

Identification d'une molécule à visée thérapeutique

Cycle de vie : Histoire du médicament dans le temps depuis sa découverte / conception jusqu'à l'arrêt de sa commercialisation (Dure environ 25 ans)

1) Recherche de molécules actives
Brevet = Protège la découverte (Valable 20 ans)

2) Recherche préclinique (in vitro, animaux)
→ **Candidat médicament**

3) Développement clinique

4) Demande d'agrément

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

→ On peut alors parler de **médicament**

5) Accord sur le prix et remboursement

6) Commercialisation (dure 10-15 ans ou plus)

7) Retrait : • Génériques commercialisés moins cher

• Rapport bénéfices / risques défavorable (Pharmacovigilance)

• Médicaments plus performants (+ efficaces et/ou - toxiques, - d'EI)

▪ On part d'environ **10 000 molécules actives**, pour arriver à un seul médicament : Beaucoup de déchets, de perte de temps en cherchant la ou les **bonnes molécules**.

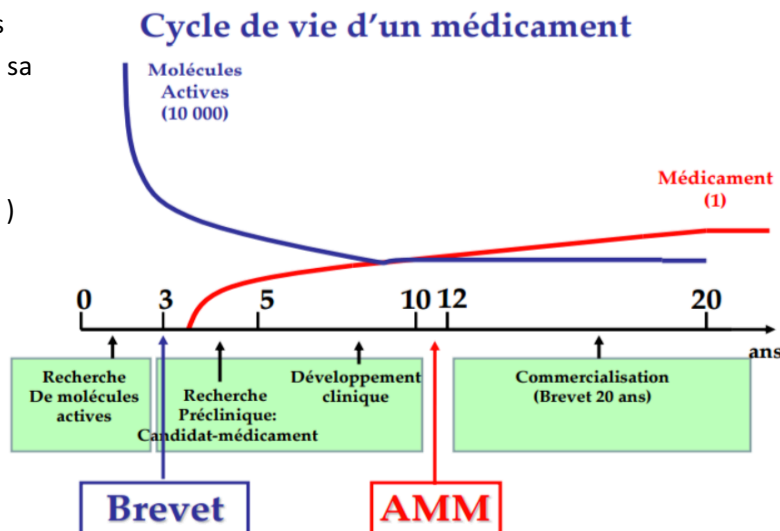
Le médicament coûte cher pour amortir la recherche en amont.

▪ **Développement = Juste milieu** entre besoin de santé publique et comptabilité économique.

→ Molécules développées selon les besoins de **santé pub** qui **croisent** les **espoirs de vente** :

✓ Notion de **Progrès thérapeutique** = nouveaux médicaments pour meilleur rapport bénéfice risque

✓ Notion de **Rentabilité économique** pour l'entreprise pharmaceutique (industriels)



I – IDENTIFICATION D'UNE CIBLE PERTINENTE :

A) Avant-Projet :

1) Marché potentiel :

⇒ Dans quel domaine va-t-on développer un mdc ? **marché potentiel** ?

⇒ Y'a-t-il déjà des **molécules efficaces** dans la pathologie considérée ?

⇒ Quelle **place reste-t-il** pour un new mdc ?

Ex : HTA → Déjà beaucoup de médicaments, à l'inverse du cancer où il reste de la place pour de nouveaux médocs.

2) Moyens techniques à mettre en œuvre :

⇒ Est-ce qu'on a l'**équipement** nécessaire ?

⇒ A-t-on les **moyens techniques et technologiques** ? Les **outils** ? Les modèles expérimentaux ?

3) Connaissances/Compétences scientifiques requises :

⇒ Quels **acteurs** ? Quelle **expertise** ? Quelle **formation** ? **Réglementation** ? (Industriels et académiques)

B) Projet :

Recherche de la molécule active (PA) ⇒ Études **précliniques** ⇒ Études **cliniques** sur l'Homme ⇒ **Commercialisation**

🌀 *Pas la peine d'investir dans la recherche si on pas la perspective d'aller plus loin. A chaque étape « **Go - No go** »*

A) Différentes origines possibles :

- **Extraction végétale :**
 - **Paclitaxel** = anticancéreux puissant, extrait de l'écorce d'**If du Pacifique**
 - **Morphine** = extraite du pavot
 - **Digitaline** = tonocardiaque, extraite de la digitale
- **Extraction minérale** : hydroxyde d'aluminium, **argile** (Smecta®).
- **Extraction animale**: **Immunoglobulines** (vaccin), de moins en moins, remplacé par la biotechnologie
- **Extraction humaine** : **dérivés sanguins** (albumine, extraite du plasma)
- **Synthèse chimique** : la plupart des médicaments (ex : **bétabloquants**).
- **Biotechnologies / Biothérapies** : En pleine expansion ⇒ **modification du génome de cellules** pour qu'elles produisent une protéine en grande quantité (ex : **Insuline, Erythropoïétine, Anticorps thérapeutiques**)
*Fait appel à des technologies complémentaires (Immunologie, BioMol) = très **coûteux** mais ça vaut le coup*

B) Modalités de découvertes :

1) Découvertes dues à des données empiriques :

Curiosité +++ = **observation** de l'effet biologique d'une substance naturelle ou synthétique

- **Effet biologique d'une substance : Ethnopharmacologie**: à partir de la médecine des peuples indigènes d'Afrique, Asie. Observer leur médecine ⇒ extractions ⇒ PA intéressants.
Ex : Glucosides cardiotoniques (extraits de la digitale), **Taxanes = paclitaxel + docétaxel** (extraits des Ifs, utilisés en cancéro), **Théophylline** (extrait du thé, stimulant cardiaque + bronchodilatateur)
- **Effets Indésirables (= side effects)** = assez fréquent
 - ✓ **Sildénafil** : Étude ds l'angor (vasodilatateur coronarien) mais peu de résultats satisfaisants.
→ EI = Effet pro érectile → **Viagra®** (potentialisation effet du NO (augmente le GMPc) → relaxation du ML → améliore la vasodilatation des vsx pulmonaires et la capacité d'effort dans l'HTAP : **Révatio®**)
- **Toxicité** :
 - ✓ **Trinitrine**: découverte de la nitroglycérine (solution huileuse explosive) = Dynamite (A. Nobel).
Un ouvrier s'est mis de la nitroglycérine sur la langue et ça a donné mal tête ⇒ découverte des effets vasodilatateurs de la nitroglycérine (tjrs utilisé dans les crises d'angor en sublingual) + autres dérivés nitrés : NO (utilisé comme vasodilatateur d'urgence en réa)
→ **Effet toxique chez l'homme**
 - ✓ **Anti Vitamine-K** : Anticoagulants pour limiter le risque de thrombose (PA = dicoumarol), découvert chez les vaches qui mangeaient le mélilot (herbe) et qui mourraient d'hémorragie.
→ **Effet toxique chez l'animal**

RMQ : Parfois, on réétudie des molécules/médicaments déjà connus pour voir si on a pas zappé certaines de leurs propriétés = pour autres maladies, autres doses... = repositionnement de médicaments.

2) Découverte par hasard :

- Pénicilline (voir cours 1 ☺)
- **Acétate de glatiramère** : utilisée dans la sclérose en plaque (SEP) = maladie inflammatoire contre la gaine de myéline des axones du SNC. Désir de dvlp un modèle d'étude animal atteint de SEP :
→ Synthèse et injection d'un peptide ressemblant à la myéline (réaction auto-immune attendue)
→ Guérison des souris malades ou non développement de la maladie → **Découverte d'un médicament**

3) A partir de la connaissance d'un processus physiopathologique (= plus fréquent) ou d'une cible moléculaire :

Trouver des molécules **chimiques** capables d'interagir avec un **système physio-pathologique** connu :

- **Processus physiologique** : SRA (Système Rénine-Angiotensine) dans l'HTA :
→ Découverte enz de conversion → Recherche d'inhibiteurs (= IEC captopril, enalapril) = Anti-hypertenseur
- **Cible = enzyme** : HMG-coA reductase :
→ Impliquée dans la biosynthèse cholestérol → statines = hypocholestérolémiants
- **Processus pathologique - Cible = gène ou protéine surexprimé** : Cancer
Identification par la biologie moléculaire, protéomique, lipidomique, spectrométrie de masse.
→ Trouver des inhibiteurs des gènes et protéines surexprimées
→ Thérapies ciblées

Ex : EGFR = Rc d'un facteur de croissance, surexprimé dans cellules cancéreuses = accélère la prolifération :
 - ✓ Fixation de l'EGF ⇒ autophosphorylation (activité kinase ⇒ transduction du signal (cascades de réaction dans la cellule) ⇒ mitoses donc prolifération des cellules
 - ✓ Processus suractivé dans le cancer (ex : cancer colorectal métastatique)
Deux médicaments :
 - Anti-EGFR : Anticorps qui empêchent la fixation du ligand (**Cetuximab**)
 - Inhibiteurs de l'activité du Rc : Bloque la phosphorylation intra-cell (**Géfitinib**)

4) Découverte par modélisation moléculaire

Connaitre la structure de la cible en 3D (critère géométriques et électrochimiques pour prédire les coposés actifs)
Par approche informatique = méthode **in silico**

Moins coûteux que l'expérimentation au labo, ++ utilisé (**temps et moyens**) dans dev de synthèse

Concept clef-serrure et relation structure- activité (RSA) à partir d'un squelette d'une molécule connue

Identification de grp chimiques permettant la liaison des molécules à la cible

Identification de la cible moléculaire par décryptage du génome et nouvelles technologies (-omiques) : études de gènes liés aux maladies et identification des protéines correspondantes (++ cancéro)

💡 *Il est plus facile d'inhiber que d'induire car il suffit de bloquer des étapes pour inhiber.*

5) Découvertes à partir de molécules déjà connues « me-too » :

On recherche les PA d'une même famille à partir d'un médicament **déjà commercialisé**, objectif :

- **Optimiser les caractéristiques** = découvertes **mineures** participant aux progrès et améliorent le confort
 - **Pharmacocinétique** : trouver une forme prenable par voie orale, diminution du nb de prise
 - **Pharmacothérapeutique** : améliorer la balance bénéfice/risque, (+ efficacité et - d'effets indésirables)
- **Diminution des coûts** (car pas de 1ère étape) ⇒ modèles pharmaco et toxicologiques déjà connus, RSA

Limites :

- **Intérêt** réel à la santé publique ? ⇒ apporte un + mais rien de révolutionnaire.
- Obligation de **démontrer** qu'on est aussi bien que l'ancien mdc ou mieux « pas moins efficace que »

Ex : β -bloquant : Propanolol (le premier avec le plus de propriétés) → Pindolol (propriétés plus restreintes aux effets cardio-vasculaires)

RMQ : Le générique correspond au même médicament (même PA), contrairement aux « me-too » qui sont des nouvelles molécules

On connaît cible, la mol tête de file ⇒ trouver les **molécules les + adaptées** à un dev ultérieur = Screening.

III – SCREENING = CRIBLAGE :

A) Screening Primaire :

On part d'environ **10 000** molécules à la fin il en reste **100**. 1^{er} filtre

- **Objectifs :**

- Trouver l'activité principale sur la cible
- Identifier des **touches** puis **têtes de séries** ⇒ avoir un début de structure de la molécule active
- Informer rapidement les chimistes pour orienter de nouvelles synthèses
- Éliminer les substances pas assez actives ou délétères

- Premiers tests pharmacologiques → **Tests simples, rapides, reproductible, peu coûteux**

Ex : criblage HD sur culture de cellules tumorales, tout est automatisé.

B) Screening Secondaire :

- **Concerne les quelques 100** molécules intéressantes relevées en screening primaire (**têtes de série**)
- **But :** Sélectionner un plus petit nombre de molécule sur des **tests plus élaborés (plus longs et plus chers) :**
 - ✓ **Modèles cellulaires**
 - ✓ **Modèles plus intégrés (tissus / organes isolés in vitro)** Ex : *Contraction d'un vaisseau sanguin*
 - ✓ **Modèles in vivo (chez l'animal)**

→ Modèle in vivo du chien anesthésié pour l'hémodynamique,

→ Modèle génétique de rats hypertendus spontanément

→ Modèle physiopathologique du rat hypertendu par ligature de l'artère rénale

RMQ : Il faut forcément des tests sur des mammifères supérieurs car but final = santé humaine (législation ++).

A la fin il nous reste une **dizaine de molécules** encore en course, les candidats médicaments.

C) Sélection du candidat médicament (<10 molécules) :

Il nous reste moins de 10 molécules, qui iront à **l'étape suivante** (essais précliniques, cliniques puis mise sur le marché) à partir du screening secondaire et de quelques tests complémentaires

→ **Sélection des 3 ou 4 molécules les plus intéressantes qui vont en essais précliniques.**

Possibilité d'obtenir des molécules plus intéressantes en développant la **synthèse chimique**

A chaque étape, si la molécule concernée est trop dangereuse/ne convient pas, on abandonne et on aura fait tout ça pour rien.

La recherche dans le temps

De 10000 molécules criblées pour une qui parviendra à passer toutes les étapes de tests et d'essais cliniques, le chemin de l'innovation au malade est long (12 ans en moyenne), complexe et coûteux.

