



# Identification d'une molécule à visée thérapeutique



## I. Cycle de vie d'un médicament:

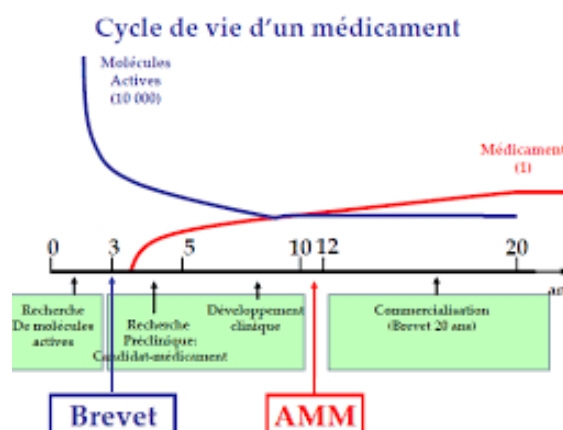
Définition: étapes allant de la recherche de la molécule active jusqu'à la fin de sa commercialisation

### Etapes:

**1. Recherche:** Isolement de la molécule et dépôt du **brevet** (protection de la propriété intellectuelle pendant 20 ans) variable selon les stratégies de recherche.

Durée de rentabilité: 20 - X années avant le début de commercialisation.

**2. Développement:** Phase de tests et études **pré-cliniques** (sur cellules et animaux, PAS SUR L'HOMME) puis études **cliniques sur l'homme** sur des **candidat-médicaments**



**3. Demande d'AMM (autorisation de mise sur le marché):** procédure permettant la naissance du **médicament** (environ 2 à 3 ans)

**4. Commercialisation:** 10 à 15 ans après

Après expiration du brevet, il y a possibilité de fabriquer des médicaments (mdc) **génériques**.

## II. Identification de la cible:

La recherche de nouveaux médicaments est donc un processus **long, coûteux** (nécessité d'un retour sur investissement) et **réglementé** (plan juridique, administratif, éthique) ★★★

Cette procédure doit à la fois lier ★★★

- **Progrès thérapeutique** en terme de **besoin de santé publique** et de rapport **bénéfice/risque** (balance entre intérêt thérapeutique et toxicité — l'intérêt thérapeutique doit être supérieur)
- **Rentabilité économique** pour l'industrie pharmaceutique

### L'avant-projet — 3 questions à se poser

**1. Le marché potentiel:** Quel est le domaine thérapeutique envisagé? Existe-il déjà des mdc efficaces dans la pathologie considérée? Existe-il une place sur le marché pour un nouveau mdc?

Marchés potentiels à l'heure actuelle: **cancérologie** et **maladies neurodégénératives** (Parkinson, Alzheimer)

2. **Les moyens technologiques à mettre en oeuvre:** Quels sont les outils, équipements nécessaires?
3. **Le niveau de compétences requis:** Quels acteurs? Quelle expertise? Quelle formation? Cela nécessite le développement de **collaborations** entre **chercheurs industriels, universitaires et hospitaliers**.

### Etape du GO/NO GO★★★★

A chaque étape l'industriel décide de continuer (**go**) ou d'arrêter (**no go**) le développement du mdc.

## III. Découverte de nouvelles molécules actives:

### Origine des molécules actives +++

ORIGINE	SUBSTANCE ACTIVE	REMARQUE
Minérale	Argile—Smecta Lithium—troubles bipolaires Paraffine—constipation Hydroxide d'Aluminium— désordres gastriques	
Végétale	Morphine (provient de l'opium) Paclitaxel (extrait des ifs) Digitaliques (de la digitale pourpre) Quinine (quinquina)—Anti- paludéen Aspirine (saule)	Peu de mdc sont encore extraits des plantes, on préfère les synthèse ou hémisynthèse chimique
Marine	Trabectédine (issu d'une ascidie) — anticancéreux commercialisé sous le nom de Yondelis® Halichondrines— anticancéreux	
Animale	Immunoglobines Insulines Héparines	Actuellement remplacés pour éviter les contamination de l'animal à l'homme
Humaine	Dérivés sanguins—Albumine, facteurs de coagulation	
Synthèse chimique	Béta-bloquants Statines— hypocholestérolémiantes	
Biotechnologies/ biothérapies	Erythropoïétines (EPO) — anémie, anticancéreux Anticorps thérapeutiques — cancérologie et maladies auto- immunes	

## 1. Découverte à partir de données empiriques:

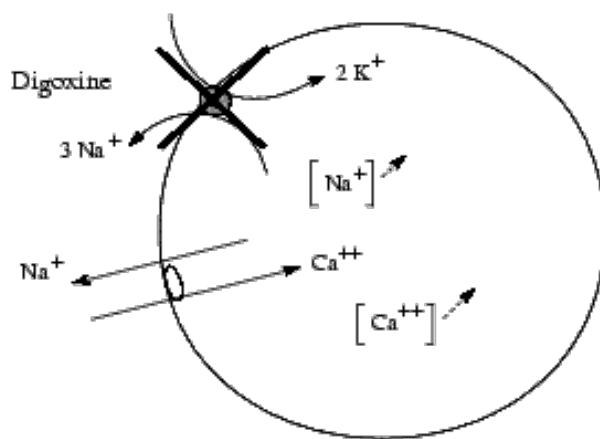
**Ethnopharmacologie:** Etude de la médecine **indigène** et des **substances naturelles** utilisées par certaines populations indigènes.

Une fois que l'effet biologique d'une plante est observée, on en extrait le principe actif avant de développer un mdc cliniquement utilisable.

- **Théophylline** (extraite du thé)
- **Digitaliques** (extraits de la digitale pourpre): - **glucosides cardiotoniques**  
- découverts par William Withering

Mécanisme d'action: **inhibition de la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase**

Conséquence:



Effet **inotrope positif** (augmentation de la force de contraction du coeur)

Effet **chronotrope négatif** (diminution de la fréquence cardiaque)

Augmentation de la **contraction** de l'actine et de myosine

- **Taxanes** (issus des ifs): inhibe le fonctionnement des microtubules **bloquant la multiplication cellulaire et la migration des cellules.**
- **Anticancéreux**

## 2. Découverte à partir de l'effet indésirable d'un mdc:

- **Sildénafil:**

**Utilisation initiale:** traitement de l'**angor**

**Effet indésirable:** **amélioration de la fonction érectile**

Mécanisme d'action: **Potentialisation** de l'effet du **monoxyde d'azote NO**

➔ de la concentration de GMPc

**Inhibition** de la **phosphodiesterase de type 5 (PDE-5)** dégradant la GMPc

Vasodilatation des vaisseaux par relaxation des muscles lisses

Deux médicaments: **Viagra®**(dysfonctionnement érectile) et **Revatio®**(hypertension artérielle pulmonaire HTAP)

## 3. Découverte à partir d'effets toxiques d'une substance:

- **Nitroglycérine/Trinitrine:** solution huileuse explosive synthétisée par nitration du glycérol. Utilisée dans le traitement de l'**angor**

**Effet toxique chez l'homme:** Maladie du lundi (céphalées) — mal de tête intense lié à une forte vasodilatation

Mécanisme d'action: dérivés nitrés **donneurs de NO** stimulant la formation de GMPc et provoquant la **relaxation des muscles lisses**

- **Antivitamine K (AVK) / Dicoumarol:** anticoagulant oral

**Effet toxique:** Hémorragie chez les vaches ayant ingéré le mélilot qui contient du dicoumarol

Mécanisme d'action: **réduction de la prothrombine** plasmatique en **bloquant** la réduction de vitamine K

#### 4. Découverte de nouvelles molécules au hasard:

**Sérendipité:** faire par hasard des découvertes fructueuses

- **Pénicilline:**

Découverte au hasard des antibiotiques par Alexander **Fleming** ★★★

*Petite histoire:* Avant de partir en vacances, Fleming avait des boîtes de Pétriensemencées de Staphylocoques (bactéries). Lorsqu'il revient, il découvre que ces boîtes sont recouvertes de *Pénicillium Notatum* (champignon utilisé par son voisin de pailleasse). Les bactéries étaient inhibées par une substance produite par le champignon.



- **Valproate:** Dépakine®.

**Antiépileptique** découvert dans les années 60-70 lors de la recherche d'un solvant pour solubiliser la molécule initiale.

Valproate: action antiépileptique plus important que le soluté même.

⚠ **Effet tératogène:** malformations chez les enfants dont la mère prenait de la Dépakine®.

- **Acétate de glatiramère:** Copaxone®

Recherche d'un modèle animal de **sclérose en plaque** (maladie inflammatoire dirigée contre la myéline)

Les chercheurs synthétisent un polymère ressemblant à une des principales protéines de la myéline et l'injectent à des animaux pour déclencher une **réaction auto-immune**. Les souris ne développent pas la maladie et au contraire, il "guérit" les souris atteintes d'inflammation du cerveau.

#### 5. Découverte de nouvelles molécules à partir de processus physio/pathologique:

Ce sont les types de découverte les plus **fréquentes** aujourd'hui

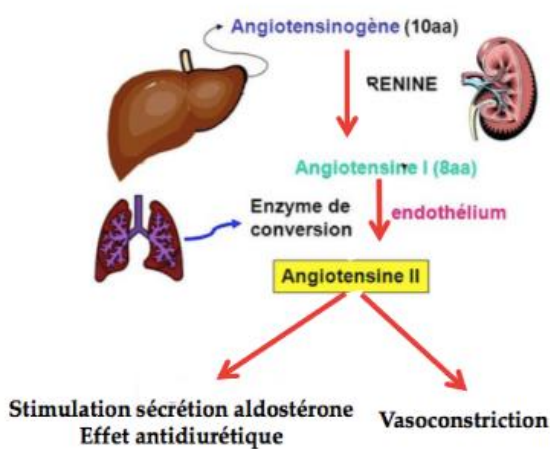
L'interaction du mdc avec sa cible déclenche des **événements intracellulaires** pour obtenir soit un effet:

- **Pharmacologique**
- **Indésirable**

Les mdc sont soit **stimulants** (liaison sur le récepteur d'une molécule endogène pour **stimuler** l'activité cellulaire) soit **inhibiteurs** (liaison sur le récepteur endogène **empêchant la liaison** de la molécule endogène pour **bloquer** l'activité cellulaire)

- **A partir d'un processus physiologique**

- **Le système Rénine Angiotensine**



### Contrôle de la pression artérielle

Permet par la **vasoconstriction** et la sécrétion **d'aldostérone** finale l'augmentation de la pression artérielle donc utilisé dans l'**HTA** et l'**insuffisance cardiaque**.

Il existe trois types de mdc:

- **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC):**  
 ↳ la quantité de l'angiotensine II (diminue de la pression artérielle)  
 Prescrits en **première intention**  
 Exemple: **Lopril®**: captopril

- **Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 (récepteurs AT<sub>1</sub>):**

Prescrits en **deuxième intention** si trop d'effet indésirables avec IEC

Exemple: **sartans** ou ARA2

**Cozaar®**: Losartan

Candésartan

- **Inhibiteur de la rénine:**

Commercialisation arrêtée en 2017 car effets indésirables importants

Exemple: **Rasilez®**: aliskren

- **HMG-CoA Réductase:**

Enzyme de la biosynthèse du cholestérol

**Statines**: inhibiteurs de la HMG-CoA réductase = utilisés comme **hypocholestérolémiant** ★★★

- **A partir d'un processus pathologique**

Technologies nécessaires: **nouvelles technologies** (-omiques) — génomique; protéomique  
**décryptage du génome**

Développement des thérapies ciblées en **oncologie**:

**Herceptin®**: anticorps (Ac) dans certains cancers du sein

**Glivec®** (Imatinib): traitement de certaines hémopathies malignes (leucémies myéloïdes chroniques)

• **Thérapies ciblées en cancérologie sur le récepteur EGFR:**

Récepteur à l'EGF: surexprimé dans certaines cellules cancéreuses notamment les cancers coloréctaux.

**Ac monoclonaux anti-EGFR**: fixation sur le récepteur EGFR

blocage de la fixation de EGF sur le récepteur

blocage de la voie de signalisation

Mdc: Cétuximab +++ : **Erbitux®**

**Inhibiteurs de l'activation d'EGFR**: fixation sur le site actif enzymatique intracellulaire de l'EGFR

inhibition de l'autophosphorylation

blocage de la voie de signalisation

Mdc: Gécitinib++

• **Autre exemple:**

Analyse du mécanisme d'action de médicaments déjà utilisés :

Neuroleptiques dans la schizophrénie: rôle du **récepteur D2 de la dopamine** dans la physiopathologie de la schizophrénie.

Développement de **nouveaux antipsychotiques** plus spécifiques, plus efficace, avec moins d'EI qui agissent très spécifiquement aux niveaux des Rc D2

6. Découverte de nouvelles molécules à partir de molécules déjà existantes

Recherche des principes actifs de la **même famille** du mdc chef de file avec des **propriétés optimisées** au niveau:

**Pharmacocinétique** (voie d'administration, nombre de prises)

**Pharmacothérapeutique** (meilleure efficacité, moins d'EI)

Représente un **moindre coût** pour l'industriel mais intérêt en **santé publique variable**

• **5 fluoro-uracile et capécitabine:**

5- fluoro-uracile: Ac administré par voie injectable car dégradé par une enzyme intestinale

Capécitabine: Même mécanisme d'action mais non dégradé par l'enzyme intestinale (administré oralement)

• **Oméprazole et esoméprazole:**

Esoméprazole: forme lévogyre de l'oméprazole. Pas de réelle différence en terme d'efficacité comparé à l'oméprazole

- **Propanolol et pindolol:**

Propanolol est le chef de file des  $\beta$  bloquants

**Il en existe différentes catégories:**

**Médicaments génériques:** développés après la fin de protection d'un mdc par le brevet

Il faut démontrer la **bioéquivalence**

Moins chers à développer

**Médicaments biosimilaires:** même principe que pour les génériques mais concernant les mdc **biologiques**

**Drug-repositioning:** recherche de nouvelles indications thérapeutiques pour un **mdc déjà existant**

Le propanolol peut également être utilisé dans le traitement de certains cancers

#### IV. Identification de molécules chimiques actives sur une cible définie

**Modélisation moléculaire:** La structure **chimique en 3D** de la cible doit être connue  
Le but est de prédire les composés actifs de **structure idéale** par ordinateur afin de permettre une économie de temps et d'argent★★★

#### **Identification de molécules actives par biotechnologie**

Méthode récente développée depuis quelques décennies

##### **1. Anticorps monoclonaux**

Production d'Ac monoclonaux par la technique **d'hybridome**

A partir des Ac de souris, on a le développement d'Ac thérapeutiques de plus en plus humanisés

Origine des anticorps selon leur **suffixe**:

**-ximab**: Ac chimériques

**-zumab**: Ac humanisés

**-umab**: Ac humains

- **Ac dirigés contre un récepteur:**

Anti-EGFR

Anti-CD20

Anti-HER2

Utilisés dans des cancers et des maladies auto-immunes

- **Ac dirigés contre une cytokine:**

Utilisés dans l'inflammation et certaines pathologies comme:

**Polyarthrite rhumatoïde**

Maladie de **Crohn**



## Psoriasis

Exemple: **Infliximab** (anti-TNF $\alpha$ )

- **Ac dirigés contre les immunoglobines (Ig):**

**Omalizumab** (anti-IgE) utilisé dans l'asthme

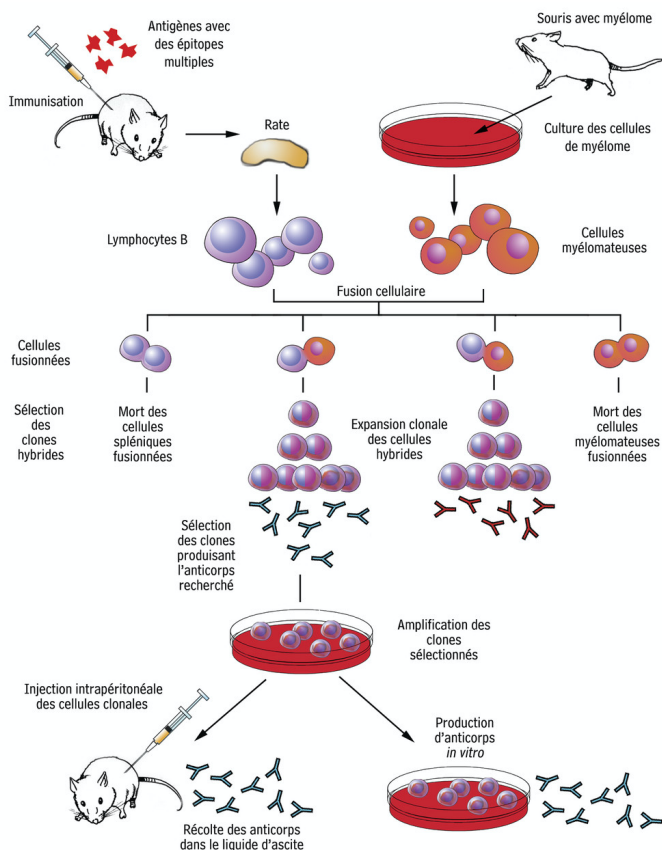
- **Ac dirigés contre des facteurs de croissance:**

**Bevacizumab** (**Avastin**®) et **Rabizumab**: anti-VEGF

## 2. Protéines recombinantes

Production à partir de **gènes humains** incorporés dans des **microorganismes**. Elles sont obtenues grâce au développement de la **biologie moléculaire**

Exemples: Somatropine, Epoétine  $\alpha, \beta$  (EPO), Facteurs de coagulation, Insuline



## V. Sélection de nouvelles molécules

Sélection de molécules ayant un **profil compatible** pour être développées chez l'homme  
Trois étapes:

**Screening:** test d'un grand nombre de molécules

### 1. Screening Primaire

1er filtre de sélection rapide: les molécules ayant des propriétés pharmacologiques intéressantes sont gardées.

Nombre de molécules: plusieurs centaines à **1 000 000**

Il faut trouver, identifier les **touches** (molécules ayant un effet sur la cible) puis les **têtes de série** (molécules affinées à partir des touches)

Tests **simples, rapides, fiables, reproductibles, peu coûteux**

### 2. Screening secondaire

Concerne les têtes de série repérées lors du screening primaire

Nombre de molécules: environ **100**

Tests sur des modèles du système physiologique cible. Ces modèles peuvent être **cellulaires**, des **tissus ou organes isolés** ou **animaux** in vivo

Il y a une possibilité de recours au **drug design** en s'appuyant sur la structure d'un ligand ou d'un modulateur naturel de la cible ou par modélisation moléculaire



### 3. Sélection du candidat médicament

Choix des **molécules les plus intéressantes** en fonction du screening et de tests complémentaires

Nombre de molécules: **dizaine** voire moins

Passage des molécules choisies en développement **pré-clinique** puis en développement **clinique**

**Timing** important: possible découverte de molécules plus intéressantes en poursuivant les recherches

### Conclusion:

La recherche de nouveaux médicaments est un processus complexe à la fois **long** (12 ans en moyenne) et **coûteux** (plusieurs centaines de millions de dollars)

Il existe différentes étapes: -identification d'une cible pertinente

-découverte de nouvelles molécules sur cette cible

-screening et choix de la molécule pour son développement

Il existe trois grandes stratégies de recherche qui en ressortent:

- Stratégie de recherche innovante: Découvertes biologiques récentes issues de la recherche fondamentale  
Screening  
Biothérapie
- Stratégie de rentabilité économique: Analogues de mdc connus  
Génériques  
Biosimilaires  
Nouvelle indication thérapeutique d'un mdc déjà sur le marché
- Stratégie choisie propre à chaque entreprise: souvent plusieurs stratégies menées en parallèle

