

# Le screening pharmacologique

Support de cours — Pharmacologie générale

Préparé par : Berradia Amina

---

## Introduction

En pratique, les études pharmacodynamiques conduites lors de la découverte d'un nouveau médicament se subdivisent en deux phases. La première phase est celle du criblage, ou « screening » : il s'agit d'un ensemble de tests codifiés permettant de tester systématiquement des molécules afin de mettre en évidence d'éventuelles propriétés pharmacologiques. La seconde phase comporte, le plus souvent chez différentes espèces animales, des études approfondies précisant l'effet observé, aussi bien chez l'animal sain que chez l'animal rendu malade expérimentalement (modèles pathologiques).

L'accès au marché d'un médicament est un processus long et complexe, qui peut s'étendre sur plus de dix ans entre l'identification d'une molécule candidate et sa mise à disposition des patients. Afin d'optimiser l'identification des composés les plus prometteurs et de limiter les coûts considérables associés à la recherche pharmaceutique, le screening pharmacologique s'organise en plusieurs étapes successives et hiérarchisées : le screening à haut débit, le screening primaire et le screening secondaire.

## 1. Le screening à haut débit

Le screening à haut débit, ou *High Throughput Screening* (HTS), repose sur des technologies automatisées et robotisées capables d'évaluer simultanément plusieurs milliers, voire plusieurs centaines de milliers, de molécules issues de chimiothèques. Ces plateformes utilisent des microplaques (généralement de 96, 384 ou 1536 puits) et des systèmes de détection optique ou fluorimétrique permettant de mesurer rapidement l'interaction d'une molécule avec une cible biologique donnée (récepteur, enzyme, canal ionique).

Cette approche automatisée accélère considérablement l'identification de composés prometteurs, appelés « touches » (*hits*), tout en réduisant de manière significative le temps et les ressources humaines et financières nécessaires aux premières étapes du développement de nouveaux médicaments.

## 2. Le screening primaire

Le screening primaire, également appelé screening général, constitue la première étape véritable de sélection des molécules parmi celles retenues à l'issue du criblage à haut débit. Il s'appuie sur des tests biologiques simples, rapides, reproductibles et peu coûteux, réalisés *in vitro* ou sur des modèles cellulaires simples, afin d'examiner un grand nombre de composés dans des conditions standardisées.

L'objectif de cette étape est double : mettre en évidence les molécules qui présentent une activité biologique potentielle vis-à-vis de la cible étudiée, et écarter le plus précocement possible les composés inactifs ou présentant d'emblée un profil défavorable (toxicité manifeste, instabilité chimique, absence de sélectivité). Ce tri initial permet de concentrer les efforts ultérieurs sur un nombre restreint de candidats réellement prometteurs.

### **3. Le screening secondaire**

Les molécules sélectionnées à l'issue du screening primaire font ensuite l'objet d'un screening secondaire, plus spécifique et plus approfondi. Cette étape repose généralement sur des modèles expérimentaux plus complexes (cultures cellulaires spécialisées, organes isolés, voire modèles animaux) et permet de confirmer l'activité pharmacologique observée lors du criblage primaire.

Le screening secondaire permet notamment d'évaluer l'intensité de l'effet pharmacologique (relation dose-effet), de préciser la nature des effets recherchés ainsi que les effets indésirables éventuellement associés, et d'étudier les relations entre la structure chimique des molécules et leur activité biologique — c'est-à-dire les relations structure-activité (RSA), essentielles pour orienter les travaux ultérieurs d'optimisation chimique.

#### **Étapes ultérieures**

Une fois ce processus de screening effectué, le travail de développement n'est cependant pas terminé. Les quelques composés finalement retenus doivent encore être étudiés du point de vue de leur toxicité et de leur efficacité potentielle, à travers les études de pharmacocinétique et de toxicologie préclinique. Ils seront par ailleurs améliorés, notamment par modification de leur structure chimique, afin de les rendre aussi actifs, sélectifs et sûrs que possible avant d'envisager leur passage aux phases d'essais cliniques chez l'homme.

## Références

1. Aulton M.E., Taylor K.M.G. *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*. 5th ed. Edinburgh: Elsevier; 2018.
2. Hardman J.G., Limbird L.E., Gilman A.G. (eds). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13th ed. New York: McGraw-Hill; 2018.
3. Hughes J.P., Rees S., Kalindjian S.B., Philpott K.L. Principles of early drug discovery. *British Journal of Pharmacology*. 2011;162(6):1239-1249.
4. Mayr L.M., Bojanic D. Novel trends in high-throughput screening. *Current Opinion in Pharmacology*. 2009;9(5):580-588.
5. Macarron R., Banks M.N., Bojanic D., et al. Impact of high-throughput screening in biomedical research. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2011;10(3):188-195.
6. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Flower R.J., Henderson G. *Rang and Dale's Pharmacology*. 9th ed. Edinburgh: Elsevier; 2019.
7. Katzung B.G., Trevor A.J. *Basic and Clinical Pharmacology*. 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2021.