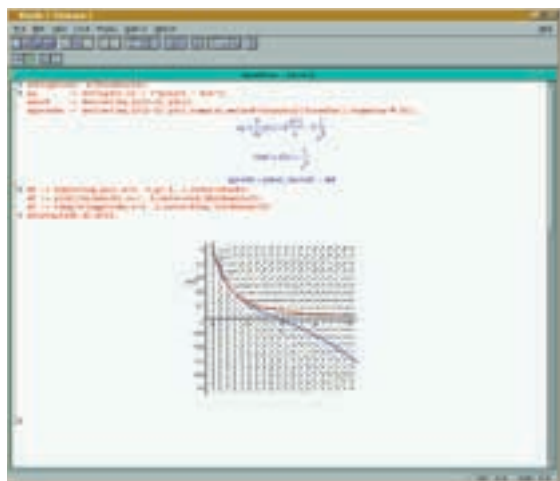




Résolution d'une équation avec le logiciel *Maple*.

limité du numérateur, puis que l'on simplifie la fraction.

En ce qui concerne la résolution numérique des équations différentielles, si l'on peut exposer facilement dans un cours la méthode d'Euler, et éventuellement justifier la précision médiocre de cette méthode, il n'en va pas de même pour les techniques de résolution approchée plus performantes, telles la méthode de Runge-Kutta d'ordre 4 ou la technique «prédicteur-correcteur» d'Adams-Moulton. *Maths et Maple* présente ces techniques et propose leur étude expérimentale, ainsi qu'une étude formelle de leur précision par développement limité de l'erreur sur un pas. On voit ici tout l'intérêt d'un logiciel de calcul numérique et symbolique dans l'enseignement des mathématiques.

Michel QUERCIA

Pharmacie

The Practice of Medicinal Chemistry

Sous la direction de Camille Wermuth. Academic Press, 1998.

Comment concevoir une molécule biologiquement active dont on pourra faire ensuite un médicament ? C'est la question qu'examine Camille Wermuth et ses collègues dans ce traité de chimie médicinale.

Cette discipline, pierre angulaire de la créativité pharmaceutique, est pratiquée le plus souvent par des chimistes issus des facultés des sciences ou des Grandes Écoles, où l'enseignement de la chimie organique est focalisé sur la réactivité des molécules et sur les grandes méthodes de synthèse ; cet enseignement, essen-

tiel pour la confection des molécules, ne permet toutefois pas de concevoir une molécule «active», de l'adapter à la cible biologique visée, de comprendre son mécanisme d'action, d'optimiser son activité ou de lui éviter une destruction immédiate, après son administration à un être vivant.

L'ouvrage s'efforce de présenter, de façon logique et pédagogique, les points essentiels de la discipline : fonctionnement des récepteurs et des systèmes enzymatiques, influence des paramètres physico-chimiques (polarité, hydrophobicité, structure tridimensionnelle) sur la reconnaissance moléculaire, le métabolisme ou la toxicité. L'ordre utilisé est le suivant : la définition de la chimie médicinale est suivie d'une présentation des cibles des médicaments et des stratégies de découverte des précurseurs actifs ; puis on examine l'influence des paramètres physico-chimiques dans l'établissement des relations qualitatives et quantitatives entre les structures et les activités, on envisage la modélisation des molécules dans leur cible, les études d'optimisation de l'activité, la biodisponibilité des médicaments et les méthodes de vectorisation. Chaque partie est autonome.

Pour présenter les objectifs de la chimie médicinale, les auteurs relatent d'abord l'évolution moléculaire du médicament. L'histoire de la découverte de l'aspirine, qui est donnée dans le livre, est exemplaire et instructive : quand les chimistes ont analysé l'écorce de saule, qui était utilisée comme antipyrétique par la médecine d'antan, ils ont effectivement trouvé un composé actif, l'acide salicylique, qui a ensuite été modifié en acide acétylsalicylique, le composé actif de l'aspirine. Cette histoire est l'occasion de rappeler la liaison fréquente du hasard et de l'observation dans la découverte scientifique.

Les auteurs examinent ensuite le mécanisme d'action des médicaments, montrant comment ces molécules exercent leurs effets pharmacologiques par leur liaison à des molécules nommées récepteurs, présents dans divers tissus de l'organisme. On peut regretter l'absence de développement sur les mécanismes d'inhibition des enzymes. En revanche, la présentation, à ce stade, de notions sur la biodisponibilité des molécules sera très profitable au chercheur débutant.

La deuxième partie de l'ouvrage traite de la découverte des composés précurseurs des principes actifs. L'auteur montre

que les approches sont variées et que l'empirisme ne doit pas être rejeté : n'est-ce pas ainsi que fut découvert l'activateur des canaux potassiques, le cromolakin ? Toutefois l'analyse des produits naturels ou des approches modernes, telle la chimie combinatoire, qui engendre une foule de composés que l'on trie ensuite, sont les méthodes modernes que le chimiste doit connaître et pratiquer.

Les principes des relations entre la structure et l'activité biologique des molécules sont abordés dans la troisième partie : connaissant un principe actif, on cherchera à le modifier afin d'engendrer des séries homologues qui pourront faire des composés aux propriétés pharmacologiques supérieures à celles de la «tête de série». Un chapitre entier est consacré à un concept essentiel : le bio-isotérisme (qui permet de comprendre comment des molécules apparemment différentes sont reconnues semblables par un récepteur ou par une enzyme). Le chapitre suivant étudie l'influence de l'introduction ou de la suppression des cycles dans les molécules biologiques : de nombreux exemples de simplification de molécules complexes ou d'introduction de contraintes stériques, par cyclisation des molécules actives flexibles, sont présentés.

La quatrième partie de l'ouvrage traite de l'aspect quantitatif des relations entre la structure d'une molécule et son activité biologique. Après un bilan complet des influences de divers groupes chimiques sur l'activité pharmacologique, on examine les aspects moléculaires et thermodynamiques de l'interaction molécule-récepteur. Il est dommage que, dans cette partie, l'aspect plus classique des relations quantitatives entre la structure et l'activité biologique (QSAR) n'ait pas été développé davantage ; le débutant aura du mal à y trouver les notions indispensables à la compréhension de ces approches.

Puis les auteurs introduisent les notions de relations structurales entre une molécule active et sa cible. Les points fondamentaux de la conception moléculaire y sont présentés : conformation active, influence de la stéréochimie et de la configuration de la molécule sur l'activité biologique, rôle des contraintes stériques sur le profil pharmacologique des molécules. C'est dans cette partie de l'ouvrage que l'utilisation de la modélisation moléculaire est traitée. Ces chapitres amènent le lecteur à la compréhension du rôle essentiel des structures tridimensionnelles des protéines (et de leurs récepteurs) sur l'activité biologique et des informations qui peuvent en être déduites pour la conception de nouvelles molécules.

La dernière partie de l'ouvrage est consacrée au métabolisme des molécules,

POUR LA SCIENCE

8, rue Férou 75278 PARIS CEDEX 06
Tél : 01-55-42-84-00
<http://www.pourlascience.com>

POUR LA SCIENCE Directeur de la rédaction : Philippe Boulanger. Hervé This (Rédacteur en chef), Françoise Cinotti (Rédactrice en chef adjointe), Bénédicte Leclercq (Rédactrice en chef adjointe), Luc Allemand, Yann Esnault, Philippe Pajot, Loïc Mangin (Rédacteurs). Secrétariat de rédaction : Annie Tacquenot, Pascale Thiollier, Céline Lapert. Direction Marketing et Publicité : Henri Gibelin, assisté de Séverine Merviel et Christelle Dumas. Direction financière : Pierre Lecomte, assisté de Anne Gusdorf. Fabrication : Jérôme Jalabert, Bruno Péault, Christophe Pichon, Thomas Pornin, Serge Vaudenay.

Ont également collaboré à ce numéro : Bruno Blondel, François Cadet, Daniel Collobert, Jean-Yves Crochet, Bettina Debù, Paul Decaux, Évelyne Host-Platret, Marie-Thérèse Landousy, Philippe Machellet, Valérie Martin-Rolland, Claude Olivier, Bruno Péault, Christophe Pichon, Thomas Pornin, Serge Vaudenay.

SCIENTIFIC AMERICAN Editor : John Rennie. Board of editors : Michelle Press, Mark Alpert, Timothy Beardsley, Carol Ezzell, Marguerite Holloway, Wayt Gibbs, Alden Hayashi, Steve Mirsky, Madhusree Mukerjee, George Musser, Sasha Nemecek, Ricki Rusting, Sarah Simpson, Gary Stix, Paul Wallich, Philip Yam, Glenn Zorpette. President and Chief Executive Officer : Joachim Rosler. Chairman : John Hanley. Co-Chairman : Rolf Grisebach. Vice-président : Frances Newburg.

PUBLICITÉ France

Chef de Publicité : Susan Mackie, assistée de Anne-Claire Ternois, 8 rue Férou 75278 Paris Cedex 06
Tél. : 01 55 42 84 28.
Tél. : LIBELIN 202978F.
Télécopieur : 01 43 25 18 29

Étranger : Kate Dobson, 415 Madison Avenue, New York. N.Y. 10017 - Tél. (212) 754.02.62

SERVICE ABONNEMENTS

Ginette Grémillon : 01 55 42 84 04.

SERVICE DE VENTE RÉSEAU NMPP

Henri Gibelin.

DIFFUSION DE LA BIBLIOTHÈQUE POUR LA SCIENCE

Canada : Modulo - 233, avenue Dunbar Mont-Royal, Québec, H3P 2H2 Canada

Suisse : Serviolis - 5, rue des Chaudronniers - 15 Postale 3663 - CH 01211 Genève

Autres pays : Éditions Belin - B.P. 205, 75264 Paris Cedex 06.

Toutes demandes d'autorisation de reproduire, pour le public français ou francophone, les textes, les photos, les dessins ou les documents contenus dans la revue «Pour la Science», dans la revue «Scientific American», dans les livres édités par «Pour la Science» doivent être adressées par écrit à «Pour la Science S.A.R.L.», 8, rue Férou, 75278 Paris Cedex 06.

© Pour la Science S.A.R.L.

Tous droits de reproduction, de traduction, d'adaptation et de représentation réservés pour tous les pays. La marque et le nom commercial «Scientific American» sont la propriété de Scientific American, Inc. Licence accordée à «Pour la Science S.A.R.L.»

En application de la loi du 11 mars 1957, il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement la présente revue sans autorisation de l'éditeur ou du Centre Français d'exploitation du droit de Copie (3, rue Hautefeuille - 75006 Paris).

Nos lecteurs trouveront dans ce numéro des bulletins d'abonnement en pages 18A, 18B, 98A et 98B.

à leur transformation, à leur élimination et aux moyens utilisés pour en améliorer la biodisponibilité. Ces chapitres sont particulièrement importants pour le chimiste, car la mise au point des médicaments est fréquemment entravée par une mauvaise biodisponibilité ou par des effets toxiques des molécules actives. Ces inconvénients, pris en compte par le concepteur de molécules, peuvent être parfois évités par une bonne connaissance du métabolisme et des diverses transformations chimiques qui en résultent.

L'ouvrage se termine par une présentation des diverses étapes de la mise au point d'une nouvelle molécule et des aspects réglementaires rencontrés lors de sa commercialisation. Comme le souhaitait son auteur principal, le livre remplit parfaitement les objectifs qu'il s'était fixés : il montre bien à de jeunes scientifiques comment se pratique la chimie médicinale, il explique bien pourquoi cette pratique est pluridisciplinaire et pourquoi des règles empiriques côtoient nécessairement les outils modernes de la conceptualisation.

Michel LANGLOIS

Météorologie

Les eaux du ciel

Robert Kandel. Hachette Littérature, 1998.

La dernière phrase de ce livre en donne parfaitement l'esprit : après avoir invité le lecteur à boire un verre de cette eau dont il vient de retracer l'histoire, Robert Kandel écrit : «Vous préférez le vin ? À l'eau évaporée de l'Atlantique et retombée sur les vignes du Bordelais, la nature et le vigneron ont ajouté du soleil, du CO₂, des poignées d'autres éléments, d'autres poussières d'étoiles. À votre santé !»

Le livre tout entier invite le lecteur à jeter un regard différent sur le monde qui nous entoure, à la lumière de recherches scientifiques parfois récentes, souvent anciennes. Le cours complexe des «eaux du ciel» nous conduit dans les lieux les plus variés de notre planète, voire du Système solaire : des entrailles de la Terre au fil des grands fleuves, en passant par les nuages. R. Kandel décrit aussi les enjeux de l'eau, source de vie, objet d'inquiétudes et de conflits.

L'ouvrage se caractérise par la combinaison d'un sérieux et d'une précision constantes, et le souci de toujours garder le ton d'un récit ou d'une causerie ;

on pourrait presque parler d'impressions de voyage. Je pense d'ailleurs que ce texte, qui aborde une grande variété de phénomènes, impossible à résumer ici, s'accommode parfaitement d'une lecture au hasard.

Un point me paraît important à signaler : *Les eaux du ciel* ne sont ni un livre de réflexion sur la science, ni un livre de présentation des méthodes scientifiques. Il ne contient pas de schémas, pas d'équations, peu de chiffres, mais beaucoup de faits et d'explications. La vulgarisation scientifique de ce genre me paraît importante.

Depuis le début du siècle, la durée des études nécessaires pour appréhender un domaine de recherche s'est considérablement allongée, avec le perfectionnement des méthodes mises en jeu. Dans le même temps, la science est devenu un enjeu social de plus en plus important. Deux des problèmes qu'aborde R. Kandel – l'effet de serre et les déchets nucléaires – sont exemplaires à cet égard. Leurs conséquences sont trop fortes, les incertitudes scientifiques trop nombreuses pour que leur discussion demeure confinée dans le monde de la science ou de la technique : les décisions doivent faire l'objet de débats démocratiques.

Ce qu'illustre clairement le livre de R. Kandel (et les textes de quelques autres auparavant, peu nombreux malgré tout dans ce domaine), c'est que l'appareil mathématique et technique qui est nécessaire à la recherche scientifique n'est, au contraire, pas indispensable pour en exposer les résultats. Il fait preuve à cet égard d'une pédagogie souvent originale : l'évocation de deux enfants sur une balançoire, au parc Montsouris, donne une vision finalement assez exacte de l'oscillation El Niño/La Niña.

L'auteur montre aussi – c'est peut-être le plus important – que cette vulgarisation peut se faire sans concessions ni simplifications réductrices des faits. Sans doute un effort est-il demandé parfois au lecteur, mais le livre est abordable par tous, et il fournira à tous une occasion d'aborder les problèmes de l'environnement global sans connaissances préalables, dans le respect de leur complexité. Aux scientifiques, il apportera une certaine distance du regard sur leur discipline, distance qui leur manque parfois alors qu'elle est, ô combien, stimulante.

Hervé LE TREUT

La liste de tous les livres reçus en service de presse par la rédaction de Pour la Science est donnée sur notre site Internet, à l'adresse :

<http://www.pourlascience.com>