

Avant-propos

花さそふ
嵐の庭の
雪ならで
ふりゆくものは
わが身なりけり

*La tempête au jardin
emporte les pétales, mais
ce qui tombe hélas,
n'est pas neige de fleurs :
ce sont mes années qui passent !*

Saionji Kintsune (西園寺公経)
(1171-2 octobre 1244)

Actuellement, pour des raisons évidemment économiques, les antibiotiques ne correspondent plus aux préoccupations majeures des industriels et cela malgré l'apparition de souches microbiennes de plus en plus résistantes à la thérapeutique. Néanmoins, chaque année, quelques nouvelles structures apparaissent mais, malgré tout, peu de composés nouveaux sont développés.

Comme dans l'ouvrage précédent sur les médicaments du système cardiovasculaire¹, nous avons essayé ici de montrer l'importance et la place de la chimie dans les différentes étapes de la vie du médicament. Pour cela nous avons choisi de replacer cette problématique en fonction des étapes principales de la mise au point des principes

1. Barret R., *Chimie des médicaments des pathologies cardiovasculaires*, ISTE Editions, 2021.

actifs : point de vue du chimiste (nomenclature, propriétés physicochimiques et synthèses), point de vue du pharmacochimiste (modulations structurales), point de vue de l'industriel (composés décrits à la *Pharmacopée européenne* et impuretés potentielles) et, enfin, point de vue de l'officinal (spécialités commercialisées en France principalement et décrites dans le dictionnaire *Vidal*).

L'objectif de cet ouvrage est donc de développer tous les aspects de la chimie des médicaments afin de sensibiliser non seulement les étudiants de pharmacie et des maîtrises en relation avec les médicaments mais aussi les professionnels de la chimie (enseignants-chercheurs et industriels). C'est en partie pour cette raison que nous n'avons pas intitulé cet ouvrage *Chimie thérapeutique des antibiotiques* mais *Chimie des médicaments de type bêta-lactame*. En effet, la discipline de chimie thérapeutique a tendance à s'éloigner de la chimie de base et à se rapprocher de plus en plus de la pharmacie clinique.

Lors de la rédaction nous nous sommes heurtés à quelques problèmes.

La nomenclature en particulier : nous utilisons bien sûr la nomenclature officielle de l'IUPAC (sauf cas particulier) mais légèrement francisée : par exemple les acides carboxyliques sont nommés « acide carboxylique » et non *carboxylic acid*. De même les structures *penem* sont écrites pénèmes, etc.

Lors des synthèses, parmi toutes celles décrites, il nous a fallu faire un choix. Nous avons essayé de décrire celles qui nous paraissaient les plus intéressantes soit du point de vue industriel, soit pour l'originalité de la stratégie choisie.

Afin que cet ouvrage soit utilisable par le public le plus vaste possible, nous faisons de nombreux rappels de mécanismes réactionnels. De même, il nous a semblé important de donner quelques renseignements sur les chimistes qui ont laissé leurs empreintes dans l'histoire de la chimie. Derrière le nom d'une réaction, il y a toujours un ou des chercheurs qui ont fait avancer la science. Ces grands chimistes sont signalés par * et ils sont rassemblés dans l'annexe 2.

Nous avons justifié, par une référence bibliographique, à chaque fois que nous présentions une donnée, afin que le lecteur puisse compléter, si besoin était, ses connaissances sur ce point précis.

L'utilisation des QR codes nous a permis de donner des liens directs, soit de publications, soit de représentation spatiale de molécules. En scannant directement avec le téléphone portable, des renseignements complémentaires apparaissent alors.

Antibiotiques et situation actuelle

Le nombre d'antibiotiques disponible sur le marché n'évolue que très peu et aurait même tendance à baisser : ainsi, en 1990, 120 molécules étaient sur le marché, mais, fin 2020, il en restait moins de 100 (y compris les antituberculeux). Durant les 20 dernières années, seules 15 molécules nouvelles ont été mises sur le marché et plusieurs ont été retirées pour différentes raisons (effets secondaires, toxicité, service rendu insuffisant, manque de rentabilité, etc.). La plupart de celles apparues dans cette période sont d'usage hospitalier. Parfois, d'anciennes molécules retrouvent une certaine jeunesse pour des prescriptions très précises, comme la témocilline, qui a obtenu la première autorisation de mise sur le marché (AMM), en 1988, en Belgique (indication principale pour les pyélonéphrites), puis une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) pour les infections urinaires en France en 2004, comme médicament orphelin dans les infections pulmonaires à *Burkholderia cepacia* chez les patients atteints de mucoviscidose et enfin une AMM le 23 décembre 2014, avec élargissement d'indications afin d'éviter le recours aux carbapénèmes (problème de multirésistance) dans certaines infections.

Pourtant il y a une urgence thérapeutique car l'antibiorésistance est un problème majeur de santé public. Cette antibiorésistance serait actuellement, chaque année en Europe, à l'origine de 25 000 décès, alors qu'en 2015 il y eut plus de morts par l'impossibilité d'accès à un traitement que par la résistance aux antibiotiques ! Mais les choses ont évolué depuis.

Dans les années 1980, il y eut un changement de politique de recherche, au niveau des principaux grands groupes industriels, en direction de cibles thérapeutiques plus rentables, notamment vers les anticancéreux. Aussi, 80 % des composés en études pré-cliniques l'ont été sur des programmes réalisés par des petites ou moyennes structures [KLU 21].

Nous avons intégré un chapitre sur les nouveautés thérapeutiques qui ont été réalisées ces dernières années. Puis, nous avons prévu, en annexe 1, quelques exercices pour les étudiants qui se destinent à la chimie des médicaments, afin d'amener quelques pistes de réflexion.