

Chimie thérapeutique : de la Biologie Chimique à la découverte des nouveaux Médicaments

Jean-Pierre MAFFRAND

Ex-Directeur Recherche Amont Sanofi-aventis

Pour combattre certaines maladies jusqu'ici mal maîtrisées, la découverte de nouveaux traitements va s'appuyer sur les données, et les approches, issues de la récente révolution génomique. Ainsi, de futurs grands médicaments seront probablement des protéines thérapeutiques : hormones, anticorps monoclonaux , vaccins...

La chimie, cependant, reste et restera une discipline irremplaçable non seulement pour découvrir et produire la majorité des médicaments de demain et/ou en faciliter l'administration mais aussi, plus généralement, pour aider à comprendre les mécanismes biologiques (*Chemical Biology*).

Le *chimiste thérapeute* continuera à exploiter l'ensemble des approches disponibles, et en concevoir de nouvelles, pour trouver de nouveaux candidats médicaments :

- Utiliser comme point de départ chimique des molécules (leads) sélectionnées après criblage de masse (screening) soit sur un test phénotypique mesurant une activité fonctionnelle recherchée sans préjuger du mécanisme d'action, soit sur un test biochimique mesurant l'affinité des produits pour une protéine cible choisie en fonction de son rôle supposé ou démontré dans des processus physiopathologiques.
- Concevoir rationnellement des composés à partir de la connaissance d'édifices et de mécanismes moléculaires.
- Modifier des médicaments existants ou des produits en cours de développement clinique pour essayer d'améliorer leur rapport bénéfice/risque ou pour optimiser un effet secondaire intéressant.

Dans tous les cas, le chimiste suit un processus itératif d'optimisation pour aller du point de départ chimique au candidat médicament.

A chaque itération il doit choisir les prochaines molécules à synthétiser pour résoudre les problèmes posés par les précédentes et se rapprocher des critères requis pour une entrée en développement.

Pour atteindre ces objectifs il s'appuie sur des technologies évolutives variées telles que la synthèse automatisée, l'analyse structurale des protéines-cibles, la modélisation moléculaire des interactions ligands-cible, le screening virtuel, divers algorithmes prédisant l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'élimination (ADME) des produits dans l'organisme , leur toxicité, etc....

Il exploite également des bases de données publiques (ex : PubChem) et privées regroupant la structure de petites molécules et leur activité biologique.

A l'instar de ce qui se passe aux USA, de plus en plus de chimistes thérapeutes devraient intervenir dans le secteur public aux côtés de biologistes en charge de la mise au point de tests adaptés à des criblages à haut débit et à l'évaluation secondaire des molécules d'intérêt.