

Vers de nouveaux médicaments, les molécules hybrides : rêve ou réalité ?

Bernard MEUNIER

PALUMED, Rue Pierre et Marie Curie, BP 28262, 31682 Labège cedex

Avoir à disposition des médicaments, efficaces, d'un coût acceptable, n'induisant pas de résistance aux souches virales, bactériennes ou parasitaires, sans effets secondaires insupportables, faciles d'administration, etc. constitue un défi posé aux médecins dans tous les pays, même les plus riches (le coût de la santé a atteint 16% du PIB des USA en 2005).

L'imaginaire des chercheurs est largement mis à contribution pour tenter de résoudre la multiplicité des propriétés exigées et ses contradictions.

Un grand espoir avait été fondé sur les « médicaments biologiques », à haut poids moléculaire, proches des molécules polymériques trouvées dans les corps vivants. Mais de nombreuses difficultés (coûts de développement et de fabrication) ont montré l'intérêt jamais véritablement démenti des petites molécules, soit copiées sur la nature, soit totalement artificielles. Pour preuve, le fait que 80% des « candidats-médicaments » actuellement en cours de développement clinique dans les 20 plus grandes firmes pharmaceutiques mondiales sont des petites molécules créées par des chimistes.

Une approche originale, fondée sur l'observation de leurs propriétés in vivo, consiste à associer dans une même molécule, deux ou même trois entités (dites pharmacophores) ayant des activités complémentaires, synergiques ou potentialisatrices. On peut, par exemple, éviter ainsi le développement de souches résistantes ; simplifier le dosage et la prise de médicament en favorisant leur biodisponibilité ; atteindre simultanément plusieurs cibles ou attaquer par des voies différentes une même cible ...

Des exemples des trois catégories de molécules hybrides répertoriées seront présentés ; le cas des antipaludiques sera développé. En quatre ans, plus de cent composés appelés trioxaquinés ont été préparés par Palumed en collaboration avec Sanofi-aventis. L'un d'entre eux a été sélectionné en janvier 2007 comme candidat-médicament pour un développement pré-clinique.

Référence : B. Meunier, Acc. Chem. Res., 41, 69-77 (2008).