



# La chimie pharmaceutique

### AUX ORIGINES DE L'EXERCICE PHARMACEUTIQUE

Les premières traces d'usages thérapeutiques remontent à l'homme de Neandertal. Pour se soigner, il exploite les vertus de certaines plantes médicinales comme le pavot, la valériane ou la **camomille**. Plus tard les maladies,



vues comme des œuvres de mauvais esprits, sont combattues par les pouvoirs surnaturels de guérisseurs, sorciers ou prêtres.

Vers le VI<sup>e</sup> siècle avant J.-C., Hippocrate, le plus grand médecin de l'Antiquité, formule les principes de la théorie des humeurs. Une théorie selon laquelle la santé repose sur un équilibre entre quatre éléments fondamentaux. Si l'influence de l'une de ces humeurs devient excessive, un trouble physique ou psychique apparaît. Peu à peu la médecine apprend donc à étudier les symptômes afin de soigner mieux. On recense alors entre 200 et 400 drogues. Au I<sup>er</sup> siècle, Galien, illustre médecin grec, participe grandement aux progrès de son art, démontrant un don pour le diagnostic. Certains de ses travaux feront référence jusqu'au XI<sup>e</sup> siècle.

En partie peut-être parce qu'il considère Dieu comme l'unique créateur du corps humain. S'opposer à Galien signifie alors s'opposer à l'Église. Et cette dernière s'intéresse de très près à l'art de guérir.

Longtemps, prêtres, moines et évêques dispensent des soins. Au XI<sup>e</sup> siècle, le commerce des produits thérapeutiques connaît un essor remarquable. Sirops, cataplasmes et même pilules sont monnaie courante. Apparaissent alors vendeurs de remèdes mais aussi charlatans qui proposent de mystérieuses drogues guérissant tous les maux. À la même époque, de nombreux coniles interdisent au religieux l'art médical. La laïcisation de l'exercice pharmaceutique est en marche.

### UNE SCIENCE À PART ENTIÈRE

Au XIII<sup>e</sup> siècle, les premiers cours de médecine sont donnés dans les universités françaises. C'est à cette période que médecine et pharmacie se dissocient. Des communautés d'apothicaires (du grec signifiant

magasin) se constituent. Contrairement aux charlatans, ces commerçants sérieux possèdent des boutiques et on leur doit le caractère règlementé que la pharmacie conserve aujourd'hui encore. En 1258, Saint-Louis donne aux apothicaires leur premier statut. Au XV<sup>e</sup> siècle, Theophrastus Bombastus Von Hohenheim, plus connu sous le



nom de **Paracelsus**, remet en question la théorie des humeurs. Selon lui, le fonctionnement de l'organisme s'explique intégralement par des réactions chimiques. C'est le début d'une nouvelle discipline : la pharmacie chimique. Au XVI<sup>e</sup> siècle, l'apothicaire, détenteur d'un noble savoir et de drogues rares, est considéré comme un notable bourgeois. Une position sociale qu'il ne gardera que très peu de temps. Au siècle suivant, l'apothicaire n'est plus que l'exécuteur du médecin. Pourtant, en 1732, la Pharmacopée de Paris compte 800 matières, 650 plantes, 90 produits animaux, 60 minéraux et 25 produits chimiques. C'est en 1777, par une déclaration royale de **Louis XVI**, que le



monopole de la vente de médicaments revient aux seuls membres du Collège royal de pharmacie. Dès lors, la pharmacie devient une branche de la médecine nécessitant la maîtrise de connaissances approfondies. Pendant la période révolutionnaire, le mot apothicaire est remplacé par celui de pharmacien et l'introduction en thérapeutique de produits chimiques achève de faire de ce dernier un homme de science reconnu. Les pharmaciens travaillent alors à isoler les principes actifs contenus dans certaines plantes. La chimie des plantes médicinales est à son apogée. Mais la chimie de synthèse ne tarde pas à remporter quelques succès. Le chloroforme dont la formule est donnée en 1835 par Dumas est rapidement utilisé pour anesthésier les patients. En 1905, apparaît le premier médicament de synthèse destiné à lutter contre les parasitoses, l'atoxyle. Pourtant, au début du XX<sup>e</sup> siècle, la pharmacie n'utilise encore que quelques dizaines de molécules chimiques.

Aujourd'hui, elle en a adopté plusieurs centaines.

### UN PRODUIT PAS COMME LES AUTRES

Le Code de la Santé Publique définit le médicament comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques ». Le médicament, qu'il soit d'origine naturelle ou synthétisé par l'homme, ne peut donc pas être considéré comme un produit comme les autres. Il n'est pas soumis aux habituelles lois de l'offre et de la demande et des organismes de protection sociale peuvent prendre en charge une partie de son coût. D'autre part, s'il est actif pour la santé, il peut également se révéler toxique d'où la nécessité d'en contrôler précisément l'ensemble du cycle de vie, de la production à la récupération en passant par la dispensation.

### ENTRE REMÈDE ET POISON

Dans son étymologie même, le mot pharmacie contient une mise en garde. En grec, *pharmakon* signifie en effet tout autant remède que poison ! Ainsi, les médicaments doivent être consommés avec précaution. L'exemple du taxotère, utilisé dans le traitement du cancer, est frappant. Découvert dans les années 80 par un scientifique français, le professeur Potier, à la suite de travaux portant sur les feuilles d'ifs, ce principe actif présente la propriété de stopper la division cellulaire. Une propriété intéressante en matière de cancer, caractérisée par une multiplication anarchique de cellules. Mais une propriété à manipuler avec prudence puisqu'elle peut s'avérer aussi d'une extrême dangerosité. La toxicité des feuilles d'ifs est connue depuis l'Antiquité. Les Gaulois enduisaient même les pointes de leurs flèches de leur sève.

### UNE ACTIVITÉ STRICTEMENT ENCADRÉE

La réglementation qui entoure la production, la distribution, la prescription, la dispensation et l'utilisation de médicaments est très rigoureuse. Parmi les obligations incontournables, on peut ainsi citer

la **notice** qui doit être incluse dans chaque boîte de médicament.



Doivent y figurer entre autres la composition, les précautions d'emploi et la posologie. Concernant la publicité sur les médicaments, qu'elle soit destinée au grand public ou aux professionnels, elle doit faire l'objet d'un contrôle de l'Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé. Elle assure que la publicité ne présente pas de danger pour la santé publique, qu'elle n'est pas trompeuse, qu'elle joue un rôle d'information auprès des praticiens et qu'elle respecte l'autorisation de mise sur le marché du médicament. Les prix des médicaments, s'ils sont remboursables par l'assurance maladie, sont eux aussi étroitement surveillés. Le Comité économique des produits de santé fixe les prix de façon à garantir l'accès aux innovations et l'intérêt général tout en respectant les impératifs économiques. Les prix des médicaments non remboursables sont quant à eux librement fixés par les industriels.

### LES CHIMIES PHARMACEUTIQUES

Les scientifiques qui travaillent dans le domaine de la chimie pharmaceutique se répartissent en réalité en de nombreuses sous-disciplines ayant chacune ses spécificités. Ainsi, la pharmacognosie étudie les propriétés de molécules thérapeutiques d'origine biologique (végétaux, animaux ou micro-organismes). La galénique quant à elle travaille sur les différents modes d'administration (cachets, patchs, implants, etc.). Il est en effet reconnu que selon la forme prise par le médicament, l'efficacité de tel ou tel principe actif sera plus ou moins importante. Viennent ensuite la pharmacologie, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et la pharmacogénétique. La première est chargée d'étudier la façon qu'ont les médicaments de se lier à leurs cibles au cœur de l'organisme. La seconde a pour objectif de déterminer le devenir du médicament dans le corps humain, car le corps réagit à l'introduction d'une molécule étrangère, en l'absorbant, en l'inactivant, ou en l'éliminant, plus ou moins efficacement et rapidement. Il est important pour les

chercheurs de savoir le plus précisément possible quelle sera la réaction de l'organisme afin de définir le meilleur mode d'administration et d'adapter au mieux la posologie. De quoi obtenir la meilleure efficacité pour le minimum d'effets indésirables. Les différences pharmacocinétiques entre les médicaments reposent essentiellement sur la façon avec laquelle ces derniers sont capables de traverser les membranes biologiques. L'étude de la façon dont le médicament agit sur l'organisme est le domaine réservé de la pharmacodynamie. La pharmacogénétique quant à elle étudie l'influence des gènes sur l'activité des médicaments. Bien qu'ambitionne de permettre aux médecins, connaissant les profils génétiques de leurs patients, de prescrire des traitements sur mesure et de réduire ainsi les risques de toxicité et d'effets secondaires. Et dans ce domaine, la toxicologie justement est la science chargée d'étudier les effets nocifs des principes actifs médicamenteux sur l'organisme mais aussi sur l'environnement. Pourtant, si avant sa mise sur le marché, un médicament subit des tests qui permettent d'identifier ses effets secondaires, son utilisation à grande échelle est susceptible de révéler des risques et des effets inattendus. En France, 31 centres régionaux dits de

### MÉDICAMENTS POLLUEURS

Depuis quelques années, les scientifiques se penchent aussi sur les conséquences sur l'environnement de la consommation massive de médicaments. Les stations d'épuration n'étant pas équipées pour éliminer les résidus médicamenteux, ils ont retrouvé des traces infimes de produits pharmaceutiques dans les eaux des rivières, des lacs ou encore des robinets. Celles-ci proviennent notamment des médicaments périmés jetés à la poubelle, des rejets naturels de nos corps ou d'animaux d'élevage qui rejettent dans les champs des produits vétérinaires. Les chercheurs ont ainsi relevé des traces d'antibiotiques, d'analgésiques, d'anti-inflammatoires, d'hormones, d'antidépresseurs, etc. Les risques sur l'environnement sont identifiés mais les effets sur les êtres humains restent encore mal connus. Toutefois, des malformations dans les systèmes reproducteurs de poissons et de grenouilles semblent montrer que ces résidus ont un effet non négligeable sur le vivant.

### Posologie

**339**  
Nombre d'entreprises industrielles du médicament en France.

**Plus de 40 milliards d'euros**  
Chiffre d'affaire de l'industrie pharmaceutique en France en 2005.

**3 milliards d'euros**  
Chiffre d'affaire du médicament générique en France en 2005.

**800 millions d'euros**  
Investissement moyen par la mise au point d'un nouveau médicament.

**40 000 tonnes**  
Masse d'aspirine produite chaque année dans le monde, ce qui représente 80 milliards de petits comprimés blancs.

**70 000 tonnes**  
Quantité d'emballages et de médicaments jetés chaque année en France, dont à peine 20 % sont récupérés par le système Cyclamed.

### La France



**1<sup>er</sup>**  
rang européen des producteurs de médicaments

pharmacovigilance sont donc chargés de recueillir les constatations des professionnels une fois le médicament en circulation. Après évaluation, analyse et éventuellement enquête et selon la gravité des effets observés, les informations fournies sur le médicament seront simplement modifiées ou alors sa commercialisation sera suspendue.

### LES GRANDS AXES DE LA RECHERCHE

Aujourd'hui, diverses voies de recherche sont explorées en chimie pharmaceutique. La voie ancestrale tout d'abord avec l'extraction de substances à partir de produits naturels (végétaux, animaux ou minéraux). Autre méthode, plus récente celle-ci : la synthèse chimique de molécules. À partir de bases dont les scientifiques connaissent ou supposent les propriétés thérapeutiques, ils sont aujourd'hui capables de bâtir de toute pièce des molécules thérapeutiques. La synthèse peut aussi être partielle dans le but d'améliorer une molécule extraite de la nature, ou destinée à imiter une telle molécule. Ces dernières années, un nouveau concept a fait son apparition, celui de la modélisation. Objectif : identifier précisément la forme de la cible visée par le médicament et adapter la structure de ce dernier en conséquence. C'est le principe de la clé et de la serrure.

### LA NAISSANCE D'UN NOUVEAU MÉDICAMENT

Si pendant longtemps l'apparition de nouveaux médicaments est restée le fruit du hasard, ce n'est plus du tout le cas de nos jours. Les nouveaux remèdes sont issus des connaissances accumulées par les scientifiques sur les propriétés de milliers de substances, tant naturelles que synthétiques. Dans une première étape appelée criblage (*screening*), les effets des molécules examinées en tant que nouveaux médicaments potentiels, seule une quinzaine sera sélectionnée pour passer l'étape des études précliniques.

Une carte d'identité très précise de chacune d'entre elles est établie afin de garantir une reproduction ultérieure à l'identique. De premiers essais sont alors réalisés, d'abord sur des cultures cellulaires puis sur l'animal. Ces tests permettent notamment de prévoir les effets secondaires des futurs médicaments et de réduire encore le nombre de molécules sélectionnées. Malgré les controverses, à ce stade, les expérimentations sur l'animal restent incontournables. Elles permettent l'étude du devenir du médicament dans l'organisme : son absorption, son métabolisme, sa distribution et son élimination. Récemment, de nouvelles méthodes ont permis de remplacer partiellement les tests sur l'animal par des essais sur des cultures de cellules humaines. Moins chères, plus rapides et surtout plus économes en vies animales, elles ne peuvent pourtant



toujours pas se substituer aux **tests sur un animal** entier et vivant. Cette étape franchie avec succès, les expérimentations peuvent débiter sur l'homme. Ces recherches s'appuient sur la participation de volontaires et sont strictement encadrées par une loi de 1998, la loi Huriet-Sérusclat. Avant d'être commercialisé, le médicament doit encore obtenir, de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments ou de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, une autorisation de mise sur le marché gage de sa qualité, de sa sécurité et de son efficacité.

### LES GÉNÉRIQUES

Depuis quelques années, des médicaments dits génériques ont fait leur apparition sur le marché. Une fois le brevet expiré, la molécule active utilisée dans le médicament de marque tombe dans le domaine public. La

Pharmacopée européenne en publie toutes les caractéristiques qui peuvent alors être exploitées pour l'élaboration d'un médicament de même qualité et tout aussi efficace que l'original. Les garanties de sécurité sont également les mêmes mais les médicaments génériques sont vendus à un prix moins élevé. En effet, l'investissement en terme de recherche et de développement n'est pas aussi important que celui nécessaire au développement d'une nouvelle molécule. Deux années suffisent la plupart du temps à mettre sur le marché un médicament générique là où il en faut plus de dix pour un original. Les politiques de réduction des coûts de santé font aujourd'hui des génériques des médicaments en pleine croissance. Alors qu'ils ne représentaient en 1999 qu'à peine plus de 13 % du marché du médicament, ils dépassent en 2005 les 25 %.

### L'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE

L'acide acétylsalicylique est sans doute le composé chimique synthétique le plus utilisé en thérapeutique. Sa dénomination publique d'aspirine lui vient d'une marque créée en 1899 par



la société allemande **Bayer**, « Aspirin » dont l'étymologie signifie « qui est fait sans reine-des-près ». L'idée était alors de distinguer l'aspirine de l'acide acétylsalicylique naturel, extrait des fleurs de reines-des-près. Même si de nos jours, l'aspirine est avantageusement remplacée par le paracétamol lorsqu'il s'agit de lutter contre des douleurs ou fièvres légères, elle n'en reste pas moins largement consommée de part le monde. Pourtant, si elle était découverte aujourd'hui, elle n'obtiendrait plus son autorisation de mise sur le marché. Car, les critères actuels sont plus contraignants qu'au début du  $xx^e$  siècle. Les vertus de l'écorce de saule sont connues depuis l'Antiquité. Hippocrate avait pour habitude de prescrire des préparations à base d'écorce de saule pour soigner douleurs et fièvres. C'est le pharmacien français, Pierre-Joseph Leroux qui en 1829, parvient le premier à en extraire des cristaux solubles qu'il baptise salicyline. Très vite, d'autres sources naturelles de salicyline sont découvertes comme la reine-des-près. Le premier à décrire la synthèse chimique de l'acide acétylsalicylique est le chimiste strasbourgeois Charles Frédéric Gerhardt en 1853 puis suite à son décès prématuré, ses travaux tombent dans l'oubli. En 1894, un chimiste allemand, Felix Hoffmann, travaillant pour les laboratoires Bayer, parvient à réaliser la synthèse chimique de l'acide acétylsalicylique. La préparation arrive en France en 1908 par la Société chimique des usines du Rhône. La méthode actuelle de synthèse de l'aspirine, mise au point en

1975, est relativement simple et permet de produire des cristaux blancs en forme d'aiguille. Une fois la synthèse maîtrisée, il reste aux savants du  $xx^e$  siècle à identifier les mécanismes d'action des principes actifs. Ainsi l'aspirine réduit-elle la production de prostaglandines dans l'hypothalamus, thermostat de la température corporelle, d'où son action sur la fièvre. Elle bloque également la production des hormones responsables de la transmission de la douleur dans le cerveau d'où ses effets analgésiques. L'aspirine agit aussi sur les plaquettes sanguines en inhibant une enzyme importante dans la coagulation sanguine. Une propriété qui favorise donc la circulation mais qui comporte en elle le risque d'hémorragie, l'un des principaux effets secondaires lié à la prise de ce médicament.

### À UTILISER AVEC MODÉRATION

Les antibiotiques, du grec « contre la vie », sont des substances chimiques dont la spécificité est de détruire les micro-organismes, parmi lesquels les bactéries, sans être du tout toxiques pour les autres cellules. Le plus connu des antibiotiques et aussi le premier à avoir été identifié est la pénicilline. C'est



**Sir Alexander Fleming** qui découvre par hasard ses propriétés en 1928 après que ses cultures bactériennes ont été contaminées par une expérience sur un champignon. Car les antibiotiques existent dans la nature. Certaines espèces de champignons les utilisent depuis des millénaires. Mais, le premier antibiotique de synthèse a ouvert une nouvelle voie dans la lutte contre la maladie. Grâce à ces médicaments, l'espérance de vie a augmenté de 15 ans. En comparaison, un médicament qui guérirait 100 % des cancers ne l'augmenterait que de 5 ans ! Il existe dans la nature plus de 10000 molécules antibiotiques. Pourtant seules une centaine est efficace et utilisable. La plupart est produite par des micro-organismes, des champignons, des végétaux, des animaux ou des lichens. Les différents antibiotiques agissent de manières différentes. La pénicilline par exemple bloque la synthèse de la paroi bactérienne. La bactérie grandit donc sans faire de paroi et finit par exploser. La mitomycine se fixe sur l'**ADN**

empêchant sa réplication et entraînant à terme la mort de la bactérie. La moitié des antibiotiques utilisés en



thérapeutique vise le ribosome bactérien responsable de la synthèse des protéines. Malheureusement, la pression exercée par les antibiotiques sur les bactéries semble sélectionner les mutations naturelles de ces dernières qui leur confèrent une résistance aux antibiotiques en question. Ainsi les maladies traitées aux antibiotiques pourraient-elles rapidement redevenir incurables. Une situation amplifiée par une prescription et une consommation parfois irraisonnée. En France, la résistance à la pénicilline G du pneumocoque est ainsi passée de 0,5 % à 45 % entre 1984 et 2001. En septembre 2005, le Ministère de la Santé a ainsi fait le choix de cesser le remboursement de nombreux médicaments contenant des antibiotiques (Solutricine, Lysopaine, etc.) afin d'éviter d'accroître les problèmes de résistance.

thérapeutique vise le ribosome bactérien responsable de la synthèse des protéines. Malheureusement, la pression exercée par les antibiotiques sur les bactéries semble sélectionner les mutations naturelles de ces dernières qui leur confèrent une résistance aux antibiotiques en question. Ainsi les maladies traitées aux antibiotiques pourraient-elles rapidement redevenir incurables. Une situation amplifiée par une prescription et une consommation parfois irraisonnée. En France, la résistance à la pénicilline G du pneumocoque est ainsi passée de 0,5 % à 45 % entre 1984 et 2001. En septembre 2005, le Ministère de la Santé a ainsi fait le choix de cesser le remboursement de nombreux médicaments contenant des antibiotiques (Solutricine, Lysopaine, etc.) afin d'éviter d'accroître les problèmes de résistance.

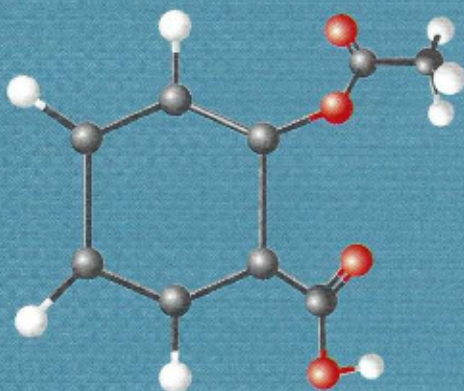
### L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Les 5 premiers groupes de l'industrie mondiale du médicament représentent 33 % du marché et ces dernières années ont été marquées par de nombreuses concentrations de laboratoires. Objectifs : acquisition de nouvelles technologies, introduction dans un nouveau domaine thérapeutique ou dans un nouveau pays mais aussi acquisition d'une « taille critique » permettant de supporter notamment les coûts élevés de recherche et développement. En 2005, le premier groupe mondial était l'américain Pfizer avec un chiffre d'affaires de 47,6 milliards de dollars et 8,4 % de part du marché. Après de nombreuses années dorées, en 2006 en effet, la croissance des industries pharmaceutiques a été nulle. En matière de thérapeutique, la chimie semble en être arrivée à ses limites. Pas un seul nouveau médicament issu de l'industrie chimique n'a fait son apparition sur le marché ces dernières années. Seuls les Laboratoires Roche ont su tirer leur épingle du jeu en commercialisant le célèbre Tamiflu, remède à la grippe aviaire.

### L'AVENIR THÉRAPEUTIQUE

Le corps humain synthétise naturellement tout ce qui est nécessaire à son bon fonctionnement. Il pourrait donc se révéler la meilleure des sources de médicaments. Ainsi, on appelle biotechnologies, les techniques qui utilisent les ressources du vivant (tissus, cellules, gènes, enzymes, etc.). Ces dernières années, elles ont ouvert de nouvelles voies permettant par exemple la mise au point de molécules chimiques ciblées ou la conception de médicaments à partir de matière vivante, les biomédicaments. Les vaccins, exploitant des micro-organismes, en ont été les précurseurs. Aujourd'hui, l'insuline est l'un des biomédicaments les plus répandus. Mais ces nouveaux remèdes permettent aussi d'envisager des solutions à des pathologies laissées jusqu'alors sans traitement satisfaisant (cancer, maladies rares, etc.).

## Molécule d'aspirine (acide acétylsalicylique)



carbone oxygène hydrogène