

# Substances naturelles végétales et industrie pharmaceutique

Les défis  
Chimie



**Les Substances  
Naturelles :**  
*La Panacée ?*

Mercredi 27 Novembre 2019

Copyright pierre fabre (2019) (Photo: © iStockPhoto.com, Victor M. Kozlov/123, Mike Stock/123)

Fondation de la Maison de la Chimie

Bruno DAVID  
Laboratoires Pierre Fabre  
Toulouse, FRANCE



# Une plante à l'origine des Laboratoires Pierre Fabre



*Ruscus aculeatus* L. (Fragon piquant, Petit houx...)



Rhizomes "actifs" sur insuffisance veineuse

# Laboratoires PIERRE FABRE



Crés en 1962 par Mr Pierre Fabre (pharmacien)

Activités Médicales, Santé & Beauté

11 000 employés (6 500 en France), 2 720 Tarn (21%)

CA (2018): 2,3 Md€ (61,5 % à l'international)

Expertise dans végétal

40% du chiffre d'affaire vient des plantes

Actionnaire principal: Fondation Pierre Fabre 86%



# Principaux médicaments issus R&D interne

1961

**Petit houx**  
(*Ruscus aculeatus*)



**Insuffisance veineuse**



Pierre Fabre

1981

**Palmier de Floride**  
(*Serenoa repens*)



**Hypertrophie bénigne de la prostate**



1989

**Pervenche Tropicale**  
(*Catharanthus roseus*)

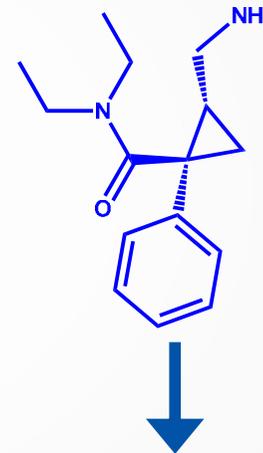


**Cancers du sein, poumon / vessie**



2013

**Lévomilnacipran**  
Composé synthétique

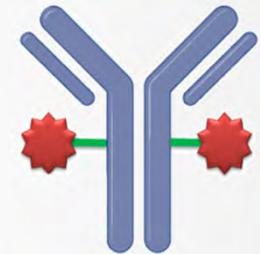


**Antidépresseur**



2027 ?

**W0101**  
Antibody Drug Conjugate (ADC)  
(Toxine couplée à anticorps)



Décembre 2017  
début cliniques phase 1

**Divers cancers**

# Évolution utilisation des plantes

Utilisation instinctive (hommes, animaux)



Transmission recette



Connaissance traditionnelle



Validation par usage, diffusion savoir



Isolement principes actifs  
début 19<sup>ème</sup> siècle



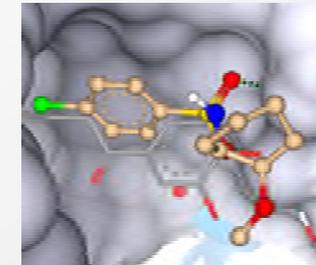
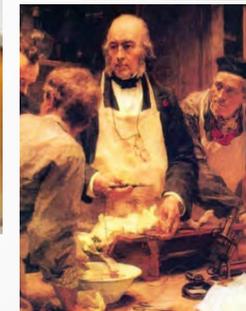
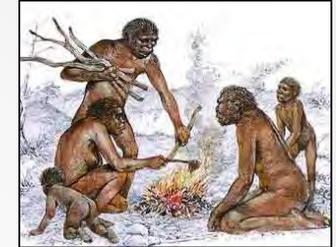
Etude pharmacologique »  
depuis milieu 19<sup>ème</sup> siècle



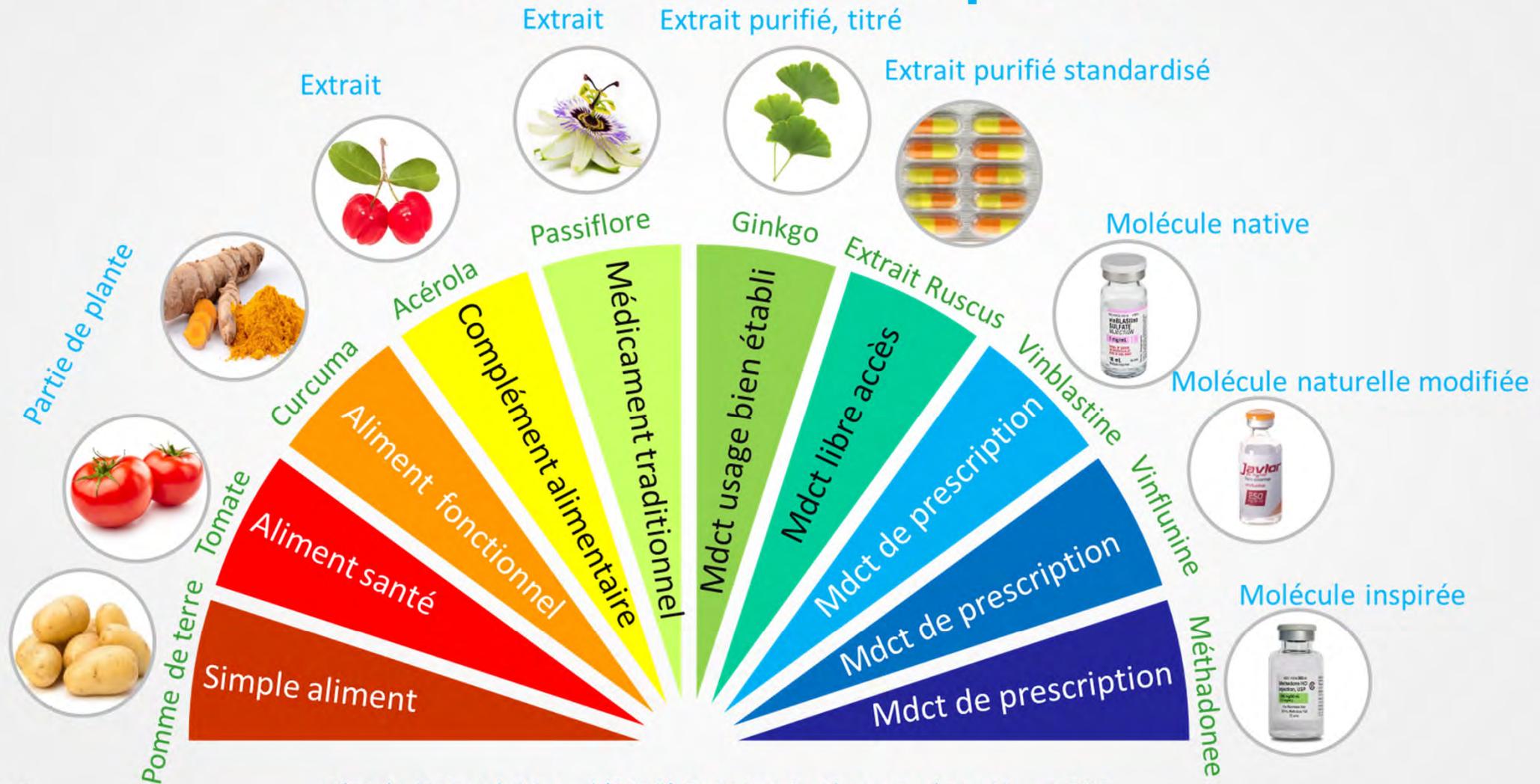
Optimisation des molécules



Molécule inspirée



# Utilisation actuelle des plantes



D'après Heinrich M et al (2019) *Frontiers in Pharmacology* 10: art.396

# Substances Naturelles

1- Molécule pure (native, hémisynthétique): Médicaments de prescription

2- Extraits:

- Phytothérapie, *Botanical Drugs*
- Huiles essentielles (Aromathérapie)
- Compléments alimentaires
- Médecine traditionnelle (80% population mondiale)

270 000 espèces



~ 200 composés actifs\*

> 1,5 10<sup>6</sup> espèces



~ 100 composés actifs\*

~200 000 espèces



~ 10 composés actifs\*

Kainic acid DIGENIN<sup>®</sup>, HELMINAL<sup>®</sup>  
Cytarabine CYTOSAR-U<sup>®</sup>  
Vidarabine VIRA-A<sup>®</sup>  
Omega-3 acid ethyl esters LOVAZA<sup>®</sup>  
Ziconotide PRIALT<sup>®</sup>  
Trabectedin YONDELIS<sup>®</sup>  
Eribulin mesylate HALAVEN<sup>®</sup>  
Monomethylauristatin E (ADC) ADCETRIS<sup>®</sup> ...  
Iota-carrageenan SALINEX<sup>®</sup> ...

> 3 10<sup>6</sup> espèces

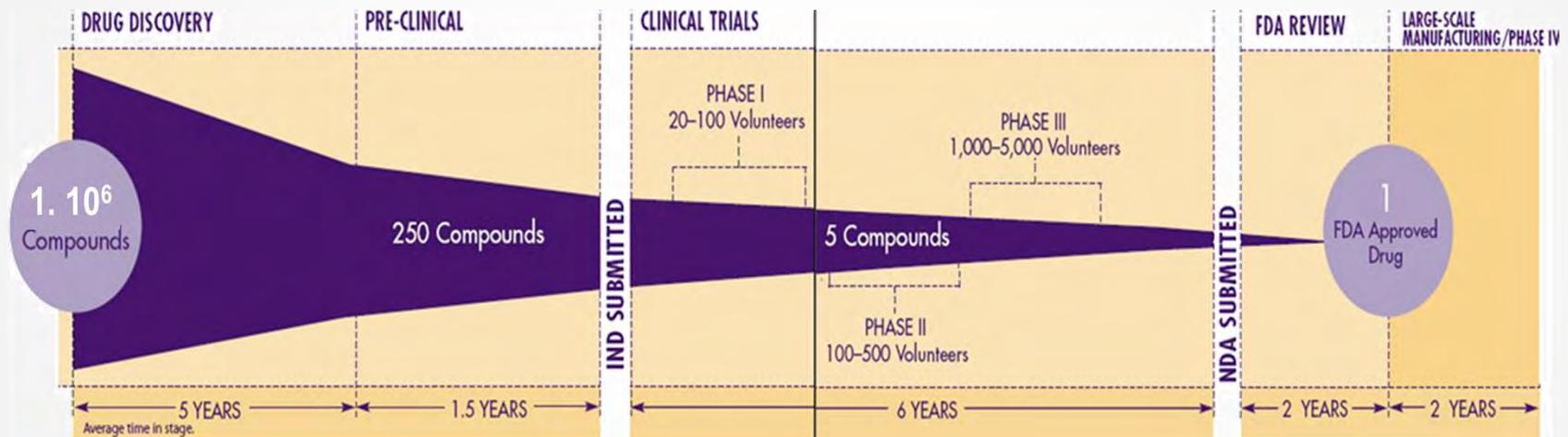


1 composé actif!

Alloferon-1 peptide ALLOFERON<sup>®</sup>

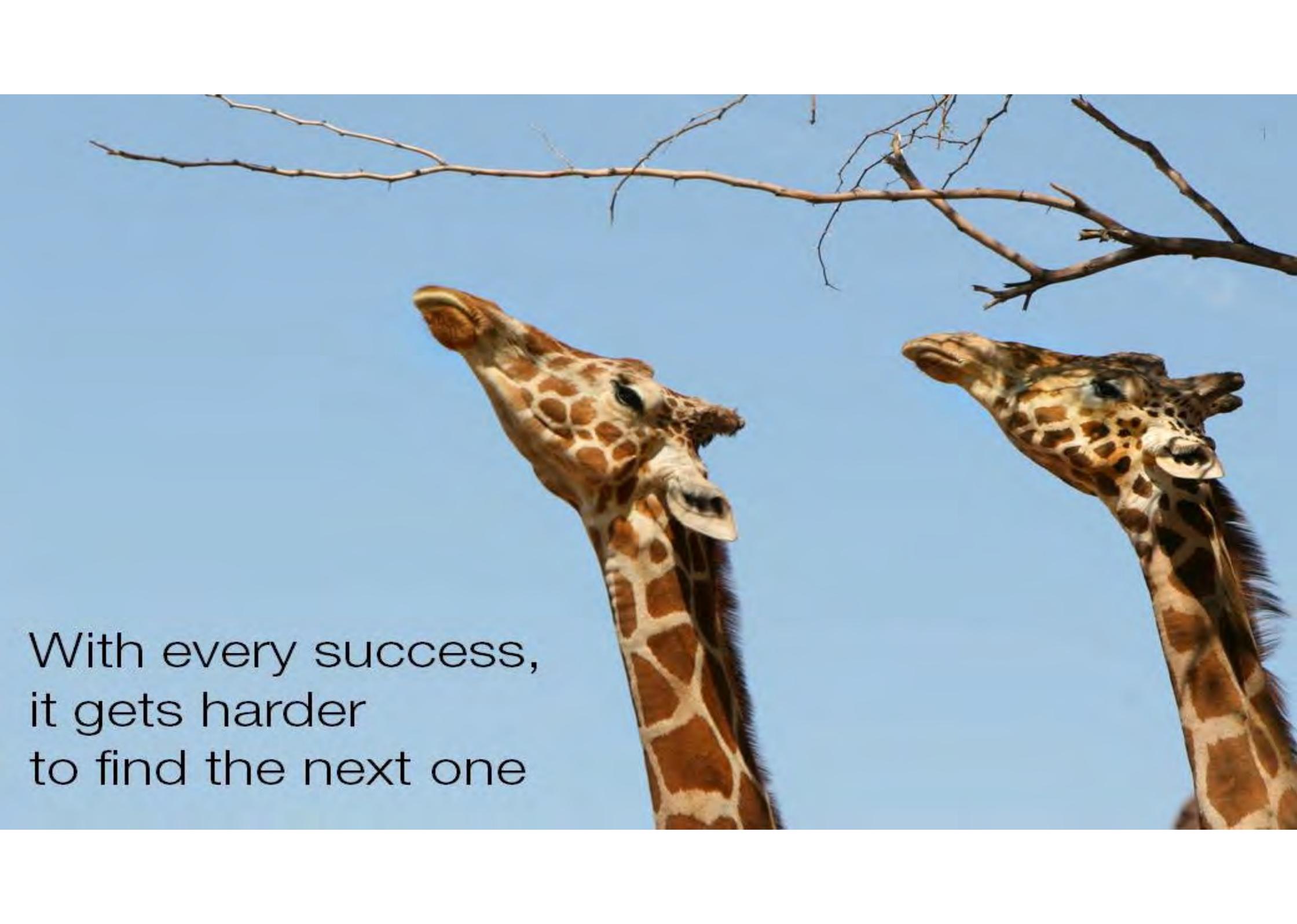


# Spécificité R&D Pharma



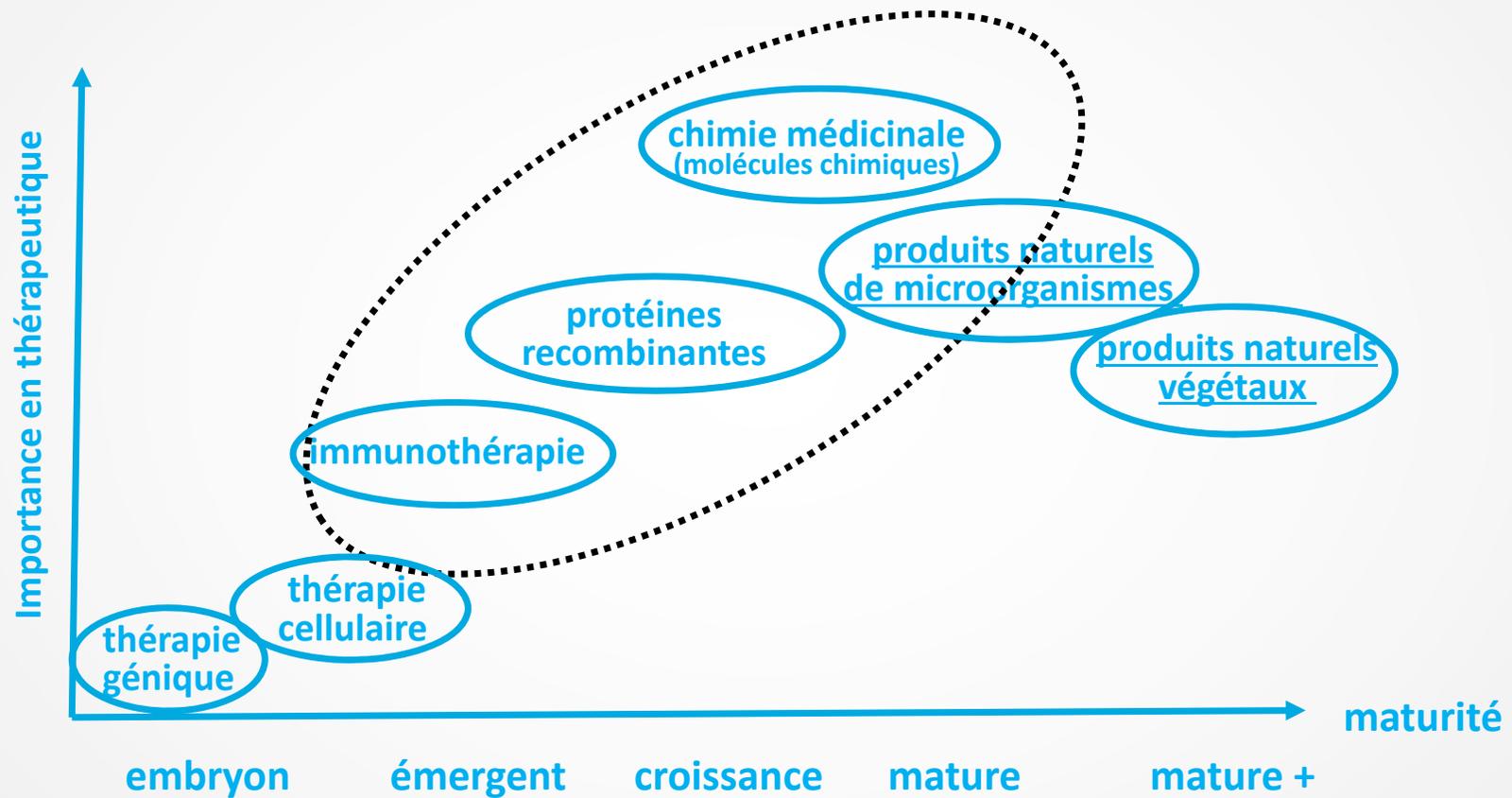
**Long 12-15 années**  
**Cher ~ 2,5 milliards €**  
**Financièrement risqué**  
**Faible rendement, baisse**  
**Complexe**





With every success,  
it gets harder  
to find the next one

# Maturité des Substances Végétales



D'après David B, Wolfender J-L, Diaz D. (2015). The pharmaceutical industry and natural products: historical status and new trends. *Phytochem. Rev.*, **14**: 299–315

# Maturité des Substances Végétales

Business

## The FDA approves a gene therapy that is the most expensive drug in the world

By **Christopher Rowland**

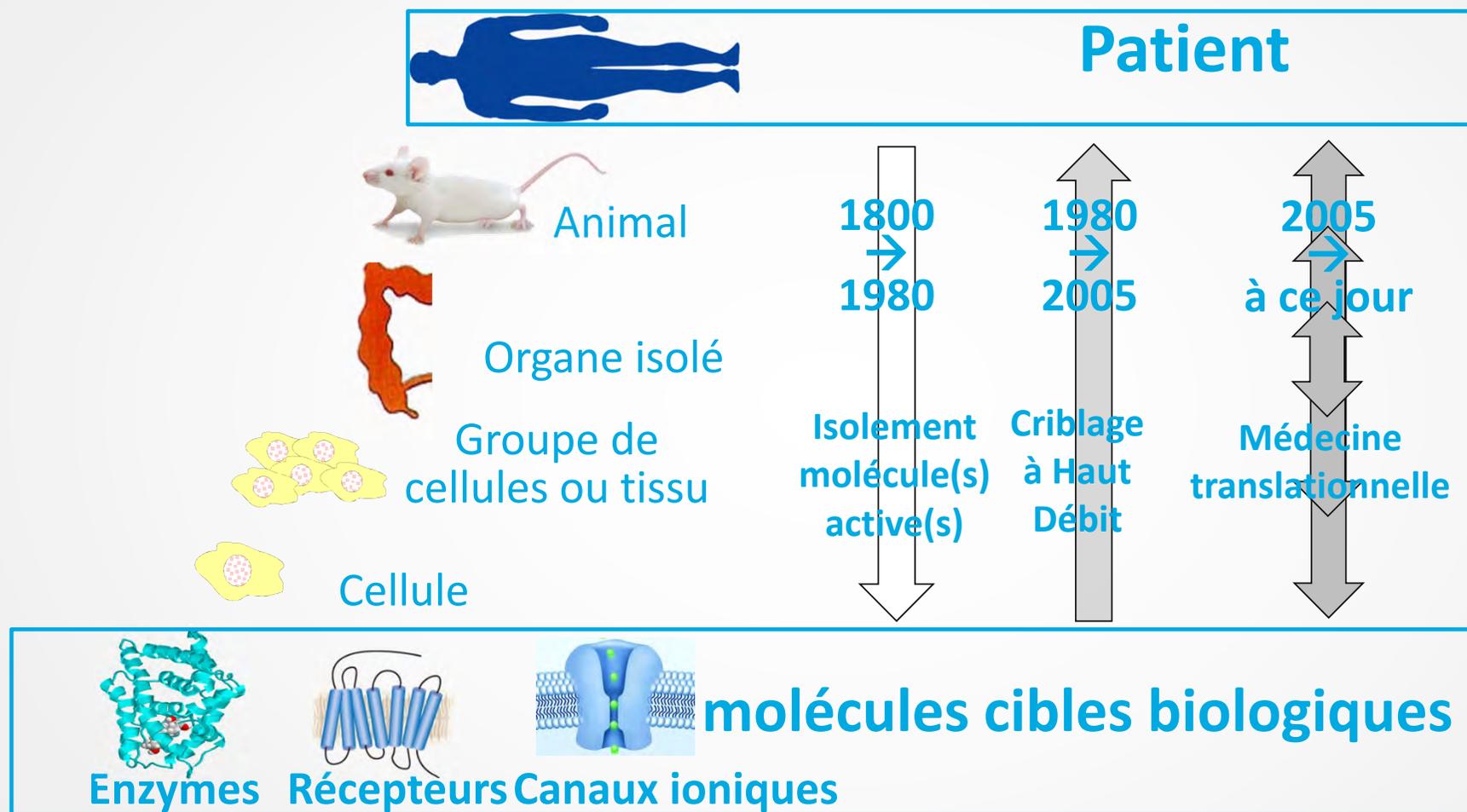
May 24

The Food and Drug Administration on Friday approved the most expensive drug in the world, a \$2.1 million one-time gene therapy for treatment of a rare disease that afflicts infants.

Novartis, the drug's manufacturer, announced the approval and publicly disclosed the price for the first time. Approval of the drug Zolgensma, which treats spinal muscular atrophy (SMA), had been expected. Previously, Novartis had only provided an estimated price range between \$1.5 million and \$5 million.



# Evolution des stratégies de recherche



# Pervenche tropicale

## ROLE OF CHANCE OBSERVATIONS IN CHEMOTHERAPY: *VINCA ROSEA*\*

By R. L. Noble, C. T. Beer,† and J. H. Cutts‡  
*Department of Medical Research, University of Western Ontario,  
London, Canada*

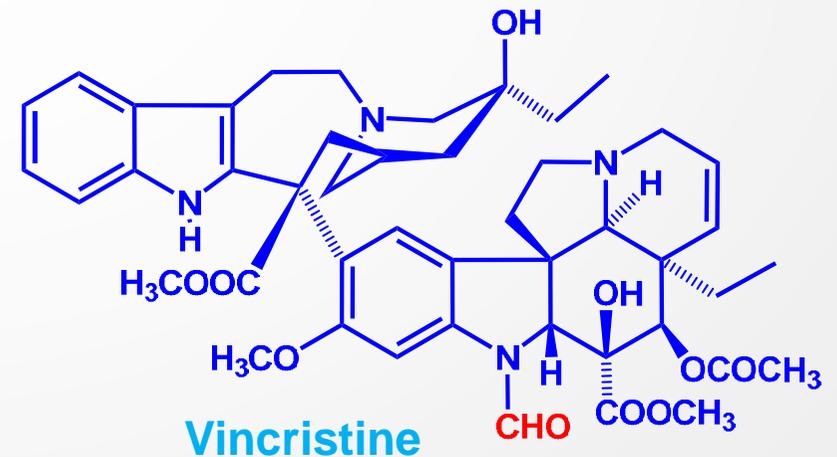
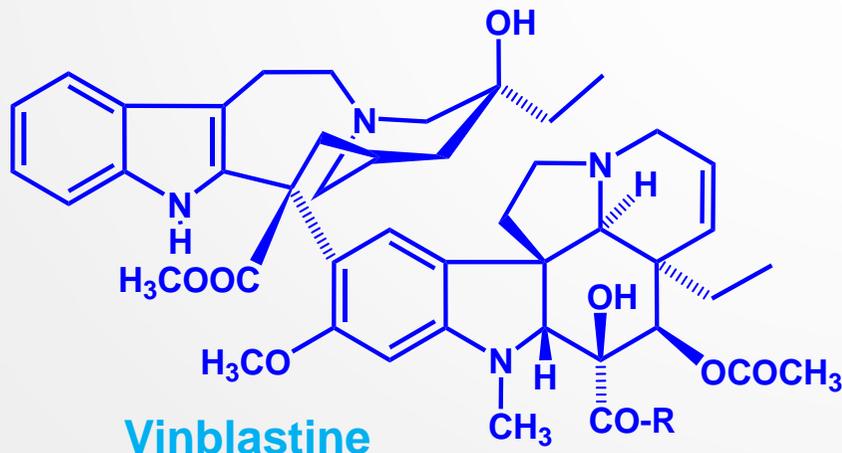
The disease of cancer was certainly far from our thoughts when we learned of a tea made from the leaves of a West Indian shrub that was supposedly useful in the control of diabetes mellitus.

Noble RL, Beer CT, Cutts JH (1958) *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 76: 882-94

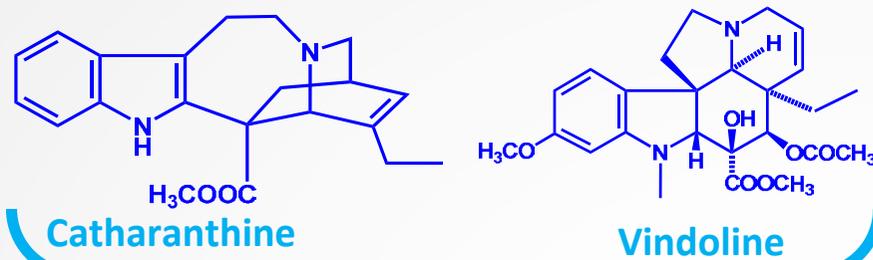


**1958 : identification de composés toxiques dans les feuilles**

**1961-63 : Vinblastine et Vincristine utilisées dans traitement leucémies**

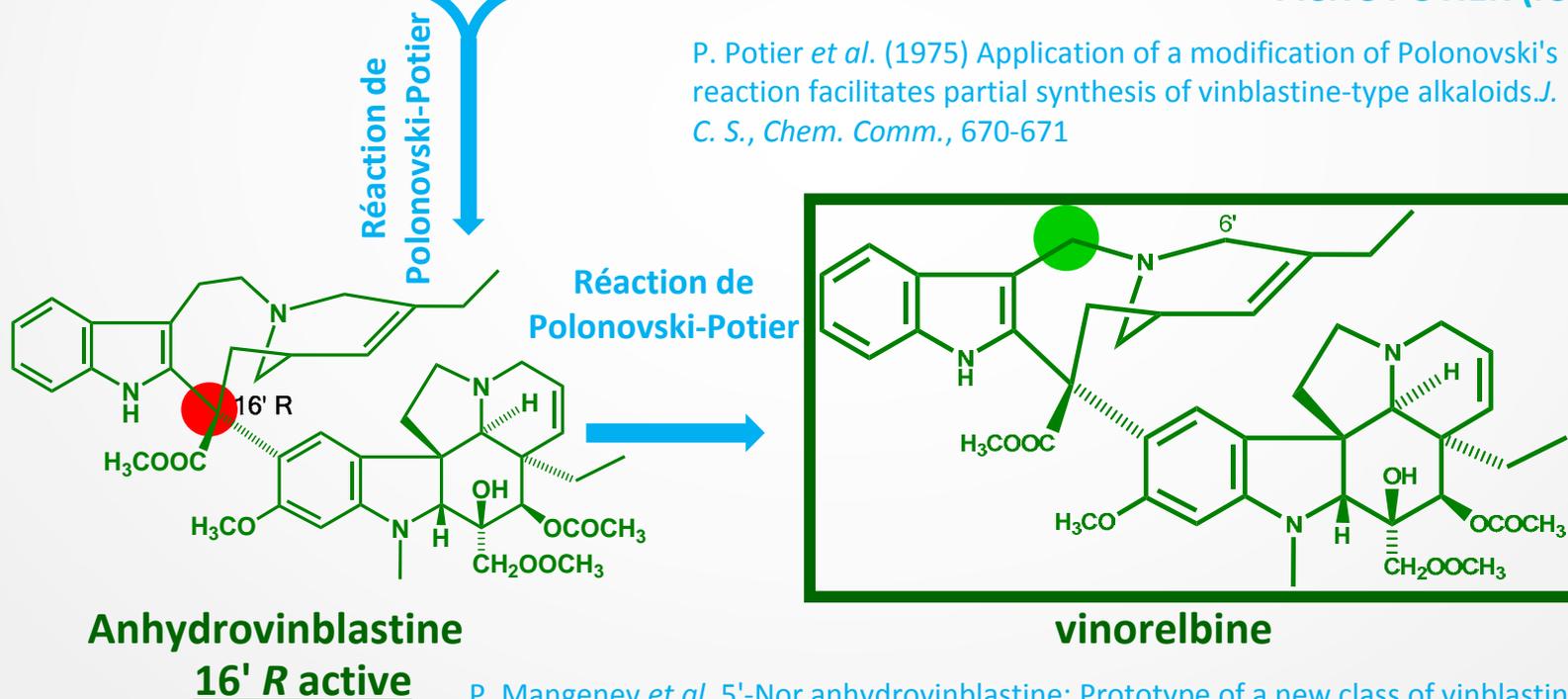


# Pervenche tropicale



**Pierre POTIER (ICSN-CNRS)**

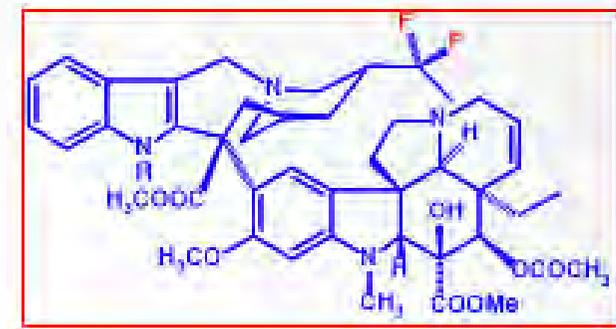
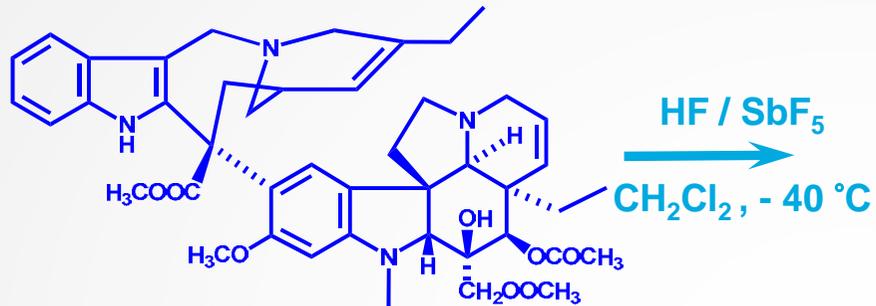
P. Potier *et al.* (1975) Application of a modification of Polonovski's reaction facilitates partial synthesis of vinblastine-type alkaloids. *J. C. S., Chem. Comm.*, 670-671



P. Mangeney *et al.* 5'-Nor anhydrovinblastine: Prototype of a new class of vinblastine derivatives(1979) *Tetrahedron* 35: 2175-2179



# Pervenche tropicale



**J-C JACQUESY**  
CNRS



**J. FAHY**  
IRPF



# Grand programme criblage systématique NCI

En 1960, le NCI débute programme de criblage

Entre 1960 et 1986 :

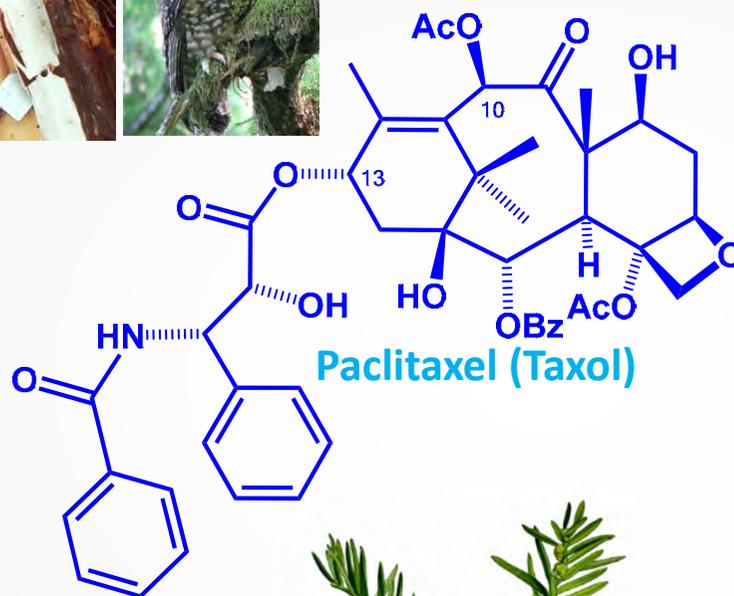
- 35 000 plantes collectées → 108 500 extraits
- 4 150 extraits actifs en cytotoxicité → 2 000 composés actifs
- 11 composés anticancéreux



Evaluation cytotoxicité

Activité **cytotoxique** : *in vitro*  
Activité **antitumorale** : *in vivo*  
Activité **anticancéreuse** : patient

# Découverte paclitaxel (taxol) par NCI



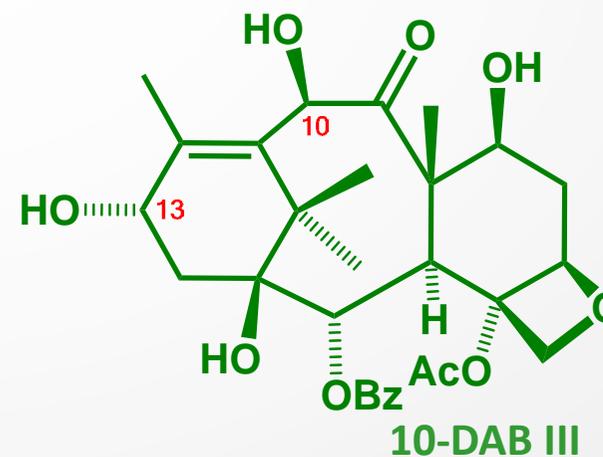
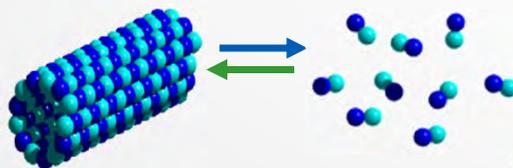
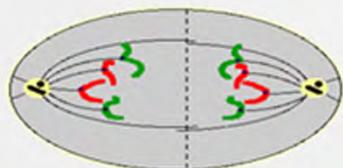
AMM 1992  
TAXOL®, BMS



Pierre POTIER (ICSN-CNRS)

*Taxus brevifolia* (Taxaceae)

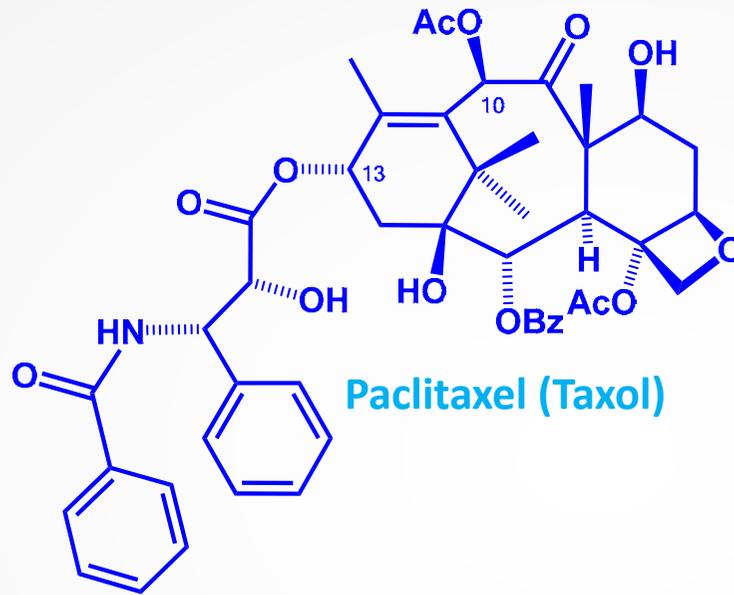
Récolte pour le NCI 21 août 1962



# Découverte paclitaxel (taxol) par NCI



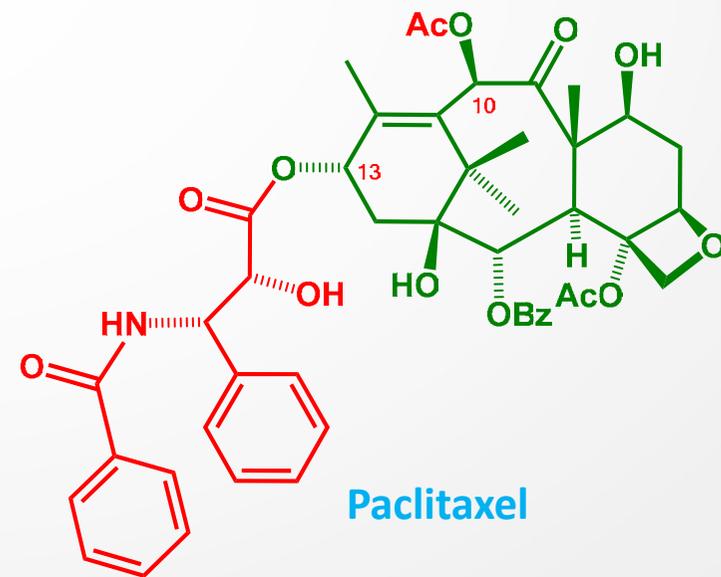
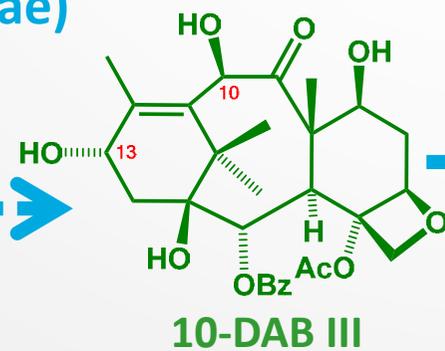
*Taxus brevifolia* (Taxaceae)



Pierre POTIER (ICSN-CNRS)



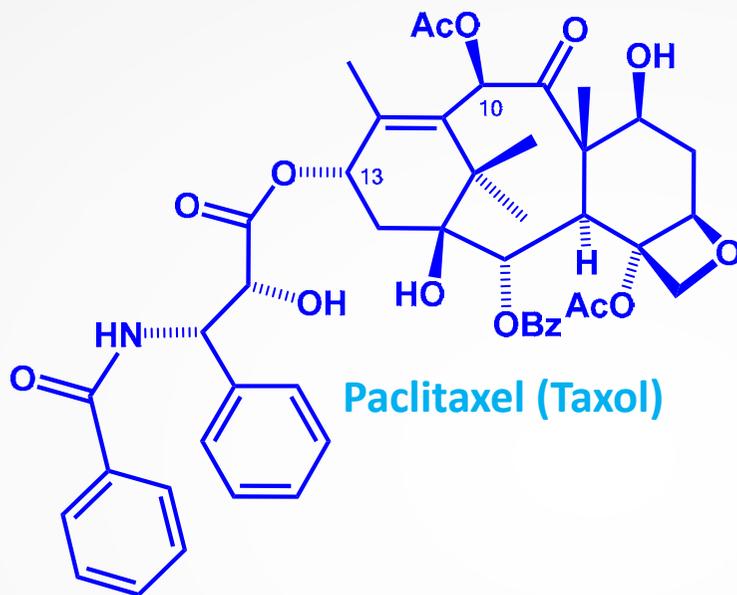
Pierre Fabre



# Découverte paclitaxel (taxol) par NCI



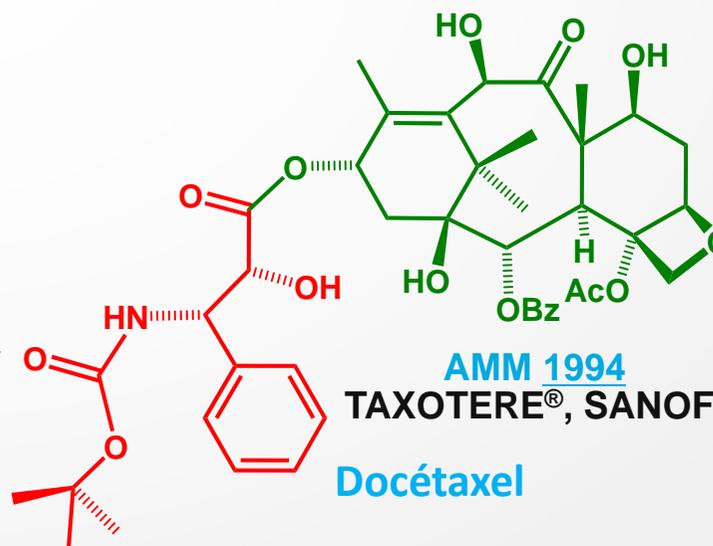
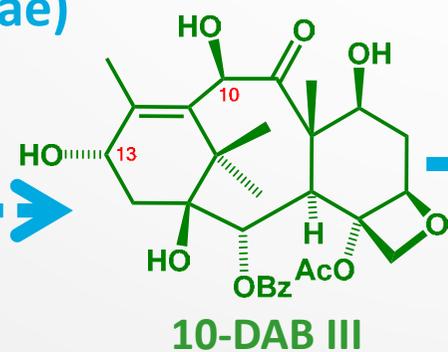
*Taxus brevifolia* (Taxaceae)



Pierre POTIER (ICSN-CNRS)



Pierre Fabre

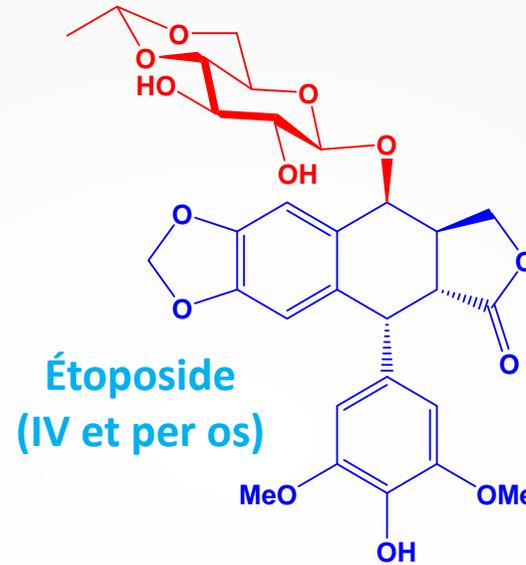


AMM 1994  
**TAXOTERE®, SANOFI**

# Dérivés de la Podophylle



*Podophyllum peltatum* (Berberidaceae)

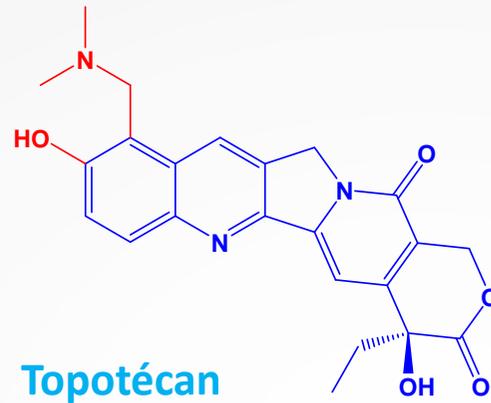


Torsion spatiale de l'ADN

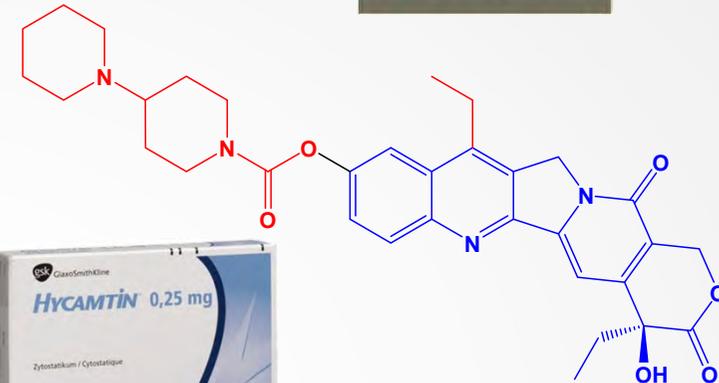


Topoisomérase 2

# Dérivés de la camptothécine



Topotécan



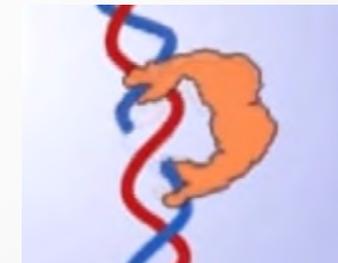
Irinotécan



*Camptotheca acuminata* (Nyssaceae)



Torsion spatiale de l'ADN



Topoisomérase 1

# Criblage haut débit plantes (1998-2015)



Echantillon de plante



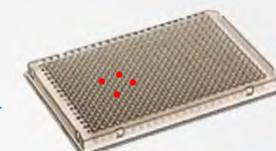
Bibliothèque de parties de plantes



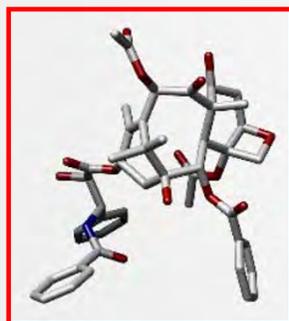
Collection d'extraits



Criblage à haut débit



Sélection des touches



Identification structurale de la molécule touche



Détermination structurale



Fractionnement bioguidé



Déréplication

## Bilan :

- ~ 65 HTS campagnes de criblage
- + 2,000 molécules actives isolées et identifiées
- + 50 composés évalués en pré-clinique
- Qétude clinique lancée

# Prospection sur le terrain



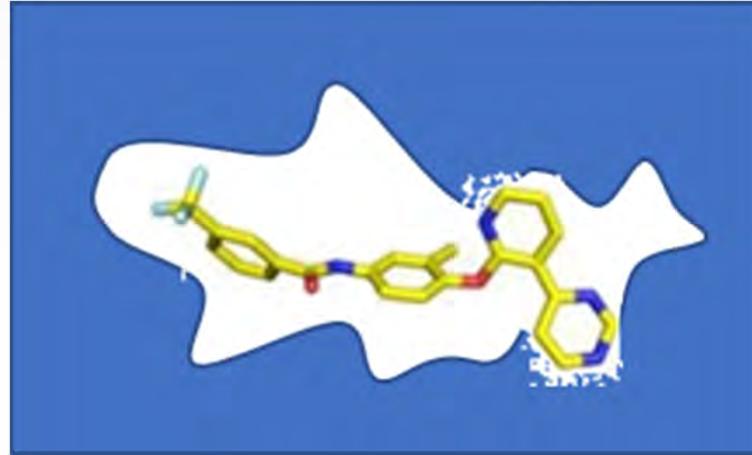
# Echantillothèque unique au monde

Plus grande collection privée d'échantillons végétaux! (+ 17 000 parties de plantes)



# Criblage pharmacologique haut débit

Plaque de criblage



Echantillothèque de 16,000  
extraits purifiés  
1 extrait >> 100 cpds  
MM: 150 - 1,000 Da  
**Activité Micromolaire**

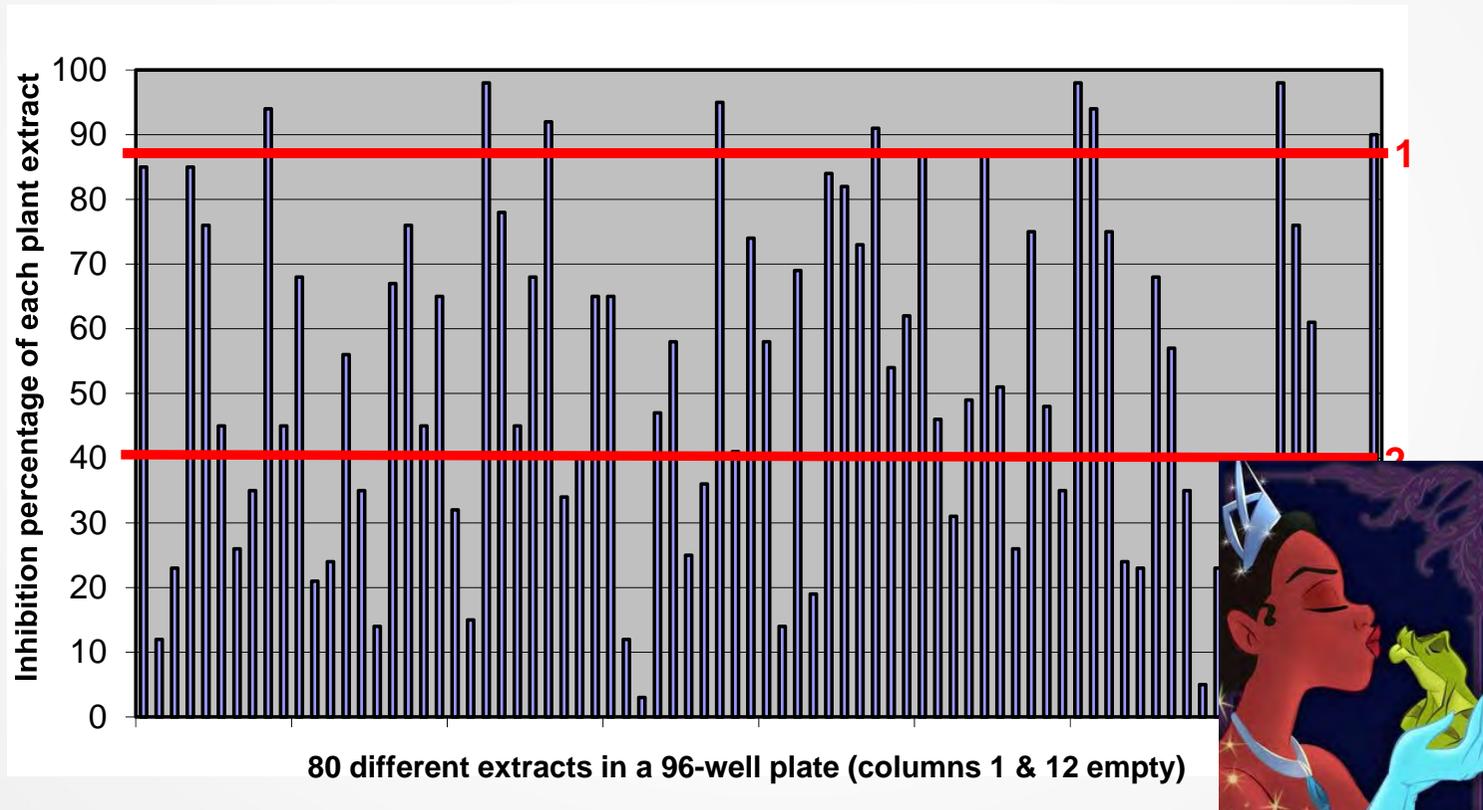
# Inconvénients du criblage Substances naturelles

- Impossible d'isoler et évaluer chaque molécule une à une
- Devons tester des mélanges (interactions)
- Fractionnement bioguidé/déréplication
- Variabilité des végétaux en SN
- Re-collecte, production en grosse quantité pas facile
- SN actives doivent être optimisées (synthèse/hémisynthèse difficiles...)
- Pas facile à breveter
- Difficulté juridique accès à la ressource, droits associés aux SN

# Limites du criblage à haut débit d'extraits

Activité observée =  $\Sigma$  (concentration x activité molécules)

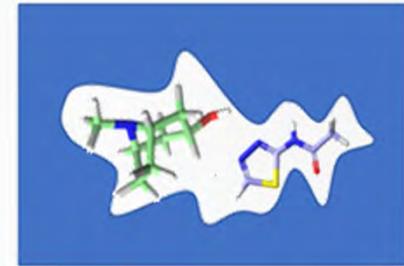
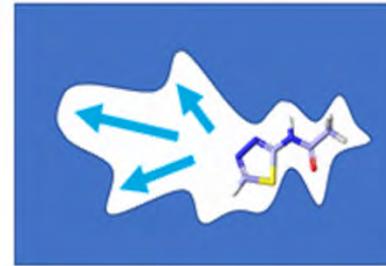
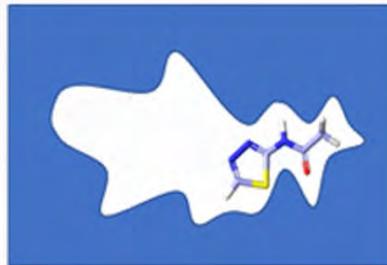
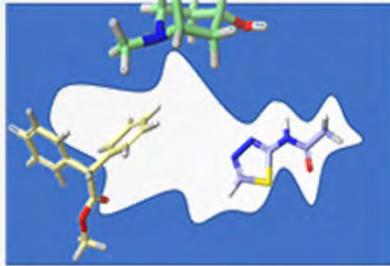
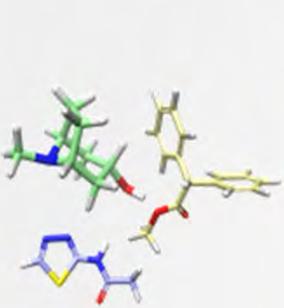
**Significativité des résultats**



David B, Ausseil F (2014). High-throughput screening of vegetal natural substances. In Handbook of chemical and biological plant analytical methods John Wiley Sons, Ltd. Chapter 44, 987-1010.

# Approche fragments naturels (2017-2018)

## Fragment Based Drug Discovery (FBDD)



### Essais biophysiques :

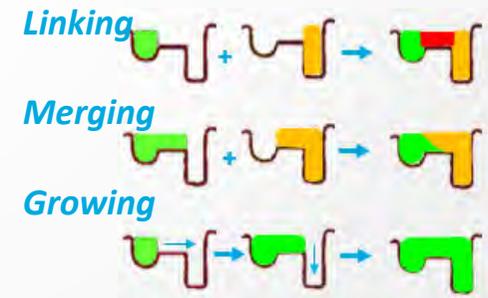
*Ligand-observed NMR*

*Protein-observed NMR*

*HR-Mass spectrometry*

*X-ray crystallography*

*Surface Plasmon Resonance (SPR)*



Grand potentiel de diversité par *growing*  
Grande ligandabilité (ortho + allostérique)

# Approche fragments naturels (2017-2018)

Les produits naturels sont:

Naturellement bioactifs & chimiodivers

+ 3D que les molécules de synthèse (la nature est 3D!)

Source of fragments (15% of DNP)

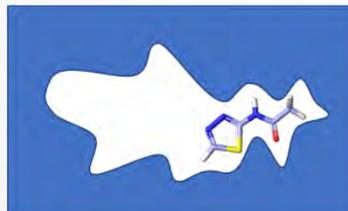
RMN  
HR-MS,  
X-ray crist.



## Fragments

Collection de 500 composés  
>95 % pureté  
MW: 150 - 250 Da (fragment)

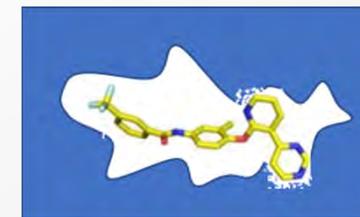
**Essais biophysiques**  
**Activité Milimolaire**



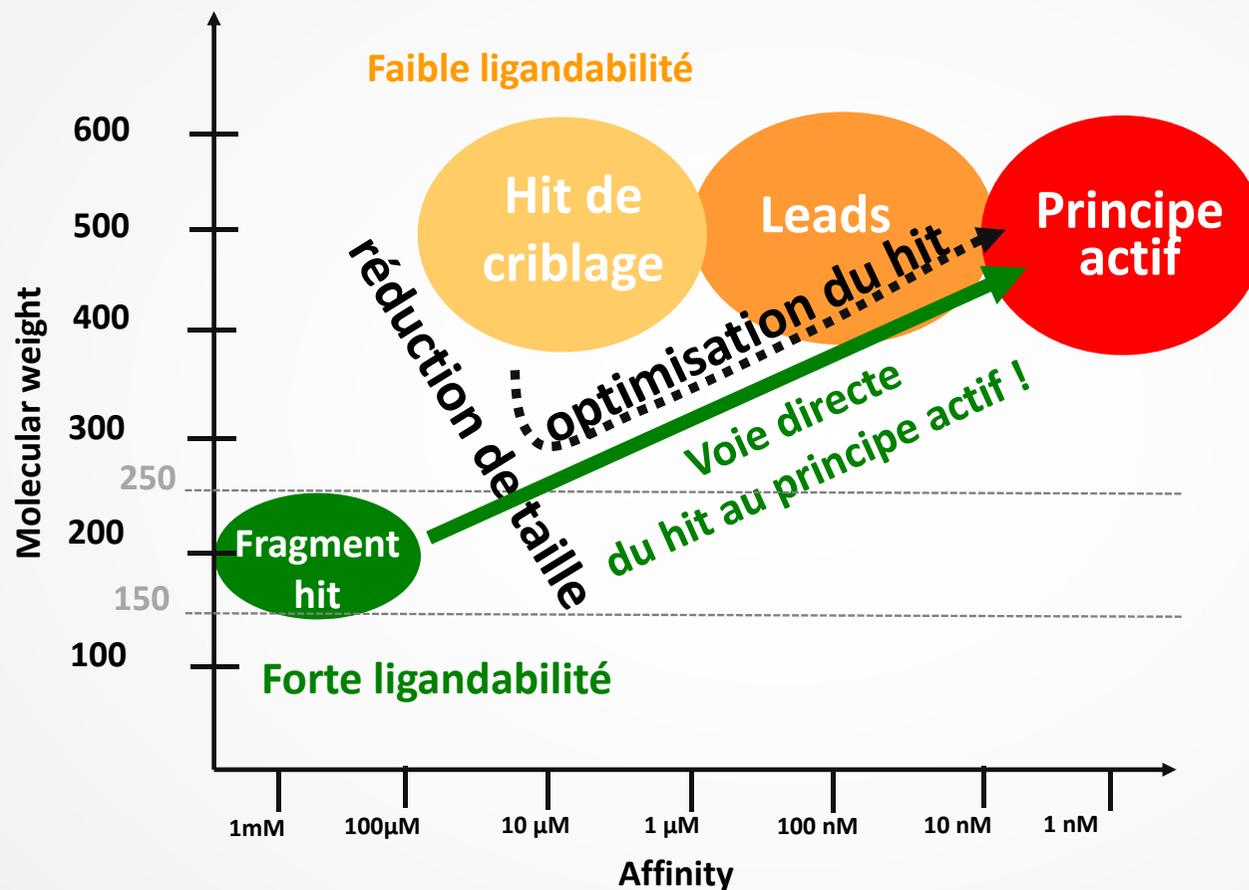
## HTS

Echantillothèque de 16 000  
extraits purifiés  
1 extrait >> 100 composés  
MM: 150 – 1 000 Da

**Essais biologiques**  
**Activité Micromolaire**



# Avantages de l'approche fragment



David B. et al (2019) Plant natural fragments, an innovative approach for drug discovery *Phytochem Rev* Available on line: [doi.org/10.1007/s11101-019-09612-4](https://doi.org/10.1007/s11101-019-09612-4)

# Nouvelles avancées

- Valorisation médecine traditionnelle  
(Fin dictature principe actif unique/cible unique?)

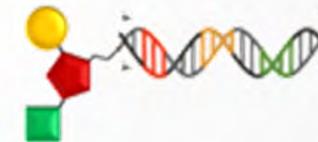
- Repositionnement molécules connues

- “omics” tech.: *genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics...*

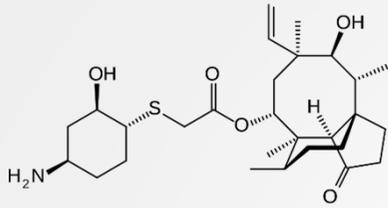
- DEL = DNA encoded bibliothèques de produits naturels

- Nouvelles techniques

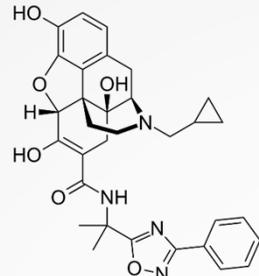
*microcrystal electron diffraction,  
computer assisted NMR assignments...*



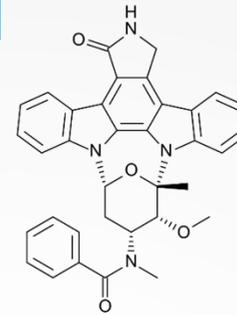
# Récentes AMM



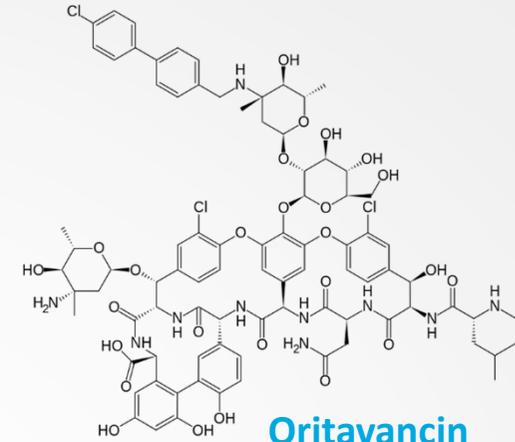
**Lefamulin**  
**Xenleta (2019)**  
antibactérien  
**Nabriya**  
THERAPEUTICS



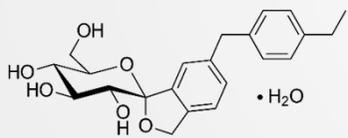
**Naldemedine**  
**Rizmoic (2018)**  
constipation  
**SHIONOGI**



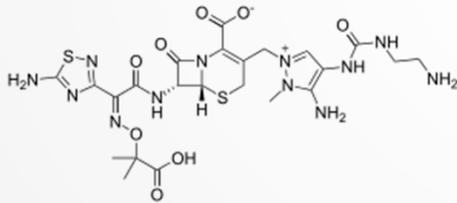
**Midostaurine**  
**Rydapt (2018)**  
leucémie myéloïde aigue  
**NOVARTIS**



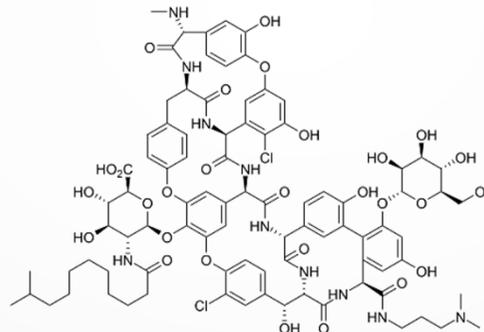
**Oritavancin**  
**Orbactiv (2015)**  
antibactérien  
**CHUGAI** **SANOFI**



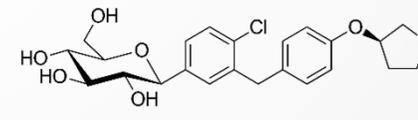
**Tofogliflozin**  
**CSG452 (2015)**  
diabète  
**astellas**  
**Pierre Fabre**



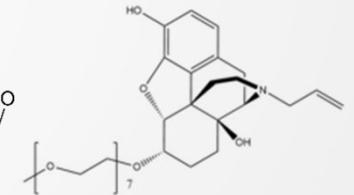
**Ceftolozane**  
**Zerbaxa (2015)**  
antibactérien  
**CHUGAI**



**Dalbavancin**  
**Xydalba (2015)**  
Antibactérien  
**Vicuron** **Pfizer**  
Pharmaceuticals



**Empagliflozin**  
**Jardiance (2015)**  
diabète  
**Boehringer Ingelheim**



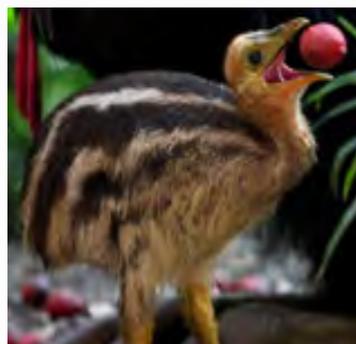
**Nalogexol**  
**Movantik (2015)**  
constipation  
**AstraZeneca**

# Exemple de découverte récente

## *Fontainea picrosperma* (Euphorbiaceae)



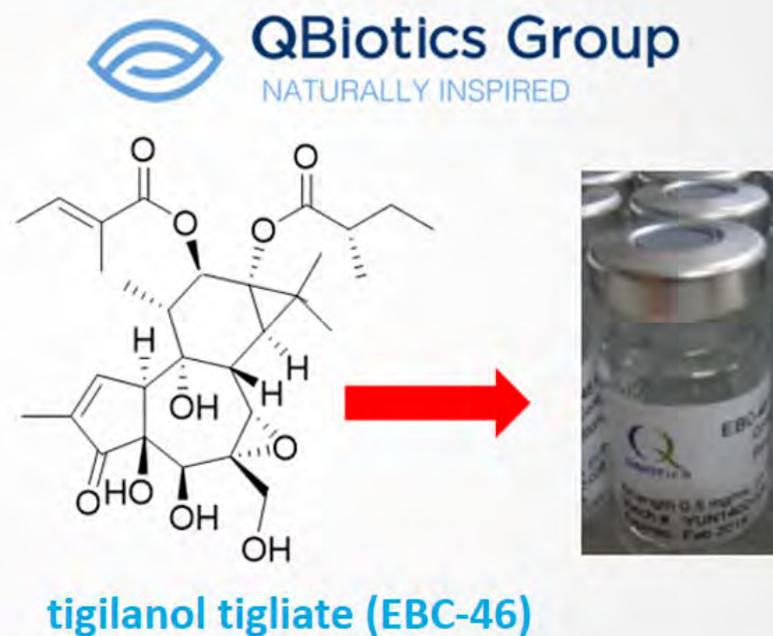
AUSTRALIA  
SCIENTISTS DISCOVER CANCER FIGHTING BERRY



Graines: 6 % d'esters  
de phorbol oxygénés



Observation d'écologie chimie



# Etude préclinique Tigilanol

Molécule, ni génotoxique ni mutagène

- Activation de la protéine kinase C
- Provoque une nécrose spécifique de la tumeur
- Induction réponse immunitaire dans tumeur
- Destruction vascularisation tumorale
- Rapide cicatrisation fonctionnelle et cosmétique

## Etude clinique Phase 1 Tigilanol



Mélanome humain  
métastatique

30 jours



Une seule  
injection par  
tumeur



An aerial photograph showing a stark contrast between a lush green forest on the left and a cleared, brownish area on the right. A dirt road runs through the cleared area, with a blue car and a yellow tractor parked on it. The text 'Take home messages' is overlaid in a white, italicized font at the top of the image.

## *Take home messages*

- Les SN présentent un intérêt considérable en santé humaine
- Beaucoup de SN à découvrir mais il faut se dépêcher car les milieux naturels régressent très rapidement
- Etudier les produits minoritaires
- Les molécules naturelles doivent être améliorées
- Ne pas opposer tradition et médicament moderne !
- Naturalité ne rime pas avec innocuité
- Valorisation de la biodiversité devrait être un outil synergique de développement durable