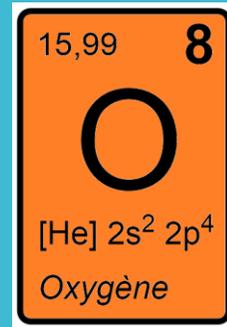


UE 8 Pharmacie



Paracelse (1493-1541)



Origines des Médicaments

Pr F.-H. PORÉE (francois-hugues.poree@univ-rennes1.fr)



Faculté de
Pharmacie





Faculté de
Pharmacie



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)



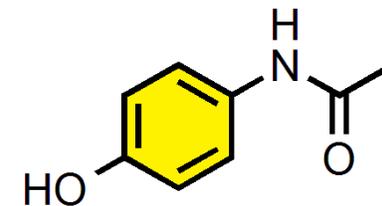
Médicament commercialisé par l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM)

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

Prescription par dénomination commune internationale (DCI) (≠ 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)

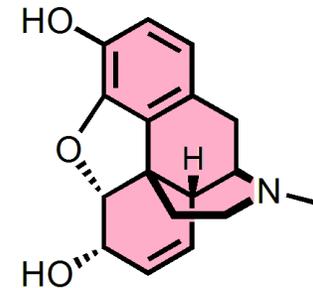
Français : drogue, drogue végétale

Anglais : dry

Début XX^{ème} 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



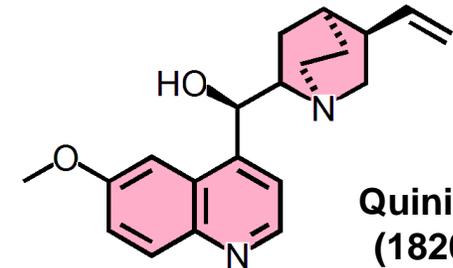
Morphine et opium

1_Le médicament : présentation

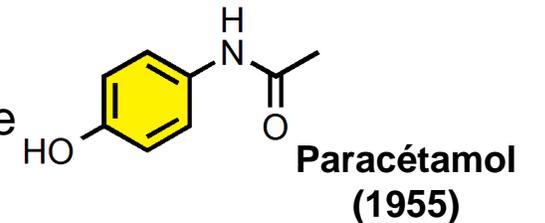
XIX^{ème} siècle → Isolement des premières molécules (naturelles)



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



XX^{ème} siècle → Essor de la chimie organique et des médicaments de synthèse

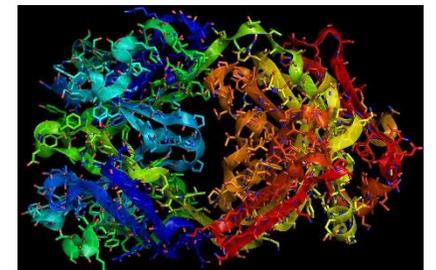


XXI^{ème} siècle → Ère des biomédicaments (= médicaments biologiques)



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

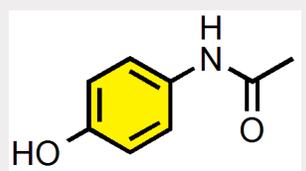
Deux lettres = sous-groupe chimiques, pharmacologiques ou thérapeutiques

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 β -bloquants : suffixe OLOL (aténolol, métoprolol, propranolol)

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

1_Le médicament : présentation

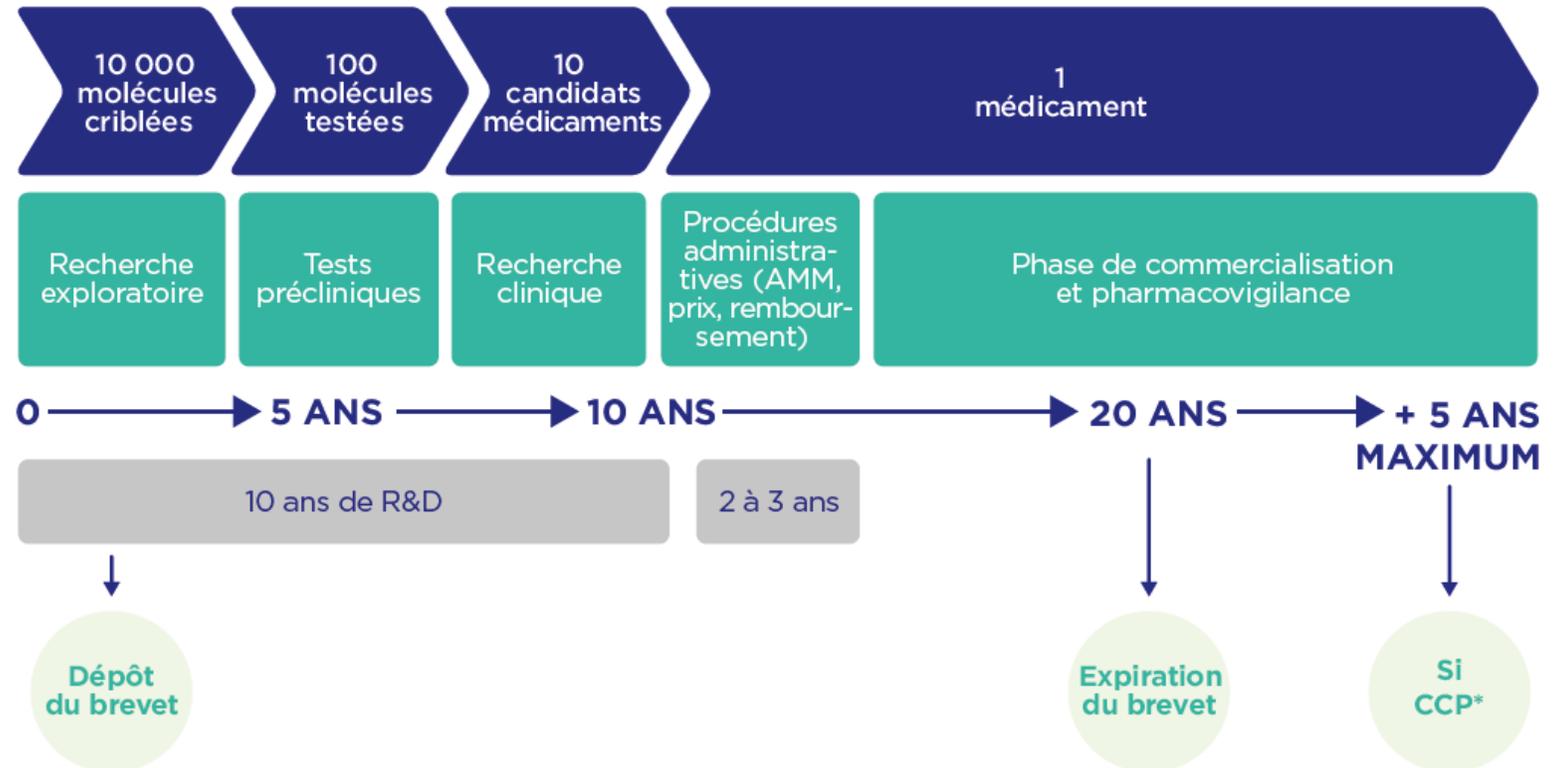
Cycle de vie du médicament

_10 ans : mise au point

_10000 molécules criblées /
1 médicament

_Coût élevé : ~ 1 M €

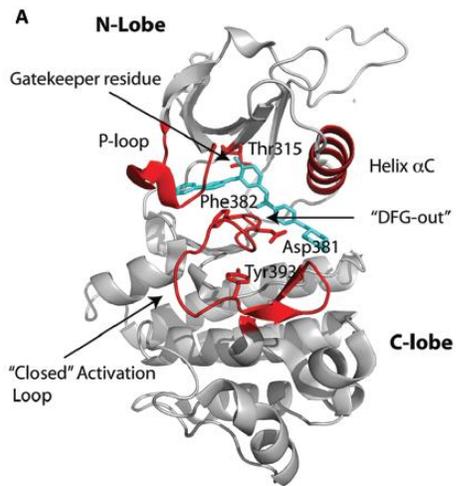
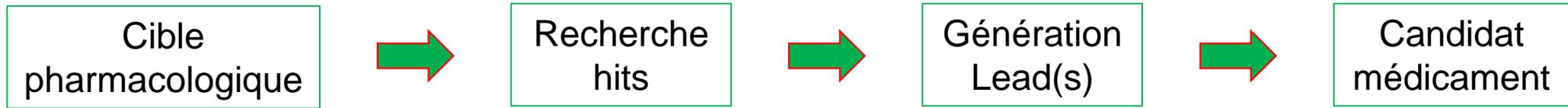
@Leem, bilan économique 2021



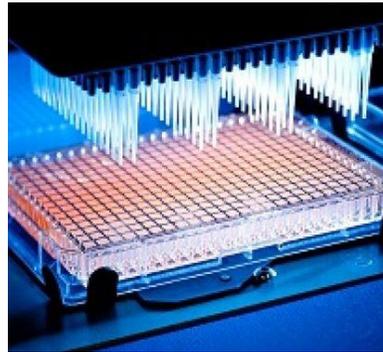
*CERTIFICAT COMPLÉMENTAIRE DE PROTECTION
+ 6 mois si on a des données chez l'enfant
dans le cadre d'un plan d'investigation pédiatrique

1_Le médicament : présentation

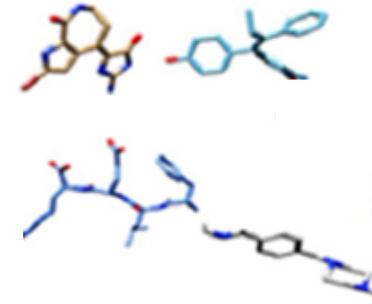
Phase R&D (approche contemporaine)



Identification, Validation
Production
(approche omique)



Criblage
(HTS, *in silico*)
Conception rationnelle
(drug design)



Profil 'médicament'
Druggability
(ADMET)



Etudes cliniques
Demande AMM

1_Le médicament : présentation

Nature des cibles

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

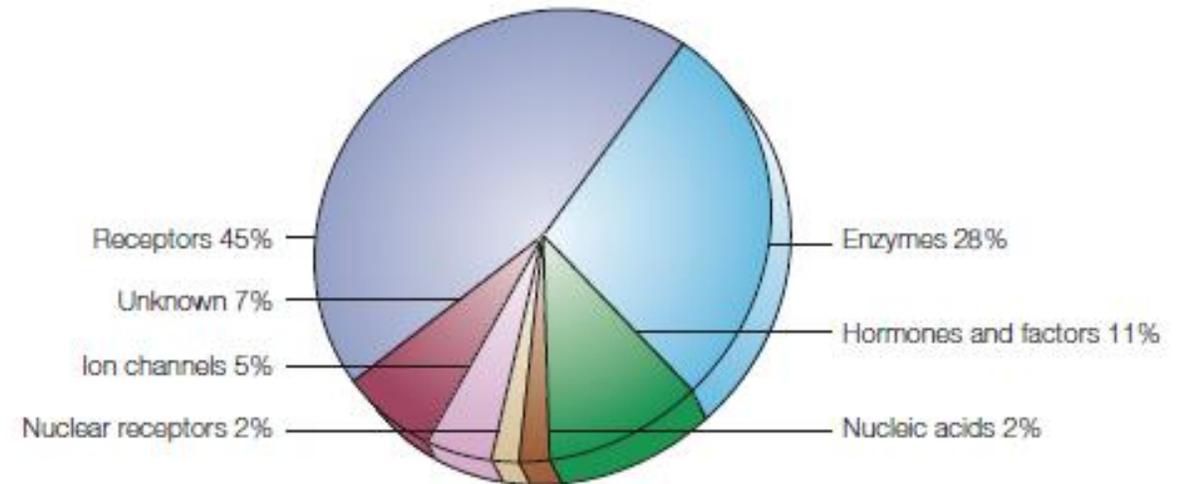


Figure 1 | **Therapeutic target classes.** All current therapeutic targets can be subdivided into seven main classes, wherein enzymes and receptors represent the largest part. Adapted with permission from REF. 1 © American Association for the Advancement of Science (2000).

Importance de la génomique → Identification et production des protéines

1_Le médicament : présentation

Criblage

Criblage haut débit (HTS)

Test miniaturisé (microplaques de 384 puits)

Test *in vitro*

Concentration de travail : 1-50 μM

Limitations

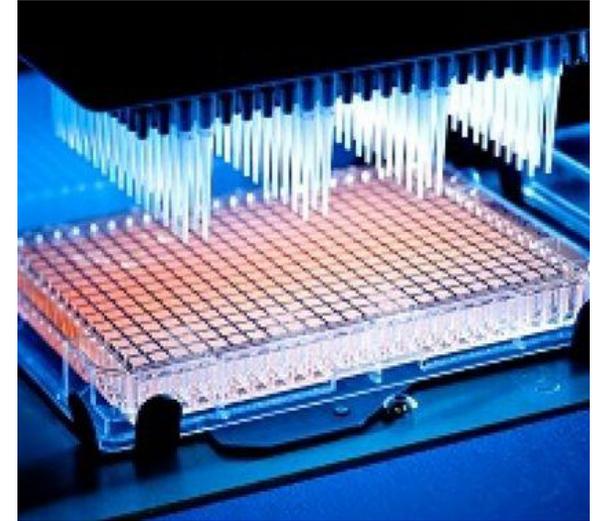
Accès chimiothèques diversifiées

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)



1_Le médicament : présentation

Criblage

Criblage virtuel (*in silico*)

Criblage rapide

Notation par score

Utilisation croissante (apport IA)

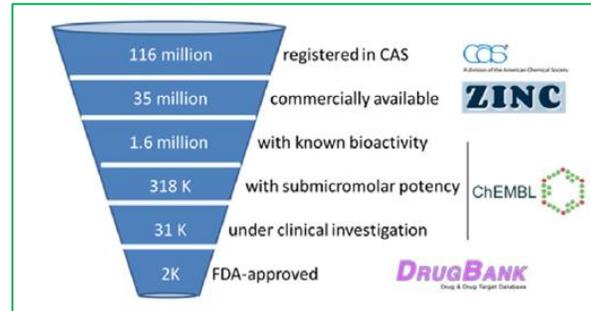
Limitations

Accès aux produits

Confirmer les hits virtuels

Modèle de recherche de Lead à optimiser

Prédiction propriétés ADME(T) à optimiser



Bases de données

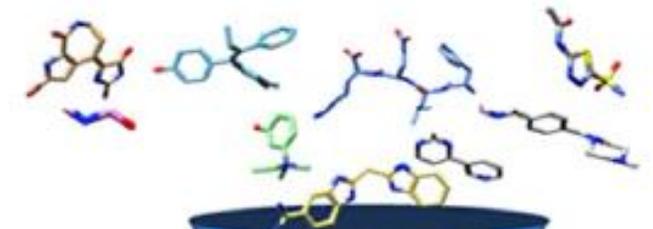
Receptor
3D structure



Purchase



Biological
Evaluation



972 608

25

6 actives
(hit rate = 24%)

K_i : 9 nM – 3.2 μ M

1_Le médicament : présentation

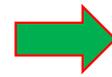
Stratégies de découverte d'un médicament

1_Hazard (= sérendipité)

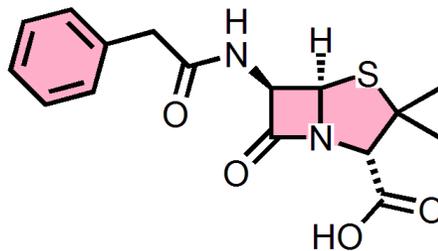
2_Origine naturelle ou inspiration d'un médicament (me too !)

3_Criblage haut débit

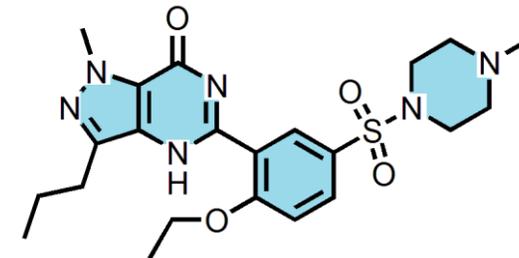
4_Conception rationnelle



Essentiel des médicaments !



Benzylpénicilline

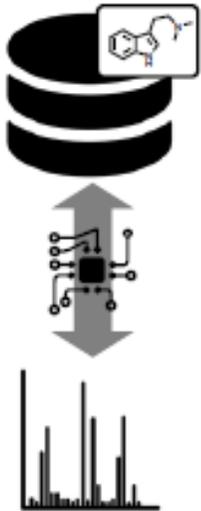


Sildénafil

2_Médicaments d'origine naturelle

Ressources naturelles

_Source historique des remèdes puis médicaments



Chasseurs-cueilleurs puis chamanes (rôle magico-religieux)

Papyrus Ebers (Egypte antique, XVI^{ème} 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^{ème} siècle : isolement premières SA naturelles (morphine, quinine = alcaloïdes)

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

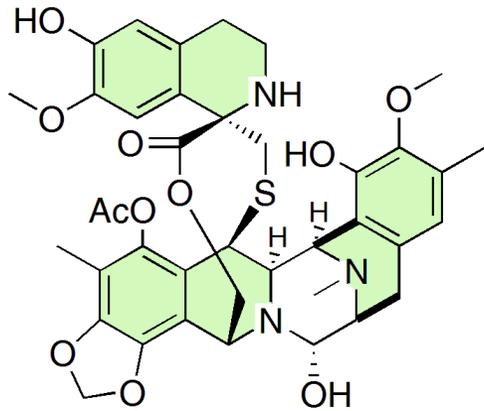


_Place importante en Afrique, Asie et Amérique du Sud (Brésil)

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

2_Médicaments d'origine naturelle

Ressources naturelles



Axes
thérapeutiques

Origine végétale : exemple morphine, quinine

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

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

Origine bactérienne : exemple anthracycline

Origine minérale : exemple carbonate de lithium (Li_2CO_3)

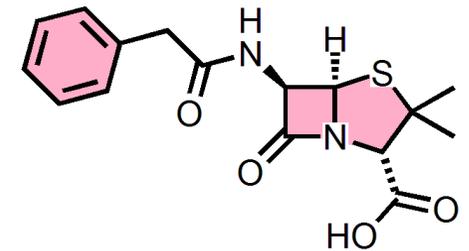
Anti-infectieux (antibiotiques, antifongiques)

Anti-cancéreux (chimiothérapie conventionnelle)

Antalgiques (salicylés et opiacés)

Anti-inflammatoires (glucocorticoïdes)

Hormonologie, contraception



2_Médicaments d'origine naturelle

Limitations

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

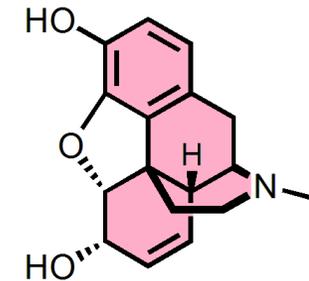
Avantages

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

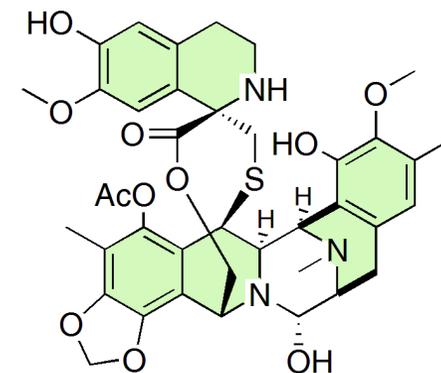
2_Médicaments d'origine naturelle

Méthodes d'obtention

Extraction



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



Ex : trabectédine produite par aquaculture (1 Tonne => 1g d'extrait)
Ecteinascidia turbinata

2_Médicaments d'origine naturelle

Méthodes d'obtention

Bioproduction

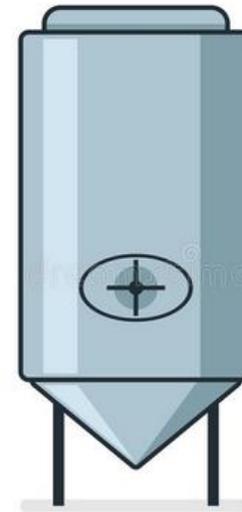
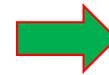


Fermentation
de micro-organismes
(champignons, bactéries)

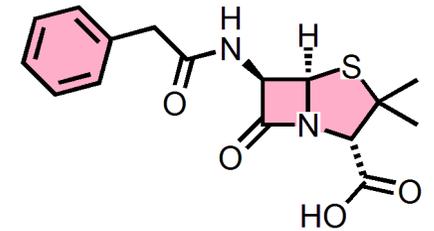
Ex : production des antibiotiques (pénicillines)



Souche identifiée
(*Penicillium
chrysogenum*)



Mise en culture dans
fermenteur (conditions
anaérobies maîtrisées,
pH, T°C, nutriments)



Extraction, purification et
conditionnement

2_Médicaments d'origine naturelle

Méthodes d'obtention

Bioproduction

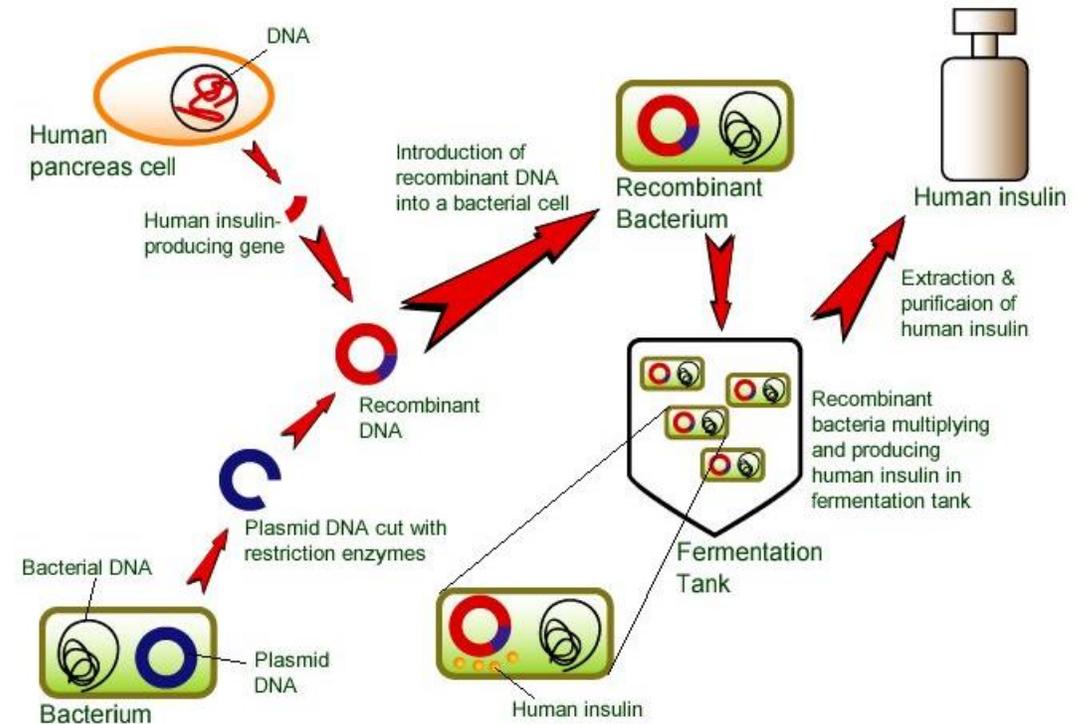


Technique de l'ADN recombinant

Intérêts :

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

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



2_Médicaments d'origine naturelle

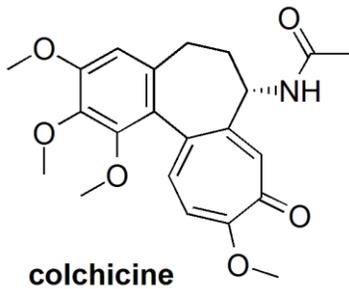
Produits naturels et toxicité

Colchicine

Traitement de la goutte
Action sur la tubuline



Colchicum autumnale

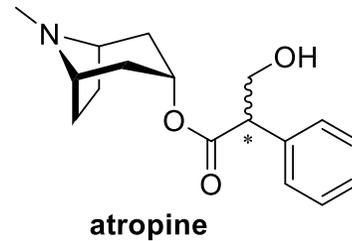


Atropine

Mydriatique pour examen
du fond d'œil
Parasympatholytique puissant



Atropa belladonna

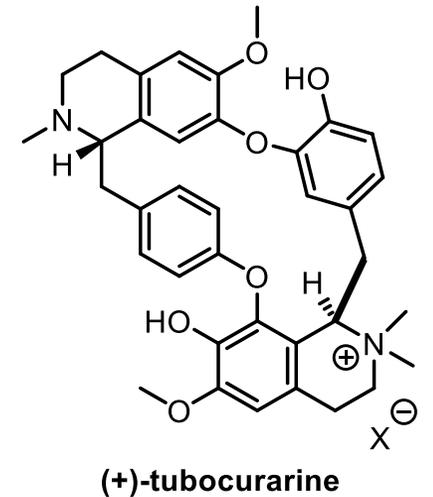


Curares

Anesthésique par action sur
la plaque motrice
Poison de chasse thermolabile



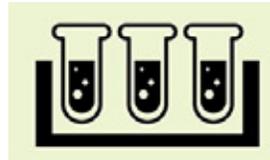
*Chondrodendron
tomentosum*



3_Médicaments de synthèse

Développement lié à l'essor de la chimie organique → Fin XIX^{ème} siècle

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



Limitations

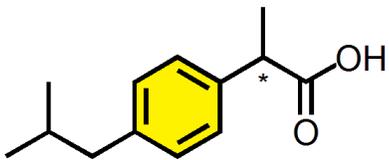
- _ diversité limitée ! (espace chimique)
- _ effet non garanti, à valider
- _ sélectivité à valider
- _ toxicité à évaluer

Avantages

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

3_Médicaments de synthèse

Axes thérapeutiques



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

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

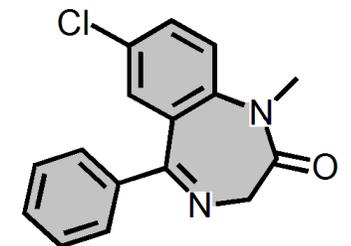
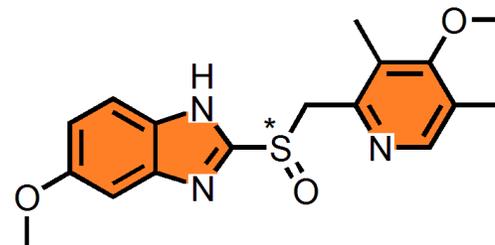
Antalgiques et anesthésiques (ex : lidocaïne)

Anti-inflammatoires (AINS, ex : ibuprofène)

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

Cardiologie

Système digestif (ex : oméprazole)



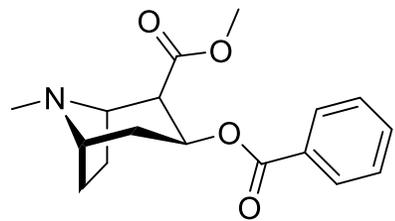
3_Médicaments de synthèse



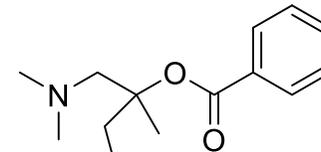
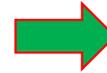
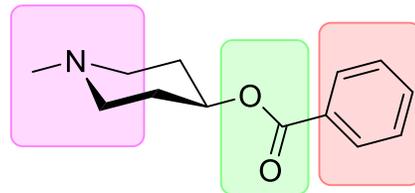
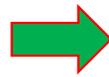
Erythroxylum coca

Exemple 1 : de la cocaïne à la lidocaïne

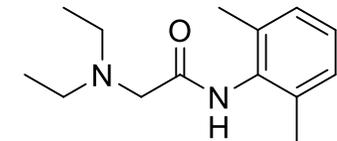
Le produit naturel comme source d'inspiration !



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) (exo-peptidase)
= effet hypotenseur (travaux Ferreira & Labo Squibb)



Isolement BPP_{5a} (pentapeptide) : p-Glu-Lys-Trp-Ala-Pro-OH

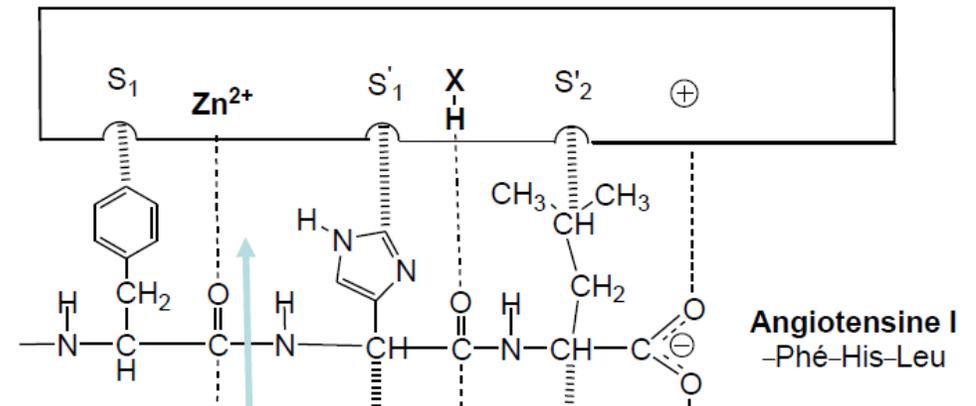
téprotide (nonapeptide) : p-Glu-Trp-Pro-Arg-Pro-Ala-Ile-Pro-Pro-OH

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



3_Médicaments de synthèse

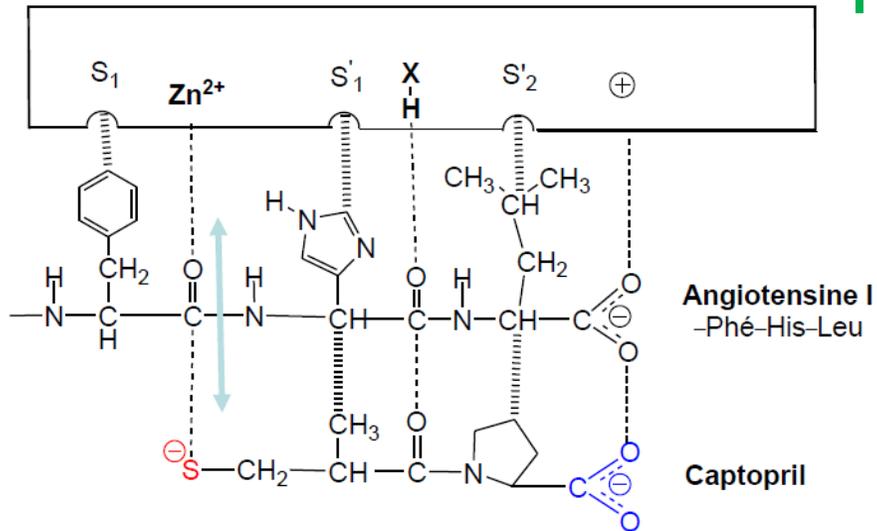
Exemple 2 : Du venin de serpent au captopril (2/2)

Cahier des charges inhibiteur ACE

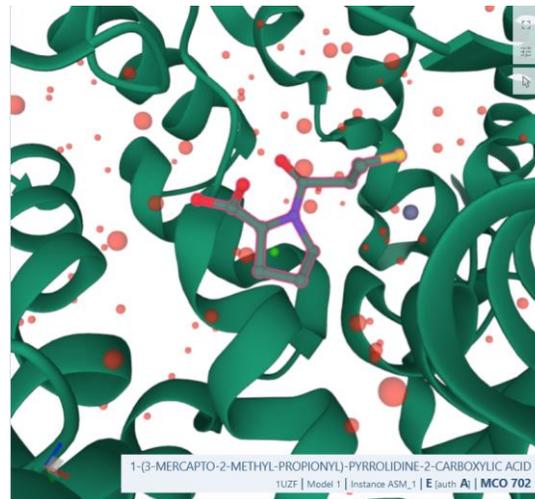
Interaction avec Zn => charge (-)

Interaction avec domaine terminal => charge (+)

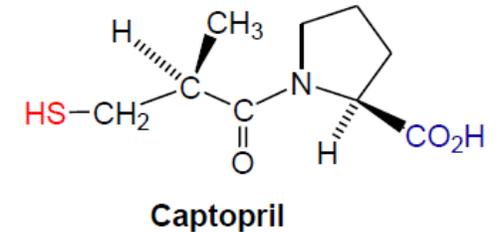
Interactions hydrophobes S'1 et S'2 => chaines aliphatiques



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)

Conception rationnelle
Connaissance de la cible



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

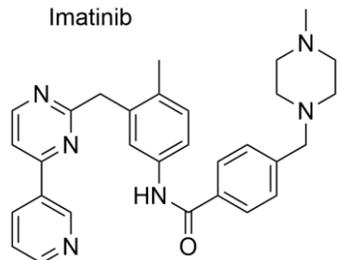
'Boucle' sur lobe C (en noir) = site catalytique



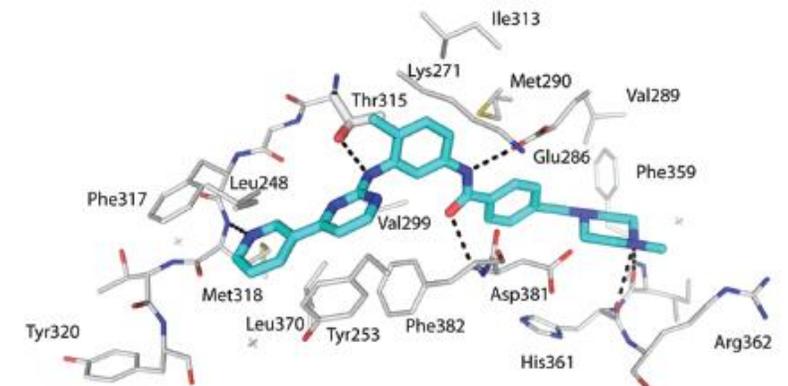
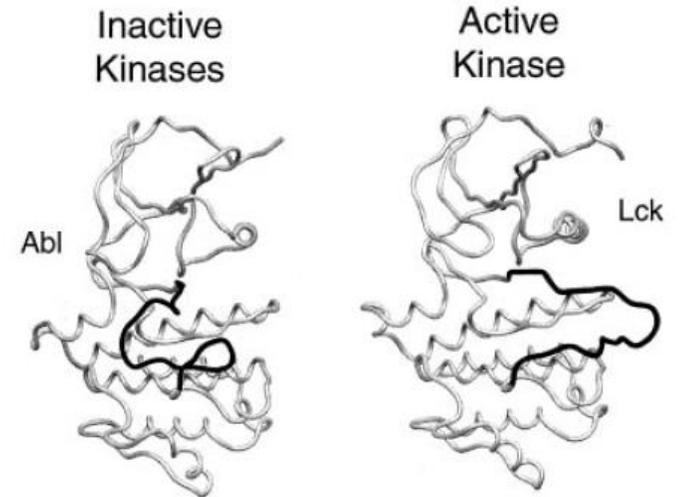
Passage conformation inactive \Leftrightarrow active

Motif central DFG (Asp381_Phe382_Gly383)

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



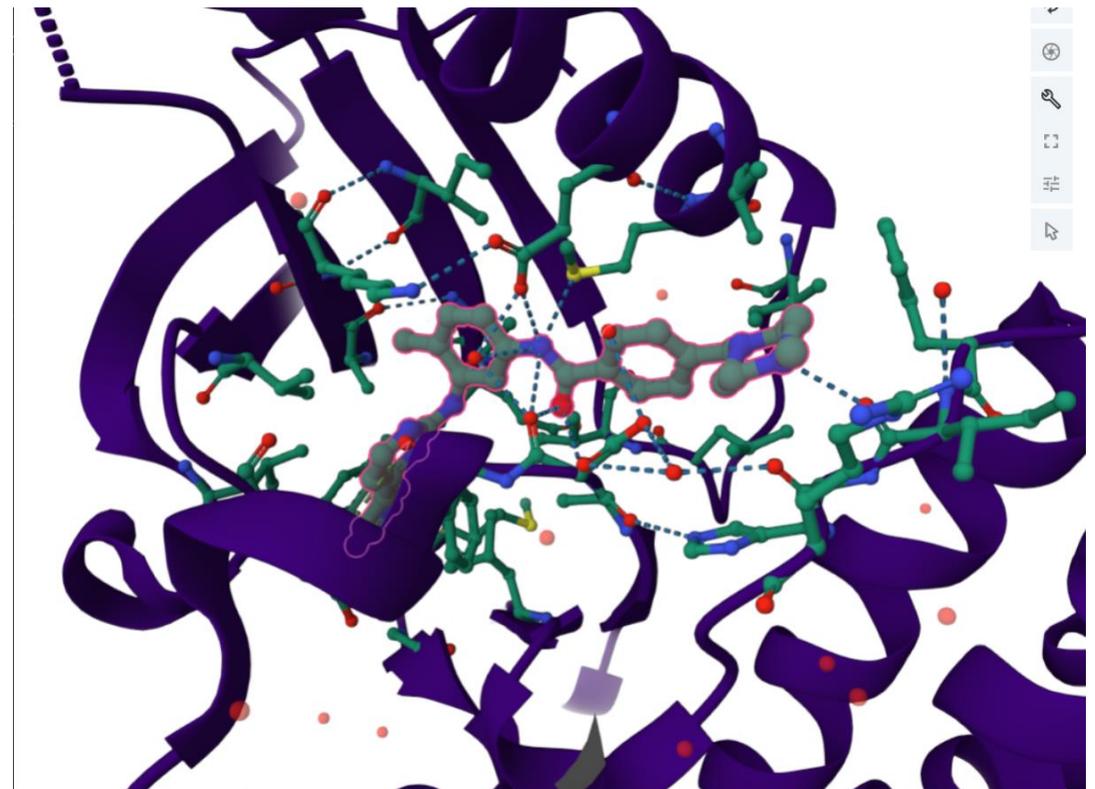
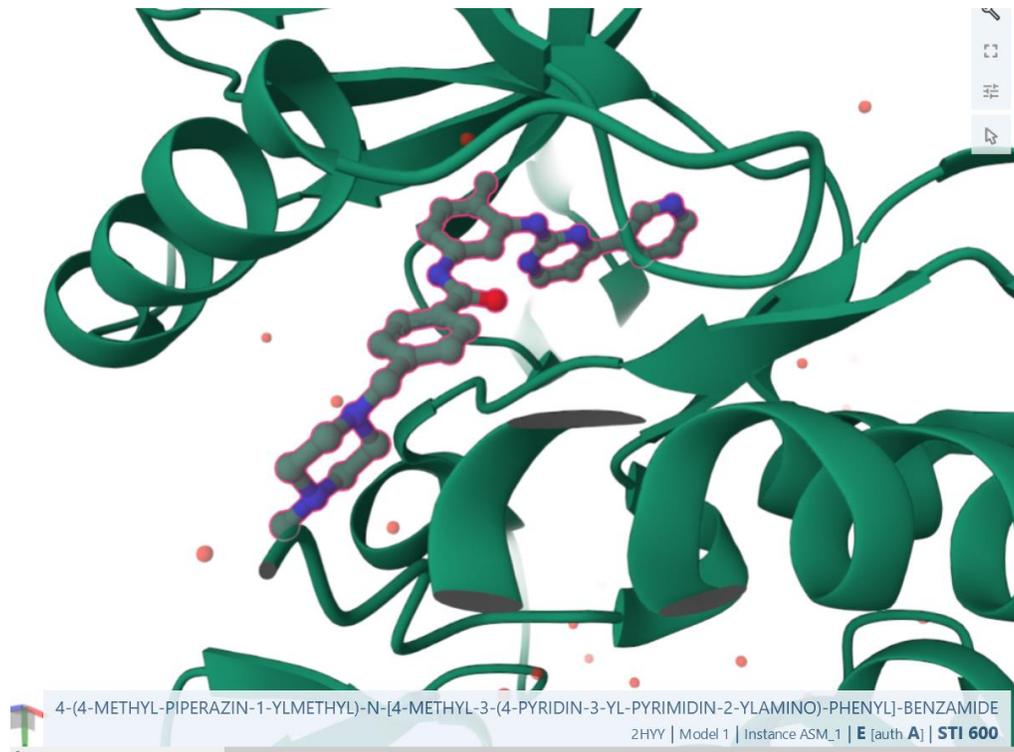
Imatinib 'coincé' au niveau du domaine DFG via 6 liaisons hydrogène



3_Médicaments de synthèse

Exemple 3 : inhibiteur de protéine kinase (-inib)

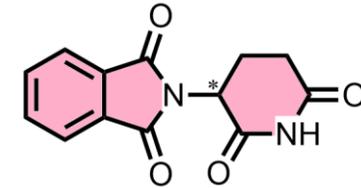
Cliché RX de l'imatinib dans Bcr-Abl (@pdb 2HYY)



3_Médicaments de synthèse

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

3_Médicaments de synthèse

Exemple 5 : Vectorisation

Stratégie ADC (Antibody Drug Conjugate)

Mylotarg* (Traitement LMA CD33+)

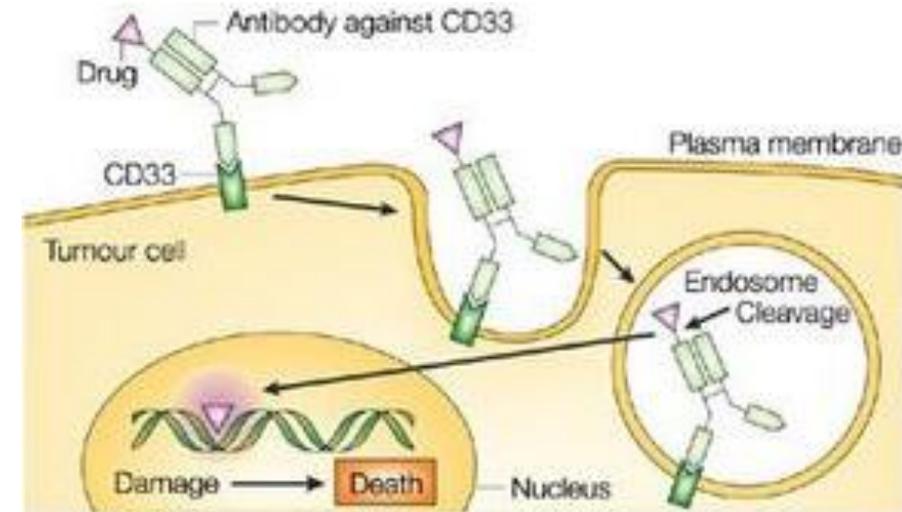
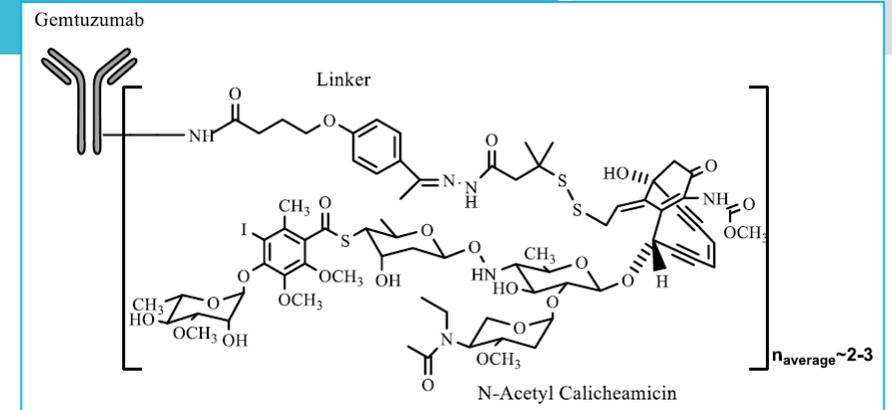
Combinaison Ac-SA : gemtuzumab-ozogamicin

➡ 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 cours 1



Coronavirus

By D.S. Goodsell (@pdb101.rcsb.org/sci-art)

Pr F.-H. PORÉE (francois-hugues.poree@univ-rennes1.fr)

