



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 sont 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*.