

## Pourquoi de la clinique à la biologie ?

### From clinic to biology: why ?

par Pierre Galanaud

Unité INSERM 131 (Cytokines et Immunorégulation) et Institut Paris-Sud Cytokines (IFR 13),  
32, rue des Carnets, 92140 Clamart

Reçu le 31 janvier 2002

La Journée Claude Bernard de la Société de Biologie dont les travaux sont rapportés dans ce numéro est consacrée aux cytokines.

Les cytokines, médiateurs glycoprotéiques des communications intercellulaires, constituent des objets d'étude pour des chercheurs se situant dans des champs thématiques très divers. Les cytokines représentent également des outils d'analyse pour le biologiste, qu'il utilise des modèles *in vitro*, où les cytokines permettent de contrôler ou d'analyser des phénomènes de croissance, différenciation ou mort cellulaires, au sein de populations interactives, homogènes ou distinctes, ou qu'il s'adresse à l'animal entier, en utilisant notamment des animaux dont les gènes de cytokines (ou de leurs récepteurs) ont été manipulés.

Les cytokines offrent également d'importantes perspectives d'applications biotechnologiques et thérapeutiques. Des cytokines et des antagonistes de cytokines ou de leurs récepteurs sont déjà des médicaments, pour des maladies virales ou inflammatoires en rhumatologie, en neurologie, en pathologie digestive, dans le traitement des greffes. Il convient de rappeler que le premier transgène utilisé avec succès en thérapeutique dans l'espèce humaine est une chaîne de récepteur de cytokine.

Néanmoins, le développement d'applications thérapeutiques basées sur les cytokines et leurs récepteurs est une entreprise difficile. Les biologistes savent, et c'est un lieu commun de le rappeler, que chacun de ces médiateurs a des effets multiples, que ces effets sont redondants entre eux, et qu'ils dépendent de la cible cellulaire sur laquelle on le fait agir, ainsi que de l'état fonctionnel de celle-ci.

Il en résulte que, lorsqu'on administre une cytokine ou une anti-cytokine comme candidat-médicament, on est confronté à une incertitude assez déroutante sur ce qui va se passer. Dans ces conditions, les données apportées par la clinique (efficacité thérapeutique ou non, et pour quel sous-groupe de patients), mais également les résultats d'analyses biologiques approfondies réalisées chez les personnes traitées, sont extrêmement informatives. Elles sont, bien entendu, informatives pour le clinicien

investigateur de l'essai thérapeutique et pour l'institution qui en est le promoteur. Elles sont également informatives pour le biologiste. De fait, pour le biologiste, le crible de la clinique n'est pas uniquement une étape franchie ou non vers une application de sa découverte. Le crible de la clinique est aussi le test d'une hypothèse de travail et, à cet égard, il peut être l'occasion de découvrir des faits nouveaux, qui incitent à formuler de nouvelles hypothèses.

Bien entendu, tout cela n'est pas propre aux cytokines, tout cela n'est pas entièrement nouveau. Ce qui est peut-être plus nouveau, et vraisemblablement plus apparent dans le champ des cytokines, c'est l'extrême interpénétration de la recherche biologique et de la recherche thérapeutique. Ce qui est également assez nouveau, c'est une plus grande possibilité d'appliquer en clinique, et particulièrement à l'occasion d'essais thérapeutiques, des outils d'investigation qui pouvaient paraître relever, il n'y a pas si longtemps, du domaine exclusif de la biologie cellulaire et moléculaire fondamentale.

De fait, les principales limitations pour poser de bonnes questions à partir d'essais thérapeutiques sont moins liées à l'outil biologique, qu'à la possibilité de réaliser l'essai thérapeutique lui-même. Le développement thérapeutique d'une cytokine ou d'une anti-cytokine constitue pour un industriel du médicament une entreprise coûteuse et à haut risque d'échec. Il ne s'y engage qu'en fonction d'une stratégie définie sur de nombreux paramètres, et cette stratégie ne coïncidera pas nécessairement avec l'appétit de connaissances du biologiste. C'est une raison supplémentaire pour que soient pris en compte les enseignements biologiques apportés par ceux des essais qui voient le jour.

Les éclatants succès thérapeutiques acquis grâce à la recherche biologique moderne ne peuvent que conforter la conviction, quasi-unanimement partagée au pays de Descartes, que le cheminement scientifique naturel se dirige de la biologie vers la clinique. Néanmoins, il me semble utile de rappeler que l'un des enseignements de la recherche biologique et médicale des années récentes, c'est que le cheminement intellectuel se fait aussi dans l'autre sens. C'est la raison du titre choisi pour cette Journée Claude Bernard.