

UE 6

INITIATION À LA CONNAISSANCE DU
MÉDICAMENT

Conception du Médicament: Identification d'une molécule à visée thérapeutique

Pr JM Senard



Conception du Médicament:

Identification d'une molécule à visée thérapeutique

- Processus long, coûteux et encadré sur le plan juridique, administratif et éthique.
- Trois étapes principales:
 - 1/ Identification d'une cible pertinente
 - 2/ identification de molécules actives sur la cible
 - 3/ sélection des molécules compatibles avec un développement ultérieur chez l'homme

Conception du Médicament:

Identification d'une molécule à visée thérapeutique

1/ Identification d'une cible pertinente

- Une double logique:
 - Scientifique
 - Economique

Conception du Médicament:

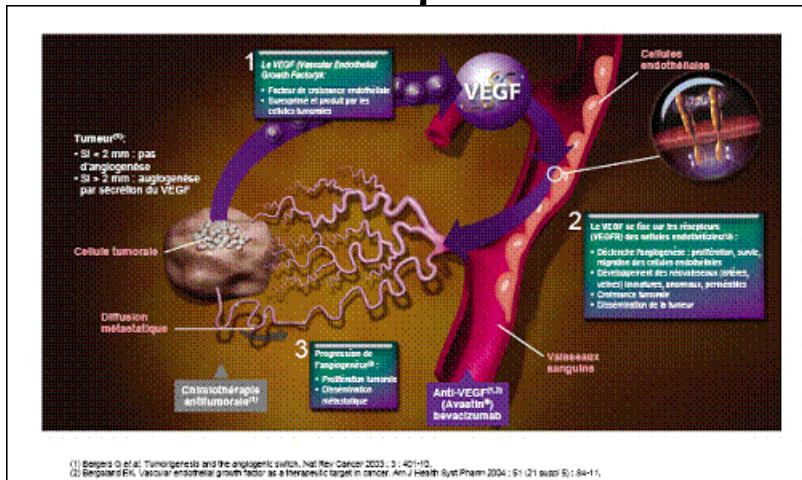
Identification d'une molécule à visée thérapeutique

1/ Identification d'une cible pertinente

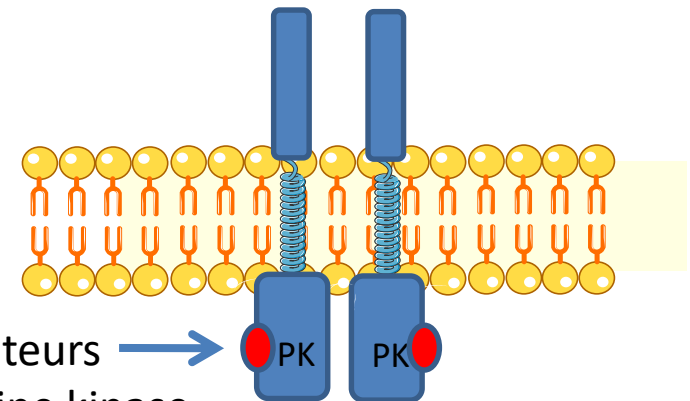
- Logique scientifique

- a/ La cible est modifiée au cours d'un processus pathologique:

- Modification de l'activité ou de l'expression des éléments d'une voie de signalisation ou d'une voie métabolique



récepteurs
solubles



VEGF: vascular endothelial growth factor

Conception du Médicament:

Identification d'une molécule à visée thérapeutique

1/ Identification d'une cible pertinente

- Logique scientifique

- a/ La cible est modifiée au cours d'un processus pathologique:

- Études « sans a priori »

- Études transcriptomiques

- » Identification d'ARN spécifiquement induits ou réprimés

- Études protéomiques

- » Identification de protéines

- Marqueurs de maladies

- Responsables de la maladie...

Conception du Médicament:

Identification d'une molécule à visée thérapeutique

1/ Identification d'une cible pertinente

- Logique scientifique

- b/ La modification expérimentale de la cible reproduit (ou prévient) la maladie dans des modèles pertinents:

- Invalidation de la cible:

- Animaux Knock out (KO):

- » Ex: KO du récepteur V2 de l'ADH prévient l'hypertension artérielle au cours de la polykystose rénale

- Développement d'antagonistes V2 de l'ADH: les « vaptans »

- » Ex: KO du récepteur AT1 de l'angiotensine II et pression sanguine artérielle

- Développement d'antagonistes AT1: les « sartans »

- ARN silencer (siRNA): empêche la traduction d'un ARN spécifique

- Surexpression de la cible: moins utilisée



Les modèles ont des limites:
compensation génique, effets lignée-dépendants...

Conception du Médicament:

Identification d'une molécule à visée thérapeutique

1/ Identification d'une cible pertinente

- **Logique économique**

- a/ **Médico-économique:**

- Existe-t-il un marché potentiel dans la sphère thérapeutique envisagée?
 - Cancers
 - Maladies cardiovasculaires et métaboliques
 - Démences
 - Il y a-t-il un besoin « non couvert »?
 - Des médicaments efficaces sont-ils déjà disponibles?
 - Si oui, leur efficacité est-elle suffisante?

Conception du Médicament:

Identification d'une molécule à visée thérapeutique

1/ Identification d'une cible pertinente

- **Logique économique**

- b/ Logique financière:

- Quelle est la concurrence et la part de marché potentielle?
 - Quel coût pour le développement ?
 - Moyens techniques à mettre en œuvre
 - Compétences et expertises des acteurs impliqués
 - Quels bénéfices potentiels?
 - Taille du marché: France, Europe, Monde (USA, Japon, UE): > 80% du marché mondial
 - Prix de vente

Conception du Médicament:

Identification d'une molécule à visée thérapeutique
(Ex: olicéridine)

- **Cible: douleur per et post-opératoire**
 - **Taille du marché** (12 millions d'anesthésies générales par an en France)
 - Anesthésique général
 - Analgésique
 - Curare
 - **Analgesie, facteur de risque de:**
 - Décès par dépression respiratoire per-opératoire et post-opératoire
 - Prolongation du séjour en « salle de réveil »
 - Prolongation du séjour à l'hôpital...
 - **De nombreux médicaments disponibles**
 - morphine
 - fentanyl
 - sufentanyl
 - Remifentanyl ...

Conception du Médicament:

Identification d'une molécule à visée thérapeutique
(Ex: olicéridine)

- **Cible: douleur per et post-opératoire**
 - **Besoins non couverts:**
 - Analgésie sans dépression respiratoire (7%)
 - **Quelles stratégies pour la douleur per et post-opératoires?**
 - Diminuer les opiacés
 - Analgésie sans opiacés: quelques médicaments d'efficacité modérée
 - Analgésie balancée: opiacés + autre antalgique
 - Analgésie loco-régionale
 - **Bénéfices potentiels ?**
 - Importants (taille du marché): 840 000 en France
 - Prix plus élevé que les médicaments disponibles

Conception du Médicament:

Identification d'une molécule à visée thérapeutique

- Processus long, coûteux et encadré sur le plan juridique, administratif et éthique.
- Trois étapes principales:
 - 1/ Identification d'une cible pertinente
 - 2/ **identification de molécules actives sur la cible**
 - 3/ sélection des molécules compatibles avec un développement ultérieur chez l'homme

Conception du Médicament:

Identification d'une molécule à visée thérapeutique

2/ Découverte de nouvelles molécules

- A. Les origines des molécules médicamenteuses
 - Substances d'origine « naturelle »
 - Origine minérale
 - Métaux (sels d'or, calcium, magnésium, fer, iode, antimoine, lithium),
 - Isotopes radioactifs (radiopharmaceutiques),
 - Argiles (hydroxyle d'aluminium)...
 - Origine végétale (chimiothèques naturelles)
 - Morphine, acide salicylique,
 - anticancéreux
 - tonicardiaques, ...
 - Origine animale
 - Extraits glandulaires (insuline, enzymes pancréatiques)
 - Toxines (serpents, scorpions, mollusques)

Conception du Médicament:

Identification d'une molécule à visée thérapeutique

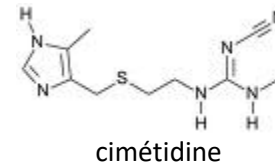
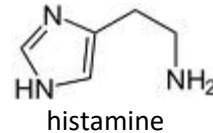
2/ Découverte de nouvelles molécules

• A. Les origines des molécules médicamenteuses

– Origine synthétique

- Hémisynthèse

- A partir de substances endogènes (histamine et anti-H₂)
- A partir de médicaments déjà connus (adrénaline/isoprénaline et β -bloquants)
 - » « mee-too drugs »: peu de risques mais peu d'innovation
 - » Ex: **fentanyl**, al**fentanyl**, su**fentanyl**, remi**fentanyl**...



- Chimie combinatoire

- Permet de générer, par combinaison au hasard, des millions de molécules originales
- Utilisée pour le criblage à haut débit

- Modélisation: synthèse assistée par ordinateur

Conception du Médicament:

Identification d'une molécule à visée thérapeutique

2/ Découverte de nouvelles molécules

- A. Les origines des molécules médicamenteuses

- Origine « biotechnologique »

- Protéines recombinantes:

- Hormones: hormone de croissance, insuline...
 - Facteurs de croissance: Erythropoïétine

- Chimères:

- Anticorps monoclonaux: ximab, xumab, zumab, mumab
 - Récepteurs solubles: etanercept

- Vaccins...

Conception du Médicament:

Identification d'une molécule à visée thérapeutique

2/ Découverte de nouvelles molécules

- **B. Les stratégies de découverte**

- **a/ l'empirisme et/ou la curiosité:**

- L'ethnopharmacologie: pharmacognosie
 - étudie les médecines traditionnelles et en particulier l'utilisation de substances naturelles à partir desquelles on identifie et purifie le principe actif;
 - » Ex: l'acide salicylique et l'aspirine
 - L'observation des effets secondaires en clinique:
 - Effets latéraux:
 - » Propriétés antimigraineuses des antagonistes bêta-adrénergiques
 - » Propriétés antidépressives de l'iproniazide (antituberculeux)
 - Effets indésirables:
 - » action antihypertensive de la clonidine (mousse à raser)...
 - L'analyse des effets toxiques
 - La nitroglycérine (dynamite): effets toxiques pour les ouvriers des usines d'armement (vasodilatation) transposés au traitement des maladies cardiaques (angine de poitrine, infarctus du myocarde)

- **b/ le hasard et ou la serendipity:**

- La pénicilline (Sir Fleming)
 - Les bêta-bloquants...

Conception du Médicament:

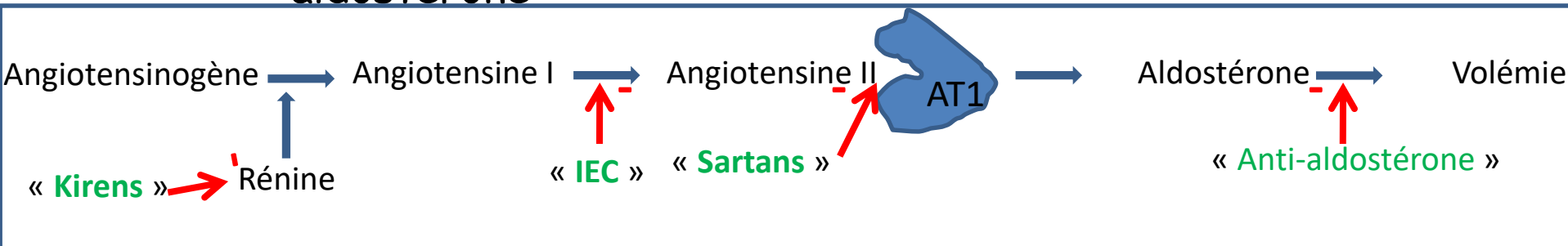
Identification d'une molécule à visée thérapeutique

2/ Découverte de nouvelles molécules

• B. Les stratégies de découverte

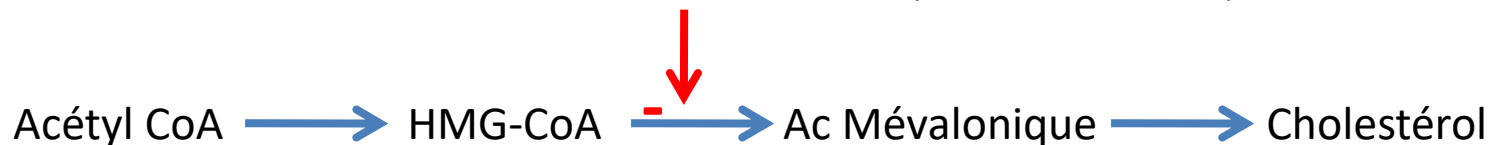
– c/ A partir de concepts physiopathologiques:

- Dans l'hypertension artérielle ou l'insuffisance cardiaque il existe une hyperactivité du système rénine-angiotensine-aldostérone



- Un excès de cholestérol augmente le risque de maladies cardiovasculaires:

– inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (les « statines »):



Conception du Médicament:

Identification d'une molécule à visée thérapeutique

2/ Découverte de nouvelles molécules

- B. Les stratégies de découverte

- d/ A partir de modèles:

- Cellulaires (trop simples)
 - Avantages: simple, peu coûteux, facilement modifiables...
 - Inconvénients: cellules modifiées pour les besoins de la culture, dérive au cours du temps, pas de prise en compte de l'environnement (matrice, autres cellules du tissu...)
 - Organes isolés (compliqués)
 - Avantages: prise en compte de l'environnement tissulaire
 - Inconvénients: difficiles à obtenir et à maintenir en survie
 - Animaux (pas toujours transposables à l'Homme):
 - Modifiés génétiquement (modèles simplifiés)
 - Souches spéciales (ex: rat SHR)
 - Recevant un traitement imitant la maladie humaine
 - » Ex: perfusion d'angiotensine et HTA...

Conception du Médicament:

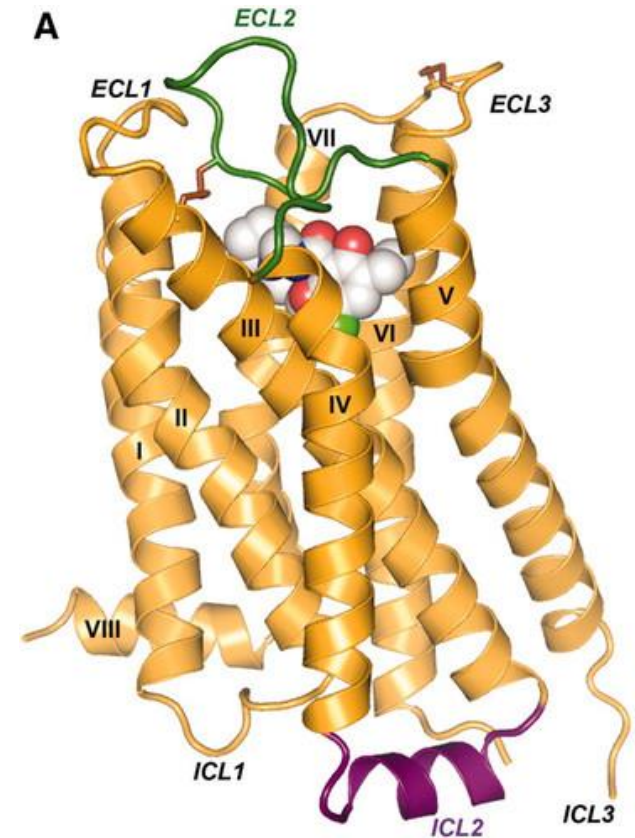
Identification d'une molécule à visée thérapeutique

2/ Découverte de nouvelles molécules

- B. Les stratégies de découverte

- e/ modélisation moléculaire:

- Cristallisation de la cible
- Mutagenèse dirigée
- Définition et modélisation de la « poche » de liaison...
- Approximation du pharmacophore
- Simulation informatique.



Récepteur D2 et 1 ligand

Conception du Médicament:

Identification d'une molécule à visée thérapeutique

- Processus long, coûteux et encadré sur le plan juridique, administratif et éthique.
- Trois étapes principales:
 - 1/ Identification d'une cible pertinente
 - 2/ identification de molécules actives sur la cible
 - 3/ sélection des molécules compatibles avec un développement ultérieur chez l'homme

Conception du Médicament:

Identification d'une molécule à visée thérapeutique

3/ screening et sélection des nouvelles molécules

- **Objectif:**
 - identifier **la** molécule idéale parmi tous les candidats en vue d'un développement chez l'Homme
- **Trois étapes:**
 - **Screening primaire** 1000
 - Screening secondaire 3-4
 - Sélection du candidat médicament 1

Conception du Médicament:

Identification d'une molécule à visée thérapeutique

3/ screening et sélection des nouvelles molécules

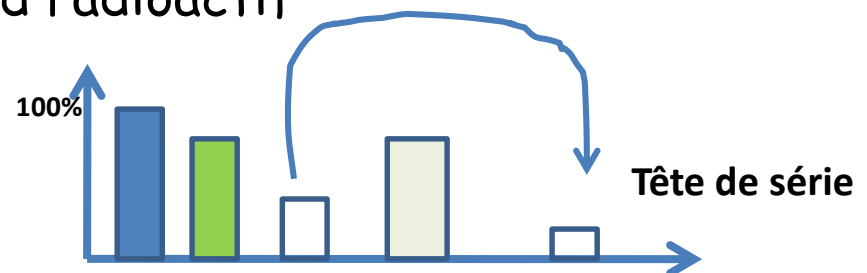
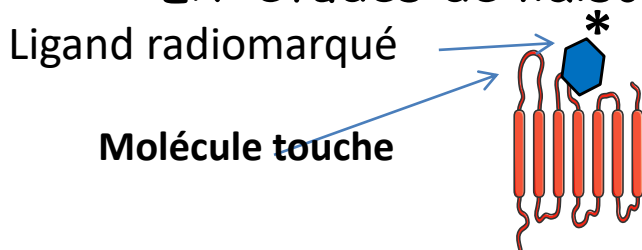
• Screening primaire: premier filtre

– Objectifs:

- trouver les structures chimiques dotées d'activité sur la cible retenue (molécules « touches »)
- Orienter la synthèse de nouvelles molécules plus actives (molécules « têtes de série »)
- Eliminer les substances peu actives ou dont l'effet est délétère

– Les tests

- Simples, rapides, fiables, reproductibles
- Peu coûteux et éthiquement acceptables
- Ex: études de liaison de ligand radioactif



Conception du Médicament:

Identification d'une molécule à visée thérapeutique

3/ screening et sélection des nouvelles molécules

- **Screening secondaire:**

- **Objectifs:**

- Tester les « **têtes de séries** » actives en utilisant des tests pharmacologiques orientés:

- **Les tests**

- Effet sur animal normal
 - Effet sur des modèles physiopathologiques
 - Génétiques (souches particulières, animaux transgéniques)
 - Déclenchés expérimentalement...

Conception du Médicament:

Identification d'une molécule à visée thérapeutique

3/ screening et sélection des nouvelles molécules

- Sélection du candidat médicament:

- Objectifs:

- Choisir la molécule qui va entrer en développement:

- Sur quelles bases?

- Caractéristiques physicochimiques qui conditionnent la voie d'administration
 - Par similitude à des structures chimiques non toxiques
 - Par rapport à la sélectivité pour la cible retenue
 - Par rapport à l'activité
 - Intensité
 - Durée...

Conception du Médicament:

Identification d'une molécule à visée thérapeutique

- **A l'issue de cette phase « risquée »:**
 - 1/ dépôt de brevet sur le candidat retenu (et aussi souvent sur l'ensemble des têtes de séries)
 - Durée du brevet: **20 ans**
 - A l'expiration: la molécule « tombe » dans le domaine public (**médicaments génériques**)
 - 2/ début de l'évaluation « toxicologique » afin de déterminer si la molécule sera utilisable chez l'homme.....