

# Étienne-Émile Baulieu, chimiste, médecin, chercheur (et trouveur !)

## Une vie de passions

Rose Agnès Jacquesy

Dans le livre *Libre chercheur* de conversation avec la journaliste Caroline Fourest publié en 2013 [1], vous décrivez vos premières années : fils d'un grand médecin alsacien (Léon Blum), scolarité brillante, vous avez dû poursuivre dès 14 ans (1940-41) vos études au lycée de Grenoble où, très vite, vous avez fréquenté le FPJ (Front Patriotique de la Jeunesse, d'obédience communiste-trotskyiste). Impliqué dans la résistance sous le nom d'Étienne Baulieu, vous avez appris à n'être impressionné ni par les insultes ni par les menaces, et encore moins par les pressions. Un dur apprentissage qui a nourri votre indépendance d'esprit et vous a été bien utile par la suite. Dès le début de vos études de médecine, vous n'avez jamais douté de l'importance de connaître les mécanismes chimiques du vivant, donc commencé à la Sorbonne un certificat de chimie générale dans le cadre d'une Licence de sciences et suivi les cours de médecine à l'École pratique de la faculté. Interne puis médecin hospitalier, vous avez poursuivi votre formation, à la fois clinique et de recherche, par un stage en Angleterre, puis êtes entré, à 23 ans, dans le laboratoire du Pr M.-F. Jayle, biochimiste, découvreur de l'haptoglobine – une protéine impliquée dans les phénomènes inflammatoires – et passionné par les hormones sexuelles. Afin de trouver de l'argent pour ses travaux, Jayle avait monté un laboratoire à l'École de puériculture pour y pratiquer des dosages hormonaux dans l'urine et le sang, et acquérir ainsi une connaissance sans égale des maladies endocriniennes. En parallèle, au cours des années 1950, confronté au drame des avortements clandestins, vous avez mesuré l'importance des hormones sexuelles dans la régulation de la grossesse.

On sait maintenant que les mêmes hormones stéroïdes, déterminant les caractères sexuels secondaires comme les poils, la voix, etc., existent aussi bien chez les femmes que chez les hommes, mais à des concentrations et selon des rapports différents. Ainsi, la testostérone, hormone éminemment « masculine », est présente chez les femmes, au moins jusqu'à la ménopause. Elle a la capacité de se transformer *in vivo* en un peu d'œstrogènes, dont la concentration chez un homme âgé devient plus élevée que chez une femme du même âge ! Précisons que manger du bœuf, du veau ou du poulet « aux hormones » n'aura aucune incidence sur le métabolisme endocrinien, car les stéroïdes y sont en quantité insignifiante dans une alimentation normale, et sont d'ailleurs fortement dégradés à la chaleur de la cuisson ! Et n'oublions pas que les phyto-œstrogènes (qui sont capables de stimuler les récepteurs des œstrogènes humains) se retrouvent tout à fait naturellement chez les herbivores, en plus de leurs hormones propres de mammifères...

Une rencontre essentielle a été celle du Dr Étienne Baulieu et de l'Américain Seymour Lieberman, chimiste de formation, spécialiste des hormones stéroïdes, qui l'a accueilli temporairement dans son laboratoire à New York. Très tôt impliqué dans la biologie humaine, Lieberman introduisit l'utilisation du marquage radioactif en endocrinologie. La mentalité américaine engendrerait-elle à la fois une compétition féroce, mais aussi moins de jalousie destructrice des travaux et des réputations ? Avec le soutien de Lieberman, Étienne Baulieu

rencontrera Grégory Pincus, le père de la pilule contraceptive, et le jeune Carl Djerassi qui recherchait un analogue de la progestérone facile à utiliser, c'est-à-dire suffisamment stable pour être administré par voie orale. La synthèse et la commercialisation de la pilule contraceptive est acceptée aux États-Unis en 1960, après un parcours du combattant. Il avait fallu en camoufler l'objectif réel et faire passer la pilule pour une thérapeutique médicale des troubles hormonaux ordinaires. Quelques années plus tard, en 1966, un Comité de Sages a été réuni en France pour statuer sur la pilule. Constitué de douze médecins connus et reconnus, tous de sexe masculin et mandarins (conservateurs par définition ?), et d'un treizième, le encore jeune Étienne Baulieu, ayant seul une compétence dans le domaine, et qui a finalement « enlevé le morceau », permis ainsi la loi Neuwirth et la légalisation en France de la contraception orale fin 1967.

De la légalisation de la contraception à celle de l'avortement (le premier contact de Baulieu avec la souffrance des femmes), il y eut un long combat conceptuel et opérationnel aboutissant à la pilule abortive dénommée RU 486 (ou mifépristone), mise au point en 1982. La progestérone est impliquée dans le phénomène cellulaire de la fécondation et surtout dans l'implantation de l'ovule fécondé. Bloquer le récepteur de la progestérone dans l'utérus (découverte d'Étienne Baulieu et Edwin Milgrom) revient à bloquer l'activité de l'hormone et ainsi la grossesse : la molécule de RU 486 est donc un antirécepteur et peut être considérée comme une antihormone. Pilule abortive au début de la grossesse, elle facilite les accouchements tardifs et pénibles en fin de grossesse. Le RU 486 joue également un rôle dans le métabolisme du cortisol, une autre hormone naturelle, vitale pour le nouveau-né car elle évite les effets négatifs du stress de la naissance. Bien que le

produit soit un classique chez les femmes, le brevet du RU 486 est au nom des excellents chimistes de synthèse de Roussel-Uclaf (devenu Hoechst) comme Georges Teutsch, mais pas de Baulieu, qui n'y était que conseiller. La note scientifique correspondante a été à l'origine d'un « buzz médiatique » lors de sa présentation orale à l'Institut en avril 1982, puis de sa publication aux *Comptes Rendus* en mai. Étienne Baulieu venait juste d'être élu à l'Académie des sciences, élection qu'aurait pu empêcher la violence des réactions qui ont suivi de la part d'associations antiavortement et de personnalités capables de comparer la pilule au Zyklon B, d'assimiler l'IVG et l'Holocauste, et Baulieu au sinistre docteur Mengele... À tel point qu'en 1988, la compagnie allemande Hoechst, importante actionnaire de Roussel-Uclaf, avait prévu d'arrêter la commercialisation du composé. À cette même époque, aux États-Unis, les « pro-life » allaient jusqu'au terrorisme, en déposant des bombes par exemple... Films, images tendancieuses, contre-vérités, tout était bon pour diaboliser le composé. C'est ainsi que l'origine du décès d'une femme par infarctus du myocarde en 1991 fut attribué au RU 486 et à Étienne Baulieu alors qu'il était dû à la prostaglandine associée pour plus d'efficacité. De tous ces grands scientifiques chimistes et/ou médecins qui ont œuvré par des découvertes majeures à la responsabilisation de la femme (Pincus, Lieberman, Djerassi\* et Baulieu), aucun n'a été récompensé



© Institut Baulieu.

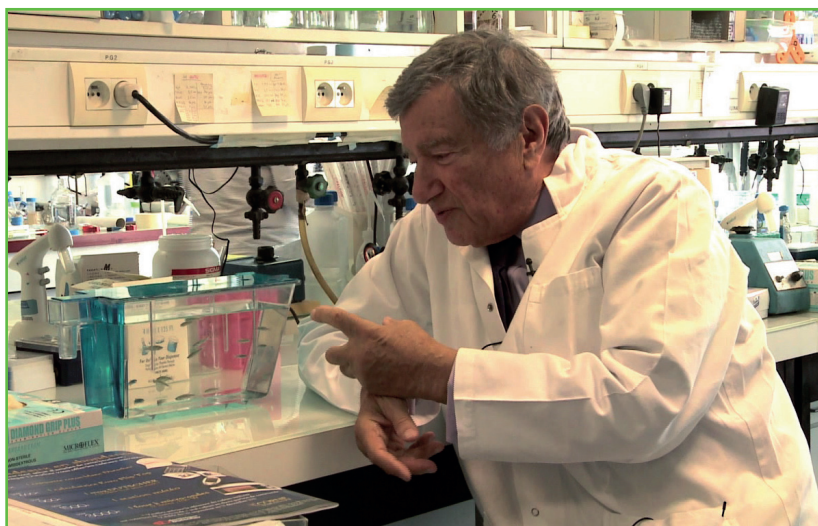
par un prix Nobel, et aucune association féministe ne semble avoir milité pour qu'on donne leur nom à une institution, voire un simple amphithéâtre...

Petit retour en arrière : c'est en découvrant à la fin des années 1950 sous quelle forme chimique les glandes surrénales humaines sécrétaient une autre hormone importante, la DHEA (déhydroépiandrostérone), qu'Étienne Baulieu a ouvert une nouvelle voie dans la recherche clinique et scientifique. Ce composé lipidique ne peut être extrait que par un solvant hydrophobe. Il n'était pas détecté directement dans les tissus dans lesquels on le cherchait et c'est pourtant sous cette forme hydrophile que Baulieu découvrit la synthèse et la sécrétion de la DHEA à partir des glandes surrénales : un autre exemple de la limite des modèles animaux de laboratoires, puisque ce chemin métabolique est spécifique à l'espèce humaine.

Pourquoi étudier la DHEA ? Ce serait l'hormone de la jeunesse (sic !) puisque sa concentration dans le sang est la plus élevée vers vingt ans puis décroît progressivement et fortement à partir de la cinquantaine. Dans les années 1980, c'est-à-dire vingt ans après, Baulieu découvre, d'abord chez le rat, que la DHEA est aussi un « neurostéroïde », une pré-hormone cérébrale. Elle est synthétisée dans le cerveau à partir du cholestérol abondant dans le système nerveux. On ne sait toujours pas à quoi elle sert exactement ! Mais elle a suscité d'une certaine manière, et bien plus tard, l'intérêt de Baulieu pour les maladies neurodégénératives. Le stéroïde le plus abondant dans le cerveau est la prégnénolone, précurseur de la DHEA. Connue depuis 1930, cette « mère » de tous les stéroïdes semblait n'avoir aucun rôle biologique propre. Ce n'est que récemment qu'on a montré qu'elle avait un rôle protecteur dans le cerveau, notamment contre les effets du cannabis et certains états dépressifs. Son rôle dans les phénomènes de mémorisation et les troubles de la concentration sont reconnus. Elle augmente le relargage de l'acétylcholine, un neurotransmetteur essentiel, et a une action sur les microtubules faits de dimères de tubuline, sortes de pipelines pour le transport de divers éléments. Ces structures se polymérisent et se dépolymérisent en permanence sous l'effet d'une protéine dite Tau (« tubulin associated unit »), indispensable à la stabilité du cytosquelette des axones.

Les démences séniles, dont la maladie d'Alzheimer est la plus importante et la plus fréquente, s'accompagnent d'altération de cette protéine, d'où leur nom de tauopathies. Étienne Baulieu a découvert l'activité régulatrice d'une protéine de la classe des immunophilines, FKBP52, très abondante dans le cerveau (les immunophilines sont des protéines intracellulaires possédant des propriétés immunomodulatrices) [2]. La protéine FKBP52 interagit avec Tau ; elle est susceptible d'en contrôler l'abondance et la pathologie. Le développement de cette ligne de recherche ouvre des perspectives nouvelles et la possibilité d'accéder à des composés utilisables sous forme de pilule pour modifier l'activité de FKBP52, dont la concentration décroît considérablement au cours des tauopathies. D'autre part, Baulieu a publié en 2012 l'action de la 3 $\beta$ -méthoxy-prégnénolone (MAP4343), qui agit sur une autre protéine associée aux microtubules de cellules cérébrales altérées au cours des états dépressifs, ouvrant la voie à une approche thérapeutique innovante [3]. La mesure de marqueurs chimiques (des protéines) dans le liquide céphalorachidien pourrait permettre une détection précoce des états pathologiques, avec, pour cet irréductible optimiste, l'espoir de ralentir l'évolution de la maladie, voire la stabiliser et à terme – pourquoi pas ? –, découvrir une thérapeutique curative.

L'apport de sa formation de chimiste (sa mère ne voulait pas qu'il devienne médecin) a été multiple. D'une part satisfaire une curiosité qui ne l'a pas quittée en ne se contentant pas de ce qu'on lui enseignait en sciences médicales à l'époque, en recherchant le pourquoi et le comment des progrès médicaux. Comprendre la médecine et comprendre comment le vivant utilise la chimie l'a conduit naturellement à choisir d'étudier les stéroïdes qu'on commençait à bien connaître et sur lesquels on pouvait justement faire



© Institut Baulieu.

de la chimie, mieux que sur les protéines, monde encore mal connu à cette époque\*\*.

Un des problèmes auxquels il a été confronté, et à plusieurs reprises, est celui que nous pouvons tous rencontrer si notre liberté de penser, de changer de domaine d'activité, voire de métier, nous pousse à prendre des risques, c'est-à-dire à emprunter des voies nouvelles. Et cela sans craindre de bousculer des positions acquises et de s'investir sur des sujets que certains peuvent considérer comme leur territoire réservé. Pénétrer un milieu structuré, y passer pour un dilettante, un amateur (celui qui aime, sans avoir les connaissances), est une épreuve qu'il est nécessaire d'affronter pour être reconnu et devenir « un pair ». Avoir des idées originales ne suffit pas. Il faut faire l'effort de comprendre et respecter ce que les autres savent et peuvent faire avec vous, et pas seulement pour vous.

Une médecine personnalisée, la thérapie génique, il y croit. La créativité, une forme d'épicurisme, il y croit toujours. Quant à l'avenir de la chimie et de l'industrie pharmaceutique, bien sûr qu'il y croit.

Le professeur Étienne Baulieu, prix Lasker (le plus prestigieux prix américain de biomédecine), Grand prix scientifique de la Fondation médicale, et de quelques autres prix prestigieux, est professeur au Collège de France, membre de l'Académie des sciences (dont il fut président en 2003 et 2004) et de l'Académie de médecine, et aussi Grand Officier de la Légion d'Honneur.

Au centre de ce parcours scientifique décidément sans peur (la création d'un Institut [4] et d'une start-up à plus de 70 ans), on trouve certaines constantes : la stimulation intellectuelle par l'échec, la persévérance, la curiosité, et le sens de l'inhabituel. Mais aussi, une foi en l'homme, une profonde implication dans des actions humanitaires, voire humanistes, et toujours la découverte, dans la science comme dans l'art, dans la musique comme la littérature, dans la peinture comme la sculpture, puisque c'est Tinguely qui a dessiné son épée d'académicien !

Cet article est basé sur un entretien entre Étienne Baulieu et Agnès Jacquesy fin novembre 2014.

- \* Au moment du bouclage, nous avons appris la disparition de Carl Djerassi (29 octobre 1923-30 janvier 2015), l'un des pères de la pilule contraceptive.
- \*\* Une telle double formation existe désormais dans quelques établissements (ENS Lyon, ENSIC, Mines...).
- [1] Étienne-Émile Baulieu avec Caroline Fourest, *Libre chercheur – Hormones, DHEA, RU486, Alzheimer... Les réponses d'un grand savant français*, 2013, Flammarion.
- [2] Chambraud B., Sardin E., Giustiniani J., Dounane O., Schumacher M., Goedert M., Baulieu E.-E., A role for FKBP52 in Tau protein function, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, 107, p. 2658.
- [3] Bianchi M., Baulieu E.E., 3 $\beta$ -Methoxy-pregnenolone (MAP4343) as an innovative therapeutic approach for depressive disorders, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, 109, p. 1713.
- [4] www.institut-baulieu.org