

Le rôle de la chimie moderne dans l'industrie des sciences de la vie



Romeo Paioni* Head of PDPM Basel Operations, Novartis Pharma AG

Dans ma contribution, je souhaiterais parler du rôle de la chimie dans l'industrie des sciences de la vie en abordant l'évolution de cette industrie, puis voir comment cette chimie moderne peut être définie et quel rôle elle joue, surtout en ce qui concerne la recherche de nouveaux médicaments.

La figure 1 montre l'exemple de l'industrie bâloise, les transformations que cette industrie a eues dans les dernières années, basée au début sur les **colorants**, petit à petit élargie dans des domaines qu'on peut appeler industrie parce qu'impliquant aussi d'autres technologies et d'autres domaines que strictement les colorants, exemple les **matières plastiques ou additifs**, les pigments, etc., plus l'**agrochimie** et la **pharmacie**. Ces changements, ces fusions, ces spin-off comme on les appelle, sont un résultat de ce que nous avons déjà vu et auquel G.R. Wolf a aussi fait allusion : d'un côté la **mondialisation**, de l'autre côté la **haute spécialisation technique**.

Quand nous parlons aujourd'hui de **life science** chez Novartis, à Bâle, nous parlons des domaines du côté **santé**, les spécialités pharmaceutiques, les produits génériques et les produits en vente libre, sans entrer dans les détails des diagnostics, des vitamines, etc. Dans l'**agriculture**, on parle des produits pour la protection des plantes : insecticides, pesticides, fongicides, etc., et du domaine des semences. Nous parlons

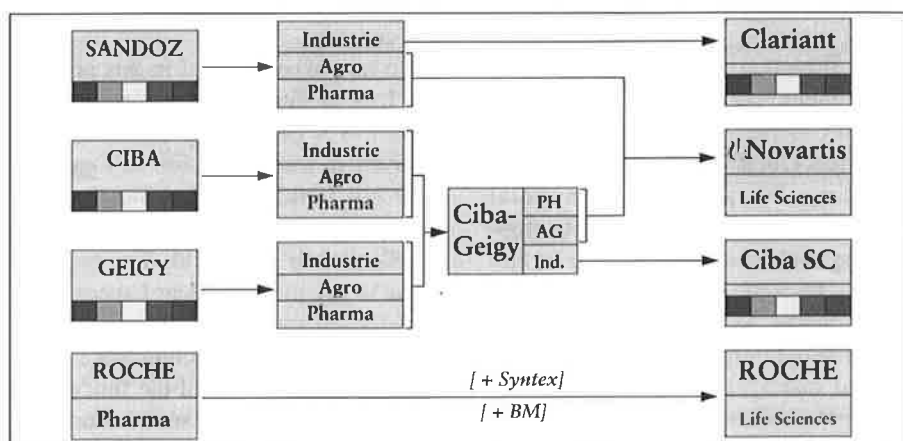


Figure 1 - Évolution de l'industrie chimique bâloise.

aussi des sciences de la vie en parlant de **nutrition**, on pense à l'alimentation infantile et aux éléments de nutrition médicale et diététique. Et, enfin, il ne faut pas oublier la **santé animale** où nous sommes intéressés par des produits pour des animaux d'élevage et pour des animaux de compagnie. Tout ceci se trouve dans le domaine des sciences de la vie.

Avant de parler du rôle de la chimie, il faut la mettre dans le contexte moderne, c'est-à-dire parler de la recherche, du développement et de la mise sur le marché de nouveaux médicaments. Cette recherche chimique, où cette chimie doit être vue dans un contexte tout à fait nouveau, dans une nouvelle dimension qui, grâce aux connaissances que l'on peut avoir aujourd'hui au niveau des **gènes**, donne un point de départ pour le chimiste pour trouver les structures qu'il jugera intéressantes. Ce chemin ne commence plus avec des traitements plutôt symptomatiques ou

bien des traitements qui sont basés sur l'expérience animale dans des modèles qui sont évidemment très prévalents pour l'activité, mais on peut, pas encore dans tous les cas, mais dans beaucoup de cas, **remonter à l'information des gènes**. Dans la figure 2, nous avons une vue d'ensemble de l'expression génique et ça c'est un point essentiel, le chimiste doit, en collaboration avec ses collègues, être en mesure de voir ou de comprendre sur quelle cible la substance doit agir dans la cellule. C'est une base de développement de nouveaux médicaments aujourd'hui et nous voyons ici quelques exemples (figure 3) **agonistes et antagonistes de récepteurs** ou bien des interventions au niveau de la **transmission du signal** de la membrane au noyau, de la **régulation de la transcription**, un domaine extrêmement moderne : la synthèse d'oligonucléotides antisense qui bloquent l'ARN avant de produire la protéine ou bien, quand la protéine est

* Novartis Pharma AG, CH-4002 Basel, Suisse.
Tél. : +41 (61) 696 4211. Fax : +41 (61) 696 4752.
E-mail : @pharma.novartis.com

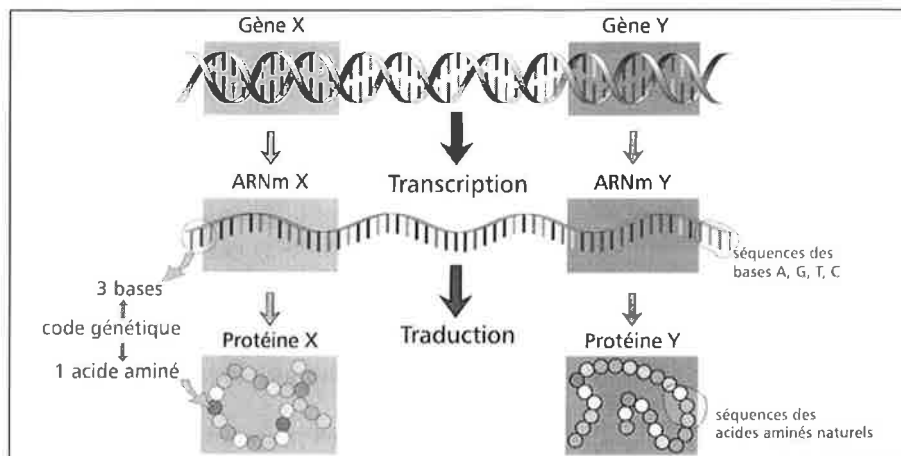


Figure 2 - Expression génique.

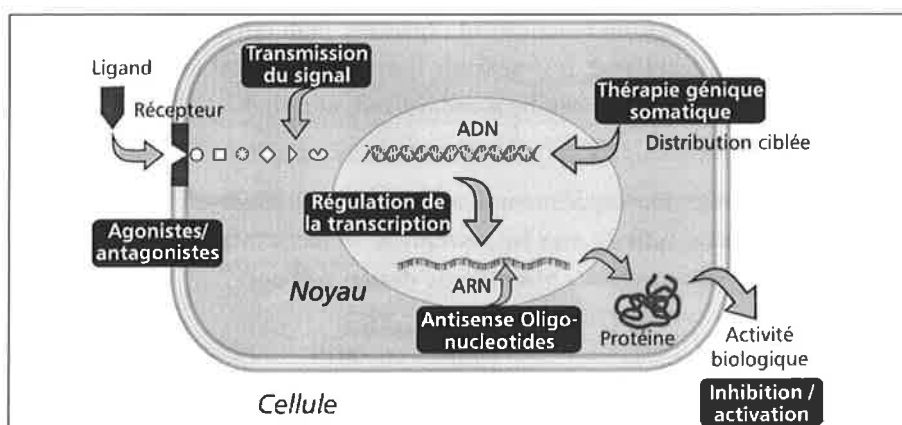


Figure 3 - Modes d'action d'un médicament.

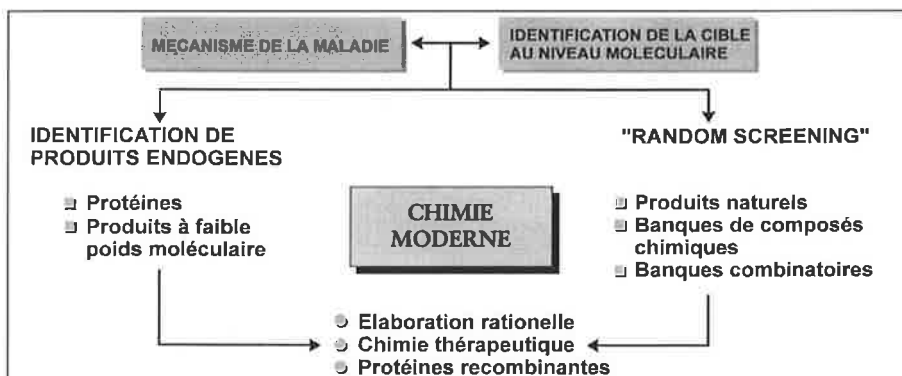


Figure 4 - Stratégies menant à la découverte d'un futur médicament.

| TECHNOLOGIES | DOMAINES | APPLICATIONS |
|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • CRISTALLOGRAPHIE • CAMM/SIMULATION • RMN EN 2D/MS • CHIMIE COMBINATOIRE • SYNTHÈSE SUR PHASE SOLIDE | <ul style="list-style-type: none"> • SYNTHÈSE ORGANIQUE • OLIGONUCLEOTIDES • HYDRATE DE CARBONE • SYNTHÈSE ENANTIOSPECIFIQUE • PRODUITS NATURELS | <ul style="list-style-type: none"> • CATALYSE • (BIO) CAPTEURS • ANALYTIQUE MINIATURISÉE • SCREENING A HAUTE CAPACITÉ • PET/MRI |

Figure 5 - Chimie moderne.

faite, d'intervenir sur l'enzyme et sur son activité. C'est un élément fondamental de la recherche d'aujourd'hui de connaître au niveau moléculaire les **points d'action potentiels de nouveaux médicaments**.

Il en découle les stratégies de la chimie (figure 4) : **connaissance du mécanisme pathophysiologiquement dérangé**, si on peut dire, que l'on veut corriger et **intervention au niveau moléculaire** : de là deux grands axes, soit **connaissance de produits endogènes** qui sert au chimiste comme base pour, après, développer de nouvelles structures (on verra des exemples), ou bien alors, **random screening**, qui aujourd'hui a reçu une dimension tout à fait nouvelle, particulièrement due aux **possibilités offertes par la chimie combinatoire**.

Soit à partir de produits endogènes qui incluent les protéines, soit à partir des données du random screening, on arrive à l'élément d'**élaboration rationnel ou des processus de chimie thérapeutique ou des protéines recombinantes**, et tout ce chapitre peut être classé comme chimie moderne dans les domaines de la synthèse organique classique, mais aussi la synthèse d'oligonucléotides, d'hydrates de carbone comme classe chimique particulière, la **synthèse énantiospécifique**, sûrement un élément aujourd'hui extrêmement important vu l'asymétrie des cibles, et il ne faut pas oublier la source de produits naturels comme base. Vous voyez (figure 5) un ensemble de technologies, qui vont en soutien dans tous ces domaines et, en plus des applications, de la recherche de nouveaux médicaments, des applications spécifiques dans la catalyse, dans l'analytique, etc.

J'aimerais juste parler un instant de la **chimie combinatoire**, ce nouveau domaine qui a donné aussi lieu à beaucoup de spéculations. **Est-ce que cette robotisation, ce pas fantastique dans la quantité de substances qu'on peut produire, va remplacer le chimiste pour finir ? Je crois que la réponse est nettement non**. Nous voyons les principes, nous avons des éléments, des building blocks comme on dit, qui sont, soit des molécules connues, soit faites sur mesure, c'est-à-dire faites avec la fantaisie et les connaissances du chi-

miste. Ces building blocks, ces éléments, sont liés entre eux avec des nouvelles réactions adaptées à la structure et aux propriétés de ces éléments. Je pense à des **réactions photochimiques**, je pense aussi à l'emploi de nouvelles technologies comme la **chimie sur surface solide**, etc. et donne lieu à des banques dans lesquelles il faut de nouveau savoir, au point de vue chimique, premièrement, définir les dimensions et, deuxièmement, analyser la structure avec ces processus de déconvolution, donc isoler la structure, la séquence ici symbolisée par les différentes couleurs. Dans cette technologie extrêmement avancée qui permet de synthétiser un nombre fantastique de substances en très peu de temps, il ne faut pas oublier : il y a l'élément robot si vous voulez, et il y a l'élément fantaisie et connaissance et créativité. A ce sujet, je souhaite citer le professeur Woodward qui, en 1963, à l'occasion de l'ouverture d'un centre de recherches aux Indes, a parlé de prévisions se projetant dans le futur et concernant certaines réactions de haute efficacité (figure 6) ; il indique qu'il sera possible de les standardiser puis de les mécaniser. C'est déjà ce qui se passe aujourd'hui, on a ces robots qui mènent à bien des synthèses « sur chips », mais il ne faut pas oublier que, si certains aspects peuvent être mécanisés, l'**aspect créatif de la synthèse** et du « synthesis design » **ne peut être mécanisé** et c'est, je crois, une phrase très importante quand on dit que le chimiste doit être remplacé par les robots.

Dans la figure 7, nous voyons aussi un élément important de la chimie moderne intégrée dans la recherche pharmaceutique, que l'on ne peut plus considérer d'une façon isolée. Traditionnellement, on avait les grandes unités de chimie, de biologie, il y avait un dialogue bien sûr, mais aujourd'hui, c'est un **travail d'équipe** au départ et nous avons, ce que j'ai déjà montré, des nouveaux domaines généraux et spécifiques et nous voyons comment les aspects plutôt de **biologie moléculaire** et ceux de **pharmacologie** et d'**immunologie** forment un tout exprimé dans la formation d'équipes, qui, soutenues par de nouvelles technologies de **screening**, par la **bioinformatique**, par des **nouvelles**

formes analytiques, etc. forment la base pour ces **technologies intégrées** qui travaillent ensemble **vers un but commun**.

Un autre élément à considérer, c'est l'axe sur lequel il faut voir cette chimie moderne (figure 8). La chimie, comme on l'a définie évidemment pour les jeunes chimistes au niveau universitaire ou quand ils entrent dans l'industrie, c'est surtout la **phase de recherche**, mais il ne faut pas oublier que, dans la phase préclinique et tout au long de la préparation des substances en grande quantité, il y a beaucoup, beaucoup de métiers, si on peut dire, ou d'applica-

tions chimiques où la compétence scientifique joue un rôle. Je parle, par exemple, de la **production**, je parle même du département des **brevets**, je parle de l'**analytique**, je parle de beaucoup d'autres domaines qui sont au-delà de la recherche mais où souvent travaillent des collègues, qui ont commencé dans la recherche et connaissent petit à petit la difficulté de ce processus relativement long, entre 6 et 10 ans, pour mettre un nouveau produit sur le marché.

Voyons maintenant, un peu plus en détail, dans les figures 9 et 10, comment les différentes phases sont

"If combination reactions of especially high efficiency can be developed, it is possible that the sequential use of such reactions can be standardized, and then mechanized.

Although the experimental aspects of some kinds of synthetic activity may be susceptible of mechanization, the creative aspects of synthetic design will not!"

R.B. Woodward,
Art and Science in the
Synthesis of Organic Compounds, 1963

Figure 6.

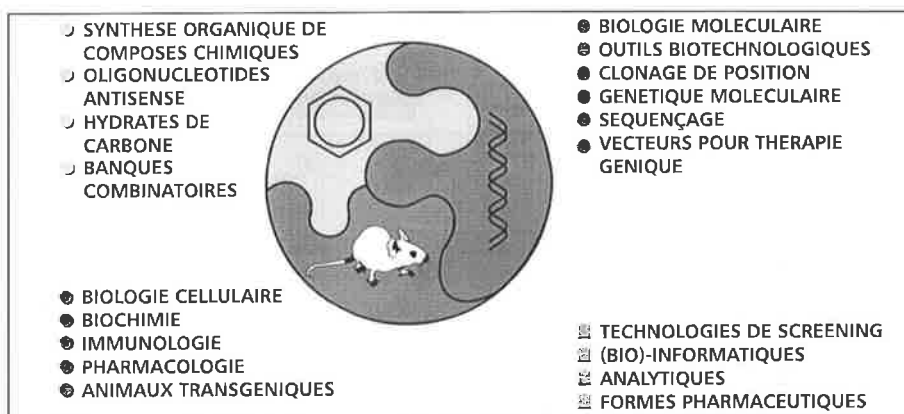


Figure 7 - Technologies intégrées.

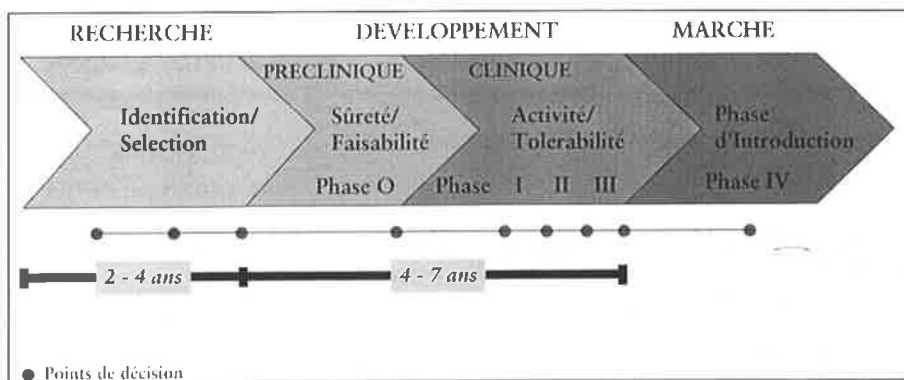


Figure 8 - Le processus de R & D Pharma.

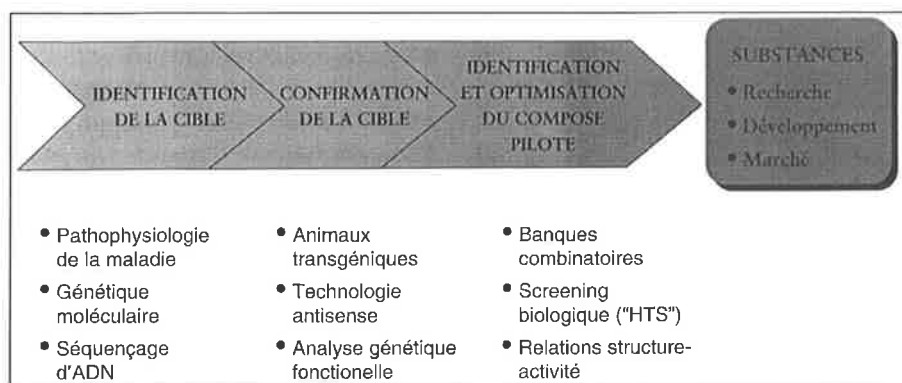


Figure 9 - Phases successives dans la recherche.

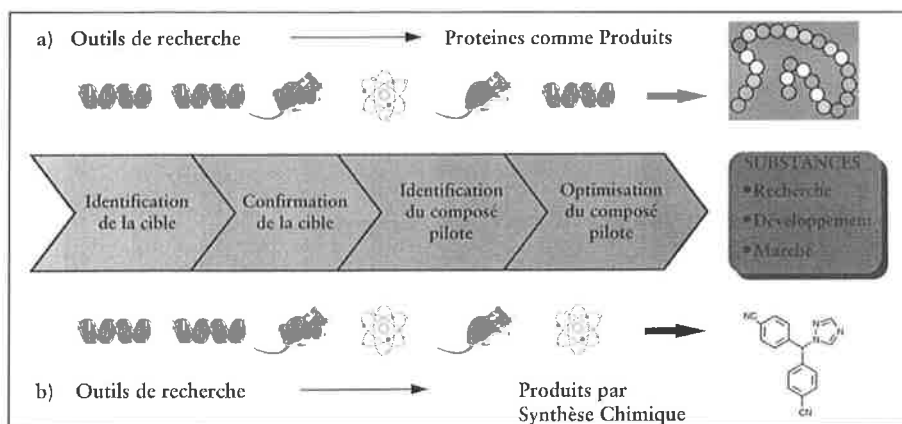


Figure 10 - Double apport de la biotechnologie dans la recherche pharmaceutique.

aussi liées à la chimie ainsi que l'apport de la biotechnologie dans la recherche pharmaceutique. Clairement, l'**identification de la cible**, l'**étude de la pathophysiologie de la maladie**, la **génétique moléculaire** relèvent du domaine de la biologie, de la médecine, de la recherche fondamentale, évidemment, qu'on devrait voir encore plus à gauche sur la flèche. Après, il faut confirmer la cible, il faut pouvoir **mettre en relation la cible avec la maladie**, être sûr qu'il y a un **modèle** qui est effectivement déterminant pour l'activité dans la situation clinique. De là, aujourd'hui, l'**utilisation des animaux transgéniques**, les **technologies antisense**

et l'**analyse génétique fonctionnelle**, c'est-à-dire voir où va la protéine qui a été formée, par quel mécanisme, etc. Et c'est seulement après cette phase que le chimiste entre vraiment en action avec ses pleins moyens et avec les banques combinatoires, le screening et les **relations de structure-activité**. On peut se demander aussi, avec ces changements liés à la mondialisation, où tout ce know-how se concentre aujourd'hui et nous observons (figure 11) un changement si on veut de concentration, de know-how tout au long de la chaîne, où il y a la recherche fondamentale, l'identification de la cible, la confirmation de la cible, etc.

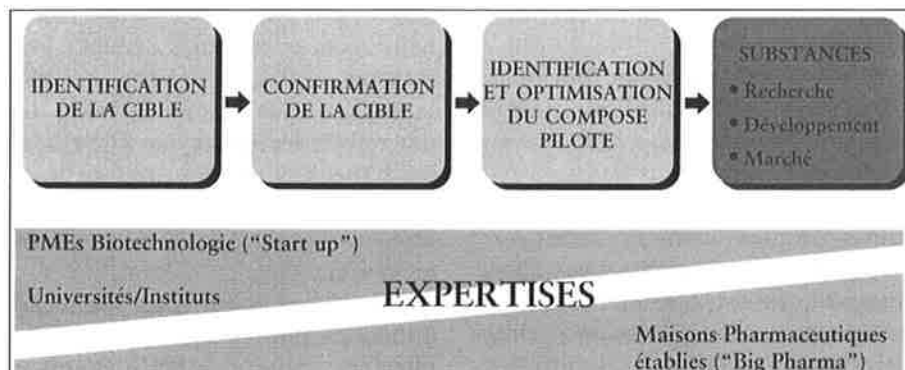


Figure 11 - Les expertises nécessaires en R & D.

Ceci est plutôt, aujourd'hui, la spécialisation des petites et moyennes entreprises, de ce qu'on appelle les **start-up companies** dans la biotechnologie, évidemment dans les universités, dans les instituts ; par contre, dès qu'il y a des produits et dès qu'il y a des substances en développement, les big pharma, c'est-à-dire les **maisons pharmaceutiques établies**, qui ont un process, de l'expertise, le know-how dans cette phase extrêmement complexe, entrent plutôt en action. Mais il faut, aussi, souligner qu'il y a une interaction continue, on ne peut pas avoir une collaboration avec une start-up company sans que, du côté pharmaceutique des grandes entreprises, il y ait le know-how nécessaire, il y a les membres du team qui connaissent évidemment le langage de ces nouvelles découvertes. Dans ce contexte, c'est aussi intéressant de noter que le chimiste apprend dans l'équipe, avec le start-up, des éléments qui ne sont peut-être pas dans sa vie de tous les jours, dans la grande industrie, je parle du **capital risque**, je parle de la **stratégie du business d'une petite entreprise**, des licences, etc., donc c'est aussi un enrichissement pour lui, le chimiste de la grande maison, de travailler dans la petite maison et vice-versa évidemment.

Dans ce contexte des PME, j'aimerais aussi mentionner le projet **Biovalley**, qu'on voit sur la figure 12, un projet spécifique où on essaie d'utiliser là le niveau scientifique extrêmement haut des universités dans cette région à Bâle, Mulhouse, Colmar, Strasbourg, Fribourg-en-Brisgau, et de former un réseau de know-how, de connaissances et de conditions qui favorise l'augmentation du nombre de start-up companies, de petites et moyennes entreprises qui peuvent, après, avec leurs spécialisations, devenir un élément extrêmement important.

En conclusion, j'espère avoir montré dans ces quelques considérations que la **chimie moderne reste et restera sûrement dans le futur une composante essentielle**, presque omniprésente dans ce réseau de technologies, qui vise à étudier la structure, la fonction et l'interaction entre molécules. Le chimiste intégré dans le know-how biolo-

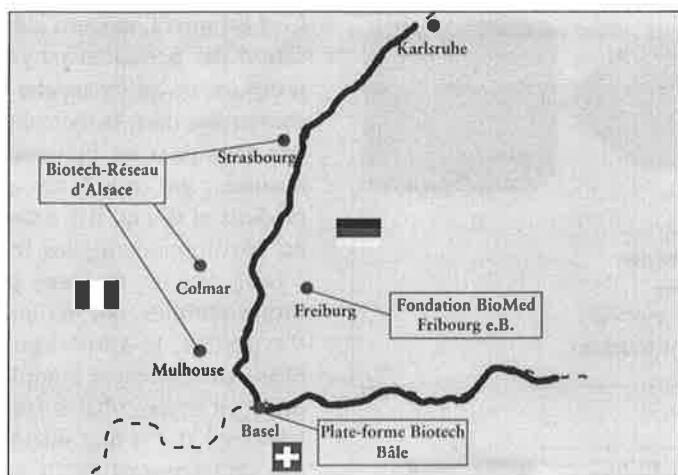


Figure 12 - Projet Biovalley.

gique, médical, etc. peut, de plus en plus, comprendre et peut arriver à cibler ces structures d'une façon extrêmement précise. Évidemment, pour le jeune chimiste, on peut dire que pour avoir un succès dans cette industrie qui sera en mutation continue, il faut une **formation de pointe**, ça c'est essentiel. Il doit évidemment connaître son métier, il doit avoir des connaissances complémentaires pour qu'il y ait un travail d'équipe dans toutes ces technologies intégrées et, je crois, on n'a pas assez souligné qu'une des bases reste et restera toujours l'**enthousiasme et la créativité**.

Chimie et sciences de la vie



Philippe J. Sicard* directeur de Corporate Scientific Relations, Roquette Frères, et professeur à l'École centrale de Paris

Cet exposé est dédié à la mémoire de Morand Lambla, qui nous a quitté prématurément voici près d'un an, après avoir été longtemps la cheville ouvrière de l'EAHP de Strasbourg.

Les raisons historiques du décalage et de l'incompréhension, qui ont longtemps existé entre la chimie et la biologie, ont été exposées dans le résumé qui vous a été remis ; nous n'y reviendrons donc pas.

Actuellement, **chimie et sciences de la vie** sont en état d'**interdépendance croissante**. En dehors des néologismes, qui lui sont nécessaires, la biologie utilise abondamment le langage de la chimie.

Comment, dans la pratique, la **complémentarité entre chimie et sciences de la vie** s'exprime-t-elle ?

En fait, les situations varient selon le champ d'applications considéré. Cependant, d'une façon générale, les chimistes ont tendance à trouver la biochimie trop complexe et d'une mise en œuvre trop laborieuse, ceci, bien que la biologie leur ait offert de formidables challenges (par exemple : synthèse de l'insuline ou de la vitamine B12). N'oublions pas, non plus, que ce sont l'identification et la caractérisation de nombreux récepteurs biologiques qui ont permis l'avènement de la chimie combinatoire.

C'est dans le **domaine thérapeutique**, que la complémentarité chimie-biologie a conduit aux résultats les plus probants.

Après quelques réussites éparses (antibiotiques semi-synthétiques, stéroïdes), les grands groupes pharmaceutiques ont systématisé l'intégration de ces deux domaines scientifiques et, à côté des laboratoires traditionnels de chimie, ont installé

de puissantes **unités de génétique moléculaire**.

Le tropisme accru vers les disciplines biologiques a même conduit certains groupes chimiques à **dissocier leurs activités à finalité thérapeutique de leurs activités chimiques**, dont l'image de marque leur semblait en retrait et les perspectives de développement moins attractives.

Si l'essentiel des recherches pharmaceutiques se concentre sur les grandes pathologies : maladies cardio-vasculaires, cancer, maladies immunitaires, maladies virales, l'humanité reste sous la menace d'un **retour en force des maladies infectieuses** que l'on croyait éradiquées, ainsi que sous celle de l'apparition de **pathologies nouvelles**. Dans ce domaine, il n'y a pas de victoires définitives.

Venons-en maintenant aux autres domaines pour lesquels existe une interface importante entre chimie et sciences de la vie : il s'agit de l'agricul-

* Roquette Frères, 62136 Lestrem.
Tél. : 03.21.63.36.00. Fax : 03.21.63.38.50.
E-mail : roquette.spi@wanadoo.fr