

J.P. Dardel

**Par
Etienne
Emile
Baulieu**
de
l'Académie
des sciences



VERS L'ENDOCRINOLOGIE PREDICTIVE

L'endocrinologie traite des hormones, messagers chimiques formés dans des cellules le plus souvent rassemblées pour former des glandes, et elles atteignent d'autres cellules dites "cibles" dont elles régissent la fonction. On les soupçonnait dès les XIX^{ème} siècle. Brown-Sequard essaya de se rajeunir en s'injectant des extraits testiculaires,

et Bayliss baptisa hormone (du grec "ormein" : stimuler) la sécrétine produite par le duodénum et qui va stimuler le pancréas.

Au XX^{ème} siècle, ce fut l'explosion : structure chimique de plus de 100 composés actifs, description primaire de molécules dont on découvrit ensuite la fonction hormonale, annexion au domaine endocrinologique de plusieurs vita-

La contraception hormonale



Colovox



mines [A et D] dont les métabolites fonctionnent comme des hormones et, grâce au développement de la biochimie et de la biologie moléculaire, analyse des mécanismes d'action, au niveau génétique pour les hormones lipophiles comme les stéroïdes et les hormones thyroïdiennes, et à la surface des cellules cibles pour la plupart des hormones peptidiques, des plus petites, simples acides aminés modifiés, comme l'adrénaline, aux plus grosses, comme l'hormone de différenciation masculine (MIS). C'est aussi la découverte d'antagonistes empêchant la formation ou l'action des hormones, sans compter les extraordinaires progrès analytiques permettant de mesurer ces messagers à des concentrations de moins du milliardième de gramme par centimètre cube ou gramme. Le plus spectaculaire et le plus central, conceptuellement et pratiquement, c'est la mise en évidence et l'étude du fonctionnement des "récepteurs", molécules des cellules cibles qui reçoivent le message hormonal et le rendent compréhensible et actif dans la cellule cible qui réagit. Les méthodes contemporaines ont permis et permettent encore de mieux comprendre les régulations fines, les interactions entre différentes hormones, de découvrir des composés plus actifs ou plus spécifiques que les produits naturels, de proposer de nouvelles modalités thérapeutiques. On sait peu que l'endocrinologie moléculaire a été et reste encore pionnière en matière de dissection fonctionnelle du vivant, inspirant en particulier de larges secteurs de la neurobiologie et de la pharmacologie qui, elles aussi, étudient des molécules informatrices efficaces. Avec la cortisone et la pilule, l'endocrinologie s'inscrit parmi les disciplines les plus significatives de notre époque, illustrant aux yeux de tous la puissance de la chimie fine, celle de la nature... et celle des expérimentateurs. C'est un domaine biomédical des plus prometteurs. Comment faut-il continuer ?

D'abord en développant la recherche fondamentale : le mécanisme des effets hormonaux est différent au niveau des très nombreuses cellules cibles, différemment différenciées et qui fonctionnent chacune à leur manière, normalement comme pathologiquement. Comment la même hormone, à travers des récepteurs souvent identiques ou très voisins structurellement,

peut-elle agir différemment sur différents tissus, ou comment un antagoniste peut-il s'opposer à l'hormone dans un organe et au contraire être un agoniste ailleurs ? Comment l'effet d'un traitement hormonal s'épuise-t-il, dans certains cancers du sein ou des leucémies par exemple, et comment y remédier ? Nous devrions assez vite régler ces problèmes si l'on veut bien favoriser les chercheurs qui s'intéressent aux questions physiopathologiques et améliorer les modalités de l'investigation clinique.

Ce dernier point est difficile. Depuis plusieurs années j'essaie de définir le caractère **prédictif** de la concentration d'un produit sécrété par les glandes surrénales, découvert il y a près de trente ans, le sulfate de déhydroépiandrostérone (S-DHEA). Il s'agit de savoir s'il existe des corrélations avec plusieurs pathologies et même avec la durée de la vie. En effet, on sait que sa décroissance est régulière avec l'âge, de façon très inégale selon les individus, mais aucune étude supérieure n'a tenté sérieusement de corréler le destin des uns et des autres avec des dosages de S-DHEA. Introduire la mesure plasmatique du composé au cours des grandes enquêtes épidémiologiques ou plus simplement à la consultation de médecins hospitaliers qui suivent des patients pendant des années s'avère en pratique très difficile. Manque d'intérêt (probablement par manque de compréhension de l'enjeu), manque de moyens (personnel pour prélever et enregistrer les échantillons, petits instruments pour centrifuger et conserver le sang) tout se conjugue pour qu'on ne puisse pratiquement pas faire ce qui semble très facile... et peut-être très important. Attend-on qu'un charlatan donne des traitements substitutifs de S-DHEA sans qu'on ait établi les corrélations scientifiques prédictives ? Il est tout aussi immoral de ne pas faire les essais nécessaires que d'administrer des produits sans les données scientifiques de base.

Le développement d'une médecine **préventive** au début du XXI^e siècle est possible en endocrinologie... mais ce n'est pas plus facile que pour l'aspect **prédictif** cité plus haut. Par exemple, on dispose d'un antiœstrogène (tamoxifène) qui agit sur un nombre appréciable de cancers du sein, prolongeant la vie des patientes. On connaît assez bien les facteurs de risque favorisant la survenue de cette épouvantable affection qui atteint une femme

sur dix. Le tamoxifène étant remarquablement bien toléré, il n'y a pas de raison de ne pas proposer un traitement (est-ce bien le terme ?) préventif à des femmes "à risque". Mais on comprend bien qu'il faudra autoriser le médecin à exercer pleinement sa responsabilité, sans la menace d'une sanction en cas d'échec ou d'incident, et bien entendu prévenir ouvertement les patientes de la difficulté de l'essai. Ce ne sera jamais de la médecine simple. Il n'y a pas que les médicaments qui comptent : le régime alimentaire, pour ne signaler qu'un élément, est partie prenante dans le déterminisme du cancer (les Japonaises ont beaucoup moins de cancers de sein au Japon mais autant que les Américaines quand elles habitent l'Amérique). Qui va décider ? C'est plus facile pour le "docteur" s'il s'agit de réparer une fracture ou de traiter une septicémie par un antibiotique. Et maintenant que l'on sait que certaines anomalies des récepteurs thyroïdiens peuvent être en cause dans des troubles dyslexiques et que l'on peut en principe surmonter l'anomalie par un traitement précoce de l'enfant, va-t-on le proposer, alors que l'évolution peut être très bénigne spontanément ? Qui va décider là aussi, les parents ? Et les enfants promis à une petite taille, du moins le croit-on jusqu'à un certain âge dans une famille prédisposée, va-t-on leur administrer un traitement hormonal qui n'est pas toujours bien toléré et qui peut échouer ? Qui va définir ce qui relève plus d'un élément culturel que physique ?

La médecine de reproduction a posé très tôt les problèmes de l'action préventive. La contraception hormonale est typique à cet égard, s'adressant à des sujets normaux. Elle est "techniquement" efficace : c'est une des révolutions du siècle. Et pourtant c'est un échec, considéré à l'échelle mondiale, puisque environ 5% des femmes seulement l'utilise. Qu'il faille d'autres méthodes, adaptées aux cultures, aux activités, à l'âge, semble évident. Encore faut-il vouloir et pouvoir, car les traitements préventifs se heurtent, pour les concevoir et les développer, au scepticisme des compagnies pharmaceutiques, compte-tenu de la difficile démonstration de l'effet, jamais assuré d'avance, et plus encore des possibilités d'accidents imprévus qui, même s'il s'agit d'une simple coïncidence, peuvent entraîner une sanction judiciaire et pécuniaire lourde, sinon justifiée. En pratique, ayant en



Gamma/Chip Hines

Douglas/Jerison



Le poids de l'environnement : les Japonaises (à droite) ont beaucoup moins de cancers du sein que les Américaines d'origine japonaise (à gauche) : des étudiantes de Los-Angeles vivant aux Etats-Unis

main les résultats d'expériences sur le singe permettant de proposer la mise au point d'une nouvelle méthode de contraception avec le RU 486 (sans aucun rapport avec l'interruption de grossesse après la fécondation), je vais tenter des essais en utilisant l'argent offert par une organisation américaine de femmes intéressées à cette cause : je suis curieux non seulement du résultat, ce qui est le plus important, mais aussi de savoir si, même en cas de succès indiquant une nouvelle méthode très désirée (pas d'œstrogène, pas de suspension de l'ovulation, pas de contre-indication religieuse), la méthode se développera effectivement. Et pourtant qui ne parle de permettre aux couples d'exercer la maîtrise de leur reproduction et d'aider les pays en voie de développement à mieux contrôler leur démographie ?

On peut donc déjà envisager de modifier le terrain hormonal, c'est évident pour l'aptitude à la reproduction, c'est probablement possible pour le développement de certaines tumeurs, et peut-être pour prolonger la durée de la vie active et consciente. Mais il faut progresser avec précaution. D'abord ne pas nuire !

Il y a de véritables décisions de société à prendre, mais il y aura toujours comme de tout temps, une prise de position individuelle de chaque patient, avec les siens et un médecin de son choix. Il faudra beaucoup plus d'éducation des uns et des autres et pour cela un véritable effort societal, car l'éducation, sans cesse à renouveler, coûte beaucoup d'argent. Mais ce prix sera celui d'un mieux-être prolongé pour le plus grand nombre. ●