

CHIMIE THERAPEUTIQUE

I. Recherche et développement de médicaments – contexte

- ☞ Etape 1 : Identification et validation de la cible
 - ☞ Etape 2 : Découverte d'une molécule active
 - ☞ Etape 3 : **Optimisation**
- } Conception du médicament : aspects chimiques
- ☞ Essais pré-cliniques
 - ☞ Essais cliniques
 - ☞ AMM : législation

II. Découverte d'une molécule active

A. Tête de série ou « Hit » ou Pilote

Point de départ de modifications chimiques → donc précurseur d'un grand nombre de molécules.

Possède parfois des inconvénients auxquels il faudra pallier :

- ☞ **faible de spécificité/sélectivité**
- ☞ **faible activité**
- ☞ **instabilité métabolique ou chimique**
- ☞ **haute toxicité**
- ☞ **faible biodisponibilité**
- ☞ **solubilité insatisfaisante**
- ☞ **manque d'originalité**

B. Sources de découvertes d'une molécule active

1. Criblage ou « screening »

Tri d'un grand nombre de substances chimiques nouvelles

a. Substances naturelles

- ☞ Dans le règne végétal
- ☞ Dans le monde microbologique
- ☞ Dans le monde marin
- ☞ Dans le règne animal

- ✓ Le médicament provient *soit directement, soit après optimisation d'un composé d'origine naturelle*
- ✓ **Structure chimique très complexe** et originale
- ✓ **Synthèse difficile**
- ✓ Extraction onéreuse, laborieuse et peu efficace

b. Substances synthétiques

- ☞ « Banques de composés = **chimiothèques** »

c. Criblage virtuel

- ☞ Utilise un **modèle de la cible générée par ordinateur** sur lequel sont étudiées les interactions avec des composés de bibliothèques virtuelles ou non.

2. Criblage à haut débit ou « High Troughput Screening » (HTS) :

Grandes bibliothèques de produits chimiques testés pour leur capacité à stimuler ou inhiber la cible :

- ↳ Identification de leurs propriétés pharmacologiques
- ↳ Obtention d'un maximum de renseignements sur le produit concerné

3. À partir de médicaments déjà existants

a. Médicaments « me too »

- ☞ Sert de composé pilote
- ☞ **Modification de la structure de la molécule**
- ☞ Pour échapper aux restrictions des brevets
- ☞ **L'activité pharmacologique** est maintenue et améliorée

b. Amplification d'un effet secondaire

- ☞ **Exploitation de l'effet indésirable** dans un autre contexte
- ☞ **Suppression** de l'effet biologique principal

4. D'après les connaissances médicales des civilisations anciennes

a. Archive de la Médecine Chinoise

- ☞ **200 substances naturelles** étaient utilisées pour traiter la malaria
- ☞ Programme de recherche
- ☞ 1 molécule découverte (1972)
- ☞ Traitement contre Plasmodium falciparum résistant

5. À partir du ligand ou du modulateur naturel

Agoniste	Composé différent du ligand naturel mais qui donne la <u>même réponse pharmacologique</u>
Antagoniste	Composé qui empêche le ligand naturel de se fixer à la cible

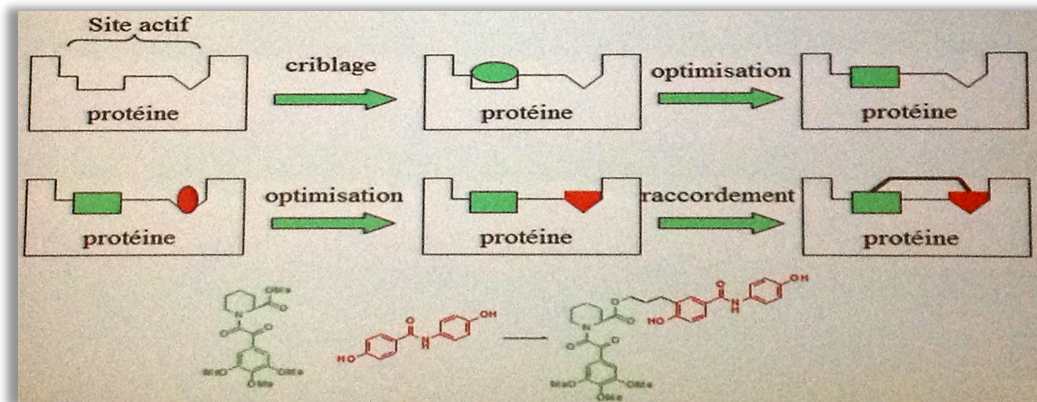
6. Conception assistée par ordinateur

- ☞ Si la structure de la protéine est connue :
 - ↳ Création d'un cristal : **crystallogénèse**
 - ↳ Analyse par diffraction des rayons X pour avoir les coordonnées de chaque atome : **crystallographie**
 - ↳ **Modélisation moléculaire** de la forme et de la nature du site de fixation
 - ↳ **Docking** : simulation du ligand dans le site actif
- ☞ Si la structure de la protéine n'est pas connue, on utilise une **protéine analogue à celle souhaitée**
- ☞ Si la structure de la protéine n'est pas connue et qu'on a pas de moyens pour synthétiser une protéine, on utilise le « **matching** » : superposition de molécules

7. Conception par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

- ☞ **Marquage à ^{15}N** de la liaison peptidique de la protéine étudiée
- ☞ Spectre **RMN 2D** (^{15}N et ^1H)

La plupart des molécules étudiées sont des molécules solubles



C. Isolement et purification d'une molécule tête de série

- ☞ La facilité d'isolement et de purification dépend :
 - ↳ De la **structure**
 - ↳ De la **stabilité**
 - ↳ De la **qualité du composé**

- ☞ La technique utilisée est la **chromatographie**

D. Établissement de la structure d'un composé

Les techniques analytiques les plus performantes :

1. La cristallographie par rayons X

- ☞ Substance en **grande quantité**
- ☞ Sous forme cristalline

2. La spectroscopie par RMN

- ☞ **Quantité faible nécessaire**
- ☞ Tout type d'échantillon (solide, liquide, huile)

3. La spectrométrie de masse

- ☞ **Très petite quantité utilisée**
- ☞ Analyse par fragmentation
- ☞ **Séparation en phase gazeuse de molécules chargées** en fonction de leur rapport masse/charge

4. La synthèse totale

- ☞ **Comparaison des propriétés physico-chimiques** avec la molécule originale