

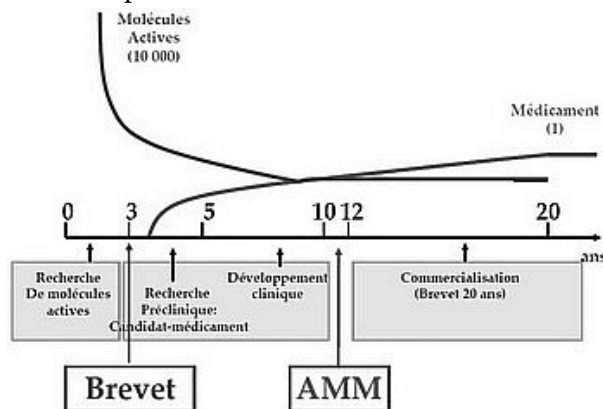
Conception des médicaments



1 - Introduction

Le cycle de vie d'un médicament, de sa conception à l'arrêt de sa commercialisation est un processus long durant en moyenne **20 ans** et coûteux :

1. **Recherche de molécules actives** : se termine par le **dépôt d'un brevet** (*valable 20 ans*) pour protéger la découverte.
2. **Phase d'études précliniques** (*modèles cellulaires ou animaux*) : correspond à un premier test de l'**efficacité** et de la **toxicité** de la molécule.
3. **Phase d'études cliniques** (*chez l'homme*) : permet de déterminer l'**utilisation** d'un médicament.
4. **Obtention de l'AMM** (*Autorisation de Mise sur le Marché*) : donne un **statut de médicament** à la molécule et autorise sa **commercialisation** → Toutes ces études durent **une dizaine d'année**.
5. **Arrêt de la commercialisation d'un médicament** : peut être lié à un rapport bénéfice risque trop élevé (*peut entraîner le retrait de l'AMM*), à l'arrivée sur le marché des génériques, à l'apparition de médicaments plus efficaces ou présentant moins d'effets indésirables.



L'identification d'une molécule thérapeutique est étroitement liée à l'**industrie pharmaceutique** (*besoin de rentabilité*). On part de 10 000 molécules, donc cela implique beaucoup de perte avant de trouver la bonne molécule.

Le médicament coûte cher pour amortir la recherche, le développement d'un médicament croise donc **progrès thérapeutique** (*meilleur rapport bénéfice/risque*) et **rentabilité économique**. Le développement d'un médicament comprend **3 phases** :

1. **Avant projet** : identification d'une **cible pertinente**.
2. **Projet** : identification de **molécules actives** sur la cible.
3. **Sélection des molécules** : profil **compatible** avec un dév chez l'**homme**.

2 – Avant projet

L'avant projet consiste en une **phase de questionnement** pour **évaluer le coût** de la découverte et du développement d'un médicament afin de trouver le bon rapport économie/besoin de santé publique. Il faut identifier :

- ✓ **Marché potentiel** : Domaine, pathologie, médicament existant place restante ... Les marchés les **plus rentables** sont la **cancérologie** et les **maladies neurodégénératives**, tandis que l'**hypertension artérielle** est un **mauvais marché** à cause d'un nombre déjà important de molécules sur le marché.
- ✓ **Moyens technologiques** : Equipement, moyens, outils ...
- ✓ **Niveau de connaissances et compétences** : Acteur, expertise, formation.

3 – Projet

1- Origines possibles des molécules actives :

Extraction

- **Végétale** : Paclitaxel (*anti-cancéreux*), morphine, digitaline.
- **Minérale** : Hydroxyde d'aluminium.
- **Animale** (*nette diminution*) : Immunoglobulines.

Synthèse chimique	Technique la moins couteuse. - Béta-Bloquants .
Humaine	- Dérivés sanguins (<i>albumine</i>).
Biotechnologie (biothérapies)	- Erythropoïétines (EPO) , anticorps thérapeutiques (<i>Ac anti-EGFR</i>) → coûte très cher.

2- Modalités de découverte des principes actifs :

→ A partir de **données empiriques** ou par hasard, observation :

- ✓ **Effet physiologique** : **Ethnopharmacologie** ou médecine indigène et substances naturelles (*Glucosides cardiotoniques extraits de la digitale, Taxanes = Paclitaxel + Docetaxel, Théophiline extraite du thé. Acétate de glatiramère (utilisé dans la sclérose en plaque, maladie inflammatoire des gânes de myéline des axones).*
- ✓ **Activité** : **Pénicilline** (antibiotique, inhibition de croissance) et **Nitroglycérine /Trinitrine** (vasodilatateur pour les crises d'angor).
- ✓ **Effets indésirables** (fréquent) : **Sildénafil** ou hypotenseur cardiotonique (*Revatio*) et proérectile (*Viagra*), **Sulfamides** ou anti-bactérien et hypogly-cémiant.
- ✓ **Toxicité** : **Anti-vitamine K** (*Dicoumarol*) dont les propriétés anti-coagulantes ont été découverte suite à des hémorragies de vaches ayant ingéré du mélilot.

→ A partir d'un **processus physio-pathologique connu (le plus fréquent)** : L'objectif est de trouver des molécules capables d'interagir avec un système physio-pathologique connu permettant le **screening primaire** (criblage, modélisation moléculaire possible). Utilisation de **modèles** :

- ✓ **Culture de cellules cancéreuses** : Paclitaxel et Docétaxel.
- ✓ **Modèle d'organe isolé** (vaisseau sanguin).
- ✓ **Modèle animal** (rat hypertendu).

→ A partir d'une **cible moléculaire** : technique d'avenir amenant vers les **thérapies ciblées** avec des médicaments spécifiques d'une seule molécule.

Décryptage du génome	Utilisation d' outils puissants de protéomique identifiant les cibles. A partir de données génétiques il est possible d'observer quels gènes (<i>classés par transcriptomie</i>) sont activés dans une pathologie. Un gène donne une protéine donnant la cible. On utilise des Ac et molécules pour bloquer la protéine. Fréquent pour les cancers.
Modélisation moléculaire	Permet de trouver une molécule active sur une cible de structure 3D connue . Recherche de l' inhibiteur idéal par approche informatique in silico , identification des groupes chimiques permettant aux molécules de se lier à la cible : - Concept clé-serrure : compatibilité cible (<i>serrure</i>) / mdt (<i>clé</i>). - Relation structure-activité : à partir d'une molécule initiale tête de file , le chimiste la décline pour l'améliorer (<i>moins toxique ...</i>). → Ceci est moins onéreux et est plus rapide que l'expérimentation ou le screening à l'aveugle.
Biothérapies	Production de médicaments par voie biologique (non chimique) comme les Ac et l'EPO. Elles font appel à des technologies complémentaires (<i>immunologie, biologie</i>). Très chères .
Exemples	- SRA (HTA) : découverte des enzymes de conversion. - HMG-CoA Réductase : enzyme impliquée dans la synthèse du cholestérol, inhibée par les statines. - EGFR : Récepteur membranaire surexprimé dans les cellules cancéreuses car il favorise la prolifération cellulaire, découvert grâce au décryptage du génome . Le domaine intra-cytoplasmique comporte des tyrosine-kinase (<i>autophosphorylation</i>). Deux médicaments : <ul style="list-style-type: none"> • Anticorps Cetuximab (biothérapies) : empêche la fixation du ligand naturel sur son récepteur (<i>bloqué par des ac</i>). • Gefitinib (molécules chimiques) : empêchent l'autophosphorylation en se fixant sur les domaine tyrosine kinase.

→ A partir de **molécule préexistantes (me-too drug)** : dont on **connait l'effet thérapeutique**, recherche de **principes actifs** de la même famille que le médicament chef de file déjà commercialisé.

Objectif	Optimiser les propriétés pharmacocinétiques (<i>voie, nombre de prise ...</i>) et pharmacothérapeutiques (<i>efficacité ...</i>), améliorer la balance B/R.
Intérêt	Moindre investissement financier car recherche déjà faite, intérêt variable pour la santé publique (<i>pas moins efficace que ...</i>).
Exemple	Béta-Bloquants , Propranol, Pindolol.

4 – Sélection des molécules ayant un profil compatible

La sélection des molécules se fait par **screening** (*criblage*) de milliers de composés chimiques (*haut débit*) afin d'obtenir **une seule molécule** médicament utilisable par l'homme (*soluble, contraintes minimales ...*).

	Description	Molécules
Screening primaire	<p>Premiers tests pharmacologiques devant être simples, rapides, reproductibles et peu coûteux. Utilisation de robots et automatisation (<i>cultures cellulaire en cancérologie</i>). Identification de molécules ayant une activité principale sur la cible plus importante sur les autres :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Touche : partie de la molécule active. - Tête de série : squelette chimique nécessaire pour être actif sur la cible. <p>→ Ensuite les chimistes optimisent la structure via les relations structure-activité.</p> <p>Si aucune molécule intéressante n'est trouvée, la recherche s'arrête là.</p>	<p>10'000 → 100</p>
Screening secondaire	<p>Tests plus sophistiqués, plus onéreux sur les têtes de série, retour possible vers le chimiste :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tests plus élaborés in vitro. - Sur organe isolé et modèle animal (<i>moins automatisés</i>). 	<p>100 → 10</p>
Sélection du mdt	En fonction du screening et de tests complémentaires. Chimie encore nécessaire. Dépôt d'un brevet au bout de 3 ans en moyenne.	<p>< 10 (3 ou 4)</p>
Etudes précliniques	Chez l' animal → mécanismes d'action, efficacité/toxicité animale	
Cliniques	Chez l' homme .	
Marché	Obtention de l'AMM au bout de 10/12 ans en moyenne.	Une seule

Il est possible d'obtenir des molécules plus intéressantes en développant la synthèse chimique.

Chaque étape est évaluée d'un point de vue **rentabilité**. Le développement d'un médicament peut être stoppé par l'industriel à tout moment. Le lien entre la **recherche académique** et les **industriels** est permanent (*mise en commun des moyens*).

Le développement d'un médicament est un processus :

- **Long** : on part de 10 000 molécules pour en arriver à 1 seule (*20 ans*).
- **Coûteux** : besoin d'outils performants, équipe de chercheurs qualifiés → le prix élevé du médicament se justifie par le financement de cette recherche.
- **Très réglementé** : à chaque étape il faut valider la possibilité d'une utilisation par l'homme de la molécule, c'est pourquoi l'interruption de la recherche est possible à n'importe quelle étape du projet. Plus on se rapproche de l'AMM et plus les étapes sont réglementées.