

I. INTRODUCTION

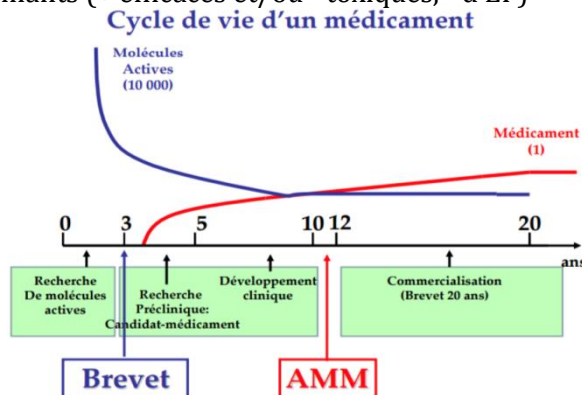
CYCLE DE VIE DU MEDICAMENT

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.	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)

Retrait : pourquoi ?

- 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)

PROJET DE RECHERCHE D'UN NOUVEAU MEDICAMENT

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)

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** »

ORIGINE DES MOLECULES ACTIVES

❖ 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

II. DECOUVERTE DES MOLECULES ACTIVE

A) DE MANIERE FORTUITE

1) Découverte par hasard :

Observation curieuse peut favoriser le hasard de la découverte

❖ **Pénicilline**

Alexander Fleming découvre que des boîtes de Petriensemencées avec des Staphylocoques sont recouvertes de **penicillium notatum** (utilisé par son voisin de pailleasse)

- ➔ Les bactéries ne poussent pas autour du champignon
- ➔ L'inhibition de croissance est causée par une substance produite par le champignon = pénicilline
- ➔ Intérêt en médecine : dose mortelle de bactéries injectée à des souris suivi de pénicilline → survie
- ➔ Problème de la production : origine biologique dans les eaux usées puis synthèse chimique

Prix Nobel à Fleming, Florey et Chain en 1945

2) Découvertes dues à des données empiriques :

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

- ❖ **Effet biologique d'une substance** : **Ethnopharmacologie**: médecine indigène et substances naturelles utilisées par certains peuples

Analyse de leur mécanisme d'action → identification et purification du principe actif → développement des produits

- ❖ Utilisables en thérapeutique :

Molécule	Mécanisme d'action
Théophylline (extraite du thé) (<i>stimulant cardiaque et bronchodilatatrice</i>)	
Glucosides cardiotoniques (extraits de la digitale)	<i>Inhibe la pompe Na⁺/K⁺/ATPase dans les cardiomyocytes :</i> ➤ ↗ du Na ⁺ intraC & ↗ du Ca ²⁺ intraC ⇒ Effet inotrope (+) : ↗ force de contraction ⇒ Effet chronotrope (-) : ↘ de la fréquence cardiaque ⇒ Traitement de l'insuffisance cardiaque
Taxanes, Taxols, taxotères (<i>paclitaxel + docétaxel</i>) (extraits des Ifs)	<i>Inhibent les fcs des microtubules → bloquent la migration et la multiplication des cellules</i> ➔ Effet anti-cancéreux

❖ 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) → Inhibe la PDE-5 (*présente dans le pénis et les vsx pulmonaires*) qui dégrade le GMPc → ↗ du GMPc → Relaxation du ML → Améliore la vasodilatation des vsx pulmonaires et la capacité d'effort dans l'HTAP : **Révatio®**)
✚ **1^{er} médicament du dysfonctionnement érectile (Viagra ®)**
✚ **Furchgott, Ignarro et Murad : prix Nobel de médecine (1998) pour la « découverte du rôle de l'oxyde nitrique en tant que la molécule de signalisation dans la régulation du système cardio-vasculaire »**

❖ **Toxicité**

- ❖ **Trinitrine**: découverte de la nitroglycérine (solution huileuse explosive) = Dynamite (A. Nobel).
✓ **Mécanisme** : Nitration du glycérol par greffage de 3 NO₂ par HNO₃ → **trinitroglycérine** (ou trinitrine ou nitroglycérine) → Observation qu'une goutte de nitroglycérine **sur la langue**

provoquait un intense mal e tête lié à une forte vasodilata° → NitroG en sublinguale efficace dans l'angor (insuffisance coronaire)

→ D'autres **dérivés nitrés** synthétisés comme antiangoreux

➔ Découverte du rôle du NO (métabolite endogène vasodilatateur) et Prix Nobel en 1998

→ GAZ NO utilisé comme vasodilatateur d'urgence

- ✓ **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.

B) DECOUVERTE A PARTIR D'UN PROCESSUS PHYSIO/PATHO OU D'UNE CIBLE MOLECULAIRE

1) Définition d'une cible

1. **Interaction médicament-cible moléculaire**: liaison du mdc (ligand) sur une macromolécule de l'organisme appelée cible moléculaire
 - ❖ **Concept clef-serrure et relation structure- activité** (RSA) à partir d'un squelette d'une molécule connue ($Rc=cible + Molécules = candidat médicament = Médicament sélectionné$)
2. **Déclenchement d'évènements cellulaires** → effet pharmacologique. Le rapport effet thérapeutique/EI dépend de: la **cible** (+ c'est spécifique, -y'a d'EI) & **l'intensité de l'effet**

2) Identification de la cible

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**

→ Antagonistes des Rc de l'angiotensine II (ARAI) = sartan losartan → HTA, **Insuffisance cardiaque**

✚ **Cible (= enzyme)** : HMG-coA reductase :

→ Impliquée dans la biosynthèse cholestérol → **Statines** = hypoch^{ol}

✚ **Processus pathologique = Gène ou protéine surexprimé**

- ✓ **Décryptage du génome + new technologies** (-omiques) → études des gènes liés aux maladies et identification des protéines correspondantes → nouvelles cibles pour la recherche pharmacologique (gènes et protéines anormales)

- ✓ **Etudes génomique, protéomique, métabolique** possibles grâce à des appareils de spectrométrie de masse très puissants mais **très coûteux** et nécessitant de **nbrx échantillons tumoraux**. Le but est de développer de nouvelles **molécules de thérapies ciblées très utilisées en cancérologie** et dans les **maladies neurodégénératives**

Ex: EGFR = Rc d'un facteur de croissance, surexprimé dans cellules cancéreuses = accélère la prolifération :

Deux médicaments :

- **Anti-EGFR** : Anticorps qui empêchent la fixation du ligand (**Cetuximab**)
- Inhibiteurs de l'activité du Rc: Bloque la phosphorylation intra-cell (**Géfitinib**)

3) Découverte par modélisation moléculaire (avant de passer à la synthèse chimique)

- ❖ **Connaitre la structure de la cible en 3D**
- ❖ **Conception assistée par ordinateur (=modélisation moléculaire)** de molécules qui reconnaîtront la cible de manière optimale **selon des critères géométriques** (taille, forme) et **électrochimiques**= prédisposition des composés actifs
- ❖ Par approche informatique = méthode **in silico**
- ❖ Identification de grp chimiques (scaffold) permettant la liaison des molécules à la cible
- ❖ **Très utilisé, économie** (temps et moyen) dans le dvpt des synthèses
*Il est plus facile **d'inhiber** que d'induire car il suffit de bloquer des étapes pour inhiber.*

4) 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
- **Pharmaco thérapeutique** : améliorer la balance B/R, (+ efficacité et - d'effets indésirables)
- **Diminution des coûts** (car pas de 1ère étape) : modèles pharmaco et toxicologiques déjà connus, RSA

Limites :

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

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

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

III. PROCESSUS DE SCREENING ET DE SELECTION DES NOUVELLES MOLECULES CHIMIQUES

Après la découverte d'un type de molécule jugée intéressante ou d'une cible, il faut **sélectionner la molécule** avec des propriétés pharmacologiques **idéales** pour un développement ultérieur chez l'homme.

- Criblage de milliers de composés dont seulement 1 ou 2 seront développés chez l'homme (screening primaire et secondaire)

Nombreux aller-retours entre le chimiste et le chercheur

A) SCREENING PRIMAIRE

On part d'environ **10 000** molécules à la fin il en reste **100**. 1^{er} filtre ! On trouve ces molécules dans des collections publiques (CNRS) ou privées (industriels) appelées **chimiothèques**.

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

- 1ers tests → **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

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

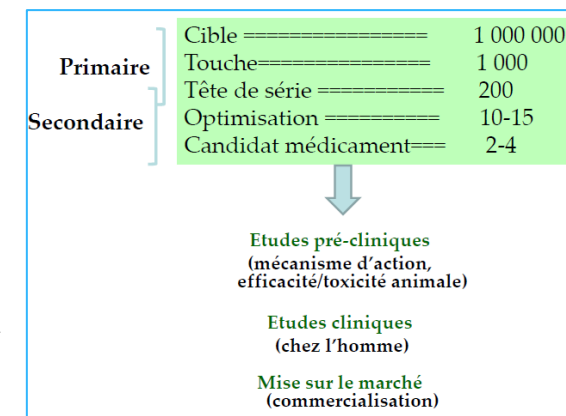
C) SELECTION DU CANDIDAT MDC (< 10 MOLECULES)

- 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**

ENSUITE → Essais précliniques, cliniques et mise sur le marché...



IV. DEVELOPPEMENT DES BIOTHERAPIES (De la chimie vers la biologie)

A) ANTICORPS THERAPEUTIQUES

Progression chronologique

- ❖ Développement de la **biologie** (immuno, bio mol, biocell), **biotechnologies omiques** à grande échelle (génomique, protéomique) → nouvelles cibles thérapeutiques
- ❖ Production d'Ac monoclonaux par hybridome (prix Nobel en 1984)
- ❖ Développement d'**Ac thérapeutiques humanisés**
- ❖ Production à grande échelle
 - ❖ Nombreux **Ac thérapeutiques** dirigés contre :
 - ✓ Récepteur (exemple : cetuximab anti EGFR, **cancer colorectal**)
 - ✓ Cytokine (ex : infliximab anti TNF-alpha, **PR, Crohn, psoriasis**)
 - ✓ Ig (ex : omalizumab anti IgE **asthme**)
 - ✓ Facteur de croissance VEGF (ex : bevacizumab **cancer**, ranibizumab **DMLA**)

Comme ces médicaments sont très onéreux, on a l'arrivée des biosimilaires :

BIOSIMILAIRE	GENERIQUE
Biothérapie ayant PA différent de la molécule de départ (<i>car + compliqué à produire</i>) mais avec le même effet clinique voire un peu meilleure	PA identique à un médicament princeps (autre qu'une biothérapie) avec des excipients différents

B) PROTEINE RECOMBINANTE

Développement de la bio mol permet de produire des protéines humaines à partir de gènes humains incorporés dans des microorganismes (bactérie, levure, cellule de mammifère) → DCI et nouveaux médicaments

Exemples :

- ✓ **Somatropine** (hormone de croissance)
- ✓ **époétine** (érythropoïétine)
- ✓ **Facteurs de la coagulation**

CONCLUSION

CONCEPTION D'UN NOUVEAU MEDICAMENT

→ 3 grandes stratégies de recherche :

❖ Stratégie de recherche innovante (onéreuse)

- Exploitation de découvertes biologiques récentes issues de la recherche fondamentale
- Tri systématique de molécules « screening »
- Mise en œuvre de nouvelles technologies (biothérapie)

❖ Exploitation d'observations

- Un EI d'un médicament déjà connu
- Observation fortuite de l'effet d'une substance chimique ou naturelle

❖ Stratégie de rentabilité économique (peu d'innovation)

- Analogues de mdcs déjà connus, biosimilaires
- Nouvelle indication thérapeutique d'un médicament déjà sur le marché*
- Génériques*

*Nouveau médicament mais PAS UNE NOUVELLE MOLECULE !

→ Stratégie de recherche et de mise sur le marché propre à chaque entreprise, souvent plusieurs menées en parallèle

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

- ❖ Identification d'une cible pertinente
- ❖ Découverte de molécules actives sur cette cible
- ❖ Screening et le choix de la molécule qui entrera en développement préclinique
- ❖ Production des **biothérapies**

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.

