

Chimie pharmaceutique des thérapies moléculaires

Chimie pharmaceutique des thérapies moléculaires

*ELVIN D. DE ARAUJO, BILAL SAQIB, JEFFREY W. KEILLOR ET PATRICK
T. GUNNING*



Chimie pharmaceutique des thérapies moléculaires droits d'auteur © par Elvin D. de Araujo, Bilal Saqib, Jeffrey W. Keillor et Patrick T. Gunning fait l'objet d'une licence internationale Attribution - Pas d'utilisation commerciale 4.0 de Creative Commons, à moins d'indications contraires.

Contents

Part I. Main Body

1. Chimie médicinale des médicaments	1
2. Médicaments pour le traitement de la thromboembolie veineuse	3
3. Médicaments pour le traitement de l'hyperlipidémie	16
4. Médicaments pour le traitement du diabète sucré	31
5. Traitements médicamenteux de la douleur et de l'inflammation	53
6. Résumé	65
7. Annexe	69
Remerciements	75
Déclaration d'accessibilité	78
Auteurs	80

I. Chimie médicinale des médicaments

I.1 Différentes voies vers la découverte de médicaments

La chimie médicinale exploite en synergie les applications de la biologie cellulaire et moléculaire avec les principes de la chimie pharmaceutique et organique afin de décrypter les processus naturels du corps humain. Les médicaments couramment utilisés aujourd'hui ont émergé grâce à la combinaison de différentes facettes de la recherche, incluant l'observation astucieuse de l'utilisation traditionnelle des produits naturels, le hasard ainsi que la conception chimique rationnelle ou ciblée fondée sur des hypothèses.

Par exemple, la découverte de l'acétaminophène (également connu sous les noms de **Tylenol** ou paracétamol), un médicament analgésique très répandu, est le résultat de ce qui a été publié comme un « heureux incident ». En 1884, le professeur Adolf Kussmaul de l'Université de Strasbourg employait deux assistants qui analysaient différents agents contre les vers intestinaux tout en observant leurs effets sur les patients. L'un de leurs composés, le « naphtalène », s'est révélé avoir des effets antipyrétiques inattendus. Alors, comme c'est souvent le cas lorsqu'on obtient des résultats inattendus, l'ensemble des données et des protocoles expérimentaux ont été minutieusement examinés. Il s'est avéré que, par erreur, le patient avait obtenu auprès de la pharmacie de l'acétanilide au lieu du naphtalène. L'acétanilide et d'autres composés dérivés, tels que la phénacétine, ont été étudiés plus en profondeur pendant plusieurs années. Chaque analogue présentait des avantages et des toxicités différents. Certains de ces effets toxiques indésirables étaient associés à des métabolites des composés, tandis que d'autres étaient dus à des contaminants présents lors des étapes de synthèse ou de purification. Finalement, la molécule, le paracétamol, fut identifiée. En 1955, ce médicament a été commercialisé sous le nom de Tylenol Elixir et a fait l'objet d'une importante promotion grâce à des campagnes de marque exclusives, en tant que médicament en vente libre conçu pour les enfants malades alités.

D'autres médicaments ont été découverts grâce à des approches de conception plus rationnelles, axées sur des cibles thérapeutiques. Parmi eux, le **Gleevec** (imatinib), souvent qualifié de « médicament miraculeux », est considéré comme le prototype des inhibiteurs de kinase. Dans les années 1950, deux chercheurs, Peter Nowell et David Hungerford, analysaient des cellules provenant de différents patients atteints de cancer du sang. Dans un sous-type précis de cancer du sang, la leucémie myéloïde chronique (LMC), les chercheurs ont découvert la présence d'un chromosome anormalement court chez ces patients, désigné sous le nom de « chromosome de Philadelphie ». Plus d'une décennie depuis cette découverte, la cytogénéticienne Janet Rowley a établi que le chromosome de Philadelphie résultait d'une translocation entre les chromosomes 9 et 22. Puis, au cours d'une autre décennie, les chercheurs ont mis en évidence que cette translocation provoque précisément la fusion de deux gènes, à savoir ABL et BCR, situés respectivement sur les chromosomes 9 et 22, pour aboutir à la formation d'un nouveau produit génique appelé BCR-ABL. En temps normal, ABL est une protéine kinase essentielle qui joue un rôle dans la stimulation de la croissance cellulaire, en particulier celles des globules blancs. La nouvelle protéine de fusion BCR-ABL perturbe les mécanismes de régulation conventionnels de la kinase ABL, entraînant une croissance cellulaire extrêmement proliférative. L'oncologue Brian Druker a axé ses recherches sur la création d'une molécule capable de se fixer au site actif (site de liaison à l'ATP) de la protéine BCR-ABL, permettant ainsi d'inhiber efficacement son activité. Son équipe a utilisé des modèles informatiques pour prédire les structures chimiques susceptibles de s'engager dans les interactions recherchées. Par la suite, ces composés ont été synthétisés et criblés *in vitro* sur des lignées de cellules cancéreuses de la LMC. Après environ deux ans, le composé le plus prometteur, initialement appelé ST1571 et aujourd'hui connu sous le nom de Gleevec, a été évalué lors d'un essai clinique de phase I. Les 31 patients inclus dans l'étude ont tous obtenu une rémission complète. La FDA américaine a approuvé le Gleevec en 2001, celui-ci ayant démontré un taux de réponse complète supérieur à 95 % sur une période de 60 mois. L'approbation du Gleevec est le fruit de la convergence de multiples apprentissages dans des disciplines distinctes, depuis la biologie du cancer jusqu'à la recherche clinique, en passant par la biophysique structurale et la chimie organique. Depuis la découverte du Gleevec, de nombreux médicaments ont été mis au point grâce au processus itératif de développement de la chimie pharmaceutique basée sur les principes de la biologie.

Quelle que soit l'approche adoptée pour la conception de médicaments novateurs, l'objectif fondamental demeure d'optimiser les avantages thérapeutiques tout en réduisant au minimum les interactions non ciblées, assurant ainsi son utilisation sécuritaire. Au Canada, plus de 13 000 médicaments sont offerts pour de multiples applications. Ce document

visé à fournir un aperçu des médicaments les plus fréquemment prescrits, en mettant en lumière leur origine chimique et biologique, ainsi que certains thèmes communs de la chimie médicinale entre différents médicaments.

2. Médicaments pour le traitement de la thromboembolie veineuse

2.1 Pathologie

Le système circulatoire distribue le sang dans l'ensemble du corps, acheminant l'oxygène, les nutriments et les hormones vers les différents organes, tout en éliminant le dioxyde de carbone et les autres déchets. Le sang contient plusieurs composants, dont des cellules sanguines et un ensemble de protéines, lipides et glucides divers. Le maintien d'un flux sanguin constant est essentiel à la viabilité de tous les organes et tissus. La **thromboembolie veineuse (TEV)** fait référence à un blocage causé par un caillot sanguin dans les veines et qui entrave la circulation sanguine. Il existe deux types de TEV qui se distinguent par la localisation de l'obstruction : la thrombose veineuse profonde (TVP) et la thrombose veineuse superficielle (TVS). Les veines superficielles se trouvent plus près de la surface de la peau et sont souvent bien visibles. En général, les caillots sanguins qui se forment dans ces régions ont tendance à se résorber naturellement (en quelques heures ou quelques jours) et sont moins préoccupants sur le plan médical, à moins qu'ils ne migrent vers les veines profondes, comme celles des jambes. Inversement, la TVP peut entraîner des complications potentiellement mortelles, notamment des embolies pulmonaires, et doit être traitée le plus rapidement possible.

2.1.1 Blocages dans la circulation sanguine

Les blocages qui se produisent dans la circulation sanguine ont différentes appellations. Lorsque les cellules sanguines s'agglutinent et forment une masse semi-solide attachée à un vaisseau sanguin, on parle de **thrombus**. Si cette masse se détache du vaisseau sanguin, il s'agit alors d'un **caillot sanguin**. Cette distinction, bien que mineure, est importante. Prenons l'exemple où du sang est laissé dans un tube à essai et coagule pour former une masse semi-solide. Dans ce cas, on parle de caillot sanguin (et non de thrombus), car il n'est pas attaché à un vaisseau sanguin. Un caillot sanguin est également un exemple précis d'**embole**, c'est-à-dire une substance qui se déplace dans la circulation sanguine et peut provoquer un blocage. Les caillots sanguins, les bulles de gaz, les agrégats de cholestérol ou les corps étrangers sont tous susceptibles de constituer des embolies dans le flux sanguin.

Dans certaines situations, il est nécessaire de bloquer la circulation sanguine, surtout lorsque le système circulatoire est endommagé et qu'une hémorragie survient. Dans ce cas, l'organisme dispose d'un mécanisme de réponse pour limiter les saignements et réparer les dommages. Ce processus se déroule en deux étapes : l'**hémostase primaire**, au cours de laquelle les plaquettes se rassemblent dans la région endommagée et commencent à adhérer les unes aux autres, et l'**hémostase secondaire** (ou **coagulation**), au cours de laquelle un réseau de protéines, principalement une protéine appelée fibrine, se forme pour maintenir les plaquettes ensemble. Au cours de la coagulation, des brins de fibrine s'enroulent autour du clou plaquettaire qui se forme lors de l'hémostase primaire et deviennent insolubles (sous l'action du facteur FXIIIa), permettant l'arrêt du saignement.

2.1.2 Cascade de coagulation

La coagulation du sang est contrôlée par des « facteurs de coagulation » de la voie biochimique connue sous le nom de cascade de coagulation. Au total, il existe 12 facteurs de coagulation désignés par des chiffres romains (I, II, III, IV, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII et XIII). À noter qu'il n'y a pas de facteur de coagulation VI. En effet, ces protéines sont numérotées dans l'ordre de leur découverte, et la protéine initialement identifiée comme facteur de coagulation VI a ensuite été reconnue comme une variante du facteur de coagulation V. Fait important, les facteurs de coagulation existent sous deux formes : une forme active et une forme inactive. La forme active est identifiée par la lettre « a » minuscule suivant le chiffre romain. En plus de cette convention de dénomination, les formes active et inactive de chacun des facteurs portent des noms communs qui sont répertoriés dans la Figure 2.1.

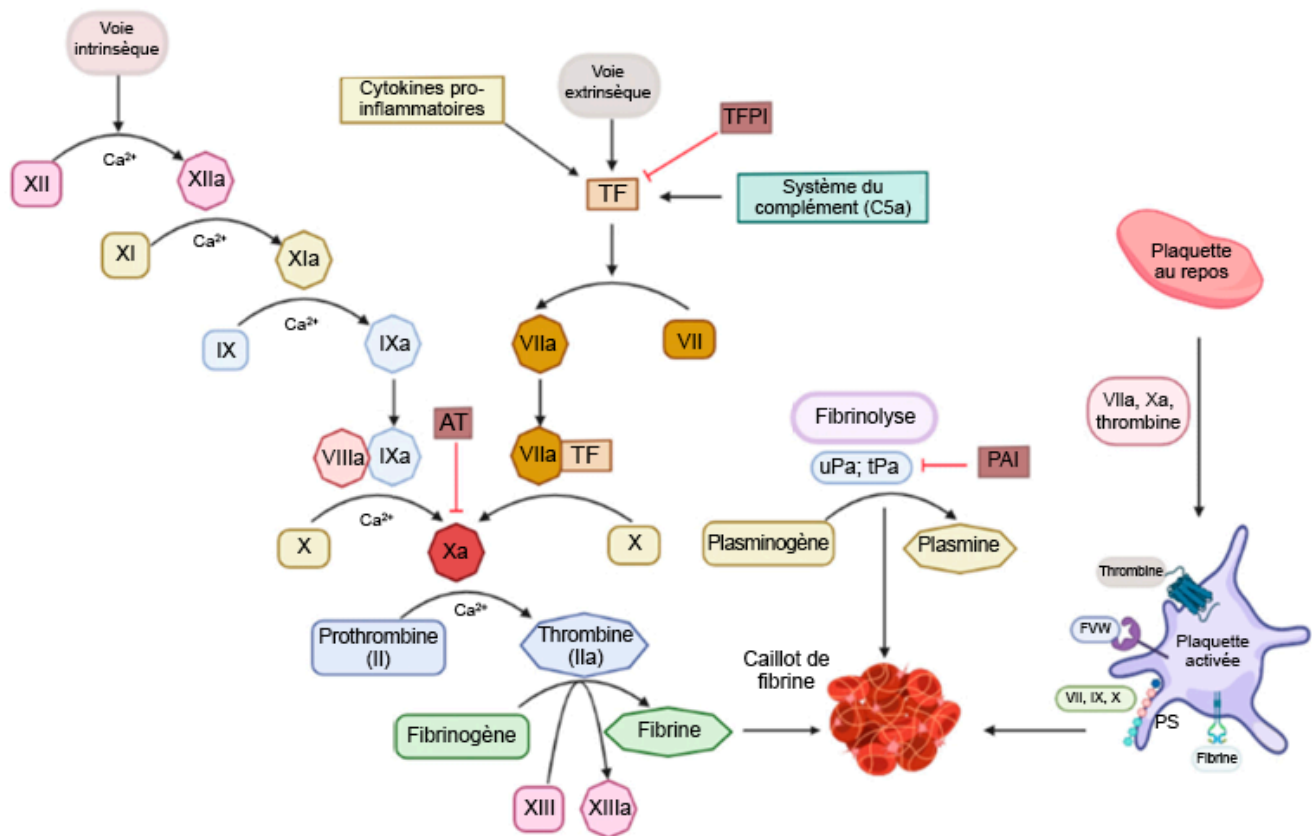


FIGURE 2.1 Cascade de coagulation. Il est important de noter que les voies intrinsèque et extrinsèque convergent toutes deux vers l'activation du facteur Xa. (Adaptation de Guillamat-Prats, IJMS, 2022) Source de l'image : (Figure 1) par Raquel Guillamat-Prats est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

Ces facteurs interviennent tous dans la cascade de coagulation, dont l'objectif final est de générer une protéine de fibrine (facteur Ia) pour la formation d'un réseau insoluble. Plusieurs de ces facteurs sont des enzymes à activité sérine-protéase qui clivent et activent le facteur en aval. Le processus biochimique de la cascade complète est complexe et peut être déclenché par une lésion interne de l'endothélium vasculaire (voie intrinsèque) ou un traumatisme externe (voie extrinsèque). Néanmoins, les deux voies convergent vers l'activation du facteur X en Xa, ce qui entraîne ensuite l'activation de la thrombine (IIa) et de la fibrine (Ia). Cette voie est également naturellement régulée par la protéine **antithrombine**. Cette protéine peut se lier à la thrombine (IIa) et bloquer aussi le facteur Xa.

L'objectif des traitements anticoagulants est d'interférer dans l'un des processus de la cascade de coagulation afin d'empêcher la formation de fibrine. Ce mécanisme est commun à tous les anticoagulants actuellement offerts sur le marché.

2.2 Traitements anticoagulants

2.2.1 Warfarine

La warfarine, un anticoagulant approuvé en 1954, bénéficie d'une abondante documentation clinique concernant son

utilisation chez de nombreux patients. La warfarine est donc l'anticoagulant le plus simple à prescrire d'un point de vue clinique. Elle cible les facteurs X et II (prothrombine), mais bloque également les facteurs IX et VII, ce qui lui confère des effets anticoagulants très puissants. Ces effets d'inhibition multiples résultent de la nécessité pour ces enzymes de se lier au Ca^{2+} . La warfarine perturbe la synthèse normale de ces facteurs, les empêchant ainsi de se lier au Ca^{2+} dans une voie complexe.

2.2.1.1 La warfarine inhibe le VKORC, entraînant des effets en cascade sur les facteurs de coagulation

La liaison de l'ion calcium aux facteurs de coagulation se produit selon un mode de liaison unique. Les facteurs de coagulation X, II, IX et VII possèdent tous un acide glutamique donné dont la chaîne latérale est convertie en acide dicarboxylique. Contrairement aux chaînes latérales normales de l'acide glutamique qui ne comportent qu'une seule fonction acide, cet acide aminé modifié possède deux groupes carboxyliques qui lui permettent de chélater l'ion Ca^{2+} . La décarboxylation est un processus dépendant de la vitamine K catalysé par l'enzyme **gamma-glutamyl carboxylase**. Au cours de ce processus, la vitamine K, sous forme d'hydroquinone, est convertie en époxyde, créant ainsi un dérivé inactif de vitamine K. Pour décarboxyler un nouvel acide glutamique, la vitamine K doit se régénérer. Cette régénération est assurée par une enzyme appelée **sous-unité 1 du complexe vitamine K époxyde réductase** (VKORC1). La warfarine peut se lier de manière compétitive au site actif du VKORC1 et bloquer cette réaction, empêchant ainsi la régénération de la vitamine K (Figure 2.2).

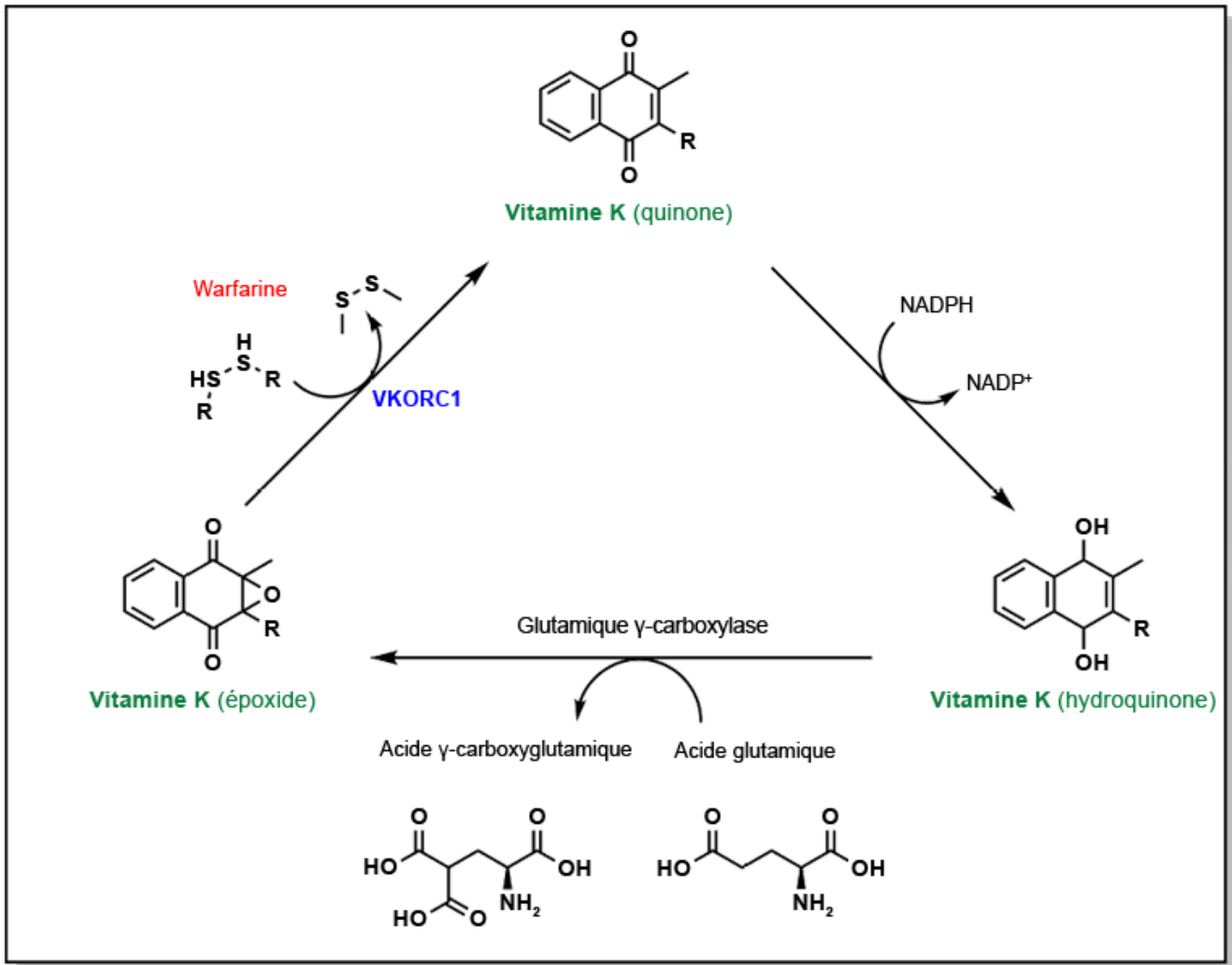


FIGURE 2.2 La vitamine K est utilisée pour générer des résidus d'acide glutamique décarboxylés. La warfarine inhibe le processus de régénération de la vitamine K par l'activité du VKORC1.

2.2.1.2 Propriétés de la warfarine

La vitamine K est une **quinone** (cycle à 6 chaînons insaturés conjugué à deux groupes carbonyles). Il existe deux variantes de la vitamine K chez l'homme, selon le niveau de saturation de la queue hydrophobe. La warfarine délogera de manière compétitive la vitamine K du site actif de VKORC1. Contrairement à la vitamine K, la warfarine a une structure coumarine (Figure 2.3) et surtout, elle possède un centre stéréogène générant deux molécules chirales différentes (*R*-warfarine et *S*-warfarine). L'énantiomère *S* est environ cinq fois plus actif, bien que le médicament pharmaceutique soit délivré sous la forme d'un mélange racémique (concentrations égales des deux énantiomères).

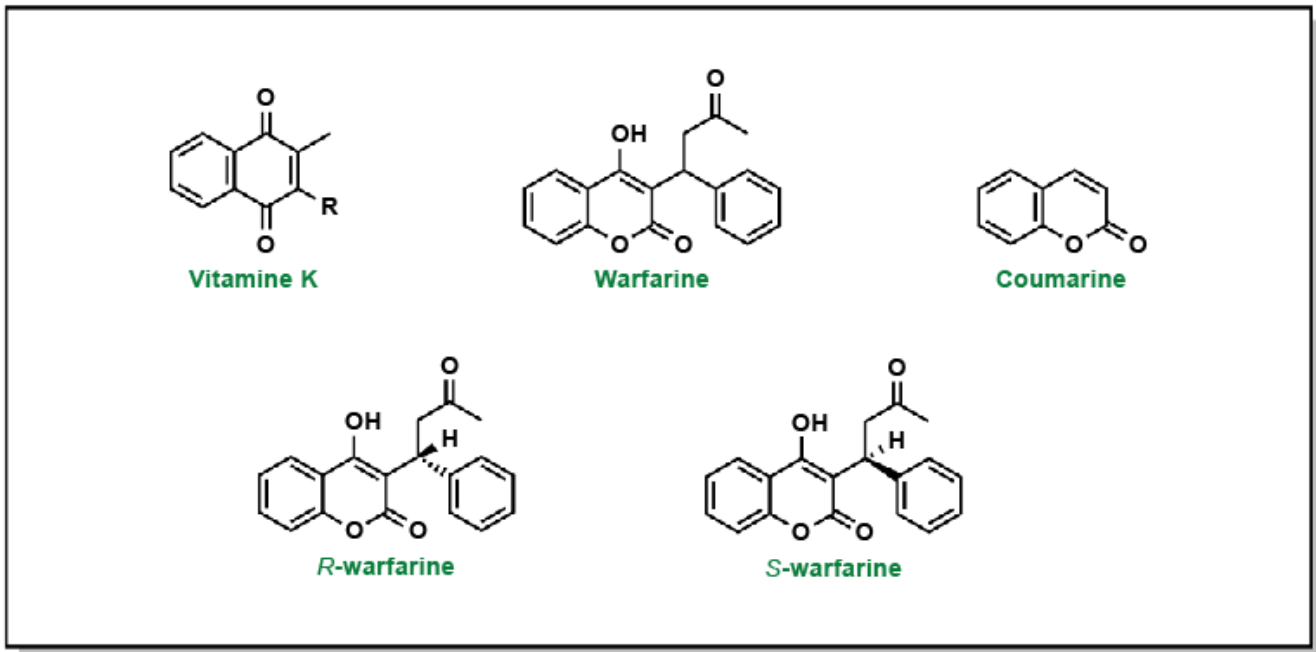


FIGURE 2.3 Structures de la vitamine K et des inhibiteurs compétitifs de la vitamine K.

La warfarine peut être administrée par voie orale et présente une biodisponibilité supérieure à 99 %. Cela signifie que presque la totalité du médicament ingéré sera absorbée et circulera dans le sang sans être dégradée ou métabolisée (ce qui est inhabituel pour un médicament administré par voie orale). De plus, la warfarine possède une demi-vie relativement longue dans l'organisme (supérieure à 40 heures). Cependant, il s'agit également d'un médicament à action lente, c'est-à-dire qu'il faut environ trois à quatre jours pour observer ses effets. En effet, le mécanisme d'action de la warfarine consiste à bloquer la synthèse de nouveaux facteurs de coagulation, de sorte qu'elle n'aura pas d'effet sur les protéines actuelles. Par conséquent, les facteurs de coagulation préexistants doivent compléter leur cycle de vie normal dans l'organisme avant que les effets de la warfarine ne deviennent apparents. Généralement, le renouvellement des facteurs se produit à l'intérieur de trois à quatre jours. La warfarine est également tératogène et traverse le placenta; elle ne doit donc pas être utilisée en cas de grossesses.

La posologie de ce médicament peut être un processus complexe, car il peut y avoir une grande variabilité entre différents individus, allant jusqu'à 20 fois dans les cas extrêmes. D'un point de vue nutritionnel, la warfarine, en tant qu'inhibiteur compétitif de la vitamine K, peut voir ses effets réduits par la consommation d'aliments riches en vitamine K, tels que les légumes verts à feuilles. Pour cette raison, il est fréquemment conseillé aux patients de maintenir une consommation régulière de légumes verts dans leur alimentation. On évite ainsi les fluctuations constantes dans la posologie de la warfarine. La métabolisation de la warfarine par l'enzyme CYP2C9 est un autre élément de variabilité dont les isoformes génétiques présentes chez certaines populations diffèrent. Ces isoformes métabolisent la warfarine à des vitesses différentes. Par exemple, CYP2C9*2 (variant R144C) et CYP2C9*3 (variant I359L) entraînent une réduction significative de l'activité métabolique. En tenant compte de tous ces éléments, il est essentiel de surveiller attentivement le dosage de la warfarine et de l'ajuster au besoin. On procède par un test RIN (rapport international normalisé), qui fournit une mesure quantitative de la vitesse à laquelle le sang coagule chez un patient.

2.2.2 Héparines

Après la warfarine, les **héparines** sont devenues le deuxième anticoagulant le plus fréquemment utilisé. Contrairement à la warfarine, qui est un inhibiteur à petite molécule et qui n'existe pas à l'état naturel dans l'organisme, l'héparine est un dérivé du sucre présent naturellement. La structure de l'héparine se compose d'une séquence spécifique de cinq monomères d'hydrates de carbone (**séquence pentasaccharidique**) suivie de monomères d'hydrates de carbone supplémentaires de longueur variable. L'héparine naturelle est composée par l'ensemble de ces sucres comportant des queues glucidiques de différentes tailles et longueurs.

La principale cible de l'héparine est la protéine antithrombine. Rappelons que l'antithrombine régule l'activité de la thrombine (facteur IIa) et du facteur Xa (Figure 2.1). Cette fonction est assurée par la séquence pentasaccharidique conservée que l'on trouve sur toutes les molécules d'héparine et qui se lie à l'antithrombine. Cette liaison déclenche un changement de conformation du site actif de l'antithrombine qui lui permet de se lier soit au facteur Xa, soit au facteur IIa (les sites de liaison étant similaires sur les deux protéines) (Figure 2.4). Lorsque l'antithrombine se lie à la thrombine (facteur IIa), l'héparine peut envelopper l'antithrombine dans un processus de « formation de ponts » et interagir la protéine thrombine liée. Cette fonction de formation de ponts bloque plus efficacement la protéine, à condition que l'héparine soit suffisamment longue (c'est-à-dire, qu'elle possède au moins 13 molécules de sucre). Cette deuxième interaction de formation de ponts est généralement nécessaire pour que l'héparine inhibe totalement l'activité de la thrombine. Cependant, ce site d'interaction n'existe pas entre l'héparine et le facteur Xa, quelle que soit la longueur de la molécule d'héparine. Comme l'héparine existe sous forme de polymère de taille variable (molécules de sucre), différentes variantes sont utilisées en clinique, chacune ayant des effets thérapeutiques donnés.

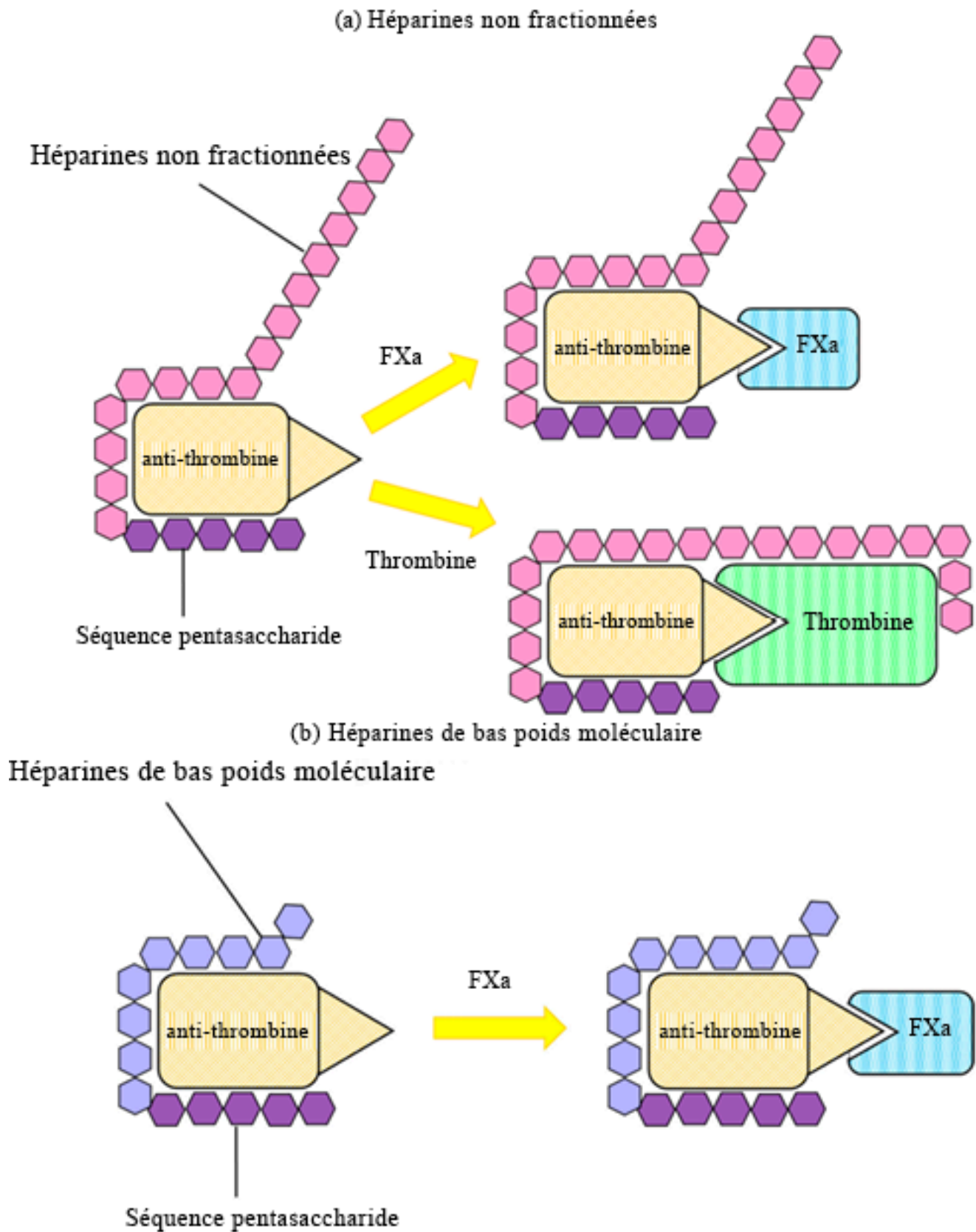


FIGURE 2.4 Représentation schématique des profils d'inhibition de l'héparine et de l'héparine de bas poids moléculaire. Source de l'image : (Fig 1) par Osamu Kumano, Kohei Akatsuchi et Jean Amiral est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

2.2.2.1 Héparines non fractionnées

L'héparine non fractionnée (HNF) est extraite du sang de porc et contient un mélange complet de molécules de sucres. Le poids moléculaire de chaque molécule d'héparine se situe entre 5 000 et 15 000 Da. Cette héparine est plus facile à produire, car il y a moins d'étapes de purification. De plus, comme ce mélange contient à la fois des molécules d'héparine courtes et longues, il inhibe efficacement la thrombine et le facteur Xa. Cependant, la diversité des tailles moléculaires entraîne une variabilité des profils pharmacocinétiques à la suite de l'administration de ce mélange.

2.2.2.2 Héparines de bas poids moléculaire

Pour compenser la variabilité des profils pharmacocinétiques, l'héparine peut être purifiée davantage pour obtenir un mélange plus homogène. **L'héparine de bas poids moléculaire (HBPM)** ne contient que des molécules de poids moléculaire inférieur à 8 000 Da, ce qui améliore considérablement la reproductibilité et la prévisibilité du profil pharmacocinétique. Cependant, cette proportion plus importante de molécules d'héparine plus courtes entraîne également une diminution de la liaison, et donc de l'inhibition du facteur thrombine. En effet, un plus petit sous-ensemble de molécules d'héparine peut assurer la formation de ponts. Ainsi, les HBPM sont généralement moins efficaces que les HNF.

2.2.2.3 Fondaparinux

Toujours dans le but de rendre les profils pharmacocinétiques plus prévisibles, l'héparine peut être tronquée au niveau de la séquence pentasaccharide. Cette variante n'existe pas à l'état naturel et n'est produite que de manière synthétique; elle est commercialisée sous le nom de **Fondaparinux**. Bien qu'elle ne puisse bloquer que l'activité du facteur Xa (et non celle de la thrombine), elle demeure un inhibiteur extrêmement puissant.

2.2.2.4 Thrombocytopénie induite par l'héparine

Le rôle de l'héparine consiste à fluidifier le sang et à agir comme anticoagulant. Cependant, dans certains cas (environ 5 % des patients), l'administration d'héparine entraîne un effet contraire. Cette affection est appelée **thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH)**, et elle se décline en deux sous-types. La TIH de type I est généralement moins grave et survient lorsque l'héparine s'associe à une protéine chargée positivement appelée facteur plaquettaire 4 (FP4), formant ainsi un complexe antigénique IgG. Quant à elle, la TIH de type II est plus souvent une réponse à médiation immunitaire résultant de la production d'anticorps par le patient en raison d'un composant présent dans le mélange d'injection d'héparine (plus particulièrement lorsque l'HNF ou l'HBPM proviennent d'une autre espèce). Cette réaction peut mettre en jeu la vie du patient, ce dernier pouvant entrer dans un état d'hypercoagulabilité. Dans ce cas, le patient est habituellement traité avec une substance capable de neutraliser les effets de l'héparine (molécule chargée négativement). Le sulfate de protamine (un peptide cationique) est administré à cet effet. Il est important de noter qu'aucun cas de TIH n'a été observé lors de l'administration de Fondaparinux, mais qu'il n'existe pas non plus de contre-agents en cas de surdosage.

Les problèmes posés par les anticoagulants courants tels que la warfarine (qui exige un processus de personnalisation et une surveillance constante, et dont l'action est lente) et l'héparine (qui nécessite des injections et présente un risque de TIH) ont motivé la recherche de nouveaux inhibiteurs capables d'interagir avec la thrombine ou le facteur Xa.

L'objectif de ces médicaments était de trouver un équilibre entre l'efficacité, la facilité d'administration et le délai d'action. Ces médicaments ont été développés sous le nom de nouveaux anticoagulants oraux (NOAC), bien que ce terme soit tombé en désuétude au profit des **AOD (anticoagulants oraux directs)**.

2.2.3 AOD : inhibiteurs directs de la thrombine

La thrombine, qui se trouve en amont de la cascade de la coagulation, possède une structure protéique connue pour comporter d'importants sites distincts dont l'exosite 1, un site actif qui se lie à la fibrine, et l'exosite 2, qui se lie à l'héparine. Les premiers inhibiteurs ont été identifiés comme des dérivés d'analogues de l'hirudine (composés isolés des glandes salivaires de la sangsue *Hirudo medicinalis*) qui correspondent à des peptides synthétiques d'environ 20 résidus. Ces molécules se lient directement à la thrombine en formant une structure en L, de sorte qu'elles bloquent à la fois le site actif et l'exosite 1. Bien que ces inhibiteurs soient puissants, les peptides étant de grande taille, ces molécules doivent être administrées par voie sous-cutanée. Les générations plus récentes de molécules sont actives en tant qu'agents oraux, comme le dabigatran, qui ne se lie qu'au site actif de la thrombine et contient un groupe **benzamidine** essentiel.

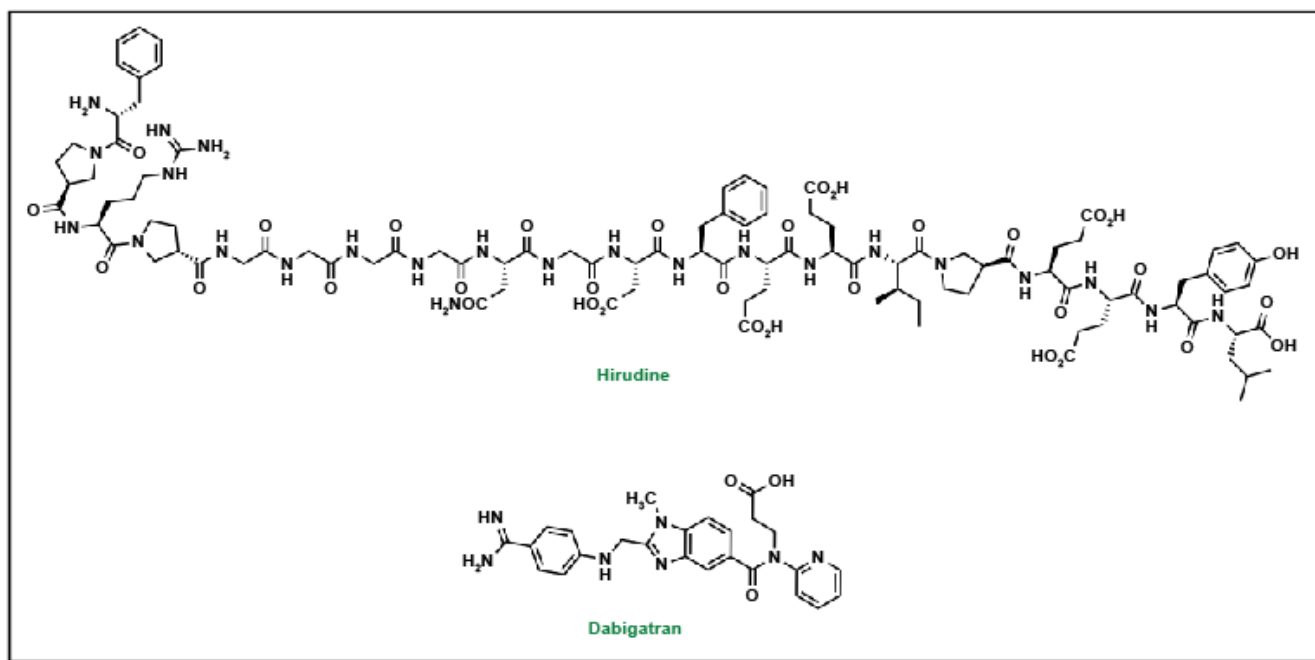


FIGURE 2.5 Structures des inhibiteurs directs de la thrombine : l'hirudine et le dabigatran.

2.2.4 AOD : inhibiteurs directs du facteur Xa

Il existe également des AOD qui ciblent le facteur Xa et peuvent servir de substituts à la warfarine. Ils nécessitent moins d'essais de coagulation, ont des profils pharmacocinétiques plus prévisibles et agissent plus rapidement. Tout comme les inhibiteurs directs de la thrombine, ces molécules se lient aussi en formant une structure en L à travers quatre sous-poches du facteur Xa (appelées S1, S2, S3 et S4). Du point de vue de la nomenclature, ces médicaments sont généralement facilement reconnaissables puisqu'ils contiennent tous les lettres « Xa » dans leur nom, comme le rivaroxaban, l'apixaban, l'edoxaban et le betrixaban (Figure 2.6). Le pharmacophore de ces inhibiteurs est moins facilement identifiable et repose sur des interactions d'empilement pi-pi entre le noyau phényle des inhibiteurs et

l'indole de Trp214 sur le facteur Xa. De plus, des interactions de liaison hydrogène supplémentaires sont présentes dans l'ensemble de la molécule.

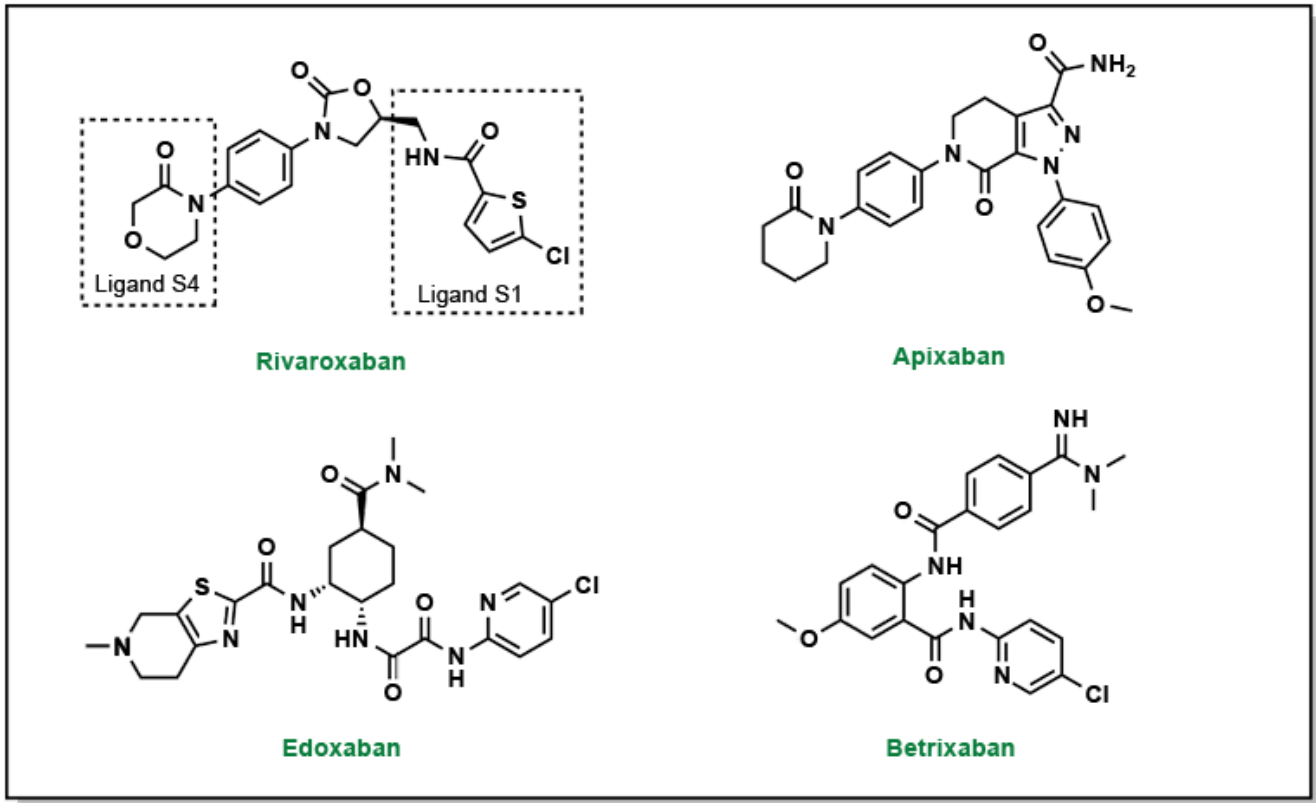


FIGURE 2.6 Inhibiteurs directs du facteur Xa

2.3 Résumé

Le tableau suivant résume les propriétés importantes des médicaments anticoagulants.

Tableau 2.1 : Résumé des agents anticoagulants.

Warfarine		Héparines			AOD		
		HNF	HBPM	Fondaparinux	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Cible	VKORC1/ indirectement II, X,VI,XI	Anti-thrombine / indirectement IIa, Xa	Antithrombine / indirectement Xa, IIa (degré moindre)	Anti-thrombine / indirectement Xa	IIa	Xa	Xa
Type de molécule	Agoniste de la vitamine K (coumarine)	Glycosami- noglycane	Glycosami- noglycane	Glycosami- noglycane	Benzamide	Oxazolidinone	Pyrazolopyridine
Voie d'administration	Orale (biodisponibilité >99 %)	IV	IV	IV	Orale	Orale	Orale
Action	Lente	Rapide	Rapide	Rapide	Rapide (1 à 3 h)	Rapide (1 à 3 h)	Rapide (1 à 3 h)
Durée	Longue	Courte	Courte	Courte	Modérée	Modérée	Modérée
Contre-mesure	Vitamine K	Sulfate de protamine	Sulfate de protamine	Aucune	Idarucizumab	Andexanet alfa	Andexanet alfa
Autres préoccupations	Tératogène	HIT	HIT	Aucune	Besoin d'un prétraitement de 5 à 10 jours avec l'HBPM	Prendre avec de la nourriture	

3. Médicaments pour le traitement de l'hyperlipidémie

3.1 Pathologie

La section précédente a abordé l'importance des facteurs de coagulation pour maintenir l'intégrité indispensable du système circulatoire et assurer la fluidité du sang. Cependant, certains déséquilibres peuvent survenir au niveau d'autres composants, tels que les macronutriments. On distingue trois macromolécules principales : les protéines, les glucides et les lipides. Cette section se penche principalement sur l'altération des concentrations de lipides dans le sang.

Les lipides ont de multiples fonctions essentielles dans l'organisme :

- **compartimentalisation** : Chaque cellule du corps humain est séparée de l'environnement extérieur par une structure de bicouche phospholipidique. En outre, les lipides sont également utilisés dans la compartimentation intracellulaire.
- **stockage de l'énergie** : Les lipides renferment la plus grande quantité d'énergie par gramme parmi les autres macronutriments et servent efficacement de molécules de stockage d'énergie. En général, plus un atome de carbone est réduit dans une molécule biologique, plus la quantité d'énergie stockée est importante.
- **signalisation cellulaire** : Différentes voies biochimiques dépendent de la présence ou de l'absence de lipides déterminés, comme la réponse inflammatoire ou la signalisation hormonale.
- **absorption alimentaire** : L'organisme utilise différents lipides, souvent stockés sous forme de bile, pour faciliter la digestion et l'absorption des substances hydrophobes ou grasses.

Bien que les lipides soient essentiels au fonctionnement physiologique normal, un excès de cholestérol ou d'acides gras dans le sang peut entraîner une affection appelée **hyperlipidémie**.

3.1.1 Différents types de lipides biologiques

Il est recommandé de consommer environ 20 à 35 % de l'apport calorique quotidien total sous forme de lipides. Il existe trois principaux types de lipides, tels qu'illustrés dans la Figure 3.1 :

- **triglycérides** : Ces lipides sont formés d'une structure de base de glycérol invariable, composé d'une chaîne de trois atomes de carbone, chacun portant trois groupes hydroxyle. Chacun de ces groupes est lié à un acide gras par une liaison ester. Le type d'acide gras attaché au glycérol peut varier. Ces molécules sont non polaires et représentent environ 95 % de l'absorption des lipides alimentaires (graisses et huiles).
- **phospholipides** : Ces phospholipides présentent des similitudes avec les triglycérides, car ils se composent aussi d'une structure de base de glycérol. Cependant, contrairement aux triglycérides, les phospholipides ne possèdent que deux groupes d'acides gras, le troisième groupe étant une tête de groupement phosphate. Ce groupement modifie radicalement les propriétés du lipide : il comporte désormais une partie hautement hydrophile à une extrémité de la molécule et deux queues lipophiles à l'autre extrémité. Les phospholipides représentent environ 2 % des lipides dans le régime alimentaire.
- **stérols** : Ces lipides sont constitués d'un noyau cyclopentaphénathène, composé de trois cycles hexagonaux et d'un cycle pentagonal. Ils représentent environ 3 % des lipides présents dans le régime alimentaire. Chez les mammifères, le cholestérol est le stérol lipidique le plus connu. De plus, toutes les hormones stéroïdiennes et les acides biliaires sont synthétisés à partir du cholestérol.

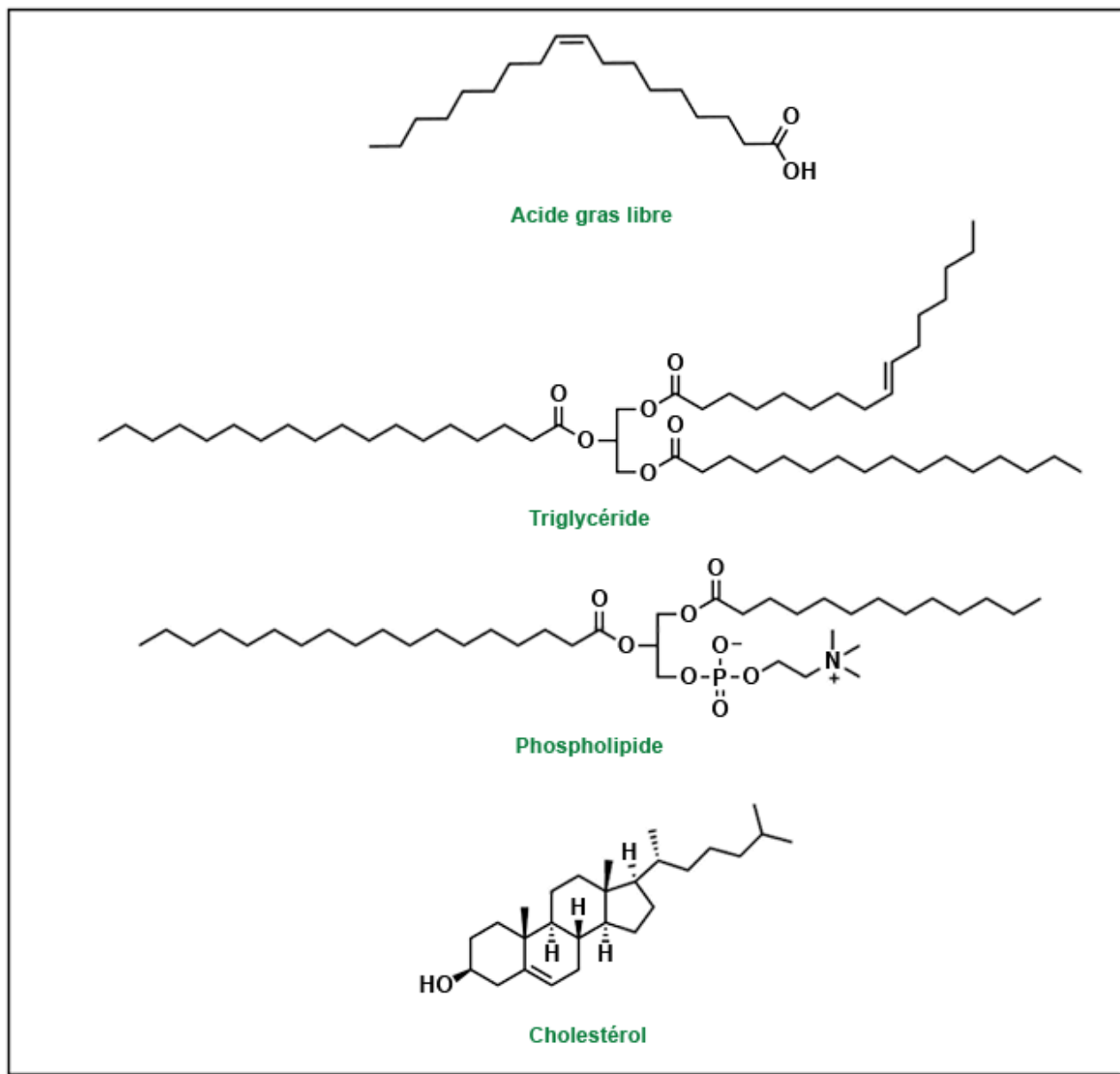


FIGURE 3.1 Structures représentant un acide gras générique et les trois principaux types de macromolécules lipidiques.

Les lipides se distinguent nettement des autres macromolécules par leur forte hydrophobicité et leur incapacité à se mélanger avec l'eau. Étant donné que le corps humain est constitué d'environ 70 % d'eau et que les lipides sont essentiels pour chaque cellule du corps, leur transport à travers le système sanguin dans un environnement aqueux représente un défi en raison de leur hydrophobicité. Par conséquent, les lipides sont transportés dans une particule complexe composée à la fois de protéines et de lipides, que l'on appelle **lipoprotéine**. La structure d'une lipoprotéine est présentée à la Figure 3.2. Les lipoprotéines possèdent une enveloppe externe constituée de phospholipides, au sein de laquelle se trouvent diverses protéines (apolipoprotéines) et dont l'intérieur est composé de triglycérides et de cholestérol. Ces lipoprotéines se déplacent dans la circulation sanguine pour faciliter le transport des lipides.

Lipoprotéine

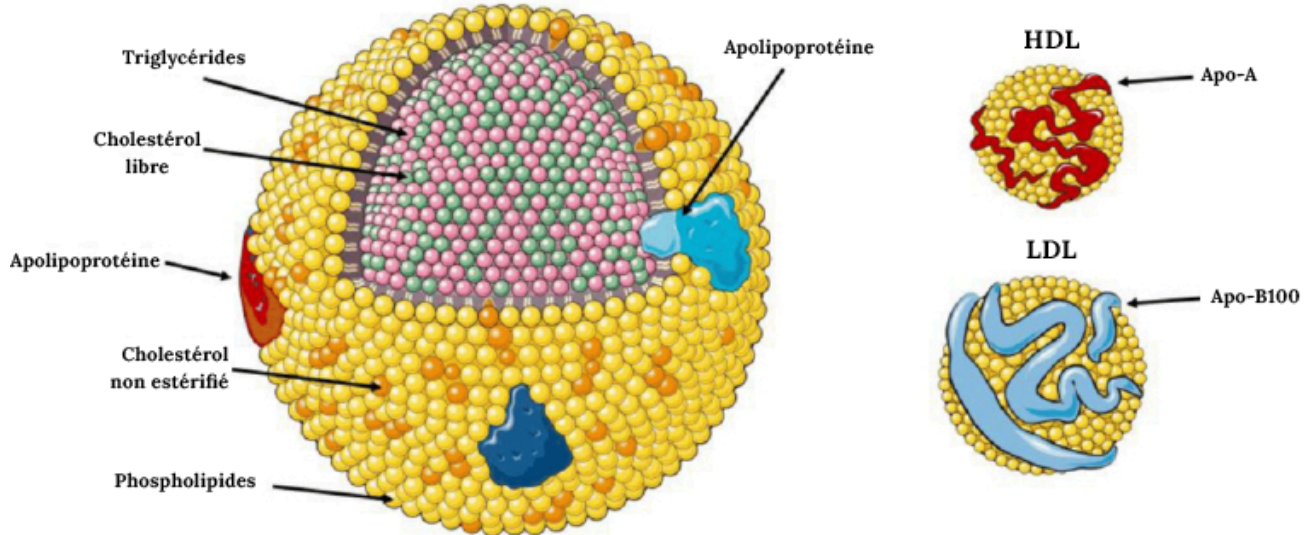


FIGURE 3.2 Structure représentant une lipoprotéine. Source de l'image : (Fig 2) par Stamatios Lampsas, Maria Xenou, Evangelos Oikonomou, Panteleimon Pantelidis, Antonios Lysandrou, Savvas Sarantos, Athina Goliopoulou, Konstantinos Kalogera, Vasiliki Tsigkou, Athanasios Kalpis, Stavroula A. Paschou, Panagiotis Theofilis, Manolis Vavuranakis, Dimitris Tousoulis et Gerasimos Siasos est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

Les lipoprotéines portent des noms différents en fonction de leur composition et de leur densité (Figure 3.3). Les lipides riches en protéines sont désignés sous le nom de lipoprotéines de haute densité (**HDL**), tandis que les lipoprotéines de densité intermédiaire, faible ou très faible sont dénommées **IDL**, **LDL** et **VLDL**. Les HDL ont un diamètre relativement petit (5 à 10 nm), tandis que les LDL et VLDL ont un diamètre compris entre 20 et 50 nm. Il existe également des classes de lipoprotéines plus vastes dites **chylomicrons** qui sont essentielles à la digestion et à l'absorption des graisses. Dans le langage courant, les HDL sont souvent considérés comme le « bon cholestérol » et les LDL et VLDL comme les « mauvais gras ». D'une manière générale, les plus grosses particules ont une teneur en lipides plus élevée et une plus faible stabilité.

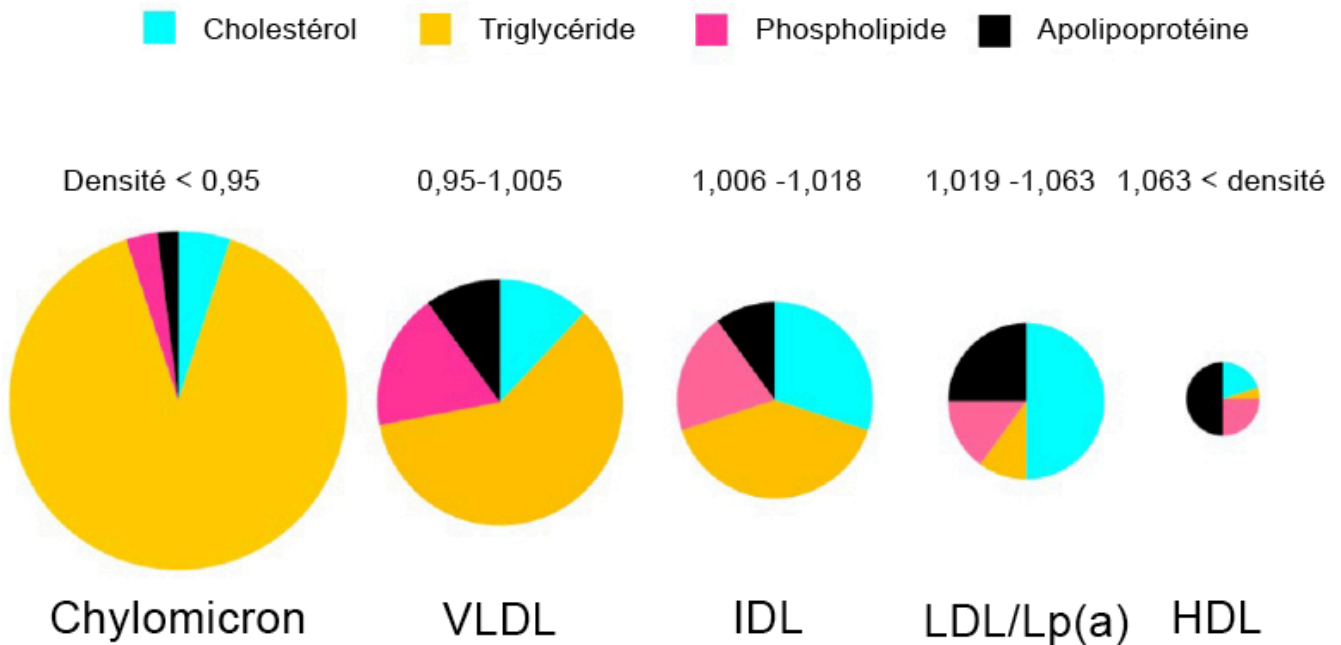


FIGURE 3.3 Proportions approximatives de lipides et de protéines dans les différents types de lipoprotéines. Source de l'image : (Fig 1) par Hayato Tada, Atsushi Nohara et Masa-aki Kawashiri est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

L'hyperlipidémie survient lorsqu'il y a un excès de lipides provoquant une concentration élevée de LDL et de VLDL. Ces graisses peuvent se déposer dans la circulation sanguine pour former des dépôts sur les parois artérielles et bloquer éventuellement le flux sanguin (Figure 3.4). Ces occlusions, dénommées plaques, réduisent la lumière artérielle, entraînant une diminution de l'élasticité des vaisseaux sanguins et crée un foyer de formation pour d'autres thrombus. L'objectif principal du traitement de l'hyperlipidémie est de réduire les concentrations de LDL et de VLDL.

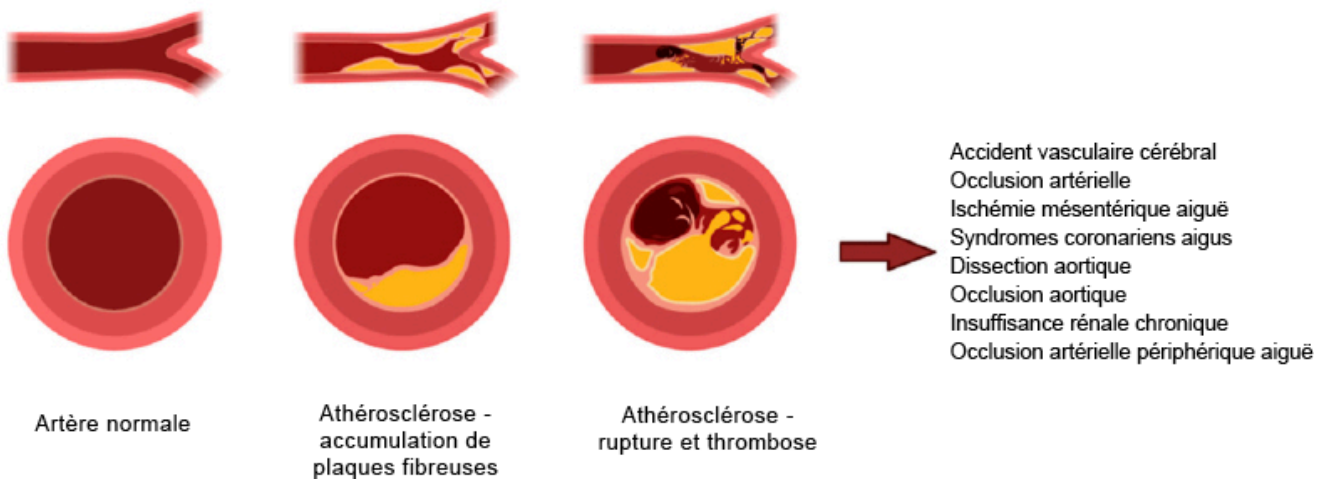


FIGURE 3.4 Effets de l'hyperlipidémie sur la lumière artérielle. Source de l'image : (Fig 1) par Dragos Cretoiu, Ruxandra Florentina Ionescu, Robert Mihai Enache, Sanda Maria Cretoiu et Silviu Cristian Voinea est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

3.2 Traitements

L'une des approches pour traiter l'hyperlipidémie consiste d'abord à réduire la consommation de graisses et de cholestérol, tout en augmentant l'activité physique. Bien que ces efforts soient importants, près de 80 % du cholestérol est synthétisé par le foie, tandis que seulement environ 20 % proviennent de sources alimentaires. Par conséquent, modifier le régime alimentaire et augmenter l'activité physique peut ne pas suffire, et la réduction du cholestérol peut nécessiter un traitement pharmacologique. Il existe trois stratégies principales pour réduire les concentrations de lipides dans le sang : inhiber la synthèse des lipides, inhiber l'absorption ou la capture de lipides et accélérer la dégradation ou la clairance des lipides. Chacune des approches thérapeutiques ci-dessous s'inscrit dans l'un de ces trois axes.

3.2.1 Inhibition de la synthèse des lipides : les statines

Les **statines**, une classe d'agents réducteurs de cholestérol, constitue les médicaments les plus couramment utilisés; il est donc important de bien comprendre leur mécanisme d'action. Elles sont conçues pour bloquer la synthèse du cholestérol. Cette synthèse se produit dans le foie par la voie du mévalonate, une voie biochimique d'environ 25 étapes débutant par l'acétyl-CoA. L'une des principales caractéristiques de cette voie est l'étape limitante de la cinétique, c'est-à-dire la réaction qui convertit l'HMG-CoA en mévalonate. Cette réaction est catalysée par l'enzyme **HMG-CoA réductase**. En neutralisant cette enzyme à l'aide de méthodes pharmaceutiques, il est possible d'interrompre efficacement la voie du mévalonate et la synthèse du cholestérol.

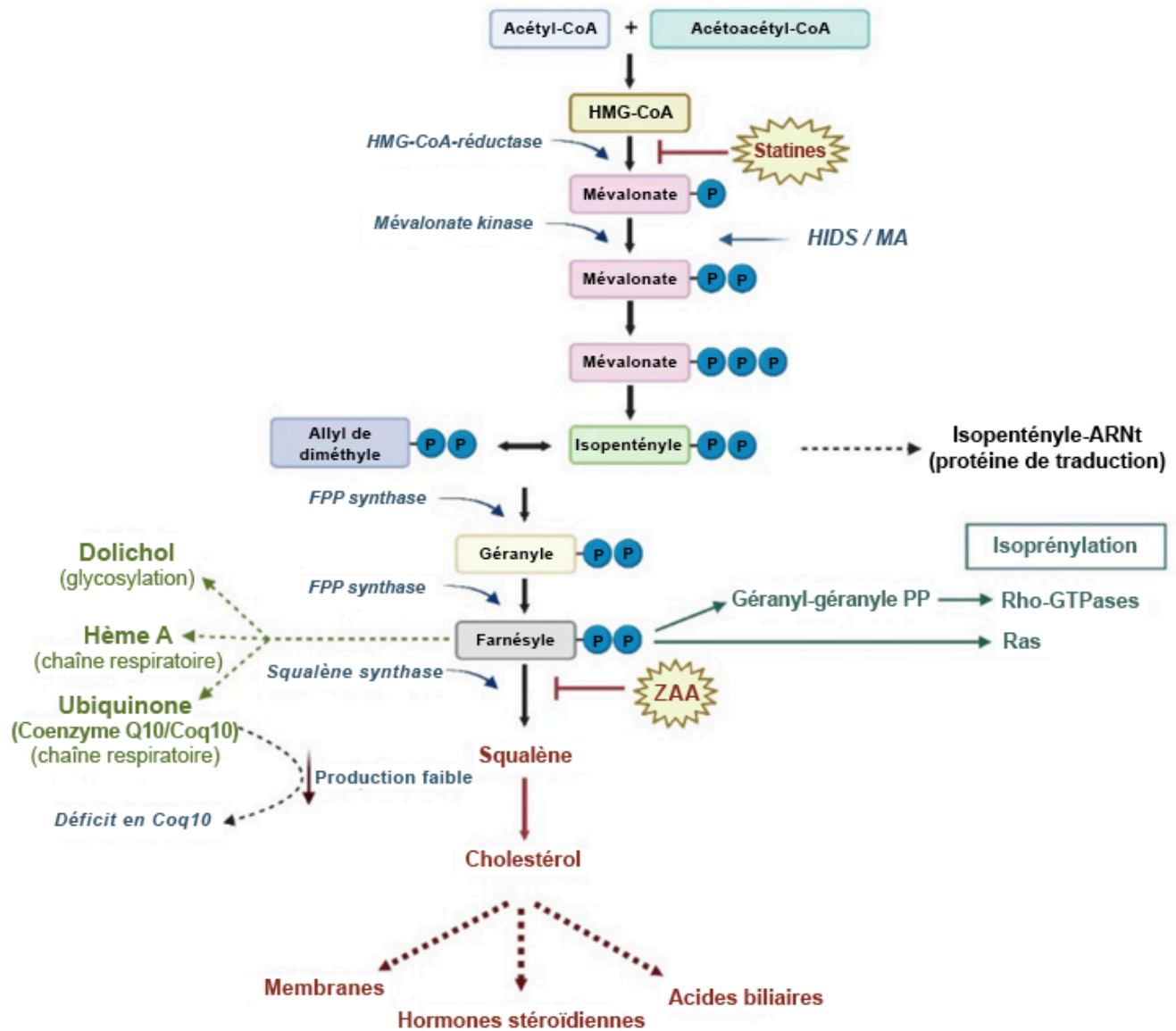


FIGURE 3.5 La voie du mévalonate mène à la synthèse du cholestérol et d'autres biomolécules. Source de l'image : (Fig 1) par Simona Pisanti, Erika Rimondi, Elena Pozza, Elisabetta Melloni, Enrico Zauli, Maurizio Bifulco, Rosanna Martinelli et Annalisa Marcuzzi est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

La HMG-CoA réductase catalyse la réduction de la HMG-CoA en utilisant deux équivalents de NADPH, ce qui génère de l'acide mévalonique. Dans les années 1970, les premières tentatives pour identifier les molécules qui interagissent avec cette enzyme ont été réalisées à travers de vastes criblages de produits naturels. La compactine, produite par le champignon *Penicillium*, a été la première molécule identifiée pour inhiber cette enzyme (Figure 3.6). La compactine présente plusieurs caractéristiques chimiques importantes :

- Anneau de lactone : Cet anneau agit comme un précurseur qui s'ouvre pour former un carboxylate, dont la charge anionique est essentielle pour interagir avec une Lys735 de l'HMG-CoA réductase. La lactone hydrolysée imite alors l'acide 3,5-dihydroxyheptanoïque du substrat enzymatique naturel. Les configurations stéréochimiques des positions 3 et 5 jouent un rôle important dans l'interaction avec l'enzyme.
- Anneau didehydrodécane : Cet anneau hydrophobe s'engage dans une poche qui se forme lors de la liaison de

l'acide à l'enzyme.

La compactine n'a finalement pas été approuvée comme médicament en raison de problèmes de sécurité. Cependant, des composés similaires ont été développés, tels que la lovastatine et la simvastatine. Ces médicaments conservent la même structure chimique de base comportant une lactone séparée par un bras écarteur d'une didehydrodécane. La pravastatine est un composé intéressant qui, bien qu'elle ne contienne pas de lactone, présente une forte similitude avec la partie acide 3R,5R-dihydroxyheptaonique du substrat, c'est-à-dire l'acide mévalonique. Soulignons que toutes ces molécules ont des demi-vies relativement courtes. Le cholestérol étant surtout synthétisé la nuit, il est recommandé de prendre ces médicaments le soir afin d'optimiser leur efficacité dans le blocage de la synthèse.

Malgré que le blocage de la HMG-CoA réductase inhibe la synthèse du cholestérol dans le foie, ce dernier a néanmoins besoin de cholestérol pour fonctionner correctement. Les faibles concentrations de cholestérol dans le foie stimulent l'absorption du cholestérol contenu dans les LDL et VLDL présents dans le sang. Par conséquent, l'extraction des LDL et VLDL du sang contribuera à réduire le taux de cholestérol total.

Les statines de deuxième génération préservent certaines des propriétés structurales clés mentionnées précédemment. Cela inclut l'acide dihydroxyhépatonique, essentiel pour la liaison de l'enzyme au résidu Lys735, ainsi que la configuration stéréochimique des groupes d'alcool. Cependant, la partie de la molécule qui interagit avec la poche hydrophobe a été modifiée pour inclure des hétéroatomes, ce qui a conduit à la création de l'atorvastatine (Lipitor) et de la rosuvastatine (Crestor). Les deux molécules contiennent des substitués *p*-fluorophényle et isopropyle qui contribuent à l'affinité du récepteur. La différence principale entre ces molécules réside dans leur composition : l'atorvastatine contient un amide, tandis que la rosuvastatine contient un sulfamide. Cette variation structurale se traduit par des propriétés différentes. L'atorvastatine est la statine la plus lipophile et peut traverser plusieurs membranes cellulaires, notamment celles des différents muscles et tissus. À l'inverse, la rosuvastatine est la statine la plus hydrophile et la plus puissante. Les deux médicaments ont des profils métaboliques CYP différents, l'atorvastatine étant principalement métabolisée par le CYP3A4 et la rosuvastatine par le CYP2C9.

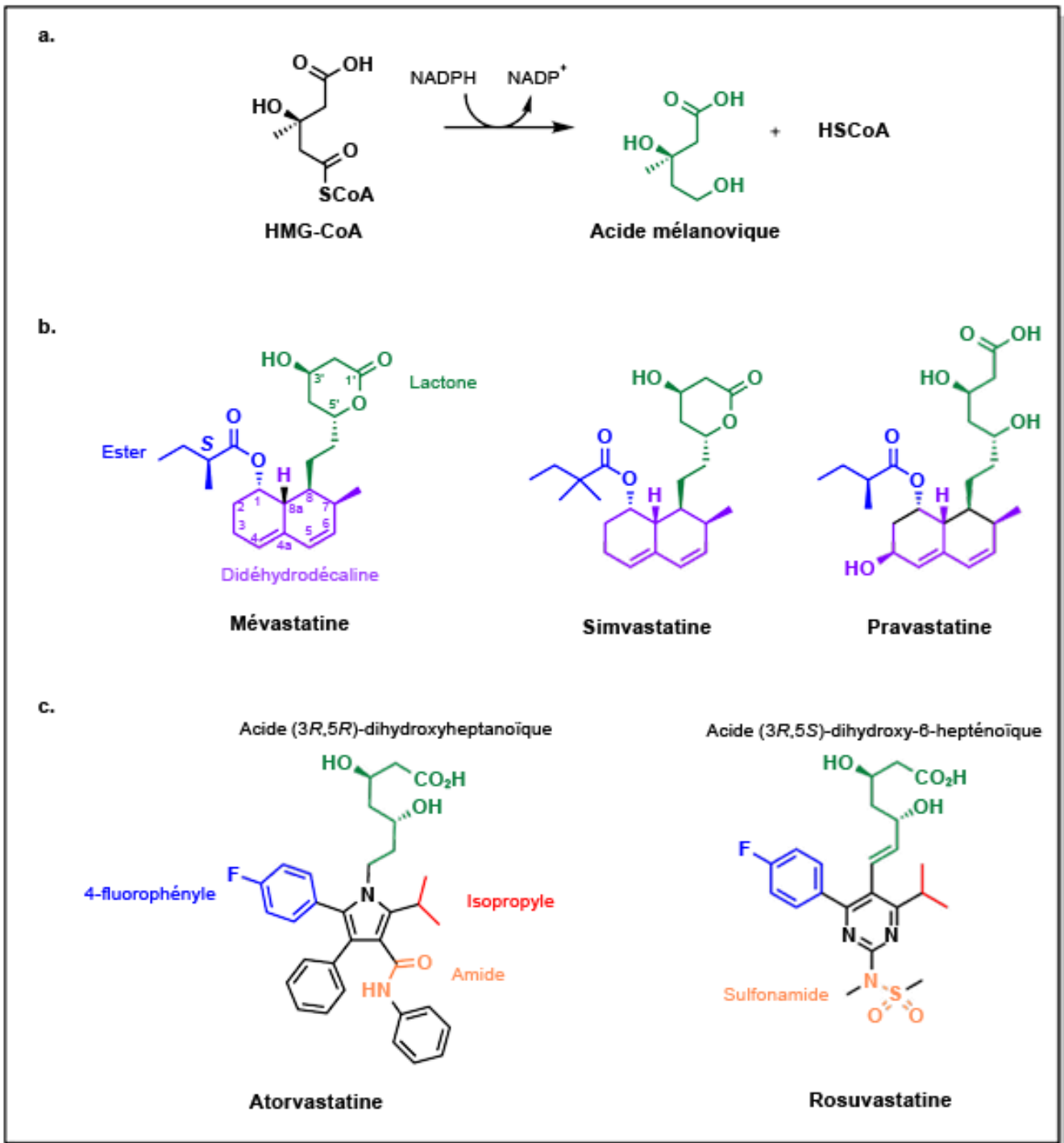


FIGURE 3.6 Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines).

Il existe également une controverse concernant les types d'effets secondaires observés avec ces statines, les plus courants (de 1 à 25 %) étant la faiblesse musculaire et la rhabdomyolyse (où le muscle se décompose et libère des substances dans le sang pouvant entraîner des troubles rénaux ou cardiaques). Même si le mécanisme n'est pas entièrement compris, le blocage de la HMG-CoA réductase et la réduction de la formation d'acide mévalonique ont pour effet de diminuer les substrats nécessaires à d'autres voies biochimiques. Parmi ces voies, on compte notamment la

synthèse de la coenzyme Q10, une molécule essentielle pour les muscles et l'utilisation de l'énergie (voir Figure 3.5). Bien que certains patients prennent des suppléments, les données disponibles ne sont pas concluantes. De plus, les statines les plus lipophiles ont la capacité de traverser la barrière hématoencéphalique, ce qui peut entraîner des effets sur le cerveau, notamment des pertes de mémoire.

3.2.2 Inhibition de la synthèse des lipides : la niacine

La niacine (ou vitamine B3) est une petite molécule utilisée pour bloquer la synthèse des triglycérides dans le tissu adipeux (Figure 3.7). Bien que cette molécule soit utilisée en clinique depuis plus de 50 ans, son mécanisme d'action n'a pas été encore totalement élucidé.

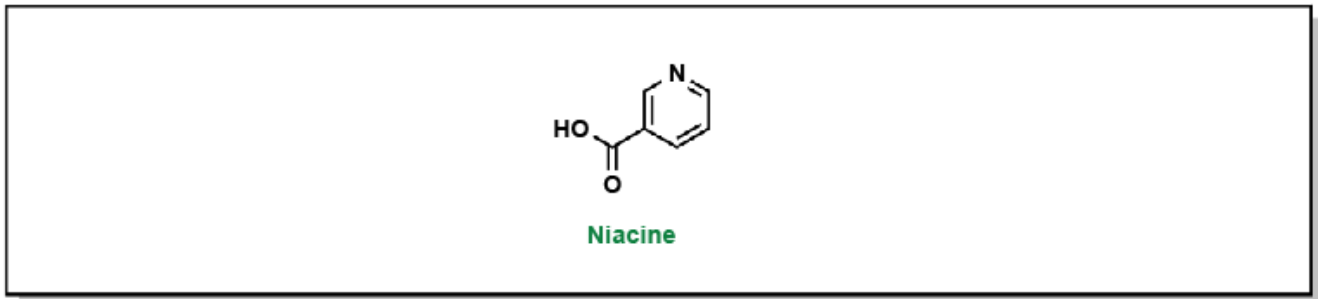


FIGURE 3.7 Structure de la niacine.

La liaison de la niacine se produit au niveau du récepteur GPR109A (un récepteur couplé aux protéines G), qui inhibe ensuite l'activité de l'adénylcyclase. Cette inhibition réduit la conversion de l'ATP en messenger secondaire AMPc. Cela bloque l'activation de la PKA et l'activité subséquente de la lipase hormono-sensible (LHS). Cette lipase est responsable de la dégradation des triglycérides en acides gras libres, libérés ensuite dans la circulation sanguine. La réduction des concentrations d'acides gras libres dans le sang entraîne une diminution de la formation des VLDL et de la synthèse des triglycérides dans le foie (Figure 3.8).

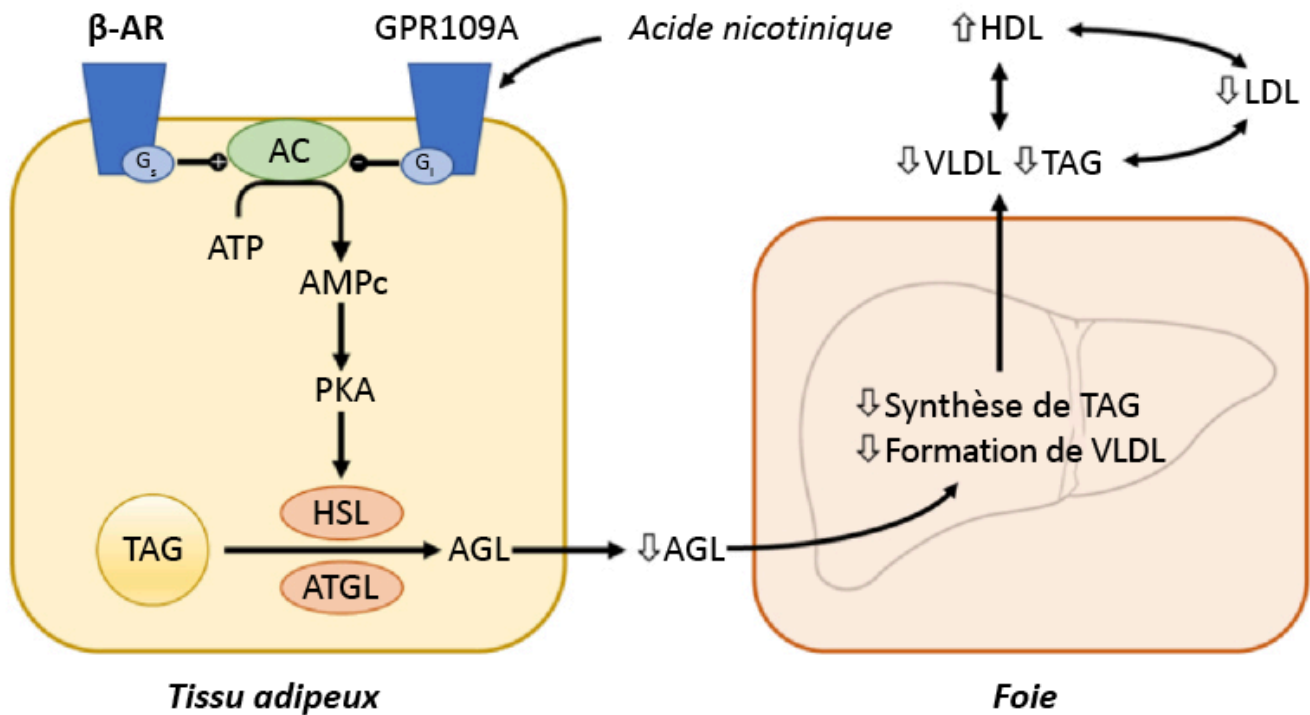


FIGURE 3.8 Inhibition biochimique de la synthèse des acides gras par l'action de la niacine sur le GPR109A. Source de l'image : (Fig 12) par Marcel Hrubša, Tomáš Siatka, Iveta Nejmanová, Marie Vopršalová, Lenka Kujovská Krčmová, Kateřina Matoušová, Lenka Javorská, Kateřina Macáková, Laura Mercolini, Fernando Remião, Marek Mátuš, Přemysl Mladěnka a été modifiée (recadrée) et est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

3.2.3 Inhibition de l'absorption des lipides : l'ézétimibe

Un autre mécanisme de réduction du taux de cholestérol consiste à empêcher son absorption lors de la consommation d'aliments. Le cholestérol provenant de l'alimentation est absorbé dans l'intestin grêle par les récepteurs NPC1L1 (Figure 3.9). Le cholestérol se lie à ces récepteurs, et le complexe cholestérol-récepteur est ensuite internalisé grâce à un processus médié par AP2-clathrine.

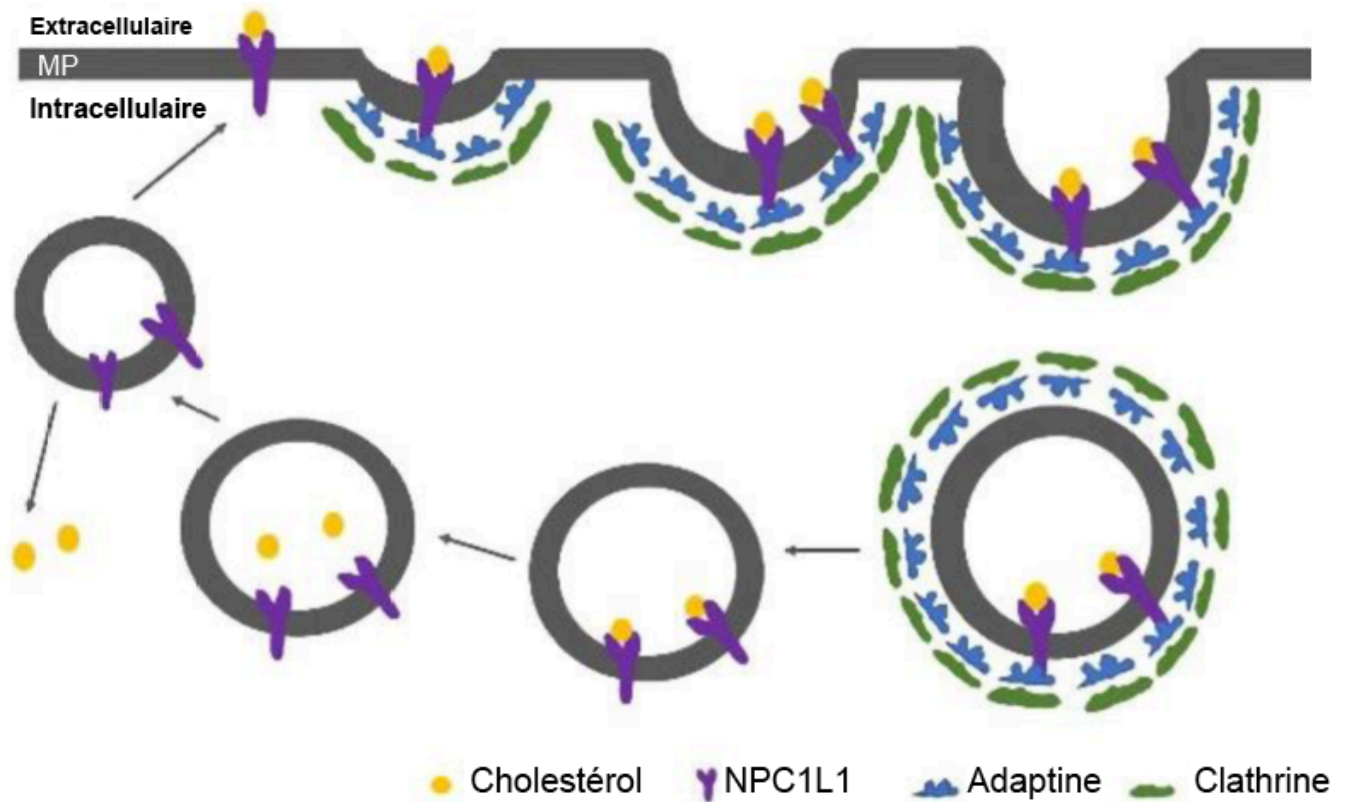


FIGURE 3.9 Absorption du cholestérol par la clathrine. Source de l'image : (Fig 1) par Jun Zeng, Wenjing Liu, Bing Liang, Lingyu Shi, Shanbo Yang, Jingsen Meng, Jing Chang, Xiaokun Hu, Renshuai Zhang, et Dongming Xing a été modifiée (recadrée) et est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

L'ézétimibe est un médicament qui inhibe l'interaction entre le récepteur NPC1L1 et les molécules de clathrine, empêchant ainsi la cellule d'absorber le cholestérol. Sa structure 1,4-diaryl- β -lactame est essentielle pour son activité. Ces médicaments peuvent être administrés en complément des statines pour réduire efficacement la quantité de cholestérol absorbée, mais également synthétisée (Figure 3.10).

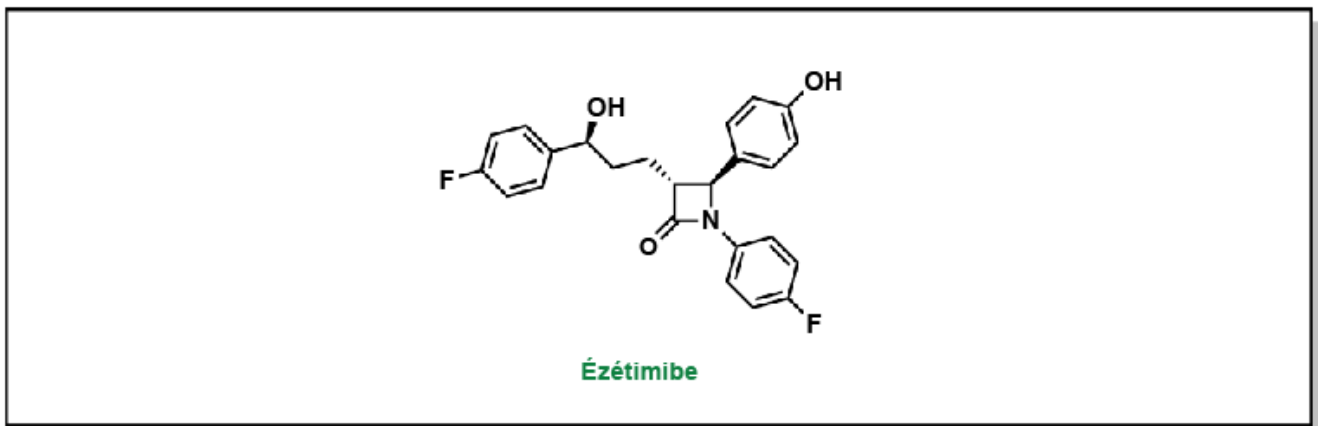


FIGURE 3.10 Structure de l'ézétimibe.

3.2.4 Accélération de la dégradation ou de la clairance des lipides : les fibrates

Les **fibrates** sont une classe de composés qui peuvent réduire les effets de l'hypertriglycéridémie. Les fibrates agissent en activant le récepteur activé par les **proliférateurs de péroxysomes de type α** (PPAR α). Ce récepteur forme un hétérodimère avec une autre protéine appelée récepteur X des rétinoïdes (RXR). Ensemble, ils se fixent ensuite à la séquence des éléments de réponse PPAR α , régulant l'expression d'un groupe de gènes impliqués dans le métabolisme des lipides, permettant ainsi d'augmenter les HDL et de réduire la synthèse des TG (Figure 3.11).

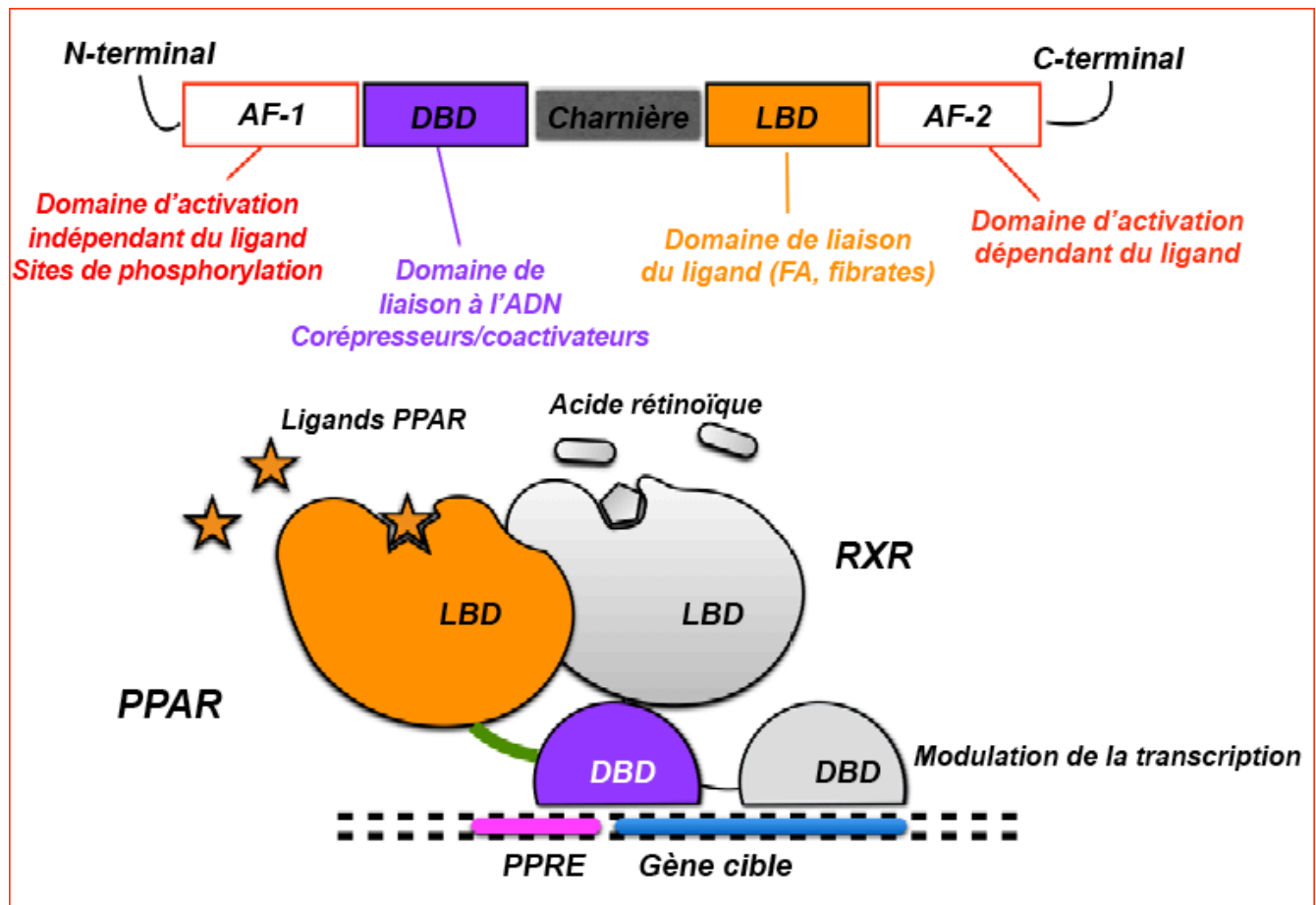


FIGURE 3.11 Mécanisme d'activation par PPAR α des gènes cibles impliqués dans le métabolisme des lipides. Source de l'image : (Fig 1) par Simona Scheggi, Graziano Pinna, Giulia Braccagni, Maria Graziella De Montis et Carla Gambarana est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

Le principal pharmacophore qui permet aux fibrates de se lier et d'activer PPAR α comprend un acide phénoxybutyrique, qui établit une interaction ionique-dipôle avec un résidu tyrosine spécifique (Tyr464) de PPAR α . Les deux principaux fibrates sont le fénofibrate et le gemfibrozil (Figure 3.12).

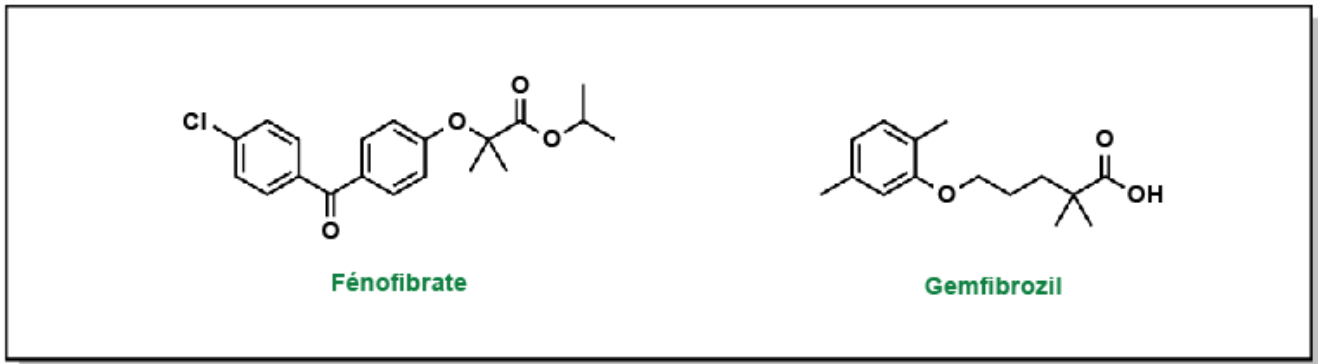


FIGURE 3.12 Structures des fibrates les plus courants.

3.2.5 Accélération de la dégradation ou de la clairance des lipides : les chélateurs des acides biliaries

Comme mentionné précédemment, la nature hydrophobe des lipides peut poser problème lors de leur digestion et de leur absorption, en raison du milieu aqueux de l'estomac et de l'intestin grêle. Les lipides de source alimentaire sont digérés grâce à la bile, un liquide complexe composé en grande partie d'acides biliaries et de dérivés du cholestérol. La bile est produite par le foie et stockée dans la vésicule biliaire. À la suite de la digestion, environ 97 % de la bile est réabsorbée dans l'iléon et stockée dans la vésicule biliaire. Cependant, les chélateurs des acides biliaries ajoutés se lient à la bile, l'empêchant d'être réabsorbée et la contraignant à être excrétée. En réaction à cette perte de bile, le foie synthétise des acides biliaries supplémentaires, ce processus impliquant l'absorption du cholestérol et des LDL présents dans le sang, réduisant ainsi la concentration de lipides.

Les **chélateurs des acides biliaries** sont des cations chargés positivement qui se lient aux acides biliaries, ceux-ci étant chargés négativement. Cette interaction forme un complexe qui ne peut alors pas être absorbé. Ces chélateurs sont normalement des poudres qui se prennent par voie orale. Ils ne sont pas absorbés par l'intestin grêle, ce qui limite les effets indésirables systémiques. Cependant, leur consommation peut être difficile et entraîner divers troubles gastro-intestinaux.

3.3 Résumé

Le Tableau 3.1 présente un résumé des différentes propriétés pharmacologiques des agents hypolipémiants.

Tableau 3.1 : Résumé des agents hypolipémiants.

	Statines	Niacine	Ézétimibe	Fibrates	BAS
Voie	Synthèse du cholestérol <i>de novo</i>	Synthèse des lipides <i>de novo</i>	Absorption du cholestérol	Clairance des triglycérides	Clairance du cholestérol
Cible	Inhibition de l'HMG-CoA réductase	Inhibition de GPR109A	Inhibition de l'interaction NPC1L1-AF2 Clathrine	Activation de PPAR α	Liaison aux acides biliaires
Groupe fonctionnel	Acide di-hydroxy heptanoïque	Acide carboxylique et pyridine	1,4-Diaryl- β -lactame	Isobutyrate	Résine échangeuse d'anions
Effet	Bloque la synthèse du cholestérol	Bloque la dégradation des triglycérides	Bloque l'absorption du cholestérol dans l'intestin	Active la lipoprotéine lipase	Empêche l'absorption de la bile
Effet [Lipide]	Diminution des LDL	Diminution des LDL Augmentation des HDL	Diminution des LDL	Diminution des TG Augmentation des HDL	Diminution des LDL

4. Médicaments pour le traitement du diabète sucré

4.1 Pathologie

Le diabète sucré est une maladie qui se manifeste par une concentration élevée de glucose dans le sang. Le glucose est le principal type de glucide que l'organisme utilise comme source d'énergie. Les glucides font partie des trois macronutriments essentiels, aux côtés des protéines et des lipides. Contrairement à l'hyperlipidémie, qui se caractérise par une forte concentration de lipides hydrophobes dans le sang, la situation est quelque peu inversée dans le cas du diabète sucré. Le sang contient une concentration élevée de sucres, qui sont hautement polaires en raison des nombreux groupes hydroxyles présents sur chaque molécule de sucre. Le sang peut alors devenir très « collant » et visqueux. Ce problème devient plus grave dans les organes pourvus de vaisseaux sanguins minuscules, tels que les yeux, les reins et les autres extrémités. En effet, il devient difficile pour le sang d'atteindre ces zones et d'y transporter les nutriments essentiels ou les cellules immunitaires nécessaires. Il est donc très important de maintenir des concentrations appropriées de sucre dans le sang.

Le diabète sucré est une maladie chronique dont il existe trois différents types : diabète de type 1, diabète de type 2 et diabète gestationnel. Le diabète de type 1 est généralement considéré comme une maladie génétique, d'apparition précoce et de moindre occurrence, représentant environ 10 % des cas de diabète. Le diabète de type 2 peut également avoir une composante génétique, mais il est largement influencé par le mode de vie et se manifeste plus tardivement. Le diabète gestationnel peut survenir durant la grossesse de la patiente et disparaît généralement de manière naturelle après l'accouchement.

L'incidence du diabète au Canada a augmenté au cours des deux dernières décennies, passant de 4,7 % en 2001 à 8,1 % en 2017. Cette hausse peut être attribuée à des changements dans l'alimentation et le mode de vie. Les glucides représentent la forme d'énergie la plus accessible pour l'organisme et constituent une grande partie du régime alimentaire naturel de l'homme. Leur digestion et leur absorption par les différents organes du corps posent les bases des efforts de la chimie médicinale dans le traitement du diabète.

4.1.1 Digestion des glucides : bouche et estomac

La digestion des glucides commence dans la bouche. Bien que l'action mécanique de la mastication aide à séparer physiquement les glucides, l'enzyme amylase salivaire, de son côté, commence à hydrolyser certains des sucres complexes. Environ 5 % de la digestion des glucides s'effectue dans la bouche. Ces enzymes sont ensuite inactivées par l'acide gastrique de l'estomac. L'activité mécanique de l'estomac, combinée à l'acidité, peut favoriser une meilleure séparation des glucides. Cependant, la digestion des glucides ne s'effectue pas principalement à ce stade.

4.1.2 Digestion des glucides : intestin grêle

L'estomac déverse le mélange d'aliments, appelé chyme, dans l'intestin grêle, où plusieurs enzymes entrent en jeu. L'**amylase pancréatique**, une autre forme d'amylase, poursuit la décomposition des sucres plus complexes. Une autre enzyme, l' **α -glucosidase**, décompose les polymères de sucre en monomères, tels que le glucose ou le fructose. Ces monomères peuvent ensuite être absorbés grâce à différents transporteurs. Les protéines présentes dans les cellules de l'intestin grêle sont exprimées de manière asymétrique à la surface de la membrane cellulaire (Figure 4.1). Par exemple, le cotransporteur sodium-glucose type 1 (**SGLT1**) permet le transport du glucose dans les cellules à partir de la lumière de l'intestin grêle. Le transporteur de glucose 2 (**GLUT2**) est orienté vers la lumière des vaisseaux sanguins et dépose le glucose dans la circulation sanguine. Ces deux transporteurs jouent un rôle essentiel et appartiennent à une grande famille de transporteurs d'hydrates de carbone. Leur expression varie selon les tissus dans l'ensemble du corps. Le SGLT1

est l'un des douze membres de la famille des protéines SLC5A (*solute carrier family member 1*, ou protéine de la famille des transporteurs de solution**). Les transporteurs GLUT forment une famille de 14 protéines qui ont des affinités variables pour le glucose et les autres monomères glucidiques (par exemple, GLUT5 absorbe le fructose).

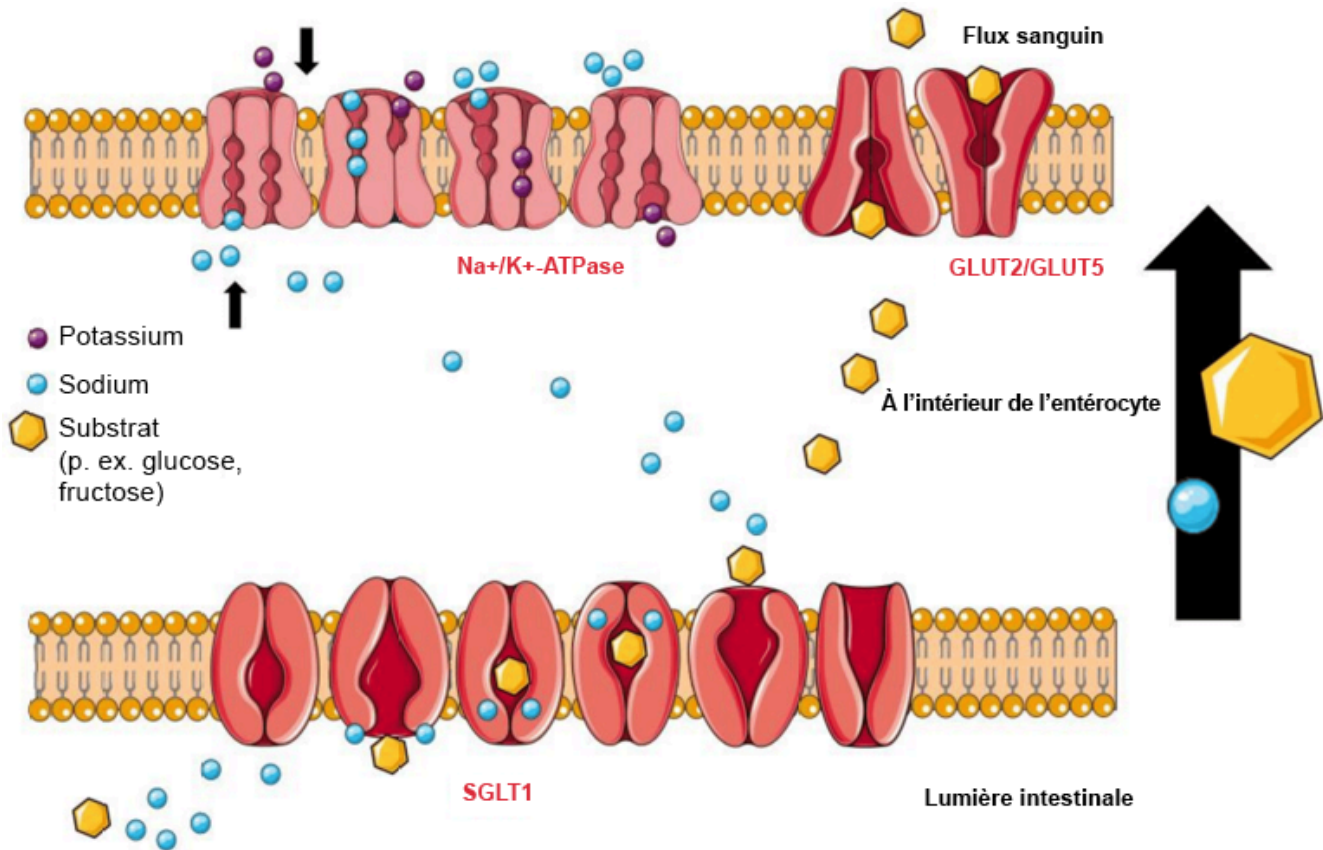


FIGURE 4.1 L'absorption du glucose dans l'intestin grêle s'effectue par l'intermédiaire de différents transporteurs protéiques. Source de l'image : (Fig 5) par Katharina Schreck et Matthias F. Melzig est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

Dès que le chyme est déversé dans l'intestin grêle, il déclenche aussitôt la libération d'hormones que l'on nomme **incrétines** (Figure 4.2). Deux incrétines sont très importantes : le peptide-1 similaire au glucagon (**GLP1**) et le peptide insulino-trope dépendant du glucose (**PDG**). Ces polypeptides, produits par des cellules spécifiques de l'intestin ascendant et descendant, se dirigent vers le pancréas pour l'assister dans la préparation à la montée en flèche du taux de sucre dans le sang. Ainsi, l'activité des incrétines se déclenche avant même que le glucose n'entre dans la circulation sanguine.

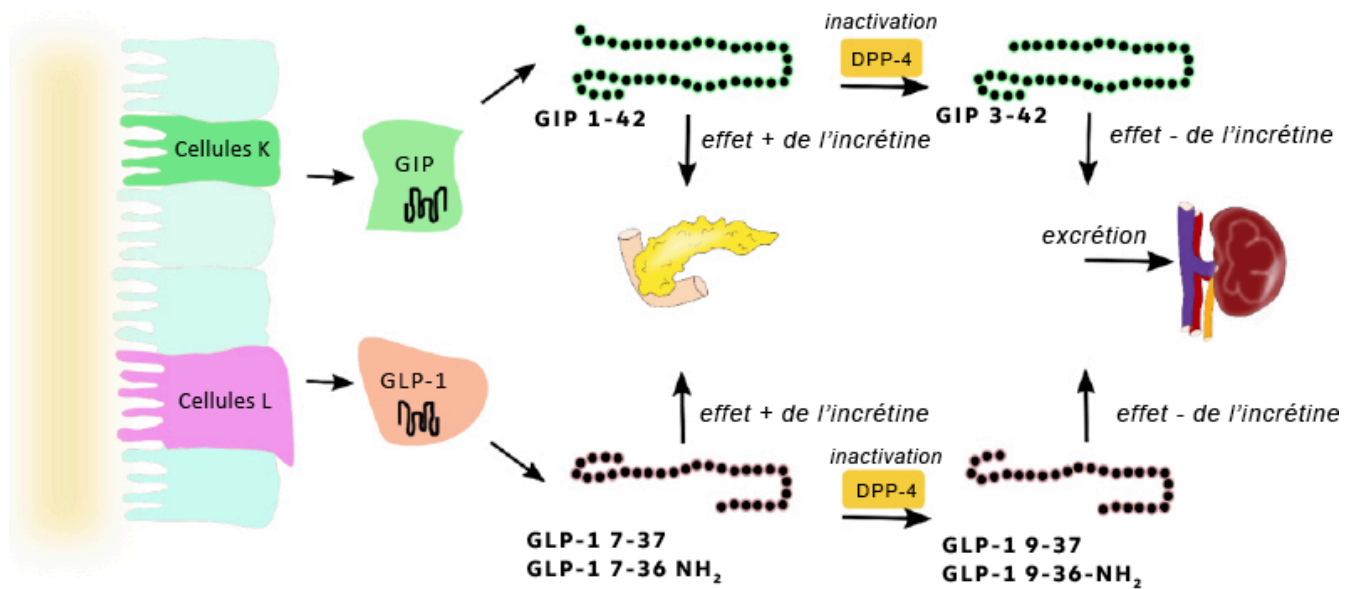


FIGURE 4.2 Signalisation de l'incrétine dans l'intestin grêle. Source de l'image : (Fig 3) par Joanna Michałowska, Ewa Miller-Kasprzak et Paweł Bogdański est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

Le GIP joue de multiples rôles, notamment celui de favoriser la sécrétion d'insuline, d'inhiber la libération de glucagon et de retarder la vidange gastrique, permettant ainsi une digestion plus lente et atténuant les montées en flèche du taux glycémique. Les incrétines procurent également la sensation de satiété, ce qui réduit la consommation d'aliments. Ces hormones sont rapidement inactivées par un groupe d'enzymes appelées dipeptidyl-peptidase 4 (DPP-4) présents dans la circulation sanguine, et leur action ne persiste que pendant quelques minutes.

4.1.3 Digestion des glucides : le pancréas

Le pancréas est l'un des organes les plus importants dans la régulation de la glycémie (Figure 4.3). Dès que le glucose entre dans la circulation sanguine au niveau de l'intestin grêle, plusieurs organes du corps entrent en action pour réguler son métabolisme. Les cellules pancréatiques disposent de transporteurs GLUT2, similaires à ceux présents dans l'intestin grêle, qui ont pour rôle d'absorber le glucose du sang, en particulier au niveau des cellules β pancréatiques. L'augmentation des concentrations intracellulaires de glucose déclenche la production d'ATP (par l'intermédiaire de la glycolyse, du cycle de Krebs, etc.), ce qui conduit à un niveau élevé d'ATP. L'ATP se lie aux canaux K_{ATP} (canaux potassiques sensibles à l'ATP), ce qui provoque la fermeture de ces canaux potassiques, entraînant ainsi une modification de la polarisation de la membrane. Ce changement déclenche l'ouverture de canaux Ca^{2+} voltage-dépendant. L'augmentation de la teneur en ions Ca^{2+} déclenche la sécrétion d'**insuline** par les cellules β dans la circulation sanguine. L'insuline, une hormone essentielle dans la digestion des glucides, est responsable de l'augmentation de la perméabilité des cellules au glucose qui contribue à réduire les concentrations de glucose dans le sang.

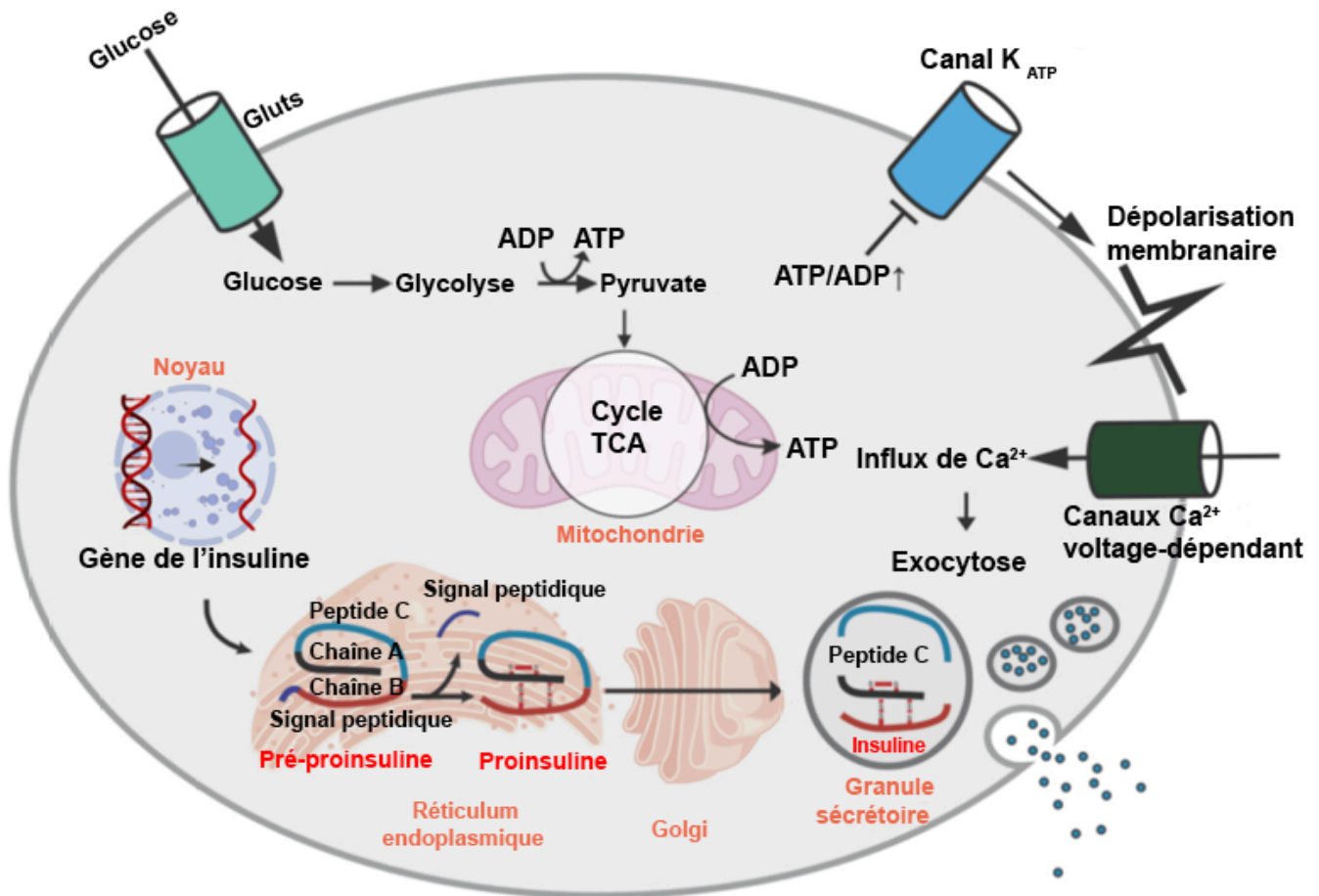


FIGURE 4.3 Libération d'insuline par les cellules β pancréatiques après stimulation par le glucose. Source de l'image : (Fig 1) par Ji-Hye Lee et Jaemin Lee est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

L'insuline, présente dans la circulation sanguine, se lie aux récepteurs d'insuline situés sur divers types de cellules. Cette liaison déclenche une cascade de signaux intracellulaires, aboutissant à la translocation des transporteurs de glucose vers la surface cellulaire. L'activité des transporteurs de glucose GLUT4 présents dans les muscles squelettiques et cardiaques est dépendante de l'expression de l'insuline, tandis que celle des transporteurs du pancréas et de l'intestin grêle, les protéines GLUT2, est indépendante de l'insuline. La présence de ces transporteurs permet l'absorption du glucose dans le sang, fournissant ainsi une source d'énergie aux cellules et rétablissant un taux normal de glucose.

Lorsque le corps a besoin d'énergie, mais qu'il n'y a pas d'apport alimentaire, le taux de sucre dans le sang peut commencer à chuter. Les cellules α du pancréas détectent la baisse du taux de sucre et libèrent un polypeptide, le glucagon. Le **glucagon**, une hormone complémentaire à l'insuline, signale au foie de libérer du glucose, ce dernier étant stocké dans le foie sous la forme d'un polymère connu sous le nom de glycogène. La libération de glucose entraîne une augmentation de la glycémie, et c'est ainsi que l'interaction entre le pancréas et le foie, par l'intermédiaire des hormones insuline et glucagon, régule l'homéostasie de l'organisme (Figure 4.4).

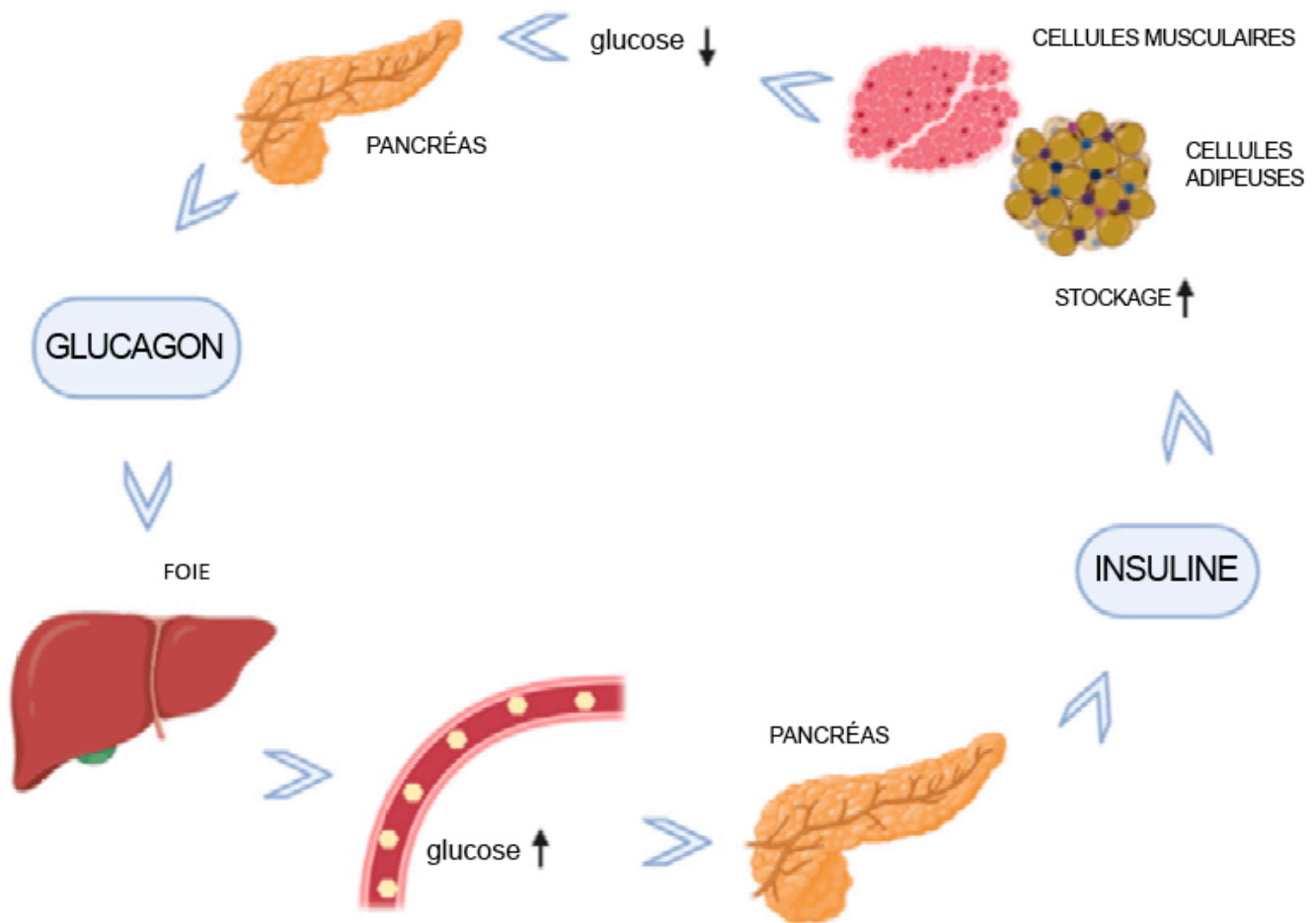


FIGURE 4.4 Régulation de l'homéostasie de la glycémie par la signalisation hormonale entre le pancréas et le foie. Source de l'image : (Fig 1) par Selvaraj Jayaraman, Anitha Roy, Srinivasan Vengadassalopathy, Ramya Sekar, Vishnu Priya Veeraraghavan, Ponnulakshmi Rajagopal, Gayathri Rengasamy, Raktim Mukherjee, Durairaj Sekar et Reji Manjunathan est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

4.1.4 Digestion des glucides : le foie

Le foie joue un rôle essentiel dans le maintien du taux de sucre dans le sang. Le foie emmagasine l'excès de glucose sous forme de **glycogène**, un polymère de glucose très dense. Le pancréas et le foie travaillent de concert pour s'assurer que le taux de glucose dans le sang reste constant en fonction des besoins quotidiens et des ressources dont dispose l'organisme. Par conséquent, lorsque le corps dispose d'un surplus de glucose, le pancréas sécrète de l'insuline, incitant ainsi le foie à emmagasiner du glucose. En revanche, lorsque la glycémie diminue, le pancréas libère du glucagon, stimulant le foie à dégrader le glycogène pour libérer du glucose dans la circulation sanguine.

4.2 L'insuline

L'insuline est un polypeptide synthétisé naturellement par le pancréas. Elle est composée de deux chaînes polypeptidiques : la chaîne A (21 acides aminés) et la chaîne B (30 acides aminés). Leur poids moléculaire combiné est d'environ 6 kDa. De plus, l'insuline comporte trois liaisons disulfures essentielles :

- intramoléculaire : Cys6 (chaîne A) et Cys11 (chaîne A)
- intermoléculaire : Cys7 (chaîne A) avec Cys7 (chaîne B)
- intermoléculaire : Cys20 (chaîne A) et Cys19 (chaîne B)

L'insuline est biosynthétisée sous la forme d'une chaîne polypeptidique unique dans les cellules β du pancréas. Les ribosomes synthétisent la **prépro-insuline**, un polypeptide à quatre segments continus. (Figure 4.5) Le segment N-terminal contient la séquence signal pour la voie excrétrice, puis est séparé du segment protéique principal dans le réticulum endoplasmique rugueux, ce qui transforme le polypeptide en **pro-insuline**. Ce processus permet à la protéine de se replier sur elle-même et de former les trois ponts disulfures qui la caractérisent. Dans le réseau trans-Golgi, le peptide de la pro-insuline est clivé en deux endroits pour former la molécule d'insuline finale. Cette variante de la protéine est ensuite sécrétée par les cellules bêta du pancréas et circule dans la circulation sanguine.

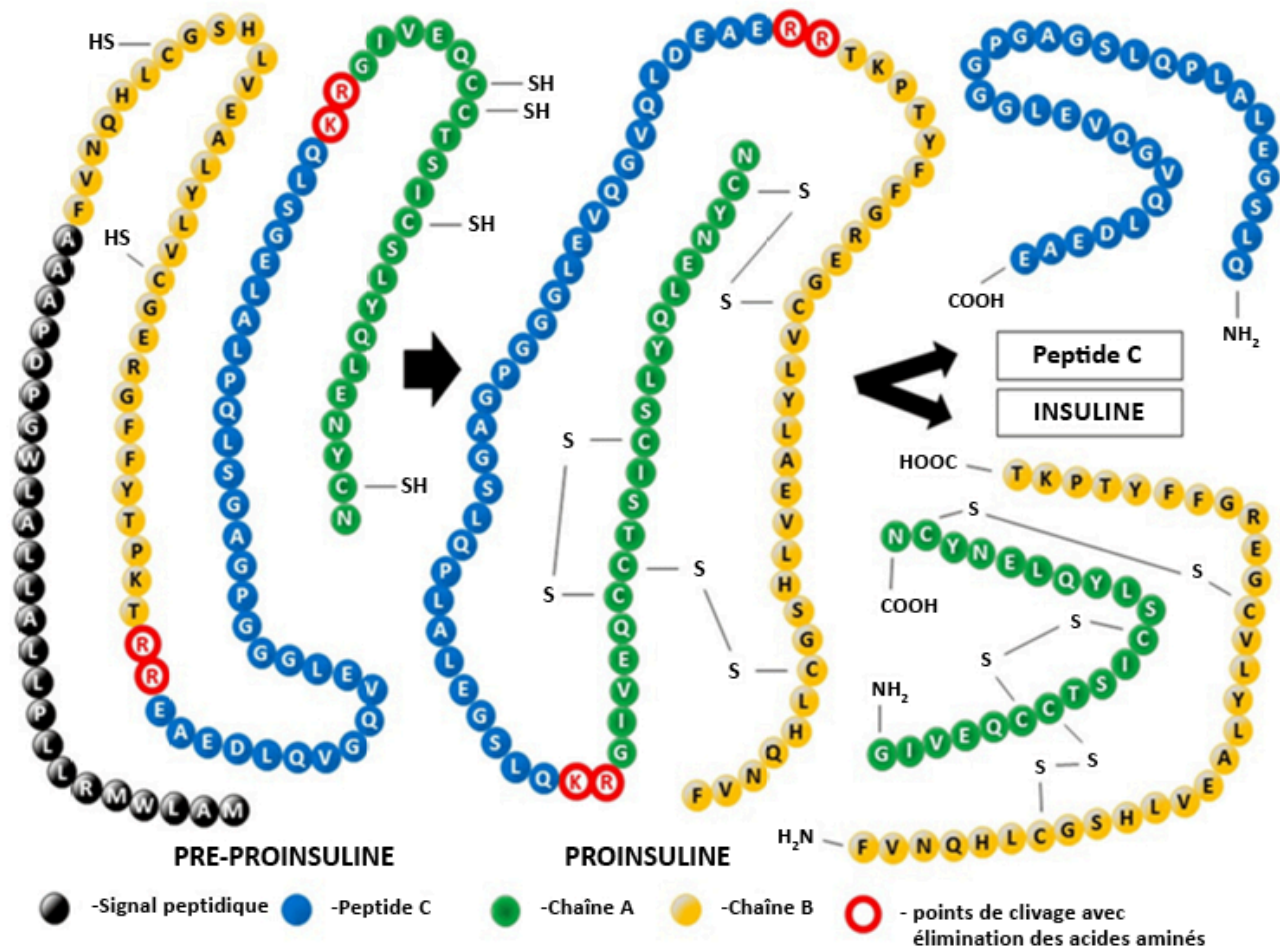


FIGURE 4.5 Les multiples étapes de clivage de la prépro-insuline menant à la protéine active de signalisation de l'insuline. Source de l'image : (Fig 1) par Dariusz Szukiewicz est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

La biosynthèse de l'insuline se produit dans le pancréas, où elle atteint un taux intracellulaire très élevé. De même, les cellules β maintiennent aussi une concentration relativement élevée d'ions Zn^{2+} , ce qui, associé à la haute concentration d'insuline, entraîne la cristallisation des peptides d'insuline autour des ions Zn^{2+} . Les cristaux présentent alors un axe de symétrie d'ordre 3. Au centre du polymère se trouvent deux ions Zn^{2+} , entourés par six molécules d'insuline, c'est-à-dire un trimère de dimères. Des résidus histidines donnés de la chaîne B de l'insuline coordonnent les ions Zn^{2+} (Figure 4.6).

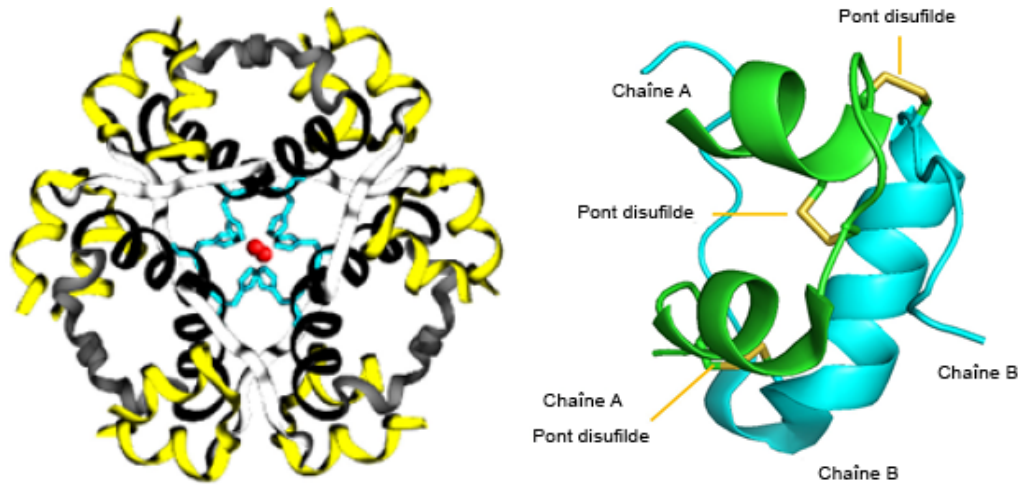


FIGURE 4.6 Les monomères d'insuline se combinent pour former des hexamères qui coordonnent un ion zinc central. Source de l'image : (Fig 1) par Beatrice Rosetti et Silvia Marchesan est utilisée sous licence CC-BY 4.0 et (Fig 2) par Harish Vashisth a été modifiée (recadrée) et utilisée sous licence CC-BY 4.0.

Ces hexamères deviennent extrêmement importants sur le plan pharmacologique. En fait, les hexamères d'insuline sont inactifs dans cet état et ne peuvent pas remplir leur fonction biologique naturelle. Cependant, lorsque le pancréas libère de l'insuline dans la circulation sanguine, la concentration de Zn^{2+} diminue considérablement. Les hexamères se dissocient alors rapidement en monomères, devenant ainsi actifs. Par conséquent, l'équilibre et la transition entre les hexamères d'insuline et les monomères sont critiques. Les vaisseaux cellulaires qui emmagasinent l'insuline sont aussi plutôt acides, ce qui diminue d'autant plus la solubilité de l'insuline et favorise sa structure cristalline. L'insuline a une demi-vie très courte dans le sang (environ 3 à 10 minutes) et se dégrade rapidement. Les effets de l'insuline sont donc de courte durée, mais extrêmement puissants.

4.3 Traitements du diabète de type I

Les patients atteints de diabète de type I peuvent être génétiquement limités dans leur capacité à produire suffisamment d'insuline et ne seront pas en mesure de réagir aux fluctuations de la concentration de glucose dans le sang. Une approche thérapeutique qui a vu le jour consiste à fournir de l'insuline exogène à l'organisme. Cette insuline peut être synthétiquement produite ou extraite de sources biologiques. De cette façon, les fonctions de production d'insuline des cellules β sont substituées (Figure 4.7).

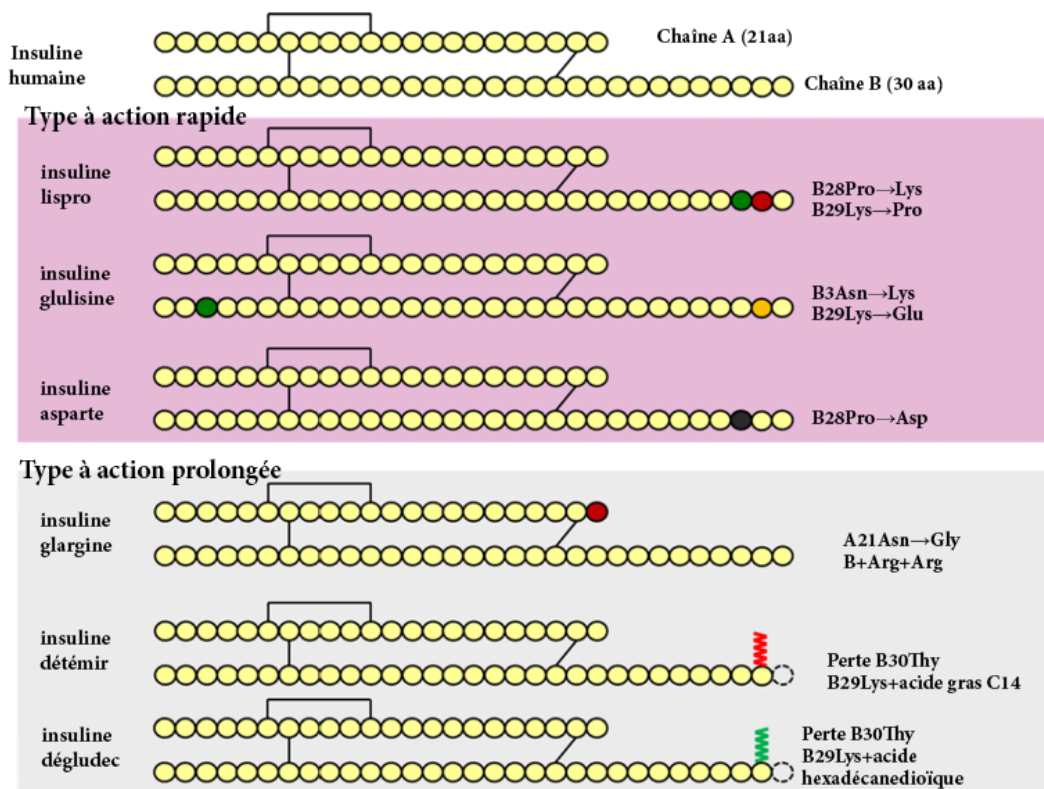


FIGURE 4.7
Représentation schématique des différents types d'agents pharmacologiques à base d'insuline. Source de l'image : (Fig 4) par Takuo Ogihara, Kenta Mizoi et Akiko Ishii-Watabe est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

4.3.1 Agents à courte durée d'action

La première approche implique l'administration directe d'insuline, sous sa forme naturelle dans l'organisme. Cet agent est qualifié d'**insuline régulière**. L'insuline régulière partage exactement la même séquence protéique que l'insuline humaine et adopte ainsi la même structure hexamérique en présence de l'ion Zn^{2+} . La principale différence est que l'insuline régulière est injectée par voie sous-cutanée, contrairement à l'insuline naturelle qui pénètre dans la circulation sanguine directement depuis les cellules β du pancréas. La relâche immédiate de l'insuline naturelle dans la circulation sanguine entraîne une dissociation quasi instantanée des hexamères. Lors des injections sous-cutanées, les hexamères doivent préalablement se dissocier en monomères plus petits avant de pouvoir pénétrer dans la circulation sanguine. Il en résulte que l'action de l'insuline est retardée. Avant d'être efficacement absorbée, elle doit se dissocier en monomères, ce processus pouvant prendre environ 30 à 60 minutes. Ce délai peut s'avérer inconfortable, car les patients doivent attendre environ 30 minutes avant de manger à la suite d'une injection.

4.3.2 Agents à action rapide

Afin de compenser ce délai de réaction, diverses modifications ont été apportées et analysées dans la séquence peptidique de l'insuline. L'une des modifications qui a permis d'améliorer l'efficacité de l'insuline consistait à intervertir les acides aminés Pro et Lys aux positions B28 et B29. Ce changement d'acide aminé déstabilise les liaisons impliquées dans l'hexadimérisation, entraînant une dissociation rapide et favorisant ainsi une absorption immédiate après l'injection. Le profil d'absorption résultant de cette variante de l'insuline, dénommé **insuline lispro**, est inférieur à 15 minutes.

Une autre variante a été créée sous le nom d'**insuline aspart**, dans laquelle l'acide aminé Pro en position B28 a été remplacé par un Asp. L'introduction d'une charge négative perturbe l'interface de l'hexamère, entraînant un profil d'absorption rapide, similaire à celui de l'insuline lispro. Si l'on compare ces deux agents, l'insuline lispro se caractérise par un taux d'absorption légèrement plus rapide, un pic plasmatique plus précoce et une décroissance plus rapide, tandis que l'insuline aspart offre une stabilité légèrement supérieure. Toutefois, ces différences restent mineures et, dans la pratique, l'utilisation de ces deux produits est souvent difficile à distinguer.

L'**insuline glulisine** est une variante de l'insuline dans laquelle la Gly en position B3 et la Pro en position B28 ont été remplacées par une Lys et une Glu, respectivement. En plus de ces modifications, la préparation contient du polysorbate 20 au lieu du Zn^{2+} . Cette substitution est importante, car le Zn^{2+} joue un rôle essentiel dans le maintien de l'insuline sous forme d'hexamères. En l'absence de formation d'hexamères, le taux d'absorption est nettement plus rapide que celui de l'insuline lispro ou de l'insuline aspart.

4.3.3 Agents à action intermédiaire

Il existe des agents à action plus lente, parmi lesquels l'**insuline isophane (NPH)** est la plus courante. Pour celle-ci, la molécule d'insuline possède exactement la même séquence que l'insuline naturelle, mais la protamine est également ajoutée dans la préparation. La protamine, un peptide hautement chargé positivement, crée un vaste réseau d'agrégats d'hexamères d'insuline lorsqu'elle est introduite. Après leur injection, les monomères d'insuline doivent se libérer de la structure hexamérique et naviguer à travers les structures maillées présentes dans la préparation. Par conséquent, la libération de l'insuline se produit plus lentement, s'étalant sur plusieurs heures, et l'insuline NPH déploie son action plus tardivement. L'insuline NPH contribue donc à maintenir un apport régulier et modéré d'insuline dans la circulation sanguine, sans nécessiter d'injections répétées ou continues.

4.3.4 Agents à action prolongée

Certains médicaments ont également des délais d'action plus longs, ce qui retarde la libération d'insuline. Ces agents à action prolongée présentent des profils pharmacocinétiques similaires, entraînant une libération d'insuline sur une période de 12 à 24 heures. L'**insuline glargine**, dans laquelle une Gly remplace une Asn en position A21 et deux résidus Arg sont ajoutés à l'extrémité C-terminal de la chaîne B, est le médicament à action prolongée le plus couramment prescrit. Ces modifications réduisent le pH isoélectrique (pI) de la protéine à 6,7, ce qui entraîne sa précipitation à la fois en pH neutre et au point d'injection. Avec le temps, l'insuline glargine réintégrera lentement la solution pour se dissocier en monomères, ces derniers pouvant ensuite pénétrer dans la circulation sanguine.

Des variantes de ce type d'insuline existent également, telles que l'**insuline détémir**, dans laquelle une Thr en position B30 est retirée et un groupe d'acide gras (acide myristique C14) est ajouté. Cette modification crée une liaison supplémentaire avec les protéines de l'albumine. De même, l'**insuline dégludec**, dans laquelle une Thr en position B30 est retirée et un acide gras C16 avec un espaceur Glu est ajouté, forme des multihexamères et se lie également à l'albumine. Dans tous les cas, ces variantes introduisent des interactions supplémentaires qui prolongent le temps nécessaire à la dissociation de l'insuline en monomères actifs.

Les différents schémas de dissociation de chaque type d'insuline sont présentés dans la Figure 4.8.

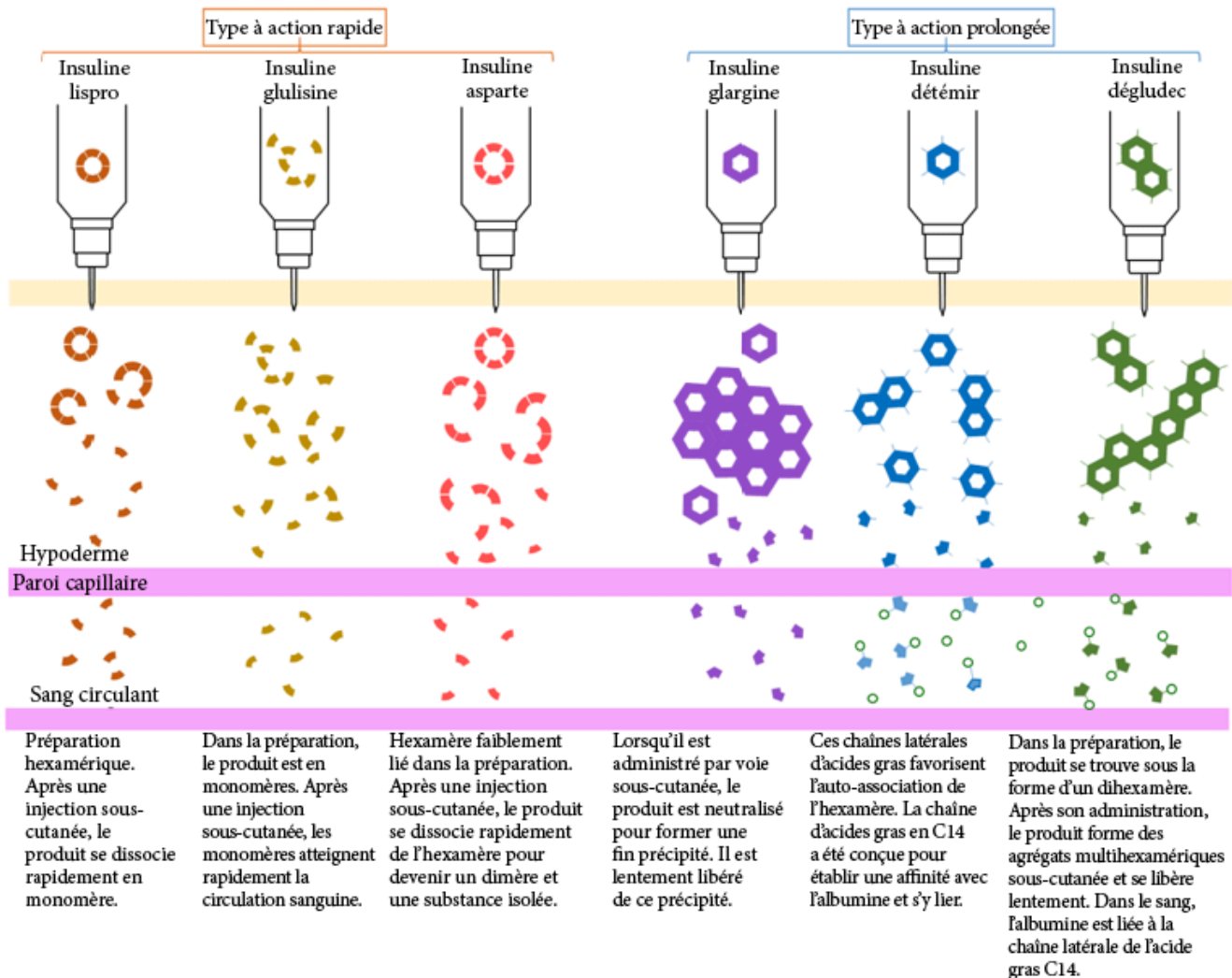


FIGURE 4.8 Processus de dissociation des différents types de molécules d'insuline dans le traitement du diabète de type I. Source de l'image : (Fig 5) par Takuo Oghihara, Kenta Mizoi et Akiko Ishii-Watabe est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

4.4 Traitements du diabète de type I

Il est important de souligner que les traitements du diabète de type I nécessitent tous des injections. Ces traitements, composés de peptides de grande taille, ne conviennent pas à l'administration par voie orale. En effet, ceux-ci ne survivraient pas à un passage dans l'estomac et ne pourraient pas être absorbés par l'intestin grêle sans subir un clivage ou une modification au préalable. Le diabète de type II se caractérise généralement par une diminution de la sensibilité à l'insuline. De ce fait, l'administration d'une plus grande quantité d'insuline ne constitue pas la méthode la plus efficace pour réduire les concentrations de sucre dans le sang. Pour ces cas particuliers, un certain nombre de petites molécules ou de médicaments administrés par voie orale ont été développés.

4.4.1 Effets multiples sur la réduction de la glycémie : biguanides

Les biguanides, découverts dans les années 1840 à partir d'herbes telles que le lilas français et riche en dérivés de guanidine, ont suscité l'intérêt. Toutefois, bon nombre de ces composés de guanidine présentaient des effets indésirables importants et n'ont pas été développés davantage. Néanmoins, dans les années 1950, ils ont été réexaminés pour le traitement du diabète, et le composé metformine a fait l'objet de recherches plus approfondies. Sur le plan de la structure chimique, un biguanide résulte de la liaison de deux molécules de guanidine. Dans le cas de la metformine, elle est dotée de deux groupes méthyle à l'une de ses extrémités. Cependant, d'autres composés, comme la butformine (avec un groupe butyle) ou la phénformine (avec un groupe phényle), ont présenté plusieurs effets secondaires et se sont avérés moins efficaces dans le traitement du diabète (Figure 4.9). La metformine est une molécule relativement plane et monoprotinée à pH neutre. Sa biodisponibilité orale est d'environ 50 % et son T_{\max} est d'environ 2,5 heures. Le mécanisme d'action de la metformine suscite encore de nombreux débats, mais on lui attribue au moins trois effets principaux :

- réduction de la production de glucose par le foie (bloque la gluconéogenèse)
- réduction de l'absorption intestinale du glucose
- augmentation de la sensibilité à l'insuline

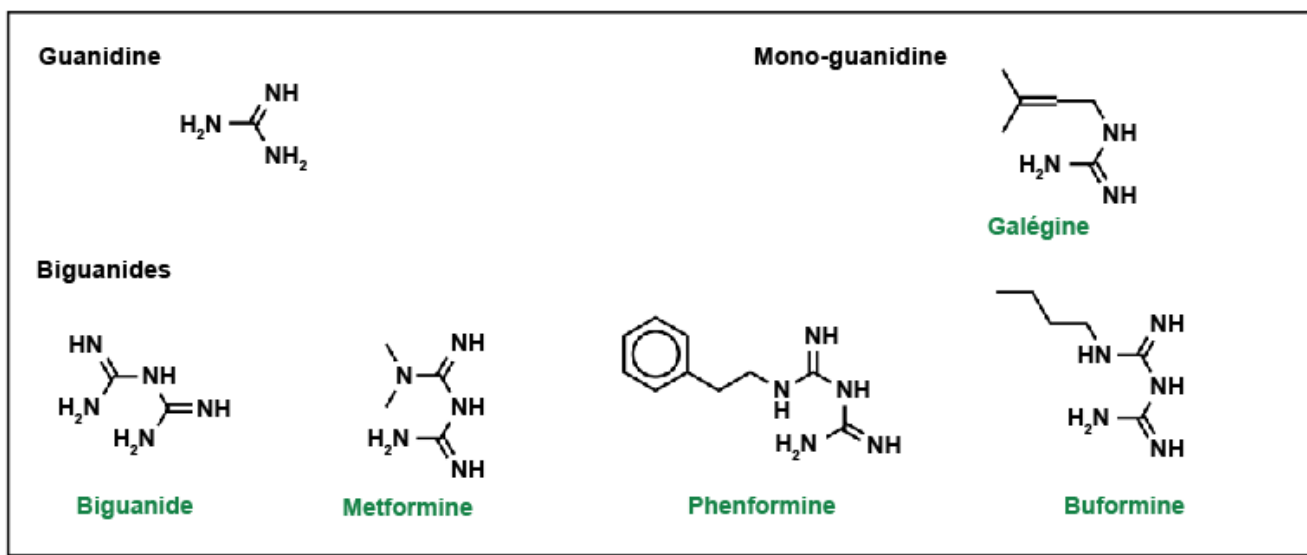


FIGURE 4.9 Structures des dérivés de la guanidine.

Des études physiologiques et biochimiques ont révélé que la metformine pénètre dans le foie par l'intermédiaire de l'OCT1 (transporteur de cations organiques) et bloque finalement la chaîne de transport d'électrons nécessaire à la phosphorylation oxydative et à la production d'énergie (Figure 4.10). Étant donné que la molécule clé dans le transfert d'électrons et la production d'énergie, le NADPH, dépose des électrons dans la chaîne de transport d'électrons pour régénérer le NADP^+ , l'arrêt de cette chaîne entraîne une accumulation de NADPH dans la cellule. L'accumulation excessive de NADPH entraîne diverses réactions biochimiques et signale aux cellules qu'elles doivent cesser de convertir le glycogène en glucose. De plus, l'accumulation de NADPH peut entraîner la réduction du pyruvate par le NADPH, formant ainsi de l'acide lactique. C'est pourquoi l'acidose lactique est l'un des effets indésirables potentiels de la metformine.

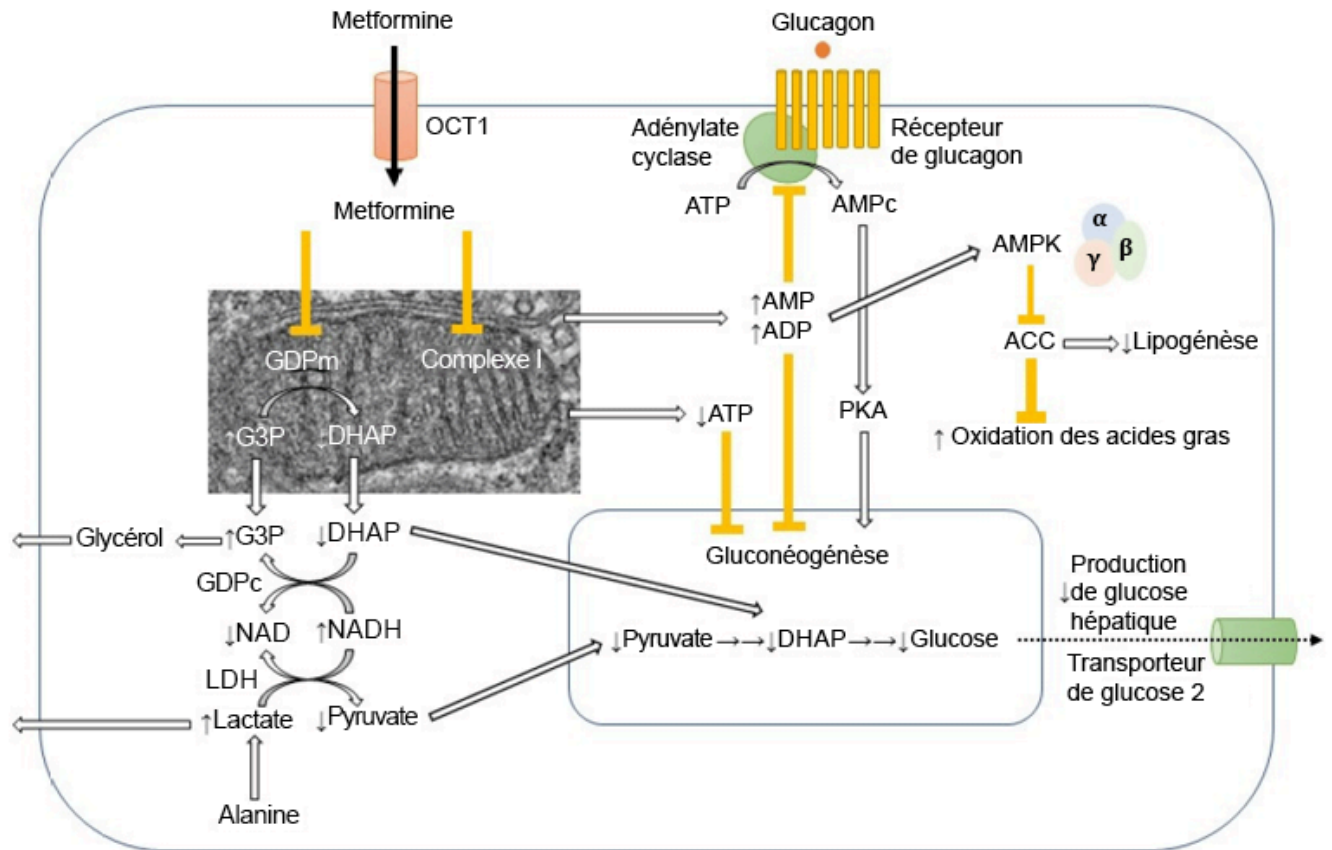


FIGURE 4.10 Différents effets de la metformine dans la cellule. Source de l'image : (Fig 1) par Ichiro Nojima et Jun Wada est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

La metformine est ultimement éliminée par les reins. En raison de ses effets, elle est généralement interrompue chez un patient hospitalisé pour une affection nécessitant une tomodensitométrie, puisque l'agent de contraste est également traité par les reins. Si la metformine et l'agent de contraste sont administrés simultanément, la metformine peut persister plus longtemps dans l'organisme, entraînant des concentrations excessives et mener à une acidose lactique. En effet, ces deux substances sont en compétition pour la clairance rénale.

4.4.2 Augmentation de la libération d'insuline : sulfonylurées

Les sulfonylurées sont des médicaments qui renferment un groupe fonctionnel appelé sulfonylurée, généralement situé près d'un anneau aryle. Ces médicaments se lient aux **récepteurs sulfonylurées (SUR)** présents dans le pancréas (Figure 4.11). Les protéines SUR sont des transporteurs ABC qui font partie d'un plus grand complexe de canaux potassiques dépendant de l'ATP (canaux K_{ATP}) et contrôlent la libération de l'insuline. Ces médicaments sont utilisés depuis plusieurs décennies et sont relativement peu coûteux. En conditions normales, la présence de glucose dans les cellules du pancréas entraîne aussi une élévation d'ATP intracellulaire. Ces niveaux élevés d'ATP bloquent le canal K_{ATP} , provoquant ainsi une dépolarisation de la membrane qui, à son tour, déclenche l'ouverture des canaux Ca^{2+} voltage-dépendants et l'afflux d'ions Ca^{2+} . Comme indiqué précédemment (Figure 4.3), l'introduction de Ca^{2+} entraîne la libération d'insuline.

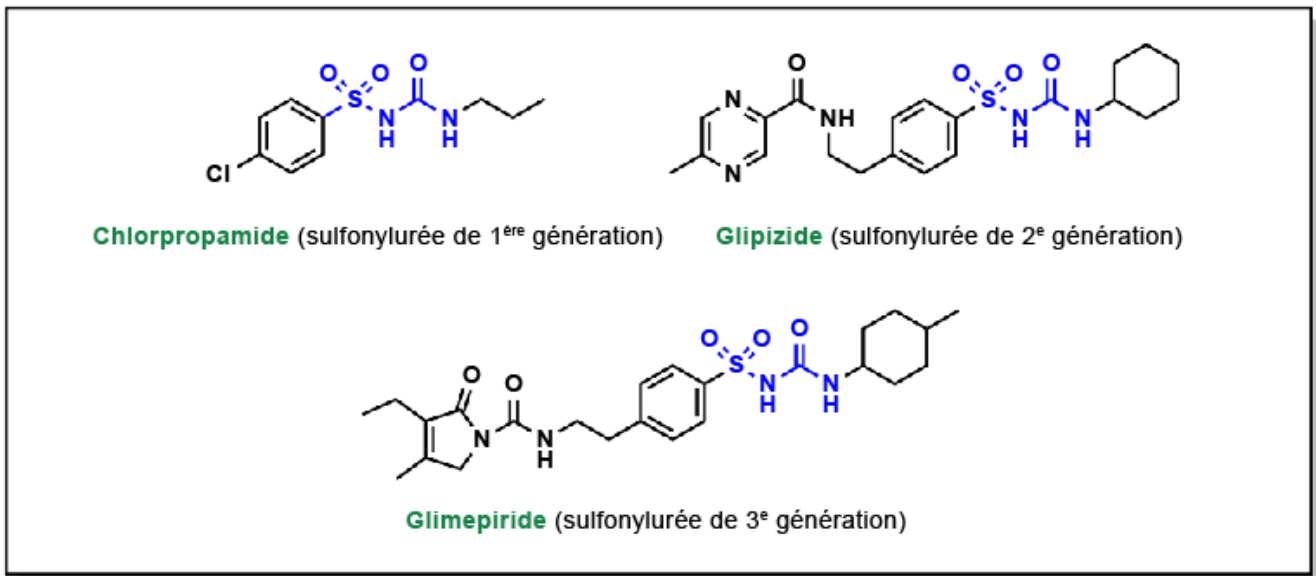


FIGURE 4.11 Structures des inhibiteurs de sulfonylurée.

L'administration de sulfonylurées produit une réponse identique à celle d'un niveau élevé d'ATP intracellulaire. Plus précisément, la sulfonylurée se lie au canal K_{ATP} , entraînant la dépolarisation de la membrane et l'afflux de Ca^{2+} . Cela dissocie essentiellement la libération d'insuline des concentrations de glucose sanguin. Cependant, il est important de souligner que l'administration excessive de sulfonylurées peut provoquer une baisse significative de la glycémie.

La prise de poids est un autre des effets secondaires causés par les sulfonylurées. En effet, ces médicaments stimulent une libération accrue d'insuline, ce qui incite les cellules de l'organisme à absorber davantage de glucose. De plus, les canaux K_{ATP} sont également présents dans d'autres tissus de l'organisme, notamment le cœur. La liaison non spécifique des sulfonylurées à ces canaux peut accroître le risque d'événements cardiaques.

4.4.3 Augmentation de la libération d'insuline : méglitinides

Les méglitinides fonctionnent de manière similaire aux sulfonylurées : elles se lient au canal K_{ATP} , mais à un site différent de celui où se fixent les sulfonylurées sur la protéine SUR (Figure 4.12). Cependant, l'interaction entre les méglitinides et la protéine SUR n'est pas aussi forte que la liaison sulfonylurée-SUR. Il en résulte un effet relativement plus faible et une durée d'action plus courte. Cette plus faible activité peut s'avérer très utile, car elle offre une plus grande flexibilité dans les choix thérapeutiques et les méglitinides ne sont pas associés à des événements cardiovasculaires indésirables. Les méglitinides offrent une alternative intéressante lorsque le patient présente une allergie aux sulfonylurées.

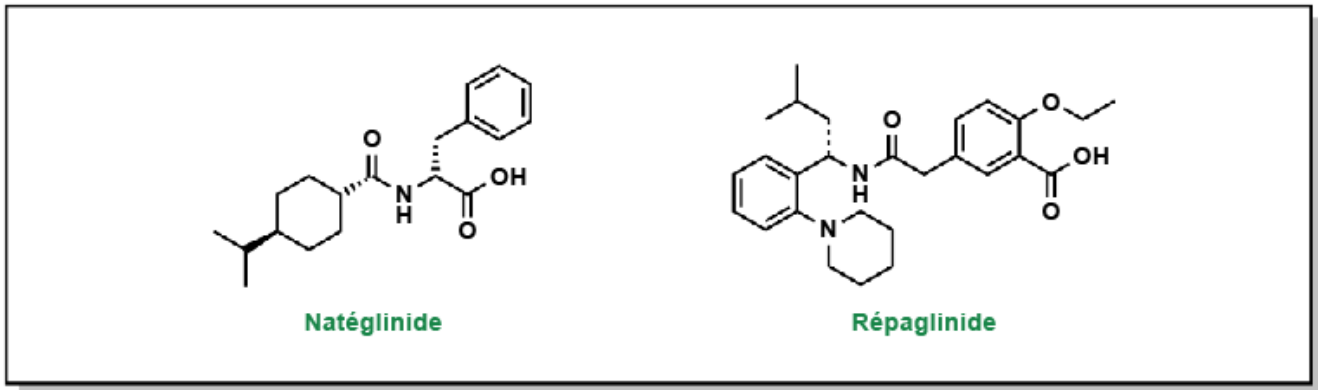


FIGURE 4.12 Structures représentatives des méglitinides.

4.4.4 Augmentation de la production d'insuline : inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4 (DPP-4)

Outre les hormones produites par le pancréas, il existe également des hormones produites par l'intestin grêle appelées incrétines, notamment GIP et GLP1. Ces incrétines stimulent le corps pour le préparer à l'ingestion de nourriture ainsi que pour la production et la libération d'insuline. Ces hormones sont très rapidement dégradées par l'enzyme dipeptidyl peptidase 4 (DDP-4). Prolonger les effets du GIP et du GLP1 (par l'inhibition de la DDP-4 avec de petites molécules) peut accroître les taux d'insuline dans l'organisme, tout en ayant d'autres effets sur la digestion et l'absorption. Les inhibiteurs de la DPP-4 se lient au site d'interaction du GLP1 avec la protéine DPP-4 et sont catégorisés comme des inhibiteurs d'interaction protéine-protéine. Plusieurs médicaments contiennent des azolopyrimidines qui jouent un rôle essentiel dans les liaisons hydrogène au niveau du site de liaison (Figure 4.13).

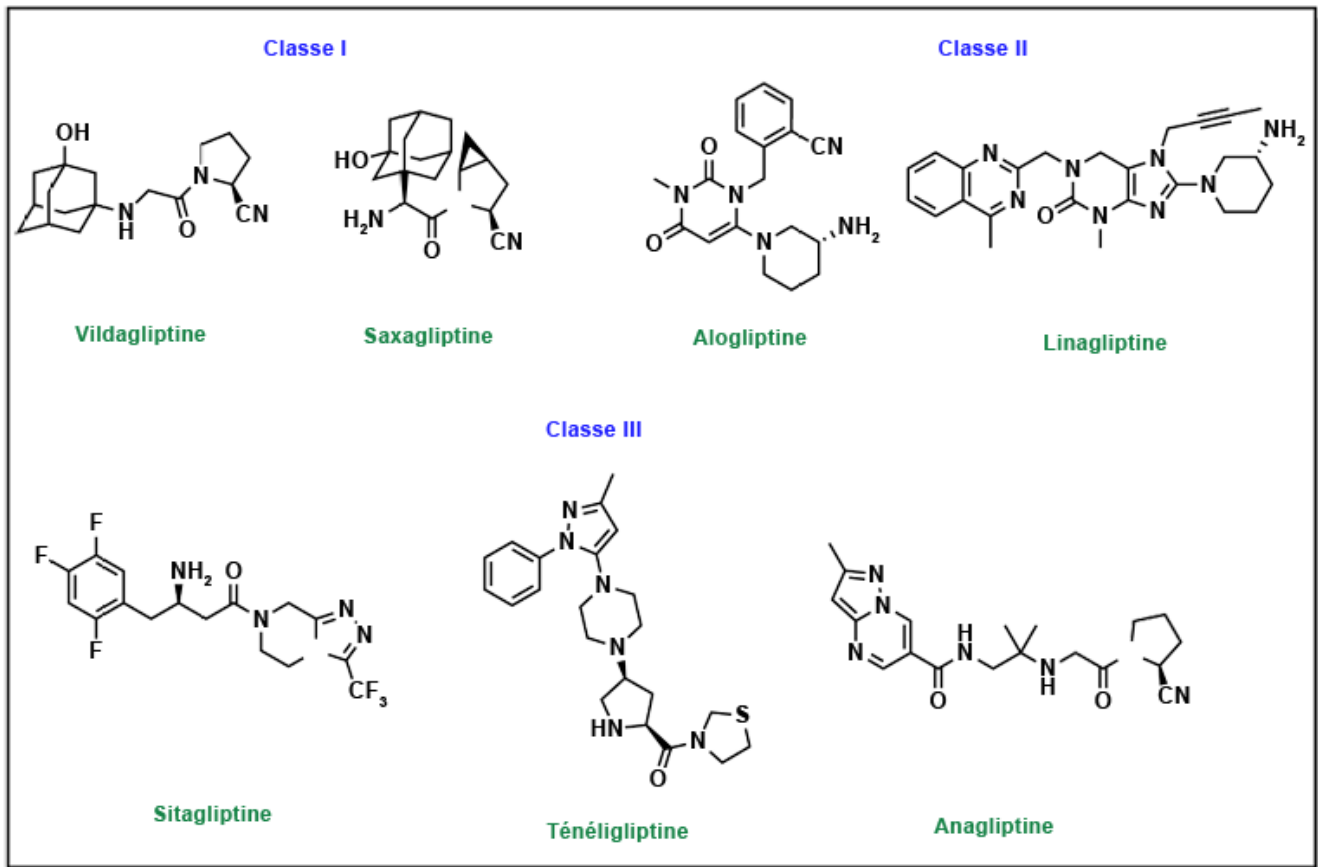


FIGURE 4.13 Structures des inhibiteurs de DPP-4.

L'un des effets secondaires courants de ces médicaments est la perte de poids, bien qu'ils stimulent également la libération d'insuline, à l'instar des sulfonyles ou des méglitinides. En effet, la durée de vie prolongée des incrétines entraîne une plus grande sensation de satiété, ce qui réduit généralement l'appétit et, par conséquent, l'apport calorique.

4.4.5 Augmentation de la production d'insuline : agonistes de GLP1

Les agonistes du GLP1, tout comme les inhibiteurs de la DPP-4, nécessitent une injection directe de l'incrétine GLP1 (similaire à l'administration d'insuline dans le cas du diabète de type 1). Le GLP1 est privilégié par rapport au GIP en raison de ses effets plus puissants. Ces médicaments reposent sur deux structures peptidiques basées sur le GLP1 et l'exendine-4 (initialement isolée à partir du venin d'un reptile nommé Monstre de Gila). Étant donné qu'il ne s'agit pas d'une incrétine de mammifère, l'exendine-4 n'est pas un substrat de la DPP-4 et possède une durée de vie plus longue. Tout comme les inhibiteurs de la DPP-4, ces médicaments ralentissent la digestion des aliments, augmentent la production d'insuline et renforcent la sensation de satiété.



FIGURE 4.14 Séquence peptidique des agonistes du GLP1. Source de l'image : (Fig 2) par Wenwei Wan, Qikai Qin, Linshan Xie, Hanqing Zhang, Fan Wu, Raymond C. Stevens et Yan Liu a été modifiée (recadrée) et est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

4.4.6 Blocage de l'absorption du glucose : inhibiteurs de l' α -Glucosidase

L'absorption des glucides se produit dans l'intestin grêle. Bloquer cette absorption peut donc servir de mesure préventive à la réduction du taux de glucose dans le sang. Les oligosaccharides de grande taille ne peuvent pas être absorbés directement et doivent être clivés en monosaccharides. Ce processus s'effectue grâce à l'action des α -glucosidases présentes au niveau de la bordure en brosse de l'intestin grêle. Le médicament acarbose présente une structure très similaire à celle des oligosaccharides, mais il a une affinité nettement plus élevée avec l' α -glucosidase et ne peut pas être clivé. Il entraîne un blocage compétitif du site actif de l' α -glucosidase, empêchant ainsi le clivage des oligosaccharides en monosaccharides et bloquant leur absorption. Ces inhibiteurs peuvent se révéler plus efficaces que les sulfonylurées traditionnelles, car ils ont pour objectif de prévenir activement les montées en flèche de glycémie, plutôt que de traiter les taux élevés après l'ingestion de nourriture.

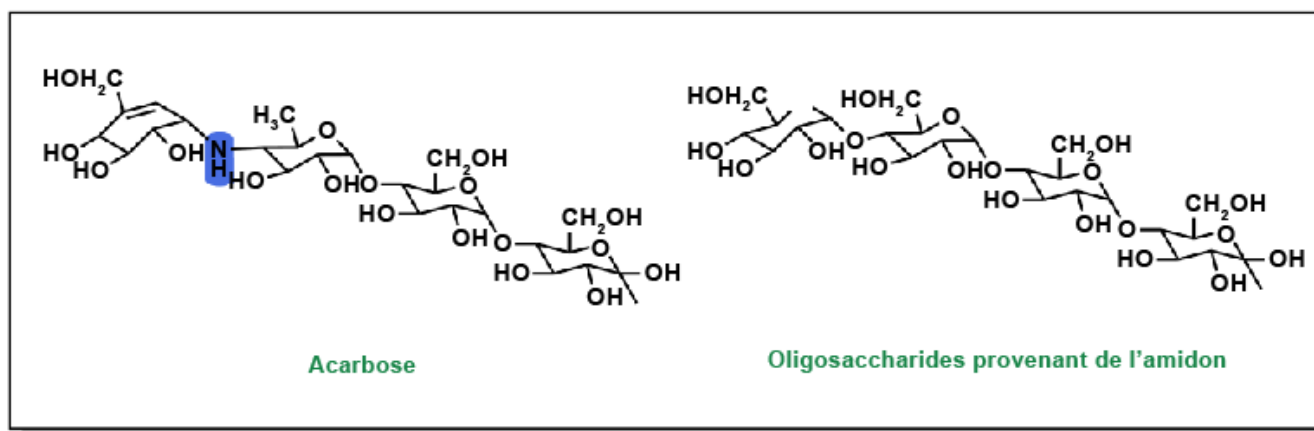


FIGURE 4.15 Structure de l'acarbose comparé à un oligosaccharide de l'amidon.

4.4.7 Blocage de la réabsorption du glucose : inhibiteurs de SGLT-2

Les patients atteints de diabète de type 2 présentent une concentration accrue de glucose dans le sang, ce qui se traduit également par des niveaux plus élevés de glucose dans les reins. Les néphrons des reins sont conçus pour réabsorber le glucose par l'intermédiaire de cotransporteurs sodium-glucose, principalement le SGLT-2) (Figure 4.16). Cette fonction est utile d'un point de vue physiologique puisqu'elle permet de retenir les nutriments. Toutefois, le blocage de ces transporteurs chez les patients diabétiques de type II peut réduire la glycémie.

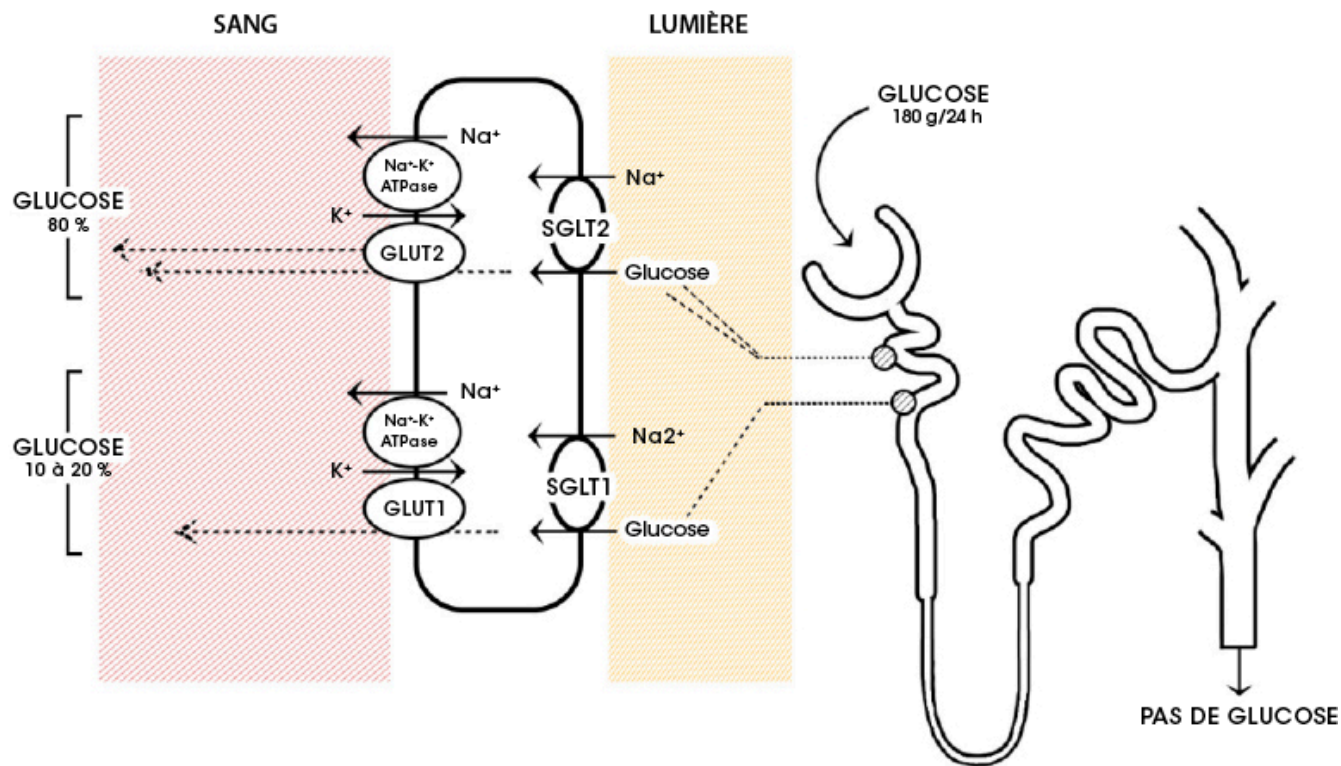


FIGURE 4.16 Réabsorption du glucose par le néphron du rein. Source de l'image : (Fig 1) par Daria M. Keller, Natasha Ahmed, Hamza Tariq, Malsha Walgamage, Thilini Walgamage, Azad Mohammed, Jazdia Tin-Tsen Chou, Marta Kałużna-Oleksy, Maciej Lesiak et Ewa Straburzyńska-Migaj est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

La phlorizine est le premier médicament à cet effet et se compose d'un fragment de glucose lié à un système de deux cycles phényles (la partie « aglycone ») reliés par un pont éthylène (Figure 4.17).

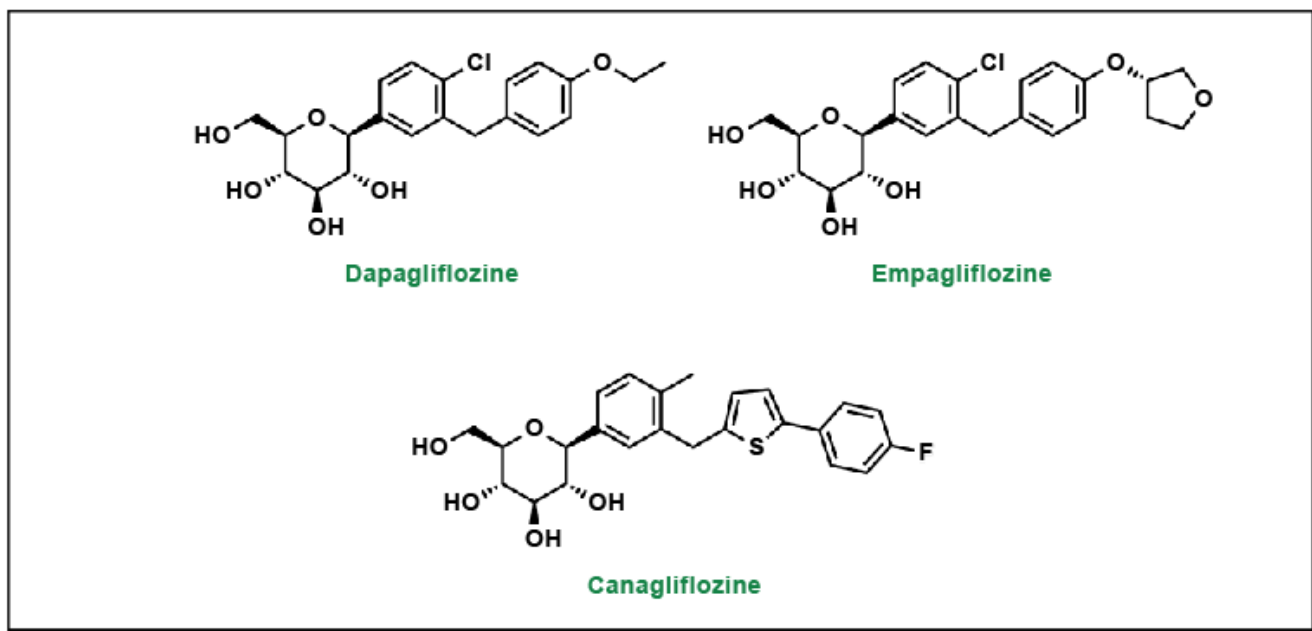


FIGURE 4.17 Structures des inhibiteurs du SGLT-2 qui sont tous liés à un fragment de glucose.

4.4.8 Réduction indirecte de la glycémie : blocage des triglycérides avec les thiazolidinediones/glitazones

Les thiazolidinediones, également dénommées glitazones, stimulent les cellules à utiliser les glucides/glucose comme principale source d'énergie, ce qui abaisse le taux de glucose sanguin (Figure 4.18).

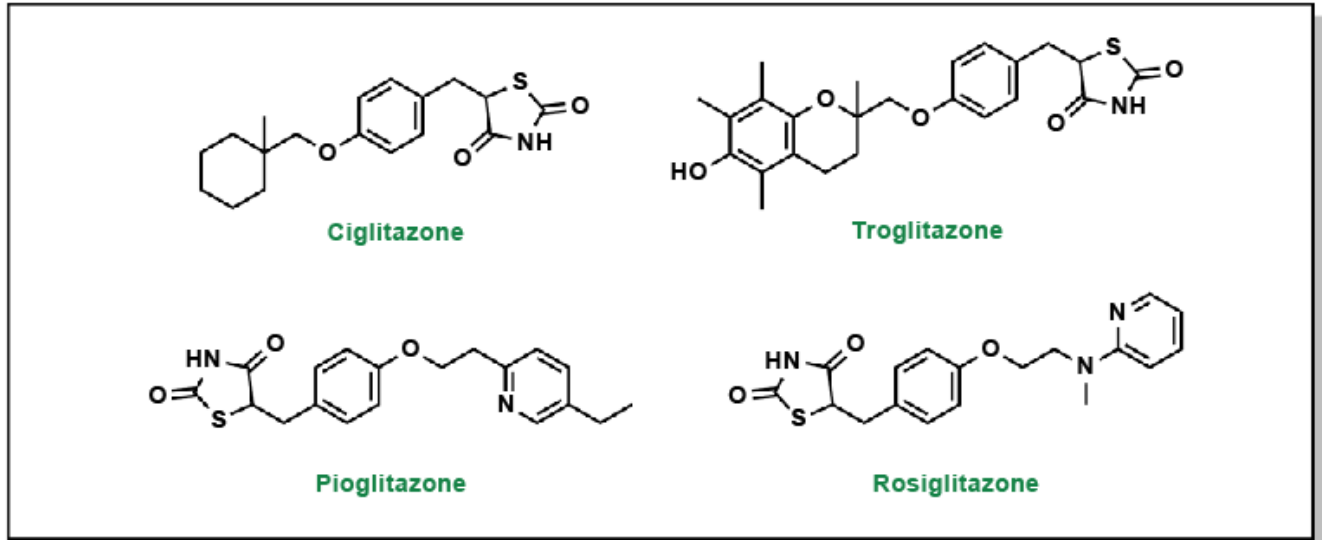


FIGURE 4.18 Structures des thiazolidinediones.

Ces médicaments sont des agonistes des proliférateurs de péroxysomes de type gamma (PPAR γ), un facteur de transcription qui forme un complexe avec le récepteur rétinolide X (RXR). Il en résulte une augmentation de l'expression des gènes responsables du stockage des acides gras, réduisant ainsi la quantité d'acides gras libres dans la circulation sanguine et favorisent une dépendance accrue des cellules au glucose. GLUT4 est une autre cible génétique des PPAR γ , contribuant à l'augmentation de la quantité de glucose dans les cellules (Figure 4.19). Cependant, ce stockage plus important des acides gras est aussi corrélé à une réduction de la formation d'ostéoblastes. De ce fait, l'utilisation prolongée des thiazolidinediones entraîne une diminution de la densité minérale osseuse et accroît le risque de fractures.

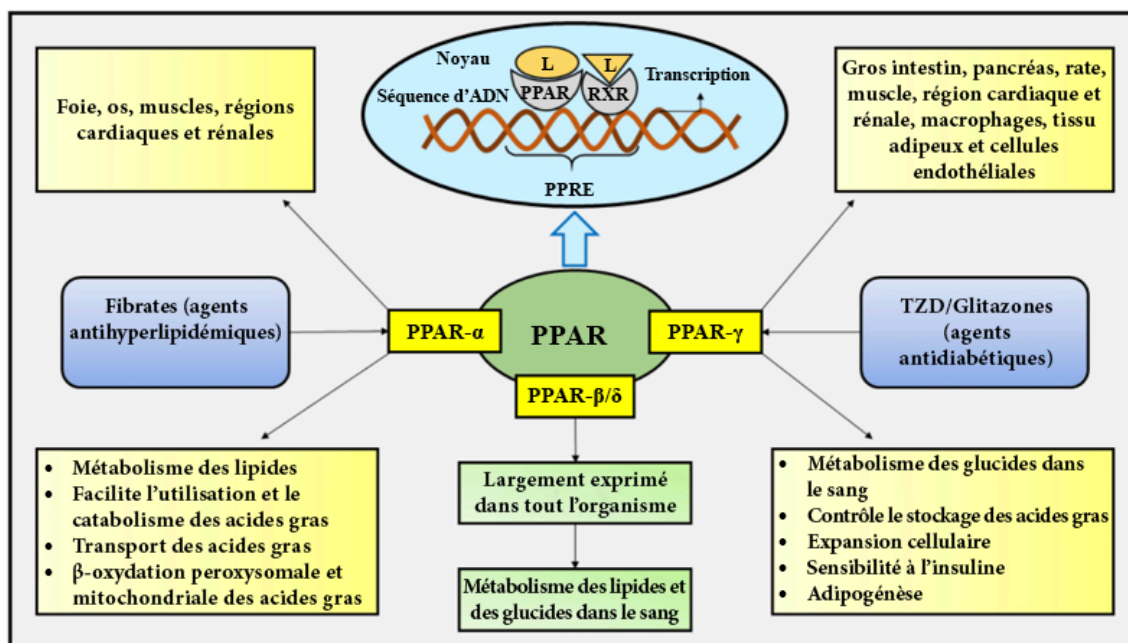


FIGURE 4.19 Agents ciblant la famille des protéines PPAR. Source de l'image : (Fig 1) par Tapan Behl, Piyush Madaan, Aayush Sehgal, Sukhbir Singh, Neelam Sharma, Saurabh Bhatia, Ahmed Al-Harrasi, Sridevi Chigurupati, Ibrahim Alrashdi et Simona Gabriela Bungau est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

4.5 Résumé

Le tableau suivant résume les traitements du diabète de type II. Les différents types d'insulines utilisés pour le traitement du diabète de type I sont résumés dans la Figure 4.8.

Tableau 4.1 Propriétés pharmacologiques des traitements du diabète de type II.

	CIBLE	GROUPE FONCTIONNEL	EFFET	SUFFIXE	CHANGEMENT DE POIDS	Effets secondaires
Biguanides	Chaîne de transport des électrons	Biguanide	1) Réduit la glucogénèse 2) Augmente la sensibilité à l'insuline 3) Réduit l'absorption	-formin	Neutre / diminution	Acidose lactique
Sulfonylurées	Canal K _{ATP}	Sulfonylurée	Stimule directement la relâche d'insuline	-ide	Augmentation	Gain de poids / hypoglycémie / problèmes cardiaques
Méglitinides	Canal K _{ATP}	Benzamide*	Stimule directement la relâche d'insuline	-inide	Augmentation	Gain de poids / hypoglycémie / problèmes cardiaques
Inhibiteurs de DPP-4	DPP-4	Azoloxyrimidines*	Augmente la fonction du GLP1 (stimule indirectement l'insuline)	-liptin	Neutre / diminution	Pancréatite
Agonistes de GLP1	Récepteur de GLP1	GLP1 / Exadine-4 structure de base peptidique	Augmente la fonction du GLP1 (stimule indirectement l'insuline)	S.O.	Neutre / diminution	Nausées / problèmes GI
Inhibiteurs de SGLT2	SGLT-2	Glycosides à liaison C	Prévient la réabsorption du glucose	-flozin	Diminution	Infections urinaires / déshydratation
α-Glucosidases	α-glucosidase	Glucose à liaison N	Prévient l'absorption du glucose	S.O.	Diminution	Nausées / problèmes GI
Thiazolidinediones	PPAR _γ	Thiazolidinediones	Augmente l'utilisation du glucose	-azone	Augmentation	Augmente le risque de fractures osseuses

5. Traitements médicamenteux de la douleur et de l'inflammation

5.1 Pathologie

Une lésion tissulaire suscite généralement une réaction physiologique et psychologique sous la forme d'inflammation et de douleur. Bien que ces réactions soient souvent perçues négativement, l'inflammation aiguë et la douleur jouent un rôle crucial dans l'élimination des stimuli négatifs, la lutte contre les envahisseurs étrangers et le processus de guérison des blessures. Toutefois, l'inflammation et la douleur prolongées peuvent provoquer encore plus de dommages et d'inconfort. De nombreux médicaments ont été développés pour soulager la douleur et l'inflammation en ciblant les réponses physiologiques ou psychologiques.

Prenons un exemple simple : lorsqu'une lésion cellulaire survient, causée par une perforation ou une rupture de la membrane, elle déclenche une cascade de réponses variées. Un premier aspect à considérer est l'afflux de Ca^{2+} dans la cellule. Le Ca^{2+} joue un rôle essentiel comme messager biochimique puissant. De nombreuses protéines et facteurs de transcription sont sensibles à sa liaison, ce qui peut déclencher diverses réponses selon le type cellulaire. L'une de ces réponses principales est l'activation d'une protéine appelée phospholipase A2 (PLA2). La PLA2 interagit avec les phospholipides de la bicouche cellulaire et clive les acides gras des phospholipides.

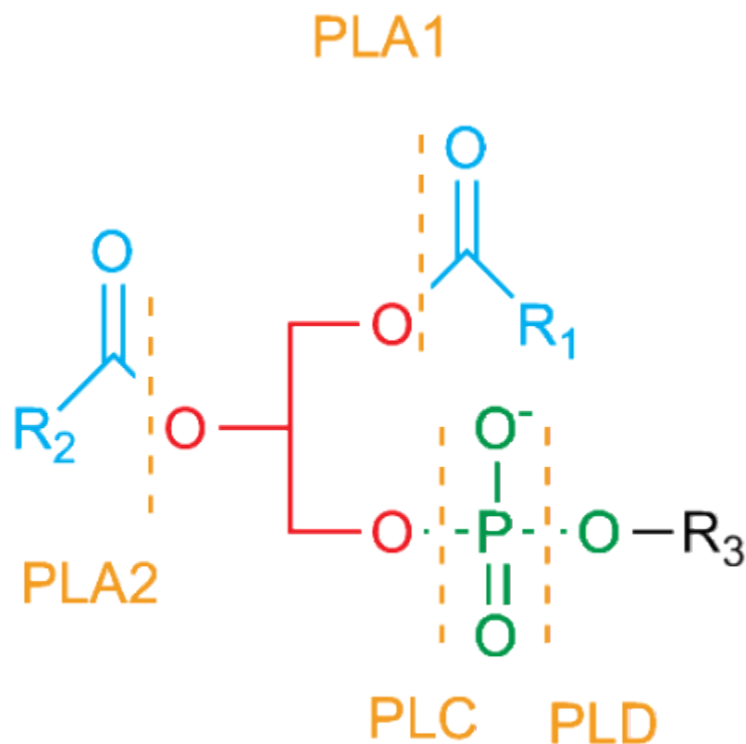


FIGURE 5.1 Sites de clivage par la famille des phospholipases représentés sur la structure de base des phospholipides. Source de l'image : Phospholipases2) par Roadnottaken est utilisée sous licence CC BY-SA 3.0.

Rappelons que la structure d'un phospholipide comporte une structure de base de glycérol avec une tête de phospholipide estérifiée sur l'un des atomes d'oxygène du glycérol (appelé selon la numérotation stéréospécifique 1 ou SN1), ainsi que des chaînes d'acides gras estérifiées sur les deux autres atomes d'oxygène (désignés comme SN2 et SN3) (Figure 5.1). Les différentes enzymes phospholipases clivent chacune à des positions SN précises : PLA1 clive à la position SN1, PLA-2 clive à la position SN2, PLAB clive à la position SN1 ou SN2 et PLAC ainsi que PLCD clivent sur des côtés spécifiques du phosphate à la position SN3. Lors de la réponse inflammatoire, l'une des phospholipases les plus

importantes est la PLA2, qui clive au centre de l'acide gras à la position médiane (SN2). L'acide gras libéré est souvent un acide arachidonique (Figure 5.2).

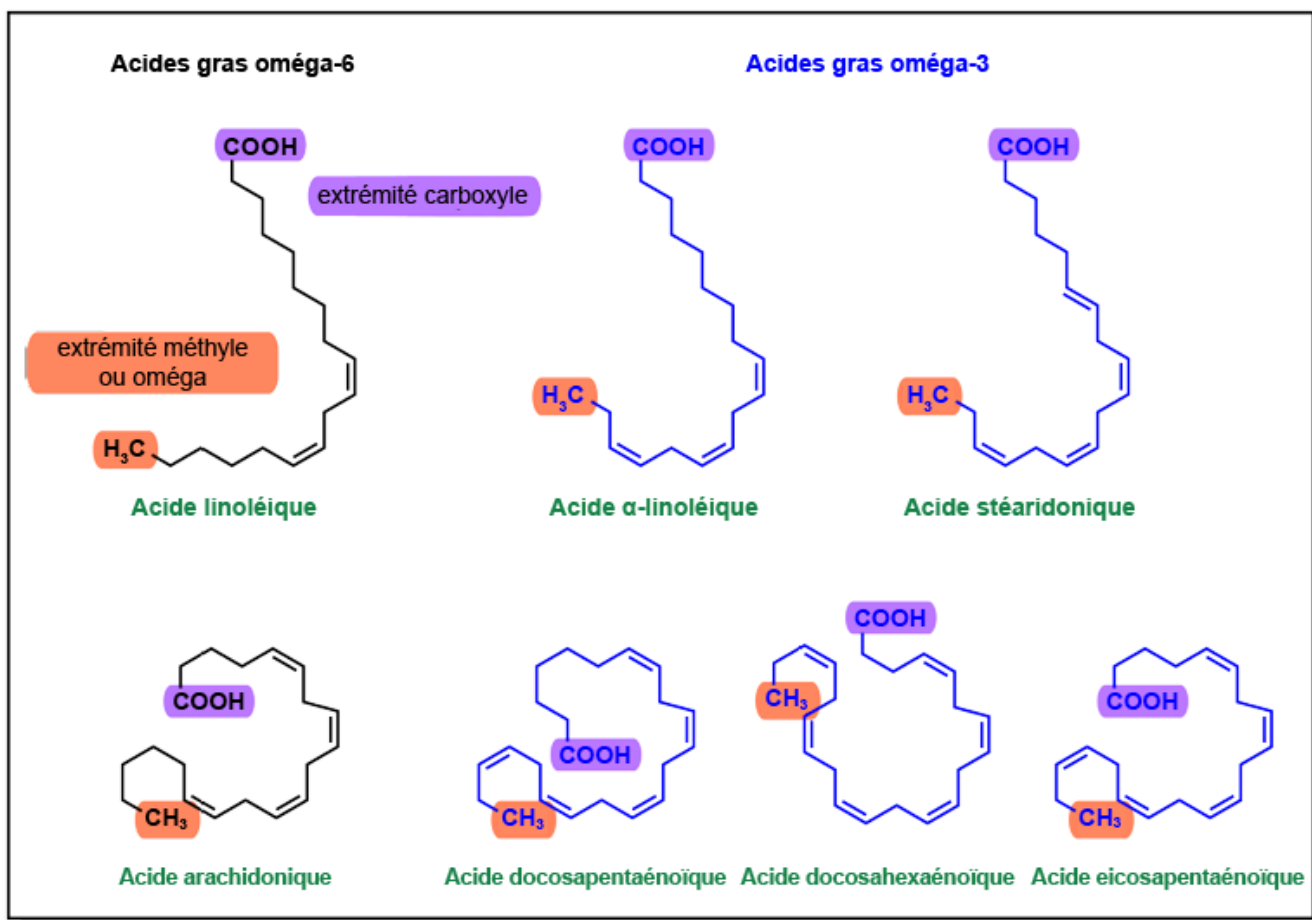


FIGURE 5.2 Structures des acides gras.

5.1.1 L'acide arachidonique et l'inflammation

Plusieurs types d'acides gras sont incorporés dans les phospholipides. Les acides gras physiologiques varient par leur longueur et leur degré de saturation, il a toujours été plus pratique de les nommer à partir de l'extrémité oméga (côté carbone terminal) plutôt qu'à partir de l'extrémité alpha. Les acides gras oméga-3 possèdent une double liaison au niveau du C3 à partir de la position oméga, tandis que les acides gras oméga-6 ont une double liaison au niveau du C6 à partir de la position oméga (Figure 5.2). L'acide arachidonique, un acide gras oméga-6, possède quatre doubles liaisons. Ces liaisons sont orientées en configuration « cis », ce qui confère à l'acide arachidonique une géométrie plus refermée sur elle-même qui contribue à maintenir la fluidité de la membrane cellulaire. Ses doubles liaisons sont particulièrement sujettes à l'oxydation, ce qui fait de cet acide gras une cible privilégiée pour les voies de signalisation en aval (Figure 5.3).

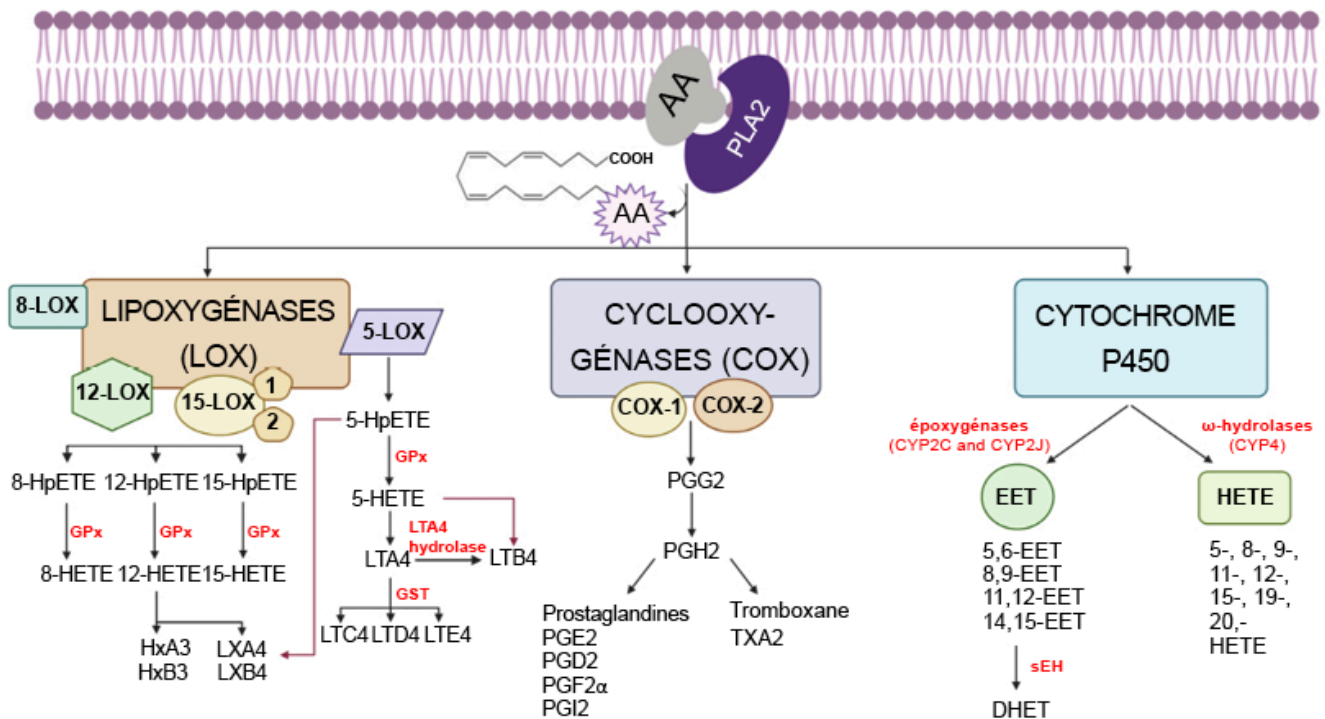


FIGURE 5.3 Métabolisme de l'acide arachidonique en réponse aux lésions cellulaires. Source de l'image : (Fig 1) par Cândido Ortiz-Placín, Alba Castillejo-Rufo, Matías Estarás et Antonio González est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

Les voies de signalisation de l'acide arachidonique sont amorcées suite à l'afflux de Ca^{2+} et à l'activation de la PLA2. Cette dernière clive des phospholipides spécifiques, libérant ainsi l'acide arachidonique de la position SN2. L'acide arachidonique libre joue le rôle de substrat pour diverses protéines. Ces protéines se répartissent principalement en trois classes : les cyclooxygénases (**enzymes COX**), les enzymes du cytochrome P450 (CYP) et les lipoxygénases (enzymes LO). L'acide arachidonique est oxydé en différentes molécules appelées eicosanoïdes, comprenant des molécules telles que les prostaglandines et les thromboxanes. Chacune de ces molécules peut engendrer différents effets, tels qu'une inflammation accrue ou l'agrégation des plaquettes.

L'inhibition de cette voie peut se faire à divers niveaux. La PLA2, se trouvant au tout début de la voie, est fortement inhibée par les stéroïdes, qui interrompent la réponse inflammatoire. Cependant, les stéroïdes sont des hormones et peuvent avoir des effets multiples sur l'ensemble du corps. Par conséquent, les enzymes situés à la base de la voie de réponse biochimique, tels que les métaboliseurs de l'acide arachidonique, constituent une stratégie mieux ciblée. L'approche la plus courante consiste à inhiber les enzymes COX responsables de la production de prostacyclines, de prostaglandines ou de thromboxanes

Il existe deux isoformes principales de ces enzymes, appelées COX1 et COX2. La COX1 est active de manière constitutive, bien qu'à de faibles niveaux dans de nombreux tissus, et contribue au maintien de l'homéostasie. La COX1 joue un rôle essentiel dans la préservation de la paroi de l'estomac, le fonctionnement normal des reins et l'agrégation des plaquettes. La COX2 est surexprimée en réponse aux signaux inflammatoires. Lors de leur activation, les enzymes COX1 et COX2 se localisent à la surface de la membrane cellulaire. Elles se positionnent de manière à ce qu'un long canal à l'intérieur de l'enzyme soit orienté vers la membrane, permettant ainsi d'accueillir les molécules d'acide arachidonique libres (Figure 5.4).

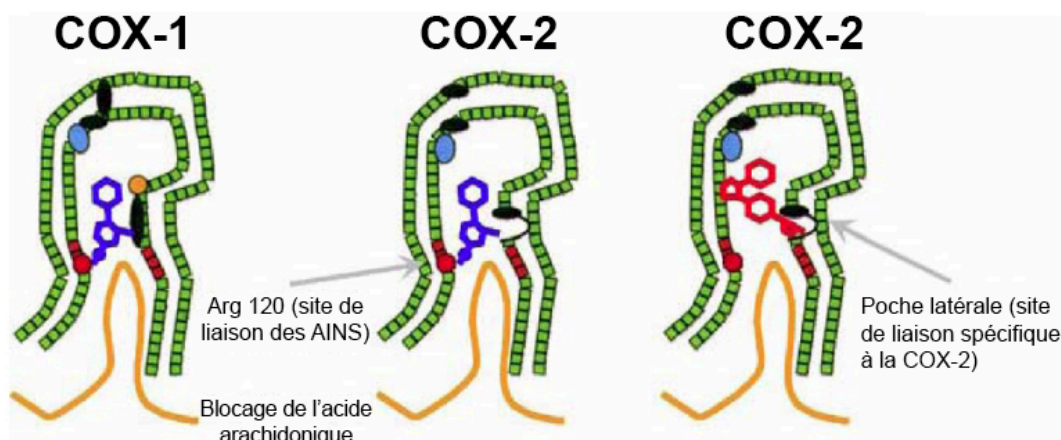


FIGURE 5.4 Représentation schématique des sites de liaison de COX1 et COX2. Source de l'image : (Fig 1) par Inger L. Meek, Mart A.F.J. Van de Laar et Harald E. Vonkeman est utilisée sous licence CC-BY 3.0.

Lorsque l'acide arachidonique se lie aux enzymes COX, il subit une oxydation pour former la prostaglandine G₂ qui est ensuite convertie en prostaglandine H₂, cette dernière agissant comme substrat pour d'autres enzymes (Figure 5.5).

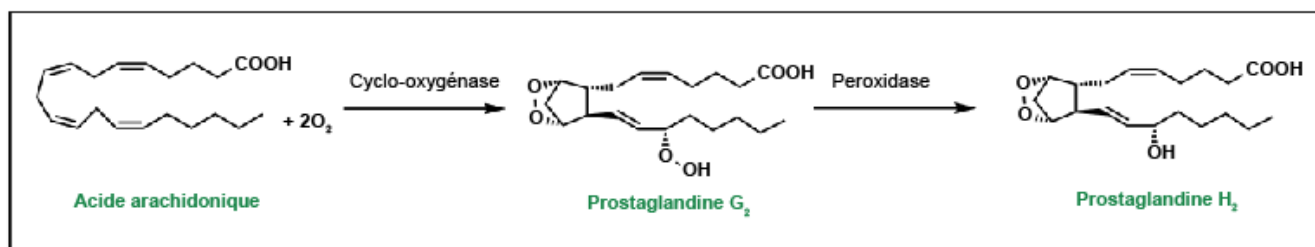


FIGURE 5.5 Oxydation de l'acide arachidonique par les enzymes COX. Les enzymes COX possèdent des poches latérales allostériques qui sont obstruées stériquement par des résidus d'isoleucine de COX1, mais qui restent accessibles pour la liaison avec COX2.

5.2 Traitements de la douleur et de l'inflammation

Étant donné que les molécules qui ciblent les enzymes COX ne sont pas des stéroïdes, mais qu'elles réduisent néanmoins l'inflammation, celles-ci sont appelées **anti-inflammatoires non stéroïdiens** ou **AINS**. Bien que l'enzyme COX ait été isolée et purifiée pour la première fois en 1976, elle était à ce moment inhibée par l'action de produits naturels utilisés par de nombreuses civilisations, tels que l'écorce du saule blanc ou de la reine-des-prés. L'ingrédient actif de ces plantes, l'acide salicylique, a finalement été identifié. Pour réduire les effets indésirables, comme l'inconfort gastro-intestinal, l'acide acétylsalicylique estérifié (plus connu sous le nom d'aspirine) a été développé, breveté et commercialisé en 1899. L'aspirine représente une étape importante dans l'histoire des agents pharmaceutiques.

5.2.1 Aspirine

Les effets anti-inflammatoires de l'aspirine résultent de l'inhibition de l'enzyme COX. L'acide acétylsalicylique se lie à la chaîne latérale chargée positivement de l'Arg120 sur l'enzyme COX et empêche l'acide arachidonique de pénétrer dans le canal protéique, où il serait oxydé en métabolites inflammatoires (Figure 5.4). L'aspirine possède aussi un mécanisme d'action unique : elle forme une liaison covalente (ou irréversible) avec l'enzyme COX en réagissant avec la

Ser29 (Figure 5.6). Le groupe acétyle agit comme un groupement partant, et l'enzyme COX est modifiée de manière permanente par l'acide salicylique. Pour rétablir leur fonction, les cellules (comme celles de la muqueuse gastrique) doivent biosynthétiser de nouvelles enzymes COX1/COX2. Cependant, les cellules non nucléées (telles que les plaquettes) ne peuvent pas synthétiser à nouveau ces protéines, ce qui fait de l'aspirine un puissant inhibiteur de l'agrégation plaquettaire.

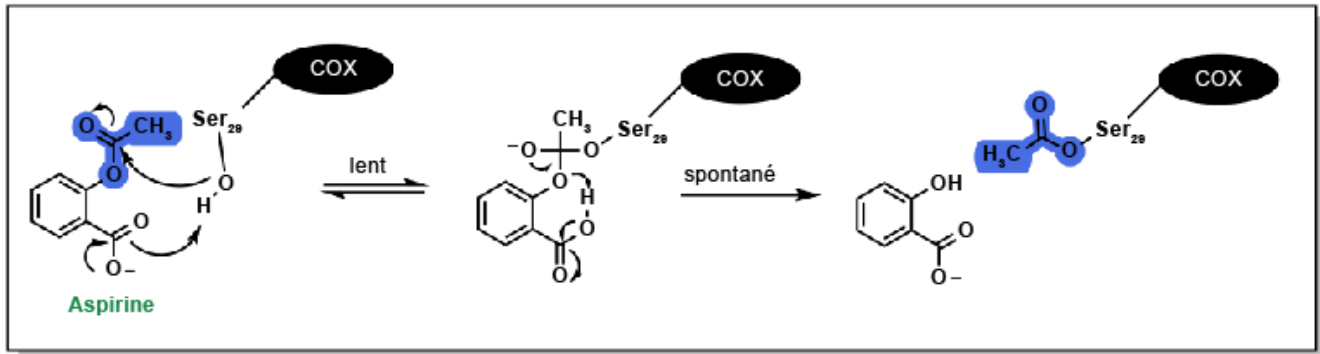


FIGURE 5.6 L'aspirine cause une inhibition irréversible des enzymes COX par modification covalente.

5.2.2 Autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens

Il existe plusieurs autres AINS, en dehors de l'aspirine, mais ils se distinguent par un mécanisme d'action non covalent. On peut généralement les classer en trois catégories : les acides salicyliques, les acides arylalcanoïques et les oxicams (Figure 5.7). Dans tous les cas, ils possèdent une fonctionnalité acide qui est essentielle pour interagir avec l'Arg120 de l'enzyme COX et bloquer stériquement l'accès à la poche active.

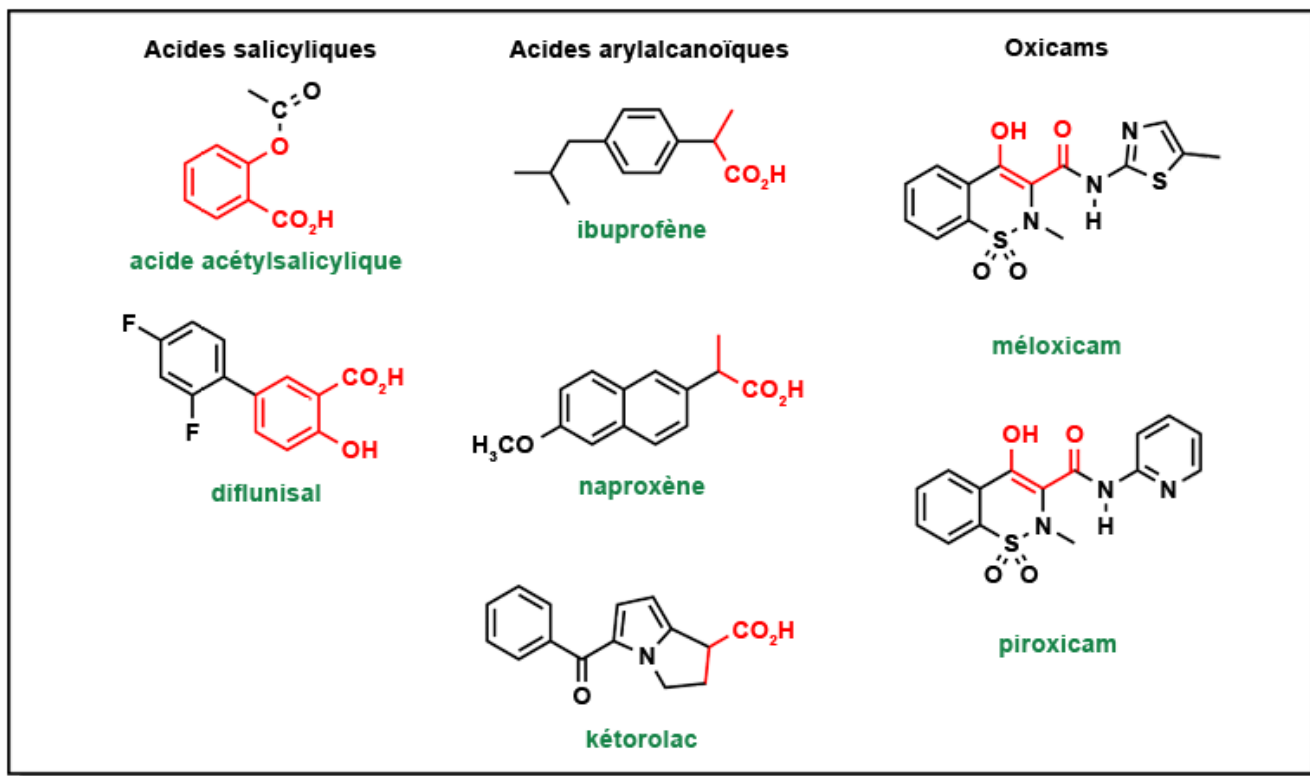


FIGURE 5.7 Structures de différentes catégories d'AINS.

5.2.3 Tylenol

Le Tylenol, ou **acétaminophène**, est un analgésique couramment utilisé dont on croyait autrefois qu'il inhibait les enzymes COX. Cependant, des études ont montré qu'il se lie faiblement aux enzymes COX *in vitro*, ce qui le distingue des AINS, probablement en raison de la faible acidité du groupe hydroxyle. L'acétaminophène agirait au niveau central du cerveau pour bloquer les signaux de la douleur et interagir directement avec l'acide arachidonique (Figure 5.8a). Cependant, il est également capable d'induire des réponses anti-inflammatoires. Une des principales préoccupations liées au Tylenol est le risque de toxicité en cas de surdosage. Près de 95 % du Tylenol est métabolisé par glucurono et sulfoconjugaison (Figure 5.8b). Cependant, une petite quantité est métabolisée par le CYP2E1, ce qui conduit à la production de superoxyde et de NAPQI (N-acétyl-*p*-benzoquinone-imine) Cet intermédiaire est toxique, car il est très réactif et peut modifier de façon covalente différents résidus ou nucléotides. En présence de glutathion, la NAPQI est rapidement détoxifiée. Toutefois, si le Tylenol est consommé en grande quantité, le réservoir de glutathion hépatique s'épuise, laissant la NAPQI libre de réagir avec d'autres biomolécules.

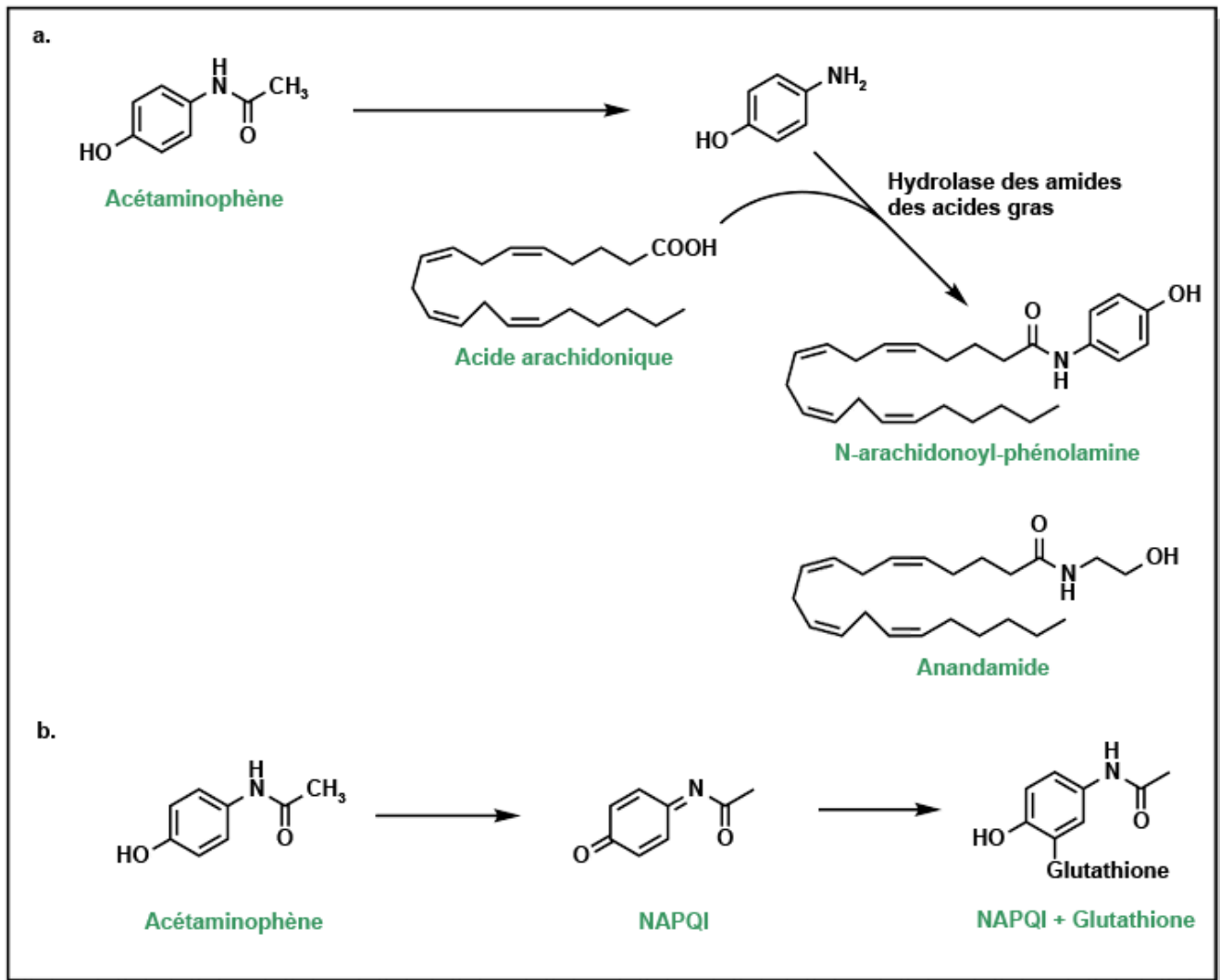


FIGURE 5.8 Mécanisme d'action du Tylenol dans le métabolisme et sa toxicité potentielle.

5.2.4 Opiïdes

La douleur commence généralement au niveau des nocicepteurs dont le signal est transmis aux neurones secondaires du ganglion de la racine dorsale, puis au cerveau par l'intermédiaire des nerfs de la moelle épinière. La transmission du signal se fait au moyen de potentiels d'action, dont la fréquence augmente en fonction de l'intensité de la douleur. Les neurones libèrent de nombreux neurotransmetteurs qui favorisent différentes réponses :

- Glutamate : il active différents récepteurs sur le neurone post-synaptique (tels que NMDA, AMPA) et provoque l'entrée de Ca^{2+} et de Na^{+} dans la cellule, ce qui augmente sa charge positive.
- Substance P : elle entraîne la libération de substances telles que l'acide arachidonique et renforce le signal de la douleur.
- CGRP : il modifie l'expression du GPCR, ce qui renforce la réponse à la douleur.

Simultanément, l'organisme libère aussi des molécules endogènes qui atténuent certains effets de la douleur, comme les dynorphines et les endorphines. Ces molécules peuvent se lier aux récepteurs mu, delta ou kappa. Lorsque les

récepteurs mu sont liés et activés dans le cerveau, ceux-ci produisent des effets euphoriques. Ces récepteurs diminuent la réponse des récepteurs GABA, ce qui entraîne une libération accrue de la dopamine (en éliminant les molécules qui limite sa libération). Ces ligands naturels produisent des effets analgésiques. Cependant, les opioïdes sont beaucoup plus puissants en tant que liants et produisent des effets analgésiques plus importants.

Les opioïdes, utilisés depuis des milliers d'années, proviennent du liquide laiteux (appelé latex) du pavot. La morphine, principal alcaloïde de la famille de l'opium, contient plusieurs groupes fonctionnels essentiels à l'activité analgésique (Figure 5.9). Ces groupes comprennent :

- l'azote tertiaire chargé positivement, qui s'engage dans la chaîne latérale d'un acide aspartique sur le récepteur mu
- l'azote tertiaire attaché à un carbone quaternaire par un pont double carbone
- le carbone quaternaire qui possède un groupe phényle attaché, favorisant les interactions d'empilement pi-pi avec le récepteur mu
- les groupes fonctionnels en C₃ et C₆ qui jouent un rôle crucial dans les interactions par liaison hydrogène

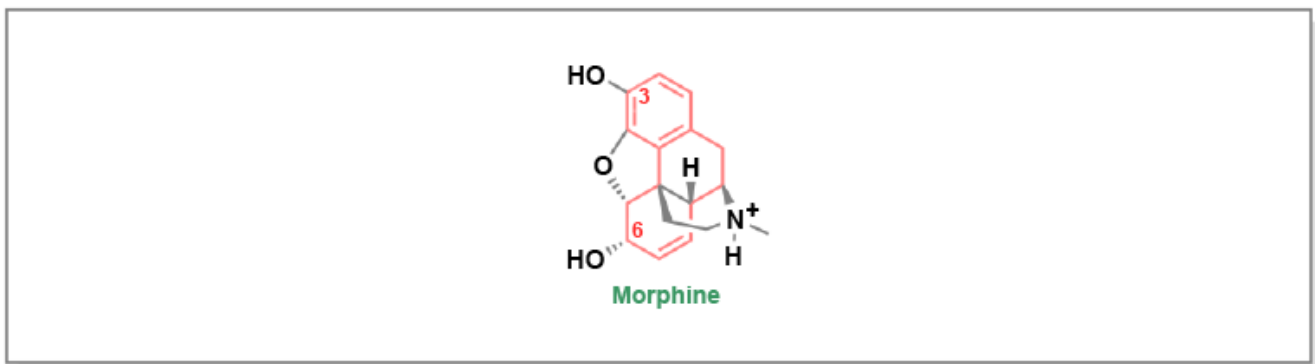


FIGURE 5.9 Structure de la morphine.

Les opioïdes, qu'ils soient naturels, synthétiques ou semi-synthétiques, ont fait l'objet d'études approfondies et présentent des propriétés alternatives en termes de biodisponibilité. Par exemple, la codéine, un opiacé naturel, diffère de la morphine uniquement par la présence d'un groupe méthoxy en position C₃ au lieu de l'hydroxyle. Cette modification entraîne une augmentation significative de la lipophilie de la molécule. Cependant, le méthoxy en position C₃ ne peut plus former de liaison hydrogène et son affinité avec le récepteur mu est nettement plus faible. La codéine pourrait se révéler extrêmement puissante si elle était métabolisée en morphine, mais cette transformation n'est pas efficace. En raison de la lenteur du métabolisme, bien que la lipophilie de la codéine soit supérieure à celle de la morphine, une dose orale de 100 mg est nécessaire pour obtenir la même réponse que 10 mg de morphine.

L'héroïne est une variante de la morphine dans laquelle les groupes hydroxyles en position C₃ et C₆ sont tous deux acétylés. Cette modification augmente la solubilité dans les lipides de la membrane, favorisant ainsi une pénétration rapide dans le système nerveux central. Contrairement à la codéine, les groupes acétyles sont facilement métabolisés en hydroxyles. Par conséquent, l'héroïne est environ deux fois plus puissante que la morphine.

Pour compenser la faible affinité de liaison de la codéine, des dérivés ont été étudiés, notamment l'hydrocodone. Dans ce composé, l'hydroxyle en position C₆ est converti en cétone, ce qui accroît sa lipophilie tout en préservant la double liaison. Cependant, le groupe carbonyle modifie la position de l'oxygène par rapport au donneur de liaison hydrogène, tandis que la suppression de la double liaison entre les positions C₃ et C₄ permet de réaligner les atomes. Ces modifications ont pour effet de rendre l'hydrocodone et la morphine aussi puissantes l'une que l'autre. L'hydrocodone peut être métabolisée en un produit similaire (à l'exception de l'hydroxyle au lieu du méthoxy en C₆) plus puissant, l'hydromorphone.

Une autre modification de la relation structure-activité (RSA) consiste à l'ajout d'un groupe hydroxyle en position C₁₄ à

l'hydrocodone. L'oxycodone, quant à elle, présente une biodisponibilité encore plus grande avec une puissance environ deux fois supérieure à celle de la morphine.

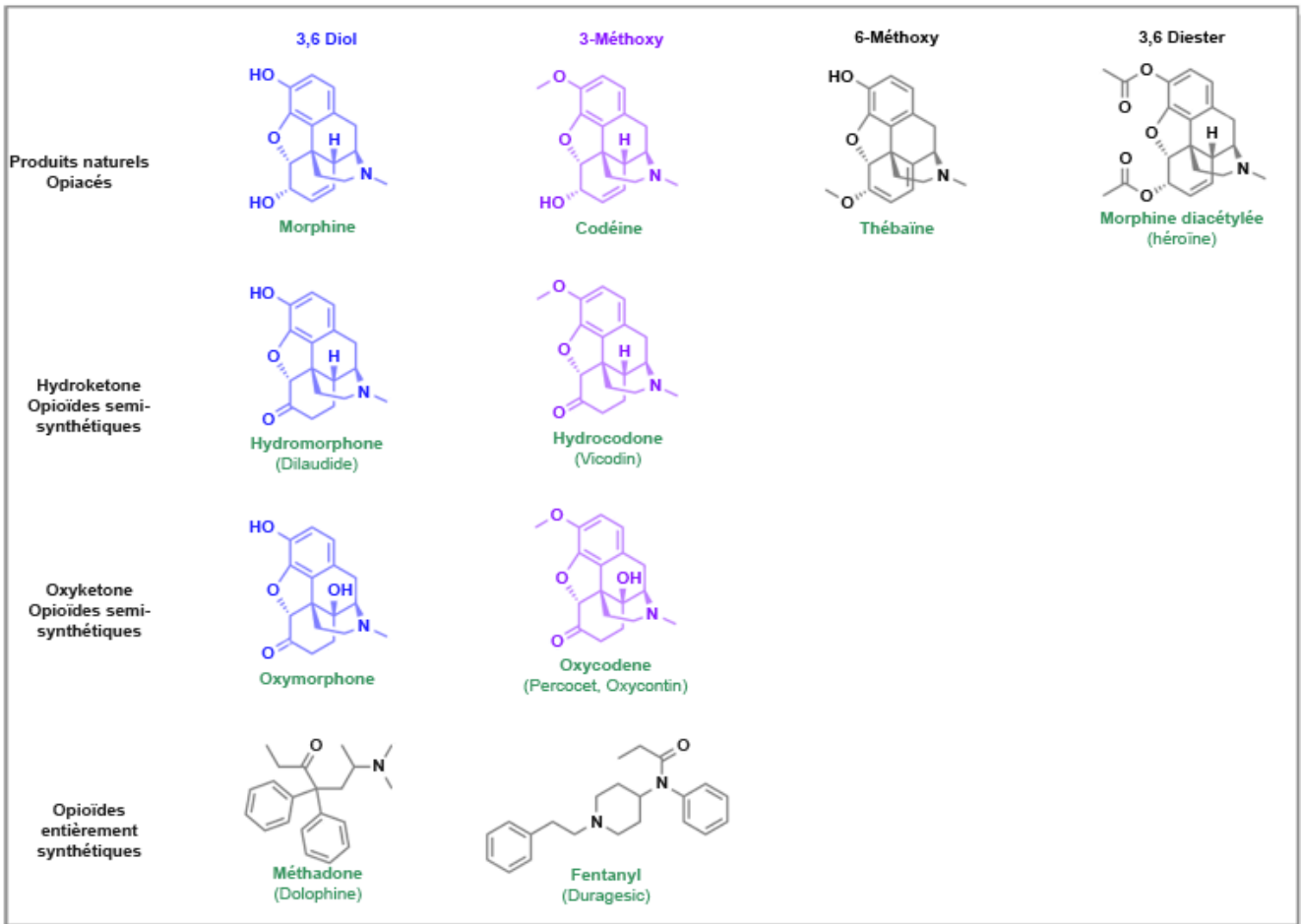


FIGURE 5.10 Opioides naturels, semi-synthétiques et synthétiques.

5.3 Résumé

Tableau 5.1 : Résumé des médicaments analgésiques en vente libre.

	Aspirine	Ibuprofène	Tylenol
Autres noms	Acide acétylsalicylique	Advil, Bufen	Acétaminophène, Paracétamol
Sous-classe	AINS	AINS	non AINS
Cible	COX	COX	TRPV1
Anti-inflammatoire	Oui	Oui	Non
Anticoagulant	Oui	Non	Non
Pression artérielle	Peu fréquent	Augmentation	Peu fréquent
Problèmes gastrique	Potentiel	Potentiel	Peu fréquent
Atteinte hépatique	Peu fréquent	Peu fréquent	Doses élevées

6. Résumé

6.1 Identification des médicaments à partir des groupes fonctionnels

Il existe une multitude de médicaments différents qui ont été étudiés et cliniquement approuvés pour diverses applications. Dans le domaine des sciences pharmaceutiques, la capacité à identifier un médicament et sa cible potentielle revêt une grande importance. Souvent, des groupes fonctionnels donnés sont associés à des cibles médicamenteuses particulières. Cette association découle en grande partie du fait que les médicaments visent des poches précises sur les protéines. Ces poches présentent des volumes de Van der Waals spécifiques, ainsi que des surfaces électrostatiques et hydrophobes qui s'adaptent de manière optimale à certains groupes fonctionnels. L'un des aspects essentiels de la découverte de médicaments consiste à identifier les groupes fonctionnels critiques qui interagiront avec ces poches de liaison, puis à créer la molécule qui permettra d'optimiser ces interactions.

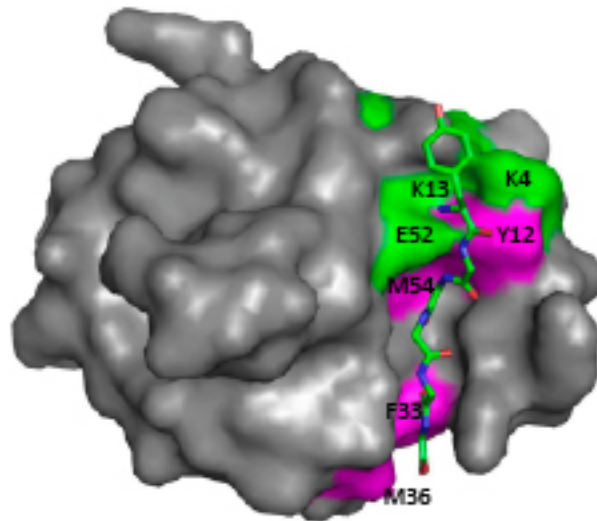
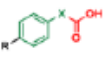
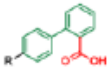


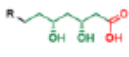
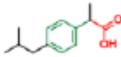
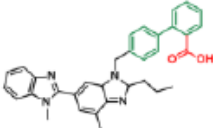
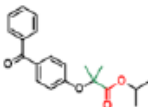
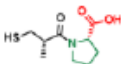
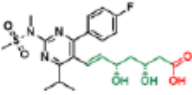


FIGURE 6.1 Structure de surface de SH3b représentée avec un modèle de peptide en bâtonnet pour indiquer les sillons et les surfaces d'interaction. Source de l'image : (Fig 1) par Mike P. Williamson est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

Tout au long de ces thèmes, nous avons examiné des groupes fonctionnels particuliers et les avons associés à différentes cibles. Par exemple, les groupements sulfonylurées sont associés au canal K_{ATP} , tandis que les coumarines sont impliquées dans la liaison au VKORC1. Certains groupes fonctionnels peuvent faire l'objet d'une classification plus détaillée. Par exemple, les acides carboxyliques, que l'on retrouve fréquemment dans les médicaments, introduisent une fonction acide dans une molécule et modifient son potentiel électrostatique et de liaison hydrogène. Le dérivé actif de l'acide carboxylique peut également être un important indicateur du type de cible médicamenteuse (Tableau 6.1). La détermination des tendances parmi les différents types de groupes fonctionnels est essentielle pour identifier les médicaments et leurs cibles.

Tableau 6.1 Les dérivés actifs d'acides carboxyliques constituent la base chimique de plusieurs classes de médicaments.

Classe de médicaments	AINS	Inhibiteurs d'ARB	Fibrates	Inhibiteurs de l'ECA	Statines
Structure chimique de base					
Exemple	 Ibuprofène	 Telmisartan	 Fenofibrates	 Captopril	 Rosuvastatine

7. Annexe

Attributions des images

Figure 2.1 (Figure 1) par Raquel Guillamat-Prats est utilisée sous licence CC-BY 1.

Figure 2.4 (Fig 1) par Osamu Kumano, Kohei Akatsuchi et Jean Amiral est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

Figure 3.2 (Fig 2) par Stamatios Lampsas, Maria Xenou, Evangelos Oikonomou, Panteleimon Pantelidis, Antonios Lysandrou, Savvas Sarantos, Athina Goliopoulou, Konstantinos Kalogera, Vasiliki Tsigkou, Athanasios Kalpis, Stavroula A. Paschou, Panagiotis Theofilis, Manolis Vavuranakis, Dimitris Tousoulis et Gerasimos Siasos est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

Figure 3.3 (Fig 1) par Hayato Tada, Atsushi Nohara et Masa-aki Kawashiri est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

Figure 3.4 (Fig 1) par Dragos Cretoiu, Ruxandra Florentina Ionescu, Robert Mihai Enache, Sanda Maria Cretoiu et Silviu Cristian Voinea est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

Figure 3.5 (Fig 1) par Simona Pisanti, Erika Rimondi, Elena Pozza, Elisabetta Melloni, Enrico Zauli, Maurizio Bifulco, Rosanna Martinelli et Annalisa Marcuzzi est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

Figure 3.8 (Fig 12) par Marcel Hrubša, Tomáš Siatka, Iveta Nejmanová, Marie Vopršalová, Lenka Kujovská Krčmová, Kateřina Matoušová, Lenka Javorská, Kateřina Macáková, Laura Mercolini, Fernando Remião, Marek Máťuš, Přemysl Mladěnka a été modifiée (recadrée) et est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

Figure 3.9 (Fig 1) par Jun Zeng, Wenjing Liu, Bing Liang, Lingyu Shi, Shanbo Yang, Jingsen Meng, Jing Chang, Xiaokun Hu, Renshuai Zhang, et Dongming Xing a été modifiée (recadrée) et est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

Figure 3.11 (Fig 1) par Simona Scheggi, Graziano Pinna, Giulia Braccagni, Maria Graziella De Montis et Carla Gambarana est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

Figure 4.1 (Fig 5) par Katharina Schreck et Matthias F. Melzig est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

Figure 4.2 (Fig 3) par Joanna Michałowska, Ewa Miller-Kasprzak et Paweł Bogdański est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

Figure 4.3 (Fig 1) par Ji-Hye Lee et Jaemin Lee est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

Figure 4.4 (Fig 1) par Selvaraj Jayaraman, Anitha Roy, Srinivasan Vengadassalopathy, Ramya Sekar, Vishnu Priya Veeraraghavan, Ponnulakshmi Rajagopal, Gayathri Rengasamy, Raktim Mukherjee, Durairaj Sekar et Reji Manjunathan est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

Figure 4.5 (Fig 1) par Dariusz Szukiewicz est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

Figure 4.6 (Fig 1) par Beatrice Rosetti et Silvia Marchesan est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

Figure 4.6 (Fig 2) par Harish Vashisth a été modifiée (recadrée) et utilisée sous licence CC-BY 4.0.

Figure 4.7 (Fig 4) par Takuo Ogihara, Kenta Mizoi et Akiko Ishii-Watabe est utilisée sous licence CC-BY 4.

Figure 4.8 (Fig 5) par Takuo Ogihara, Kenta Mizoi et Akiko Ishii-Watabe est utilisée sous licence CC-BY 4.

Figure 4.10 (Fig 1) par Ichiro Nojima et Jun Wada est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

Figure 4.14 (Fig 2) par Wenwei Wan, Qikai Qin, Linshan Xie, Hanqing Zhang, Fan Wu, Raymond C. Stevens et Yan Liu a été modifiée (recadrée) et est utilisée sous licences CC-BY 4.0.

Figure 4.16 (Fig 1) par Daria M. Keller, Natasha Ahmed, Hamza Tariq, Malsha Walgamage, Thilini Walgamage, Azad Mohammed, Jadzia Tin-Tsen Chou, Marta Kałużna-Oleksy, Maciej Lesiak et Ewa Straburzyńska-Migaj est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

Figure 4.19 (Fig 1) par Tapan Behl, Piyush Madaan, Aayush Sehgal, Sukhbir Singh, Neelam Sharma, Saurabh Bhatia, Ahmed Al-Harrasi, Sridevi Chigurupati, Ibrahim Alrashdi et Simona Gabriela Bungau est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

Figure 5.1 (Phospholipases2) par Roadnottaken est utilisée sous licence CC BY-SA 3.0.

Figure 5.3 (Fig 1) par Cándido Ortiz-Placín, Alba Castillejo-Rufo, Matías Estarás et Antonio González est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

Figure 5.4 (Fig 1) par Inger L. Meek, Mart A.F.J. Van de Laar et Harald E. Vonkeman est utilisée sous licence CC-BY 3.0.

Figure 6.1 (Fig 1) par Dariusz Szukiewicz est utilisée sous licence CC-BY 4.0.

Références bibliographiques

- Adcock, D. M., et R. Gosselin. (2015). « Direct oral anticoagulants (DOACs) in the laboratory: 2015 review ». *Thrombosis Research*, 136(1), 7-12.
- Ayoub, Samir S. (2021). « Paracetamol (Acetaminophen): A familiar drug with an unexplained mechanism of action. » *Temperature*, 8(4), 351-71.
- Bailey, Clifford J. (2017). « Metformin: historical overview. » *Diabetologia*, 60(9), 1566-76.
- Burnett, Allison E. et coll. (2016). « Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment ». *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 41(1), 206-32.
- Cavallari, Larisa H. et Minoli A. Perera. (2012). « The future of warfarin pharmacogenetics in under-represented minority groups ». *Future Cardiology*, 8(4), 563-76.
- Cretoi, Dragos et coll. (2021). « Gut microbiome, functional food, atherosclerosis, and vascular calcifications—is there a missing link? » *Microorganisms*, 9(9).
- Druker, Brian J. (2002). « STI571 (Gleevec™) as a paradigm for cancer therapy ». *Trends in Molecular Medicine*, 8(4 SUPPL.).
- Durrington, Paul et Handrean Soran. (2014). « Hyperlipidemia ». *Metabolism of Human Diseases: Organ Physiology and Pathophysiology*, 295-302.
- Endo, A. (1992). « The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors ». *Journal of Lipid Research*, 33(11), 1569-82.
- Farnier, Michel et Jean Davignon. (1998). « Current and future treatment of hyperlipidemia: the role of statins ». *American Journal of Cardiology*, 3J-10J.
- Gage, Brian F., Stephan D. Fihn et Richard H. White. (2000). « Management and dosing of warfarin therapy ». *American Journal of Medicine*, 109(6), 481-88.
- Greinacher, Andreas. (2009). « Heparin-induced thrombocytopenia ». *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 7(SUPPL. 1), 9-12.
- Grinstein, Jonathan D. (2023). « The immaculate conception of Gleevec, as told by Brian Druker ». *Genetic Engineering and Biotechnology News*, 5(1), 325-28.
- Gröber, U., J. Reichrath, M. F. Holick et K. Kisters. (2014). « Vitamine K: an old vitamin in a new perspective ». *Dermato-Endocrinology*, 6(1).
- Guillamat-Prats, Raquel. (2022). « Role of mesenchymal stem/stromal cells in coagulation ». *International Journal of Molecular Sciences*, 23(18).
- Hemker, H. C. (2016). « A century of heparin: past, present and future ». *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 14(12), 2329-38.
- Hrubša, Marcel et coll. (2022). « Biological properties of vitamins of the B-Complex, part 1: vitamins B1, B2, B3, and B5 ». *Nutrients*, 14(3).
- Ivanova, Donika et coll. (2018). « Vitamine K: redox-modulation, prevention of mitochondrial dysfunction and anticancer effect ». *Redox Biology*, 16, 352-58.
- Kelton, John G. et Theodore E. Warkentin. (2008). « Heparin-induced thrombocytopenia: a historical perspective ». *Blood*, 112(7), 2607-16.
- Khavandi, Kaivan et coll. (2014). « Interrupting the natural history of diabetes mellitus: lifestyle, pharmacological and surgical strategies targeting disease progression ». *Current Vascular Pharmacology*, 12(1), 155-67.
- Kriaa, Aicha et coll. (2022). « Bile acids: key players in inflammatory bowel diseases? » *Cells*, 11(5).
- Kumano, Osamu, Kohei Akatsuchi et Jean Amiral. (2021). « Updates on anticoagulation and laboratory tools for therapy monitoring of heparin, vitamin K antagonists and direct oral anticoagulants ». *Biomedicines*, 9(3).
- L, Dean. (2018). « Warfarin therapy and VKORC1 and CYP genotype ». *Medical Genetics Summaries (Md)*, 1-9. <http://europepmc.org/books/NBK84174> <https://europepmc.org/article/NBK/nbk84174>.

- Lampsas, Stamatios et coll. (2023). « Lipoprotein(a) in atherosclerotic diseases: from pathophysiology to diagnosis and treatment ». *Molecules*, 28(3).
- Lee, Catherine J. et Jack E. Ansell. (2011). « Direct thrombin inhibitors ». *British Journal of Clinical Pharmacology*, 72(4), 581-92.
- Lee, Ji Hye et Jaemin Lee. (2022). « Endoplasmic reticulum (ER) stress and its role in pancreatic β -cell dysfunction and senescence in type 2 diabetes ». *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9).
- Lee, William M. (2020). « Acetaminophen toxicity: a history of serendipity and unintended consequences ». *Clinical Liver Disease*, 16(S1), 34-44.
- Lin, Yen Lin, Yilin Meng, Wei Jiang et Benoît Roux. (2013). « Explaining why Gleevec is a specific and potent inhibitor of Abl kinase ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(5), 1664-69.
- Lutsey, Pamela L. et Neil A. Zakai. (2023). « Epidemiology and prevention of venous thromboembolism ». *Nature Reviews Cardiology*, 20(4), 248-62.
- Martinelli, Ida, Paolo Bucciarelli et Pier Mannuccio Mannucci. (2010). « Thrombotic risk factors: basic pathophysiology ». *Critical Care Medicine*, 38(SUPPL. 2).
- Meek, Inger L., Mart A.F.J. van de Laar et Harald E. Vonkeman. (2010). « Non-steroidal anti-inflammatory drugs: an overview of cardiovascular risks ». *Pharmaceuticals*, 3(7), 2146-62.
- Michałowska, Joanna, Ewa Miller-Kasprzak et Paweł Bogdański. (2021). « Incretin hormones in obesity and related cardiometabolic disorders: the clinical perspective ». *Nutrients*, 13(2), 1-32.
- Mueckler, Mike et Bernard Thorens. (2013). « The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters ». *Molecular Aspects of Medicine*, 34(2-3), 121-38.
- Nakamura, M T et T Y Nara. (2004). « Structure, function, and dietary regulation of delta6, delta5, and delta9 Desaturases ». *Annu Rev Nutr*, 24, 345-76.
- Nawarskas, James J. (2005). « HMG-CoA reductase inhibitors and coenzyme Q10 ». *Cardiology in Review*, 13(2), 76-79.
- Nojima, Ichiro et Jun Wada. (2023). « Metformin and its immune-mediated effects in various diseases ». *International Journal of Molecular Sciences*, 24(1).
- Ogihara, Takuo, Kenta Mizoi et Akiko Ishii-Watabe. (2023). « Pharmacokinetics of biopharmaceuticals: their critical role in molecular design ». *Biomedicines*, 11(5).
- Ortel, Thomas L. et coll. (2020). « American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism ». *Blood Advances*, 4(19), 4693-4738.
- Ortiz-Placín, Cándido, Alba Castillejo-Rufo, Matías Estarás et Antonio González. (2023). « Membrane lipid derivatives: roles of arachidonic acid and its metabolites in pancreatic physiology and pathophysiology ». *Molecules*, 28(11).
- Phan, Binh An P., Thomas D. Dayspring et Peter P. Toth. (2012). « Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update ». *Vascular Health and Risk Management*, 8(1), 415-27.
- Pisanti, Simona et coll. (2022). « Prenylation defects and oxidative stress trigger the main consequences of neuroinflammation linked to mevalonate pathway deregulation ». *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(15).
- Porter, William R. (2010). « Warfarin: history, tautomerism and activity ». *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 24(6-7), 553-73.
- Rieg, Timo et Volker Vallon. (2018). « Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors ». *Diabetologia*, 61(10), 2079-86.
- Rosetti, Beatrice et Silvia Marchesan. (2023). « Peptide inhibitors of insulin fibrillation: current and future challenges ». *International Journal of Molecular Sciences*, 24(2).
- Scheggi, Simona et coll. (2022). « PPAR α signaling: a candidate target in psychiatric disorder management ». *BioMolecules*, 12(5).
- Schreck, Katharina et Matthias F. Melzig. (2018). « Intestinal saturated long-chain fatty acid, glucose and fructose transporters and their inhibition by natural plant extracts in caco-2 cells ». *Molecules*, 23(10).
- Smith, Francine G., Andrew W. Wade, Megan L. Lewis et Wei Qi. (2012). « Cyclooxygenase (COX) inhibitors and the newborn kidney ». *Pharmaceuticals*, 5(11), 1160-76.

Staels, Bart et coll. (1998). « Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism ». *Circulation*, 98(19), 2088-93.

Szukiewicz, Dariusz. (2023). « Molecular mechanisms for the vicious cycle between insulin resistance and the inflammatory response in obesity ». *International Journal of Molecular Sciences*, 24(12).

Tada, Hayato, Atsushi Nohara et Masa Aki Kawashiri. (2018). « Serum triglycerides and atherosclerotic cardiovascular disease: insights from clinical and genetic studies ». *Nutrients*, 10(11).

Tobert, Jonathan A. (2003). « Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors ». *Nature Reviews Drug Discovery*, 2(7), 517-26.

Turunen, Mikael, Jerker Olsson et Gustav Dallner. (2004). « Metabolism and function of coenzyme Q ». *Biochimica et Biophysica Acta – Biomembranes*, 1660(1-2), 171-99.

Vashisth, Harish. (2015). « Theoretical and computational studies of peptides and receptors of the insulin family ». *Membranes*, 5(1), 48-83.

Vaz, JuliusA et Ashis Patnaik. (2012). « Diabetes Mellitus: exploring the challenges in the drug development process ». *Perspectives in Clinical Research*, 3(3), 109.

Wan, Wenwei et coll. (2023). « GLP-1R signaling and functional molecules in incretin therapy ». *Molecules*, 28(2).

Wardrop, Douglas et David Keeling. (2008). « The story of the discovery of heparin and warfarin ». *British Journal of Haematology*, 141(6), 757-63.

Williamson, Mike P. (2023). « Protein Binding: a fuzzy concept ». *Life*, 13(4).

Zeng, Jun et coll. (2022). « Inhibitory effect of isoliquiritigenin in niemann-pick C1-like 1-mediated cholesterol uptake ». *Molecules*, 27(21).

Zhao, Yanfang et coll. (2015). « Design, synthesis and structure – activity relationship of oxazolidinone derivatives containing novel S4 ligand as FXa inhibitors ». *European Journal of Medicinal Chemistry*, 96, 369-80.

Image de la page couverture

L'image utilisée sur la couverture est « Dispensing cell culture media » par Bilal Saqib (CC BY-NC-SA)

Remerciements

Reconnaissance de financement

Ce projet est financé par le gouvernement de l'Ontario

Les points de vue exprimés dans la présente publication sont ceux des personnes qui l'ont rédigée et ne représentent pas nécessairement ceux du gouvernement de l'Ontario.



Déclaration d'accessibilité

La présente ressource vise à suivre les lignes directrices de l'Annexe A : Liste de contrôle pour l'accessibilité de la trousse d'outils d'accessibilité – 2^e édition.

Auteurs

Elvin D. de Araujo – Université de Toronto, Mississauga
Bilal Saqib – Université de Toronto, Mississauga
Jeffrey W. Keillor – Université d'Ottawa
Patrick T. Gunning – Université de Toronto, Mississauga