

Animaux et médicaments

Le concept de médicaments reste l'apanage de l'espèce humaine.

Ces dernières années, des primatologues ont observé des chimpanzés qui consommaient des produits naturels aux effets analogues à ceux de médicaments utilisés par les humains. D'où la question : les animaux pratiquent-ils une protopharmacie ? L'analyse du phénomène montre qu'il est abusif de qualifier ces comportements de « pratiques médicales » et que l'usage des médicaments, dans le sens où nous l'entendons généralement, reste l'apanage de notre espèce.

En 1989, Michael Huffman, un primatologue américain associé à l'Université de Kyoto, et son assistant tanzanien Mohamedi Seifu Kalunde publiaient une observation exceptionnelle d'utilisation d'une plante par un chimpanzé de Tanzanie : l'un des animaux du groupe observé, qui ne s'alimentait presque plus et souffrait de troubles intestinaux, cueillit des rameaux de *Vernonia amygdalina* – une plante au goût très amer, généralement évitée – pour les mâcher et en sucer le jus ; l'animal s'étant rapidement rétabli, les deux zoologistes avaient envisagé l'hypothèse d'une intentionnalité, pour un but curatif, dans le choix et l'usage de ce « médicament ».

La consommation d'argile, observée chez le chimpanzé et chez de nombreux autres singes, et celle de charbon de bois, tout récemment décrite chez le colobe rouge de Zanzibar par Thomas Stuhsaker et ses collègues des Universités de Caroline du Nord et du Wyoming, sont considérées comme des phénomènes de même nature, souvent comparées à des usages de médicaments par les animaux. En effet, les pharmacies vendent du charbon activé ou certaines formes d'argile pour traiter les troubles stomacaux et intestinaux.

En ce qui concerne les argiles, j'ai moi-même dosé, avec Léon Guéguen, de l'INRA de Jouy-en-Josas, les sels minéraux dans les échantillons qui étaient utilisés par les chimpanzés du Gabon, ainsi que dans d'autres terres argileuses ingérées par les entelles (des singes de la famille des Colobidae) du



C.M. Hladik

Peut-on dire qu'un chimpanzé recherche un effet « médicamenteux » lorsqu'il suce le jus des tiges d'*Hypselodelphis violacea* qui lui procure des acides aminés indispensables ? Ce comportement a un effet bénéfique comparable à celui de l'ingestion d'autres produits qui peuvent éliminer les tanins.

Sri Lanka. Nous avons comparé ces concentrations en sels minéraux à celles dans les aliments, principalement des fruits et des feuilles, consommés par les primates. À l'époque où nous abordions ce problème de la géophagie (consommation de terres), les zoologistes admettaient généralement que les animaux trouvaient dans le sol du chlorure de sodium ou d'autres sels minéraux. Nous avons écarté cette hypothèse : la concentration en sels assimilables était bien inférieure à celle que nous avons trouvée dans la plupart des aliments végétaux consommés.

Dans l'article que nous avons publié, en 1974 (*Comptes rendus de l'Académie des sciences*, Paris, t. 279), nous avons proposé une autre explication, qui supposait une interaction des argiles et des tanins, aujourd'hui bien établie pour le cas des singes. En effet, les tanins sont des molécules qui rendent indigestes une grande partie des protéines. Par exemple, lorsque des animaux consomment des feuillages riches en tanins, ceux-ci se lient aux protéines du bol ali-

mentaire, de la même façon que la peau d'un animal peut être transformée en cuir par des liaisons stables entre des tanins et des protéines animales, au cours de l'opération de tannage. L'ingestion d'argile, qui lie rapidement les tanins par adsorption, évite ces liaisons néfastes à la digestion.

Les animaux connaîtraient-ils alors l'usage des médicaments ? Certains zoologistes n'hésitent pas à utiliser le terme de médicament et de protopharmacie, mais il n'existe aucune différence entre la consommation de produits riches en sucres, en protéines, en sels minéraux, etc., indispensables à l'équilibre énergétique du régime alimentaire, et l'absorption de substances végétales ou minérales qui, de la même façon, contribuent à l'équilibre de l'alimentation, en éliminant les substances indigestes, lorsqu'elles sont mélangées aux autres aliments. Dirait-on, par exemple, que des rats carencés en vitamines (ou en certains sels minéraux) « se soignent » lorsqu'ils choisissent préférentiellement, quand on leur en propose, les aliments qui contiennent les vitamines ou les sels minéraux manquants ?

Le médicament, lui, est défini, dans le monde occidental, non seulement par son action spécifique (sur la base de leur action, de nombreuses substances ingérées sont comparables à des médicaments), mais aussi par le contexte où il est utilisé, en fonction du concept de maladie, que l'on oppose à celui de bonne santé.

Si le mode d'action de certaines substances utilisées par des primates non humains est très comparable à celui de certains de nos médicaments, il est abusif d'appliquer aux observations effectuées sur le monde animal cette notion de médicament, définie par rapport à un contexte social. Jusqu'à preuve du contraire, les notions de maladie et de non maladie n'existent que dans les cultures humaines.

Claude Marcel HLADIK
Laboratoire d'écologie générale
du Muséum national d'histoire
naturelle, Brunoy

La synthèse combinatoire

DANIEL MICHELET • CLAUDE HÉLÈNE

La chimie combinatoire donne rapidement toutes les combinaisons possibles d'un jeu de molécules. La diversité de ces molécules aide le chimiste à découvrir de nouvelles substances thérapeutiques.

Les pharmacologues sont sans cesse en quête de nouveaux médicaments. Leur tactique de recherche a évolué au fil du temps, les différentes stratégies étant souvent complémentaires : recherche systématique d'une éventuelle activité biologique parmi les molécules synthétisées dans un laboratoire ; collecte de substances naturelles ; conception assistée par ordinateur de molécules. Aujourd'hui, la chimie combinatoire autorise la synthèse de collections, ou banques, de molécules par combinaison d'un jeu de molécules de construction. Ce faisant, les chimistes ne font qu'imiter la nature qui, partant de quelques molécules élémentaires, a construit toute la variété des gènes et des protéines.

Au cours des années 1970, les progrès du génie génétique ont permis aux biologistes de préparer des quantités notables de protéines pures : pour ce faire, ils introduisent le gène codant la protéine recherchée dans le génome d'une bactérie, laquelle synthétise cette molécule comme s'il s'agissait d'une de ses propres protéines. Certaines, telles que l'insuline ou des facteurs de croissance, sont des médicaments. D'autres sont des cibles thérapeutiques : en inhibant, partiellement ou totalement, leur activité biologique, on peut maîtriser les mécanismes biologiques auxquels elles participent.

Les biochimistes ont ensuite mis au point des tests colorimétriques leur permettant d'évaluer l'affinité d'une molécule pour une protéine cible et de ne conserver ainsi, dans une collection, que les molécules présentant un intérêt pharmacologique potentiel. Ces tests permettent de « cribler » plusieurs dizaines de milliers de molécules par mois, mais les sociétés qui les avaient élaborés n'avaient pas de collections de molécules à tester !

Une nouvelle méthode de synthèse allait pallier cette insuffisance. Au cours des années 1980, les immuno-chimistes cherchaient à établir la structure des fragments des protéines virales (ou peptides viraux) qui déclenchent les réactions du système immunitaire d'un organisme infecté par un virus. Pour synthétiser de nombreux peptides de 5 à 12 acides aminés, ils ont mis au point une nouvelle méthode, nommée synthèse en parallèle. Les peptides produits par ces synthèses en parallèle ont permis aux immunologistes d'identifier de nombreux sites de liaison entre les anticorps et les protéines virales.

La méthode combinatoire est dérivée de cette synthèse de peptides en parallèle, mais elle est plus puissante, car elle produit un nombre de molécules croissant exponentiellement à chaque étape de la synthèse (dans la synthèse en parallèle, on obtient un nombre constant de peptides à chaque étape). Le principe de ce mode de synthèse divergent est illustré dans l'encadré de la page ci-contre.

De la synthèse à l'identification

Ainsi, au lieu de n'engager qu'un seul acide aminé à chaque stade de la synthèse, on fait réagir simultanément les 20 acides aminés naturels : on obtient alors, en n étapes, 20^n peptides représentant toutes les combinaisons possibles de ces 20 acides aminés en molécules ordonnées de n éléments. En pratique, la méthode de synthèse en parallèle divergente ne donne pas la diversité moléculaire escomptée, car les acides aminés en concurrence ne réagissent pas avec la même vitesse, de sorte que de nombreux peptides sont peu abondants, voire absents. D'autres méthodes donnant effectivement des

quantités équivalentes de toutes les combinaisons possibles de peptides ont été mises au point : la méthode de synthèse par répartition et mélange, et la synthèse contrôlée par la lumière.

Dans la méthode par répartition et mélange, la synthèse a lieu sur un support solide constitué de billes de polystyrène. Placées dans un solvant, elles gonflent, de sorte que l'intérieur devient accessible aux réactifs dissous. Chaque bille porte environ 10^{13} amorces qui se combinent avec les réactifs. Par réactions successives, on obtient des oligomères, des molécules constituées d'un enchaînement de plusieurs sous-unités. Dans le cas où les molécules de construction sont des acides aminés, on obtient des oligopeptides.

Quand on dispose de n molécules de construction, et que l'on réalise p étapes de condensation (voir l'encadré de la page ci-contre), on produit n^p molécules, chaque bille portant 10^{13} copies d'un seul type de molécules.

Comment identifie-t-on les billes qui portent des molécules actives ? En fin de réaction, les billes sont réparties dans des « puits » creusés dans une plaque, et une partie des peptides qu'elles portent sont libérés. Ces molécules sont alors solubilisées dans le liquide contenu dans le puits, et un test colorimétrique indique l'affinité d'une des molécules synthétisées pour une protéine cible. Quand un des puits se colore, cela signifie qu'une des billes porte une molécule intéressante. Les billes de ce puits sont réparties une par une sur une nouvelle plaque et le test colorimétrique indique quelle bille porte la molécule active. On la caractérise alors par diverses méthodes physico-chimiques.

La deuxième méthode, la synthèse dirigée par la lumière, se déroule également sur support solide, sur un plan. Les acides aminés greffés sur la sur-