

# Identification d'une molécule à visée thérapeutique

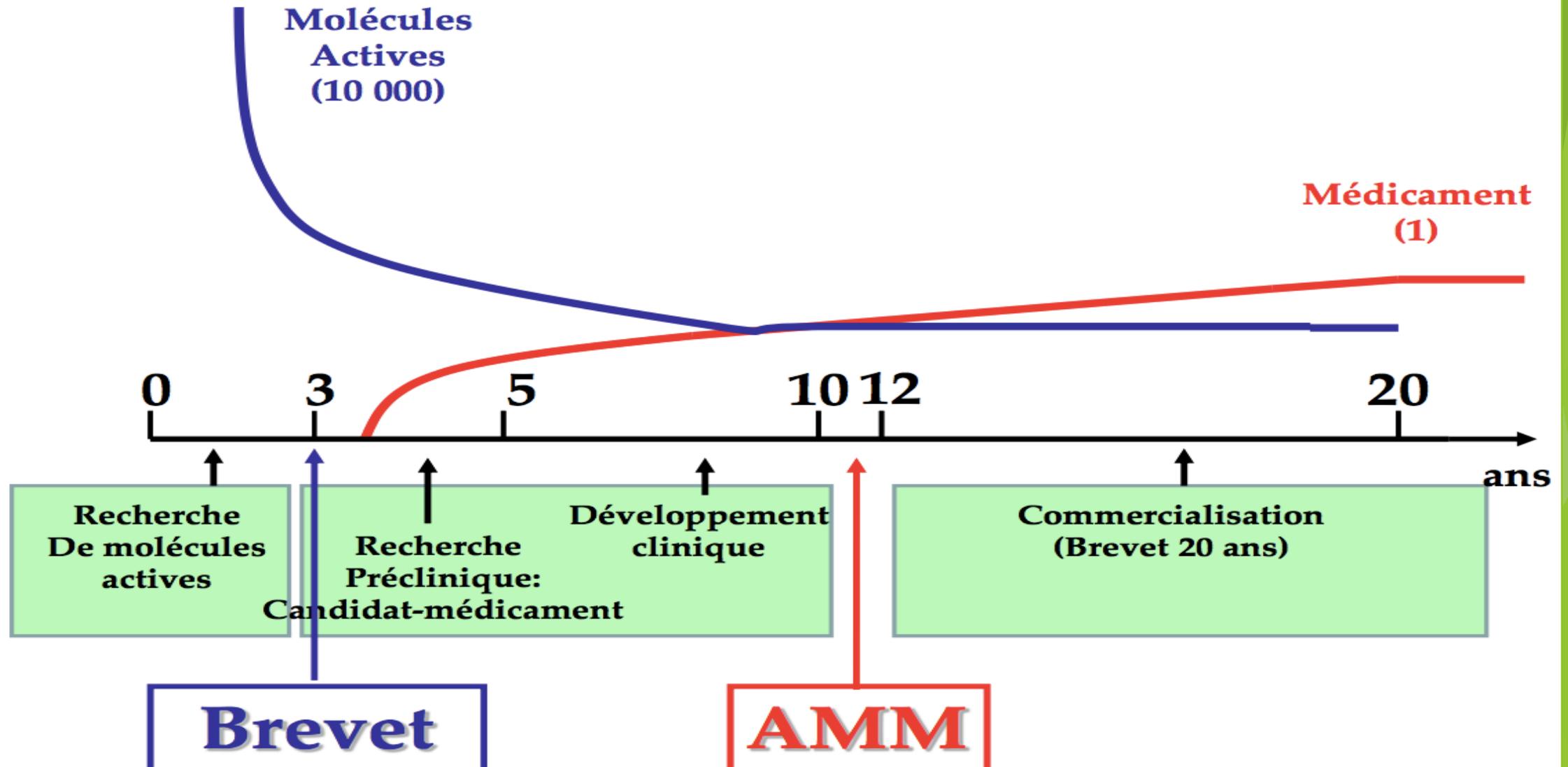
*Cours 1 du Professeur BRAGUER  
(Valinourse, June, ZZtop)*



# 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 réglementé, 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                     | - <a href="#">Morphine</a> (de l'opium = antalgique)<br>- <a href="#">Paclitaxel</a> (anticancéreux, extrait de l'If)<br>- <a href="#">Digitaline</a> (tonicardiaque issu de la digitale) |
| Minérale                     | <a href="#">Argile</a> (Smecta®)  |
| Animale                      | <a href="#">Immunoglobulines</a>  |
| Humaine                      | <a href="#">Dérivés sanguins</a> (albumine)   |
| Synthèse chimique            | <a href="#">Béta-bloquants</a>  |
| Biotechnologie = biothérapie | - <a href="#">Anticorps</a><br>- <a href="#">Protéines</a> (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

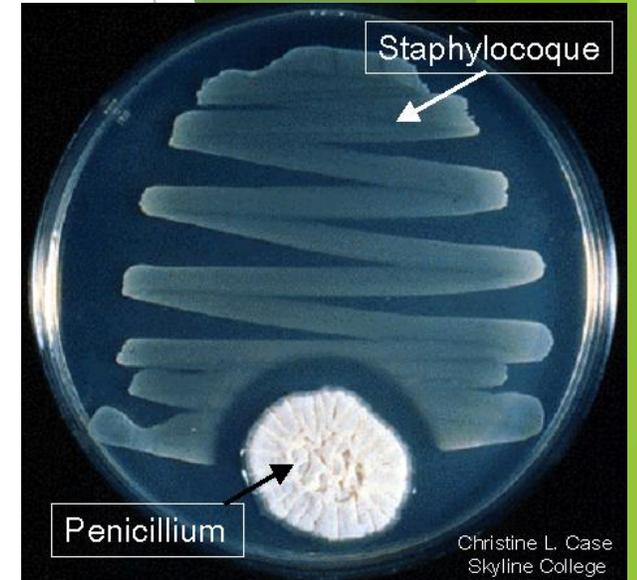
Exemple : **Pénicilline**

1945 : Prix Nobel pour la découverte du 1<sup>er</sup> 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<sup>er</sup> médicament du **dysfonctionnement érectile**



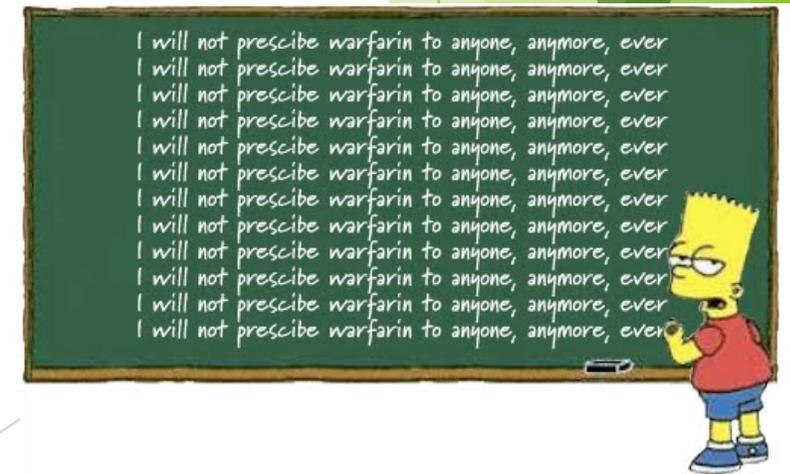
### c) Découverte à partir des effets toxiques d'une substance

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)**

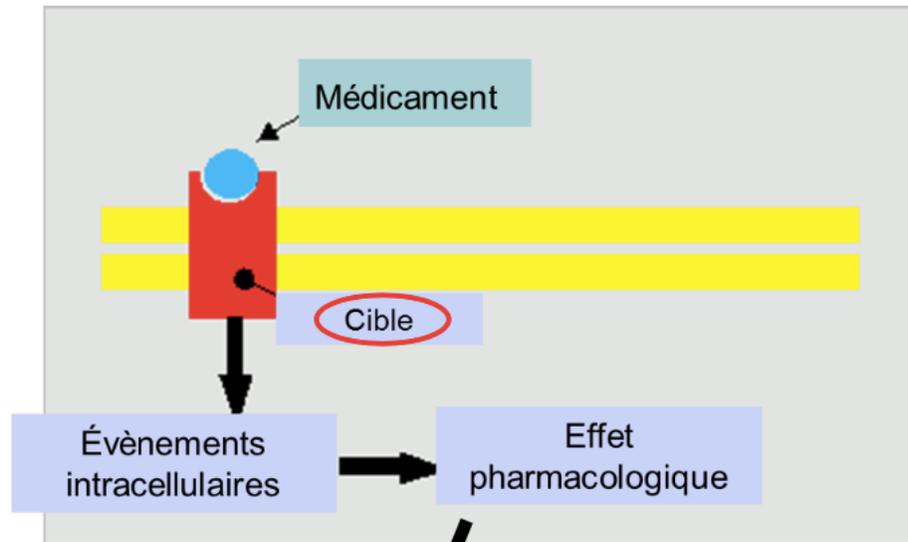
-> **Anti-coagulants oraux**



## 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

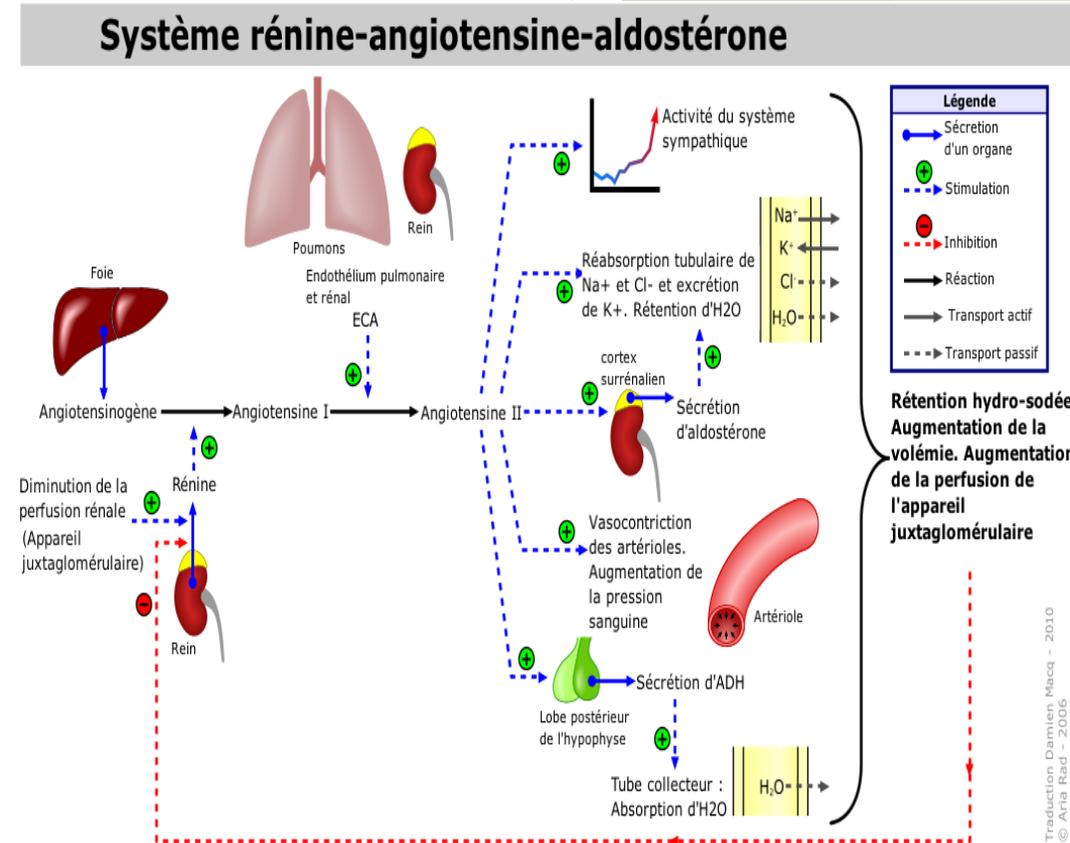
## 2) Identification de la cible

- 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



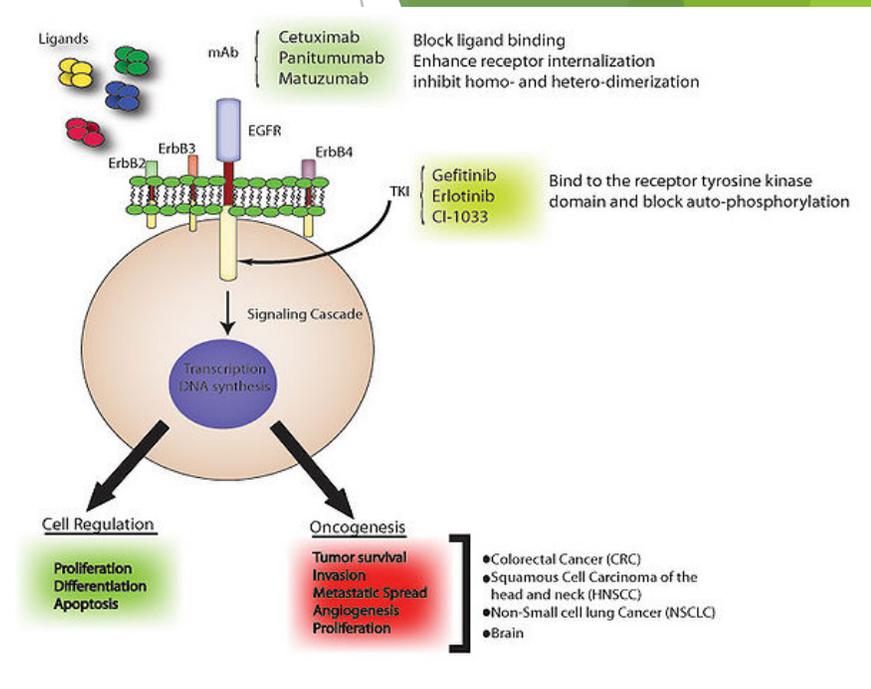
# II) Découverte de molécules actives

## 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

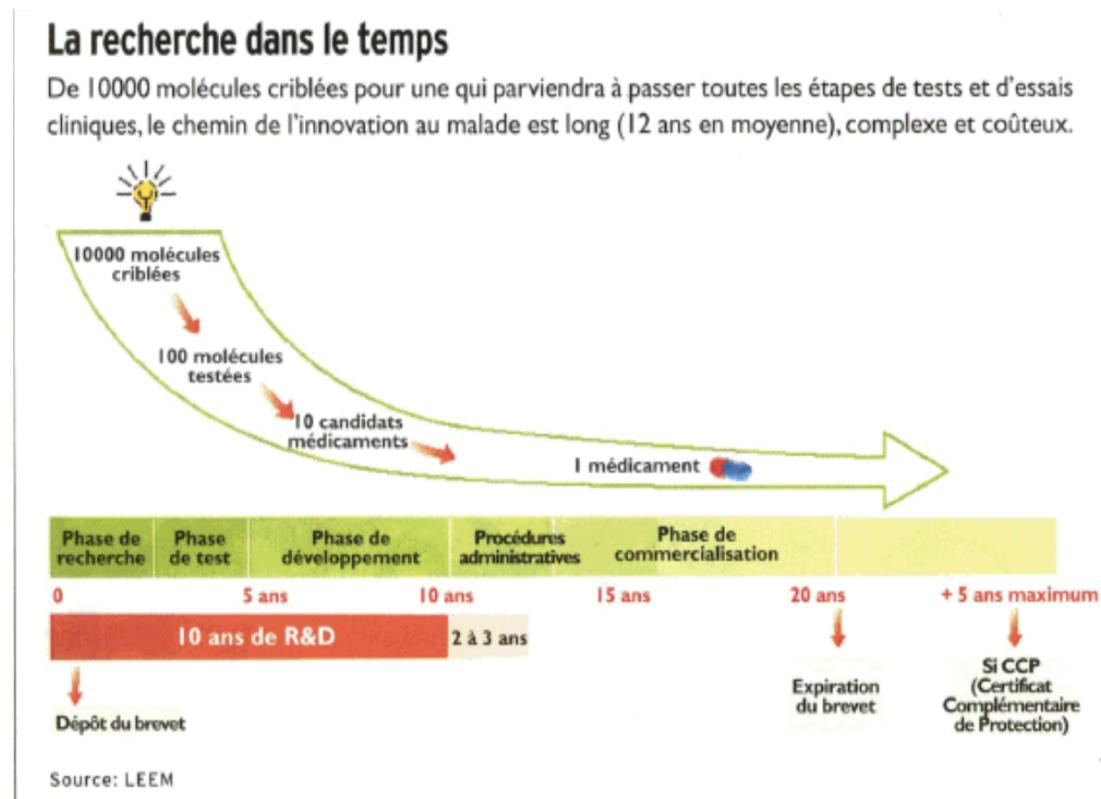




Ok, j'ai rien compris  
mais je vais hocher de  
la tête à tout ce que  
dit le tuteur

# 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)

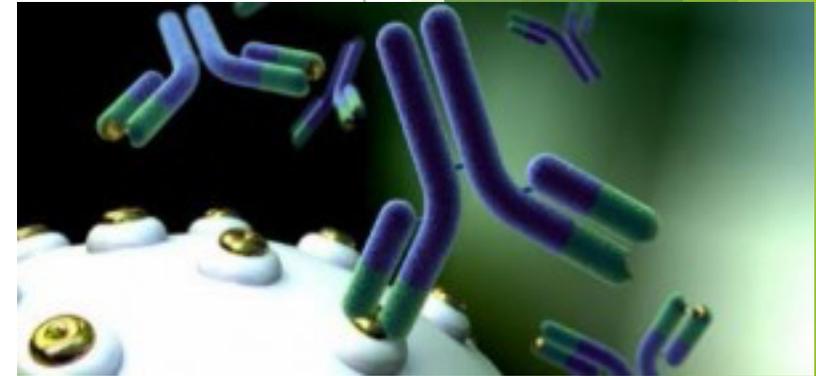
- ▶ Choix des **3-4 molécules** les plus intéressantes
- ▶ Possibilité d'obtenir des molécules plus intéressantes en développant la **synthèse chimique**
- ▶ La recherche de la molécule active s'arrête au **candidat-mdc**



# 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
- ▶ Mdcx très chers mais avec de grands bénéfices thérapeutiques



## Biosimilaires (≠ générique)

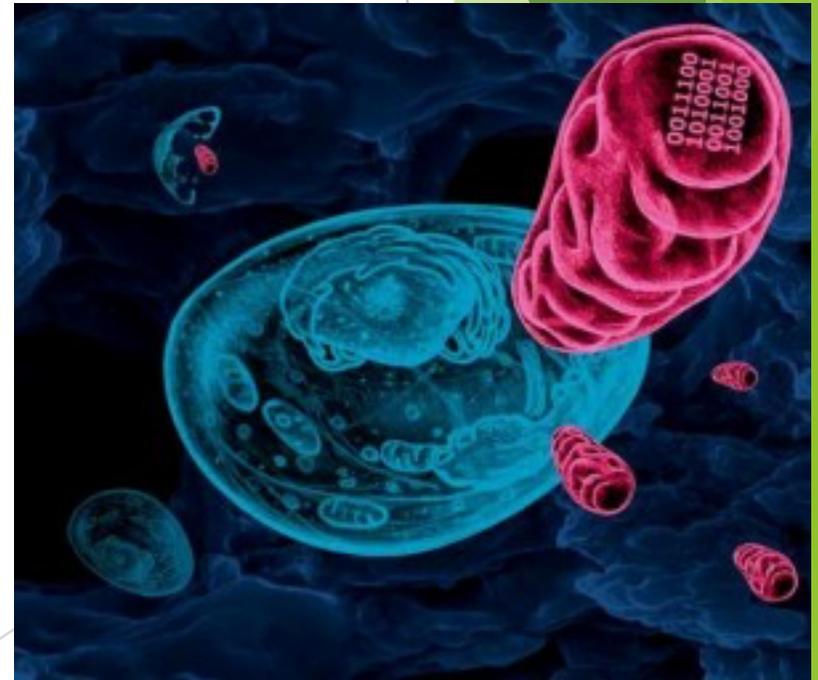
- ▶ Copie semblable (pas identique) d'un Ac dont le brevet vient de tomber
- ▶ Même effet clinique et moins cher

# 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<sup>e</sup> année
- B. L'AMM est obtenue au bout de la 3<sup>e</sup> 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...

