



AU SERVICE DE LA SANTÉ

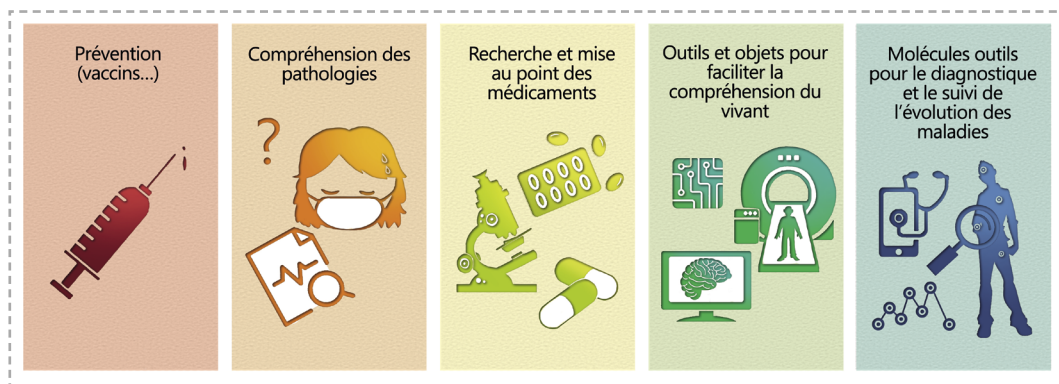
Nous parlons en général beaucoup plus des risques de la chimie pour l'Homme que de ses bienfaits. D'un point de vue socioculturel, il n'est pas rare d'entendre vanter les bienfaits du paracétamol, des anti-inflammatoires et des antihypertenseurs mais dès que l'on aborde le cas d'une personne bénéficiant d'une chimiothérapie, le discours devient plus méfiant face à ce traitement. Cependant, il est important de rappeler que tous les traitements médicamenteux appartiennent à la chimiothérapie.

Quels sont les principaux champs d'application de la chimie dans la santé ?

Figure 1

Domaines d'application de la chimie dans la santé.

La chimie intervient dans plusieurs domaines de la santé, elle va bien au-delà du médicament. On la retrouve dans les différentes sphères suivantes.





Compréhension des pathologies

La chimie intervient dans la compréhension des maladies et des mécanismes moléculaires qui conduisent à une pathologie donnée ; par exemple dans le cas du diabète, de l'hypertension, la maladie de Parkinson, la dépression, le cancer...



Pathologie :

(du grec *pathos* = souffrance et *logie* = étude rationnelle), étude des maladies, de leurs origines, de leurs symptômes, etc.

Recherche et mise au point des médicaments

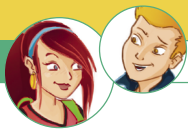
La thérapeutique par la recherche et la mise au point des médicaments ou solutions (médicament + dispositifs médicaux) sont susceptibles de soulager les souffrances, de corriger des voies physiologiques « égérées » (c'est-à-dire qu'elles ne fonctionnent pas comme avant), de retarder l'apparition de nouveaux symptômes plus graves et améliorer le quotidien des patients.

Outils et objets pour faciliter la compréhension du vivant

Il s'agit de nouveaux outils et objets (molécules, matériaux...) qui permettent ou facilitent la compréhension du vivant, comme en corriger certains dysfonctionnements : par exemple puces à ADN, de nouvelles techniques d'imagerie (pour la compréhension et le suivi), des biomatériaux comme les implants, les prothèses, les cœurs artificiels...(pour corriger des dysfonctionnements fonctionnels comme structuraux).

Outils de diagnostic et de suivi de l'évolution des maladies

Il s'agit des outils moléculaires de diagnostic et de suivi de l'évolution d'une maladie ou de l'impact d'un traitement ; par exemple, suivi du taux du cholestérol ou du sucre dans le sang (prévention des maladies cardiovasculaires, des atteintes rénales...), suivi de marqueurs des différents cancers avec comme exemple phare, le cancer de la prostate...



Apport à la compréhension du vivant et de mécanismes physiopathologiques

Dans la famille des « ...omes », génome, protéome, métabolome...

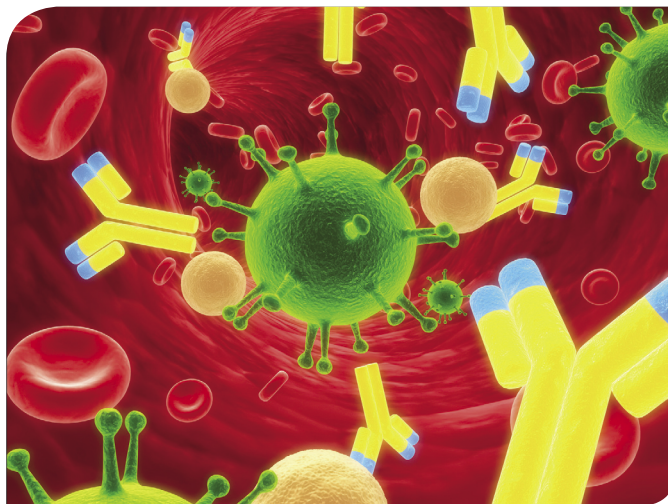
Le domaine de la chimie du vivant est un domaine extrêmement évolutif, surtout ces vingt dernières années, appuyé sur la révolution en chimie analytique, la capacité d'analyse de millions de données simultanément grâce à l'informatique, les progrès spectaculaires en biotechnologie et la chimie du matériel génétique comme protéique.

On parle du génome pour la génétique, du protéome pour les protéines, du métabolome pour les différentes petites molécules médiateurs.

De fait, tout organisme vivant est le siège d'un fourmillement de réactions chimiques dont les acteurs sont les enzymes, comme des millions d'autres molécules (le métabolome) telles que les sucres, les lipides ou les médiateurs chimiques qui jouent un rôle clé dans le fonctionnement de l'organisme.

Figure 2

Des millions de molécules sont à la base du fonctionnement de notre organisme.
Source : CNRS Photothèque.



Le début du ^{xxi}^e siècle est marqué par l'essor des disciplines nouvelles comme la génomique qui marque un tournant révolutionnaire dans la recherche des scientifiques pour comprendre comment fonctionne l'être vivant.

Un travail titanesque est toujours en cours pour découvrir quels gènes commandent quelles fonctions physiologiques de l'organisme.

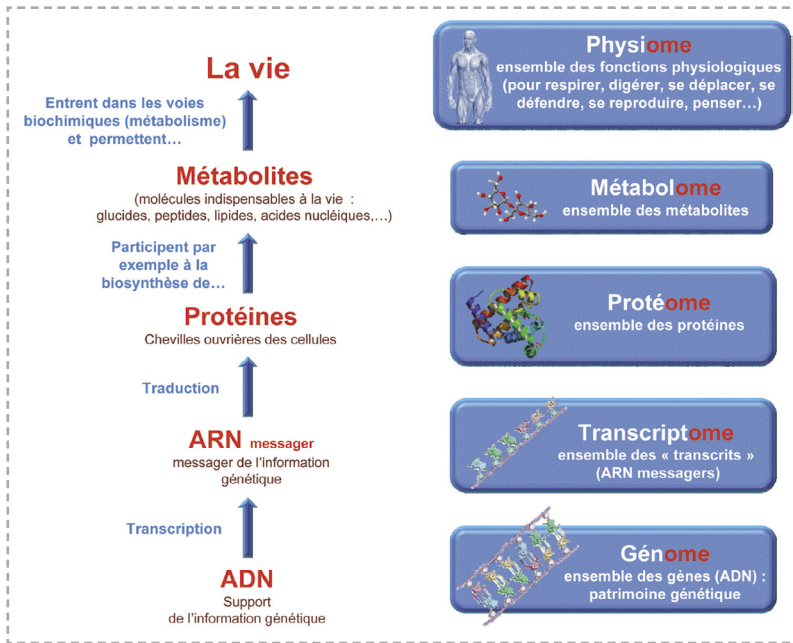


Figure 3

Du gène à la fonction physiologique : la génomique fonctionnelle.

Dans les cellules vivantes, les gènes sont transcrits en ARN messagers, qui sont traduits en protéines, lesquelles participent par exemple à la biosynthèse de métabolites, qui assurent le fonctionnement de notre organisme. Chacune de nos milliers de milliards de cellules renferme quelques 25 000 gènes (ou fragments d'ADN), qui forment le génome. Les ARN messagers (de l'ordre de 45 000) constituent le transcriptome. Le protéome est encore plus fourni, car il regroupe de très nombreuses protéines (enzymes, récepteurs, anticorps, hormones, etc.).

Un exemple d'un médiateur récemment découvert : l'oxyde nitrique (NO)

Cette petite molécule composée simplement d'un atome d'azote et un d'oxygène, longtemps considérée comme un polluant et un gaz toxique à l'image du monoxyde de carbone s'est avérée posséder des propriétés physiologiques capitales.

En effet, il agit au niveau du système cardiovasculaire par des effets vasodilatateurs (antihypertenseur) et antithrombotiques.

Il joue un rôle dans le système nerveux central et en particulier dans les processus d'apprentissage et de mémorisation.

Il interagit avec le système immunitaire et constitue un élément de défense contre les organismes invasifs ; il fait partie de la panoplie



Les enzymes, ces catalyseurs de notre organisme

Les organismes vivants possèdent des millions d'enzymes. Il s'agit généralement de protéines, formant typiquement des amas de chaînes entremêlées (hélices, feuilletts et coudes, de tailles différentes, *Fig. 4*) qui transforment des substrats de notre organisme en produits nécessaires à son fonctionnement.

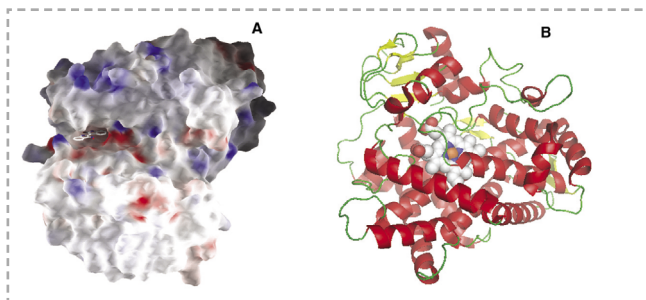


Figure 4

Les scientifiques modélisent les protéines, soit sous forme d'un amas d'atomes (A), soit par un ensemble constitué d'hélices, de feuilletts et de coudes (en B est représentée une enzyme : le cytochrome P450 2D6).

Le scénario classique de l'action d'une enzyme est le suivant : le substrat vient se fixer sur le « site actif » de l'enzyme pour former le complexe substrat-enzyme. Dans ce site actif se produit alors une série de réactions chimiques, aboutissant à la formation d'un produit, qui va pouvoir être utilisé par l'organisme (*Fig. 5*).

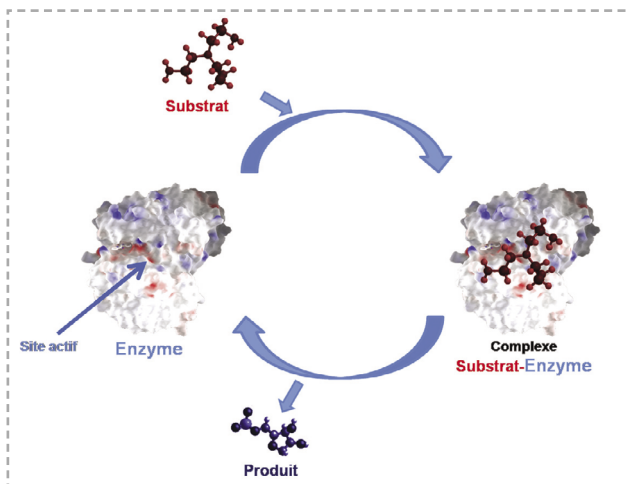


Figure 5

Schéma général d'une réaction enzymatique : une succession de réactions chimiques. Source : CNRS Photothèque.

Les enzymes sont des catalyseurs qui accélèrent les réactions jusqu'à des millions de fois, et sont, comme les catalyseurs chimiques classiques, régénérées à la fin de chaque cycle de transformation. Certaines enzymes ont besoin d'alliés pour travailler : des cofacteurs. Ces molécules s'insèrent dans l'enzyme à proximité du substrat, et participent à la réaction enzymatique.

d'espèces réactives produites par l'organisme pour détruire les bactéries, les virus, les parasites ou les tumeurs cancéreuses.

Comment l'organisme produit-il le NO ?

La biosynthèse fait intervenir une première enzyme la NO synthétase. Elle appartient à la famille des hémoprotéines, c'est-à-dire qu'elle comporte en son sein, une molécule d'hème au cœur de laquelle se trouve un atome de fer.

La NO synthétase catalyse l'oxydation de la chaîne latérale d'un des acides aminés essentiels, comme l'arginine, conduisant à la formation de citrulline et de NO.

La citrulline va jouer un rôle majeur dans l'équilibre azoté de l'organisme (homéostasie azotée), dans la régénération de l'arginine comme dans l'augmentation très significative de la masse musculaire.

Le NO va interagir avec une nouvelle hémoprotéine, la guanylate cyclase, qui va donner l'ordre d'une vasodilatation et neurotransmission.



Méiateur chimique :

molécule produite par une cellule et agissant sur une autre cellule possédant un récepteur spécifique de ce médiateur.

La chimie dans l'apport thérapeutique par les médicaments

Un médicament c'est d'abord une molécule chimique !

Si l'informatique est la révolution du xx^e siècle, celle du xx^e siècle reste le médicament.

En effet au début du xx^e siècle, on connaît quelques sédatifs contre la douleur (en particulier

l'aspirine découverte par Hippocrate en 380 avant notre ère) mais encore rien de véritablement efficace dans un domaine qui fait des ravages, celui des anti-infectieux.

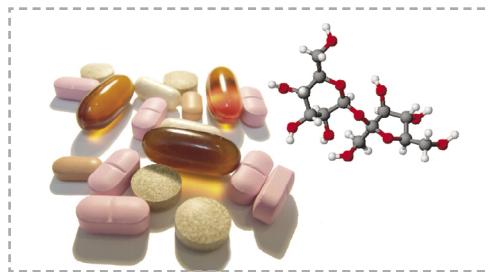


Figure 6

Un médicament, c'est d'abord une molécule.



Figure 7

Anti-infectieux, antibiotiques.

Comment fait-on pour découvrir et mettre sur le marché un médicament ?

Tout d'abord, il faut savoir que le parcours sera long, voire même parfois très long.

La nouveauté passe surtout par l'observation

Il faut commencer par trouver la bonne idée sur la base des connaissances et de l'éducation acquises.

La plupart des exemples nous enseignent que pour l'essentiel, les bonnes idées ont comme origine l'observation et plus particulièrement celle de la nature et son équilibre.

Découverte du diabète et son rôle dans la régulation de la glycémie (taux du sucre dans le sang)

C'est Hippocrate le premier (en 380 avant notre ère) qui observe que certains individus souffraient de la polydipsie (envie de boire) et simultanément de polyurie (envie d'uriner). Le goût des urines étant sucré, il en déduit une pathologie qu'il appelle « la maladie du passant sucré ». Passant en grec veut dire diabète, faisant ainsi allusion à l'eau que l'on buvait (polydipsie) et l'envie d'uriner (éliminer) aussitôt.

Ce n'est que vers 1930 que l'insuline, traitement de choix de nos jours, a pu être identifiée comme alternative thérapeutique efficace. C'est-à-dire environ 2 300 ans plus tard !

Les essais sur tissus humains

L'humanisation des essais signifie, qu'à ce jour, la science est en mesure de mettre en condition de culture des cellules et/ou leurs récepteurs et/ou des enzymes cibles provenant de différents tissus humains et procéder à des expériences dans un tube à essai. Ceci est sans dire que cette évolution a considérablement réduit l'expérimentation animale. Ainsi à titre d'exemple, des hépatocytes humains (cellules du foie) peuvent être cultivés pour prévoir la métabolisation des futurs médicaments chez l'homme.

Les essais sont miniaturisés voire robotisés, ce qui permet de tester le pouvoir de métabolisation de dizaines voire de dizaines de milliers de molécules à la fois par jour. Ces essais sur cellule humaine rendent beaucoup plus pertinent le choix de la molécule candidate.

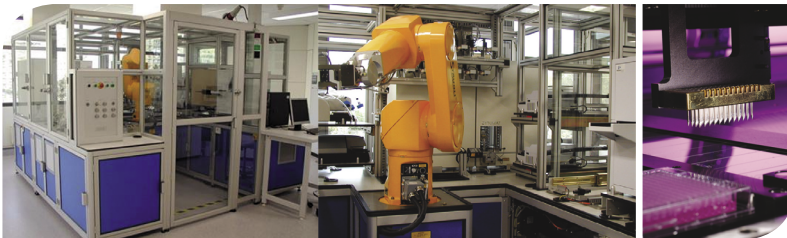


Figure 8

Les compagnies pharmaceutiques sont armées de robots de plus en plus performants permettant de tester en quelques jours leurs chimiothèques qui peuvent dépasser le million de molécules. Celles-ci sont obtenues par synthèse ou par extraction de milieux naturels. Par ailleurs, plusieurs millions de molécules sont aujourd'hui commercialement disponibles. À droite, Robot pour le criblage de molécules. Source : CNRS Photothèque.

Il faut souligner qu'entre la découverte dans le laboratoire d'un candidat médicament et le moment où, reconnu efficace et sans danger, il sera mis sur le marché, le cheminement est long et rempli d'obstacles (cf. Fig. 9).

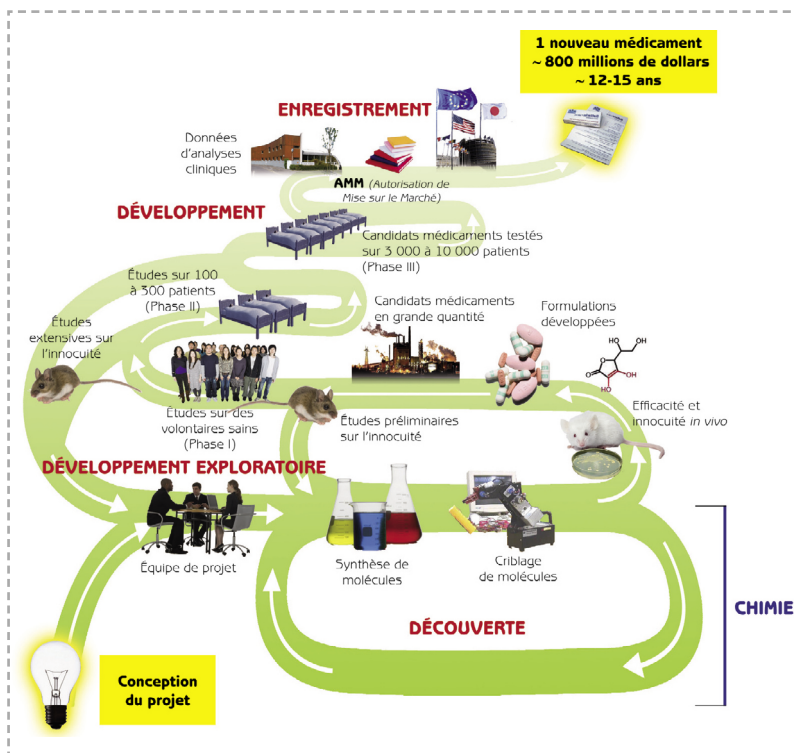
Au terme du processus, un seul médicament sur plusieurs milliers testés sera commercialisé et ce, après l'intervention d'une multitude



d'acteurs aux métiers différents (chimistes, pharmaciens, informaticiens, physiciens, médecins, patients, financiers, juristes...).

Figure 9

De l'idée à la mise sur le marché d'un nouveau médicament : un long cheminement. Le chimiste y tient un rôle fondamental. C'est lui qui mène le jeu dans la première phase du processus d'élaboration des médicaments, le « discovery » : l'étape où l'on identifie une molécule active.



Un exemple typique qui a duré presque 30 ans : la découverte du taxol et taxotère, une histoire et un défi de chimiste

Le taxol substance anticancéreuse présentait dans les années 1970 un avantage majeur par rapport à la chimiothérapie existante.

Alors que la majorité des thérapeutiques avaient comme cible directe le matériel génétique (ADN), le taxol ciblait plutôt une protéine, la tubuline, nécessaire à la division de la cellule cancéreuse et son développement.

Le taxol est un extrait de l'if, arbuste présent dans les forêts primaires de l'Ouest. Découvert dans les années 1960 puis caractérisé dans les années 1970, il a dû par la suite subir de multiples modifications chimiques par des équipes françaises à Gif-sur-Yvette (CNRS, Essonne) pour conduire au taxotère, médicament largement utilisé pour son efficacité dans les cancers des ovaires, poumons...

Nous ne pouvons dans cet ouvrage démultiplier les exemples car plus de deux cents protéines humaines sont cibles de nombreuses familles des médicaments qui conduisent aujourd'hui à un arsenal thérapeutique de plusieurs milliers de composés chimiques.

Précisons que la moyenne de vie étant aujourd'hui aux environs de 80 ans, la médication, donc les molécules chimiques, en particulier à partir de 60 ans, joue un rôle majeur pas seulement pour la survie et la longévité mais aussi pour la qualité de vie préservant ainsi les individus dans un état d'éveil, de bien-être, de productivité sociétale...



Figure 10

Quelques chiffres clés.

La chimie dans les autres domaines de la santé

Nous avons vu dans ce chapitre que la contribution de la chimie au niveau de la compréhension des mécanismes moléculaires du vivant et celle au niveau thérapeutique médicamenteuse était majeure.

Néanmoins, la contribution de la chimie dans d'autres secteurs de la santé est aussi considérable.



Les outils de diagnostic

Ils interviennent dans la prévention et la détection :

- prévenir les risques cardiovasculaires en mesurant le taux de cholestérol dans le sang, les risques de diabète en contrôlant le taux de glycémie, etc.
- détecter des anomalies au sein de nos tissus par un examen d'imagerie avec des produits de contraste.

Les prothèses

Le secteur des prothèses où la chimie intervient pour déterminer les matériaux compatibles avec les tissus humains de greffage :

- les prothèses dentaires ;
- les lentilles oculaires ;
- cœur artificiel ;
- les prothèses de genou et hanche...

Les vaccins

La chimie intervient dans l'éducation de notre système de défense sur la configuration moléculaire d'un envahisseur potentiel tel que le prochain virus de la grippe. Ainsi, certaines maladies infectieuses sont aujourd'hui rayées de la carte de pathologie médicale.

Conclusion

Les progrès indiscutables dans les domaines technologiques comme la biotechnologie, l'informatique, l'imagerie, la chimie analytique, la bioinformatique, la robotique, la biologie de synthèse, les connaissances acquises et celles qui viennent d'une façon exponentielle dans le domaine des « omiques » (génomique, transcriptomique, protéomique, métabolomique...) sont en train de complètement bouleverser les approches thérapeutiques, la compréhension des pathologies, leur suivi, les marqueurs qui les caractérisent comme les métiers qui les entourent. Ils interviennent pour les futurs traitements, pronostiques, diagnostiques, interventions physiques et chirurgicales, voire pour la « fabrication » des organes nouveaux à travers les connaissances acquises sur les cellules souches et leur dimensionnement au moyen des techniques 3D...

Les compétences exigées de demain sont à la fois différentes et évolutives.

La prise en charge de la santé demain sera d'une façon imagée un tube technologique où le patient rentrera pour faire un parcours d'examens et à la sortie il recevra le bulletin de traitement à suivre... La médecine d'aujourd'hui sera déshumanisée mais la transdisciplinarité restera plus que jamais d'actualité.