

Les « petites » molécules organiques de synthèse

Une réserve d'innovation thérapeutique inépuisable, accessible et aisément déployable

Benoît DÉPREZ

<https://doi.org/10.63133/scf.act-chim.2025.505.06>

On distingue trois axes d'innovation thérapeutique : le mode d'action, la modalité et la formulation. Un médicament est d'abord caractérisé par sa classe pharmacologique [1], qui reflète son usage et son mode d'action, c'est-à-dire la nature des constituants de notre corps ou de l'agent infectieux avec lesquels il interagit, ainsi que les caractéristiques de cette interaction : inhibitrice, activateur, agoniste, antagoniste, modulateur, stabilisateur... Il est ensuite caractérisé par ce qu'on appelle une modalité, c'est-à-dire la nature même du principe actif : petite molécule ($100\text{--}1\,000\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$), peptide, protéine ou acide nucléique ($1\,000\text{--}100\,000\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$), virus (typiquement $10^8\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) ou même cellule. Enfin, un troisième axe d'innovation concerne la formulation du principe actif qui conditionne la stabilité dans le temps « sur les étagères » ou lors du transport, ainsi que la mise à disposition du principe actif au site d'action après l'administration, que ce soit par voie orale, parentérale, topique ou *via* un dispositif médical.

L'innovation de mode d'action dépend du progrès des connaissances sur les mécanismes à l'origine des maladies. Elle est par conséquent hautement dépendante des observations médicales, mais aussi et surtout des sciences biologiques, chimiques, physiques qui permettent d'étudier les systèmes vivants à l'échelle moléculaire. Les avancées récentes de la génétique dévoilent les variations du génome au sein de la population humaine et leurs associations à des maladies. Les progrès du génie génétique, incluant le système d'édition CRISPR-Cas9, permettent quant à eux d'intervenir dans le génome d'un organisme – comme la drosophile ou le nématode – pour comprendre les fonctions d'un gène précis. Ces expériences de génomique fonctionnelle permettent de confirmer la relation de causalité entre la variation d'un gène et le déclenchement de la maladie. Ces deux avancées récentes offrent de possibles sites d'intervention à la fois variés et inexplorés pour de futurs médicaments.

La modalité dominante à partir de la seconde moitié du xx^{e} siècle est constituée par les petites molécules organiques. Les autres modalités apparues précocement sont les drogues végétales (extrait, poudres...), les cellules et virus dans les vaccins, les sérums animaux. Puis sont apparus les anticorps monoclonaux [2] – et les protéines recombinantes en général – qui ont constitué une modalité générique, facilement déclinable grâce à la biologie moléculaire arrivée dans les années 1980 [3]. Cette décennie fut celle de l'avènement de la biotechnologie et de toutes les promesses thérapeutiques liées à la facilité de conception et de production des protéines, avec la certitude du déclassement des petites molécules organiques dont la conception est plus difficile. Pourtant, les petites molécules dominent largement dans les mécanismes naturels de communication et de défense mis en place par tous les êtres vivants sur Terre depuis des millions d'années et reviennent sur le devant de la scène de l'innovation thérapeutique. En effet, en 2024, 63 % des nouveaux médicaments approuvés par la FDA étaient de petites molécules synthétiques. On peut se demander quelles sont les raisons objectives du regain d'intérêt dont elles bénéficient, notamment dans le secteur de la biotechnologie.

La première raison est certainement que l'espace chimique occupé par les petites molécules organiques est littéralement illimité. Plusieurs auteurs ont estimé que cet espace chimique dit « *drug like* » (ayant notamment une masse molaire inférieure à $500\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) contiendrait jusqu'à 10^{60} structures, un nombre qui dépasse le

nombre estimé d'atomes d'hydrogène dans l'Univers. Quant à l'espace des molécules dont le nombre d'atomes est inférieur à trente, il contiendrait déjà 10^{20} à 10^{24} structures [4]. Cet espace immense offre sans nul doute un terrain d'exploration phénoménal. La deuxième raison, probablement en lien avec la première, est l'infinité de modes d'interactions entre petites molécules et macromolécules biologiques telles que les protéines et les acides nucléiques. Cette diversité fonctionnelle fait des petites molécules, avant qu'elles ne deviennent des médicaments, des sondes idéales pour observer et manipuler les systèmes vivants [5]. En effet, dans la dernière décennie, les progrès du criblage fonctionnel et de la biologie structurale ont élargi notre vision des interactions entre petites molécules et protéines. On a compris par exemple que le thalidomide, une petite molécule ayant une masse de $258\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, peut jouer le rôle de « colle moléculaire » en stabilisant l'interaction entre deux protéines qui sont des centaines de fois plus grosses qu'elle. Cette interaction au sein même de nos cellules se traduit ensuite par la dégradation rapide d'une des deux protéines. Ce mode d'action est responsable de la toxicité fœtale du thalidomide, mais aussi de son utilisation comme médicament pour traiter le myélome multiple [6]. La découverte de ce mode d'action a ouvert un champ nouveau de la chimie thérapeutique qui concerne les « *degraders* », nom donné à de petites molécules qui entraînent la dégradation rapide et spécifique de certaines protéines. Dans le champ des maladies infectieuses, nous avons découvert une famille de petites molécules qui pénètrent dans les mycobactéries responsables de la tuberculose et interagissent avec les protéines qui contrôlent l'expression des gènes de la bactérie. En se liant à l'une de ces protéines (VirS) [7], l'alpibectir (figure 1A) agit comme un virus informatique, qui recrée les voies de bioactivation de l'éthionamide (un vieux antibiotique), et en mettant en œuvre des enzymes jamais sollicitées au sein de la bactérie, augmente sa puissance et fait disparaître les résistances [8].

La troisième raison, qui permet à la deuxième de prendre son plein potentiel, tient à la capacité de diffusion des petites molécules de synthèse au sein de notre organisme. Au contraire des protéines et des acides nucléiques, les petites molécules organiques peuvent être conçues afin de présenter une surface moléculaire suffisamment hydrophile pour rendre l'espèce soluble dans l'eau, mais sans que l'énergie de désolvatation ne soit trop élevée, pour permettre le passage des membranes. C'est grâce à cela que les petites molécules peuvent passer d'une biophase à une autre au sein des organismes vivants (contenu du tube digestif, liquide du sang, intérieur des cellules). En effet, ces biophases sont séparées entre elles par des membranes plasmiques de faible constante diélectrique qui constituent une barrière très difficilement franchissable pour l'eau, les ions, les protéines et les acides nucléiques. Parce que les petites molécules organiques sont capables de franchir les membranes plasmiques des cellules et des organelles intracellulaires, elles peuvent atteindre toutes les cibles biologiques quelle que soit leur localisation. À titre d'exemple, une innovation récente en immuno-oncologie, qui consiste à faciliter la destruction des tumeurs par notre système immunitaire, est apportée par des petites molécules capables de rentrer dans les cellules tumorales pour les forcer à « se présenter » au système immunitaire. Ces molécules inhibent par exemple des protéases spécialisées dans le réticulum endoplasmique et modulent la fabrication des signaux de reconnaissance des cellules tumorales par le système immunitaire [9].

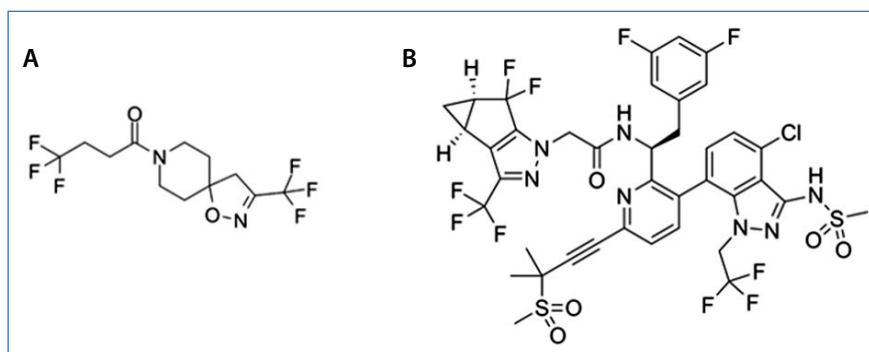


Figure 1 - Deux molécules de synthèse « first-in-class » récemment découvertes : (A) l'alpibectir, (B) le lenacapavir.

La quatrième et la cinquième raison tiennent à des avantages plus industriels que pharmacologiques. Les protéines et surtout les ARN sont des édifices complexes et fragiles dont la parfaite intégrité est nécessaire à l'activité pharmacologique. Ces molécules requièrent pour leur conservation, une chaîne du froid entre l'usine et le patient. De ce point de vue, les petites molécules organiques, surtout lorsqu'elles sont formulées sous forme cristalline, bénéficient d'une bien meilleure stabilité thermique, physique et chimique, ce qui rend l'accès au patient plus simple et moins onéreux.

L'accès aux molécules d'origine biologique nécessite des ateliers dédiés, opérants en milieu stérile et impliquant un confinement complexe incluant les opérateurs. Au contraire, la majorité des synthèses de petites molécules peut s'effectuer dans des ateliers polyvalents classiques en chimie organique.

Un autre problème industriel est l'analyse de ces molécules complexes pour lesquelles de nouvelles techniques spécifiques ont dû être développées. En effet, les analyses sont compliquées par le fait que les systèmes biosynthétiques utilisés, qui incluent des modifications post-traductionnelles, conduisent à des mélanges combinatoires de molécules légèrement différentes, ce qui n'est pas le cas des molécules de synthèse. C'est la raison pour laquelle les produits biologiques sont essentiellement définis par le processus de préparation, et non pas la pureté analytique finale.

Les petites molécules bénéficient aussi des progrès continus en synthèse organique, qui augmentent la productivité des chimistes et repoussent les limites de l'espace chimique accessible par synthèse, que ce soit à l'échelle du laboratoire ou à l'échelle industrielle. Ainsi le « cost-of-good » est beaucoup plus faible pour les petites molécules synthétiques que pour les protéines ou les acides nucléiques. Dans le prix d'un médicament innovant, comme dans celui de tout produit innovant, il y a une composante liée aux frais de R & D et une composante liée à la production. Pour les médicaments obtenus par voie chimique, la composante « coût de production » est très faible. Par conséquent, si les manufacturiers sont libérés des contraintes de propriété intellectuelle, ils peuvent produire les médicaments dont le principe actif est une petite molécule pour un coût qui sera une fraction très faible du prix du « princeps ».

Il y a quelques mois, le lenacapavir (figure 1B), une molécule qui se lie à la capsid du virus HIV et empêche son assemblage, a été élue « breakthrough de l'année 2024 » toutes disciplines confondues par le magazine *Science* [10]. Le lenacapavir touche une cible du virus longtemps considérée comme « non druggable ». Mais la détermination de la structure des protéines de la capsid et la compréhension de leurs fonctions ont permis aux chercheurs de l'entreprise Gilead de mettre au point un ligand de la capsid qui bloque le cycle viral. Dans un premier temps néanmoins, la faible solubilité dans l'eau de la molécule l'a rendue difficile à formuler pour une voie orale. Cette déconvenue initiale a poussé Gilead à mettre au point une formulation sous-cutanée qui a transformé cette faiblesse

en un super-pouvoir : la molécule a une durée de vie extrêmement longue dans l'organisme. Deux injections par an suffisent pour le traitement, qui s'avère très efficace contre des virus résistants aux thérapies existantes. Un dernier essai clinique vient de prouver qu'en administration préventive (PreP), le lenacapavir protège à plus de 99,9 % contre l'infection par le VIH. Cette petite molécule, qui contient trois centres asymétriques, est vendue en Europe et aux États-Unis pour environ 40 000 € par an, mais Gilead vient de conclure des accords avec six génériques pour produire le lenacapavir et le distribuer dans 120 pays en voie de développement au prix industriellement rentable de 40 €/an. Le mode d'action original, la puissance

d'action, la stabilité et l'accessibilité de cette petite molécule de synthèse pourraient changer le cours de la pandémie avant même la découverte d'un vaccin efficace.

L'espace des petites molécules offre donc des opportunités thérapeutiques et économiquement inégalées par les autres modalités. De nouvelles innovations restent néanmoins à venir pour en tirer le meilleur parti. Il faudra disposer de chimiothèques intelligemment conçues pour sonder l'espace des propriétés biologiques. Pour ce faire, il faudra notamment tenter de relier les métriques structurales de l'espace chimique aux métriques fonctionnelles. Il faudra bien sûr continuer de progresser en synthèse organique pour explorer l'espace chimique et, ensuite, proposer des méthodes industrielles de synthèse (nouveaux catalyseurs, électrochimie, *flow chemistry*). L'optimisation des propriétés d'une molécule est un exercice hautement multidimensionnel, que les progrès de l'intelligence artificielle n'ont pas encore réussi à accélérer ; il faudra donc innover dans la science des données et dans le design expérimental. Il faudra aussi continuer d'explorer finement (à l'échelle atomique) les mécanismes physiopathologiques et mettre au point des modèles plus prédictifs pour tester les composés synthétisés. Il faudra également nous préoccuper du devenir des médicaments et de leurs métabolites dans les eaux usées produites par les patients traités, pour limiter l'exposition de l'environnement.

[1] Classification des médicaments par l'OMS : www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/atc-classification (visité le 24/06/25).

[2] G. Köhler, C. Milstein, Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity, *Nature*, **1975**, 5517, p. 495-497, <https://doi.org/10.1038/256495a0>

[3] B. Leader, Q.J. Baca, D.E. Golan, Protein therapeutics: a summary and pharmacological classification, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2008**, 7(1), p. 21-39, <https://doi.org/10.1038/nrd2399>

[4] J.-L. Reymond, The chemical space project, *Acc. Chem. Res.*, **2015**, 48(3), p. 722-730, <https://doi.org/10.1021/ar500432k>

[5] D. Sanfelice *et al.*, The Chemical Probes Portal, *Nucleic Acids Res.*, **2024**, 53(D1), p. D1663-69, <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1062>

[6] P.P. Chamberlein, Cereblon modulators: low molecular weight inducers of protein degradation, *Drug Discov. Today: Technol.*, **2019**, 31, p. 29-34, <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2019.02.004>

[7] C. Grosse *et al.*, Crystal structure of the *Mycobacterium tuberculosis* VirS regulator reveals its interaction with the lead compound SMART751, *J. Struct. Biol.*, **2024**, 216(2): 108090, <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2024.108090>

[8] M. Flipo *et al.*, The small-molecule SMART751 reverses *Mycobacterium tuberculosis* resistance to ethionamide in acute and chronic mouse models of tuberculosis, *Sci. Transl. Med.*, **2022**, 14(643): eaaz6280, <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaz6280>

[9] V. Fougiaxis *et al.*, ERAP inhibitors in autoimmunity and immuno-oncology: medical chemistry insights, *J. Med. Chem.*, **2024**, 67(14), p. 11597-621, <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c00840>

[10] J. Cohen, The long shot: an injectable HIV drug with a novel mechanism shows remarkable ability to prevent infection, *Science*, 13 dec. **2024**, 386(6727), p. 1208-09, <https://doi.org/10.1126/science.adv2100>; More about the development of lenacapavir: www.science.org/boty2024

Cette fiche a été préparée par **Benoît DÉPREZ**, professeur de chimie médicinale à la Faculté de Pharmacie - Université de Lille (benoit.deprez@univ-lille.fr).

Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par Jean-Pierre FOULON (jpoulon@wanadoo.fr) et Julien LALANDE (jlalande@nordnet.fr). Elles sont en téléchargement libre sur www.lactualitechimique.org.