

appliquée...» explique-t-il. La grande courtoisie du prix Nobel ne l'empêche pas d'affirmer avec force ses idées sur l'alourdissement des procédures administratives et sur certaines décentralisations forcées qui nuisent à l'excellence des recherches (voir l'article cité et le discours de réception de la médaille d'or du CNRS de 1996)...

Le laboratoire Kastler-Brossel peut s'enorgueillir de deux prix Nobel sur des

sujets d'étude voisins, les interactions lumière-matière. Admirable continuité.

Cette année, le prix Nobel de chimie a été partagé. Paul Boyer, de l'Université de Los Angeles, et John Walker, du Laboratoire de biologie moléculaire de Cambridge, ont montré comment l'enzyme ATP synthase synthétise l'adénosine triphosphate (ATP), la molécule qui transfère l'énergie dans les cellules vivantes. D'autre part, Jens Skou, de l'Université d'Aarhus, a

découvert la première enzyme transporteuse d'ions, la «Na⁺, K⁺-ATPase», qui assure les échanges d'ions sodium et potassium entre l'intérieur et l'extérieur des cellules. Comme l'ATP synthase, cette enzyme est plongée dans les membranes des cellules et elle se lie à l'ATP. Ce prix de chimie consacré à l'étude du vivant se rapproche du prix de médecine-physiologie ; est-ce la preuve d'une interpénétration accrue entre chimie et biologie ?

L'eau dans le Système solaire

Le satellite ISO révèle l'eau des planètes géantes.

Si l'eau est omniprésente dans le Système solaire, sa détection est délicate : le rayonnement infrarouge, qui la révèle, est bloqué par l'atmosphère terrestre. À l'aide de l'*Observatoire spatial infrarouge* (ISO), Emmanuel Lellouch et ses collègues de l'Observatoire de Meudon ont évité les effets de l'atmosphère terrestre et découvert, dans l'atmosphère des planètes géantes, de l'eau qui proviendrait de la chute de grains interplanétaires glacés.

Lorsque l'on analyse le rayonnement électromagnétique d'une planète en séparant les émissions aux différentes longueurs d'onde, on détecte des raies qui correspondent à l'émission ou à l'absorption de rayonnement par des molécules. Les caractéristiques de ces raies dépendent du type de molécules, de

leur température et de leur pression. Comme les molécules de l'atmosphère de la planète sont, selon l'altitude, à des pressions et à des températures différentes, ces études spectroscopiques révèlent les atmosphères planétaires.

Les raies d'absorption à des longueurs d'onde voisines de cinq micromètres révèlent ainsi les couches profondes de l'atmosphère de Jupiter et de Saturne. Ce rayonnement, analysé par les instruments d'ISO, a permis la première détection d'eau dans la troposphère de Saturne, la zone où la température décroît avec la pression.

L'atmosphère est-elle très humide ? Pour répondre à cette question, on doit comparer l'hygrométrie mesurée et l'hygrométrie maximale. La pression partielle d'un corps condensable comme l'eau est toujours inférieure à la pression de vapeur saturante (la pression d'équilibre de la vapeur d'eau en présence de glace), laquelle dépend uniquement de la température. Connaissant, grâce à d'autres études astronomiques, la température et la pression des zones observées, on prévoit la proportion maximale d'eau par rapport aux autres gaz.

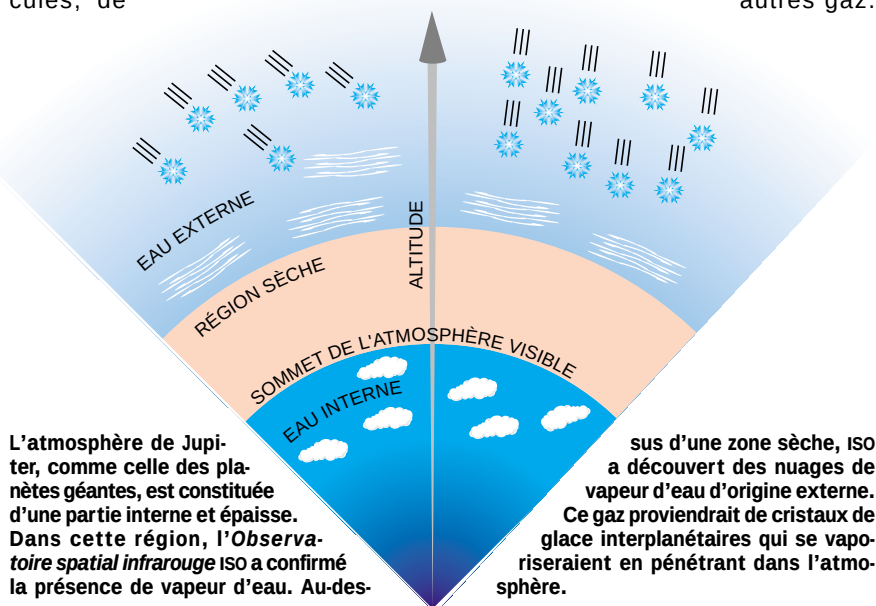
Or, la quantité d'eau mesurée est bien inférieure à cette prévision.

Cette rareté en eau troposphérique avait aussi été notée par la sonde *Galileo* lors de sa descente dans l'atmosphère de Jupiter. On l'avait alors interprétée comme une anomalie locale : la sonde aurait pénétré une région particulièrement sèche en raison de mouvements météorologiques. C'est peut-être également le cas de la région observée sur Saturne par ISO.

Cependant, le résultat le plus inattendu fut la découverte des raies d'émission de l'eau aux longueurs d'onde comprises entre 28 et 45 micromètres sur les quatre planètes géantes (Jupiter, Saturne, Uranus et Neptune) : à ces longueurs d'onde, on sonde la présence de vapeur d'eau dans les hautes couches de l'atmosphère. Cette eau est d'origine externe à la planète, car l'eau profonde précédemment mentionnée ne peut atteindre ces régions de l'atmosphère. Les quantités de vapeur d'eau mesurées correspondent à un apport externe en eau d'une dizaine de kilogrammes par seconde dans la haute atmosphère de chacune des planètes.

D'où provient cette eau ? Deux sources sont envisageables : d'une part, des grains interplanétaires glacés pénétreraient directement dans l'atmosphère et, d'autre part, de la matière glacée pourrait provenir d'anneaux (ou de satellites). En entrant dans l'atmosphère, cette glace s'échaufferait et se vaporiserait, libérant des molécules d'eau gazeuse. Comme les quatre planètes géantes ont des anneaux très différents, mais que l'apport d'eau est identique, on conclut que l'eau provient plutôt des grains interplanétaires.

Si ces grains proviennent de comètes, on doit admettre que l'influence du Soleil sur ces dernières persiste aussi loin que Neptune... mais ces grains pourraient également provenir de collisions dans la ceinture de Kuiper, cet ensemble de plusieurs milliers d'objets, en orbite au-delà de Neptune.



La corne d'abondance est encore pleine

PIERRE POTIER

Le monde naturel regorge de molécules que l'on peut utiliser pour soigner.

La préoccupation essentielle de notre espèce est la bonne santé, qui permet de profiter de ce qui est donné par surcroît. Paradoxalement la définition de la «bonne santé» est difficile : c'est sans doute un bien-être et un équilibre harmonieux avec le monde qui nous entoure. Lorsque cet état harmonieux se dérègle, lors d'une atteinte par un agent infectieux, par exemple, on cherche à rétablir l'équilibre perdu. À cette fin, l'utilisation de médicaments est l'une des parades les plus courantes. Cet appel aux remèdes est vieux comme l'humanité, et l'homme (quelquefois les animaux) a cherché dans la nature ce qui pouvait l'aider.

Ainsi toutes sortes de préparations ont été employées, au cours des âges. Longtemps des guérisseurs ou des sorciers ont été chargés d'établir le diagnostic de la maladie qui assaillait un patient et de prescrire le remède, généralement dans des conditions qui frisaient celles qui sont réunies lors des cérémonies initiatiques ou de magie noire. Jusque vers le XVIII^e siècle, les marchands de ces remèdes ont souvent été des épiciers-apothicaires.

La période moderne des médicaments a alors commencé dans le monde occidental, même si les Chinois, les Égyptiens, les Indiens (médecine ayurvédique), les Perses ou les Arabes ont largement contribué à faire progresser la recherche de remèdes. L'islam, par exemple, a été la première civilisation qui a relié les médicaments à la «Chymie» ; les noms arabes qui subsistent dans notre vocabulaire attestent des efforts des médecins islamiques : alchimie, alcool, alcalis, alcaloïdes...

Le pouvoir des plantes

Les plantes ont, majoritairement, constitué la source de médicaments, pour plusieurs raisons : on peut les récolter, leur conservation (par séchage) est aisée, et leur constitution, à période de récolte identique, est généralement identique. C'est ainsi qu'est progressivement apparu l'opium, extrait du pavot somnifère. Cet opium et ses constituants (morphine et dérivés) sont les médicaments anciens les plus connus, parce qu'ils permettent de lutter contre la douleur engendrée par la maladie, tout en procurant une sensation de bien-être.

Puis vinrent tous les alcaloïdes et les principes actifs isolés de nombreuses plantes : la ciguë, qui tua notamment Socrate ; le quinquina (des Incas, puis des Espagnols) qui a donné la quinine et ses dérivés ; les strychnos (et la strychnine, poison violent, mais aussi outil d'étude du système nerveux) ; la digitaline, extraite de la digitale et qui permet de traiter certaines déficiences cardiaques...

La quête de médicaments à partir des sources naturelles est loin d'être terminée (voir *La recherche des simples*, par Xavier Lozoya, page 34), même si, depuis 50 ans, les pharmaciens ont complété leur exploration du monde végétal par des incursions dans le monde microbiologique : une foule de principes actifs s'est ajoutée à l'arsenal thérapeutique quand on a analysé les micro-organismes qui peuplent la Terre.

C'est un monde inouï, découvert à la fin du siècle dernier, par des chimistes,



LE PAVOT somnifère et la digitale sont parmi les plantes les plus anciennement utilisées pour la confection de médicaments. Du pavot, on extrait l'opium ; de la digitale, on extrait la digitaline, un puissant stimulateur du cœur.

des physiciens ou des médecins tels que Louis Pasteur, Robert Koch, Shibasaburo Kitasato et bien d'autres. La découverte avortée de la pénicilline par Ernest Duchesne, médecin militaire français, vers 1896, puis les études d'Alexander Fleming ont marqué le début de l'ère des antibiotiques, produits industriellement dès la Seconde Guerre mondiale : la tifomycine, les tétracyclines, les streptomycines, etc., bouleversèrent la thérapeutique des maladies infectieuses, après les premiers succès dans ce combat, grâce aux sulfamides.

Les ressources du monde naturel

Encore récemment, de grands médicaments ont été isolés des produits naturels : quelques agents tumoraux isolés de la pervenche de Madagascar, de l'if, du *Camptotheca acuminata*, de la podophylle, et de bien d'autres végétaux. Plusieurs substances isolées d'organismes vivant en milieu marin suscitent aujourd'hui beaucoup d'espoirs.

Le plus souvent, la découverte de ces substances médicamenteuses pré-

cède la compréhension de leurs mécanismes d'action. Ainsi la ciclosporine, isolée d'un micro-organisme, a bouleversé le traitement des maladies auto-immunes et la pratique des greffes d'organes ; mais c'est bien après le début de son emploi que l'on a identifié les raisons de son activité, puis amélioré son utilisation.

La nature peut encore, pour longtemps, constituer un réservoir inépuisable de substances médicamenteuses. Ne nous en étonnons pas : depuis 4,8 milliards d'années que tout a commencé, l'évolution a eu le temps de synthétiser bien plus de molécules différentes que les chimistes n'en produiront jamais.

Et demain ? Les progrès découleront en partie des avancées extraordinaires de la biologie, au cours des dernières années : la découverte du code génétique, la compréhension du rôle des génomes, la maîtrise de leur fonctionnement, l'identification de la structure et des fonctions des polymères biologiques, la découverte du rôle fondamental de molécules très simples dans les phénomènes biologiques (l'oxyde nitrique NO, transporteur d'électrons, le monoxyde de carbone CO ou l'éthylène qui grandit les plantes et, surtout, mûrit les fruits...).

Ces avancées ont été immédiatement utilisées pour la mise au point de nouveaux médicaments. Le long chemin qui mène de l'identification d'un principe actif à l'administration d'un médicament est retracé dans l'article *La chimie médicinale*, par Georges Teutsch, page 106, et dans *Le RU 486, principe actif socialement contesté*, par Edouard Sakiz, page 122.

Tout d'abord, on verra comment la pharmacie peut exploiter le « magasin du bon dieu », la nature qui nous entoure. Souvent les études conduisent à l'identification de « têtes de série », que les chimistes retaillent afin de modifier leurs propriétés ou d'obtenir des médicaments nouveaux ; souvent aussi, l'examen de ces têtes de série conduit à l'identification de mécanismes d'action inconnus, de récepteurs et de ligands, pour lesquels on peut ensuite forger des molécules qui interviendront dans les phénomènes biologiques (voir *Vers une conception rationnelle des médicaments*, par Gerd Folkers et Hugo Kubiny, page 40).

Chimie médicinale et vaccination

Les vaccins ne doivent pas être mis à l'écart, car ils représentent une page glorieuse de l'épopée du médicament : les descendants d'Edward Jenner et de Pasteur n'ont pas fini de chercher à utiliser l'organisme susceptible d'être malade pour lui faire produire lui-même des substances qui le protégeront contre les agressions du monde extérieur (voir *Les vaccins*, par Rino Rappuoli, Sergio Abrignani et Guido Grandi, page 90).

Comment évoluera la pharmacie ? L'exercice de prédiction est tou-

jours périlleux, mais je crois que la connaissance génétique ne sera sans doute pas suffisante pour régler tous les problèmes. Même si l'on sait pourquoi la partie du génome responsable de la synthèse de la tyrosine hydroxylase est assoupie, par exemple, on n'aura pas immédiatement les moyens de lutter contre les problèmes que la maladie dépressive peut entraîner. L'expression des génomes est, très souvent, commandée par de petites molécules, souvent proches des métabolites engendrés.

La chimie combinatoire (voir *La synthèse combinatoire*, par Daniel Michelet et Claude Hélène, page 50 et



QUATRE GRANDES FIGURES de la pharmacie : Edward Jenner (1749-1823), avec sa vaccination contre la variole, fut l'un des premiers à faire produire les médicaments par les organismes malades (*en haut à gauche*). Le médecin militaire Ernest Duchesne (1874-1912) fut un pionnier de la thérapeutique antibiotique, mais sa découverte, en 1896, passa inaperçue (*en haut à droite*). Louis Pasteur (1822-1895) ouvrit la voie à la conception rationnelle des médicaments en montrant que les maladies infectieuses étaient dues à des micro-organismes (*en bas à gauche*). Alexander Fleming (1881-1955) montra qu'une moisissure du genre *Penicillium* synthétisait la pénicilline, qui inhibait les streptocoques (*en bas à droite*).



La ciguë, qui tua Socrate (et les imprudents qui croient consommer des carottes sauvages), contient des alcaloïdes toxiques, telle la cicutoxine.



D'une cousine de la pervenche, *Vinca rosea*, on a extrait la vincristine et la vinblastine, deux composés qui bloquent la division cellulaire.



De l'if, on a extrait le taxol, que les chimistes ont modifié afin de mettre au point des médicaments contre le cancer du sein.

Chimie combinatoire virtuelle, par Roger Lahana, page 56) est une technique récemment apparue de production en masse (qualitative) de millions de nouvelles molécules autour d'un médicament tête de série, dont on veut améliorer les propriétés. L'engouement logique (mais peut-être excessif) que ces nouvelles méthodes suscitent devra être suivi d'une évaluation objective de leur intérêt. De même qu'aucune molécule n'est une panacée, aucune méthode de production de molécules ne peut résoudre le problème de la santé à elle seule. Notons, de surcroît, que la chimie combinatoire est un outil déjà utilisé par le vivant depuis longtemps.

Je reste convaincu que la trame du progrès, en pharmacie, comme le progrès en biologie, résultera d'une excellente interaction entre la chimie et la biologie. En effet, la chimie est à la biologie ce que le solfège est à la musique. Les transitions d'une discipline vers l'autre sont permises, mais une seule des deux est observée en pratique : de la chimie vers la biologie. Pour faire la pharmacie de demain, il faudra donc des étudiants formés d'abord à la chimie, qui compléteront leur cursus par une formation en biologie. La voie est longue, mais c'est la clef de la réussite dans le domaine de la recherche des médicaments.

Les spécialistes ainsi formés devront se préoccuper de prévention :

son coût nul est le seul moyen de lutter contre les déficits croissants des assurances de santé. Puis, quand une maladie frappera, nous aurons besoin de médicaments ou de thérapeutiques : chirurgie, immunothérapie... Ou bien la maladie résultera d'un dysfonctionnement interne, et l'on verra, de plus en plus, s'instituer des remises à la normale, conséquences d'une meilleure connaissance des processus pathologiques ; ou bien la maladie résultera d'une atteinte extérieure, et elle sera alors traitée, comme aujourd'hui, par des antibiotiques, des antiviraux, des vaccins ou des sérums, avec des stimulations, le cas échéant, des défenses naturelles de l'organisme.

Le hasard dirigé, source de progrès

Les thérapeutiques issues de la connaissance des génomes et de leur fonctionnement (thérapie génique) ne pourront sans doute pas être développées au-delà du traitement de maladies rares et invalidantes. Et il y aura, et pour longtemps encore, de petites molécules, qui constitueront des médicaments utiles et simples à fabriquer contre la majorité des maladies.

Autrement dit, la nature constituera encore une source quasi inépuisable de médicaments, de sorte que se produiront encore des découvertes dues au hasard (dirigé et prêt à être

exploité) : soit quand on aura attentivement analysé le développement des médicaments dans la phase IV (lorsqu'on utilise un médicament pour traiter une maladie et qu'on découvre qu'il permet d'en traiter une autre) ; soit parce que l'on aura observé, chez l'animal, des effets de produits nouveaux, car les essais *in vitro* des effets de molécules issues de la chimie combinatoire ne remplaceront jamais les observations de pharmacologie comportementale, où, pour un observateur expérimenté, le clignement de l'œil d'un lapin signifie quelque chose.

La découverte rationnelle de médicaments prendra progressivement de l'importance, mais elle ne supprimera pas la recherche plus classique, souvent décriée : une sorte de partie de pêche à la ligne, où l'on reconnaît les bons pêcheurs à leur capacité de se placer dans un endroit poissonneux.

Pierre POTIER, membre de l'Académie des sciences, est directeur de l'Institut de chimie des substances naturelles du CNRS à Gif-sur-Yvette.

12 clefs pour les médicaments, Entretiens de Pierre Potier avec Émile Noël, Éditions Belin.

Solomon SNYDER, *Les drogues et le cerveau*, Pour la Science, 1987.

Peter ATKINS, *Molécules au quotidien*, InterÉditions.

La recherche des simples

XAVIER LOZOYA

Dans la pratique chinoise de recherche de médicaments, on détermine les plantes utiles d'après la pharmacopée traditionnelle, et on effectue les essais cliniques à partir d'extraits de ces plantes, avant d'isoler le principe actif.

Une majorité des médicaments utilisés de nos jours dans les pays industrialisés sont extraits de substances végétales ou ont été élaborés à partir de celles-ci. Ces médicaments sont tirés de la pharmacopée traditionnelle et des méthodes de guérison utilisées par les différentes cultures dans le monde.

Jusqu'au début du siècle dernier, la pharmacopée resta presque immuable : l'arrière-boutique d'une pharmacie du XVIII^e siècle différait très peu de l'étalage de l'apothicaire du XIII^e siècle, exception faite des médicaments qui furent importés du Nouveau Monde, tels que le baume du Pérou, le gaïac, la salsepareille ou le tabac.

La médecine scientifique a lentement pris certaines distances par rapport aux pratiques des guérisseurs et autres herboristes amateurs. En 1775, William Withering, médecin anglais, apprit de la bouche d'un guérisseur que les feuilles de *Digitalis purpurea* étaient très efficaces dans le traitement de l'hydropisie, trouble provoqué par une insuffisance cardiaque. En traitant ses malades à l'aide de ces feuilles, Withering découvrit qu'elles stimulaient le muscle cardiaque. Depuis lors, les pharmaciens ont isolé à partir de *Digitalis purpurea* 30 molécules utiles contre les affections cardiaques, entre autres la digitoxine, la digoxine et la digitoxigénine. Nous savons à présent que la *Digitalis* inhibe une enzyme, l'ATPase qui règle le transport du sodium et du potassium à travers la membrane des cellules.

La situation actuelle n'est pas le résultat d'un progrès continu. Dans leur interprétation de l'évolution de la thérapeutique, les anthropologues et les historiens de la médecine ont élaboré une évolution rigide, linéaire et

ascendante, dont l'aboutissement est la médecine des pays industrialisés. Cette vision, inexacte, n'est plus de mise. On sait aujourd'hui qu'à chaque culture correspond une vision particulière de la maladie et donc une médication spécifique et intéressante.

Dès le début des années 1970, cette nouvelle orientation incita l'Organisation Mondiale de la Santé à reconnaître l'intérêt des « médecines traditionnelles » : la recherche des plantes médicinales prospéra de nouveau. Parallèlement, les progrès des connaissances sur l'alimentation des primates mirent en évidence que les chimpanzés, par exemple, sélectionnent certaines plantes médicinales lorsqu'ils se sentent malades : la sélection et l'utilisation de plantes médicinales, ainsi que la transmission de ce savoir aux autres membres d'une espèce, n'étaient pas l'apanage de la race humaine.

Les stratégies des chercheurs et des laboratoires pharmaceutiques occi-

dentaux diffèrent radicalement des pratiques orientales. Au cours des 20 dernières années, les produits pharmaceutiques d'origine naturelle commercialisés ont majoritairement le fruit de recherches chinoises, coréennes ou japonaises. Pourquoi ?

La stratégie occidentale de production de médicaments est une conséquence des deux guerres mondiales et de la mise en place de la Sécurité sociale. D'une part, les gouvernements ont mis en place une production en masse afin de soigner les combattants et les populations civiles, notamment les victimes des bombardements. D'autre part, la mise en place des systèmes de sécurité sociale a entraîné une forte demande des médecins en médicaments.

Des simples au comprimé

Aussi les laboratoires pharmaceutiques ont-ils mis en place de nouvelles stratégies de production. La



Xavier Lozoya

fabrication industrielle des médicaments d'origine végétale avait déjà commencé au cours des dernières décennies du siècle dernier, parallèlement au développement de la chimie, principalement allemande et française. Pour les habitants des villes, en nombre croissant, la fabrication traditionnelle d'infusions et de tisanes médicinales à partir de plantes était plus difficile que pour les habitants des campagnes. Apparurent alors les premières officines pharmaceutiques, qui préparaient des sirops, des extraits, des teintures, des pommades et des emplâtres. Cette industrie pharmaceutique naissante concoctait des extraits de valériane, de quinine, de digitale, d'ipéca, de coquelicot, d'ergot ; elle gardait en mémoire l'importance historique des remèdes naturels et se fondait sur l'ensemble des connaissances en botanique, systématique, anatomie végétale, chimie organique et physiologie. Les produits chimiques étaient extraits par l'eau ou par des solvants organiques.

Ainsi, l'industrie balbutiante fabriquait en quantité des produits extraits des «simples», que les citadins achetaient à prix d'or. Au début du XX^e siècle, guerres et Sécurité sociale accrurent tant la demande qu'il fallut trouver d'autres principes de fabrication : le meilleur exemple est l'aspirine. La mise au

point de la synthèse de l'acide acétylsalicylique et l'extraction des salicylates analgésiques de l'écorce du saule imposèrent une nouvelle stratégie : la synthèse totale des principes actifs présents dans les plantes et la conception de dérivés plus efficaces et plus puissants.

L'aspirine, produite en laboratoire, résolvait un problème : il n'était plus nécessaire de cultiver et d'extraire la matière première végétale.

La synthèse présentait d'autres avantages. La fabrication en masse réduisait le coût du produit fini, ce qui augurait d'un avenir où les médicaments seraient à la portée de toutes les bourses, tout en rapportant des gains substantiels aux entreprises. En outre, le dosage du produit était commode et surtout précis, ce qui permettait un meilleur contrôle de la médication et, partant, du traitement. Le mode d'action de l'aspirine est resté inconnu jusque vers 1974 : le médicament inhibe l'enzyme qui libère les prostaglandines, des substances à l'origine de la fièvre et de divers symptômes inflammatoires (rougeur due à une vasodilatation) ; les prostaglandines interviennent aussi dans la chaîne des réactions de coagulation du sang. La méconnaissance de la toxicité et du mécanisme d'action de l'aspirine n'a pas empêché l'acide acétylsali-

cyclique d'être le premier produit de toute une liste qui allait achalander l'énorme marché mondial des médicaments.

La science du début du siècle enseignait – à tort – qu'une fois le principe actif d'une plante médicinale connu, cette dernière perdait tout intérêt économique. On croyait que les plantes médicinales ne contenaient qu'un seul principe actif et que les autres molécules sécrétées par la plante étaient dépourvues d'effet curatif. La chimie progressa. Les quantités de produits prescrits passèrent du gramme au milligramme, voire au microgramme. Ainsi, l'extrait, la teinture, la potion ou l'infusion furent dépréciés : ces mélanges étaient impurs, mal dosés, et leurs effets, difficiles à évaluer.

Aussi pensait-on leur substituer partout des gélules, des comprimés et des produits injectables élaborés à partir du composant pur, le principe actif identifié dans la plante. Dans les forêts tropicales, les explorateurs pharmaciens recherchaient de nouveaux principes actifs et non les plantes elles-mêmes. Les industriels synthétiseraient les principes actifs découverts s'ils se révélaient intéressants. La systématique et la botanique disparurent du cursus médical : le futur médecin devait utiliser le «Diction-



1. PLANTES UTILISÉES par la médecine populaire. Leur emploi a été a posteriori justifié par l'étude du mécanisme d'action de leur principe actif : antimigraineux dans *Tanacetum parthenium* (a), sédatif dans *Valeriana officinalis* (b), et antidépresseur dans *Hypericum perforatum*.



Angel Romo

2. LE GINKGO BILOBA, venu d'Orient, est une plante médicinale d'où sont extraits des terpènes prescrits pour le traitement de l'asthme. On connaît son efficacité depuis 2 000 ans.

naire des spécialités pharmaceutiques commerciales», véritable *vade-mecum* dont l'édition et la mise à jour étaient permanentes.

Coûteuses synthèses

Cette désaffection pour la recherche et l'exploitation de plantes médicinales prévalut durant des décennies. Elle fut très coûteuse : si les miraculeux antibiotiques (provenant de diverses espèces de champignons) n'avaient pas fait leur apparition dans les années 1940, les laboratoires pharmaceutiques auraient massivement fait faillite, leur stratégie de synthèse des principes actifs des extraits de plantes n'ayant pas remporté le succès espéré. La surprenante et révolutionnaire efficacité des antibiotiques, en particulier de la pénicilline, concrétisa le rêve scientifique et économique de l'industrie, rêve qui devint un dogme.

Pour le monde académique des années 1940, l'utilisation de plantes médicinales était la pratique empirique des ignorants, herboristes, sages-femmes et charlatans. De tels remèdes «de bonnes femmes» constituaient, pensait l'Académie, un danger pour la santé de la population ; ce n'est qu'à travers un processus minutieux de recherche et l'utilisation précise (parce que quantitative) des

médicaments extraits des plantes que l'on pouvait garantir la santé du patient.

Cette vision du processus de recherche a déterminé, à son tour, les voies méthodologiques. Tout d'abord, il fallait sélectionner un végétal sur la base de «on-dit» ou de recettes anciennes, puis déterminer l'endroit de la planète où poussait le produit souhaité. Dans l'étape suivante, on analysait les composants du végétal, pour isoler les molécules intéressantes, de préférence celles qui appartenaient aux groupes chimiques dont l'action biodynamique avait été démontrée, tels les alcaloïdes. Ensuite, il convenait de concevoir un modèle d'expérimentation pharmacologique, toxicologique et pharmaceutique. Enfin, des études cliniques garantissaient l'efficacité et la sécurité du composant découvert.

Cette vision fut confirmée par la découverte d'une plante de la flore mexicaine, que les habitants des forêts de Veracruz appelaient *barbasco* ou bouillon-blanc, un tubercule de la *Dioscorea composita*. Ils l'employaient pour empoisonner les marais et les lagunes. L'eau contenant le *barbasco* devenait savonneuse et tuait les poissons qui remontaient en surface. Les chimistes isolèrent et identifièrent le principe toxique, la diosgénine, d'où furent synthétisés les stéroïdes qui ont donné

naissance à l'important marché pharmaceutique des hormones.

Au cours des années 1940 et 1950, la recherche pharmaceutique se concentra sur ces deux domaines : antibiotiques, hormones, et leurs analogues synthétisés.

Malgré les progrès de la chimie, la synthèse de médicaments était plus difficile que prévu. N. Farnsworth, de l'Université de Chicago, a démontré que, sur le total des prescriptions établies par les médecins aux États-Unis entre 1959 et 1980, près de 30 pour cent contenaient encore des extraits de végétaux ou des principes actifs obtenus grâce à des plantes supérieures. Au moins 119 composants modernes étaient directement extraits de 91 espèces botaniques cultivées dont on extrayait la matière première, purifiait le principe actif et choisissait un mode d'administration.

Cette exploration médicinale ne donna que peu de médicaments réellement novateurs. La vincristine et la vinblastine, provenant de *Carthartus roseus*, utiles dans le traitement de la leucémie, furent la seule découverte importante durant plusieurs décennies. Certaines institutions gouvernementales, tel l'Institut américain de cancérologie, avaient encouragé durant des années l'étude systématique de composants antitumoraux extraits de plantes médicinales recueillies partout dans le monde. Néanmoins, après avoir soumis des milliers de ces produits médicinaux à des tests de cytotoxicité *in vitro*, les résultats étaient peu encourageants. La quasi-totalité des produits médicinaux d'origine naturelle utilisés par la médecine occidentale étaient l'héritage du siècle passé – laxatifs tirés de *Cassia senna* et de *Plantago indica*, cardiotoniques tirés de *Digitalis purpurea*, amœbicides tirés de *Cephalis ipecacuanha*, sédatifs tirés de *Valeriana officinalis*, antispasmodiques tirés de *Atropa belladonna*, antipaludéens tirés de *Cinchona calisaya*, réserpine tirée de *Rauwolfia serpentina*, etc.

L'exemple chinois

Au début des années 1970, un changement modifia la recherche de plantes médicinales : l'Organisation Mondiale de la Santé commença à s'intéresser aux succès obtenus par la Chine, qui était parvenue à résoudre en par-

tie les énormes problèmes de santé de ses populations. Le taux de mortalité, qui s'élevait à 25 pour 1 000 habitants en 1949, retombait à 6,2 pour 1 000 en 1970. Le taux de mortalité infantile, de 200 pour 1 000 en 1949, chutait à 12 pour 1 000 en 1970. L'utilisation de plantes médicinales jouait un rôle déterminant en Chine ; grâce aux plantes, les Chinois étaient autosuffisants en matière de médicaments, et les programmes de santé publique étaient couronnés de succès.

Cette politique d'industrialisation pharmaceutique a satisfait les besoins fondamentaux d'une population de près de un milliard de personnes, l'équivalent de la population conjuguée de l'Europe occidentale et de l'Amérique du Nord. Le modèle chinois utilisait à la fois la médecine autochtone et les connaissances médicales occidentales. Le résultat fut une combinaison pragmatique de moyens efficaces : tisanes, rayons X, acupunc-

ture et antibiotiques. Les plantes médicinales chinoises traditionnelles étaient cultivées intensivement dans de nombreuses industries agricoles étatiques qui produisaient économiquement des médicaments simples.

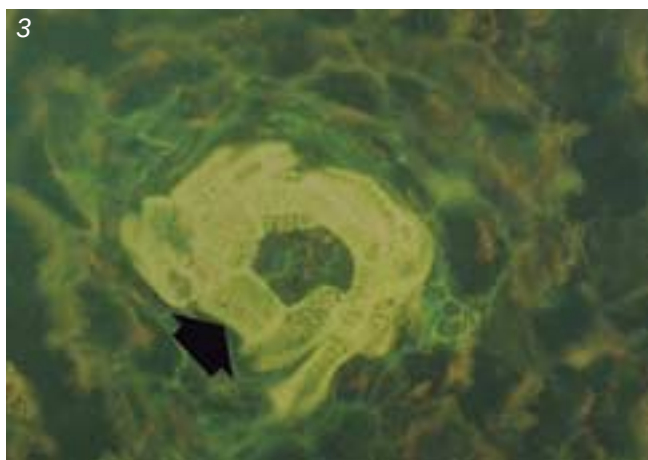
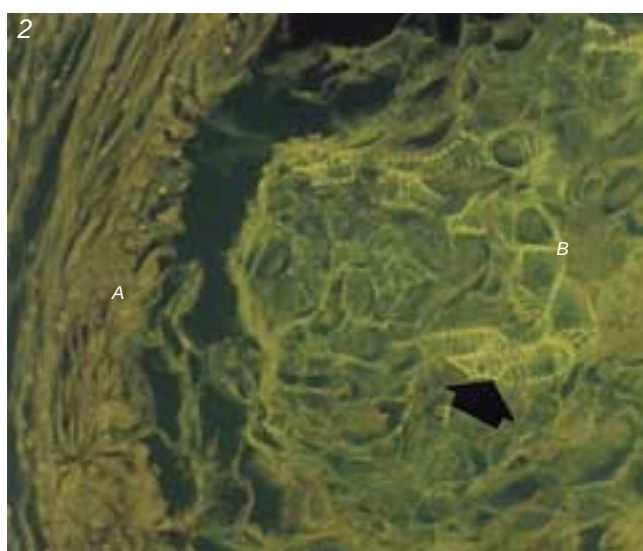
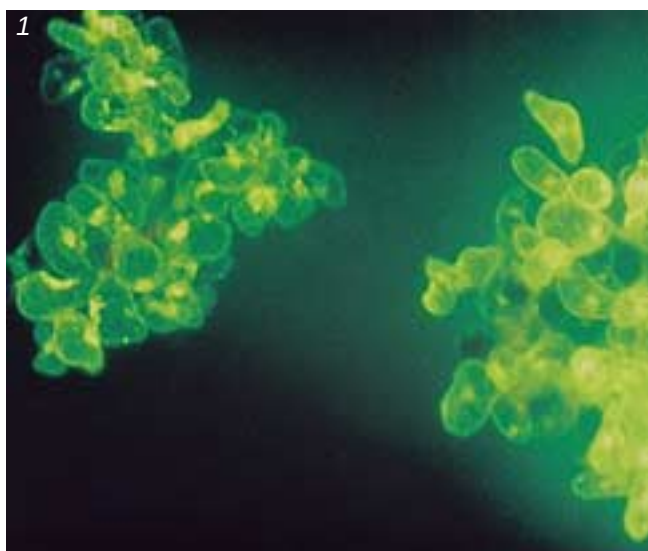
La stratégie orientale tenait compte de sa propre culture médicale, préservée durant des millénaires, et améliorait ses connaissances sur l'utilité curative des plantes. La science pratiquée par les Chinois du XX^e siècle cherchait à corroborer et à étendre cette connaissance populaire ; pour ce faire, les Chinois intégrèrent l'herboristerie à la médecine officielle, ce qui permit, outre la satisfaction des besoins quantitatifs, de vérifier cliniquement l'efficacité de centaines de plantes médicinales recommandées par la tradition.

En d'autres termes, les Chinois inversaient la méthode de recherche : ils commençaient par la phase clinique ! Ils étudiaient l'effet thérapeutique de

l'extrait, de la tisane ou de la potion d'usage courant et, à partir des informations cliniques obtenues, développaient un nouveau médicament après des études chimiques et pharmacologiques complémentaires.

La stratégie chinoise fit progresser la pharmacologie et la chimie des médicaments d'origine naturelle. L'efficacité d'un extrait dépendait de la saison, voire du jour ou de l'heure à laquelle cet extrait avait été recueilli. Dans la majorité des cas, le végétal contenait un ensemble de principes actifs, et l'action totale était bien supérieure à la somme des actions de chacun des composants.

Les principes actifs devaient souvent être extraits de fractions chimiques très solubles, ce qui rendait leur séparation et leur identification difficiles. On découvrit que des familles chimiques de composants considérés jusqu'alors comme inertes avaient une activité pharmacologique intense ; c'est



3. TRANSPLANTATION DE CELLULES végétales dans un tissu animal. La première transplantation sous-cutanée de cellules végétales dans un rat date de 1993. Les biologistes ont extrait des cellules de *Mimosa tenuiflora*, une espèce médicinale aux propriétés cicatrisantes ; celles-ci furent cultivées, puis injectées sous la peau des souris. Au cours des premières semaines, une certaine réaction inflammatoire non spécifique se traduisit par la prolifération de cellules polymorphonucléaires et de macrophages autour des cellules transplantées. Une telle réaction n'empêcha pas la survie des cellules végétales, qui sécrétèrent le principe actif. Ces expériences cautionnent les transplantations par inoculation directe de médicaments. Les illustrations révèlent l'évolution du comportement des cellules transplantées. Sur la photographie (1), on observe des cellules qui n'ont guère changé depuis leur transplantation. Trois mois plus tard (2), les cellules ont entamé un processus de différenciation sous la forme de trachéides fluorescents (A, capsule de collagène ; B, tissu végétal transplanti). Trois mois plus tard, c'est-à-dire neuf mois après la transplantation, les cellules végétales se sont organisées et différenciées (3).

le cas des flavonoïdes, des pigments, des tanins et d'autres produits qui n'étaient pas considérés à leur juste valeur par les laboratoires.

Qinghao, un médicament redécouvert

L'un des meilleurs exemples de l'habile stratégie chinoise fut la recherche menée sur l'*Artemisia annua* (qinghao), un médicament utilisé contre la malaria : il résolut le problème de la résistance à la quinine et à ses dérivés. Dans un premier stade de la recherche, on utilisa l'extrait original, selon les méthodes de la médecine traditionnelle chinoise. En 1973, l'extrait fut administré par voie orale à 2 099

malades atteints de la malaria, lors d'une étude effectuée sous un contrôle strict dans 12 hôpitaux ; 98 pour cent des patients guérirent. Au vu de résultats aussi spectaculaires, des informations détaillées sur l'effet observé furent réunies, et l'on isola le composant actif au cours des six mois suivants. Après une année consacrée à la synthèse des composants et des divers dérivés et quatre ans pour l'étude de leur mécanisme d'action, les pharmacologues chinois produisirent deux dérivés les plus efficaces, l'artémisine et l'artémètre, ce dernier permettant de soigner la malaria cérébrale par voie intraveineuse.

Dans le rapport final, publié en 1979 dans le *Chinese Medical Journal*, on pou-

vait lire : «Le qinghao a été utilisé en Chine pendant 2 000 ans. Sa première description remonte au livre *Shennong Bencao Jing*, publié un siècle avant notre ère, et il est mentionné dans des ouvrages de médecine traditionnelle datant de près d'un millénaire. Son action contre la malaria a été redécouverte en 1971 et un médicament moderne encore plus efficace a été mis au point.»

La mise au point de médicaments ne s'est pas inspirée que des principes actifs dont l'usage en médecine traditionnelle était bien documenté, mais aussi des plantes utilisées par la population actuelle. Cette approche fit naître une industrie phytothérapeutique qui commercialisa des extraits, tisanes, mélanges et combinaisons d'herbes ; l'efficacité de ces produits avait été corroborée par des travaux menés directement sur les patients dans les hôpitaux et qui avaient ensuite fait l'objet d'études chimiques et pharmacologiques.

C'est ainsi qu'apparurent, en quelques années, le DS-201 (extrait de *Salvia miltiorrhiza*) pour le traitement des insuffisances cardiaques, le TMPZ-2 (extrait de *Ligusticum oxyacantha*) pour le traitement des angines de poitrine, un extrait de *Crataegus oxyacantha* pour les accidents cérébrovasculaires, le danggui (extrait d'*Angelica sinensis*) pour le traitement des ischémies, la changroline (antiarythmique), l'indirubine (antileucémique), le bu-wang (anticholestérolémiant) et bien d'autres encore, qui constituent aujourd'hui un nouveau groupe de médicaments d'«herboristerie».

L'intérêt renouvelé pour les pratiques populaires

Ce modèle de recherche a inspiré d'autres pays, d'abord le continent asiatique, ensuite l'Europe. Le milieu universitaire s'est rangé à l'évidence. Dans un premier temps, il a critiqué l'abandon de la flore médicinale, puis stigmatisé le désintérêt pour l'étude des pratiques populaires et pour l'utilisation de plantes médicinales. Motivés par les découvertes chinoises et sous les auspices de l'Organisation Mondiale de la Santé, qui créa, en 1975, le Programme de promotion et de développement des médecines traditionnelles, des milliers de jeunes biologistes d'Afrique, d'Asie et d'Amérique latine

Les phytomédicaments les plus demandés sur le marché des médicaments

Actuellement, les médicaments élaborés à partir de plantes sont des extraits, des fractions séparées par chromatographie, des mélanges ou des ensembles de composants dont l'action pharmacologique dépend de la combinaison des principes actifs tirés des végétaux ; ils constituent une nouvelle catégorie de produits pharmaceutiques appelés phytomédicaments.

Plante	Effet observé	Utilisation en cas de :
<i>Allium sativum</i>	Antiplaquettaire	Artériosclérose et dysfonctionnement des plaquettes
<i>Arnica montana</i>	Anti-inflammatoire	Blessures et lésions
<i>Artemisia annua</i>	Antiparasitaire	Malaria
<i>Angelica sinensis</i>	Protection hépatique	Hépatite et cirrhose hépatique
<i>Astragalus radix</i>	Immunostimulant	Grippe
<i>Centella asiatica</i>	Collagène actif I	Blessures et brûlures
<i>Crataegus oxyacantha</i>	Meilleure perméabilité vasculaire	Maladies cardio-vasculaires
<i>Echinaceae purpurea</i>	Immunostimulant	Infections respiratoires
<i>Ginkgo biloba</i>	Antioxydant	Insuffisance cérébrovasculaire
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Active les prostaglandines	Ulcère gastrique et duodénal
<i>Matricaria chamomilla</i>	Inhibe les prostaglandines et les leucotriènes	Inflammation viscérale
<i>Opuntia ficus-indica</i>	Hypoglycémiant	Diabète sucré
<i>Panax ginseng</i>	Adaptogène et tonique	Affaiblissement et stress
<i>Plantago psyllium</i>	Hypocholestérolémiant	Prévention des infarctus
<i>Psidium guajava</i>	Antagoniste du calcium	Antidiarrhéique
<i>Tanacetum parthenium</i>	Antisérotoninergique	Migraine
<i>Thymus vulgaris</i>	Antimicrobien	Pharyngite et amygdalite
<i>Zingiber officinal</i>	Antisérotoninergique	Migraine et nausée

se lancèrent dans l'étude des connaissances médicales autochtones.

La recherche scientifique sur les plantes médicinales en Occident a tiré parti des progrès techniques de la chimie (chromatographie de haute résolution, dispositifs de séparation et spectrométrie en ligne), de la biologie cellulaire (culture biotechnologique de cellules végétales et production de composants dans des réactifs) et de la biologie moléculaire (détermination de récepteurs cellulaires avec sondes et marqueurs).

En Allemagne, ces chercheurs revalorisent cliniquement l'emploi de la camomille (*Matricaria recutita*), pour ses effets anti-inflammatoires et immuno-stimulants (qualificatif d'un produit pharmaceutique provoquant une augmentation non spécifique des mécanismes de défense de l'organisme). En Angleterre, on récupère la tisane de tanaïs (*Tanacetum parthenium*), afin de soulager les migraines et l'on découvre le mode d'action de ses lactones sur le mécanisme sérotoninergique de déclenchement des migraines. Les polysaccharides de l'*Echinacea purpurea* se sont révélés utiles, comme l'ont prouvé des études cliniques, dans l'accroissement des défenses immunitaires face aux infections telles que le rhume commun et les troubles viraux. L'*hypericum perforatum* est considéré comme un inhibiteur de la monoamine oxydase (MAO) et aurait des effets antidépresseurs, anxiolytiques et antipsychotiques, bien que l'action de plusieurs de ses principes actifs soit encore inconnue.

L'extrait de *Ginkgo biloba* a été diffusé partout dans le monde pour le traitement de troubles cérébrovasculaires, des dépressions et la maladie d'Alzheimer. Il est élaboré et dosé à partir de la concentration d'un ensemble de flavonoïdes. En provenance du Tiers-Monde, le *Psidium guajava* (la si populaire goyave), est utilisée depuis l'époque précolombienne comme traitement des diarrhées et des colites nerveuses, tandis que l'*Ononis spinosa* a la réputation d'être un médicament antirhumatismal. Néanmoins, en dépit des progrès effectués en matière de techniques d'extraction, de séparation (techniques chromatographiques) et d'instrumentation analytique et spectroscopique, nous en savons toujours très peu sur le métabolisme secondaire de la majorité

des espèces végétales supérieures, et en particulier sur la flore des forêts tropicales humides.

Transplantations végétales dans l'animal

La biotechnologie utilise aussi les plantes médicinales. Les chercheurs tentent déjà de transplanter des cellules végétales dans des organismes animaux pour qu'elles y exercent leur action curative. Les transplantations entre règnes ont montré que les cellules végétales pouvaient séparer des composants actifs dans le flux sanguin ou dans les organes d'un animal. Les cellules de plantes médicinales préparées *in vitro* et injectées ensuite à un animal de laboratoire restent viables d'un point de vue métabolique durant des mois dans le corps d'un animal. De plus, nous avons démontré, dans mon laboratoire de l'*Instituto Mexicano de Seguro Social*, que la réponse immunitaire de l'hôte n'empêche pas la survie et l'adaptation du tissu végétal.

Le marché des phytomédicaments a-t-il un véritable avenir? Assistons-nous au retour des plantes médicinales? Dans certains pays, oui ; dans d'autres, non. La science médicale universitaire reste peu touchée. La recherche menée sur les plantes médicinales ne se modifiera que dans la mesure où le progrès de la technique permettra d'élaborer de nouveaux paradigmes.

Xavier LOZOYA dirige le Laboratoire de biotechnologie des plantes médicinales de la ville de Mexico. Il a consacré sa vie à l'étude des médecines traditionnelles mexicaines.

N.R. FARNSWORTH, O. AKERELE et al., *Medicinal Plants in Therapy*, in *Bulletin of the World Health Organization*, vol. 63, n° 6, pp. 965-981, 1985.

Ethnopharmacological Investigation in Chinese Medicinal Plants, CIBA Foundation Symposium 185, John Wiley & Sons, in *Ethnobotany and the Search for New Drugs*, pp. 169-178, New York, 1994.

X. LOZOYA, I. MADRAZO et al., *Survival of Cultured Plant-Cells Grafted into the Subcutaneous Tissue of Rats*, in *Archives Medical Research*, vol. 26, n° 1, pp. 85-89, 1995.

Vers une conception rationnelle des médicaments

GERD FOLKERS • HUGO KUBINYI

Les progrès de la biologie moléculaire, de la chimie et de l'informatique permettent une conception rationnelle des médicaments. Aujourd'hui ceux-ci servent moins à combattre les symptômes qu'à lutter contre les maladies dont on connaît les mécanismes moléculaires.

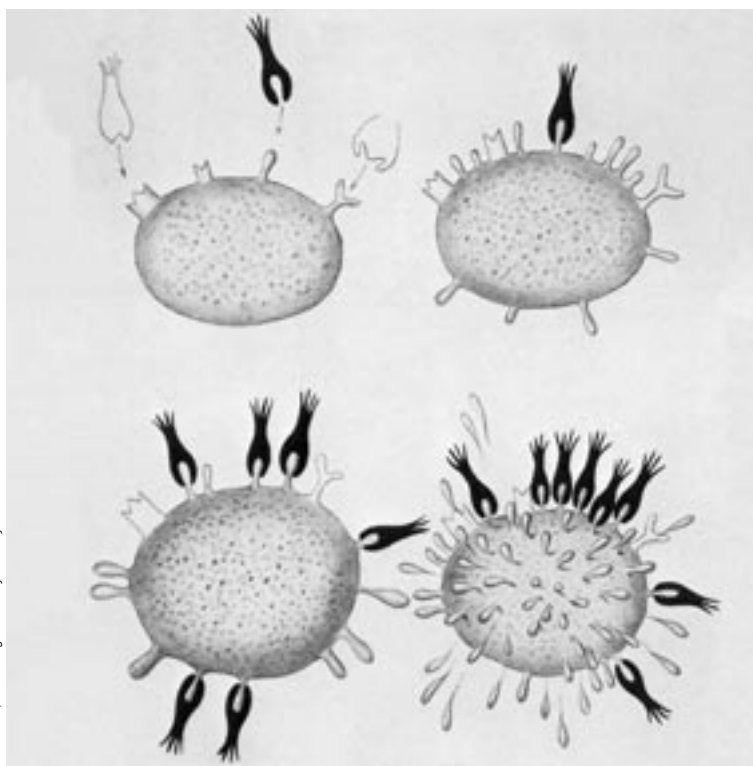
Il y a un siècle, le chimiste allemand Emil Fischer (1852-1919) et le médecin allemand Paul Ehrlich (1854-1915) décrivaient les mécanismes moléculaires des interactions entre médicaments et structures de l'organisme. Fischer compara les principes actifs à des clefs, et leurs récepteurs à des serrures, tandis qu'Ehrlich imaginait le concept de boulet magique (voir la figure 1) : une partie d'un tel médicament acheminerait ce dernier jusqu'aux organes malades, où il exercerait ses effets sans léser les tissus sains. Les progrès de l'analyse physico-chimique, de l'informatique, de la biologie moléculaire et du génie génétique ont récemment concrétisé les visions de ces deux pionniers : la pharmacie progresse grâce à la compréhension moléculaire des maladies et à la conception rationnelle de molécules ayant une action spécifique.

Quelle différence avec la méthode classique, par essais éclairés et par erreurs ! Naguère la pharmacie testait chaque année des milliers de composés de

synthèse ou d'extraits de plantes ; souvent elle devait choisir les molécules testées au hasard, et elle utilisait de nombreux animaux de laboratoire, sur lesquels on recherchait d'éventuels effets biologiques. La recherche rationnelle des médicaments, qui se fonde plutôt sur la connaissance des mécanismes

moléculaires de la maladie, a le double avantage de conduire à des médicaments mieux ciblés, par des tests d'efficacité effectués *in vitro*, sur des systèmes acellulaires ou sur des cellules cultivées.

Comment identifier les molécules associées à une déficience biochimique ? Les découvertes récentes du génie génétique ont montré que de nombreuses maladies résultent de défauts génétiques ou de perturbations des mécanismes de régulation. Une fois que les gènes responsables de la maladie sont identifiés, on sait en produire un très grand nombre de copies par amplification de gènes (ou PCR, pour l'anglais *polymerase chain reaction*, soit « réaction en chaîne à la polymérase ») ; introduites dans des bactéries ou dans des levures, ces copies font produire aux cellules modifiées de grandes quantités de la protéine codée par le gène, de sorte qu'on peut ensuite analyser les relations entre la structure et la fonction des protéines. Ainsi on identi-



1. LES INTERACTIONS DE RÉCEPTEURS disposés à la surface des cellules et de ligands ont été décrites par le médecin Paul Ehrlich (1854-1915) en 1900. Les laboratoires pharmaceutiques cherchent aujourd'hui des ligands artificiels qui se fixent aussi spécifiquement que leurs homologues naturels sur des récepteurs déterminés, afin de traiter des maladies où interviennent ces récepteurs.