

Une carrière guidée par l'innovation chimique



Rencontre avec Julien Nicolas, directeur de recherche au CNRS à l'Institut Galien (CNRS/Université Paris-Saclay), dont les recherches à l'interface entre chimie et pharmacie tendent vers la conception de nouveaux polymères capables de transporter des principes actifs de façon plus efficace (voir fiche « Un point sur » p. 63).

Julien Nicolas, comment votre parcours, les rencontres vous ont conduit à faire de la recherche en chimie ?

Adolescent, j'étais déjà très intéressé par les sciences, notamment grâce à un contexte familial favorable – mon père était professeur des universités en biochimie. Je me suis passionné pour la chimie, principalement grâce à ma professeure de physique-chimie de collège-lycée (Albert Camus, Bois-Colombes), Mme Hemery, que j'ai eue en classe de 6^e, 4^e, 3^e, 2nde et 1^{ère} ! Ses cours étaient très vivants et agrémentés de nombreuses expériences. Et puis elle consentait parfois à me donner des produits chimiques pour refaire quelques expériences à la maison ! Parmi les expériences qui m'ont marqué à cette époque, il y a eu par exemple le miroir d'argent, la réaction oscillante et la lampe sans flamme.

Ensuite, il y a eu mon professeur de chimie organique en cycle ingénieur à l'ESCOM, Mr Foulon, dont j'ai gardé d'excellents souvenirs ; il était passionné et passionnant ! Ses cours étaient de haut niveau mais il les donnait avec une pédagogie remarquable et énormément d'enthousiasme. Je crois pouvoir dire sans me tromper qu'il a enchanté et inspiré énormément d'étudiants.

Comment vous êtes-vous intéressé aux prodrogues polymères dans le cadre de vos recherches ?

Dans le domaine de la vectorisation, il fallait faire face aux nombreuses limitations de l'encapsulation classique au sein des nanoparticules : libération importante et précoce du principe actif, faibles quantités de principe actif encapsulées, etc. La solution qui a rapidement émergé a été la mise au point de prodrogues polymères, c'est-à-dire coupler les molécules de principe actif aux polymères. Étant chimiste des polymères de formation, j'ai donc cherché à développer une nouvelle méthode de synthèse de prodrogues polymères, à la fois simple à mettre en œuvre et à l'efficacité thérapeutique maximale.

Pourriez-vous décrire brièvement la synthèse de ces prodrogues polymères ?

La méthode consiste à faire croître une courte chaîne de polymère à partir d'une molécule de principe actif. Le principe actif est tout d'abord couplé à un agent de contrôle de polymérisation radicalaire contrôlée (type de polymérisation en chaîne qui permet d'obtenir des polymères de taille,

d'architecture et de fonctionnalité contrôlées). Cet agent de contrôle ainsi fonctionnalisé par le principe actif va ensuite amorcer puis contrôler la polymérisation d'un monomère vinylique, ce qui permet d'obtenir une prodrogue polymère comprenant la molécule de principe actif liée à l'extrémité de la chaîne polymère. Selon la solubilité de ce dernier, la prodrogue est ensuite soit formulée sous la forme de nanoparticules par des méthodes classiques d'émulsification, telle que la nanoprécipitation, soit directement solubilisée dans l'eau avant utilisation.

Est-ce que des essais cliniques sont en cours sur les prodrogues polymères en général ?

Absolument : plusieurs essais cliniques de phase I-III sont en cours à l'heure actuelle sur des nanoparticules de prodrogues polymères. Celles-ci sont principalement issues des travaux du Professeur Kazunori Kataoka (Université de Tokyo) et sont basées sur des micelles de copolymères à bloc, comportant un bloc hydrophile stabilisateur et un bloc hydrophobe polypeptidique greffé par plusieurs molécules anticancéreuses (e.g. paclitaxel, cisplatine). Me concernant, je suis en train de développer, par l'intermédiaire de la société IMESCIA que j'ai cofondée avec trois de mes collègues, une formulation de prodrogues polymères pour l'administration sous-cutanée de principes actifs anticancéreux qui sont actuellement uniquement administrables par voie intraveineuse. Cette approche, simple dans sa mise en œuvre, permettrait notamment un plus grand confort pour les patients et une meilleure efficacité thérapeutique. Nous sommes impatients d'arriver jusqu'aux essais cliniques !

Comment voyez-vous l'avenir ?

Le développement de nouveaux systèmes de vectorisation de principes actifs est un domaine de recherche à la fois très compétitif et exigeant car il faut respecter un cahier des charges strict et contourner de nombreuses difficultés, en particulier la translation des découvertes issues des laboratoires vers la clinique. C'est un processus complexe qui a jusqu'alors vu bien plus d'échecs que de réussites, notamment du fait de la complexité des systèmes proposés. Je pense donc que l'une des solutions serait de tendre vers bien plus de simplicité, ce qui permettrait déjà d'améliorer considérablement le développement et la viabilité des synthèses et la reproductibilité des évaluations biologiques.

La méthode de synthèse de prodrogues polymères sur laquelle je travaille actuellement répond parfaitement à ce critère de simplicité et cela nous encourage à poursuivre nos recherches dans cette voie. D'ailleurs, le financement du Conseil européen de la recherche (ERC) que j'ai récemment obtenu me permet d'intensifier mes recherches en mettant au point de nouvelles prodrogues polymères plus performantes, plus innovantes et adaptables à d'autres pathologies ainsi qu'à d'autres modes d'administration (ex. sous-cutanée), en vue de potentiels essais cliniques.