

Le Monde 10 nov. 1982

OBTENUE PAR L'ÉQUIPE DU DOCTEUR GUILLEMIN, PRIX NOBEL

La synthèse d'une molécule cérébrale ouvre de larges perspectives médicales et industrielles

Par JEAN-YVES NAU

Il y a quelques jours (Le Monde du 30 octobre), on apprenait qu'une équipe scientifique du Salk Institute (La Jolla, Californie), dirigée par le docteur Roger Guillemin, prix Nobel de médecine, était parvenue à réaliser la synthèse d'une molécule cérébrale. Cette substance, baptisée Growth Hormone Releasing Factor (G.R.F.), n'a pu être isolée que grâce à la collaboration du docteur Geneviève Sassolas (Centre de médecine nucléaire, faculté de médecine Alexis-Carrel, Lyon). Sa synthèse ouvre de larges perspectives en thérapeutique humaine, mais aussi chez l'animal (augmentation du poids et de la taille de certaines espèces). Au-delà des aspects médicaux et scientifiques, le G.R.F. apparaît déjà comme l'enjeu d'une vive compétition industrielle.

Cinq lignes d'un article de la revue Science (1). Il n'en faut pas plus pour résumer l'aboutissement d'un travail de plus de dix ans : la traduction en termes scientifiques de la structure primaire du G.R.F. Cette molécule protéique (un peptide composé de l'enchaînement de quarante-quatre acides aminés) contrôle la libération dans l'organisme humain de l'hormone de croissance (Human Growth Hormone ou H.G.H.). Cette dernière agit par de multiples voies sur de nombreux mécanismes : croissance des tissus et des cartilages, action sur le métabolisme, la morphogénèse, etc. Sa structure comporte cent quatre vingt-onze acides aminés. Elle est produite par le lobe antérieur de l'hypophyse, une glande située à la base du cerveau.

On savait que, comme toutes les productions hormonales de l'hypophyse, celles de H.G.H. étaient sous le contrôle d'un facteur d'origine hypothalamique (2) ou G.R.F. Néanmoins, les quantités de G.R.F. physiologiquement présentes dans l'organisme sont si infimes qu'il semblait quasiment impossible de parvenir à l'isoler. Il fallut donc prendre un autre chemin.

On savait depuis peu qu'il était possible de rencontrer une importante production de G.R.F. dans certains cas - exceptionnels - de tumeur pancréatique. C'est le diagnostic d'une telle tumeur fait à Lyon par le docteur Sassolas, qui a permis à l'équipe californienne d'atteindre son objectif. Le produit de l'intervention chirurgicale effectuée chez un patient français a ainsi permis l'extraction de quantités importantes de G.R.F. On peut, dès lors, isoler la molécule, en définir la structure précise, puis mettre au point les procédés assurant sa synthèse in vitro. Cette collaboration constitue un exemple remarquable de ce que peut apporter dans ce domaine une ingénieuse collaboration entre cliniciens et fundamentalistes.

Une incertitude demeure quant à l'exacte similitude entre le G.R.F. ainsi obtenu et la molécule naturelle. Néanmoins, les divers tests effectués en Californie permettent aux chercheurs d'avoir la certitude de disposer d'un produit qui a toutes les caractéristiques du G.R.F. hypothalamique.

Comment les travaux vont-ils maintenant se poursuivre ? Le docteur Guillemin attend dans les semaines qui viennent l'autorisation de la Food and Drug Administration qui lui permettra de commencer les premiers travaux d'investigations cliniques chez l'homme. Les études de toxicologie étant faites, le produit pourra être immédiatement étudié chez une cinquantaine de volontaires afin de confirmer chez l'homme normal les données obtenues sur l'animal de laboratoire.

Ces premiers travaux effectués, les investigations cliniques suivantes concerneront - vraisemblablement au début de l'an prochain - des malades de deux services de pédiatrie à San-Diego et à San-Francisco. Parallèlement, l'équipe lyonnaise recevra des quantités importantes de G.R.F. de synthèse pour le même type de travail.

Les premières indications thérapeutiques devraient concerner les enfants souffrant de troubles de croissance d'origine hormonale mais ayant conservé une hypophyse normale, soit selon l'estimation du docteur Guillemin près de la moitié des enfants actuellement classés parmi les " nanismes hypophysaires ".

L'utilisation du G.R.F. permettra d'ailleurs d' " affiner " certains diagnostics actuels. Le G.R.F. pourrait aussi être utilisé dans les situations où l'organisme souffre de pertes azotées (syndromes postopératoires, suites de traitement radiothérapique, etc.) ainsi que dans tous les autres cas où l'on pensait pouvoir utiliser l'hormone de croissance.

Il se trouve que la production de cette dernière constituait l'un des principaux thèmes de recherche des sociétés spécialisées dans les techniques des manipulations génétiques à cause de la rareté de ce produit, actuellement obtenu après prélèvement d'hypophyse sur des cadavres. La société Genentech annonçait à la fin de 1979 la production de H.G.H. par des colibacilles au patrimoine génétique transformé. La firme américaine Eli-Lilly passait ensuite un contrat de commercialisation avec Genentech. Les essais cliniques débutaient en 1981 simultanément aux États-Unis et en Grande-Bretagne.

En France, l'Institut Pasteur dispose de deux " modèles génétiques " de production d'hormone de croissance (l'un sur bactérie, l'autre sur culture de cellules animales). Les perspectives d'essais cliniques et a fortiori de commercialisation semblent encore pour les chercheurs français relativement éloignées.

Même si les prévisions sont en ce domaine encore hasardeuses, la "sortie" du G.R.F. risque fort de restreindre brutalement le marché de l'H.G.H. Une autre propriété -peut être la plus importante - du G.R.F. ouvre de larges perspectives industrielles. Les expériences faites dans le laboratoire du docteur Guillemin établissant en effet que l'administration de doses faibles de G.R.F. à des animaux en croissance augmente sensiblement leur poids. On imagine aisément quelles applications pourraient être trouvées dans le domaine de l'élevage industriel.

Déjà le Salk Institute, qui a reçu un nombre important de demandes émanant de grands groupes industriels américains et européens, a pris les mesures nécessaires pour protéger dans le domaine industriel la découverte de l'équipe du docteur Guillemin.

(1) Science, numéro daté du 5 novembre 1982.

(2) L'hypothalamus est une région encéphalique fonctionnellement très importante, peu éloignée de l'hypophyse.