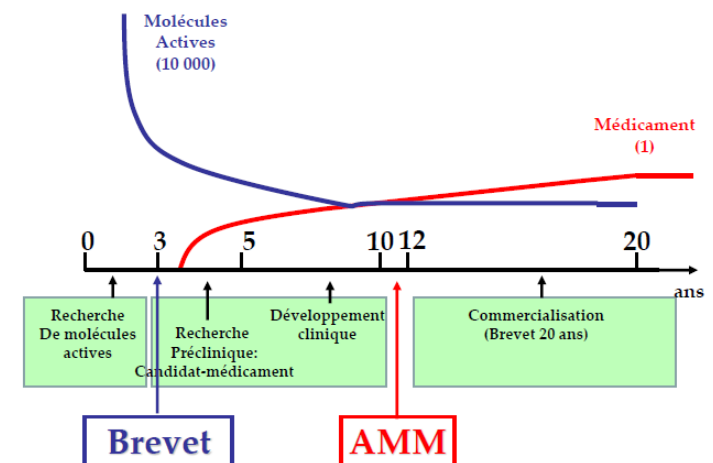


# Identification d'une Molécule à Visée Thérapeutique



**Cycle de vie** = histoire du mdc ds le **temps** depuis découverte/conception jusqu'à arrêt de sa commercialisation. (≈ 25 ans)

- 1) Recherche de molécules actives (≈ 3 ans)
- 2) **Brevet** = protéger découverte (valable 20 ans)
- 3) Recherche préclinique (in vitro, animaux)
- 4) Dev Clinique
- 5) **AMM** (molécule devient mdc) : étape essentielle
- 6) Commercialisation (15-20 ans)
- 7) Retrait (rapport bénéfice risque défavorable, génériques moins chers, mdc + performants, lié à l'évolution des industries pharmaceutiques)



On part de **10 000 molécules** (parfois 30 000), bcp de déchets et de perte de temps en cherchant la ou les **bonnes molécules**. Le médicament coûte cher pour **amortir la recherche** en amont.

Développement = **juste milieu** entre besoin de santé publique et comptabilité éco ⇒ guider l'histoire. Molécules développées selon les besoins de **santé pub** qui **croisent** les **espoirs de vente** :

- Notion de **Progrès thérapeutique** = nouveaux médicaments pour meilleur rapport bénéfice risque
- Notion de **Rentabilité économique** pour l'entreprise pharmaceutique (industriels)

*Ex : nvx M contre Hépatite C (pourrait être éradiquée) = progrès thérapeutique important mais coût de ces M ++ élevés (Ribavirine, Sofusbivir)*

☞ *Exception pour les maladies très rares qui touchent quelques centaines de personnes : pouvoirs publics injectent de l'argent pour développer des mdc qui ne seront pas rentables.*

## I/ IDENTIFICATION DE LA CIBLE PERTINENTE :

### A) Avant-Projet :

#### 1) Marché potentiel :

- ⇒ Dans quel domaine va-t-on développer un mdc ? **marché potentiel** ?
- ⇒ Y'a-t-il déjà des **molécules efficaces** dans la pathologie considérée ?
- ⇒ Quelle **place reste-t-il** pour un new mdc ?

*Ex : Diabète = reste un marché potentiel car population importante, ++ si découverte nv mécanisme d'action*

#### 2) Moyens techniques à mettre en œuvre :

- ⇒ Est-ce qu'on a l'**équipement** nécessaire ?
- ⇒ A-t-on les **moyens techniques et technologiques** ? Les **outils** ? Les modèles expérimentaux ?

#### 3) Connaissances/Compétences scientifiques requises :

- ⇒ Quels **acteurs** ? Quelle **expertise** ? Quelle **formation** ? **Réglementation** ?
- ⇒ **Collaborations** : hôpitaux pour les prélèvements de tumeurs
- ⇒ De + en + de collaborations avec **Université/Recherche** (recherche d'amont) ⇒ dev mdc (industriel)

*Ex : Cancer = besoin collaboration pour décrypter le génome*

### B) Projet :

Recherche de la molécule active (PA) ⇒ études **précliniques** ⇒ études **cliniques** sur l'Homme ⇒ **commercialisation**

☞ *Pas la peine d'investir dans la recherche si on pas la perspective d'aller plus loin. A chaque étape « Go-Nogo »*

## II/ IDENTIFICATION DE MOLECULES ACTIVES SUR LA CIBLE :

### A) Différentes origines possibles :

- **Extraction végétale** : Ex :

**Paclitaxel** (*Taxol*®) = anticancéreux.

Extrait de l'écorce d'**If du Pacifique** ⇒ problèmes écologiques (abattre des arbres)

⇒ la société s'engageait à en planter un de remplacement à chaque fois. Finalement le CNRS ont découvert le

**Docétaxel** (*Taxoter*®) = extrait des feuilles d'**If européen** ⇒ puis synthèse chimique = anticancéreux

De nos jours on cherche encore : arbres, plantes, algues (on trouve des molécules et on améliore par chimie)

**Morphine** = extraite du pavot

**Digitaline** = tonocardiaque, extraite de la digitale

- **Extraction minérale** : **hydroxyde d'aluminium**, *Smecta*® à base d'argile.
- **Extraction animale**: **immunoglobulines** (vaccin), de moins en moins, **insuline** (avant, mnt produite pas biotechnologies)
- **Extraction humaine** : **dérivés sanguins** (albumine)
- **Synthèse chimique** : la plupart des médicaments (ex : **bétabloquants**).
- **Biotechnologies/Biothérapies** : en pleine expansion ⇒ **modif génome de C** pour qu'elles produisent une protéine en grande quantité (ex : les **Erythropoïétines** ou **Ac anti EGFR** utilisés en cancérologie)  
Fait appel à des technologies complémentaires (Immunologie, BioMol) = très **coûteux** mais ça vaut le coup

### B) Modalités de découvertes :

#### 1) Découvertes dues au hasard ou à des données empiriques :

**Curiosité** +++ = **observation** de l'effet biologique d'une substance naturelle ou synthétique

- **Effet biologique d'une substance** : **Ethnopharmacologie**: à partir de la médecine des peuples indigènes d'Afrique, Asie. Observer leur médecine ⇒ extractions ⇒ PA intéressants.

Ex : **Glucosides cardiotoniques** (extraits de la digitale), **Taxanes** = **paclitaxel** + **docétaxel** (extraits des Ifs, utilisés en cancéro), **Théophylline** (extrait du thé, stimulant cardiaque + bronchodilatateur)

- **Effets Indésirables** = assez fréquent

- **Sildénafil** : ((13) étude ds l'angor (vasodilatateur coronarien) ms peu de résultats satisfaisants, EI = effet pro érectile → *Viagra*® (potentialisation effet du NO (augmente le GMPc) → relaxation du ML → améliore la vasodilatation des vsx pulmonaires et la capacité d'effort dans l'HTAP : *Révation*®)

- **Sulfamides hypoglycémiant** : Au départ sulfamides antibactériens qui déclenchaient des hypoglycémies sévères mnt ils sont à la base des antidiabétiques

- **Toxicité** :

- **Trinitrine**: découverte de la nitroglycérine (solution huileuse explosive) = *Dynamite* (A. Nobel) Un chimiste s'est mis de la nitroglycérine sur la langue et ça a donné mal tête ⇒ découverte des effets vasodilatateurs de la nitroglycérine (tjrs utilisé dans les crises d'angor en sublingual) + autres dérivés nitrés : NO (utilisé comme vasodilatateur d'urgence en réa)

- **Anti Vitamine-K** : Anticoagulants pour limiter le risque de thrombose (PA = dicoumarol), découvert chez les vaches qui mangeaient le mélilot (herbe) et qui mourraient d'hémorragie.

*RMQ : Parfois, on réétudie des molécules/médicaments déjà connus pour voir si on a pas zappé certaines de leurs propriétés = pour autres maladies, autres doses... = repositionnement de médicaments.*

## 2) Découverte par hasard :

Ex : Pénicilline (voir cours 1 ☺ )

**Acétate de glatiramère** : utilisée dans la sclérose en plaque (SEP) = maladie inflammatoire contre la gaine de myéline des axones du SNC. Dev d'un modèle d'étude animal → synthèse d'un peptide ressemblant à la myéline

## 3) A partir de la connaissance d'un processus physiopathologique ou d'une cible moléculaire = plus fréquent :

Trouver des molécules **chimiques** capables d'interagir avec un **système physio-pathologique** connu (**criblage** ou **screening** primaire) :

- o Processus physiologique : **SRA dans HTA** : découverte enz de conversion → recherche d'inhibiteurs (= IEC captopril, enalapril)
- o Cible = enzyme : **HMG-coA reductase** : impliquée dans synthèse cholestérol → statines (découvertes par criblage) = hypocholestérolémiants
- o Cible = gène ou protéine surexprimé : Thérapies ciblées en cancéro → **EGFR** = Rc d'un facteur de croissance, surexprimé dans cellules cancéreuses = accélère la prolifération :
  - Fixation de l'EGF ⇒ autophosphorylation (activité kinase ⇒ transduction du signal (cascades de réaction dans la cellule) ⇒ mitoses donc prolifération des cellules)
  - Processus suractivé dans le cancer (ex : cancer colorectal métastatique) ⇒ on va chercher à bloquer le Rc par des **anticorps** (**Cetuximab** = **Biothérapies**) ou empêcher la phosphorylation par molécule chimique par inhibition de l'activation du Rc (**Gefitinib** : utilisé dans le cancer colorectal métastatique)

## 4) Découverte par modélisation moléculaire

**Connaitre la structure de la cible en 3D** (critère géométriques et électrochimiques pour prédire les coposés actifs)  
Par approche informatique = méthode **in silico**



**Moins coûteux** que l'expérimentation au labo, ++ utilisé (temps et moyens) dans dev de synthèse

**Concept clef-serrure et relation structure- activité** (RSA) à partir d'un squelette d'une molécule connue

Identification de grp chimiques permettant la liaison des molécules à la cible

Identification de la cible moléculaire par décryptage du génome et nouvelles technologies (-omiques) : études de gènes liés aux maladies et identification des protéines correspondantes (++ cancéro)

💡 *Il est plus facile d'inhiber que d'induire car il suffit de bloquer des étapes pour inhiber.*

## 5) Découvertes à partir de molécules déjà connues « me-too » :

On recherche les PA d'une même famille à partir d'un médicament **déjà commercialisé**, objectif :

- **Améliorer le mdc original** = découvertes **mineures** participant aux progrès et améliorent le confort = **Me-Too**
  - meilleure pharmacocinétique : trouver une forme prenable par voie orale, diminution du nb de prise par un effet retard pour une meilleure observance...
  - améliorer sur le plan pharmacothérapeutique : améliorer la balance bénéfice/risque, (+ efficacité et - d'effets indésirables) ex : enalapril plus spécifique que captopril (moins d'EI)
- **↓ des coûts** (car pas de 1ère étape) ⇒ modèles pharmaco et toxicologiques déjà connus, RSA
- **Limites :**
  - **Intérêt** réel à la santé publique ? ⇒ apporte un + mais rien de révolutionnaire.
  - Obligation de **démontrer** qu'on est aussi bien que l'ancien mdc ou mieux « pas moins efficace que »

Ex :  $\beta$ bloquant : Propanolol (le premier avec le plus de propriétés) → Pindolol (propriétés plus restreintes aux effets cardio-vasculaires)

RMQ : Le générique correspond au même médicament (même PA) ≠ « me-too » qui sont des nouvelles molécules  
On connaît cible, la mol tête de file ⇒ trouver les **molécules les + adaptées** à un dev ultérieur = Screening.

### III/ SCREENING = CRIBLAGE :

Screening **haut débit** (grosses machines)/criblage, 2 étapes ⇒ sélectionner une molécule au **profil idéal**.

NDLR : C'est un peu comme un casting.

#### A) Screening Primaire :

On part de **10 000 à 50 000** molécules à la fin il en reste **100**. 1<sup>er</sup> filtre

**But** = trouver l'activité principale sur la cible, identifier des **touches** puis **têtes de séries** ⇒ avoir un début de structure de la molécule active, informer rapidement les chimistes pour orienter de nouvelles synthèses, éliminer les substances pas assez actives ou délétères

1ers tests pharmacologiques = automatisme 24h/24 (achat des molécules aux entreprises ayant des banques)

- tests les + **simples** et **rapides** possibles
- **reproductible**
- **peu coûteux**

Ex : criblage HD sur culture de cellules tumorales

#### B) Screening Secondaire :

**100** molécules intéressantes (*têtes de série*) ⇒ screening secondaire :

- + pointu, + élaboré, + performant, + cher
- Modèles + sophistiqués =
  - **cellules**
  - **tissus/organes isolés in vitro** : contraction d'un vaisseau sanguin
  - **modèle animal in vivo** : modèle in vivo du chien anesthésié pour l'hémodynamique, modèle génétique de rats hypertendus spontanément, modèle physiopatho du rat hypertendu par ligature de l'artère rénale

RMQ : Il faut forcément des tests sur des mammifères supérieurs car but final = santé humaine (législation ++).

A la fin il nous reste une **dizaine de molécules** encore en course, les candidats médicaments.

#### C) Sélection du candidat médicament (<10 molécules) :

Il nous reste moins de 10 molécules, qui iront à l'**étape suivante** (essais précliniques, cliniques puis mise sur le marché) à partir du screening secondaire et de quelques tests complémentaires

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

A chaque étape, si la molécule concernée est trop dangereuse/ne convient pas, on abandonne et on aura fait tout ça pour rien.

### THE BILAN :

#### La recherche dans le temps

De 10000 molécules criblées pour une qui parviendra à passer toutes les étapes de tests et d'essais cliniques, le chemin de l'innovation au malade est long (12 ans en moyenne), complexe et coûteux.

