

La nature : une bonne source de nouveaux produits utiles à la santé des hommes, des animaux et des végétaux... pour longtemps encore !

Pierre Potier* membre de l'Académie des sciences, directeur de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles, président de la Fondation de la Maison de la Chimie

Summary : *Nature : a good source of new useful compounds for the health of man, animals and plants... for a long time to come !*

Nature has provided man with innumerable products to feed, clothe, warm and heal himself. At the dawn of the third millenium, products of natural origin still represent almost 70 % of therapeutic lead compounds.

Major drugs have, during the course of recent years, been discovered from natural sources. These include cyclosporin, which revolutionized organ transplants and a large part of immunology ; the inhibitors of one of the biosynthetic pathways of cholesterol which have proved their efficacy in the treatment of diseases such as atheroma ; antitumor agents such as Navelbine, and Taxotère, discovered in our laboratory.

In short, besides the so-called methods of « combinatorial chemistry », a complete inventory of nature's combinatorial chemistry (and biochemistry) is yet to be completed. This process began 4.6 billion years ago, by most estimates, and only 10 % of these natural substances are known. We must thus persevere !

Mots clés : *Développement de la recherche, médicaments d'origine naturelle, inventaire.*

Key-words : *Research and development of drugs of natural origin, a long-casting program.*

Où, au commencement du III^e millénaire, chercher de nouveaux produits utiles à la santé des hommes, des animaux et des végétaux ? Forte question. A un moment où l'on assiste à d'énormes parties de Monopoly financier au niveau mondial avec le rassemblement de sociétés pharmaceutiques déjà importantes et la création d'ensembles gigantesques. Où l'on oublie que deux firmes pas très en forme qui s'allient ne forment pas nécessairement une mégafirme bien portante ! Où l'on oublie aussi, qu'en général, la créativité des groupes de recherche est inversement proportionnelle à la taille de ces groupes et que

plusieurs petites équipes cérébralement efficaces valent mieux qu'un ensemble où sévit la neutralisation coulombienne des charges, to say the least !

Alors, que faire ? Le génome, le post-génome, le post-post-génome sont certes des sujets de grande importance : incontournables comme l'on dit. Ce sont là, dit-on, les voies du futur de la recherche dans les « sciences du vivant » et leurs applications disent les oracles patentés et les vaticinateurs professionnels.

Derechef, les « investisseurs » publics mais, surtout, privés y vont de leurs milliards (de francs ou de dollars) en spéculant sur les chances de telle ou telle voie, plus ou moins bien informés par une escadrille d'« avions renifleurs » (souvent les mêmes au fil des ans !). Et ils passent allègrement du

Web, de l'Internet à la bio-informatique, aux applications les plus intéressantes mais aussi les plus douteuses des biotechnologies. « Biotechno » : un mot magnifique qui secoue les bourses !

Certes, le domaine de la génomique : décryptage, manipulations, accélération de l'évolution, puces à ADN..., est d'une importance capitale à la condition de ne pas se transformer en Dr Folamour !

Cette petite crucifère qu'est l'*Arabidopsis thaliana*, ou la mouche *Drosophila melanogaster*, chez les insectes (qui fait mentir le proverbe selon lequel on n'attrape pas les mouches avec du vinaigre !) ou *Escherichia coli* nous aident à comprendre. Allez à l'homme, que diable ! Craig Venter, aux États-Unis, a prédit qu'en 2003, le génome d'*Homo sapiens*

* ICSN, UPR CNRS n° 2301, bât.27, avenue de la Terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex. Tél. : 01.69.82.30.87. Fax : 01.64.46.00.67.

serait décrypté... par lui-même. Et alors ?

C'est bien, mais il y aura encore du chemin à parcourir pour apprécier ces séquences : monogéniques ou polygéniques dans leur expression. Et puis, les peptides, les protéines coupées, modifiées, etc. Et où sont les métabolites secondaires dans tout cela ?

Bien sûr, la course au génome c'est aussi pour essayer de bloquer la concurrence en brevetant les séquences. Avec tous les débats juridiques et éthiques à la clef que l'on peut facilement imaginer.

Alors, revenons sur Terre et ne nous affolons pas : il y a encore beaucoup de travail pour les chimistes (la chimie est à la biologie ce que le solfège est à la musique : écoutons la symphonie et décryptons-là !) Il n'est pas encore trop tard : même les Américains (la référence absolue !) s'y mettent encore. Voyez Stuart Schreiber à Boston et combien d'autres. Mais on aurait dû, dans notre pays, depuis au moins vingt ans, pousser à fond l'interpénétration de la chimie et de la biologie. Non seulement dans les organismes de recherche qui campent souvent sur leurs positions mais, surtout, dans l'enseignement secondaire (les leçons de choses !) et supérieur : cursus communs aux sciences biologiques et médicales.

Alors, en l'état actuel des choses, que faire ? Bien sûr, la chimie combinatoire est arrivée, à tout-va. Les « joueurs de Monopoly » (voir plus haut) ont sauté sur cette occasion de « faire » des milliers, que dis-je ?, des millions de molécules là où les chimistes besogneux en « faisaient » quelques-unes par semaine. Attention aux retours de flamme !

Mais, dans la chimie combinatoire, dont certains développements sont incontestablement astucieux, l'ambition intellectuelle est, quand même, limitée même si, statistiquement, elle conduira à quelques succès.

Alors, on découvre que, depuis 4,8 milliards d'années (le début de l'histoire), après la soupe prébiotique, les affaires ont été celles de la chimie combinatoire de la Nature. Et, moi, je préfère aller retrouver Ésope dans La Fontaine et m'adresser à la Nature et au Bon Dieu qu'à ses « petits saints » ! Que nous ont-ils déjà donné et, surtout,

que nous donneront-ils encore ? Énormément. Santé animale : la majorité des grandes classes pharmacologiques et/ou thérapeutiques portent les noms de substances naturelles : nicotiniques, papavériniques, cholinergiques, morphiniques, etc.

L'une des situations que l'Homme ou les animaux n'acceptent pas : la douleur. Quand notre pauvre ancêtre, vêtu de peaux de bêtes, une massue de pierre ou de bois à la main, traînant sa proie (ou sa femelle) par les poils ou les cheveux (ou, du moins, le représente-t-on ainsi !) souffrait, il a bien dû essayer de trouver de quoi soulager sa douleur. Combien de temps a-t-il fallu pour qu'il (ou ses descendants) découvre(nt) que le latex exsudé d'incisions faites sur une capsule de pavot en séchant et en s'oxydant constituait le remède à sa douleur (l'opium). Quelle convergence dans la découverte puisque l'on dit qu'elle fut faite aussi, en Chine, en Égypte, en Iran et sans doute ailleurs ! Même si l'on ne peut exclure des « communications » entre ces pays. Quel bel exemple que cette découverte : l'Homme accepte de supporter la maladie à la condition de ne pas souffrir. La souffrance participe, toutefois, à la survie mais ne pas (trop) souffrir est devenu un droit !

Les pharmaciens-chimistes du début du XIX^e siècle se mirent à étudier l'opium et ils en isolèrent la morphine ; puis, plus tard, la codéine, la thébaïne, la narcotine, etc. Il fallut encore cent ans pour déterminer la structure de la morphine ; puis encore cinquante ans pour en effectuer la synthèse et pour que notre regretté Sir Derek Barton en révèle la biosynthèse. Notre collègue, Gilbert Stork, grand chimiste aux États-Unis, ne vient-il pas d'achever, aujourd'hui, la synthèse totale de la codéine ?

Permanence de la chimie thérapeutique !

Lord Sydenham (l'inventeur du fameux laudanum qui porte son nom) écrivait, au XVII^e siècle (de mémoire) : « *Among the remedies which it has pleased Almighty God to give to man to relieve his sufferings, none is so efficacious and so universal as opium* ». Trois

siècles plus tard, on n'écrirait pas autre chose : il suffirait de changer le mot « opium » par celui de « morphine » !

Puis vint la découverte, dans notre système nerveux, de structures membranaires capables de fixer la morphine (récepteurs morphiniques) et de provoquer, ainsi, l'analgésie. Alors que la molécule de morphine n'est pas significativement (ou pas du tout) synthétisée dans notre organisme, il existe des morphiniques internes de nature peptidique (les enképhalines, endorphines, etc.) qui se fixent aux mêmes récepteurs et engendrent l'analgésie. Mais comme souvent, sinon toujours, en biologie c'est comme dans les voitures : deux pédales sont au minimum requises : l'une pour avancer, l'autre pour freiner, là aussi les « morphiniques » internes sont clivés par des enzymes plus ou moins spécifiques : les enképhalinasés. Le jeu entre les peptides actifs et les enzymes inactivants est classique (sinon universel) en biologie. Dans le domaine de l'analgésie, la vie des peptides procure l'analgésie ; les enképhalines évitent que nous soyons transformés en fakirs ! Nos collègues pharmaciens, Schwartz et Roques et leurs collaborateurs, et d'autres à l'étranger (Hughes, Snyder, etc.) se sont brillamment illustrés dans ces domaines passionnants de la recherche. Mais on ne sait toujours pas exactement à quoi est due la fameuse accoutumance à la morphine et autres substances du même ordre. Et l'on n'a toujours pas découvert de « morphinique » n'entraînant pas de toxicomanie ! Malgré des annonces contraires faites périodiquement mais, finalement, non vérifiées. Et, là aussi, il y a un marché !

Morphine : métabolite secondaire isolé d'une plante : le pavot, qui agit sur des récepteurs de notre système nerveux et provoque l'analgésie bien-faisante.

Une histoire à peu près identique s'est développée avec le chanvre indien (marijuana, yerba, haschich, etc.) dont certains composés (les « cannabinoïdes ») responsables de l'activité de la résine de cette plante miment des substances endogènes de notre système nerveux, d'une banalité chimique étonnante (dérivés de l'acide arachidonique). On en trouve même dans le cho-

colat ! Ce qui permet peut-être d'expliquer l'addiction à cette friandise et, peut-être, la voie ouverte à la toxicomanie (le chocolat est-il une drogue « dure ? » !)

Ceux qui seront arrivés, quand même, à ce stade de ma prose se poseront la question : où veut-il en venir ? Déraisonne-t-il ?

Non, je ne le crois pas car on peut toujours énoncer, sur le ton badin, des vérités premières ! J'aime !

Il faut, en effet, analyser soigneusement ce qui précède qui a, je le crois, une charge informative considérable. En effet, je ne considère pas seulement, qu'une fois de plus, le passé éclaire l'avenir.

L'avenir de la recherche thérapeutique n'est pas seulement dans le génome, le post-génome, le post-post-génome mais aussi dans l'observation de la nature et son inventaire : elle a déjà beaucoup donné, mais donnera plus encore. Pour vous en convaincre, s'il en était besoin, voici une histoire toute récente : la découverte, par les chercheurs de la première firme pharmaceutique mondiale, Merck, Sharp & Dome, d'un possible analogue non peptidique de l'insuline. Mettant à profit les installations de criblage nécessitées par l'avènement de la chimie combinatoire (voir plus haut), les chercheurs de cette

firme ont examiné (ou ré-examiné) des dizaines de milliers d'extraits, de substances plus ou moins purifiées confrontées à des « récepteurs » et ont enregistré, automatiquement, les réponses. C'est ainsi qu'un extrait, préparé par les chercheurs de leur succursale espagnole, à partir d'un champignon microscopique prélevé sur les feuilles d'un arbre, apparemment non identifié, poussant en République du Congo (il faudra en tenir compte si une exploitation commerciale est faite de cette découverte !) révéla des propriétés « insuliniques » sur le récepteur de cette hormone. Ce qui est intéressant c'est que le produit isolé de l'extrait en question est une petite molécule, spécifique de l'activité insulinique et non à spectre d'action élargi à certains facteurs de croissance insulinoïdes. Qu'il est actif oralement chez la Souris. Il y a encore loin de la Souris à l'Homme. Mais ce produit peut devenir un grand produit permettant de traiter, à la fois, les diabétiques insulino-dépendants de type I et ceux de type II. Au moins deux cents millions dans le monde, plus autant qui s'ignorent !

Ajoutons à cette découverte, celles, moins récentes mais tout aussi actuelles, des pyréthrinés (du pyrèthre insecticide), des avermectines (permettant de lutter contre les parasitoses,

notamment du bétail, mais toxiques aussi pour les bousiers !), des inhibiteurs de l'une des voies de biosynthèse du cholestérol, des inhibiteurs d'enzymes de toutes sortes, des immunomodulateurs du type de la cyclosporine (ou apparentés), etc. qui ont révolutionné l'immunologie. Tous des produits d'origine naturelle.

Évidemment, je rappellerai notre propre contribution à la recherche thérapeutique : la préparation de dérivés antitumoraux utilisés dans le monde entier :

- d'abord, la Navelbine[®], développée avec nos collègues des Laboratoires Pierre Fabre ;

- ensuite, le Taxotère[®], développé avec nos collègues des Laboratoires Rhône-Poulenc Rorer.

Deux succès, sans précédents pour un laboratoire propre du CNRS, aux plans thérapeutique et commercial. Et puis, ces réussites constituent de beaux exemples de coopération fructueuse entre le secteur public de la recherche et le secteur industriel.

Beaucoup de leçons à retenir derrière ces deux « coups au but ». Il y en aura d'autres. Mais ces leçons ont-elles été vraiment retenues ? Non, hélas ! Mais ceci est une autre histoire !