

Synthèse organique, biochimie et thérapeutique

Une interview sur « France-Culture »

Dans l'esprit de tous, actuellement, Monsieur, les progrès exceptionnels de la médecine contemporaine sont le plus souvent liés à la découverte et à l'élaboration de nouveaux principes thérapeutiques. L'on sait, par exemple, tout ce que le traitement moderne des maladies infectieuses doit à la connaissance soudaine des antibiotiques, tout ce que la thérapeutique d'aujourd'hui doit aussi à la découverte saisissante des cortisones, ces drogues-miracles, comme on les appelait il y a seulement une quinzaine d'années. Ne faut-il pas en déduire que la synthèse chimique a contribué essentiellement à cette progression de nos moyens ?

A mon sens, il n'y a aucun doute sur ce point. Encore que leurs effets soient précieux et parfois irremplaçables, comme c'est le cas pour plusieurs produits de source végétale, la digitaline par exemple, ou d'origine animale, ce qui est encore le cas de nombreuses hormones, l'immense majorité des productions de nouveaux médicaments relève avant tout de la synthèse carbonée. Sans doute fait-on appel de toute évidence, au cours des longues recherches qui s'y attachent, à des disciplines majeures telles que la physiologie et la pharmacodynamie, voire à quelques méthodes physiques, voire à l'usage des radio-éléments, mais encore faut-il que les nouvelles molécules aient été d'abord bâties. Or, seule la synthèse chimique peut le permettre par les ressources infinies dont elle dispose maintenant. Cela même ne m'étonnerait pas d'apprendre qu'il y ait aujourd'hui dans le monde plus de chimistes organiciens attachés à la recherche thérapeutique que se consacrant à d'autres tâches fondamentales. Cette poussée exceptionnelle s'explique, à n'en pas douter, par les résultats déjà obtenus.

Pourriez-vous alors nous dire si la chimie de synthèse ainsi mise en œuvre dans l'élaboration de médicaments originaux diffère de celle que l'on connaissait jusque-là ? Obéit-elle à des règles particulières, a-t-elle exigé par elle-même de nouvelles données scientifiques, de nouveaux développements technologiques ?

Je peux vous répondre, d'une façon générale, par la négative. La synthèse chimique telle que nous la connaissions déjà vers la fin du 19^e siècle et au début du 20^e, forme encore l'armature, la base même des

méthodes utilisées de nos jours. On met à profit les mêmes concepts, les mêmes lois, le même arsenal technique. A une différence, toutefois, c'est que les perfectionnements les plus modernes dus à des disciplines voisines, et au premier chef, à l'analyse physique, sont ici mis en œuvre. A la différence aussi que la « microchimie » a pris nécessairement le pas pour permettre parfois de travailler, non plus sur plusieurs grammes, mais sur quelques milligrammes d'une substance précieuse. A la différence, enfin et surtout, que les considérations stéréochimiques, c'est-à-dire d'agencement spatial des atomes, prennent ici de jour en jour plus d'ampleur. C'est ce que j'ai déjà dit en lançant cette boutade que l'on évaluerait peut-être demain le niveau des futures productions de principes thérapeutiques en tonnes de carbone asymétrique, comme on le fait classiquement aujourd'hui en tonnes d'acide sulfurique pour l'industrie chimique lourde.

Ce que vous appelez boutade est peut-être seulement une anticipation sur ce que nous connaissons demain. Mais pour l'instant estimez-vous que la chimie thérapeutique a seulement des servitudes scientifiques, ou qu'elle est aussi soumise à des impératifs économiques?

Ma réponse sera nuancée. Il faut, en effet, établir ici une distinction entre des médicaments déjà connus et offrant mondialement un marché considérable, de plusieurs centaines de tonnes, comme c'est le cas pour certaines vitamines ou encore pour les cortisones, et des médicaments originaux n'imposant sur l'heure que des productions relativement limitées. Dans le premier cas, entre autres celui des cortisones, la compétition mondiale des prix a entraîné une concurrence sévère entre les technologies mises en œuvre. Et c'est la meilleure de ces technologies qui a finalement gagné, ce qu'on ne saurait évidemment critiquer. D'où l'obligation de disposer d'importantes équipes de chercheurs pour transformer, perfectionner et même bouleverser les techniques d'origine, pour les faire évoluer sans cesse pendant dix ans, pendant vingt peut-être, jusqu'à obtenir des prix de revient jugés imbattables. C'est là une dure tâche, croyez-moi, et qui fait appel aux acquisitions scientifiques les plus récentes, qui représente un apport presque permanent de substance grise, de puissance inventive, de capacité d'adaptation industrielle. La France occupe ici, je tiens à le dire, une position privilégiée, comme c'est d'ailleurs le cas bien souvent lorsqu'il s'agit de productions fortement élaborées.

Je crois vous avoir compris, et nous nous réjouissons d'apprendre — car cela n'est pas tellement connu — que notre industrie thérapeutique nationale est loin d'être ici un simple figurant, qu'elle occupe même une position des plus enviables. Mais venons-en au second cas, celui des médicaments nouvellement découverts.

Ici, les critères de réussite ne sont plus les mêmes, vous le devinez bien. La conception, sur papier, des futures molécules actives exige chez les chercheurs qui s'y consacrent, la plus haute érudition, allant de pair avec une hardiesse certainement méritoire. Et c'est en alliant les deux que l'on est parvenu depuis peu, notamment, à pénétrer dans un domaine thérapeutique tenu jusque-là pour inaccessible. Je veux dire celui des affections mentales, de ce que l'on appelle aujourd'hui la psycho-pharmacologie. N'est-ce pas une chose qui dépasse presque nos espérances que de modestes molécules convenablement édifiées sur des concepts en eux-mêmes aléatoires et représentant presque un pari sur l'impossible se révèlent actives dans nos déficiences

les plus intimes, je veux dire celles qui se traduisent par la dépression, l'anxiété, la peur de vivre, voire la démence. Nous n'en sommes certes qu'au premier âge dans cette lutte contre les déviations mentales. Les plus osés imaginent déjà, cependant, des agencements artificiels qui intéresseraient un jour jusqu'à nos états d'âme. Sans vouloir entrer dans la science-fiction, disons qu'en fait la synthèse chimique autorise ici les plus beaux rêves.

Je crois, en effet, qu'à n'être que des balbutiements, les prémices de cette offensive contre les plus insidieuses des maladies sociales sont dès maintenant chargées de promesses. A votre avis, la synthèse chimique pourra-t-elle encore aller plus loin, jusqu'à remédier à des insuffisances génétiques, jusqu'à toucher au patrimoine héréditaire?

Je ne serais pas loin d'imaginer bientôt des tentatives dans ce sens. La synthèse chimique aborde déjà avec un certain succès l'élaboration des édifices nucléiques fondamentaux.

J'ai tout lieu de croire, cependant, qu'en raison même de la complexité de ces édifices, il s'agit ici, non plus de synthèse intégrale mais plutôt de synthèse partielle, « d'hémisynthèse », comme l'on dit souvent.

Certes, cela est vrai dans de nombreux cas. Après avoir quelque peu dégradé à l'aide d'enzymes spécifiques les arrangements naturels, on les reconstitue ensuite par synthèse. En la circonstance, on va même jusqu'à greffer ici, sur le volumineux tronc naturel de la molécule, diverses ramifications supplémentaires et purement artificielles en vue d'étudier leurs retentissements biologiques. C'est là une voie d'approche pleine d'intérêt, mais qui ne saurait rivaliser cependant avec le modelage moléculaire beaucoup plus profond que sait réaliser la synthèse totale toutes les fois que l'on parvient à la mettre en œuvre. On peut alors entreprendre, au moins théoriquement, des variations presque illimitées sur le tronc même de l'édifice carboné. Car c'est la force essentielle de la synthèse totale, comme le disait Berthelot il y a un siècle, de créer elle-même son objet. N'étant plus soumise au moindre agencement naturel préexistant, désormais affranchie de cet agencement, elle peut librement bâtir à son gré des édifices voisins. Comment ne pas entrevoir ainsi, avec une audace que l'on voudra bien excuser, que les synthétistes futurs pénétreront sans cesse plus profondément dans les ensembles qui gouvernent aussi bien la division cellulaire que la biosynthèse des protéines?

N'estimez-vous pas alors que la synthèse chimique, atteindra désormais ses sommets les plus dangereux?

Oui, je ne suis pas loin de l'imaginer, et cette idée hante précisément de grands esprits contemporains. Jean Rostand a confié son alarme en écrivant ceci : « A la pensée de rendre l'homme plus humain par les moyens de l'inhumaine chimie, nous nous sentons partagés entre l'enthousiasme et la révolte. » Et pourtant, qu'on le veuille ou non, je pense qu'il en sera sans doute, un jour, de la chimie et de la biochimie thérapeutiques comme des sciences nucléaires. Ce sera à l'homme de demain de fixer leurs limites, comme il le croira raisonnable, d'en régenter les applications, d'éviter les outrances à l'égard de ce que nous considérons jusqu'à nouvel ordre comme notre moi intime. On parle beaucoup de pollution à l'heure présente. Je souhaiterais pour ma part que, dès maintenant, on se préoccupe de ne jamais abuser, dans l'ordre cette fois moléculaire,

des étonnantes aptitudes de la synthèse chimique à modifier notre être au plus profond des déterminismes qui, dans l'ensemble, ont assuré à la vie humaine une progression spectaculaire, et cela depuis quelques millénaires.

Je vous sais gré, Monsieur, de cette information qui intéressé, je l'espère, nombre de nos auditeurs. Et aura sans doute l'évolution rapide que vous prévoyez conduira-t-elle France-Culture à de nouvelles enquêtes dans ce domaine. Je vous remercie en tout cas de les avoir d'ores et déjà laissé entrevoir à la faveur de notre entretien. Pour revenir cependant à l'objet de cette émission, qui est la synthèse des médicaments, nous restons un peu sur notre faim, avec l'impression de trop de laconisme, Monsieur, dans ce que vous venez de nous confier. Vous ne nous avez pas entretenu, par exemple, des aspects chimiques de la contraception. Pouvez-vous nous en parler brièvement ?

Bien volontiers. Au vrai, ce que l'on appelle aujourd'hui si couramment la pilule n'est pas un médicament en ce sens qu'elle n'intéresse pas une affection pathologique. Et puis il faudrait en parler au pluriel, car il n'existe pas « une pilule » mais une assez grande variété de molécules complexes capables d'inhiber les mécanismes normaux de la reproduction. Toutes ces molécules sont plus ou moins directement apparentées à un modèle naturel de base qui est l'hormone progestative. Ici encore, cela va de soi, la synthèse chimique est l'artisan majeur dans l'élaboration des structures actives.

N'y a-t-il pas sur ce point quelques caractéristiques particulières du travail de synthèse ? Car, si je ne me trompe, toutes les pilules offrent une structure à plusieurs cycles carbonés, ce qui leur confère une plasticité assez exceptionnelle dans toutes les variations moléculaires possibles. La chimie qui s'y rapporte ne doit pas être celle d'il y a un siècle, n'est-ce pas ?

Cette chimie est en effet beaucoup plus récente. Elle n'a connu pendant longtemps que des synthèses partielles, en raison de la complexité des agencements dans l'espace. Ce n'est qu'il y a dix ans que la synthèse totale a pu faire ici sa première apparition sur un plan pratique, c'est-à-dire à l'échelle industrielle. Il se trouve d'ailleurs qu'elle est née en France et que les seules productions qui s'y rapportent demeurent aujourd'hui encore un domaine privilégié de notre industrie thérapeutique, je dirai l'un de ses plus récents fleurons.

La synthèse totale prend-elle ici des aspects nouveaux ?

Cela ne fait aucun doute. Encore qu'il me soit difficile d'entrer dans trop de détails techniques, je puis vous dire que l'une des servitudes majeures est la succession d'un nombre inusuel de transformations. L'élaboration complète de la structure peut réclamer, en effet, vingt, vingt-cinq et même trente stades successifs, dont l'ensemble nécessite de quatre à six mois de fabrication. Les problèmes de rendement deviennent de ce fait si graves qu'il faut envisager un nouveau schéma directeur dans la progression du travail. Il faut adopter ici des réactions chimiques « convergentes », c'est-à-dire procéder par greffe de tronçons séparés au lieu de transformer linéairement vingt ou trente fois la même molécule, ce qui ferait décroître les rendements en progression géométrique. Ce serait alors un désastre. En bref, la conception de la synthèse impose ici de longs travaux théoriques préalables, tenant compte aussi bien de la « convergence » des réactions mises en œuvre, comme je viens de le dire, que de leurs aspects stéréochimiques. Dans ces conditions il n'est pas trop surprenant que des synthèses de ce genre aient vu le jour voici seulement quelques années.

Croyez-vous qu'il y ait là une voie nouvelle, dont les développements intéresseront bientôt de tous autres domaines que la contraception ?

J'en suis pour ma part bien convaincu. Plus nous pénétrons dans la complexité des édifices naturels, dans celle des protéines notamment, plus les raisonnements du chimiste organicien devront s'apparenter à ceux que je viens d'évoquer. Cela laisse entrevoir dans les années qui viennent des progrès spectaculaires, dont je serais surpris qu'ils restent sans applications médicales. Mais encore faut-il qu'un nombre beaucoup plus élevé de chercheurs se consacrent à ces domaines aussi chargés de promesses. Ce n'est encore pas le cas actuellement, dans notre pays, en particulier, où les jeunes scientifiques connaissent un attrait plus fréquent pour les disciplines physiques ou nucléaires. Sans doute y a-t-il là un manque d'information que l'on peut corriger. En achevant cet entretien, ce sera donc mon souhait très chaleureux que France-Culture puisse éveiller un grand nombre de vocations vers la synthèse chimique appliquée à la biologie.

Propos recueillis par Chemicus