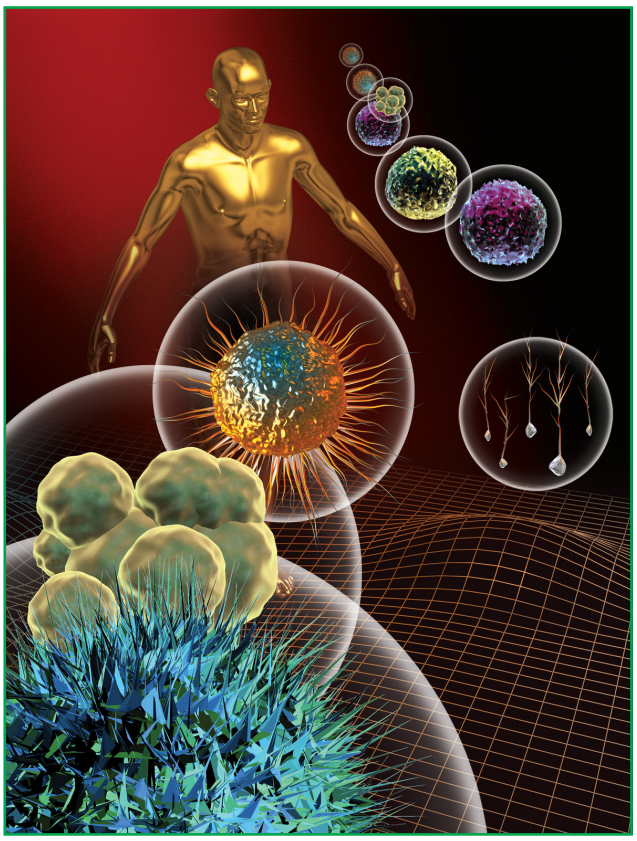
Innovation thérapeutique et chimie

Claude Monneret



© Elena Pankova – Fotolia.com.

En dépit de l'apport croissant des biomolécules en thérapeutique, la chimie reste incontournable comme source de médicaments très actifs, sûrs et généralement peu couteux. Sans vouloir en établir une liste exhaustive, parmi les médicaments les plus récents, on peut ainsi citer les inhibiteurs de kinase en cancérologie, le sofosbuvir pour le traitement révolutionnaire de l'hépatite C, les nouveaux anticoagulants oraux comme le dagibatran. Les immuno-conjugués cytotoxiques comme le brentuximab védotine indiqué dans le cancer du sein HeR2 positif, qui permettent de combiner la spécificité d'un anticorps monoclonal à un agent cytotoxique puissant, nécessitent une liaison covalente, que seuls les chimistes sont en mesure de concevoir et de préparer. Et que dire des molécules chimiques comme l'aspirine ou le paracétamol dont la consommation reste incommensurable.

Aussi peut-on affirmer le rôle toujours éminent de la chimie dans la conception et la mise au point de nouvelles molécules.

Au sein d'une approche multidisciplinaire transversale, la chimie intervient de plus en plus dans la plupart des étapes de la recherche et du développement du médicament, en interaction avec les pharmacologues, les toxicologues et les biologistes. Ceci est lié à la progression des connaissances au niveau moléculaire, de la pénétration, de la distribution et du métabolisme du médicament.

Outre l'apport décisif des nanomédicaments dans l'administration mieux ciblée des médicaments, la chimie a su intégrer des approches bio- et chimio-informatiques qui permettent une réduction des coûts et un gain de temps lors de l'élaboration du médicament, auxquels s'ajoutent des approches de prédictions ADME-Tox expérimentales visant à minimiser leurs effets toxiques avant l'entrée en clinique.

Par ailleurs, la chimie n'est pas une science figée comme l'illustre l'apparition récente de la chimie biologique ou chimie bioorthogonale. Il s'agit d'une chimie biocompatible et hautement sélective, qui peut prendre sa place dans un milieu biologique complexe, sans le dénaturer. Elle permet, entre autres, soit d'analyser les systèmes vivants au niveau moléculaire, soit de bloquer l'activité biologique d'un médicament et/ou favoriser son excrétion.

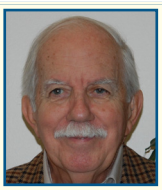
Autre aspect en pleine évolution, l'intervention du chimiste dans les processus d'inflammation en amont d'une réaction immunitaire, en bloquant l'autophagie, ce mécanisme cellulaire autocatabolique encore appelé autocannibalisme. Ceci prend tout son sens dans une maladie auto-immune comme le lupus, dont il n'existe aucun traitement étiologique à ce jour.

L'ADN constitue une autre cible de choix pour les chimistes avec la mise au point, par exemple, des ARN interférents utilisés pour inactiver des gènes (alternative au « knock-out », en français « invalidation génique ») et comprendre leur fonction. Dans le domaine du cancer, l'ADN simple brin télomérique est le substrat de la télomérase, une enzyme nécessaire à la replication du télomère, qui est surexprimée dans la majorité des cellules cancéreuses. La formation de G-quadruplexes – structure secondaire à quatre brins que peuvent adopter les acides nucléiques (ADN ou ARN) riches en résidus de guanine – au niveau du télomère bloque l'activité de la télomérase, et représente donc une stratégie originale pour rechercher de nouveaux agents anticancéreux. Reste à les stabiliser, ce à quoi s'emploient les chimistes.

Ce texte est le reflet de la réunion bi-académique (Académie nationale de pharmacie et Académie des sciences) intitulée « La chimie au service de la santé » qui s'est tenue le 20 janvier 2016 dans les locaux de la Faculté de pharmacie.*

L'auteur remercie Daniel Mansuy, membre de l'Académie des sciences, pour son aide à la rédaction.

* http://acadpharm.org/seances/html.php?zn=30&lang=fr&id=&id_doc=3045



Claude Monneret
est président de l'Académie nationale de pharmacie et directeur de recherche émérite au CNRS*.

* Institut Curie, 26 rue d'Ulm, F-75248 Paris Cedex 05.
Courriel : claude.monneret@curie.fr