

Éditorial

Gertrude Belle ELION (1918-1999) ;

Chimiste de génie, découvreur des antiviraux modernes et Prix Nobel de médecine.

Claude Chastel

Laboratoire de virologie, Faculté de médecine, 29285 Brest Cedex, France.

Manuscrit n° 2078. "Éditorial".

Gertrude B. ELION, Prix Nobel de médecine et physiologie en 1988, nous a quittés le 21 février 1999. Sa vie avait été entièrement consacrée à la science et à la mise au point de médicaments nouveaux, puissants et originaux, grâce à une démarche scientifique rigoureuse.

Jeune chimiste diplômée de l'Université de New York en 1941, elle n'a d'abord pu trouver aucun emploi dans un laboratoire de recherche, les femmes n'étant pas les bienvenues dans ce monde très fermé d'hommes, à l'époque. Elle en fut réduite à donner des cours de chimie à des infirmières et à tester les qualités des "pickles" d'une entreprise de produits alimentaires.

Heureusement, la deuxième Guerre mondiale ne va pas tarder à lui donner sa chance, les chercheurs étant mobilisés et gagnant les différents territoires d'opérations des États-Unis. Elle put ainsi entrer, en 1944, dans les laboratoires Burrough Wellcome et y devint l'assistante de George HITCHINGS qui partagera avec elle, en 1988, le prix Nobel, pour toute une série de découvertes prestigieuses en chimiothérapie. À l'époque, la démarche suivie dans les laboratoires pharmaceutiques pour la recherche de nouveaux médicaments était le "criblage" systématique de molécules nouvellement synthétisées, à la recherche d'un effet sur des micro-organismes ou des cellules cancéreuses. On "allait à la pêche" et cela réussissait de temps en temps. Mais aucune démarche scientifique n'était à l'origine de ces nouvelles molécules.

La stratégie adoptée par George HITCHINGS et Gertrude ELION était tout autre et elle était révolutionnaire. Ils commencèrent par étudier comment s'y prenaient les cellules normales et cancéreuses, les protozoaires, les bactéries et les virus pour synthétiser leurs acides nucléiques. Mettant à profit les voies métaboliques différentes suivies par le monde vivant pour fabriquer de l'ADN, ils ont alors synthétisé divers analogues chimiques capables de bloquer le développement des cellules cancéreuses et des micro-organismes (1, 3). Leur modèle expérimental de départ était la bactérie *Lactobacillus casei* dont ils

réussirent, en 1948, à inhiber la croissance grâce à un analogue de l'adénine, la diaminopurine, incorporée dans la chaîne de synthèse de l'ADN, à la place de l'adénine. Cette première drogue était trop toxique pour être utilisée en thérapeutique, mais elle fut à l'origine de la découverte de la thioguanine et, surtout, de la 6-mercaptopurine, laquelle permettra enfin de traiter des leucémies de l'enfant, en 1953. Puis elle synthétisa l'azathioprine qui n'a été détrônée que récemment par la cyclosporine, dans le traitement des rejets de greffes.

La même démarche scientifique aboutit à la découverte de la pyriméthamine (Daraprim®), en 1950, un antipaludique majeur, deux mille fois plus toxique pour l'hématozoaire que pour les cellules humaines. Ce médicament est actuellement utilisé en association avec un sulfamide retard, la sulfadoxine, comme traitement curatif du paludisme à *Plasmodium falciparum* chloroquinorésistant, sous le nom de Fansidar®.

En 1956, G. ELION et G. HITCHINGS, mirent au point un antibactérien de premier plan, le triméthoprime. C'est un inhibiteur de la synthèse des folates qui est utilisé surtout en association synergique avec le sulfaméthoxazole; cette association médicamenteuse, c'est le Bactrim® qui a rendu et rend encore d'énormes services en pathologie infectieuse et tropicale.

En 1963, G. ELION adjoint à son palmarès l'allopurinol qui empêche la formation d'acide urique et permet le traitement de la goutte.

Mais le principal titre de gloire de Gertrude ELION est la découverte du premier antiviral, à la fois très efficace et bien toléré, l'aciclovir, un puissant anti-herpétique (2). C'est un médicament quasi-parfait, bloquant de façon sélective la synthèse des ADN des *Herpes simplex* virus 1 et 2, et du virus varicelle-zona, avec très peu de retentissement sur le métabolisme cellulaire. On peut dire qu'avant l'aciclovir, il n'existait pas d'antiviral sérieux, et G. HITCHINGS lui-même, comme beaucoup d'autres chimistes, ne croyait pas que l'on puisse parvenir à un tel résultat (3).

C'est pourtant ce médicament qui a relancé la recherche sur les antiviraux modernes, mettant aujourd'hui à notre disposition plusieurs familles de composés agissant à des niveaux différents de la réplication rétrovirale : inhibiteurs nucléosidiques de la *reverse transcriptase* des VIH, dont le fameux AZT, également mis au point par les collaborateurs de G. ELION, inhibiteurs non nucléosidiques et anti-protéases, hydroxyurée, ce qui permet des trithérapies, voire des quadrithérapies du sida. Bien sûr, tout n'est pas parfait dans la chimiothérapie antirétrovirale; il y a des échecs thérapeutiques, attribuables plus au défaut d'adhésion des malades qu'aux résistances aux antiviraux et les effets secondaires ne sont pas négligeables. De plus, ces possibilités thérapeutiques nouvelles ne sont pas partout disponibles, en particulier pas dans les pays en développement; un exemple de plus des inégalités flagrantes entre le nord et le sud.

Toutefois, l'élan est donné à la recherche pharmacologique dans le domaine des antiviraux et l'on peut espérer l'arrivée de drogues moins coûteuses et encore plus efficaces, dans un avenir pas trop lointain.

On notera enfin que Gertrude ELION, trop occupée par ses découvertes, n'a jamais eu le temps de terminer sa thèse. Elle n'en était pas moins titulaire de 25 doctorats *honoris causa*!

Nous venons de perdre un très grand chercheur et une femme de cœur (1).

Références bibliographiques

1. ELION GE - La voie des purines en thérapeutique (Discours Nobel, 1988). In: CHAST F *et al.* - Virus herpès et pensée médicale; de l'empirisme au Prix Nobel. Imothep/Maloine, 1997, pp.123-146.
2. ELION GB, FURMAN PA, FYFE JA, DE MIRANDA P, BEAUCHAMP L & SHAEFFER HJ - Selectivity of an antiherpetic agent, 9 (2-hydroxy-methoxy methyl) guanine. *Proc Nat Acad Sci, USA*, 1977, **74**, 5716-5720.
3. KENT R & HUBER B - Gertrude Belle ELION (1918-1999); obituary. *Nature*, 1999, **398**, 380.