

Comment les chimistes conçoivent les nouveaux médicaments ?

L'if, un arbre à mauvaise réputation

Un peu d'écologie

L'if commun (*Taxus baccata*) est un petit arbre, de 12 à 15 mètres de hauteur, de la famille des **Taxacées** qui comprend une dizaine d'espèces dont deux nous intéressent dans notre étude :

- *Taxus baccata* - l'if commun
- *Taxus brevifolia* - l'if de l'ouest ou If du pacifique

Un peuplement d'If est appelé «Ivaie». Ces peuplements sont devenus rares. Ils sont protégés au titre d'Habitat Prioritaire en Europe.



Taxus baccata

Un peu d'histoire

La toxicité des feuilles et de l'écorce de l'if est connue depuis l'Antiquité. Les grecs anciens pensaient que dormir sous un If était mortel. Les Gaulois enduisaient les pointes de leurs flèches de sa sève. Les aiguilles de l'If sont nocives pour les chevaux et le bétail, mais inoffensives pour l'orignal, le plus grand des cervidés, le chevreuil ou le wapiti. Le bois de l'If est très recherché pour fabriquer certains objets. Au Moyen-Age, les archers l'utilisaient pour fabriquer leurs arcs. Aujourd'hui, il sert à fabriquer des pagaies et des manches à outils.



La sève de l'if

Un peu de botanique



L'écorce, assez fine se détache généralement en fines écailles. Les feuilles sont des aiguilles souples, plates de couleur vert foncé dessus et vert clair dessous insérées en spirale. L'if est une espèce dioïque : les fleurs des pieds mâles, jaunâtres produisent un pollen jaune au printemps. Les fleurs des pieds femelles sont verdâtres et forment des fruits charnus, rouge vif, les « arilles ». Sucrés, les fruits sont consommés par les oiseaux qui rejettent dans leurs excréments la graine toxique. Ceci contribue à la diffusion et à la reproduction de l'espèce.

La toxicité de l'If est due à la présence d'un mélange d'alcaloïdes (molécules organiques azotées végétales à caractère alcalin). Parmi les différentes espèces d'if c'est de *Taxus brevifolia* qu'on a isolé le taxol pour la première fois et du *Taxus baccata* qu'il est prélevé à grande échelle.

Comment les chimistes conçoivent les nouveaux médicaments ?

Taxol et Taxotère



Taxotère sous forme injectable

MAUVAISE RÉPUTATION ET POURTANT...

On commercialise le Taxol, médicament utilisé pour traiter certaines formes de cancer (celui du sein, des poumons, de la prostate) depuis 1988 aux Etats-Unis. Son principe actif est extrait de l'écorce de l'if.

DÉCOUVERTE DU TAXOL

Dans les années 1960, le National Cancer Institute (NCI), aux Etats-Unis, lance un vaste programme de recherche pour analyser et étudier les proportions anticancéreuses d'échantillons de plantes du monde entier. En 1971, les chimistes Wani, Wall et Taylor isolent la molécule active le paclitaxel ou Taxol à partir de l'écorce de l'if du Pacifique.

L'IF DU PACIFIQUE ALLAIT-IL DISPARAÎTRE ?

Aux États-Unis, 12 000 ifs sont abattus à la grande colère des écologistes. Pour le seul traitement du cancer de l'ovaire, les besoins américains étaient de 20 à 25 kg de taxol par an. Au milieu des années 1980, une campagne d'abattage permit d'obtenir 8 tonnes d'écorces d'if pour une seule production de 1,3 kg de Taxol. Les écologistes américains demandèrent l'inscription de cet arbre sur la liste des espèces végétales en danger... Sans succès. La seule réponse qui leur fut donnée était que les forêts des États de l'Ouest américain abritait près de 2 millions d'ifs.

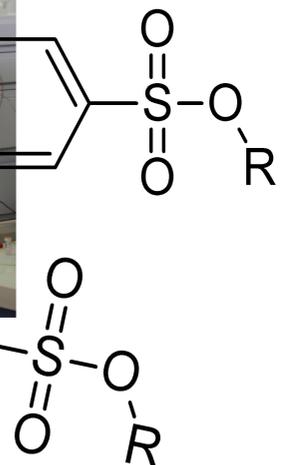
LES CHERCHEURS FRANÇAIS SAUVENT L'IF

Entre 1983 et 1993, plus de 30 équipes de recherches se battent pour synthétiser le Taxol. Sur le campus de Gif sur Yvette, des chercheurs français (Potier, Guénard et Guéritte-Voegelein du CNRS) s'intéressent de plus près aux ifs européens du parc. Ils découvrent le même taxol que les américains tout d'abord dans l'écorce. Mais ils trouvent mieux. Dans les aiguilles de l'if, on isole le composé suivant : le 10-dab (10-désacétyl-baccatine), molécule presque semblable à celle du Taxol, seule la chaîne latérale diffère. Les feuilles de l'if pouvaient être prélevées sans abattre l'arbre, les problèmes d'approvisionnement se trouvant résolus.

Après quelques mois d'étude, Françoise Guéritte à partir de la réaction dite de Sharpless obtient un composé intermédiaire le docétaxel qu'on appela Taxotère. Cette nouvelle molécule est 10 fois plus active que le Taxol.



Chercheur au laboratoire CEISAM de Nantes

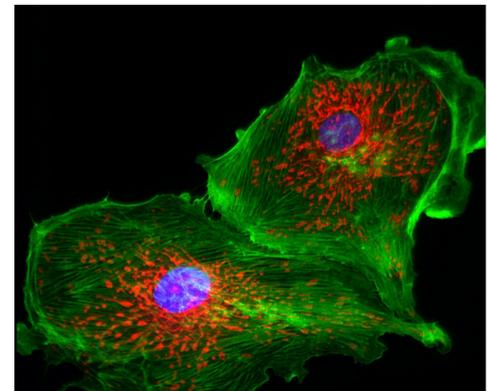


Comment les chimistes conçoivent les nouveaux médicaments ?

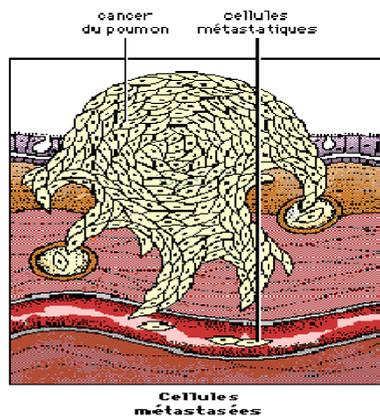
L'action du taxotère sur les cellules cancéreuses

Qu'est-ce qu'une cellule cancéreuse ?

La capacité de se diviser, de se spécialiser et de mourir est inscrite dans le génome de chaque cellule saine. Sous l'influence de facteurs de l'environnement (tabac, soleil produits chimiques...) ou bien fortuitement l'ADN subit des altérations, appelées **mutations génétiques**, qui perturbe cette capacité. Lorsque le système de réparation de ces anomalies est défectueux, la cellule conserve ces mutations et devient anormale. Elle se divise rapidement, de façon anarchique transmettant la mutation à ses nombreuses cellules filles.



Cellules cancéreuses

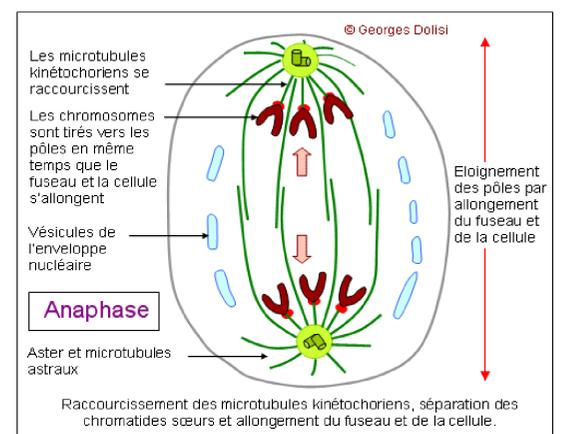


La formation d'une tumeur

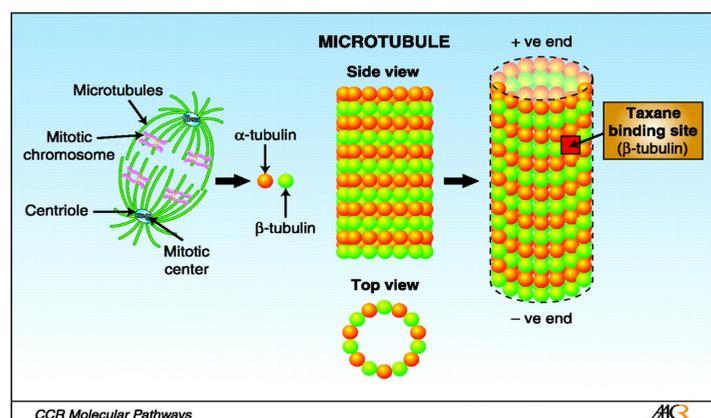
Cette prolifération va aboutir à la formation de tumeur regroupant au moins 100 000 cellules qui en se développant peuvent détruire les cellules normales. Les cellules tumorales peuvent aussi migrer par le sang et s'installer ailleurs pour former une nouvelle tumeur. On parle de **métastases**.

Taxotère et microtubule

Dans une cellule, les microtubules formés de tubuline possèdent un grand nombre de fonctions vitales : maintien de la forme de la cellule, migration de certaines substances intracellulaires et formation du **fuseau mitotique**. Ce dernier permet la migration des chromosomes vers les deux pôles de la cellule, pendant l'anaphase, étape de la division cellulaire.



Une figure de mitose : l'anaphase



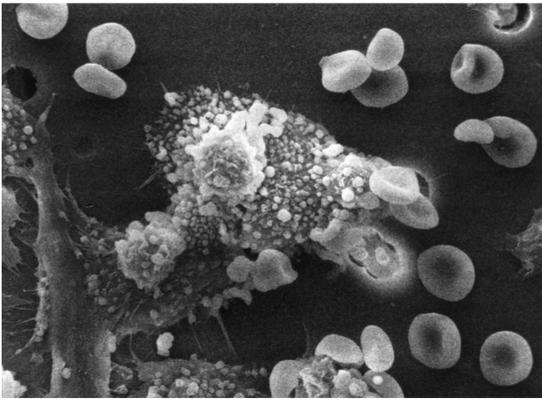
Action du taxotère (famille des taxanes) sur un microtubule

Le taxotère est l'un des seuls médicaments connus qui se fixe spécifiquement sur les **microtubules**. Il agit alors en augmentant l'assemblage de la tubuline en microtubules et en empêchant leur désassemblage. Il **inhibe donc la division cellulaire en bloquant le fuseau mitotique**. Il a aussi un effet **radio-sensibilisant**, augmentant l'efficacité de la radiothérapie et **stimulant les défenses immunitaires**.

Le taxotère possède une **conformation spatiale** spécifique qui induit le rôle de certaines de ses fonctions chimiques dans son activité moléculaire. Toute modification de la conformation de la molécule se traduira par une diminution de son activité. Le taxotère est utilisé en chimiothérapie contre le cancer du sein, de l'ovaire et des poumons.

Comment les chimistes conçoivent les nouveaux médicaments ?

Une étape nécessaire pour valider l'exploitation d'un médicament



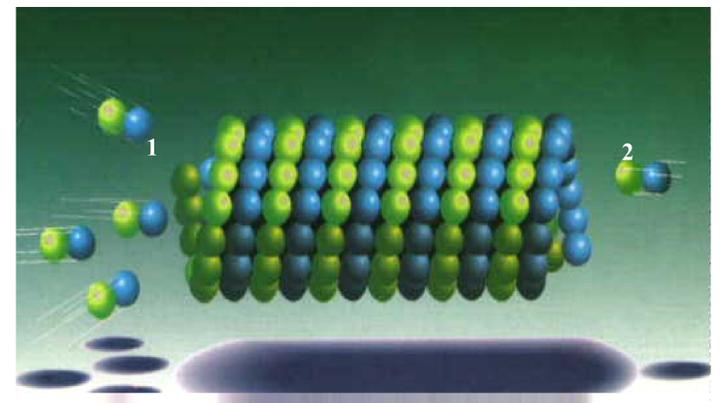
Toxicité d'une molécule

La **toxicité** est la mesure de la capacité d'une substance à provoquer des effets néfastes sur la santé. Dans le cadre d'un médicament anticancéreux, il s'agit de connaître l'**interaction moléculaire** du produit actif avec les molécules de l'organisme. Il faut calculer précisément sa concentration pour avoir un maximum d'efficacité sur les cellules cancéreuses, tout en préservant les cellules normales de sa toxicité.

Test in vitro : le test « tubuline »

A la fin des années 1970, Daniel Guénard chercheur au CNRS a mis au point le test à la **tubuline**, permettant de vérifier in vitro l'affinité d'une molécule pour la tubuline constitutive des microtubules du fuseau mitotique.

La concentration d'une molécule active va influencer la vitesse de polymérisation (assemblage) et de dépolymérisation (desassemblage) des microtubules. Ce test a montré la grande efficacité du Taxotère sur la division cellulaire.



Un microtubule :
(1) polymérisation par ajout de dimères de tubuline
(2) dépolymérisation



Test in vivo

Ils sont réalisés sur des animaux afin d'acquérir des données indispensables sur le métabolisme et l'efficacité du taxotère, ses organes cibles et les risques encourus. On a utilisé en particulier des **souris «nude»**, souris privée de thymus, organe intervenant dans la maturation des cellules immunitaires - et sur des **souris transgéniques**, dont le génome a été modifié en y intégrant un gène provoquant un cancer.

Ces tests ont montré que le taxotère est actif à **une dose deux fois moindre** qu'un anti-cancéreux classique, dans le traitement des tumeurs de l'ovaire résistant aux autres thérapeutiques, et dans le traitement des cancers du sein et du poumon.

Taxotère et effets secondaires

Comme tous les produits anticancéreux, le taxotère, bien qu'il soit très efficace, a des effets secondaires : faible numération des globules blancs, inflammation des muqueuses, troubles digestifs, perte des cheveux... Il présente aussi une neurotoxicité, entraîne des réactions d'hypersensibilité et des troubles du rythme cardiaque. Mais **les bénéfices obtenus sont tout de même bien supérieurs aux effets secondaires !**

Comment les chimistes conçoivent les nouveaux médicaments ?

Du brevet à la mise sur le marché

Un **brevet** est un **contrat** que la société passe avec un inventeur et qui lui accorde un **monopole temporaire d'exploitation** de son invention. Ci-après, quatre bonnes raisons de déposer un brevet :

- garantir un monopole de 20 ans,
- dissuader la concurrence,
- générer des revenus,
- valoriser son entreprise.



Dans les années 80, après la découverte fortuite par l'équipe du professeur Pierre Potier (Institut de Chimie des Substances naturelles - CNRS) du taxotère, le CNRS, associé au groupe Rhône-Poulenc (devenu Sanofi Aventis), a breveté cette nouvelle molécule de synthèse. Le CNRS a touché, grâce au Taxotère®, plus de 300 millions d'euros. Ce médicament figure toujours parmi les anti-tumoraux les plus vendus au monde. Le brevet du Taxotère® est tombé en 2010 dans le domaine public.



Les essais cliniques sur un futur médicaments sont obligatoires afin de vérifier et d'identifier tout effet indésirable, d'en étudier l'efficacité et la sécurité d'emploi. Ils permettent aussi aux patients volontaires de bénéficier d'un traitement innovant tout en faisant avancer la recherche médicale. Le processus menant à un nouveau médicament du stade expérimental jusqu'à l'autorisation de mise sur le marché est de l'ordre de 7 à 12 ans.

Phases	Types de patients	Evaluation
I	Injecté à des patients en bonne santé à faible dose	- Dose de tolérance acceptable - Rythme d'administration
II	Injecté à un petit nombre de patients malades hospitalisés.	- Activité, type de tumeurs - Effets secondaires - Ratio bénéfices/risques
III	Injecté à un grand nombre de patients : - groupe témoin (placébo) - groupe testeur (taxotère)	- Conditions d'emploi du futur médicament - Efficacité et tolérance
IV	Injecté à tous les patients malades	- Conditions d'emploi à grande échelle - Effets secondaires - Ratio bénéfices risques

En 1990, cinq ans après la découverte du taxotère, les tests cliniques commençaient. La phase 2 a permis de déterminer sur quel type de tumeurs le traitement agissait. En 1995, l'autorisation de mise sur le marché fut adoptée en Europe et aux USA. Quinze ans après les premières recherches autour de l'if toxique, les premiers patients étaient soignés par chimiothérapie avec le taxotère.

Comment les chimistes conçoivent les nouveaux médicaments ?

Les techniques d'extraction et d'analyse d'un principe actif

UN PROCEDE CONNU DEPUIS DES MILLENAIRES

Les hommes se soignent depuis des millénaires à l'aide de plantes, car elles contiennent des molécules présentant une activité thérapeutique spécifique. Mais l'emploi des plantes est souvent délicat et peut présenter des effets secondaires plus ou moins néfastes pouvant, dans certains cas, entraîner la mort. Il convient donc d'isoler et de bien identifier les composés actifs. Diverses techniques permettent l'extraction de molécules organiques : l'infusion, la macération et l'extraction par un solvant. L'extraction par solvant consiste à faire passer, par solubilisation, la substance à extraire dans un solvant (l'eau, mais aussi solvant organique, issu de la chimie du pétrole : cyclohexane, éther de pétrole, toluène ...).

F.W.A Sertürner isole ainsi en 1803 *La Morphine* à partir de l'opium. En 1825, on extrait la salicine des feuilles de saule qui ouvre la voie vers l'acide salicylique puis l'aspirine. L'inconvénient de cette méthode est son principal composant : le solvant. En effet, étant donné les quantités mise en œuvre, les risques de pollution et d'inflammation ne peuvent être réduits à zéro.



extracteur industriel

ETABLIR LA CARTE D'IDENTITE DES MOLECULES

Le laboratoire CEISAM de Nantes utilise différentes techniques pour analyser les molécules :



Dispositif à chromatographie sous phase liquide
Laboratoire CEISAM - Université de Nantes

LA CHROMATOGRAPHIE

L'échantillon contenant une ou plusieurs espèces est entraîné par un courant de phase mobile (liquide, gaz ...) le long d'une phase stationnaire (papier, silice etc) . Chaque espèce se déplace à une vitesse propre dépendant de ses caractéristiques et de celles des deux phases.

LA SPECTROMETRIE DE MASSE

La spectrométrie de masse est une technique physique d'analyse permettant de détecter et d'identifier des molécules d'intérêt par mesure de leur masse, et ainsi de caractériser leur structure chimique.



Résonance magnétique nucléaire :
enceinte de l'appareil

LA RESONNANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE

C'est une technique puissante non destructive permettant de déterminer la structure des molécules biologiques.

L'échantillon à analyser est placé dans un champ magnétique statique intense. Les molécules de cet échantillon sont soumises à un champ magnétique qui provoque une perturbation des atomes considérés, c'est le signal R.M.N.

Comment les chimistes conçoivent les nouveaux médicaments ?

La galénique ou l'art d'administrer un médicament

La Galénique, discipline pharmaceutique, est l'étude de la forme d'administration des médicaments : comprimés, gélules, solutions buvables, suppositoires... On cherche à donner au médicament la forme la plus appropriée pour faciliter son absorption dans l'organisme.

Le **principe actif** possédant des propriétés thérapeutiques est mélangé à d'autres espèces : les **excipients**, qui facilitent la prise de médicament et les **adjuvants** présents pour améliorer la qualité du médicament. Voici des exemples de mise en forme :



Solution injectable de Taxotère



Sirop : pratique d'utilisation en pédiatrie. Les excipients sont l'eau et le saccharose.



Les formes solides constituent la majorité des médicaments (55%) sous forme de capsule dure (gélule) ou de capsule molle. Certains enrobages en polymère se désagrègent lentement et libèrent leur contenu en plusieurs mois.



Comprimés : ils offrent l'avantage d'avoir une solidité suffisante pour résister aux manipulations. Leur conservation est facile.

LES TRIBULATIONS DU MÉDICAMENT

Lorsque l'on avale un comprimé, son voyage est semé d'embûches avant d'atteindre sa cible. Le comprimé se libère, la gélule se disloque et le sirop se répand... d'abord dans la bouche puis dans l'estomac et l'intestin. La molécule médicamenteuse doit traverser les membranes de l'estomac et de l'intestin avant de parvenir à destination du sang. Parvenue dans le sang, elle doit encore passer l'épreuve du foie qui fonctionne comme une véritable usine d'épuration. Généralement les molécules lipophiles (ayant une affinité pour les graisses) passent le cap sans difficultés.

Une fois passée tout ces obstacles, la molécule se fixe vers les organes et tissus de l'organisme qu'ils soient ou non les cibles souhaitées du pharmacologue. L'objectif thérapeutique ayant pour but de viser un organe, ou même un tissu particulier de ce dernier explique que la majeure partie du médicament est souvent administrée pour rien. C'est pour cette raison que le pharmacologue doit veiller à ce que l'effet thérapeutique se concentre sur l'organe visé sans provoquer d'effets indésirables.

LE MODE D'ADMINISTRATION DU TAXOTÈRE

Le taxotère est un médicament qui contient le principe actif docétaxel. Il se présente sous deux formes :

- sous la forme de deux flacons (l'un contenant une solution concentrée et l'autre contenant un solvant), dont les contenus sont mélangés pour obtenir une solution pour perfusion (goutte-à-goutte dans une veine),
- sous la forme d'un seul flacon contenant un concentré prêt à être reconstitué en une solution pour perfusion.

Le mode d'administration par voie intraveineuse permet au médicament d'atteindre son maximum d'efficacité très rapidement après l'injection