Philosophia Scientiæ

Travaux d'histoire et de philosophie des sciences

12-2 | 2008

Normes et santé

Racines scientifiques de la conception dite rationnelle de médicaments sur ordinateur : pour une histoire de la modélisation (bio)moléculaire

Frédéric Wieber

Édition électronique

URL : <http://journals.openedition.org/philosophiascientiae/109>

DOI : 10.4000/philosophiascientiae.109

ISSN : 1775-4283

Éditeur

Éditions Kimé

Édition imprimée

Date de publication : 1 août 2008

Pagination : 93-109

ISBN : 978-2-84174-472-5

ISSN : 1281-2463

Référence électronique

Frédéric Wieber, « Racines scientifiques de la conception dite rationnelle de médicaments sur ordinateur : pour une histoire de la modélisation (bio)moléculaire », *Philosophia Scientiæ* [En ligne], 12-2 | 2008, mis en ligne le 01 octobre 2011, consulté le 15 janvier 2021. URL : <http://journals.openedition.org/philosophiascientiae/109> ; DOI : <https://doi.org/10.4000/philosophiascientiae.109>

Tous droits réservés

Racines scientifiques de la conception dite rationnelle de médicaments sur ordinateur : pour une histoire de la modélisation (bio)moléculaire

Frédéric Wieber

LHSP - Archives H. Poincaré, Université Nancy 2, UMR
7117 du CNRS

Résumé : L'utilisation de méthodes informatiques dans la conception pré-clinique de molécules thérapeutiques s'est développée à partir de 1970 dans le cadre d'une stratégie dite de « rational drug design ». Une analyse de cette approche est d'abord développée. Deux contextualisations de ces pratiques sont ensuite proposées. Certains résultats de l'historiographie des médicaments permettent, premièrement, de préciser la doctrine particulière du médicament à laquelle cette stratégie se rattache. Deuxièmement, puisque la rationalité déclarée de cette dernière s'appuie sur des outils scientifiques développés en (bio)chimie, une analyse de leur statut épistémologique est conduite en étudiant leur émergence. Ceci permet de comprendre les spécificités que la rationalité véhiculée par ces outils computationnels comporte (représentation de la matière particulière dont la validité est uniquement pragmatique, emploi d'un grand nombre de données empiriques, réalisation d'estimations et approximations, diffusion de ces dernières sous forme de programmes informatiques). Nous soulignons l'importance de l'ordinateur dans la standardisation de ces méthodes.

Abstract: Computational methods have been used in the pre-clinical design of therapeutic molecules since the 1970's as part of a strategy known as "rational drug design". An analysis of this approach is developed. Two contextualisations of these practices are then offered. First, some results of the historiography of medicine help to clarify the particular doctrine of drug to which this strategy is linked. Secondly, since the declared-rationality of this approach is based on scientific tools developed in (bio)chemistry, an analysis of their epistemological status is led by studying their emergence. This helps to understand the specific features that the rationality conveyed by these computational tools entails (a special representation of matter whose validity is only pragmatic, use of a large number of empirical data, use of different types of approximations and estimations spread within computer programs). We stress the importance of computers in the standardization of these methods.

Ce texte s'attache principalement à analyser l'émergence d'outils théoriques en (bio)chimie, aujourd'hui utilisés dans nombre de départements de recherches pharmacologiques. Nous préciserons à quelle conception du médicament leur emploi en pharmacologie peut être attaché, et esquisserons un dialogue entre leur histoire [Wieber 2005] et celle des modes d'innovation pharmacologique.

La diversité des natures et des modes de conception, préparation, prescription et utilisation des médicaments peut être analysée dans le cadre d'une histoire plurielle des agents thérapeutiques [Bonah & Rasmussen 2005]. Les pratiques scientifiques étudiées ici se limitent, au sein de cette histoire, à l'introduction de *méthodes informatiques dans la conception chimique* de drogues à effets *potentiellement* thérapeutiques (fin des années 1960, [Bertrand & Hoffmann 2002, 42]). Elles concernent *une* sphère particulière du médicament, en amont du processus de développement (conception pré-clinique), inscrite dans une doctrine moléculaire du médicament, et s'appuyant sur un outil technologique, l'ordinateur.

Cette évolution s'inscrit dans une stratégie dite du « rational drug design » (RDD). Elle correspond à une volonté de rationalisation accrue de la conception de médicaments et semble poursuivre trois buts : (a) optimisation de l'innovation pharmaceutique, dans un contexte concurrentiel où les firmes se doivent d'innover [Pignarre 2003]¹, (b) utilisation, à cette fin, de certains outils scientifiques dans la conception de nouvelles molécules, (c) enrôlement dans cette activité industrielle, à des fins de communication, de l'aura de rationalité des sciences. L'outil ordinateur fonctionne dans ce cadre aux trois niveaux. Nous nous intéresserons principalement au second de ces usages, correspondant à ce que les partisans de cette approche appellent « conception rationnelle de médicaments » : une conception « raisonnée » procédant non par essais et erreurs mais par *construction* de molécules conçues pour agir spécifiquement au niveau de « cibles » moléculaires identifiées.

1. L'industrie pharmaceutique se doit d'innover afin de pouvoir réaliser des profits importants, qui proviennent de la vente au prix fort des nouveaux médicaments conçus et produits. Les brevets déposés pour chacun d'entre eux assurent à la firme ayant réalisé l'innovation une position de monopole temporaire, avant que les nouveaux médicaments ne tombent dans le domaine public et puissent alors être produits par d'autres entreprises (médicaments génériques). Toutefois, comme nous le préciserons ci-après, la conception de nouveaux médicaments est loin d'être aisée et nécessite un investissement financier important, d'où le besoin, pour l'industrie pharmaceutique, de minimiser, dans ce modèle économique, les coûts de « l'invention », tout comme ceux de la production et de la distribution. Cette minimisation est notamment recherchée via une volonté de rationalisation de la conception des nouveaux médicaments. Cette logique économique agit enfin sur la définition des normes de soin attachées aux médicaments.

Pour caractériser cette approche et son informatisation, nous en préciserons d'abord les méthodes et buts, à partir de textes contemporains écrits par des acteurs de ce champ. Des éléments de mise en contexte seront ensuite développés, sur deux plans. Afin de mieux délimiter et de mettre en perspective les pratiques que ce RDD recouvre, un travail d'historicisation sera mené à partir de sources secondaires. Puisque la rationalité déclarée de cette « conception rationnelle » s'appuie sur des outils scientifiques, nous nous interrogerons, enfin, sur l'émergence de certains d'entre eux. Nous serons amenés à ouvrir ces outils partiellement fermés afin de comprendre leur statut épistémologique et les spécificités que la rationalité qu'ils véhiculent comporte. Ils ont été rendus particulièrement effectifs et ont évolué avec la systématisation de leur implémentation sur ordinateur. Cette évolution permet d'appréhender les modes de diffusion de ces *outils* vers la pharmacologie et leur intégration au RDD.

Le statut de ces outils plaide pour une épistémologie ouverte, reconnaissant la fécondité de représentations théoriques multiples d'un même objet, et souligne le caractère friable, parce qu'issu de choix locaux ayant été diffusés, de la rationalité de ces méthodes. L'emploi de tels outils scientifiques à des fins de conception technologique de médicaments ne devrait ainsi pas conduire, via une rhétorique de rationalité *normative*, à une approche monolithique de l'innovation pharmacologique mais s'ouvrir à d'autres conceptions du médicament.

1 RDD et informatique : présentation succincte centrée sur des propos d'acteurs

Les deux textes que nous avons choisis pour présenter l'emploi de méthodes informatiques dans le RDD font le constat de la complexité de l'innovation pharmaceutique [Bertrand & Hoffmann 2002], [Barbosa & Revah 2004]. Pour comprendre cette complexité, précisons les étapes « classiques » de recherche et développement (R&D) d'un médicament. Ce processus débute par la recherche d'une cible biologique. Le but est d'identifier les processus biologiques impliqués dans une pathologie, processus que l'on souhaitera moduler en inhibant ou activant une ou plusieurs entités biochimiques (cibles pharmacologiques). Après la caractérisation structurale d'une cible, la seconde étape consistera à trouver une molécule capable d'interagir avec elle. On cherche ici à ce que cette molécule (*ligand*) interagisse avec la cible de façon *spécifique* et avec

une grande *affinité*. Cette recherche est réalisée par des méthodes de criblage (« screening ») : des tests *in vitro* (automatisés) sont réalisés sur la cible choisie avec des centaines de milliers de molécules (chimiothèques). Certaines de ces molécules sont ainsi sélectionnées. Elles sont enfin modifiées chimiquement en fonction de leur sélectivité et affinité, mais aussi de leur toxicité, de leur profil pharmacocinétique et de leur efficacité thérapeutique. Des tests sur modèles animaux sont ici effectués. Après cette troisième étape, trois phases d'essais cliniques successives chez l'homme sont réalisées pour les molécules retenues [Barbosa & Revah 2004]. Ce processus n'aboutit toutefois que rarement au développement d'un nouveau médicament : « Le fort taux d'échec de la recherche pharmaceutique est intimement lié à son caractère empirique et séquentiel » [Barbosa & Revah 2004, 18]². Notons entre autres que les méthodes de criblage fonctionnent par essais et erreurs, que le choix des modèles d'animaux utilisés est souvent problématique ainsi que le passage de ces modèles aux tests cliniques humains, notamment du fait de la complexité des facteurs efficacité thérapeutique, toxicité et pharmacocinétique³. C'est bien entendu au caractère « empirique » de cette recherche que la rhétorique de la rationalité va s'appliquer : « Dans ce contexte, où science et finance sont étroitement liées [...] les compagnies pharmaceutiques ont dû repenser, optimiser, rationaliser leurs méthodes R&D pré-clinique. L'introduction de méthodes informatiques et infographiques à la fin des années soixante a constitué une avancée significative dans le processus de rationalisation du drug design » [Bertrand & Hoffmann 2002, 42]. Les notions de rationalisation mais aussi d'*optimisation* sont clairement mises en avant dans ces propos d'acteurs⁴.

Différents outils théoriques informatisés sont aujourd'hui employés aux différentes étapes de la recherche pré-clinique. Pour déterminer et caractériser une cible éventuelle, deux types de méthodes bioinformatiques sont couramment utilisées : des méthodes de comparaisons de séquences d'ADN ou de protéines et des méthodes expérimentales (rayons X, RMN) permettant de construire un modèle de structure tridimensionnelle de la cible [Bertrand & Hoffmann 2002, 43–44].

2. L'adjectif « séquentiel » devrait être discuté pour lier cette description du processus R&D avec son organisation institutionnelle (management de la recherche), voir [Lesch 1993].

3. Soulignons le saut conceptuel existant entre les explications moléculaires et cellulaires et ces manifestations ayant cours à un autre niveau de complexité.

4. H. O. Bertrand et R. D. Hoffmann travaillaient alors pour la société ACCELRYs et F. Barbosa et F. Revah pour la société Cerep, prestataires de services scientifiques et technologiques notamment pour l'industrie pharmaceutique. Voir <<http://www.accelrys.com>> et <<http://www.cerep.fr>> (consultés le 18/01/08).

Au niveau de l'identification d'un ligand, des méthodes informatiques sont employées afin de s'affranchir *partiellement* des méthodes de criblage. Ainsi, l'approche dite de « structure-based drug design » se propose de concevoir des ligands spécifiques et affins en utilisant les connaissances structurales de la cible : ligand et cible sont modélisés sur ordinateur dans le but d'ajuster, par des modifications chimiques virtuelles du ligand, les interactions entre ces deux entités. Cette *construction* virtuelle de la molécule drogue, selon un « jeu de lego » sur ordinateur, s'éloigne du caractère aléatoire des méthodes de criblage. Le « docking » (amarage) est toutefois également employé dans des pratiques plus récentes de criblage virtuel. Le développement de celles-ci est lié à l'avènement de la chimie combinatoire virtuelle. Ici, des ligands virtuels sont construits de façon soit aléatoire, soit systématique, conduisant à la création de chimiothèques virtuelles. Ceci marque un retour au caractère aléatoire des méthodes de criblage classiques, la systématique de construction introduite par l'ordinateur étant censée *compléter* la démarche empirique. Ces nombreux ligands virtuels sont ensuite soumis à un criblage sur ordinateur, soit en utilisant une procédure de « docking », soit en sélectionnant dans la chimiothèque un profil de propriétés physico-chimiques correspondant à celui d'une famille de molécules ayant montré expérimentalement une certaine activité [Bertrand & Hoffmann 2002, 44–45].

Enfin, certaines méthodes de calcul, aujourd'hui informatisées, accompagnent la troisième étape évoquée de la conception d'un médicament : les molécules sélectionnées lors de criblages sont modifiées en utilisant des méthodes dites QSAR (« Quantitative Structure-Activity Relationship »), basées sur un principe de corrélation statistique. « Elles ont pour but de corréler des propriétés mesurées expérimentalement (affinité, solubilité, toxicité) à des descripteurs moléculaires calculés *in silico* » [Bertrand & Hoffmann 2002, 45]. A partir de ces propriétés obtenues expérimentalement, ces modèles doivent alors prédire quelles modifications de structure des ligands réaliser pour obtenir une activité pharmacologique donnée.

La structure causale complexe permettant de comprendre comment l'interaction moléculaire spécifique cible-ligand conduit à des effets biologiques au niveau cellulaire, organique ou organismique est, avec ces méthodes, gommée par la corrélation statistique. La rationalité de celles-ci est donc différente de celle d'une procédure comme le « docking » où les critères de choix d'un ligand repose sur un *mécanisme* d'interaction moléculaire⁵. On perd toutefois de vue, avec ce seul mécanisme,

5. Dans un cas, on avance une explication phénoménologique de l'action d'une drogue alors que dans l'autre on *vis*e une explication mécanistique.

les propriétés pharmacologiques plus globales. Aussi ces deux types de stratégies peuvent-elles être utilisées de concert.

Les méthodes informatiques développées pour accompagner les différentes étapes de la conception pré-clinique d'un médicament sont toutes liées à des banques de données. Nous nous concentrerons, ci-après, sur le développement historique de certains outils de modélisation des molécules organiques et protéiques, outils au cœur de la procédure de « docking ». Nous verrons dans ce cadre en quoi la notion de base de données est capitale pour cerner leur nature épistémologique. On peut toutefois dès à présent pressentir que l'ensemble de ces méthodes informatiques propose une production de données « théoriques » via une gestion, une sélection, une optimisation de diverses données en particulier empiriques. C'est à un tel projet que l'on peut rattacher la « rationalisation » de la conception de médicaments espérée. Sur cette rationalisation, ces différentes méthodes ne proposent toutefois pas une même évolution. Si le « structure-based drug design » s'éloigne d'une conception par essais et erreurs, la chimie combinatoire utilise les ordinateurs pour mimer les méthodes de criblage classiques, alors que les méthodes QSAR ne se placent pas au même niveau de description et d'explication que les méthodes purement structurales et mécanistiques. Notons d'ailleurs que les méthodes de criblage classiques constituent déjà un encadrement qui se veut « rationnel », parce que systématique, de la conception de médicaments par essais et erreurs. On constate donc un certain flou dans cette notion de rationalisation, marque très probable des limites de celle-ci et de son caractère de slogan, dans un champ de recherche où des phénomènes complexes (les réponses des organismes à l'action d'un médicament moléculaire) sont abordés. On touche ici à la dimension de communication et de légitimation de certaines pratiques qu'est censée apporter cette rationalité *proclamée*. Une telle vision d'une rationalisation de la thérapeutique est cependant ancienne [Bonah & Massat-Bourrat 2005, 31]. Aussi le schéma contemporain de conception d'un médicament présenté ici doit-il être inscrit dans une perspective historique, afin de mieux cerner les particularités de sa rationalité proclamée.

2 Histoire des agents thérapeutiques et « conception rationnelle » de médicaments

Historiquement, le médicament, « substance chimique ou biologique » permettant « d'améliorer l'état de santé d'un individu », constitue un type particulier d'agents thérapeutiques parmi d'autres (procédés hygié-

niques, chirurgicaux, physiques ou psychiques) [Bonah & Massat-Bourrat 2005, 25]. Son succès (il devient dominant au XX^e siècle) est notamment lié au développement d'une industrie pharmaceutique basée sur la production « scientifique » de médicaments principalement chimiques. L'histoire des agents thérapeutiques est ainsi « [...] souvent présentée comme celle d'une thérapeutique qui devient 'rationnelle et scientifique' » [Bonah & Massat-Bourrat 2005, 23]. Cette perspective, où le RDD *pourrait* prendre place, est toutefois relativisée par une historiographie renouvelée.

Au sujet de la médication chimique industrielle, trois époques semblent pouvoir être distinguées [Gaudillière 2001]. L'utilisation, à la fin du XIX^e siècle, de colorants chimiques industriels en microbiologie conduisit à penser que ces molécules pourraient être employées comme antiseptiques. L'action de ces drogues (décrites en termes de *structure moléculaire*) fut ici considérée pour la première fois par Paul Ehrlich comme une *action spécifique* découlant de leur *fixation* sur des récepteurs protoplasmiques [Parascandola & Jasensky 1974]. Une activité de « screening » se développe alors. Toutefois, cette approche chimiothérapeutique ne fut pas pleinement concluante, eu égard à la forte toxicité des produits [Gaudillière 2001, 193]. Ces pratiques se généralisèrent malgré tout à partir des années 1920, le développement des sulfamides [Lesch 1993] ayant véritablement révolutionné la thérapeutique antibactérienne. Cette généralisation se caractérise par une maturation de l'industrie pharmaceutique [Bonah & Massat-Bourrat 2005, 43], l'internalisation en son sein d'activités de recherche, l'obsolescence des activités traditionnelles de préparation des pharmaciens, et de nouveaux modes d'encadrement de l'innovation pharmaceutique [Gaudillière 2005, 604]. Une troisième époque s'ouvre enfin avec le ralentissement de l'innovation dans ce paradigme [Pignarre 2003] et un recours croissant, alors, à des méthodes biotechnologiques et bioinformatiques. C'est dans ce cadre que s'inscrivent les méthodes de RDD informatisées.

Cette « saga chimique » [Gaudillière 2001, 192] doit toutefois être questionnée. Elle présente une forme d'illusion rétrospective en construisant l'histoire des agents thérapeutiques à partir de leurs lieux de productions actuellement dominants. De plus, la prédominance du mode de conception chimique doit être pondérée par l'importance des médicaments et préparations biologiques, et ce même après 1945 [Gaudillière 2005, 605–606]. De nombreuses molécules, synthétisées chimiquement, sont d'ailleurs conçues à partir de substances naturelles. Par ailleurs, cette « saga » conduit à concevoir l'innovation thérapeutique comme un processus unidirectionnel de diffusion, de « l'invention » scientifique et

industrielle d'un médicament à sa consommation par le patient, sans reconnaître l'importance de la clinique [Bonah & Massat-Bourrat 2005, 46]. Celle-ci, en détournant l'utilisation de certains composés, agit pourtant sur la recherche en amont. Le caractère unidirectionnel imposé à la conception du développement d'un médicament par la rhétorique de la rationalité de son invention scientifique doit donc être questionné. Enfin, la sphère du médicament ne se résume pas à la mise au point de nouveaux principes actifs, ce que laisse penser la « saga chimique » : il est aussi nécessaire d'envisager les modes de préparation, de production, de présentation, le statut juridique et la commercialisation des médicaments [Bonah & Rasmussen 2005].

Ces remarques plaident donc pour une histoire plurielle des agents thérapeutiques et montrent les limites et particularités du champ de la recherche pré-clinique, centré sur le développement de nouveaux principes actifs et adossé à une rhétorique de rationalisation. Cette conception *particulière* du médicament est ainsi mieux délimitée, tout comme le mouvement historique dans lequel s'inscrit son informatisation. Au sein de ce mouvement technoscientifique, les thèmes de la standardisation des agents thérapeutiques et de l'optimisation (de type managériale) des pratiques de leur conception sont centraux [Goodman 1998], [Sturdy 1998], [Lesch 1993]. Notons à ce propos que l'un des intérêts d'une conception chimique de médicaments a été lié au fait que ces molécules synthétiques étaient structurellement définies, ce qui a notamment permis *une forme* de standardisation et de contrôle accrue des préparations médicamenteuses [Sturdy 1998]⁶. Standardisés, certains « objets pharmaceutiques » ont ensuite pu circuler des entreprises vers la recherche académique [Goodman 1998]. Ces relations *réci-proques* atténuent, encore, le schéma linéaire et unidirectionnel évoqué.

La mise en contexte des approches de RDD que nous proposons maintenant en analysant l'émergence de certains outils computationnels de modélisation (bio)moléculaire semble, par contraste, réemployer le schéma classique d'une diffusion unidirectionnelle des objets de recherche scientifique vers la sphère technologique. Elle s'intéresse toutefois à l'impact de l'utilisation d'un outil par excellence technologique, l'ordinateur, sur des pratiques de recherche, dans le cadre plus large des relations *réci-proques* entre (a) ce champ de recherche académique, (b) les entreprises développant des logiciels de modélisations commercialisés en direction notamment de l'industrie et (c) les pratiques de conception pré-clinique et de production dans cette dernière. La question de la standardisation

6. D'autres formes ont été développées, voir [Gaudillière 2001, 194].

de ces différentes sphères de pratiques, via notamment l'emploi d'outils informatiques, devra être posée à l'avenir.

Nous proposons donc maintenant certains éléments non d'une histoire du développement « rationnel » et du succès de tel ou tel médicament, ni non plus, à l'opposé, d'une histoire plurielle de certaines pratiques liées aux médicaments, mais d'une histoire qui soulève, du côté de la sphère scientifique, les notions de standardisation et de normalisation de certains outils théoriques, via un instrument, l'ordinateur. Cette forme de *stabilisation* de ces recherches devrait ainsi pouvoir être mise en parallèle, à l'avenir, avec les modes standardisés et normalisés de conception et de production industrielles des médicaments.

3 Éléments d'histoire des outils computationnels de modélisation (bio)moléculaire

Le RDD s'inscrit dans une conception moléculaire de l'action d'un médicament. Ses partisans considèrent cette approche comme hautement rationnelle car correspondant au niveau d'explication « fondamental » du vivant. Cette conception réductionniste est évidemment problématique et critiquable : il faudrait pouvoir expliquer les effets d'une interaction moléculaire ponctuelle sur les niveaux de complexité cellulaires, physiologiques et organismiques, en les articulant. Nous ne développerons cependant pas, ici, cette critique.

Cette stratégie se comprend, historiquement, en rappelant l'importance, dans l'essor des médicaments chimiques, de la notion de structure moléculaire. Rappelons qu'Ehrlich conçoit l'action spécifique des drogues, « molécularisées », via leur *fixation* sur des récepteurs. La structure chimique de ces récepteurs n'était toutefois pas connue. L'émergence d'une explication moléculaire de cette action nécessitera donc une phase de « molécularisation » des récepteurs et du fonctionnement cellulaire⁷.

La visée de la stratégie de RDD est de construire de nouveaux principes actifs en les *adaptant* aux *cibles moléculaires* que sont les récepteurs, à trois niveaux : en termes de structures moléculaires, d'interactions énergétiques entre leurs atomes et d'interactions entre leurs nuages électroniques. Le but est de modifier le *mécanisme* de fonctionnement de la cible au sein d'un processus cellulaire. A chacun de ces niveaux correspond un *mode* d'appréhension particulier, dont il faudrait faire l'histoire.

7. Sur les divers mouvements de « molécularisation » au XX^e siècle, voir [de Chadaevian & Kamminga 1998b].

La célèbre image de la clef dans la serrure (Emil Fischer) est au cœur du premier de ces niveaux, que la chimie structurale caractérisera précisément. Les outils que nous allons suivre correspondent au second niveau, le troisième étant appréhendé par la chimie quantique. Les méthodes informatiques de RDD contemporaines s'appuient sur ces trois niveaux, et sur le développement d'interfaces graphiques permettant la visualisation de cette anatomie moléculaire.

Historiquement, les outils computationnels s'appuyant sur un formalisme quantique ont été employés dans les laboratoires pharmacologiques après l'adoption de ceux qui reposent sur une description classique de la matière [Richards & Sackwild 1982, 635]. Ce sont ces derniers, étudiés ici, qui ont principalement permis une modélisation théorique des protéines, entités constituant souvent les cibles visées. Ils ont été développés, à partir du début des années 1960, dans le cadre d'une méthode dite de « mécanique moléculaire »⁸, dans un premier temps pour des *molécules organiques* et dans un second pour les *protéines*. Cette méthode permet de calculer les structures et énergies des différentes conformations moléculaires. Via la construction et l'emploi d'un même type d'outils en chimie organique *et* en chimie des protéines, une même façon de modéliser principe actif et cible se développe au cours des années 1960, dans des contextes toutefois différenciés [Wieber 2005, 245–395]. La différence de taille des deux types d'objets est notamment importante.

Pour comprendre ce point, précisons le statut épistémologique de cette méthode. Celle-ci s'est constituée comme alternative théorique dans le cas de molécules organiques non-accessibles au calcul quantique du fait de leur taille. La chimie quantique s'est très tôt heurtée à des problèmes de calculabilité [Schweber & Wächter 2000], ce qui explique l'emploi intensif des premiers ordinateurs, développés après la seconde guerre mondiale, dans ce champ [Park 2003]. Grâce à ceux-ci, à différentes approximations et à certains développements conceptuels, une chimie quantique abordant des molécules de complexité croissante s'est développée. Toutefois, ces différentes voies d'application théorique, aux statuts épistémologiques variés (voir par exemple [Ramsey 2000]), ne permettent pas, dans les années 1960, un traitement de molécules complexes (organiques et biologiques) : l'application de la théorie qui régit en droit le comportement de ces entités conduit à une impasse. Le développement des modèles de « mécanique moléculaire » doit être compris dans ce contexte de complexité *computationnelle*. La position épistémologique particulière dans laquelle se trouvent les approches théoriques en chimie

8. Le schème de calcul à la base de cette méthode a été proposé dès 1946 [Hill 1946], [Westheimer & Mayer 1946].

organique et en biochimie permet ainsi de mieux comprendre le statut épistémologique de ces modèles : ils ne pourront jamais prétendre donner une représentation réellement légitime de la structure de la matière. Toutefois, sachant l'efficacité que leur implémentation sur ordinateur va leur conférer, ils acquerront une validité pragmatique évidente.

Dans ce type de modèles, une représentation particulière de la matière, issue de l'émergence de la spectroscopie de vibration, est proposée : les molécules sont vues comme des atomes liés par des liaisons chimiques et pouvant subir un déplacement dans l'espace sous l'action de certaines forces. La modélisation consiste à estimer ces forces, via l'expression de potentiels d'interactions entre les atomes. Différents termes ont progressivement été intégrés à cette « fonction d'énergie potentielle d'une molécule » [Wieber 2005, 245–395], certains *paramètres* intervenant dans l'expression de chacun d'entre eux. En simplifiant fortement, considérons que les molécules sont constituées de boules (les atomes) liées entre elles (interagissant) via des ressorts. Ici, pour pouvoir calculer l'énergie d'une conformation moléculaire particulière, il faut connaître, outre la loi de Hooke, les constantes d'élongation et de déformation des ressorts. De tels paramètres - il en existe pour chaque terme d'interaction - sont *estimés* à partir de différents types de *données empiriques*. Ces modèles présentent donc un statut particulier : les acteurs parlent de modèles semi-empiriques.

Lors de leur construction, la disponibilité des données empiriques nécessaires à la paramétrisation est le problème principal. Chaque paramètre doit idéalement être tiré d'expériences réalisées sur chaque molécule. En l'absence de toutes ces données, les paramètres sont estimés, ajustés et optimisés au cas par cas pour permettre au modèle de reproduire au mieux, par le calcul, certaines propriétés empiriques (géométries et énergies des conformations, chaleurs de formation...) de la molécule étudiée. Cette activité de modélisation, où estimations et ajustements sont centraux, nécessite donc une sorte de *bricolage théorique*, lié à une bonne connaissance par le praticien des différentes données empiriques disponibles et nécessaires à la paramétrisation, et à des choix, à justifier au cas par cas, quant à leur valeur épistémique et leur adaptation possible (via des approximations) aux cas particuliers étudiés. En ce sens, les modèles construits selon cette approche présentent un caractère très local : ils dépendent de la nature des molécules étudiées et doivent être reconstruits pour des types de molécules différentes ; ils sont issus des choix effectués par un groupe particulier d'acteurs.

Le statut épistémologique de cette approche est donc très spécial. Cette approche *théorique*, permettant un mode de description particulier

de certains objets⁹, manque de généralité. Pour gagner en généralité, on considère alors que les paramètres choisis pour certains composés simples sont *transférables* pour d'autres molécules, similaires. La validité de cette hypothèse n'est pas démontrable [Burkert & Allinger 1982, 3-4] et la méthode n'est donc justifiée que pragmatiquement, suivant l'étendue des succès prédictifs effectifs d'un ensemble particulier d'équations paramétrées (« champ de force »). Cette approche consiste principalement en un mode de sélection, organisation, ajustement et gestion numérique de différents types de données empiriques permettant la production par le calcul de nouvelles données, comparables avec l'expérience.

On comprend ici en quoi la différence de taille des objets de la chimie organique et de la chimie des protéines peut en partie expliquer les développements relativement *distincts* de cette méthode dans ces deux champs. Pour les *macromolécules* protéiques, la faible disponibilité de données empiriques dans les années 1960-70 nécessitait une forte activité d'estimation. Le caractère très local de ce type d'activité théorique ressort clairement ici : l'estimation des paramètres et l'acceptabilité des approximations réalisées dans le but de disposer d'un modèle calculable nécessitent une *culture* particulière de l'objet modélisé.

Ceci permet enfin de préciser le contexte global d'émergence de ce mouvement général de modélisation. Son existence est d'une part liée à l'explosion (via l'adoption d'un ensemble d'instruments physiques) du nombre de données empiriques en chimie après 1945 [Morris & Travis 2003]. D'autre part, si les principes et les premières tentatives d'utilisation de ce type de modélisation furent proposés dès 1946 et développés dans les années 1950, le véritable essor de cette approche théorique, au cours des années 1960, est néanmoins profondément lié à l'utilisation de l'ordinateur. Celui-ci conduisit à un plus grand nombre d'applications de la méthode, à l'*optimisation* et à la multiplication des tests des paramètres employés, à la détermination de la conformation la plus stable de diverses molécules [Hendrickson 1961], et ainsi à la construction de champs de force plus généraux qui devinrent des programmes informatiques produits par divers groupes de chercheurs. Grâce aux possibilités de stockage croissantes des ordinateurs, un nombre croissant de paramètres ont été pris en compte. La nature cette fois *computationnelle* de la méthode modifia donc sa forme et son devenir. Le calcul informatique ayant un caractère automatique, ces programmes ont offert les caractéristiques d'une boîte à outils permettant une application simplifiée de la méthode qui devint utilisable par le non-spécialiste, bien que perpé-

9. Cette description est théorique car elle n'est contenue dans aucun des groupes de données empiriques employés.

tuellement affinée par les groupes diffusant ces programmes. Sa diffusion dans les années 1970, notamment en pharmacologie, peut s'envisager selon cette optique. Toutefois, les programmes diffusés gardent le sceau de leur création locale, leur circulation permettant d'asseoir les choix particuliers réalisés localement. De tels programmes ont été proposés pour la modélisation *spécifique* de molécules organiques et pour celle des protéines.

L'effectivité de ce mode de modélisation *computationnel* a permis, en chimie organique, l'essor d'une véritable analyse conformationnelle *quantitative*. L'adoption de cette approche en pharmacologie peut se comprendre sachant les liens déjà noués entre analyse conformationnelle et recherche sur les stéroïdes au début des années 1950 [Slater 2000]. En chimie des protéines, ces approches théoriques ont participé à la « molécularisation des cibles » évoquée précédemment, proposant notamment un nouveau mode d'affinement des données cristallographiques [Wieber 2005, 357–362] qui permettent de construire la structure de ces molécules. Rappelons que l'obtention de telles structures, à partir de 1960, a fortement été impliquée dans la constitution de la biologie moléculaire [de Chadarevian 2002]. Un cadre favorable au développement d'approches de RDD s'est constitué dans ce double contexte.

Conclusion

Les partisans des méthodes contemporaines de conception de médicament présentées ici soulignent leur « rationalité ». Ce discours *normatif* peut toutefois être relativisé. Il doit au moins être analysé et ces méthodes mises en perspective. Bien qu'aujourd'hui dominant, ce mode de conception ne constitue que l'une des directions empruntées au cours du temps par les pratiques pharmacologiques. La nécessité de prendre en compte la pluralité des mondes (groupes d'acteurs, types de pratiques et valeurs) que l'objet médicament traverse a été soulignée. Les effets de la rhétorique de rationalité attachée aux outils informatiques de conception pré-clinique sur les sphères industrielles, scientifiques, médicales, économiques, politiques, juridiques et publiques interagissent ainsi avec la question de ce qu'est un médicament, et de la façon dont il peut être développé. En outre, les rapports qui se nouent via de tels outils entre certaines de ces sphères devraient être abordés. Il faudrait s'attacher alors à montrer comment l'ordinateur, en tant qu'instrument, agit comme *medium* entre ces différentes sphères de pratiques (théoriques, technologiques, managériales par exemple), en *formalisant de façon par-*

ticulière ces pratiques, leur offrant ainsi des éléments de compatibilité conduisant à ouvrir des espace d'échanges possibles. Une étude des modes d'adoption de l'outil ordinateur dans ces différentes sphères pourrait ainsi probablement permettre de décrire certains espaces de *normalisation* de ces pratiques.

L'analyse de certains des outils computationnels de modélisation (bio)-moléculaire utilisés dans le RDD permet d'insister sur leur statut épistémologique tout à fait particulier, curieusement local, et ainsi sur les spécificités de la rationalité qu'ils véhiculent (validité uniquement pragmatique de la représentation de la matière employée, liée à l'emploi d'un grand nombre de données empiriques nécessitant des estimations et approximations réalisées localement puis diffusées sous forme de programmes informatiques). Seule la mise en œuvre computationnelle de ce mode de modélisation a pu lui permettre de montrer pragmatiquement sa validité et d'être diffusée dans une communauté étendue (monde académique et départements R&D privés). L'ordinateur a donc fonctionné comme un moteur puissant de *stabilisation*, de *normalisation* et de *standardisation* de ce type d'activité théorique. Ceci pourrait être lié aux modes standardisés de développement et production industriels de médicaments. Ici, la comparaison de différents *modes d'optimisation* (de paramètres empiriques dans les modèles, de gestion des processus R&D, d'essais cliniques *standards*, de production industrielle) serait capitale. Enfin, la valeur épistémologique des modèles construits souligne la fragilité des intentions sous-jacentes à la rhétorique de rationalité employée : elle ne peut se comprendre qu'en reconnaissant la fécondité d'une pluralité de représentations théoriques d'un même type d'objets, à mille lieux, donc, d'une rhétorique impliquant une rationalité monolithique, *normative* et idéologiquement écrasante.

Une étude plus empirique pourrait, à l'avenir, tenter de caractériser *les* modes de diffusion des outils étudiés. Ceci permettrait de cartographier cette interface particulière entre mondes académique et industriel, en suivant l'évolution du statut et des pratiques d'utilisation des outils computationnels. La convergence locale entre les intérêts des différents acteurs de cette interface pourrait également être étudiée. Au sein d'une telle interface, *des* recours à une rhétorique *normative* de rationalité pourraient probablement être différenciés, ce qui conduirait ainsi à proposer une dissection fine des intentions et buts locaux, donc spécifiques, sous-jacents à ces éléments de discours.

Références

- BARBOSA, F. & REVAH, F.
2004 Chemo-informatique et découverte, *Biofutur*, 240.
- BERTRAND, H.-O. & HOFFMANN, R. D.
2002 Drug Design : un laboratoire virtuel, *Biofutur*, 225.
- BONAH, C. & RASMUSSEN, A. (EDS.)
2005 *Histoire et médicament aux XIX^e et XX^e siècles*, Paris : Éditions Glyphe.
- BONAH, C. & MASSAT-BOURRAT, S.
2005 Les « agents thérapeutiques ». Paradoxes et ambiguïtés d'une histoire des remèdes aux XIX^e et XX^e siècles, *in* [Bonah & Rasmussen 2005].
- BURKERT, U. & ALLINGER, N. L.
1982 *Molecular Mechanics*, Washington D. C. : American Chemical Society.
- DE CHADAREVIAN, S.
2002 *Designs for Life. Molecular Biology after World War II*, Cambridge : Cambridge University Press.
- DE CHADAREVIAN, S. & KAMMINGA, H. (EDS.)
1998a *Molecularizing Biology and Medicine. New Practices and Alliances, 1910s-1970s*, Amsterdam : Harwood Academic Publishers.
1998b Introduction, *in* [de Chadarevian & Kamminga 1998a], 1–16.
- GAUDILLIÈRE, J.-P.
2001 The Pharmaceutical Industry in the Biotech Century: Toward a History of Science, Technology and Business?, *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 32(1).
2005 Introduction: Drug Trajectories, *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 36(4).
- GAUDILLIÈRE, J.-P. & LÖWY, I. (EDS.)
1998 *The Invisible Industrialist. Manufactures and the Production of Scientific Knowledge*, London : Macmillan.

GOODMAN, J.

- 1998 Can it Ever be Pure Science? Pharmaceuticals, the Pharmaceutical Industry and Biomedical Research in the Twentieth Century, *in* [Gaudillière & Löwy 1998].

HENDRICKSON, J. B.

- 1961 Molecular geometry. I. Machine computation of the common rings, *Journal of the American Chemical Society*, 83 (22).

HILL, T. L.

- 1946 On steric effects, *Journal of Chemical Physics*, 14 (7).

KRIGE, J. & PESTRE, D. (EDS.)

- 2003 *Companion to Science in the Twentieth Century*, Londres : Routledge.

LESCH, J. E.

- 1993 Chemistry and Biomedicine in an Industrial Setting: The Invention of the Sulfa Drugs, *in* [Mauskopf 1993].

MAUSKOPF, S. H. (ED.)

- 1993 *Chemical Sciences in the Modern World*, Philadelphia : University of Pennsylvania Press.

MORRIS, P. J. T. & TRAVIS, A. S.

- 2003 The role of physical instrumentation in structural organic chemistry, *in* [Krige & Pestre 2003].

PARASCANDOLA, J. & JASENSKY, R.

- 1974 Origins of the Receptor Theory of Drug Action, *Bulletin of the History of Medicine*, 48 (2).

PARK, B. S.

- 2003 The “hyperbola of quantum chemistry”: the changing practice and identity of a scientific discipline in the early years of electronic digital computers, 1945-65, *Annals of Science*, 60(3).

PIGNARRE, P.

- 2003 *Le grand secret de l'industrie pharmaceutique*, Paris : La Découverte.

RAMSEY J.L.

- 2000 Of parameters and principles: producing theory in twentieth century physics and chemistry, *Studies in History and Philosophy of Modern Physics*, 31(4).

RICHARDS, G. & SACKWILD, V.

1982 Computer Graphics in Drug Research, *Chemistry in Britain*, 18 (9).

SCHWEBER, S. & WÄCHTER, M.

2000 Complex systems, modelling and simulation, *Studies in History and Philosophy of Modern Physics*, 31 (4).

SLATER, L. B.

2000 Industry and Academy: The Synthesis of Steroids, *Historical Studies on the Physical Sciences*, 30(2).

STURDY, S.

1998 Reflections: Molecularization, Standardization and the History of Science, in [de Chadarevian & Kamminga 1998a].

WESTHEIMER, F. H. & MAYER, J. E.

1946 The theory of the racemization of optically active derivatives of diphenyl, *Journal of Chemical Physics*, 14 (12).

WIEBER, F.

2005 *Construction et applicabilité théoriques en chimie des protéines (1960-1990). Essai épistémologique et historique*, thèse de doctorat, Paris : Université Paris 7.