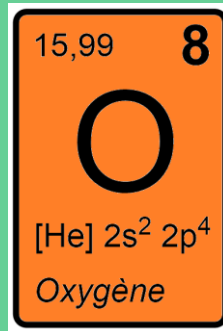


# UE 8 Pharmacie



Paracelse (1493-1541)

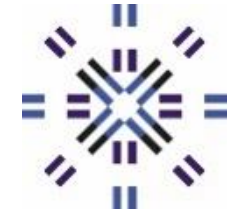
*Tout est poison, rien n'est poison,  
c'est la dose qui fait le poison !*



# Origines des Médicaments




Pr F.-H. PORÉE (francois-hugues.poree@univ-rennes.fr)



Université de Rennes  
Faculté de Pharmacie



**ISCR UMR CNRS 6226**




## PHARMACIEN, LE MOINS **CONNU** DES MÉTIERS CONNUS

- 🧪 PHARMACIEN BIOLOGISTE MÉDICAL,
- 🏭 PHARMACIEN DE L'INDUSTRIE,
- 🚚 PHARMACIEN DISTRIBUTEUR,
- 🏥 PHARMACIEN HOSPITALIER,
- 🏠 PHARMACIEN D'OFFICINE,

...



Découvrez la diversité  
des métiers de la pharmacie sur :  
[lesmetiersdelapharmacie.fr](https://lesmetiersdelapharmacie.fr)  
ou en flashant ce QR Code



# Plan du cours

---



Easy\_chemistry@4ever

- 1\_ Le médicament : présentation
- 2\_ Médicaments d'origine naturelle
- 3\_ Médicaments de synthèse

## *Bibliographie*

- \_ANSM
- \_Les entreprises du médicament (LEEM)
- \_Dictionnaire de l'Académie de Pharmacie
- \_Biodiversité et évolution du monde végétal (edp sciences)

# 1\_Le médicament : présentation

Pharmacie → Médicament → Substance(s) active(s) + excipients (matrice)

Différentes formes selon l'usage

Ville : forme orale (comprimé, gélule)

Hôpital : forme injectable (voie parentérale)



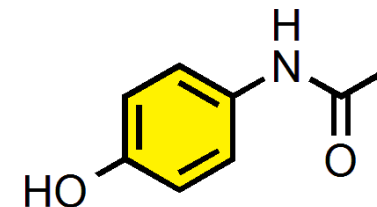
Médicament commercialisé par l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM)

Médicament princeps (= original) puis médicament générique (biomédicament/biosimilaire)

Prescription par dénomination commune internationale (DCI) ( $\neq$  nom commercial)

13000 médicaments pour 2800 SA (France) dont 1/3 génériques

Ex : paracétamol = médicament le plus vendu en officine



# 1\_Le médicament : présentation

Avant médicament → Remèdes / drogues

Préparation parfois complexe (cachet, pilule !)  
Qualité variable (selon l'apothicaire)  
Notion de dose / posologie incertaine  
Place importante des plantes (tradition)

Drogue : étymologie : **droog** (hollandais) = sec (matière première (végétale) desséchée)

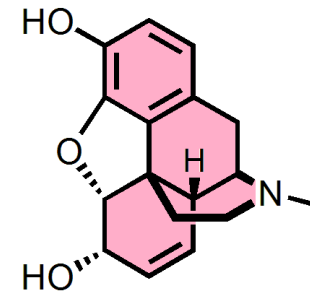
Français : drogue, drogue végétale

Anglais : dry

Début XX<sup>ème</sup> siècle, codification réglementaire de la notion de 'stupéfiant' et utilisation du terme drogue pour ces produits

Pays anglo-saxons : **Drug** = terme multi-usage

Médicament pour le pharmacien, médecin  
Produit chimiquement défini pour le chimiste  
Matière première végétale pour le phytochimiste



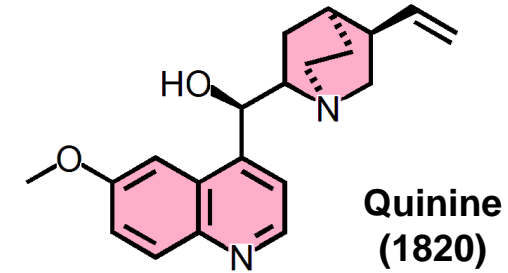
*Morphine et opium*

# 1\_Le médicament : présentation

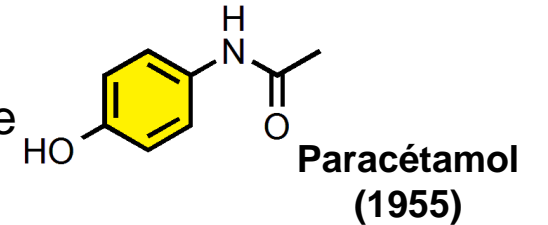
XIX<sup>ème</sup> siècle → Isolement des premières molécules (naturelles)



Définition de la notion de **dose / posologie**  
(effet thérapeutique/toxique)



XX<sup>ème</sup> siècle → Essor de la chimie organique et des médicaments de synthèse



XXI<sup>ème</sup> siècle → Ère des biomédicaments (= médicaments biologiques)



Médecine personnalisée

**Trastuzumab**  
(2011)





# 1\_Le médicament : présentation

## Classification ATC (Anatomique, Thérapeutique et Chimique)

➔ 1976, OMS (Center for Drug Statistics Methodology)

Codification **LCCLCC** (ex: paracétamol N02BE01)

**Première lettre** = groupe anatomique (14 groupes)

**Deux chiffres** = sous-groupe pharmacologique ou thérapeutique principal

**Deux lettres** = sous-groupe chimiques, pharmacologiques ou thérapeutiques

**Deux derniers chiffres** = la substance chimique

N : SYSTEME NERVEUX

- + N01 : ANESTHESIQUES
- + N02 : ANALGESIQUES
  - + N02A : OPIOIDES
  - + N02B : AUTRES ANALGESIQUES ET ANTIPYRETIQUES
    - + N02BA : ACIDE SALICYLIQUE ET DERIVES
    - + N02BB : PYRAZOLONES
    - + N02BE : ANILIDES

**PARACETAMOL**

CC(=O)Nc1ccc(O)cc1

## Segment-clé : identification de certaines classes thérapeutiques

anti-ulcéreux : suffixe PRAZOLE (oméprazole, lansoprazole, pantoprazole)

antibiotiques série céphalosporine : préfixe CEF (ceftriaxone, céfazoline, céfadroxil)

anti-hypertenseurs  $\beta$ -bloquants : suffixe OLOL (aténolol, métoprolol, propranolol)

inhibiteurs kinases : suffixe INIB (imatinib, pazopanib, ceritinib)

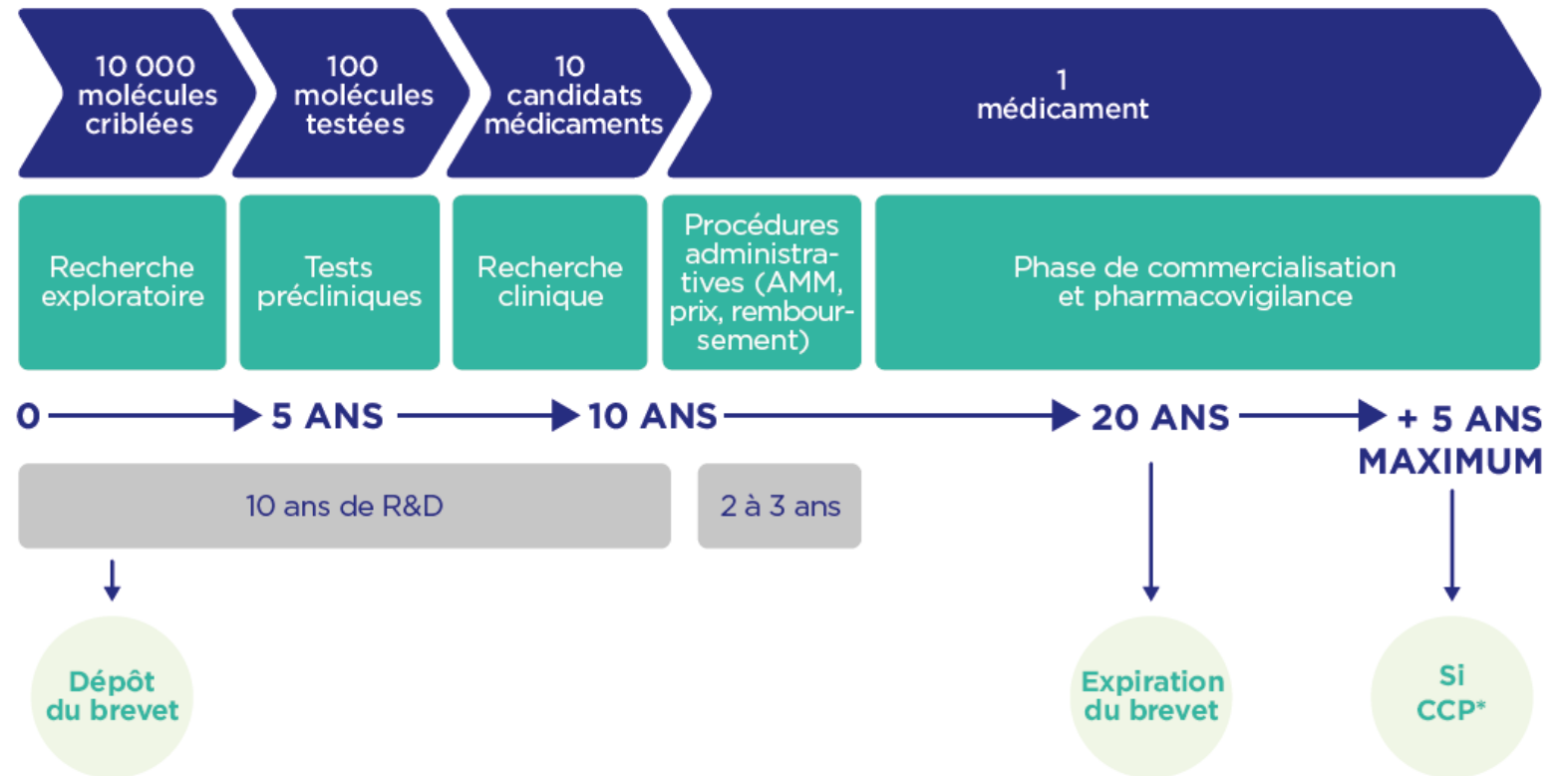
# 1\_Le médicament : présentation

## Cycle de vie du médicament

\_10 ans : mise au point

\_10000 molécules criblées /  
1 médicament

\_Coût élevé : ~ 1 M €



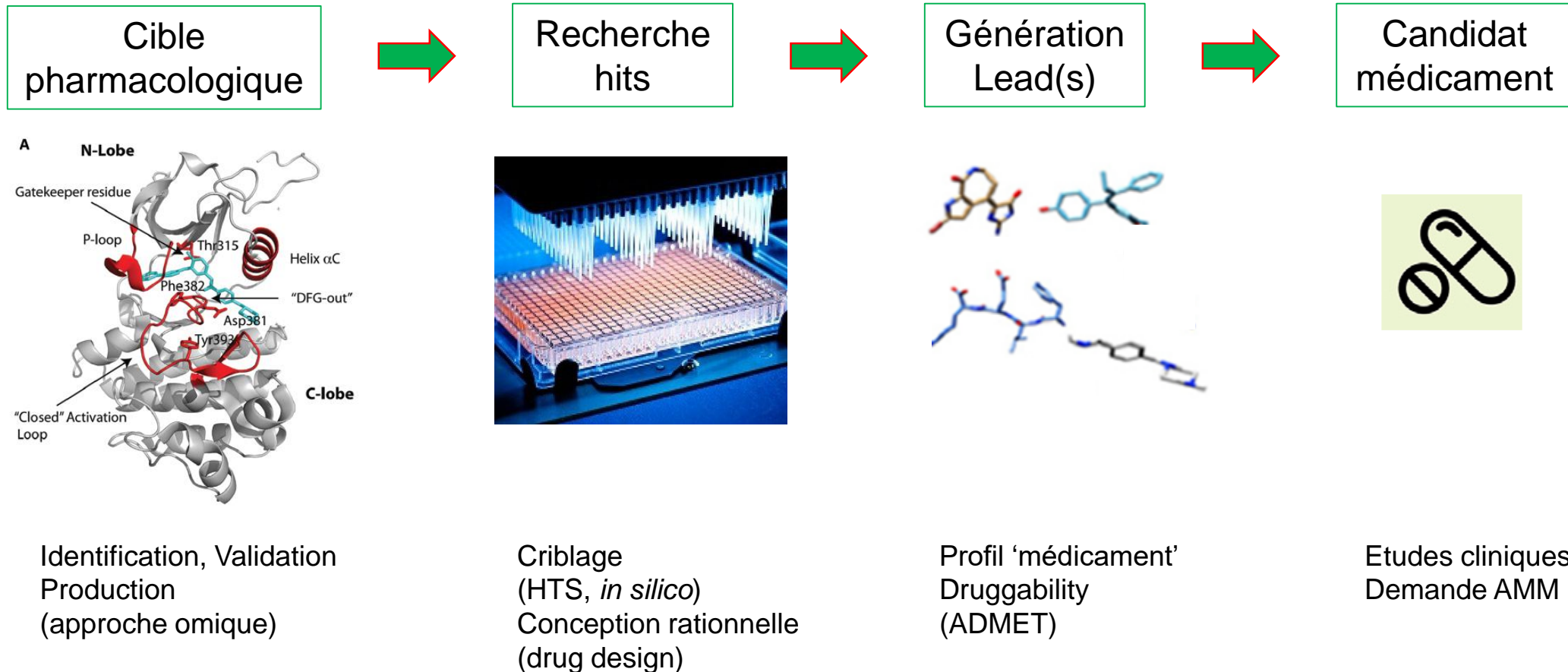
@Leem, bilan économique 2021

\*CERTIFICAT COMPLÉMENTAIRE DE PROTECTION  
+ 6 mois si on a des données chez l'enfant  
dans le cadre d'un plan d'investigation pédiatrique



# 1\_Le médicament : présentation

Phase R&D (approche contemporaine ou approche ciblée)



## Nature des cibles

- \_ Récepteurs (> 50%)
  - \_ RCPG
  - \_ Canaux ioniques
  - \_ R nucléaires
  - \_ R enzymes
- \_ Enzymes ( $\pm 30\%$ )
- \_ Protéines cibles
- \_ ADN

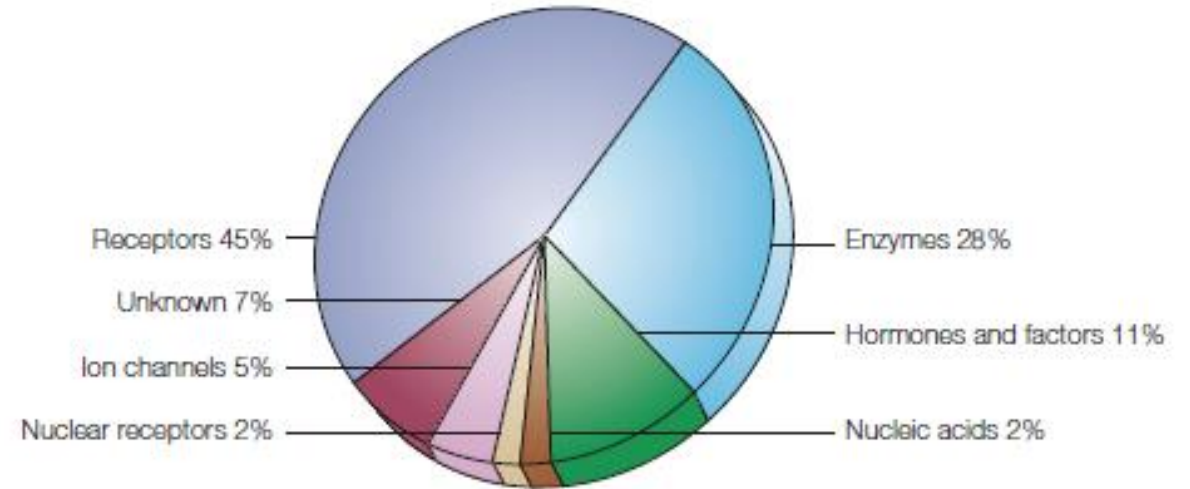


Figure 1 | **Therapeutic target classes.** All current therapeutic targets can be subdivided into seven main classes, wherein enzymes and receptors represent the largest part. Adapted with permission from REF. 1 © American Association for the Advancement of Science (2000).

Importance de la génomique  Identification et production des protéines

## Criblage

### Criblage haut débit (HTS)

Test miniaturisé (microplaques de 384 puits)

Test *in vitro*

Concentration de travail : 1-50  $\mu\text{M}$

#### *Limitations*

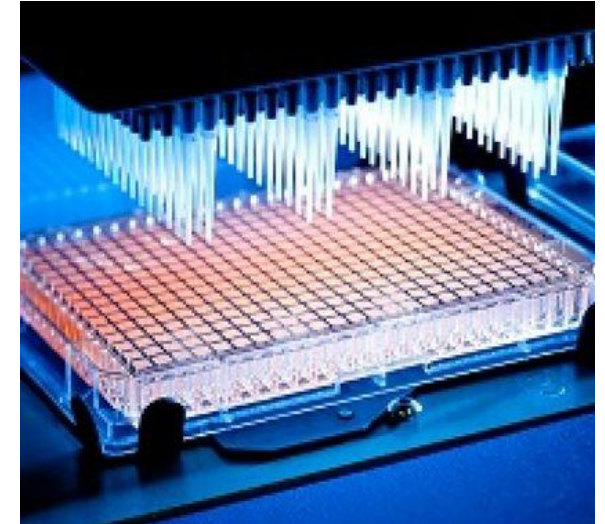
Accès chimiothèques diversifiées

Exploration limitée de l'espace chimique ( $10^6$  molécules évaluées sur  $10^{60}$ )

Nombreux faux positifs (agrégation, interférence) et faux négatifs

Temps de criblage ( $10^6$  composés en 3 mois)

Maintenance chimiothèque onéreuse (stockage, conservation/stabilité)



Criblage

Criblage virtuel (*in silico*)

Criblage rapide

Notation par score

Utilisation croissante (apport IA)

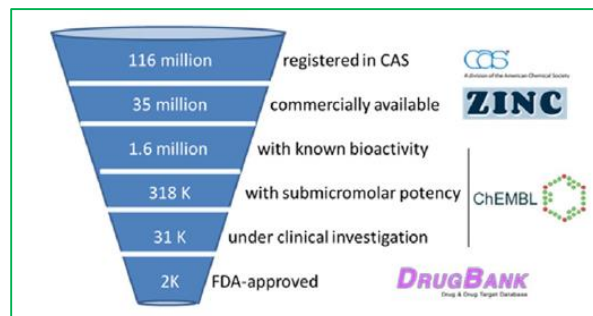
*Limitations*

Accès aux produits

Confirmer les hits virtuels

Modèle de recherche de Lead à optimiser

Prédiction propriétés ADME(T) à optimiser



Bases de données

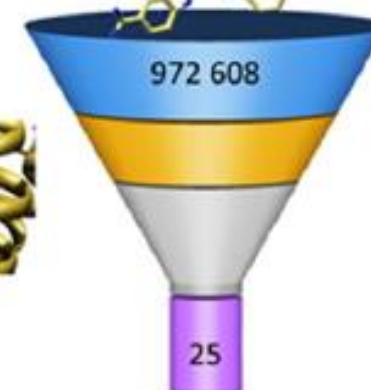
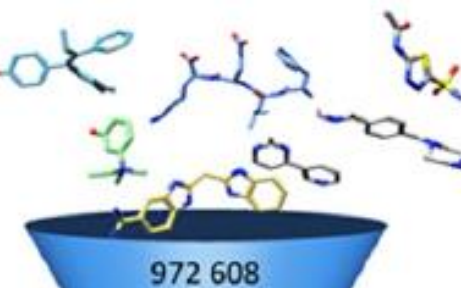
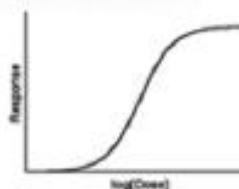
Receptor  
3D structure



Purchase



Biological  
Evaluation

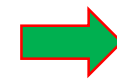


6 actives  
(hit rate = 24%)

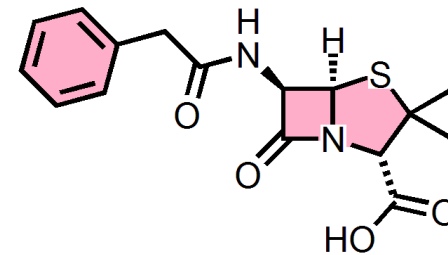
$K_i$ : 9 nM – 3.2  $\mu$ M

## Stratégies de découverte d'un médicament

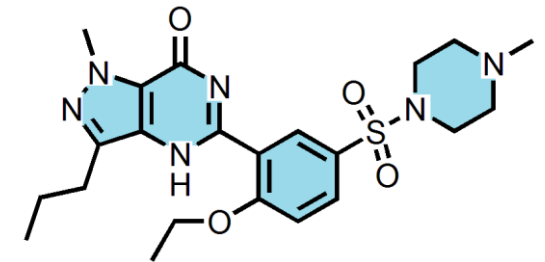
- 1\_Hasard (= sérendipité)
- 2\_Origine naturelle ou inspiration d'un médicament (me too !)
- 3\_Criblage haut débit
- 4\_Conception rationnelle



Essentiel des médicaments !



Benzylpénicilline

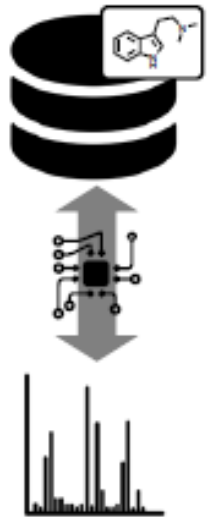


Sildénafil

*Approche phénotypique vs approche ciblée*

## Ressources naturelles

\_Source historique des remèdes puis médicaments



Chasseurs-cueilleurs puis chamanes (rôle magico-religieux)

Papyrus Ebers (Egypte antique, XVI<sup>ème</sup> siècle avant J.C.)

Dioscoride (50-60) (*De Materia Medica*) → ~ 500 plantes médicinales

Galien (129-201) : concept allopathie (*Contraria contrariis curantur*)

Paracelse (1493-1541) : théorie des signatures (saule, colchique)

Début XIX<sup>ème</sup> siècle : isolement premières SA naturelles (morphine, quinine = alcaloïdes)

Approche contemporaine : tradi-patricien + approche *-omique*

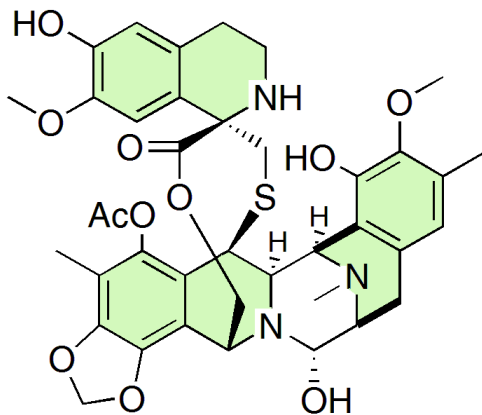


\_Place importante en Afrique, Asie et Amérique du Sud (Brésil)

\_~ 50% médicaments dans officine (naturels ou inspirés)



## Ressources naturelles



### Axes thérapeutiques

Origine végétale : exemple morphine, quinine

Origine animale : exemples insuline (avant 1980), **trabectédine**

Origine fongique : exemple pénicilline (**benzylpénicilline / G**)

Origine bactérienne : exemple anthracycline

Origine minérale : exemple carbonate de lithium ( $\text{Li}_2\text{CO}_3$ )



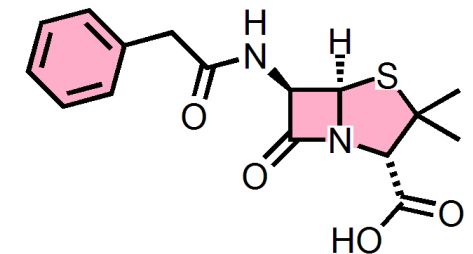
Anti-infectieux (antibiotiques, antifongiques)

Anti-cancéreux (chimiothérapie conventionnelle)

Antalgiques (salicylés et opiacés)

Anti-inflammatoires (glucocorticoïdes)

Hormonologie, contraception



## Limitations

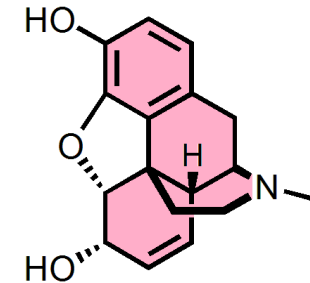
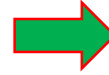
- \_Découvertes longues et aléatoires (=> rentabilité ?)
- \_Production à une échelle industrielle
- \_Accès aux ressources => protocole de Nagoya
- \_Toxicité / sélectivité (= multi-cible)
- \_Identification de(s) cible(s) (approche phénotypique)

## Avantages

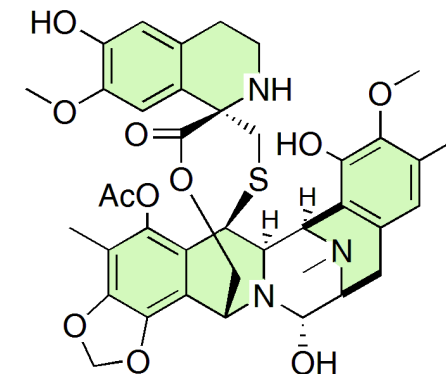
- \_Produit actif (communication, défense, guerre & chasse)
- \_Structure originale (= diversité chimique)
- \_Accès par synthèse difficile (= apport de la génétique)
- \_**Pharmacophore** à affiner (squelette 'actif')

Méthodes d'obtention

Extraction



Ex : morphine extraite de l'opium ou de la paille de pavot  
*Papaver somniferum*



Ex : trabectedine produite par aquaculture (1 tonne => 1g d'extrait)  
*Ecteinascidia turbinata*



## Méthodes d'obtention

### Bioproduction

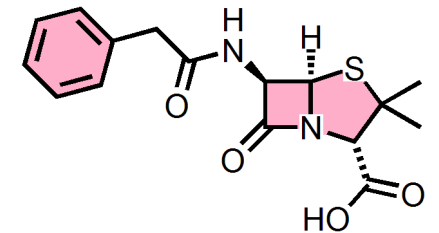
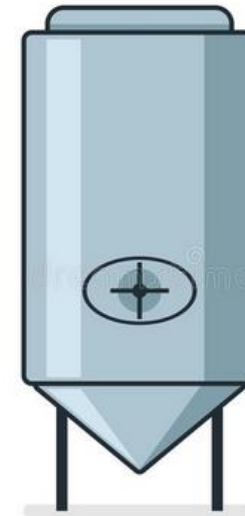


Fermentation  
de micro-organismes  
(champignons, bactéries)

Ex : production des antibiotiques (pénicillines)



Souche identifiée  
(*Penicillium  
chrysogenum*)



Extraction, purification et  
conditionnement

## Méthodes d'obtention

### Bioproduction

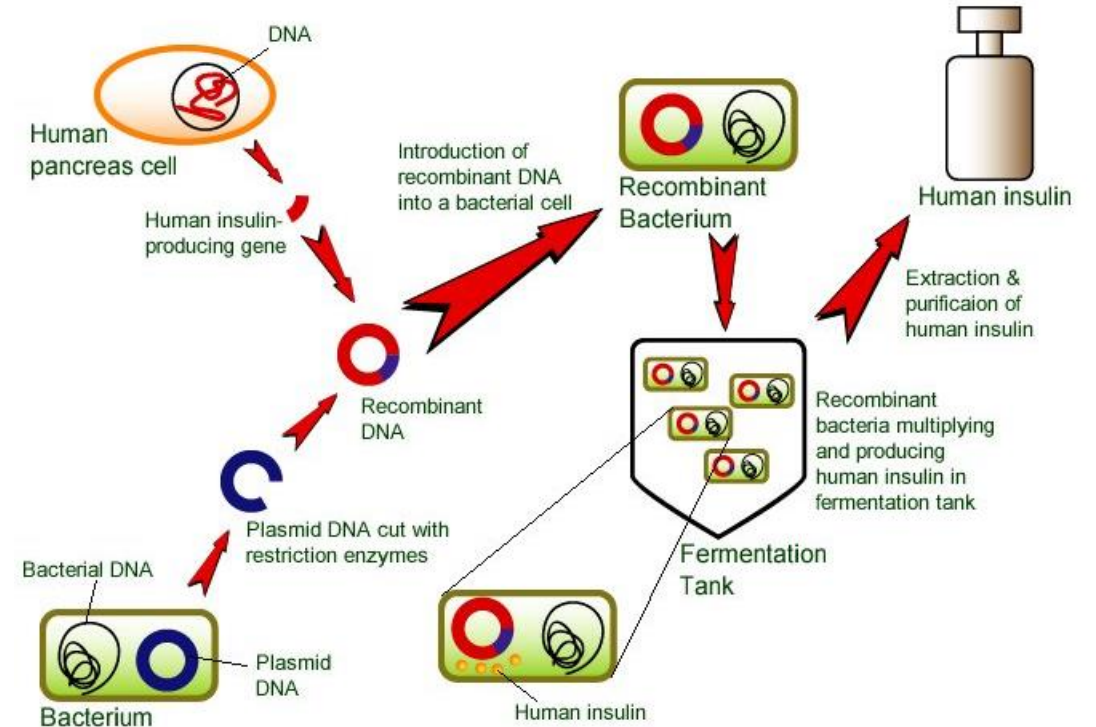


### Technique de l'ADN recombinant

### Intérêts

- \_ Qualité maîtrisée
- \_ Sécurité garantie (séquence humaine)
- \_ Accès thérapies innovantes, ciblées

## Ex : production de l'insuline humaine (h-insuline)





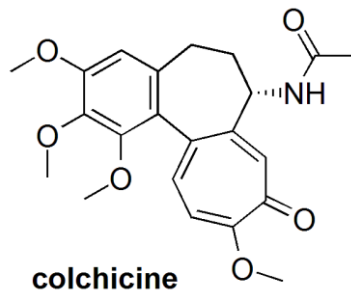
## Produits naturels et toxicité

### Colchicine

Traitement de la goutte  
Action sur la tubuline



*Colchicum autumnale*

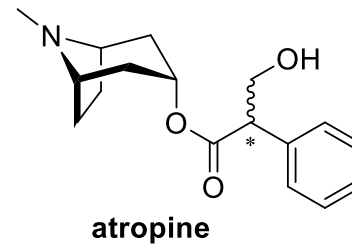


### Atropine

Mydriatique pour examen  
du fond d'œil  
Parasympatholytique puissant



*Atropa belladonna*

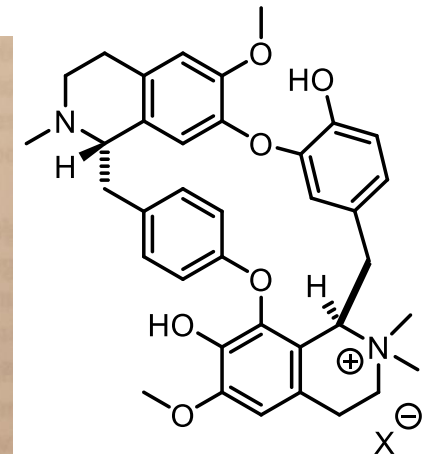


### Curares

Anesthésique par action sur  
la plaque motrice  
Poison de chasse thermolabile



*Chondodendron  
tomentosum*



# 3\_Médicaments de synthèse

Développement lié à l'essor de la chimie organique → Fin XIX<sup>ème</sup> siècle

Médicaments de synthèse → Chimie médicinale (ou thérapeutique)  
*Drug design*



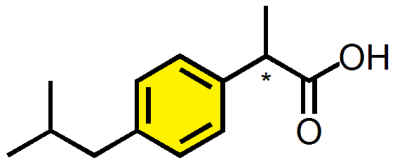
## Limitations

- \_ diversité limitée ! (espace chimique)
- \_ effet non garanti, à valider
- \_ sélectivité à valider
- \_ toxicité à évaluer

## Avantages

- \_ diversité infinie (a priori)
- \_ accès garanti
- \_ outils prédictifs (bio-informatique)
- \_ design et création d'une molécule en fonction d'une cible

## Axes thérapeutiques



Anti-infectieux (antibiotiques, antifongiques, antiviraux, antiparasitaires)

Anti-cancéreux (inhibiteurs kinases, antimétabolites) (ex : imatinib)

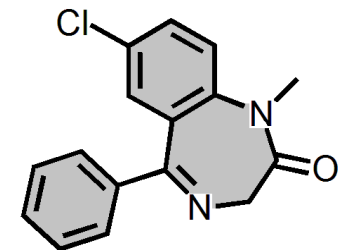
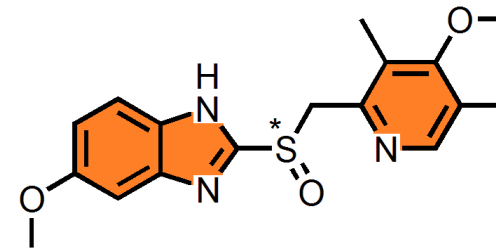
Antalgiques et anesthésiques (ex : lidocaïne)

Anti-inflammatoires (AINS, ex : ibuprofène)

SNC (anxiolytiques, hypnotiques, anti-dépresseurs, neuroleptiques)  
(ex : diazépam)

Cardiologie

Système digestif (ex : oméprazole)



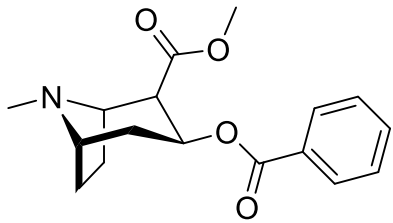
# 3\_Médicaments de synthèse

## Exemple 1 : de la cocaïne à la lidocaïne

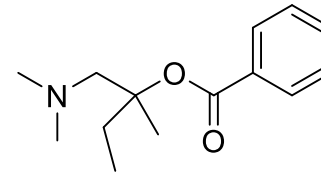
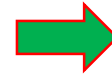
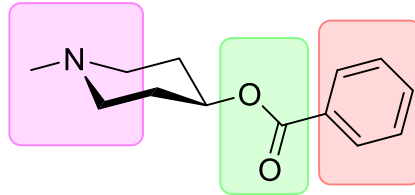
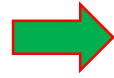
Le produit naturel comme source d'inspiration !



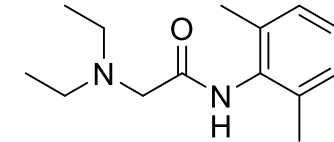
*Erythroxylum coca*



cocaïne



amyloraine



lidocaïne

Action locale anesthésique

\_révolution prise en charge soins dentaires !

\_MAIS effets indésirables ('Dr Jekyll & Mr Hyde' !)

Identification éléments structuraux essentiels à l'activité = **Pharmacophore** (Dr Fourneau)



Conception Analogue de synthèse

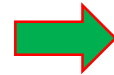


Amélioration Profil pharmacologique

# 3\_Médicaments de synthèse

## Exemple 2 : Du venin de serpent au captopril (1/2)

**Criblage** extrait de venin de *Bothrops jararaca*



Action inhibitrice sur l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) (exopeptidase)  
= effet hypotenseur (travaux Ferreira & Labo Squibb)



Isolement BPP<sub>5a</sub> (pentapeptide) : p-Glu-Lys-Trp-Ala-Pro-OH

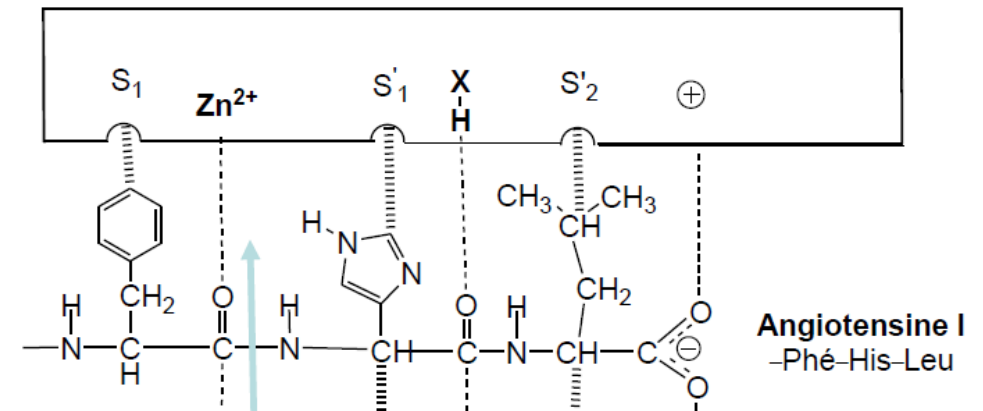
téprotide (nonapeptide) : p-Glu-Trp-Pro-Arg-Pro-Ala-Ile-Pro-Pro-OH

MAIS, peptides inactifs par voie orale (*per os*)



ACE = enzyme à Zn, reconnaît tripeptide terminal Phe-His-Leu

Design rationnel d'analogues structuraux mimant ce tripeptide



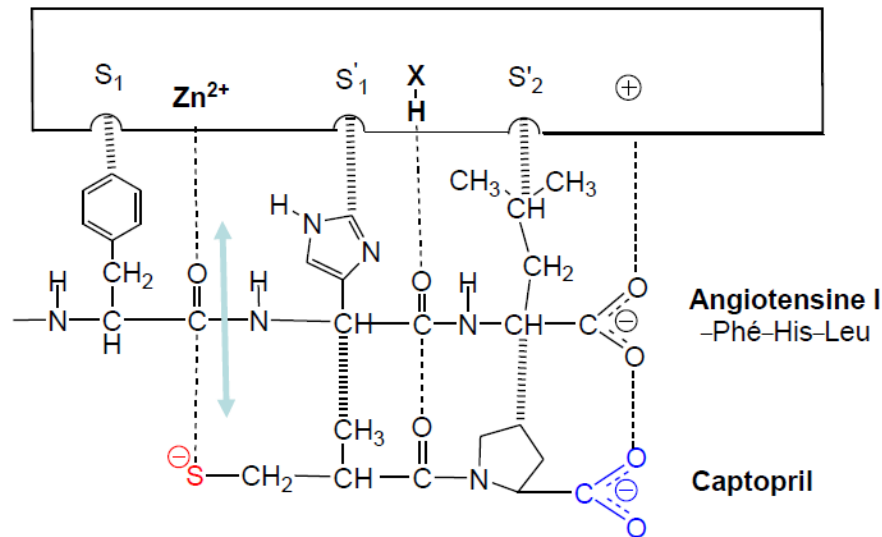
## Exemple 2 : Du venin de serpent au captopril (2/2)

Cahier des charges inhibiteur ACE

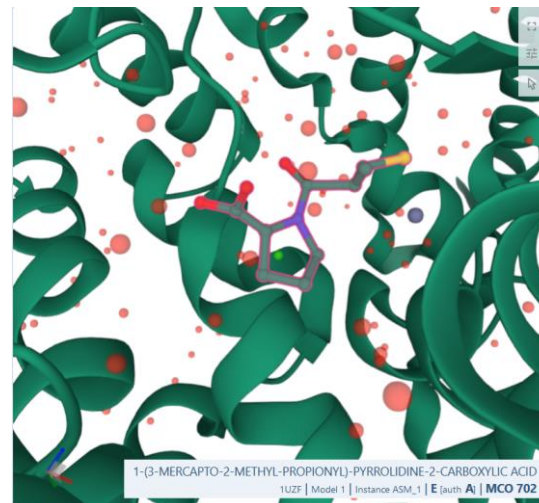
Interaction avec Zn => charge (-)

Interaction avec domaine C-terminal => carboxylate = charge (-)

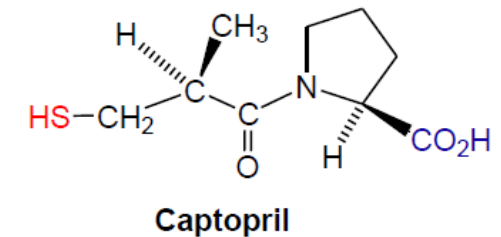
Interactions hydrophobes S'1 et S'2 => chaines aliphatiques



Superposition séquence angiotensine I et captopril dans site actif ACE



Cliché RX captopril dans ACE humaine (pdb 1UZF)

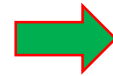




# 3\_Médicaments de synthèse

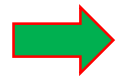
## Exemple 3 : inhibiteur de protéine kinase (-inib) (1/2)

**Conception rationnelle**  
Connaissance de la cible



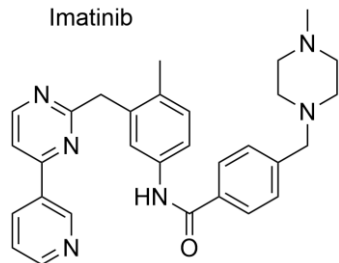
Bcr-Abl = protéine anormale pathogène  
Protéine de fusion (translocation 9-22)  
(90-95% leucémies myéloïdes aigües)

'Boucle' sur lobe C (en noir) = site catalytique

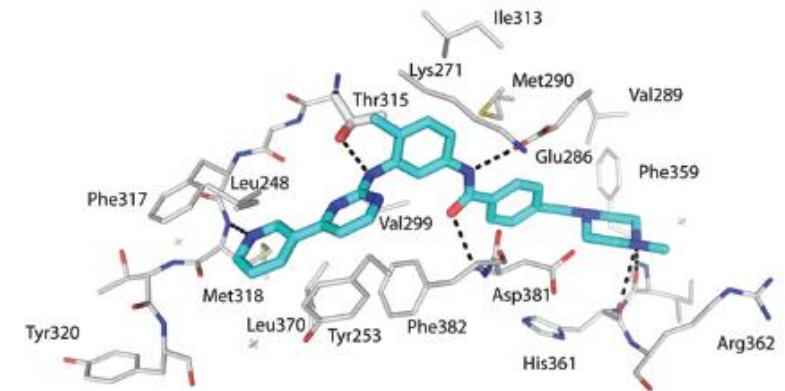
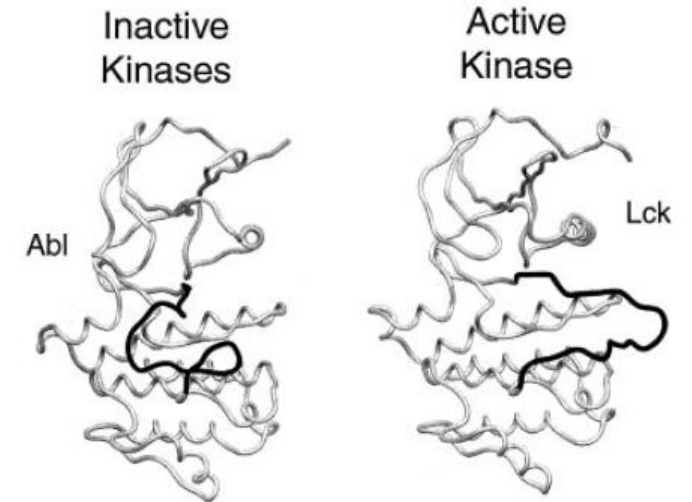


Passage conformation inactive  $\leftrightarrow$  active  
Motif central DFG (Asp381\_Phe382\_Gly383)

Conception Imatinib = inhibiteur sur la forme inactive de Bcr-Abl



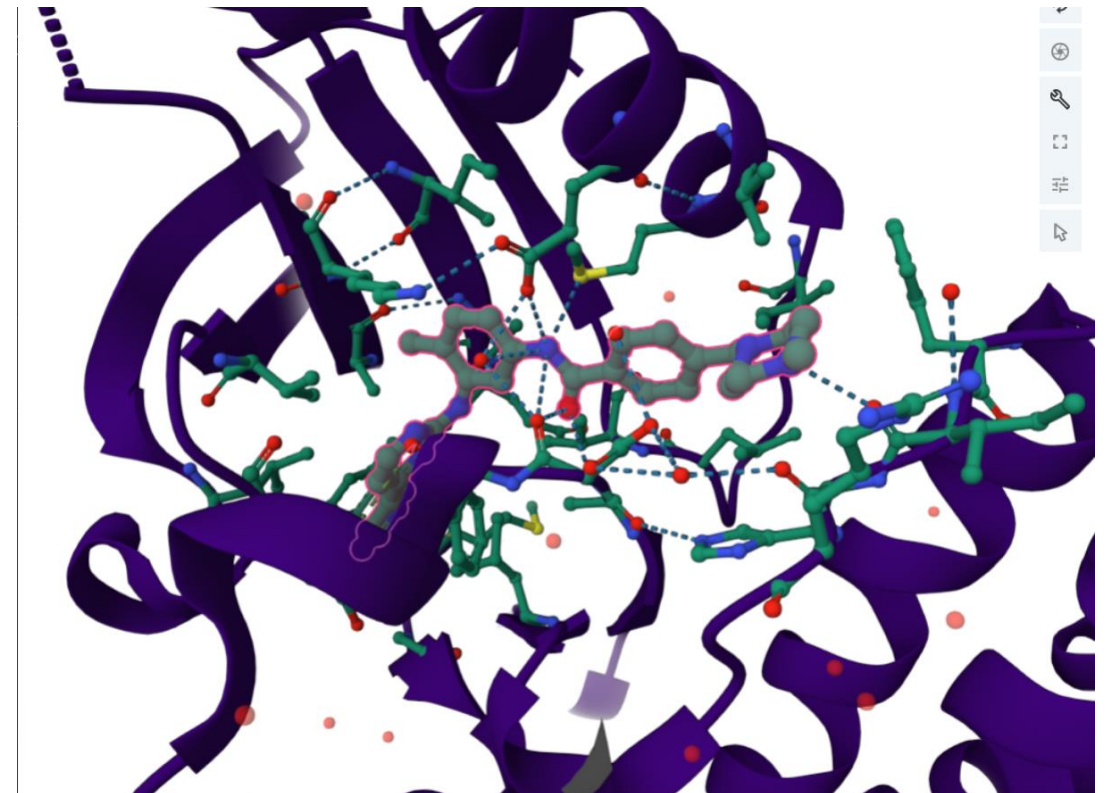
Imatinib 'coincé' au niveau du domaine DFG via 6 liaisons hydrogène



# 3\_Médicaments de synthèse

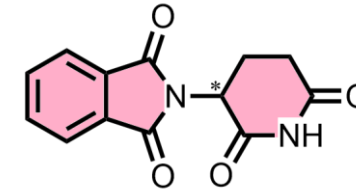
## Exemple 3 : inhibiteur de protéine kinase (-inib) (2/2)

Cliché RX de l'imatinib dans Bcr-Abl (@pdb 2HYY)



## Exemple 4 : repositionnement thérapeutique

### Thalidomide



Utilisation historique : Ttt nausées chez femmes enceintes  
(Et action sédatrice) (fin années 50-début années 60)

Mais effets tératogènes induits chez enfants (phocomélie) (énantiomère (S))

➔ Arrêt de commercialisation (et nombreux procès !)

Regain d'intérêt : Mise en évidence propriétés immunomodulatrices (années 2000)

Indiqué dans certains cancers et ttt de la lèpre

## Exemple 5 : Vectorisation

Stratégie ADC (Antibody Drug Conjugate)

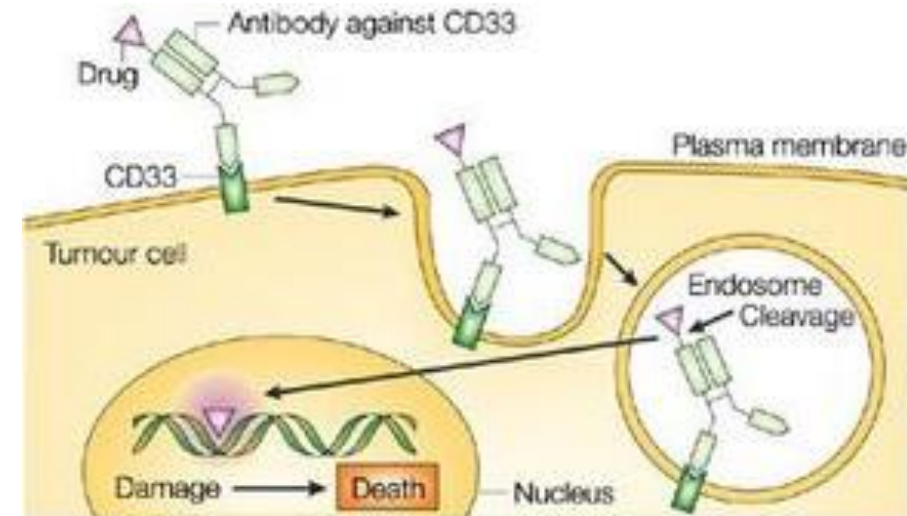
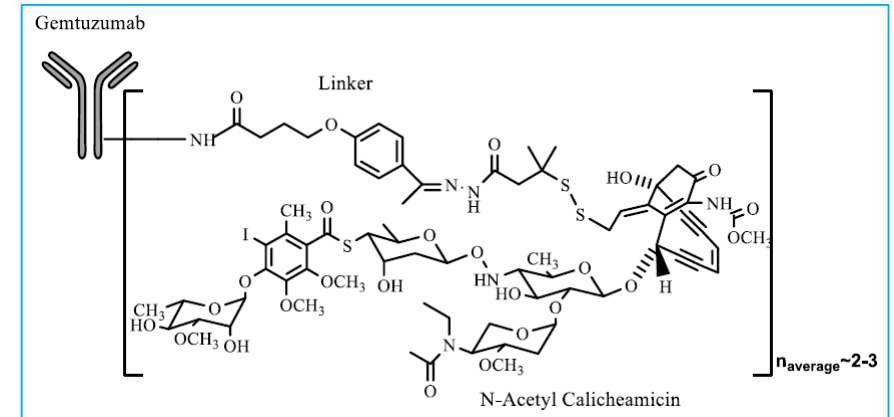
**Mylotarg\*** (Traitement LMA CD33+)

Combinaison Ac-SA : gemtuzumab-ozogamicin

➡ Gemtuzumab, Ac dirigé contre CD33

➡ Ozogamicin : agent cytotoxique, dérivé de la calicheamicine

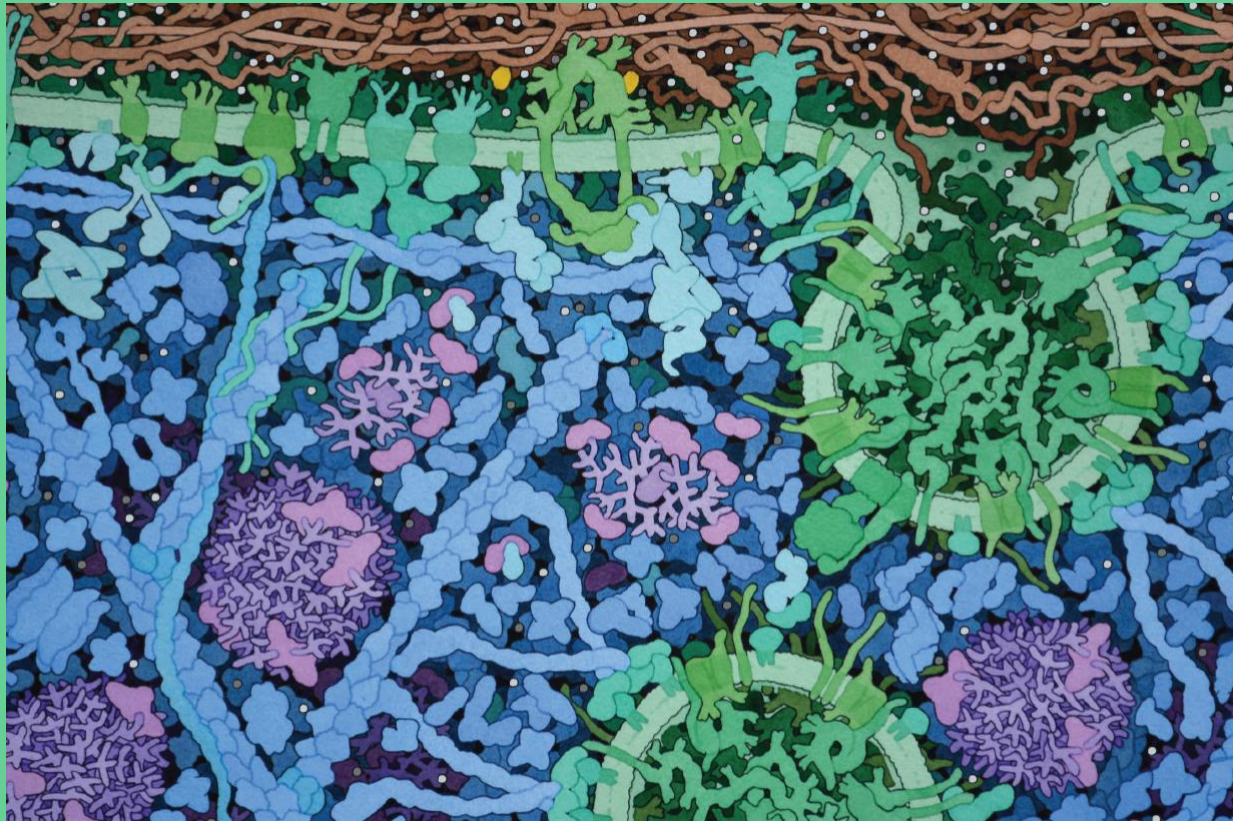
Objectif = ciblage cellules tumorales (sélectivité)



Après fixation sur Ag, le complexe est **internalisé** et la calicheamicine est libérée *in situ* (cible ADN)



# Fin du cours 1



Insuline (jaune) et  
formation du glycogène  
(violet)

[Goodsell@pdb101.rcsb.org](mailto:Goodsell@pdb101.rcsb.org)

