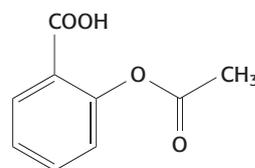


Le développement des médicaments



Beaucoup de médicaments ont pour base des produits naturels. L'aspirine (ci-dessus) est un dérivé chimique d'un composé isolé de l'écorce du saule (au centre). Des extraits d'écorce de saule étaient utilisés de longue date pour leurs propriétés médicinales. Le composé actif a été isolé et modifié, puis mis sur le marché dans un emballage (à gauche) au début de 1899. [(À gauche) Utilisé avec l'autorisation de la compagnie Bayer. (Au milieu) Image Ideas/Picture quest.]

Le développement de médicaments est l'une des interfaces les plus importantes entre la biochimie et la médecine. Dans la plupart des cas, les médicaments agissent en se fixant sur des récepteurs spécifiques ou des enzymes et en inhibant ou en modulant de quelque manière leur activité. Un médicament efficace est cependant bien plus qu'un puissant modulateur de sa cible. Les médicaments doivent pouvoir être facilement administrés aux patients, l'idéal étant sous la forme de petits comprimés pris oralement, et doivent être stables suffisamment longtemps dans le corps pour atteindre leurs cibles. De plus, pour éviter des effets physiologiques indésirables, les médicaments ne doivent pas moduler les propriétés d'autres biomolécules que leurs cibles. Ces exigences limitent considérablement le nombre de composés qui ont le potentiel de devenir des médicaments cliniquement utiles.

Les médicaments ont été découverts par deux approches fondamentalement opposées (Figure 36.1). La première approche consiste à identifier une substance qui a l'effet physiologique désiré quand elle est administrée à un être humain, un animal approprié, ou des cellules. De telles substances peuvent être découvertes par hasard, par le fractionnement de plantes ou d'autres produits connus pour avoir des propriétés médicinales, ou en passant au crible (en faisant un *screening*) des produits naturels ou des bibliothèques de composés. Le mode d'action de la substance est

PLAN

- 36.1** Le développement des médicaments nous confronte à de gigantesques défis
- 36.2** Les candidats médicaments peuvent être découverts par hasard, par criblage (*screening*), ou par conception rationnelle
- 36.3** L'analyse des génomes est très prometteuse pour la découverte de médicaments
- 36.4** Le développement des médicaments passe par plusieurs phases

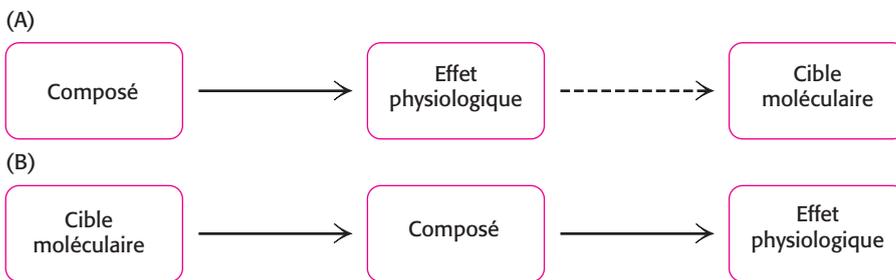


Figure 36.1 Deux cheminements dans la découverte de médicaments. (A) On découvre un composé qui a un effet physiologique désiré. La cible moléculaire peut être identifiée lors d'un travail ultérieur si nécessaire. (B) Une cible moléculaire est tout d'abord choisie. Des candidats médicaments qui se fixent sur la cible sont étudiés ainsi que leurs effets physiologiques.

seulement identifié plus tard après une quantité importante de travail supplémentaire. La seconde approche commence avec la connaissance d'une cible moléculaire. Puis, on recherche des composés soit par criblage, soit en concevant des molécules avec les propriétés désirées, qui se fixent à la molécule cible et qui modulent ses propriétés. Après que de tels composés sont disponibles, les scientifiques peuvent explorer leurs effets sur des cellules ou des organismes appropriés. Beaucoup de résultats inattendus peuvent être rencontrés au cours de cette recherche, au fur et à mesure que la complexité des systèmes biologiques étudiés se dévoile.

Dans ce chapitre, nous allons explorer la science qu'on appelle pharmacologie. Nous examinerons un certain nombre de cas typiques, qui illustrent le développement des médicaments, ainsi que beaucoup de concepts, méthodes et défis. Nous verrons ensuite comment les concepts et les outils de la génomique sont en train d'influencer les approches utilisées dans le développement des médicaments. Ce chapitre se termine par un résumé des étapes à franchir tout au long du processus de développement d'un médicament.

La pharmacologie

La science qui traite de la découverte, de la chimie, de la composition, de l'identification, des effets biologiques et physiologiques, des utilisations et de la fabrication des médicaments.

36.1 Le développement des médicaments nous confronte à de gigantesques défis

De nombreux composés ont des effets significatifs quand ils sont introduits dans le corps, mais seulement une petite fraction d'entre eux a le potentiel de devenir des médicaments utiles. Un composé étranger, c'est-à-dire non adapté à un rôle cellulaire précis au cours d'une longue évolution, doit avoir un éventail de propriétés très particulières pour fonctionner avec efficacité sans apporter de dangers sérieux. Nous allons maintenant considérer certains des défis auxquels les développeurs de médicaments doivent faire face.

Les candidats médicaments doivent être de puissants modulateurs de leurs cibles

La plupart des médicaments se fixent sur des protéines spécifiques, habituellement des récepteurs ou des enzymes, à l'intérieur du corps. Pour être efficace, un médicament a besoin de se fixer sur un nombre suffisant de protéines cibles, quand il est pris à une dose raisonnable. Un facteur qui détermine l'efficacité d'un médicament est la force de l'interaction entre le médicament et sa cible. Une molécule qui se fixe sur une molécule cible est souvent définie comme un *ligand*. Une courbe de fixation d'un ligand est représentée Figure 36.2. Les molécules ligand occupent progressivement plus de sites de fixation cible quand la concentration de ligand augmente jusqu'à ce que presque tous les sites disponibles soient occupés. La tendance d'un ligand à se fixer à sa cible est mesurée par la *constante de dissociation* K_d , définie par l'expression

$$K_d = [R][L]/[RL]$$

dans laquelle $[R]$ est la concentration du récepteur libre, $[L]$ la concentration du ligand libre et $[RL]$ la concentration du complexe ligand-récepteur. La constante de dissociation est une mesure de la force de l'interaction entre le candidat médicament

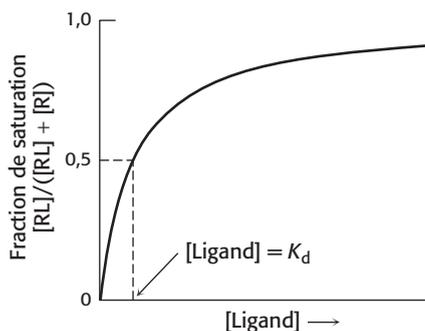


Figure 36.2 Fixation d'un ligand.

La titration d'un récepteur R par un ligand L aboutit à la formation d'un complexe RL . Dans les cas les plus simples la réaction de fixation suit une simple courbe de saturation. La moitié des récepteurs sont occupés par le ligand quand la concentration du ligand est égale à la constante de dissociation K_d pour le complexe RL .

et la cible ; plus basse est sa valeur, plus forte est l'interaction. La concentration de ligand libre à laquelle la moitié des sites sont occupés est égale à la constante de dissociation, pourvu que la concentration des sites de fixation soit substantiellement plus faible que la constante de dissociation.

Dans de nombreux cas, des dosages biologiques dans des cellules ou des tissus vivants (plutôt qu'une simple expérience de fixation ou de réaction enzymatique) doivent être utilisés pour déterminer la puissance des candidats médicaments. Par exemple, c'est la fraction de bactéries tuées par un médicament qui indiquera la puissance d'un antibiotique potentiel. Dans ces cas, des valeurs telles que les EC_{50} (concentration efficace 50 %) sont utilisées. L' EC_{50} est la concentration du candidat médicament requise pour produire 50 % de la réponse biologique maximale (Figure 36.3). De la même manière, l' EC_{90} est la concentration requise pour atteindre 90 % de la réponse maximale. Dans l'exemple d'un antibiotique, l' EC_{90} serait la concentration requise pour tuer 90 % des bactéries exposées au médicament. Pour les candidats médicaments qui sont des inhibiteurs, des définitions analogues, IC_{50} et IC_{90} , sont souvent utilisées pour décrire la concentration d'un inhibiteur requise pour réduire la réponse de 50 % ou 90 % de sa valeur en absence d'inhibiteur, respectivement.

Les valeurs d' IC_{50} et d' IC_{90} sont des mesures de la capacité d'un candidat médicament à moduler l'activité de la cible biologique choisie. Pour empêcher des effets non désirés, souvent appelés *effets secondaires*, des candidats médicaments idéaux ne devraient pas se fixer significativement sur des biomolécules différentes de la cible. Le développement de tels médicaments peut représenter un grand défi, particulièrement si la cible du médicament est un membre d'une grande famille de protéines ayant une origine évolutive commune. Le degré de spécificité peut être décrit comme le rapport des valeurs du K_d pour la fixation du candidat médicament sur d'autres molécules quelconques à la valeur du K_d pour la fixation du candidat médicament sur la cible désirée.

Beaucoup de facteurs compliquent la situation dans les conditions physiologiques. De nombreuses cibles de médicaments fixent aussi des ligands qui sont normalement présents dans les tissus ; ces ligands et les candidats médicaments entrent en compétition pour les sites de fixation présents sur la cible. Nous avons rencontré une telle situation quand nous avons étudié les inhibiteurs compétitifs dans le Chapitre 8. Supposons que la cible du médicament soit un enzyme et que le candidat médicament soit un inhibiteur compétitif. La concentration du candidat médicament nécessaire pour inhiber l'enzyme dépendra effectivement de la concentration physiologique du substrat normal de l'enzyme (Figure 36.4). Les biochimistes Yung-Chi Cheng et William Prusoff ont énoncé la relation entre l' IC_{50} d'un inhibiteur enzymatique et sa constante d'inhibition K_i (analogue à la constante de dissociation, K_d , d'un ligand) :

$$IC_{50} = K_i (1 + [S]/K_M)$$

Cette relation, appelée *équation de Cheng-Prusoff*, montre que l' IC_{50} d'un inhibiteur compétitif dépendra de sa concentration et de la constante de Michaelis (K_M) pour le substrat S. Plus haute sera la concentration du substrat endogène, plus haute sera la concentration du candidat médicament requise pour inhiber l'enzyme jusqu'à une valeur donnée.

Les médicaments doivent avoir des propriétés adéquates pour atteindre leurs cibles

Jusqu'à maintenant nous nous sommes concentrés sur la capacité des molécules à agir sur leur cible spécifique. Cependant, un médicament efficace doit aussi avoir d'autres caractéristiques. Il doit être facile à administrer et doit atteindre sa cible en concentration suffisante pour être efficace. Une molécule médicament une fois entrée dans l'organisme, rencontre une série d'obstacles divers sur sa route vers la cible, en rapport avec son absorption, sa distribution, son métabolisme, et son excrétion. Ces processus sont interconnectés ainsi que le résume la Figure 36.5. Dans l'ensemble, les propriétés d'un médicament concernant son absorption, sa distribution, son métabolisme, et son excrétion sont souvent désignés sous le terme de propriétés *ADME* (prononcer « admé »).

36.1 Les défis du développement des médicaments

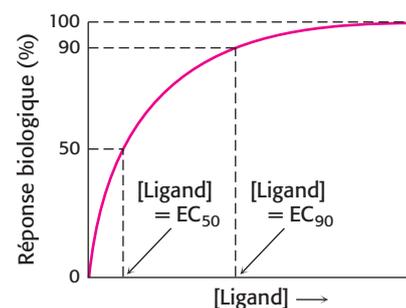


Figure 36.3 Les concentrations efficaces.

La concentration d'un ligand requise pour produire une réponse biologique peut être quantifiée par son EC_{50} , la concentration requise pour donner 50 % de la réponse maximale et son EC_{90} la concentration requise pour atteindre 90 % de la réponse maximale.

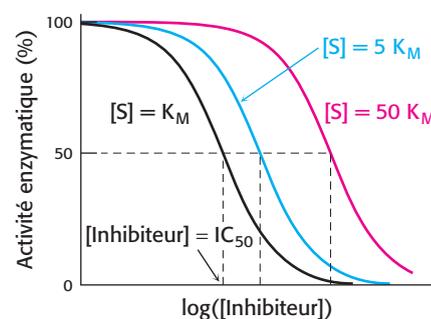
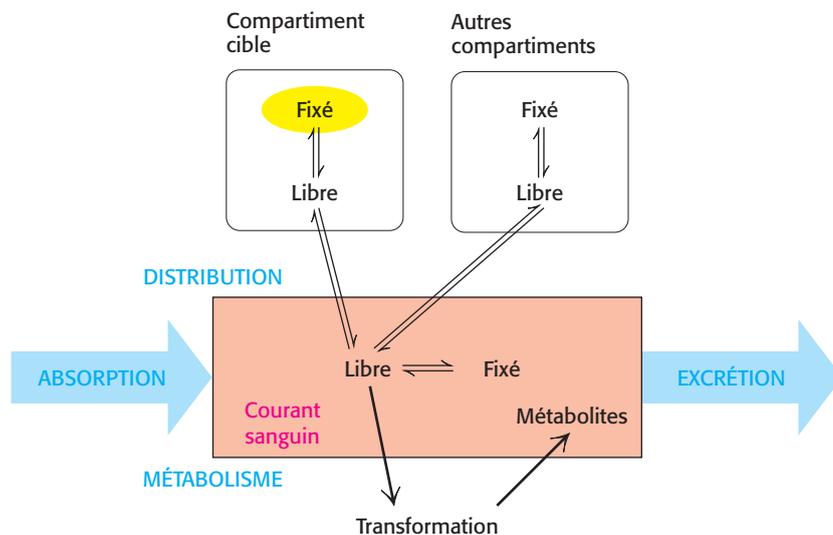


Figure 36.4 Les inhibiteurs rivalisent avec les substrats pour les sites actifs des enzymes. L' IC_{50} mesurée d'un inhibiteur compétitif pour son enzyme cible dépend de la concentration de substrat présente.

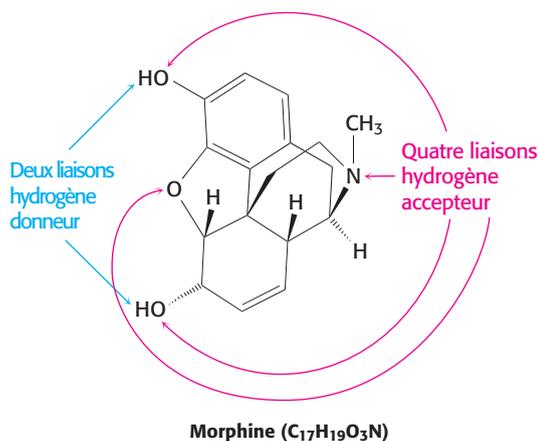
Figure 36.5 L'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (ADME). La concentration d'un composé au niveau de son site cible (en jaune) est influencée par l'amplitude et les vitesses d'absorption, distribution, métabolisme et excrétion.



Administration et absorption. Idéalement, un médicament doit pouvoir être pris oralement sous la forme de petits comprimés. Un composé actif administré oralement doit être capable de résister à l'environnement acide du tube digestif pour être absorbé par l'épithélium intestinal. Donc, ce composé doit être capable de traverser les membranes de la cellule à une vitesse significative. Les plus grosses molécules, comme les protéines ne peuvent pas être administrées oralement, parce que la plupart du temps elles ne résistent pas à l'acidité de l'estomac, et même si elles restent intactes, elles ne peuvent pas être absorbées efficacement. Même petites, beaucoup de molécules ne peuvent pas être bien absorbées : elles peuvent être trop polaires, par exemple, pour traverser facilement les membranes cellulaires. La capacité d'absorption est souvent quantifiée par la *biodisponibilité orale*. Cette grandeur est définie comme le rapport dans le sang, entre la concentration la plus élevée atteinte par un composé administré oralement, et la concentration atteinte par la même dose du composé injecté directement par voie intraveineuse. La biodisponibilité peut varier considérablement d'une espèce à l'autre si bien que les résultats obtenus chez l'animal sont difficiles à appliquer à l'homme. En dépit de cette variabilité, on a pu faire quelques généralisations utiles. Un ensemble efficace de règles est appelé *règles de Lipinski*.

Les règles de Lipinski prédisent que l'absorption sera probablement faible quand

1. Le poids moléculaire est plus grand que 500.
2. Le nombre de liaisons hydrogène donneur est plus grand que 5.
3. Le nombre de liaisons hydrogène accepteur est plus grand que 10.
4. Le coefficient de partage [évalué par $\log(P)$] est plus grand que 5.



Poids moléculaire = 285

$\log(P) = 1,27$

Figure 36.6 Les règles de Lipinski s'appliquent à la morphine. La morphine satisfait à toutes les règles de Lipinski et a une biodisponibilité de 33 % chez l'homme.

Le coefficient de partage, est une manière de mesurer la tendance d'une molécule à se dissoudre dans les membranes, qui est corrélée à sa tendance à se dissoudre dans un solvant organique. Il est déterminé en permettant à un composé de s'équilibrer entre l'eau et une phase organique le *n*-octanol. La valeur du $\log(P)$ est définie comme le \log_{10} du rapport de la concentration du composé dans le *n*-octanol à sa concentration dans l'eau. Par exemple si la concentration du composé dans la phase *n*-octanol est 100 fois celle de la phase eau, alors $\log(P)$ est 2. Bien que la capacité d'un médicament à effectuer une partition dans les solvants organiques soit idéale, car elle implique que le composé peut pénétrer les membranes, une valeur de $\log(P)$ trop élevée suggèrera que la molécule puisse être peu soluble dans un environnement aqueux.

La morphine, par exemple satisfait toutes les règles de Lipinski, mais a une biodisponibilité modérée (Figure 36.6). Un médicament qui



Figure 36.7 Structure du transporteur de médicament chez l'homme, la sérum albumine. Sept molécules hydrophobes (en rouge) sont fixées sur la molécule. [Dessiné d'après 1BKE.pdb]

enfreint une ou plusieurs règles peut quand même avoir une biodisponibilité satisfaisante. Malgré tout, ces règles servent de guide pour évaluer de nouveaux « candidats médicaments ».

Distribution. Les composés absorbés par les cellules épithéliales intestinales sont capables de passer dans le courant sanguin. Cependant, les composés hydrophobes et beaucoup d'autres ne se dissolvent pas librement dans le sang. Ces composés se fixent à des protéines, telles que l'albumine (Figure 36.7), qui sont abondantes dans le plasma, et sont ainsi transportés partout dans le territoire vasculaire.

Après être passé dans le sang, le composé est distribué dans différents secteurs liquidiens et différents tissus, souvent désignés : *compartiments*. Certains composés sont fortement concentrés dans leurs compartiments cible, ou par fixation sur les molécules cible elles-mêmes, ou encore par d'autres mécanismes. D'autres composés sont distribués plus largement (Figure 36.8). Un médicament efficace atteindra le compartiment cible en quantité suffisante ; la concentration du composé dans le compartiment cible sera réduite dans les cas où il est distribué dans d'autres compartiments.

Quelques compartiments cible sont particulièrement difficiles à atteindre. De nombreux composés sont exclus du système nerveux central par la barrière *hémato-encéphalique*, c'est-à-dire les jonctions serrées entre les cellules endothéliales qui bordent les vaisseaux sanguins dans le cerveau et la moelle épinière.

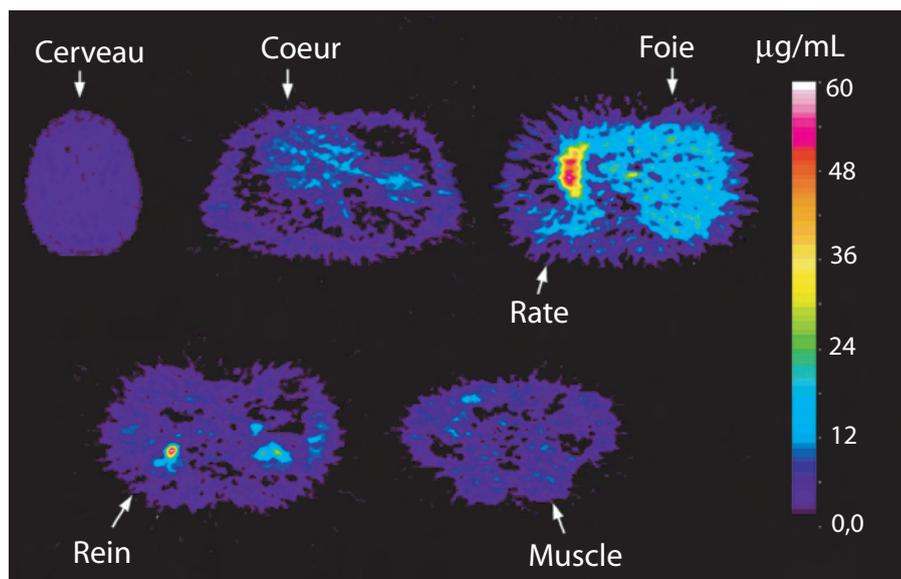
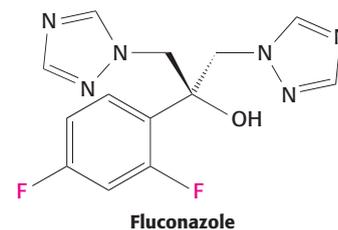
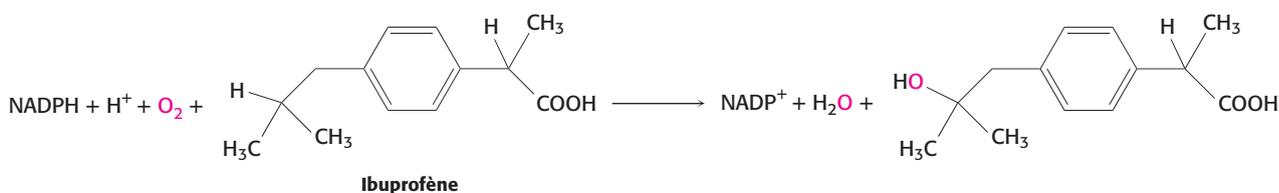
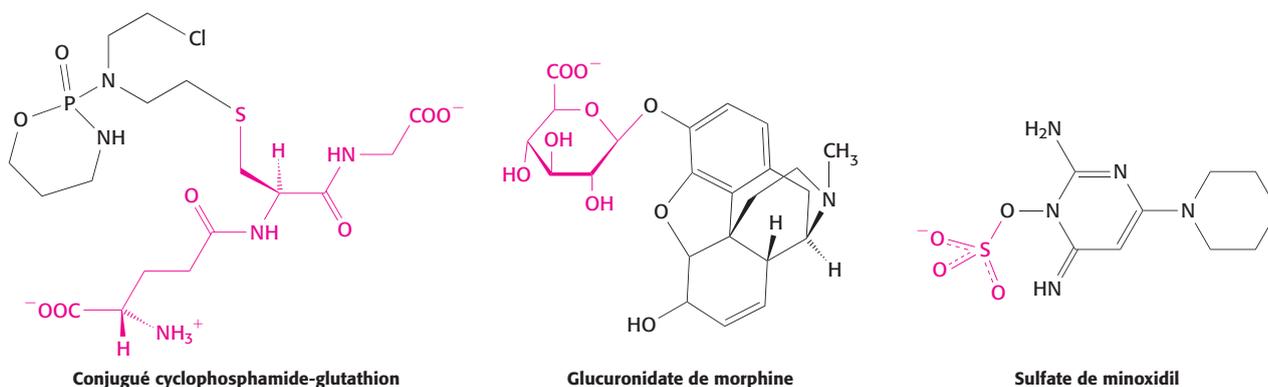


Figure 36.8 Distribution du médicament fluconazole. Une fois absorbés, les composés se distribuent dans divers organes du corps. La distribution de l'agent antifongique fluconazole a été suivie par tomographie à émission de positrons (PET). Ces images ont été prises sur un volontaire sain 90 minutes après injection d'une dose de 5 mg kg^{-1} de fluconazole contenant des traces de fluconazole marqué avec un isotope émetteur de positons ^{18}F . [D'après A. J. Fischman *et al.* *Antimicrob. Agents Chemother.* 37 : 1270-1277, 1993.]

Figure 36.9 Conversion de l'ibuprofène par un cytochrome P450. Les isoenzymes du cytochrome P450, catalysent principalement dans le foie, les réactions métaboliques des xénobiotiques, comme l'hydroxylation. La réaction introduit un atome d'oxygène provenant de l'oxygène moléculaire.



La conjugaison est l'addition de groupes particuliers au composé xénobiotique. Des groupes fréquemment ajoutés sont le glutathion (Section 20.5), l'acide glucuronique, et le sulfate (Figure 36.10). Ces additions augmentent fréquemment la solubilité dans l'eau. De plus elles fournissent des étiquettes reconnaissables pour le choix de la voie d'excrétion du composé. Des exemples de conjugaison comprennent l'addition de glutathion à un médicament anticancéreux, l'addition de glucuronidate à un analgésique comme la morphine, et l'addition d'un groupe sulfate à l'inducteur de croissance des cheveux minoxidil.

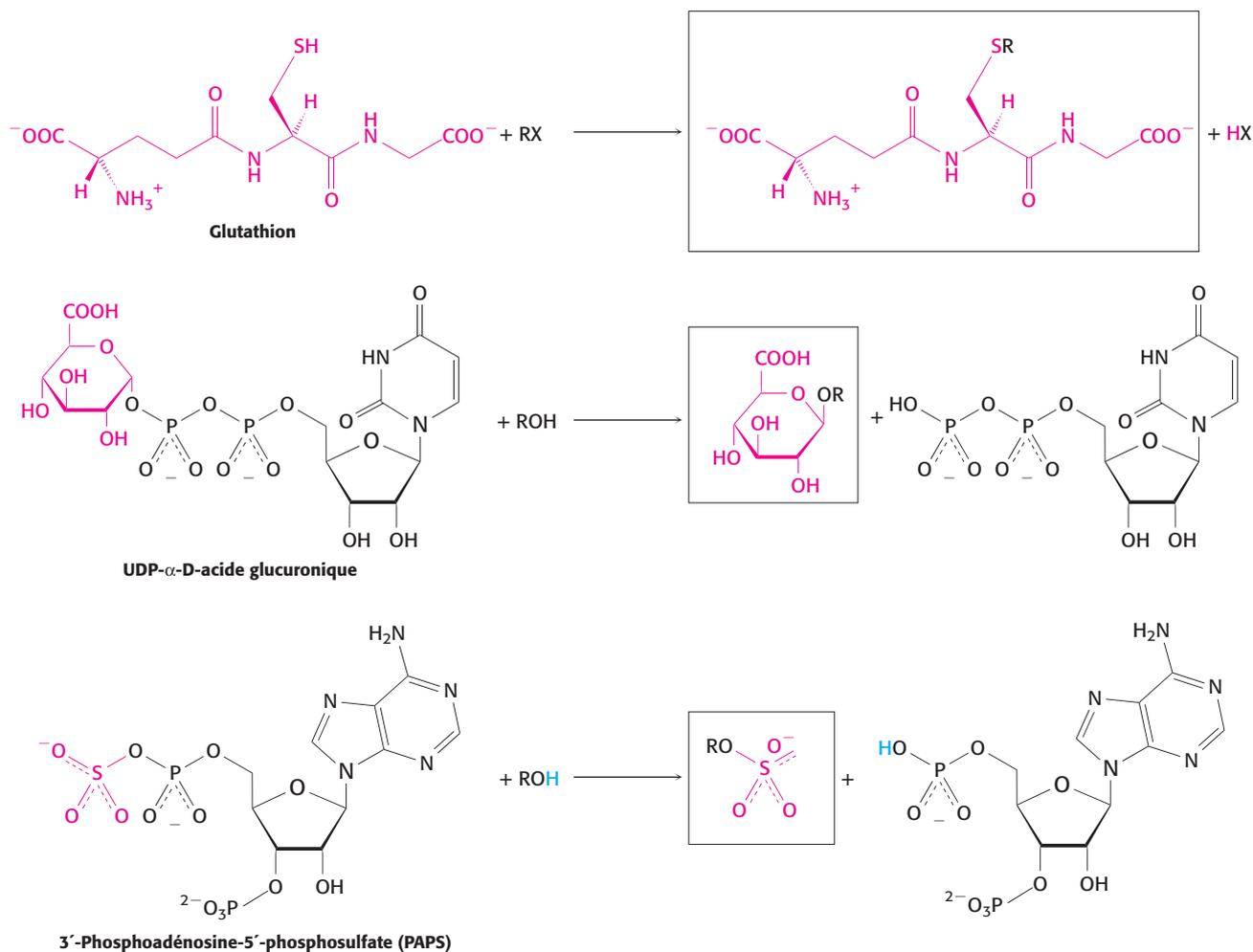


Il est intéressant de constater que la sulfatation du minoxidil produit un composé plus actif pour stimuler la croissance des cheveux que le composé non modifié. Donc, les produits du métabolisme d'un médicament, bien qu'habituellement moins actifs que le médicament, peuvent parfois être plus actifs.

Remarquez qu'une réaction d'oxydation précède souvent la conjugaison, car la réaction d'oxydation peut générer des groupes hydroxyle entre autres, auxquels

Métabolisme et excrétion. Un dernier obstacle pour une molécule avant de devenir un médicament potentiel est d'échapper aux défenses de l'organisme contre les composés étrangers. Beaucoup de composés de ce type (souvent appelés *composés xénobiotiques*) sont éliminés du corps par les urines ou les fèces, souvent après avoir été métabolisés d'une manière ou d'une autre (dégradés ou modifiés) pour faciliter leur excrétion. Ce *métabolisme des médicaments* représente une menace considérable contre l'efficacité d'un médicament, parce que la concentration du composé d'intérêt décroît en fonction de son métabolisme. Ainsi un composé rapidement métabolisé doit être administré plus fréquemment et à doses plus élevées.

Deux des voies les plus fréquentes du métabolisme des xénobiotiques sont l'oxydation et la conjugaison. Les réactions d'oxydation peuvent faciliter l'excrétion au moins de deux manières : en augmentant la solubilité dans l'eau, et ainsi faciliter le transport, et en introduisant des groupes fonctionnels qui peuvent participer à des étapes métaboliques ultérieures. Ces réactions sont souvent dépendantes des enzymes du type cytochrome P450 du foie (Section 26.4). Le génome humain code pour plus de 50 isoenzymes du cytochrome P450 différents, dont un grand nombre participent au métabolisme des xénobiotiques. Une réaction typique catalysée par un isoenzyme du cytochrome P450 est l'hydroxylation de l'ibuprofène. (Figure 36.9).



d'autres groupes, tels l'acide glucuronique peuvent se complexer. Les réactions d'oxydation d'un composé xénobiotiques sont souvent désignées comme *transformations de phase I*, et les réactions de conjugaison, *transformations de phase II*. Ces réactions se produisent principalement dans le foie. Comme le sang circule directement de l'intestin vers le foie par la veine porte, le métabolisme des xénobiotiques modifie souvent les composés médicaments avant même qu'ils atteignent la circulation générale. Ce *métabolisme de premier passage* peut limiter substantiellement la disponibilité d'un composé pris oralement.

Après que des composés sont entrés dans le sang, ils peuvent être épurés de la circulation et excrétés de l'organisme par deux voies principales. Premièrement, ils peuvent être absorbés par les reins et excrétés dans l'urine. Lors de ce processus, le sang passe à travers les *glomérules des reins* qui contiennent un réseau de fins capillaires qui agissent comme des filtres. Les composés de poids moléculaire inférieur à approximativement 60 000 passent au travers des glomérules. La plupart des molécules d'eau, de glucose, les nucléotides, et d'autres composés de petit poids moléculaire, qui passent à travers les glomérules sont réabsorbés vers le sang, soit par des transporteurs de spécificité large, soit par transfert passif des molécules hydrophobes à travers les membranes. Les médicaments et leurs métabolites, qui ont passé la première étape de filtration et qui ne sont pas réabsorbés, sont excrétés.

Deuxièmement, des composés peuvent être transportés activement dans la bile, un processus qui se déroule dans le foie. Après avoir été concentrée dans la vésicule biliaire, la bile se déverse dans l'intestin. Dans l'intestin, les médicaments et leurs métabolites peuvent être excrétés dans les fèces, réabsorbés par le courant sanguin, ou dégradés plus complètement par les enzymes digestifs. Parfois les composés sont

Figure 36.10 Réactions de conjugaison.

Les composés qui portent certains groupes sont souvent modifiés par des réactions de conjugaison. De telles réactions comprennent l'addition de glutathion (en haut), d'acide glucuronique (au milieu), ou de sulfate (en bas). Le produit conjugué est encadré.

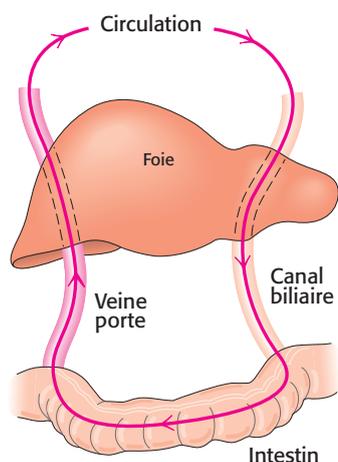


Figure 36.11 Le cycle entérohépatique. Certains médicaments peuvent quitter la circulation sanguine pour aller dans le foie et se déverser dans la bile, puis dans l'intestin, et en sens inverse, retourner vers le foie et la circulation sanguine. Ce recyclage réduit la vitesse d'excrétion du médicament.

recyclés du sang vers l'intestin puis recyclés en sens inverse vers le sang, un processus désigné *cycle entérohépatique* (Figure 36.11). Ce processus peut faire diminuer significativement la vitesse d'excrétion de certains composés qui échappent ainsi aux systèmes d'excrétion et regagnent la circulation.

La cinétique d'excrétion des composés est souvent complexe. Dans certains cas, un pourcentage fixe du composé restant est excrété en un certain laps de temps (Figure 36.12). Ce type d'excrétion est caractérisé par une décroissance exponentielle du composé présent dans le sang, qui peut être estimée par une demi-vie ($t_{1/2}$). La demi-vie correspond au temps requis pour que soit éliminé 50 % du composé restant. C'est une mesure de la durée pendant laquelle un composé reste au-dessus d'une concentration efficace dans l'organisme après administration. En tant que telle, la demi-vie est le principal facteur responsable de la fréquence à laquelle un médicament doit être absorbé. Un médicament dont la demi-vie est longue peut être pris une seule fois par jour, alors qu'un médicament dont la demi-vie est courte doit être pris trois ou quatre fois par jour.

La toxicité peut limiter l'efficacité d'un médicament

Un médicament efficace ne doit pas être toxique au point de mettre sérieusement en danger la personne qui le prend. Un médicament peut être toxique pour plusieurs raisons. Premièrement, il peut modifier la molécule cible elle-même *trop* efficacement. Par exemple la présence de trop de l'anticoagulant coumadine peut aboutir à un saignement incontrôlé et dangereux et à la mort. Deuxièmement, le composé peut modifier les propriétés de protéines distinctes de la molécule cible mais apparentées. Des composés qui sont dirigés contre un membre d'une famille d'enzymes ou de récepteurs se fixent souvent sur d'autres membres de ces familles. Par exemple les médicaments antiviraux dirigés contre les protéases virales peuvent être toxiques s'ils inhibent aussi des protéases présentes normalement dans l'organisme, telles celles qui régulent la pression sanguine.

Un composé peut être aussi toxique s'il module l'activité d'une protéine non apparentée avec la cible désirée. Par exemple, beaucoup de composés bloquent des canaux ioniques tels que le canal potassique hERG (p. 393), provoquant des troubles des battements cardiaques pouvant mettre la vie en danger. Pour éviter des effets secondaires cardiaques, les composés sont souvent passés au crible pour tester leur capacité à bloquer de tels canaux.

Finalement, même si un composé n'est pas toxique tel quel, ses sous-produits métaboliques peuvent l'être. Les processus métaboliques de phase I peuvent produire dans les dérivés des groupes réactifs dangereux. Un exemple important est celui de la toxicité hépatique de l'antalgique courant acétaminophène (Figure 36.13). Un isoenzyme du cytochrome P450 oxyde l'acétaminophène en *N*-acétyl-*p*-benzoquinone imine. Ce composé dérivé est conjugué par le glutathion. Mais, à doses élevées, la concentration hépatique de glutathion chute de façon considérable et le foie n'est plus capable de se protéger contre ce composé réactif, et d'autres composés. Les symptômes initiaux d'un excès d'acétaminophène comprennent des nausées et des vomissements. Dans les 24-48 heures, des symptômes d'insuffisance hépatique apparaissent. L'empoisonnement par l'acétaminophène représente 36 % des cas d'insuffisance hépatique sévère aux États-Unis. Une transplantation hépatique est souvent le seul traitement efficace.

La toxicité d'un candidat médicament peut être décrite en termes d'*index thérapeutique*. Cette mesure de la toxicité est déterminée par des tests chez l'animal, en général la souris ou le rat. L'index thérapeutique est défini comme le rapport de la dose du composé requise pour tuer la moitié des animaux (désignée DL_{50} , pour dose létale 50 %), à la mesure dans des conditions comparables de la dose efficace, en général l' EC_{50} . Ainsi, un index thérapeutique de 1000 indique que la létalité est significative seulement quand une dose égale à 1000 fois la dose efficace est administrée. Des index analogues sont utilisés pour des mesures de toxicité moins sévères que la létalité.

Beaucoup de composés ont des propriétés favorables *in vitro*, et cependant conduisent à un échec quand ils sont administrés à un organisme vivant, à cause de difficultés d'ADME ou de toxicité. Des études sur l'animal coûteuses et longues sont

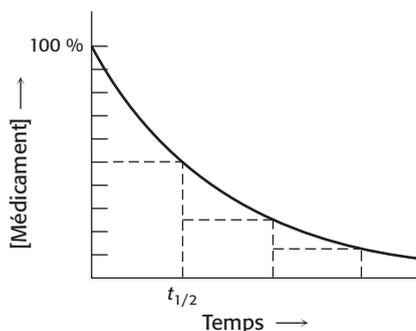


Figure 36.12 Demi-vie d'excrétion d'un médicament. Sur cette courbe, on voit que la concentration du médicament dans le sang décroît de la moitié de sa valeur en un temps $t_{1/2}$ désigné demi-vie.

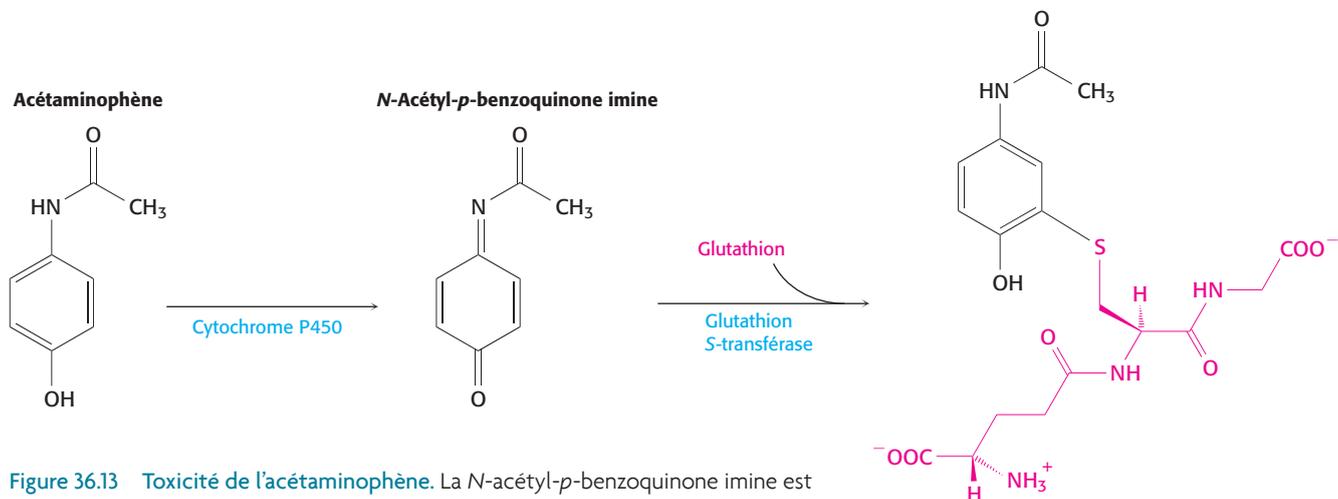


Figure 36.13 Toxicité de l'acétaminophène. La *N*-acétyl-*p*-benzoquinone imine est un métabolite mineur de l'acétaminophène. Ce métabolite est conjugué par le glutathion. Des doses excessives d'acétaminophène peuvent provoquer une déplétion des réserves de glutathion du foie.

nécessaires pour vérifier qu'un candidat médicament n'est pas toxique, et pourtant des différences entre les réponses des espèces animales peuvent rendre difficile la décision de faire progresser un composé vers des études chez l'homme. On peut espérer qu'une meilleure compréhension de la biochimie de ces processus permettra aux scientifiques de développer des programmes informatiques permettant de remplacer ou de compléter les tests chez l'animal. De tels modèles exigeront que la destinée d'un composé à l'intérieur d'un organisme vivant puisse être prédite avec précision à partir de sa structure moléculaire ou d'autres propriétés facilement mesurables au laboratoire sans l'utilisation d'animaux.

36.2 Les candidats médicaments peuvent être découverts par hasard, par criblage (screening), ou par conception rationnelle

Dans l'approche traditionnelle beaucoup de médicaments étaient découverts par chance, ou à la suite d'observations dues au hasard. Plus récemment des médicaments ont été découverts en passant au crible des collections de produits naturels ou autres pour identifier des composés ayant les propriétés médicinales désirées. Dans une approche différente, les scientifiques ont conçu des candidats médicaments spécifiques en utilisant leurs connaissances sur une cible moléculaire présélectionnée. Nous examinerons plusieurs exemples de ces approches pour en dégager des principes communs.

Des observations dues au hasard peuvent conduire au développement d'un médicament

L'exemple historique sans doute le plus connu de développement d'un médicament après un coup de chance est celui qui a suivi l'observation d'Alexandre Fleming faite en 1928 que les colonies de la bactérie *Staphylococcus aureus* mouraient quand elles étaient adjacentes à celles de la moisissure *Penicillium notatum*. Des spores de la moisissure avaient « atterri » accidentellement sur des boîtes de cultures de la bactérie. Fleming a immédiatement compris que la moisissure produisait une substance qui pouvait tuer cette bactérie pathogène. Cette découverte aboutit à une approche fondamentalement nouvelle du traitement des infections bactériennes. Howard Florey et Ernest Chain développèrent une forme en poudre de la substance active, appelée, pénicilline, qui devint un antibiotique largement utilisé à partir des années 1940.

La structure de cet antibiotique fut élucidée en 1945. La propriété la plus remarquable de cette structure est un cycle à quatre membres, le cycle β -lactame. Cette propriété inhabituelle est cruciale pour la fonction antibactérienne de la pénicilline, ainsi que nous l'avons remarqué plus haut (Section 8.5).

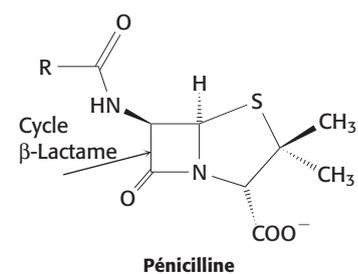
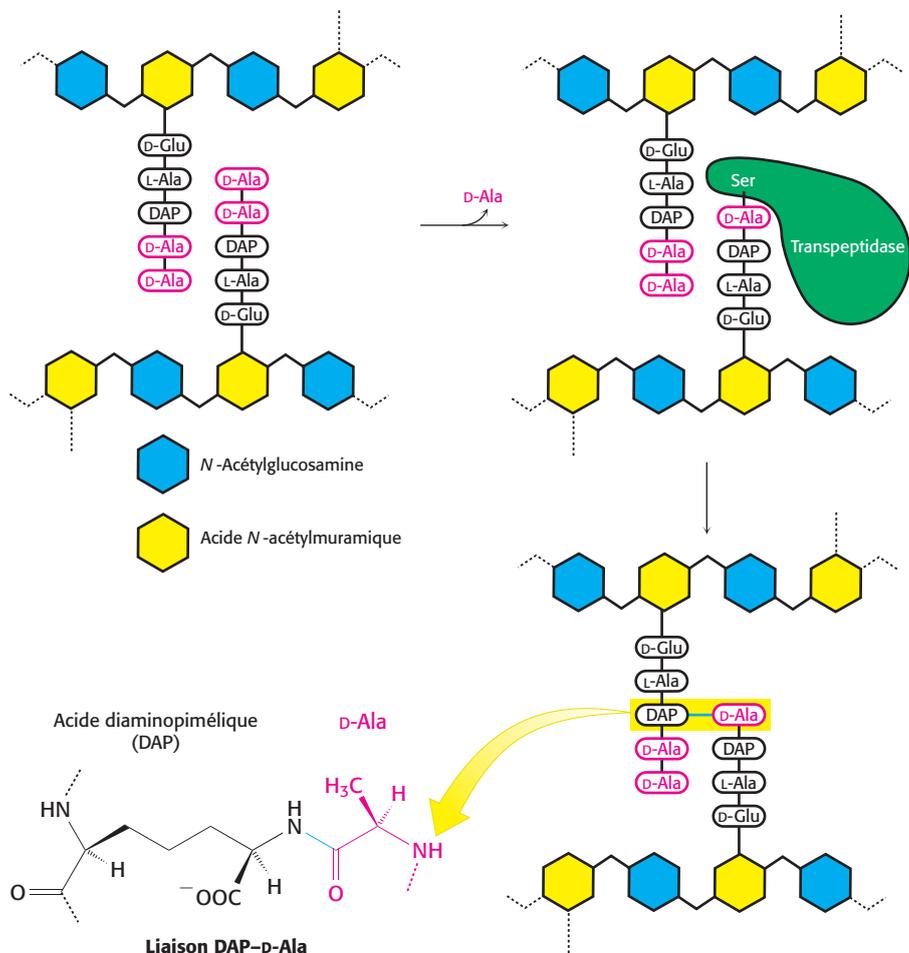


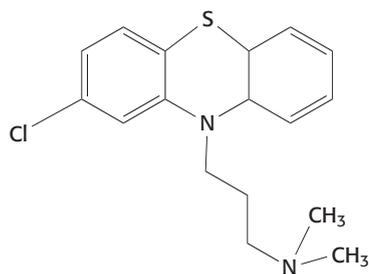
Figure 36.14 Mécanisme d'action de la pénicilline contre la biosynthèse de la paroi bactérienne. L'enzyme transpeptidase catalyse la formation de ponts entre les groupements de peptidoglycane. Dans l'exemple montré ici, la transpeptidase catalyse la liaison de la D-alanine de l'extrémité d'une chaîne peptidique sur l'acide diaminopimélique (DAP) de l'extrémité d'une autre chaîne peptidique. Cette liaison alanine-DAP (en bas à gauche) est trouvée chez les bactéries Gram négatif comme *E. coli*. Des ponts entre peptides riches en glycine sont présents chez les bactéries Gram positif. La pénicilline inhibe l'action de la transpeptidase, si bien que les bactéries ont des parois fragiles et se lysent.



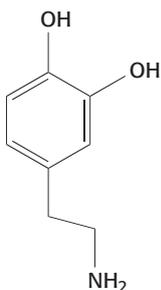
Trois étapes furent essentielles pour capitaliser entièrement la découverte de Fleming. Premièrement un procédé industriel fut mis au point pour produire la pénicilline à grande échelle à partir du champignon *Penicillium*. Deuxièmement, la pénicilline et des dérivés de la pénicilline ont pu être synthétisés chimiquement. L'accès aux dérivés synthétiques de la pénicilline ouvrit aux scientifiques une voie nouvelle permettant d'explorer les relations structure-fonction. Beaucoup de ces dérivés de la pénicilline ont trouvé un très large usage en médecine. Finalement en 1965, Jack Strominger et James Park ont indépendamment déterminé que la pénicilline exerce son activité antibiotique en bloquant une réaction critique de la transpeptidase lors de la biosynthèse de la paroi bactérienne (Figure 36.14), ainsi que nous l'avons abordé dans la Section 8.5.

Beaucoup d'autres médicaments ont été découverts à la suite d'observations dues au hasard. Le médicament neuroleptique chlorpromazine (Thorazine) a été découvert au cours de recherches sur le choc chez des patients subissant une chirurgie. En 1952, le chirurgien français, Henri Laborit remarqua que les patients chez qui on avait administré ce médicament étaient remarquablement calmes. Cette observation suggéra que la chlorpromazine pouvait être efficace chez des patients relevant de la psychiatrie, et, effectivement, ce médicament a été utilisé pendant de nombreuses années pour traiter des patients ayant une schizophrénie ou d'autres troubles de ce type. Ce médicament a des effets secondaires significatifs, et son utilisation a été largement remplacée par des médicaments développés plus récemment.

La chlorpromazine agit en se fixant sur des récepteurs du neurotransmetteur dopamine et en les bloquant (Figure 36.15). Les récepteurs de la dopamine D2 sont les cibles de beaucoup d'autres médicaments psychoactifs. En cherchant des médicaments ayant des effets secondaires moindres, des recherches ont été entreprises pour corréliser l'effet d'un médicament avec des paramètres biochimiques tels que les constantes de dissociation et les constantes de fixation et de libération.



Chlorpromazine



Dopamine

Un exemple plus récent de médicament découvert par une observation fortuite est celle du sildénafil (Viagra). Ce composé a été développé comme inhibiteur de la phosphodiésterase 5, une enzyme qui catalyse l'hydrolyse du cGMP en GMP (Figure 36.16). Ce composé était destiné au traitement de l'hypertension et de l'angine de poitrine parce que le cGMP joue un rôle central dans la relaxation des cellules des muscles lisses des vaisseaux sanguins (Figure 36.17). On s'attendait à ce que l'inhibition de la phosphodiésterase 5 provoque une augmentation de la concentration de cGMP due au blocage de sa dégradation. Au cours des essais cliniques précoces, au pays de Galles, certains hommes rapportèrent des érections pénienues inhabituelles. Il n'était pas clair si cette observation fortuite faite par quelques hommes était due au composé ou à d'autres effets. Cependant cette observation avait un certain sens en termes de biochimie parce que la relaxation du muscle lisse sous l'effet du cGMP était connue pour jouer un rôle dans l'érection pénienne. Des essais cliniques ultérieurs centrés sur l'évaluation du sildénafil dans la dysfonction érectile furent couronnés de succès. Cet exemple témoigne de l'importance du recueil d'informations complètes auprès des participants aux essais cliniques. Dans ce cas des observations accessoires conduisirent à un nouveau traitement de la dysfonction érectile et à un marché de médicament de plusieurs milliards de dollars par an.

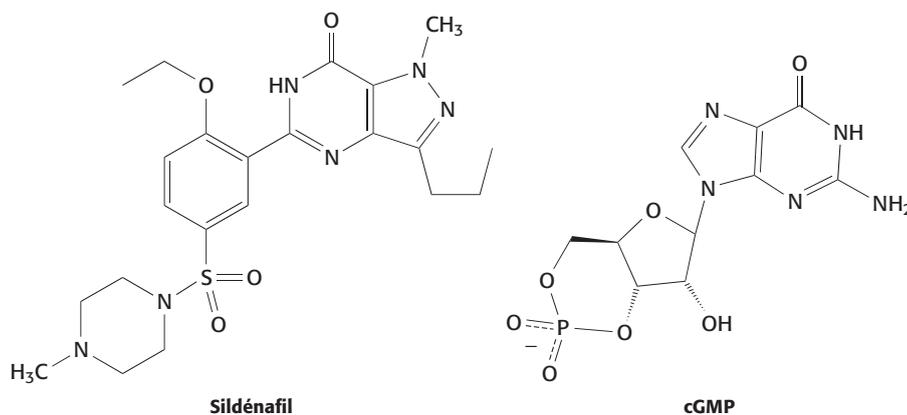


Figure 36.16 Le sildénafil mime le cGMP. Le sildénafil a été conçu pour ressembler au cGMP, le substrat de la phosphodiésterase 5.

Le crible de bibliothèques de composés peut fournir des médicaments ou des points de départ pour des médicaments

Il n'y a pas de médicament aussi largement utilisé que l'aspirine. Des observateurs vivant à l'époque d'Hippocrate (~ 400 avant J.-C.) ou même avant avaient rapporté l'utilisation d'extraits d'écorce et de feuilles de saule pour soulager la douleur. En 1829, un mélange appelé *salicine* fut isolé de l'écorce de saule. Une analyse faite ultérieurement permit d'identifier l'acide salicylique comme étant le composé actif de ce mélange. L'acide salicylique fut autrefois utilisé comme anti-douleur, mais ce composé irritait souvent l'estomac. Plusieurs chercheurs tentèrent de trouver un moyen de neutraliser l'acide salicylique. Felix Hoffmann, un chimiste travaillant dans la

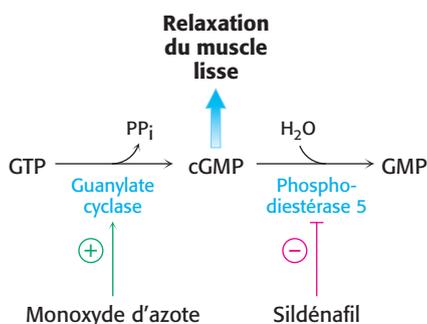


Figure 36.17 La voie de la relaxation du muscle lisse. Les augmentations des niveaux d'oxyde d'azote (NO) stimulent la guanylate cyclase qui produit du cGMP. L'augmentation de la concentration de la cGMP induit la relaxation du muscle lisse. La phosphodiésterase 5 hydrolyse le cGMP, ce qui abaisse la concentration de cGMP. L'inhibition de la phosphodiésterase 5 par le sildénafil maintient des niveaux élevés de cGMP.

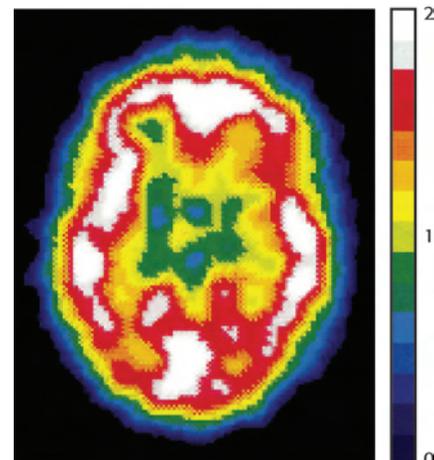
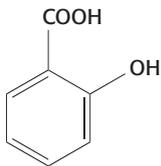
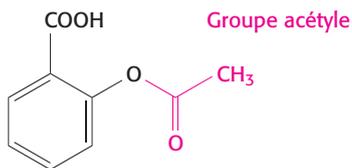


Figure 36.15 Cibles de la chlorpromazine. Cette image de tomographie à émission de positons montre la distribution du récepteur de la dopamine D2 dans le cerveau. Les couleurs représentées sur la barre de droite représentent la distribution relative du récepteur. Les régions blanches ont la concentration la plus haute, les régions bleu foncé n'ont pas de récepteur. Les sites du récepteur D2 sont bloqués par la chlorpromazine. [D'après C. Trichard et al. *Am. J. Psychiatry* 155 : 505-508, 1998 ; reproduit avec autorisation accordée par le Copyright Clearance Center, Inc.]



Acide salicylique



Aspirine (acide acétyl salicylique)

compagnie allemande Bayer, développa un dérivé moins irritant en traitant l'acide salicylique avec une base et du chlorure d'acétyle. Ce dérivé, l'acide acétylsalicylique, fut nommé *aspirine*, d'après « a » pour chlorure d'acétyle, « spir » pour *Spiraea ulmaria* (l'ulmaire, une plante à fleurs qui contient aussi de l'acide salicylique) et « ine » (une terminaison courante pour les médicaments). Chaque année approximativement 36 000 tonnes d'aspirine sont utilisées dans le monde, c'est-à-dire à peu près le poids du Titanic.

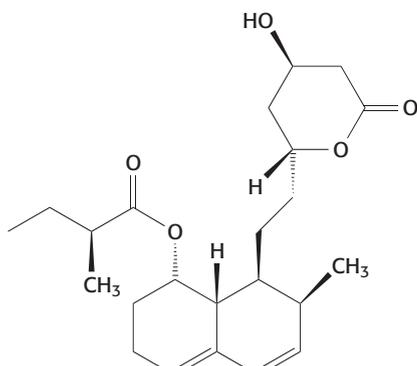
Comme discuté dans le Chapitre 12, le groupe acétyle de l'aspirine est transféré à la chaîne latérale d'un résidu sérine qui est situé sur le canal menant au site actif du composant cyclo-oxygénase de la prostaglandine H2 synthase (voir Figure 12.25). Dans cette position le groupe acétyle bloque l'accès au site actif. Ainsi, bien que l'aspirine se fixe sur la même poche de l'enzyme que l'acide salicylique, le groupe acétyle de l'aspirine augmente considérablement son efficacité comme médicament. Ce compte rendu illustre l'intérêt de passer au crible des extraits de plantes ou d'autres matériels qui sont suspectés d'avoir des propriétés médicinales afin d'en isoler des composés actifs. Le grand nombre de remèdes à base de plantes, ou de médications populaires représentent un trésor sur le chemin de la découverte de nouveaux médicaments.

Il y a plus de 100 ans, un composé gras, jaunâtre fut découvert sur la paroi des vaisseaux de patients décédés d'une maladie vasculaire. La présence de ce matériau fut nommée athérome, du mot grec *atheroma*, signifiant porridge. Ce matériau se révéla être le cholestérol. L'étude de Framingham sur les maladies vasculaires, initiée en 1948, documenta l'existence d'une corrélation entre les concentrations sanguines élevées de cholestérol et les taux de mortalité par maladie cardiaque. Cette observation suggéra qu'en bloquant la synthèse du cholestérol on pourrait diminuer les niveaux sanguins de cholestérol et donc diminuer le risque de maladie cardiaque. Les développeurs de médicaments durent abandonner une tentative de bloquer la voie de synthèse du cholestérol à une étape tardive, parce que une cataracte et d'autres effets secondaires apparaissaient, causés par l'accumulation d'un composé insoluble substrat de l'enzyme inhibée. Les chercheurs identifièrent finalement une cible plus favorable - l'enzyme HMG-CoA réductase (Section 26.2). Cette enzyme agit sur un substrat (le 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A), qui peut être utilisé dans d'autres voies et qui est soluble dans l'eau.

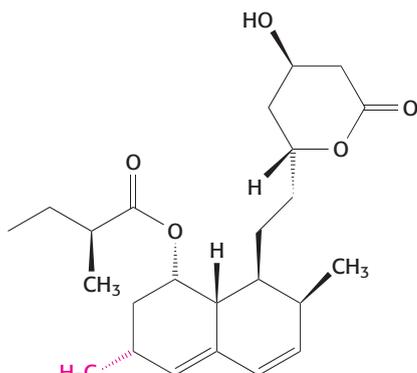
Un produit naturel prometteur, la compactine, fut découvert dans un crible de composés formés dans un bouillon de fermentation de *Penicillium citrinum* destiné à la recherche d'agents antibactériens. Dans certaines études chez l'animal, mais pas toutes, la compactine inhibait HMG-CoA réductase et abaissait les taux de cholestérol. En 1982, un nouvel inhibiteur de l'HMG-CoA réductase fut découvert dans un bouillon de fermentation d'*Aspergillus cereus*. Ce composé, appelé maintenant lovastatine, se révéla être structuralement très similaire à la compactine, et différant par un seul groupe méthyle supplémentaire.

Dans les essais cliniques, la lovastatine était capable de réduire les taux de cholestérol avec peu d'effets secondaires. La plupart des effets secondaires pouvaient être empêchés par un traitement par le mévalonate (le produit de l'HMG-CoA réductase), indiquant que les effets secondaires étaient vraisemblablement dus au blocage hautement efficace de l'HMG-CoA réductase. Un effet secondaire important consiste en douleurs ou faiblesses musculaires (appelée *myopathie*), dont la cause est encore incomplètement élucidée. Après de nombreuses études la Food and Drug Administration (FDA) approuva l'utilisation de la lovastatine pour le traitement de l'hypercholestérolémie.

On a montré ultérieurement qu'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase apparenté structuralement à la lovastatine était capable de réduire significativement la mortalité due aux maladies des coronaires. Ce résultat permit de valider les bénéfices obtenus grâce à la diminution de la cholestérolémie. Une analyse ultérieure du mécanisme d'action révéla que cet inhibiteur de l'HMG-CoA réductase n'agissait pas seulement en abaissant le taux de biosynthèse du cholestérol, mais aussi en induisant l'expression du récepteur des LDL (lipoprotéines de basse densité) (Section 26.3). Les cellules possédant ces récepteurs captent les particules LDL et abaissent leur concentration dans le sang, ce qui réduit leur effet athérogène.



Compactine



Lovastatine

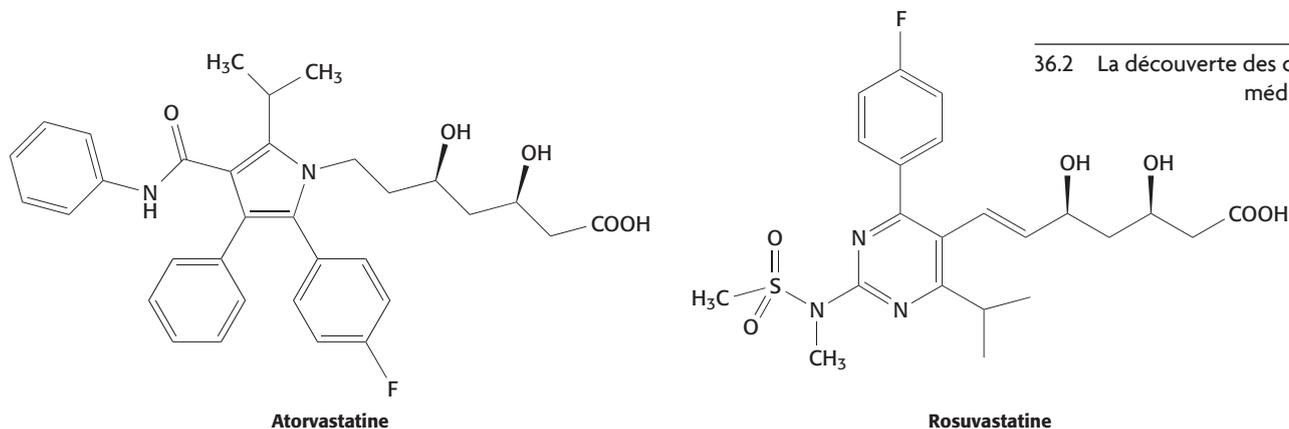


Figure 36.18 Statines synthétiques.

L'atorvastatine (Lipitor ; Tahor en France) et la rosuvastatine (Crestor) sont des médicaments complètement synthétiques qui inhibent l'HMG-CoA réductase.

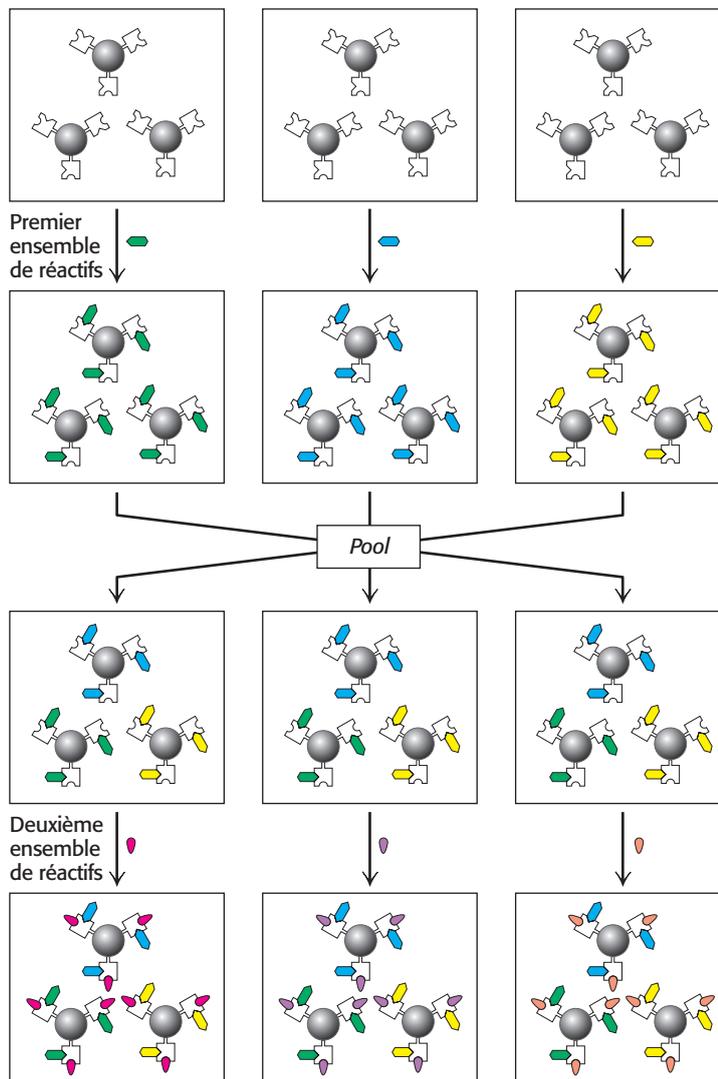
La lovastatine et les produits apparentés sont des produits naturels ou des composés préparés facilement à partir de produits naturels. L'étape suivante consistait à développer des produits complètement synthétiques qui soient des inhibiteurs plus puissants de l'HMG-CoA réductase (Figure 36.18). Ces composés sont efficaces à doses plus basses, ce qui réduit les effets secondaires.

Les inhibiteurs originaux de l'HMG-CoA réductase ou leurs précurseurs ont été trouvés par criblage de bibliothèques de produits naturels. Plus récemment, les développeurs de médicaments ont essayé de cribler des bibliothèques plus étendues contenant aussi bien des produits naturels que des composés strictement synthétiques préparés au cours de nombreux programmes de développement de médicaments. Dans des conditions favorables, des centaines de milliers, voire millions de composés peuvent être testés dans ce processus, appelé *screening* ou *criblage à haut débit*. Les composés contenus dans ces bibliothèques peuvent être synthétisés un à un pour les tests. Une autre approche consiste à synthétiser un grand nombre de composés de structures apparentées qui diffèrent l'un de l'autre par une ou peu de positions à la fois. Cette approche est souvent appelée *chimie combinatoire*. Dans ce cas les composés sont synthétisés au cours des mêmes réactions chimiques, mais avec des ensembles variables de réactifs. Supposons qu'un édifice moléculaire soit construit avec deux sites modifiables et que 20 réactifs puissent être utilisés pour le premier site, et 40 pour le second. Un total de $20 \times 40 = 800$ composés possibles pourra être produit.

Une méthode majeure de chimie combinatoire est celle de *la synthèse en pools partagés* (Figure 36.19). La méthode dépend de techniques de synthèse en phase solide, développées initialement pour la synthèse des peptides (Section 3.5). Les composés sont synthétisés sur de petites billes. Les billes, contenant un *édifice moléculaire* de départ approprié sont synthétisées puis divisées (partagées) en n échantillons, le nombre n étant égal au nombre d'éléments (et de réactifs) pouvant être ajoutés sur un site. Les réactions au cours desquelles sont ajoutés les réactifs pour le premier site sont réalisées et les billes sont isolées par filtration. Les n échantillons de billes sont alors mélangés (« poolés ») et le pool est partagé en m échantillons, m étant égal au nombre d'éléments (et de réactifs) pouvant être ajoutés sur le second site. Les réactions pendant lesquelles sont ajoutés les m réactifs sont réalisées, et les billes sont de nouveau isolées. Le résultat important de cette méthode est que chaque bille ne peut contenir qu'un seul composé, alors que la bibliothèque complète en contient beaucoup. De plus, bien que seulement $n + m$ réactions aient été réalisées, $n \times m$ composés ont été produits. En reprenant les valeurs précédentes pour n et m , $20 + 40 = 60$ réactions produisent $20 \times 40 = 800$ composés. Dans certains cas, les tests permettant d'identifier les composés ayant les propriétés désirées peuvent être réalisés directement sur les composés encore attachés sur les billes (Figure 36.20). Dans une autre approche, chaque bille peut être isolée et le composé clivé de la bille pour qu'il puisse être analysé sous forme libre. Après qu'un composé intéressant a été identifié, des méthodes analytiques variées peuvent être utilisées pour identifier lequel des $n \times m$ composés est présent.

Figure 36.19 Synthèse en pools partagés.

Les réactions sont réalisées sur des billes. Chacune des réactions utilisant le premier ensemble de réactifs est réalisée sur des échantillons distincts de billes. Les billes sont ensuite « poolées », mélangées et partagées de nouveau en échantillons distincts. Le deuxième ensemble de réactifs est alors ajouté. Beaucoup de composés différents seront produits, mais tous les composés présents sur une seule bille seront identiques.



Remarquez que « l'univers » des composés de type médicament est vaste. On estime que plus de 10^{40} composés ayant des poids moléculaires inférieurs à 750 sont possibles. Ainsi, même quand des « grandes » bibliothèques de millions de composés sont utilisées, seulement une minuscule fraction des possibilités chimiques est présente dans l'étude.

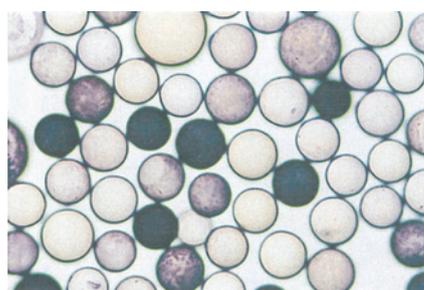


Figure 36.20 Criblage d'une bibliothèque d'hydrates de carbone synthétiques.

Une petite bibliothèque combinatoire d'hydrates de carbone synthétisés à la surface de billes de $130\ \mu\text{m}$ est criblée à la recherche d'hydrates de carbone capables de se fixer fortement à la lectine d'arachide. Les billes portant ces hydrates de carbone sont reconnaissables, car elles sont colorées en sombre grâce à l'action d'un enzyme qui a été lié à la lectine. [D'après R. Liang *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94 : 10554-10559, 1997 ; © 2004 National Academy of Sciences, USA].

Des médicaments peuvent être conçus rationnellement à partir d'informations sur la structure tridimensionnelle de leurs cibles

Beaucoup de médicaments se fixent sur leurs cibles d'une manière analogue au modèle de la clé et de la serrure d'Emile Fischer (voir Figure 8.8). Par conséquent, on devrait être capable de concevoir une clé, si on possède suffisamment de connaissances sur la forme et la composition chimique de la serrure. Dans le cas idéal, on aimerait pouvoir concevoir une petite molécule qui soit dans sa forme et sa structure électronique complémentaire d'une protéine cible, de telle sorte qu'elle se fixe efficacement au site cible. Malgré notre capacité à déterminer des structures tridimensionnelles rapidement, la réalisation de cet objectif doit être repoussée vers le futur. En effet, il est difficile de concevoir, sans aucune donnée initiale, des composés stables qui aient une forme correcte et d'autres propriétés leur permettant d'occuper un site de fixation de manière précise parce qu'il est difficile de prédire quelle structure coïncidera le mieux avec un site de fixation. La prédiction de l'affinité de la fixation exigerait une compréhension détaillée des interactions entre un composé et le partenaire auquel il se fixe et des interactions entre le composé et le solvant quand le composé est libre en solution.

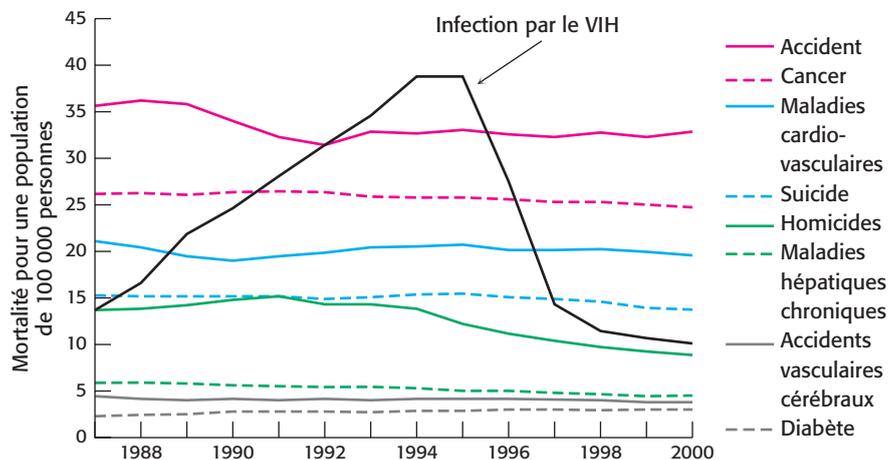


Figure 36.23 Effets du développement des médicaments anti-VIH. Les taux de mortalité de l'infection par le VIH (SIDA) révèlent l'effet spectaculaire des inhibiteurs de protéases du VIH et leur utilisation en combinaison avec des inhibiteurs de la transcriptase inverse. On a représenté sur cette figure les taux de mortalité des causes majeures de mortalité chez les sujets de 24 à 44 ans aux USA. [D'après les Centers for Disease Control].

deux étant la cible de l'aspirine. L'enzyme découvert le plus récemment, la cyclo-oxygénase 2 (COX2) est exprimé dans la phase primaire de la réponse inflammatoire, alors que la cyclo-oxygénase 1 (COX1) est exprimée plus largement. Ces observations suggèrent qu'un inhibiteur de cyclo-oxygénase spécifique de la COX2 pourrait être capable de réduire l'inflammation dans des affections comme l'arthrite, sans provoquer les effets secondaires associés à l'aspirine.

Les séquences d'acides aminés de COX1 et COX2 furent déduites d'études de clonage d'ADNc. Ces séquences sont identiques à plus de 60 %, indiquant clairement que ces deux enzymes ont la même structure générale. Cependant, il y a quelques différences au niveau des résidus du site de fixation de l'aspirine. Des études de cristallographie aux rayons X révélèrent une extension de la poche de fixation dans COX2 absente dans COX1. Cette différence de structure suggéra une stratégie pour construire des inhibiteurs spécifiques de COX2 ; c'est-à-dire synthétiser des composés ayant une protubérance qui s'adapterait à la poche de l'enzyme COX2. De tels composés ont été conçus et synthétisés, puis améliorés pour produire des médicaments efficaces aussi courants que Célebrex et Vioxx (Figure 36.24). Par la suite Vioxx a été retiré du marché parce que certaines personnes avaient subi des effets secondaires néfastes. Ces effets semblent être dus à l'inhibition de COX2, la cible désirée. Ainsi, bien que le développement de ces médicaments ait été un triomphe pour la conception de médicaments basée sur la structure, ce dénouement met en

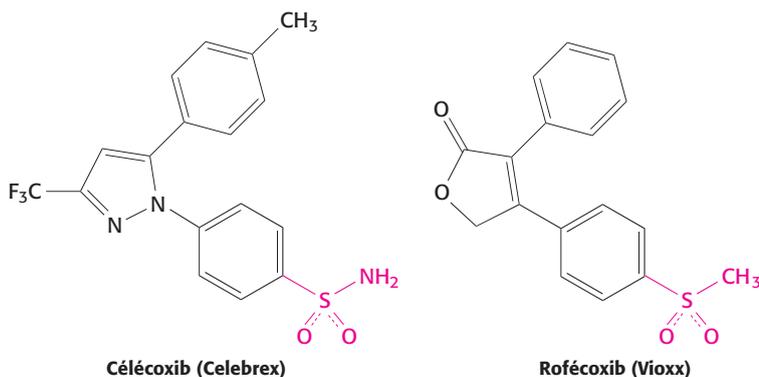


Figure 36.24 Les inhibiteurs spécifiques de COX2. Ces composés ont des protubérances (en rouge) qui s'adaptent à la poche de COX2, mais qui sont stériquement incompatibles avec l'isoenzyme COX1.

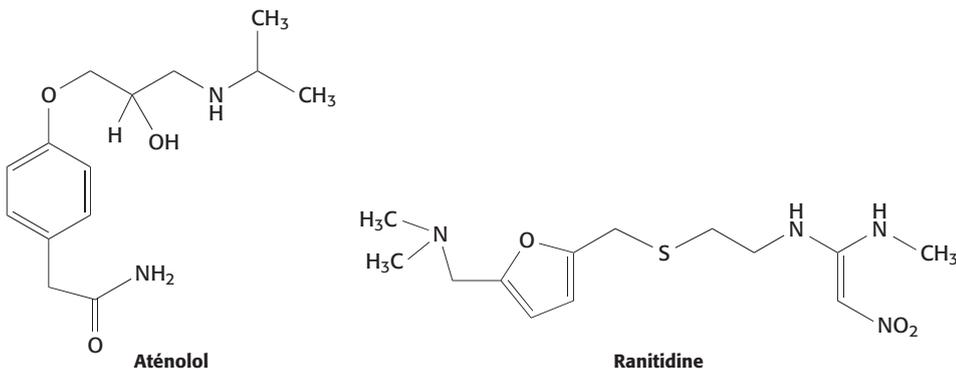
pleine lumière le fait que l'inhibition d'enzymes importants peut aboutir à des réponses physiologique complexes.

36.3 L'analyse des génomes est très prometteuse pour la découverte de médicaments

Le séquençage complet des génomes de l'homme et d'autres espèces représente une puissante incitation à développer de nouveaux médicaments. Les projets de séquençage et d'analyse des génomes ont considérablement accru nos connaissances sur les protéines codées par le génome humain. Cette nouvelle source de connaissances pourrait formidablement accélérer les stades précoces du processus de développement de médicaments ou même permettre de développer des médicaments personnalisés pour les différents patients.

Des cibles potentielles peuvent être identifiées dans le protéome humain

Le génome humain code pour approximativement 25 000 protéines, sans compter les variations dues à l'épissage alternatif et aux modifications post-traductionnelles. Beaucoup de ces protéines sont des cibles potentielles de médicaments, en particulier les enzymes et les récepteurs, deux classes de cibles dont l'inhibition ou l'activation ont des effets biologiques significatifs. Plusieurs grandes familles de protéines sont des sources particulièrement riches en cibles. Par exemple, le génome humain comprend plus de 500 protéine kinases, qui peuvent être identifiées par comparaison des séquences d'acides aminés déduites des gènes. Beaucoup de ces kinases sont connues pour jouer un rôle dans la progression d'une variété de maladies. Par exemple, la kinase Bcr-Abl, une kinase dérégulée formée en raison d'un défaut chromosomique spécifique, connue pour son implication dans certaines leucémies est la cible du médicament imatinib mésylate (Gleevec ; Section 14.5). Quelques autres protéine kinases jouent sans aucun doute un rôle central dans certaines formes de cancers. Dans le même ordre d'idées, le génome humain code pour environ 800 récepteurs 7TM (récepteur à 7 domaines transmembranaires, Section 14.1) dont à peu près 350 sont des récepteurs de substances odorantes. À part ceux-ci, les autres récepteurs 7TM sont des cibles potentielles de médicaments. Et quelques uns sont déjà la cible de médicaments connus, comme le bêtabloquant aténolol qui cible un récepteur β -adrénergique, et l'antiulcéreux ranitidine (Zantac). Ce dernier composé est un antagoniste du récepteur H_2 de l'histamine, un récepteur 7TM qui participe au contrôle de la sécrétion gastrique.

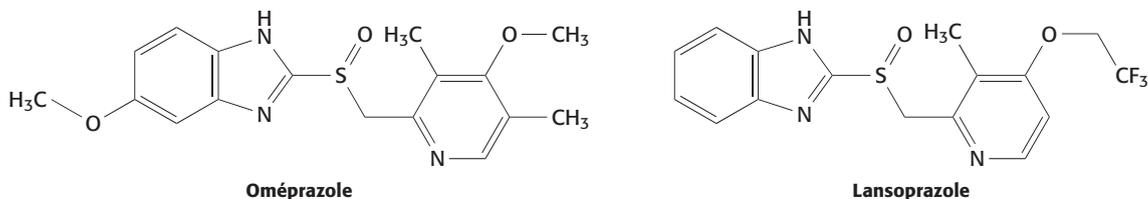


Des protéines nouvellement connues qui ne font pas partie d'une des grandes familles déjà pourvoyeuses de cibles peuvent être plus facilement identifiées grâce aux informations génomiques. Il y a plusieurs manières d'identifier des protéines qui puissent servir de cibles dans des programmes de développement de médicaments. Une manière consiste à chercher des changements dans le spectre d'expression des protéines, leur localisation, ou leurs modifications post-traductionnelles dans les organismes atteints par des maladies. Une autre manière de procéder consiste à conduire des recherches sur les tissus ou les types cellulaires dans lesquels des gènes particuliers

sont exprimés. L'analyse du génome humain devrait augmenter le nombre de cibles de médicaments activement explorées par un facteur estimé à deux ou plus.

Des modèles animaux peuvent être développés pour tester la validité de cibles potentielles de médicaments

À présent, les génomes de plusieurs organismes modèles ont été séquencés. Le plus important de ces génomes pour le développement des médicaments est celui de la souris. Il faut remarquer que les génomes de la souris et de l'homme ont des séquences identiques à 85 %, et plus de 98 % des gènes humains ont des équivalents reconnaissables chez la souris. Les études sur la souris permettent aux développeurs de médicaments d'utiliser un outil puissant, la possibilité d'invalider (« *knock-out* ») des gènes spécifiques (p. 164). Si l'invalidation d'un gène a l'effet désiré, le produit de ce gène sera alors une cible prometteuse de médicament. L'utilité de cette approche a pu être démontrée rétrospectivement. Par exemple, l'invalidation du gène de la sous-unité α de l'ATPase H^+-K^+ , la protéine clé de la sécrétion acide de l'estomac, produit des souris dont le contenu de l'estomac est moins acide. Le pH de l'estomac de ces souris mutantes est 6,9 dans des conditions où le pH des contrôles sauvages est de 3,2. La protéine en question est la cible du médicament oméprazole (Prilosec ; Mopral en France) et le lansoprazole (Prevacid, Takeapron ; Ogast en France), utilisés pour traiter le reflux gastro-œsophagien.



Plusieurs projets à grande échelle sont en cours pour générer des centaines ou des milliers de lignées de souris, ayant chacune un gène différent invalidé. Le phénotype de ces souris est une bonne indication de la valeur de la protéine codée par le gène invalidé comme cible de médicament prometteuse. Cette approche permet aux développeurs de médicaments d'évaluer des cibles potentielles sans aucune idée préconçue sur leur fonction physiologique.

Des cibles potentielles peuvent être identifiées dans le génome des organismes pathogènes

Les protéines humaines ne sont pas les seules cibles de médicaments importantes. Des médicaments comme la pénicilline et les inhibiteurs de protéases du VIH agissent sur des cibles protéiques d'un agent pathogène. Les génomes de centaines de pathogènes ont été séquencés, et les séquences de ces génomes peuvent maintenant être explorées pour identifier des cibles potentielles.

De nouveaux antibiotiques seraient nécessaires pour combattre les bactéries résistantes à de nombreux antibiotiques existants. Une approche consiste à rechercher des protéines essentielles à la survie des bactéries et qui sont conservées dans un grand éventail de bactéries différentes. On peut s'attendre à ce que des médicaments qui inactivent de telles protéines soient des antibiotiques à large spectre, utiles pour traiter des infections dues à n'importe quelle bactérie d'un ensemble de bactéries différentes. Une de ces protéines est la peptide déformylase, l'enzyme qui retire les groupes formyle présents à l'extrémité amino-terminale des protéines bactériennes immédiatement après la traduction (voir Figure 30.19).

Dans un autre contexte, on peut avoir besoin d'un médicament dirigé contre un agent pathogène spécifique. Un exemple récent d'un tel pathogène est l'organisme responsable du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS). Dans le mois qui a suivi la reconnaissance de cette maladie émergente, les chercheurs ont isolé le virus qui cause ce syndrome, et en quelques semaines, son génome de 29 751 bases a été complètement séquencé. Cette séquence a révélé la présence d'un gène codant pour une protéase virale, connue comme essentielle à la réplication virale selon des études



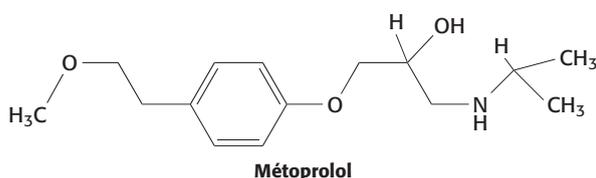
Figure 36.25 Une cible de médicament contre un pathogène émergent. La structure d'une protéase du coronavirus responsable du SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère) est montrée fixée à un inhibiteur. Cette structure a été déterminée moins d'un an après l'identification du virus. [Dessiné d'après 1P9S.bdb.]

faites sur d'autres membres de la famille des coronavirus, à laquelle le virus du SRAS appartient. Les développeurs de médicaments sont déjà au travail pour chercher des inhibiteurs spécifiques de cette protéase (Figure 36.25).

Les différences génétiques influencent la réponse individuelle aux médicaments

Beaucoup de médicaments ne sont pas efficaces chez tout le monde, souvent à cause de différences génétiques entre le gens. Les personnes non répondeuses peuvent avoir de légères différences soit dans la molécule cible du médicament, soit dans des protéines impliquées dans le transport ou le métabolisme des médicaments. Le but des sciences nouvelles que sont la pharmacogénétique et la pharmacogénomique est de concevoir des médicaments, soit qui agissent de manière plus reproductible de personne à personne, soit qui sont adaptées à des personnes ayant un génotype particulier.

Des médicaments tels que le métoprolol qui est ciblé contre le récepteur adrénergique β_1 représentent des traitements de l'hypertension très en vogue. Ces médicaments sont souvent appelés « bêtabloquants ».



Mais certaines personnes n'y répondent pas bien. Deux variants du gène codant pour le récepteur adrénergique β_1 sont communs dans la population des USA. L'allèle le plus commun a une sérine en position 49 et une arginine en position 389. Chez certaines personnes, cependant, la glycine remplace l'un ou l'autre de ces résidus. Dans les études cliniques, les participants ayant deux copies de l'allèle le plus commun ont bien répondu au métoprolol : leur pression artérielle diastolique de la journée s'était réduite de $14,7 \pm 2,9$ mmHg en moyenne. Au contraire, les participants ayant un allèle variant montrèrent une réduction plus faible de leur pression artérielle, et le médicament n'eut aucun effet significatif sur les participants possédant deux allèles variants (Figure 36.26). Ces observations suggèrent que le génotypage des patients individuels pour ces deux positions pourrait être utile. On pourrait ainsi prédire si le traitement par le métoprolol ou d'autres bêtabloquants a des chances d'être efficace ou non.

Étant donné l'importance de l'ADME et de la toxicité dans la détermination de l'efficacité d'un médicament, il n'est pas surprenant que des variations dans les protéines participant au transport et au métabolisme des médicaments puissent modifier l'efficacité d'un médicament. Un exemple important est l'utilisation de médicaments

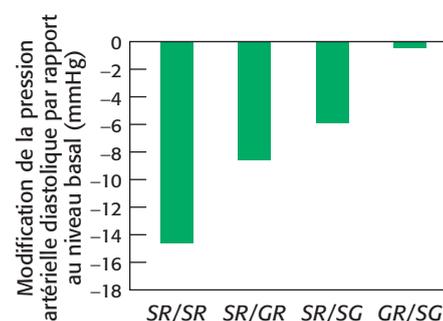
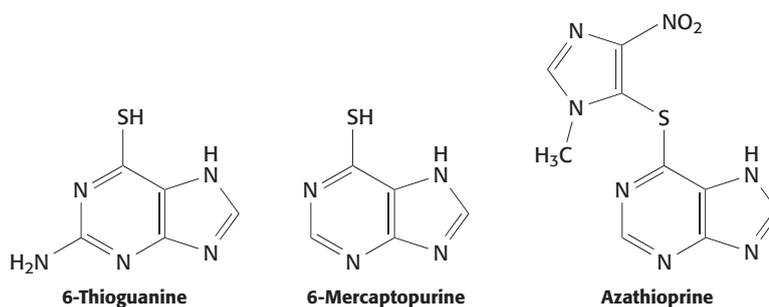
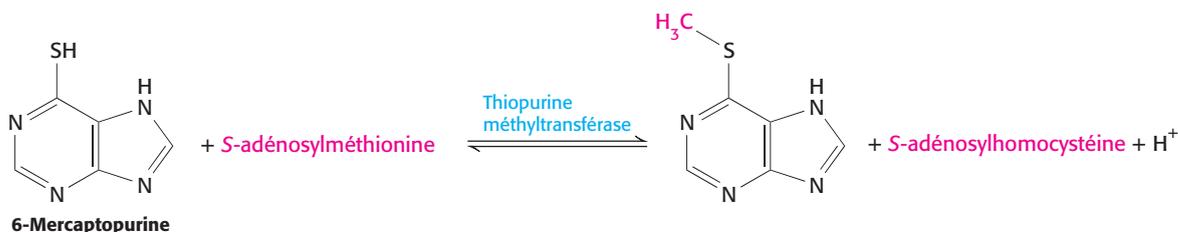


Figure 36.26 Corrélation phénotype-génotype. Les changements moyens de la pression sanguine diastolique au cours d'un traitement par le métoprolol sont représentés. Les personnes possédant deux copies de l'allèle le plus commun ($S_{49}R_{389}$) présentent une diminution significative de la pression sanguine. Ceux possédant un allèle variant (GR ou SG) présentent des diminutions bien plus modestes et ceux ayant deux allèles variants (GR/SG) ne montrent aucune diminution. [D'après J. A. Johnson *et al.* *Clin Pharmacol Ther* 74 : 44-52, 2003.]

tels les thiopurines, comme la 6-thioguanine, la 6-mercaptapurine, et l'azathioprine pour le traitement diverses maladies telles des leucémies, des désordres du système immunitaire, et des maladies inflammatoires de l'intestin.



Une minorité de patients qui sont traités par ces médicaments montrent des signes de toxicité à des doses qui sont bien tolérées par la plupart d'entre eux. Ces différences entre les patients sont dues à des variations rares dans le gène codant pour l'enzyme du métabolisme des xénobiotiques, qui ajoute un groupe méthyle aux atomes de soufre.



L'enzyme variant est moins stable et les patients ayant des formes variantes peuvent accumuler des niveaux toxiques de médicaments à défaut de précautions appropriées. Ainsi la variabilité génétique dans les enzymes du métabolisme des médicaments joue un grand rôle dans les différences interindividuelles de tolérance à certains niveaux de médicament. L'identification des facteurs génétiques apportera une compréhension plus profonde de la raison pour laquelle un médicament « marche bien » chez certaines personnes, mais imparfaitement chez d'autres. Dans le futur, les médecins devront examiner les gènes de leurs patients et ces éléments les aideront à établir les programmes de traitement par les médicaments.

36.4 Le développement des médicaments passe par plusieurs phases

Aux USA, la FDA exige la démonstration que les « candidats médicaments » soient efficaces et doués d'innocuité avant de pouvoir les utiliser chez l'homme à grande échelle. Cette exigence est particulièrement forte pour des candidats médicaments qui devront être pris par des personnes en relativement bonne santé. On accepte plus d'effets secondaires pour des « candidats médicaments » destinés au traitement de patients sérieusement malades comme ceux atteints des différentes formes de cancer, pour lesquels il est clair que le désavantage de ne pas être soigné par un traitement efficace est très grand.

Les essais cliniques sont longs et coûteux

Les essais cliniques servent à tester l'efficacité et les effets secondaires potentiels d'un candidat médicament avant son approbation par la FDA pour l'utilisation générale. Ces essais se déroulent au minimum en trois phases (Figure 36.27). Dans la phase 1,

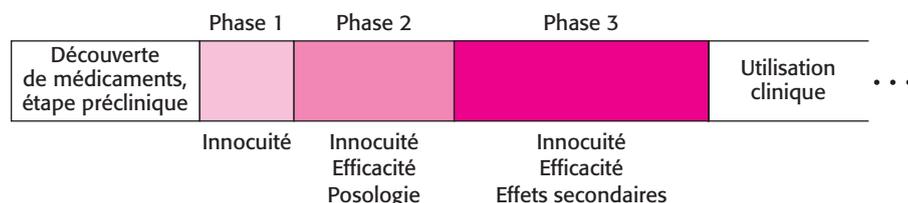


Figure 36.27 Les différentes phases des essais cliniques. Les essais cliniques se déroulent en phases servant à étudier l'innocuité et l'efficacité dans des groupes de taille croissante.

un petit nombre de volontaires sains (habituellement 10 à 100) prennent le médicament pour une étude initiale d'innocuité. On donne à ces volontaires une échelle de doses et ils sont suivis pour détecter l'apparition d'éventuels signes de toxicité. A ce stade, l'efficacité du « candidat médicament » n'est pas spécifiquement étudiée.

Dans la phase 2, l'efficacité d'un candidat médicament est testée sur un petit nombre de personnes qui pourraient tirer un bénéfice de ce médicament. Des données complémentaires sur l'innocuité du médicament peuvent être aussi obtenues. De tels essais sont souvent contrôlés et effectués en double-aveugle (ou double insu). Dans une étude contrôlée, les sujets sont divisés au hasard en deux groupes. On administre aux sujets appartenant au groupe traité le médicament en cours d'évaluation. Les sujets du groupe contrôle reçoivent soit un placebo c'est-à-dire un traitement avec des pilules sucrées connues pour n'avoir aucune action intrinsèque, ou bien le meilleur des traitements standard disponible, dans le cas où la suppression de tout traitement est considérée contraire à l'éthique. Dans une étude en double-aveugle, ni les sujets ni les chercheurs ne savent quels sujets appartiennent au groupe traité et au groupe contrôle. Une étude en double-aveugle empêche l'établissement d'un biais en cours d'essai. Une fois l'essai terminé, les affectations des sujets aux groupes traité et contrôle sont dévoilés et les résultats des deux groupes sont comparés. Une échelle de doses est souvent étudiée dans les essais de phase 2 pour déterminer quelles doses semblent dénuées d'effets secondaires sérieux et quelles doses semblent efficaces.

La puissance d'un effet placebo, c'est-à-dire la tendance à percevoir une amélioration chez des sujets qui croient recevoir un traitement potentiellement bénéfique ne doit pas être sous-estimée. Par exemple, dans une étude sur le traitement chirurgical arthroscopique des douleurs du genou, des sujets à qui on avait fait croire par passage d'une vidéocassette et d'autres moyens qu'ils avaient bénéficié d'une chirurgie présentèrent le même niveau d'amélioration, en moyenne, que des sujets réellement opérés.

Des études similaires à la phase 2 sont conduites en phase 3, mais sur une plus grande population. On attend de la phase 3 qu'elle établisse plus définitivement l'efficacité du candidat médicament, et qu'elle détecte des effets secondaires qui pourraient n'apparaître que chez un petit pourcentage des sujets recevant le traitement. Des milliers de sujets peuvent participer à une étude typique de phase 3.

Les études cliniques peuvent être extrêmement coûteuses. Des centaines ou des milliers de patients doivent être recrutés et suivis pendant la durée de l'essai. De nombreux médecins, infirmières, pharmacologues cliniques, statisticiens, et d'autres professions participent à la conception et l'exécution de l'essai. Les coûts peuvent s'échelonner de plusieurs dizaines à centaines de millions de dollars. Des rapports détaillés doivent être établis, en incluant la consignation de toute réaction adverse. Ces résultats sont compilés et soumis à la FDA. Le coût final du développement d'un médicament est à présent estimé s'élever à 400-800 millions de dollars US.

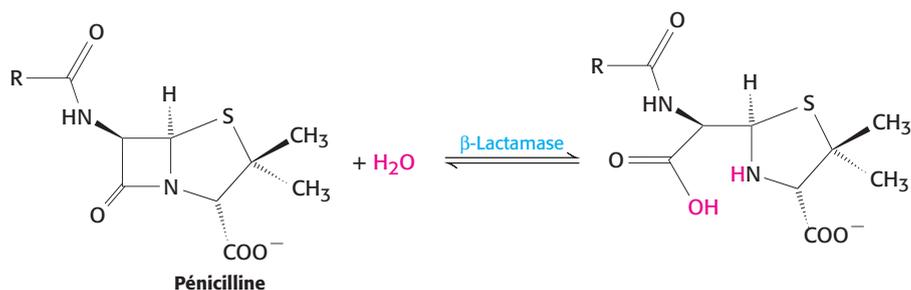
Même après qu'un traitement a été approuvé et utilisé, des difficultés peuvent survenir. Comme nous l'avons mentionné plus haut, le rofécoxib (Vioxx), par exemple, a été retiré du marché après des effets secondaires cardiaques notables, détectés dans des tests cliniques additionnels. De tels événements mettent en lumière la nécessité pour les utilisateurs de n'importe quel médicament d'atteindre un équilibre entre les effets bénéfiques et les risques potentiels.

L'évolution de la résistance aux médicaments peut limiter l'utilité des médicaments pour les agents infectieux et le cancer

De nombreux médicaments sont utilisés pendant de longues périodes sans aucune perte d'efficacité. Cependant, dans certains cas, particulièrement pour le traitement du cancer ou des maladies infectieuses des traitements qui étaient initialement efficaces le deviennent moins. En d'autres termes la maladie devient résistante au traitement par le médicament. Pourquoi cette résistance se développe-t-elle ? Les maladies infectieuses et le cancer ont des caractéristiques communes : une personne affectée contient de très nombreux organismes pathogènes, ou des virus, ou des cellules anormales qui peuvent muter et se reproduire. Ces conditions sont nécessaires pour qu'une évolution puisse se produire. Ainsi un micro-organisme individuel ou une cellule cancéreuse peut subir par hasard une variation qui le rend plus apte à la croissance ou à la reproduction en présence du médicament que ne l'est la population générale de micro-organismes ou de cellules cancéreuses. Ces micro-organismes ou ces cellules sont plus adaptés que les autres individus de la population, et ils auront tendance à envahir cette population. Comme la pression de sélection due au médicament est appliquée continuellement, la population de micro-organismes ou de cellules cancéreuses aura tendance à devenir de plus en plus résistante au traitement par le médicament. Remarquez que la résistance peut se développer par plusieurs mécanismes.

Les inhibiteurs de protéases du VIH discutés plus haut apportent d'importants exemples de l'évolution de la résistance aux médicaments. Les rétrovirus sont très bien adaptés à ce type d'évolution car leur transcriptase inverse réalise la réplication sans mécanisme de correction d'épreuves. Dans un génome d'approximativement 9750 bases, chaque mutation ponctuelle possible est estimée pouvoir apparaître dans une particule virale plus de 1000 fois par jour chez une personne infectée. Beaucoup de mutations multiples se produisent. La plupart de ces mutations n'ont pas d'effet, ou bien sont désavantageuses pour le virus. Cependant, quelques virus mutants coderont pour des protéases qui sont moins sensibles à l'inhibition par le médicament. En présence d'un inhibiteur de protéases du VIH, ces virus mutants auront tendance à se répliquer plus efficacement que la population virale générale. Après un certain temps, les virus les moins sensibles finiront par dominer la population et finalement la population entière sera devenue résistante au médicament.

Des agents pathogènes peuvent devenir résistants aux antibiotiques par un deuxième mécanisme complètement différent. Certains agents pathogènes contiennent des enzymes spécifiques qui inactivent ou dégradent les antibiotiques. Par exemple, de nombreux organismes sont résistants aux β -lactames telles que la pénicilline parce qu'ils contiennent des β -lactamases. Ces enzymes hydrolysent le cycle β lactame et rendent le médicament inactif.



Beaucoup de ces enzymes sont codés par des plasmides, petits DNA circulaires souvent transportés par les bactéries. De nombreux plasmides se transfèrent facilement d'une bactérie à une autre, transmettant ainsi leur aptitude à l'antibiorésistance. Le transfert de plasmides contribue ainsi à la diffusion de la résistance aux antibiotiques, un défi majeur de santé publique. Sur un autre plan, des plasmides de ce type ont été modifiés pour être utilisés dans les méthodes de DNA recombinant (Section 5.2).

La résistance aux médicaments se produit couramment au cours d'un traitement anticancéreux. Les cellules cancéreuses sont caractérisées par leur aptitude à

se multiplier rapidement sans subir les contraintes qui s'appliquent aux cellules normales. Beaucoup de médicaments utilisés pour la chimiothérapie du cancer inhibent des processus qui sont nécessaires à cette croissance rapide. Cependant, des cellules cancéreuses individuelles peuvent accumuler des changements génétiques pouvant atténuer l'effet de ces médicaments. Ces cellules cancéreuses modifiées tendront à croître plus rapidement que les autres et deviendront prédominantes dans la population des cellules cancéreuses. Cette capacité des cellules cancéreuses à muter rapidement a représenté un grand obstacle à l'une des avancées les plus importantes dans le traitement du cancer : le développement d'inhibiteurs de protéines spécifiques de certaines leucémies (Section 14.5). Par exemple, des tumeurs devinrent indétectables chez des patients traités avec l'imatinib mésylate, qui est dirigé contre la protéine kinase Bcr-Abl. Malheureusement, les tumeurs de nombreux patients traités avec l'imatinib mésylate réapparaissent après quelques années. Dans beaucoup de ces cas, des mutations ont modifié la protéine Bcr-Abl de telle manière qu'elle ne peut plus être inhibée aux concentrations d'imatinib mésylate utilisables en thérapeutique.

Les patients atteints de cancer prennent souvent plusieurs médicaments pendant tout le déroulement de la chimiothérapie, et dans de nombreux cas les cellules cancéreuses deviennent simultanément résistantes à beaucoup, voire la totalité d'entre eux. Cette résistance multiple aux médicaments peut être due à la prolifération de cellules cancéreuses qui expriment certains transporteurs ABC qui expulsent les médicaments à l'extérieur des cellules (Section 13.2). Ainsi, les cellules cancéreuses peuvent développer une résistance aux médicaments soit en surexprimant des protéines humaines normales, soit en modifiant des protéines responsables du phénotype cancéreux.

Résumé

36.1 Le développement des médicaments nous confronte à de gigantesques défis

Beaucoup de médicaments agissent en se fixant sur des enzymes ou des récepteurs et en modulant leurs activités. Pour être efficaces ces médicaments doivent se fixer sur leurs cibles avec de hautes spécificités et affinités. Cependant, la plupart des composés ayant les affinités et spécificités désirées ne deviennent pas des médicaments utilisables. La plupart de ces composés sont mal absorbés ou rapidement excrétés de l'organisme, ou encore modifiés par des voies métaboliques qui prennent en charge les substances étrangères. Par conséquent, quand ils sont pris par voie orale, ces composés n'atteignent pas leurs cibles en concentration appropriée pendant un temps suffisant. Les propriétés d'un médicament en rapport avec son absorption, sa distribution, son métabolisme et son excrétion sont appelées propriétés ADME. La biodisponibilité orale est une mesure de la capacité du médicament à être absorbé ; c'est le rapport du pic de concentration du composé administré oralement au pic de concentration atteint quand la même dose a été injectée directement dans le sang. La structure d'un composé peut influencer sa biodisponibilité de manière complexe, mais des généralisations connues sous le nom de règles de Lipinski fournissent un ensemble de recommandations utiles. Les voies du métabolisme des médicaments comprennent l'oxydation par les enzymes des cytochromes P450 (métabolisme de phase I) et la conjugaison au glutathion, à l'acide glucuronique, et au sulfate (métabolisme de phase II). Un composé peut être empêché de devenir un médicament utilisable à cause de sa toxicité, soit parce qu'il interfère avec sa cible trop efficacement, soit parce qu'il se fixe aussi sur d'autres protéines que sa cible. Le foie et le rein jouent des rôles majeurs dans le métabolisme et l'excrétion des médicaments.

36.2 Les candidats médicaments peuvent être découverts par hasard, par criblage (*screening*), ou par conception rationnelle

Beaucoup de médicaments ont été découverts par hasard, c'est-à-dire par observation d'un fait dû au hasard. L'antibiotique pénicilline produit par une

moisissure qui contamina accidentellement une boîte de culture, et tua les bactéries du voisinage est un exemple historique de ce type de découverte. Les médicaments chlorpromazine et sildénafil ont révélé des propriétés bénéfiques sur la physiologie humaine, complètement différentes de l'objectif poursuivi. Les médicaments hypocholestérolémiants de type statines ont été développés après criblage de vastes bibliothèques de composés à la recherche de produits ayant des activités potentiellement intéressantes. Les méthodes de chimie combinatoire ont été développées pour générer à des fins de *screening* de grandes collections de composés apparentés, mais cependant divers. Dans certains cas, la structure tridimensionnelle d'une cible de médicament est disponible et peut être utilisée comme point de départ pour la conception rationnelle d'inhibiteurs puissants et spécifiques. Des exemples de médicaments conçus de cette manière sont les inhibiteurs de protéases du VIH comme l'indinavir et l'inhibiteur de la cyclo-oxygénase 2 comme le célécoxib.

36.3 L'analyse des génomes est très prometteuse pour la découverte des médicaments

Le génome humain code pour approximativement 25 000 protéines et bien plus si on inclut les isoformes dues à l'épissage alternatif du mRNA et aux modifications post-traductionnelles. Les séquences génomiques peuvent être explorées à la recherche des cibles potentielles de médicaments. De grandes familles de protéines connues pour participer à des processus physiologiques clé tels que les protéine kinases et les récepteurs 7TM ont chacune fourni plusieurs cibles pour lesquelles des médicaments ont été développés. Les connaissances sur les génomes d'organismes modèles sont aussi utiles pour les recherches sur le développement des médicaments. Des lignées de souris ayant des gènes particuliers invalidés ont été utiles pour valider l'intérêt de certaines cibles de médicaments. Les génomes des bactéries, virus, parasites codent pour de nombreuses cibles potentielles de médicaments qui peuvent être exploitées en raison de leurs importantes fonctions dans la pathogénie et de leurs différences d'avec les protéines humaines, minimisant les risques d'effets secondaires. Les différences génétiques entre les individus peuvent être examinées et corrélées avec les différences de réponses aux médicaments, procurant une aide potentielle non seulement à la thérapeutique mais aussi au développement des médicaments.

36.4 Le développement des médicaments passe par plusieurs stades

Avant que des composés puissent être donnés à des êtres humains en tant que médicaments, ils doivent être testés pour leur innocuité et leur efficacité. Les essais cliniques sont réalisés en phase successives, d'abord en testant l'innocuité seulement, puis l'innocuité et l'efficacité sur une petite population, et finalement, l'innocuité et l'efficacité sur une population plus grande pour détecter des effets néfastes plus rares. C'est essentiellement à cause des dépenses associées aux essais cliniques que le coût de développement d'un nouveau médicament a été estimé à des sommes allant jusqu'à 800 millions de dollars US. Même quand l'utilisation d'un médicament a été approuvée, des complications peuvent se produire. En ce qui concerne des maladies infectieuses et des cancers, les patients peuvent acquérir une résistance à un médicament après un certain temps d'administration, parce que des variants de l'agent causal de la maladie plus résistants aux médicaments apparaissent et se répliquent, même en présence du médicament.

Mots clés

ligand (p. 1030) *ligand*

constante de dissociation (K_d) (p. 1030) *dissociation constant* (K_d)

constante d'inhibition (K_i) (p. 1031) *inhibition constant* (K_i)

effet secondaire (p. 1031) *side effect*

équation de Cheng–Prusoff (p. 1031) *Cheng–Prusoff equation*

ADME (p. 1031) *ADME*

biodisponibilité orale (p. 1032) *oral bioavailability*

règles de Lipinski (p. 1032) *Lipinski's rules*

compartiment (p. 1033) *compartment*

barrière hémato-encéphalique (p. 1033) *blood-brain barrier*

composés xénobiotiques (p. 1034) *xenobiotic compounds*

métabolisme des médicaments (p. 1034) *drug metabolism*

oxydation (p. 1034) *oxidation*

conjugaison (p. 1034) *conjugation*
 transformation de phase I (p. 1035) *phase I transformation*
 transformation de phase II (p. 1035) *phase II transformation*
 métabolisme de premier passage (p. 1035) *first-pass metabolism*
 glomérule (p. 1035) *glomerulus*
 cycle entérohépatique (p. 1036) *enterohepatic cycling*
 index thérapeutique (p. 1036) *therapeutic index*

athérome (p. 1040) *atheroma*
 myopathie (p. 1040) *myopathy*
 criblage à haut débit (p. 1041) *high-throughput screening*
 chimie combinatoire (p. 1041) *combinatorial chemistry*
 synthèse en pools partagés (p. 1041) *split-pool synthesis*
 conception de médicaments basée sur la structure (p. 1043)
structure-based drug design

Problèmes

1. *Les voies de la découverte.* Pour chacun des médicaments suivants, indiquez si les effets physiologiques des médicaments étaient connus avant ou après que la cible ait été identifiée :

- | | |
|-------------------------|------------------------------------|
| (a) Pénicilline | (d) Atorvastatine (Lipitor, Tahor) |
| (b) Sildénafil (Viagra) | (e) Aspirine |
| (c) Rofécocixib (Vioxx) | (f) Indinavir (Crixivan) |

2. *Les règles de Lipinski.* Lesquels des composés suivants satisfont toutes les règles de Lipinski. [Les valeurs de log (*P*) sont données entre parenthèses.]

- (a) Aténolol (0,23)
 (b) Sildénafil (3,18)
 (c) Indinavir (2,78)

3. *Calculer les tables de log (*P*).* Un effort considérable a été investi pour tenter de développer des programmes informatiques pouvant déterminer le log (*P*) uniquement sur la base de la structure chimique. Expliquez pourquoi de tels programmes seraient utiles.

4. *Une once de prévention.* On a proposé que la législation impose d'ajouter de la *N*-acétyl cystéine aux comprimés d'acétaminophène. Imaginez quel rôle pourrait jouer cet additif.

5. *Conception d'un essai clinique.* Distinguez les essais cliniques de la phase 1 et de la phase 2 en ce qui concerne le nombre de personnes recrutées, l'état de santé des sujets et les objectifs de l'étude.

6. *Interactions médicamenteuses.* Comme nous l'avons remarqué dans ce chapitre, la coumadine peut être un médicament très dangereux parce qu'un excès peut causer des saignements incontrôlables. Les personnes prenant de la coumadine doivent être prudentes vis-à-vis de la prise d'autres médicaments en particulier ceux qui se fixent à l'albumine. Proposez un mécanisme pour expliquer les risques de ces interactions entre médicaments.

7. *Une mauvaise combinaison.* Expliquez pourquoi les médicaments qui inhibent les enzymes du cytochrome P450 peuvent être particulièrement dangereux lorsqu'ils sont utilisés en association avec d'autres médicaments.

8. *Parlons du mécanisme.* Citez un avantage qu'aurait un inhibiteur non compétitif sur un inhibiteur compétitif comme médicament potentiel.

9. *Un coup de main.* Vous avez développé un médicament qui est capable d'inhiber la MDR, un transporteur ABC. Proposez une application possible pour ce médicament dans la chimiothérapie du cancer.

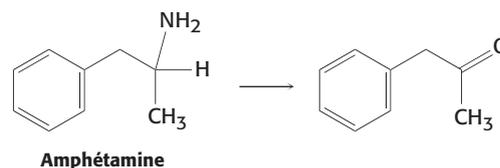
10. *Trouvez la cible.* Les trypanosomes sont des parasites unicellulaires responsables de la maladie du sommeil. Pendant une étape de leur cycle vital, ces organismes vivent dans le courant sanguin et tirent toute leur énergie de la glycolyse, qui s'effectue dans une organelle spécialisée appelée glycosome chez ce parasite. Proposez des cibles potentielles pour traiter la maladie du sommeil. Citez quelques difficultés que vous risquez de trouver sur votre chemin.

11. *Savoir, c'est pouvoir.* Comment les informations génomiques pourraient-elles être utiles pour l'utilisation efficace de l'imatinib mésylate (Gleevec) dans la chimiothérapie du cancer ?

12. *Cibles multiples, même objectif.* Le sildénafil induit ses effets physiologiques en augmentant les concentrations intracellulaires de cGMP, conduisant à la relaxation du muscle lisse. En prenant comme point de départ le schéma montré Figure 36.17, identifiez une autre approche qui utiliserait une petite molécule pour augmenter les niveaux de cGMP.

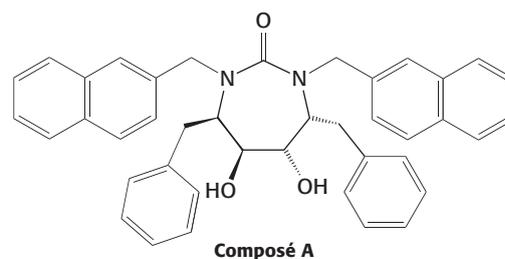
Problème de mécanisme

13. *Variations sur un thème.* Le métabolisme des amphétamines par les enzymes du cytochrome P450 comprend la transformation représentée ci-dessous. Proposez un mécanisme et indiquez des produits additionnels de cette réaction.



Problème d'interprétation de données

14. *Conception d'un inhibiteur de protéase du VIH.* Le composé A fait partie d'une série de composés qui ont été conçus pour être des inhibiteurs puissants des protéases du VIH.



Le composé A a été testé en utilisant deux essais : (1) inhibition directe des protéases de VIH *in vitro* et (2) inhibition de la production de RNA viral dans des cellules infectées par le VIH, comme mesure de la réplication virale. Les résultats de ces essais sont montrés ci-dessous. L'activité protéase du VIH est mesurée avec un substrat peptidique présent à une concentration égale au K_M de l'enzyme.

Composé A (nM)	Activité protéase du VIH (unités arbitraires)
0	11,2
0,2	9,9
0,4	7,4
0,6	5,6
0,8	4,8
1	4,0
2	2,2
10	0,9
100	0,2

Composé A (nM)	Production de RNA viral (unités arbitraires)
0	760
1,0	740
2,0	380
3,0	280
4,0	180
5,0	100
10	30
50	20

Estimez les valeurs du K_I du composé A dans l'essai d'activité protéase du VIH, et de CI_{50} dans l'essai de production de RNA viral.

En traitant des rats avec la dose orale relativement élevée de 20 mg kg^{-1} , on aboutit à une concentration maximale du composé A de $0,4 \mu\text{M}$. En considérant cette valeur, vous attendez-vous à ce que le composé A pris par voie orale soit efficace pour empêcher la réplication du VIH ?