

# **Fabrication d'un médicament. Étapes 3 et 4 : choix d'une molécule ou tête de série**

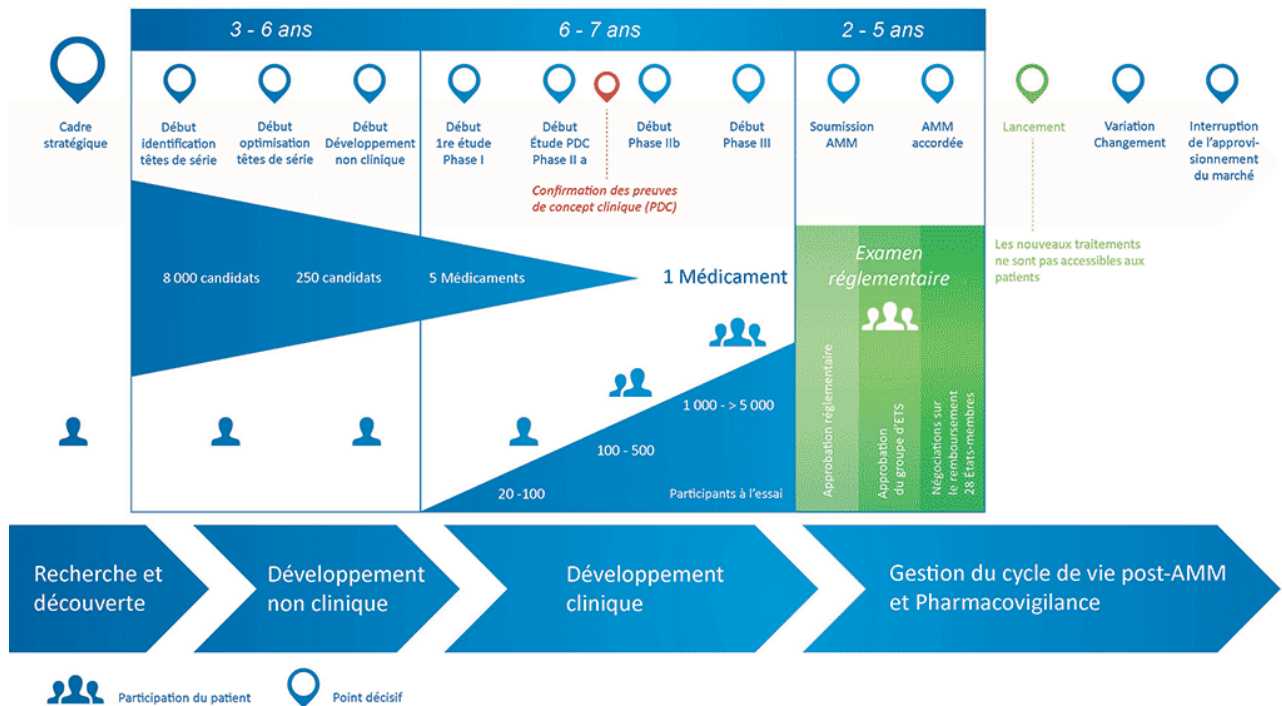
## **Introduction**

Il faut consacrer plus de 12 années et plus d'un milliard d'euros en moyenne aux activités de recherche et de développement avant qu'un nouveau médicament ne soit disponible pour les patients.

Le développement de médicaments est une aventure très risquée. La majorité des substances (près de 98 %) développées ne sont pas mises sur le marché comme nouveaux médicaments. La principale raison, c'est que la comparaison des bénéfices et des risques (effets indésirables) identifiés durant la phase de développement avec ceux de médicaments déjà disponibles pour les patients n'est pas favorable au nouveau médicament potentiel.

Le développement d'un nouveau médicament peut être divisé en 10 étapes différentes. L'article qui suit couvre les étapes 3 et 4 : génération et optimisation de têtes de série.

## Aperçu des points décisifs et des étapes de développement en R&D sur les médicaments



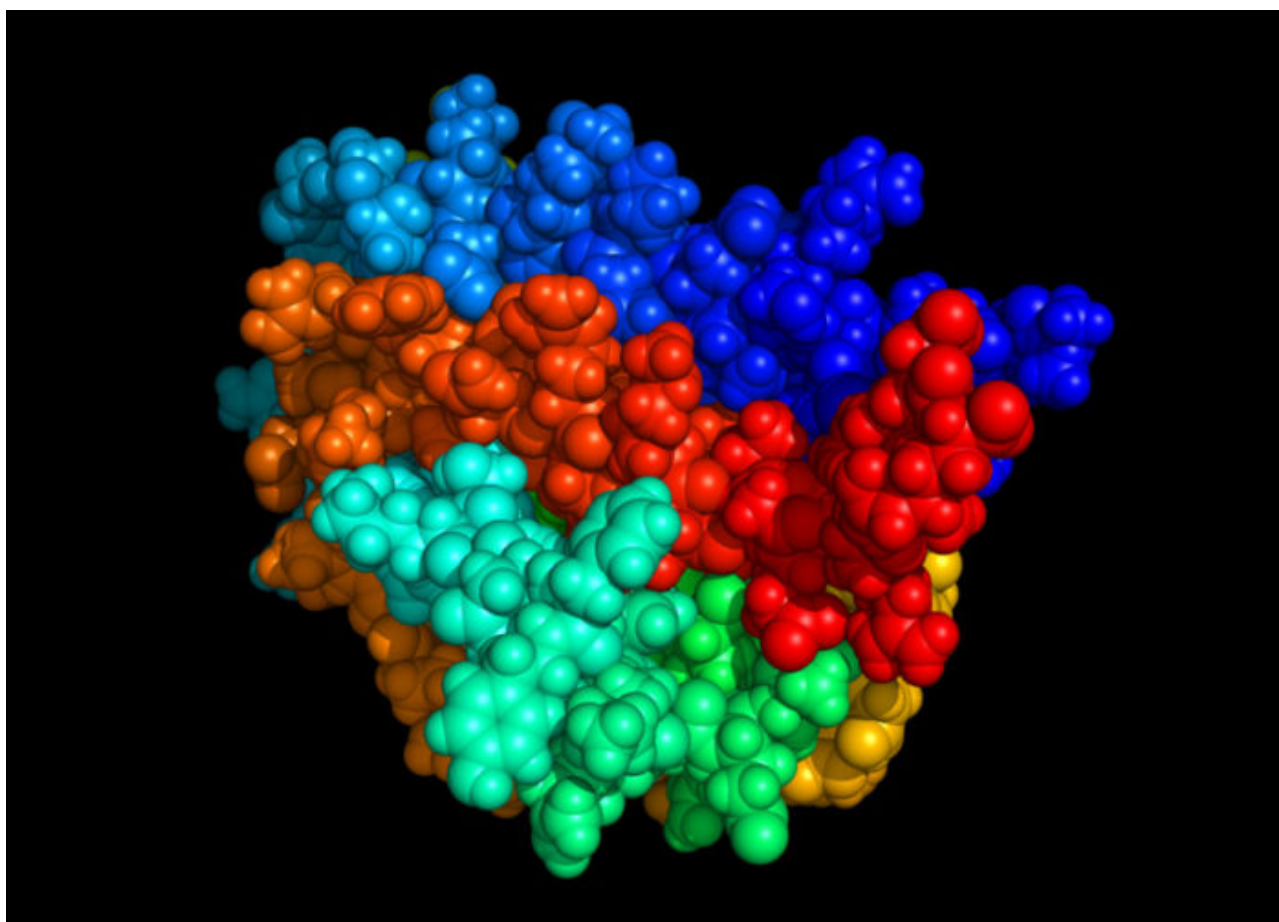
Il faut compter plus de 10 ans de planification et de recherche minutieuses pour qu'un médicament passe de l'état de molécule à celui de traitement commercialisable.

## Étape 3 : génération de « têtes de série »

Cette étape consiste à trouver une molécule qui interagira avec la cible. La molécule peut être d'origine naturelle, par exemple provenir d'une plante, ou avoir été fabriquée (synthétisée) par des chimistes. Ce type de molécule est appelé « petite molécule ». Les chercheurs testeront des centaines de milliers de molécules pour trouver les « têtes de série », c'est-à-dire celles qui interagissent avec la cible. Les essais réalisés sur les têtes de série sont appelés processus de criblage. Les techniques modernes robotisées offrent des possibilités de criblage à haut débit, qui

permettent de tester rapidement des millions de molécules. Une fois les têtes de série générées ou trouvées, le processus peut être poursuivi à l'étape suivante.

Il est aussi possible de trouver des molécules de grande taille (protéines) qui interagissent avec la cible. Ces grandes molécules sont beaucoup plus complexes à fabriquer. Elles sont produites par des procédés de biotechnologie et sont par conséquent considérées comme des « substances biologiques ». En biotechnologie, les grandes molécules sont produites dans de grandes cuves de fermentation par les cellules hôtes d'un organisme vivant, telles que des bactéries, des levures ou des cellules animales. Les protéines sont ensuite séparées et purifiées. Elles peuvent alors être utilisées pour étudier leurs interactions avec la cible.



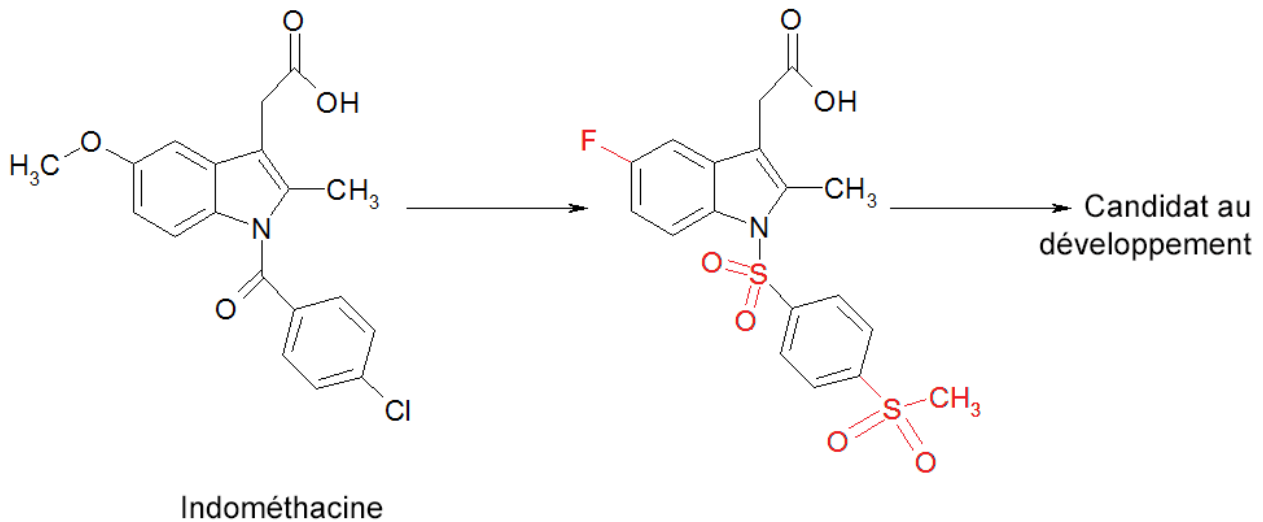
L'industrie pharmaceutique avait l'habitude de produire des « petites molécules » qui servaient ensuite au développement

de nouveaux médicaments. Aujourd'hui, des molécules de grande taille (protéines), appelées « substances biologiques », sont également produites. Les petites molécules comme les substances biologiques sont importantes dans le développement de médicaments.

## **Étape 4 : optimisation des têtes de série**

La phase d'optimisation des têtes de série est l'occasion de modifier les molécules afin d'améliorer leurs effets. Le processus de criblage identifie les « têtes de série », c'est-à-dire les molécules qui interagissent avec la cible. Cependant, ces molécules n'ont souvent qu'un faible effet et leur développement ne devrait par conséquent pas être poursuivi. Les chimistes modifient par conséquent la tête de série sélectionnée en ajoutant ou en supprimant des éléments, pour créer une catégorie de molécules légèrement différentes. La molécule d'un médicament existant pourrait aussi être modifiée pour améliorer ou changer son effet. Les technologies informatiques peuvent contribuer à la conception de ces molécules.

Ces molécules modifiées sont ensuite testées afin de déterminer la structure qui offre la meilleure efficacité et tolérance (sécurité). Ces études permettent aux chercheurs de mieux connaître la pharmacologie de la molécule, c'est-à-dire la façon dont la molécule agit dans l'organisme. Les molécules les plus efficaces et les plus sûres peuvent faire l'objet de tests complémentaires en tant que candidat médicament. C'est à ce stade que les données techniques et scientifiques sur le composé candidat, telles que sa structure moléculaire et ses effets, sont généralement enregistrées ou brevetées, afin que le composé soit protégé en tant que propriété intellectuelle.



Optimisation de l'indométhacine en antagoniste puissant du récepteur CRTH2. La molécule d'origine sur la gauche (appelée indométhacine) a été chimiquement modifiée (modifications indiquées en rouge) pour en faire un candidat médicament dans le cadre d'un projet de développement.

Rappelons qu'à chaque stade du processus de développement, les résultats d'une série d'expériences sont examinés avant que la décision de poursuivre ou d'arrêter le processus soit prise. La décision de poursuivre suppose qu'il faudra investir dans le financement de la série d'expériences suivante. Si les données rassemblées pendant les expériences ne sont pas favorables à la poursuite du processus, la décision de ne pas poursuivre est prise et le projet est arrêté.

## Résumé : Étapes 1 à 4 :

Un candidat médicament ne peut émerger qu'une fois la bonne cible sélectionnée et le meilleur composé tête de série identifié. A ce stade, le processus de découverte d'un médicament aura :

- duré en moyenne 4,5 ans,
  - nécessité de tester un grand nombre de molécules (de 5 000 à 10 000, voire plus pour les petites molécules)
- et**

- coûté en moyenne 500 millions d'euros.

Le composé candidat peut être soit une petite molécule, soit une substance biologique.

## Références

1. Edwards, L., Fox, A., & Stonier, P. (Eds.). (2010). *Principles and practice of pharmaceutical medicine* (3rd ed.). Oxford: Wiley-Blackwell.

## Annexes

- Fiche de données : Découverte d'un médicament

Size: 1,162,996 bytes, Format: .docx

Cette fiche de données décrit les différentes étapes de la découverte et du processus de développement d'un médicament, avant qu'un composé puisse être testé chez l'homme ; de la période précédant la découverte (recherche d'informations sur une maladie) jusqu'aux tests de sécurité non cliniques chez l'animal.

- Présentation: principes de base de la découverte et du développement d'un médicament

Size: 870,349 bytes, Format: .pptx

Présentation : principes de base de la découverte et du développement d'un médicament. Il faut consacrer plus de 12 années et plus d'un milliard d'euros aux activités de recherche et de développement avant qu'un nouveau médicament ne soit disponible pour les patients. Cette présentation décrit en détail le processus complet, de la découverte au lancement d'un nouveau médicament sur le marché et au-delà.

A2-1.02.3-V1.1