

## NATURE ET CHIMIE, AMIES POUR LA VIE

Loin d'être ennemies, la chimie et la nature sont de grandes alliées dans la découverte de médicaments, comme le montre **Janine Cossy**, qui expose les avancées d'une recherche respectueuse de l'environnement, au potentiel de découvertes immense.

### CHIMIE

Dans le cadre de notre partenariat avec l'Académie des sciences, des académiciens nouvellement élus présentent un éclairage sur l'actualité de la recherche scientifique dans leur discipline à travers leur expérience personnelle.

**P**our soulager les douleurs et la fièvre, Hippocrate recommandait de boire des tisanes de feuilles de saule. Sage conseil, comme l'histoire l'a démontré quelques siècles plus tard, en 1825, lorsque de cette plante a été isolé, et par la suite légèrement modifié, un principe actif, désormais bien connu sous le nom... d'aspirine. Commercialisée depuis 1899, malgré ses effets secondaires, l'aspirine est donc, parmi tant d'autres, un médicament issu d'un produit naturel. C'est aujourd'hui le cas de 50 %

des médicaments présents sur le marché.

La nature est « un magasin extraordinaire », une réserve d'une incroyable diversité de produits aux propriétés biologiques thérapeutiques et phytosanitaires. Elle constitue, dès lors, une précieuse source d'inspiration pour la mise au point de nouvelles molécules et, si l'on considère que seuls 10 % des plantes, 10 % des bactéries, 5 % des champignons et quelques organismes marins ont été étudiés, le potentiel de découvertes reste colossal.

Cependant, malgré sa grande biodiversité, la nature n'est pas très généreuse. Elle ne produit les composés bioactifs qu'en très petites quantités ou de manière imparfaite. Il manque parfois une pièce au puzzle pour que ces molécules aient l'activité biologique désirée. En témoigne l'exemple du taxol, un anticancéreux puissant, présent dans l'écorce d'ifs du Pacifique. Obtenir un kilo

de taxol – ce qui ne permettrait de ne traiter qu'un petit nombre de malades – demanderait de traiter 7 à 10 tonnes d'écorce. Son exploitation à large échelle détruirait les forêts d'ifs... Inconcevable. En revanche, un précurseur du taxol a été découvert dans les aiguilles d'ifs d'Europe. Comment transformer ce composé en taxol, voire en médicament ? Puisque la nature a déjà opéré un tri des produits d'intérêt, essayons de les synthétiser en quantité importante et profitons-en pour en améliorer les propriétés.

### L'ART D'IMITER LA NATURE

C'est là que les chimistes organiciens entrent en scène. C'est ainsi que, dans les années 1980, l'équipe du professeur Potier, à Gif-sur-Yvette, a fait un travail remarquable, en convertissant chimiquement le précurseur, présent dans les aiguilles d'ifs, en taxotère, un dérivé du taxol qui s'est révélé plus puissant que le taxol lui-même. Ainsi, les chimistes sont-ils parvenus à conjuguer progrès pour la santé mondiale et préoccupations environnementales. En s'inspirant de la nature, la chimie de synthèse en prend finalement le relais, elle la respecte en économisant son exploitation, donc sa destruction qui la mettrait en péril. Loin d'être ennemies, nature et chimie travaillent donc en synergie.

Si la nature nous met sur des pistes pour accéder à des produits bioactifs, il reste néanmoins à savoir comment elle construit ces molécules. Pour l'imiter, le chimiste doit, en effet, comprendre ce qui se passe à l'échelle moléculaire. Il doit, ensuite, mettre au point des outils synthétiques simples, efficaces et surtout très sélectifs. Ce dernier critère constitue le plus grand défi des



## PROFIL

Chimiste spécialiste de la synthèse de molécules complexes, naturelles et/ou biologiquement actives, membre de l'Académie des sciences, **Janine Cossy** est professeur de chimie organique à l'École supérieure de physique et chimie industrielles de la Ville de Paris (ESPCI Paris), où elle travaille notamment à la synthèse de molécules antitumorales. Elle a reçu, entre autres, la médaille d'argent du CNRS (1996) et le prix Le Bel de la Société chimique de France (2009).

chimistes, alors qu'il ne constitue pas un problème pour la nature. À sa décharge, le scientifique est finalement une « espèce » bien récente au regard des millénaires de perfectionnement qui se sont joués sur notre planète depuis sa création. Nous avons encore beaucoup à apprendre !

Dans mon équipe, à l'École supérieure de physique et chimie industrielles de la Ville de Paris (ESPCI Paris), nous nous sommes intéressés principalement aux antitumoraux et aux anti-inflammatoires. Pour atteindre ces composés, il faut imaginer des stratégies innovantes et efficaces... et qui dit stratégies innovantes et efficaces dit outils synthétiques innovants et sélectifs. Pour cela, nous nous sommes bien entendu inspirés de la nature. Ici, il s'agissait de reproduire des transferts d'électrons, réactions dites d'oxydo-réduction, induites par la lumière et/ou par des métaux. Très tôt, nous nous sommes penchés sur les transferts d'électrons induits par la lumière UV. Ce phénomène photochimique nous a permis de générer des radicaux que nous avons maîtrisés pour accéder à des produits naturels bioactifs et, en particulier, à des antitumoraux. À l'heure actuelle,

**« La nature constitue une précieuse source d'inspiration. Aujourd'hui, seuls 10 % des plantes, 10 % des bactéries, 5 % des champignons et quelques organismes marins ont été étudiés. »**

cette réaction photochimique peut être effectuée non plus en utilisant la lumière UV, mais en utilisant la lumière visible. Il faut, cependant, ajouter des métaux pour que le processus soit efficace.

Pour synthétiser une molécule antitumorale, nous devons par ailleurs préparer un substrat de départ en utilisant une réaction d'oxydation. Ce produit d'oxydation devait, ensuite, nous permettre d'accéder à la molécule cible en utilisant le transfert d'électrons que nous avons mis au point précédemment. Après oxydation, la molécule formée ressemblait fortement à la molécule que nous voulions, mais... pas tout à fait. Il s'est avéré que le produit que nous avons formé était le résultat d'une modification originale. Parfois, le chercheur est chanceux, et nous avons immédiatement tiré parti de cette réaction pour construire des composés bioactifs. À l'heure actuelle, cet outil synthétique est utilisé dans l'industrie par les chimistes médicaux et, en collaboration avec un industriel, nous avons pu développer ce procédé, qui a déjà permis la synthèse d'un anticancéreux, inhibiteur d'une tyrosine kinase (anticancéreux), actuellement en tests cliniques.

## DES DÉRIVÉS PLUS PUISSANTS QUE LE PRODUIT NATUREL

Cependant, on ne peut pas fabriquer une voiture avec un simple tournevis. Il faut parfois d'autres outils. Il en va de même pour la construction de molécules bioactives. Il nous faut, en effet, un certain nombre de cordes à notre arc pour atteindre la cible. C'est pourquoi, pour réaliser des couplages entre molécules, nous avons également mis au point des réactions d'oxydo-réduction induites par des quantités catalytiques (très faibles) de métaux tels que le fer, abondant dans la nature, donc bon marché et non toxique. Ce couplage nous a permis d'accéder à des intermédiaires pouvant être transformés en produits bioactifs.

Grâce aux outils synthétiques que nous avons mis au point, nous avons pu produire un anti-inflammatoire, actuellement en phase II de tests biologiques, et accéder à deux dérivés d'un antitumoral naturel qui se sont révélés plus sélectifs et plus puissants sur les cellules cancéreuses que le produit naturel lui-même. Je dois signaler que les outils synthétiques que nous avons élaborés peuvent non seulement permettre d'accéder à des molécules bioactives naturelles, mais, également, à des composés nouveaux, augmentant ainsi l'espace chimique et ouvrant donc des possibilités d'accès à des molécules présentant de nouvelles propriétés.

Nous avons donc entre les mains des molécules intéressantes, mais nous voulions aller plus loin, notamment trouver le moyen de diminuer les effets secondaires associés aux anticancéreux. C'est pour- >>>

**« C'est en comprenant la façon dont les molécules se comportent et interagissent que nous pourrions faire progresser de manière efficace la recherche. »**

») quoi nous nous sommes lancés dans un programme de vectorisation (transport assisté) de la drogue vers la tumeur. Nous avons pour cela accroché la drogue à un anticorps spécifique des cellules cancéreuses afin de cibler spécifiquement. Cependant, ce type de composés, appelés immunoconjugués (anticorps + espaceur + drogue), est délicat à synthétiser et à purifier, ce qui entraîne un coût de production important. Pourquoi ne pas mettre au point un système simple ?

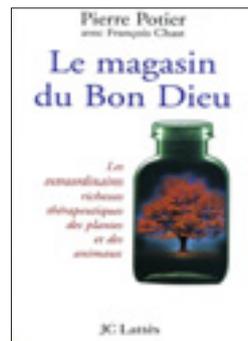
### LIBÉRER LE PRINCIPE ACTIF AU MOMENT ET À L'ENDROIT VOULUS

En collaboration avec des physiciens, des physico-chimistes et des biologistes, nous avons imaginé un système d'encapsulation de molécules bioactives dans des microgouttelettes, que nous avons vectorisées vers la tumeur. Puis, grâce à des ultrasons, nous les avons fait exploser, libérant ainsi le principe actif au moment voulu et à l'endroit voulu. Un véritable défi, et je dois dire qu'il nous reste encore aujourd'hui quelques difficultés techniques à surmonter avant que le système fonctionne parfaitement sur l'animal.

La nature est fantastique mais, parfois, elle fait des erreurs ou se dérègle, entraînant un certain nombre de problèmes qui, pour être surmontés, requièrent une parfaite connaissance des interactions entre les molécules. Parmi les scientifiques, quels sont ceux qui sont les mieux placés pour comprendre ces interactions ? À mon avis, les chimistes organiciens. C'est en comprenant la façon dont les molécules se comportent et interagissent que nous pourrions faire progresser de manière efficace la recherche contre des maladies telles que celles d'Alzheimer, de Parkinson ou encore les maladies « rares ». Si les maladies rares sont rares, c'est que nous n'avons pas encore trouvé les bonnes molécules qui sont probablement présentes dans la nature.

Il est important pour cela que les chimistes, les biologistes et les physiciens collaborent. Je suis convaincue que la recherche à l'interface est importante, à une condition : ne pas tuer les faces, et, en particulier, la chimie, car sans face pas d'interface... L'interface pourra nous permettre de résoudre certaines erreurs et/ou dérèglements de la nature, mais il ne faudra pas jouer à l'apprenti sorcier. Respectons la nature, elle le vaut bien et elle nous le rendra au centuple car nous le valons bien. ★

### À LIRE



« **Le Magasin du bon Dieu. Les extraordinaires richesses thérapeutiques des plantes et des animaux** », de P. Potier et F. Chast. Éditions JC Lattès, 2001.

« **De la plante au médicament: une passerelle entre tradition et science** », de M. Lahlou. Éditions Lawne, Maroc, 2012.

« **Plantes, molécules et médicaments** », de T. Sévenet et C. Tortora. CNRS Éditions-Nathan, 1994.



Pour obtenir un kilo de taxol, un anticancéreux puissant présent dans l'écorce d'ifs du Pacifique, il faudrait traiter 7 à 10 tonnes d'écorce. Cette exploitation à large échelle détruirait les forêts d'ifs. C'est là que les chimistes organiciens entrent en scène...

SREVE ALLEN / ISTOCK / GETTY IMAGES