

Avant-propos

春風に
吾が言葉の
散りぬるを
花の歌とや
人のながめん

« Dans le vent du printemps
Se sont envolées
Mes feuilles de mots
Qu'elles soient regardées
Comme le chant des fleurs »

Dôgen (1200-1253)

Cet ouvrage a pour objet de montrer l'importance de la chimie dans différents domaines de la chaîne de développement du médicament.

Nous avons déjà détaillé, dans notre premier ouvrage [BAR 19], l'importance de déterminer *a priori* les propriétés physico-chimiques des produits, en particulier lors de la phase de conception d'un médicament. Il est dommage que les étudiants pharmaciens actuels ne comprennent pas le rôle **fondamental** de la chimie et les conséquences que celle-ci amène au niveau de la conception, l'obtention, la pharmacocinétique voire la mise au point galénique. Puisse cet ouvrage ouvrir les yeux de nos jeunes futurs confrères officinaux et enseignants-chercheurs...

Les tendances actuelles sur le « tout-biologique » (biotechnologie et autres disciplines) ne peuvent pas se concevoir devant la réalité des faits malgré de superbes succès des biotechnologies, en particulier dans le domaine des anticancéreux. Mais que fera-t-on sans la chimie, par exemple devant les antibiorésistances et d'autres problèmes ?

Il ne faut bien sûr pas opposer la chimie et les biotechnologies dans l'innovation. Les progrès ne peuvent venir que si tous les acteurs concernés s'activent ensemble pour le progrès thérapeutique.

La chimie a encore, très loin s'en faut, son mot à dire. Quelques résultats de ces dernières années, cités ici, le prouvent... Aussi, nous avons rassemblé ici quelques nouveautés thérapeutiques déjà utilisées ou encore en phase d'étude avancée, parmi beaucoup d'autres.

Deux sont déjà commercialisées : le **bictégravir** (Biktarvy[®]) est utilisé en association (trithérapie) lors d'infection par le VIH. Son autorisation de mise sur le marché (AMM) a été délivrée le 25 juin 2018 pour l'Europe et a été enregistrée par la Food Drug Administration (FDA) le 7 février 2018. Le **pregvaliase** est un nouveau médicament, utilisé en cas de phénylcétonurie. Il a été approuvé le 3 mai 2019.

Deux autres sont en attente d'approbation à la FDA : l'**azasetron**, utilisé dans les troubles oculaires, est un antagoniste sélectif HT3. Il est commercialisé sous forme de bésylate de l'isomère R. Il n'est pas encore répertorié dans le *Vidal* en France. Le **lanoprostène** est un analogue de prostaglandine et donneur de NO[•]. Il est utilisé pour réduire la pression intra-oculaire lors de glaucome à angle ouvert et attend aussi son approbation.

Enfin, deux autres structures sont en études très avancées : le **rimégépan**, étudié par Bristol-Myers-Squibb, est utilisé lors des douleurs de crises de migraines, qui ne répondent plus aux traitements classiques. Il fait partie d'une nouvelle classe de médicaments (les gépants). Il est actuellement en phase clinique III. Enfin, le **GS-CA1**, en étude très avancée, est un inhibiteur capsidique et constitue une nouvelle classe de médicaments. Ce produit a une structure particulièrement complexe pour une « petite molécule » chimique. Il montre une activité très importante, de l'ordre du picomolaire.

Ces quelques exemples pris parmi la multitude de nouvelles structures montrent le dynamisme de la chimie dans la recherche du traitement de pathologies diverses.

Dans cet ouvrage, ne sont traités que les sujets concernant la chimie des médicaments, excluant donc la pharmacologie et la galénique.

N'est traitée que la chimie du principe actif (afin de ne pas dire « drogue » ou « médicament », pour ne pas « gêner » nos collègues d'autres disciplines, pour qui ces mots ne peuvent être utilisés que pour la spécialité, c'est-à-dire le médicament fini).

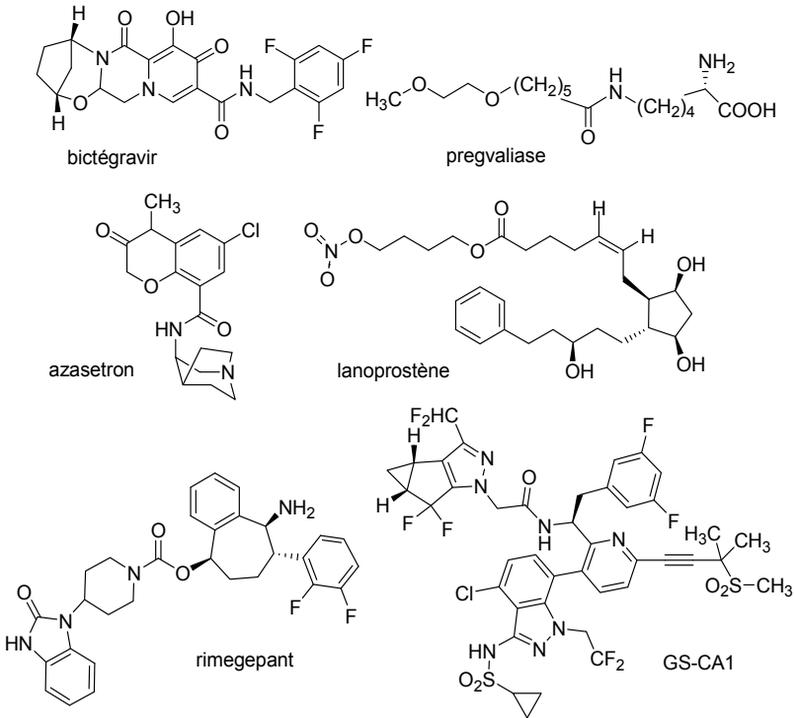


Figure A.1. Quelques nouveautés thérapeutiques

Nous avons voulu montrer que la chimie n'est pas que la synthèse du principe actif mais intervient dans de nombreux autres domaines : conception, synthèse bien sûr, relations structure-activité, développement industriel, voire placement du médicament à l'officine. Pour cela nous avons rassemblé ces données dans les différents « points de vue » :

- du chimiste ;
- du chimiste médicinal ;
- de l'industriel ;
- de l'officiel.

Nous espérons que cet ouvrage sera, pour les étudiants de pharmacie mais aussi des différents masters concernés par le médicament, une source de renseignements leur permettant d'élargir leurs connaissances sur le principe actif.

A.1. Classement des médicaments par chapitres

Nous avons choisi de classer les médicaments (pardon... les substances actives !) par leurs structures ou familles chimico-thérapeutiques et non par leur activité, comme il est habituel en chimie thérapeutique. En effet, un principe actif peut agir sur différentes cibles ; par exemple, en ce qui concerne le système cardiovasculaire, un médicament peut agir comme antihypertenseur et comme luttant dans l'insuffisance coronarienne ou cardiaque. Nous signalerons donc les activités à chaque fois, pour positionner le produit sans entrer dans le détail pharmacologique.

A.2. Nomenclature des produits

En ce qui concerne la nomenclature, nous avons bien sûr utilisé celle de l'IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry – Union internationale de chimie pure et appliquée) pour les noms chimiques mais, dans quelques cas, nous signalons la possibilité de l'existence d'autres noms qui sont parfois utilisés, comme ceux de la *Pharmacopée européenne*, qui peuvent se différencier de ceux de l'IUPAC¹. Nous avons essayé de trouver un moyen simple de détailler les nomenclatures de la majorité des produits. Pour cela, nous avons utilisé les couleurs, afin d'identifier les groupes composants pour les produits dont le nom est complexe, afin de comprendre la constitution du nom.

A.3. Propriétés physico-chimiques

En ce qui concerne les propriétés physico-chimiques, nous reportons à notre ouvrage précédent, *Propriétés physico-chimiques de médicaments* [BAR 19], pour les définitions et les évaluations. Pour les calculs de lipophilie, nous avons choisi de donner les logP à partir du logiciel ChemAxon[®] afin d'être homogène. Lorsque nous le pouvons, nous donnons la valeur expérimentale.

Nous avons choisi de ne pas décrire les données spectrales afin de ne pas surcharger les chapitres. Ces données extrêmement précieuses dans la détermination structurales sont, à notre avis, trop spécifiques et mériteraient à elles seules un ouvrage entier. Pour les hétérosides cardiotoniques, nous avons montré dans cet unique cas les données spectrales car, avec ces produits, celles-ci sont fondamentales pour la détermination des structures et leur identification.

1. https://www.edqm.eu/sites/default/files/guide_pour_la_representation_et_la_nomenclature_de.pdf.

A.4. Utilisation des QR codes

Afin de rendre plus compréhensible la représentation spatiale, nous avons utilisé des modélisations 3D téléchargeables *via* QR codes. Pour les visualiser, il faudra auparavant avoir installé sur le téléphone portable ou la tablette le logiciel gratuit iMolview Lite. Pour iPhone et iPad, il est téléchargeable sur l'Apple Store et pour Android sur Google Play Store.

Une autre possibilité est la visualisation sur ordinateur *via* le logiciel ICM Browser, téléchargeable également². Le lien de téléchargement des modélisations 3D est indiqué sous le QR code.

Je remercie mon collègue, le professeur Raphaël Terreux, pour avoir généré les structures 3D avec diligence car le temps imparti était très court ; de plus, ses conseils ont été très enrichissants. Cher Raphaël, merci encore pour ton aide.

2. https://www.molsoft.com/icm_browser.html.