

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 incompréhensibles, 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

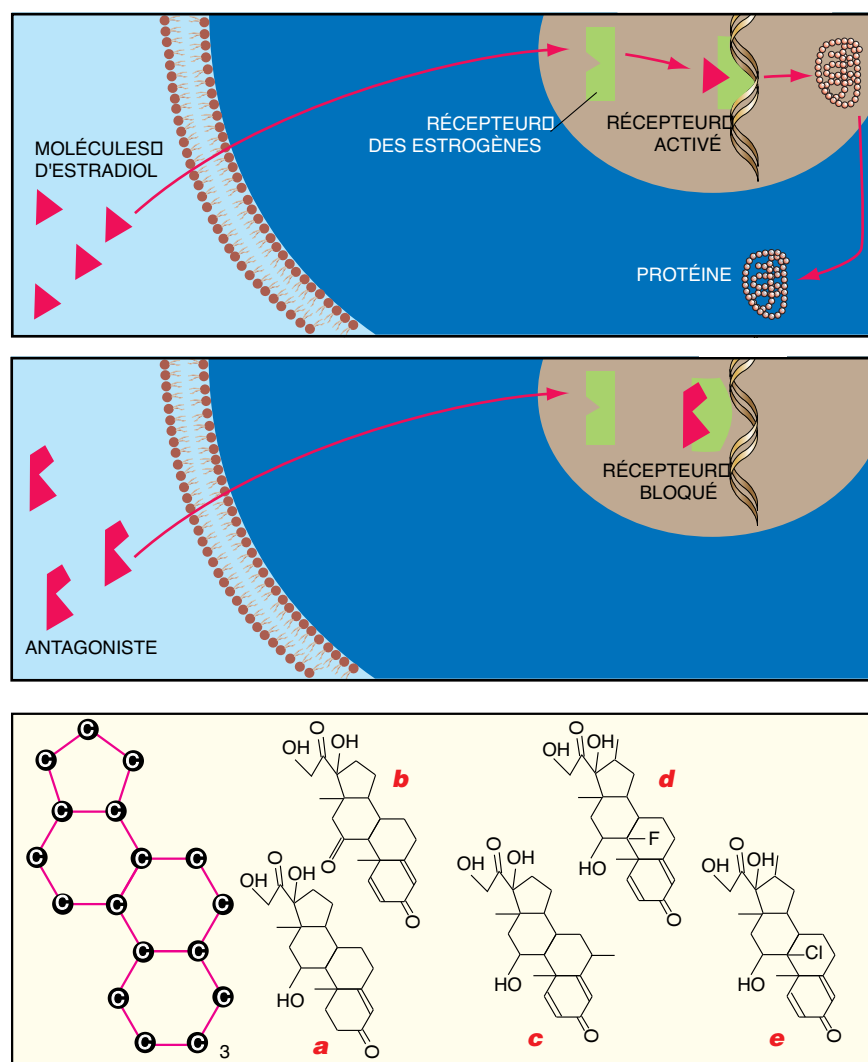
mécanisme d'action de la molécule ont montré que les récepteurs des hormones stéroïdiennes sont suffisamment flexibles pour se lier à des ligands variés, à condition que certains éléments de reconnaissance soient présents : par exemple, l'atome de carbone 3 du noyau stérane doit être lié à un atome d'oxygène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

pourraient être des têtes de série prometteuses.

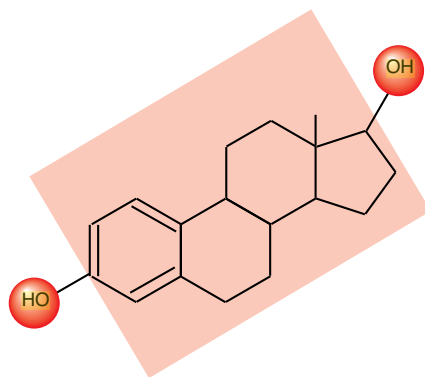
Pourquoi se cantonner aux molécules déjà présentes dans l'organisme ? L'environnement contient une foule de composés actifs, que les chimistes médicaux s'attachent également à modifier. Contrairement aux travaux avec les molécules endogènes, où le chimiste médical se fonde sur la connaissance de la physiologie, aucun *a priori* ne guide les études (sauf dans le cas de médications traditionnelles, voir *La recherche des simples*, par Xavier Lozoya, page 36), et la recherche ne commence que lorsqu'une molécule extraite d'une plante, d'un champignon ou d'une bactérie révèle, souvent par hasard, une activité biologique. Une fois établie la structure chimique, le chimiste médical se livre au même travail de synthèse d'analogues et de modélisation des relations entre structure et activité que pour les molécules endogènes.

Des médicaments dans la nature

La plupart des antibiotiques proviennent de telles études : pénicillines, céphalosporines, monobactames, macrolides, aminoglycosides ont été obtenus par hémisynthèse, c'est-à-dire par modification chimique de têtes de série recueillies dans la nature. De même, des morphiniques actifs sur le système nerveux central ont été dérivés de l'opium, tandis que des médicaments neuroactifs étaient dérivés d'alcaloïdes de la classe de l'ergotamine (un composé présent dans l'ergot de seigle) ; plus récemment, des dérivés anticancéreux étaient obtenus à partir du taxol (présent dans l'if).

Plus fréquemment que dans le cas des molécules endogènes, qui sont moléculairement adaptées à l'organisme, le chimiste médical doit modifier la « biodisponibilité » des molécules étudiées : c'est ainsi que de nombreux travaux ont été nécessaires pour parvenir à la mise au point de pénicillines et de céphalosporines absorbables par voie orale et, donc, résistantes aux acides et aux enzymes du système digestif.

Là encore, l'approche est pragmatique : le chimiste médical procède par hypothèses successives, se fondant sur la connaissance phy-



3. UN PHARMACOPHORE est un ensemble de plusieurs groupes chimiques dont l'action combinée est responsable d'une activité biologique. Ici, le pharmacophore de l'estradiol est l'ensemble des deux groupes hydroxyle (-OH) aux extrémités de la molécule. Ces groupes n'agissent sur le récepteur de l'hormone que parce qu'ils sont maintenus écartés d'une distance de un nanomètre environ par une partie centrale rigide (*en rose*). D'autres molécules ayant les mêmes groupes hydroxyle séparés par la même distance agissent sur le même récepteur.

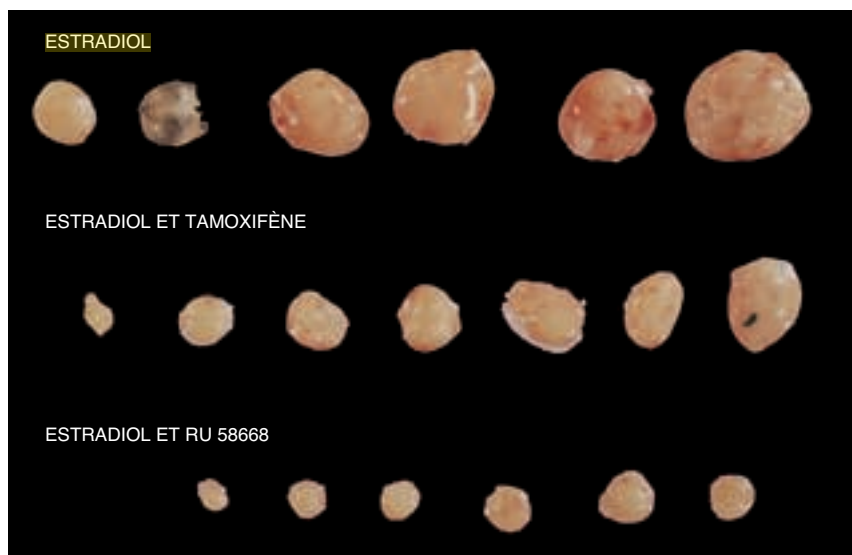
sico-chimique des composés actifs et des milieux où ces composés doivent agir. Par exemple, pour produire des pénicillines administrables par voie orale, on a synthétisé des précurseurs des molécules actives (pro-drugues) qui traversent la paroi intestinale et qui, dans le sang, sont coupées par des enzymes nommées estérases : le composé actif est alors libéré dans le sang. On cherche aujour-

d'hui des méthodes aussi efficaces pour les céphalosporines.

Si les composés naturels ont encore de beaux jours devant eux, les chimistes médicaux ne délaissent pas les molécules synthétiques, qui peuvent également constituer des têtes de série. C'est même l'activité quotidienne d'une grande majorité de chimistes médicaux, qui se préoccupent ainsi d'augmenter l'activité, la sélectivité, de surmonter des phénomènes de résistance, de diminuer les effets secondaires ou toxiques, de concevoir des méthodes de synthèse moins coûteuses... Les objectifs sont souvent si nombreux que le travail relève quelquefois de la quadrature du cercle.

La recherche des variations

Aujourd'hui la mode est à la recherche de bio-isostères, c'est-à-dire de fonctions chimiques différentes qui ont néanmoins la même activité biologique. Par exemple, on sait depuis les années 1980 que le groupe tétrazole (un cycle pentagonal à quatre atomes d'azote et un atome de carbone, avec un atome d'hydrogène lié à un des atomes d'azote) agissait comme les molécules sulfonamides $R-SO_2-NH-CON$ et les acides carboxyliques $R-COOH$: dans les trois cas, un atome d'hydrogène peut se dissocier (caractère acide). De même,



4. LES TUMEURS MAMMAIRES DE SOURIS (ici classées par ordre de taille, pour plusieurs souris) évoluent différemment selon les molécules dérivées des estrogènes qui ont été administrées aux animaux. On a comparé ici l'effet de l'estradiol (*rangée supérieure*), de l'estradiol administré avec le tamoxifène (*rangée du milieu*) et de l'estradiol administré avec le composé nommé RU 58668 (*rangée inférieure*) : alors que l'estradiol favorise la croissance cancéreuse, le tamoxifène et, plus encore, le RU 58668 limitent ou font régresser les tumeurs (la photographie montre l'effet des molécules après dix semaines de traitement).