

# RECHERCHE FONDAMENTALE ET MEDECINE (1)

J. M. Ghuysen(2)

La cause de la recherche fondamentale en médecine est facile à défendre. J'utiliserai à cet effet une comparaison empruntée au Professeur Christian de Duve. Lorsque notre automobile tombe en panne, nous faisons appel à un technicien qui sait comment cette automobile a été assemblée et comment elle fonctionne ou qui, tout au moins, possède un manuel technique que le fabricant a rédigé en se basant sur la façon dont il a lui-même conçu la machine. De même, lorsque notre corps tombe en panne, nous avons recours à un médecin qui, nous l'espérons, a mémorisé le guide technique qu'il a appris au cours de ses études. Mais l'analogie s'arrête ici. L'inventeur du corps humain n'a pas rédigé de manuel d'entretien à notre intention. La façon dont le corps humain fonctionne n'est écrite nulle part. Pour fournir aux médecins de meilleurs manuels d'entretien, nous devons mieux comprendre comment le corps humain est assemblé et fonctionne. La promotion de la recherche fondamentale est donc indispensable au progrès de la médecine.

Formulé de façon aussi simple, ce syllogisme est sans faille et personne ne met en question la conclusion qui en découle. Pourtant, la stricte dépendance qui, dans ce domaine comme dans d'autres, existe entre acquisition du savoir et développement du savoir-faire, peut paraître moins évidente. Les sciences de la vie ont connu, au cours des trente dernières années, une expansion qui ne se compare, par son importance, qu'à celle de la physique dans la première moitié du siècle. Une médecine nouvelle se dessine. Le moment est opportun de discuter les réalisations ouvertes par ce champ du savoir et d'en discerner les perspectives.

\*\*\*

Un coup d'œil sur l'histoire de la médecine conduit à une constatation qui peut paraître paradoxale. L'introduction de l'asepsie en obstétrique et en chirurgie, le développement de nombreux vaccins, la découverte des vitamines, des hormones, des antibiotiques et d'innombrables médicaments depuis l'Aspirine® jusqu'aux antidépresseurs tricycliques et aux β-bloquants, bref, les progrès les plus impressionnants de la médecine ont été réalisés sans faire appel à une connaissance précise, au niveau moléculaire, des processus fondamentaux de la vie. Quelle a été et quelle est encore la stratégie utilisée?

Pour illustrer cette stratégie et conscient que l'on ne parle bien que de ce que l'on a vécu, j'ai choisi, parmi les multiples domaines de la médecine, la recherche thérapeutique comme exemple.

(1) Conférence présentée le 30 novembre 1990, lors de la remise des Bourses de la Fondation Léon Fredericq.

(2) Professeur, Université de Liège, Centre d'Ingénierie des Protéines.

Depuis toujours, l'homme a rêvé de potions magiques capables d'atténuer la souffrance, de surmonter la maladie et de reculer l'échéance de la mort. Les premières bases scientifiques de la recherche thérapeutique remontent au XVI<sup>e</sup> siècle. L'idée novatrice de Paracelse a été que toute matière pourvue de propriétés curatives devait celles-ci à des « principes actifs ». Cette idée révolutionnaire resta sans conséquence pratique pendant 300 ans. C'est au cours de la première moitié du XIX<sup>e</sup> siècle que la véritable percée conceptuelle eut lieu. Deux noms y sont associés. Serturmer isole la morphine et démontre qu'elle produit les mêmes effets sédatifs que l'opium. Wöhler synthétise, pour la première fois, une substance organique, l'urée, à partir de composants minéraux simples. Cette opération, banale aujourd'hui, met fin à un dogme, accepté depuis des siècles, selon lequel toute substance organique ne pouvait être produite que par des processus vivants. Rapidement, la chimie organique de synthèse conduit aux premières substances thérapeutiques conçues et façonnées par l'homme et donne naissance à l'industrie du médicament.

Un médicament est une molécule qui, en interagissant avec une cible biologique, permet de corriger un dysfonctionnement de l'organisme. La cible peut être exogène et le médicament sera un antihelminthique, un antifongique, un antiprotozoaire, un antibactérien ou encore un antiviral. La cible peut être endogène et le médicament, agissant au niveau du système nerveux central ou périphérique, du système immunitaire, du système cardiovasculaire, ou encore des glandes endocrines, sera un correcteur de processus biologiques défailants.

Quelle que soit la nature de la cible, la recherche thérapeutique fait appel à un ensemble de disciplines qui permettent de concevoir des molécules nouvelles, de les réaliser et de tester leur activité. Dans cette entreprise, la zoologie, la botanique, la bactériologie, la virologie, la biochimie, la physiologie, l'immunologie, l'endocrinologie — en fait, n'importe quel domaine des sciences de la vie — fournissent l'« idée de départ » dont on a besoin. La chimie de synthèse réalise les molécules suggérées. La pharmacologie, au sens large, étudie les effets biologiques et évalue les vertus thérapeutiques potentielles des molécules. C'est en utilisant ces trois disciplines clés et en s'inspirant presque exclusivement d'activités pharmacologiques et d'analogies de structure, que la recherche thérapeutique s'est développée, concevant et transformant les molécules sur la base de l'essai et de l'erreur.

Le paludisme par exemple, est dû à un parasite, un plasmodium, cible exogène qu'il convient de détruire aussi sélectivement que possible. Alors qu'on savait depuis longtemps que la quinine, extraite de l'écorce de quinquina, supprime les attaques de la malaria, Paul Ehrlich, en 1891, observe au microscope que le bleu de méthylène, un colorant fourni par l'industrie chimique, se fixe sur le parasite à l'intérieur des globules rouges infectés. Cette observation est le point de départ d'un programme qui, depuis un siècle, consiste essentiellement à greffer des chaînes latérales basiques analogues à celle présente dans le bleu de méthylène, sur la quinoline, noyau organique présent dans la quinine. En 1932, la panaquine et la quinacrine émergent d'un lot de plus de 3.000 dérivés synthétisés. Dans les années quarante, la pentaquine et la primaquine émergent, à leur tour, d'un nouveau lot de 6.000 molécules. La chloroquine et la sintoquine, apparues il y a une vingtaine d'années, sont le résultat de la synthèse de plusieurs dizaines de milliers de molécules. La méfloquine, dernier-né des antimalariques, est la seule molécule à avoir été retenue parmi plusieurs centaines de milliers de substances différentes.

REVUE  
MÉDICALE  
DE LIÈGE  
XLVI, 3 - 91

magiques capables  
maladie et de reculer  
scientifiques de la recher-  
che novatrice de Para-  
phés curatives devait  
lutionnaire resta sans  
cours de la première  
éventuelle eut lieu. Deux  
e et démontre qu'elle  
öhler synthétise, pour  
à partir de compo-  
aujourd'hui, met fin à  
quel toute substance  
s processus vivants.  
conduit aux premières  
ées par l'homme et

teragissant avec une  
onnement de l'orga-  
nt sera un antihelmin-  
tibactérien ou encore  
médicament, agissant  
hérique, du système  
re des glandes endo-  
es défailants.

che thérapeutique fait  
ent de concevoir des  
ur activité. Dans cette  
ologie, la virologie, la  
rinologie — en fait,  
— fournissent l'« idée  
èse réalise les molé-  
ge, étudie les effets  
potentielles des molé-  
t en s'inspirant pres-  
s et d'analogies de  
veloppée, concevant  
essai et de l'erreur.

site, un plasmodium,  
ctivement que possi-  
quinine, extraite de  
malaria, Paul Ehrlich,  
éthylène, un colorant  
siste à l'intérieur des  
point de départ d'un  
ntiellement à greffer  
présente dans le bleu  
sent dans la quinine.

d'un lot de plus de  
nte, la pentaquine et  
lot de 6.000 molécu-  
l y a une vingtaine  
s dizaines de milliers  
ntimalariques, est la  
centaines de milliers

Dans nos pays, les maladies infectieuses ont été, pendant long-temps, la cause principale de mortalité. La pénicilline, fortuitement identifiée en 1928 dans le filtrat de culture d'un *penicillium*, a été utilisée pour la première fois lors du débarquement des armées alliées en Italie à la fin de la seconde guerre mondiale. Depuis lors, plus de 200.000 molécules de ce type ont été isolées ou fabriquées, investiguées et testées par l'industrie pharmaceutique en réponse aux multiples formes de résistance qui ne cessent d'apparaître dans le monde bactérien. De ces 200.000 molécules, une vingtaine (soit une pour 10.000) ont trouvé place dans la pratique médicale.

Je pourrais multiplier les exemples. Mon propos n'est pas d'accuser cette recherche de cécité. Elle n'est pas aveugle. Elle utilise toutes les données que la recherche fondamentale lui procure. Les milliers de molécules qui, chaque année, sont conçues et synthétisées dans un laboratoire de recherche pharmaceutique, le sont pour des raisons scientifiques solides. Et c'est sur cette base conceptuelle de l'essai et de l'erreur que la presque totalité de l'arsenal thérapeutique moderne s'est constituée. Mais cette stratégie se caractérise par un aboutissement incertain et par un coût élevé. Il était à craindre qu'elle ne puisse continuer indéfiniment.

C'est bien ce que l'on observe. La puissance de l'outil de recherche que je viens de décrire a atteint son apogée entre 1950 et 1970. Durant cette période, aux Etats-Unis, une cinquantaine d'entités chimiques inédites et thérapeutiquement actives ont été produites chaque année à un coût de recherche et de développement, modeste, de quelque deux millions de dollars par molécule. Depuis, la créativité est tombée à une dizaine de molécules par an et le coût dépasse les 100 millions de dollars par molécule. Ce chiffre est astronomique même si, pour une part non négligeable, il est dû aux critères de sécurité de plus en plus sévères imposés par la « Food and Drug Administration ».

L'efficacité même de cet arsenal thérapeutique est sans cesse remise en question. Dans les années soixante, l'Organisation mondiale de la Santé annonçait que la malaria était vaincue dans de nombreux pays et était en voie de l'être dans les autres. Aujourd'hui, la moitié de la population du globe vit sous la menace des parasites responsables de la maladie, 300 millions de personnes en sont atteintes et, chaque année, un million en meurent. La croisade mondiale contre la malaria, la lèpre et bien d'autres maladies tropicales est sans fin, ce qui revient à dire qu'elle n'est nulle part.

Dans nos pays développés, les maladies infectieuses d'origine bactérienne sont toujours une cause majeure de mortalité — la cinquième en importance — en dépit des sommes secrètes mais considérables consacrées à la découverte de nouveaux antibiotiques, et des sommes énormes consacrées au traitement des patients; le marché mondial des antibiotiques s'élève à plus de 10 milliards de dollars par an. La plupart des maladies virales échappent toujours à notre contrôle.

Enfin beaucoup de médicaments conçus pour corriger des processus biologiques défailants exercent, au niveau des cibles endogènes, une action pharmacologique directe qui, souvent, outrepassent largement les voies de régulation naturelle. En exaltant l'effet d'un neurotransmetteur dont le rôle est d'inhiber l'activité de neurones impliqués dans les réactions émotives, les benzodiazépines calment l'anxiété et aident le sommeil. C'est superbe. Mais leur utilisation abusive conduit à des situations alarmantes de dépendance. L'inventeur du Mogadon® pouvait-il prévoir qu'en France, de nos jours, 7 millions de boîtes de benzodiazépines seraient vendues chaque mois et qu'un adulte sur quatre se tranquilliserait chimiquement.

Ce déclin marque la fin d'une époque. Les buts poursuivis étaient clairement définis, la démarche satisfaisait l'esprit par sa logique et sa simplicité, et la moisson a été riche en réalisations pratiques et en concepts nouveaux. Mais la stratégie qui, pendant longtemps, a consisté à contourner de vastes zones d'ignorance, s'essouffle. Progressivement, elle est remplacée par une autre stratégie qui, par nécessité, s'efforce d'effacer ces zones d'ignorance. Le but ultime est de définir, à la satisfaction de tous, ce qu'est la vie. Lorsqu'il s'agit de l'homme, animal doué d'un psychisme évolué au point qu'il donne naissance à la conscience, la difficulté est immense. Mais nous sommes au pied du mur.

\*\*\*

Une telle entreprise requiert des outils de pénétration cognitive appropriés. Les sciences de la vie, de descriptives qu'elles étaient, sont devenues de plus en plus moléculaires et de surcroît, se sont enrichies de deux disciplines nouvelles, le génie génétique et la bio-informatique.

Il y a 50 ans, l'idée selon laquelle l'acide désoxyribonucléique est le matériel génétique de tout être vivant, était encore l'objet de discussions considérables. Le 25 avril 1953, Watson et Crick publiaient dans *Nature* un article de trois pages décrivant la structure duale de l'ADN. Quelques années plus tard, Werner Arber, intrigué par le fait que certaines bactéries sont vulnérables à l'invasion par des virus et que d'autres ne le sont pas, découvrait les enzymes de restriction. Cette découverte a changé radicalement le statut du gène qui, d'inaccessible qu'il était, est devenu objet chimique manipulable. Elle a fourni le moyen d'identifier, de décrire et de disséquer le génome de n'importe quel organisme vivant. L'information contenue dans le génome humain est un texte continu de 6 milliards de caractères, de quoi remplir 460 volumes de 3.000 pages chacun avec 5.000 caractères par page. C'est en 1976 qu'un gène humain a été isolé pour la première fois. Le décriptage des 460 volumes est en cours.

L'ingénierie génétique permet d'isoler n'importe quel gène, de le modifier à volonté, d'y pratiquer des coupures, d'en retirer des segments et d'en ajouter d'autres. Toutefois, cette technologie resterait sans conséquence et le savoir génétique resterait privé de sa pleine signification si les phénomènes biologiques qui, directement ou indirectement, sont liés au fonctionnement et à l'expression des gènes n'étaient, eux aussi, de mieux en mieux appréhendés, compris et interprétés grâce aux formidables progrès que connaissent la biologie cellulaire et la biologie moléculaire.

Enfin, succédant à la domestication de l'énergie qui, en amplifiant les forces physiques de l'homme, a donné naissance à la société industrielle, la maîtrise de l'information, en amplifiant les forces conceptuelles de l'homme, a à son tour, donné naissance à une société nouvelle. L'unité d'énergie est le joule. Depuis 1947, le bit est l'unité d'information. L'informatique a pénétré de force les laboratoires de génétique et de biologie, elle augmente la puissance de l'outil expérimental proprement dit et accélère l'émergence des innovations du savoir. De nos jours, les biologistes ont accès à de gros ordinateurs où est stockée la mémoire de la matière vivante sous forme de millions de séquences de nucléotides et de millions de séquences d'acides aminés, séquences dont, demain peut-être, la signification profonde pourra être analysée et interprétée, en quelques secondes, par des perceptrons, réseaux de neurones artificiels dont le pouvoir prédic-

uts poursuivis étaient  
t par sa logique et sa  
ions pratiques et en  
ndant longtemps, a  
nce, s'essouffle. Pro-  
tatégie qui, par néces-  
Le but ultime est de  
e. Lorsqu'il s'agit de  
au point qu'il donne  
e. Mais nous sommes

énétration cognitive  
ives qu'elles étaient,  
de surcroît, se sont  
génétique et la bio-

oxyribonucléique est  
ore l'objet de discus-  
Crick publiaient dans  
cture duale de l'ADN.  
é par le fait que cer-  
des virus et que  
de restriction. Cette  
ne qui, d'inaccessible  
Elle a fourni le moyen  
ne de n'importe quel  
génomique humain est  
de quoi remplir 460  
tères par page. C'est  
mière fois. Le descrip-

orte quel gène, de le  
s, d'en retirer des  
technologie resterait  
it privé de sa pleine  
ectement ou indirect-  
pression des gènes  
lés, compris et inter-  
ssent la biologie cel-

gie qui, en amplifiant  
ssance à la société  
nt les forces concep-  
e à une société nou-  
e bit est l'unité d'in-  
laboratoires de géné-  
e l'outil expérimental  
ovations du savoir,  
s ordinateurs où est  
orme de millions de  
ences d'acides ami-  
nification profonde  
secondes, par des  
it le pouvoir prédic-

tionnel, à l'instar du cerveau humain, repose sur leur capacité d'appren-  
tissage.

Cet outil de recherche est neuf. Pourtant, c'est grâce à lui que déjà,  
on fait produire par des microorganismes, des quantités virtuellement  
illimitées de protéines d'intérêt thérapeutique mais difficilement accessi-  
bles telles que des antigènes viraux ou encore l'hormone de croissance,  
l'insuline ou les interférons humains. C'est grâce à lui que des vaccins  
génétiquement améliorés ou construits sont préparés, tel celui contre  
l'hépatite B, et que des anticorps de souris peuvent être humanisés. C'est  
grâce à lui que la structure tridimensionnelle d'un nombre croissant de  
cibles d'intérêt médical est connue au niveau atomique.

Le déploiement de la longue chaîne polypeptidique d'une protéine  
génère une série de motifs — hélices, plans plissés et boucles — dont  
l'arrangement spatial crée au sein de la superstructure un « site actif »  
porteur de fonction biologique parce que pourvu de réactivité potentiel-  
le. C'est grâce à leurs sites actifs — chacun doté de caractéristiques  
spécifiques — que les anticorps reconnaissent et captent une molécule  
étrangère ou que les enzymes catalysent les réactions avec une spéci-  
ficité et une rapidité inégalées. La collecte des données qui permettent  
de localiser dans l'espace les quelques milliers d'atomes qui constituent  
une protéine cible, fait appel aux techniques de radiocristallographie.  
Ces données sont converties en images que le chercheur peut voir et  
manipuler à l'aide d'écrans interactifs, et utiliser pour concevoir, par  
modélisation moléculaire, des molécules inédites qui, en se fixant au  
site actif, inactivent spécifiquement la protéine cible ou en modulent  
la fonction. A cette échelle, de l'ordre du dix millionième de millimètre,  
les interactions entre cibles biologiques et ligands s'expriment en ter-  
mes de nuages électroniques et des modifications que ceux-ci subis-  
sent en cours de réaction. A ce niveau, la biologie moléculaire devient  
chimie théorique. Cette double conversion de la séquence en acides  
aminés des protéines — et de la séquence en nucléotides des acides  
nucléiques — en structure tridimensionnelle puis en termes d'énergie  
d'interaction, offre l'outil et la méthodologie dont on a besoin pour  
développer une stratégie rationnelle de conception de médicaments.  
Que la cible biologique soit une enzyme membranaire spécifique aux  
bactéries, l'élastase des leucocytes humains, l'enzyme de conversion  
de l'angiotensine, une peptidase essentielle au virus responsable du  
SIDA ou encore la capsid des picornavirus ou du virus de la polio-  
myélite, la stratégie est la même.

Ce nouvel outil n'est pas limité à la recherche thérapeutique. Il a  
pénétré tous les domaines des sciences médicales. Ainsi en est-il, par  
exemple, de l'épidémiologie, des maladies génétiques et de l'embryo-  
logie.

Par recherche épidémiologique, on entend toute enquête horizon-  
tale et longitudinale qui permet d'établir des corrélations entre maladies  
et des facteurs identifiables tels que caractères génétiques, habitudes  
personnelles ou conditions d'environnement. Ce type d'enquête n'est  
pas aveugle dans la mesure où les paramètres utilisés sont scientifique-  
ment sélectionnés. Il est aveugle dans la mesure où il n'éclaire pas le  
mécanisme par lequel l'agent causal identifié est responsable du phé-  
nomène observé. En 1976, dans les docks de Liverpool et en 1977, à  
10.000 km de là, en Californie, on assiste à une flambée de cas de  
gonorrhées dont l'agent causal, le *Neisseria gonorrhoeae*, est soudaine-  
ment devenu invulnérable à la pénicilline. L'enquête épidémiologique  
démontre que les gonocoques californiens ont été importés de Saïgon  
et des Philippines et que les gonocoques anglais ont l'Afrique de l'Ouest

pour origine. Les biochimistes établissent que la résistance à la pénicilline est due à la capacité que ces gonocoques ont acquise de fabriquer une enzyme qui détruit la pénicilline. Mais c'est l'analyse génétique qui donne à ces observations toute leur signification. Le gène qui code pour cette enzyme et le plasmide qui porte ce gène sont pratiquement identiques quelle que soit l'origine asiatique ou africaine des gonocoques. Deux ans plus tard, le même gène porté par le même plasmide se retrouve chez d'autres espèces bactériennes, des *Haemophilus*, dans divers endroits du monde, en particulier à Winnipeg, au milieu de la prairie canadienne, où éclate une épidémie de chancre. Depuis l'invention de l'avion, la planète s'est rétrécie considérablement. Lorsqu'il s'agit de maladies sexuellement transmissibles, la planète n'est pas plus grande qu'un jardin et ce jardin n'a rien d'édénique. L'explosion du Sida, qui a débuté en 1983, est un autre exemple tragique.

Une mutation ponctuelle dans le génome humain n'est jamais qu'une différence d'une base sur un total de six milliards de bases. Beaucoup de ces mutations sont sans effet mais il arrive qu'une différence aussi minime ait des conséquences catastrophiques. Les maladies génétiques, vis-à-vis desquelles nous sommes désarmés, excepté qu'on s'efforce d'en corriger les effets tant bien que mal, en sont la preuve. Dans un certain nombre de cas, tels que la mucoviscidose et la dystrophie musculaire de Duchenne-Becker, le gène a été cloné et séquencé et on connaît exactement le site de la mutation. La découverte en 1970 d'une enzyme virale, la transcriptase réverse, fit grand bruit. Il faut savoir que le génome de certains virus est fait d'une molécule d'ARN monocaténaire, comparable à un ARN messager, et que pendant une phase intermédiaire du cycle infectieux, cet ARN viral est converti, grâce à la transcriptase réverse, en ADN bicaténaire lequel s'intègre dans le génome de la cellule infectée. C'est là une entorse au flux unidirectionnel de l'information qui relie l'ADN d'un gène à l'ARN messager, puis à la protéine. Les virus qui pratiquent cette manœuvre sont appelés rétrovirus. Le virus du SIDA en est un. Vingt ans seulement se sont écoulés depuis la découverte de la transcriptase réverse. Compte tenu de l'avancement des connaissances, l'administration américaine vient d'autoriser French Anderson et Michael Blaese des « National Institutes of Health » à pratiquer la première expérience au monde de thérapie génique sur une fillette de 4 ans atteinte d'une maladie rare, le déficit en adénosine désaminase. La stratégie consiste à insérer le gène codant pour l'adénosine désaminase dans le génome de globules blancs prélevés de la patiente en utilisant, comme vecteur du gène à transférer, un rétrovirus de souris, inoffensif pour l'homme. Les cellules dont le génome est ainsi corrigé sont réintroduites dans la circulation sanguine, en espérant que le gène inséré se maintienne et produise l'enzyme désirée.

Ce nouvel outil de recherche permet de réaliser des prouesses qui, il y a seulement quelques années, étaient du domaine du rêve. C'est vrai. De façon plus significative, il nous force à remettre sans cesse en question des concepts établis. Plus nous pénétrons les secrets de la vie, plus la frontière entre espèces, voire entre règnes, s'évanouit et plus les infinies variations du vivant expriment un même thème et témoignent d'une origine commune. L'« homeobox », découvert par Walter Gehring, illustre cette unité conservée. On désigne par « homeobox » un petit segment d'ADN de 180 paires de bases. Il est présent chez certains gènes qui, pour cette raison, sont appelés homéotiques. Les protéines qui sont codées par ces gènes ont ceci de particulier qu'elles contiennent un petit segment d'environ 60 acides aminés, appelé homéodomaine, dont la structure dans l'espace est telle qu'elle

assistance à la pénicilline, l'acquisition de fabriquer l'analyse génétique qui n. Le gène qui code ne sont pratiquement africaine des gonoco- ar le même plasmide s, des *Haemophilus*, Winnipeck, au milieu e chancroïde. Depuis sidérablement. Lors- oles, la planète n'est d'édénique. L'explo- re exemple tragique. humain n'est jamais milliards de bases. il arrive qu'une diffé- ophiques. Les mala- s désarmés, excepté que mal, en sont la la mucoviscidose et gène a été cloné et mutation. La décou- se réverse, fit grand virus est fait d'une n ARN messager, et ctieux, cet ARN viral. DN bicaténaire lequel C'est là une entorse DN d'un gène à l'ARN ent cette manœuvre Vingt ans seulement anscriptase réverse. ces, l'administration Michael Blaese des mière expérience au ans atteinte d'une La stratégie consiste ase dans le génome ant, comme vecteur ensif pour l'homme. réintroduites dans nséré se maintienne

r des prouesses qui, maine du rêve. C'est mettre sans cesse en ns les secrets de la gnes, s'évanouit et un même thème et « homeobox », découvert par désigne par « homeo- bases. Il est présent pelés homéotiques. t ceci de particulier 60 acides aminés, ace est telle qu'elle

confère aux protéines homéotiques qui le contiennent la propriété de reconnaître des endroits précis et spécifiques de la double hélice de l'ADN et de s'y fixer. C'est par ce mécanisme, que les gènes homéotiques régulent l'activité d'autres ensembles de gènes. C'est en activant tel ou tel ensemble de gènes dans tel ou tel groupe de cellules que les gènes homéotiques contrôlent le développement temporel et spatial des embryons. Ceci s'applique à l'homme aussi bien qu'à la mouche du vinaigre dont les « homeobox(es) » présentent 80 % de similitude structurale. C'est donc le même vocabulaire de base qui est utilisé pour programmer, à partir d'un œuf fécondé, la morphogenèse de l'homme ou la morphogenèse de la mouche. Dès lors, comprendre comment les cellules de la mouche se différencient pour former soit une aile, soit une patte, soit un segment thoracique, est un domaine des sciences de la vie auquel la médecine ne peut pas rester indifférente.

Ces quelques exemples montrent combien la recherche médicale est devenue moléculaire. D'autres, plus qualifiés, auraient pu illustrer le même propos en parlant du contrôle de l'expression génétique, ou encore des oncogènes, des facteurs de croissance et de leurs récepteurs, ou encore des hormones et des mécanismes de phosphorylation et de déphosphorylation de protéines dans la transmission de signaux, ou encore de l'immunité, des cytokines, des lymphokines, des récepteurs des cellules T et de la reconnaissance antigénique, ou encore de la base moléculaire de la plasticité neuronale, des modifications protéiques impliquées dans la compréhension et la mémoire, et du rôle des enzymes de la synthèse des catécholamines dans les désordres neuropsychiatriques. Partout, la leçon est la même.

\*\*\*

Mais, interrompons ici ce survol des connaissances nouvellement acquises pour tirer quelques conclusions.

La conclusion la plus évidente est qu'il est devenu difficile, voire illusoire, de programmer la recherche médicale fondamentale et de définir des objectifs précis. J'y vois au moins trois raisons. D'abord le caractère éminemment imprévisible de la découverte. D'obscurs travaux que seule l'idiosyncrasie du chercheur justifie, peuvent soudain révéler toute leur pertinence. Ainsi en a-t-il été de la découverte des enzymes de restriction par Werner Arber, j'en ai parlé. C'est aussi le cas de la découverte des anticorps monoclonaux par Kohler et Milstein. Kohler et Milstein sont foncièrement des fondamentalistes. Ils ont développé une technique pour résoudre un problème précis qui leur tenait à cœur. Leur travail a donné lieu à une publication, pas à un brevet. Quelques années plus tard, des dizaines d'industries exploitaient leur découverte.

Une deuxième raison est que, si l'on s'accorde à reconnaître le formidable pouvoir du nouvel outil dont dispose la recherche médicale, seul l'imprudent se risquerait à prédire ce qu'il sera vraiment quand il aura atteint sa pleine puissance. Enfin, les problèmes auxquels la recherche médicale fondamentale est confrontée sont tellement complexes que seul l'ignorant se hasarderait à prédire le temps qu'il faudra pour les résoudre.

Dans cette entreprise, décideurs et bailleurs de fonds, administrateurs et universités ont un rôle à jouer. De nombreuses organisations ont été fondées de par le monde, principalement en Amérique du Nord et en Europe, dans le but d'accélérer les progrès de la médecine. Souvent elles le font en finançant de grands projets tels que, à l'époque du Président Nixon, la guerre au cancer ou, de nos jours, la guerre au Sida. Imitant en cela le Président Kennedy qui, quelques années auparavant, avait

promis la lune et avait effectivement conduit le projet à bonne fin dans le temps imparti, la plupart des décideurs en politique scientifique ignorent la différence qui existe entre utilisation du savoir et fabrication du savoir. Une telle attitude n'a pas de quoi nous étonner. Elle remonte à des temps immémoriaux. Au troisième siècle avant notre ère, Hiéron, roi de Syracuse, mettant en doute l'honnêteté d'un orfèvre, chargeait Archimède de contrôler si une couronne qu'il avait commandée était bien en or ou si elle était faite d'un alliage d'argent. Toutefois, la couronne devait rester intacte. On ne sait pas très bien comment Archimède réalisa le travail ni si sa baignoire l'a vraiment aidé, mais cette histoire ancienne est toujours d'actualité : elle illustre combien la motivation du commanditaire d'une recherche est de peu d'importance en regard de la nouveauté qu'elle apporte.

Par contre, la responsabilité de ceux-là dont la fonction est de gérer les fonds disponibles est, elle, importante. Certes, la plupart des administrateurs de la science résistent à la tentation facile de condamner la recherche fondamentale au profit de la technologie. L'argent de Nixon a été, en partie, consacré à des recherches qui n'avaient que peu de relation avec le cancer mais qui ont conduit à des découvertes importantes. Il n'empêche qu'en Belgique et ailleurs, on assiste à une diminution progressive des fonds consacrés à la recherche de base, en opposition à la recherche appliquée, et on oblige les biologistes fondamentalistes à faire semblant de faire de la biotechnologie.

La pénurie financière est une chose. Autre chose, plus grave, est la paralysie dont souffre l'Université. Tout comme les généraux sont toujours en retard d'une guerre, les hommes politiques s'obstinent à mener une politique universitaire dépassée. Il faut bien reconnaître que la formation de la plupart d'entre eux ne les prépare guère à agir autrement. Mais le résultat est là. Handicapées par des règles rigides et des lois désuètes et donc inappropriées, et malmenées par un milieu où idéologies et groupes de pression prennent trop souvent le pas sur la recherche de la connaissance, nos universités sont devenues incapables de réagir avec la rapidité et la souplesse qui conviendraient aux situations nouvelles qui se créent.

Pourtant, les progrès de la médecine et de façon plus globale, l'innovation technologique, le développement économique et le bien-être social sont liés aux progrès du savoir. Dans ce contexte, l'Université a un rôle crucial à jouer. Elle est l'endroit où, par excellence, s'effectue la recherche fondamentale; j'entends par là toute recherche qui demain, servira à l'élaboration d'un savoir et d'une science aujourd'hui inconnus. Les universitaires qui ont cette vocation ont droit à trois libertés fondamentales : la liberté de s'attaquer à des domaines du savoir dont l'importance n'est pas reconnue; la liberté de remettre en question la sagesse reçue; la liberté de se protéger contre toute interférence politique, directe ou indirecte, du gouvernement du jour.

Parmi les multiples qualités de la Fondation Léon Fredericq et des Fondations associées, la volonté qu'elles manifestent d'aider de jeunes chercheurs à réaliser leur vocation, est digne d'admiration. A celles et à ceux qu'aujourd'hui ces Fondations honorent et récompensent, je dirai encore ceci : la satisfaction personnelle à coup sûr, le succès peut-être, dépendent pour une grande part de votre capacité à fermer les yeux devant les difficultés et à vous lancer, contre vents et marées, sur les chemins encore inexplorés de la connaissance. Du fond du cœur, je vous souhaite bonne chance.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr. J. M. Ghuyssen, Centre d'Ingénierie des Protéines, Institut de Chimie B6, 4000 Sart Tilman par Liège 1.

# ENDOCA PROTHE ACTINO UN NOU

M. Deleixhe(1), C

## RESUME

*Actinobacillus actinans est un germe de la sphère déterminant de façon non endocardites bactériennes particulier sur valve prot.*

*Ses caractéristiques sérologiques déterminent une logique particulière. Le diagnostic, la prévention, réflexions, à propos d'une*

(1) Aspirant-Spécialiste, hutois et Université de Liège, Cardiologie.

(2) Pharmacien-Biologiste hutois.

(3) Médecin généraliste,

(4) Ophtalmologiste, Cen

(5) Interniste, Maître de S  
taier hutois.