

La chimie médicinale

GEORGES TEUTSCH

Les chimistes médicaux connaissent aujourd'hui la structure moléculaire des cibles qu'ils visent, de sorte qu'ils élaborent plus rationnellement des principes actifs. Ils découvrent des molécules qui ont simultanément des effets bénéfiques sur plusieurs organes.

Qu'est-ce que la chimie médicinale? Naguère, c'était un art où les pharmaciens concevaient des molécules qu'ils connaissaient mal, afin qu'elles aient un effet précis sur un organisme dont ils ne savaient pas grand-chose. Aujourd'hui, les chimistes médicaux élaborent des produits chimiques aux caractéristiques pharmacologiques précises, déterminées par la constitution de leurs cibles.

Tout organisme vivant est un système chimique, sur lequel on agit soit en y introduisant des molécules extérieures, soit en modifiant l'équilibre des molécules internes, par des moyens non chimiques.

Cette dernière solution a été peu explorée, mais on sait, par exemple, que la sécrétion de certaines molécules de l'organisme, ou molécules endogènes, varie avec l'éclairement ou avec la saison : en modifiant l'éclairement reçu par un malade, on commande la libération de mélatonine, l'hormone sécrétée par l'épiphyse. De même, l'influence du mental, notamment des émotions, sur la décharge d'adrénaline n'est pas contestable. La sécrétion de la prolactine, l'hormone de la lactation, est très sensible à des stimulations tactiles. La formation osseuse dépend de stimuli mécaniques, ce qui explique la rapide perte de masse osseuse des astronautes en microgravité. On peut également imaginer que l'acupuncture provoque des modifications locales, voire générales, des concentrations en certaines molécules endogènes. Enfin n'oublions pas l'effet placebo : il est si puissant que les pharmacologues doivent comparer les nouveaux médicaments à des molécules placebo dépourvues d'activité biologique intrinsèque.

La chimie médicinale délaisse ces phénomènes pour ne s'occuper que de médication chimique directe, et le chimiste médicinal est avant tout un chimiste engagé dans la conception et dans la réalisation de molécules nouvelles, dotées de propriétés pharmacologiques définies. Sa tâche ne diffère pas fondamentalement de celle des chimistes des matériaux, car, comme eux, il cherche à créer une matière ayant des propriétés déterminées : résistance, flexibilité, légèreté, etc. pour l'un ; activité biologique, sélectivité, biodisponibilité, etc. pour l'autre. Dans les deux cas, le dialogue est permanent entre l'exploration des structures moléculaires et les tests d'évaluation de l'activité des produits. Aussi la chimie médicinale est-elle une synthèse entre la chimie, la biochimie des cibles thérapeutiques (voies de signalisation, systèmes enzymatiques), la physiologie (absorption, distribution, métabolisme, excrétion) et la toxicologie.

Les récepteurs, cibles des médicaments

L'une des approches les plus utilisées par les chimistes médicaux est la modification de principes actifs. Au Centre de recherches de la Société *Roussel Uclaf*, par exemple, nous avons notamment utilisé cette approche dans le cas des hormones stéroïdiennes dérivées du cholestérol. Le cholestérol partage avec les hormones stéroïdiennes

un noyau nommé stérane, composé de trois cycles à six atomes de carbone et d'un cycle à cinq atomes de carbone (voir la figure 2). Les hormones stéroïdiennes, telles que le cortisol (synthétisé par les glandes surrénales) ou la progestérone (sécrétée par le corps jaune et le placenta, elle assure la nidation de l'œuf et intervient au cours de la grossesse) sont synthétisées par les organismes animaux à partir du cholestérol.

Ces composés sont présents dans le sang et, parfois, dans les urines, mais en concentrations trop faibles pour satisfaire les besoins thérapeutiques (sauf dans le cas des estrogènes, dont certains sont encore extraits de l'urine de juments gravides).

Après l'isolement de la cortisone, à la fin des années 1930, et la mise en évidence de sa remarquable activité anti-inflammatoire, une dizaine d'années plus tard, l'industrie pharmaceutique chercha frénétiquement des analogues plus actifs ou plus sélectifs de la molécule. Conservant le squelette de base, les chimistes médicaux modifièrent toutes les positions accessibles à la chimie d'alors : remplacement de liaisons simples par des liaisons doubles entre deux atomes de carbone voisins, remplacement de certains atomes d'hydrogène par des atomes d'halogènes (fluor, chlore, brome ou iode) ou par des groupes d'atomes qui modifient la solubilité dans l'eau ou dans les graisses, adjonction de cycles conte-

1. UNE PETITE PÉNICILLINE (au centre) interagit avec l'enzyme bêta lactamase d'une bactérie (dont le squelette est représenté en jaune). En étudiant la fixation de l'enzyme sur la pénicilline, on invente des pénicillines modifiées, qui viennent à bout des bactéries devenues résistantes aux antibiotiques, grâce à leurs enzymes. Pour ces études, on utilise des banques de structures tridimensionnelles établies par cristallographie des cibles, lesquelles sont souvent des protéines.

nant d'autres atomes que le carbone... Par ce jeu d'essais et d'erreurs, toute une gamme d'anti-inflammatoires cortisoniques apparut (*voir la figure 2*), en même temps qu'un ensemble de relations qualitatives entre les structures des molécules et leur activité biologique.

On ne sait pas pour autant prévoir l'activité à partir de la structure : les relations observées sont seulement descriptives, et non explicatives, car on ignore dans le détail comment les principes actifs ainsi créés agissent sur leurs cibles. De surcroît, même quand on a établi des relations quantitatives entre certaines caractéristiques structurales et l'activité, on n'a, au mieux, optimisé qu'une des étapes indispensables à l'efficacité des principes actifs : la liaison d'une molécule à un récepteur étant ainsi assurée, il reste que l'absorption, par voie orale ou sous-cutanée, la répartition dans les organes

cibles, la transformation métabolique, les activités indésirables, etc. sont des phénomènes régis par des lois différentes et qui imposent des caractéristiques spécifiques des principes actifs. Les principes actifs optimisés résultent le plus souvent d'une série de compromis.

De nombreux autres principes actifs ont été inspirés par des molécules du corps dont on connaissait la fonction (molécules «endogènes») : les analogues de prostaglandines (des molécules composées de deux chaînes hydrocarbonées greffées à un cycle à cinq atomes de carbone) modulent de nombreuses réactions métaboliques ; des peptides (des enchaînements de quelques acides aminés) de l'hypothalamus stimulent la sécrétion d'hormones par l'hypophyse ; les analogues de l'adrénaline, de la dopamine ou de la sérotonine agissent sur le système nerveux...

La liaison aux récepteurs

Beaucoup de composés biologiquement actifs qui forment des têtes de série doivent leur activité à leur liaison à des protéines nommées récepteurs. Les dérivés issus de ces têtes de série ont souvent une activité biologique analogue à celle de la tête de série (agonistes), mais les modifications chimiques conduisent également à des composés antagonistes, c'est-à-dire qui s'opposent à l'activité des molécules agonistes en bloquant les récepteurs.

Ainsi les chimistes médicaux ont obtenu des antagonistes de la LHRH (une hormone qui intervient dans la régulation du cycle menstruel) quand ils ont remplacé certains des dix acides aminés de la LHRH par des acides aminés synthétiques fortement solubles dans les graisses. Ce fut un coup de chance : initialement, les chimistes

