



Identification d'une molécule à visée thérapeutique



Cycle de vie du médicament:

va de la recherche de la molécule active jusqu'à la fin de sa commercialisation

1) Recherche des molécules actives

Dépôt du **brevet** (protège la propriété intellectuelle, c'est-à-dire personne ne peut copier ou faire des recherches sur la même molécule), est valable **20 ans**

2) Recherche pré-clinique (laboratoires, sur animaux, PAS sur l'homme)

➤ On parle alors de **Candidat-médicament**

3) Développement clinique (essais clinique sur l'homme)

4) Demande d'AMM (**Autorisation de Mise sur le Marché**) qui permet la commercialisation après 10 ans de recherche.

➤ On parle alors de **médicament**

5) Commercialisation (10/15 ans)

6) Retrait du médicament

- Génériques moins cher
- Autres médicaments plus actif
- Trop de problèmes (EI, toxicité, pharmacovigilance)

DONC durée de vie moyenne d' un médicament : **20 ans** (10 ans développement, 10 ans commercialisation)

Début de la recherche : 100 000 molécules actives
Fin de la recherche : 1 médicament

La recherche est donc un processus demandant beaucoup **d'argent**, de **temps**, produisant beaucoup de **déchets** et très **réglementé**.

L'industriel doit donc faire la balance **progrès thérapeutique/ rentabilité économique**

- progrès thérapeutique : besoin de santé publique
- rentabilité économique : pour l'industriel



Et le balance **bénéfice/risque** : effet thérapeutique pour peu de toxicité

Point vocab :

Molécule active jusqu'au brevet, recherches faites par Université, CNRS

Principe actif essais préclinique et clinique, par les industries pharmaceutiques

Médicament après AMM, principe actif excipient



L'avant projet :

3 questions à se poser

1) Le marché potentiel

- Dans quel **domaine thérapeutique** allons-nous développer le médicament ? (*diabète, cancer,...*)
- Existe-il déjà des médicaments efficaces dans cette pathologie ?
- Quelle **place** reste-t-il pour un nouveau mdc ?(*HTA : beaucoup de médicament sur le marché, cancer : très peu*)

2) Les moyens technologiques et techniques à mettre en œuvre

- **Équipement** nécessaire ? (*Pour un médicament chimique : laboratoire de synthèse chimique, pour un Ac thérapeutique : biotechnologie avec incubateurs,...*)

3) Les compétences scientifiques requises

Quels acteurs ? Quelle expertise ? Quelle formation ? Besoins de **collaboration** (Industriels et académiques, de plus en plus, le public apporte les collections de tumeurs, les biopsies, le privé fournit l'argent et teste les molécules)

+++

A chaque étape, l'industriel applique le modèle "**Go-No go**": le travail sur la molécule vaut-elle le coup ?

- Si une étape limitante -> on arrête le développement
- Si ça marche -> on continue

Origine des médicaments +++

Origine	Molécule active	Remarque
Végétale	- Morphine (du pavot/opium) -> antidouleur - Paclitaxel (de l'if) -> anticancéreux - Digitaline (de la digitale) -> Insuffisance cardiaque -Quinine (de l'écorce de quinquina) -> antipaludéen -Aspirine (de feuille de saule)	Aujourd'hui on préfère l'hémisynthèse plutôt que l'utilisation des végétaux
Minérale	-Argile -> Smecta -Lithium->trouble bipolaire /pathos psychiatriques -Paraffine -> constipation -Hydroxyde d'aluminium -> désordres gastriques	
Animale	Immunoglobine	Aujourd'hui remplacée par les biotechnologies à cause des risques de contaminations
Humaine	Albumine, Plasma, GR	
Synthèse chimique	Bétabloquants, statines,IEC	Technique la plus utilisée

Biotechnologie(produit par les cellules)	Erythropoïétine, Ac thérapeutique, Insuline	Coûte cher Se développe de plus en plus
Marine	- Trabectédine (d'une ascidie) ->Yondelis®, anticancéreux -Halichondrines -> anticancéreux à l'état de recherche, non commercialisé	

Les Xénobiotiques

- Un PA naturel est une molécule active **EXACTEMENT** similaire au produit d'origine.
Ex : l'adrénaline synthétisée, utilisée comme mdc, est exactement la même que l'adrénaline endogène que le corps fabrique.
- Un xénobiotiques est un produit **entièrement synthétique** et pas trouvé dans l'organisme naturellement

Découverte des molécules actives

♦ Fortuite

- **Hasard (sérendipité : faire par hasard des découvertes fructueuses):**

Pénicilline

Le **1^{er} antibiotique** est découvert au hasard par **Flemming**.

Les Staphylocoquesensemencées dans les boites de pétri de Fleming voient leur croissance inhibée à proximité de la substance (= pénicilline) produite par le champignon (= Pénicillium notatum) utilisé par son voisin de pailleasse. *Voir cours Histoire pour plus de détails*

🏆 En **1945** : prix Nobel décerné à **Fleming, Florey et Chain**

Anti épileptique :

Année 60-70, les chercheurs découvrent une substance antiépileptique mais qui est très difficile à solubiliser. Ils cherchent donc un solvant et découvre que l'action anti épileptique du solvant est plus importante que celle de la molécule de départ : C'est le Valproate (**dépakine**) qui est donc utilisé ajd dans l'épilepsie et les troubles bipolaires mais qui a beaucoup d'effets tératogènes.

Sclérose en plaque :

Pour développer un modèle animal de sclérose en plaque (maladie inflammatoire dirigée contre la myéline), des chercheurs synthétisent un polymère ressemblant à une des principales protéines de la myéline et l'injectent à des animaux pour déclencher une réaction auto- immune

→ les souris ne développent pas la maladie et au contraire, il "guérit" les souris atteintes d'inflammation du cerveau

C'est donc l'acétate de glatiramère (**Copaxone®**).

- **Données empiriques**

▪ Observation substance naturelle ou synthétique

Ethnopharmacologie : Branche de la pharmacologie qui envoie des chercheurs dans différents peuples indigènes pour étudier leur médecine traditionnelle locale.

- 1) Observe les plantes qui produisent des effets
- 2) Extrait les principes actifs pour découvrir l'effet biologique
- 3) Synthèse chimique de ce principe actif (-> moins cher que l'extraction)

Théophylline

Glucosides cardiotoniques (Digoxine)

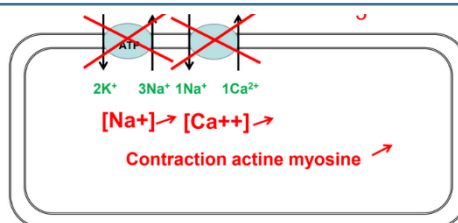
Inhibe la **pompe Na⁺/K⁺ ATPase**

Etat physiologique : dans les cardiomyocytes couplée à l'**échangeur Na⁺/Ca²⁺**

- ✧ K⁺ rentre / Na⁺ sort
- ✧ Na⁺ rentre / Ca²⁺ sort

Mécanisme d'action si la pompe est **inhibée** :

- ✧ ↗ Na⁺ intraC
- ✧ l'échangeur Na⁺/Ca²⁺ sature
- ✧ ↗ Ca²⁺ intraC
- ✧ **Renforcement** contraction cardiaque



DONC : effet **inotrope positif**, **chronotrope négatif**

ino=muscle= force de contraction
 chrono=chronomètre=vitesse

Taxanes (Paclitaxel, Docetaxel)

Anticancéreux, bloquent les microtubules -> empêchent prolifération des cellules cancéreuses.

▪ découverte à partir effet indésirable d'un médicament existant

Sildénafil (Viagra)

- ☞ **Initialement** : indication dans l'**angor** (vasodilatateur coronarien)
- ☞ **EI** : amélioration de la fonction érectile
- ☞ **Résultat** : 1er médicament du **dysfonctionnement érectile**

Mécanisme d'action :

- ✧ Potentialise l'effet du NO
- ✧ ↘ PDE-5 qui dégrade le GMPc

- ✧ Donc ↗ GMPc
- ✧ **Relaxation** du muscle lisse des vaisseaux pulmonaires et péniens

Aujourd'hui, il a une AMM pour l'HTAP, le médicament est le Revatio.

▪ Découverte à partir d'effet toxiques

Nitroglycérine = trinitrine

👉 Effet toxique chez l'homme

- 👉 **Initialement** : solution huileuse explosive présente dans la dynamite
- 👉 **EI** : Intense mal de tête chez les ouvriers ayant reçu une goutte sur la langue (vasodilatation)
- 👉 **Résultat** : Traitement **anti angoreux** en sublinguale contre l'**insuffisance coronaire**

Anti-vitamine K = AVK (dicoumarol)

👉 Effet toxique chez l'animal

- 👉 **Initialement** : Le dicoumarol est présent dans le mélilot (herbe fermentée)
- 👉 **EI** : Hémorragies de vache par **blocage** de la réduction de la **vitamine K**
- 👉 **Résultat** : **Anticoagulants oraux**

♦ A partir système physio/pathologie ou d'une cible moléculaire

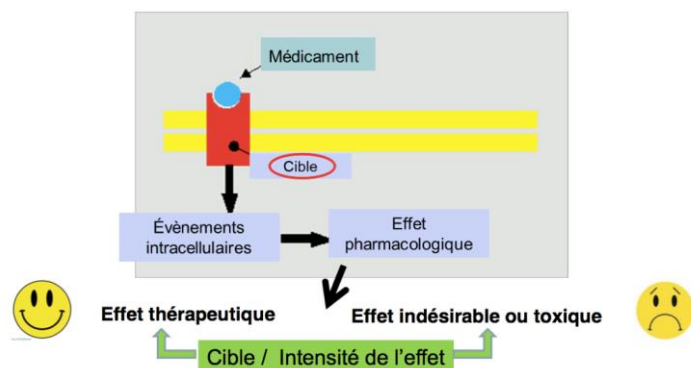
Type de découverte de molécule active le plus fréquent aujourd'hui

Une cible :

- a une liaison **spécifique** avec le mdc en **extracellulaire**
- déclenche des événements **intracellulaire**

Effet pharmacologique (=rapport effet thérapeutique/EI) dépend de:

- La **spécificité** du ligand pour la cible
- **L'intensité** de l'effet



• Processus physio(patho)logique

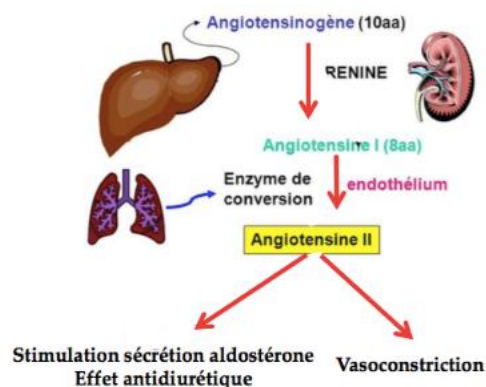
Le plus fréquent

Le système Rénine Angiotensine

Permet par la **vasoconstriction** et la sécrétion d'**aldostérone** finale l'augmentation de la pression artérielle donc utilisé dans l'HTA et l'insuffisance cardiaque.

Si on bloque le système : diminution hypertension artérielle.

Il existe donc 3 types de mdc :



IEC (inhibiteur de l'enzyme de conversion) : Captopril, Enalapril -> bloque la **transformation** de L'Angiotensine I en Angiotensine II -> agit en **amont**

Ara II (Antagoniste des récepteurs de l'Angiotensine): famille des -Sartans -> bloque les **récepteurs** de l'angiotensine II -> agit en **aval**

Inhibiteurs de la rénine : Aliskiren, commercialisation arrêtée : trop d'EI chez les insuffisant rénaux et diabétiques, et pas assez d'effet thérapeutique

✍ La sécurité sociale recommande de prescrire en **1ere intention** : IEC, et si trop d'EI : ARA2

- **A partir de la cible directement**

HMG-COA Réductase

Les **statines** inhibe cette enzyme -> effet **hypocholestérolémiant**

Il existe **4** statines sur le marché.

- **Processus pathologique**

Cancérologie +++

On recherche les maladies de type **moléculaire** en identifiant les gènes/protéines **surexprimées** et en les **inhibant** par la suite.

Thérapies ciblées

On cherche à bloquer le facteur de croissance EGFR, surexprimé dans certains cancers, par :

Les anticorps anti-EGFR (**Cetuximab**)-> Ac monoclonal ->produit par biotechnologie -> utilisé pour le cancer **colorectal** -> se fixe sur le récepteur en **extracellulaire**.

Les inhibiteur de l'activité du récepteur (**Géfitinib**) -> produit par modélisation moléculaire ->utilisé pour le cancer du **poumon** ->bloque la phosphorylation en **intracellulaire**.

Dans les cancers :

- du **sein** : surexpression du Rc HER2 → **Herceptin**

- du **sang** : → **Imatinib**

Autre exemple

Analyse du mécanisme d'action de médicaments déjà utilisés : **neuroleptiques** dans la schizophrénie → rôle du récepteur D2 de la dopamine dans la physiopathologie de la schizophrénie → Développement de nouveaux antipsychotiques plus spécifiques, plus efficace, avec moins d'EI qui agissent très spécifiquement aux niveaux des Rc D2 (les neuroleptiques classiques agissaient sur un grand nombre de Rc ou neurotransmetteurs)

- ♦ **Découverte à partir d'une molécule déjà existante**

A partir du médicament chef de file, on va essayer de trouver d'autres principes actifs qui appartiennent à la **même famille** avec des **propriétés optimisées**, mais ce n'est PAS un générique (qui lui est une copie du médicament et doit être identique). Cette découverte représente un **moindre coût** pour l'industriel et un intérêt **variable** pour la **santé publique**.

- ☞ **5-fluorouracile** et **capécitabine** : Le 5-fluorouracile (anticancéreux) est administré par voie injectable uniquement. → développement de la Capécitabine à partir du 5-fluorouracile, administrée par voie orale : bénéfice majeur pour le patient, avec propriétés optimisées
- ☞ **Oméprazole** (Mopral) et **Esoméprazole** : peu de différence en terme d'efficacité mais avantage financier (quand le brevet de l'Oméprazole est sorti, on a développé l'Esoméprazole : nouveau princeps avec nouveau brevet)
- ☞ **Propranolol** puis **pindolol** : bêtabloquants

RECAP+++

Fortuite	Au hasard	Pénicilline Anti épileptique Sclérose en plaque	
	A partir de données empiriques	Observation substance naturelle ou synthétique	- théophiline (du thé) -> stimulant cardiaque + broncho-dilatateur -Glucosides cardiotoniques (de la digitale) -> insuffisance cardiaque -Taxanes (de l'If) -> anticancéreux
		Effets indésirables	Sildénafil -> Viagra
A partir système physio/pathologie ou d'une cible moléculaire	Processus physio(patho)logique	Le SRA (IEC- Captorpil, Enalapril) (Ara II – Famille des Sartans)	
	Cible directement	HMG-COA Réductase (Statines) -> hypocholestérolémiant	
	Processus pathologique	Ac anti-EGFR (Cetuximab) Inhibiteur activité Rc (géfitinib) -> Cancérologie Antipsychotiques	
A partir molécule déjà existante		Propranolol/Pindolol et autres Béta-bloquant Capécitabine/5FU Oméprazole/Esoméprazole	

Identification des molécules actives

On part d'une cible et on recherche quelles molécules seront actives dessus et deviendront donc, potentiellement par la suite, un médicament.

2 principes

- ✧ **Relation Structure Activité** : recherche de la meilleure molécule qui va se fixer sur la cible (modèle clé-serrure).
- ✧ **Modélisation moléculaire** : les informaticiens modélisent la structure 3D de la cible. Les chimistes peuvent donc prédire les groupements chimiques qui vont pouvoir s'y fixer. On gagne ainsi du **temps** et de **l'argent**.

Le screening

Screening = criblage : tester un grand nombre de composés

- ✧ Sélectionner la molécule qui aura des propriétés pharmacologiques idéales pour un développement ultérieur chez l'Homme
- ✧ Nombreux allers/retours entre le chimiste et le chercheur
- ✧ A chaque étape, procéder selon le « Go-No Go »

Point vocab :

screening primaire : des milliers composés (10 000, 100 000, ...)

screening secondaire : 100 composés

sélection du candidat médicament : moins de 10 molécules

+ Le screening tertiaire n'existe pas +

A) Screening primaire (10000 molécules)

1er filtre : On garde les molécules qui présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes.

On parle de **criblage haut débit** (= HTS/ High Throughput Screening)

- ✧ Les tests doivent être **simple, rapide, pas chers, reproductible** et **automatisables**

Point vocab :

Touches = première molécules à avoir un effet sur la cible

Têtes de séries = molécules affinées à partir des touches

B) Screening secondaire (100 molécules)

Concerne les têtes de séries gardées lors du screening primaire.

Sélection d'un petit nombre de molécules avec des tests sur des **modèles cellulaires** (cellules cancéreuses), plus intégrés (tissus/organes in vitro), **in vivo** (chez l'animal : très encadré, nécessité d'un **diplôme**), **génétiques, physiopathologiques**. Stratégie du **drug design**.

✧ Tests **moins nombreux, plus élaborés, plus longs, plus chers**

C) Sélection du candidat-mdc (< 10 composés)

Choix des 3-4 molécules les plus intéressantes

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

Timing très important : si on continue plus longtemps sur les recherches de synthèse, on pourrait trouver peut être des molécules plus intéressantes, mais plus on passe de temps sur ces recherches moins la commercialisation du médicament sera longue.

✧ La recherche de la molécule active s'arrête au **candidat mdc**

Le drug-repositioning

On cherche de **nouvelles indications thérapeutique** pour un médicament qui existe déjà avec un AMM dans un domaine donné :

Ex : propranolol : AMM pour être un bêtabloquant

On a découvert un effet anti-angiogénique et anti cancéreux

Le développement des biothérapies

De plus en plus de synthèse biologique plutôt que chimique : coûte **moins cher**

Les anticorps thérapeutique (= protéine)

PAS de screening pour les Ac thérapeutiques

1 - Développement de la biologie -> nouvelle cibles thérapeutiques

2 - Production d'Anticorps monoclonaux par hybridome

3 - Développement d'Ac thérapeutiques humanisés à grande échelle

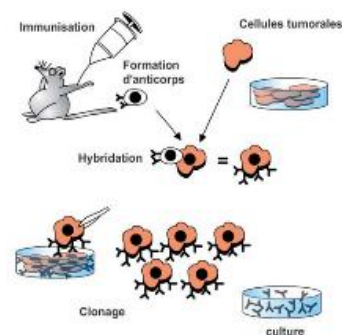
4 - On va de plus en plus vers des Ig humaines avec moins de réactions anaphylactiques

->Mdcs **très chers** mais avec de **grands bénéfices** thérapeutiques

Comment crée-t-on des Ac monoclonaux ?

On administre des Ag à une souris → entraîne une immunisation la rate qui va produire des lymphocyte B.
En parallèle on extrait des cellules de myélomes à des souris malade.

On met en contact les LB et les cellules malades on obtient des cellules hybrides : propriétés immunitaires des LB et propriétés de prolifération des cellules myélomateuses.



Donc **LB+ cellules myélomateuses = hybridome**

Point vocab :

Si le mdc se termine par -mab -> Anticorps -> biotechnologie -> coûte cher

- **Ximab** : humain + 25% souris
- **Zumab** : humain + un peu de souris
- **Umab** : totalement humain

Les Ac thérapeutique sont **injectés**, la voie orale n'est pas possible car ils se font détruire par le ph gastrique.

Biosimilaires++ = même principe que les génériques mais pour les biotechnologies, ce ne sont PAS des génériques.

Protéines recombinante

On produit des protéines humaines grâce à des gènes humains incorporés dans des microorganismes. Ils sont dus à la découverte antérieure de la cible moléculaire et coûtent très cher.

Exemple : Somatropine, Epoétine, facteurs de coagulation

Conclusion

3 grandes stratégies de recherche:

Recherche innovante (=coûte cher)	<ul style="list-style-type: none"> - Découvertes biologiques issues de la recherche fondamentale - Screening - Biothérapie
Exploitation d'observation	<ul style="list-style-type: none"> - Effet indésirable connu - Observation fortuite
Rentabilité économique (= peu d'innovation)	<ul style="list-style-type: none"> - Biosimilaires - Nouvelle indication thérapeutique d'un mdc déjà sur le marché - Génériques

Les stratégies de recherche sont propre à chaque entreprise et plusieurs peuvent être combinées : 1 qui finance et l'autre qui innove.

La conception d'un médicament est un processus long, coûteux avec différentes étapes :

- ✧ Identification d'une cible
- ✧ Découverte de molécules actives
- ✧ Screening
- ✧ Production de biothérapies

Et voici la fin de ce cours assez sympa. Si vous avez des questions ou des remarques n'hésitez pas à nous écrire sur le forum. Bonne chance à vous. 😊

Marouliprane