

Nathalie Niederhoffer,
Émilie Sick,
Jean-Pierre Gies et Yves Landry

Pharmacologie

Des cibles à la thérapeutique

Cours et fiches thérapeutiques

5^e ÉDITION

DUNOD

Illustration de couverture : © Artinun – fotolia.fr

© Dunod, 2003, 2009, 2014, 2019, 2025
11, rue Paul Bert, 92240 Malakoff
www.dunod.com
ISBN 978-2-10-089046-0

Table des matières

Fiches thérapeutiques	X
Avant-propos	XI
Abréviations et symboles	XII

Partie 1

Vue d'ensemble 1

1 Cibles et médicaments : affinité, diversité, activité et sélectivité	2
1. La nécessité de liaison du médicament à sa cible	2
2. La diversité des cibles des médicaments	3
3. La diversité des mécanismes d'action des médicaments	5
4. L'affinité entre cible et médicament	10
5. L'activité du médicament	15
6. La sélectivité du médicament pour sa cible	18
2 Les enzymes-médicaments et les enzymes cibles de médicaments	21
1. Enzymes purifiées d'intérêt thérapeutique	21
2. Enzymes recombinantes : l'enzymothérapie substitutive	23
3. Inhibiteurs enzymatiques vedettes en thérapeutique	25
4. Les inhibiteurs enzymatiques des grandes voies métaboliques, quelques exemples	27
3 Bases de la signalisation ionique cellulaire et des neurotransmissions	33
1. Les gradients ioniques transmembranaires	33
2. Le potentiel d'équilibre de chaque ion	37
3. Le potentiel de repos de la cellule	37

4. Le potentiel d'action, variation du potentiel de membrane	39
5. L'organisation du système nerveux	48
6. La transmission synaptique	59
7. Les neuromédiateurs	62
8. Les cibles potentielles de l'augmentation et de la diminution des neurotransmissions	71

Partie 2

Cibles et médicaments des signalisations ioniques 73

4 Pompes et transporteurs ioniques	74
1. La pompe à sodium, Na^+/K^+ -ATPase, et cardiotoniques	74
2. La pompe à protons, H^+/K^+ -ATPase, et anti-ulcéreux	77
3. Les pompes à calcium, Ca^{2+} -ATPases	81
4. Les échangeurs et transporteurs ioniques et ligands thérapeutiques	84
5 Canaux ioniques des ions monovalents, Na^+, K^+, Cl^-	89
1. Les canaux sodiques et ligands thérapeutiques	89
2. Les canaux potassiques et ligands thérapeutiques	93
3. Les canaux cationiques non sélectifs et ligands thérapeutiques	99
4. Les canaux ioniques activés par liaison d'un médiateur, <i>récepteurs-canaux</i>	101
5. Le CFTR, transporteur des ions Cl^- à fonction ATPasique	105
6 Canaux et signalisations calciques	107
1. Les canaux calciques de la membrane plasmique et ligands thérapeutiques	107
2. Les canaux calciques du réticulum	111
3. Les protéines intracellulaires de liaison du calcium	114
4. Exemples intégrés du rôle cellulaire du calcium	117

Partie 3

Récepteurs des médiateurs et médicaments 125

- 7 Récepteurs à activité guanylate-cyclase et signalisation par le GMP cyclique** 126
 - 1. Les récepteurs membranaires à activité guanylate-cyclase et leurs ligands 127
 - 2. Les guanylate-cyclases cytosoliques et ligands thérapeutiques 132
 - 3. Les cibles du GMP cyclique 137
 - 4. Les phosphodiésterases des nucléotides cycliques, PDE, et inhibiteurs thérapeutiques 140
 - 5. Exemples intégrés d'effets cellulaires du GMP cyclique 143
- 8 Récepteurs couplés aux protéines G trimériques, RCPG** 148
 - 1. Les RCPG et leurs signalisations 148
 - 2. Les protéines G trimériques 156
 - 3. Exemples particuliers de RCPG 161
 - 4. Les adénylate-cyclases 165
 - 5. Exemples intégrés d'effets cellulaires de l'AMP cyclique 168
 - 6. Les phospholipases C, DAG et protéine kinases C 173
- 9 Récepteurs à activité tyrosine-kinase ou couplés à une tyrosine-kinase** 177
 - 1. Les protéines de couplage des récepteurs à activité tyrosine-kinase 177
 - 2. Les principales voies de signalisation associées aux récepteurs à activité tyrosine-kinase 183
 - 3. Les récepteurs à activité tyrosine-kinase et ligands thérapeutiques 189
 - 4. Les récepteurs des cytokines couplés aux tyrosine-kinases Jak 194
 - 5. Les immunorécepteurs, couplés aux tyrosine-kinases SRC et autres immuno-récepteurs 204

10	Récepteurs à activité sérine/thréonine-kinase et autres récepteurs membranaires	209
1.	Les récepteurs à activité sérine/thréonine-kinase	209
2.	Les récepteurs couplés à la sérine/thréonine-kinase IRAK	212
3.	Les récepteurs de la famille du TNF	216
4.	Les récepteurs RANK et l'ostéoporose	218
5.	Les récepteurs de l'adhérence cellulaire	220
11	Récepteurs nucléaires des hormones stéroïdes	224
1.	La superfamille des récepteurs nucléaires	224
2.	Les récepteurs des hormones stéroïdes surrénaliennes et ligands thérapeutiques	228
3.	Les récepteurs des hormones stéroïdes sexuelles et ligands thérapeutiques	235
12	Récepteurs nucléaires des ligands non stéroïdiens	245
1.	Les récepteurs TR des hormones thyroïdiennes	245
2.	Le récepteur de la vitamine D, VDR et ses ligands	248
3.	Les récepteurs RAR de la vitamine A et des rétinoïdes	250
4.	Les récepteurs RXR, compagnons d'autres récepteurs	253
5.	Les récepteurs PPAR et leurs ligands	254
6.	Les récepteurs nucléaires du cholestérol et de ses dérivés	256
7.	Le récepteur des hydrocarbures aromatiques, AhR ou récepteur de la dioxine	257

Partie 4

Cibles et médicaments des neurotransmissions 259

13	Transmissions cholinergiques	260
1.	L'acétylcholine, localisation et métabolisme	261
2.	Diversité des récepteurs et des effets cholinergiques	263
3.	Les agonistes des récepteurs cholinergiques	269

4.	L'inhibition de l'acétylcholinestérase, effets muscariniques et nicotiniques	271
5.	Les antagonistes muscariniques en thérapeutique	275
6.	Les antagonistes nicotiniques en thérapeutique	277
14	Transmissions adrénergiques et noradrénergiques	279
1.	L'adrénaline et la noradrénaline, localisation et métabolisme	280
2.	Les récepteurs et effets adrénergiques	286
3.	Les agonistes adrénergiques en thérapeutique	290
4.	Autres possibilités d'augmentation des transmissions adrénergiques	295
5.	Les antagonistes adrénergiques en thérapeutique	300
6.	Autres possibilités de diminution des transmissions adrénergiques	307
15	Transmissions dopaminergiques	310
1.	La dopamine, localisation et métabolisme	310
2.	Les récepteurs et effets dopaminergiques	314
3.	Les agonistes dopaminergiques en thérapeutique	317
4.	Autres possibilités d'augmentation des transmissions dopaminergiques	320
5.	Les antagonistes dopaminergiques en thérapeutique	323
6.	Autres possibilités de diminution des transmissions dopaminergiques	329
16	Transmissions sérotoninergiques	331
1.	La sérotonine, localisation et métabolisme	331
2.	Les récepteurs sérotoninergiques	335
3.	Les antagonistes sérotoninergiques non sélectifs en thérapeutique	337
4.	Les ligands sérotoninergiques sélectifs en thérapeutique	338
17	Transmissions glutamatergiques	345
1.	Le glutamate neuromédiateur	345
2.	Les récepteurs-canaux du glutamate, récepteurs ionotropes	347

3. Les ligands des récepteurs NMDA en thérapeutique	350
4. Les ligands des récepteurs AMPA en thérapeutique	356
5. Les RCPG du glutamate, récepteurs métabotropes, mGlu	357
18 Transmissions GABAergiques	359
1. Métabolisme du GABA	359
2. Les récepteurs et effets du GABA	362
3. Les ligands allostériques des récepteurs GABA-A en thérapeutique	368

Partie 5

Grandes classes thérapeutiques 375

19 Troubles cardiovasculaires et métaboliques	376
1. Hypertension artérielle et antihypertenseurs	376
2. Diabète et antidiabétiques	383
3. Dyslipidémies et hypolipémiants	388
20 Hémostase, acteurs et médicaments	392
1. Les acteurs de l'hémostase	392
2. Les antiagrégants plaquettaires	396
3. Les stimulants de la thrombopoïèse	398
4. Les anticoagulants et antithrombotiques	398
5. Les enzymes thrombolytiques	403
6. Les hémostatiques et antifibrinolytiques	403
21 Douleur et analgésiques	407
1. Les voies de la douleur	407
2. Le canal TRPV1 cible d'analgésiques	408
3. Les voies stimulatrices et médiateurs algogènes	411
4. Les voies inhibitrices et médiateurs analgésiques	413
5. Les médiateurs et récepteurs opioïdes	414
6. Les opioïdes en thérapeutique	417
7. Les analgésiques non morphiniques	420

22	Inflammation et immunité, acteurs et médicaments	422
1.	L'histamine et l'allergie	423
2.	La bradykinine et l'angio-œdème	427
3.	Les prostaglandines et les AINS	429
4.	Le cortisol et les corticoïdes	434
5.	Les cytokines et anticytokines	436
6.	Les immunosuppresseurs et le rejet de greffe	439
7.	Les immunosuppresseurs anti-intégrines	442
23	Les anticancéreux	444
1.	Les chimiothérapies cytotoxiques	445
2.	Hormonothérapie	456
3.	Thérapies ciblées	457
4.	L'immunothérapie des cancers	466
5.	Les autres anticancéreux	469
24	Les armes contre les organismes pathogènes	472
1.	Les antiviraux	472
2.	Les antibiotiques	480
3.	Les antifoliques, antibactériens et antiparasitaires	486
4.	Les imidazoles, antibactériens et antiparasitaires	489
5.	Les antimycosiques non imidazoles	491
6.	Les antipaludéens ou antimalariques	493
7.	Les anthelminthiques	495
	Index	497
	Des mêmes auteurs	507



Fiches thérapeutiques

1. La goutte et son traitement	28
2. Arythmies et antiarythmiques	47
3. Les familles de diurétiques	87
4. Épilepsies et antiépileptiques	92
5. Myorelaxants et antispastiques	121
6. L'hypertension artérielle pulmonaire, HTAP, et son traitement	136
7. Les spasmolytiques	144
8. Antidiarrhéiques et antiseptiques intestinaux	172
9. La sclérose en plaques et son traitement	202
10. L'ostéoporose et son traitement	219
11. La contraception hormonale	244
12. Les vitamines	251
13. La nicotine et le sevrage tabagique	271
14. Intoxications et antidotes	274
15. Asthme et BPCO, et leurs traitements	294
16. Dépression et anti-dépresseurs	299
17. Glaucome et antiglaucomateux	306
18. Les antiémétiques	329
19. Migraine et antimigraineux	341
20. Les anesthésiques généraux	353
21. Le sommeil et les hypnotiques	372
22. L'angor et les antiangoreux	378
23. La toux, antitussifs et mucolytiques	421
24. La polyarthrite rhumatoïde et son traitement	443

Avant-propos



Cette cinquième édition, entièrement actualisée et remodelée, développe plus intensément les indications thérapeutiques de la presque totalité des médicaments sur le marché avec une orientation pédagogique facilitant la compréhension des mécanismes physiologiques en jeu.

Vingt-quatre fiches thérapeutiques originales et vingt-quatre chapitres rassemblent les possibilités actuelles de prescriptions dans les principales pathologies, complétant les données des chapitres à orientation plus fondamentale.

Cet ouvrage s'adresse aux étudiants et professionnels de médecine, pharmacie et sciences de la vie. Il a bénéficié de l'aimable et amicale participation de :

Céline Demougeot (chapitre 15)

Professeure de pharmacologie, université de Besançon

Isabelle Lartaud (chapitre 18)

Professeure de pharmacologie, université de Nancy

De nombreuses formules chimiques sont issues de l'encyclopédie libre Wikipédia, version francophone et version anglophone. Un grand merci à tous ses contributeurs anonymes.



Abréviations et symboles

Abréviations principales

a.a.	acide aminé, résidu amino-acyl
AMPC, cAMP	AMP cyclique, adénosine monophosphate 3', 5' cyclique
AC	adénylate-cyclase
DAG	diacylglycérol
Gi, Gq, Gs	protéine G trimérique, i, q ou s
GC	guanylate-cyclase
GMPC, cGMP	GMP cyclique, guanosine monophosphate 3', 5' cyclique
IP ₃ , IP ₃	inositol-1,4,5-triphosphate
PDE	phosphodiesterase des nucléotides cycliques
PI3K	PI3-kinase
PIP2	phosphatidylinositol 4,5-diphosphate
PIP3	phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate
PK	protéine-kinase
PLC	phospholipase C
RCPG	récepteur couplé aux protéines G trimériques

Abréviations et symboles des résidus amino-acyls des peptides et protéines

Acide aminé	Résidu amino-acyl	Abréviation	Symbole
acide aspartique	aspartyl	Asp	D
acide glutamique	glutamyl	Glu	E
acide pyroglutamique	pyroglutamyl	Pyr, pyroglu	p-glu, p-Glu

alanine	alanyl	Ala	A
arginine	arginyl	Arg	R
asparagine	asparaginy	Asn	N
cystéine	cystéyl	Cys	C
glutamine	glutaminy	Gln	Q
glycine (glycocolle)	glycyl	Gly	G
histidine	histidyl	His	H
isoleucine	isoleucyl	Iso	I
leucine	leucyl	Leu	L
lysine	lysyl	Lys	K
méthionine	méthionyl	Met	M
phénylalanine	phénylalanyl	Phe	F
proline	prolyl	Pro	P
sérine	séryl	Ser	S
thréonine	tréonyl	Thr	T
tryptophane	tryptophanyl	Trp	W
tyrosine	tyrosyl	Tyr	Y
valine	valyl	Val	V

Partie 1

Vue d'ensemble

1

Cibles et médicaments : affinité, diversité, activité et sélectivité

Introduction

L'objectif de cet ouvrage est de décrire les cibles actuelles des médicaments tout en les rattachant aux grandes classes thérapeutiques. Comprendre le mécanisme d'action des médicaments est le prérequis à leur utilisation éclairée et à la recherche de nouveaux médicaments.

1 La nécessité de liaison du médicament à sa cible

« *Corpora non agunt nisi fixata* »

Les substances n'agissent pas si elles ne sont pas fixées.

Paul Ehrlich (1854-1915, prix Nobel 1908)

L'effet du médicament est initié par sa liaison à une macromolécule de l'organisme, ou *cible moléculaire*, très généralement une protéine cellulaire, voire extracellulaire. Cette liaison, ou interaction entre le médicament et sa cible, implique une reconnaissance mutuelle des deux partenaires, une affinité réciproque.

La liaison du médicament modifie les propriétés de la cible moléculaire. Il en résulte une réaction, ou réponse, de la cellule. En fonction du type cellulaire, cette réponse peut être plus particulièrement contractile (cellules musculaires squelettiques, cardiaques, lisses), sécrétoire (cellules sécrétrices exocrines et endocrines, neurones, cellules immunitaires), ou métabolique (modification des réserves de lipides ou de glucides... ; hépatocytes, adipocytes).

Le médicament modifie ainsi le fonctionnement d'un ensemble de cellules et la réponse intime de chacune est traduite par la réaction globale d'un organe avec modification d'une fonction de l'organisme idéalement perturbée dans la pathologie en cause. Par exemple, certains diabètes sont dus à une sécrétion insuffisante d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. Les antidiabétiques utilisés dans ce cas se lient à une protéine à la surface de ces cellules (*chapitre 5*). La réponse de la cellule est une sécrétion d'insuline qui va favoriser l'entrée de glucose dans tous les organes (*chapitre 9*), avec pour conséquence globale une diminution du glucose dans le sang.

Ainsi, pour comprendre l'effet thérapeutique d'un médicament, il est nécessaire de connaître sa cible moléculaire, le fonctionnement intime de cette cible et les mécanismes biochimiques qui engendrent la réponse de la cellule. Ces mécanismes sont appelés voies de signalisation, considérant la liaison du médicament à sa cible comme un signal (*figure 1.1*).

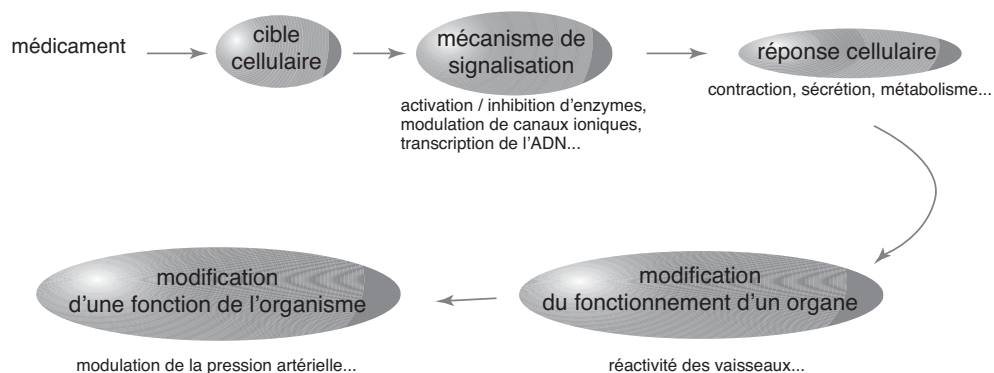


Figure 1.1 – Les grandes étapes du mécanisme d'action des médicaments.

Ce dogme de liaison du médicament à sa cible a cependant ses limites. En effet, quelques médicaments n'interagissent pas strictement avec une cible moléculaire ou macromoléculaire des cellules de l'organisme auquel ils sont administrés. On citera par exemple :

- **les médicaments destinés à détruire les organismes pathogènes**, qui se lient pour la plupart à une cible de ces organismes (*chapitre 24*) ;
- **les agents de modification du pH** sanguin ou du pH de l'estomac comme le bicarbonate de soude ;
- **le surfactant pulmonaire** administré pour compenser l'immatunité pulmonaire chez le nouveau-né ;
- **les laxatifs** osmotiques et les laxatifs de lest qui entraînent une hydratation du bol fécal et facilitent ainsi son évacuation ;
- **la cholestyramine**, résine chélatrice des sels biliaires, à effet hypolipémiant ;
- **les agents de chélation des ions** di- et trivalents comme l'EDTA utilisé dans les intoxications par le plomb, ou la pénicillamine utilisée pour ces intoxications et dans la maladie de Wilson due à un excès de cuivre dans l'organisme ; les ions ne sont pas des macromolécules mais on retrouve cependant un principe de reconnaissance et d'interaction sélective entre le médicament administré et un composant de l'organisme.

2 La diversité des cibles des médicaments

2.1 Combien de cibles moléculaires ?

Les milliers de médicaments commercialisés actuellement se partagent environ **900 cibles**, dont environ 700 humaines et 200 appartenant aux organismes pathogènes, virus, bactéries et parasites.

Les cibles actuelles ne représentent qu'un très faible pourcentage des cibles potentielles comprenant les milliers de protéines codées par le génome de l'homme et des organismes pathogènes. Une très grande réserve de cibles est donc disponible pour de nouveaux médicaments.

Une même cible peut être visée par plusieurs médicaments. Il peut s'agir de molécules ayant des effets identiques (ensemble d'agonistes d'un même récepteur ou d'inhibiteurs d'une même enzyme) ou de molécules à effets opposés (agonistes et antagonistes d'un même récepteur).

2.2 Les grandes familles de cibles

La répartition des cibles utilisées actuellement est schématisée sur la *figure 1.2* en fonction de leur nature fonctionnelle.

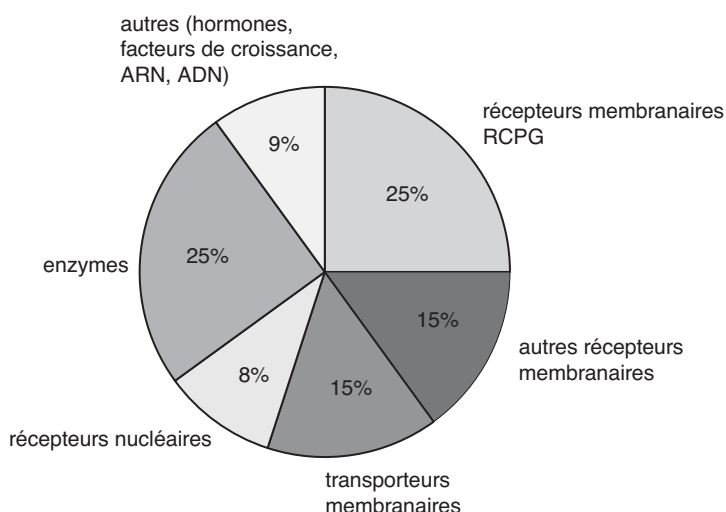


Figure 1.2 – Répartition des cibles des médicaments actuels en fonction de leur nature.

Les grandes familles de cibles sont :

- **Les enzymes** visées par environ 25 % des molécules actives actuelles. Ces molécules sont essentiellement des inhibiteurs de l'activité enzymatique (*chapitre 2*).
- **Les pompes, transporteurs et canaux ioniques**, protéines membranaires qui régissent les équilibres transmembranaires des principaux ions, visés par environ 15 % des molécules actives, des inhibiteurs des mouvements ioniques (*chapitres 3 à 6*).
- **Les récepteurs membranaires** visés par environ 40 % des molécules médicamenteuses, en très large majorité agonistes ou antagonistes (*chapitres 7 à 10*). Leur diversité est illustrée sur la *figure 1.3*.
- **Les récepteurs nucléaires** visés par environ 8 % des molécules actives, agonistes ou antagonistes (*chapitres 11 et 12*).

Ces quatre familles de cibles correspondent à près de 90 % des médicaments. Il faut y ajouter 10 % de cibles diverses, par exemple les protéines des microtubules qui lient la colchicine (*fiche thérapeutique 1*), et les alcaloïdes de la pervenche (*chapitre 23*), des facteurs solubles (RANK-L, *fiche thérapeutique 10* ; TNF α , *chapitre 10*, etc.), ou des ARN messagers (*ci-dessous*). Enfin, les cibles d'environ 5 % des molécules actives reconnues ne sont pas déterminées, ou restent hypothétiques, par exemple la cible du paracétamol (*chapitre 21*).

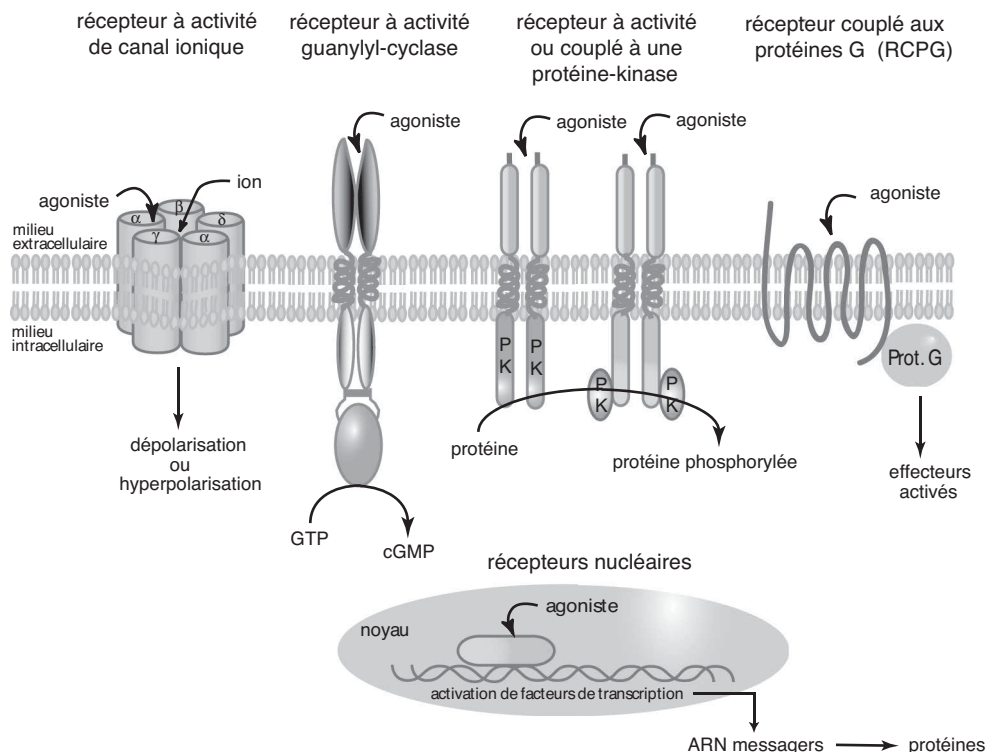


Figure 1.3 – Les grandes familles de récepteurs des médiateurs, cibles de médicaments.

3 La diversité des mécanismes d'action des médicaments

LA DÉFINITION LÉGALE DU MÉDICAMENT EN FRANCE

« On entend par médicament, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »

Article L. 5111.1 du Code de la santé publique

3.1 Combien de molécules actives commercialisées ?

On dénombre environ **1 600 molécules actives**, parmi lesquelles 85 % sont d'origine naturelle ou produites par synthèse chimique et 15 % sont issues des techniques de biotechnologie. Chaque année, de nouvelles molécules actives sont mises sur le marché et quelques autres sont retirées, si bien que le nombre de molécules utilisées en thérapeutique augmente progressivement.

Les organismes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments (EMA pour les pays européens, FDA pour les États-Unis) ont des exigences toujours plus grandes pour s'assurer de l'efficacité et de l'innocuité des nouvelles molécules. Les molécules anciennes, dénuées d'intérêt thérapeutique ou économique, voire présentant des effets indésirables importants, sont retirées du marché.

En fonction de la définition légale des médicaments, ce décompte inclut quelques dizaines de composés utilisés à des fins diagnostiques, principalement des produits de contraste et des composés radiopharmaceutiques, en nombre croissant, utilisés dans les techniques d'imagerie.

Les multiples spécialités de phytothérapie, à base de plantes ou de leurs extraits, d'intérêt souvent mineur, correspondent à la thérapeutique traditionnelle ancestrale qui a été à l'origine de la connaissance des premières molécules actives comme l'atropine, la digoxine et la morphine. Les préparations homéopathiques, légalement considérées comme médicaments, n'ont aucune base scientifique, fondamentale ou clinique, et ne relèvent donc pas de notre propos.

3.2 Des mécanismes d'action qui évoluent

Les molécules actives « classiques », largement majoritaires, agissent via l'activation ou l'inhibition de leur cible, de même que les anticorps monoclonaux, premiers médicaments issus des biotechnologies (*encart 2.1, chapitre 2*). Cependant, l'évolution des connaissances et des technologies a conduit au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques, avec des « médicaments » dont l'action vise à restaurer le fonctionnement « normal » d'une cellule ou d'un organe ou tissu.

Thérapies géniques

Bien que porteuses d'espoir pour tous les patients atteints de maladies génétiques, les thérapies géniques se heurtent encore à de nombreuses limites éthiques et techniques. Par ailleurs, leur coût demeure un frein majeur à une utilisation à grande échelle. Glybera® (alipogène tiparvovec) a été le premier médicament de thérapie génique, approuvé par l'EMA en 2012 pour les patients présentant un déficit génétique en lipoprotéine lipase (LPL) ; il contenait le variant du gène humain de la LPL (LPLS447X) inséré dans un vecteur viral. Commercialisé en France en 2021, le Zolgensma® (onasemnogène abeparvovec) a représenté une avancée majeure pour les patients atteints d'amyotrophie spinale. Cette maladie génétique est liée à une mutation du gène SMN1, réduisant la production de la protéine de survie des motoneurons (SMN) et induisant par conséquent une dégénérescence des motoneurons et une perte progressive du tonus musculaire squelettique. Le Zolgensma® contient une copie fonctionnelle du gène SMN1, qui permet la production en quantité suffisante de la protéine

SMN et donc le rétablissement de la fonction nerveuse motrice. Efficace et relativement bien toléré, ce traitement reste exceptionnel du fait de son prix, environ 2 millions d'euros.

À ce jour, seules deux thérapies géniques sont commercialisées en France, parmi la petite dizaine approuvée par l'EMA : l'**éladocagène exuparvovec** (Upstaza®), vecteur viral contenant le gène codant pour la dopa-décarboxylase, enzyme de synthèse de la dopamine, permettant ainsi la synthèse du neuromédiateur dans le striatum et le développement des fonctions motrices ; l'**etranacogène dezaparvovec** (Hemgenix®), médicament considéré comme le plus cher (3,2 millions d'euros par dose), qui exprime le facteur IX de coagulation et permet le traitement de l'hémophilie B liée à un déficit congénital en facteur IX.

La **technologie CRISPR-Cas9**, inventée en 2012 par E. Charpentier et J.A. Doudna (prix Nobel 2020), pourrait donner un nouvel élan aux thérapies géniques. Fonctionnant comme des « ciseaux moléculaires », le système CRISPR-Cas9 permet de couper l'ADN à des endroits précis du génome, et ainsi, d'inactiver un gène, de contrôler son expression ou de le modifier. **NTLA-2002** est la première thérapie génique basée sur cette technologie qui atteint le stade 3 des essais cliniques. Elle cible le gène codant pour la kallikréine B1 (KLKB1), avec pour objectif de réduire les concentrations plasmatiques de kallikréine, et par conséquent de bradykinine, principale responsable de l'hyperperméabilité vasculaire et des gonflements chez les personnes atteintes d'angio-œdème héréditaire.

Thérapeutiques à ARN : oligonucléotides antisens, ARN interférents et vaccins

Ces voies thérapeutiques en plein essor visent : **1-** à bloquer sélectivement la synthèse d'une protéine par dégradation de l'ARN messager correspondant, qu'il s'agisse d'un médiateur protéique, d'un récepteur, d'une protéine de signalisation, ou de toute autre protéine (oligonucléotides antisens et ARN interférents), ou **2-** à utiliser la machinerie transcriptionnelle de l'hôte pour synthétiser les protéines antigéniques à partir d'un ARN viral (vaccins à ARN).

La **technologie antisens** a ses origines dans les années 1960 avec l'observation que des séquences d'ARN peuvent bloquer l'expression d'un gène. L'ère de la thérapeutique antisens commence en 1978 avec la démonstration qu'un oligonucléotide peut bloquer la réplication du virus du sarcome de Rous dans des fibroblastes ; cette observation sera à l'origine du développement du **fomivirsen** (Vitravene®), premier médicament antisens approuvé par la FDA en 1998 puis l'EMA en 1999, et retiré depuis. Les oligonucléotides antisens utilisés sont des séquences simple-brins (15 à 25 nucléotides modifiés) complémentaires de l'ARNm visé auquel elles se complexent dans le noyau permettant le recrutement de l'ARNase nucléaire H qui clive l'ARNm. Actuellement, trois oligonucléotides antisens sont commercialisés en France : le **nusinersen** (Spinraza®) pour le traitement de l'amyotrophie spinale 5q (SMA), l'**inotersen** (Tegsedi®) pour le traitement des lésions nerveuses causées par l'amylose à transthyrétine héréditaire, et le **volanesorsen** (Waylivra®) pour le traitement du syndrome de chylomicronémie familiale. Le **tofersen** (Qalsody®), qui cible la superoxyde dismutase 1 mutée dans la sclérose latérale amyotrophique, a été approuvé par l'EMA en 2024 ; l'**eplontersen** (Wainzua®), qui, comme l'inotersen, cible l'ARNm de la transthyrétine, a lui été approuvé en mars 2025 ; ils ne sont pas encore commercialisés en France. De nombreux autres sont déjà approuvés par la FDA ou sont en cours de développement, pour le traitement de cancers ou de pathologies métaboliques, neurodégénératives et inflammatoires.

La **technologie ARN interférent** (*silencing interference RNA*, siRNA) est plus récente et a son origine en 1990 lors d'études de manipulations génétiques de pétunias pour en modifier la couleur. Son intérêt thérapeutique a été initié en 1998 par l'équipe de Fire et Mello (prix Nobel 2006) en montrant que l'on peut bloquer l'expression d'une protéine du nématode *Caenorhabditis elegans* en introduisant dans ses cellules de l'ARN double brin. En fait, des siRNA sont physiologiquement présents dans les cellules où ils sont produits par l'endonuclease Dicer. Les ARN interférents de synthèse sont des séquences d'ARN de 21 à 23 paires de bases (siRNA), ou des transcrits plus longs (rhRNA, *short hairpin RNA*). Ils recrutent, dans le cytoplasme, un complexe protéique (RISC, *RNA-induced silencing complex*) comprenant chez l'homme l'ARNase Argonaute 2 (Argo 2). Celle-ci clive un brin de l'ARN interférent. Le brin restant demeure associé au complexe RISC et va reconnaître l'ARNm correspondant qu'Argo2 va alors cliver. De très nombreux ARN interférents ont été synthétisés en vue d'applications thérapeutiques, notamment dans divers cancers et maladies inflammatoires. Ils visent à bloquer l'expression de médiateurs, de leurs récepteurs ou des acteurs de leur signalisation (tyrosine-kinases cytosoliques, MAP-kinases...). Le **patisiran** (Onpattro®) a été le premier siRNA approuvé par l'EMA en 2018 ; il s'oppose à la production de transthyrétine mutée responsable d'amyloïdose périphérique et de polyneuropathies et cardiomyopathies. Trois autres siRNA sont commercialisés en France : le **givosiran** (Givlaari®), le **lumasiran** (Oxlumo®) et le **vutrisiran** (Amvuttra®) ; l'**inclisiran** (Leqvio®), anti-PCSK9 proposé pour le traitement de certaines formes d'hypercholestérolémies primaires, a été approuvé par l'EMA en 2020 mais n'est pas commercialisé dans notre pays. De nombreux siRNA sont en cours d'évaluation, constituant la très prometteuse et prolifique famille des « siran ».

Étudiée depuis une trentaine d'années, la **vaccination à ARN** a connu une avancée fulgurante du fait de la pandémie COVID-19. Contrairement à la vaccination « classique », les protéines antigéniques responsables du déclenchement d'une réponse immunitaire ne sont pas injectées directement mais produites par les cellules du patient vacciné, à partir de l'ARN messager viral administré dans le vaccin. Dans le cas du virus SARS-CoV2 responsable de la COVID-19 (Spikevax® et Comirnaty®), c'est l'ARN messager codant la protéine Spike, protéine de surface essentielle dans l'étape de pénétration du virus dans les cellules, qui est administré, permettant l'élaboration d'une réponse immunitaire mémoire dirigée contre cette protéine virale et ainsi, une protection en cas d'exposition au virus. Malgré la polémique soulevée lors de cette première commercialisation, cette stratégie pourrait révolutionner le domaine de la vaccination antivirale ; elle est aussi promesse de nouvelles armes en oncologie, avec plus de 120 essais cliniques en cours en 2024 dans de nombreux cancers.

Thérapies cellulaires et tissulaires

Encore peu développées, ces stratégies consistent en l'administration au patient de cellules saines ou modifiées génétiquement. Elles trouvent leur intérêt principalement en oncologie et dans les maladies génétiques ou inflammatoires sévères. On citera comme exemples :

- le **Sphérox**®, produit de l'ingénierie tissulaire, autorisé en Europe en juillet 2017 ; ce « médicament » contient des sphéroïdes de chondrocytes d'un cartilage sain issu du patient lui-même, qui sont ensuite implantés dans le cartilage lésé (administration auto-

logue) ; il est indiqué dans la réparation des lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule d'origine traumatique.

- le **bétibéglogène autotemcel** (Zynteglo[®]), constitué d'une suspension de cellules souches hématopoïétiques autologues dans lesquelles un vecteur viral portant le gène codant pour la beta-globuline a été introduit. Malgré une décision favorable du CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) en 2019, ce médicament indiqué en traitement de la beta-thalassémie n'a jamais été commercialisé en France. Son AMM européenne sera finalement abrogée en 2022, à la demande du laboratoire et pour raisons économiques ; il reste autorisé et commercialisé aux États-Unis.
- L'**atidarsagène autotemcel** (Libmeldy[®]), commercialisé en France en novembre 2021 pour le traitement chez l'enfant de la leucodystrophie métachromatique, une maladie lysosomale rare caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'arylsulfatase A entraînant une réduction de son activité enzymatique. Libmeldy[®] est constitué de cellules souches et progénitrices hématopoïétiques CD34+ autologues dans lesquelles le gène codant pour de l'arylsulfatase A a été introduit.
- L'**exagamglogène autotemcel** (Casgevy[®]), approuvé par l'EMA en février 2024, est la première thérapie cellulaire générée grâce à la technologie CRISPR-Cas9 (*ci-dessus*) ; la coupure au niveau de la région promotrice du gène BCL11A dans les cellules progénitrices hématopoïétiques CD34+ autologues entraîne une réduction de l'expression de BCL11A et ainsi, une augmentation de l'expression de la γ -globine et de la synthèse d'hémoglobine fœtale dans les cellules érythroïdes, remédiant à l'absence de globine dans la β -thalassémie dépendante des transfusions et compensant la globine anormale dans la drépanocytose.
- les **CAR-T cells**, lymphocytes T génétiquement modifiés pour exprimer un récepteur antigénique chimérique (CAR). Ces immunothérapies ont été développées depuis 2018 pour traiter certains lymphomes et myélomes multiples : **axicabtagène ciloleucl** (Yescarta[®]) et **lisocabtagène maraleucl** (Breyanzi[®]), CAR-T cells anti-CD19, ou **idecabtagène vicleucl** (Abecma[®]), CAR-T cell anti-BCMA (antigène de maturation des lymphocytes B), autorisé en 2021.

Stratégies PROTAC et SNIPER

La stratégie PROTAC (*PROteolysis TArgeting Chimeras*) se base sur l'utilisation du système cellulaire ubiquitine-protéasome afin de dégrader une cible d'intérêt. Développées au début des années 2000, les PROTAC sont des petites molécules bifonctionnelles composées de trois parties : une tête, qui présente une affinité pour la protéine cible et va pouvoir s'y lier, une partie « linker », et à l'autre extrémité, une protéine de liaison à une ligase (en général ligase E3). Dans la cellule, la molécule PROTAC permet ainsi la formation d'un complexe ternaire « protéine cible-PROTAC-ligase E3 » aboutissant à la dégradation protéasomale de la protéine cible. La grande sélectivité constitue le principal avantage de cette approche ; cependant, une biodisponibilité orale, une bonne pénétration tissulaire et cellulaire, et une forte stabilité des interactions restent des défis et la dépendance aux E-ligases pourraient limiter l'efficacité thérapeutique.

La démonstration en 2003 de la capacité d'un PROTAC à l'estradiol à augmenter la dégradation des récepteurs ERα a été à l'origine du développement de l'ARV-471 (**vepdgestrant**), actuellement en phase 3 des essais cliniques pour le traitement du cancer du sein hormono-dépendant. À ce jour, une quinzaine de PROTAC ciblant des récepteurs nucléaires, des protéines kinases ou des facteurs de transcription sont en cours d'évaluation chez l'Homme, pour la plupart en phase 1. Si l'oncologie reste le domaine privilégié, d'autres indications (maladies neurodégénératives ou auto-immunes, virologie) sont à l'étude.

Les molécules chimériques de type SNIPER (*Specific and Non-genetic IAP-dependent Protein Erasers*) fonctionnent selon le même principe. Dans ce cas, la protéine de liaison utilisée interagit avec IAP (*Inhibitor of Apoptosis Protein*), un facteur anti-apoptotique souvent sur-exprimé dans les cellules cancéreuses. La formation du complexe « protéine cible-SNIPER-IAP » induit l'auto-ubiquitylation et la dégradation du complexe par le protéasome, permettant l'élimination de la protéine cible mais aussi de IAP, et par conséquent, une augmentation de l'apoptose cellulaire.

4 L'affinité entre cible et médicament

La caractérisation de l'effet d'un nouveau médicament comprend :

- la mesure de l'affinité de ce médicament pour sa cible ;
- la définition qualitative et quantitative de la réponse biologique induite, correspondant à son effet ou activité ;
- l'approche de la sélectivité de cette nouvelle molécule pour sa cible permettant d'envisager ses effets secondaires éventuels.

Ces caractérisations donnent lieu au calcul de paramètres définissant les propriétés du nouveau médicament. Ces paramètres sont issus du modèle mathématique dit *loi d'action de masse*. Cette loi a été proposée en 1864 par Guldberg et Waage, chimistes norvégiens, pour exprimer l'*affinité chimique* ou *force de réaction* entre les masses de deux composés chimiques. Pour les composés en solution, leur concentration des composés fut substituée à leur masse.

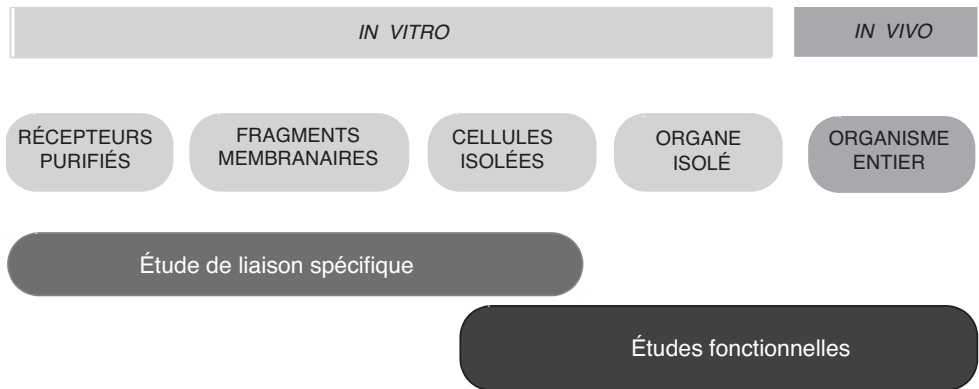


Figure 1.4 – Les niveaux d'étude de l'effet des médicaments.

La loi d'action de masse affirmait qu'une réaction chimique réversible entre les composés A et B atteint un équilibre $A + B \rightleftharpoons AB$, caractérisé par une constante d'équilibre à une température donnée entre les réactifs de départ et les produits formés, $K = k_1/k_{-1}$, où k_1 est la constante cinétique d'association ($A + B \rightarrow AB$) et k_{-1} est la constante cinétique de dissociation ($AB \rightarrow A + B$).

4.1 Détermination de l'affinité Enzyme-Substrat et Enzyme-Inhibiteur, K_M et K_i

La loi d'action de masse a été adaptée aux réactions Enzyme-Substrat, $E + S \rightleftharpoons ES$, et Enzyme-Inhibiteur, $E + I \rightleftharpoons EI$.

L'affinité du couple enzyme-substrat est quantifiée expérimentalement par la constante K_M , ou constante de Michaelis :

$K_M = ([E] \times [S])/[ES] = k_{-1}/k_1$ = concentration de substrat permettant 50 % de la vitesse maximale de la réaction enzymatique.

Le K_M est déterminé graphiquement en mesurant la vitesse de la réaction enzymatique en fonction de concentrations croissantes de substrat.

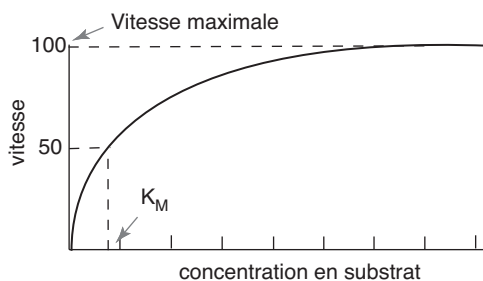


Figure 1.5 – Détermination graphique du K_M du substrat d'une enzyme.

L'affinité du couple enzyme-inhibiteur est quantifiée expérimentalement par la valeur CI_{50} permettant de calculer dans certains cas la constante K_i .

Pour l'ensemble des inhibiteurs, une seule concentration de substrat permet d'évaluer rapidement la valeur expérimentale CI_{50} , concentration d'inhibiteur diminuant de 50 % la vitesse de la réaction dans les conditions utilisées. Ces valeurs ne sont comparables pour plusieurs inhibiteurs que dans des conditions expérimentales strictement identiques.

Pour les inhibiteurs compétitifs avec le substrat, c'est-à-dire déplacés par une forte concentration de substrat, on définit la constante K_i , concentration d'inhibiteur nécessaire pour diminuer de 50 % la vitesse maximale de la réaction enzymatique. Les calculs tiennent compte des deux équilibres Enzyme-Substrat et Enzyme-Inhibiteur, $K_M = ([E] \times [S])/[ES]$, $K_i = ([E] \times [I])/[EI]$.

Si l'inhibiteur I est présent à une concentration CI_{50} pour laquelle la vitesse de E est réduite de 50 %, on peut extraire K_i à partir des deux équations ci-dessus :

$$K_i = CI_{50} / (1 + [E]/K_M)$$

C'est l'équation de Cheng et Prusoff. $[E]$ et K_M étant connus, il suffit de définir la CI_{50} de l'inhibiteur compétitif I pour calculer son K_i .

Plus le K_i est faible (p. ex. 10^{-9} M) plus l'affinité de l'inhibiteur est élevée.
Plus le K_i est élevé (p. ex. 10^{-3} M) plus l'affinité de l'inhibiteur est faible.

4.2 Détermination de l'affinité Ligand-Récepteur, K_D et K_i

Dans le cas des récepteurs, le terme ligand est utilisé pour toute molécule se liant à ces entités, que l'effet engendré soit de type agoniste (qualitativement semblable à l'effet du médiateur de ce récepteur), ou antagoniste (s'opposant à la liaison et/ou à l'effet du médiateur).

L'équilibre $L + R \rightleftharpoons LR$, exprimé par la constante de dissociation à l'équilibre K_D , équilibre entre les formes libres (L et R) et liées (complexe LR) du ligand et du récepteur :

$$K_D = [L] \times [R] / [LR] = k_{-1}/k_1 = \text{concentration molaire de ligand permettant d'occuper 50 \% des récepteurs}$$

L'affinité du ligand pour son récepteur, et *vice versa*, est égale à l'inverse de son K_D , c'est-à-dire $1/K_D$. En conséquence :

Plus le K_D est faible (p. ex. 10^{-9} M) plus l'affinité est élevée.
Plus le K_D est élevé (p. ex. 10^{-3} M) plus l'affinité est faible.

Encart 1.1 – Le récepteur, du concept à la réalité biochimique

La paternité du concept de récepteur peut être attribuée à plusieurs auteurs du XIX^e et du début du XX^e siècle.

En 1878, **John N. Langley** (1852-1925), étudiant à Cambridge l'antagonisme entre la pilocarpine et l'atropine sur la sécrétion salivaire, proposait une « ...*substance... with which both atropine and pilocarpine are capable of forming compounds...* ». Langley proposa aussi l'existence d'une *receptive substance* pour expliquer l'effet de la nicotine et du curare sur le muscle squelettique en 1906-1907. Cette hypothèse fut confirmée par Hill en 1909 en montrant que la réponse induite par la nicotine suivait la loi d'action de masse.