

on a observé que, dans quelques rares cas, le groupe nitro $-\text{NO}_2$ peut agir comme un groupe carboxylate $-\text{COO}^-$.

D'autres analogies entre groupes chimiques apportent également des variations intéressantes qui préservent les activités de base. Ainsi un atome d'oxygène O peut parfois être remplacé avantageusement par un groupe difluorométhyle $-\text{CHF}_2$, parce que la densité d'électrons est forte dans les deux cas (cette densité d'électrons détermine la liaison des médicaments aux récepteurs). De même, on conserve une bonne solubilité dans les graisses quand on remplace un groupe méthyle $-\text{CH}_3$ par un atome de chlore $-\text{Cl}$.

Deux groupes chimiques ne sont jamais équivalents, mais c'est là un avantage : les différences conduisent à une gamme d'activités biologiques. En raison de la très grande diversité des cibles biologiques, l'observation des propriétés de molécules déjà synthétisées ne permet pas une prévision parfaitement fiable du comportement de molécules nouvelles, mais elle guide les tentatives de modification.

Le concept de «pharmacophore» est beaucoup utilisé pour ces travaux. Ce concept est à la fois plus ancien et plus large que celui de «bio-isostère» : c'est la structure nécessaire pour obtenir une activité biologique particulière. Généralement c'est un ensemble de groupes chimiques (le plus souvent

deux à quatre) qui occupent des positions définies dans l'espace (parce que ces groupes sont portés par des atomes de carbone voisins, dans les molécules, ou parce qu'ils sont éloignés, mais à des distances fixes). Ce concept a évolué avec l'avènement des banques de données informatisées de structures tridimensionnelles de molécules : initialement le pharmacophore correspondait à une molécule réelle ou, du moins, à une structure partielle, tandis qu'aujourd'hui une combinaison disjointe de groupes peut porter ce nom.

Un des pharmacophores les plus simples que nous ayons étudiés est celui des estrogènes, classe d'hormones dont le chef de file est l'estradiol, l'hormone des mammifères qui intervient au cours du cycle menstruel (voir la figure 3) : ce pharmacophore est constitué de deux donneurs de liaisons hydrogène (des groupes hydroxyle $-\text{OH}$) séparés de un nanomètre environ par un squelette hydrophobe (le noyau stérane). À cette définition correspond une foule de molécules capables de se lier au même récepteur. C'est cette «largeur» du pharmacophore des estrogènes qui explique que de nombreuses molécules de l'environnement ou des plantes aient une activité analogue à l'activité des hormones humaines : ces molécules sont respectivement des xénoestrogènes et des phytoestrogènes.

L'action analogue des molécules possédant le même pharmacophore que celui des estrogènes est un inconvénient pour les femmes : on savait que les estrogènes peuvent favoriser la croissance de certains cancers du sein quand ils sont à des doses excessives, et les cancérologues ont établi qu'une proportion notable de cancers du sein sont dus à ces xéno- et phytoestrogènes ; inversement certains phytoestrogènes présents dans l'alimentation (soja) semblent protéger les femmes japonaises.

La partie hydrophobe, entre les deux groupes hydrophiles, est importante, parce que, selon sa constitution exacte, elle modifie l'activité globale de la molécule ; souvent, même, elle participe directement à la liaison au récepteur. Notons en outre qu'un même pharmacophore peut avoir plusieurs activités différentes : par exemple, le RU 486 est un anti-glucocorticoïde, c'est-à-dire qu'il s'oppose à l'activité du cortisol, mais c'est aussi un antiprogestérone ; il se fixe donc sur plusieurs récepteurs.

L'approche mécanistique

Si le chimiste doit souvent tâtonner pour trouver des molécules qui se lient à un récepteur dont la structure est encore inconnue, une approche plus rationnelle est possible, lors de la recherche d'inhibiteurs d'en-



5. DANS L'ÉCURIE des Laboratoires Roussel, à Romainville (photographiée ici dans les années 1930), on extrayait des estrogènes de l'urine de juments gravides. Les hormones stéroïdiennes, telle 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. Elles sont présentes dans le sang et dans les urines, mais en concentrations trop faibles pour satisfaire les besoins thérapeutiques.