



UE6

Initiation à la connaissance
du médicament

Identification d'une molécule à visée thérapeutique

Cours du Pr. Braguer

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

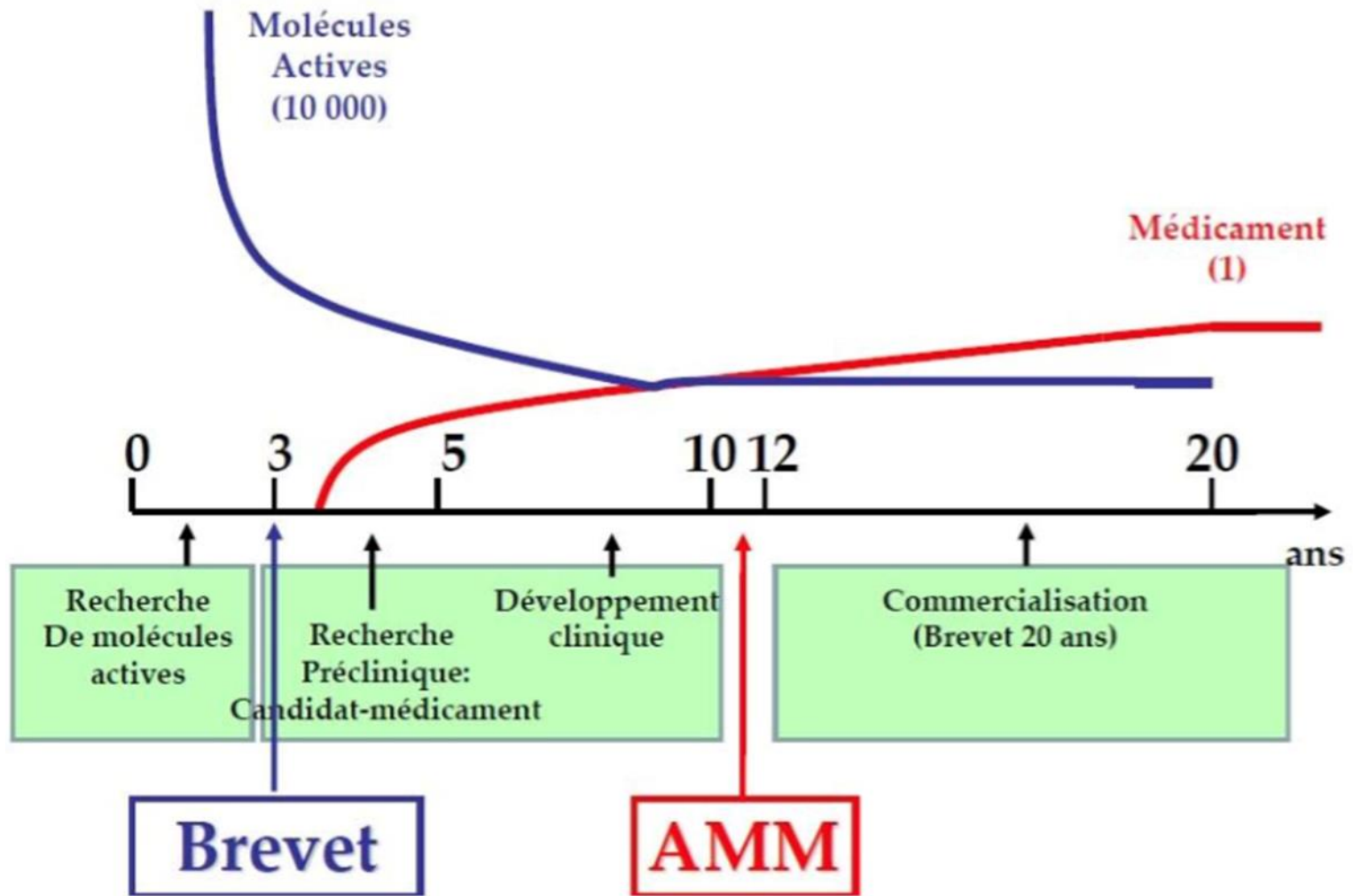
Un médicament c'est...

- 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

- 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 long, 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**.

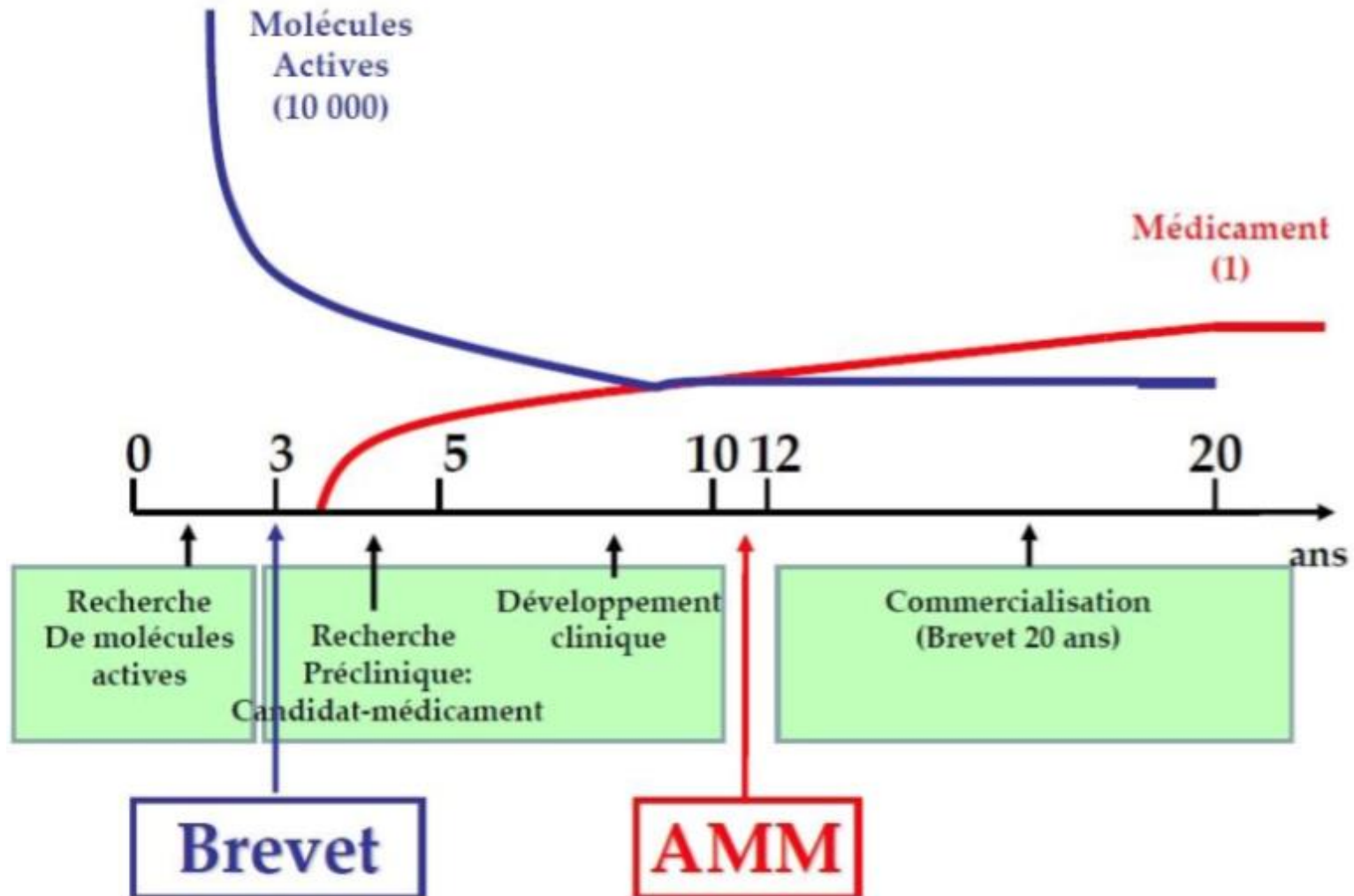
Toutes ces études durent **une dizaine d'année**.

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** :
Equipement, moyens, outils ...
- **Niveau de connaissances et compétences** :
Acteur, expertise, formation.

3 – Projet

Identification d'une molécule active sur la cible :

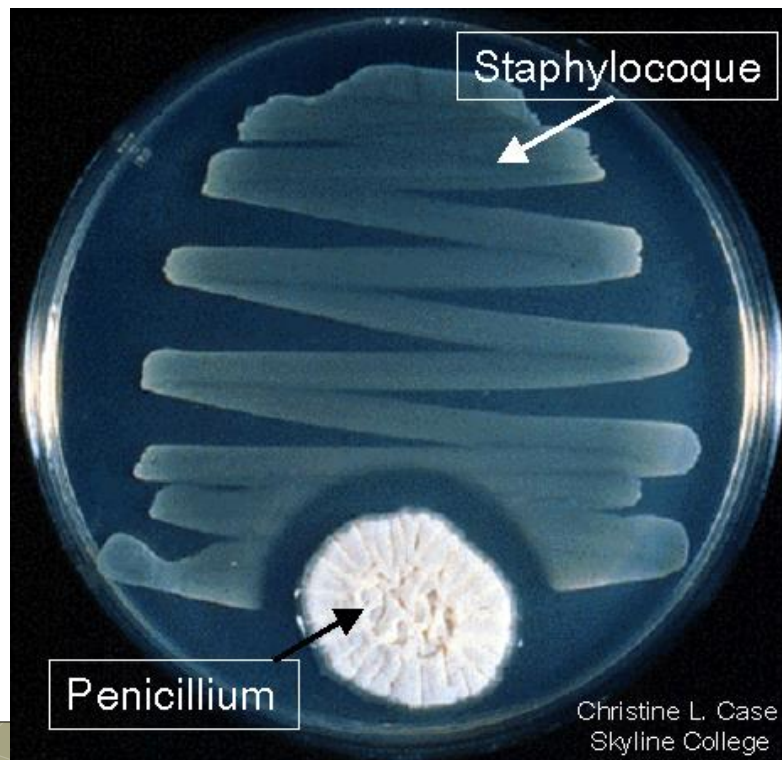
La molécule active a différentes origines possibles :

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)	

Modalités de découverte des principes actifs à partir :

o A) Découverte lié au Hasard

La pénicilline : Fleming => Penicillium (champignons) => découverte + prix nobel 1945

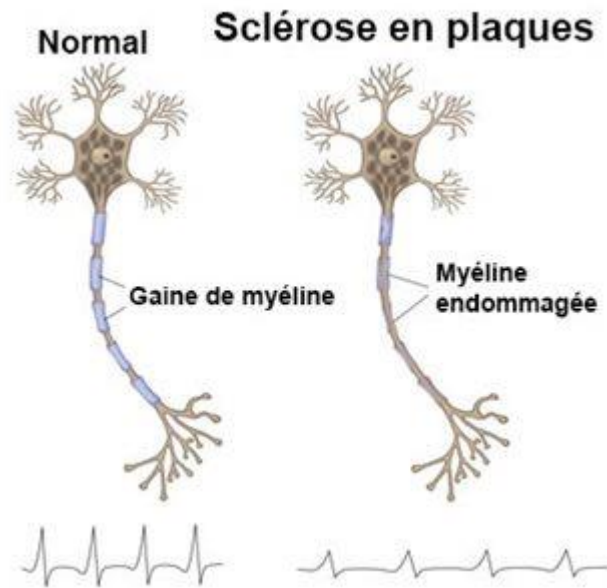


3 – Projet

Modalités de découverte des principes actifs à partir :

Acétate de glatiramère :

Volonté de dev la SEP => effet inverse

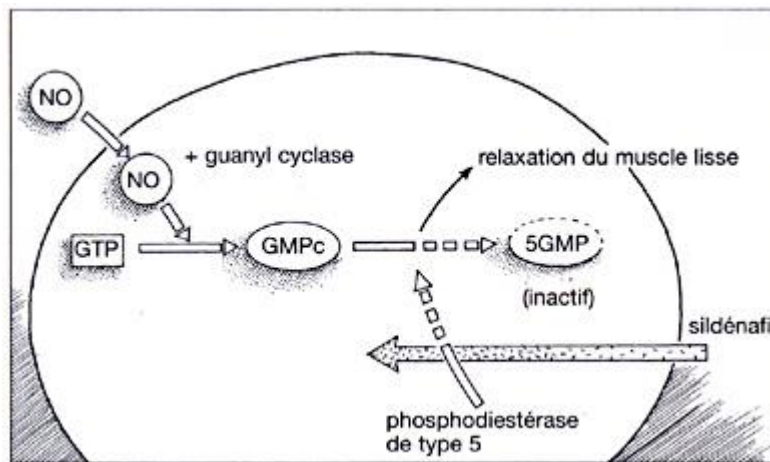


3 – Projet

Modalités de découverte des principes actifs à partir :

B) De données empiriques, observat° :

- **Effets biologiques** : Ethnopharmacologie
- **Effets indésirables** : Sildénafil (Viagra)



- **Toxicité**, AVK , Trinitrine

3 – Projet

Modalités de découverte des principes actifs à partir :

C) De la connaissance d'un processus physiopathologique :

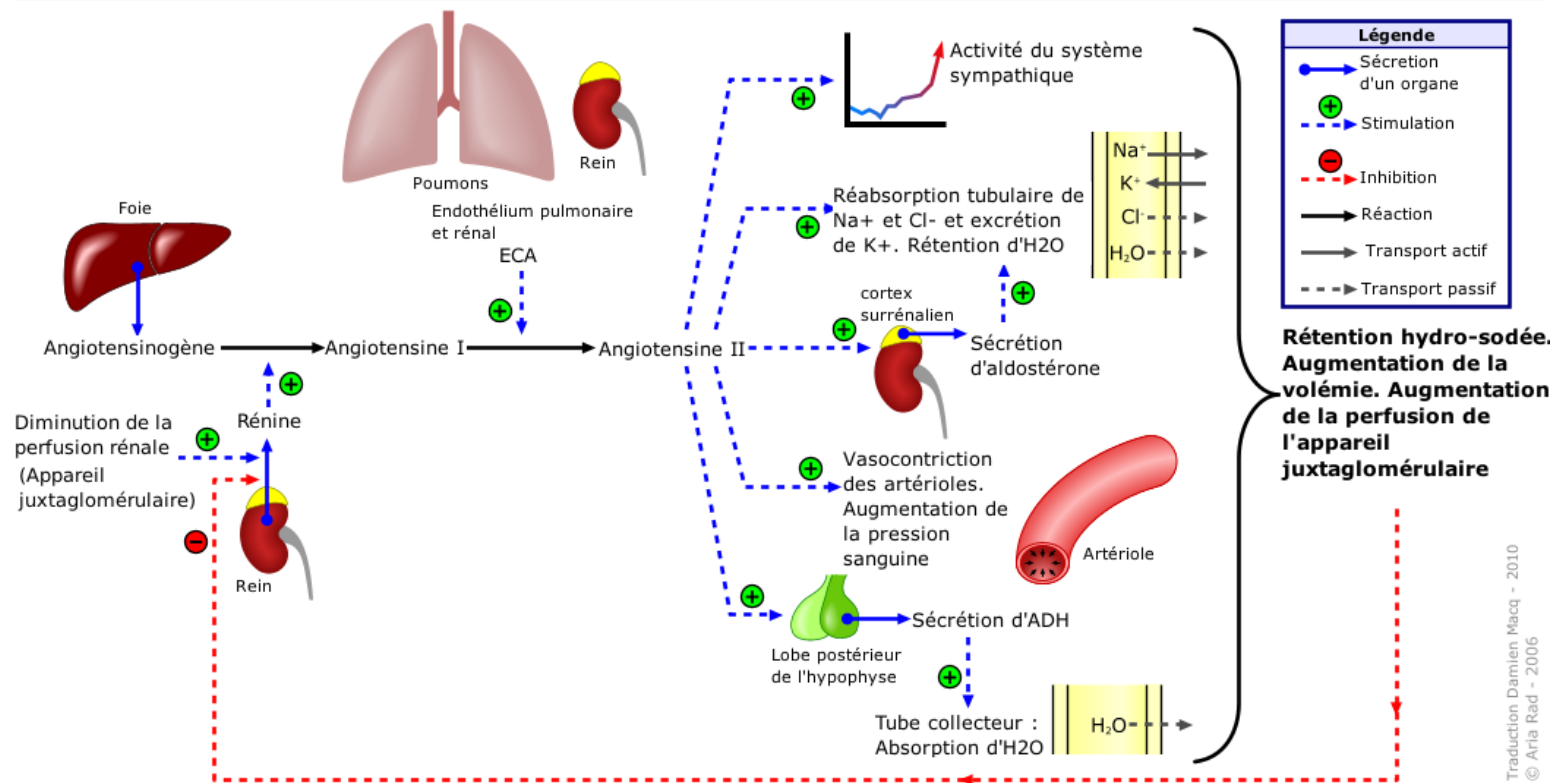
- Recherche de molécules chimiques pouvant interagir avec un système physiopathologique connu. Mode de découverte le plus fréquent.
- Utilisation de modèles :
 - Cultures de cellules cancéreuses : Paclitaxel
 - Modèle d'organe isolé (*vaisseau sanguin*)
 - Modèle animal (*rat hypertendu*)

3 – Projet

Exemples :

- Processus physiologique : SRA : captopril

Système rénine-angiotensine-aldostérone



3 – Projet

Exemple :

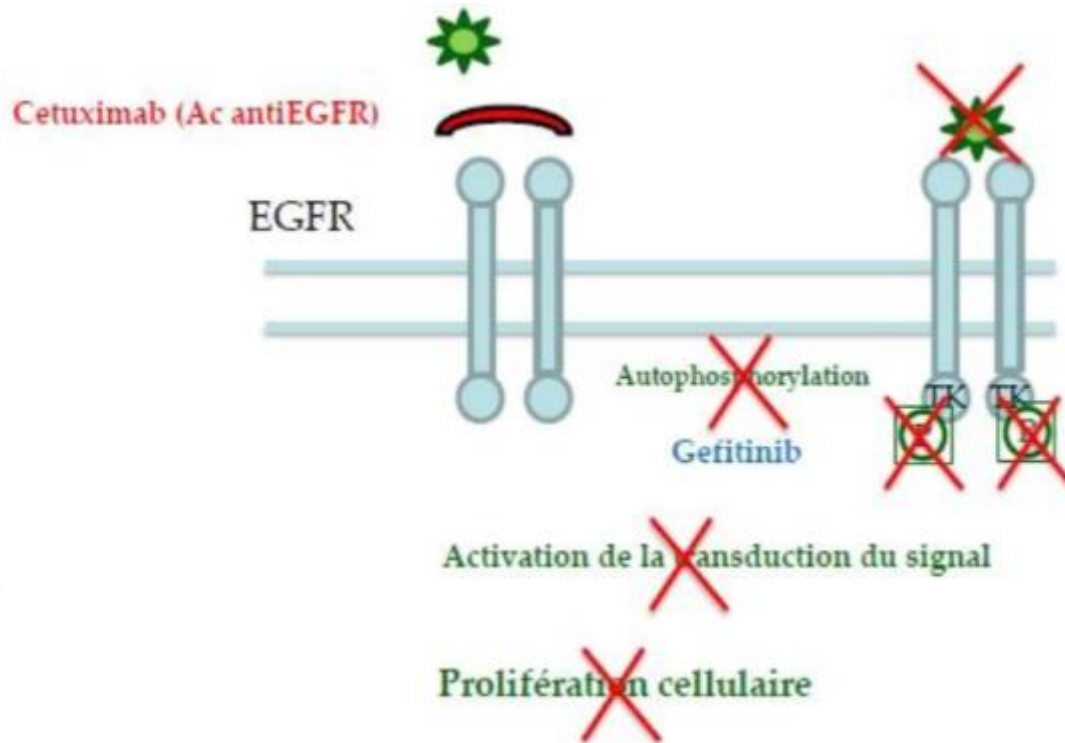
- **Processus pathologique**

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) D'une cible moléculaire (HMG-Coa reductase)

→ 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

Modalités de découverte des principes actifs à partir :

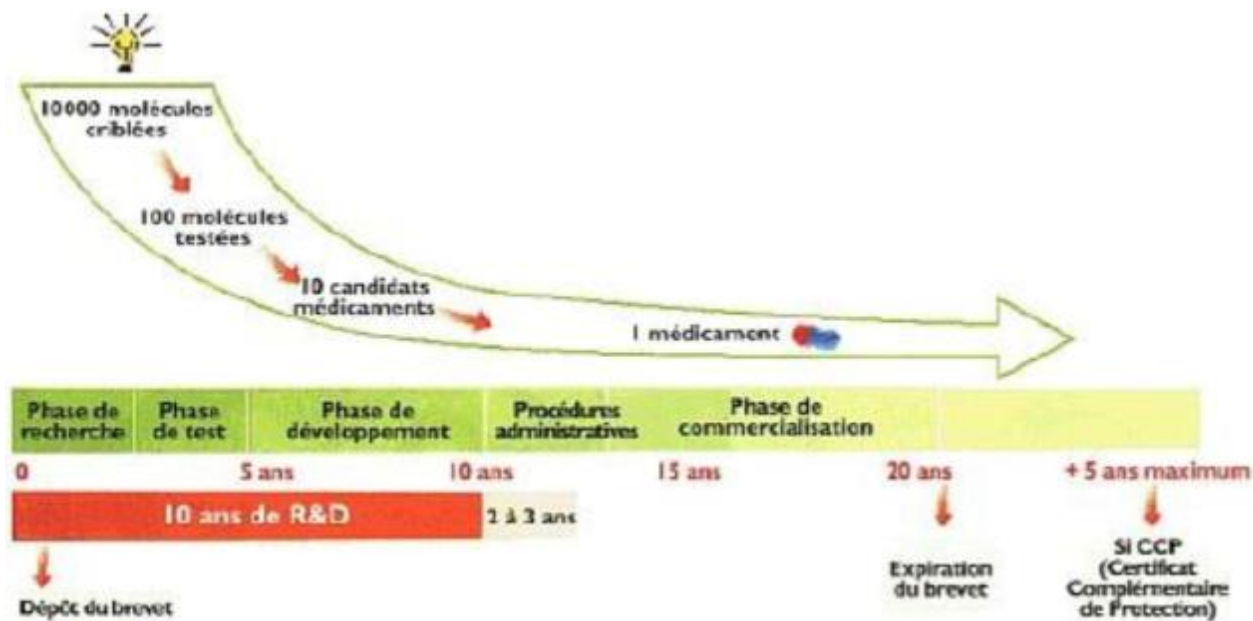
E) De molécules déjà existantes dont on connaît l'effet thérapeutique (me-too drugs)

- 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 rentabilité économique est un point important pour l'industriel pharmaceutique
- B – Le médicament est commercialisé dès l'obtention du brevet
- 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 – Vrai, le mdc est un produit de consommation particulier !

B – Le médicament est commercialisé dès l'obtention du brevet

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.

→ Réponse A

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 !

