claude, de Duve et Palade ; Blumberg et Gajdusek ; Rose Yalow, Schally et moi-même.

S'il y a une part de la médecine d'aujourd'hui où la biologie moderne avec toutes ses découvertes n'a que peu contribué, je dois reconnaître que c'est celle qui s'occupe de la maladie mentale. Les effets spectaculaires des médicaments psychotropes restent à un niveau de prospective totalement ou partiellement empirique quant à leur origine. On peut espérer, et c'est en tout cas la façon de penser d'un laboratoire comme le mien, on peut espérer que les observations de la biologie récente, de la neuroendocrinologie en particulier, se traduiront, dans les quelques années qui viennent, non seulement par une connaissance accrue des mécanismes du fonctionnement cérébral, mais aussi par une sanction thérapeutique constructive de la maladie mentale et des grands syndromes douloureux.

Je me dois cependant de mentionner ici le traitement de certains types de maladie de Parkinson par la L-DOPA ; quand la L-DOPA améliore le syndrome de Parkinson, nous l'expliquons par sa transformation enzymatique en dopamine augmentant sa concentration dans les noyaux centraux qui en semblent déficients dans la maladie de Parkinson. C'est bien la biologie fondamentale démontrant l'existence de voies dopaminergiques dans le système nerveux central qui a conduit à cette thérapeutique.

Finalement, je voudrais dire un mot d'un autre aspect des rapports entre biologie et thérapeutique. Si, bien sûr, la connaissance biologique peut venir aussi bien du monde académique que du laboratoire industriel, la thérapeutique ne peut exister que par l'industrie. C'est une chose de synthétiser 10 mg ou même 100 mg d'un tétracosapeptide ; c'en est une autre de synthétiser les kilogrammes qui représentent le marché thérapeutique mondial annuel de ce même tétracosapeptide. Les démarches de chacun des deux groupes en question sont évidemment totalement différentes, mais l'une et l'autre sont remarquables, respectables, nécessaires et complémentaires.

Pour des raisons qui sont à la fois traditionnelles et pragmatiques, on peut dire que la majorité des observations de biologie fondamentale qui aboutissent à une sanction thérapeutique viennent en fait des biologistes du monde académique. Je suis profondément convaincu que c'est le devoir du chercheur du monde académique que de mettre le fruit de sa pensée fondamentale et de sa recherche fondamentale à la disposition du monde industriel qui seul est capable de le réaliser à l'échelle et sous la forme nécessaire pour que la société humaine profite de ces découvertes fondamentales. Certains ont objecté que c'était donner gratuitement à l'industrie la source de revenus ultérieurs considérables. Ce genre de raisonnement, à mon point de vue, n'est rien que démagogique. Même aux États-Unis, où le gouvernement s'était depuis toujours réservé un droit de réalisation pratique des brevets correspondant aux recherches fondamentales qu'il avait subventionnées par des fonds fédéraux, la position officielle a récemment considérablement évolué : d'abord en permettant, non aux chercheurs à titre personnel mais aux universités auxquelles ils appartiennent, de se voir attribuer les brevets en question, puis de permettre aux universités ou instituts de licencier ces brevets à plusieurs firmes industrielles de par le monde, sans exclusivité, pour ne pas favoriser quelque rapport privilégié et surtout en

accord avec la philosophie américaine de la loi anti-trust. Tout dernièrement, même cette dernière position a été modifiée et relaxée, le gouvernement fédéral autorisant dans certaines conditions les universités ou instituts détenteurs de brevets sur des opérations fondamentales subventionnées, même intégralement par des fonds fédéraux, à licencier ces brevets sous forme exclusive; c'est-à-dire avec une seule firme industrielle, les grandes industries ayant montré peu d'enthousiasme à partager l'exploitation de licences à cause de leur forme non exclusive. Le système américain est tel qu'il permet que les royalties correspondant à l'exploitation de ces licences de brevet reviennent aux universités et instituts qui en sont les détenteurs, avec l'obligation de réutiliser ces royalties entièrement pour défrayer la recherche fondamentale à l'intérieur de cette université ou institut, une part infime d'ailleurs revenant aux chercheurs eux-mêmes sous forme de revenu personnel. Je pense qu'il y a toutes sortes de variantes possibles alentour de ce même thème en fonction des traditions d'un pays ou d'un autre. Mais l'idée restera la même qui facilitera

et établira des rapports harmonieux et constructifs entre les biologistes du monde académique et leurs collègues du monde industriel qui sont seuls capables d'apporter à la société humaine le bénéfice de la réalisation pratique de ces recherches que les gens du monde académique n'ont pu accomplir que grâce aux fonds de recherche qui leur sont venus des budgets de l'État et qui, en fait, représentent une contribution, même si elle n'est pas totalement volontaire, de tous les citoyens d'un pays.

Dans cet esprit, la collaboration académie et industrie devient plus nécessaire encore quand on la vit à l'échelle internationale. Comme les manifestations de l'art, les connaissances de la biologie appartiennent à la communauté humaine. La traduction pratique de cette connaissance dans le monde de l'ouest a conduit à des résultats spectaculaires et bénéfiques. A condition que le climat reste constructif, une revue des vingt ans passés même aussi rapide que celle-là laisse, Mesdames, Messieurs, augurer en grand bien pour les années à venir.

Vient de paraître : un livre indispensable à tous les chimistes



LE COMPENDIUM DE LA NOMENCLATURE EN CHIMIE ANALYTIQUE

Traduction française du « Compendium of analytical nomenclature » (règles définitives de 1977) publié, en 1978, par la Division de chimie analytique de l'IUPAC.

1 volume de 256 pages édité par la S.C.F.

- Prix pour France, Europe, Afrique du Nord : 300 F. T.T.C.
- Pour les autres pays : 330 F.
- Pour les Membres de la S.C.F. (1 exemplaire par personne physique ou morale) : 180 F. T.T.C.

Adresser les commandes à la **Société Chimique de France, 250, rue Saint-Jacques, 75005 Paris**, accompagnées du règlement par chèque bancaire ou chèque postal (280-28 Paris W) à l'ordre de la Société Chimique de France. Le livre est aussi en vente au siège de la Société.