



Lyon 1

Première Année Commune des Etudes de Santé
UE 6 – Initiation à la connaissance du médicament

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

Luc ZIMMER

PU-PH

Université Lyon 1 & Hôpitaux de Lyon

Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon

Laurent Bourguignon

MCU-PH

Université Lyon 1 & Hôpitaux de Lyon

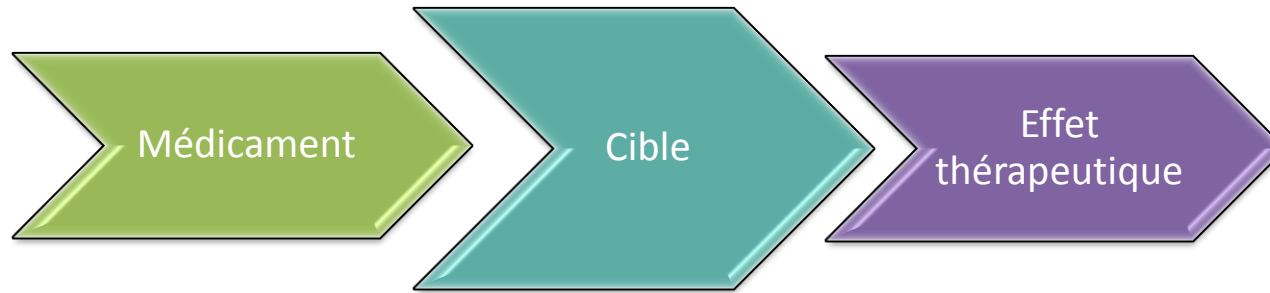
UMR CNRS 5558

Objectif pédagogique

Savoir expliquer les différentes approches
conduisant à l'identification d'un nouveau médicament

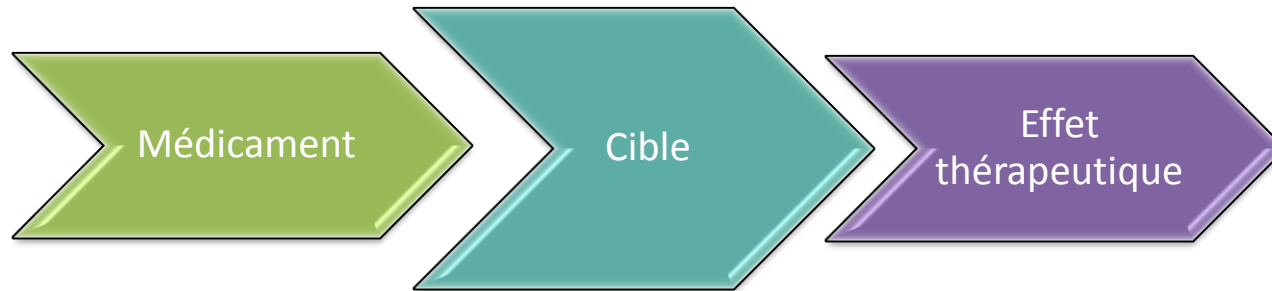
(pharmacologie expérimentale et clinique mais également stratégie industrielle..)

Les cibles médicamenteuses



Conception générale : un médicament (ou un toxique) produira un ou plusieurs effets sur l'organisme au travers de l'action sur une **cible**.

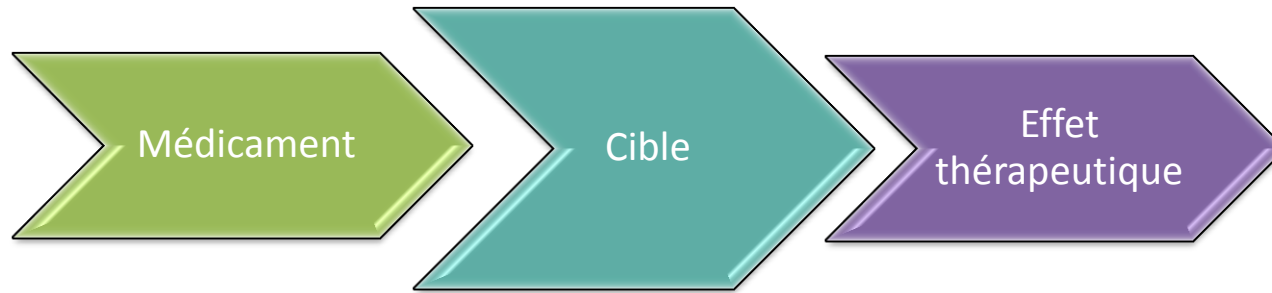
Les cibles médicamenteuses



Les **cibles moléculaires** des médicaments sont:

- des récepteurs,
- des enzymes,
- des molécules transporteuses (de neurotransmetteurs, d'ions..),
- des canaux ioniques (contrôlés par l'interaction ligand-récepteur, ou voltage-dépendants),
- des cibles idiosyncrasiques, propres à chaque individu (ions métalliques, surfactant pulmonaire, contenu gastro-intestinal..),
- des acides nucléiques.

Les cibles médicamenteuses



Remarque: le développement d'un médicament ne passe pas obligatoirement par la connaissance de(s) sa(ses) cible(s).

De nombreux médicaments actuellement utilisés n'ont pas de mécanisme d'action clairement connu !

Exemple : le paracétamol :

- *Commercialisé depuis 1950 (US)*
- *Mode d'action non totalement élucidé actuellement*

Toussaint, K et al. (2010), What do we (not) know about how paracetamol (acetaminophen) works?. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 35: 617–638.

Les différentes approches d'identification d'un principe actif

1. La recherche de médicaments à « court terme »

Les copies de médicaments déjà connus

Une nouvelle indication thérapeutique pour un médicament déjà connu

Les différentes approches d'identification d'un principe actif

1. La recherche de médicaments à « court terme »

Les copies de médicaments déjà connus

Une nouvelle indication thérapeutique pour un médicament déjà connu

2. La mise à profit d'observations cliniques

L'observation d'un effet secondaire médicamenteux qui ouvre une nouvelle piste

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

Les différentes approches d'identification d'un principe actif

1. La recherche de médicaments à « court terme »

Les copies de médicaments déjà connus

Une nouvelle indication thérapeutique pour un médicament déjà connu

2. La mise à profit d'observations cliniques

L'observation d'un effet secondaire médicamenteux qui ouvre une nouvelle piste

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

3. La recherche de médicaments originaux

Le screening de molécules naturelles ou de synthèse

L'exploitation de découvertes biologiques récentes

Les différentes approches d'identification d'un principe actif

1. La recherche de médicaments à « court terme »

Les copies de médicaments déjà connus

Une nouvelle indication thérapeutique pour un médicament déjà connu

2. La mise à profit d'observations cliniques

L'observation d'un effet secondaire médicamenteux qui ouvre une nouvelle piste

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

3. La recherche de médicaments originaux

Le screening de molécules naturelles ou de synthèse

L'exploitation de découvertes biologiques récentes

4. La nécessité de nouvelles stratégies

Un assèchement du pipeline des nouveaux médicaments

Vers l'apport des biomarqueurs et de la recherche translationnelle ?

1. La recherche de médicaments à « court terme »

La copie de médicaments déjà connus

Au départ, une molécule originale = médicament princeps

Puis des concurrents industriels proposent sur le marché des copies thérapeutiques, ou « me-too compounds »



Goddard Cartoon, ©PharmaVentures

1. La recherche de médicaments à « court terme »

La copie de médicaments déjà connus

Au départ, une molécule originale = médicament princeps

Puis des concurrents industriels proposent sur le marché des copies thérapeutiques, ou « me-too compounds »



Goddard Cartoon, ©PharmaVentures

Principe: modifier légèrement la structure chimique d'une molécule originale (médicament princeps) pour obtenir une nouvelle **molécule brevetable** (à distinguer d'un médicament générique qui est rigoureusement la même molécule que le princeps, copiée lorsque le brevet est déchu).

En pharmacie, de nombreuses « **familles de médicaments** » de même apport thérapeutique (et n'apportant rien de plus l'une par rapport à l'autre)

*Leur dénomination internationale (DCI) permet de les regrouper grâce à leur **suffixe commun**. Ainsi le suffixe «olol» est commun aux bêtabloquants (aténolol, propranolol...) employés en cardiologie; le suffixe «azépam» est commun aux benzodiazépines (diazépam, clonazépam...) employées comme anxiolytiques ou comme hypnotiques et c...)*

En pharmacie, de nombreuses « **familles de médicaments** » de même apport thérapeutique (et n'apportant rien de plus l'une par rapport à l'autre)

*Leur dénomination internationale (DCI) permet de les regrouper grâce à leur **suffixe commun**. Ainsi le suffixe «olol» est commun aux bêtabloquants (aténolol, propranolol...) employés en cardiologie; le suffixe «azépam» est commun aux benzodiazépines (diazépam, clonazépam ...) employées comme anxiolytiques ou comme hypnotiques et c...)*

Ces familles de médicaments ont la même activité pharmacologique (mécanisme d'action) et une **efficacité clinique très proche**.

Parfois, légère amélioration de leurs propriétés vis-à-vis de la molécule princeps :

- sélectivité améliorée (moins d'effets secondaires),
- propriétés physico-chimiques améliorées (solubilité permettant un délai d'action diminué par voie orale, lipophilie augmentée permettant un meilleur passage de la BHE...).

Comment procède l'industriel ?

1. Etudier les nouveaux brevets déposés par les concurrents pour débiter au plus vite les copies (veille scientifique)
2. Programmer la synthèse d'analogues chimiques en orientant les chimistes vers des structures non couvertes par ce brevet (mais très proches du princeps)
3. Choisir un des analogues en fonction des premières études précliniques (sur modèles animaux)
4. Déposer un brevet (avec un retard de quelques années sur la molécule copiée)
5. Débiter des études cliniques (chez le sujet sain puis le patient) et demander une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) afin d'être au plus vite dans les pharmacies
6. Débiter une campagne de marketing en accentuant ses (rares) avantages afin de prendre une part du marché par la prescription médicale

Mais l'intérêt thérapeutique de la copie est rare.....

1. La recherche de médicaments à « court terme » (suite)

Une nouvelle indication thérapeutique pour un médicament déjà connu

L'**indication** est la pathologie ou le type de patient pour laquelle la molécule est autorisée à être prescrite car elle y a fait la preuve de son efficacité au cours d'essai cliniques

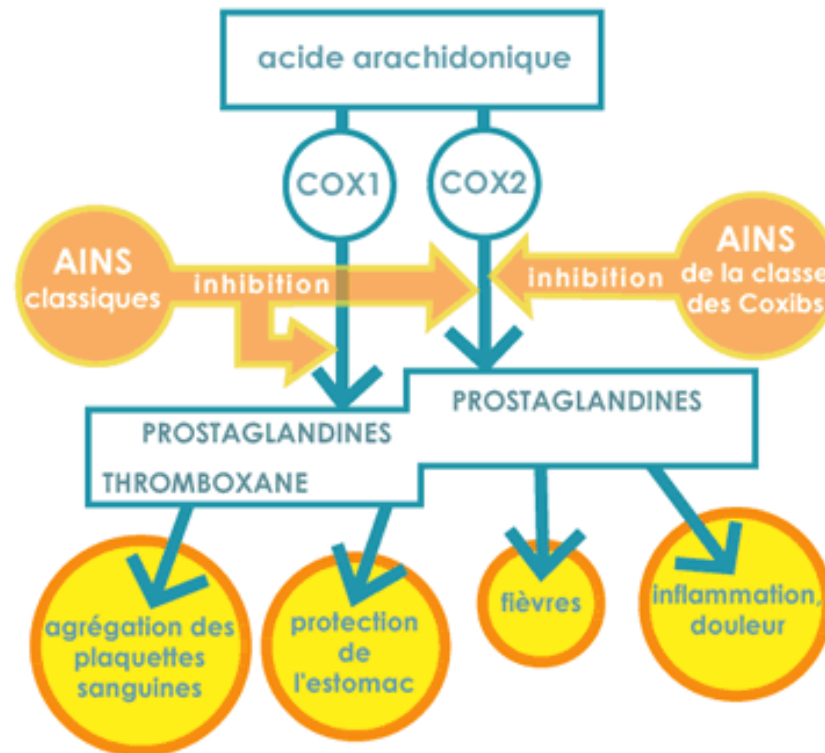
Le choix de la **nouvelle indication** d'une molécule tient compte d'impératifs médico-économiques :

- pathologie avec de peu de médicaments commercialisés : peu de concurrents, nécessité de progrès thérapeutique (médicaments disponibles peu efficaces)
- pathologie avec beaucoup de malades (prévalence importante donc marché suffisant...)

De nombreuses molécules ont **plusieurs potentialités thérapeutiques** qui peuvent permettre une extension d'indication d'une spécialité (avec le même nom commercial ou sous un nouveau nom de marque).

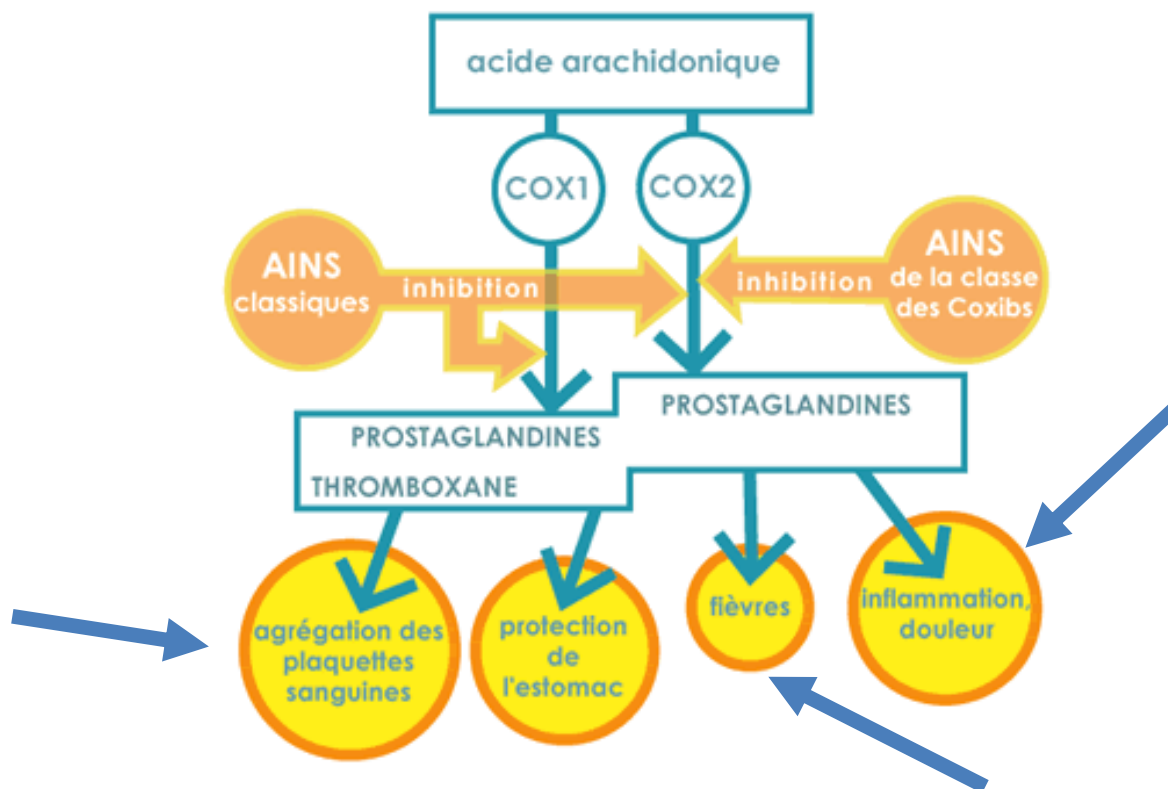
Exemple : Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou **AINS** (acide acétylsalicylique ou aspirine, indométacine, ibuprofène, kétoprofène...) diminuent la synthèse des prostaglandines en inhibant des enzymes : les cyclo-oxygénases ou Cox (Cox1 constitutive et Cox2 réactionnelle à l'inflammation).



Exemple : Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou **AINS** (acide acétylsalicylique ou aspirine, indométacine, ibuprofène, kétoprofène...) diminuent la synthèse des prostaglandines en inhibant des enzymes : les cyclo-oxygénases ou Cox (Cox1 constitutive et Cox2 réactionnelle à l'inflammation).



Effets **anti-inflammatoires** + propriétés **antalgiques**, **antipyrétiques** et **antiagrégantes** plaquettaires (plus ou moins marquées d'une molécule à l'autre et selon la dose administrée).

L'acétylsalicylate de lysine (forme soluble de l'aspirine)

= anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique (1^{ère} indications apparues en 1976)

= **Aspégic**[®] (100 à 1000 mg par prise)

et son effet antiagrégant plaquettaire est un effet secondaire avec une persistance de plusieurs jours



L'acétylsalicylate de lysine (forme soluble de l'aspirine)

= anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique (**1^{ère} indications apparues en 1976**)

= **Aspégic[®]** (100 à 1000 mg par prise)

et son effet antiagrégant plaquettaire est un effet secondaire avec une persistance de plusieurs jours



= antiagrégant plaquettaire (**2^{ème} indication apparue en 1990**)

= **Kardégic[®]** (75-160 mg mg par prise) avec une prise journalière récurrente (après infarctus du myocarde..)

Dans les deux cas, il s'agit de la même aspirine (mais des essais cliniques ont été nécessaires pour la nouvelle indication)

2. La mise à profit d'observations cliniques



Goddard Cartoon, ©PharmaVentures

L'observation d'un effet secondaire médicamenteux qui ouvre une nouvelle piste

Un **effet secondaire** d'un médicament (ou effet indésirable) est défini par l'OMS comme *une « réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour le rétablissement, la rectification ou la modification d'une fonction physiologique »*

L'observation d'un effet secondaire médicamenteux qui ouvre une nouvelle piste

Un **effet secondaire** d'un médicament (ou effet indésirable) est défini par l'OMS comme *une « réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour le rétablissement, la rectification ou la modification d'une fonction physiologique »*

Ces effets peuvent être « pressentis » dès les études précliniques de la molécule (chez l'animal) ou observés lors des premiers essais chez les sujets sains (phase I), ou chez les patients (phase II et phase III).

D'autres effets indésirables sont également signalés après commercialisation de la molécule (phase IV) par des médecins ou des pharmaciens aux centres de **pharmacovigilance** (des CHU ou parfois des firmes pharmaceutiques).

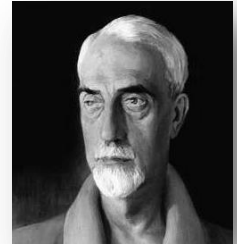
Leur fréquence et/ou leur gravité peut entraîner le retrait du médicament
Leur analyse détaillée peut également permettre de détecter une **nouvelle application thérapeutique** (pour ce médicament ou pour des analogues de structure).

Un exemple historique mais pour des molécules toujours utilisées
**Les phénothiazines, des antihistaminiques aux antipsychotiques
puis aux antidépresseurs**

1940, les médicaments antihistaminiques, antagonistes (« bloqueurs ») des récepteurs H1 de l'histamine sont utilisés comme antiallergiques (Ernest Fourneau, pharmacien à l'Institut Pasteur)

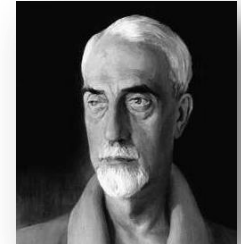
La **prométhazine** (Phénergan®) peut toujours être utilisée dans les rhinites ou les urticaires

Mais il a un effet sédatif important (= effet indésirable)



Un exemple historique mais pour des molécules toujours utilisées
**Les phénothiazines, des antihistaminiques aux antipsychotiques
puis aux antidépresseurs**

1940, les médicaments antihistaminiques, antagonistes (« bloqueurs ») des récepteurs H1 de l'histamine sont utilisés comme antiallergiques (Ernest Fourneau, pharmacien à l'Institut Pasteur)



La **prométhazine** (Phénergan[®]) peut toujours être utilisée dans les rhinites ou les urticaires

Mais il a un effet sédatif important (= effet indésirable)

1951, le chirurgien Henri Laborit teste la **prométhazine** dans des « cocktails » anesthésiques (narcotique+antalgique+sédatif). Il remarque l'indifférence émotionnelle du malade (« ataraxie »)



Des pharmacologues de Rhône-Poulenc (actuel Sanofi-Aventis) repèrent dans les analogues chimiques de la prométhazine une molécule, la **chlorpromazine**, qui provoque une « catalepsie » chez l'animal.

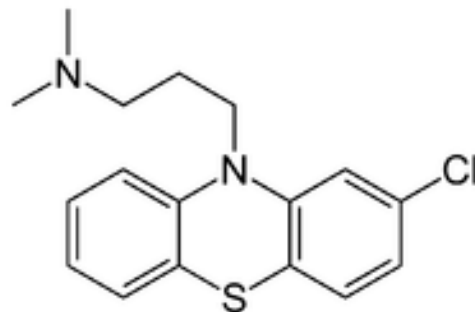
1952, les psychiatres Jean Delay et Pierre Deniker testent la chlorpromazine sur les schizophrènes agités.

Son effet est dit « neuroleptique » (*qui saisit le nerf*)

La chlorpromazine révolutionne la prise en charge psychiatrique (plus de traitements ambulatoires et moins d'hospitalisations).



Malgré ses propres effets indésirables, elle est encore utilisée aujourd'hui (Largactil®) et appartient à la famille des antipsychotiques dits de 1^{ère} génération.



Chlorpromazine
(structure tricyclique)

Des neuroleptiques aux antidépresseurs

Le succès de la chlorpromazine et d'autres phénothiazines (la famille) incite à la synthèse d'autres molécules tricycliques.

1955, l'imipramine est synthétisée par la firme suisse Ciba-Geigy (devenue Novartis) mais, peu neuroleptique, doit être abandonnée.

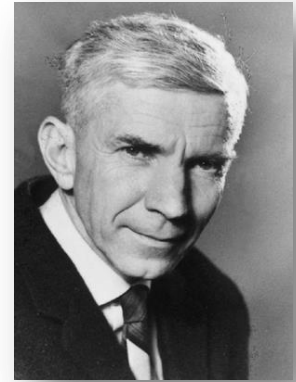
Des neuroleptiques aux antidépresseurs

Le succès de la chlorpromazine et d'autres phénothiazines (la famille) incite à la synthèse d'autres molécules tricycliques.

1955, l'imipramine est synthétisée par la firme suisse Ciba-Geigy (devenue Novartis) mais, peu neuroleptique, doit être abandonnée.

1957, le psychiatre suisse Roland Kuhn note un effet de l'imipramine chez les sujets dépressifs.

1958, l'imipramine est mise sur le marché comme antidépresseur (Tofranil®)



Des neuroleptiques aux antidépresseurs

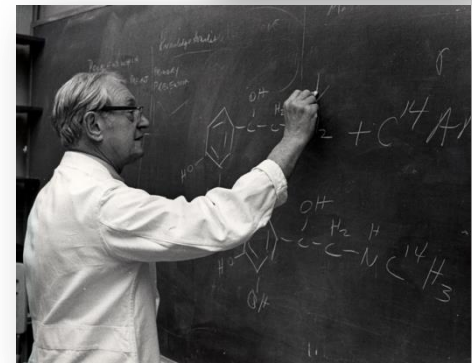
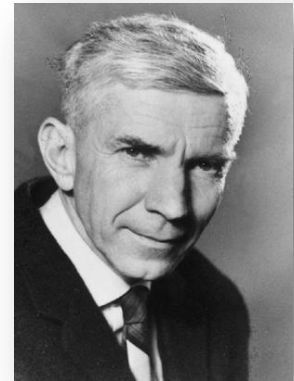
Le succès de la chlorpromazine et d'autres phénothiazines (la famille) incite à la synthèse d'autres molécules tricycliques.

1955, l'imipramine est synthétisée par la firme suisse Ciba-Geigy (devenue Novartis) mais, peu neuroleptique, doit être abandonnée.

1957, le psychiatre suisse Roland Kuhn note un effet de l'imipramine chez les sujets dépressifs.

1958, l'imipramine est mise sur le marché comme antidépresseur (Tofranil®)

1964, le neuropharmacologue Jacques Glowinski et le biochimiste Julius Axelrod (Prix Nobel 1970) montrent que l'imipramine inhibe la recapture des monoamines dans le cerveau.



Plusieurs analogues de l'imipramine (dont le Tofranil®) sont toujours utilisés en psychiatrie

Ils sont concurrencés maintenant par d'autres inhibiteurs (spécifiques) de la sérotonine : fluoxétine (Prozac®), paroxétine (Deroxat®)...

Prométhazine :

- Propriété initialement recherchée : anti-allergique
- Observation d'un effet sédatif

Prométhazine :

- Utilisation comme sédatif (associé à antalgique et narcotique)
- Observation d'une ataraxie
- Mise au point d'un dérivé : chlorpromazine

Chlorpromazine :

- Utilisation comme neuroleptique
- Synthèse d'autres molécules tricycliques : imipramine

Imipramine:

- Peu efficace comme neuroleptique
- Observation d'un effet antidépresseur
- Mise au point d'autres dérivés...

2. La mise à profit d'observation cliniques (suite)

L'observation fortuite de l'effet d'un composé

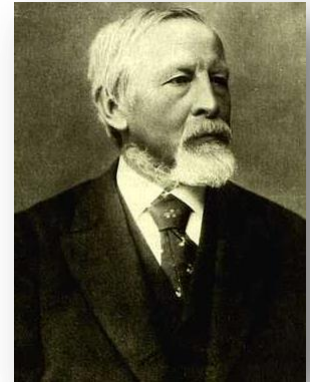
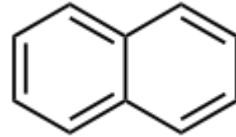
Un terme anglais intraduisible (hasard heureux ?) : *“Serendipity” is a propensity for making fortunate discoveries while looking for something unrelated*

Découverte par chance ou sagacité de résultats que l'on ne cherchait pas.

La genèse d'un médicament peut être initiée fortuitement, à condition que la curiosité du chercheur soit suivie d'un questionnement sur le phénomène observé.

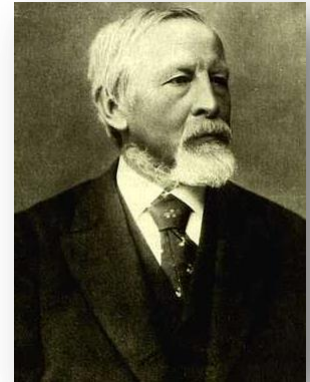
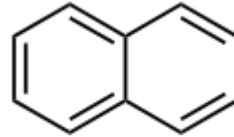
Les ancêtres du paracétamol

1886, le professeur Adolf Kussmaul de l'Université de Strasbourg étudie l'effet antiparasitaire du naphthalène.

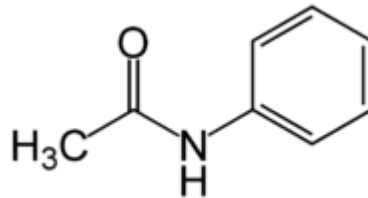


Les ancêtres du paracétamol

1886, le professeur Adolf Kussmaul de l'Université de Strasbourg étudie l'effet antiparasitaire du naphthalène.

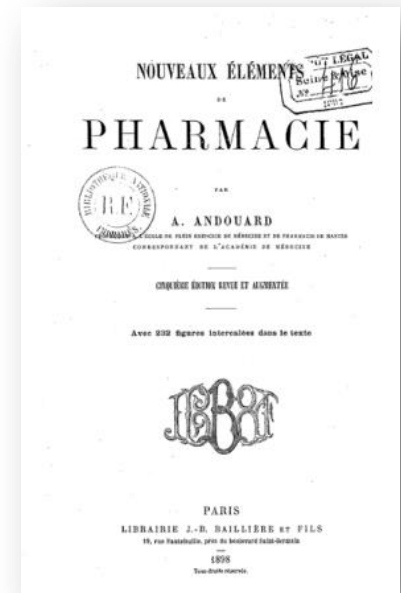


Un pharmacien lui fourni par erreur de l'acétanilide à la place du naphthalène.



L'acétanilide observée au laboratoire a des effets antipyrétiques inattendus.

Il sera commercialisé comme antipyrétique (Antifébrine®).



La molécule a été retirée du marché car responsable de méthémoglobinémies

Autres exemples

Découverte de la pénicilline par Flemming, à partir de cultures de staphylocoques contaminées par une moisissure

Découverte du **méprobamate** (anxiolytique) en recherchant des substances antibiotiques (Frank Berger)

Découverte des effets sur l'érection du **sildénafil** (Viagra), initialement conçu comme traitement anti-angoreux.

Ban, T. A. (2006). The role of serendipity in drug discovery. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 8(3), 335–344.

3. La recherche de médicaments originaux

Le screening de molécules naturelles ou de synthèse

Stratégie de fond consistant à purifier à partir de sources biologiques ou à synthétiser des milliers de molécules chimiques

Au départ :

- une molécule d'intérêt connu dont on synthétise des milliers de dérivés proches (par chimie combinatoire automatisée)

- des prélèvements biologiques (plantes de la canopée de l'Amazonie, de pharmacopées traditionnelles, prélèvements marins...) que l'on purifie et dont on isole les centaines de molécules

→ constitution de « chimiothèques »

A partir des « bibliothèques » chimiques ou de produits naturels
« high throughput screening » (H.T.S) sur des cibles = criblage à haut débit

Robots avec débit d'au moins 10 000 points par jour par robot



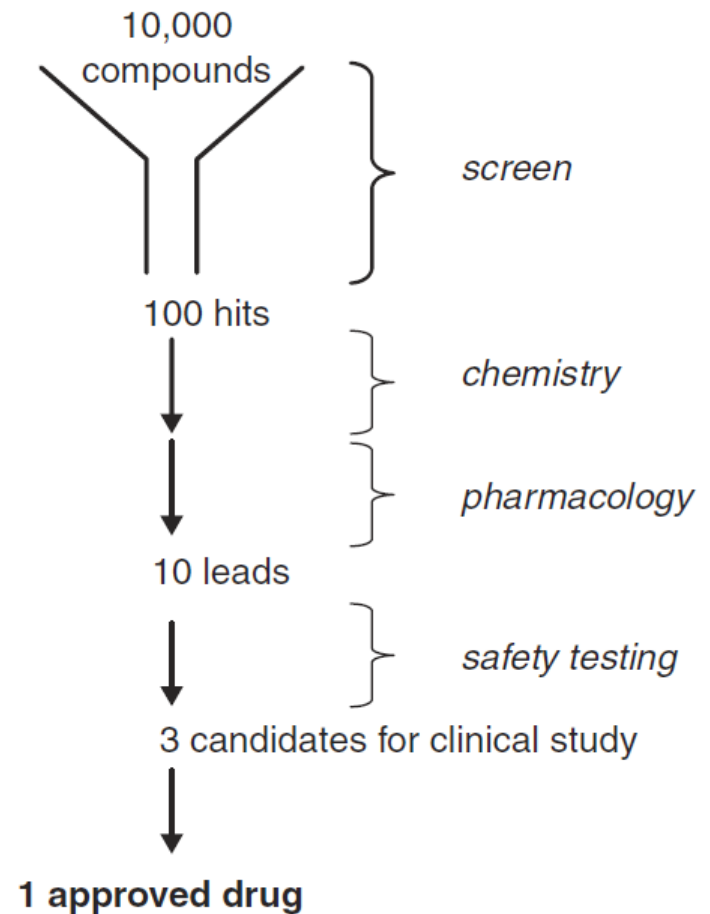
Lorsque des « hits » et des « lead compounds » sont trouvés : tests *in vivo* chez l'animal puis chez l'homme (essais cliniques)

A partir des « bibliothèques » chimiques ou de produits naturels
« high throughput screening » (H.T.S) sur des cibles = criblage à haut débit

Robots avec débit d'au moins 10 000 points par jour par robot



Lorsque des « hits » et des « lead compounds » sont trouvés : tests in vivo chez l'animal puis chez l'homme (essais cliniques)



Le criblage se fait selon deux stratégies :

A. Criblage extensif, sans présager d'une orientation thérapeutique

Essais in vitro, permettant de quantifier **l'affinité** des molécules pour un grand nombre de cibles biologiques, récepteurs, enzymes, canaux ioniques...

Le but est de trouver de nouvelles molécules chef de file (hits et lead compounds) dont l'orientation thérapeutique sera définie ultérieurement.

Le criblage se fait selon deux stratégies :

A. Criblage extensif, sans présager d'une orientation thérapeutique .

Essais in vitro, permettant de quantifier l'affinité des molécules pour un grand nombre de cibles biologiques, récepteurs, enzymes, canaux ioniques...

Le but est de trouver de nouvelles molécules chef de file (hits et lead compounds) dont l'orientation thérapeutique sera définie ultérieurement.

Puis **tests biologiques** (sur animaux) mimant les principales fonctions physiologiques :

- effets sur le système cardiovasculaire (pression artérielle mesurée chez le rat par télémétrie ...),
- effets sur la douleur (modèles d'évitement chez la souris...),
- effets sur le SNC (modèles comportementaux, tâches d'apprentissage, neurochimie in vivo...)

Ces études sur animaux sont remplacées dès que possible par des méthodes alternatives in vitro (mais la cellule isolée ne remplace pas toujours une réponse physiologique complexe.)

B. Criblage ciblé, sur un domaine thérapeutique déterminé.

Le nombre d'essais est plus restreint et les propriétés attendues sont connues (exemple: molécule contre les plaques amyloïdes de la maladie d'Alzheimer)

Différentes approches complémentaires :

-**criblage virtuel** : modèle biomathématique et modélisation (on recherche les molécules dont la conformation offrira une complémentarité stérique par rapport à une cible)

-**criblage in vitro sur des cibles connues d'une pathologie visée** (ex. les récepteurs de la dopamine pour la maladie de Parkinson)

-**criblage in vitro sur des microorganismes** (recherches d'antibiotiques) des parasites (recherche d'antipaludéens), des cellules en culture (recherche d'anticancéreux)

-**criblage in vivo sur des modèles animaux de pathologies** (ex. souris avec tumeurs, rats épileptiques, souris anxio-dépressives...)

3. La recherche de médicaments originaux (suite)

L'exploitation de découvertes biologiques récentes

(De la recherche dite fondamentale à la pharmacologie préclinique puis à la pharmacologie clinique chez le patient)

L'évolution des connaissances biologiques, notamment de la **structure précise et du rôle des diverses protéines**, parmi les quelque 35000 codées par le génome humain (enzymes, récepteurs...) a permis la conception de nouveaux médicaments par une **approche rationnelle**, c'est-à-dire en visant d'emblée une cible moléculaire précise connue pour son rôle dans un état pathologique.

Exemple des anticorps monoclonaux : anticorps conçus spécifiquement pour se fixer sur une cible préalablement déterminée (anticorps dirigé contre un récepteur d'un facteur de croissance des cellules tumorales, par exemple)

Exemple : des médicaments pour la maladie d'Alzheimer ?

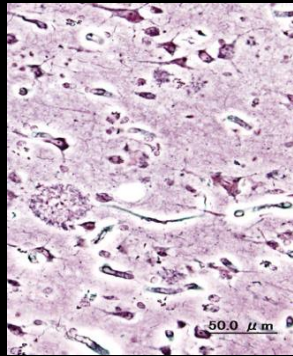
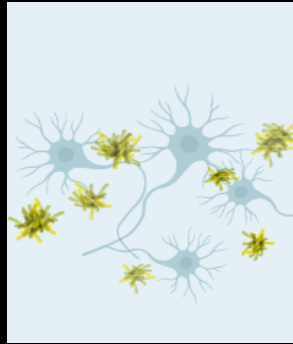
Les médicaments actuellement disponibles sont peu efficaces (gain de 6-12 mois)
(à visée du système cholinergique et du système glutamatergique)

L'une des nouvelles stratégies est de viser la **protéine agrégée β amyloïde**

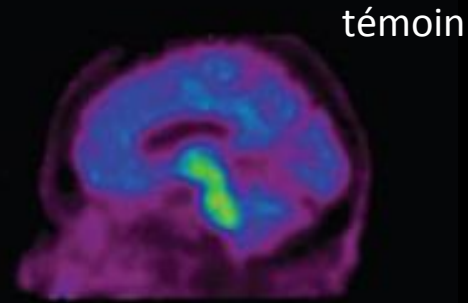
Des médicaments pour la maladie d'Alzheimer?

Les médicaments actuellement disponibles sont peu efficaces (gain de 6-12 mois)
(à visée du système cholinergique et du système glutamatergique)

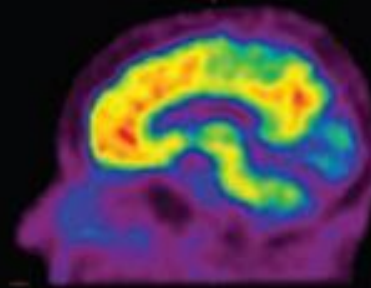
L'une des nouvelles stratégies est de viser la **protéine agrégée β amyloïde**



Imagerie in vitro (post mortem) des plaques amyloïdes (colorant rouge Congo)



témoin



Alzheimer

Imagerie TEP in vivo des plaques amyloïdes (radiotraceur [11 C]PIB)

Développement d'anticorps monoclonaux dirigés spécifiquement contre le dépôt amyloïde.

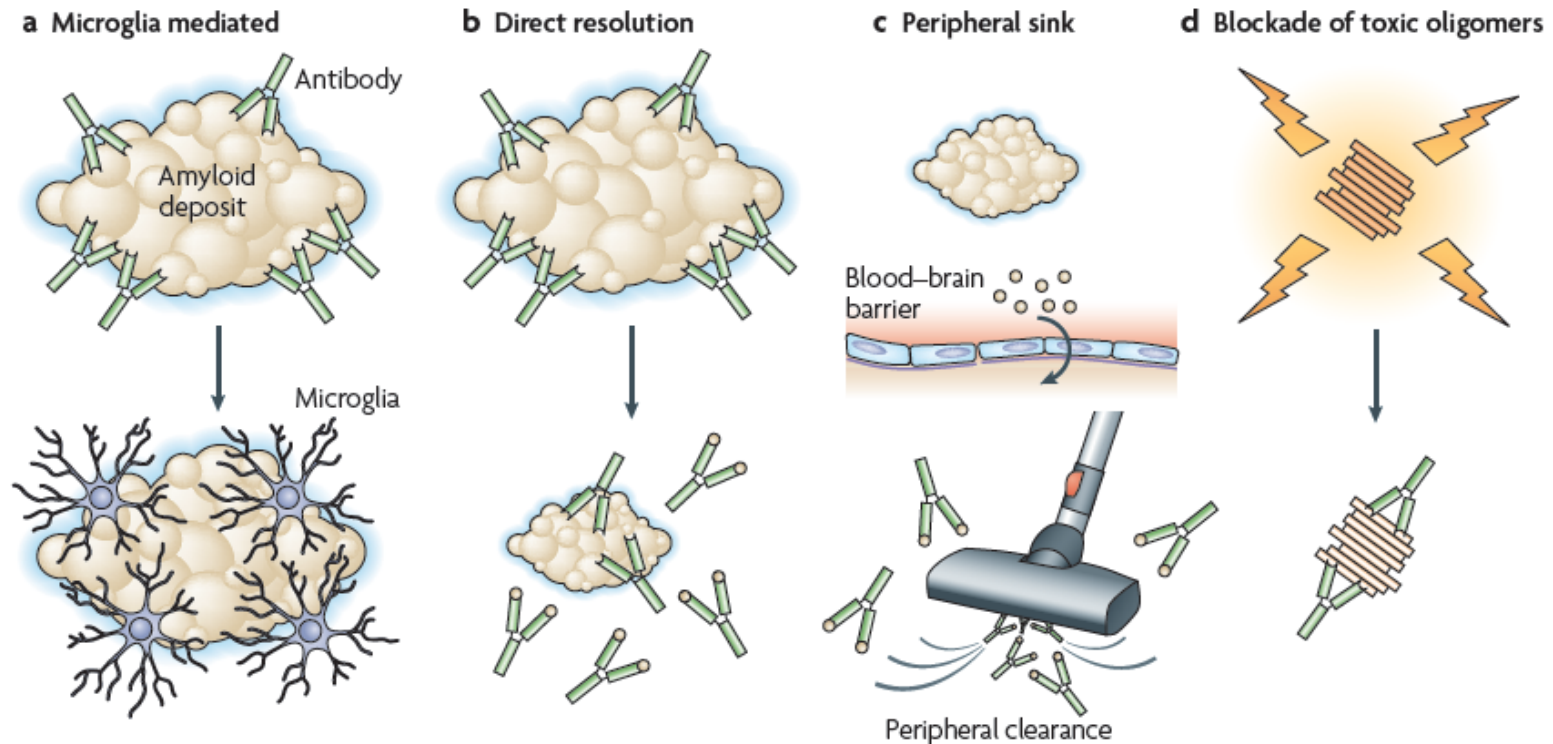


Figure 2 | **Models of antibody-mediated amyloid clearance.** Four models of antibody-mediated amyloid clearance, which are not mutually exclusive, have been proposed. **a** | Small amounts of amyloid-specific antibodies reach amyloid deposits in the brain and trigger a phagocytic response by microglia. **b** | Amyloid-specific antibodies reach amyloid deposits in the brain and resolve them directly through interaction of the antibody with the amyloid deposit. **c** | Amyloid-specific antibodies act as a peripheral sink for soluble amyloid- β ($A\beta$) species, leading ultimately to the resolution of brain deposits by pulling soluble $A\beta$ into the periphery, where it is rapidly cleared. **d** | Amyloid-specific antibodies rapidly bind to oligomeric $A\beta$ species, blocking their toxic effects without immediate impact on amyloid load.

4. La nécessité de nouvelles stratégies

Un assèchement du pipeline des nouveaux médicaments ?

- Malgré les stratégies de recherche présentées,
- malgré l'avancée des recherches et les centaines de cibles moléculaires potentielles récemment identifiées,
- malgré les sommes considérables investies dans la R&D,
- il y a, au fil des ans, de moins en moins de médicaments **innovants** qui sont mis à disposition des malades.



16 ans d'analyse des nouveautés par la revue Prescrire : déclin des avancées thérapeutiques et inflation des médicaments à risques injustifiés

	1990	1995	2000	2003	2004	2005
Nombre de nouveautés (hors copies)	67	91	97	79	70	84
Nouveautés apportant un progrès thérapeutique même modeste	36 %	36 %	38 %	40 %	26 %	30 %
Nouveautés à balance bénéfices-risques défavorable (cotation "pas d'accord")	1,5 %	1 %	2 %	9 %	10 %	22 %



16 ans d'analyse des nouveautés par la revue Prescrire : déclin des avancées thérapeutiques et inflation des médicaments à risques injustifiés

	1990	1995	2000	2003	2004	2005
Nombre de nouveautés (hors copies)	67	91	97	79	70	84
Nouveautés apportant un progrès thérapeutique même modeste	36 %	36 %	38 %	40 %	26 %	30 %
Nouveautés à balance bénéfices-risques défavorable (cotation "pas d'accord")	1,5 %	1 %	2 %	9 %	10 %	22 %



La fin du modèle de référence de « drug discovery » nécessite la mise en place de **nouvelles stratégies** pour la recherche de médicaments

→ utilisation de **biomarqueurs** dans la recherche **translationnelle**

L'apport des biomarqueurs

Les biomarqueurs sont des paramètres physiologiques, biochimiques ou moléculaires quantifiés comme des indicateurs :

- pour différencier les stades d'une maladie ou en connaître le mécanisme (*comme aide au diagnostic, physiopathologie*);
- pour quantifier des réponses pharmacologiques (*ex. une protéine cérébrale agrégée pathologique qu'il faut faire disparaître*);
- lors des développements précliniques et cliniques de nouveaux traitements (*comme indicateurs de l'efficacité ou de la toxicité*);
- comme outils de sélection des médicaments-candidats les plus prometteurs (*en comparant leurs effets sur le biomarqueur*).

L'apport des biomarqueurs

Les biomarqueurs peuvent être obtenus :

- par **biochimie** (métabolites, protéines sanguines circulantes...),
- par **génétique** (séquences d'ADN...),
- par **imagerie** anatomique ou fonctionnelle (IRM, TEP..).

(liste non exhaustive: un biomarqueur peut également être un paramètre physiologique..)

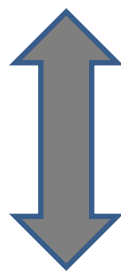
Les biomarqueurs impliquent des liens forts entre la recherche préclinique et clinique par la recherche translationnelle

Les biomarqueurs accompagnent de plus en plus le développement d'un nouveau médicament : la molécule thérapeutique est développée en même temps que son (ou ses) biomarqueur(s) permettant de l'évaluer (au cours de recherches translationnelles)

La recherche translationnelle

La recherche translationnelle assure le lien direct entre la recherche fondamentale et la recherche clinique, en transférant les résultats de la paillasse du laboratoire vers le lit du patient (*from bench-to-bedside*)

Les cibles thérapeutiques, les hypothèses physiopathologiques proposées par la recherche fondamentale et préclinique sont testées ainsi aussi rapidement que possible chez le patient.



Inversement, les résultats observés chez l'homme « remontent » vers les laboratoires où ils sont interprétés (conduisant à un éventuel ajustement de la stratégie thérapeutique).

Cette recherche translationnelle se développe nécessairement à proximité du patient avec l'accès à des **ressources biologiques, donc des biomarqueurs** (banques de prélèvements biologiques, bases de donnée d'imagerie...).

→ développement de Centres de recherche sur des sites hospitaliers et avec des partenariats industriels

- ***Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon*** (CNRS-INSERM-Univ. Lyon 1) en partie au Centre Léon Bérard.

- ***Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon*** (CNRS-INSERM-Univ. Lyon 1, Univ. St Etienne) sur le site hospitalier de Lyon Est.

La recherche translationnelle

