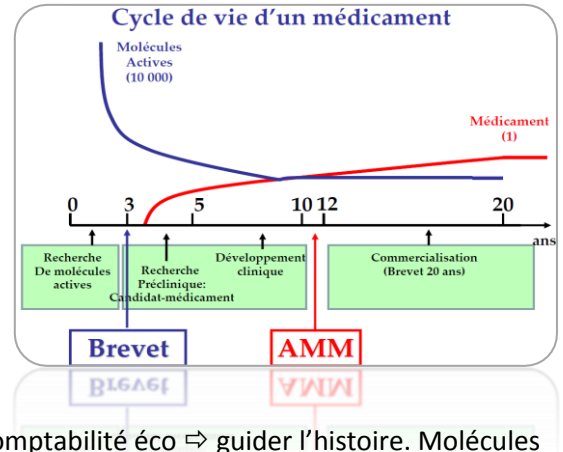


Identification d'une Molécule à Visée Thérapeutique



Cycle de vie = histoire du mdc ds le **temps** depuis découverte/conception jusqu'à arrêt de sa commercialisation.

- 1) Recherche de molécule
- 2) **Brevet** = protéger découverte (valable 20 ans)
- 3) Recherche préclinique
- 4) Dev Clinique ⇒ **AMM** (molécule devient mdc)
- 5) Commercialisation (15-20 ans)
- 6) Retrait (rapport bénéfice risque défavorable, générique moins cher, mdcs + performants)



On part de **10 000 molécules** (parfois 30 000), bcp de déchets et 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 éco ⇒ guider l'histoire. 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

🌀 *Exception pour les maladies très rares qui touchent quelques centaines de personnes : pouvoirs publics injectent de l'argent pour développer des mdcs qui ne seront pas rentables.*

Lorsque le besoin disparaît, l'industriel ne développe plus : *exemple des antibiotiques, très utilisés il y a 20 ans et dont l'usage a été bcp restreint depuis car développement de bactéries résistantes.*

I/ IDENTIFICATION DE LA 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 ?
- Cancer du sein = bcp de malades mais bcp de molécules déjà développées
 - Glioblastome = moins de cas mais très peu de mdc développés
 - Hypertension artérielle : déjà bcp de molécules sur le marché, il faut se demander quoi apporter en + (mécanisme différent, meilleure tolérance, nombre de prises réduit ...)

2) Moyens techniques à mettre en œuvre :

- ⇒ Est-ce qu'on a l'**équipement** nécessaire ?
- ⇒ A-t-on les **moyens** ? Les **outils** ? Les modèles expérimentaux ?

3) Connaissances/Compétences scientifiques requises :

- ⇒ Quels **acteurs** ? Quelle **expertise** ? Quelle **formation** ? **Réglementation** ?
- ⇒ **Collaborations** : hôpitaux pour les prélèvements de tumeurs
- ⇒ De + en + de collaborations avec **Université/Recherche** (recherche d'amont) ⇒ dev mdc (industriel)

B) Projet :

Recherche de la molécule ⇒ 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 « Bonobo »

II/ DECOUVERTE DE MOLECULES ACTIVES SUR LA CIBLE :

A) Différentes origines possibles :

- **Extraction végétale** : exemple du **Paclitaxel (Taxol®)** = **anticancéreux**.

Extrait de l'écorce d'**If du Pacifique** ⇒ problèmes écologiques (abattre des arbres)

⇒ la société s'engageait à en planter un de remplacement à chaque fois. Finalement le CNRS ont découvert le Docétaxel (Taxoter®) = extrait des feuilles d'If européen ⇒ puis synthèse chimique

De nos jours on cherche encore : arbres, plantes, algues (on trouve des molécules et on améliore par chimie)

- **Extraction minérale** : **hydroxyde d'aluminium**, Smecta® à base d'argile.
- **Extraction animale** : **insuline** de bœuf/porc (maintenant produite par biotechnologie) ⇒ diminution
- **Synthèse chimique** : la plupart des médicaments (ex : **bétabloquants**).
- **Biotechnologies/Biothérapies** : en pleine expansion ⇒ **modif génome de C** pour qu'elles produisent une protéine en grande quantité (ex : les **Erythropoïétines** ou **Ac anti EGFR** utilisés en cancérologie)
Fait appel à des technologies complémentaires (Immunologie, BioMol) = très **coûteux** mais ça vaut le coup
- **Dérivés sanguins** : **immunoglobulines**

⇒ Chercheurs impliqués = très différents (botanistes, chimistes, fac de science, de pharmacologie...).

B) Modalités de découvertes :

1) Découvertes dues au hasard ou à des données empiriques :

Curiosité +++ = **observation** de l'effet d'une substance ⇒ pourquoi ça fait ça ?!

- **Ethnopharmacologie** : à partir de la médecine des peuples indigènes d'Afrique, Asie.
Observer leur médecine ⇒ extractions ⇒ PA intéressants.
- Par l'**Activité**
 - **Trinitrine** : découverte de la nitroglycérine (solution huileuse explosive) = Dynamite (A. Nobel)
Un chimiste s'est mis de la nitroglycérine sur la langue et ça a donné mal tête. Pourquoi ?
⇒ découverte des effets vasodilatateurs de la nitroglycérine (tjrs utilisé dans les crises d'angor).
 - **Autres dérivés nitrés** : gaz NO utilisé comme vasodilatateur d'urgence
 - Exemple de la **Pénicilline** par Fleming (voir Cours n°1) = prix Nobel 1945
- A partir d'**Effets Indésirables** = assez fréquent

Sildénafil : **Révalo®** = médicament hypotenseur et cardiotonique, effet secondaire = érections des patients
⇒ propriétés pro-érectiles du Viagra®

Sulfamides hypoglycémiant : Au départ sulfamides antibactériens qui déclenchaient des hypoglycémies sévères
mntnt ils sont à la base des antidiabétiques

- A partir de la **Toxicité** : exemple des **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.

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) A partir de la connaissance d'un processus physiopathologique = plus fréquent :

Trouver des molécules **chimiques** capables d'interagir avec un **système physio-pathologique** connu (criblage ou screening primaire) :

Exemple de modèles physiopathologiques :

- Modèle Cellulaire = culture de cellules
- Modèle Animal
- Modèle Expérimental

➤ Modélisation moléculaire = méthode in silico :

Outil très récent, **couteux** :

- Notion de **thérapie ciblée** (mdc spécifique d'une molécule, protéine), sur une cible précise.

Identification de la cible moléculaire : souvent en cancérologie (découvertes récentes) :

Classification des gènes par transcriptomie : on regarde quels sont les gènes surexprimés dans la tumeur, en comparant avec cellule saine. Une fois qu'on connaît la protéine, on cherche un Ac/Molécule chim pour la bloquer.

Trouver la **cible** (protéine, gène etc..) responsable de la pathologie et la **bloquer** en trouvant une molécule active :

- **HMG-CoA Réductase** = enzyme clef de la voie de la synthèse du **cholestérol**.
Statines = inhibiteurs de cette enzyme ⇒ diminution de la synthèse de cholestérol.
- **P53** = protéine anti-cancer, on cherchera à la surexprimer
- **EGFR** = Rc d'un facteur de croissance, surexprimé dans certaines **tumeurs** = accélère la prolifération :
 - Fixation de l'EGF ⇒ autophosphorylation (activité kinase ⇒ transduction du signal ⇒ mitoses)
 - Processus suractivé dans le cancer (ex : cancer colorectal métastatique)
⇒ on va chercher à bloquer le Rc par des anticorps (*Cetuximab* = Biothérapies) ou empêcher la phosphorylation par molécule chimique (*Gefitinib*)

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



En connaissant la **structure 3D** de la cible, on peut la prédire structure chim la + adaptée (**concept clé/serrure** = relation structure/activité) ⇒ approche **informatique** (in silico)

Relation structure/activité : à partir d'une molécule initiale "tête de file", on modifie la structure (groupe hydroxyle, estérification)
⇒ rendre + hydrophile ⇒ molécule encore meilleure/actives par voie orale.

3) Découvertes à partir de molécules déjà connues, qu'on va modifier :

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

- **Améliorer le mdc original** = découvertes **mineures** participant aux progrès et améliorent le confort = **Me-Too**
 - meilleure pharmacocinétique
 - trouver une forme prenable par voie orale
 - chercher médicament à effet retard (pour passer de 3 prises par jour à 1 prise par ex) ⇒ favoriser observance
 - améliorer sur le plan pharmacothérapeutique
 - améliorer la balance bénéfique/risque, (+ efficacité et - d'effets indésirables)
- **↘ des coûts** (car pas de 1ère étape) ⇒ modèles pharmaco et toxicologiques déjà connus, juste à refaire

➤ 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

RMQ : Lorsqu'un médicament arrive en fin de brevet, pour éviter d'être générique, les laboratoires sortent un nouveau médicament très semblable avec un léger + (dispersible au lieu de gélule etc..).

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

III/ SCREENING = CRIBLAGE :

Screening **haut débit** (grosses machines)/criblage, 2 étapes ⇒ sélectionner une molécule au **profil idéal**.

NDLR : C'est un peu comme un casting.

A) Screening Primaire :

On part de **10 000 à 50 000** molécules à la fin il en reste **100**.

1ers tests pharmacologiques = automatisme 24h/24

- tests les + **simples** et **rapides** possibles
- **reproductible**
- **peu coûteux**

Résultats sur l'ordinateur ⇒ courbes (écarts-types, moyennes) ⇒ molécule la + efficace.

But = identifier des **touches** puis **têtes de séries** ⇒ avoir un début de structure de la molécule active.

On retourne alors vers le **chimiste** pour qu'il **optimise** la molécule (ajouter, améliorer la solubilité etc..).
= relation structure/activité.

🚫 Si la molécule est trop dangereuse, on va arrêter. Il vaut mieux arrêter là que plus tard, on perd moins d'argent.

B) Screening Secondaire :

100 molécules intéressantes (têtes de série) ⇒ screening secondaire :

- + **pointu**, + **élaboré**
- + **performant**
- + **cher**
- Modèles + **sophistiqués** = cellules, organes isolés puis modèle animal.
- Possibilité d'obtenir des molécules plus intéressantes en développant la **synthèse chimique**

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

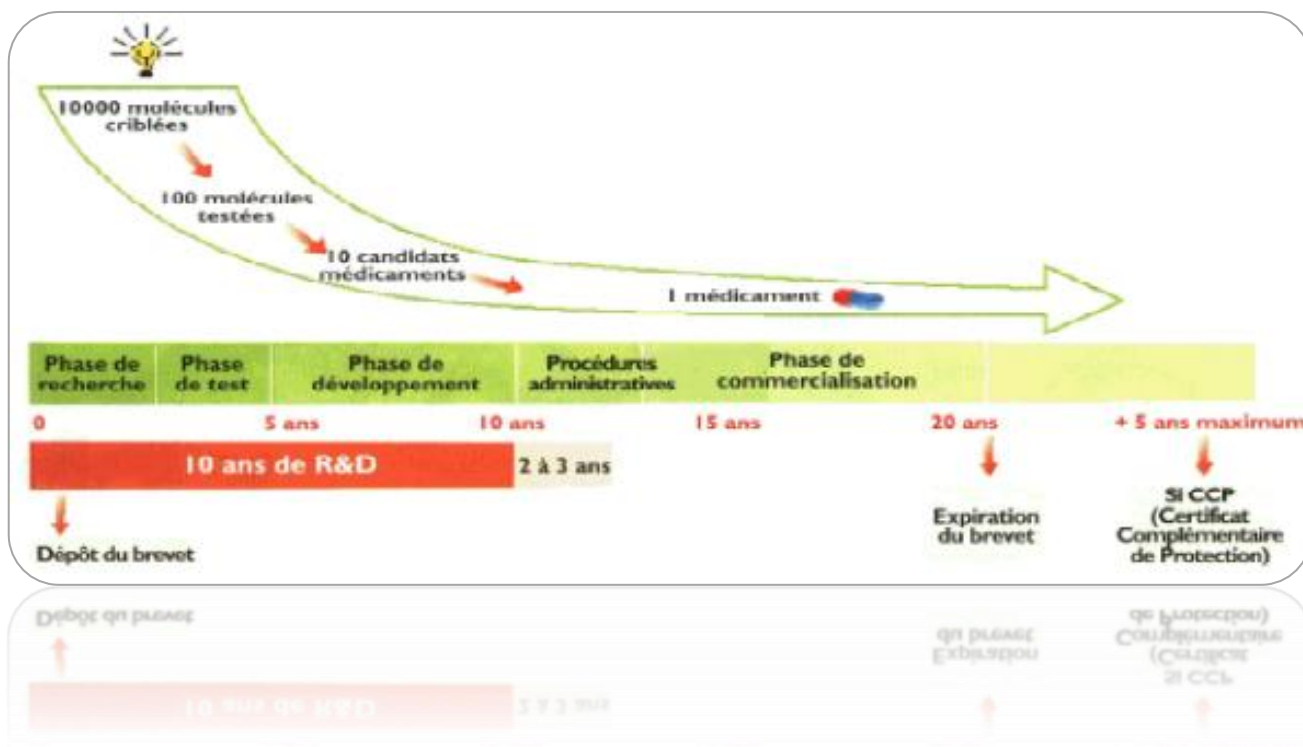
A la fin il nous reste une **dizaine de molécules** encore en course, les candidats médicaments.

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

Il nous reste moins de 10 molécules, qui iront à **l'étape suivante** (essais précliniques).

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

THE BILAN :



La recherche de nouveaux médicaments est un **processus long et coûteux** qui comprend plusieurs phases :

- Identification d'une **cible pertinente** qui tient compte :
 - Du marché potentiel
 - Des moyens technologiques à mettre en œuvre
 - Des connaissances scientifiques
- Découverte de **molécules actives** sur la cible :
 - Empirique
 - A partir de la connaissance physio-pathologiques
 - Modélisation moléculaire
 - A partir de molécules déjà existantes
- Sélection des **molécules pour développement en santé humaine** :
 - Screening primaire
 - Screening secondaire
 - Choix du candidat médicament pour essais précliniques et cliniques

Il me reste de la place alors je vais faire une petite dédicace (oui c'est chiant, mais pas obligé de la lire 😊) :

à Candoo, Julie, Coco, Julia (la reloue râleuse ♥) et Eva, courage les fillotes !!!

Une autre pensée pour Océane et Marine, Julien, Lilian, Lucas (café !!), Pinette, Gâteau, Romain, Loanne, Oussama, Ophélie, Dard-court, Colas, Claire, Sarah, David (do you know where is my moneed ?) et à ceux que j'ai oublié ! Bref défonchez tout =)

Aux autres, courage, donnez-vous à fond ça en vaut la peine (même si la P2 c'est pas de tout repos ahah mais chaque chose en son temps 😊)