

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 Kubinyi, 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.