

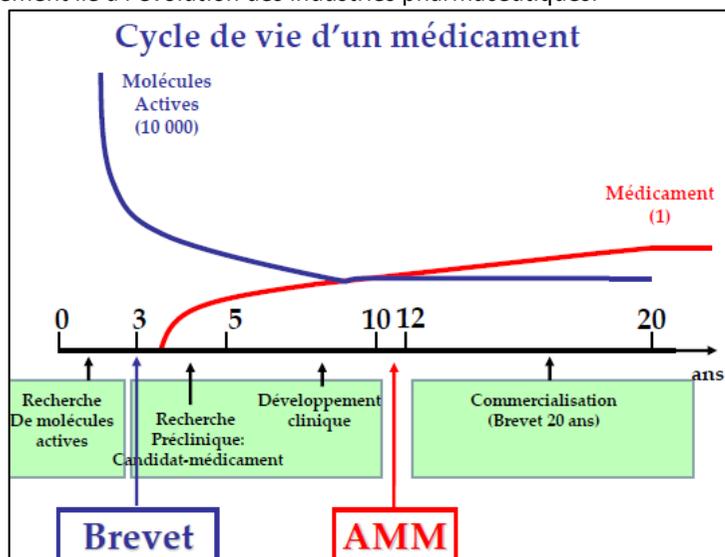


Pr Braguer **CYCLE DE VIE DU MEDICAMENT**  
**Conception d'un médicament : identification**  
**d'une molécule à visée thérapeutique**

### INTRODUCTION : Le cycle de vie du médicament

La première étape du cycle de vie du médicament est l'**identification d'une molécule à visée thérapeutique** et se termine par l'**arrêt de sa commercialisation**.

Il est étroitement lié à l'évolution des industries pharmaceutiques.



- 1) Recherche de molécules
- 2) Obtention d'un brevet
- 3) Recherche Pré-clinique : *est ce que la molécule a des propriétés en termes d'efficacité et de toxicité qui font que je pourrais l'utiliser chez l'homme ?*
- 4) Recherche Clinique : étude sur l'homme sain puis sur l'homme malade. Détermination de l'utilisation du mdc post-AMM
- 5) AMM
- 6) Commercialisation (pendant 15-20ans = phase rentable)
- 7) Commercialisation stoppée, car :
  - Rapport bénéfice/risque jugé défavorable
  - Médicament générique
  - Apparition de médicaments plus performants pour la même indication

Deux impératifs difficilement conciliables :

- ✓ **Progrès thérapeutique** (Besoin de santé publique) = intérêt thérapeutique pèse d'avantage que la toxicité (notion de bénéfice/risque)
- ✓ **Rentabilité économique** : Pour les industries pharmaceutiques

Les étapes de l'identification d'une molécule à visée thérapeutique :

- 1) Identification d'une cible pertinente
- 2) Identification de molécules active sur cette cible
- 3) Sélection de molécules potentiellement utilisables chez l'homme (screening)

### I/ IDENTIFICATION D'UNE CIBLE PERTINENTE

#### a) Avant Projet

L'industriel va tout de suite penser à la **notion de coût** : est-ce que j'ai les moyens d'assumer ?

<p>Quel est le marché potentiel ?</p>	<p><b>Dans le domaine thérapeutique envisagé :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Y a-t-il déjà des mdc efficaces dans la pathologie considérée ?</li> <li>▪ Quelle place reste-t-il pour un nouveau mdc ?</li> </ul> <p><b>Cancérologie</b> : ↑ nb cancer depuis 10 ans, patients vivent plus longtemps. Beaucoup d'innovation</p> <p><b>Maladies neurodégénératives</b> : population vieillie donc ↑ des pathologies</p> <p><b>HTA</b> : beaucoup de molécules existantes contre l'HTA. Il faut vraiment trouver un mdc plus efficaces que les autres. Marché difficile</p>
<p>Quels sont les moyens à mettre en œuvre ?</p>	<p><b>Moyens techniques face au projet (industriels)</b></p> <p><b>Ai-je déjà les outils, modèles expérimentaux ?</b></p> <p>Si molécule produite par la chimie : acquisition de l'équipement de synthèse</p> <p>Si production d'Ac : matériel biotechnologie</p> <p>Lieu de production : construction usine, ...</p>
<p>Quelles sont les connaissances/compétences requises ?</p>	<p><b>Quels acteurs ? Quelle expertise ? Quelle formation ?</b></p> <p>Ai-je les chercheurs capables de lancer cette recherche ou il faut les recruter ? chercheurs industriels et académiques</p>

- b) **Projet** : Quand on a décidé d'investir on se lance dans la recherche de la molécule active (PA)
- c) **Etudes précliniques** : mécanisme d'action, efficacité/toxicité chez l'animal
- d) **Etudes cliniques**
- e) **Mise sur le marché**

## II/ IDENTIFICATION DE MOLECULES ACTIVES SUR CETTE CIBLE (découverte)

### a) Plusieurs origines possibles :

<b>Extraction végétale</b>	<b>Paclitaxel</b> (anticancéreux) venant de l'écorce de l'if
<b>Extraction minérale</b>	<b>Hydroxyde d'aluminium</b>
<b>Extraction animale</b>	<b>Insulines</b> de porc (maintenant on la produit par biotechnologie) <i>Extraction animale en ↓</i>
<b>Synthèse chimique</b>	<b>βbloquants</b>
<b>Biotechnologie</b>	Domaine en pleine expansion utilisée pour produire des protéines. On modifie le génome de $\phi$ pour qu'elles produisent en grande quantité la protéine qui nous intéresse. <b>Erythropoïétine, Ac monoclonaux</b>
<b>Dérivés sanguins</b>	<b>immunoglobulines</b>

Le fait que les molécules sont issues d'origines différentes, font qu'il faut faire appel à des chercheurs très différents (*Extraction végétale chercheurs en botaniques, chimie pour chimistes, ça peut passer par la fac de science ou de pharmacologie, idem pour la biotechnologie*).

### b) Les modalités de découvertes

#### ➔ Découverte à partir de données empiriques ou par hasard

= **observation de l'effet physiologique d'une substance**

Ethnopharmacologie : médecine indigène et substances naturelles utilisées par certains peuples

<b>A partir de l'activité</b>	<b>Pénicilline</b> (antibiotique) : Fleming faisait des cultures de bactéries, est parti en vacances. Au retour certaines boîtes n'avaient pas de bactéries. <b>Nitroglycérine</b> (trinitrine : vasodilatateur) : un chimiste s'en est mis sur la langue et est devenu tout rouge, tout gonflé
<b>A partir d'effets indésirables</b>	<b>Sildénafil</b> (Viagra®, pro-érectil) : initialement sous le nom de Revatio® ou HTAP III® comme hypotenseur dans l'HTA pulmonaire. <b>Les sulfamides hypoglycémiantes</b> : initialement sulfamides antibactériens, donnant des hypoglycémies sévères → aujourd'hui c'est très fréquent pour trouver de nouvelles propriétés de mdc = repositionnement de mdc

<b>A partir de la toxicité</b>	<b>AVK</b> (dicoumarol) hémorragies des vaches ayant ingéré le mélilot. (anticoagulant pr éviter le risque de thromboses veineuses)
--------------------------------	---

#### ➔ Découverte à partir de la connaissance d'un processus physio-pathologique

C'est le plus fréquent. On va cibler une pathologie puis chercher des molécules qui vont agir sur le système.

= **Trouver des molécules capables d'interagir avec un système physiopathologique connu (criblage ou screening primaire)**

Ex : Screening NCI sur des  $\phi$  cancéreuses : paclitaxel et docétaxel

On regarde l'effet sur un modèle, qui peut être soit :

- **Modèle cellulaire** (ex : culture de  $\phi$  cancéreuse)
- **Modèle d'organe isolé** (ex : contractilité du vaisseau sanguin)
- **Modèle animal** (ex : rat hypertendu)

On commence par des cultures de cellules puis on va vers des modèles plus sophistiqués

#### ➔ Découverte à partir de la connaissance d'une cible moléculaire

##### (1) Identification de la cible moléculaire

**Décryptage du génome + outils puissants de protéomique → nouvelles technologies**

Très fréquent en cancérologie :

- On établit une classification de gènes par transcriptomique
- S'il y a une tumeur, on fait une biopsie : recherche des gènes le plus ou le moins exprimés
- Comparaison par rapport aux gènes exprimés dans le tissu sain, dans d'autres tissus, d'une autre tumeur
- On établit une classification des gènes exprimés, surexprimés ...
- A partir du gène, on va chercher la protéine traduite
- Enfin on recherche un anticorps ou une molécule chimique bloquant la protéine en question

→ *besoin d'équipements et de chercheurs performants ++*

Exemples :

Cible	Exemple
Enzyme	On n'a pas besoin de faire toute la recherche génomique <b>HMG-CoA reductase</b> : enzyme impliquée dans la biosynthèse du cholestérol On connaît la voie de synthèse du cholestérol, donc on inhibe une enzyme clé, ce qui diminue la synthèse de cholestérol → classe des Statines
Gène ou protéine surexprimée	<b>EGFR surexprimé</b> dans les cellules cancéreuses (cancer colorectal métastatique) Il code pour un récepteur de facteur de croissance. Le médicament ciblera ce récepteur

Il existe plusieurs banques de molécules au monde.

## (2) Modélisation moléculaire = méthode in silico

Cible moléculaire connue (structure 3D) : approche informatique pour prédire la meilleure molécule inhibitrice de la cible.

= **méthode in silico** : conception assistée par ordinateur pour prédire l'inhibiteur idéal  
Puis on revient au labo pour tester en vrai.

### Concept clef-serrure :



**Relation structure-activité** : quand on a trouvé la clé : **molécule initiale** « tête de file » on va l'améliorer : ↑ solubilité, ↑ activité, ↓ toxicité ... (ex : modification des groupements hydrophiles, estérifications...)

Moins onéreux que l'expérimentation au laboratoire (on ne teste pas 10 000 molécules car on prédit la molécule idéale inhibitrice)

Cible	Exemple
Enzyme	<b>HMG-CoA reductase</b> : enzyme impliquée dans la biosynthèse du cholestérol → découverte des statines utilisées comme hypocholestérolémiants
Gène ou protéine surexprimé	<b>EGFR récepteur surexprimé</b> La voie EGFR permet la prolifération cellulaire. Dans les $\phi$ cancéreuses elle est surexprimée car $\uparrow$ récepteurs EGFR. Deux types de médicaments <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>Ac anti-EGFR issu de biothérapie (cetuximab)</b>: On bloque l'activation du Rc [voie injectable]</li> <li>✓ <b>Médicament issu de synthèse chimique (géfitinib)</b>: Molécule inhibe la phosphorylation de la transduction de la voie, malgré l'activation du récepteur. [voie orale]</li> </ul>

## (3) Biothérapies

Production de médicaments par **voie biologique** (non chimique)

Ex : anticorps anti EGFR ou EPO (protéine recombinante)

Fait appel à des technologies complémentaires (immunologie, biologie moléculaire et cellulaire)

Mais médicaments très onéreux ...

### ➔ Découverte à partir d'une molécule déjà existante

Rechercher des PA de la même famille que le médicament chef de file déjà commercialisé

<b>Objectif</b>	Optimiser les caractéristiques <b>pharmacocinétiques</b> (voie orale, nombre de prises diminué...) et <b>pharmacothérapeutiques</b> (meilleure efficacité et moins d'effets indésirables) → améliore le confort
<b>Moindre investissement financier</b>	Relations structure activité, modèles pharmacologiques et toxicologiques déjà développés
<b>Intérêt</b>	Pour la santé public variable « pas moins efficace que » → pression industrie pharmaceutique

Ex : propranolol, pindolol et autres  $\beta$ bloquants

### III/ SELECTION DES MOLECULES AYANT UN PROFIL COMPATIBLE AVEC UN DEVELOPPEMENT ULTERIEUR CHEZ L'HOMME = Screening

On va sélectionner une molécule au profil idéal par méthode de screening.

On fait un screening de milliers de composés chimiques = **Haut débit**

<b>Screening primaire (10 000 composés)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1ers tests pharmacologiques (simples, rapides, reproductibles, peu coûteux) : automatisés</li> <li>▪ Identification des <b>touches</b> puis des <b>têtes de séries</b> : <b>activité principale</b> sur la cible</li> <li>▪ Retour vers le chimiste pour optimiser la structure (relation structure-activité) : <i>solubilité, ...Etc</i></li> </ul> <p>Ex : culture de <math>\phi</math> tumorales : on fait des tests pr savoir si <math>\phi</math> vivante/morte, prolifération...</p>
<b>Screening secondaire (100 composés)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tests <b>plus élaborés in vitro</b>, moins automatisés, plus coûteux (sur lignées <math>\phi</math>res particulières : <i>mutations qui font que des mdcs ne marchent pas</i>)</li> <li>▪ Sur organe isolé et modèle animal (sur organe, sur animal xénotreffé avec des <math>\phi</math> tumorales)</li> </ul>
<b>Sélection du candidat médicament (&lt; 10molécules)</b>	Permettant les essais cliniques, cliniques et la mise sur le marché

→ au moindre problème, l'industriel abandonne la recherche car ça coûte trop cher (ex : on ne trouve pas de molécules solubles...)

→ souvent l'université va faire la recherche, et les industriels vont prendre le relais pr produire le médicament = mise en commun des moyens

### CONCLUSION

La recherche de nouveaux médicaments est un processus long et coûteux qui comprend plusieurs phases

- ➔ **Identification d'une cible pertinente qui tient compte :**
  - Du marché potentiel
  - Des moyens technologiques à mettre en œuvre
  - Des connaissances scientifiques
- ➔ **Découverte de molécules actives sur la cible**
  - Empirique
  - À partir de connaissances physio-pathologiques
  - Modélisation moléculaire
  - À partir de molécules déjà existantes
- ➔ **Sélection des molécules pour développement en santé humaine**
  - Screening primaire
  - Screening secondaire
  - Choix du candidat médicament pour essais précliniques et cliniques