



# La mallette pédagogique de SOLEIL

## Thème : La Santé

« Comment allez-vous ? - Bien, merci, et vous ? »

*Ces salutations réciproques, mille fois répétées, montrent à quel point la santé est au cœur de nos préoccupations.*

Mais qu'est-ce que la santé ? Vaste débat qui peut amener à la définir en négatif comme une absence de maladie (l'essentiel étant de ne pas y penser), ou en positif comme un état de bien-être... ou encore entre les deux, comme « un état de bien-être dont on prend conscience quand on l'a perdu » !

La notion de santé a d'ailleurs elle-même évolué au fil du temps. De nos jours, elle est de plus en plus liée à la qualité de vie. Ainsi, en 1946, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) écrivait, en préambule à sa constitution, que « la santé est un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité ».

Cette mallette pédagogique n'a pas l'objectif de traiter les aspects sociaux-économiques de la santé ou la notion de santé elle-même. Elle se contentera d'évoquer la lutte contre les maladies et son corollaire, le développement des médicaments, qu'il s'agisse de substances actives d'origine naturelle, de molécules entièrement synthétiques ou de biomédicaments. Elle est écrite en 2015, au moment où l'innovation thérapeutique est en plein essor, grâce à des techniques d'observation de plus en plus puissantes, qui permettent aux chercheurs d'accumuler les connaissances sur la biologie du vivant : l'homme, la cellule, et les molécules qui la composent.

D'où viennent les médicaments ? Comment agissent-ils ? Comment sont-ils découverts ? Poser ces questions, c'est aussi, forcément, s'interroger sur le fonctionnement de notre propre organisme : cellules, protéines, bactéries, etc. : de quoi sommes-nous faits ? Mais aussi : de quels outils les chercheurs disposent-ils pour continuer à faire progresser la médecine, cette pratique aussi vieille que l'humanité elle-même... ?

Longtemps l'apanage des « guérisseurs » et autres « apothicaires », celle-ci n'est plus aujourd'hui du ressort du seul « médecin ». C'est également devenu l'affaire de nombreux scientifiques : biologistes, biogénétiens, physiciens, chimistes... dont le pouvoir croissant d'investigation et de compréhension est porteur de grandes espérances.

<b>Introduction</b> .....	1
<b>Médicaments et techniques : histoires croisées</b> .....	2
<b>De quoi l'homme est-il fait ?</b> .....	9
• La cellule	
• Les bactéries	
• Les virus	
• Face aux bactéries et virus, la réponse immunitaire	
<b>D'où viennent les médicaments ?</b> .....	13
• Les molécules d'origine naturelle	
• Les molécules produites par synthèse totale	
• Les molécules biologiques	
• Les vaccins	
• Les anticorps monoclonaux	
• La thérapie cellulaire par les cellules souches	
<b>Protéines humaines et médicaments</b>	22
• Le rôle des protéines	
• Comment les médicaments agissent sur les protéines	
<b>Les outils et techniques d'analyse</b> .....	25
<b>Voir les protéines en 3D</b> .....	27
• La cristallographie aux rayons X	
• La résonance magnétique nucléaire (RMN)	
• La microscopie électronique et la cryo-microscopie électronique	
• La diffusion des rayons X aux petits angles (SAXS)	
<b>Observer les protéines dans leur environnement naturel</b> .....	40
• La spectroscopie infrarouge	
• Le dichroïsme circulaire dans l'UV	
• L'imagerie de fluorescence UV	
<b>Une multitude d'autres techniques</b> .....	45
<b>Le futur a de l'avenir</b> .....	46
<b>Références</b> .....	47

# 1. Médicaments et techniques : histoires croisées

*Soigner un mauvais rhume ou un mal de gorge, guérir une plaie, se remettre d'une entorse... Autant de préoccupations qui étaient sans doute déjà présentes dans l'esprit de nos plus lointains ancêtres.*

Fins connaisseurs des plantes, les chasseurs-cueilleurs de la préhistoire ont été les premiers à exploiter l'extraordinaire potentiel pharmacologique de la nature dans le but de prévenir, guérir ou soulager toutes sortes de maladies et blessures. On sait par exemple que les hommes de Néandertal utilisaient certaines plantes comme la camomille ou la rose trémière dans un but médicinal. Ils ont également été des précurseurs en matière d'interventions chirurgicales, comme en attestent les traces observées sur différents squelettes fossiles - les plus spectaculaires étant les trépanations (opérations qui impliquent de pratiquer un trou dans la boîte crânienne).

*Le site néandertalien de Shanidar, au Nord-Est de l'Irak, fouillé de 1950 à 1961. Parmi les échantillons de sol prélevés autour des corps, on a découvert une quantité élevée de pollen de fleurs : achillée, centaurée, Muscaris, rose trémière... des espèces dont les fleurs sont petites mais de couleurs vives. La plupart présentent des vertus médicinales.*



Les premiers écrits connus relatifs à la médecine remontent aux environs du III<sup>e</sup> millénaire av. J.-C., que ce soit en Chine ou dans le bassin méditerranéen. Des tablettes sumériennes retrouvées en Irak mentionnent, entre autres, l'usage de pavot comme analgésique, de miel pour désinfecter les plaies, ou encore de la digitale. En Chine, la première tentative de codification de l'utilisation traditionnelle des plantes est attribuée à l'empereur Shen Nung (2737 av. J.-C.) : il s'agit du « Shen nung pen Ts'ao king » (Traité des plantes médicinales), qui décrit quelque 365 remèdes ou poisons d'origine végétale, animale ou minérale. Dans l'Egypte pharaonique, la pratique médicale comprenait, outre les incantations et les amulettes, l'emploi de formules thérapeutiques précises, dont certaines nous sont parvenues consignées sur papyrus. Le plus connu, dit papyrus d'Ebers (vers -1550), qui



mesure près de 20 m de long sur 30 cm de large, énumère pas moins de 870 recettes. Il y est par exemple préconisé, pour calmer des états inflammatoires, d'utiliser des décoctions de feuilles de saule - un arbre dans l'écorce duquel on découvrira, bien plus tard, le principe actif de l'aspirine.

*Sur cette stèle sumérienne retrouvée à Nimrud (Irak), un génie porte un bouquet de pavot, reconnaissable à la forme des capsules (Musée du Louvre).*

Toutefois, il était sans doute difficile, pour le médecin égyptien de l'époque, de distinguer, dans une éventuelle guérison de ses patients, ce qui relevait du remède de ce qui relevait des amulettes. Cette confusion entre magie et médecine, entre formule thérapeutique et formule incantatoire, ne commencera à être levée qu'au V<sup>e</sup> siècle av. J.-C., en Grèce. D'après Hippocrate, il n'y a pas de maladie « sacrée » : toutes les maladies ont une cause naturelle, et la médecine doit être fondée uniquement sur l'observation et le raisonnement. En outre, les médecins devraient se soumettre à une déontologie stricte, symbolisée par le célèbre « serment d'Hippocrate ». A sa suite, Galien, autre grand médecin grec (131-201 après J.-C.), est le premier à s'intéresser à la forme même des préparations médicinales, travail à l'origine de la pharmacie dite « galénique », qui consiste à préparer les médicaments de manière à les rendre plus agréables et plus facilement assimilables.

Ainsi s'est forgée sur les rives de la mer Egée une médecine pragmatique, rationnelle, basée sur l'observation. Cependant, cette médecine n'échappait pas non plus à un certain dogmatisme. Par exemple, selon Hippocrate, le corps était parcouru par quatre fluides ou « humeurs » correspondant aux quatre éléments décrits par Aristote (l'air, l'eau, la terre et le feu). Cette théorie, reprise par Galien, contribuera à fortement cadenasser la réflexion médicale dans l'Europe médiévale.

*Plus ancienne représentation connue d'une consultation médicale : médecin pratiquant une saignée sur un patient, v. 480-470 av. J.-C. (Musée du Louvre).*



Grands traducteurs et commentateurs des écrits des penseurs grecs, persans et indous, les savants de la civilisation arabo-



*Médecin préparant un élixir - tiré d'une traduction du « De Materia medica » de Discorde.*

musulmane (dont on situe « l'âge d'or » entre le VIII<sup>e</sup> et le XII<sup>e</sup> siècle) étaient également des expérimentateurs rigoureux, qui introduisirent dans les sciences la méthode expérimentale. Cela les amena à dépasser largement les acquis de leurs illustres prédécesseurs. Dès le IX<sup>e</sup> siècle, Rhazes (865-925) rejetait

ainsi plusieurs théories de Galien non vérifiées par l'expérimentation, comme la fameuse théorie des humeurs. Plus tard, Avicenne (980-1037) prônera une médecine fondée sur les preuves, mettant en place des protocoles expérimentaux et des procédures de test pour établir l'efficacité des médicaments.

Les progrès accomplis dans le domaine médical durant cette époque sont considérables. Les premiers grands hôpitaux publics voient le jour. On comprend la nature contagieuse de certaines maladies, ce qui conduit à prendre des mesures comme l'amélioration de l'hygiène entourant les actes médicaux, la mise en quarantaine des patients contagieux, etc. L'utilisation du coton pour stopper les hémorragies, et du plâtre pour immobiliser les membres endoloris, se répand. Les techniques et les instruments chirurgicaux se perfectionnent, sous l'impulsion de médecins comme Aboulcassis (940-1013), et on pratique avec un certain succès des opérations de plus en plus sophistiquées, comme l'opération de la cataracte par abaissement du cristallin ou le retrait de calculs de la vessie. Dissections et autopsies permettent par ailleurs une meilleure compréhension du fonctionnement du corps humain : ainsi la circulation sanguine est-elle décrite par Ibn al-Nafis (1210-1288) près de quatre siècles avant sa redécouverte par le médecin anglais William Harvey en 1628 [Réf. 1].

Traduits en latin puis dans les langues vernaculaires européennes à partir du XII<sup>e</sup> siècle, les ouvrages des grands médecins du monde arabo-musulman se diffusèrent en Europe où ils eurent une forte influence, en particulier à travers l'enseignement prodigué dans les grandes universités du sud du continent, comme Bologne, Padoue (où étudia William Harvey), ou Montpellier. Cette influence est sensible chez les alchimistes qui, tout au long du Moyen-âge, contribuèrent à la transmission des connaissances concernant l'utilisation des plantes et des minéraux. Parmi eux, Paracelse, médecin et alchimiste suisse (1493-1541), est considéré comme le premier à introduire des produits chimiques de synthèse, et donc de nouvelles molécules n'étant pas directement issues des plantes, dans les traitements médicaux. Il découvre entre autres les propriétés anesthésiques de l'éther éthylique, qu'il appelle « eau blanche », obtenue par combinaison d'acide sulfurique et d'éthanol : « L'eau blanche, note-t-il, fait tomber les poulets dans

un sommeil profond dont ils se réveillent sans en subir aucun dommage. »



*Pour autant, l'alchimie reste une pratique obscure, mystérieuse, qui fait la part belle aux croyances. Par exemple, on choisissait souvent des plantes pour leur apparence, évoquant un organe ou une maladie (ainsi la pulmonaire officinale, utilisée pour le traitement des affections respiratoires à cause de la ressemblance de ses feuilles avec des alvéoles pulmonaires) : c'est la « théorie des signatures », selon laquelle « les semblables soignent les semblables », et qui postule l'existence d'analogies mystiques unissant les hommes aux plantes et aux métaux.*

A partir du XV<sup>e</sup> siècle, un grand processus de rationalisation des connaissances médicales a lieu en Europe. Les premiers grands livres de pharmacopée sont publiés, tels le Codex Medicamentarius (fin XVI<sup>e</sup> siècle), dont la rédaction dura plus de quarante ans. On attache une importance croissante aux « bonnes pratiques de laboratoires », qui permettent d'obtenir des préparations reproductibles, ainsi qu'à la tenue de carnets de notes, conservés et archivés. Peu à peu, sous l'impulsion notamment de Nicolas Lémery (1645-1715) et Antoine-Laurent Lavoisier (1743-1794), la chimie s'extirpe de l'alchimie.



Grâce à l'alambic, qui permet la séparation de différents éléments par distillation, les médecins disposent d'une panoplie inédite de produits chimiques (acides, bases, alcools, solvants, huiles essentielles, essences) qu'ils peuvent utiliser directement ou en mettant au point de nouveaux composés thérapeutiques comme des sédatifs, vomitifs, etc. (Illustration tirée d'un traité d'alchimie anonyme, Moyen-Orient, XVIII<sup>e</sup>. British Library de Londres).



Au Moyen-âge, les plantes médicinales étaient appelées les « simples ». Tous les couvents et monastères avaient leur « jardin de simples », et souvent une officine attenante où s'affairait un apothicaire. Les plantes étaient cultivées pour leurs nombreuses propriétés : antibactériennes (arnica, armoise chinoise), anti-inflammatoires (lierre, primevère, petit houx), antiseptiques (huiles essentielles de thym, lavande), cardio-vasculaires (belladone, pavot, colchique), antalgiques (fraisier, noisetier, salicaire), etc. Hildegard De Bingen, une religieuse allemande du XII<sup>e</sup> siècle (ici représentée recevant une vision), étudia plus de 500 plantes médicinales, dont de nombreuses espèces fraîchement rapportées des croisades. Source : [Réf. 2]

Grâce aux progrès des connaissances et des techniques, on parvient peu à peu à isoler, parmi les milliers de substances qui composent les plantes, celles qui sont réellement responsables de leurs effets thérapeutiques, les « principes actifs » : la morphine est isolée à partir de l'opium en 1803, puis la quinine en 1820 (à partir de l'écorce de quinquina), l'acide salicylique, qui donnera l'aspirine, en 1829 (à partir de l'écorce de saule), la cocaïne en 1860, etc. On est ainsi capable de concevoir des médicaments sans se soucier de la saison ni du cycle de développement des végétaux concernés.

*Publicité pour les Usines du Rhône, futur Rhône-Poulenc, 1923*





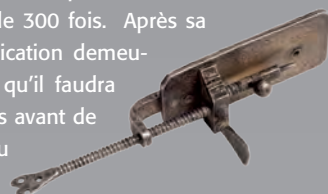


En 1785, Claude Berthollet (1748-1822), tentant d'obtenir un produit susceptible de blanchir le linge, fait une découverte capitale : l'eau de Javel. Progressivement introduite dans les hôpitaux, elle contribuera à sauver un grand nombre de vies du fait de son pouvoir désinfectant.

L'eau de Javel doit son nom au village de Javel, aujourd'hui devenu un quartier du 15<sup>e</sup> arrondissement de Paris, où fut implantée la première usine de production. (Photo : une ancienne publicité pour de l'eau de javel « Jav » à la station Saint Martin - <http://www.boreally.org>)



Antoni Van Leeuwenhoek est ici représenté observant à travers son microscope (sur une peinture de Robert Thom, 1950). Certains de ses instruments lui permettaient d'obtenir un grossissement de près de 300 fois. Après sa mort, ses procédés de fabrication demeureront un mystère, si bien qu'il faudra attendre plusieurs décennies avant de pouvoir disposer à nouveau d'appareils aussi puissants.



Au cours de recherches sur le choléra des poules, Pasteur et son équipe constatent que le fait d'inoculer aux volatiles une forme atténuée (vivante mais non virulente) du virus les immunise. En 1885, les premiers vaccins contre la rage étaient testés sur l'homme.



S'ensuivront d'importants succès dans la lutte contre la diphtérie, le tétanos, la variole, les hépatites A et B, la grippe, etc.

Couverture de « La république illustrée » du 1<sup>er</sup> juin 1885, représentant la vaccination contre la rage du berger Jupille, mordu par un chien.

Vers la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, les chimistes se mettent à synthétiser des molécules chimiques entièrement nouvelles. Cela donnera lieu à l'apparition des premiers colorants synthétiques, mais aussi des premières chimiothérapies. Ainsi, en 1908, Paul Ehrlich (1854-1915), après avoir synthétisé et expérimenté plusieurs centaines de dérivés de l'arsenic, obtient un produit qui se révèle d'une grande efficacité dans le traitement de la syphilis, le Salvarsan.

L'histoire des colorants synthétiques et des premiers médicaments de synthèse est intimement liée. En 1853, c'est en cherchant à obtenir une forme synthétique de la quinine



que William Perkin avait inventé le premier colorant synthétique : la mauvéine. Environ 80 ans plus tard, constatant les effets antibactériens d'un colorant rouge utilisé pour les tapis, le sulfamidochrysoïdine, Gerhardt Doagk (1895-1964) découvre le premier antibactérien, le Protonsil, premier médicament de la

famille des sulfamides, dont l'utilisation fut largement répandue pour traiter les infections bactériennes jusqu'à l'avènement des antibiotiques d'origine naturelle.

La chimie n'est pas le seul domaine dont le développement fut déterminant pour l'avènement de la médecine telle que nous la connaissons aujourd'hui. La contribution des sciences physiques, elle, est symbolisée par un outil qui ne cessa de se perfectionner depuis son apparition au début du XVII<sup>e</sup> siècle : le microscope. En 1665, grâce à un assemblage de lentilles convergentes qui permet d'obtenir un grossissement de 30 fois, Robert Hooke (1635-1703), observant un morceau d'écorce de liège, y constate la présence de petites alvéoles, qu'il nomme « cellules » (du latin cellula, qui signifie « chambre »). Son contemporain, Antoni Van Leeuwenhoek (1632-1723), qui étudie toutes sortes d'échantillons (goutte de sang, de vinaigre, d'eau croupie, débris de peau, d'os, d'organes, tartre dentaire, poil de hérisson, etc.), fait la description de différents micro-organismes, comme les spermatozoïdes, les globules rouges ou les bactéries (qu'il appelait « animalcules »).

Ce sont les premiers pas vers l'avènement de la microbiologie.

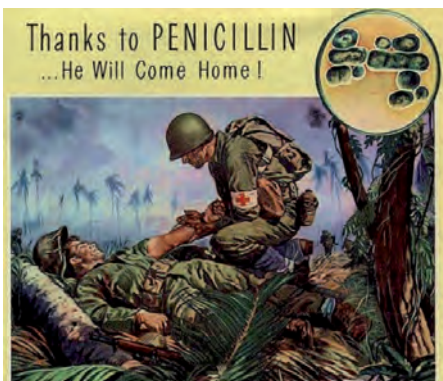
Au XIX<sup>e</sup> siècle, le pouvoir grossissant et la résolution des microscopes s'améliorent, permettant toute une série de découvertes : le noyau des cellules (1831), les enzymes (1833), les protéines (1835) - voir le tableau des découvertes pages 7 et 8. Peu à peu, l'observation directe des micro-organismes va mettre en évidence le rôle de ceux-ci dans la transmission des maladies, battant définitivement en brèche l'hypothèse de la « génération spontanée ». Selon Louis Pasteur (1822-1895), en France, et Robert Koch (1843-1910), en Allemagne, chaque maladie infectieuse est liée à un micro-organisme spécifique. Les travaux de ces deux chercheurs vont permettre l'identification de nombreux agents pathogènes, virus ou bactéries, responsables de maladies comme la rage, la peste, le choléra, la typhoïde, la lèpre, la méningite, etc.

Les grandes avancées scientifiques sont souvent le fruit d'une organisation rigoureuse et d'un travail méthodique. Cependant, il n'est pas exclu que le hasard, voire la négligence, puissent parfois jouer eux aussi un certain rôle... L'histoire de la découverte de la pénicilline et de son efficacité dans la lutte contre les maladies bactériennes par Alexander Fleming (1881-1955), dans son laboratoire de Londres, en est une bonne illustration (bien qu'elle ait pu donner lieu par la suite à des récits légèrement « romancés »).

Lorsqu'il rentre de vacances, à la fin de l'été 1928, Fleming, chercheur réputé pour ses travaux dans le domaine des agents antibactériens, constate que certaines boîtes de culture qu'il a laissées en partant présentent des traces d'une moisissure blanchâtre. Un certain désordre régnait-il dans son laboratoire ? Avait-il mal fermé, ou mal nettoyé ses boîtes de Petri ? Toujours est-il que celles-ci, qui contenaient des cultures d'un type très résistant et virulent de bactéries, les staphylocoques, ont été contaminés par des souches d'un champignon, le *Penicillium notatum*, provenant d'un bureau voisin. Or Fleming constate que, au contact de la moisissure, les staphylocoques ont été détruits. Il renouvelle l'expérience en testant des extraits du *Penicillium notatum* sur d'autres cultures de bactéries, comme celles responsables de la méningite ou de la diphtérie. C'est un succès. Il imagine que cet effet est dû à un principe actif secrété par le champignon : la « pénicilline ».

Cependant, Fleming ne parviendra pas à extraire la pénicilline de manière satisfaisante. Ce n'est qu'en 1940 que deux chercheurs de l'université d'Oxford, Howard Walter Florey et Ernst Boris Chain, parviendront à en isoler et à en purifier 100 milligrammes. Et il faudra finalement attendre l'entrée des Etats-Unis dans la seconde guerre mondiale, et la mobilisation, sous l'égide de l'armée américaine, de centaines de scientifiques de haut rang (dans un effort comparable à celui ayant abouti à la réalisation de la première bombe atomique) pour résoudre les problèmes posés par la production industrielle de pénicilline (fermentation, extraction, purification, etc.).

Avec l'arrivée des antibiotiques, on assiste à l'un des progrès thérapeutiques les plus importants du XX<sup>e</sup> siècle : ils auraient été, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), à l'origine d'un gain de plus de dix ans d'espérance de vie dans les pays industrialisés.



« Merci à la pénicilline... Il va revenir à la maison ! », proclame cette publicité pour les laboratoires Shenley (1944).

Mais l'efficacité incontestable des antibiotiques a son revers : leur utilisation massive, et même abusive, en santé humaine et animale (plus de la moitié des antibiotiques produits actuellement sont

destinés à un usage vétérinaire), a généré en retour l'apparition de mécanismes de défense chez les bactéries, à tel point que l'on constate aujourd'hui une baisse inquiétante du pouvoir thérapeutique de certains traitements.

Source : [Réf. 3]

Dans la seconde moitié du XX<sup>e</sup> siècle, la médecine va connaître à nouveau d'importants bouleversements. Grâce aux progrès accomplis dans les sciences physiques au cours des années 1930 et 1940, chimistes et biologistes vont désormais pouvoir disposer de toute une panoplie de nouveaux outils pour étudier « l'infiniment petit » : diffraction des rayons X sur micro-cristaux, résonance magnétique nucléaire, spectrométrie de masse, techniques de spectroscopie utilisant le rayonnement synchrotron, etc.

Ces différentes innovations ont rendu possible une accélération considérable de la connaissance du vivant à l'échelle moléculaire, permettant de mieux comprendre les maladies et les mécanismes biologiques qu'elles mettent en jeu, et ainsi d'imaginer de nouveaux moyens pour les combattre.

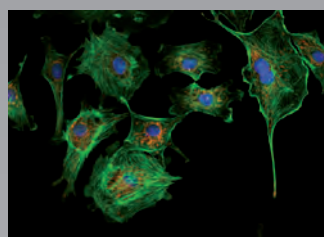
La structure en double hélice de l'ADN est établie en 1953 grâce aux clichés de diffraction de Rosalind Franklin. Suivront la découverte de l'ARN (1960), les premières manipulations génétiques in vitro (années 1970), puis les progrès accomplis dans le séquençage du génome (de l'homme, mais aussi des bactéries, etc.), avec l'espoir de pouvoir mettre au point des thérapies géniques.



Réplique du premier microscope électronique.

Conçu pour la première fois en 1933 par Max Knoll et Ernst Ruska, le microscope électronique permettra bientôt d'atteindre des grossissements de près de 30 000 fois, un chiffre qui sera encore augmenté dans les années 1980 avec l'apparition de la cryo-microscopie électronique.

Le microscope optique n'est pas en reste, puisqu'il poursuit son perfectionnement avec la mise au point du microscope confocal en 1968, l'utilisation de techniques de fluorescence et le franchissement très récent de la limite de diffraction (le prix Nobel de chimie 2014 a été décerné à Eric Betzig, Stefan Hell, William Moerner pour leurs découvertes dans



le domaine de la microscopie de fluorescence à haute résolution).

Etude de la migration de cellules cancéreuses sous microscopie confocale (IRT Nantes 2006)



Dans les années 1950, les recherches de Leroy Stevens et Barry Pierce sur les cellules souches embryonnaires (des cellules encore indifférenciées pouvant engendrer tous les types de cellules présents dans le corps) aboutissent à la première greffe de moelle osseuse (1958). C'est le début des travaux sur les thérapies dites « cellulaires ».

A ce jour, ces avancées n'ont pas encore tenu toutes leurs promesses en termes d'applications thérapeutiques, et elles restent largement confinées dans les



laboratoires de recherche. Il faut cependant avoir à l'esprit que le processus qui, partant des découvertes de la recherche fondamentale et des progrès dans la compréhension des maladies, mène à la conception et à la validation de nouvelles thérapies, est particulièrement long - entre 10 et 15 ans séparent généralement la découverte d'une nouvelle molécule de sa commercialisation sous forme de médicament.

2001 : séquençage complet du génome humain



### ► AVICENNE

Ibn Sina, dit Avicenne (980-1037), né près de Boukhara dans l'actuel Ouzbékistan, est particulièrement connu pour son encyclopédie médicale, le « Canon de la médecine », dans lequel il recense de manière méthodique et remarquablement bien structurée les savoirs médicaux de son époque. Il y décrit avec précision un grand nombre de maladies et énumère plus de 600 formules thérapeutiques (pommades, onguents, suppositoires, cataplasmes, sirops, etc.). Traduit en latin entre 1150 et 1187 par Gérard de Crémone, le Canon fut longtemps considéré comme un ouvrage de référence en Europe, au moins jusqu'au début du XVII<sup>e</sup> siècle.

Avicenne jeta entre autres les bases d'une approche expérimentale de la pharmacologie, établissant des règles devant constituer « un guide pratique d'expérimentation » pour les médecins, dans le but de « découvrir et prouver l'efficacité de nouveaux médicaments ». Passionné par l'étude de la tension artérielle, il affina également la théorie de l'impulsion de Galien, préconisant la prise du pouls au poignet lors des osculations (Galien, qui pensait que le sang se formait dans le cœur et le foie avant de s'évanouir aux extrémités du corps, indiquait quant à lui pas moins de 40 endroits différents pour mesurer le pouls !)

### ► PASTEUR

Louis Pasteur (1822-1895) est né à Dole (Jura). Chimiste et physicien de formation, pionnier de la microbiologie, il est aujourd'hui mondialement connu comme l'homme qui a mis au point le premier vaccin contre la rage. Dès la fin des années 1850, ses études sur la fermentation lui permettent de démontrer l'incongruité de la théorie de la « génération spontanée » des maladies, qui remonte à Aristote. C'est le triomphe de la « théorie microbienne ». Parallèlement, grâce à ces études, il met en évidence le phénomène de la dissymétrie moléculaire (ou chiralité).



En 1863, Napoléon III fait appel à lui pour combattre les maux qui touchent les vins français, lesquels se conservent mal. Pasteur, convaincu du rôle joué par les micro-organismes dans le processus d'altération, propose de chauffer le vin à une température de 57 °C, dans le but de tuer les germes, sans nuire à sa qualité : c'est la « pasteurisation ».

Pasteur débute ses recherches sur la vaccination dans les années 1870. S'inspirant des travaux de l'anglais Edward Jenner (1749-1823), premier médecin à avoir introduit et étudié le vaccin contre la variole, Pasteur parvient à mettre au point différents vaccins à usage vétérinaire (choléra des poules, maladie du charbon, rouget du porc), avant de s'attaquer au virus de la rage. L'Institut Pasteur est créé en 1888 pour lui permettre d'étendre la vaccination contre la rage et de développer l'étude des maladies infectieuses. Aujourd'hui, l'Institut Pasteur est considéré comme l'un des berceaux de la microbiologie, de l'immunologie et de la biologie moléculaire.



### ► JACOB

François Jacob (1920-2013), né à Nancy, est l'un des pionniers du génie génétique. A vingt ans, il veut devenir chirurgien mais la deuxième guerre mondiale en décide autrement. Grièvement blessé en août 1944 lors d'une attaque aérienne, il perd partiellement l'usage d'un bras. En 1947, il opte pour la biologie. Il est jeune chercheur à l'Institut Pasteur, sous la direction d'André Lwoff, quand, en 1953, Rosalind Franklin, Francis Crick, James Watson et Maurice Wilkins établissent la structure en double hélice de l'ADN. Cette découverte révolutionnaire marque la naissance de la biologie moléculaire. François Jacob travaille alors au « grenier », laboratoire situé au dernier étage du bâtiment de chimie biologique. L'excellente ambiance qui y règne est propice aux sauts d'imagination (qui chassent les idées dominantes), d'autant qu'il travaille avec un partenaire d'esprit brillant, Jacques Monod.

*Les apports de Jacques Monod (1910-1976) à la biologie moléculaire sont également considérables. Son livre « Le Hasard et la Nécessité » fait date au moment de sa parution en 1970, car il traite à la fois de sciences (les avancées de la génétique et de la biologie moléculaire) et de philosophie (l'homme dans l'univers, son évolution qui tient davantage du hasard que d'un projet préétabli).*

A la fin des années 1950, François Jacob et Jacques Monod cherchent à expliquer la synthèse des protéines chez la bactérie *Escherichia coli*. D'un côté les gènes, séquences d'ADN, de l'autre les ribosomes qui fabriquent les protéines. Et entre les deux ? Après des journées, des soirées, des week-ends passés au laboratoire, le mystère n'est toujours pas élucidé. Pour lui changer les idées, l'épouse de François Jacob lui suggère d'aller voir un film. C'est en sortant du cinéma que lui vient l'intuition : il y a un messager envoyé par les gènes vers les ribosomes, et ce messager, c'est un ARN, l'ARN messager. En 1965, François Jacob, Jacques Monod, et André Lwoff reçoivent le prix Nobel de médecine pour leurs recherches sur le rôle de l'ARN messager comme transmetteur de l'information.