

Etapes de découverte et mise au point de médicaments

En simplifiant, nous pouvons décrire la vie du médicament en quatre étapes très différentes :

1. Etape de recherche

Consiste à trouver un composé (tête de série) possède l'activité pharmacologique voulue.

1.1. Qu'est-ce qu'une molécule "tête de série" « composé phare » ?

Une molécule "tête de série" est une molécule qui possède l'activité pharmacologique cherchée même si faible et accompagnée des effets indésirables.

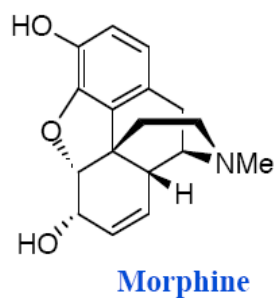
1.2. Comment trouver une molécule tête de série ?

Il faut tout d'abord avoir un moyen d'évaluer, généralement *in vitro*, l'activité biologique des molécules candidates:

- 1- Par e criblage de substances d'origine naturelle;
- 2- Par criblage au hasard;
- 3- Par synthés des analogues structuraux;
- 4- Par la conception rationnelle.

1.2.1. Le criblage de substances d'origine naturelle

La **morphine**, est la première substance naturelle commercialisée comme médicament. Elle constitue l'un des analgésiques les plus puissants, toujours largement utilisé en médecine.

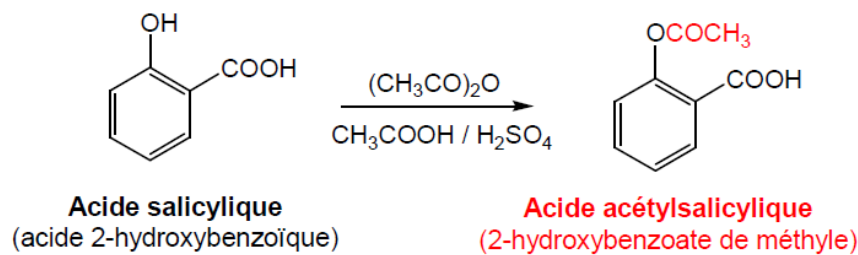


L'aspirine

La molécule naturelle isolée sert de prototype (de modèles pour élaborer des médicaments)

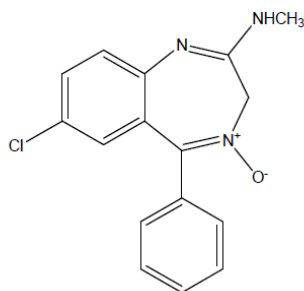
Un bon exemple en est **l'aspirine**, obtenue par synthèse chimique dérivée d'un produit naturel.

- Feuilles de saule en décoction: utilisée par les Sumériens comme anti-douleur (5000 à 1750 av J.-C.)
- 1829: Isolement de la salicyline, (= acide salicylique)
- 1893: Felix Hoffman développa un dérivé moins irritant : l'acide acétyl salicylique
- 1899 : Commercialisation de l'Aspirine, recommandée pour les douleurs

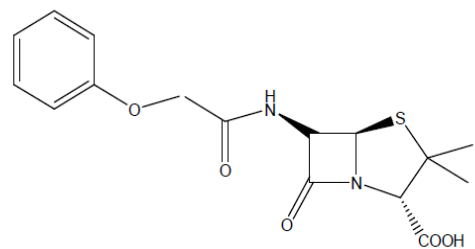


1.2. Le hasard

- *Le librium (tranquillisant)*



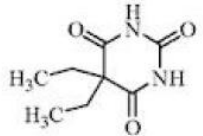
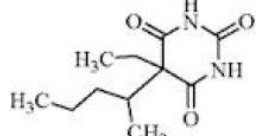
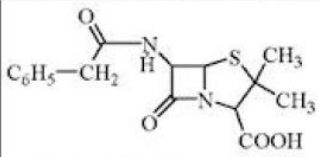
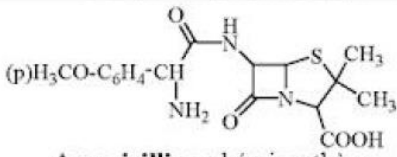
Les pénicillines (antibiotiques)



1.3. Médicaments déjà existants

1.3.1. A. Médicaments actifs

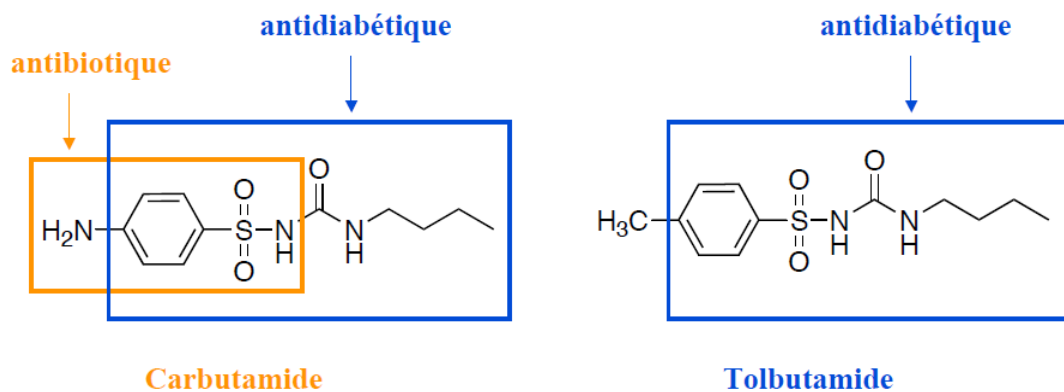
L'opération consiste à en modifier la structure d'un produit de référence responsable de la bioactivité.

Structure de base	Analogue
 <p>Barbitital : hypnotique</p>	 <p>Thiopental : anesthésique</p>
 <p>Pénicilline G : naturelle inactive par voie orale</p>	 <p>Amoxicilline : hémisynthèse active par voie orale et spectre antibactérien amélioré</p>

1.3.2. Amplification d'un effet secondaire

Dans ce cas, on augmente l'effet secondaire recherché de médicament et on supprime l'effet biologique principal provoqué par le médicament.

Par exemple, la plupart des **sulfonamides** servent de substances antibactériennes. Et cependant. Certains sulfonamides provoquent des effets secondaires tels que l'hypoglycémie.

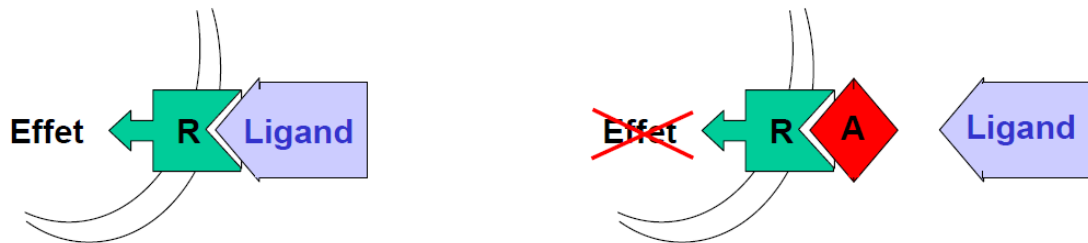


1.4. Conception rationnelle « Rational Drug Design »

Cette approche implique une connaissance préalable bien précise du système biologique (i.e., cause moléculaire d'une maladie) et se traduit par la recherche spécifique des:

1. 4.1. Antagonistes ou agonistes de récepteurs

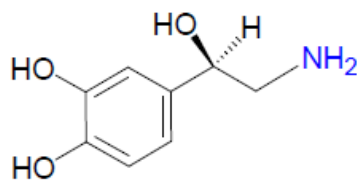
Le ligand naturel d'un récepteur peut également servir de composés de départ lorsqu'on désire concevoir un antagoniste ou un agoniste.



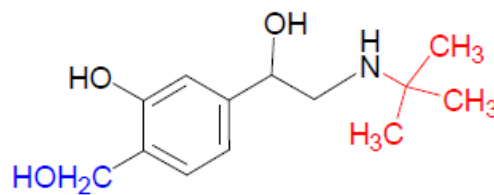
Interaction normale récepteur / ligand

Interaction bloquée par un antagoniste

Les neurotransmetteurs naturels que sont l'adrénaline et la noradrénaline ont constitué le point de départ du développement des agonistes α -adrénergiques, comme le salbutamol.



Noradrénaline

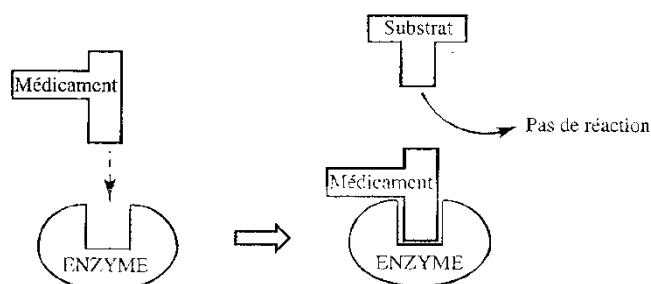


Salbutamol
agoniste β_2

Chef de file des bronchodilatateurs

1.2.4. 2. Inhibiteurs d'enzymes

Le substrat naturel d'une enzyme est souvent tout indiqué pour servir de modèle lors de la conception d'un inhibiteur enzymatique.



Les **pénicilline**, par exemple, ont été mises à profit comme composés de référence pour développer des inhibiteurs des transpeptidases.

1.2.3. Bloqueurs de la biosynthèse et/ou de la fonction de l'ADN [45].

2. Etape préclinique

Teste in vivant (chez l'animal) : Avant de tester un médicament candidat sur l'homme, il s'agit d'établir un premier profil d'innocuité et d'efficacité.

3. Etape clinique

Phase I: test de toxicité ⇒ administration du médicament à des volontaires en bonne santé (de 20 à 80 personnes), détermination de la posologie et des effets secondaires, étude du métabolisme du médicament (1 an et demi).

Phase II: test d'efficacité ⇒ administration du médicament à des malades volontaires (de 100 à 500 personnes, 2 ans).

Phase III: test confirmer l'efficacité ⇒ administration du médicament à un plus grand nombre de malades volontaires (de 1000 à 5000 personnes, 3 ans et demi)

Dépôt d'un dossier de demande de mise sur le marché incluant le protocole de préparation du médicament.

4. Etape de marketing

Une fois sur le marché, ses effets secondaires doivent faire l'objet d'une surveillance constante– comprenant des essais cliniques de **phase IV**