

Le Nobel pour une chimie plus efficace

Carolyn Bertozzi, Barry Sharpless et Morten Meldal sont distingués pour des réactions rapides et très sélectives.

MARC CHERKI @mcherki

CHIMIE L'Américain Barry Sharpless, 81 ans, qui avait déjà été lauréat en 2001 pour ses travaux pour activer des réactions chimiques, et le Danois Morten Meldal, 68 ans, professeur à l'université de Copenhague, sont deux des trois lauréats du prix Nobel de chimie 2022. Ils partagent cette distinction avec l'Américaine Carolyn Bertozzi, 55 ans, chercheuse à l'université Stanford en Californie. Ils sont récompensés pour « le développement de la "chimie clic" et de la chimie bio-orthogonale », précise l'Académie royale des sciences de Suède. Derrière ces noms barbares se cachent des méthodes originales pour rendre la chimie plus efficace, d'un côté, pour fabriquer des médicaments ou des produits chimiques, et, de l'autre, pour explorer et soigner les êtres vivants.

Le concept de « chimie clic » a été lancé en 2001 par un article fondateur rédigé par le très créatif Barry Sharpless. « C'est un peu comme clipper deux molécules ensemble comme on le fait pour fermer un bouton-pression », explique Claude Grison, directrice de recherche au CNRS et du laboratoire de chimie bio-inspirée près de Montpellier. Les réactions réalisées par chimie clic sont rapides, très sélectives et propres, car il n'y a pas ou très peu de produits indésirables. Ce type de réactions répond aux critères de la chimie verte, car elle est très économe en nombre d'atomes, elle ne génère que très peu de sous-produits et l'énergie nécessaire est apportée par un catalyseur, utilisé en faible quantité, le cuivre. »

Molécules fluorescentes

Car après l'article fondateur de 2001, le Danois Morten Meldal et Barry Sharpless ont tous les deux eu l'idée, chacun de son côté, d'ajouter du cuivre pour favoriser les réactions chimiques entre deux familles de molécules (alcyne d'un côté et azoture de l'autre).

La chimie clic a d'autres atouts : elle se produit aussi dans l'eau à



température ambiante ou à 37 °C, ce qui n'est pas fréquent en chimie organique, où les chercheurs ont l'habitude d'utiliser des alcools ou d'autres solvants pour leurs réac-

Les portraits des trois lauréats honorés par l'Institut suédois, le 5 octobre à Stockholm. JONATHAN NACKSTRAND/AFP

tions et où le mélange est souvent chauffé. De son côté, Carolyn Bertozzi a réussi à se passer du cuivre, toxique pour les cellules vivantes même en petite quantité. « Elle a

eu une approche un peu différente en utilisant des molécules plus compatibles avec les cellules des êtres vivants. Elle a été la première à montrer qu'une réaction chimique non naturelle pouvait être effectuée chez un être vivant ! », explique Frédéric Taran, chef du service de chimie bio-organique au CEA, à Saclay, qui travaille dans ces domaines depuis vingt ans. Il précise que la chercheuse américaine a aussi réussi « à ajouter des molécules fluorescentes à la surface de cellules. Cette chimie artificielle a d'abord été testée sur le poisson zèbre puis chez la souris, où il a été possible de voir l'évolution de la surface des cellules vivantes ». D'où le nom de cette nouvelle discipline « bio-orthogonale », où les réactions chimiques n'affectent pas les processus biolo-

Sharpless dans le club restreint des doubles lauréats

C'est un club très fermé. En recevant ce mercredi un second prix Nobel de chimie, l'Américain Barry Sharpless devient le cinquième à avoir été auréolé deux fois. Il égale ainsi Marie Curie, Nobel de physique en 1903 pour la découverte de la radioactivité du polonium et à nouveau récompensée en 1911, en chimie cette fois, pour avoir

isolé le radium et démontré qu'il s'agit d'un métal. Prés d'un demi-siècle après, l'Américain Linus Pauling reçoit le Nobel de chimie en 1954 pour ses travaux décrivant la nature des liaisons chimiques. Profondément marqué par l'utilisation de la bombe atomique en 1945, il milite contre les essais nucléaires. Ce qui lui vaudra un Nobel de la

paix en 1962. L'Américain John Bardeen est le premier double lauréat dans la même discipline, en physique en 1956 et en 1972 (travaux sur les semi-conducteurs et la supraconductivité). Il sera suivi par le Britannique Frederick Sanger récompensé deux fois en chimie, en 1958 et en 1980, pour des travaux sur l'insuline et le décryptage de l'ADN.

Simplifier l'injection de la chimiothérapie

Une équipe française a mis au point un procédé permettant de délivrer les produits anticancéreux par voie sous-cutanée.

SOLINE ROY @so_sroy

PHARMACOLOGIE Se faire implanter sous la peau un petit boîtier et un cathéter relié à une grosse veine du thorax ; garder ce dispositif plusieurs mois, au prix d'une certaine gêne et d'un risque infectieux ; garder une cicatrice qui vous rappellera ces moments difficiles... L'utilisation d'une chambre implantable est nécessaire à la majorité des chimiothérapies, mais cette procédure contraignante coûte cher et complique la vie des malades comme des soignants. Et si l'on pouvait simplifier les choses ?

Quelques chimiothérapies orales existent, mais ce type de formulation pose notamment des problèmes de biodisponibilité (la part du principe actif qui rejoint effectivement le réseau sanguin, très variable d'un patient à l'autre et chez un même patient d'une prise à l'autre). Quant à l'injection sous-cutanée, elle se heurte jusque-là aux propriétés irritantes et vésicantes, mais aussi hydrophobes de la plupart des molécules anticancéreuses, des propriétés qui favorisent l'ulcération voire la nécrose de la peau au site d'injection, indiquent les auteurs dans une étude publiée dans le *Journal of the American Chemical Society*. Ils y présentent la preuve de concept d'un dispositif astucieux qui permettrait de contourner cette difficulté.

Le secret de ces chercheurs de l'Institut Galien (CNRS, universi-

té Paris-Saclay), en collaboration avec le CEA et LabOmiris : un polymère très soluble dans l'eau, fixé à un endroit précis de la molécule de chimiothérapie, qui la rend « inerte » le temps de l'acheminement jusqu'à la circulation sanguine. Tant qu'elle est liée au polymère, la molécule anticancéreuse est solubilisée et se trouve dépourvue de ses propriétés irritantes, elle ne peut donc plus stagner dans la peau et y provoquer des nécroses. Une fois le système sanguin atteint, la molécule est progressivement relarguée et retrouve toutes ses capacités à détruire les cellules cancéreuses.

Le patient pourrait bénéficier d'une intervention moins invasive, grâce à cette méthode de substitution à la pose d'un cathéter. SHUTTERSTOCK/IMAGE POINT FR



Les chercheurs ont testé leur stratégie avec du Paclitaxel, un anticancéreux parmi les plus agressifs et les plus hydrophobes. De multiples expériences in vitro et chez la souris ont montré que le médicament ainsi modifié parvenait bien jusqu'aux cellules cancéreuses et restait efficace ; il semble même l'être plus qu'avec le produit commercial (Taxol) injecté par voie intraveineuse : « Notre polymère augmente le temps de circulation dans l'organisme de la molécule anticancéreuse, qui va être libérée progressivement », explique Julien NICOLAS, directeur de recherche au CNRS à

l'Institut Galien qui a cosupervisé ces travaux. Cela permet de diminuer la toxicité du produit tout en augmentant la dose de médicament délivré. » La « dose maximale tolérée » par les animaux traités a ainsi pu être triplée, notent les auteurs. Des prélèvements de peau de souris ayant reçu plusieurs injections ont montré « qu'il n'y avait pas eu de libération de principe actif au niveau sous-cutané », donc pas de problème de toxicité locale. Simple à réaliser et moins invasive que la voie intraveineuse, « la voie sous-cutanée permettrait aussi d'injecter des doses plus faibles, mais plus fréquemment », précise Julien Nicolas.

Le défi de produire à grande échelle

« C'est une très belle étude, un travail pionnier très prometteur », salue Frédéric Lagarde, professeur de biopharmacie au CHU d'Angers qui n'a pas participé à ces travaux. Mais ce spécialiste des biomédicaments nuance aussitôt, rappelant les étapes à suivre lors de la mise au point d'un nouveau médicament : d'une part, « il faudra confirmer la tolérance et l'efficacité au long terme sur des modèles plus proches de l'homme ».

Les souris utilisées dans l'étude sont en effet des animaux éloignés d'un malade cancéreux : génétiquement modifiées pour être immunodéprimées, elles rejettent moins les médicaments ; par ailleurs, elles développent des

giques. Ces réactions chimiques, in vivo, ont un potentiel considérable de l'avis de nombreux scientifiques. « Notamment pour lier un médicament à une molécule porteuse qui ira cibler une cellule cancéreuse, explique Claude Grison. Grâce à cette « vectorisation apportée par la chimie bio-orthogonale il sera possible de libérer la molécule directement dans la cellule malade ».

Anticorps thérapeutiques

Les applications sont extrêmement nombreuses : elles vont de ces thérapies ciblées à la compréhension du vivant en passant par l'imagerie médicale. « Certains anticorps thérapeutiques sont déjà préparés par chimie clic, et il y a des essais cliniques en cours chez l'homme pour des traitements du cancer », ajoute Frédéric Taran. A Saclay, son groupe travaille justement à libérer « des médicaments sur commande chimique ou à améliorer les techniques d'imagerie médicale ».

Réveillée en pleine nuit par le secrétaire général de l'Académie royale des sciences de Suède qui lui a annoncé qu'elle venait de décrocher le Nobel, Carolyn Bertozzi a expliqué aux journalistes que sa technique avait permis de visualiser des molécules du vivant que personne n'avait vu auparavant, comme le « glycoARN ». Elle espère également des progrès dans le traitement des cancers et des immunothérapies. La chimie qu'elle mit au point a notamment été utilisée pendant la crise du Covid pour fabriquer « des prototypes de médicaments ».

Une application existe déjà dans le diagnostic. « Carolyn Bertozzi et son équipe ont mis au point une sonde de détection rapide de la tuberculose », précise la Pr Dominique Guianvarc'h à l'Institut de chimie moléculaire et des matériaux d'Orsay. Ce travail, publié en 2018 dans *Science Translational Medicine*, précise que les crachats des personnes contaminées ont émis un rayonnement fluorescent après la détection d'un sucre spécifique à la surface du bacille de la tuberculose. ■