

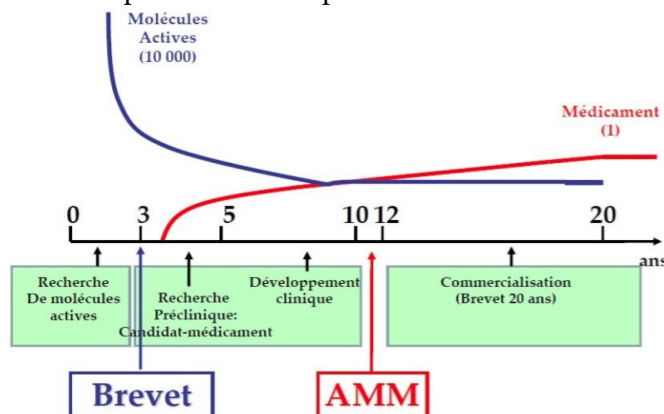
Identification d'une molécule à visée thérapeutique



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** : Aboutit au **dépôt d'un brevet** pour protéger la découverte (*valable 20 ans*).
2. **Phase d'études précliniques** (*modèles ϕ 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'années**.
5. **Arrêt de la commercialisation d'un médicament** : peut être lié à un **rapport bénéfice risque défavorable** (*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 **dvlp** 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 **oncologie** 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 :

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)	

2- Modalités de découverte des principes actifs :

- A partir de **données empiriques** ou par hasard, observation :
 - ✓ **Effet physiologique** : Ethnopharmacologie ou médecine indigène.
 - ✓ **Activité** : Pénicilline (antibiotique, inhibition de croissance) et Nitro-glycérine /Trinitrine (vasodilatateur pour les crises d'angor).
 - ✓ **Effets indésirables** (fréquent) : Sildénafil : hypotenseur cardiotonique (Revatio) et proérectile (Viagra).
 - ✓ **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.
- ✓ **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	Identification de la cible. Utilisation des outils de protéomique.
Modélisation moléculaire	Trouver une molécule active sur une cible de structure 3D connue. Approche informatique (in silico) : Inhibiteur idéal. • Concept clé-serrure : Compatibilité cible (serrure) et médicament (clé). • Relation structure-activité : Le chimiste améliore la molécule tête de file. Moins cher et plus rapide que l'expérimentation ou le screening aveugle !
Biothérapies	Production de molécules par voies biologiques (Ac, EPO). Elles font appel à des technologies complémentaires (immunologie, biologie). Elles sont très coûteuses !

Exemple : EGFR → Récepteur sur-exprimé dans les cellules cancéreuses. Il a été découvert grâce au décryptage du génome. Le domaine intracytoplasmique comporte des tyrosines-kinases, responsables de son auto-phosphorylation, son activation. Deux médicaments :
Anticorps Cétuximab : Bloque la fixation du ligand naturel sur son récepteur.
Gefitinib (molécules chimiques) : Bloque l'autophosphorylation en se fixant sur les domaines tyrosines-kinases.

→ A partir de **molécules 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 (voie, nombre de prise ...) et pharmacothérapeutiques (efficacité ...), améliorer la balance B/R.
Intérêt	Moindre investissement financier car recherche déjà faite, intérêt variable pour la santé publique (pas moins efficace que ...).
Exemple	Béta-Bloquants , Propanol, 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	Premiers tests pharmacologiques simples, rapides, reproductibles et peu coûteux . Utilisation de robots et automatisation (cultures cellulaire en cancérologie). Identification de molécules ayant une activité principale sur la cible plus importante sur les autres : - Touche : Partie de la molécule active. - Tête de série : Squelette chimique nécessaire pour être actif sur la cible. → Ensuite les chimistes optimisent la structure via les relations structure-activité . Si aucune molécule intéressante n'est trouvée, la recherche s'arrête là.	10 000 → 100
Screening secondaire	Tests plus élaborés, plus chers sur les têtes de série , retour possible vers le chimiste : - Tests plus élaborés in vitro . - Sur organe isolé et modèle animal (- automatisé)	100 → 10
Sélection du mdct	Choix des 3/4 molécules à envoyer en préclinique/clinique. Chimie encore nécessaire. Dépôt d'un brevet au bout de 3 ans en moyenne.	< 10 (3 ou 4)

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.

C'est tout pour ce cours, bon courage les cocos !

