



UE6

Initiation à la connaissance
du médicament

Identification d'une molécule à visée thérapeutique

Cours du Pr. Braguer

Présentation de la matière :

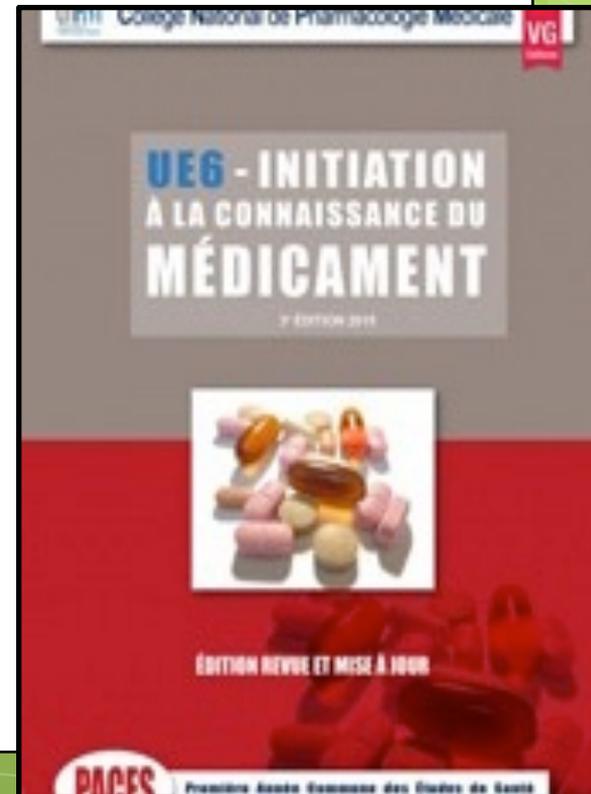
- ➔ 32H de cours
- ➔ Au concours:
 - 25 QCMs
 - 25 minutes
 - 80 points
 - coeff 4

| Professeurs | Chapitres | Heures |
|-------------------|---|--------|
| Drici | Histoire du médicament | 2 |
| | Développement clinique et préclinique | 4 |
| | Production des médicaments | |
| | Structures de régulation des médicaments | 2 |
| | Iatrogénèse médicamenteuse | 2 |
| Garaffo | Définitions, notions préalables | 6 |
| | PK | |
| | PD | |
| Braguer | Identification d'une molécule à visée thérapeutique | 2 |
| | Cibles et mécanismes d'action du médicament | 2 |
| Bertocchio | Aspects sociétaux et économiques | 4 |
| Fournier | Rapport bénéfice risque | 2 |
| | Référentiels en médecine | 2 |
| Guérin | Règles de prescriptions médicales | 2 |
| Spreux | Evaluation, PV, PE | 2 |

Programme de la tut' rentrée :

- Cycle de vie du médicament (1H)
- Structures de régulation du médicament (1H)
- PK (2H)
- Règles de prescriptions médicales (1H)
- Intoxication médicamenteuse (1H)

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite



Quelques définitions de bases

Pharmacologie :

- Science qui étudie les interactions entre les médicaments et les organismes vivants.
- Se consacre à la recherche, au développement, à la bonne utilisation et la surveillance des médicaments via des structures de régulation.

Quelques définitions de bases

Médicament : Article L511 du Code de la Santé Publique (1967)

Toute **substance ou composition** présentant des propriétés **curatives ou préventives** à l'égard de maladies **humaines ou animales** , ainsi que tout produit pouvant être administré en vue d'établir un **diagnostic médical** ou de restaurer/ corriger/ modifier une **fonction organique**.

C'est un des éléments de la prise en charge des maladies, mais ça n'est pas le seul !

Quelques définitions de bases

Un médicament c'est...

- Un ou plusieurs principes actifs + des excipients
- Forme galénique → Aspect final du médicament administrable au patient, déclinable en plusieurs formes.

Identification d'une molécule à visée thérapeutique

Plan :

- 1 – Introduction
- 2 – Avant-projet
- 3 – Projet
- 4 – Sélection des molécules ayant un profil compatible

1 – Introduction

- La conception d'un médicament dure \pm **20 ans**
- On part d'un grand nombre de molécules (10 000) que l'on teste (criblage, screening), pour arriver à 4-5 molécules actives.
- C'est un processus très couteux et très réglementé

1 – Introduction

A – Recherche de molécules actives

→ Se termine par le **dépôt d'un brevet** (valable 20 ans) pour protéger la découverte.

B – Phase d'études précliniques (modèles \neq ou animaux)

→ Correspond à un premier test de l'efficacité et de la **toxicité** de la molécule.

C – Phases d'études cliniques (chez l'homme)

→ Permet de déterminer l'**utilisation** d'un médicament.

1 – Introduction

D – Obtention de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché)

→ Donne un **statut de médicament** à la molécule et autorise sa **commercialisation**.

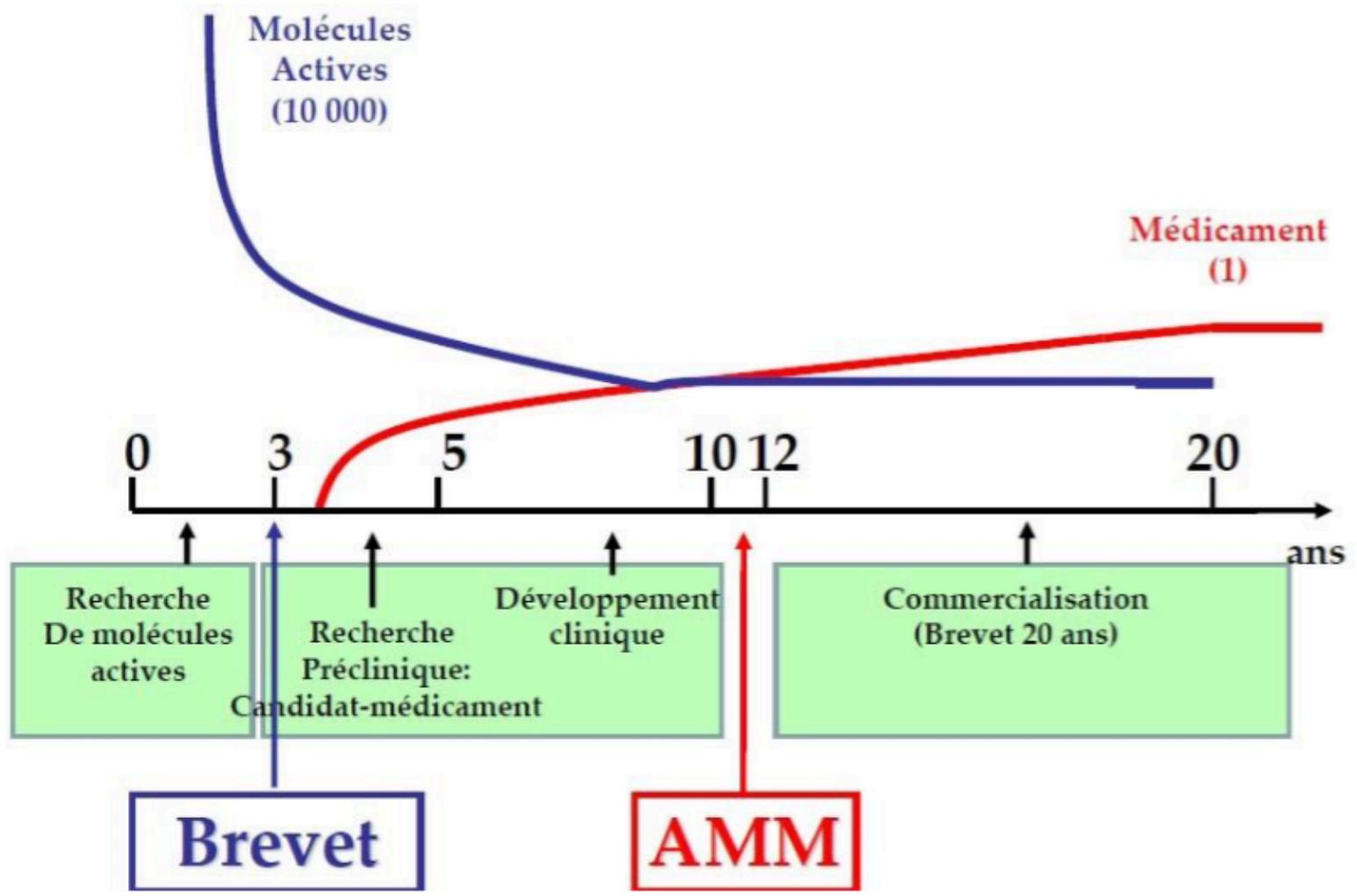
Toutes ces études durent **une dizaine d'année**.

E – Arrêt de la commercialisation d'un médicament

→ Peut être lié à :

- Un **rapport bénéfice risque défavorable** (\pm retrait d'AMM)
- A l'arrivée sur le marché des **génériques**
- A l'apparition de médicaments **plus efficaces ou présentant moins d'effets indésirables**.

1 – Introduction



1 – Introduction

- L'identification d'une molécule thérapeutique est étroitement liée à l'industrie pharmaceutique (besoin de rentabilité).
- On part de 10 000 molécules, il y a donc énormément de pertes avant de trouver la bonne.
- Le médicament coute cher pour subvenir aux couts liés à la recherche !

→ Ainsi le défi pour l'industrie est de croiser progrès thérapeutique et rentabilité économique.

2 – Avant-projet

Identification d'une cible pertinente :

L'avant projet consiste en une **phase de questionnement** pour **évaluer le cout** de la découverte et du développement d'un médicament. Il faut identifier :

- **Marché potentiel** : Domaine, pathologie, médicament existant, place restante ...
- **Moyens technologiques** :
Équipement, moyens, outils ...
- **Niveau de connaissances et compétences** :
Acteur, expertise, formation.

3 – Projet

Identification d'une molécule active sur la cible :

La molécule active a différentes origines possibles :

| Origine | Exemples | |
|-------------------|--|----------------------------------|
| Extraction | Végétale | Paclitaxel, morphine, digitaline |
| | Minérale | Hydroxyde d'aluminium |
| | Animale | Immunoglobulines |
| Synthèse chimique | Bêta-bloquants | |
| Humaines | Dérivés sanguins (albumine) | |
| Biotechnologie | Erythropoïétine (EPO), anticorps thérapeutiques (Ac anti-EGFR) | |

3 – Projet

Modalités de découverte des principes actifs à partir :

A) De données empiriques ou par hasard, observat° :

- **Effets physiologiques** : Ethnopharmacologie
- **Activité** : Trinitrine, pénicilline
- **Effets indésirables** : Sildénafil
- **Toxicité**, AVK

3 – Projet

Modalités de découverte des principes actifs à partir :

B) De la connaissance d'un processus physiopathologique :

- Recherche de molécules chimiques pouvant interagir avec un **système physiopathologique connu**. Mode de découverte le plus fréquent.
- Utilisation de modèles :
 - Cultures de cellules cancéreuses : Paclitaxel
 - Modèle d'organe isolé (*vaisseau sanguin*)
 - Modèle animal (*rat hypertendu*)

3 – Projet

Modalités de découverte des principes actifs à partir :

C) D'une cible moléculaire

→ *Technique d'avenir menant vers les thérapies ciblées*

- Identification de la cible moléculaire par **décryptage du génome** et utilisation d'outils de protéomique.
- Modélisation moléculaire ou **méthode in silico**.
Concept **clé-serrure** et relation **structure-activité**.
→ Moins onéreux, plus rapide !
- Biothérapies : Technologies complémentaires, production des molécules par voie biologique.
→ Très chères !

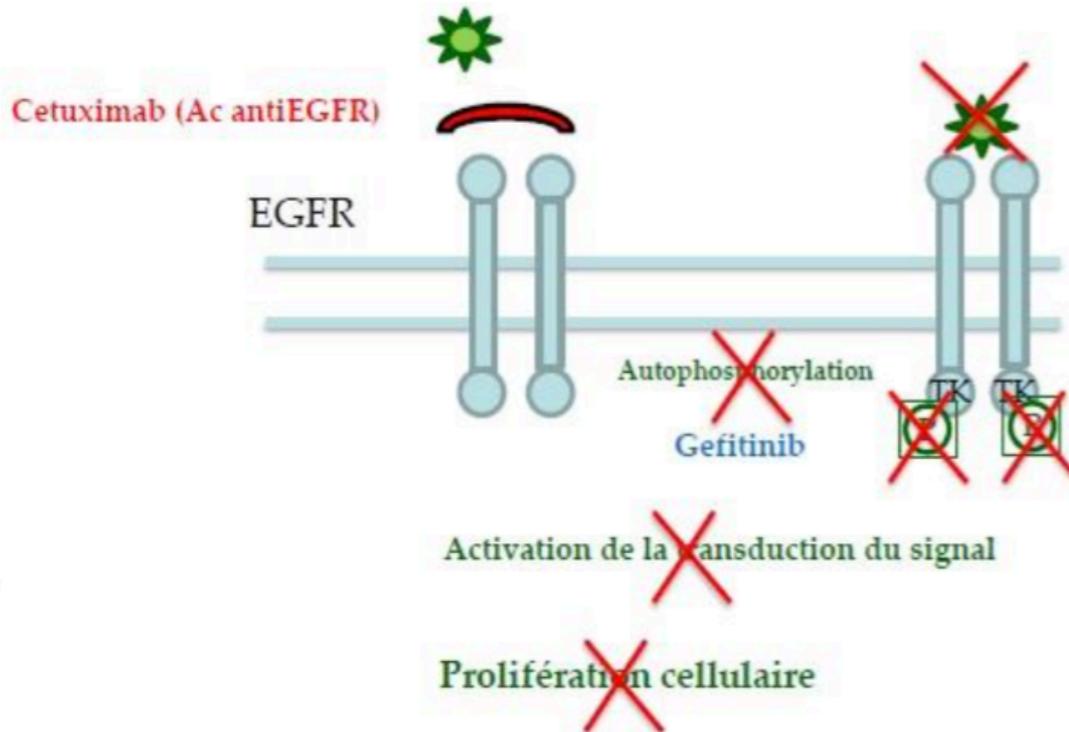
3 – Projet

Exemple : Médicaments dirigés contre 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 (*autophosphorylation*).

3 – Projet



Cétuximab : Bloque la fixation de la molécule sur son Rc.

Géfitinib : Empêche l'autophosphorylation du Rc en se fixant sur les domaines tyrosines-kinases.

3 – Projet

Modalités de découverte des principes actifs à partir :

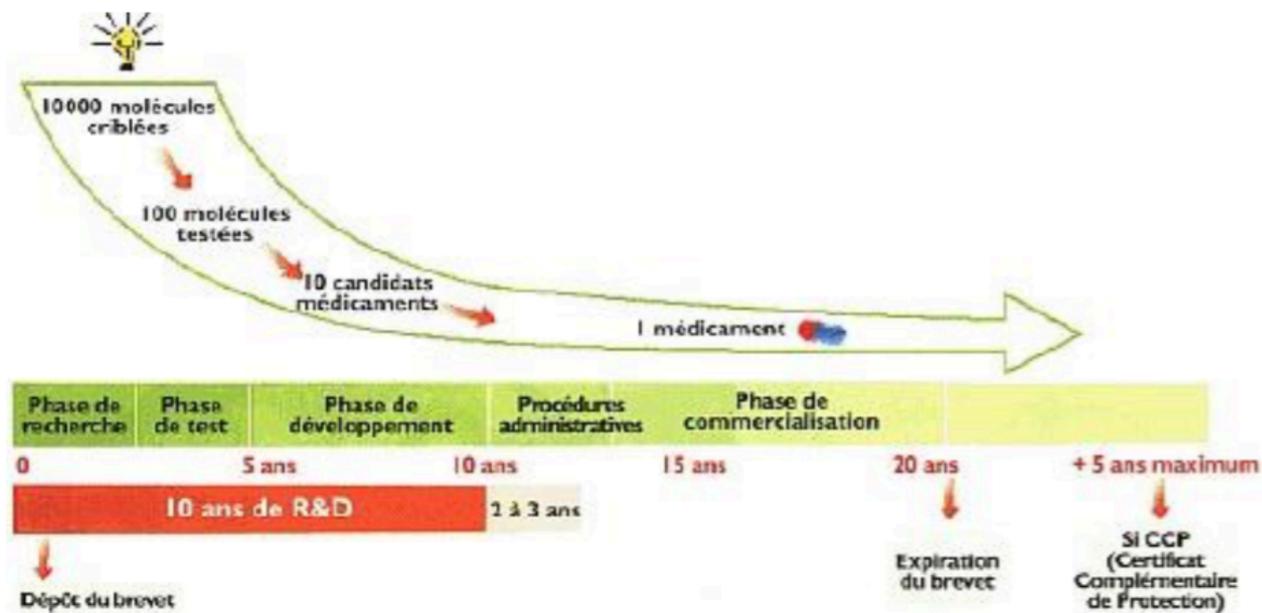
D) De molécules déjà existantes dont on connaît l'effet thérapeutique (me-too drugs)

- Recherche des principes actifs de la même famille que le médicament chef de file déjà commercialisé.
 - Optimisation des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacothérapeutiques.
 - Moindre investissement financier.
 - Intérêt pour la santé publique variable.

4 – Sélection des molécules

C'est le screening, ou criblage :

- Recherche de la molécule idéale ayant un profil compatible avec un développement ultérieur chez l'homme.
- Screening de milliers de composés à haut débit pour obtenir un seul candidat médicament.



4 – Sélection des molécules

Screening primaire :

- **10 000 composés.**
 - ✓ Premiers tests pharmacologiques simples, rapides, reproductibles, peu coûteux.
 - ✓ Identifie des touches puis des têtes de série.
 - ✓ Retour vers le chimiste pour optimiser la structure (*relation structure-activité*).

4 – Sélection des molécules

Screening secondaire :

- **100 composés.**
 - ✓ Tests plus élaborés, plus chers.
 - In vitro (sur des lignées cellulaires particulières).
 - Sur organe isolé.
 - Sur modèle physiopathologique animal.

4 – Sélection des molécules

Sélection du candidat médicament

- **< 10 molécules.**
- Choix des 3 ou 4 molécules les plus intéressantes à développer pour la recherche préclinique et clinique.
- Possibilité d'obtenir des molécules plus intéressantes en développant la synthèse chimique.

Dépôt du brevet au bout de 3 ans en moyenne !

→ Essais précliniques, cliniques et mise sur le marché.

AMM au bout de 10/12 ans en moyenne.

Conclusion :

- **La recherche de nouveaux médicaments est un processus long et coûteux comprenant plusieurs étapes :**
- **Identification d'une cible pertinente.**
- **Découverte de molécules actives sur la cible.**
- **Sélection des molécules pour développement en santé humaine.**

QCM TIME !

QCM 1 – Quelques définitions...

- A - La forme galénique du médicament représente le squelette actif de la molécule.
- B – Le médicament est le seul élément de la prise en charge de la maladie.
- C – Une substance à visée préventive n'est pas considérée comme un médicament.
- D – Un médicament correspond à l'association d'un principe actif avec des excipients.
- E – Les réponses A, B, C, D et E sont fausses.

QCM TIME !

QCM 1 – Quelques définitions...

- A - La forme galénique du médicament représente le squelette actif de la molécule.
- B – Le médicament est le seul élément de la prise en charge de la maladie.
- C – Une substance à visée préventive n'est pas considérée comme un médicament.
- D – Un médicament correspond à l'association d'un principe actif avec des excipients.
- E – Les réponses A, B, C, D et E sont fausses.

→ Réponse D !

QCM TIME !

QCM 2 – Concernant le cycle de vie du médicament

- A – La conception d'un médicament dure environ 20 ans.
- B – La conception du médicament aboutit à l'AMM : l'Autorisation de Mise sur le Marché.
- C – Le brevet protège la découverte pendant 3 ans.
- D – Le développement du médicament n'est pas très coûteux.
- E – Les réponses A, B, C, D et E sont fausses.

QCM TIME !

QCM 2 – Concernant le cycle de vie du médicament

- A – La conception d'un médicament dure environ 20 ans.
- B – La conception du médicament aboutit à l'AMM : l'Autorisation de Mise sur le Marché.
- C – Le brevet protège la découverte pendant 3 ans.
- D – Le développement du médicament n'est pas très coûteux.
- E – Les réponses A, B, C, D et E sont fausses.

→ Réponses A, B !

QCM TIME !

QCM 3 – Concernant le cycle de vie du médicament

- A – L'hydroxyde d'aluminium provient d'une extraction végétale.
- B – Le Sildénafil® est découvert grâce à sa toxicité.
- C – La modélisation moléculaire in-silico est très chère.
- D – Le screening secondaire se fait avec 10 000 molécules.
- E – Les réponses A, B, C, D et E sont fausses.

QCM TIME !

QCM 3 – Concernant le cycle de vie du médicament

A – L'hydroxyde d'aluminium provient d'une extraction végétale.

B – Le Sildénafil® est découvert grâce à sa toxicité.

C – La modélisation moléculaire in-silico est très chère.

D – Le screening secondaire se fait avec 10 000 molécules.

E – Les réponses A, B, C, D et E sont fausses.

→ Réponse E !

Merci de votre attention !

