

De la **conception** du **médicament** à son développement :

l'indispensable chimie

La société dans laquelle nous vivons n'est pas toujours consciente du rôle primordial que joue la chimie, parallèlement à la biologie et à la médecine, dans la prévention des maladies, leur traitement et leur guérison, qu'elles soient bénignes (médicaments dits de confort) ou sévères (antitumoraux, antibiotiques, antiviraux). Aux XVIII^e et XIX^e siècles, la « matière chimique » était enseignée comme une discipline majeure et suscitait un grand respect. Au XX^e siècle, sont apparues de nouvelles applications de la chimie, moins pacifiques, et des utilisations parfois peu ou pas contrôlées, y compris dans les domaines où son apport a été et reste un élément fondamental dans le progrès de notre bien-être, ou l'accroissement de notre espérance de vie – l'agriculture, l'alimentation, les matériaux ou l'énergie, en n'oubliant pas son apport dans le domaine de la santé. Pire encore, le chimiste est souvent pris à partie et tenu pour responsable de la plupart des maux modernes, marées noires et autres accidents écologiques. Et pourtant, l'introduction d'un nouveau produit chimique sur

le marché, qui est de plus en plus complexe et exige très souvent de très nombreuses étapes de fabrication, fait l'objet de réglementations de plus en plus sévères (*voir l'encart « De la molécule au médicament : un parcours parsemé d'embûches » du chapitre de J.-P. Maffrand*). Le coût de la recherche augmente très fortement et, corrélativement, le nombre de produits nouveaux qui voient le jour chaque année diminue, une vingtaine en moyenne au cours des dernières années (*Figure 1*).

La situation est encore plus difficile dans le domaine du médicament et des produits de santé en général. Des contraintes réglementaires aussi strictes que celles de l'AMM (*voir l'encart « L'autorisation de mise sur le marché d'un médicament » du chapitre de D. Mansuy*) et de REACH ont pour objectif la protection de notre environnement et de notre santé, et sont donc tout à fait justifiées et acceptées au regard de la responsabilité des industriels vis-à-vis du public. À titre d'exemple, la mise sur le marché d'un nouveau médicament exige un investissement (recherche

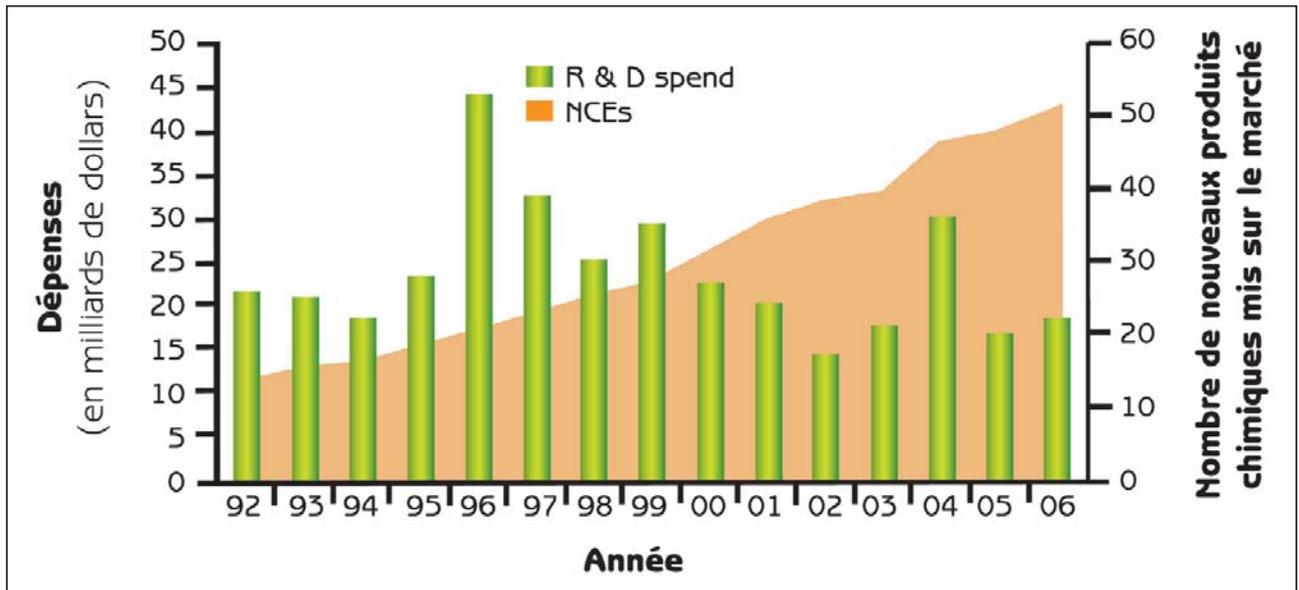


Figure 1

Le nombre de nouveaux produits chimiques mis sur le marché a diminué entre 1992 et 2006, en même temps que le coût de la R&D a augmenté.

et coût de développement) sans cesse plus élevé et nécessite un temps de plus en plus long, pour répondre aux exigences réglementaires. Le retour sur investissement, lui, diminue en conséquence (voir le chapitre de B. Meunier, paragraphe 1).

1 Mettre un médicament sur le marché, comment faire... et réussir ?

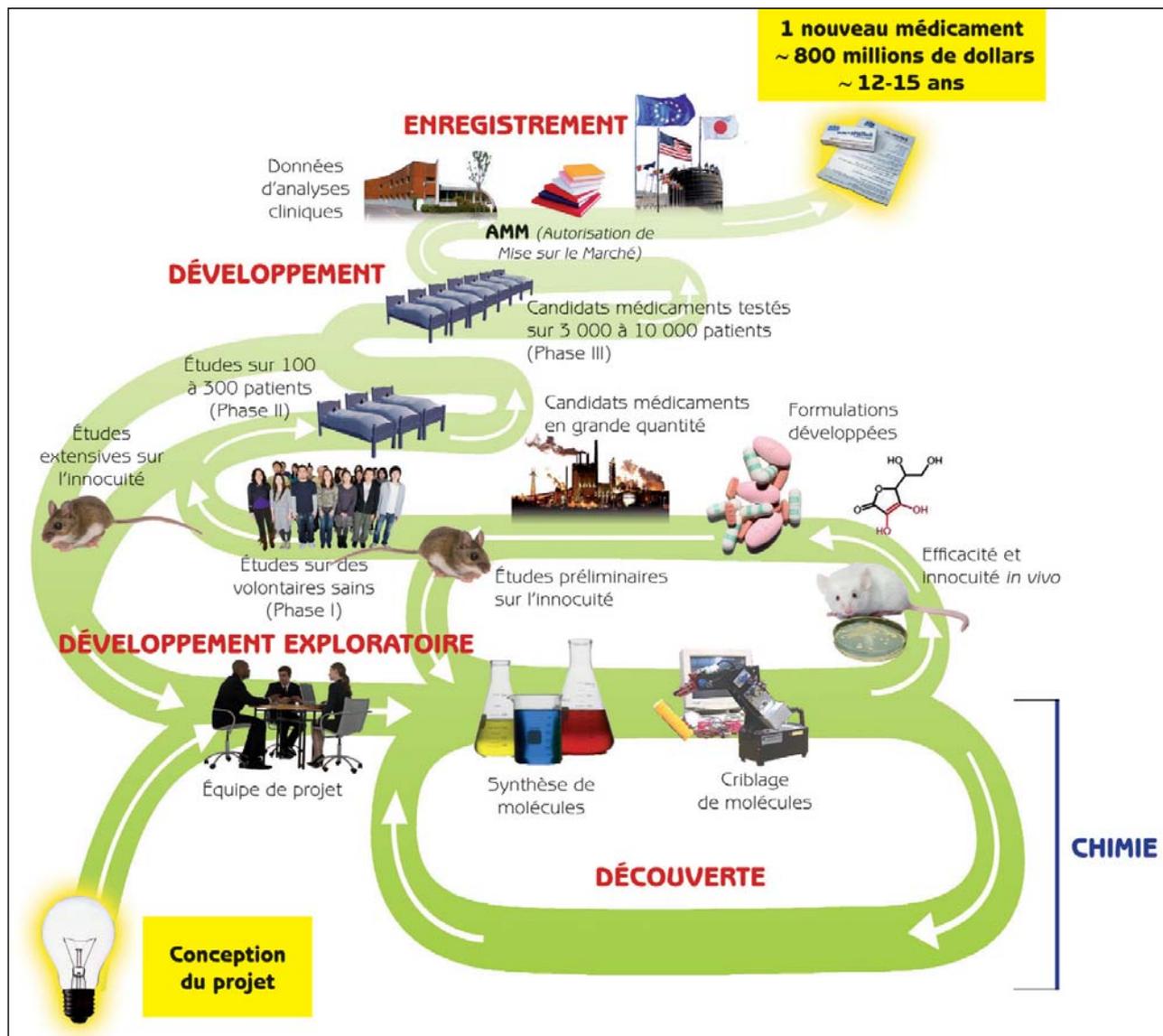
1.1. Un parcours parsemé d'embûches

Entre la découverte dans le laboratoire (public ou privé) d'un « candidat médicament » et le moment où, reconnu efficace et sans danger, on le trouvera dans une officine, le cheminement est long et rempli d'obstacles, comme l'illustre la **Figure 2** (voir aussi le chapitre de J.-P. Maffrand, Figure 11). Au bout du processus, il en restera un sur plusieurs milliers testés, après l'intervention d'un nombre considérable d'acteurs, scientifiques, médecins, patients, mais aussi financiers, juristes, etc.

L'augmentation des coûts et les difficultés pour parvenir à réaliser et mettre sur le marché le produit qui sera le « nouveau médicament » exigent de l'industrie pharmaceutique qu'elle adopte un mode nouveau d'organisation et de relation avec son environnement pour optimiser des moyens techniques et financiers, certes très supérieurs à ceux du secteur public (universités, organismes de recherche), mais qui ne sont pas extensibles à l'infini.

1.2. Une alliance des forces

Le modèle américain dit d'« *extended company* » semble être le plus efficace actuellement : il se base sur une organisation dynamique en réseau qui orchestre toute une série de modes d'action complémentaires – externalisation, collaboration, contrats, licences – associant un à plusieurs industriels de la pharmacie, des petites entreprises et des groupes de recherche académiques, qui peuvent répondre aux besoins d'un ensemble que



l'on pourrait nommer « *Big Pharma* ».

Pour être réellement interactives en temps réel et donc efficaces, il est important que les diverses entités complémentaires soient réunies sur un même site et y disposent d'infrastructures mutualisées, notamment informatiques et de gestion. La **Figure 3** illustre comment un tel ensemble pourrait fonctionner, ses avantages et ses inconvénients.

Ce réseau, organisé autour de l'articulation centrale Académie-Biotech-Sociétés, nécessite la création de nouveaux espaces, ce que

l'on appelle des « parcs scientifiques », sur lesquels s'installent des laboratoires académiques (**Encart « Valoriser la recherche, promouvoir l'innovation, réussir l'industrialisation »**). Ces parcs, véritables dynamisants de la relation entreprises-universités, ont pour vocation première d'encourager la formation et la croissance d'entreprises en renforçant leur capacité d'innovation. Ils ont bien entendu comme autre objectif de promouvoir le dialogue entre la science et la société afin de faire mieux connaître, par exemple, les travaux des chimistes.

Figure 2

De l'idée à la mise sur le marché d'un nouveau médicament : un long cheminement. Le chimiste y tient un rôle fondamental. C'est lui qui mène le jeu dans la première phase du processus d'élaboration des médicaments, le « discovery » : l'étape où l'on identifie une molécule active.

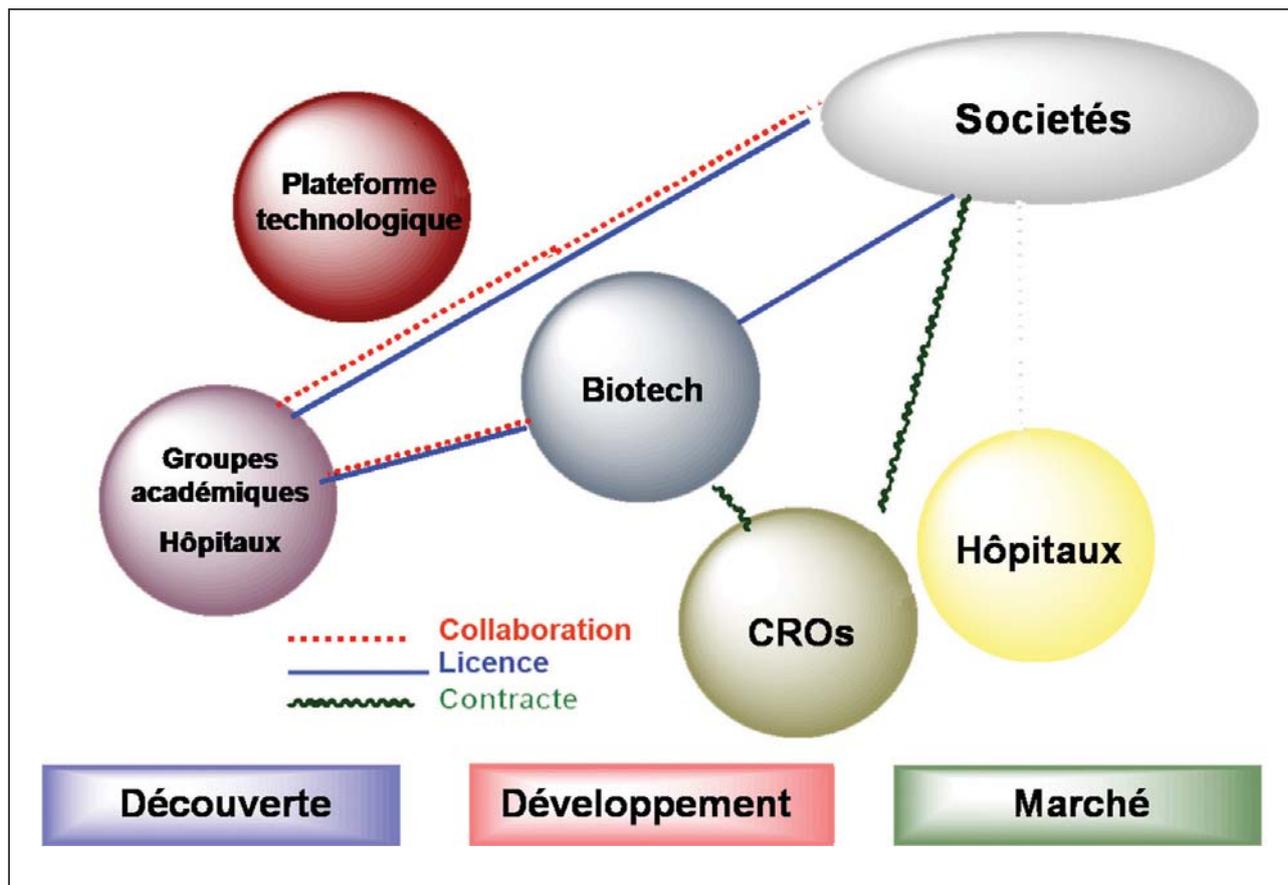


Figure 3

Le « Big Pharma », ou le modèle d'« extended company », un réseau de partenaires mobilisés dans la recherche des médicaments : des sociétés (souvent des PME-PMI), des plateformes technologiques (dont le but est d'optimiser les moyens et les compétences dont disposent les établissements publics d'enseignement, par leur mutualisation au service des PME-PMI), des organismes de recherche académiques, des biotech (entreprises spécialisées dans de nouvelles technologies en biologie), des organismes de recherche sous contrat (CRO) – par exemple des entreprises d'essais cliniques –, et des hôpitaux.

Avantages	Inconvénients
Réduction du coût fixe	Perte de contrôle, difficultés de gestion
Meilleure distribution des ressources dans un projet ayant une demande variable	Plus grande difficulté de coordination et de gestion de toutes les collaborations et de tous les contrats
Accès à des connaissances et/ou des technologies spécifiques, absentes en interne	Augmentation du coût variable
Flexibilité et objectivité dans la prise de décisions dans le cas de résultats négatifs	Différence de culture entre les parties
Meilleure gestion du risque	Temps investi pour la signature du contrat
	Difficulté quant à la répartition de la propriété intellectuelle et/ou économique
	Instabilité associée à celle des collaborateurs externes

VALORISER LA RECHERCHE, PROMOUVOIR L'INNOVATION, RÉUSSIR L'INDUSTRIALISATION

Depuis de nombreuses années et dans tous les pays, diverses expériences ont été tentées pour optimiser la créativité et l'innovation dans le but d'assurer une meilleure compétitivité sur les marchés intérieurs et extérieurs, une économie dynamique, la création d'emplois. Ces initiatives sont basées sur une même idée, favoriser les échanges entre chercheurs de disciplines différentes, entre chercheurs et industriels, entre inventeurs et financiers... La multiplication de ces structures vient de leur indéniable succès, avec le Cambridge Research Park en Grande-Bretagne ou la Silicon Valley aux États-Unis.

Nés dans les pays anglo-saxons, les **parcs scientifiques** sont, selon la définition officielle donnée par l'« International Association of Science Parks » (IASP), des structures géographiquement localisées, gérées par des spécialistes et dont le but principal est d'accroître la richesse de la communauté qui les constitue par la promotion de la culture de l'innovation, ainsi que la compétitivité des entreprises et institutions fondées sur le savoir qui y sont associées ou implantées. Pour atteindre ce but, un parc scientifique doit stimuler et organiser le transfert des connaissances et des technologies parmi les universités, les structures de R&D, les entreprises (souvent petites et moyennes) et les marchés, faciliter la création et la croissance de structures industrielles axées sur l'innovation en leur offrant divers services à haute valeur ajoutée.

Les **technopoles** françaises s'inspirent souvent du modèle anglo-saxon, et, comme les expériences japonaises, comportent une part importante de recherche appliquée. Ils sont définis comme la réunion en un même lieu d'activités de haute technologie, centrées sur un thème donné (électronique, chimie, biologie...), et associant recherche publique et privée, ainsi qu'organismes financeurs, en facilitant les contacts personnels entre ces milieux. Leur objectif est souvent la production industrielle de haute technologie et les services aux entreprises, comme les incubateurs. Il en existe une petite centaine sur le territoire français, dont les plus anciens et/ou les plus connus sont Sophia Antipolis, Atalante à Rennes, Futuroscope près de Poitiers, etc. Le pôle Axelera, particulièrement dédié à la chimie, a été créé autour de Lyon et retenu parmi les pôles à rayonnement mondial.

La création des **pôles de compétitivité** a été décidée par le gouvernement français lors d'un comité interministériel d'aménagement et de compétitivité du territoire (CIACT) en décembre 2002, puis concrétisé lors du CIACT du 14 septembre 2004. La loi de finances pour 2005 (Pacte pour la recherche) les définit comme « le regroupement sur un même territoire d'entreprises, d'établissements d'enseignement supérieur et d'organismes ou centres de recherche publics et privés qui ont vocation à travailler en synergie pour mettre en œuvre des projets de développement économique pour l'innovation ». Leur objectif premier est de rendre l'économie régionale et nationale plus compétitive, plus lisible au niveau international, d'attirer ou de faire émerger de nouvelles entreprises, de créer des emplois. Leur vocation est thématique et le territoire impliqué est large, souvent régional voire interrégional. Ils bénéficient de subventions publiques et d'un régime fiscal favorable. Plusieurs appels successifs se sont concrétisés par la reconnaissance de plus de 70 pôles, regroupant plus de 9 000 chercheurs.



27 groupes de recherche	14 groupes de recherche	13 groupes de recherche
<p>Programmes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oncologie • Biologie structurale et bioinformatique • Chimie et pharmacologique moléculaire • Biologie cellulaire et du développement • Médecine moléculaire 	<p>Programmes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biotechnologie cellulaire • Nanobioingénierie • Biomécanique et biophysique cellulaire • Biomatériaux, implants et ingénierie des tissus • Signaux et instrumentation médicale • Robotique et images biomédicales 	<p>Domaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Régulation de l'expression génétique • Biologie structurale • Biologie du développement

Figure 4

Le parc scientifique de Barcelone.

C'est ce que tente de réaliser le parc de Barcelone qui compte 2200 professionnels (la plupart sont des universitaires) (Figure 4). Les activités du parc sont organisées autour de la thématique des Sciences de la Vie, mais d'autres domaines assurent la nécessaire multidisciplinarité comme les langues, le droit et l'économie, condition de la réussite. Trois organismes principaux participent aux travaux de recherche du parc de Barcelone, qui entretient maintenant des relations avec plus de 50 entreprises !

2 Le chimiste, le premier chaînon de l'innovation thérapeutique

Le chimiste tient un rôle fondamental dans la première phase du processus d'élaboration d'un nouveau médicament, la phase de découverte et de conception, dite « *Discovery* » (voir Figure 2), étape où se fait un choix déterminant, où le risque sur la santé est grand mais le coût de recherche encore limité, quoiqu'en augmentation constante.

Les exemples qui suivent illustrent deux approches importantes que le chimiste

met en œuvre au service de la santé, dans le domaine de la synthèse de médicaments.

2.1. Les produits naturels à la source de l'innovation pharmaceutique

De nombreuses molécules extraites de la nature – plantes et autres organismes vivants, de la terre comme de la mer [1] – ont démontré leur grande utilité pour combattre de nombreuses maladies. En les étudiant, les chercheurs ont pu élucider les mécanismes cellulaires complexes sous-jacents à leur activité thérapeutique. C'est ainsi qu'ils ont découvert de nouvelles « cibles thérapeutiques », à savoir des entités de notre organisme (protéines, ADN, etc.) sur lesquelles peuvent agir des médicaments pour nous soigner. Poussant encore plus loin leur recherche, ils ont ainsi pu concevoir de nouvelles molécules, ressemblant aux produits naturels, mais avec des propriétés thérapeutiques encore meilleures. Cette démarche a permis de réaliser de grandes avancées, si bien que 61 % des nouvelles molécules chimiques introduites comme médicaments au cours de la période 1981-2002 sont inspirées de produits naturels (78 % des antibactériens, 74 % des anticancéreux), ce chiffre atteignant 80 % en 2003. Ainsi le chimiste est à l'écoute de la nature et sait s'en inspirer, comme expliqué dans le *chapitre de D. Mansuy (paragraphe 3 : « La chimie d'après le vivant »)*.

Cette rencontre fertile entre le chimiste et la nature peut

être racontée à travers deux découvertes majeures de médicaments, l'un issu de la terre, l'autre de la mer. Dans les deux cas, le chimiste a su isoler les molécules de leur source naturelle, il a pu déterminer leurs structures et, après avoir mis en évidence leurs propriétés thérapeutiques, il a su les « recopier » en les synthétisant au laboratoire, puis dans les réacteurs industriels à l'échelle de la tonne, pour aboutir, dix à quinze ans plus tard, à la distribution de médicaments sur le marché.

2.1.1. Taxol et Taxotère®, une histoire de chimiste

L'histoire du taxol, ainsi que la découverte et la commercialisation d'un de ses dérivés, le Taxotère®, sont emblématiques des bienfaits à attendre de l'exploitation de la diversité des substances naturelles. Depuis la caractérisation des propriétés antitumorales du taxol, molécule naturelle extraite de l'if, il s'est écoulé trente ans avant d'aboutir à la commercialisation du médicament Taxotère®. En voici le récit.

C'est en 1962 qu'un botaniste américain, Arthur Barclay, découvrit les propriétés inattendues des extraits d'écorce d'un arbuste anonyme, un if présent dans les forêts primaires de l'Ouest (*Figure 5*). L'extrait actif, qu'il appela taxol, fut purifié par le chimiste Monroe Wall et son mode d'action, original, élucidé en 1979. Les travaux menés durant cette période avaient nécessité une centaine de kilos d'écorces séchées ce qui représentait le sacrifice

de 400 arbres. Les essais biologiques menés au cours des dix années suivantes ont exigé 3,25 tonnes d'écorce, puis trente tonnes en 1987, extraits de cette espèce à croissance très lente. C'est dire que l'extinction de l'espèce était programmée si la commercialisation du taxol, notamment pour le traitement du cancer de l'ovaire, était décidée. Choix cornélien entre la pression de mouvements féministes et celle d'écologistes partisans de la préservation de la biodiversité : « Sauver une vie, tuer un arbre » avait titré le New York Times à l'époque. Finalement, la société Squibb commença la commercialisation du taxol fin décembre 1992.

En France, l'institut de chimie des substances naturelles (ICSN), laboratoire du Centre national de la recherche scientifique (CNRS) sous la direction de Pierre Potier, avait déjà démontré sa capacité à isoler, caractériser et réussir la commercialisation de produits naturels. Rappelons la première réussite de Pierre Potier, qui avait été la découverte d'un composé complexe (un alcaloïde indolique), la vinblastine, extrait de la pervenche de Madagascar, suivie de la mise au point d'un dérivé « non naturel », la Navelbine®, actif dans le traitement du cancer du sein et de certains cancers du poumon (Figure 5).

Mais revenons au taxol... La plupart des agents anticancéreux ont pour cible directe l'ADN des cellules cancéreuses, inhibant leur division cellulaire, ce qui stoppe le développement du cancer. Le

taxol, quant à lui, a montré un mécanisme d'action original en empêchant la formation du fuseau mitotique, structure protéique (la tubuline) nécessaire à la division de la cellule cancéreuse, et donc à son développement. La mise au point, dès les années 1970, d'un test *in vitro* d'affinité pour la tubuline, permit de rechercher efficacement des précurseurs du taxol précisément dans les aiguilles et les rameaux de l'if européen, *Taxus baccata*, d'où fut extraite une molécule facilement transformée et en peu d'étapes en taxol (Figure 6). Au cours de cette **hémisynthèse**, fut isolé le Taxotère®, molécule non naturelle qui s'était avérée deux fois plus active que le taxol, et qui est aujourd'hui également largement commercialisée. Le chiffre d'affaire mondial de ces composés synthétiques, Navelbine® et Taxotère®, dépasse 1,5 milliard d'euros.

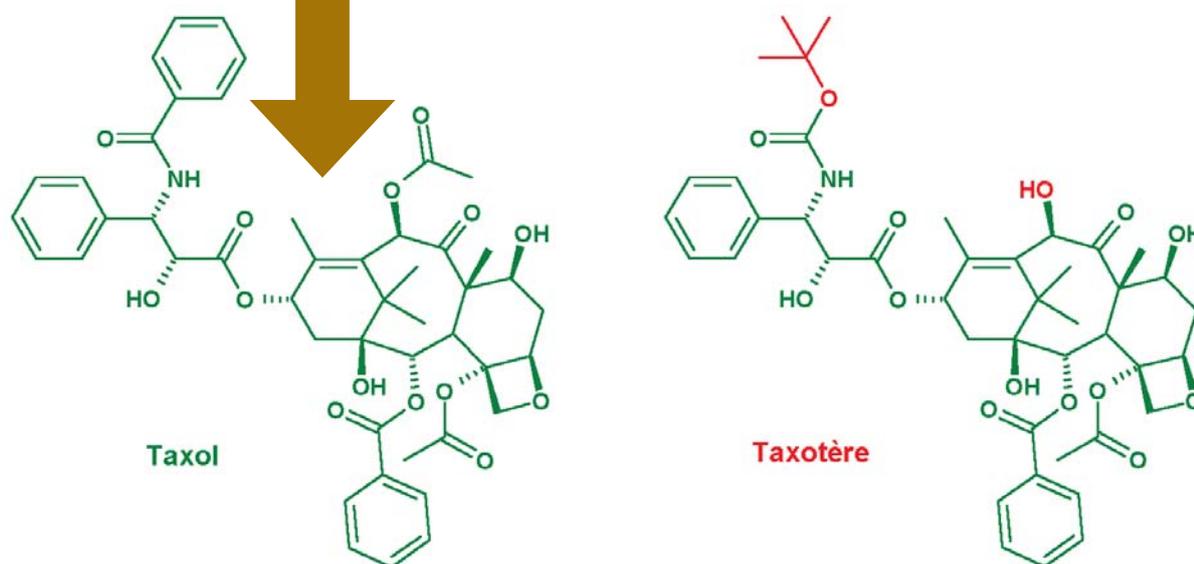
2.1.2. Un médicament de la mer : le Yondelis®

Le Yondelis® est un autre médicament antitumoral, et son principe actif est la trabectidine (ET 743). Cette molécule avait été découverte par extraction à partir d'un animal marin de la famille des tuniciers, *Ecteinascidia turbinata* (Figure 7). Suite à l'observation de son mécanisme d'action anticancéreuse original, en interférant dans les processus de division cellulaire et de transcription génétique ainsi que dans les systèmes de réparation de l'ADN, cette molécule a été développée en tant que médicament, Yondelis®. Celui-ci a reçu en juillet 2007 son autorisation de

Figure 5

La pervenche de Madagascar est une plante qui produit deux principes actifs antitumoraux : la vinblastine et la vincristine, isolés entre 1958 et 1965.





commercialisation (AMM) de la part de la Commission européenne pour le diagnostic du **sarcome** de tissu mou avancé. En outre, il se trouve en essai clinique de phase III pour le cancer de l'ovaire. Des essais de phase II sont aussi en cours pour le cancer du sein et celui de la prostate, et des essais de phase I pour les tumeurs pédiatriques.

Comment obtenir le Yondelis® ? Trois voies sont envisageables :

1) par **aquaculture** : extraction et purification (par **chromatographie**) de lots de *Ecteinascidia turbinata*. Mais le rendement total de tout le processus est trop faible et ne permet pas l'industrialisation du médicament, faute de rentabilité ;

2) par **synthèse totale** : cet exploit de la chimie qu'a accompli le prix Nobel Elias J. Corey a permis d'obtenir, à partir de « briques moléculaires » très simples et au bout de 44 étapes... quelques milligrammes de la structure complexe de l'ET 743. Cette méthode n'est évidemment pas viable pour une production industrielle de Yondelis® ;

3) par **hémisynthèse** : un procédé de synthèse utilise comme produit de départ la safranine B cyano (**Figure 7**). Ce précurseur est un antibiotique d'origine bactérienne qui peut être obtenu en grande quantité par fermentation à partir de la bactérie *Pseudomonas fluorescens*. L'utilisation de cet intermédiaire

Figure 6

Structures du taxol et du Taxotère®. Le précurseur du taxol est extrait du *Taxus baccata*, pied femelle cultivé au Jardin des Plantes (Paris).

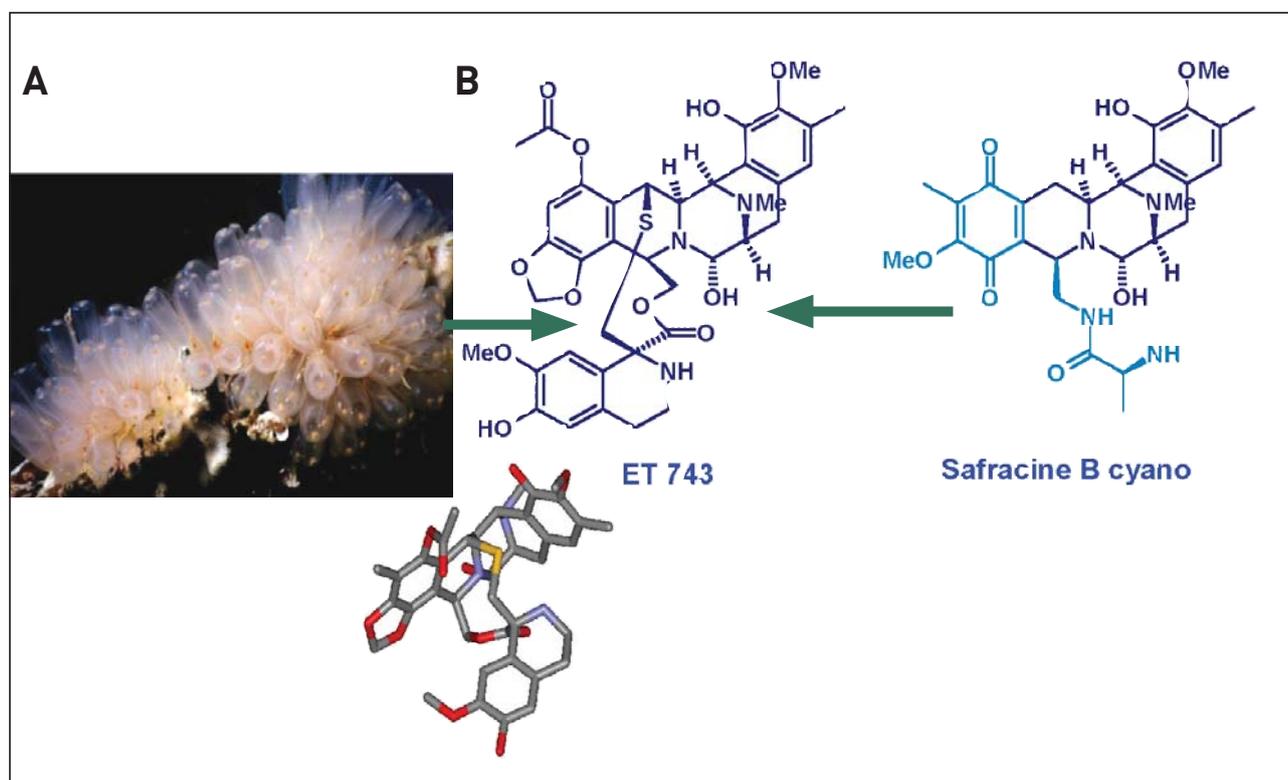


Figure 7

A. Le tunicier *Ecteinascidia turbinata* vit en grappes dans la mer des Caraïbes et en Méditerranée. Les tuniciers sont des créatures marines enveloppées d'une membrane coriace, la tunique.

B. *Ecteinascidia turbinata* produit une molécule ET 743, dont les propriétés anticancéreuses originales ont amené la société biopharmaceutique espagnole PharmaMar à le développer en tant qu'anticancéreux : le Yondelis®. L'une des voies possibles d'obtention d'ET 743 est une hémisynthèse à partir de la safracine B cyano.

avancé permet la synthèse du Yondelis® en « seulement » 21 étapes, soit moins de la moitié de celle de la synthèse totale.

2.2. De la chimie verte dans la recherche de médicaments : faire de la chimie sans solvants ?

Entre le moment où une molécule, sortie de la phase « *discovery* », a été élue pour être un futur médicament, et le moment de son développement dans les usines, entre en jeu une phase d'optimisation où les chimistes ont pour mission de mettre au point un procédé de synthèse de la molécule qui soit la plus rentable, la plus reproductible à grande échelle, mais aussi la plus respectueuse de l'environnement. Cette dernière contrainte prend de plus en plus d'importance ; la « chimie verte » est une préoccupation croissante de l'industrie chimique. Cette phase de synthèse chimique est cruciale et peut prendre plusieurs années. C'est un véritable art qui nécessite

de mobiliser en amont une recherche fondamentale poussée, en vue d'améliorer les procédés de synthèse industrielle (**Figure 8**).

De manière classique, la synthèse chimique se fait en milieu liquide, dans un ou plusieurs solvants – éventuellement en milieu gazeux –, que ce soit au stade du laboratoire (petite verrerie) ou au stade de l'usine (cuves, réacteurs). Cela semble être une question de bon sens : pour que deux molécules réagissent entre elles, il faut qu'elles soient suffisamment mobiles dans l'espace pour pouvoir se rencontrer. Mais les inconvénients sont grands : à la fin de la réaction, il faudra extraire les produits, les séparer les uns des autres, éliminer le solvant... des étapes consommatrices d'énergie, créatrices de résidus donc de polluants.

Trop polluants et trop coûteux les milieux liquides ? Mais alors pourquoi ne pas se tourner vers les milieux solides ? C'est ce qu'on étudie et invente les chercheurs chimistes.



2.2.1. La révolution de la synthèse en phase solide

La synthèse chimique en phase solide est une technique relativement nouvelle, permettant entre autres d'éviter l'utilisation de grandes quantités de solvants. Le concept est relativement simple : il consiste à avoir l'un des réactifs sur un support solide (en général un polymère comme le polystyrène), l'autre étant ajouté en excès, quand c'est possible, pour assurer un rendement acceptable. Les produits secondaires sont ensuite éliminés par simple lavage et filtration. Le support solide est recyclable, ce qui réduit les déchets. Les synthèses chimiques sont moins dangereuses et moins nocives, du fait de la grande stabilité chimique et physique des supports solides dans la plupart des cas.

Dans les cas où elle est applicable, la synthèse chimique en phase solide présente de nombreux avantages :

- Les manipulations sont plus simples : toutes dans le même réacteur.
- Les « *workups* » (traitements : neutralisations, lavages, séparations de phases, etc.) sont plus simples.
- On peut utiliser en cas de nécessité absolue des

solvants, « difficiles », coûteux ou dangereux (par exemple : le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde).

- On peut automatiser.
- Des solvants en principe incompatibles peuvent coexister.
- Elle est utile pour les très petites échelles (μmol - nmol) ainsi que pour les très grandes échelles.
- Elle peut faciliter des réactions chimiques délicates à mettre en œuvre, lorsque le produit est fragile (par exemple certaines cyclisations).

Mais également quelques d'inconvénients :

- Les réactions fonctionnent un peu moins bien qu'en solution dans un solvant.
- Il est plus difficile de suivre et de contrôler la progression de la réaction.
- Il est difficile de caractériser les intermédiaires de synthèse.
- Les réactions qui requièrent uniquement un équivalent de réactifs (donc impossibilité de mettre des excès de réactifs) sont problématiques.
- Contrairement à ce qui se passe avec la majorité des réactifs chimiques, la source commerciale du support solide est extrêmement importante.

Figure 8

Recherche en amont au laboratoire ou développement en usine, chaque étape est cruciale et repose sur les chimistes.

– Le polymère n'est pas toujours stable face aux conditions utilisées.

2.2.2. La synthèse peptidique en phase solide : un outil remarquable au service de la recherche thérapeutique

La synthèse en phase solide trouve une application de choix dans la synthèse de peptides. Les peptides sont de petites protéines très étudiées dans la recherche pharmaceutique. On peut aisément le comprendre. En effet, d'une part, notre corps est constitué de millions de protéines, et les chercheurs ont besoin d'en reconstituer au laboratoire, du moins par fragments, afin de réaliser des expériences permettant de visualiser comment fonctionnent dans nos cellules les enzymes, hormones, récepteurs, anticorps, neurotransmetteurs, facteurs de croissance ou toute autre

protéine. D'autre part, les peptides peuvent jouer un rôle plus concret pour la santé : ils sont utilisés dans le développement de vaccins ou encore de tests diagnostiques.

Les peptides sont tous structurés selon un enchaînement de plusieurs briques élémentaires, les acides aminés (il existe vingt acides aminés naturels que notre corps se procure lorsque l'on mange de la viande notamment). Le caractère répétitif que présentent ces structures a donné des idées aux chimistes, et en particulier au prix Nobel de chimie Robert B. Merrifield, pour mettre au point une méthode de synthèse standard et automatisable de peptides, et ce, en phase solide. Les années 1960-1990 ont connu l'essor de la synthèse peptidique en phase solide (**Encart « L'idée géniale d'un chimiste qui voulait synthétiser beaucoup de protéines, et très vite ! »**).

L'IDÉE GÉNIALE D'UN CHIMISTE QUI VOULAIT SYNTHÉTISER BEAUCOUP DE PROTÉINES, ET TRÈS VITE !

Depuis les travaux pionniers de Robert B. Merrifield (prix Nobel de chimie en 1963), la synthèse peptidique sur phase solide a connu un développement constant.

Il existe deux approches de synthèse en phase solide : l'une est dite séquentielle et elle est adaptée pour la synthèse de peptides de petites et moyennes tailles ; pour les plus grands peptides, cette synthèse est inadaptée industriellement et l'on utilise la synthèse dite convergente (**Figure 9**).

Un exemple de synthèse peptidique sur support solide, utilisant à la fois les deux approches, est celle du peptide T20 (*Fuzéon Roche*), dont l'action est d'empêcher l'entrée du virus VIH dans la cellule humaine.

Le caractère itératif de la synthèse peptidique sur support solide a permis de mettre au point un procédé automatisable, dont le succès a conduit dans les années 1990 au développement de la « **synthèse combinatoire** », généralisée à d'autres types de réactions chimiques simples. Cette méthode a suscité un large engouement dans le domaine de la chimie pharmaceutique, du fait de la possibilité qu'elle offre de synthétiser des collections entières de molécules (appelées « chimiothèques ») à l'aide d'opérations très simples et automatisables.

Son principe est simple : alors que la chimie classique fait réagir un produit A sur un produit B pour obtenir la molécule A-B, la chimie combinatoire utilise une famille de réactifs A_i (A_1, A_2, \dots, A_n) et les fait réagir sur une famille de B_j (B_1, B_2, \dots, B_m). On obtient ainsi une combinaison de $n \times m$ produits différents A_i-B_j .

Le **chapitre de J.-P. Mafrand** décrit les moyens dont dispose l'industrie pharmaceutique pour tester ensuite des milliers voire des millions de petites molécules en peu de temps, ainsi que les applications de ce procédé dans la recherche de médicaments sur des cellules ou organismes vivants, en vue d'identifier des candidats médicaments.

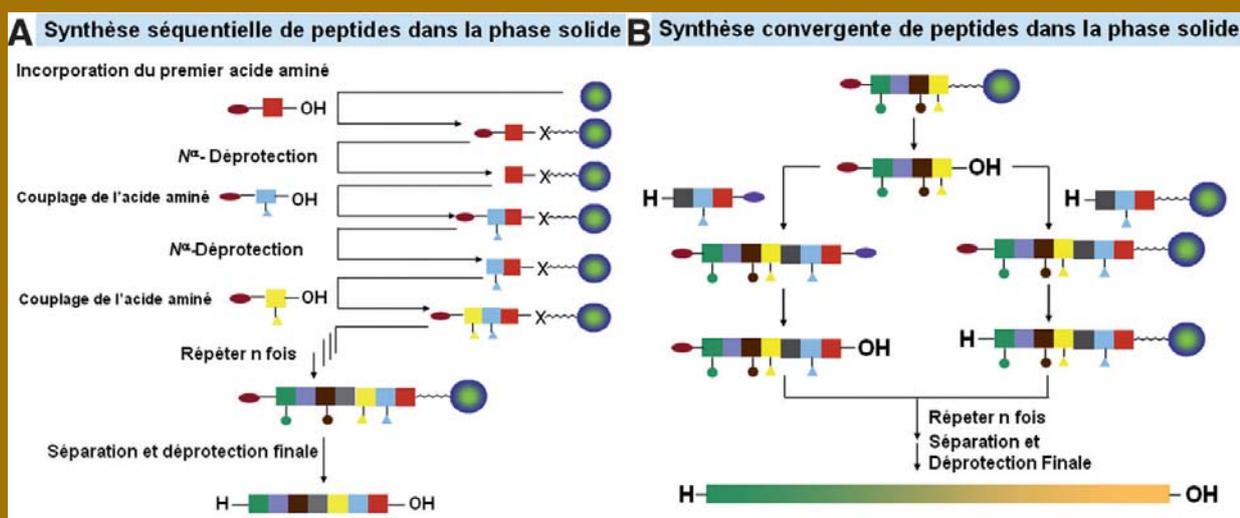


Figure 9

A. **Synthèse séquentielle** : en premier lieu, le premier acide aminé, d'abord « protégé », est greffé au support solide (boule bleue) ; après déprotection, on y greffe le deuxième acide aminé lui-même protégé ; on déprotège ce deuxième acide aminé, auquel on greffe alors le troisième, et ainsi de suite.

B. **Synthèse convergente** : on assemble plusieurs fragments de peptides, obtenus chacun par synthèse séquentielle.

De la molécule au médicament : les chimistes, des acteurs clés pour la santé

Les bienfaits apportés par le chimiste et la chimie à la société sont particulièrement illustrés dans la recherche de médicaments. Mais cela ne va pas sans faire face à de nombreux risques, tant d'un point de vue environnemental qu'économique. De la molécule au médicament, les étapes sont nombreuses, les risques d'échec augmentent au fur et à mesure que l'on approche des derniers tests cliniques : à partir du principe actif qui constitue la découverte et qui pourra être breveté (durée de validité du brevet : 20 ans), des premiers tests d'affinité, de sélectivité et de toxicité, de la mise au point d'une synthèse industrielle efficace et reproductible aux tests précliniques puis cliniques, il se passera

10 à 15 ans (*voir le chapitre de J.P. Maffrand, Figure 11*). L'investissement nécessaire varie de 500 millions à 1 milliard d'euros, avec une probabilité d'échec proche de 95 à 99 %.

Pour se rendre compte de la lourdeur du processus, un dossier type d'autorisation de mise sur le marché (AMM, *voir l'Encart « L'autorisation de mise sur le marché d'un médicament » du chapitre de D. Mansuy*) est constitué de plusieurs milliers de pages (*Figure 10*) :

- chimie, 10 pages ;
- analyses, 400 pages ;
- formulation, 100 pages ;
- études précliniques, 10 000 pages ;
- études cliniques, 100 000 pages.

Ces éléments montrent à quel point, pour réussir, il est nécessaire de faire interagir les diverses disciplines, les divers métiers, y compris les métiers juridiques et financiers. Les parcs scientifiques, les technopoles sont des lieux particulièrement adaptés pour que les contacts personnels soient les plus fructueux et permettent d'optimiser les chances de succès.

En conclusion, les chimistes jouent un rôle essentiel dans le domaine de la santé, au même titre que les médecins et les pharmaciens. Loin de n'être qu'un pollueur ou un savant fou, le chimiste participe à sa façon à l'amélioration de la qualité de la vie des citoyens pour la santé et le bien-être social.

Figure 10

Les dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) de médicaments sont connus pour être des montagnes de papier.



Bibliographie

[1] *La Chimie et la mer, ensemble au service de l'homme*, coordonné par Minh-Thu Dinh-Audouin, EDP Sciences, 2009.

Crédits photographiques

- Fig. 5 et 6 : Photothèque/
Allorgue Lucile, UPR 2301 –
Institut de Chimie des Subs-

tances Naturelles (ICSN)
– Gif sur Yvette.
– Fig. 7A : PharmaMar.