

Conférence: Biotechnologies-Chimie médicinale

Intervenants: Mr. A. Denis (Laboratoire Mutabilis)
Mr. T. Lecourt (Maitre de conférences Paris 5)

Groupe 4
06/02/2008

Responsable du groupe : Marie de Lachèze-Murel

Conférence animée par : Elsa Canonge

Compte-rendu élaboré par: Nesrine Brahim, Jean Vannak Chauny, Michaël Chaussard,
Delphine Ciolek, Franck Cohen, Cécile Collignon, Kamyar Dadsetan, Constantin Dallot,
Albane Daudier de Cassini, Soizic de Clock, Marion de Longvilliers, Benoit Debordeaux,
Charlotte Delacour, Anaïs Delicourt, Marie Delon

Remerciements :

Nous tenons à remercier sincèrement Mr. A. Denis et Mr. T. Lecourt de leur présence et de leur contribution à cette conférence.

Le premier conférencier, Monsieur Denis est titulaire d'un Doctorat en Chimie Organique et travaille actuellement chez Mutabilis (une jeune Start-up). Cela fait plus de 20 ans qu'il est dans l'industrie pharmaceutique.

Il a commencé à travailler dans sur les agents anti-infectieux au sein des laboratoires Roussel-Uclaf devenu par la suite Sanofi Aventis, il a notamment travaillé sur le programme du médicament Ketek[®], en participant au projet de sa conception jusqu'à sa mise sur le marché.

Il a ensuite travaillé deux ans en R&D chez Pfizer avant de rejoindre chez Mutabilis Une jeune société biopharmaceutique spécialisée dans la découverte de nouveaux agents anti-infectieux Il en est aujourd'hui le directeur de la partie chimie médicinale et s'occupe de la conception des molécules, de leur synthèse et de leur optimisation lors du processus de développement d'un médicament.

Le deuxième intervenant, Monsieur Lecourt est maitre de conférences en chimie thérapeutique à la Faculté de Pharmacie Paris V.

I) Stratégies de recherche et développement de candidats médicament dans l'industrie pharmaceutique et biotechnologique. Position essentielle de la chimie organique et médicale. (A. Denis)

Un grand nombre de disciplines doivent être mises en application par le chimiste médicinal lors de la conception du médicament :

- D'une part, la structure de départ est souvent le fruit d'une d'un travail étroit en amont avec les bioinformaticiens, les biologistes structuraux, les biochimistes, et les pharmacologues.
- D'autre part, il est important d'optimiser la production industrielle car on passe d'une production de l'ordre du gramme à une production de l'ordre de la tonne.

Petit rappel des valeurs de l'industrie (du médicament) :

Le secteur pharmaceutique est réparti entre plusieurs grandes puissances: les Etats-Unis, le Japon et l'Europe. On constate de plus en plus que les petites structures à faibles budgets arrivent sur le marché, notamment au niveau de la recherche, et rivalisent avec les grands groupes.

Les principaux marchés pharmaceutiques de Recherche sont :

- Les médicaments gastro-entérologiques.
- Les médicaments cardio-vasculaires (c'est le plus gros marché).
- Les médicaments du système nerveux central.
- Les médicaments pour le diabète.
- Les médicaments anti-infectieux (faible part de marché malgré leur importance).

Certains produits peuvent représenter des marchés de plusieurs milliards de dollars.

Depuis 20 ans, il y a un accroissement considérable des dépenses dans la Recherche et le développement de médicaments. A contrario, la productivité (soit le nombre d'entités chimiques proposées sur le marché) ne s'accroît plus et à même tendance à décroître ; ceci, malgré toutes les techniques à notre disposition aujourd'hui. Le taux d'échec reste colossal.

Les principales raisons de l'échec du développement de nouveaux médicaments sont :

- la pharmacocinétique (le devenir du médicament dans l'organisme).
- le manque d'efficacité sur l'homme, malgré de bons résultats sur l'animal.
- la toxicité.
- les effets secondaires, que l'on observe souvent une fois que le médicament est lancé sur le marché.
- des raisons commerciales.

Lorsque l'on conçoit un médicament, on se retrouve confronté à un certain nombre de problèmes. En effet, on demande au médicament d'avoir une molécule qui soit très active, très sélective, bien tolérée, non toxique, facile à synthétiser, brevetable, soluble, bien absorbée, produite en grande quantité et que cela ne coûte rien ! Autant dire qu'il va falloir trouver un compromis entre toutes ces caractéristiques.

1) A partir de quoi va-t-on partir pour la concevoir un médicament ?

Si l'on connaît le processus qui conduit à un état pathologique, et que les cibles ont été parfaitement identifiées, le but pour nous, en tant que chimistes, est de trouver de petites molécules qui vont interagir avec la cible de façon à perturber le cours de la maladie.

Ces cibles peuvent être :

- des enzymes : protéines qui fabriquent ou dégradent des molécules et interviennent dans des signalisations cellulaires, des mécanismes physiologiques...
- des récepteurs cellulaires.
- des systèmes de transport très nombreux.
- tout ce qui s'applique à la réplication des cellules, la synthèse des protéines, à l'ADN et l'ARN.

Pour aboutir au développement d'un médicament, tout au long du projet on va distinguer de nombreux domaines professionnels :

- les personnes s'occupant du criblage de molécules.
- des pharmacologues (où votre rôle en tant que pharmacien est très important).
- des personnes travaillant dans la génomique, la protéomique et la bioinformatique.
- les pharmacocinéticiens.

Après avoir trouvé un candidat médicament préclinique, arrive le développement préclinique.

Tout d'abord, on va voir si la molécule est toxique. Puis on va l'étudier chez l'homme sain, sa pharmacocinétique, ainsi que sa tolérance dans la phase 1. Une fois que la molécule a satisfait la phase 1, elle passe en phase 2. Dans cette phase, on observera l'efficacité recherchée du candidat médicament dans la pathologie qui correspond à la cible souhaitée. Si elle est efficace, on passera à la phase 3, qui correspond souvent à des essais comparatifs vis-à-vis de molécules concurrentes, ou de références. Ceci permet de montrer qu'avec une dose bien déterminée lors de la phase IIa et IIb, vous avez bien une activité thérapeutique. Cela précède le lancement du produit avec l'autorisation de mise sur le marché.

Cela implique que tout au long de ces processus, 10000 à 100000 molécules seront testées (parfois plus), plusieurs centaines seront synthétisées (en général la moyenne est autour du millier de produits synthétisés dans un projet) et testées in vitro voire in vivo. A peu près une ou deux seront sélectionnées et avec beaucoup de chance un seul composé se retrouvera sur le marché.

2) Qu'utilise-t-on aujourd'hui de plus en plus pour essayer à la fois de perdre moins de temps, d'avoir moins d'échec et d'être plus efficace ?

Afin d'être plus rentable, on travaille de plus en plus avec la **biologie moléculaire**, le **clonage**, et la production de protéines qui vont être utilisées à la fois pour la biologie structurale et pour l'enzymologie. Cela permet, par exemple, que lorsqu'on a besoin d'une protéine qui est mutée sur un acide aminé spécifique, d'obtenir des informations sur les mécanismes d'inhibition. Ces informations sont aujourd'hui couramment incorporées de façon spontanée dans le développement des produits.

On travaille également beaucoup avec la **bioinformatique** et la **génomique**. Cela permet d'avoir accès à la séquence de très nombreux organismes vivants, humains, microbiologiques, mais aussi les virus, les champignons, etc. Toutes ces informations sont maintenant facilement disponibles.

De plus en plus, on utilise de façon précoce dans les projets des techniques de **micro-array** et **protéomique** pour voir quel est l'effet d'une molécule sur l'expression de certains gènes, de certaines protéines et dans différentes conditions (situations pathologiques, situations de réactivité toxicologique). Cela peut permettre d'aller plus vite dans l'élimination de candidats à un médicament qui pourraient être toxiques.

Aujourd'hui, on tente d'utiliser de façon quasi systématique les éléments d'informations de la **biologie structurale** pour comprendre de façon extrêmement fine l'interaction des molécules que l'on va synthétiser avec les protéines, voire même avec des structures très complexes, comme les ribosomes ou les ARN.

3) Du côté de la chimie, quelles sont les techniques parallèles à la biologie qui ont été développées et qui sont utilisées de façon courante ?

Tout d'abord, le **criblage à haut débit automatisé**. Aujourd'hui il est assez fréquent de pouvoir tester des centaines de milliers de molécules (tout dépend des moyens que vous avez...). Une société comme Mutabilis est parfaitement équipée pour faire du criblage sur à peu près 60 000 molécules, sans aucun problème. Chez Pfizer, le minimum de screening est aux alentours d'un million de molécules. On peut donc en tester des collections très larges.

De plus en plus, on revient à la **recherche systématique de principes actifs issus de produits naturels**. C'est une source absolument phénoménale en termes de richesse d'activité pharmacologique, il ne faut surtout pas passer à côté de cela ! Aujourd'hui, on a accès à des microorganismes et à des produits provenant de bactéries, de champignons, d'insectes, de mammifères, de plantes, etc.

Les méthodes électroniques sont aujourd'hui très développées. Elles sont certes imparfaites, mais permettent de donner beaucoup d'informations. Le **criblage virtuel** permet de cribler de façon électronique et non pas physique, des banques de molécules préparées électroniquement sur une cible, et grâce à des logiciels de docking, on essaye de déterminer des candidats possibles à l'interaction.

Et puis aujourd'hui, de façon quasi systématique, on utilise de façon précoce des tests in vitro pour essayer de prédire le métabolisme (l'**ADME** en général) et les interactions médicamenteuses.

4) Maintenant un peu d'histoire pour montrer comment on peut trouver des candidats de médicaments et quel sera leur devenir

a) Le hasard

Le premier élément historique, c'est bien sûr le **hasard** qui nous joue parfois des tours heureux. Plusieurs exemples historiques illustrent un bon nombre de découvertes majeures.

L'exemple type est la **découverte de la pénicilline par Fleming**. Il constata que les boîtes de Petri, où il faisait pousser des staphylocoques, ont été envahies par des colonies. Elles ont été contaminées par les souches d'un champignon microscopique, le *Penicillium notatum*, qu'utilisait son voisin de paillasse. Avant de les jeter, Fleming y jeta un coup d'oeil et s'aperçu qu'autour des colonies, le staphylocoque ne poussait pas. Il émit alors l'hypothèse qu'une substance sécrétée par le champignon en était responsable. Cette découverte a permis une avancée phénoménale dans le développement des antibiotiques.

L'autre grand exemple historique de cette nature, c'est la **découverte des benzodiazépines**. Au départ, dans les années 50, on recherchait des tranquillisants dans des familles de molécules qui n'ont rien à voir avec les benzodiazépines. Mais le projet a été arrêté car il ne conduisait à rien. A la fin de ce projet, l'équipe a testé tous les produits restant sur les paillasses («au cas où»), y compris un résidu huileux qui provenait d'un réarrangement chimique complètement inattendu qui a eu lieu dans l'erlenmeyer, aboutissant ainsi aux benzodiazépines devenues par la suite une classe thérapeutique majeure.

La démarche qui a vu le jour dans les années 50-60, est une démarche plutôt rationnelle. En connaissant certains neurotransmetteurs, comme l'adrénaline par exemple. L'idée, venant à l'esprit à la fois pour des approches cardiovasculaires ou au niveau du système nerveux central, était de faire des dérivés à partir de cette structure simple qu'est l'adrénaline. C'est comme ça que l'on a découvert les premiers β -bloquants utilisés en cardiovasculaire.

b) Synthèse à partir d'un squelette de base

Une autre démarche, plus rationnelle, toujours dans les années 50-60, consistait en la synthèse de nouvelles molécules à partir d'un squelette de base préexistant. Par exemple, la noradrénaline est un peptide neurotransmetteur de structure chimique simple et parfaitement établie et on a pu créer à partir de cette molécule les premiers β -bloquants (activité cardiovasculaire).

c) Synthèse à partir des informations connus

Une autre démarche, toujours plus rationnelle, est née grâce à la connaissance des récepteurs de l'organisme (des centaines sont à notre disposition (structure et activité), qu'ils soient animaux ou humains). Les chercheurs peuvent alors tester une molécule sur l'ensemble de ces récepteurs pour savoir quelles seront la ou les actions de celle-ci.

Beaucoup de molécules exploitées pour leur activité sur une cible, agissent sur d'autres récepteurs, cela entraînant dans certains cas des effets secondaires. C'est ce que les chercheurs tentent d'éviter au maximum.

- Ex 1 : Dans le cas des maladies neuro-dégénératives, on va chercher une molécule active sur un récepteur particulier : connaissant le mécanisme de la maladie de Parkinson, on cherche une molécule mimant la L-dopa (qui est déficiente au niveau central dans cette pathologie) mais la L-dopa ne peut être administrée telle qu'elle car elle se verrait dégradée par les IMAO (catabolisme naturel). Il faut donc une molécule capable de palier le problème.
- Ex 2 : depuis une vingtaine d'années, on sait que la recapture de la sérotonine fait partie des éléments majeurs dans le mécanisme de la dépression. Grâce à la connaissance de tous les

mécanismes mis en jeu, les chercheurs ont pu créer des molécules à action très spécifique envers cette recapture (Fluoxétine).

- Ex 3 : L'angiotensine est une molécule impliquée dans la régulation de la tension artérielle. Sa découverte provient de l'étude du venin d'un serpent qui entraînait des collapsus mortels par hypotension. Ce venin contenait un peptide : l'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC). A partir de là, les chercheurs ont compris que l'angiotensine dérive d'un précurseur qui est clivé par différentes enzymes. Des analogues structuraux ont ainsi été mis au point : des molécules permettant de bloquer l'enzyme de conversion et des molécules directement antagonistes de l'angiotensine. Après furent conçues les molécules qui empêchèrent la fixation de l'angiotensine à son récepteur. Et tout cela à partir d'un serpent !

Par une petite série de processus d'optimisation et de modification, nous sommes partis d'une molécule relativement simple qui posait tout un tas de problème au départ (notamment au niveau de la synthèse) pour obtenir une molécule qui est aujourd'hui extrêmement importante en termes de marché et en termes d'efficacité thérapeutique.

Au-delà de la compréhension des mécanismes physiopathologiques, on utilise de plus de plus les informations présentes dans le génome pour pouvoir progresser vers la conception du médicament. A ce jour, on dispose d'un certain nombre de génomes de microorganismes, dont toutes les informations génèrent des données qui sont extrêmement importantes en termes de compréhension des cibles.

Par exemple, dans le cadre de l'oncologie, on a pu utiliser des informations pour comprendre ce qui se passe au niveau des kinases.

Il existe des banques d'accès libre, où toutes les informations dont on dispose sont classées et répertoriées. On va pouvoir ainsi très rapidement comparer, soit des génomes entre espèces différentes, soit dans son entier le génome humain. C'est ce qui a permis de générer ce qu'on appelle le kinome, l'ensemble des kinases humaines.

On sait que les kinases constituent toute une famille d'enzymes qui est très importante dans un nombre incalculable de phénomènes physiologiques et donc à partir du génome humain et d'autres mammifères évidemment, on a pu effectuer une sorte de cartographie complète de toutes les kinases et de leur activité.

Comment cela se traduit-il ?

On utilise, en effet, de plus en plus les kinases comme sources potentielles de cibles thérapeutiques, notamment en oncologie. On sait qu'un certain nombre de ces protéines ont toutes des propriétés différentes en termes d'activité physiologique, mais qu'elles utilisent aussi toutes le même mécanisme (ce sont des enzymes qui vont toutes phosphoryler une protéine). C'est donc à la base de ce type de mécanisme qu'on a développé de plus en plus des molécules inhibant spécifiquement telle ou telle enzyme en bloquant toujours le même type de réaction.

Il va falloir étudier toute une série d'enzymes appartenant à la famille des kinases.

En s'aidant des banques génomiques, on va comparer très finement les séquences protéiques pour voir s'il y a des différences entre telle ou telle enzyme au niveau de leur site actif. Cela nous permettra

de savoir si on a des chances d'avoir des molécules pouvant se lier très spécifiquement à un site actif en particulier et pas à un autre (de façon à être très active sur une protéine donnée et pas sur une autre).

Exemple du Gleevec :

Cette molécule a été conçue pour inhiber de manière très spécifique une kinase impliquée dans un processus qui était très important dans les leucémies myéloïdes chroniques.

C'est donc à la fois, par l'identification de cette kinase, la reconstitution de sa structure et par la conception de petites molécules se liant spécifiquement au site actif de cette kinase que l'on a pu par optimisation aboutir au Gleevec, qui est aujourd'hui utilisé en thérapeutique.

Ce type d'information génomique est donc extrêmement capital dans le processus de développement du médicament.

En effet, plus on comprend comment une molécule se lie à sa cible, plus on est à même de pouvoir la rendre de plus en plus affine et de lui apporter des modifications qui permettront à la fois de maintenir son activité, mais aussi d'optimiser certains paramètres de la pharmacocinétique.

Il y a un autre exemple bien connu de la conception rationnelle de l'inhibiteur de la protéase du HIV qui a été presque totalement dicté par la cristallographie. C'est grâce à la résolution de la structure de cette protéase qu'on a pu concevoir des molécules qui allaient très spécifiquement empêcher l'hydrolyse d'un peptide essentiel à la maturation du virion dans le processus d'infection du HIV. Et c'est vraiment en comprenant comment dans le site actif de cette enzyme, cet acide aminé était hydrolysé pour créer un intermédiaire tétra-hydrique, que les chimistes ont conçu de façon extrêmement sélective des molécules qui allaient mimer cet état de transition en passant d'un acide à un alcool.

A partir du cristal d'un peptide modèle dans cette enzyme, on a pu déterminer exactement quelle était l'interaction de chaque résidu avec chaque fonction du peptide. On peut donc comprendre à quel groupement se lie sélectivement la molécule et faire ainsi des modifications pour la rendre plus puissante. Tout ça grâce à la cristallographie.

Dans un même temps, on a beau avoir des informations structurales, on en est pas moins confrontés à d'autres problèmes.

Par exemple, certaines têtes de série sont très actives mais très peu biodisponibles. Ces molécules sont moins solubles et on va faire en sorte qu'elles deviennent plus solubles, tout en étant aussi active.

d) Synthèse à partir de structures disponibles par fragment

Une dernière approche rationnelle qui s'est considérablement développée dans les dernières années : c'est ce qu'on appelle les structures disponibles par fragment.

On va chercher dans des bandes de molécules, les plus grosses molécules qui pourraient se lier à la cible et on va tenter de déterminer quels seraient les châssis de petites molécules qui se mettent dans le site actif de l'enzyme. Celles-ci pourraient à partir de là, conduire, par un processus d'optimisation, à une molécule plus affine et plus petite. Cette démarche se fait par RMN mais aussi par cristallographie.

Par exemple, dans le cadre d'un inhibiteur de la MAP kinase, utilisée comme nouvel agent anti-inflammatoire. On a identifié ces petits fragments et l'idée était de dire : puisqu'on a un cycle aromatique et un cycle central, on va essayer de la mettre au milieu.

Grâce à cette démarche (par RMN), on a pu passer à un petit fragment qui était de l'ordre du millimolaire à un fragment de l'ordre du nano molaire, tout simplement en rajoutant les éléments les uns après les autres, exactement comme un lego. On prenait un morceau ou deux ou trois, on rassemblait le tout et on obtenait quelque chose de relativement actif. Voilà encore un exemple d'une démarche rationnelle que l'on tente d'utiliser dès qu'on en a l'occasion.

Une fois qu'on a trouvé des petites molécules, par une approche relativement logique, on va être confronté au problème d'évaluation de ces molécules sur les propriétés d'absorption et de métabolisation. Il faut que cette molécule soit administrable à l'homme, et il ne faut pas d'effets toxiques.

Les toxicologues donnent ensuite leurs avis, disent si la molécule est trop métabolisée ou non, et demandent à ce qu'on change tel ou tel chose pour qu'elle soit moins métabolisée.

Exemples :

Les molécules qui ne sont pas assez métabolisées : on peut par exemple remplacer le fluor par un méthyle pour remédier à ce problème.

Les molécules qui sont trop métabolisées : il y a par exemple des méthylations et des oxydations, on va alors retirer un de ces points de métabolisation.

De plus en plus, on incorpore des règles pour évaluer le potentiel de bioisobilité d'une molécule : ce sont les règles de Lipinski : une molécule ne doit pas avoir plus de 2 de ces critères

- plus de 5 donneurs de liaison hydrogènes
- PM supérieur à 500
- log P supérieur à 5
- Somme des N et O (accepteurs de liaison H) > 10

Ces règles permettent d'avoir très tôt des molécules qui répondent à certaines qualités.

De plus en plus, on a des sociétés qui délivrent des librairies de molécules. Ces molécules sont issues de ce qu'on appelle la chimie parallèle combinatoire. C'est une chimie qui cherche à faire de façon automatisée, le plus grand nombre de molécules.

Il y a des sociétés qui ne font que ça, et qui sont équipés de façon spectaculaire de robots qui permettent de synthétiser, de purifier, voir parfois de coupler ce qui est issu de tous ces processus robotiques à de la RMN automatisé.

e) La chimie combinatoire

La chimie combinatoire a eu une importance considérable, mais est de moins en moins appliquée. Le principe est de disposer sur une plaque ou une bille des éléments chimiques, qui vont ensuite s'assembler de manière aléatoire pour former un grand nombre de combinaisons (ex : ABCDE... ; CEDBA... ; DABEC ; etc...).

Le problème est ensuite d'isoler les molécules formées. C'est pourquoi aujourd'hui on fait plutôt de la « chimie parallèle combinatoire ». Grâce à la robotique, on crée directement chacun des enchainements sans passer par l'étape du mélange de combinaisons.

Une première approche consiste donc à faire réagir un bloc avec d'autres, afin de réaliser une ou deux réactions. Aujourd'hui on essaie de travailler puits par puits. Cette méthode permet donc de synthétiser des peptides.

Une autre approche consiste à lier à une résine des entités chimiques et à les assembler par des réactions diverses et variées, puis à détacher les molécules complexes par des réactions simples.

Ces techniques ne permettent pas la synthèse du médicament proprement dite mais permettent d'obtenir une très grande diversité chimique.

f) Le criblage à haut débit

Une fois qu'une molécule a été obtenue, il faut la tester. Aujourd'hui, tout est automatisé : des centaines de plaques passent grâce à des bras robotiques par une multitude de tests. Cela permet de faire en quelques jours ce qui prendrait une centaine d'années à la main. Cet équipement est donc obligatoire.

Ensuite le travail va consister à rendre la molécule de plus en plus puissante tout en gardant la sélectivité.

g) Les composés naturels

Les composés naturels sont l'autre grande source de produit actifs. Plus de la moitié des principes actifs sont soit directement extraits de produits naturels, soit obtenus par hémisynthèse.

Cette source a longtemps été négligée à tort au profit de la chimie combinatoire. En effet, celle-ci reste une source très importante de principes actifs malgré tout. Les molécules viennent donc de produits naturels et le plus souvent de microorganismes. En effet, les micro-organismes sont aptes à produire des substances pour se défendre. Les champignons et les bactéries du sol, pour préserver leur niche écologique, sécrètent de nombreuses molécules qui sont parfois toxiques ou qui ont parfois des propriétés antibactériennes et antifongiques pour se défendre. Aujourd'hui on va jusqu'au fond des mers pour rechercher des microorganismes. Par exemple, il y a beaucoup de microorganismes qui colonisent des anémones de mers pour simplement sécréter des molécules de défense incroyablement puissantes.

Voyons maintenant le résultat de ces recherches à travers quelques exemples de molécules qui viennent du milieu naturel et qui sont aujourd'hui des outils thérapeutiques.

- Tous les taxols et taxolides, dérivés des ifs sont des anticancéreux, utilisés en oncologie.
- Artémisinine est un antipaludique.
- Les antibactériens viennent majoritairement du milieu naturel.

Les autres sources de principe actif sont les plantes (qui sont des sources très riches de molécules (colchicine quinine)) et les champignons.

Ces derniers constituent des exemples d'application comme antiparasitaires, antifongiques...

Deux exemples pratiques :

- Les statines (c'est un exemple assez intéressant), ce sont des molécules utilisées en cardiologie, qui interviennent dans le métabolisme du cholestérol. Cette antihypercholestérolémiant est le premier médicament sur le marché au monde. Au départ, ce sont des molécules produites par des champignons d'abord identifiés comme antifongiques, puis on a vu son action cardiologique avec le développement des connaissances. Aujourd'hui, on trouve des molécules complètement synthétiques (c'est-à-dire, où l'on a réussi à remplacer la partie naturelle (la plus compliquée), par des parties plus simples à synthétiser)
- Pour les macrolides, par exemple l'Erythromycine découverte en 1954 et utilisée en thérapeutique, elle ne pose pas de problème d'absorption ou de métabolisme. Puis en 1980, on a effectué des transformations chimiques pour augmenter certains paramètres (comme la tolérance). Et enfin en 1990, on a développé par héli synthèse des produits plus puissant tel que la Telithromycine.

La synthèse d'un produit demande un temps relativement long. On obtient un produit qui est optimisé pour l'activité pharmacologique voulue. Puis vient ensuite la question : comment va-t-on produire notre produit à l'échelle de la tonne ? Ceci est la démarche ultime.

Donc en temps que chimiste médicinal, il faut accompagner les collègues qui ont en charge le problème. Car quand il s'agit d'une synthèse de 14 étapes, se pose le problème de l'industrialisation.

Tout le processus de découverte et d'optimisation est surtout réalisé par des chimistes spécialistes et les chimistes médicaux les accompagnent un peu. Ceci est un travail considérable pour que la molécule soit produite à très grande échelle.

Par exemple, ils ont réussi à passer de 14 étapes avec un rendement inférieur à 2% à 9 étapes avec une chromatographie, à l'échelle de la tonne, avec un rendement de 25 – 30%. C'est pour donner une idée de ce qui peut être fait.

Ex avec la molécule de Merck : cette molécule présente trois centres chiraux asymétriques, ce qui donne donc une structure extrêmement complexe.

Les chimistes ont trouvé un système de réaction qui entraîne la cristallisation préférentielle de l'isomère qui était intéressant.

5) CONCLUSION

Découvrir et optimiser un candidat médicament est un grand challenge, car il faut trouver une molécule active initiale et tenter d'en faire un médicament en tenant compte de multiples paramètres parfois très variables et peu prédictibles tel que la toxicité et la biodisponibilité. Cela demande environ 10 ans ! Pendant 10 ans le chimiste médicinal va travailler en étroite relation avec les médecins, les pharmacologues, les biologistes, les pharmaciens, les techniciens, les toxicologues... A tous les niveaux la chimie est un élément clef dans le développement du médicament.

II) Parcours Universitaire de Mr T.Lecourt

Monsieur Lecourt va nous montrer à travers son parcours personnel, comment on peut envisager une carrière en chimie et notamment en chimie de synthèse.

Il a été étudiant pendant une dizaine d'années, à la Faculté de Pharmacie de Paris 5.

En troisième et quatrième année, il a dû faire des choix pas forcément évidents.

Fallait-il qu'il soutienne une thèse ? A quoi me servirait-elle ?

Pour ceux qui s'orientent dans une carrière de chercheur, il faut y penser relativement tôt, dès la troisième ou quatrième année et il faut envisager de faire un M1

En troisième année il a suivi la formation commune de base et fait une MSBM (Maîtrise de Science Biologique et Médicale), avec un C1 de chimie structurale et un C2 de découverte, conception et synthèse des médicaments. Maintenant on appelle ça un M1 Santé, et il comprend presque les mêmes options.

En quatrième année il a continué la formation commune de base, et effectué un stage de recherche dans un laboratoire de la faculté dans le cadre de son MSBM. Maintenant le M1 Santé se finit aussi par un stage de recherche de 8 semaines dans un laboratoire de la faculté.

Puis ensuite vient la 5ème année hospitalo-universitaire (AHU), c'est une période de transition. Ce qui est assez intéressant pendant cette année, c'est que l'on a accès à tous les laboratoires des pharmacies centrales des hôpitaux, ce qu'on appelle maintenant l'AGEPS.

Ils ont un service de chimie analytique absolument formidable dans lequel il est possible de toucher à toutes les techniques de chimie analytique qui existent.

Parallèlement à l'AHU, il faut continuer à suivre la filière industrie. En 5^{ème} année, il a suivi deux unités d'enseignements :

- L'U1 qui concerne le médicament, sa stratégie de développement, sa conception et sa valorisation.
- L'U2 qui gère les problèmes liés à l'industrie pharmaceutique du médicament, sa structuration et le droit pharmaceutique.

Il faut également effectuer un stage. Monsieur Lecourt l'a fait dans le laboratoire du professeur Georgi Renault

Après cette année hospitalo-universitaire, c'est le début de la spécialisation en chimie ou en un autre domaine, en faisant un M2 recherche.

C'est là que l'on commence vraiment à mettre les pieds dans le domaine de la recherche et à faire de la recherche à plein temps. Monsieur Lecourt a choisi de faire cette spécialisation à Jussieu.

Dans un premier temps, il y a environ 3 mois de cours théoriques sanctionnés par un examen. Le M2 de Paris VI comportait à l'époque beaucoup plus de "sujets" de synthèses, ce qui avait dicté son choix. Il existe maintenant toutes ces disciplines dans le master "chimie dirigée vers les sciences du vivant" de la Faculté de Pharmacie. Il concerne les mécanismes des réactions, les méthodes d'analyse, les stratégies de synthèse...

En plus, de ces enseignements théoriques, il faut effectuer un stage de recherche qui dure 6 mois et qui apporte une réelle expérience de la recherche. Le stage de M1 apporte les techniques de laboratoire et le stage de M2, permet de le mettre en application.

Parallèlement au M2, il faut valider la 6^{ème} année de pharmacie, en principe, il y a une équivalence qui se met en place. Mais, il faut tout de même, passer la thèse d'exercice pour finir pharmacie.

Après le M2 recherche, il est indispensable d'effectuer une thèse de recherche qui dure 3 ans, pour travailler dans le public ou le privé. Ce qui est extrêmement important, c'est de trouver un financement pour le faire. On ne peut pas effectuer 3 ans de thèse sans revenus, c'est totalement impossible et heureusement totalement interdit. Pour les sources de financements, il existe des bourses qui sont accordées par Le Ministère de l'Education Nationale et de la Recherche. Elles sont obtenues en passant un concours qui intervient à la fin du M2. Il subsiste aussi d'autres financements, qui vont certainement beaucoup plus se développer. Ce sont ceux accordés par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR), par l'Industrie Pharmaceutique (mais cela dépendant du laboratoire où la thèse est effectuée) et par certaines fondations (ex : l'ARC, la ligne contre le cancer, la fondation pour la recherche médicale). C'est une formation très complète et utile pour l'avenir professionnel.

Il est possible pendant ses travaux de recherche, de faire de l'enseignement, sous forme de monitorat (une centaine d'heures par an) ou sous forme de vacation (au coup par coup).

Dans la recherche publique et certainement dans la recherche industrielle, il est quasi obligatoire d'effectuer un stage post doctoral d'au minimum un an, mais il est préférable d'en faire un de 18 mois voire 2 ans. Ce stage est plus valorisant s'il est effectué à l'étranger, cela pas uniquement dans un but

professionnel mais aussi car c'est très enrichissant de partir à l'étranger, pendant un ou deux ans on apprend à vivre dans un autre pays, faire des démarches administratives, faire ses courses, côtoyer d'autres gens.

Après le stage post doctoral, il faut penser à trouver un emploi stable. Personnellement, il envisageait de travailler dans le secteur public et pas du tout dans le secteur industriel. Donc il a décidé de passer le concours du CNRS, et celui de maître de conférences. Il a été reçu aux deux et a donc pu avoir le choix. Il a finalement eu l'opportunité d'être maître de conférences (depuis 2005) en chimie thérapeutique, principalement en TP et en ED. Il donne aussi quelques cours à l'Ecole Doctorale du Médicament, qui est l'organisme qui gère l'ensemble des études doctorales. Cette école donne des cours à ceux qui sont inscrits en Doctorat de Science (pendant les années de thèse), afin d'assurer une formation pluridisciplinaire, en plus de la spécialisation de son lieu de recherche.

Pour ce qui est de la recherche il a rejoint l'unité CNRS 8638, qui est dirigé par le Dr Jacques Royer. Il était rattaché à l'équipe de Laurent Micouin. Les thématiques de recherche sont très variées. Ce sont avant tout, des chimistes organiciens qui travaillent sur le développement de nouvelles méthodes de synthèse. On applique ensuite ces nouvelles réactions pour concevoir des substances actives.

Dans les études pharmaceutiques on a la chance de voir des domaines scientifiques très variés : chimie organique, chimie analytique, toxicologie, pharmacologie, physiologie, biochimie... Ce qui nous donne une culture générale scientifique extrêmement importante.

C'est un plus par rapport aux personnes qui ont effectué des études dans une seule branche très précise.

III) Questions

Monsieur Denis, dans votre métier faites-vous des manipulations ?

« Au début de ma carrière j'ai beaucoup manipulé mais au bout d'un moment nos responsabilités augmentent et donc on n'a plus vraiment le temps.

J'ai dirigé un groupe de 40 personnes et en ce moment je dirige un groupe de 10 personnes. Donc je supervise et à mon grand regret ne manipule plus. »

Monsieur Denis, vous avez dit tout à l'heure que vous avez participé de la recherche jusqu'à la mise sur le marché du Ketek®. Est ce que dans votre métier vous avez souvent l'occasion de participer à tout ce processus ?

« C'est rare et j'aimerais bien que ce soit le cas pour tous mes collègues. J'ai eu la chance d'assister une fois à ce type d'expérience. Ceci est rare car il y a peu de médicaments qui vont jusqu'à la mise sur le marché (il y a un taux d'échec énorme). »

Vous avez dit que la thèse et l'internat était un peu sur le même modèle ? Quelle est la différence entre les deux ? Qu'est ce qui vous a motivé à faire la thèse plutôt que l'internat ? Y a-t-il les mêmes débouchés ?

Monsieur Lecourt :

« Question piège ! Personnellement je n'ai pas choisi de faire l'internat car je suis persuadé que pour faire de la chimie ce n'est pas la bonne filière. Pour faire de la chimie de synthèse il faut un environnement que l'hôpital ne peut pas fournir. Les gens qui choisissent de faire l'internat pour faire de la chimie se retrouvent la journée à l'hôpital et la nuit en labo pour faire leur thèse ! En conclusion, pour faire de la chimie ce n'est pas la bonne option, en revanche pour faire de la recherche dans d'autres domaines c'est tout à fait envisageable : notamment les thèses sur des matières plus près de la biologie mais il faut pour cela être bien classé à l'internat (c'est-à-dire avoir biologie médicale !) »

Cela fait-il une différence pour le recruteur d'avoir fait une thèse plutôt que l'internat ?

Monsieur Lecourt :

« Tout dépend de ce que vous voulez faire. Si vous voulez travailler dans la Recherche, il faut avoir une thèse. Pour les autres domaines, dans le public, cela ne change rien »

Et dans l'industrie ?

Monsieur Denis :

« Je peux vous parler essentiellement pour la chimie : sans thèse vous n'êtes rien ! Pour les autres disciplines cela dépend de ce que vous voulez faire. Pour l'immunologie et pour la pharmacologie c'est pareil, sans thèse vous n'êtes rien !

Il est très dur de faire une thèse pendant l'internat, il faut être dans de très bonnes conditions. »

Y a-t-il une différence d'approche budgétaire dans la recherche en chimie entre les grosses industries et les petits laboratoires privés ?

Monsieur Denis :

« Ce ne sont pas les mêmes moyens, le modèle économique est très différent, typiquement on est dans une société où on est financé par des capitaux, on dépense de l'argent qui est investi par des investisseurs.

Un labo pharmaceutique classique fait vivre ses recherches des recettes qu'il génère par ses ventes, c'est un modèle plus stable. Sauf que comme les grands laboratoires passent leur temps à se racheter les uns les autres: il n'y a pas de vision à long terme !

En termes de moyens financiers, cela change beaucoup, nous devons être plus efficaces avec peu de moyens. Il y a une grande différence entre un budget de 5-10 milliards contre seulement 3-4 millions. Ceci dit, cela ne signifie pas que nous sommes moins productifs. Nous perdons beaucoup moins de temps et nous sommes capables de prendre une décision très rapidement, contrairement aux grands laboratoires qui ont, eux, une structure administrative très lourde. Pour la moindre décision, ils doivent contacter le big boss et du coup ils passent beaucoup de plus de temps en réunion. Nous avons beau être une petite structure, notre grand avantage est que l'on est beaucoup plus flexible et adaptable. »

Que pensez-vous de la place de la chimie de synthèse dans l'univers du médicament ?

Monsieur Denis :

« Bien que je sois dans le monde de la chimie, je vais essayer d'être le plus objectif possible.

Un des drames de la France est que l'on n'a pas su développer les start-up à l'inverse des pays anglo-saxons. Les start-up travaillent sur de nouvelles petites molécules. Certes la biologie met au point de nouvelles entités thérapeutiques, ceci dit la molécule reste très fortement un élément moteur dans le nouveau médicament. La molécule est prépondérante dans l'industrie pharmaceutique et ce ne sont pas les postes de chimistes qui manquent ! »