

LA RECHERCHE EN

THERAPEUTIQUE

I) Historique

Fin XIX 19^{ème} siècle, la recherche de nouveaux médicaments a débuté avec la synthèse de très nombreuses molécules chimiques dans les industries pharmaceutiques naissantes qui s'efforçaient alors de démontrer l'intérêt thérapeutique et la toxicité.

Dans la deuxième partie du XX^{ème} siècle, les exigences d'efficacité et d'innocuité se sont accrues. Ce qui a conduit les laboratoires à trier toujours plus de molécules, qu'elles soient naturelles ou de synthèse pour tenter de trouver un « candidat médicament ».

Cela a nécessité l'automatisation des essais biologiques de tri pharmacologique appelé screening.

A partir des années 90 la recherche s'est focalisée sur la recherche de cibles moléculaires supposées pertinences de quelques pathologies

II) STRATEGIES DE RECHERCHE

- **Chimique** : bêtabloquants : HTA, problèmes d'angor (angine de poitrine) quites d'infarctus
- **Animale** : Insuline : fabriquée à partir de pancréa de bœuf
- **Végétale** : digitaline extraite de la digitale (cardiotonique)
- **Minérale** : hydroxyde d'aluminium (dans + de 270 minéraux ≠, le principal étant la bauxite)
- **Biotechnologies** : hormones recombinantes
- **Dérivés sanguins** : albumine.

Les stratégies de recherche sont différentes selon le contexte, les pathologies étudiées, l'historique, et selon les moyens développés par les laboratoires pharmaceutiques.

Elles sont en constante évolution, et propres à chaque industrie pharmaceutique. Les plus grandes industries pharmaceutiques explorent en parallèle plusieurs stratégies dans chaque domaine thérapeutique pour accroître les chances de succès.

Stratégies guidées par la rentabilité économique, avec une originalité faible.

Synthèse d'analogues de médicaments connus = copies thérapeutiques

Modifier +/- la structure d'une molécule qui a un intérêt thérapeutique connu pour obtenir une autre molécule et si possible présentant une amélioration.

Cette amélioration peut être :

- Une amélioration de la sélectivité (= entraîne moins d'effets secondaires)
- Une amélioration des propriétés physico – chimiques (ex : meilleure solubilité)

Cette pratique engendre des familles de médicaments d'intérêt thérapeutique semblable.

La DCI de ces molécules permet de les regrouper grâce à leur suffixe commun.

Exemple : **Famille des statines** (hypocholestérolémiantes)

Molécule chef de file : **Pravastatine**

En ont découlé les molécules suivantes :

- **Cérivastatine** (retirée du marché en 2001 : effet secondaire = rhabdomyolyse)

Améliorée tour à tour par

→ **Atorvastatine**

→ **Fluvastatine**

→ **Rosuvastatine**

→ **Simvastatine**

→ **Pitavastatine**

● Nouvelle indication thérapeutique d'un médicament déjà sur le marché.

Le choix de l'orientation thérapeutique d'une nouvelle molécule tient largement compte d'impératifs économiques.

De ce fait, le développement et les essais cliniques nécessaires à l'obtention de l'AMM d'une nouvelle molécule ne peuvent viser **qu'un seul créneau thérapeutique**. C'est-à-dire une seule pathologie qui bénéficie de peu ou pas de médicament.

Or de nombreuses molécules ont plusieurs potentialités thérapeutiques qui peuvent être étudiées successivement avec des **misés sur le marché échelonnées** et qui correspondent soit à une extension d'indications soit à la mise sur le marché de la molécule sous un nouveau nom de fantaisie.

Exemple : **Famille des AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens)**

Regroupent des molécules telles que *l'aspirine, l'indométacine, l'ibuprofène, kétoprofène*.

A côté de leurs effets anti-inflammatoires, ils possèdent des propriétés antalgiques, antipyrétiques, et antiagrégants plaquettaires plus ou moins marquées d'une molécule à l'autre mais aussi selon la dose administrée.

acétylsalicylate de lysine (forme soluble de l'aspirine)

Commercialisée sous les noms de fantaisie suivants :

- **ASPEGIC® 1000** :
 - o Propriétés anti-inflammatoires, antalgiques, et antipyrétiques.
 - o L'effet antiagrégant plaquettaire est alors considéré comme un effet secondaire.

- **KARDEGIC® 75 ou 160 mg**
 - o N'est prescrit qu'en tant qu'agrégant plaquettaire.

Deux molécules identiques, mais dosages différents, vendues sous deux noms de marque.

● Incitation à l'automédication.

Il s'agit de ressortir une molécule ancienne, sous un nouveau nom de fantaisie et avec un dosage plus faible en visant une automédication soutenue par une intense campagne de publicité.

Exemple : Orlistat : inhibiteur des lipases intestinales = les lipides alimentaires sont rejetés dans les selles au lieu d'être dégradées par des enzymes intestinales que sont les lipases.

- XENICAL[®] 120 mg d'Orlistat (1999).

Elle est soumise à prescription médicale, sur liste I (médicament toxique) Son efficacité est très modeste, il est important de suivre un strict régime alimentaire pour diminuer les effets secondaires. Comme Orlistat entraîne des interactions médicamenteuses et notamment une diminution potentielle de l'absorption des vitamines liposolubles, Xenical[®] n'est pas remboursé par la sécurité sociale pour éviter les abus.

Alors en 2009 est arrivée la spécialité ALLI[®] qui ne renferme que 60mg d'Orlistat → automédication désavouée par l'ANSM car ce n'est qu'une pratique purement commerciale sans intérêt pour la santé publique.

Exploitation par l'industrie pharmaceutique d'observations externes.

Exploitation de l'observation clinique d'un effet secondaire de médicament.

L'observation des effets secondaires peut amener à envisager une nouvelle application thérapeutique pour ce médicament ou des analogues de structure dont la nouvelle potentialité est amplifiée.

Exemple : Famille des sulfamides antibactériens (molécule chef de file : **sulfanilamide**.)

- Une équipe médicale a remarqué que l'un des sulfamides antibactériens sur le marché entraînait des **hypoglycémies graves** chez certains patients.
- De plus, un pharmacologue a fait la découverte fondamentale que **les animaux sans pancréas ne faisaient pas d'hypoglycémie lors de la prise de sulfamide.**

Ce qui montre que les sulfamides sont hypoglycémiants en favorisant la sécrétion d'insuline.

Du coup : mise sur le marché du **TOLBUTAMIDE ®**, le **GLUBENCLAMIDE®**, le **GLIPIZIDE®**, et le **GLIMEPIRIDE®**.

Exploitation de l'observation fortuite de l'effet d'un composé chimique ou naturel.

Exemple : Découverte de la **pénicilline** par Alexander FLEMING (1928) et sa fabrication (1945)

1928 : Fleming, constate que les boîtes de pétri dans lesquelles il faisait pousser des staphylocoques ont été contaminées par des colonies cotonneuses blanc / verdâtre. Ce sont des souches d'un champignon microscopique appelé *penicillium notatum*. Il remarque qu'autour de ces colonies, le staphylocoque ne pousse plus. Il émet l'hypothèse qu'une substance sécrétée par le champignon est responsable de cette inhibition. Et il appelle cette substance *penicilla*.

1940, Chain (Équipe de Florey) réussit à en produire 100 mg.

Il injecte une dose mortelle de streptocoque à 8 souris qui survivent grâce à la pénicilline. Ils guérissent ensuite un nourrisson qui souffrait d'une suppuration du col du fémur.

Problème : produire la pénicilline en grande quantité. Florey cherche la solution aux Etats-Unis. Il entre en relation avec une usine spécialisée dans l'épuration biologique des eaux usées. Un jour, une femme apporte à l'usine un melon comportant sur sa surface une moisissure inhabituelle. Les chercheurs analysent cette moisissure, appelée *penicillium chrysogenum* et découvrent qu'elle a la capacité de produire 200 fois plus de pénicilline que *penicillium notatum*.

La pénicilline est alors produite à l'échelle industrielle, et ce sont les laboratoires Merck, Pfizer et Squibb qui s'y consacrent.

Fleming, Chain, et Florey ont reçu le Nobel de physiologie ou médecine en 1945



Stratégies de recherche de médicaments originaux.

Tri systématique de molécules naturelles ou de synthèse.

Il s'agit soit de purifier à partir de sources biologiques soit de synthétiser un grand nombre de molécules chimiques dans le but de **constituer une chimiothèque**. Le criblage ou tri systématique ou streaming peut se faire selon deux stratégies globales.

Criblage extensif

Criblage réalisé sans préjuger d'une orientation thérapeutique. Il s'agit de réaliser des essais in vitro permettant de **quantifier l'affinité des molécules pour un grand nombre de cibles biologiques pour trouver de nouvelles molécules chef de file** dont l'orientation thérapeutique sera définie ultérieurement.

Criblage ciblé

Les essais sont réalisés dans un domaine thérapeutique bien particulier. Il s'agit d'un nombre beaucoup plus restreint d'essais à réaliser.

- Essais in vitro

- o Réalisés sur des cibles connues pour leur rapport avec la pathologie visée.

Exemple : récepteur à dopamine pour Parkinson.

- o Sur des micro-organismes, des parasites, des cellules en culture...

Exemple : recherche d'anticancéreux

- Essais sur des modèles animaux

- o Considérés comme représentatifs de cette pathologie.

Exemple : animaux rendus diabétiques par destruction des cellules produisant l'insuline.

Exemple de criblage ciblé :

En 1962, l'américain Barclay prospecte les forêts de Californie pour le National Cancer Institute. Le criblage d'extraits d'écorces d'ifs du pacifique (*taxus brevifolia*) sur des cellules cancéreuses a montré que ces extraits ralentissaient la croissance cellulaire.

Le principe actif a été caractérisé et baptisé **paclitaxel**.

En 1969, 17 ans plus tard, Dr Suzan HORWITZ montre que le paclitaxel agit sur la formation du fuseau mitotique.

En 1983 les études cliniques sont prometteuses mais la production du paclitaxel à partir de l'if a un rendement extrêmement faible. Le sacrifice d'un arbre centenaire fournit 300 mg de paclitaxel = 1 seule dose de médicament. Le NCI cède l'exploitation de cette molécule au Labo Bristol-Mayers Squibb qui débute la commercialisation en 1992.

L'équipe de Potier, du CNRS de Gif / Yvette

➔ Production hémi synthétique à partir d'aiguilles de l'if européen *Taxus Baccata* en collaboration avec le groupe Sanofi / Aventis. Cette équipe isole un précurseur actif du paclitaxel qui a permis la synthèse du **docétaxel**, **2x plus actif** que le paclitaxel, et qui a été commercialisé en 1995 sous le nom de **TAXOTERE®**

Les feuilles de l'if européen peuvent être prélevées sans abattre l'arbre, ce qui résout les problèmes d'approvisionnement.

Mise en œuvre de nouvelles technologies : les biomédicaments.

Produire de nouvelles gammes de médicaments obtenus par génie génétique car inaccessibles par voie chimique

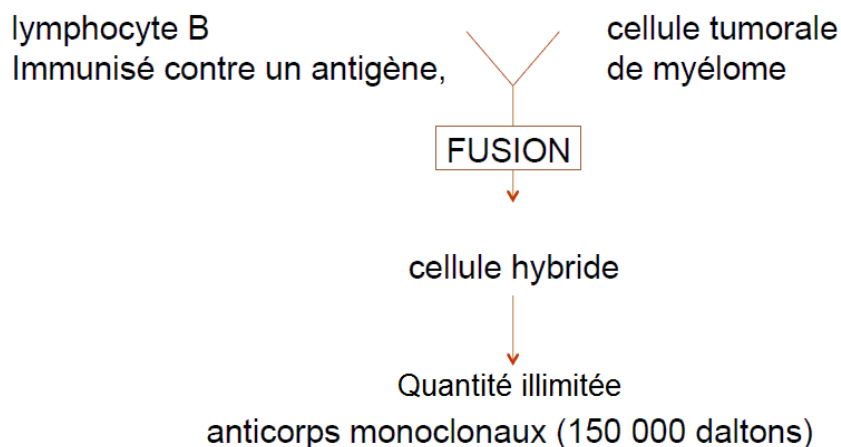
Pour cela, les plus grandes industries pharmaceutiques (parce que c'est très coûteux) ont su s'approprier des technologies complémentaires issues des sciences biologiques notamment l'immunologie et la biologie moléculaire.

15 biomédicaments en 1994 —————> 132 en 2010

812 seraient actuellement en voie de disparition.

Exemple : mise en œuvre de la technique des anticorps monoclonaux.

Kohler, et Milstein (Nobel 1984) ont mis au point la technique des hybridomes.



De nombreux AM dirigés spécifiquement contre une protéine de l'organisme ont été mis sur le marché ces dernières années en tant que médicaments. **Ils participent à l'évolution de la thérapie anticancéreuse et immunosuppressive**, mais avec un coût de traitement mensuel de 1000 à plusieurs milliers d'euros.

Les anticorps monoclonaux sont eux-mêmes des protéines de **haut poids moléculaire**. Lorsqu'ils sont injectés dans le sang, ils ne pénètrent pas dans les cellules. Pour diminuer les réactions de rejet de l'organisme vis-à-vis de ces protéines étrangères, **les anticorps monoclonaux les plus récents sont humanisés en remplaçant le maximum de séquences peptidiques d'origine animale par les séquences humaines correspondantes**.

**Exploitation de découvertes biologiques récentes,
approches rationnelles : pharmacogénomique.**

La connaissance de la structure précise et du rôle des diverses protéines a permis la conception de nouveaux médicaments avec une approche rationnelle, c'ad en visant d'emblée une cible moléculaire précise connue pour son rôle dans un état pathologique.

Exemple : les antagonistes des récepteurs H2 de **l'histamine**.

L'histamine est issue d'une décarboxylation de l'histidine. Effets étudiés en 1910 à Cambridge : elle entraîne :

- sécrétion du suc gastrique et de l'HCl
- contraction des fibres musculaires lisses, (bronches, intestins...)
- accélération de la fréquence cardiaque,
- relâchement des contractions de l'utérus,
- contraction des artérioles et dilatation des capillaires, une augmentation de la perméabilité des vaisseaux en général.

L'équipe de Cambridge a isolé l'histamine de tissus animaux entre 1919 et 1926. C'est donc bien un constituant de l'organisme.

1927, le rôle de l'histamine dans les phénomènes allergiques est admis.

1934 > 1950, la découverte des antihistaminiques à l'institut Pasteur a permis de confirmer l'existence de récepteurs de l'histamine en tant que cible de ces antihistaminiques. Cependant ces antihistaminiques étaient inactifs sur certains des effets de l'histamine dont la stimulation de la sécrétion acide de l'estomac, et la relaxation de l'utérus. Ce qui suggère une **hétérogénéité des récepteurs histaminagiques**.

En 1972, James Black (Nobel) a montré que de nouveaux antihistaminiques étaient sélectifs de l'estomac et il a proposé l'existence de récepteurs H2 qui régulent la sécrétion acide de l'estomac par opposition aux récepteurs H1 correspondant aux phénomènes allergiques.

Ainsi, la **CIMETIDINE®** a été mise sur le marché en 1978 (nom de fantaisie **TAGAMET®**) qui était le premier anti-sécrétoire antagoniste sélectif des récepteurs H2. Ses propriétés antiulcéreuses ont véritablement révolutionné le traitement curatif et préventif de l'ulcère de l'estomac et du duodénum.

Autres antagonistes sélectifs H2 :

- **Ranitidine** → AZANTAC® et RANIPLEX®
- **Famotidine** → PEPCIDAC® et PEPTIDINE®
- **Nizatidine** → NIZAXID®

Ces antagonistes ont été concurrencés 10 ans plus tard par les IPP.