

Découverte d'un médicament

Support de cours — Pharmacologie générale

Préparé par : Berradia Amina

Schématiquement, deux méthodes sont possibles pour parvenir au développement d'un médicament : la recherche empirique et la modélisation informatique. Ce cours détaille les principes, les fondements historiques et les exemples illustratifs de chacune de ces deux approches.

1. La recherche empirique

Historiquement, la découverte de médicaments a d'abord reposé sur une démarche empirique, c'est-à-dire fondée sur l'observation directe des effets biologiques de substances naturelles, avant toute compréhension de leur mécanisme d'action. La source la plus ancienne de médicaments a ainsi été l'observation fortuite ou systématique des effets exercés sur l'homme ou l'animal par des substances d'origine végétale — une démarche illustrée notamment par la découverte de la pénicilline par Alexander Fleming en 1928, à partir de l'observation de l'action inhibitrice d'une moisissure (*Penicillium notatum*) sur des cultures bactériennes.

Un exemple classique de cette filiation empirique est celui des anticoagulants oraux. Dans les années 1920, des hémorragies inexplicables ont été constatées chez des bovins nourris de fourrage de trèfle doux fermenté (mélilot). L'identification du composé responsable, le dicoumarol, a permis de comprendre son action antagoniste de la vitamine K, coenzyme indispensable à la synthèse hépatique de plusieurs facteurs de la coagulation. Cette découverte a directement conduit au développement des anticoagulants oraux de la classe des anti-vitamines K (AVK), toujours utilisés en thérapeutique aujourd'hui.

De nombreux médicaments sont également issus des médecines traditionnelles ou de la pratique empirique des poisons, comme le curare (utilisé par les populations d'Amazonie pour ses propriétés paralysantes, à l'origine des curarisants employés en anesthésie) ou la belladone (source des alcaloïdes atropiniques). Ainsi, l'écorce de saule, utilisée depuis l'Antiquité contre la fièvre et les douleurs à caractère rhumatismal, a permis l'isolement de la salicine puis la synthèse de l'acide acétylsalicylique — l'aspirine — donnant naissance à toute la famille pharmacologique des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Cette approche empirique a par la suite été systématisée sous la forme du criblage biologique (*screening*) : des batteries de tests permettent de tester in vitro et in vivo un grand nombre de substances chimiques ou naturelles afin de détecter celles dotées d'une activité biologique intéressante, sans hypothèse préalable sur leur mécanisme d'action moléculaire.

2. La modélisation informatique

À l'opposé de la démarche empirique, la modélisation informatique — ou conception rationnelle de médicaments (*drug design*) — part d'une connaissance approfondie de la physiopathologie de la maladie. Elle consiste à identifier précisément l'anomalie biochimique à l'origine du processus pathologique, puis à concevoir, de manière rationnelle, une molécule capable de la corriger.

Une fois la cible thérapeutique identifiée — le plus souvent un récepteur, une enzyme ou une protéine de transport — la démarche consiste à synthétiser une molécule dont la structure lui permette de s'y fixer avec une affinité et une sélectivité optimales, afin d'en inhiber ou d'en stimuler l'activité biologique.

Cette étape repose sur le traitement informatique de l'ensemble des données relatives à la configuration tridimensionnelle de la cible, obtenues notamment par cristallographie aux rayons X ou résonance magnétique nucléaire (RMN). Des algorithmes de modélisation moléculaire permettent alors de concevoir virtuellement une molécule dont la composition chimique et la configuration spatiale assurent un accouplement optimal (complémentarité stérique et électronique) avec le site actif de la cible, avant même toute synthèse chimique effective.

Points clés à retenir

- Identification précise de l'anomalie biochimique responsable de la maladie.
- Détermination de la cible thérapeutique (le récepteur).
- Synthèse d'une molécule complémentaire à la structure du récepteur.
- Traitement informatique des données tridimensionnelles pour optimiser l'accouplement molécule-cible.

Comparaison des deux méthodes

La recherche empirique repose sur l'observation d'effets biologiques déjà existants dans la nature ou dans les pratiques traditionnelles, suivie d'un criblage systématique. À l'inverse, la modélisation informatique part d'une connaissance moléculaire précise de la cible pathologique pour concevoir, de manière rationnelle, une molécule adaptée.

3. Exercices d'application

Exercice 1

Quelle affirmation correspond à la recherche empirique ?

- Concevoir une molécule après identification précise d'une anomalie biochimique
- **Observer les effets des substances végétales sur l'homme ou l'animal ✓**
- Utiliser uniquement des données informatiques tridimensionnelles
- Synthétiser une molécule après modélisation numérique

Réponse correcte : Observer les effets des substances végétales sur l'homme ou l'animal — il s'agit du principe même de la recherche empirique, fondée sur l'observation avant la compréhension mécanistique.

Exercice 2

Quel est le principe fondamental de la modélisation informatique dans la recherche de nouveaux médicaments ?

Réponse attendue : Identifier précisément l'anomalie biochimique à l'origine d'une maladie, déterminer la cible thérapeutique (le récepteur), puis concevoir et synthétiser, grâce au traitement informatique des données de configuration tridimensionnelle, une molécule dont la structure permet un accouplement parfait avec cette cible afin de l'inhiber ou de la stimuler.

Source : d'après le support de cours de Pharmacologie « Découverte d'un médicament III », disponible sous licence Creative Commons — Paternité, Pas d'Utilisation Commerciale, Pas de Modification (CC BY-NC-ND 2.0 FR) :

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr/>

Berradia Amina — Université de Tlemcen