

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

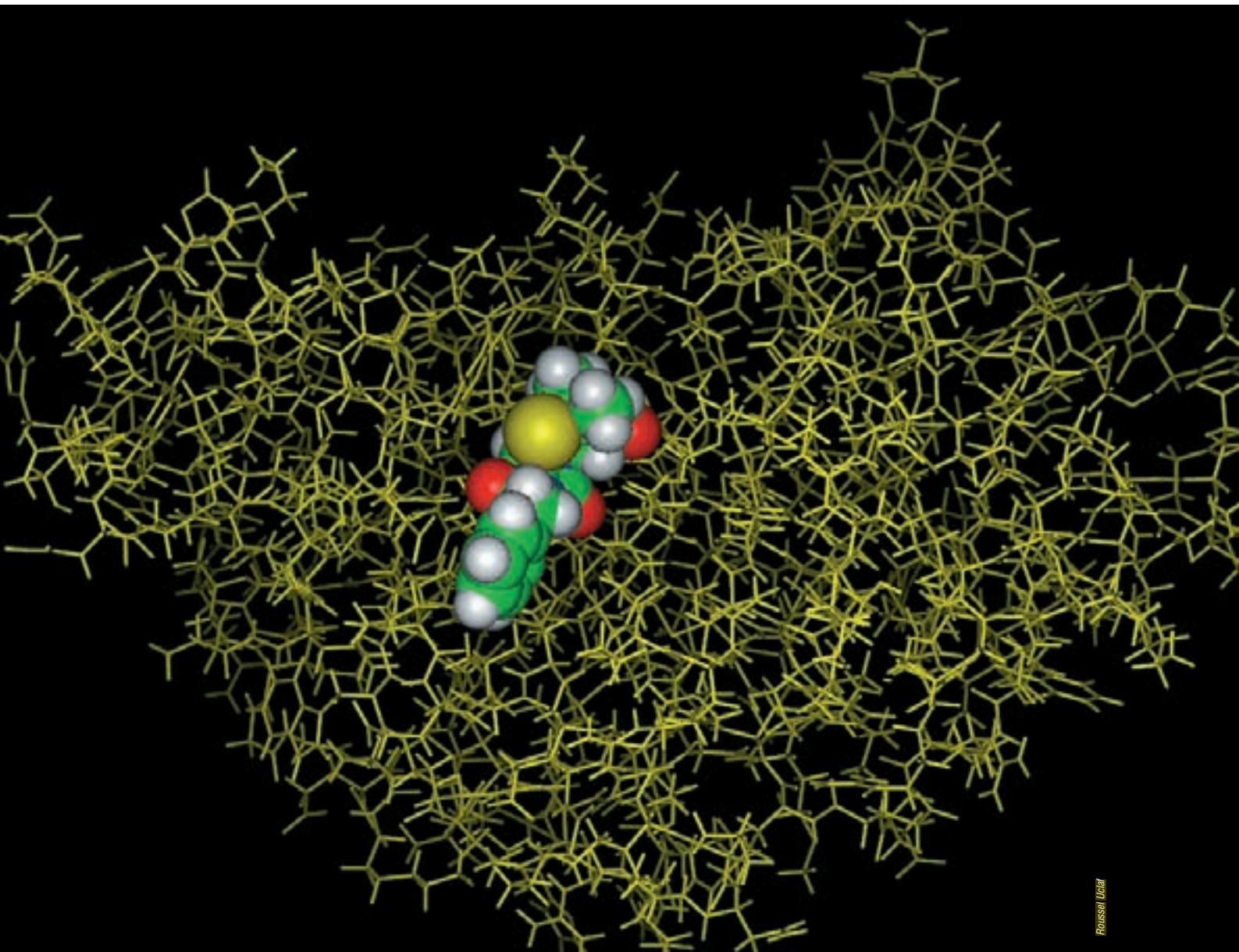
cibles, la transformation métabolique, les activités indésirables, etc. sont des phénomènes régis par des lois différentes et qui imposent des caractéristiques spécifiques des principes actifs. Les principes actifs optimisés résultent le plus souvent d'une série de compromis.

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



étaient gênés par la courte durée de vie des peptides et ils tentaient seulement de les stabiliser dans l'organisme en remplaçant certains acides aminés naturels par des analogues de synthèse. Ces modifications engendrèrent des agonistes plus puissants... et aussi des antagonistes.

De même, le remplacement d'atomes d'hydrogène liés au noyau stérane par des groupes encombrants, généralement lipophiles (solubles dans les graisses), a transformé des agonistes de la progestérone, de la cortisone et de l'estradiol en antagonistes : le RU 486, principe actif de la pilule abortive, est un des exemples les plus

connus produits par cette démarche (voir *Le RU 486, principe actif sociale-ment contesté*, par Édouard Sakiz, page 122).

Souvent les modifications d'activité ainsi obtenues restent incomprises, et l'élucidation des effets observés nécessite de longues études. Dans le cas du RU 486, par exemple, il a fallu des mois de travail pour comprendre que l'activité antagoniste résulte d'une conformation modifiée du complexe entre le RU 486 et le récepteur, rendant ce dernier incapable de déclencher la transcription des gènes qui assurent l'activité agoniste. D'autre part, les études fines du

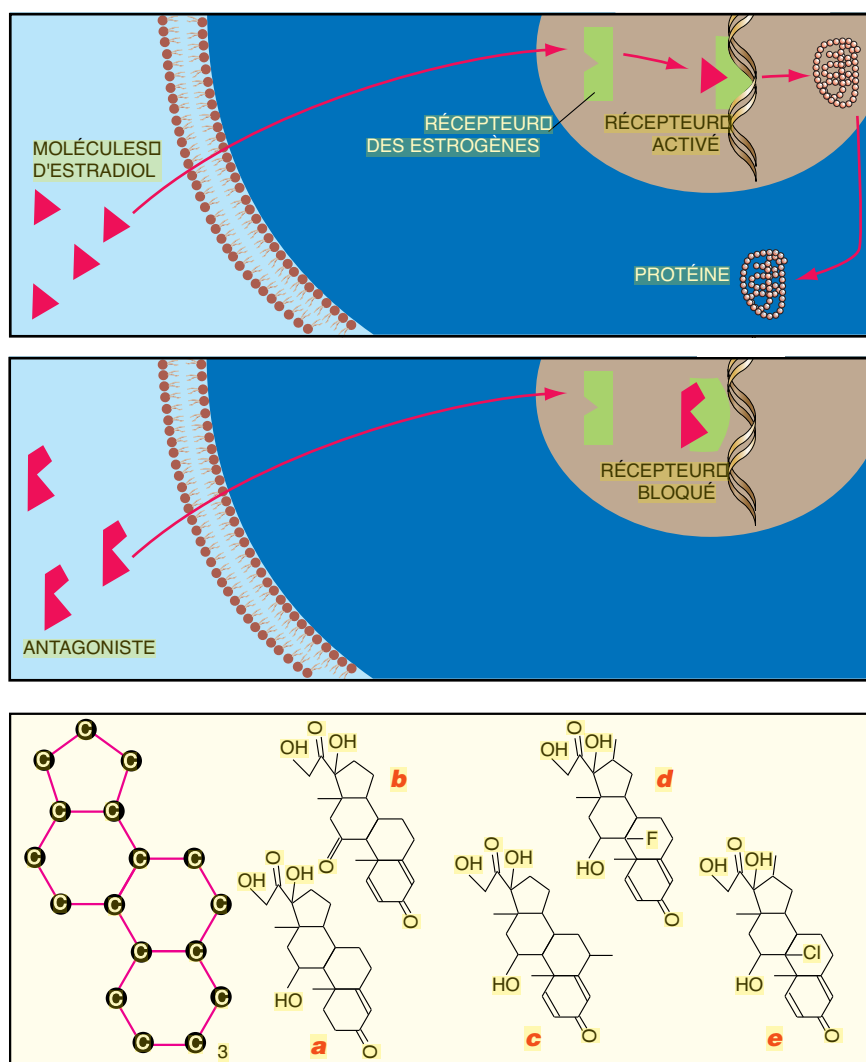
mécanisme d'action de la molécule ont montré que les récepteurs des hormones stéroïdiennes sont suffisamment flexibles pour se lier à des ligands variés, à condition que certains éléments de reconnaissance soient présents : par exemple, l'atome de carbone 3 du noyau stérane doit être lié à un atome d'oxygène pour les hormones stéroïdiennes.

La nature réserve des surprises : les chimistes médicaux ont longtemps admis que la qualité agoniste ou antagoniste d'une molécule pour un récepteur était indépendante de l'organe ou du tissu contenant ce récepteur, mais J. Compston et ses collègues de l'Université de Cambridge ont démontré que certaines molécules dont la formule chimique est voisine de celle des estrogènes sont agonistes dans certains tissus et antagonistes dans d'autres, alors qu'ils agissent toujours sur le même récepteur.

Plus récemment, les chimistes des Laboratoires *Eli Lilly* ont montré que la molécule nommée raloxifène, aujourd'hui testée pour la prévention de l'ostéoporose, agit comme un anti-estrogène sur l'utérus (elle prévient la prolifération des cellules de l'endomètre) et sur les cellules cancéreuses estrogéno-dépendantes (elle limite leur croissance), tandis qu'elle conserve une activité estrogénique sur les récepteurs osseux (ce qui assure l'intégrité des os).

Cette découverte de «modulateurs sélectifs du récepteur estrogène» est prometteuse, parce qu'elle laisse envisager des molécules ayant plusieurs activités simultanées : un même médicament pourrait ainsi préserver la masse osseuse d'une femme ménopausée tout en réduisant son taux de cholestérol sanguin, sans agir sur la muqueuse utérine et en inhibant le développement des cellules cancéreuses sensibles aux estrogènes.

Déjà beaucoup explorées, les molécules endogènes ont encore un grand avenir, car les neurobiologistes ou les immunologistes, par exemple, identifient aujourd'hui une foule de composés qui ressemblent aux hormones et pourraient donc conduire à des dérivés biologiquement actifs : les interférons libérés lors d'agressions par des virus, les peptides cérébraux, qui assurent la communication entre les neurones, les cytokines, qui règlent les interactions des cellules du soi,



2. PARMI LES DÉRIVÉS de principes actifs nommés têtes de série, on a découvert des molécules qui se lient aux mêmes cibles que celles des têtes de série, soit avec la même action (agonistes), soit sans provoquer d'effet (antagonistes). Dans la partie supérieure de l'image, on a représenté le mode d'action de l'estradiol ou d'un de ses agonistes (*en haut*) et celui d'un antagoniste (*en dessous*). Le tableau inférieur montre le noyau stérane présent dans de nombreuses hormones (*à gauche*) et quelques-unes des molécules qui le contiennent : le cortisol (*a*), présent dans l'organisme, et des molécules qui en sont dérivées, la prednisone (*b*), la méthylprednisolone (*c*), la dexaméthasone (*d*) et la béclométhasone (*e*).