

Le chimiste et le médicament * (3^e partie)

par J.C. Gagnault (*Centre de recherches Roussel-UCLAF, 102, route de Noisy, 93230 Romainville*)

III. De la molécule active au médicament

Lorsqu'une molécule, préparée par extraction, synthèse ou biosynthèse, a été retenue pour une activité, à l'issue du criblage général ou orienté, effectué sur un échantillon contrôlé analytiquement (identité, pureté, stabilité), elle ne représente encore qu'une potentialité thérapeutique. Elle ne pourra, en effet, devenir un médicament que si elle remplit, en outre, un grand nombre de conditions déterminées selon un ordre établi qui peut toutefois varier et dont certaines étapes peuvent s'effectuer parallèlement. *Seules les grandes lignes* de ces nouvelles étapes intéressent directement la réalisation chimique de la molécule, c'est la raison pour laquelle elles seront retracées de façon assez schématique principalement en actualisant 4 documents (1, 8 à 10)

III.1. Étude de la toxicité aiguë

La recherche de la toxicité aiguë (qui est le plus souvent faite dès le criblage, voir ci-dessus) se fait en administrant une dose unique au Rat, à la Souris parfois au Chien et souvent de façon comparative entre le mâle et la femelle de ces espèces. Cette toxicité aiguë est exprimée par la DL_{50} , ou dose létale pour 50 % des animaux pour une voie d'administration déterminée (orale, intraveineuse, intrapéritonéale, sous-cutanée) et nécessite évidemment l'utilisation d'une grande gamme de doses. On en profite pour examiner le comportement des animaux traités, ce qui peut apporter des indications précieuses.

III.2. Étude pharmacodynamique complémentaire

Le produit présélectionné au criblage fait l'objet d'études qui doivent aboutir à une sélection plus rigoureuse. Il faut préciser sur des lots d'animaux l'activité détectée précédemment et situer, entre autres, le rapport activité/toxicité (marge de sécurité) comparativement à celui d'un ou de plusieurs produits de référence. On recueille ainsi un certain nombre d'informations chiffrées parmi lesquelles la dose active (DA_{50}) mesurant la propriété pharmacologique recherchée. Cette DA_{50} ou DE_{50} (dose efficace 50) est celle qui produit un effet déterminé chez 50 % des animaux traités ou qui réduit ou augmente un effet déterminé de 50 %.

Si l'intérêt du produit est ainsi confirmé, il faut engager des démarches pour s'assurer de la propriété industrielle (brevets) et se préoccuper de l'amélioration des procédés de synthèse. A partir de ce moment, la diversité des études à poursuivre nécessite de disposer de quantités plus importantes de produit et augmente le risque d'indiscrétions.

III.3. Propriété industrielle

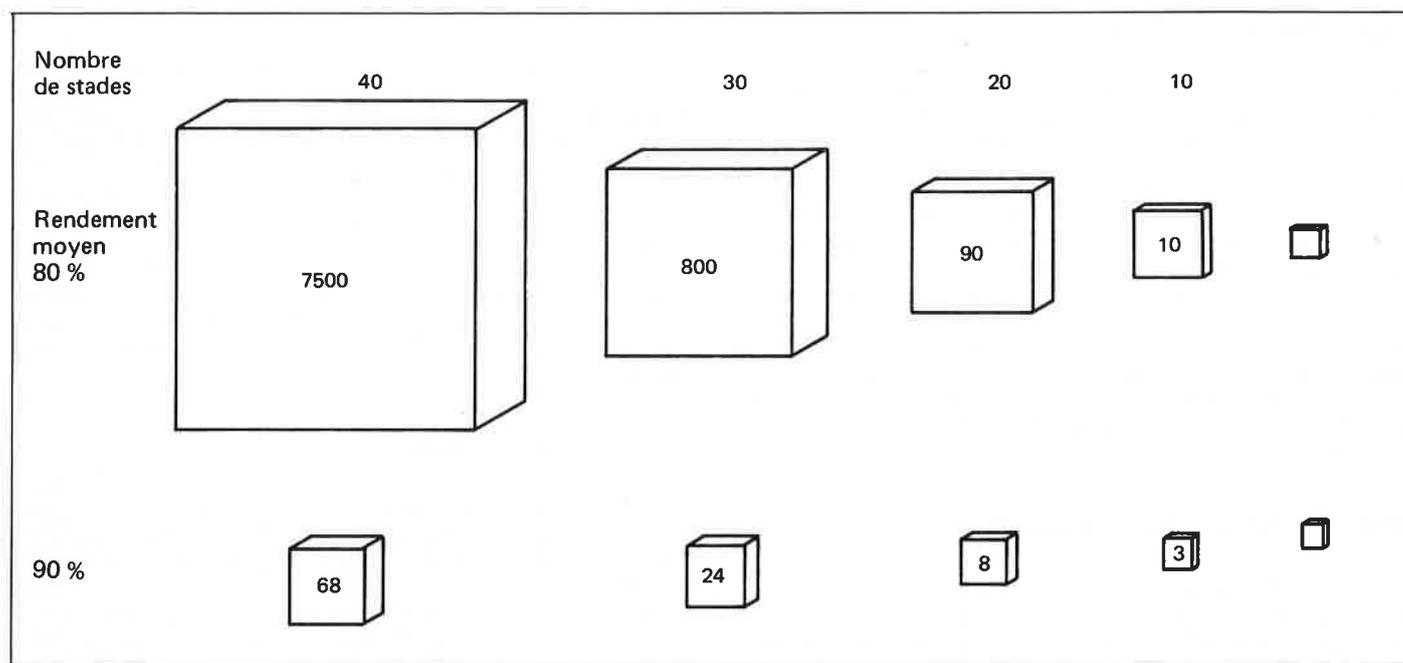
Un cabinet de brevets ou, dans le cadre d'une société importante, un service des brevets étudie alors, avec le concours des chimistes et

* Ou « *La genèse du médicament vue à travers l'histoire de sa conquête par les chimistes* ».

des pharmaciens et d'une façon plus générale avec les « inventeurs », les moyens de protéger au plus tôt la propriété de ce composé et les dérivés voisins qui ont été préparés et testés comparativement, ceci implique une étude approfondie de l'art antérieur tant sur le plan des produits * que sur celui des procédés de fabrication. Cette étude permet de déterminer la brevetabilité de l'invention en cause et d'établir dans quelle mesure elle est libre d'exploitation vis-à-vis des droits des tiers. Doit être également prise en considération, en fonction des données ci-dessus, l'extension du brevet à l'étranger. Les frais qu'entraînent ces études et démarches ainsi que le paiement des annuités dans chacun des pays où le brevet est déposé pendant les 20 ans, que dure en moyenne la protection, représentent des dépenses notables. De tels frais ne peuvent donc être engagés que lorsque l'activité des produits atteint un niveau suffisant. Une récente convention européenne permet maintenant une certaine harmonisation dans la procédure d'examen des brevets.

III.4. Amélioration des procédés de synthèse

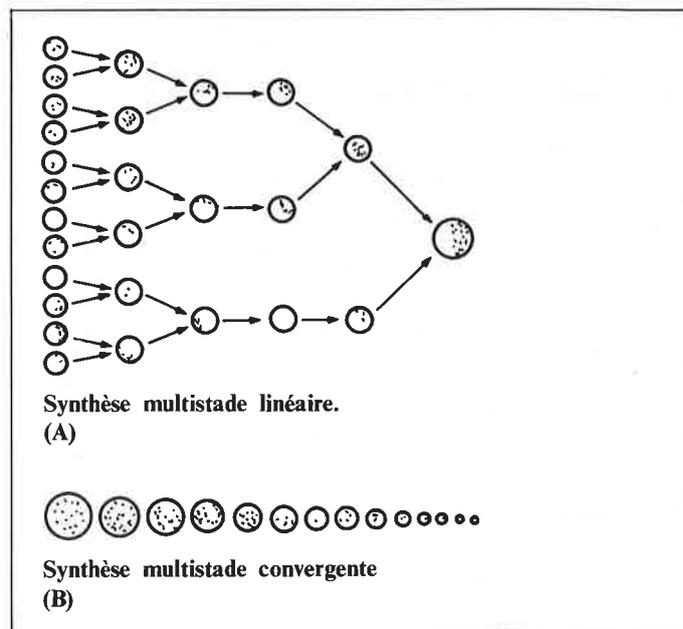
Les quantités de produit nécessaires au criblage sont en général de l'ordre de 5 g, 10 g au maximum. En revanche, celles nécessaires à la pharmacologie approfondie, à la toxicologie, à la clinique, etc. sont bien supérieures. Il est capital d'examiner à ce moment si la synthèse utilisée est rentable et, dans le cas contraire, si elle est perfectible. Par exemple, dans les synthèses multistades, dans lesquelles Roussel-Uclaf a acquis une grande maîtrise, un rendement moyen de 80 % sur 40 étapes est très insuffisant puisqu'il faudrait 7,5 tonnes de matière première pour produire 1 kg de produit final, alors qu'avec un rendement moyen de 90 % il suffit de 68 kg de matière première pour obtenir la même production :



Bien que dans la pratique ce nombre de stades soit très rarement atteint, cela donne une idée de l'importance des rendements de chaque étape de la synthèse. Pour un rendement moyen de 80 % en 20 stades, ce qui est un exemple relativement courant, il faut 90 kg de matière première, alors qu'avec un rendement moyen de 90 % il suffit de 8 kg de la même matière première.

Dans tous les cas il est avantageux d'utiliser des synthèses multistades convergentes (A), où on construit la molécule à partir de plusieurs matières premières (11), plutôt que de transformer un

seul produit par une suite de réactions linéaire (B) :



III.5. Étude pharmacodynamique approfondie

Les quantités de produit maintenant disponibles vont permettre de multiplier les essais pharmacodynamiques pour acquérir le

* Qui est engagé en pratique dès la conception de la molécule.

* Dont le mécanisme d'action.

personnel hautement qualifié et nombreux, un appareillage souvent complexe et onéreux et un recours fréquent à l'analyse statistique pour l'exploitation rationnelle des résultats.

III.6. Étude toxicologique à court terme

Parallèlement aux essais précédents, on réalise une étude toxicologique sur au moins deux espèces animales (Rat, Chien...). On administre pendant 1 à 3 mois une gamme de doses quotidiennes dont l'une doit être suffisamment élevée pour provoquer des symptômes de toxicité et parfois la mort. Au terme de cette expérimentation, on prélève systématiquement du sang que l'on analyse pour contrôler les variations éventuelles des paramètres sanguins (formule sanguine, lipémie, glycémie, taux enzymatiques...). D'autre part, on pratique un examen histologique des principaux organes. Ceci permet de prévoir les impacts de la molécule sur tel organe ou telle fonction et peut révéler une toxicité rédhitoire sur le foie, le rein, le cœur, les muscles, les gonades...

III.7. Mutagénèse

A ce stade, il est prudent de rechercher par un test simple et rapide l'aptitude éventuelle du produit à provoquer des mutations génétiques. Ce contrôle, qui a été standardisé par Ames (U.S.A.), est pratiqué sur plusieurs souches bactériennes du genre *Salmonella* (*thyphimurium*) aux caractères bien définis. Cet essai doit être complété, selon l'état actuel de la législation, par deux ou trois autres tests avant que le produit puisse faire l'objet d'une demande d'agrément ou autorisation de mise sur le marché. Si cette possibilité se réalise, les résultats de l'étude et sa conclusion seront consignés obligatoirement dans l'expertise toxicologique (v. III.15.).

III.8. Pharmacotechnie

Elle comprend deux parties distinctes qui sont la mise au point de la forme pharmaceutique (galénique) à l'aide d'excipients appropriés et celle des méthodes d'analyse des matières premières et du produit fini. Le choix de la forme dépend de l'indication thérapeutique et de la stabilité chimique : comprimés, gélules, sirops, solutés injectables ou buvables, pommades, aérosols, suppositoires, ovules, etc. La mise au point du contrôle analytique est faite sur les matières premières (principes actifs, excipients, adjuvants) et sur le produit fini tels les comprimés. Roussel-UCLAF s'est attaché à participer à ce type de recherches capitales pour garantir la pureté et la qualité des produits, par exemple en publiant des ouvrages généraux (5 à 7) donnant accès à de nombreuses références concernant des méthodes analytiques originales. Elle consiste en des identifications, des dosages, des études de stabilité, de conservation, d'innocuité.

III.9. Premiers essais cliniques

En fonction des résultats précédents, on peut alors procéder à des essais cliniques sévèrement contrôlés, sans danger pour l'Homme. L'expérimentation doit être limitée, brève et porte sur peu de sujets. Elle permet de vérifier si l'on retrouve l'activité décrite chez l'animal et d'étudier toutes les réactions cliniques et les constantes biologiques (formule sanguine, glycémie, lipidémie...)

III.10. Étude toxicologique à long terme

Cette étude chronique est effectuée sur une période minimale de six mois, mais allant fréquemment jusqu'à un an ou plus, et est réalisée sur différentes espèces animales, le Rat, le Chien et parfois le Singe. On vérifie le poids des animaux et on recherche les effets du produit de façon approfondie aux niveaux hématologique, biochimique, anatomopathologique, ainsi que les paramètres électrophysiologiques (ECG, EEG, ...).

III.11. Pharmacocinétique

C'est la partie de la pharmacologie qui étudie, en fonction du temps, le devenir du principe actif seul et sous forme de produit fini, après introduction dans un organisme vivant. Ce devenir comporte essentiellement 4 phases : l'absorption ou résorption, la distribution, les biotransformations ou métabolisme et l'élimination qui peuvent être fonction de la voie d'administration (intraveineuse, orale, rectale...) et de la forme administrée (solutions, comprimés...). Cette étude, qui nécessite le plus souvent la préparation de produits radioactifs, renseigne sur la quantité de produit (et/ou celle de ses métabolites) qui peut atteindre les cibles biologiques où il produira une modification à l'origine de l'effet thérapeutique (3). Cette détermination, en fonction du temps, des quantités et des concentrations d'un produit administré à l'Animal ou à l'Homme * concourt à donner une meilleure connaissance de son comportement dans l'organisme. Elle peut inciter à améliorer une activité et à rationaliser le choix des formes galéniques des posologies et du mode d'emploi.

III.12. Étude tératologique

Lorsque les premiers essais cliniques ont confirmé l'intérêt de la molécule, parallèlement à l'étude de toxicité chronique à long terme (v. précéd.), on recherche l'action éventuelle du produit sur les fonctions de reproduction et sur la descendance. Ces essais sont très lourds puisqu'ils sont réalisés généralement sur deux ou trois espèces animales (Rat, Souris, Lapin) et parfois sur plusieurs générations. Les résultats seront consignés dans l'expertise toxicologique si le produit parvient à la demande d'AMM (cf. III.15.).

III.13. Pharmacologie clinique

Les études précédentes, en dehors des essais cliniques très limités, ont été effectuées sur l'animal normal ou atteint expérimentalement. Il devient alors nécessaire d'explorer chez l'Homme sain toutes les actions possibles du produit et la tolérance du médicament dans toute l'acception du terme (y compris l'effet algogène ** éventuel pour les injections). A ce niveau, peut s'effectuer aussi la pharmacocinétique sur l'Homme, si la législation du pays permet l'étude de pharmacologie clinique, ce qui n'est pas le cas actuellement en France. Il convient de souligner que, d'un point de vue pratique, ce type d'essais implique des obstacles juridiques et surtout moraux tout à fait compréhensibles et qui ne trouvent leur solution que dans l'application d'une éthique rigoureuse.

III.14. Étude clinique

Elle se différencie essentiellement de la pharmacologie clinique, puisque le produit est essayé pour son effet thérapeutique. Cette étude n'est engagée, comme à chaque fois que le produit est essayé sur l'Homme, que si la valeur du rapport dose active sur dose toxique est suffisamment élevée. Elle est réalisée, en général dans un hôpital, par un expert agréé auprès du Ministère de la Santé. C'est au cours de cette expertise que la posologie, les indications, les contre-indications, l'originalité par rapport aux autres produits de la même classe, les effets secondaires, les incompatibilités, les durées de traitement sont déterminés.

III.15. Existence légale du médicament

Si la molécule active a franchi avec succès l'ensemble des étapes précédentes, on peut considérer que le médicament est technique-

* On profite alors des essais cliniques limités et surtout, si possible, de la pharmacologie clinique; cf. plus loin.

** Algogène = qui engendre la douleur.

ment né. Pourtant son existence légale ne peut intervenir qu'après une autorisation de mise sur le marché (AMM). Cette autorisation est délivrée ou refusée par le Ministère de la Santé pour un produit ayant une marque donnée, choisie par le laboratoire, sur appréciation d'un dossier comprenant la description du mode et des conditions de fabrication du médicament, les brevets de médicaments et de procédés de fabrication et au vu des expertises analytiques, pharmacotoxicologiques et cliniques établies par des experts agréés par cette même autorité lors des études correspondantes qu'ils ont dirigées. Lorsque l'agrément est obtenu, la molécule dont la préparation au laboratoire de chimie remonte à plusieurs années, 7 à 10 le plus souvent, peut enfin acquérir le qualificatif de médicament selon la définition officielle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) citée par le Dictionnaire français de médecine (4) : **Médicament** : « toute substance ou tout mélange de substances, mis en vente ou présenté comme pouvant être employé : 1. pour traiter, atténuer, prévenir ou diagnostiquer une maladie, un état physique ou psychique anormal ou leurs symptômes, chez l'Homme ou l'Animal, ou 2. pour restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques chez l'Homme ».

C'est à ce moment qu'interviennent, en France, la proposition de prix de commercialisation ainsi que les démarches pour obtenir le remboursement du médicament par la Sécurité Sociale et par les Collectivités. Les résultats de ces 3 démarches sont évidemment de première importance du point de vue économique.

De plus en plus l'ensemble des études, allant de la molécule active

Conclusion

La chimie du médicament, d'abord exclusivement d'origine extractive à partir de substances végétales, animales ou minérales, s'est orientée vers la synthèse surtout organique et parfois organominérale. Au cours des âges, cette évolution s'est faite très lentement jusqu'à une époque toute récente où cette discipline a progressé de façon spectaculaire par bonds successifs. Dans l'optique du médicament, le chimiste du début du XIX^e siècle était avant tout un analyste identifiant et séparant les principes actifs ; il est devenu rapidement capable de les modifier, puis de les synthétiser avant de se transformer en un puissant créateur de structures nouvelles à l'aube du XX^e siècle. A cette époque, le chimiste organicien préparait des molécules et le biologiste lui en révélait les activités éventuelles, il y avait pratiquement séparation des compétences. Puis l'observation de certaines relations entre structure et activité et leur exploitation ont rapproché ces deux types de spécialistes au sein d'une nouvelle branche, la pharmacochimie *, à laquelle chacun doit participer en acquérant, en plus de ses compétences propres, un minimum de langage et de connaissances des autres disciplines tout en se déchargeant lui-même d'une partie de ses anciennes attributions auprès de services spécialisés (documentation, analyse structurale...).

De nos jours, le chimiste à la recherche d'un médicament n'est plus seulement un préparateur de grande habilité, il est aussi un élément déterminant dans la découverte des molécules actives. On ne peut lui conférer cette dernière attribution que s'il a une certaine connaissance des mécanismes d'action des molécules à visée thérapeutique, de la façon de mettre en évidence l'activité des molécules préparées et des regroupements de structure au sein des grandes familles pharmacologiques. Ces connaissances annexes, fortement teintées de biologie, ne sont plus pour lui seulement un problème de culture générale, elles lui sont indispensables pour l'établissement de relations structure-activité convenables (comparaison de molécules comparables à l'aide de tests sélectifs) pour la compréhension de l'activité de ces molécules et pour leur conception.

De plus, bien que le chimiste intervienne principalement au niveau de la recherche de la molécule active et des procédés de synthèse, il

* Version moderne de la chimie thérapeutique (*Medicinal Chemistry*) (3).

au médicament commercialisable, est effectué non seulement en fonction des critères exigés par l'administration française, mais encore en fonction de ceux exigés par les administrations les plus strictes des pays étrangers * [ex : Food and Drug Administration (FDA) aux U.S.A. et Committee on Safety of Medicines (CSM) U.K.]. En effet, devant le coût extrêmement élevé de la recherche d'une molécule active et de sa mise au point sous forme de médicament, il faut économiquement envisager un développement international pour rentabiliser cette opération menée sur 10 ans environ et dont l'exploitation en exclusivité sera limitée à environ 15 ans (cf. Brevet) et avoir les procédés de synthèses les plus performants.

III.16. Pharmacovigilance

Il ne faut pas oublier non plus la pharmacovigilance (2) qui suit le médicament pendant sa vie.

Elle repose sur les observations des médecins et des pharmaciens d'officine qui complètent les informations lors de son usage à grande échelle. Cette surveillance par enquêtes et questionnaires permet de répertorier et de classer les effets indésirables ou inattendus. Cette observation continue pourra inciter à rechercher une optimisation du médicament par révision de la posologie, à restreindre sa prescription par l'énoncé de certaines contre-indications, à indiquer une nouvelle activité ou même à suspendre son emploi.

doit, pour bien appréhender la finalité de la tâche qu'il initie et pour y adapter au mieux ses efforts, non seulement posséder les connaissances chimiques et biologiques permettant d'aboutir à une molécule active, mais en plus avoir un minimum de notions sur les étapes à franchir pour passer de la molécule active au médicament.

Chacune de ces dernières étapes peut effectivement imposer des exigences qui se répercutent au niveau de la conception et de la préparation de la molécule. Par exemple, la galénique peut rendre nécessaire par le biais de la forme pharmaceutique (ampoules buvables ou injectables, collyres...) qu'une molécule soit stable en solution. La toxicologie et la pharmacovigilance peuvent inciter à des modulations moléculaires « détoxifiantes », tandis que l'aspect économique peut exclure d'emblée certaines molécules dont la synthèse atteindrait des prix prohibitifs...

Le chimiste doit éviter l'écueil du découragement et celui tout aussi dangereux de la tentation du transfert de compétence. Le travail d'équipe est justement là pour que chacune des branches pratiques et théoriques qui participent de près ou de loin à l'obtention d'une molécule active, voire d'un médicament, l'assiste au même titre qu'il les assiste. Une juxtaposition de connaissances et de compétences, aussi grandes soient-elles, ne suffit pas pour arriver à un médicament. Il faut une communication en profondeur, possible uniquement s'il y a une base de langage commun et un respect mutuel des individualités. Du point de vue de la finalité de la recherche du médicament, une hypothèse non vérifiée dans la pratique est sans valeur, une molécule même chimiquement fort intéressante n'a aucun intérêt tant qu'elle n'a pas révélé ses qualités biologiques et thérapeutiques.

L'histoire nous apprend que la préparation du médicament a d'abord été l'affaire exclusive du « médecin », elle est devenue celle de l'apothicaire **, puis du pharmacien chimiste, du chimiste et maintenant d'une équipe comprenant non seulement des représen-

* Pour lesquels il peut être, par exemple, nécessaire de fournir une étude de carcinogénèse sur deux espèces animales (Rat, Souris) menée sur deux ans.

** Le vocable d'apothicaire a été remplacé officiellement par celui de pharmacien en 1777.

tants de toutes ces disciplines, mais encore de bien d'autres (cf. introduction). Seule une base commune de référence, une nécessaire affinité entre les participants et une grande foi dans la recherche peuvent donner le maximum de chance de réussite dans un domaine où le médicament vraiment nouveau est non seulement de plus en plus difficile à obtenir, mais encore où il n'échappe pas, lui

non plus, à des contraintes économiques et administratives de plus en plus lourdes.

Note : l'auteur remercie ses collègues du Centre de recherche Roussel-Uclaf de leurs encouragements et de leurs critiques constructives.

Bibliographie

- (1) Chambre Syndicale Nationale des fabricants de produits pharmaceutiques. « Des essais biologiques à l'étude clinique des médicaments », Rue de la Faisanderie Paris, 1967.
- (2) G. Deltour et M. Brunel, « Pharmacovigilance : la dimension internationale » Prospective et Santé, 8 mai 1979.
- (3) J. C. Gagnault, « Pharmacochimie » Monographie in Encyclopédia Universalis, supplément, 1980.
- (4) A. Manuila, L. Manuila, M. Nicole et H. Lambert, « Dictionnaire français de médecine et de biologie » Tome II. Masson et Cie, Éd., 1971.
- (5) M. Pesez et J. Bartos, « Colorimetric and fluorimetric analysis of organic compounds and drugs », Marcel Dekker Inc. New York, 1974.
- (6) M. Pesez et P. Poirier, « Méthodes et réactions de l'analyse organique » : Volume I : Méthodes de l'analyse générale, Volume II : Méthodes de caractérisation ; Volume III : Réactions colorées et fluorescences. Masson et Cie, Éd., 1952, 1953, 1954.
- (7) M. Pesez, P. Poirier et J. Bartos, « Pratique de l'analyse organique colorimétrique ». Masson et Cie, Éd., 1966.
- (8) Prospective et Santé publique. « Recherche, médicaments, prospective » Tome I : Généralités. 5, rue Clément Marot Paris, 1970.
- (9) Syndicat national de l'industrie Pharmaceutique, « Recherche et Médicament ». Rue de la Faisanderie Paris, 1971.
- (10) Theil, « Le médicament » AMPS, 1969.
- (11) L. Velluz, J. Valls et G. Nominé, « Recent advances in the total synthesis of steroids » *Angew. Chim. Internat. Edit.*, 1965, 4 (3) 181.

Règles de nomenclature pour la chimie organique

Section D : Composés organiques contenant des éléments qui ne sont pas exclusivement le carbone, l'hydrogène, l'oxygène, l'azote, les halogènes, le soufre, le sélénium et le tellure.

Section E : Stéréochimie.

Adaptation française des règles élaborées par la Commission de nomenclature en chimie organique de l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée.

Membres de la S.C.F. 50 F

Non membres de la S.C.F. 100 F

Une commande, pour être agréée, devra être accompagnée du règlement correspondant, sous forme de chèque bancaire ou de chèque postal (280.28 Paris), à l'ordre de la Société Chimique de France.

Pour faciliter la tâche de la Trésorerie, éviter, si possible, la demande d'une facture.

Un livre édité par la Société Chimique de France