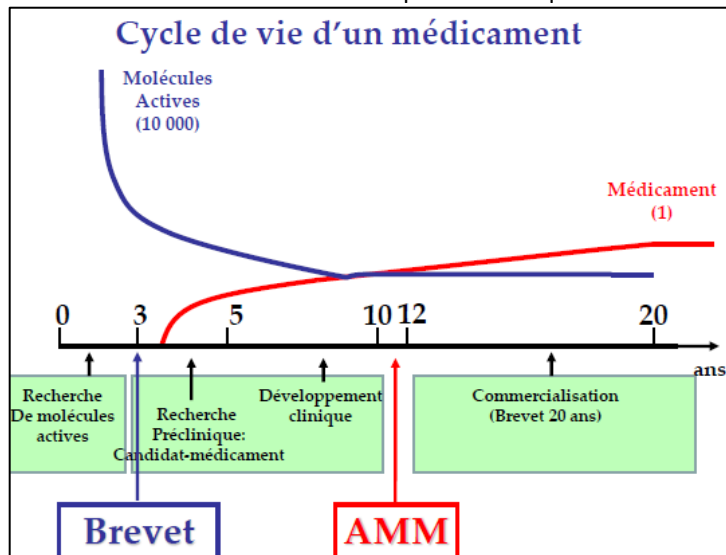




Pr Braguer **CYCLE DE VIE DU MEDICAMENT**
Conception d'un médicament : identification
d'une molécule à visée thérapeutique

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>Dans le domaine thérapeutique envisagé :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Y a-t-il déjà des mdc efficaces dans la pathologie considérée ? ▪ Quelle place reste-t-il pour un nouveau mdc ? <p>Cancérologie : ↑ nb cancer depuis 10 ans, patients vivent plus longtemps. Beaucoup d'innovation</p> <p>Maladies neurodégénératives : population vieillie donc ↑ des pathologies</p> <p>HTA : 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>Moyens techniques face au projet (industriels)</p> <p>Ai-je déjà les outils, modèles expérimentaux ?</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>Quels acteurs ? Quelle expertise ? Quelle formation ?</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 :

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

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

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

A partir de la toxicité

AVK (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 ϕ cancéreuses : paclitaxel et docétaxel

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

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

(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

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

Ex : propranolol, pindolol et autres β 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**

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