

Identification d'une molécule à visée thérapeutique

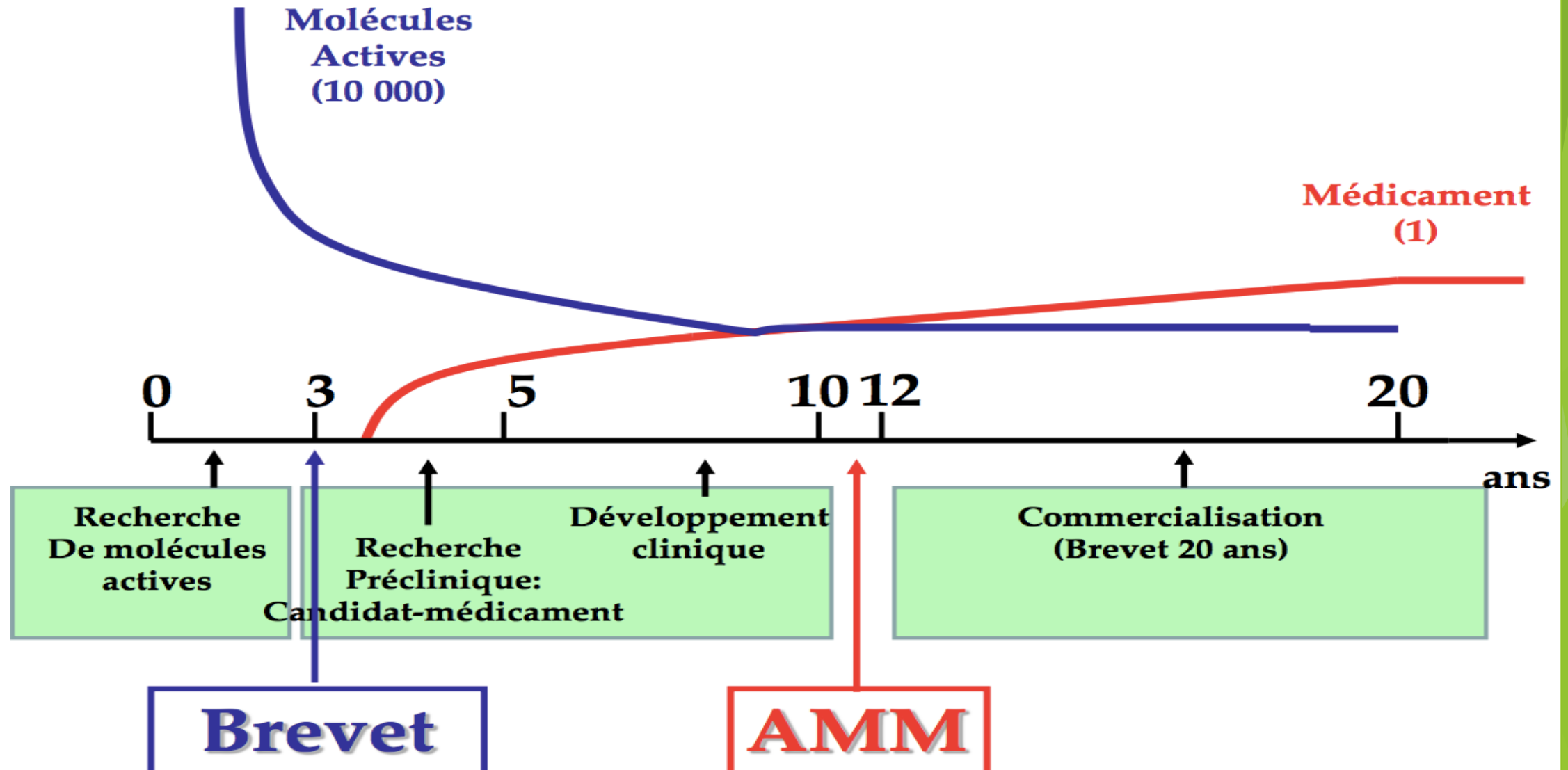
*Cours 1 du Professeur BRAGUER
(Valinourse, June, ZZtop)*



Sommaire

1. Introduction
2. Découverte de molécules actives
3. Processus de screening et sélection de nouvelles molécules
4. Développement des biothérapies : de la chimie vers la biologie
5. Les stratégies de recherche pour la conception d'un nouveau médicament
6. Conclusion

Cycle de vie d'un médicament





Wow, il a l'air super
ce cours !

I) Introduction



► 3 grandes périodes :

- Recherche de molécules actives -> **BREVET (3ans)**
- Recherche **pré-clinique** (modèles, **animaux**)
- Développement **clinique** chez l'Homme -> **AMM (10 ans)**

> Commercialisation

► 3 raisons de retrait d'un médicament sur le marché :

- Médicament **plus efficace** ou avec **moins d'effets indésirables**
- Apparition de **génériques**
- **Effet indésirable grave**

Long, coûteux, très règlementé, avec beaucoup de déchets

I) Introduction

- ▶ Remarques :
- Balance aspects **médical** / **économique** = Equilibre **progrès thérapeutique** / **coût**
- Balance Intérêt thérapeutique / Toxicité, Effets Indésirables
- ▶ Projet de recherche d'un nouveau médicament = Avant - Projet
 - Quel est le marché potentiel ?
 - Quels sont les moyens technologiques à mettre en œuvre ?
 - Quel est le niveau de compétence requis ?

On agit selon le modèle du « Go - No Go »



I) Introduction

Origine des molécules actives

Origine	Molécule active
Végétale	<ul style="list-style-type: none">- Morphine (de l'opium = antalgique)- Paclitaxel (anticancéreux, extrait de l'If)- Digitaline (tonicardiaque issu de la digitale)
Minérale	Argile (Smecta®)
Animale	Immunoglobulines
Humaine	Dérivés sanguins (albumine)
Synthèse chimique	Béta-bloquants
Biotechnologie = biothérapie	<ul style="list-style-type: none">- Anticorps- Protéines (insuline, Erythropoïétine, Ac thérapeutiques)



Bon c'est de la
rigolade pour
l'instant, où est le
vrai cours ?

II) Découverte des molécules actives

A) Fortuite

1) Le hasard

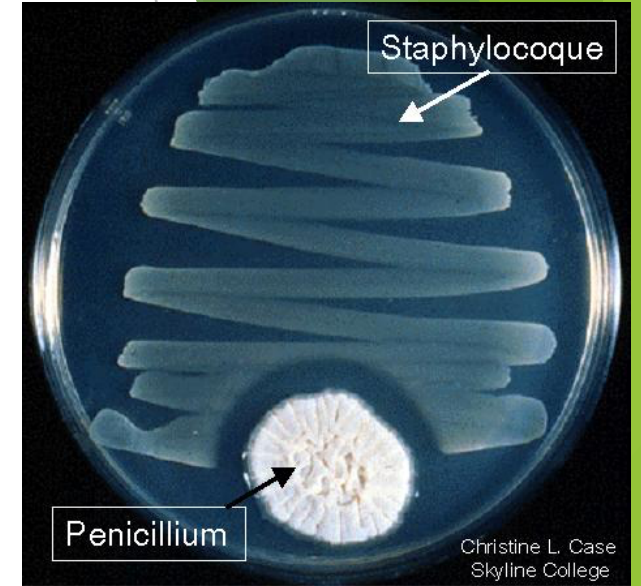
Exemple : **Pénicilline**

1945 : Prix Nobel pour la découverte du 1^{er} antibiotique (Fleming, Chain, Florey)

2) Découverte à partir de données empiriques

a) Issues de l'observation d'un effet biologique d'une substance naturelle ou synthétique

- Théophylline
- Glucosides cardiotoniques (digoxine) -> traitement de l'insuffisance cardiaque
- Taxanes -> effet anti-cancéreux



II) Découverte des molécules actives

b) Découverte à partir des effets indésirables d'un médicament existant

Exemple : **Sildenafil (Viagra®)** -> 1^{er} médicament du **dysfonctionnement érectile**



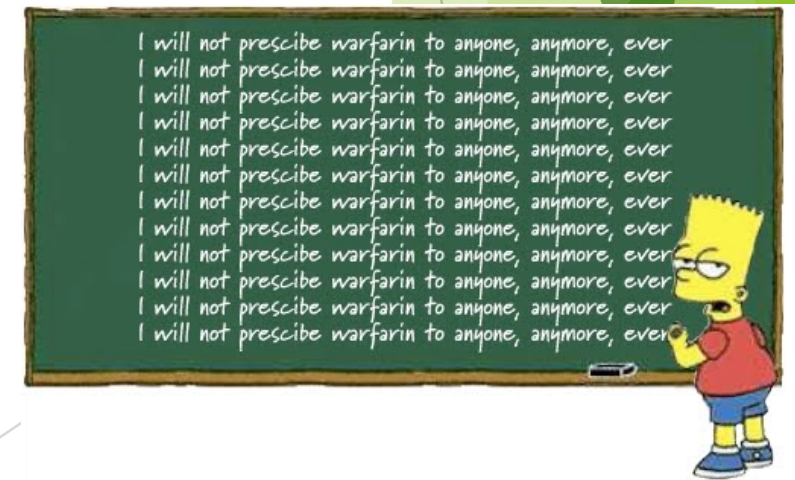
c) Découverte à partir des effets toxiques d'une substance

Effet toxique chez l'Homme : **Trinitrine = Nitroglycérine = Trinitroglycérine**

-> Traitement **anti-angoreux** (sublinguale) contre l'insuffisance coronaire

Effet toxique chez l'animal : **Anti-vitamine K = AVK (dicoumarol)**

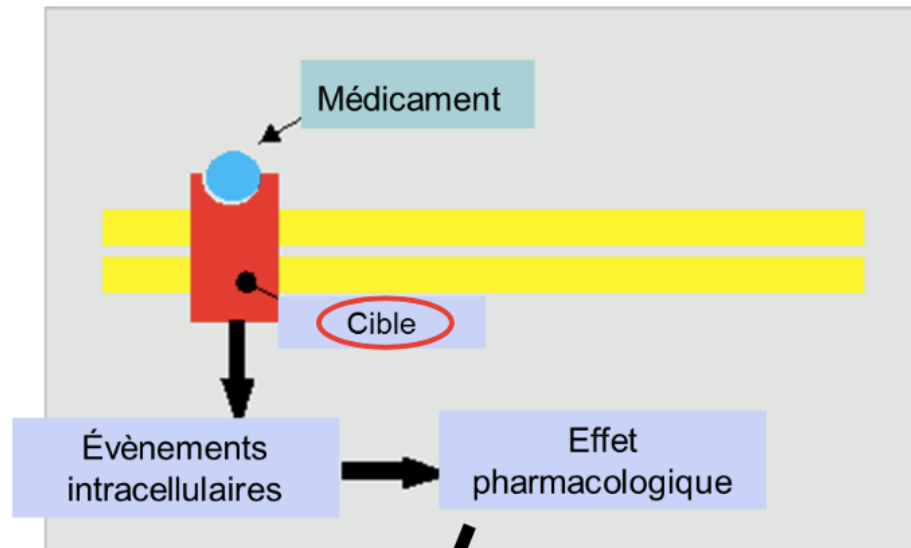
-> **Anti-coagulants oraux**



II) Découverte des molécules actives

B) A partir d'un système physiopathologique ou d'une cible moléculaire

1) Définition d'une cible



L'effet pharmacologique dépend de :

- La **cible**
- L'intensité de l'effet



Effet thérapeutique

Effet indésirable ou toxique



Cible / Intensité de l'effet

II) Découverte de molécules actives

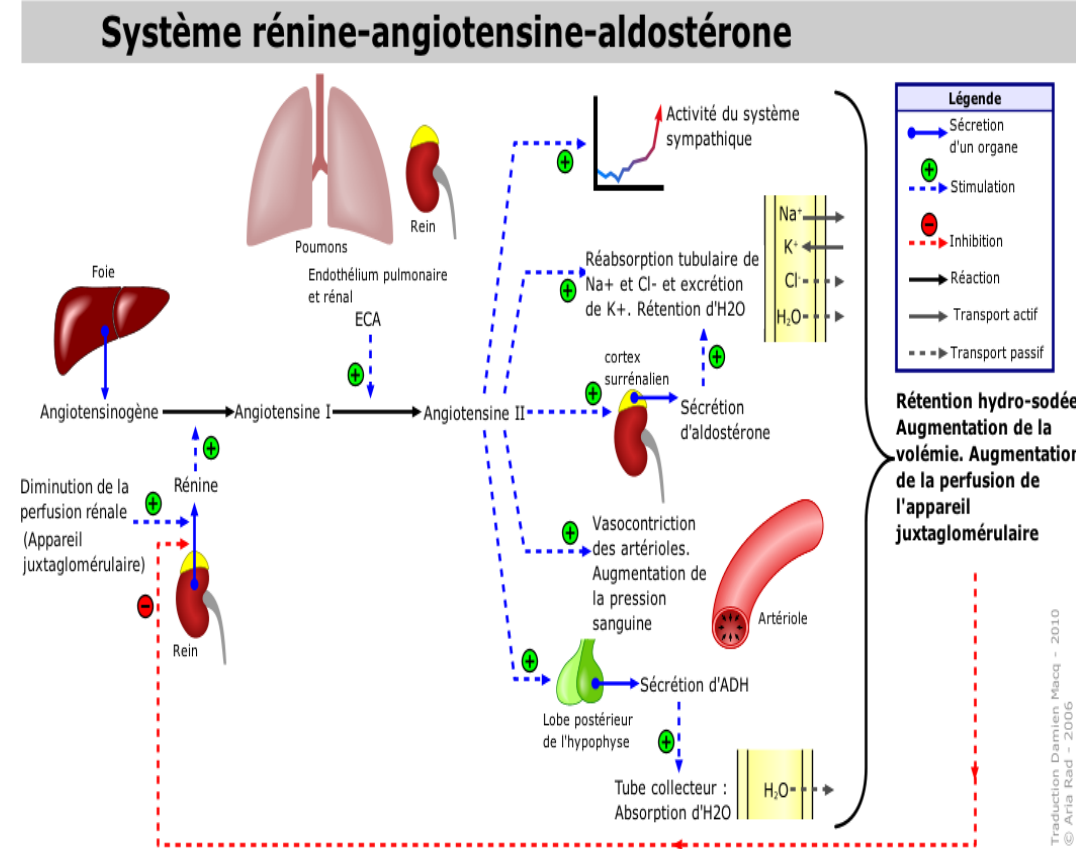
2) Identification de la cible

- A partir d'un processus physiologique (le + fréquent)

Le système Rénine-Angiotensine :

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (*captopril, enalapril*)
- Antagonistes des récepteurs de l'Angiotensine 2 (*Sartans*)

> Effet anti-hypertenseur



II) Découverte de molécules actives

► A partir d'une cible directement

Enzyme :

- **HMG-CoA réductase (Statines)** : enzyme participant à la production de cholestérol
 - > Effet hypocholestérolémiant

► A partir d'un processus pathologique

Protéine, gène :

- **Thérapies ciblées (cancérologie, maladies neurodégénératives)**
 - > Inhibition d'un gène ou d'une protéine anormale



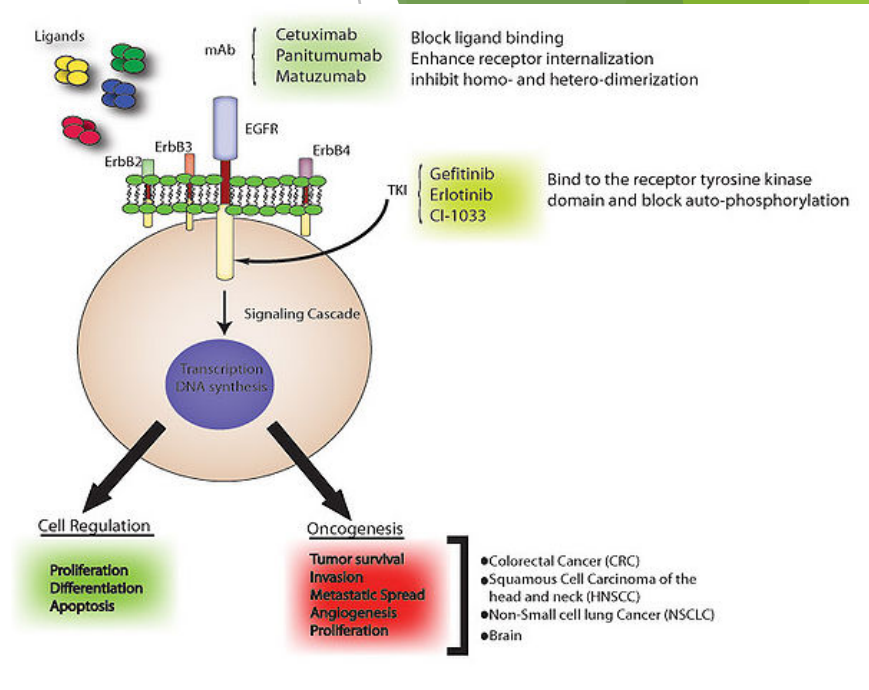
II) Découverte de molécules actives

Exemple d'une thérapie ciblée

- EGFR surexprimé dans les cellules cancéreuses

Inhibition d'EGFR par :

- Des anticorps Anti-EGFR (**Cetuximab**) -> agit en **extracellulaire**
- Une molécule issue de la **synthèse chimique** (**Géfitinib**) -> agit en **intracellulaire**



II) Découverte de molécules actives

3) Identification de molécules actives sur la cible définie

On s'intéresse à des molécules chimiques via plusieurs mécanismes :

- Concept clé-serrure : interaction ligand/récepteur = médicament/cible
 - Relation structure-activité
 - Modélisation moléculaire (+++) : in silico -> prédiction des composés actifs
- Très utilisée et économique



II) Découverte de molécules actives

C) A partir de molécules existantes dont on connaît l'effet thérapeutique (me-too)

- ▶ Recherche de molécules actives de la **même famille** que le médicament chef de file déjà commercialisé
- ▶ Objectifs :
 - Optimiser les caractéristiques pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques
 - Moindre investissement financier
 - Intérêt pour la santé publique variable

Exemple : Propanolol -> Pindolol et autres bêta-bloquants

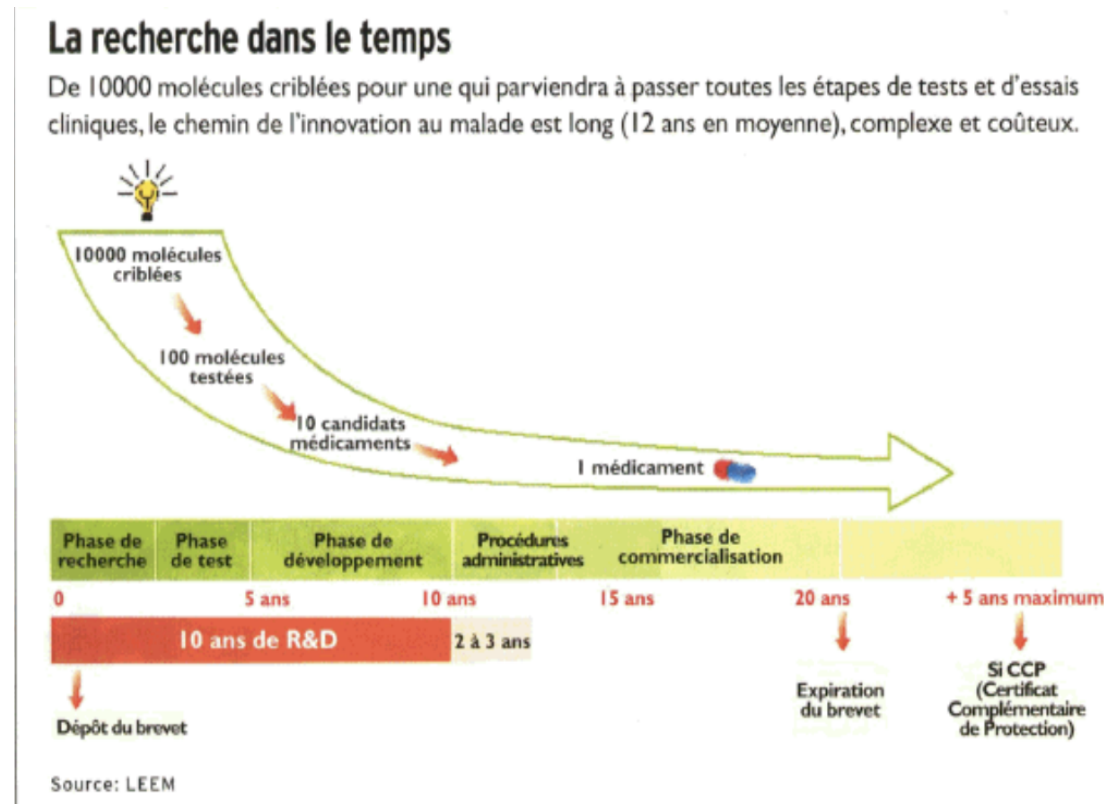




Ok, j'ai rien compris
mais je vais hocher de
la tête à tout ce que
dit le tuteur

III) Processus de screening et sélection de nouvelles molécules

- **Screening** : sélection d'une molécule avec des propriétés pharmacologiques idéales pour un développement ultérieur chez l'Homme



III) Processus de screening et sélection de nouvelles molécules

1) Screening primaire (10 000 composés)

- ▶ Sélection parmi des milliers de molécules celles qui présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes
- ▶ Objectifs :
 - Trouver l'activité principale de la cible
 - Identifier des touches puis des têtes de série
 - Retour vers le chimiste pour orienter vers de nouvelles synthèses

Tests simples, rapides, reproductibles, peu coûteux



III) Processus de screening et sélection de nouvelles molécules

2) Screening secondaire (100 composés)

- ▶ Concerne les **têtes de série** repérées lors du screening primaire
- ▶ Sélection d'un **petit nombre** de molécules avec des tests sur des modèles :
 - Cellulaires
 - Plus intégrés
 - In vivo
 - Génétiques
 - Physiopathologiques

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



III) Processus de screening et sélection de nouvelles molécules

3) Sélection du candidat-médicament (< 10 composés)

- ▶ Choix des **3-4 molécules** les plus intéressantes
- ▶ Possibilité d'obtenir des molécules plus intéressantes en développant la **synthèse chimique**
- ▶ La recherche de la molécule active s'arrête au **candidat-mdc**



IV) Développement des biothérapies : de la chimie vers la biologie

A) Anticorps thérapeutiques

- ▶ Développement de la **biologie** -> nouvelles cibles thérapeutiques
- ▶ Développement d'**Ac thérapeutiques humanisés** à grande échelle
- ▶ On va de plus en plus vers des **Ig humaines** avec **moins de réactions anaphylactiques**
- ▶ Mdcs très chers mais avec de grands **bénéfices thérapeutiques**



Biosimilaires (≠ générique)

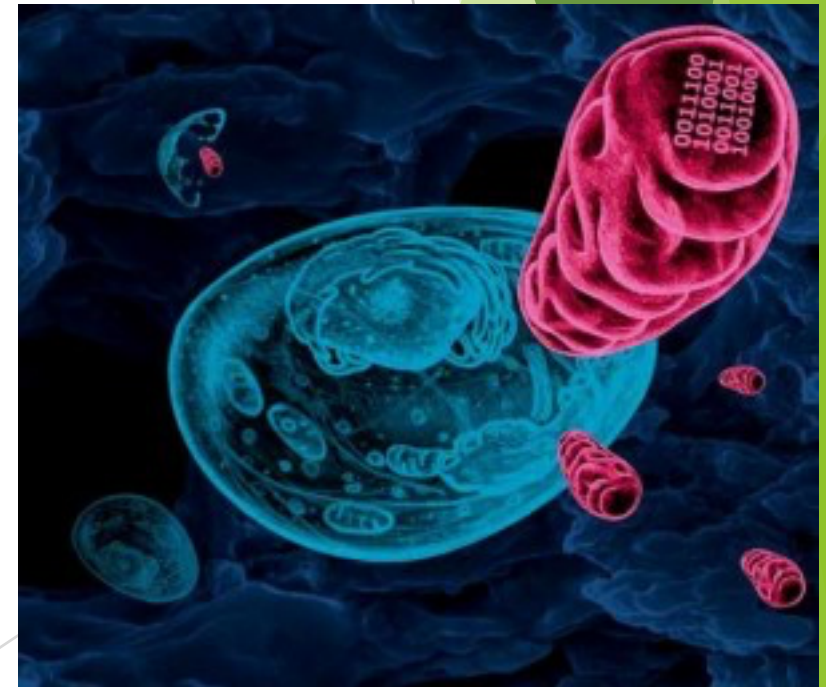
- ▶ Copie semblable (pas identique) d'un Ac dont le brevet vient de tomber
- ▶ Même effet clinique et moins cher

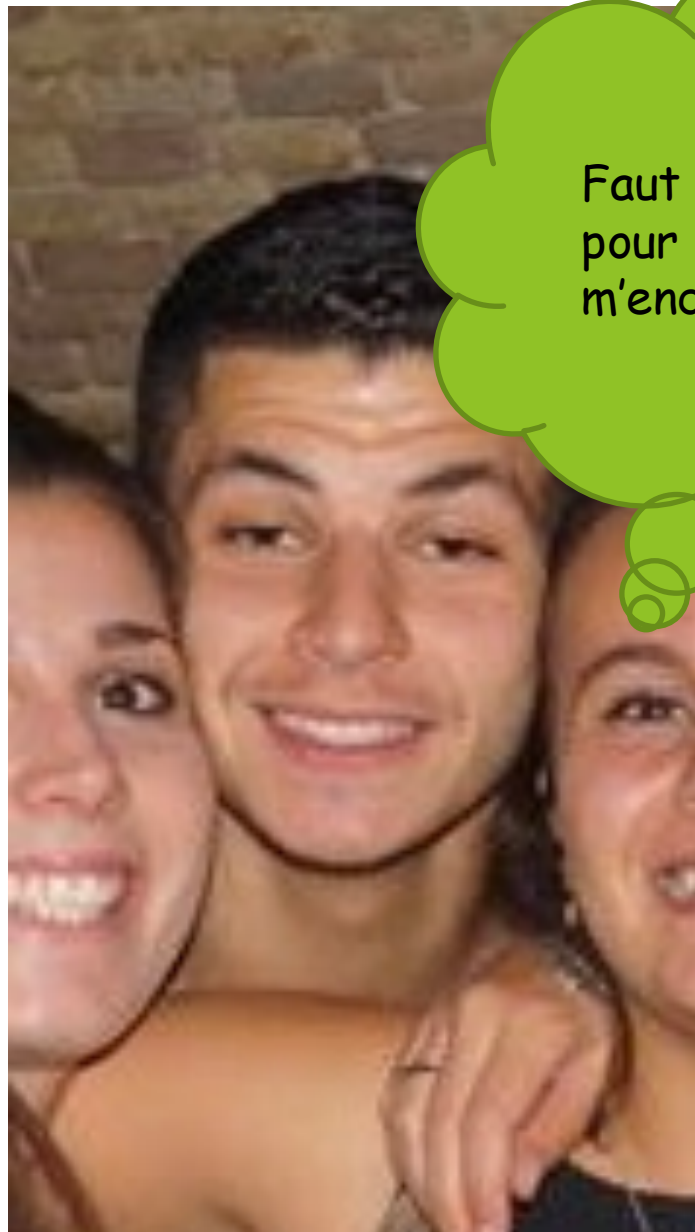
IV) Développement des biothérapies : de la chimie vers la biologie

B) Protéines recombinantes

Production de protéines **humaines** à partir de **gènes** incorporés dans des micro-organismes

Exemples : *Somatropine, Erythropoïétine, Facteurs de coagulation*





Faut que je lutte
pour pas
m'endormir...

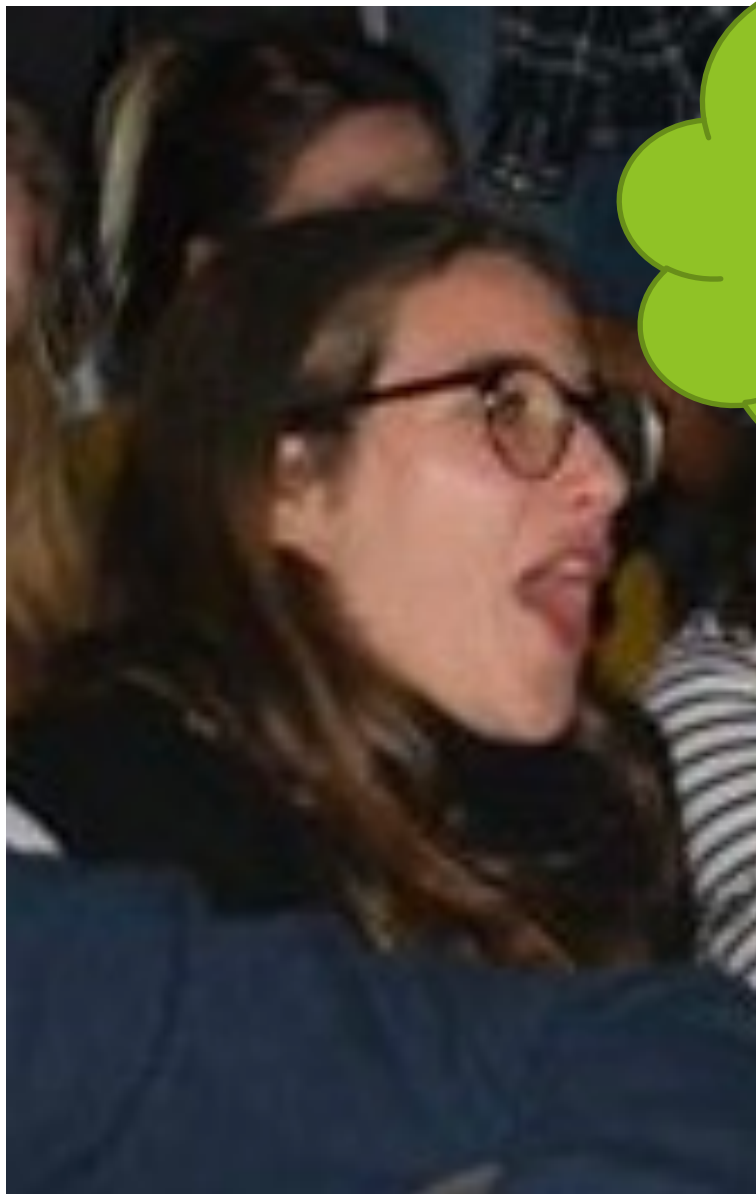
V) Les stratégies de recherche pour la conception d'un nouveau médicament

1. Recherche innovante
2. Exploitation d'observation
3. Rentabilité économique

- ▶ **Stratégies de recherche et de mise sur le marché propres à chaque entreprise**
- ▶ **Plusieurs stratégies sont menées en parallèle**

VI) Conclusion

- ▶ La recherche d'un nouveau médicament est un processus **long et coûteux** qui comprend plusieurs étapes :
- 1. Identification d'une cible
- 2. Découverte de molécules actives
- 3. Screenings
- 4. Production de biothérapies



Hallelujah c'est fini !

Réveillez-vous, c'est l'heure des QCM !

QCM 1 : A propos de la conception d'un médicament, donner la/les bonne(s) réponse(s)

Réponse D

- A. Le brevet est obtenu au bout de la 10^e année
- B. L'AMM est obtenue au bout de la 3^e année
- C. La recherche pré-clinique peut être pratiquée chez l'Homme
- D. Un médicament commercialisé peut être supprimé du marché par l'apparition de génériques
- E. Les réponses A, B, C et D sont fausses

QCM 2 : Concernant l'origine des molécules actives, donner la/les bonne(s) réponse(s)

Réponse E

- A. Le paclitaxel (tonicardiaque) et la digitaline (anticancéreux) sont des composés végétaux
- B. Les dérivés sanguins sont d'origine animale
- C. Les biotechnologies sont l'origine la plus courante bien que très coûteuses
- D. L'albumine est issue de la synthèse chimique
- E. Les réponses A, B, C et D sont fausses

Bossez bien...



Et ne surtout pas parier que vous serez le futur major, sinon...

