

# Chapitre 2

## Etape de la découverte médicamenteuse

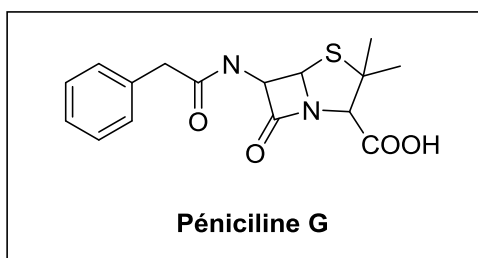
La chimie médicinale (chimie thérapeutique) a pour objectif la découverte de principes actifs conduisant à de nouvelles applications thérapeutiques et à la mise sur le marché de nouveaux médicaments. Le terme anglo-saxon « Drug Discovery » est classiquement utilisé pour définir le processus multi-étapes qui permettra la mise au point d'un tout nouveau médicament. Le lancement d'un programme de recherche ayant pour objectif la mise au point d'une nouvelle molécule à visée thérapeutique va dépendre d'un grand nombre de paramètres et de connaissances scientifiques. Pour les chimistes et les pharmacologistes, ils seront primordiaux de prendre en compte certains d'entre eux pour élaborer leur projet de recherche.

### 1. Découverte par hasard ou à partir de données empiriques

#### 1.1. Découverte par " hasard "

La sérendipité (le hasard) est la démarche qui consiste à faire une découverte fortuite et utile en cherchant autre chose. La sérendipité nécessite de la part du chercheur la faculté de percevoir autre chose que l'objet de sa recherche, donc une disponibilité intellectuelle et identifier le phénomène intéressant (a priori non recherché), mais surtout saisir l'importance, éventuellement supérieure à celle de l'objet de la recherche initiale.

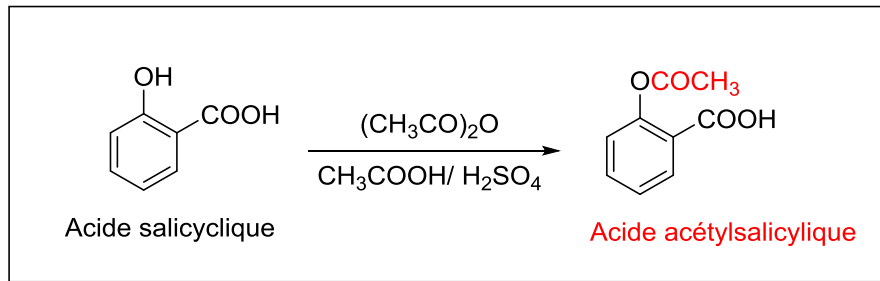
Un exemple de découverte de principes actifs par sérendipité : La pénicilline G : Cette découverte illustre le phénomène de sérendipité : Fleming a fait une découverte par hasard en cherchant autre chose, mais a conservé pour cela une disponibilité intellectuelle.



## 1.2. Approche empiriques

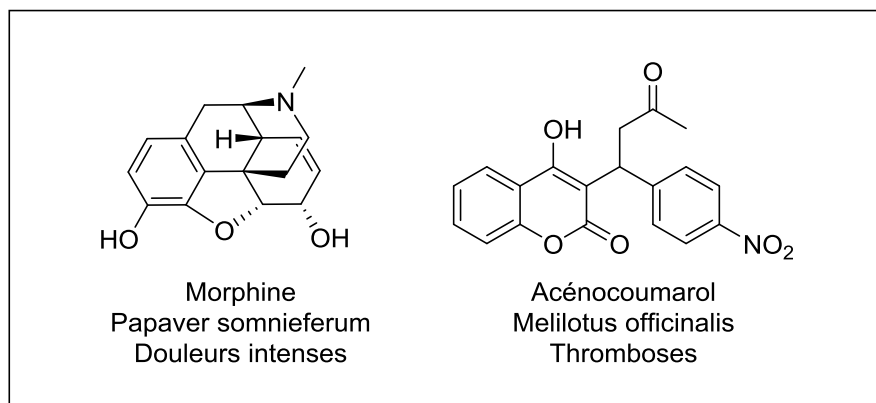
### 1.2.1. Par synthèse totale

Utilisation des méthodes de la chimie organique dans une suite de transformations plus ou moins longue. Cette suite de réactions chimiques est appelée synthèse totale.



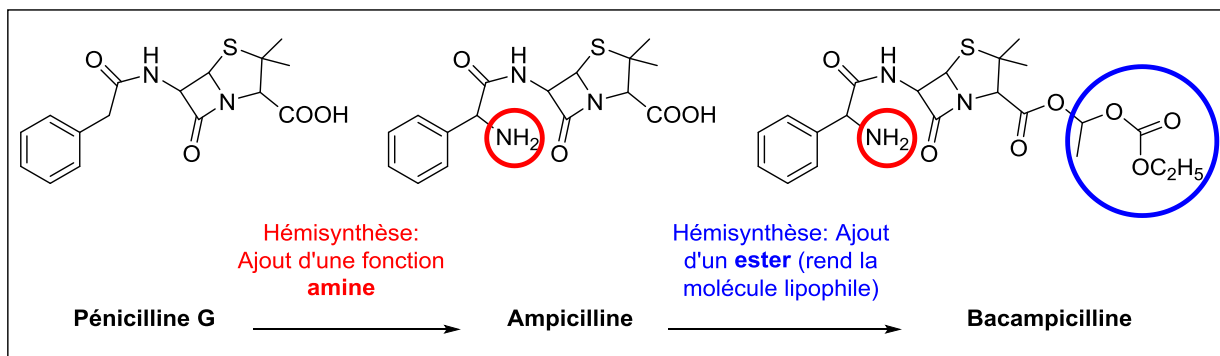
### 1.2.2. Par extraction

C'est la purification d'un composé d'origine naturelle (végétale, fongique, minérale)



### 1.2.3. Par hémisynthèse

C'est la synthèse chimique d'une molécule réalisée à partir de composés naturels possédant déjà une partie de la molécule visée



## 2. Découverte par approche moléculaire (à partir d'une molécule déjà existante) (les relations structure/activité, RSA)

Cette approche est basée sur la relation suivante : **activité biologique = f (structure)** dans laquelle l'activité biologique est quantifiée en fonction de la structure chimique de base ou pharmacophore, responsable de l'activité biologique et comportant certains substituants. Un pharmacophore était antérieurement défini à l'aide d'une structure moléculaire statique, souvent plane. Les progrès de la chimie et de la modélisation moléculaire ont permis de prendre en considération sa structure tridimensionnelle ainsi que ses propriétés dynamiques contribuant à l'amélioration des études de RSA.

- **Analogie structural :** Molécule proche de la molécule-mère, résultant d'une modification structurale, destinée à optimiser l'action pharmacologique ou encore à modifier les propriétés physico-chimiques d'une molécule.

Les analogues structuraux sont des dérivés obtenus à l'aide de modifications apportées de la molécule-mère. En modifiant sa structure : changement de substituant, de groupement fonctionnel, de cycle ou son ouverture (cycle potentiel), il est possible d'obtenir : la synthèse d'analogues structuraux a été également développée grâce aux apports de la bioisostère.

- **Bioisostère** : composé résultant de l'échange d'un atome (ou groupe d'atomes) par un autre atome (ou groupe d'atomes) stériquement voisin. Les objectifs sont de :

- *créer un nouveau composé*, le bioisostère qui est un analogue structural possédant (théoriquement) des propriétés physico-chimiques similaires et biologiques identiques à celles du composé parent.

- *modifier structurellement une tête de série* : cette approche a démontré son utilité dans la diminution des effets indésirables, la modulation du métabolisme d'une tête de série, ... mais aussi parfois l'activité risque d'être modifiée.

Ce changement peut utiliser :

- *des groupes (ou atomes) bioisostères classiques* :  $\Rightarrow$  atomes ou groupes d'atomes (mais aussi ions) dont la couche périphérique peut être considérée comme identique : même nombre d'électrons de valence, même taille approximative

- Monovalent: -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -F, -Cl, -Br, -I;

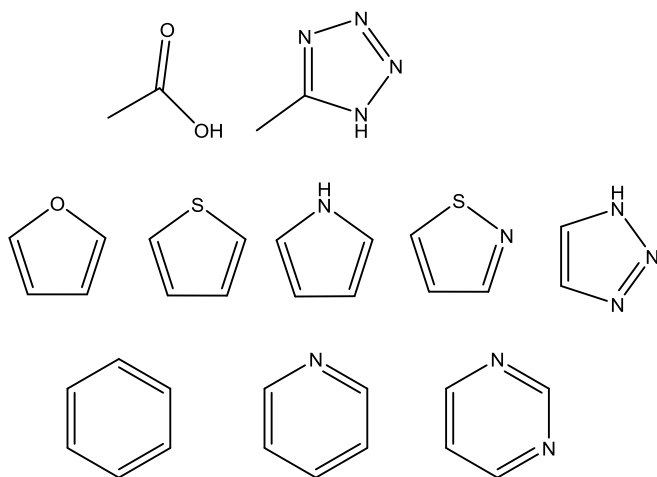
- Divalent: -CH<sub>2</sub>-, -O-, -S-;

- Trivalent: =CH-, =N-, =P-;

- *des groupes (ou atomes) bioisostères non classiques* :  $\Rightarrow$  possédant un nombre d'atomes, d'électrons de valence et/ou un encombrement stérique différents mais confèrent une activité biologique similaire à la molécule

- CO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-

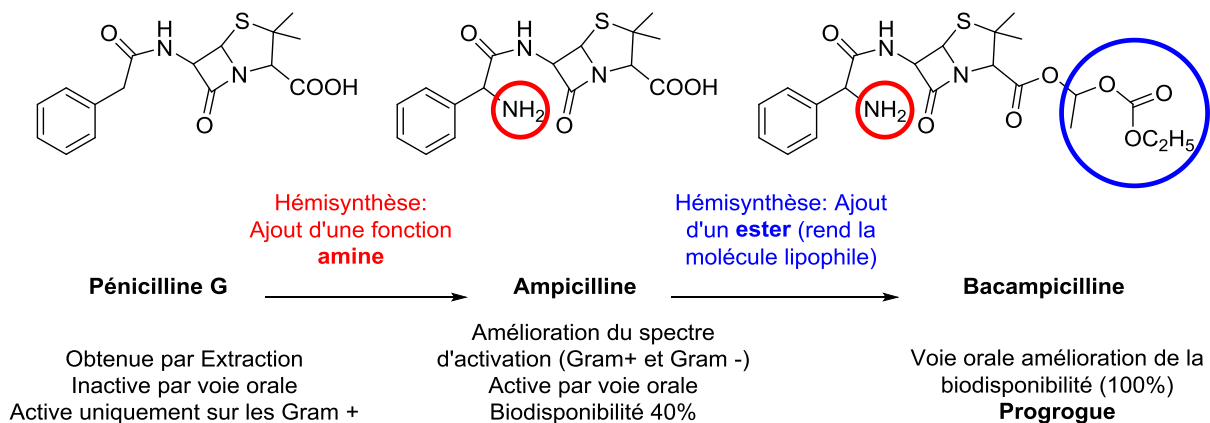
- C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(S)-NH<sub>2</sub>



- **Identification des pharmacophores :** Un pharmacophore est un ensemble de caractéristiques stériques et électroniques qui est nécessaire pour assurer les interactions avec une cible et déclencher (ou bloquer) la réponse biologique. C'est l'arrangement spatial de groupes d'atomes reconnu par la cible et indispensable à son activité biologique.
- **Pro drogue- Pro médicament :** Molécule pharmaco logiquement inactive, qui doit subir une biotransformation métabolique pour exercer une activité biologique. La métabolisation d'un principe actif conduit à des métabolites actifs et inactifs. La pro drogue peut améliorer les propriétés pharmacodynamiques de la molécule, mais aussi les propriétés pharmacocinétiques (amélioration de l'absorption, amélioration de la biodisponibilité...).

Bien connaître le métabolisme des médicaments (détermination de la posologie) et les processus cellulaires qui le conditionnent est essentiel pour concevoir une prodrogue.

### Exemple : Antibiotiques



**La pénicilline G, l'ampicilline, la bacampicilline** sont des analogues structuraux

- La pénicilline G présente un spectre d'action limité (uniquement sur les Gram +) et ne peut pas être administrée par voie orale car elle est inactivée par le pH acide de l'estomac.
- L'ajout d'une fonction amine permet d'améliorer le spectre d'action (ampicilline active sur les Gram + et les Gram -) et une administration par voie orale (l'ampicilline résiste au pH acide de l'estomac).
- L'ajout de la fonction ester par estérification permet de rendre le principe actif lipophile (passage facilité au niveau de la barrière intestinale lipidique), ce qui améliore sa biodisponibilité. Une fois dans le sang, des estérases cliveront cette fonction ester, ce qui rendra la molécule active.

C'est pour cela qu'on définit la bacampicilline comme **une prodrogue**. L'ajout de la fonction ester est donc une modification transitoire permettant d'améliorer la lipophilie du principe actif et son passage à travers la barrière intestinale.

*Remarque :*

- Biodisponibilité : fraction du principe actif administré qui a réussi à passer à travers la barrière intestinale et à passer le premier passage hépatique :

**Ampicilline** : Biodisponibilité de 40% → pour 1g d'ampicilline administrée, seuls 400 mg sont disponibles dans le sang.

**Bacampicilline** : Biodisponibilité de 100% → pour 1g de bacampicilline administrée, 1g d'ampicilline est disponible dans le sang (*en réalité seulement 970 mg du fait de la perte la fonction alcool lors de la coupure de la liaison ester*)

### 3. Découverte à partir de connaissances d'un processus physiologique ou d'une cible moléculaire

#### 3.1. Identification de la cible biologique

Le choix d'une cible thérapeutique revient à sélectionner, à l'aide de données issues de la littérature, une biomolécule (en général une protéine ou un complexe protéique) impliquée dans un certain processus pathologique.

Une fois la cible identifiée, il convient de rassembler scrupuleusement toutes les informations accessibles à son sujet, à commencer par les informations bibliographiques. Une cible peut enfin être caractérisée de différentes façons : une structure, un mécanisme biologique, une séquence nucléique ou protéique, etc. Chacune de ces caractérisations ouvre des possibilités d'étude dans l'optique de la découverte de médicaments actifs. On peut énumérer plusieurs exemples d'informations utiles, à différents niveaux. Toute information initiale sur la cible est susceptible de fournir des moyens d'adapter les protocoles de recherche de médicaments qui s'ensuivront

### 3.2. Criblage (identification des composés prometteurs (hits))

Une fois la cible pharmaceutique identifiée, il faut soit tester un ensemble de molécules candidates sur cette cible, selon un processus qualifié de screening (criblage).

**Le criblage (screening en anglais) :** C'est l'évaluation systématique des éventuelles propriétés biologiques de collections de molécules d'origine naturelle et/ou de synthèse (= chimiothèques) sur des modèles *in vitro*.

**Le hit :** correspond à une molécule intéressante issue du criblage qui par des pharmacomodulations successives (détermination du pharmacophore, obtention d'analogues structuraux) va permettre d'obtenir un lead ou tête de série, qui donnera lieu ensuite au candidat médicament.

Par exemple :

- mesure de l'affinité vis-à-vis d'un récepteur,
- mesure du pouvoir inhibiteur vis-à-vis d'une enzyme,
- mesure d'un effet sur des cultures cellulaires ou des organes isolés

Ce criblage permet :

- de tester un grand nombre de molécules
- de s'affranchir de l'essai sur l'animal
- d'utiliser uniquement des petites quantités de produits (quelques mg)
- la possibilité d'automatisation.

#### 3.2.1. Le Criblage simple

Les stratégies de criblage virtuel, (*in silico*), sont donc depuis quelques années employées en tant qu'alternative ou de façon complémentaire. Ces techniques sont en général assez faciles à mettre en place. Cette méthode de criblage est permet 2 stratégies de criblage :

- Soit on crible **un grand nombre de molécules** sur **un petit nombre de tests** (voire un seul)
- Soit on crible **un petit nombre de molécules** sur **une vaste panoplie de tests**

Cela a permis d'avoir accès à des chefs de file insoupçonnés mais le rendement de ce type de criblage est faible.

### 3.2.2. Le criblage à haut débit ou High Throughput Screening (HTS)

La robotisation permet de tester un grand nombre de molécules ( $10^6$ ) sur un nombre élevé de cibles validées (combiner les 2 stratégies précédentes un grand nombre de molécules/petit nombre de tests ou un petit nombre de molécules/une vaste panoplie de tests), avantage par rapport au criblage simple.

Pour pouvoir effectuer un HTS, il faut disposer de chimiothèques importantes ou d'extractothèques (extraits naturels de plantes) et il faut pouvoir miniaturiser les tests (mais toutes les cibles ne s'y prêtent pas).

Les inconvénients majeurs de l'HTS sont le coût élevé du matériel et des tests, la possibilité d'avoir des faux positifs ou des faux négatifs (ligands de faibles affinités) et le rendement faible (0,01 %).

### 3.3. Identification de la tête de série (leads)

On définit un lead (*tête de série*) comme une molécule (ou structure de base d'un ensemble de molécules) qui non seulement présente une activité significative pour la cible, mais qui en plus est sélective pour celle-ci lors d'un test expérimental. Cette définition est arbitraire et peut varier d'un protocole de sélection à un autre.

De façon générale, à partir d'un nombre important de molécules de départ, on effectue au moins trois filtrages successifs : le premier sert à identifier les hits, le second à sélectionner les leads, enfin le troisième niveau de filtrage correspond à la sélection éventuelle, après optimisations des leads, d'un ou plusieurs composés candidats pour les tests cliniques. Cette dernière étape correspond en général de présenter une activité pour la cible la plus forte possible tout en conservant une spécificité suffisante vis à vis d'autres protéines, mais également afin de répondre à un certain nombre de critères régissant les propriétés :

- Sur le plan pharmacodynamique (Le potentiel d'activité) : IC<sub>50</sub>, DE<sub>50</sub>, CE<sub>50</sub>, K<sub>D</sub>
- Sur le plan pharmacocinétique (Les paramètres ADMET).
- Filtration des composés par leurs propriétés physicochimiques : pH, Pka, Pki, logP
- ...etc.

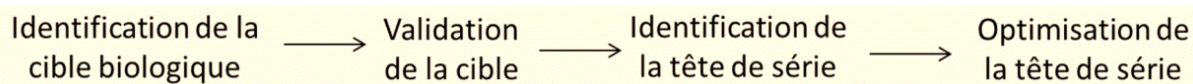


### 3.4. Optimisation de la tête de série

Une fois qu'une tête de série active est identifiée, sa structure pourra être modifiée jusqu'à obtenir une molécule répondant à ces différentes caractéristiques, c'est-à-dire un médicament efficace !

Donc à partir de la molécule lead « tête de série » déterminé des analogues structuraux sont développés pour améliorer la propriété thérapeutique recherchée. Cette approche est basée sur la relation suivante : activité biologique = f(structure) dans laquelle l'activité biologique est quantifiée en fonction de la structure chimique de base ou pharmacophore, responsable de l'activité biologique et comportant certains substituants. Un pharmacophore était antérieurement défini à l'aide d'une structure moléculaire statique, souvent plane. Les progrès de la chimie et de la modélisation moléculaire ont permis de prendre en considération sa structure tridimensionnelle ainsi que ses propriétés dynamiques contribuant à l'amélioration des études de RSA.

**Le processus moderne de découverte de la cible et de la tête de série suit le schéma suivant :**



La découverte d'un principe actif est un processus itératif : la cible est d'abord identifiée et validée, puis isolée et purifiée en grande quantité. Puis les données obtenues par cristallisation, sont utilisées pour faire de la modélisation et du drug design. Les molécules conçues par ordinateur sont alors synthétisées et évaluées biologiquement. Une touche (ou hit) est obtenue et cette touche deviendra par des modifications successives un composé avec une affinité extrêmement importante (molécule lead), qui conduira au candidat médicament (par optimisation du lead). La molécule sélectionnée est ensuite testée en évaluation préclinique (sur les animaux) puis en clinique (sur l'Homme), afin d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM).

**Dans cette conception moderne, il est donc nécessaire d'avoir une cible validée par le biologiste, et de molécules synthétisées par le chimiste.**