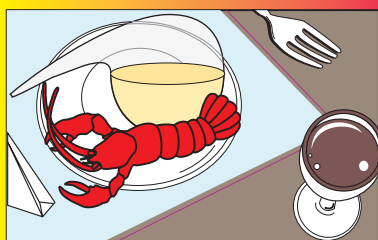


# FRANCE INFO et POUR LA SCIENCE

vous invitent  
à écouter la chronique  
de Marie-Odile Monchicourt :

## Info Sciences

Tous les jours  
sur **France Info**  
à 15 heures 41,  
17 heures 10,  
20 heures 12,  
22 heures 12,  
et 23 heures 42



Les prochains  
résultats présentés  
dans la rubrique  
Science et Gastronomie  
seront annoncés sur  
**France Info**  
le 30 juin 1999.

FRANCE

info

de publier une reproduction des textes de Tannery.

La simple réédition de la traduction de Tannery aurait été déjà appréciable, car elle aurait mis à la disposition d'un large public des textes presque mythiques tant l'ombre de Pierre de Fermat plane sur toute la théorie des nombres. Toutefois Roshdi Rashed et ses collègues ne se sont pas limités à ce simple exercice ; ils ont proposé, en introduction, un bref commentaire, en langage moderne, de chacun des passages (malgré sa brièveté, cette introduction représente un quart de l'ouvrage). Ce commentaire s'adresse au lecteur profane, c'est-à-dire au lecteur qui a quelques connaissances d'arithmétique élémentaire et qui s'intéresse à l'histoire de cette science. De ce point de vue, l'ouvrage est bien dans la tendance actuelle, qui consiste à faciliter l'accès aux diverses disciplines, et, notamment, à l'histoire des mathématiques. Dans cette même veine, un deuxième tome sera consacré à la géométrie de Fermat.

Traduire en français, avec les notations d'aujourd'hui, un texte latin le rend plus accessible, mais pourquoi s'intéresser à un travail mathématique datant de plus de trois siècles et largement dépassé, puisque la plus célèbre des conjectures a été démontrée par Andrew Wiles, il y a quelques années ? L'intérêt essentiel est presque d'ordre pédagogique : la plupart des résultats de Fermat appartiennent maintenant à des théories bien élaborées et, pour aller vite à l'essentiel, les ouvrages modernes ne donnent ces résultats que comme des applications particulières desdites théories. Ils présentent ainsi les mathématiques comme une science achevée, passant sous silence toutes les recherches de cas particuliers qui, mis bout à bout, ont permis l'élaboration des théories complètes. Or il faut se frotter à de nombreux exemples pour découvrir les invariants, les bonnes transformations qui permettent de rassembler en un même ensemble toute une classe de problèmes. L'ouvrage actuel permet à l'enseignant d'illustrer les premiers chapitres de ses cours d'arithmétique, pour leur donner une perspective historique. Il peut aussi être l'occasion, à un niveau plus élémentaire, au lycée, au collège ou dans des clubs mathématiques, d'initier les élèves à l'arithmétique sans entrer dans des considérations théoriques.

Au travers de l'apport de cet ouvrage à l'histoire de l'arithmétique, on découvre les interrogations des mathématiciens de l'époque sur diverses notions. Ainsi les voit-on débattre pour savoir si 1 est ou non un nombre. Ainsi les voit-on s'interroger sur la meilleure façon d'étendre la

notion de partie aliquote, c'est-à-dire de diviseur strict d'un nombre entier, à l'ensemble des nombres fractionnaires. Ainsi les voit-on réfléchir sur la notion de nombres négatifs, qui, apparaissant comme solutions de certains problèmes, sont qualifiés de «fausses» solutions. Tous ces errements, ces hésitations éclairent maints problèmes pédagogiques et relativisent beaucoup les erreurs des élèves ou des étudiants. N'oublions pas que les problèmes qui ont mis des siècles à émerger et à trouver une solution sont des problèmes intrinsèquement difficiles, même s'il existe aujourd'hui des théories qui les résolvent en quelques lignes.

J'espère que ce livre aidera tous ceux qui veulent simplement comprendre le pourquoi de chaque chose, y compris le pourquoi d'apprendre.

Jean LEFORT

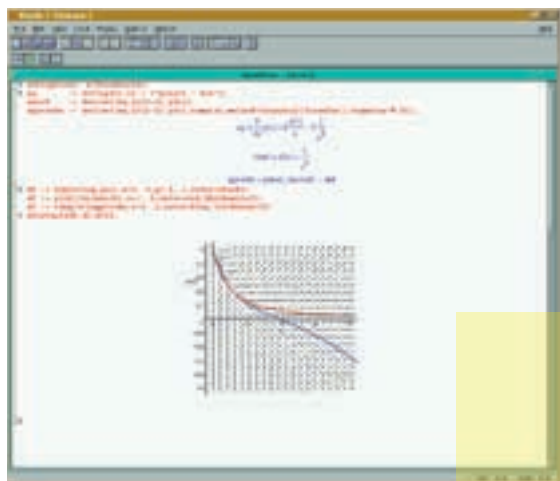
## Informatique

### Maths et Maple

Jean-Michel Ferrard. Éditions Dunod, 1998.

**L**e livre *Maths et Maple* présente un vaste ensemble d'expérimentations mathématiques que l'on peut conduire avec le logiciel *Maple* dans les classes préparatoires aux Grandes Écoles ou dans le premier cycle des universités. Outre les problèmes d'approximation des fonctions et de résolution numérique d'équations différentielles, on y trouvera une présentation des techniques d'intégration approchée et de l'analyse numérique matricielle.

Je reproche cependant à cet ouvrage de trop privilégier l'aspect boîte noire du logiciel, notamment en ce qui concerne les calculs formels effectués. Le professeur de mathématiques que je suis est choqué que l'on calcule la limite d'une forme indéterminée, telle  $(f(a + 2h) - 2f(a + h) + f(a))/h^2$ , quand  $h$  tend vers 0, par l'instruction : *limit(l'expression)*. Une telle méthode risque de laisser croire aux étudiants que l'activité mathématique se résume à appuyer sur «le bon bouton» sans chercher à comprendre quel mécanisme il enclenche pour produire le «résultat». Un bon usage de *Maple* consisterait plutôt à ne faire effectuer par la machine que des calculs que l'utilisateur comprend et pourrait effectuer lui-même ; par exemple, pour la forme indéterminée précédente, je préférerais que l'on fasse calculer un développement



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.

**C**omment concevoir une molécule biologiquement active dont on pourra faire ensuite un médicament ? C'est la question qu'examinent 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,