

C'est un fait : la chimie est partout. Mais, s'il y a bien un domaine où elle occupe une place de choix, c'est celui de la santé. Pour prendre soin de nous et inventer la médecine de demain, les chimistes sont en effet sur tous les fronts : ils créent de nouveaux médicaments, améliorent les techniques de diagnostic ou encore développent de nouveaux matériaux implantables. Alors que débute l'Année internationale de la chimie décrétée par l'Unesco, *CNRS Le journal* vous invite à découvrir leurs dernières recherches et innovations.

UNE ENQUÊTE DE JULIEN BOURDET, NICOLAS CONSTANS ET XAVIER MÜLLER

Inventer les médicaments de demain

Qu'on se le dise : les médecins ne sont pas les seules blouses blanches à veiller sur notre santé. Sans les chimistes, nous n'aurions pas de médicaments. Ces as de la paillasse sont de fait à la source du processus d'élaboration : « *Ce sont eux qui, après avoir identifié une molécule intéressante, vont modifier telle partie pour rendre la molécule plus active et changer telle autre pour la rendre assimilable par l'organisme* », explique Jean-Daniel Brion, du laboratoire Biomolécules : conception, isolement, synthèse¹, à Châtenay-Malabry. Chaque comprimé, pilule ou sirop que vous avez porte en lui la trace de leur travail. Au cœur d'un médicament, diluée à l'intérieur des **excipients** qui constituent la grande majorité des ingrédients, on trouve en effet la molécule active, ou principe actif, mise au point par les chimistes, qui lui confère son pouvoir thérapeutique. Comment ? En allant s'accrocher à une molécule naturellement produite par notre organisme, mais dont le dysfonctionnement est à l'origine d'une maladie. Cette cible, comme l'appellent les chercheurs, est alors activée ou inactivée par la molécule chimique et retrouve son fonctionnement normal.

Si le principe de fonctionnement d'un médicament paraît simple, sa mise au point, en revanche, est une longue route

EXCIPIENTS
Substances qui vont donner au médicament ses caractéristiques physiques ou gustatives.



01 Les plantes sont une source inépuisable d'inspiration pour les chimistes en quête de nouveaux médicaments. Elles sont d'abord séchées avant d'être disséquées, tels ces spécimens qui entourent Vincent Dumontet, du Laboratoire des plantes médicinales de Nouméa, en Nouvelle-Calédonie.

semée d'embûches : dix ans au bas mot entre sa découverte et son utilisation par monsieur et madame Tout-le-monde. Première étape de cette aventure : la recherche d'une nouvelle molécule active. Cette phase a récemment fait l'objet d'une révolution qui a changé le quotidien des chimistes : le développement du criblage. Pour mesurer l'ampleur de ce changement, un retour en arrière s'impose.

À la fin des années 1970 et au début des années 1980, avec son équipe de l'Institut de chimie des substances naturelles (ICSN) du CNRS, Pierre Potier met au point deux molécules, la vinorelbine (Navelbine) et le docétaxel (Taxotère), qui comptent aujourd'hui parmi celles les plus utilisées pour soigner le cancer. « *Dans les deux cas*, raconte Claude Monneret, chercheur émérite au laboratoire Conception,



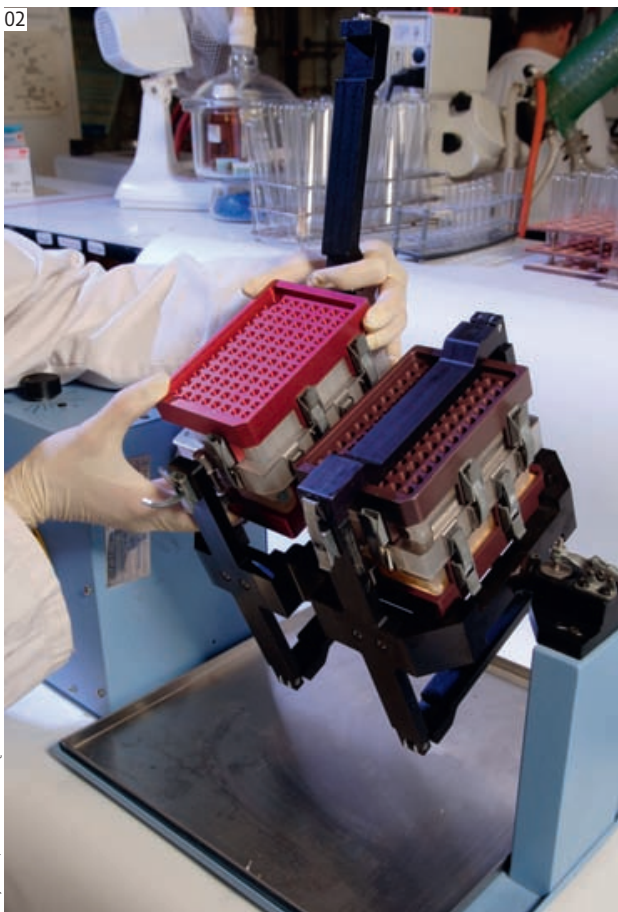
Une sélection de photos en lien avec l'ICSN est à voir sur le journal feuilletable en ligne > www2.cnrs.fr/journal

synthèse et vectorisation de biomolécules², à Paris, les molécules actives avaient été isolées dans des plantes, mais leur synthèse à grande échelle était très compliquée du fait de leur rareté dans les végétaux. Pierre Potier a alors eu l'idée de fabriquer ces molécules à l'identique, en assemblant deux morceaux plus petits, soit présents eux aussi dans la plante mais en grande quantité, soit synthétisés de manière totalement chimique. À chaque fois, une molécule est apparue par hasard au cours du processus. Et celle-ci s'est révélée plus efficace que le produit naturel lui-même. »

LA RÉVOLUTION DU CRIBLAGE

Trente ans après ces succès qui ont marqué l'histoire du CNRS, les choses ont bien changé pour les successeurs de Pierre Potier. Il faut dire que la révolution du criblage est passée par là. Désormais, on ne teste plus à la main, dans un tube à essai, une molécule pour observer si elle modifie les fonctions biologiques d'une cible impliquée dans une maladie. Ce sont des robots qui accomplissent ce travail

02



© F. JANIN/CNRS-PHOTOHEQUE

LA TRÈS GRANDE BIBLIOTHÈQUE DES MOLÉCULES

Née en 2003, la Chimiothèque nationale du CNRS est une collection unique de molécules qui sert à découvrir de nouveaux médicaments. Regroupant une trentaine d'unités de recherche en France, ce conservatoire contient plus de 44 000 produits de synthèse et 14 000 extraits d'origine naturelle. Dès qu'une nouvelle cible liée à une maladie est identifiée, la collection est décortiquée. Les molécules sont stockées dans des formats standard

adaptés aux tests de criblage robotisés : poudre, solution dans des microplaques de 96 cavités ou solution congelée. Une base de données publique consultable sur Internet donne accès à la formule chimique de chaque substance. « Ces molécules biologiquement actives ont des origines très diverses, confie Marcel Hibert, directeur de la chimiothèque. La plupart ont été conçues pour étudier une fonction

du vivant ou en vue de découvrir des médicaments, mais certaines ont été développées dans un cadre sans rapport avec la biologie. » Une diversité chimique qui présente l'intérêt de permettre d'identifier rapidement une molécule active sur une cible particulière. D'ailleurs, les firmes pharmaceutiques, qui possèdent leurs propres bases de données, font parfois appel à cette banque de molécules intelligente. En sept ans d'existence, la chimiothèque a permis de réaliser plus de 200 criblages et de découvrir des candidats médicaments contre la maladie d'Alzheimer, le cancer et l'asthme.

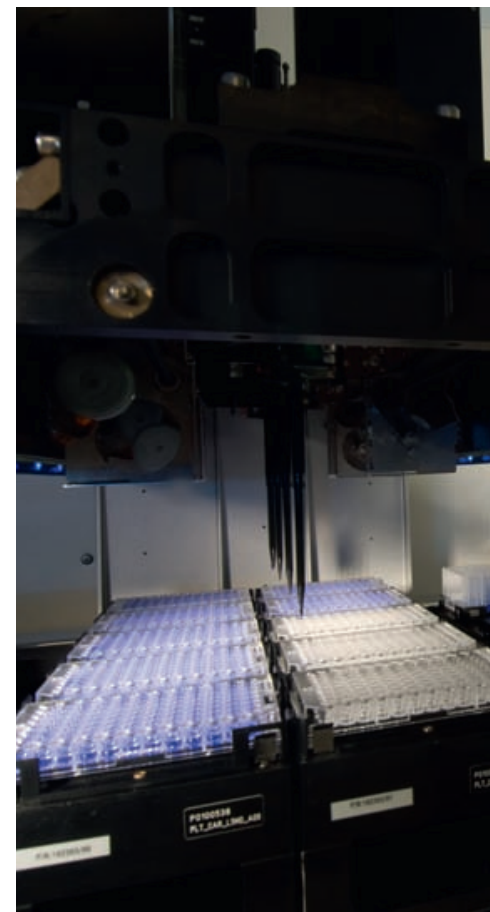
EN LIGNE

> <http://chimiotheque-nationale.enscm.fr/>

04 Stockage en poudre d'un groupe de 80 molécules.

ESSAIS CLINIQUES

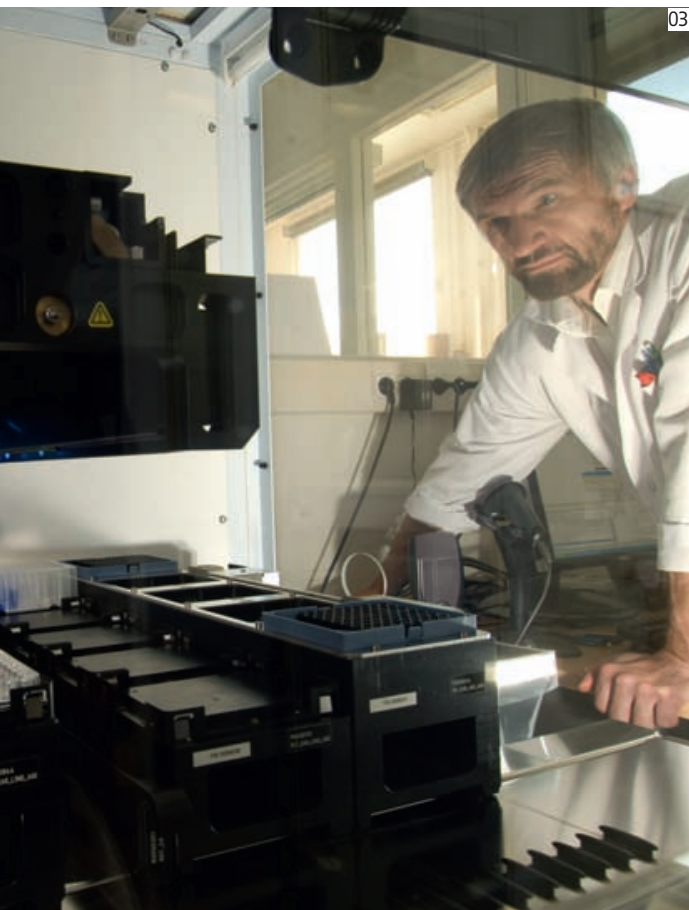
Études statistiques effectuées chez l'homme pour évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un médicament avant sa mise sur le marché.



de fournir. « Alors qu'il fallait autrefois une heure à un chimiste pour analyser une seule molécule, les robots peuvent en tester plusieurs milliers par jour », note Marcel Hibert, directeur du Laboratoire d'innovation thérapeutique³, à Strasbourg.

Autrefois réservé à l'industrie pharmaceutique, le criblage, qui nécessite des instruments d'analyse automatiques et miniaturisés, ainsi que de puissants moyens informatiques, est maintenant utilisé systématiquement par les chercheurs. « Cette technique est le point de départ incontournable de toute recherche sur de nouveaux médicaments », souligne Georges Massiot, directeur adjoint scientifique de l'Institut de chimie du CNRS. « Elle est aussi à l'origine de la majorité des médicaments qui sortent sur le marché », ajoute Marcel Hibert. Le chercheur sait de quoi il parle, puisque son équipe a découvert grâce au criblage une molécule, actuellement en phase d'essais cliniques, qui pourrait être utilisée contre la maladie d'Alzheimer en empêchant l'inflammation des neurones. Mais qui dit criblage dit





03

« Alors qu'il fallait autrefois une heure à un chimiste pour analyser une seule molécule, les robots peuvent en tester plusieurs milliers par jour. »

une vingtaine de protéines par an, explique Marcel Hibert. Après, on s'est retrouvé face à pas moins de 25 000 protéines, dont on explore à présent l'intérêt thérapeutique. »

Tous ces progrès conjugués font qu'aujourd'hui une même molécule est testée sur de multiples cibles et non plus sur une seule, comme c'était le cas par le passé. « Nous testons systématiquement l'ensemble de nos extraits d'origine naturelle sur des cibles différentes, impliquées dans le diabète, le cancer ou encore des maladies parasitaires comme la malaria, explique Françoise Guéritte, chercheuse à l'ICSN. Car une molécule qui n'est pas active sur une certaine cible peut très bien l'être sur une autre, liée ou non à la même maladie. » Même son de cloche chez Claude Monneret : « Pour chaque médicament que nous tentons de développer, nous conservons précieusement toutes les substances qui ne se sont pas révélées suffisamment actives pour les étudier sur d'autres cibles. » Et les chimistes poussent très loin cet art du recyclage des molécules en passant même au crible les substances actives de médicaments déjà sur le marché. « Nous avons ainsi découvert l'effet potentiellement anticancéreux d'une molécule utilisée à l'heure actuelle pour traiter une tout autre pathologie », confie Marcel Hibert.

Lorsqu'ils ont identifié une nouvelle molécule active, les chimistes ne crient pas victoire pour autant. Car l'étape suivante n'a rien d'une promenade de santé. Ils vont devoir réaliser un véritable travail d'orfèvre sur cette molécule, une "touche" comme ils l'appellent à ce stade. « La première molécule active identifiée n'est qu'une clé grossière qui va se loger dans plusieurs trous de serrure en même temps, commente Marcel Hibert. Pour mettre au point la clé idéale qui va s'insérer

uniquement dans la protéine visée, le chimiste va modifier la molécule, ajouter tel morceau, retirer tel autre, par une suite de réactions chimiques. Une entreprise de longue haleine qui nécessite de travailler main dans la main avec un biologiste, le seul à connaître le fonctionnement intime de la protéine cible. » D'une simple touche active *in vitro* sur une protéine, les chimistes passent ensuite à ce qu'ils nomment une "tête de série", active sur des cultures cellulaires.

UN LONG PROCESSUS SÉLECTIF

Ce passage d'une échelle microscopique à une échelle macroscopique n'est pas anodin : la molécule doit en effet être capable de pénétrer dans la cellule pour jouer son rôle thérapeutique. Et il faut ensuite la doter, toujours en la modifiant petit à petit par une suite de réactions chimiques, de propriétés indispensables pour qu'elle puisse être absorbée par des patients. Ainsi, celle-ci ne doit pas être éliminée trop vite ni trop lentement par l'organisme et, surtout, elle ne doit pas être toxique. Des tests sur les animaux sont ensuite menés. S'ils sont concluants, la substance reçoit le statut de candidat médicament. Tout ce processus est extrêmement sélectif : sur 50 000 molécules criblées, une centaine de touches apparaîtront, qui conduiront à une dizaine de têtes de série, pour donner enfin un ou deux candidats médicaments seulement.

Le travail du chimiste s'arrête alors là. Il confie sa molécule à l'industrie pharmaceutique, qui débute les essais sur l'homme avec, peut-être, au bout de la naissance d'un nouveau médicament. Dans le cahier des charges extrêmement contraignant que doivent respecter les chimistes, une grande tendance se dégage : la toxicité d'une molécule doit être quasiment inexistante. « Les agences des médicaments sont de plus en plus exigeantes en la matière et tolèrent de moins

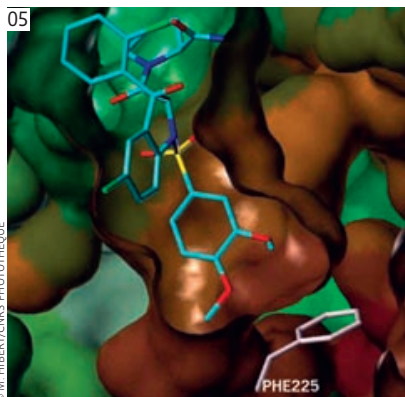
pouvoir disposer d'une collection de molécules chimiques à tester suffisamment large. C'est la raison pour laquelle le CNRS s'est doté en 2003 d'une Chimiothèque nationale (lire l'encadré ci-contre), une véritable mine d'or que les chercheurs passent en revue chaque fois qu'une nouvelle cible liée à une maladie est identifiée.

25 000 PROTÉINES À EXPLORER

Et ces cibles ne manquent pas. Car la révolution du criblage a été accompagnée d'une seconde révolution : grâce au décryptage du génome humain au début des années 2000, le nombre de cibles potentielles a explosé. En effet, un gène, à travers plusieurs étapes, conduit à la synthèse de protéines dans notre organisme. En connaissant l'intégralité de nos gènes, on a pu disposer du même coup de la formule chimique de toutes les protéines correspondantes. Or ces protéines, parce qu'elles sont les véritables chevilles ouvrières de l'organisme en remplissant des fonctions indispensables à la vie de nos cellules, sont les cibles que visent les chimistes dans la très grande majorité des cas. « Avant le décryptage du génome humain, on découvrait à peine

02 Pour découvrir des précurseurs de médicaments, les chimistes synthétisent les molécules, puis les testent sur des protéines issues du génome humain. 03 Cet automate est utilisé pour accélérer et standardiser les étapes du criblage des molécules.

© H. RABIER/CNRS PHOTO THÈQUE



05 Simulation d'un médicament potentiel sur son récepteur selon la technique du criblage virtuel. C'est en se fixant sur un récepteur, généralement une protéine, qu'une molécule exerce son effet thérapeutique.

CRISTALLOGRAPHIE

Méthode utilisée pour localiser les atomes dans l'espace et comprendre comment ils s'assemblent.

LES TESTS VIRTUELS UTILISÉS EN RENFORT

Les robots ne sont pas les seuls à faire du criblage de molécules. Les ordinateurs aussi mènent l'enquête pour découvrir des substances actives. L'intérêt est de pouvoir tester virtuellement encore plus de molécules, celles déjà présentes dans les chimiothèques, mais aussi de nouvelles simulées pour l'occasion par les chercheurs. Seule condition pour la mise en pratique : la structure en trois dimensions de la cible biologique sur laquelle va interagir la molécule virtuelle doit être parfaitement connue. Pour cela, les chimistes utilisent la cristallographie aux rayons X ou la résonance magnétique nucléaire. Sur leurs écrans

d'ordinateur, les chercheurs peuvent alors manipuler chaque molécule simulée et observer si celle-ci se fixe ou non sur sa cible reconstituée numériquement. « Cela nous permet de dresser un premier portrait-robot assez précis de la molécule avant de la synthétiser, confie Jean-Daniel Brion, du laboratoire Biomolécules : conception, isolement, synthèse, à Châtenay-Malabry. De cette façon, nous avons conçu et testé en amont une molécule qui bloque les récepteurs de la progestérone. Particulièrement sensibles à cette hormone, certaines cellules cancéreuses sont alors freinées dans leur développement. » Actuellement testé sur des animaux, le nouveau produit pourrait aboutir un jour à un traitement contre le cancer du sein.

en moins d'effets secondaires pour les malades », note Georges Massiot. Cela est particulièrement vrai dans le cas du cancer, où les chimiothérapies entraînent souvent de graves effets indésirables. Aux chimistes donc d'innover pour mettre au point des traitements moins agressifs. Au CNRS, où le cancer est un axe majeur de recherche, les scientifiques en ont fait une priorité.

LES ESPOIRS DES NANOMÉDICAMENTS

« L'heure n'est plus aux molécules dites cytotoxiques qui, en s'attaquant aux cellules cancéreuses, tuent au passage des cellules saines, explique Françoise Guéritte, mais à des substances qui luttent contre des mécanismes propres au cancer. Nous venons ainsi d'identifier dans une plante de Malaisie une molécule capable d'inhiber l'action de protéines spécifiques qui en temps normal empêchent les cellules cancéreuses de mourir. » Même objectif pour Jean-Daniel Brion : « Dans les tumeurs cancéreuses, on observe une prolifération anormale des vaisseaux sanguins. Si on parvient à supprimer spécifiquement ces vaisseaux, on élimine du même coup la tumeur. Nous venons justement de découvrir une molécule capable d'agir de cette façon et dont les premiers tests in vivo sont très prometteurs. » De telles molécules, dites anti-angiogéniques, existent déjà, mais celle-ci a l'avantage d'être plus stable dans l'organisme et plus facile à synthétiser.

Dans leur quête de traitements toujours plus efficaces, les chercheurs ne se contentent pas d'inventer de nouvelles molécules. Ils mettent également au point des véhicules – des

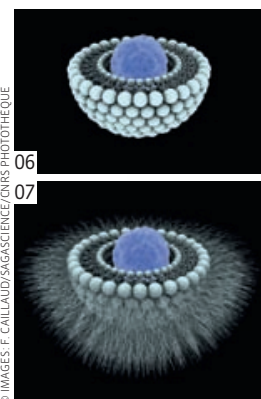
vecteurs – capables de les délivrer directement au bon endroit. Grâce à leur taille nanométrique, cent fois plus petite qu'un globule rouge, ces particules qui contiennent le principe actif pénètrent plus facilement au cœur de l'organe, du tissu ou de la cellule malade. Constitués de matériaux biodégradables (des polymères ou des lipides), ces vecteurs modernes ont différentes formes : sphères, pelotes de laine... Pour le moment, seulement une dizaine de ces nanomédicaments sont sur le marché. Mais ils devraient se généraliser dans le futur. « Leur grand atout est de permettre de diminuer les doses d'une molécule active à donner aux malades et donc de réduire sa toxicité, note Patrick Couvreur, du laboratoire Physicochimie, pharmacotechnie, biopharmacie⁴, à Châtenay-Malabry. Ainsi, nous effectuons actuellement des essais cliniques avec un nanomédicament que nous avons mis au point contre le cancer du foie. Celui-ci n'est pas toxique pour le cœur, contrairement à la même molécule délivrée sous une forme traditionnelle. »

On comprend pourquoi les chimistes améliorent sans arrêt ces nanovecteurs. Ceux de première génération, utilisés depuis les années 1990, étaient reconnus

comme des corps étrangers par l'organisme qui les dirigeait vers le foie. Ils n'étaient donc utiles que pour des pathologies hépatiques. La deuxième génération est dite furtive, parce que recouverte de polymères hydrophiles et flexibles qui la rendent invisible au système immunitaire. Déjà sur le marché, elle a permis d'étendre les indications.

LA THÉRAPIE GÉNIQUE PROGRESSE

Et l'heure est maintenant aux véhicules de troisième génération, équipés de véritables "têtes chercheuses" (vitamine, hormone, anticorps, peptide...) qui vont reconnaître de manière sélective les cibles impliquées dans une maladie. « Grâce à eux, on tente aujourd'hui d'entrer à l'intérieur du cerveau, une barrière réputée infranchissable par beaucoup de médicaments⁵, se réjouit Patrick Couvreur. Avec l'espoir d'aboutir enfin à des traitements contre les maladies dégénératives comme la maladie d'Alzheimer. »



Ces trois liposomes sont des vecteurs de médicaments. Ceux de première génération, dits simples (06), ne ciblaient que le foie. Ceux de deuxième génération, dits pégylés (07), ont permis d'étendre les indications. Les liposomes pégylés et décorés (08), de troisième génération, sont désormais capables de diffuser les médicaments de manière sélective.



Visionnez un extrait du film *Guérir en nanos* sur le journal feuilletable en ligne > www2.cnrs.fr/journal