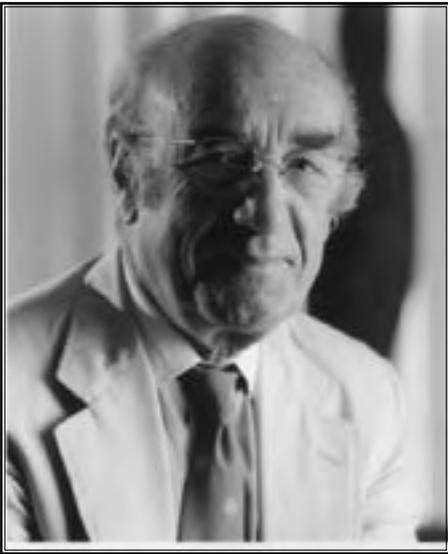


VRAI-FAUX ENTRETIEN AVEC ROGER GUILLEMIN, PRIX NOBEL 1977

Salk Institute, La Jolla, USA.

BIDOUILLÉ PAR COURRIELS - PCC. JF MOREAU, SCENARISTE ET DIALOGUISTE. 27 OCTOBRE 2006



Jean-François Moreau : Roger Guillemin, vous avez partagé le Prix Nobel de médecine et de physiologie 1977 avec Rosalyn Yalow et Andrew Schally, tous trois physiologistes endocrinologues. Qu'a représenté pour vous la mise à la disposition des laboratoires de physiologie de la technique du dosage radioimmunologique (RIA)?

Roger Guillemin : Permettez-moi d'abord de rappeler que le premier des facteurs hypothalamiques isolé par l'équipe que je dirigeais l'a été en utilisant uniquement un bioétalonnage simple que j'avais mis au point pendant la brève expérience que j'ai menée au Collège de France, de 1960 à 1963, avec Edouard Sakiz et Eichi Yamazaki, chez Robert Courier, restée sans suite faute d'opportunités locales (E Yamazaki, E Sakiz, R Guillemin. *An in vivo bioassay for TSH-releasing factor (TRF)*. *Experientia* 19, 480-483, 1963). Je suis docteur en médecine de la Faculté de médecine de Lyon, mais c'est à Dijon que j'avais commencé à m'intéresser à l'endocrinologie chez Pierre Étienne-Martin et Jacques Charpy. Toutefois, c'est à Montréal, chez Hans Selye, que j'ai appris mon métier de neurophysiologiste avec un travail original l'étude de l'hypertension élicitee par l'acétate de désoxycorticostérone (DCA). Quatre ans plus tard je me suis fixé pour vingt ans au Baylor Medical College de Houston. J'y ai recruté Andrew Schally, un biochimiste formé chez Murray Saffran à McGill, pour résoudre

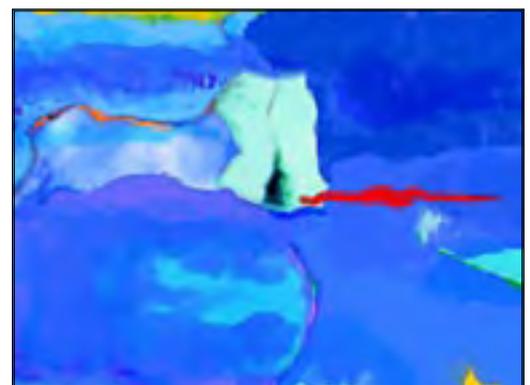
le problème de la structure du corticotropin-releasing factor (CRF). J'ai continué mes travaux à San Diego, au Salk Institute à partir de 1970 en y créant les Laboratories for Neuroendocrinology. C'est là que j'ai décrit le luteinizing hormone releasing factor (LHRF), la somatostatine et les endorphines, sans oublier l'hypothalamic releasing factor (TRF) découvert au Baylor, qui m'ont valu le Prix Nobel en 1977 (Peptides in the brain. The new endocrinology of the neuron. Nobel Lecture, 8 December, 1977).

Jean-François Moreau : Un autre quart de ce Nobel alla à Andrew Schally. Comment expliquez-vous que Rosalyn Yalow ait reçu l'autre moitié du quatre-quart ?

Roger Guillemin : L'idée de la radioimmunologie vient en réalité de Solomon Berson, un remarquable interniste avec qui la physicienne Rosalyn Yalow travailla pendant une vingtaine d'années. Elle lui apporta la liaison technique avec la médecine nucléaire pour marquer les peptides avec des isotopes radioactifs (*Radioimmunoassay: A Probe for Fine Structure of Biologic Systems*. Nobel Lecture, 8 December, 1977). Le principe des RIAs publié par Sol Berson et Rose Yalow était tellement séduisant que j'y ai vu de suite un outil magnifique pour les manipulations à faire dans mes protocoles de recherche. Je me suis inscrit au premier cours public pratique organisé par Berson à la fin de l'année 1964 dans son laboratoire au VA Hospital du Bronx. Cet homme remarquable, médecin et musicien que j'ai bien connu après ce cours initiateur, décéda d'accidents vasculaires cérébraux à répétition en 1972, malheureusement trop tôt pour être nobélisé en même temps que nous trois. Dans sa présentation à Stockholm, Rose Yalow explique comment la biographie de Marie Curie écrite par sa fille Eve fut à la base de son choix professionnel vers la physique nucléaire appliquée à la médecine et à la physiologie. Elle regrette qu'on n'incite pas davantage les enfants des écoles à lire de telle biographies! Mais revenons à votre question : TOUS les autres Re-

leasing Factors plus la somatostatine ont été découverts et isolés en utilisant les RIAs. Rappelez vous l'épisode de Schally croyant découvrir le GRF (Growth Hormone Releasing Factor) en utilisant un bioétalonnage classique, lequel GRF s'est révélé être en fait un fragment d'hémoglobine (*Aspect of hypothalamic regulation of the pituitary gland with major emphasis on its implications for the control of reproductive processes*. Nobel Lecture, 8 December, 1977) ! Mon laboratoire a finalement isolé le vrai GRF d'une tumeur du pancréas développée chez un acromégale que m'avait procurée Geneviève Sassolas à Lyon en 1981. Nous avons montré plus tard l'identité avec la molécule de l'hypothalamus grâce à quatre cerveaux humains donnés par Rolf Gaillard de Lausanne, le tout évidemment suivi par RIA de la découverte de l'hormone de croissance mise au point dans mes laboratoires du Salk Institute. J'ai rendu hommage au RIA dans le discours que j'ai prononcé il y a quelques semaines à l'occasion du départ en retraite de Wylie Vale... que j'avais recruté alors qu'il était un résident plein d'avenir !

Jean-François Moreau : Rosalyn Yalow, une physicienne new-yorkaise qui, après avoir étudié dans l'Illinois, s'installe dans le Bronx pour n'en plus bouger. Andrew Schally, un biochimiste polonais d'origine franco-austro-hongroise, sauvé de la shoah en Roumanie, formé en Suède et amené par vous de Montréal à Houston, s'autonomise en Louisiane. Vous-même, un Dijonnais passé par Lyon, Montréal, Houston, pour devenir un Américain de San Diego et qui recrutez une équipe internationale pluridisciplinaire élargie et brillante. Pourquoi l'expérience tentée au Collège



de France a-t-elle été déçue ? Auriez-vous eu plus de chances de réussite dans votre pays natal aujourd'hui que jadis ?

Roger Guillemin : Lisez avec attention le chapitre autobiographique dans lequel je relate, en 1976, comment je me suis lancé dans l'aventure pionnière de la neuroendocrinologie juste après la deuxième guerre mondiale (R Guillemin. *Pionering in neuroendocrinology 1952-1969*. In: J Meites, BT Donovan, SM McCann. *Pioneers in neuroendocrinology II*. Plenum Publishing Corporation. 1978, chap. 14, pp221-239). Lisez également les notes biographiques sur le site NobelPrize (http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1977.html). Vous y comprendrez à quel point l'état de la médecine française était désespérant pour un jeune étudiant en médecine bourgeois à peine sorti de l'occupation nazie et seulement capable de pressentir que, sauf à devenir un médecin de campagne au milieu des vignobles, il devait pour s'accomplir pleinement sortir de la médecine clinique primitive que l'on y enseignait encore. J'ai appris par hasard qu'un cardiologue de la Pitié-Salpêtrière, Camille Lian (1905), avait l'habitude d'inviter des conférenciers étrangers de passage à Paris pour faire des conférences « d'avant-garde » dans son service. C'est ainsi que j'ai pris le train pour aller écouter Hans Selye parler du stress et du syndrome d'adaptation dans un parfait français. J'ai ressenti comme une illumination et je suis allé converser avec lui à la fin de sa conférence. Il m'a offert une bourse de 120 dollars par mois pour aller travailler à Montréal dans son laboratoire à condition d'y rester au moins un an. J'y ai découvert des potentiels à la fois matériels et intellectuels d'une envergure insoupçonnable et mon séjour s'est prolongé quatre ans. Ceci étant dit, Selye n'était pas un pédagogue et son libéralisme laissait beaucoup de champs au jeune boursier qui trouva en Claude Fortier un meilleur guide scientifique pour un débutant. Il y avait des *Claude Bernard Lectures* pour les « étrangers » de passage à Montréal. L'Anglais Geoffrey Harris me fit comprendre qu'il y avait un avenir dans l'étude du contrôle hypothalamique de l'antéhypophyse. Je réfléchis alors à l'idée d'adapter au stress non spécifique des protocoles d'étude des effets de drogues excitatrices d'autres effets pharmacologiques très spécifiques, comme les antihistaminiques. Pourquoi ? Parce que deux autres *Claude Bernard Lecturers*, Bernard Halpern et Jean Hamburger, vinrent exposer

les bienfaits de la prométhazine. Ce n'est qu'après cela qu'une série de phénomènes en cascade tantôt logiques tantôt aléatoires me conduisit à devenir l'un des pionniers de la neuroendocrinologie, de Montréal à San Diego, par Houston et, ne l'oublions pas, Paris, comme l'attestent mes nombreuses communications à l'Académie des Sciences, au début de mes découvertes.

Jean-François Moreau : Une rencontre avec une femme de tête comme Thérèse Planiol, experte en médecine nucléaire et en neurologie mais également malheureuse à Paris, aurait-elle pu changer le cours de vos destinées respectives en faisant de vous des nobélisés français ?

Roger Guillemin : Je suis frappé de devoir constater, dans vos carrières françaises comme celle de Thérèse Planiol dont je ne connaissais pas les détails romanesques, le rôle joué par les arrangements et les agréments de patrons locaux et puissants plutôt que refuser de donner immédiatement les responsabilités correspondant aux idées, résultats, etc... C'est une façon de faire et de vivre que je n'ai JAMAIS eu à affronter dans ce pays d'Amérique. Après un seul entretien, Hebbel Hoff (LA Geddes. *The Elegant*

Une seule bombe expérimentale de 21kT explosa à Alamogordo avant celles qui furent larguées sur les villes japonaises. La ville est actuellement essentiellement dédiée à la recherche spatiale. Los Alamos National Laboratory (LANL) est le plus gros laboratoire de recherche nucléaire des USA. Sa mission est la sûreté nucléaire américaine. Jusqu'en 2005, il fut géré en partenariat exclusif avec University of California, Berkeley. Plusieurs scandales ont conduit à une réforme en

cours d'application avec une coopération avec l'industriel Bechtel et deux autres partenaires. Le directeur du LANL, le Dr Michael Anastasio, est également Directeur du Lawrence Livermore National Laboratory à UCB (<http://www.lanl.gov/natlsecurity/nuclear/current/> et <http://lansllc.com/index.html/>). Le site "<http://www.inkstain.net/nukebeat/>" se veut neutre. Le site "<http://whirledview.typepad.com/whirledview/2006/09/index.html/>" est documenté et interactif.

Record : dedicated to Hebbel E Hoff. The Physiologist. 1982 25 :448-9) et Michael DeBakey m'ont donné à Houston une fonction et des moyens nettement supérieurs à ceux que m'offrait Yale pour réaliser mon projet qui était initialement la recherche sur le CRF dont je présentais l'existence. J'y aurais débuté au bas de l'échelle comme assistant professor. Aurais-je pu y recruter aussi vite la même équipe de gens exceptionnels qui m'ont rejoint au Baylor, tels Andrew Schally, Roger Burgus, Wylie Vale, Edouard Sakiz ... ? Yamazaki serait venu également s'il n'avait brusquement décidé de retourner au Japon pour étudier le bouddhisme. Ce fut aussi la découverte à Galveston, un port texan proche sur la côte du Golfe du Mexique, du laboratoire de Charles Pomerat où il dominait la culture tissulaire. Et l'énorme travail ingrat passé à récolter des hypothalamus de bovins dans les abattoirs du Middle West. Mais, au Texas, il y avait aussi et enfin cette indispensable ouverture sur l'art et la culture indiens et latino-américains jointe à un cadre de vie plus attractif que celui du Connecticut. J'en collectionne de nombreuses œuvres qui mériteraient sans doute un opuscule consacrant leur juste valeur. C'était plus important pour ma femme qui est musicienne, comme pour moi et nos futurs six enfants, que les exploits sportifs de la Ivy League. Vous savez que je consacre une partie importante de mon activité de senior à des créations artistiques utilisant les logiciels de création graphique tel Photoshop (www.holborngallery.com/harwood.html). Quoi dire d'autre ? L'axe hypothalamo-hypophysaire n'est que l'appendice du cerveau supérieur qui nourrit l'intelligence de l'être humain à partir d'un environnement gratifiant que j'ai trouvé au mieux dans le Sud-Ouest américain, sans renier pour autant ce que je dois à la Bourgogne comme aux arpens de neige du Québec pour stimuler mes inspirations !

Jean-François Moreau : Très tôt dans votre vie texane, vous avez acquis une résidence secondaire dans le Nouveau-Mexique, à Truchas, un village situé près de Los Alamos où vous passez depuis tous vos étés. Vous établir près du lieu des premiers essais nucléaires du Projet Manhattan fut-il une décision facile à prendre ?

Roger Guillemin : Los Alamos ? Je ne peux pas écrire ou prononcer ce nom sans éprouver un *sens de participa-*

tion à ce qui s'y est passé, comme nos Anciens devaient évoquer les grands Mythes. Avec en plus notre connaissance que ce qui s'y passa était dans le réel. Le 16 juillet 1945, la première bombe atomique explosa à Alamogordo, à 300 kilomètres de Los Alamos, où il n'y avait qu'une dizaine de locaux dans les 25-50 miles alentour. Il y a une dizaine d'années, le gouvernement américain mit en branle une campagne pour que tous les anciens employés des laboratoires de Los Alamos ainsi que les mineurs des mines d'uranium avoisinantes de Grants bénéficient d'une visite médicale complète. Un traitement leur était ga-

ranti si des problèmes étaient découverts et, dans ce cas, des pensions adéquates leur seraient allouées. Pratiquement tous les hommes de Truchas y ont participé et les cancers attendus ont été trouvés chez certains. Aujourd'hui encore beaucoup travaillent toujours at the Lab, mais sont maintenant suivis correctement. Il y a chaque année toutes sortes de démonstrations antinucléaires à Los Alamos. Vous en trouverez certainement trace par Google, pour en contacter l'un ou l'autre. Je suis personnellement en faveur bien évidemment de l'énergie nucléaire... Je termine là pour ne pas vous faire concurrence!

Remerciements.

Les illustrations ont été gracieusement offertes par le Pr Roger Guillemain. Le portrait photographique de Roger Guillemain provient du Salk Institute, La Jolla, California, USA. Les figures 2 (room with a view) et 3 (matter mythology) sont des œuvres personnelles de Roger Guillemain, en éditions originales limitées exposées au Harwood Museum, Taos, New Mexico, USA, 2005. (www.holborngallery.com/harwood.html). Elles sont soumises à une mention de copyright RG.

