

LES METHODES D'APPROCHE EN CHIMIE THERAPEUTIQUE

par

Philippe RASOANAIVO
Département de Chimie

Le nombre de nouveaux médicaments parus dans les ouvrages médicaux et revues publicitaires augmentent actuellement à vive allure. Cet immense progrès est l'oeuvre d'une équipe pluridisciplinaire (chimique, biochimique, botanique, pharmacologique, médicale et pharmaceutique) dont chaque élément participe selon ses compétences, à la naissance du médicament. En effet, la conception d'une molécule, la reconnaissance de son activité et sa transformation en médicament, requièrent actuellement une somme de connaissances et de travail; que seule, une telle équipe peut rassembler dans le cadre d'une organisation puissante et efficace.

Grâce aux progrès considérables des techniques d'isolement, des méthodes d'analyse structurale et de synthèse organique, la chimie est devenue un rouage essentiel dans cette équipe. C'est pourquoi, je voudrais exposer les différentes méthodes d'approche utilisées par le chimiste dans la recherche d'une molécule active. Le Tableau I ci-après rassemble ces différentes méthodes.

TABLEAU I

METHODES D'APPROCHE EN CHIMIE THERAPEUTIQUE

1 - Isolement des Principes Actifs
2 - Observations plus ou moins Fortuites
3 - Savoir-Faire Chimique
4 - Criblage ou Screening
5 - Modulation Chimique

La voie choisie peut déboucher directement sur la molécule active ; c'est ce qu'on observe assez souvent. Elle peut aussi aboutir à un point de départ, à une tête de série que l'on exploite, comme nous le verrons tout au long de cet exposé, à l'aide des méthodes utilisant essentiellement les relations structure-activité.

I - ISOLEMENT DES PRINCIPES ACTIFS :

Les plus anciennes civilisations se servaient déjà des plantes comme médicaments. C'est ainsi que, trois mille ans avant notre ère, l'opium,

l'ephedra, étaient entre autres, utilisés comme remèdes à certains maux.

Grâce aux progrès de la chimie, de très nombreux produits naturels étaient isolés, identifiés et analysés chimiquement depuis le XIXe siècle. Dès lors, les préparations anciennes perdent rapidement leur caractère purement empirique, car l'activité peut s'extraire et être attribuée à la présence des principes actifs caractérisés et isolables. Parmi ceux-ci, on peut rappeler les noms de quelques substances dont certaines sont encore largement utilisées. Le Tableau II ci-dessous donne les propriétés de quelques drogues, et en regard, les principes actifs isolés, responsable de l'activité principale.

TABLEAU II

Drogues	Propriétés	Principes Actifs
- Papaver somniferum	narcotique, analgésique, antidiarrhétique	morphine, codéine
- Ephedra sinica	antiasthmaticque, analeptique cordique	ephedrine
- Hyoscyamus niger	narcotique, hypnotique, antispasmodique	hyoscyamine, scopolamine
- Théobroma cacao	stimulante, diurétique, excipient	théobromine, caféine
- Cinchona succirubra	fébrifuge, antipaludique, tonique, antiarythmique	quinine, quinidine
- Urogoga ipecamanna	vomitique, expectorante, rubéfiante, antiamblyopie	émétique
- Allium sativum (ail)	vermifuge, fongicide, bactériostatique, antiseptique	allioline, alluine

Cette maîtrise acquise dans l'isolement de principes actifs végétaux et la vérification de leur activité, ont montré que l'usage empirique de très nombreuses plantes utilisées depuis l'antiquité, pouvait avoir un fondement pharmacologique. C'est ainsi que les anciennes préparations (poudres, teintures, extraits divers), de compositions incertaines à partir de

ces drogues, cèdent de plus en plus le pas à des préparations pharmaceutiques modernes. Ces dernières consistent à transformer les principes actifs en formes administrables, répondant à des critères analytiques et toxicologiques codifiés.

L'isolement de principes actifs appliqués aux végétaux dépasse très largement le cadre du XIXe siècle et constitue encore de nos jours, une somme très appréciable de molécules actives. C'est dans cette optique que le C. N. R. P. axe la plus grande partie de son activité.

Les préparations empiriques des guérisseurs, généralement une décoction, sont transformées en extraits lyophilisés, puis soumises aux différentes tests pharmacologiques. Une manie des guérisseurs est la polypharmacie, caractérisée par des préparations à base d'associations complexes, ~~doivent guérir~~ ~~simultanément le plus grand nombre de maux possible~~ ; quelquefois, il est difficile de faire un triage correct. Si les tests sont concluants, le Département de Chimie effectue un fractionnement de l'extrait brut lyophilisé, afin de localiser les principes actifs. L'extrait brut initial atteint ainsi un certain degré de purification ; on arrive généralement, soit à un produit pur, soit à une fraction active de composition connue. Cette étape de la recherche est relativement rapide. Les fractions purifiées servent ensuite à l'approfondissement des tests pharmacologiques et aux préparations galéniques pour les essais cliniques.

A ce stade, on observe quelquefois une reticence vis-à-vis de certains médecins dans la réalisation des essais cliniques. Les exemples suivants, concernant la 2e méthode d'approche, c'est-à-dire, les observations plus ou moins fortuites, convaincront peut-être certains esprits sceptiques.

II - OBSERVATIONS PLUS OU MOINS FORTUITES :

Ces observations sont effectuées par des chimistes, des biologistes et des cliniciens et peuvent constituer des points de départ très intéressants.

L'exemple le plus connu est la découverte de la Pénicilline dont la structure figure dans le Schéma I.

Le pouvoir antibiotique de certains micro organismes est connu implicitement depuis très longtemps. Il y a plus de 2.500 ans, les Chinois appliquaient avec succès, du lait de soja fermenté sur les anthrax et les plaies fermentées. D'autre part, les cochers ont utilisé, pour soigner les blessures de leurs chevaux, pendant des siècles, sans le savoir, le *Penicillium* qui recouvrait les pièces des harnais hors d'usage. Il a fallu attendre la célèbre observation de FLEMING en 1929 pour constater que le *Penicillium notatum* inhibait une culture de Staphylocoques ; FLEMING attribua à ce champignon, la production d'une substance, la pénicilline, responsable de l'activité antibiotique. A partir de cette tête de série très intéressante intervient le chimiste dans la préparation d'autres dérivés aussi actifs, sinon meilleurs

que la pénicilline, en modifiant la chaîne latérale ; on peut citer l'ampicilline (TOTAPEN), hétacilline (VERSAPEN), carbenicilline (PYOPEN), métampicilline (SURVIPEN). Ceci constitue un bel exemple de relation structure-activité dans l'exploitation d'une tête de série.

Pour rester dans le domaine des antibiotiques, l'exemple suivant (Schéma II) permet aussi d'illustrer l'importance des observations plus ou moins fortuites.

En 1891, le biologiste EHRLICH observa que le bleu de méthylène ralentissait la multiplication du *Plasmodium falciparum*, agent du paludisme. Cette observation devrait ouvrir la voie plus tard à la synthèse des antipaludiques dont la structure est apparentée à celle du bleu de méthylène, comme l'atebrine. EHRLICH alla plus loin en essayant systématiquement les nombreux colorants et découvrit les propriétés trypanocides du rouge tripan. Ce fut l'origine des recherches très actives sur les colorants qui aboutirent à la découverte des propriétés antimicrobiennes du para-amino phénylsulfamide, chef de file des sulfamides antibactériens. Les chimistes ont, par la suite, synthétisé un bon nombre de dérivés. La présence d'une fonction amine libre semble être indispensable pour conférer à la molécule une activité antimicrobienne. Par contre, le remplacement d'un hydrogène par un hétérocycle ont fourni les plus actifs, comme le montre les exemples suivants : sulfamethoxazole (BACTRIM), sulfamethoxypyridazine (SULTIRENE), sulfadiméthoxine (MADRIBON), le sulfadoxine (FANSIDAR). Ces derniers devraient eux-mêmes, à la suite, cette fois d'observations cliniques, donner naissance à des séries de sulfamides ayant d'autres indications thérapeutiques.

En effet, les observations cliniques des effets secondaires gênants ou même toxiques, peuvent aboutir à des découvertes intéressantes et entraîner des développements chimiques (Schéma III).

Comme j'ai souligné tout à l'heure, les sulfamides antibactériens ont révélé plus tard d'autres activités thérapeutiques. En effet, en 1942, les cliniciens ont observé d'hypoglycémies sévères, après traitements aux sulfamides antibactériens. Ceci a entraîné une recherche expérimentale de l'effet hypoglycémiant des sulfamides. A partir de multiples dérivés synthétisés, on a retenu les sulfonylurées qui sont hypoglycémiantes per os. A titre d'exemple, on peut mentionner la glibornuride (GLUTRIL), la Tolbunamide (DOLIPOL), la gliclazide (DIAMICRON).

L'exemple des sulfamides montre que le remplacement d'un hydrogène de la fonction amine par un autre groupement, entraîne une modification importante de l'activité pharmacologique. Si ce groupement est un hétérocycle, on a la série des sulfamides antibactériens ; si ce groupement est un amide substitué, on a la série des sulfamides hypoglycémiantes.

Une autre observation concerne cette fois l'activité des antipaludiques dans l'arthrite rhumatoïde (Schéma IV).

On avait remarqué en effet que l'arthrite rhumatoïde était souvent améliorée par certaines antipaludiques. En partant de ces observations et de la potentialité anti-inflammatoire de l'amino-4 quinoléine, les chimistes ont donc synthétisé les phénylamino-4 quinoléine substitués sur le noyau aromatique. Les pharmacologues ont mis en évidence pour ces molécules, des propriétés analgésiques et anti-inflammatoires intéressantes. Une molécule, la glafénine (GLIFANAN), a été particulièrement retenue dans cette série ; elle constitue un analgésique non narcotique.

D'autres observations cliniques peuvent être encore cités (Schéma V).

Les cliniciens ont remarqué l'action sur l'humeur de l'isoniazide (RIMIFON) et surtout de l'iproniazide (MARSILID), qui a été utilisé comme antituberculeux. Ce fut le point de départ de recherches sur les antidépresseurs conduisant aux différents dérivés comme le nialamide (NIAMIDE).

Il en est de même de l'antihistaminique Prométhazine (PHENERGAN) (Schéma VI) qui devrait conduire aux tranquillisants majeurs (neuroleptiques), en modifiant la nature de la chaîne latérale R ; on peut mentionner dans cette série la chlorpromazine (LARGATIL), la fluphénazine (MODITEN), la thioridazine (MELLERIL).

Ces exemples montrent que les observations fortuites, particulièrement cliniques, peuvent être à l'origine de grandes découvertes. Bien sûr, il a fallu exploiter ces observations par un important travail chimique dans la synthèse de multiples dérivés. Ceci, pour le moment, est hors de nos moyens techniques. Mais, je pense qu'il est possible de faire un travail parallèle avec les principes actifs isolés de nos plantes médicinales. Peut-être, découvrirons-nous, un jour, par cette voie, un médicament anticancéreux ?

III- SAVOIR-FAIRE CHIMIQUE :

La 3^e méthode d'approche est le savoir-faire chimique. Le développement prodigieux de la synthèse chimique a marqué un tournant capital dans la recherche du médicament. Il devient maintenant possible de réaliser, non seulement des dérivés plus ou moins complexes de produits naturels, mais encore, de reproduire ces derniers par synthèse totale. Nous en avons parlé dans les deux méthodes précédentes ; nous allons donc nous limiter à l'exemple des anti-inflammatoires non stéroïdiens (Schéma VII).

La découverte de la cortisone a ouvert la voie à l'hémisynthèse d'autres analogues structuraux plus intéressants. C'est ainsi qu'ont été préparés l'acétate de cortisol (HYDROCORTISONE), la prednisone (CORTANCYL). Les chimistes ont même introduit un atome de fluor sur le cycle B, ce qui a abouti à d'autres dérivés plus originaux comme l'acétate de dexaméthasone (DECTANCYL) et la désosiméthasone (TOPICORTE).

IV - CRIBLAGE :

Devant l'afflux grandissant des molécules synthétiques, on a

cherché à évaluer systématiquement leurs éventuelles propriétés thérapeutiques. C'est la quatrième méthode d'approche appelé criblage ou screening.

Dans cette méthode, on teste systématiquement une série de produits naturels et synthétiques vis-à-vis d'une activité déterminées.

Malgré son faible rendement, ce criblage est encore utilisé et a fait la preuve de son efficacité en conduisant à de nombreuses découvertes intéressantes comme les propriétés hypnotiques et antiépileptiques des barbituriques, les activités antihistaminiques des phénothiazines.

V - MODULATION CHIMIQUE :

La dernière méthode est la modulation chimique qui repose sur des bases aussi rationnelles que possible. Cette méthode essaie de concevoir à priori la structure qu'une molécule devrait avoir pour exercer une activité bien déterminée. Il s'agit là de la recherche de pointe. Deux exemples illustreront cette méthodologie d'approche.

Le premier concerne l'indométhacine (INDOCID) qui est un anti-inflammatoire et un analgésique bien connu (Schéma VIII).

Une des propriétés utilisées dans la modulation chimique est la biosisterie ; elle repose sur le fait que lorsque les distributions électroniques des fragments moléculaires sont voisines, ceci a tendance à conférer le même type d'effet biologiques à ces molécules, même si elles sont très différentes du point de vue structurale.

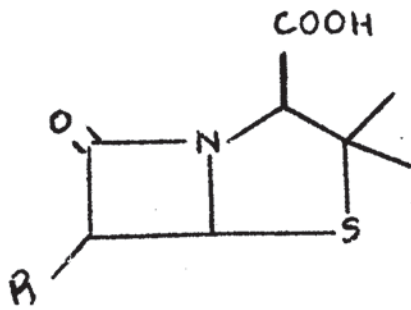
L'indocid a été donc soumis à des variations structurales intéressantes, tout en gardant pratiquement la même distribution électronique, ce qui a conduit à la dométacine (DUPERAN) qui est analgésique. Par simplification moléculaire plus poussée, on a obtenu l'acide tiaprofénique (SURGAM) et le ketrofère (PROFENID). Cette simplification structurale a pour effet également de dissocier les activités biologiques de l'Indocid au profit cette fois de l'activité anti-inflammatoire pour ces deux composés.

Le deuxième exemple, celui de la cimétidine (TAGAMET), montre comment on met à profit les informations biologiques (Schéma IX).

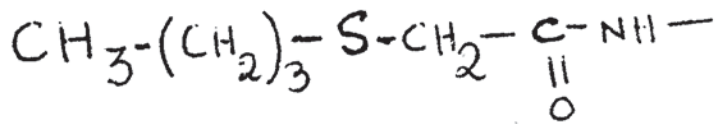
On sait que l'histamine exerce ses effets pathologiques en agissant sur les récepteurs H_1 et H_2 ; sa participation à la formation des ulcères gastriques est en relation avec sa liaison avec les récepteurs H_2 . L'astuce consiste donc à chercher des molécules de structure voisine à celle de l'histamine et qui pourrait encore mieux reconnaître les récepteurs H_2 et constituer ainsi un antagoniste de l'histamine. On a synthétisé la N-guanyl histamine qui agit à forte dose. On a donc soumis cette molécule à des variations structurales intéressantes conduisant à la phéburimamide, puis à la cimétidine, le plus efficace actuellement sur le marché pharmaceutique.

CONCLUSION

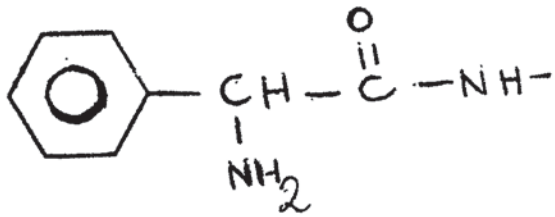
Voilà donc les cinq méthodes d'approche qu'utilise le chimiste pour découvrir des nouvelles molécules actives. Quelle que soit la voie de départ empruntée, on observe que dans la pratique, les recoupements et les relais sont fréquents ; par conséquent, ces voies ne s'excluent pas l'une de l'autre mais, au contraire, se complètent très souvent.



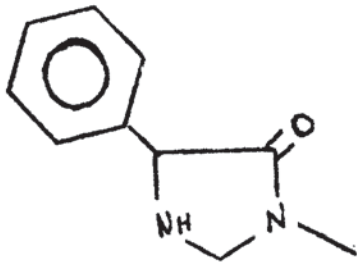
R =



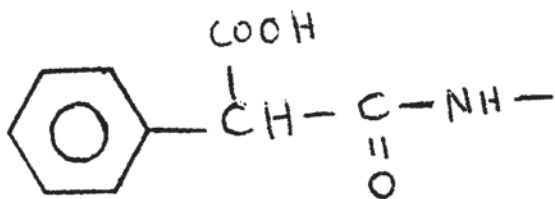
Pénicilline



Ampicilline (TOTAPEN)

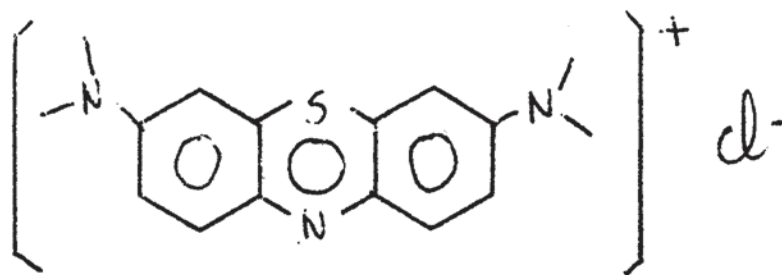


Hétacilline (VERSAPEN)

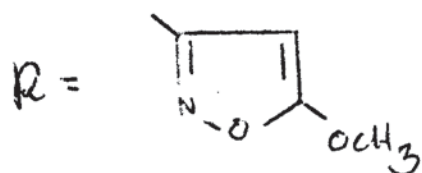
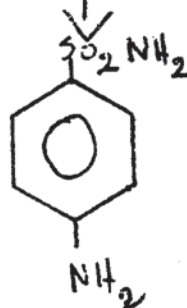
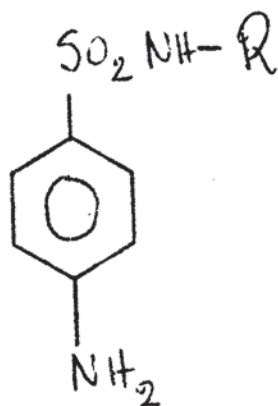
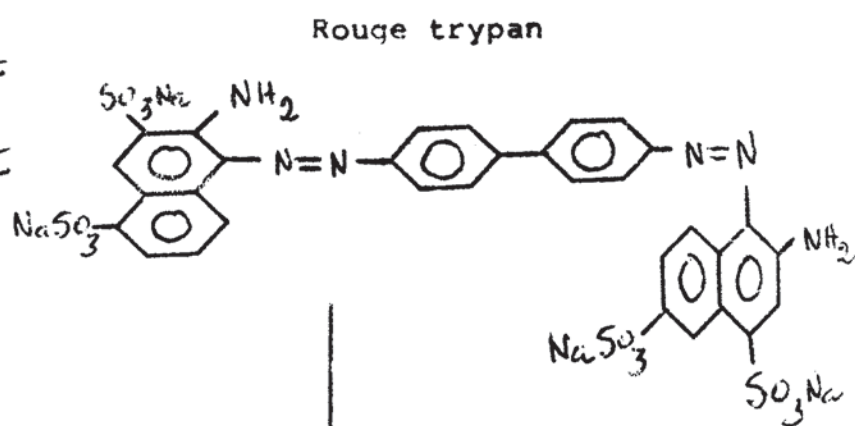
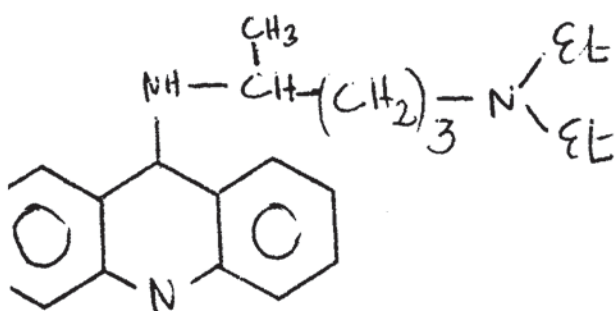
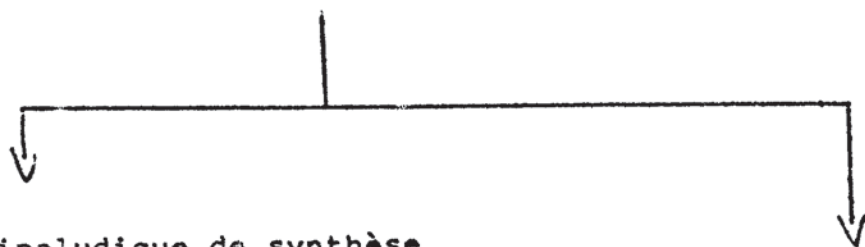


Carbénicilline (PYOPEN)

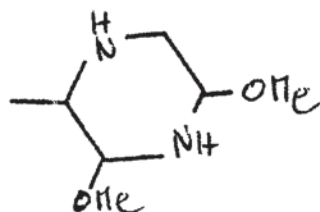
SCHEMA I



bleu de méthylène



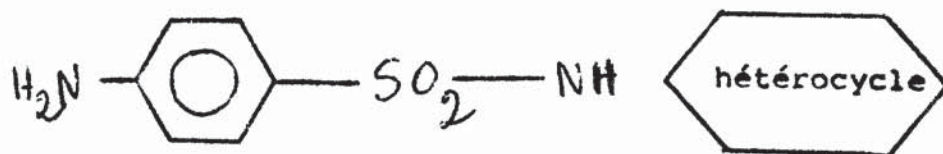
Sulfaméthoxazole
(BACTRIM)



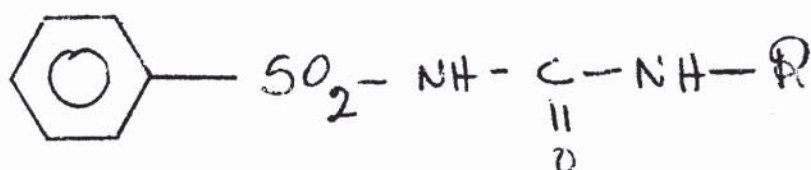
Sulfadoxine
(FANSIDAR)

SCHEMA II

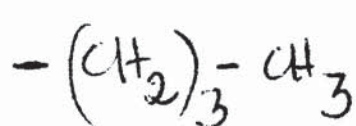
Sulfamides antibactériens



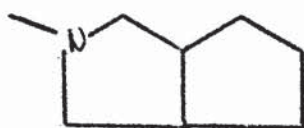
Sulfamides hypoglycémiant



R =

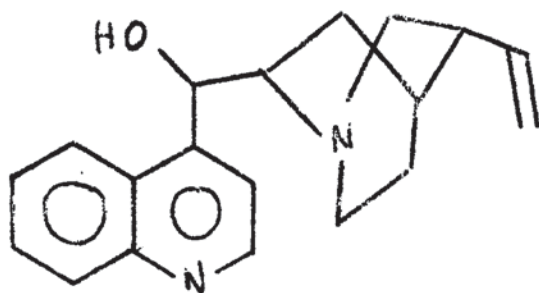


tolbutamide (DOLIPOL)

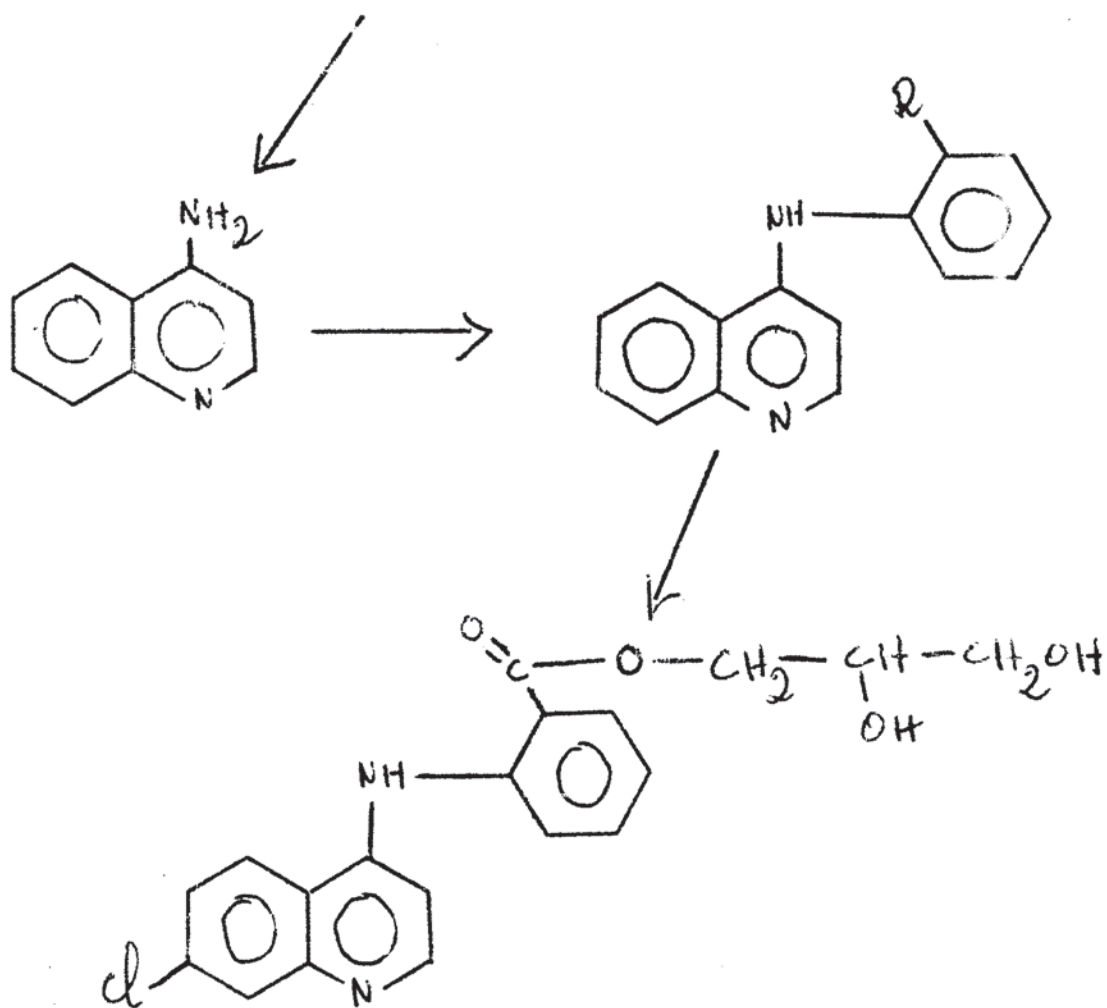


: Gliclazide (DIAMICRON)

SCHEMA III

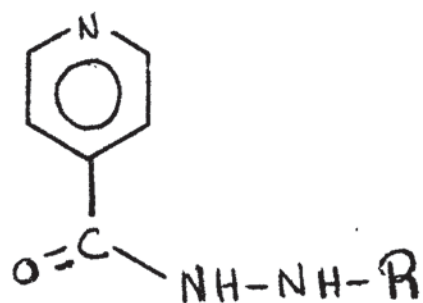


Antipaludique (QUININE)

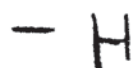


Glafénine (GLIFANAN)

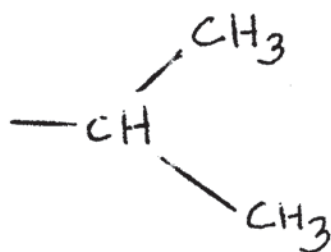
SCHEMA IV



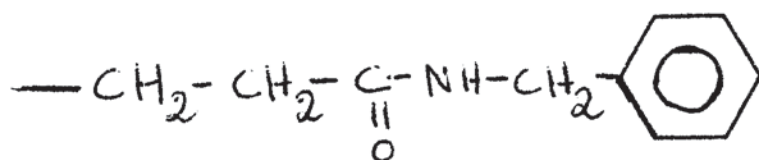
R =



Isoniazide (RIMIFON)

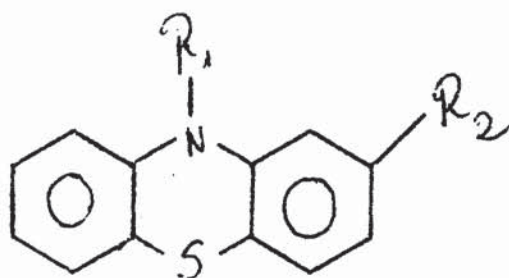


Iproniazide (MARSILID)

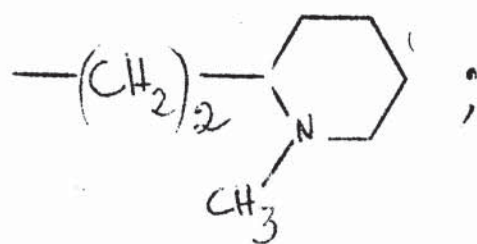
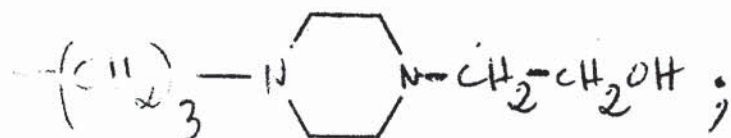
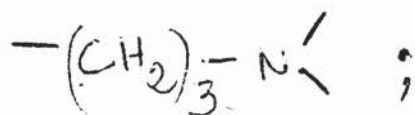
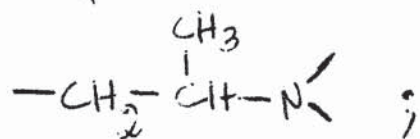


Nialanide (NIAMIDE)

SCHEMA V



$R_1 =$



$R_2 =$

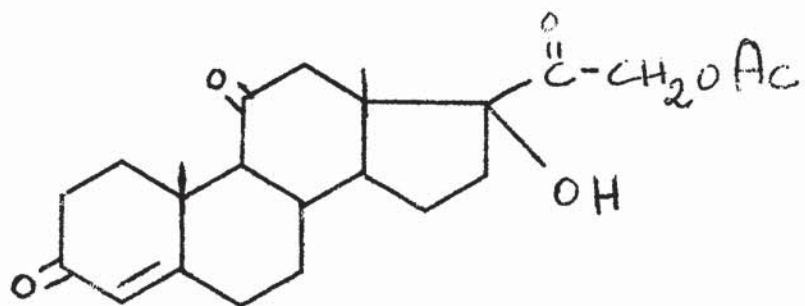
$-\text{H} : \text{Promethazine (PHENERGAN)}$

$-\text{Cl} : \text{Chlorpromazine (LARGATIL)}$

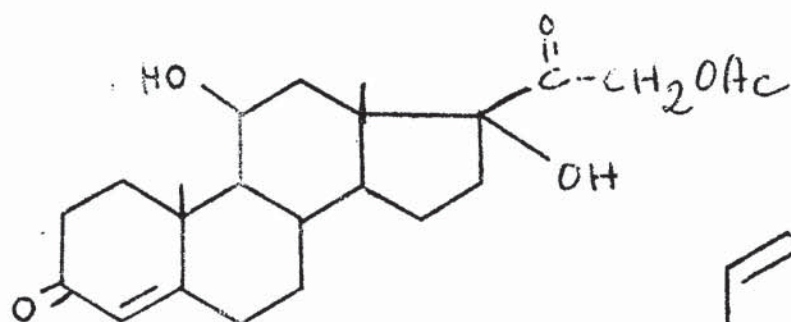
$-\text{CF}_3 : \text{Fluphénazine (MODITEN)}$

$-\text{SCF}_3 : \text{Thioridazine (MELLERIL)}$

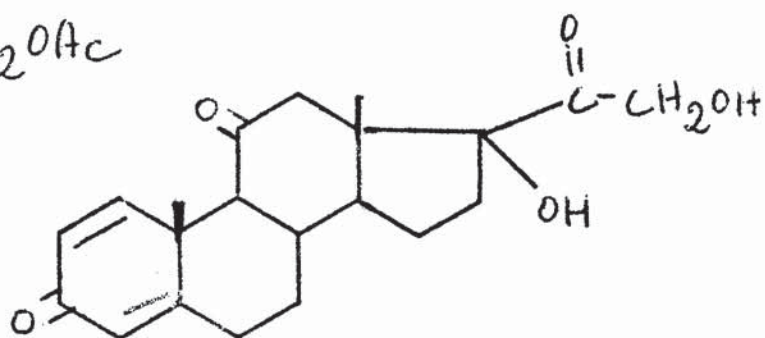
SCHEMA VI



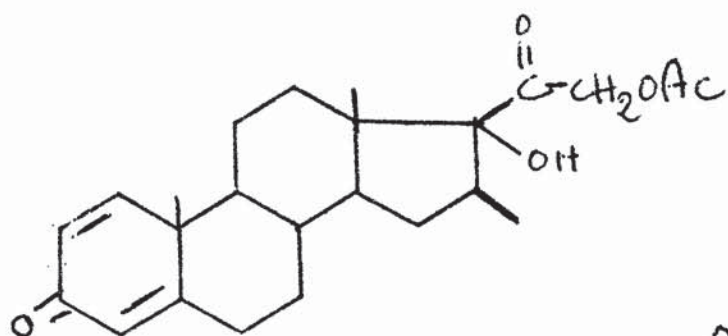
Acétate de cortisone (CORTISONE)



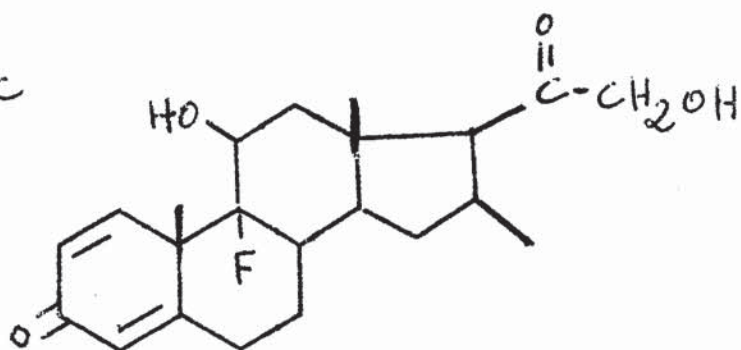
Acétate de cortisol
(HYDROCORTISONE)



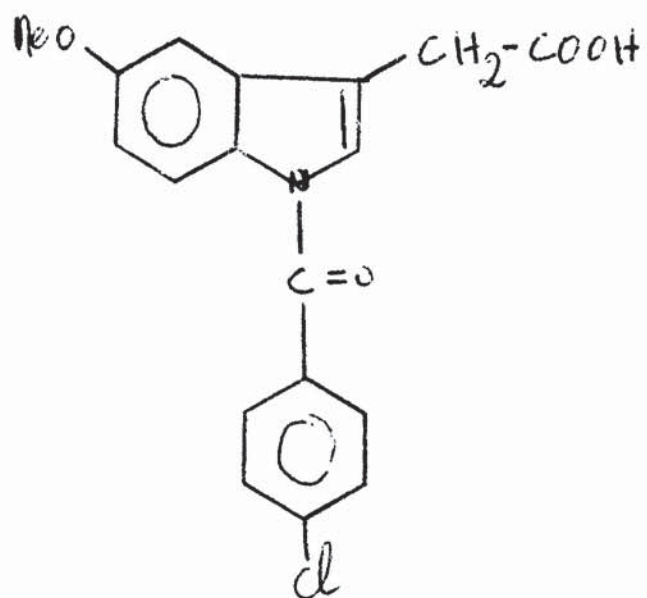
Prédinisonne
(CORTANCYL)



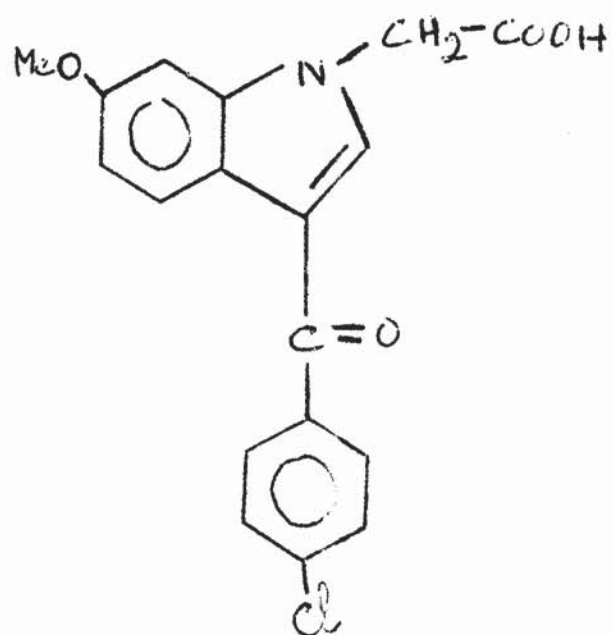
Acétate de décaméthasone
(DECTANCYL)



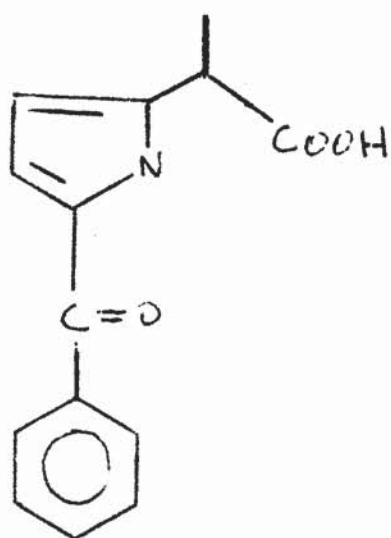
Désoxyméthasone
(TOPICORNE)



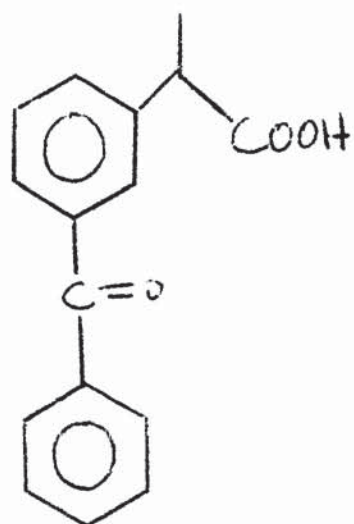
Indométhacine (INDOCID)



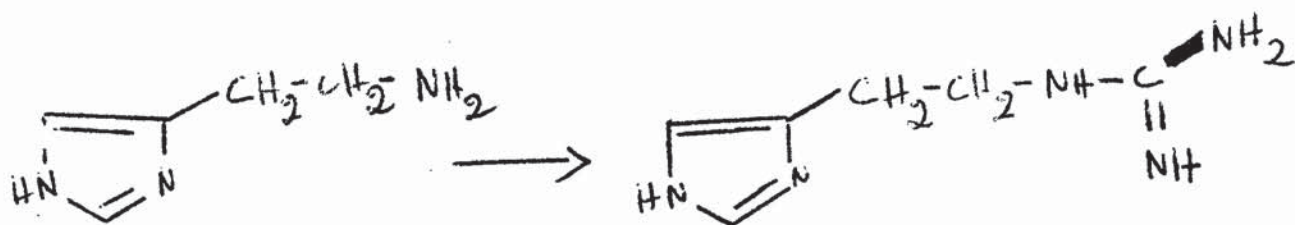
Clométacine (DUPERAN)



Acide tiaprofénique
(SURGAN)

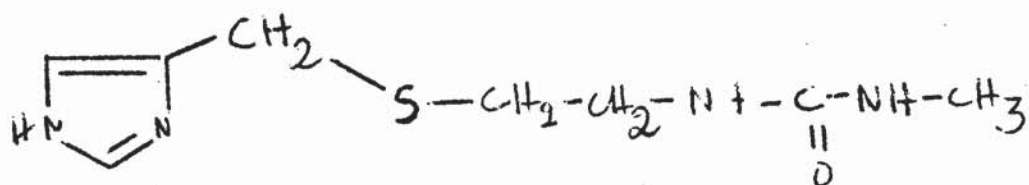


Kétoprofène
(PROFENID)

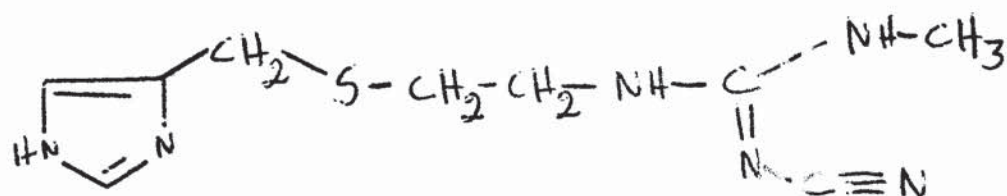


Histamine

N- guanylhistamine



Thioburinamide



Cimétidine (TAGAMET)

SCHEMA IX