

UNIVERSITÉ DE NANTES
FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNEE 2009

N° 6

THÈSE
Pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Ronan CORVÉE

Présentée et soutenue publiquement le 03 mars 2009

**Substances marines d'intérêt thérapeutique
hors oncologie : le point sur les produits
en recherche clinique en 2008**

Président : Mr MARCHAND Pascal, Maître de conférences en chimie
thérapeutique

Membres du Jury : Mr BIARD Jean-François, Professeur de
pharmacognosie

Mr POUCHUS Jean-Luc, Pharmacien Officiel

Table des matières

Liste des abréviations.....	1
Liste des tableaux.....	4
Liste des figures.....	5
Liste des abréviations des acides aminés.	6
<i>Chapitre 2 : De la découverte à la mise sur le marché, rappel sur les procédés d'extraction et sur les essais cliniques.....</i>	10
<i>Chapitre 3 : Méthodologie.....</i>	14
<i>Chapitre 4 : Molécules.....</i>	21
<i>Ilimaquinone.....</i>	22
<i>Pétrosaspongiolide M.....</i>	25
<i>Xestoquinone.....</i>	34
<i>5,6-dibromo-N,N-diméthyltryptamine.....</i>	37
<i>Homopseudoptéroxazole.....</i>	40
<i>Erogorgiaene.....</i>	42
<i>Cyanovirin-N.....</i>	44
<i>CGX-1007.....</i>	50
<i>CGX-1160.....</i>	53
<i>AM 336.....</i>	56
<i>KRN 7000.....</i>	59
<i>ACV1.....</i>	63
<i>Squalamine.....</i>	67
<i>Bryostatine-1.....</i>	71
<i>GTS-21.....</i>	77
<i>Xen2174.....</i>	83
<i>IPL 512,602.....</i>	90
<i>Ziconotide.....</i>	94
Bilan et conclusion.....	99
Bibliographie.....	108

Liste des abréviations

5-HT : 5-hydroxytryptamine ou sérotonine

ADN : acide désoxyribonucléique

ALT : sérum alanine transaminase

ARN VHC : acide ribonucléique codant pour une protéine du virus de l'hépatite C

AZT : zidovudine

CDK-5 : *cyclin dependant kinase 5*

CI₅₀ : concentration inhibitrice 50 (concentration inhibant la croissance ou le développement de 50% des cellules ou souches).

CL : clairance

CMI : concentration minimale inhibitrice

COX : cyclo-oxygénase

CPK : créatine phosphokinase

CT₅₀ : concentration toxique 50 (concentration où la toxicité apparait pour 50% des cas)

CV-N : cyanovirin-N

DCI : dénomination commune internationale

DE₅₀ : dose efficace 50 (dose efficace dans 50% des cas)

DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge

ECG : électrocardiogramme

EVA : échelle visuelle analogique

FDA : *Federal Drug Agency*

FIV : *felin immunodeficiency virus*

FST: *forced swim test*

GAP-43 : *growth associated protein 43*

GSK-3 : *glycogen synthase kinase 3*

HPLC : chromatographie liquide haute performance

IFN α : interféron alpha

IFN γ : interféron gamma

IL-4: interleukine 4

IL-5: interleukine 5

IL-13: interleukine 13

I.P.: intrapéritonéale

IST: infection sexuellement transmissible

I.T. : intrathécale

IUPAC : *International Union of Pure and Applied Chemistry*

I.V. : intravasculaire

LCR : liquide céphalo-rachidien

LTB $_4$: leukotriène B $_4$

Nad : noradrénaline

NF κ B : *nuclear factor κ B*

NKT (cellules NKT): lymphocyte T « *natural killer* »

NMDA: acide N-méthyl-D-aspartique

NR2B : récepteur au NMDA 2B

PCR : *polymerase chain reaction*

PDE $_4$: phosphodiesterase 4

PEG: polyéthylène glycol

PEG-MAL: polyéthylène glycol et maleimide

PfGSK-3 : *Plasmodium falciparum glycogen synthase kinase 3*

Pfnek-1 : *Plasmodium falciparum NIMA-related kinase 1*

PfPK-5 : *Plasmodium falciparum protein kinase 5*

PfPK-7 : *Plasmodium falciparum protein kinase 7*

PGE₂ : prostaglandine E₂

PKC : protéine kinase C

PLA₂ : phospholipase A₂

PLC : phospholipase C

RCP : résumé des caractéristiques du produit

sAPP : *soluble amyloid precursor protein*

SNC : système nerveux central

TE₅₀ : temps d'efficacité 50 (délai avant d'avoir une efficacité dans 50% des cas)

TNF α : *tumor necrosis factor α*

TST: *tail suspension test*

VEGF : *vascular endothelium growth factor*

VHC : virus de l'hépatite C

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Liste des tableaux

Tableau 1 : IC50 des différentes substances	Page 36
Tableau 2 : activité vis-à-vis de la parasitémie	Page 37
Tableau 3 : répartition des patients inclus	Page 93
Tableau 4 : molécules en fonction des <i>phyla</i> d'origine	Page 105
Tableau 5 : molécules en fonction de leur structure chimique	Page 106
Tableau 6 : molécules en fonction des domaines d'applications	Page 107
Tableau 7 : récapitulatif de l'avancée des essais	Page 109

Liste des figures

- **Figure 1** : ilimaquinone Page 27
- **Figure 2** : pétrosaspongiolide M Page 30
- **Figure 2** : γ -hydroxybuténolide Page 30
- **Figure 4** : manzamine A Page 34
- **Figure 5** : xestoquinone Page 39
- **Figure 6** : 5,6-dibromo-*N,N*-diméthyltryptamine Page 42
- **Figure 7** : homopseudoptéroxazole Page 45
- **Figure 8** : erogorgiaene Page 47
- **Figure 9** : KRN 7000 Page 64
- **Figure 10** : squalamine Page 72
- **Figure 11** : bryostatine 1 Page 76
- **Figure 12** : GTS-21 Page 82
- **Figure 13** : anabaséine Page 83
- **Figure 14** : IPL576,092 Page 95

Liste des abréviations des acides aminés.

Acide aspartique : D

Acide glutamique : E

Alanine : A

Arginine : R

Asparagine : N

Cystéine : C

Glutamine : Q

Glycine : G

Histidine : H

Isoleucine : I

Leucine : L

Lysine : K

Méthionine : M

Phénylalanine : F

Proline : P

Sérine : S

Thréonine : T

Tryptophane : W

Tyrosine : Y

Valine : V

4-trans-hydroxyproline : O

Pyroglutamate : Z

Thréonine avec disaccharide Gal(β 1 \rightarrow 3)GalNAc(α 1 \rightarrow) attaché : T_g

Terminaison C amidée : *

Chapitre 1^{er} : Rappel sur les organismes marins cités.

Avant de rentrer plus en détail dans l'étude des substances actuellement en essais cliniques, il est important de faire un bref rappel sur les organismes vivants dont sont extraites les molécules ou les précurseurs des molécules listées dans le corps de cette thèse, et sur la pharmacologie marine.

Le monde marin a traditionnellement été moins étudié que son homologue terrestre, en raison des difficultés inhérentes à ces études. Mais celui-ci fait l'objet depuis quelques années d'une attention plus particulière pour la recherche de nouvelles molécules. En effet, le monde marin est sans aucun doute infiniment plus varié que le monde terrestre : il faut rappeler que l'évolution des espèces a débuté dans le milieu aquatique, et que seule une partie des phylums ont évolué suffisamment pour s'adapter à la vie terrestre.

Ainsi, pour le monde végétal, des grandes familles qui coexistent, à savoir les algues vertes, rouges et brunes, seules les algues vertes ont pu quitter le milieu aquatique, et coloniser la terre.

Pour la faune, la situation est similaire. La faune aquatique (eau douce et marine) se compose de 26 phylums, dont 8 exclusivement marins comme par exemple les cnidaires et les éponges ; et seulement 4 phylums possèdent des représentants terrestres, à savoir les mollusques, les vers, les arthropodes et les vertébrés.

La biodiversité marine est donc importante, et moins connue actuellement que son homologue terrestre. La chimiodiversité serait donc logiquement plus importante dans le milieu marin, notamment au sein d'organismes sans « équivalent » terrestre, comme les algues rouges et brunes, les cnidaires, les bryozoaires, etc.

Face à cette source gigantesque potentielle de nouvelles molécules, les recherches se sont orientées prioritairement vers les organismes susceptibles de produire le plus grand nombre de molécules différentes et innovantes. Pour faire ce choix, l'étude du mode de vie a été importante : les organismes sans moyens mécaniques de défense (carapace, camouflage ou sans possibilité de fuite dans le

cas des organismes fixes) face à leurs prédateurs ont pu synthétiser des molécules chimiques puissantes de défense, visant à repousser ou empoisonner leurs agresseurs. C'est par exemple le cas des nudibranches, des éponges, des ascidies ou de certaines algues. A l'inverse, le cas des cônes nous montre une approche opposée, où ces mollusques ont su créer de véritables poisons destinés à la chasse de leurs proies. Les recherches sur le potentiel analgésique des conopeptides ont commencé sur la constatation d'un fait simple : les victimes de piqûres de cônes tropicaux meurent d'une mort non douloureuse.... D'où la présence d'une ou plusieurs substances anesthésiantes ou analgésiques au sein du venin, ce qui a conduit à la découverte du ziconotide.

On remarque suite à ces observations que près du tiers des molécules identifiées et des publications concernent le phylum des spongiaires, et que les phylums des cnidaires, mollusques et algues rouges ou brunes sont également très représentés. (Kornprobst, 2005) Mais cette observation est à tempérer car il existe un biais sur l'accessibilité : en effet, la collecte en grande quantité d'organismes vivants est très aisée en ce qui concerne par exemple les spongiaires et les algues, là où d'autres organismes, comme les ascidies par exemple, produisent de nombreux métabolites mais se révèlent difficiles d'accès. Les avancées actuelles dans le domaine de l'aquaculture et de la génomique permettent de plus en plus d'étudier et de développer des produits peu disponibles directement. Enfin, le rôle des micro-organismes dans la synthèse des molécules faisant l'objet de recherche n'est pas à négliger : en effet, de nombreuses bactéries vivent en symbiose avec d'autres organismes plus imposants (comme c'est le cas pour les spongiaires), et ces micro-organismes pourraient être à l'origine des molécules extraites et isolées chez les différentes espèces. (Sudek *et al.*, 2007).

Les produits présentés dans ce travail de recherche proviennent des phylums suivants : cyanobactéries, cnidaires, annélidés, bryozoaires, mollusques, vertébrés et surtout spongiaires.

Chapitre 2 : De la découverte à la mise sur le marché, rappel sur les procédés d'extraction et sur les essais cliniques

La première étape dans la recherche de nouvelles molécules chimiques à partir d'organismes vivants correspond à l'isolement de certains composants, dont on évaluera par la suite les propriétés pharmacologiques. Cette phase d'isolement et de tests pharmacologiques correspond à la majeure partie des publications actuelles, qui font un état des lieux de tout ce qui a été découvert et des propriétés éventuelles des isolats. Deux démarches de travail différentes sont possibles à ce stade. Soit les équipes procèdent suivant une démarche dite « académique », en collectant les organismes marins, avant d'extraire les molécules, de les isoler une à une et de les purifier, avant de déterminer leur structure et leurs propriétés. A cette méthode moins orientée vers l'activité s'oppose une démarche d'extraction dirigée, directement orientée vers une activité *in vitro* précise : dans ce cas, après la phase d'extraction, les scientifiques vont directement tester le potentiel pharmacologique des extraits composés d'un ensemble de molécules, suivant domaine d'application thérapeutique visé (par exemple tester les propriétés d'un extrait sur une souche de *Mycobacterium*, afin de tester son potentiel antituberculeux). Les extraits satisfaisants seront ensuite étudiés plus profondément, avec un isolement des différentes molécules, une analyse structurale et enfin des tests individuels de chaque molécule.

Cette première phase se termine par l'isolement de composés « leaders », dont on suppose qu'ils ont un avenir et qui feront l'objet de tests plus poussés, et entreront dans des essais cliniques.

Ici se pose le premier problème pouvant freiner l'évolution d'une molécule en un médicament : le problème d'abondance en matière première. En effet, les difficultés de collecte des organismes marins, ajoutées à celles de la phase d'extraction et d'isolement font que l'avenir de ces produits passe souvent par l'aquaculture, l'hémisynthèse, la synthèse chimique totale des molécules ou la création d'analogues synthétiques. Prenons l'exemple des peptides issus des cônes. La collecte d'une quantité industrielle de venin est impossible : ces

mollusques sont protégés, et le venin est si complexe que l'isolement d'un seul peptide demande énormément de travail et de « matière première ». Pour contourner ce problème, les équipes travaillant sur ces produits ont eu recours au génie génétique afin de déterminer la séquence ADN codant pour chacun des peptides du venin, grâce à la technique de la PCR. Ainsi, la séquence des acides aminés a pu être déterminée avec précision, ce qui par la suite a rendu possible la synthèse chimique des molécules en quantité suffisante aux recherches et à plus long terme à la production du composé. Evidemment, cette approche n'est possible que dans le cas des peptides.

Ce problème résolu, les molécules peuvent entrer en essais cliniques, essais se déroulant suivant le schéma suivant :

- une phase préclinique. Elle comprend la recherche fondamentale, avec isolement des molécules, et tests *in vitro* des propriétés pharmacologiques. A ceci s'ajoute la sélection d'un « leader » et son amélioration éventuelle, puis la confirmation des effets pharmacologiques par des tests *in vivo* chez l'animal. Des premiers tests de toxicité (mutagénicité et tératogénicité notamment) sont également réalisés, voire des tests de pharmacocinétique. Si les effets pharmacologiques sont confirmés par ces tests *in vivo*, la molécule va pouvoir passer dans la phase I des essais.
- Une phase I, parfois séparée en 2 parties (a et b), qui va évaluer la tolérance du produit chez l'homme. Cette phase se réalise sur un petit groupe de volontaires sains, pour déterminer la tolérance au produit, les doses auxquelles la toxicité est trop importante. Ceci permet également de déterminer les posologies futures susceptibles d'être administrées. Dans le cas des essais de phase I, une administration unique est souvent employée, suivi d'une période d'observation pour la survenue d'éventuels effets indésirables.
- Si la drogue n'a pas montré de toxicité ou d'effets empêchant une administration aux doses supposées thérapeutiques, des essais de phase II sont alors engagés. Cette phase va servir à confirmer l'intérêt

thérapeutique du produit. Les essais sont effectués sur un petit nombre de patients volontaires souffrant de la pathologie sur laquelle le produit est sensé être actif (quelques dizaines de volontaires). Pour une meilleure évaluation, ces essais sont le plus souvent *versus* placebo et en double aveugle, voire multicentrique. Au cours de cette phase, plusieurs paramètres vont être étudiés : tout d'abord l'efficacité thérapeutique du produit, et de ce fait les posologies adaptées au traitement de la pathologie. Mais également l'observation et le recueil des effets secondaires et indésirables dus au traitement (aux posologies usuelles), et si cela n'a pas été fait, des études pharmacocinétiques sont également effectuées.

- Une fois la seconde phase terminée, on peut se faire une idée du potentiel de la drogue comme futur médicament. Mais une phase III est avant tout réalisée. Celle-ci va confirmer l'efficacité du produit mais sur une grande échelle : le nombre de malades participants à l'essai sera beaucoup plus important (plusieurs centaines de participants) et sur une durée de traitement plus longue que pour la phase II, et souvent avec comparaison aux produits similaires disponibles, ce qui permet de se faire une idée plus claire sur l'efficacité, ainsi que sur les effets secondaires d'un tel traitement.
- Enfin, si toutes les phases précédentes ont été réalisées avec succès, la société exploitante fait une demande d'obtention d'A.M.M. (autorisation de mise sur le marché) auprès des institutions du pays dans lequel le produit sera commercialisé. Si les autorités compétentes autorisent cette commercialisation, le produit est alors mis sur le marché, et entre en phase IV des essais cliniques : la surveillance du médicament se poursuit, les centres de pharmacovigilance restent attentifs à la survenue d'effets indésirables rares.

Bien entendu, entre l'isolement d'une molécule et sa commercialisation s'écoulent de nombreuses années de recherches et de tests, et on estime que seulement 0,01% des produits testés *in vitro* en recherche fondamentale achèvent

finalement toutes les étapes menant à la commercialisation d'un nouveau médicament.

Chapitre 3 : Méthodologie

Le but de ce travail de recherche est de faire un point sur le développement des drogues issues du monde marin et actuellement incluses dans des essais cliniques (voire très récemment commercialisées). Ce travail s'est effectué sur l'ensemble des molécules d'origine marine dont l'activité pharmacologique a été testée au cours de ces dernières années (et qui ont fait l'objet de publications disponibles en numérique, soit environ une quinzaine d'années) ; tout en excluant les substances à visée oncologique. En effet, celles-ci ont déjà fait l'objet d'une thèse similaire réalisée par Claire Hauville ([Hauville, 2008](#)). Ces deux thèses bibliographiques se complètent et permettent de faire le point sur l'avancée des recherches médicales actuelles.

Dans un souci de clarté et de lisibilité, les différentes substances actives sont présentées sous forme de fiches présentant les données chimiques, pharmacognosiques, pharmacologiques et les données concernant les essais cliniques.

Pour réaliser ce travail, et atteindre le but fixé, nous avons d'abord recensé l'ensemble des molécules marines isolées et caractérisées depuis le milieu des années 1990, en sélectionnant celles qui satisfaisaient aux deux critères suivants : l'existence d'une activité pharmacologique révélée par des tests, et de nature autre qu'oncologique. Nous avons ensuite distingué les produits dont le développement est toujours en cours et ceux pour lesquels les recherches ont été stoppées, suite à une absence d'activité effective, une toxicité trop importante ou encore la création d'un dérivé plus efficace. Enfin, dans un troisième temps, nous avons recherché, pour les molécules sélectionnées, toutes les données scientifiques disponibles pour ces produits.

Ce travail a donc été effectué en trois principales phases.

1- Une recherche extensive de toutes les molécules isolées.

L'objectif de cette première phase consistait en une recherche bibliographique de toutes les molécules marines (isolées des éponges, coraux, cônes et autres organismes vivants océaniques), et possédant une activité biologique, en excluant celles concernées par l'oncologie. Pour cela, un recensement des molécules au sein des ouvrages et des publications concernant les produits marins depuis une quinzaine d'année a été réalisé.

La réalisation de ce premier objectif s'est fait en utilisant des bases de données scientifiques, telle que *PubMed*, *SciFinder* ou *Google Scholar*, en recherchant les documents grâce à des mots-clés variés comme : « *marine drugs* », « *marine compounds* », « *drugs from the sea* », « *conotoxin* ». Ceci a permis d'être orienté vers des périodiques spécialisés sur les molécules marines ayant un intérêt pharmacologique. (Newman *et al.*, 2004) (Proksch *et al.*, 2003) (Yan, 2004)

Ces périodiques sont les suivants :

- Journal of Natural Products
- Marine Drugs
- Comparative Biochemistry and Physiology
- Molecules
- Biotechnology and Molecular Biology Review
- Antimicrobial Agents and Chemotherapy
- Bioorganic & Medicinal Chemistry
- Mini-review in Medicinal Chemistry
- Toxicon

Certaines des publications ou des revues des périodiques cités traitent d'un seul ou de quelques produits, là où d'autres parutions sont une sorte de bilan plus large des produits découverts ces dernières années, un peu à l'image de ce travail de thèse (« Marine pharmacology in 2003-4 » (Mayer *et al.*, 2007)).

Certains ouvrages, consacrés aux substances marines, sont également une source importante d'informations (« Substances naturelles d'origine marine » ([Kornprobst, 2005](#))).

Ainsi, un ensemble de produits marins, possédant une activité biologique dans des domaines variés (hors cancérologie), s'est dégagé.

2- Une sélection des molécules faisant l'objet de recherches.

L'objectif de la seconde phase du travail a été de sélectionner les produits faisant encore actuellement l'objet de recherches : éliminer les molécules dont le développement a été stoppé des autres ; et exclure celles qui ont terminé les essais cliniques ou qui sont commercialisées (par exemple les alginates). Pour ce faire, des documents plus spécifiques à chaque produit ont été recherchés dans les périodiques et grâce aux bases de données, où chaque molécule a été entrée en mot-clé, orientant vers d'articles parus dans les périodiques suivants :

- European Journal of Biochemistry
- European Journal of Pharmacology
- Pharmacology, Biochemistry and Behaviour
- Biochimica and Biophysica Acta Proteins and Proteomics
- The International Journal of Biochemistry & Cell Biology
- British Journal of Pharmacology
- Behavioural Pharmacology
- Journal of Biological Chemistry
- Modulator
- Advanced Drug Delivery Review
- Drug Discovery Today

Suivant le produit, la quantité et la précision des informations varient, ainsi que les dates de parutions des différentes publications, permettant de mieux apprécier l'intérêt pour chaque molécule.

Par exemple, les articles concernant les conopeptides sont nombreux, variés (généraux ou ciblés sur une classe de conopeptide) et récents ([Layer et al.](#),

2006). Cela reflète bien l'intérêt thérapeutique autour de ces produits, dont plusieurs représentants font actuellement l'objet d'essais cliniques.

A l'opposé, certains produits faisaient l'objet de nombreuses publications il y a quelques années, avant de voir les recherches les concernant diminuer, indiquant que leur développement semble stoppé (c'est par exemple le cas du manoalide, étudié pour ses propriétés anti-inflammatoires).

Lors de ces recherches, il a fallu faire attention à certains points pouvant engendrer des erreurs, comme la sélection d'un produit n'entrant pas dans le but principal de ce travail, ou l'oubli d'un composé :

- Certains produits font l'objet de beaucoup de publications, et ont une exposition notable, comme par exemple le GTS-21, alors que les informations concernant d'autres produits sont plus difficiles à obtenir, comme c'est le cas pour le IPL512,602. Mais cela ne veut pas dire que le produit n'est pas en développement et il faut donc l'inclure dans la thèse.
- Les substances extraites font parfois l'objet de pharmacomodulations, ou servent à la synthèse d'analogues. Une molécule peut donc être remplacée par un dérivé plus efficace ou moins toxique (comme le IPL512,602, qui a remplacé le IPL576,092 dans les recherches), et il faut donc en tenir compte pour la recherche bibliographique.
- Certains produits peuvent également avoir des appellations différentes suivant les articles, bien qu'il s'agisse du même composé. Ainsi, le GTS-21 est appelé DMXB-A dans plusieurs articles traitant de son utilisation dans les troubles schizophréniques.
- Enfin, il est important de comparer les informations recueillies pour éviter les contradictions, et respecter les découvertes les plus récentes.

3- *Faire le point sur l'avancée actuelle des recherches concernant chaque produit.*

La phase précédente a permis de déterminer quels produits étaient actuellement en développement.

L'objectif de cette dernière phase était de rassembler toutes les informations disponibles pour chaque molécule.

Tout d'abord, il a fallu rechercher les informations concernant la structure chimique des différents produits, ainsi que les informations concernant leur mode de production ou leur synthèse chimique. Là encore, l'utilisation des bases de données scientifiques (*Google scholar, SciFinder, Pubmed*) a permis de s'orienter vers des articles parus dans des périodiques spécialisés en synthèse chimique ou en production. En utilisant comme mot-clé la dénomination du produit et « *synthesis* » ou « *production* », on accède à des articles issus des périodiques suivants :

- Journal of Organic Chemistry
- Journal of Medicinal Chemistry
- Organic Letters
- Journal of the American Chemistry Society
- Tetrahedron Letters
- Synthetic Communications

Ensuite, les données concernant le mécanisme d'action, la pharmacologie ou les essais cliniques concernant les différentes molécules ont été recherchées, toujours suivant la même méthode, et en utilisant en mot-clé le nom du produit associé à « *clinical trial* », « *pharmacology* » ou associé à la pathologie pour laquelle le produit semble être développé (squalamine et DMLA par exemple). Des informations spécifiques aux pathologies ont également été recherchées, pour mieux comprendre le mécanisme d'action de chaque molécule.

Plusieurs articles provenant de périodiques ont donc été consultés. Ces périodiques sont les suivants :

- Brain Research

- Epilepsy Research
- Antiviral Research
- British Journal of Ophtalmology
- Advanced Study in Ophtalmology
- Medecine
- CNS Drug Review
- Archives of General Psychiatry
- American Journal of Psychiatry
- Pain
- Pulmonary Pharmacology & Therapeutic
- Neuromodulation

Certains des produits actuellement en essais cliniques possèdent également des références sur des sites internet dédiés aux essais cliniques, comme le site *clinicaltrials* par exemple (www.clinicaltrials.gov). Ce site indique notamment les protocoles et les dates de certains essais (c'est le cas pour des essais concernant le KRN 7000 ou la bryostatine-1 par exemple).

Pour terminer, les sites internet des compagnies développant les molécules ont été consultés, comme par exemple le site internet de la compagnie Xenome (www.xenome.com), qui développe le xen2174. Certains de ces sites comportent des informations sur le stade d'avancée des essais cliniques, confirmant ainsi les données récoltées auparavant, et ils sont également une source d'informations plus commerciales, comme par exemple l'annonce de l'arrêt des recherches concernant un produit, comme c'est le cas pour la squalamine dans la prise en charge de la DMLA.

Une fois les recherches terminées, les données collectées ont été mises en forme. Le choix de fiches, récapitulant pour chaque produit les informations chimiques, pharmacognosiques, les mécanismes d'actions ou encore les résultats des essais cliniques, s'est fait pour plus de clarté.

Enfin, une synthèse plus générale a été réalisée, sous forme de plusieurs tableaux, reprenant les avancées des essais, les indications, les structures ou les phylums d'origine de chaque produit. Cette synthèse a été faite dans le but de permettre une consultation et un accès plus rapide aux fiches, si l'on veut par exemple savoir quelles sont les molécules issues des spongiaires ou combien de peptides sont en essais cliniques.

Chapitre 4 : Molécules

Dans un souci de lisibilité, le classement des molécules est fait suivant l'avancée des recherches les concernant, et ce indépendamment de leur origine naturelle, de leur structure, ou de leur indication thérapeutique.

Les premières molécules listées en sont donc aux premiers stades des recherches, alors que les dernières seront peut être les médicaments de demain.

Dans chaque cas, le produit est présenté suivant le schéma suivant :

- Le nom de la molécule
- Ses autres appellations, et éventuellement son nom commercial
- Son nom IUPAC (si possible).
- Sa famille chimique et sa structure chimique
- Son origine
- Sa méthode de production
- Ses indications thérapeutiques
- Son mécanisme d'action
- Sa pharmacologie et ses essais précliniques
- Les données des essais cliniques, passés ou en cours, et donc le stade de développement du médicament
- L'avenir du produit
- La société exploitante

Ilimaquinone

Appellations

Ilimaquinone (DCI)

Nom IUPAC

3-[(1*R*,2*S*,4*aS*,8*aS*)-décahydro-1,2,4*a*-triméthyl-5-méthylènenaphthalen-1-yl]méthy]-2-hydroxy-5-méthoxy-2,5-cyclohexadiène-1,4-dione

Famille et structure chimique

L'ilimaquinone est une quinone sesquiterpénique.

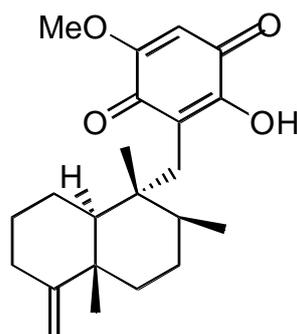


Figure 1 : ilimaquinone

Origine

La molécule est isolée par extraction chez plusieurs espèces d'éponges, en quantités variables : *Verongula rigida* (ordre des *Verongideae*), *Smenospongia cerebriformis* (ordre des *Dictyoceratida*) ou encore *Rhopaloeides*. Ce sont des éponges tropicales, rencontrées dans différentes eaux du globe, notamment en Floride, en mer Rouge ou sur la côte nord-est australienne. Cependant, le fait de retrouver cette molécule chez des espèces différentes de spongiaires pourrait s'expliquer par une origine bactérienne de la molécule. (Motti *et al.*, 2007)

Production

Les premières synthèses chimiques totales ont été décrites par plusieurs équipes au cours des années 90. (Poigny *et al.*, 1998)

Indications

L'ilimaquinone est étudié pour la prise en charge des processus inflammatoires chroniques ou aigus.

Mécanisme d'action

L'ilimaquinone est capable d'inhiber la PLA₂.

La PLA₂ est une enzyme qui transforme les phospholipides membranaires en acide arachidonique, avant que celui-ci ne soit à son tour transformé en différents marqueurs inflammatoires par d'autres enzymes pro-inflammatoires (les COX par exemple).

Pharmacologie et essais précliniques

A l'heure actuelle, l'ilimaquinone a démontré une action anti-inflammatoire sur les modèles *in vitro*, via son action sur la PLA₂. Mais cette action inhibitrice s'est montrée moins importante que celle de l'avarol et de la bolimaquinone, d'autres molécules proches et utilisées en comparaison. (Motti *et al.*, 2007)

Cependant ces résultats sont à nuancer du fait que les résultats *in vitro* sont souvent différents des essais sur les PLA₂ humaines.

Essais cliniques

La molécule n'est pas entrée en essais cliniques.

Avenir

En complément de ces propriétés pharmacologique et de son activité anti-inflammatoire, l'avenir de cette molécule passe aussi par l'étude de sa toxicité : en effet, les quinones ont l'inconvénient de présenter une toxicité fréquente.

Société exploitante

Aucune société ne développe ce produit actuellement.

Pétrosaspongiolide M

Appellations

Pétrosaspongiolide M (DCI)

Nom IUPAC

4-[(1*S*,3*R*,4*aR*,4*bS*,6*aS*,10*aS*,10*bS*,12*aS*)-1-(acétyloxy)hexadécahydro-4*b*,7,7,10*a*-tétraméthyl-1*H*-phénanthro[2,1-*c*]pyran-3-yl]-5-hydroxy-2(5*H*)-furanone

Famille et structure chimique

Le pétrosaspongiolide est un sesterterpène, possédant un groupement pharmacophore clairement identifié : γ -hydroxybuténolide. (Guerrero *et al.*, 2007)

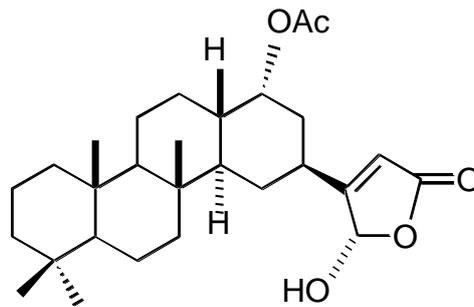


Figure 2 : pétrosaspongiolide M

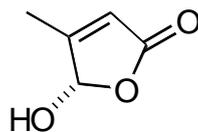


Figure 3 : γ -hydroxybuténolide

Origine

Le pétrosaspongiolide M est extrait d'une éponge marine des eaux de Nouvelle-Calédonie : *Petrosaspongia nigra*. Par ailleurs, un épimère de la molécule, nommé cavernoloside, a lui été isolé chez une éponge méditerranéenne : *Fasciospongia cavernosa*. (activité non évaluée) (Randazzo *et al.*, 1998)

Production

Le pétrosaspongiolide est obtenu par extraction. Mais des dérivés possédant le même groupement pharmacophore ont été synthétisés chimiquement.

Indications

Le pétrosaspongiolide M est étudié pour la prise en charge des processus inflammatoires chroniques ou aigus.

Mécanisme d'action

Les tests *in vitro* ont démontré que la molécule possède une activité sur plusieurs agents de l'inflammation. Le pétrosaspongiolide M inhibe la PLA₂ (groupe IIa), et elle engendre donc une diminution dose-dépendante des taux de PGE₂, de TNF α et de LTB₄ au niveau de l'inflammation. Le pétrosaspongiolide M module l'expression de la COX-2 via une action sur le NF κ B, ce qui contribue aussi à la diminution de l'expression de la PGE₂. (Randazzo *et al.*, 1998)

La molécule est également capable d'agir sur la *microsomal prostaglandine synthase 1* (mPGE₁), une autre enzyme intervenant dans les processus inflammatoires. (Guerrero *et al.*, 2007)

L'activité de la molécule se fait par le groupement γ -hydroxybuténolide, que l'on retrouve par ailleurs chez d'autres molécules pour lesquelles des propriétés anti-inflammatoires ont été démontrées *in vitro* : le manoalide, le cacospongionolide E notamment.

Pharmacologie et essais précliniques

Les tests *in vitro* ont démontré l'activité anti-inflammatoire de la molécule.

Une étude sur le syndrome de manque morphinique a confirmé que le pétrosaspongiolide M agissait sur la PLA₂. En effet, suite à l'application successive de morphine puis de son antidote la naloxone, l'iléum d'un cochon d'Inde se contracte fortement. Ce test a été ensuite réalisé avec des ajouts de dexaméthasone à la morphine, et il a permis de mettre en évidence une diminution dose-dépendante de ce « syndrome de manque morphinique » *in vitro*. Cette diminution dépendrait de la capacité du stéroïde à inhiber la PLA₂ (les résultats étaient comparables à ceux obtenus avec des anticorps anti-PLA₂). L'action du pétrosaspongiolide a également été évaluée, et elle est comparable à celle de la dexaméthasone. Ce résultat confirme que le pétrosaspongiolide M aurait une action inhibitrice sur la PLA₂. (Capasso *et al.*, 2003)

Les études sur l'animal ont également montré que la molécule est assimilable *per os*, et qu'elle ne possède pas de toxicité gastro-intestinale, à la dose de 10 mg/kg. (Capasso *et al.*, 2003)

Essais cliniques

Aucun essai clinique n'a été effectué jusqu'à présent.

Avenir

Les sesterterpènes d'origine marine possédant un groupement γ -hydroxybuténolide sont étudiés pour leurs propriétés anti-inflammatoires depuis les années 80 et la découverte du manoalide, la molécule jadis leader de cette classe de drogues. Depuis, plusieurs molécules proches, possédant toutes ce pharmacophore, ont été découvertes (seco-manoalide, luffariellolides, luffariellins, luffolides ou encore cacospongionolide). La plus récente, et la plus prometteuse actuellement, est le pétrosaspongiolide M.

Actuellement, des molécules synthétiques dérivant du pétrosaspongiolide M et possédant le pharmacophore font l'objet de tests pour évaluer leur potentiel

anti-inflammatoire et leur sélectivité vis-à-vis des différentes enzymes de l'inflammation. (Guerrero *et al.*, 2007).

Société exploitante

Ce produit n'est développé par aucune compagnie à l'heure actuelle.

Manzamine A

Appellations

Manzamine A (DCI)

Nom IUPAC

2,3,5,6,7,8,11,12,15,16,17,18,20a,21-tétradécahydro-24-(9*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-1-yl)-, (1*R*,4*S*,9*Z*,13*S*,13a*R*,20a*R*,21a*R*)-1,13-éthéno-4,21a-méthano-1*H*-azocino[1',2':1,5]pyrrolo[3,2-*e*]azacyclopentadecin-13(13a*H*)-ol

Famille et structure chimique

La manzamine A est un alcaloïde.

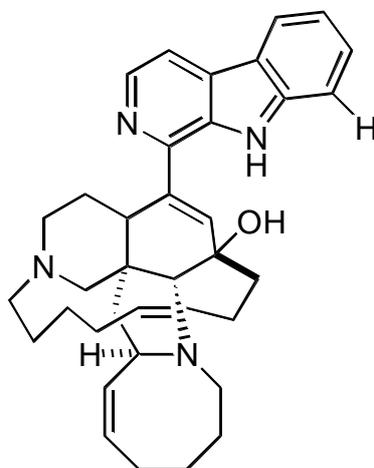


Figure 4 : manzamine A

Origine

La molécule est isolée de spongiaires des genres *Haliclona*, *Pellina*, *Pachypellina*, *Xestospongia*, *Ircina*, et *Amphimedon*. (Ravichandran *et al.*, 2007) (Shilabin *et al.*, 2008)

Ces éponges contiennent plusieurs alcaloïdes de structure proche de celle de la manzamine A. Les plus prometteurs sont la Manzamine A, et son métabolite principal la 8-hydroxy-manzamine A.

Production

La synthèse chimique totale pour la manzamine A a été décrite pour la 1^{ère} fois en 1998. (Winkler *et al.*, 1998), ainsi que l'hémisynthèse et la synthèse chimique totale pour ses dérivés, comme par exemple la 8-hydroxymanzamine A ou la 8-acétoxymanzamine A. (Winkler *et al.*, 2006) (Shilabin *et al.*, 2008)

Indications

La manzamine A est étudiée comme antipaludéen.

Mécanisme d'action

La molécule agirait sur le parasite *Plasmodium* en perturbant l'équilibre des membranes cellulaires, et en y créant des pores, entraînant ainsi une dégénérescence du cytoplasme.

De plus, les manzamines semblent avoir pour cible deux kinases : la GSK-3 et la CDK-5. Ces deux protéines kinases interviennent dans le développement du parasite, et la protéine PfGSK-3 (version parasitaire de la protéine kinase humaine) est majoritairement retrouvée au début du stade trophozoïte de *Plasmodium falciparum*. (Droucheau *et al.*, 2004). Ainsi, l'inhibition de la GSK-3 est considérée comme une voie de traitement de la parasitose. Il existe trois isoformes de la GSK-3 : GSK-3 α , GSK-3 β et GSK-3 δ . *In vitro*, la manzamine A a démontré une activité avec des valeurs de CI₅₀ de 10 μ M pour GSK-3 β et de 25 μ M pour GSK-3 α . (Shilabin *et al.*, 2008)

Pharmacologie et essais précliniques

La manzamine A, ainsi que la 8-hydroxymanzamine A, la 8-acétoxymanzamine ou encore d'autres dérivés (les manzamines Y,E,F, la 8,12-diacétoxymanzamine A, ou encore la 8-méthoxymanzamine A par exemple), ont

été testés *in vitro* contre plusieurs souches parasitaires ou bactériennes : *Mycobacterium tuberculosis*, *Leishmania donovani* et surtout *Plasmodium falciparum* chloroquino-sensible et chloroquino-résistant. Ce « *screening* » fait ressortir que la manzamine A et son métabolite hydroxylé sont les plus efficaces sur l'infection à *Plasmodium*, avec une efficacité similaire à celles des molécules de référence : (Shilabin *et al.*, 2008)

Molécule	CI ₅₀ ng/ml <i>P.falciparum</i> chloroquino-sensible (D6 clone)	CI ₅₀ ng/ml <i>P.falciparum</i> chloroquino-résistant (W2 clone)
manzamine A	4,2	5,0
8-hydroxymanzamine A	6,0	8,0
chloroquine	14,0	155,0
artémisine	4,3	4,4

Tableau 1 : CI₅₀ des différentes substances

Les valeurs de ce tableau diffèrent d'une étude comparable menée par une autre équipe, mais celles ci restent similaires. (Rao *et al.*, 2006)

Concernant les tests *in vitro*, l'efficacité de manzamine A et de son métabolite ont été testés sur des souris infectées par *Plasmodium bergeri*. Après une seule injection péritonéale (50 ou 100 µmol/kg), 90% des stades érythrocytaires furent inhibés, avec 40% des souris survivant après soixante jours, sans parasitémie résiduelle. L'administration d'une suspension orale a aussi prolongé la durée de vie des souris. La manzamine A et la 8-hydroxymanzamine A semblent prolonger la durée de vie des souris, plus efficacement que par la chloroquine et la méfloquine. (Ang *et al.*, 2000)

Ces résultats ont été confirmés par une seconde étude *in vivo* comportant trois prises orales quotidiennes de drogues. (Shilabin *et al.*, 2008) Les résultats sont les suivants :

		% de suppression de la parasitémie (% d'activité)		
Drogue	Dose (mg/kg)	Jour 7	Jour 10	Jour 14
chloroquine	50mg (3 fois par jour)	100	100	100
manzamine A	10mg (3 fois par jour)	100	100	90
8-hydroxymanzamine A	30mg (3 fois par jour)	100	83	67
8-hydroxymanzamine A	10mg (3 fois par jour)	57	35	32

Tableau 2 : Activité vis-à-vis de la parasitémie

Ces résultats font apparaître que le dérivé hydroxylé est moins actif que la manzamine A, mais il n'est pas toxique jusqu'à la dose de 30 mg/kg/jour trois fois par jour (la manzamine A provoque des signes de toxicité à cette dose).

L'activité vis-à-vis de *Leishmania donovani* a également été testée au cours de cette étude. L'activité de la manzamine A (CI₉₀=1,8 µg/ml), de 8-hydroxymanzamine A (CI₉₀=11 µg/ml) mais aussi du dérivé acétylé 8-acétoxymanzamine A (CI₉₀=7,0 µg/ml) est comparable à celle de la pentamidine (CI₉₀=6,9 µg/ml), mais reste inférieure à celle de l'amphotéricine B (CI₉₀=0,36 µg/ml).

La toxicité de la molécule a également fait l'objet d'études : la dose létale chez les souris est de 500 µmol/kg (Ang *et al.*, 2000), et la valeur de sa toxicité est de CT₅₀=680 µg/ml (CT₅₀=1100 µg/ml pour le dérivé hydroxylé, qui se révèle moins toxique). Mais le principal problème semble être une toxicité gastro-intestinale importante susceptible de freiner le développement d'un éventuel médicament. C'est pourquoi des études des dérivés moins toxiques sont menées en parallèle, notamment avec des dérivés acétylés, qui vont servir de prodrogues. (Shilabin *et al.*, 2008)

Essais cliniques

La molécule n'est entrée en phase d'essai clinique, à l'heure actuelle.

Avenir

Du fait de l'épidémiologie du paludisme et du besoin urgent de la découverte de nouvelles molécules pour contourner les résistances en augmentation vis-à-vis des médicaments commercialisés, les recherches sur les manzamines et leurs dérivés se poursuivent.

Le développement de dérivés pour le traitement de la leishmaniose peut également être envisagé, en raison de l'activité de la manzamine A sur ce parasite.

Parallèlement à son activité antiparasitaire, la pharmacologie particulière de la Manzamine A vis-à-vis de la protéine kinase GSK-3, impliquée dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer (voir ci-dessous, au chapitre concernant la Bryostatin-1), pourrait être mise à contribution dans l'étude de la maladie et la synthèse de nouvelles drogues dérivées de la manzamine. ([Rao et al., 2006](#))

Société exploitante

La manzamine A n'est pas encore développée par une société.

Xestoquinone

Appellations

Xestoquinone (DCI)

Nom IUPAC

2,3-dihydro-12b-méthyl-(12b*S*)-1*H*benzo[6,7]phénanthro[10,1-*bc*]furan-6,8,11(12b*H*)-trione

Famille et structure chimique

La xestoquinone est une quinone polycyclique.

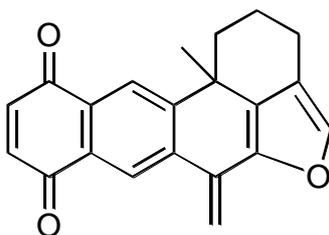


Figure 5 : xestoquinone

Origine

La xestoquinone est extraite et isolée chez une nouvelle espèce de spongiaire du genre *Xestospongia*, vivant dans les eaux proches des îles Vanuatu. (Laurent *et al.*, 2006)

Production

La xestoquinone est obtenue par synthèse chimique totale par cyclisation catalytique (en utilisant une réaction asymétrique de Heck sur un dérivé bromé et en présence de sel d'argent), décrite depuis la fin des années quatre-vingt dix, par plusieurs équipes. (Maddaford *et al.*, 1996) (Miyazaki *et al.*, 1998)

Indications

La xestoquinone est étudiée comme antipaludéen.

Mécanisme d'action

La xestoquinone est un inhibiteur de la protéine kinase Pfnek-1, une protéine kinase spécifique du parasite.

Cette protéine kinase intervient dans le processus de division des cellules eucaryotiques, donc dans le développement du parasite. Plusieurs autres protéines kinases interviennent également dans la croissance de *Plasmodium falciparum*, notamment les PfPK-5, PfPK-7 et PfGSK-3. (Laurent *et al*, 2006)

Pharmacologie et essais précliniques

Très peu de choses sont actuellement connues quant aux mécanismes moléculaires contrôlant la croissance de *Plasmodium falciparum*, et son passage d'un stade à l'autre de son cycle de développement. Les recherches actuelles se focalisent donc sur les enzymes (notamment les diverses protéines kinases) mises en action lors de cette croissance ainsi que les gènes codant pour ces enzymes, dans le but développer des inhibiteurs enzymatiques potentiellement actifs. La protéine kinase Pfnek-1 fait parti de ces cibles potentielles, justifiant son intérêt dans le traitement antimalarique. (Dorin *et al.*, 2001)

La xestoquinone est un inhibiteur de Pfnek-1, avec un CI_{50} de 1,1 μM . (Laurent *et al*, 2006)

La xestoquinone est aussi active sur la protéine kinase PfPK5, mais ne possède en revanche aucune action sur les PfPK7 et PfGSK-3.

Concernant l'activité *in vitro* contre *P.falciparum*, la xestoquinone possède un CI_{50} de 3 μM .

Concernant les tests *in vivo* d'activité, une dose de 20 mg/kg pendant quatre jours chez des souris infectées par *P. bergeri* NK65 s'est révélée létale dès la seconde injection, mais les souris ont supporté une dose de 5 mg/kg pendant quatre jours. Après dix jours suivant le test, la moitié des souris a survécu, là où

90% des non traitées sont mortes. Mais en comparaison, toutes celles traitées par la chloroquine (10 mg/kg) ont survécu. A la fin du traitement, la parasitémie était nulle avec un traitement par la chloroquine, alors que l'inhibition de la parasitémie n'était que de 47% avec la xestoquinone. (Laurent *et al*, 2006)

Essais cliniques

Aucun essai clinique n'a été débuté jusqu'à présent.

Avenir

La xestoquinone possède une action limitée sur la parasitémie, que ce soit vis-à-vis de la chloroquine (qui sert de référence) ou même en comparaison avec les manzamines.

Cependant, son mode d'action particulier fait que la molécule servira plus comme outil pharmacologique pour les études ou comme point de départ vers la synthèse d'une autre molécule, plutôt que comme un médicament à part entière. De plus, la probable toxicité de cette molécule, du à la présence d'un groupement quinone, sera à évaluer pour la poursuite des recherches.

Société exploitante

Aucune société n'exploite la xestoquinone.

5,6-dibromo-N,N-diméthyltryptamine

Appellations

5,6-dibromo-*N,N*-diméthyltryptamine (DCI)

Nom IUPAC

Famille et structure chimique

Cette molécule est un alcaloïde.

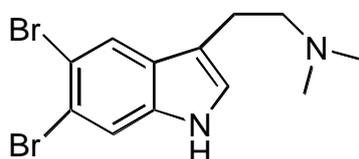


Figure 6 : *5,6-dibromo-N,N-diméthyltryptamine*

Origine

La 5,6-dibromo-*N,N*-diméthyltryptamine est une molécule isolée chez une éponge des eaux de Floride: *Verongula rigida* (ordre des *Verongidae*), ainsi que chez les éponges *Smenospongia aurea* et *Smenospongia cerebriformis* (ordre des *Dictyoceratidae*). Ces espèces de spongiaires ont déjà été citées car elles sont également une source d'ilimaquinone, que l'on retrouve dans les extraits. (Kochanowska *et al.*, 2008)

Production

Cette molécule est obtenue par extraction éthanolique.

Indications

Cette molécule est étudiée comme antidépresseur.

Mécanisme d'action

La 5,6-dibromo-*N,N*-diméthyltryptamine est un agoniste des récepteurs 5-HT humains. La structure chimique de la molécule est proche de celle d'alcaloïdes se fixant sur les récepteurs 5-HT₂ ou 5-HT_{1e}. Mais le mécanisme précis est encore à déterminer. (Diers *et al.*, 2008), (Kochanowska *et al.*, 2008)

Pharmacologie et essais précliniques

Le 5,6-dibromo-*N,N*-diméthyltryptamine a été évalué dans un test de nage forcée (*Porsolt forced swim test*), ainsi que dans un test d'anxiété/dépression chez le poussin.

Le test de la nage forcée a révélé une activité antidépressive, dès la dose de 20 mg/kg, caractérisée par une diminution importante du temps d'immobilité. (Kochanowska *et al.*, 2008)

Le second test a évalué les vocalisations de détresse suite à la séparation des différents poussins : ceux traités par le placebo ont eu des taux de vocalisation élevés là où un traitement par 30 mg/kg a démontré des propriétés anxiolytiques et antidépressives.

D'autres tests *in vivo* ont été réalisés chez la souris, en vue de mettre en évidence les propriétés antidépressives de la 5,6-dibromo-*N,N*-diméthyltryptamine, et de comparer son action par rapport à deux molécules de référence : le citalopram et la désipramine. (Diers *et al.*, 2008). Les souris ont donc effectué le test de nage forcée (*forced swim test* (FST) en anglais) et le *Tail Suspension Test* (TST), qui sont les deux tests de référence pour la mise en évidence de propriétés antidépressives pour une molécule. De plus, ces deux tests ont été complétés par une mesure de l'activité motrice suivant l'administration des différentes substances.

Dans le FST, la 5,6-dibromo-*N,N*-diméthyltryptamine a démontré une activité antidépressive, avec une réduction du temps d'immobilité de 89% à la dose de 20 mg/kg (résultats confirmant ceux de l'étude menée par Kochanowska *et al.*).

Le TST a confirmé cette action, avec une réponse aux doses en forme de « U », où la dose réduisant le plus l'immobilité des souris était 5 mg/kg. Aucune toxicité n'a été rapportée chez les souris durant les tests, hormis quelques cas de somnolence à la dose de 20 mg/kg.

En revanche, le dérivé mono-bromé (la 5-bromo-*N,N*-diméthyltryptamine) n'a pas démontré de propriétés anti-dépressive mais une sédation marquée. (Kochanowska *et al.*, 2008)

Essais cliniques

La molécule n'est pas encore entrée en essais cliniques à l'heure actuelle.

Avenir

L'avenir de cette molécule est encore inconnu, mais les premiers tests animaux sont prometteurs.

Société exploitante

Le produit n'est pas encore développé par une compagnie pharmaceutique.

Homopseudoptéroxazole

Appellations

Homopseudoptéroxazole (DCI)

Nom IUPAC

2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1,4,7-triméthyl-6-(2-méthyl-1-propen-1-yl)-9-pentyl-(1*S*,3a*R*,4*S*,6*S*)-1*H*-phénaleno[2,1-*d*]oxazole,

Famille et structure chimique

L'homopseudoptéroxazole est un alcaloïde diterpénique.

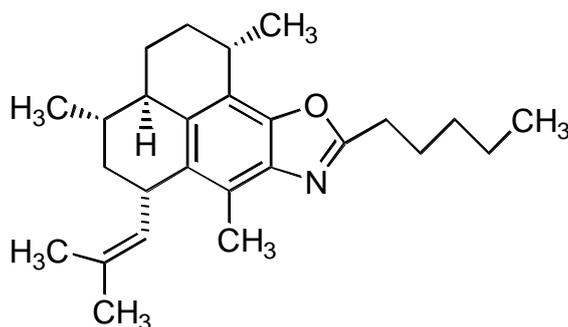


Figure 7 : homopseudoptéroxazole

Origine

Le produit est extrait de *Pseudopterogorgia elisabethae* (ordre des *gorgonaceae*).

Cette molécule dérive du pseudoptéroxazole, molécule également retrouvée dans les extraits. (Rodriguez *et al.*, 2003)

Production

L'homopseudoptéroxazole est obtenu par extraction.

Indications

Ce produit est étudié comme antibiotique antituberculeux.

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de la molécule est encore inconnu.

Pharmacologie et essais précliniques

L'homopseudoptéroxazole inhibe le développement de *mycobacterium tuberculosis* H₃₇R_v de 80%, avec un CMI de 12,5 µg/mL. (Rodriguez *et al.*, 2003)

Cette inhibition est importante que les autres molécules de même famille retrouvés dans les extraits, mais reste légèrement inférieure à celle du pseudoptéroxazole.

Essais cliniques

Aucun essai clinique n'a eu lieu.

Avenir

Des tests précliniques *in vivo* et *in vitro* plus poussés sont nécessaires avant de pouvoir émettre un avis sur l'avenir de la molécule.

Société exploitante

Le produit n'est pas encore développé par une compagnie pharmaceutique.

Erogorgiaene

Appellations

Erogorgiaene (DCI)

Nom IUPAC

4-[(1*S*)-1,5-diméthyl-4-hexen-1-yl]-1,2,3,4-tétrahydro-1,6-diméthyl-(1*S*,4*R*)-naphthalène,

Famille et structure chimique

L'erogorgiaene est un diterpène.

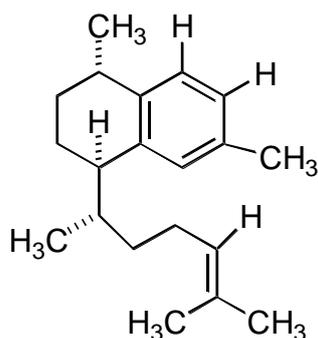


Figure 8 : erogorgiaene

Origine

Tout comme la molécule précédente, l'erogorgiaene est une molécule isolée chez *Pseudopterogorgia elisabethae*. (Rodriguez *et al.*, 2001)

Production

La synthèse chimique totale est possible pour l'erogorgiaene. Plusieurs voies de synthèse ont été décrites pour réaliser cette synthèse. (Cesati *et al.*, 2004),(Yadav *et al.*, 2007)

Indications

L'eroergorgiaene est étudié comme antibiotique antituberculeux.

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de cette molécule est encore inconnu.

Pharmacologie et essais précliniques

L'eroergorgiaene inhibe la croissance de *Mycobacterium tuberculosis* de 96%, *in vitro* (pour le pseudoptéroazole, l'inhibition est de 97% à la dose de 12,5 µg/ml). (Rodriguez *et al.*, 2001)

Essais cliniques

Les essais cliniques n'ont pas été débutés.

Avenir

L'eroergorgiaene et l'homopseudoptéroazole sont les deux dernières molécules isolées de *Pseudopterogorgia elisabethae*, et donc celles qui font l'objet des dernières études.

Société exploitante

Le produit n'est pas encore développé par une compagnie pharmaceutique.

Cyanovirin-N

Appellations

Cyanovirin-N (DCI), CV-N

Famille et Structure chimique

La cyanovirin-N est un polypeptide de 11kDa, avec 2 ponts disulfures indispensables à son activité.

La séquence des acides aminés le composant est la suivante :

```
1  LGKFSQTCYN  SAIQGSVLTS  TCERTNGGYN  TSSIDLNSVI  ENVDGSLKWQ
51  PSNFIETCRN  TQLAGSSELA  AECKTRAQQF  VSTKINLDDH  IANIDGTLKY
101 E
```

Origine

La cyanovirin-N a été isolée chez une cyanobactérie : *Nostoc ellipsosporum*.

Production

La cyanovirin-N est désormais produite par génie génétique. Des plantes transgéniques, ou des bactéries génétiquement modifiées sont capables de produire la substance. (Zappe *et al.*, 2008)

De ce fait, des souches de *Lactobacillus* ont été génétiquement modifiées pour produire la cyanovirin-N, et ont pu coloniser le vagin de souris tests, provoquant une libération de la drogue durant la phase d'*œstrus*.

Indications

La cyanovirin-N est étudiée pour le traitement ou la prévention de plusieurs viroses : VIH, VHC, virus grippaux notamment.

Mécanisme d'action

La CV-N est un inhibiteur de fusion, c'est-à-dire une molécule qui va inhiber l'entrée des virus dans les cellules saines de l'organisme. La CV-N possède une forte affinité pour les résidus oligosaccharidiques présents sur les membranes virales, plus particulièrement les glycoprotéines contenant des groupements riches en mannose. Néanmoins ces cibles diffèrent d'un type de virus à l'autre.

- Dans le cas du VIH, La CV-N va se fixer sur le groupement gp120 de l'enveloppe virale et empêcher la liaison gp120 – récepteur CD4, première étape indispensable à l'entrée du virus dans le lymphocyte. La CV-N interfère aussi avec les récepteurs solubles gp120 (CD4 dépendant ou non). ([Zappe et al., 2008](#))
- Dans le cas du VHC, la fixation de la CV-N se ferait spécifiquement sur les hétérodimères E1 et E2, qui sont des glycoprotéines présentes à la surface de l'enveloppe virale. L'entrée du VHC se réalise suite à une fixation de E2 avec les récepteurs CD81. Or CV-N n'est pas capable d'interagir avec CD81. D'où l'hypothèse selon laquelle la CV-N inhiberait l'entrée du virus dans les cellules hôtes suite à une fixation sur E2. ([Helle et al., 2006](#))
- La CV-N possède également une activité vis-à-vis des virus suivants :
 - Virus Ebola
 - Influenza Virus A et B ([Smee et al., 2008](#))
 - FIV

Pharmacologie et essais précliniques

Plusieurs études ont été menées pour évaluer l'activité de la molécule vis-à-vis des différents virus, ainsi que pour déterminer la toxicité et la pharmacocinétique du produit.

1. Infection par le VHC.

Concernant l'infection par VHC, la CV-N serait active contre le virus à des doses nanomolaires. Les études ont confirmé que la molécule agit sur les premières phases de l'infection : pour cela, l'expression des glycoprotéines E2 par des cellules Huh-7 mises en contact avec le VHC a été étudiée. L'administration de la drogue trois heures après la mise en contact n'a pas modifiée l'expression par rapport au témoin, alors qu'une administration durant la mise en contact a diminué nettement l'expression des glycoprotéines E2. (Helle *et al.*, 2006)

Les chercheurs ont également testé l'efficacité de la CV-N sur différents génotypes du virus, et la drogue diminue l'infectivité du VHC en dessous des 20% pour les types 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4, 5 et 6. (Helle *et al.*, 2006)

2. Infection par le VIH.

Concernant les études vis-à-vis du VIH, le site d'action a été déterminé (gp120) et il est important de préciser que deux administrations sont actuellement à l'étude : la voie systémique, et la voie locale par administration vaginale notamment.

Pour l'utilisation systémique, le fait que la CV-N soit une protéine de faible taille et d'origine bactérienne pose plusieurs problèmes quant à la création d'un médicament : suppression des réactions immunologiques, amélioration de ces propriétés pharmacocinétiques, notamment sa durée d'action avant une clairance rénale, et augmentation de sa solubilité aqueuse... D'où les études quant à la possibilité d'une pégylation de la CV-N. (Zappe *et al.*, 2008)

La fixation d'un groupement PEG nécessite la présence de groupements amines libres sur la protéine. La CV-N en possède six (au niveau des lysines), mais les lysines se trouvent trop proches du site d'action et la pégylation rend inactive le produit obtenu. La solution à ce problème est la pégylation d'une protéine dérivée de la CV-N, où le groupement glutamine en 62 est remplacé par un groupement cystéine. La protéine obtenue est la CV-N(q62c). La pégylation a été réalisée avec deux dérivés : du PEG MAL-activé de 20 kDa et du PEG MAL-activé de 30 kDa.

Concernant la toxicité de la CV-N et de son dérivé pégylé (la CV-N(q62c)-MAL 30 K), aucune toxicité n'a été observée pour la CV-N et son dérivé pégylé aux doses de 0,1 et 1 mg/kg/jour. Une souris est morte lors de la seconde injection à 10 mg/kg de CV-N et toutes ont succombé à des doses de 50 mg/kg de CV-N. Une photosensibilité a été observée chez les souris traitées par 50 mg/kg de la molécule pégylée, durant la durée du traitement uniquement.

L'activité de ces différentes protéines obtenues a été comparée à celle de l'AZT (comparaison de la capacité des produits à protéger 50% des cellules d'une infection par le VIH) : si l'AZT prend une valeur de référence de 1, la CV-N a une valeur d'environ 4, la CV-N(q26c) légèrement supérieure à 2, et la CV-N(q26c)-MAL 20 kDa proche de 4. Le pégylé de 30 kDa se révèle moins actif que l'AZT.

Par contre, la pégylation réduit fortement l'immunogénicité de la CV-N.

La CV-N possède également le profil adéquat pour la création d'un microbicide local lors de la transmission vaginale et rectale du VIH notamment. (Huskens *et al.*, 2008) (Ndescendo *et al.*, 2008) La molécule a pu être produite par génie génétique par des bactéries commensales du tractus génital de souris, ouvrant la porte à une utilisation préventive contre les IST.

Plusieurs études ont démontré l'activité *in vivo* dans des modèles animaux (chez le macaque notamment). La tolérance fut également mesurée, mais uniquement chez trois macaques, après une seule application. L'observation durant les 72 heures suivantes n'a rien fait apparaître de particulier.

Une étude belge (Huskens *et al.*, 2008) a cherché à savoir quelle était la véritable tolérance de la CV-N, son potentiel inflammatoire et mitogène, sachant que l'utilisation de ce produit se ferait plusieurs fois par semaine et durant plusieurs mois voire plusieurs années. Cette étude fait ressortir plusieurs points. Tout d'abord, la CV-N stimule la sécrétion de multiples chémokines et interleukines, qui pourraient être responsables d'effets indésirables et de réactions inflammatoires. Ensuite, la CV-N augmente la mitose cellulaire, mis notamment en évidence par un plus grand nombre de cellules en phase S du cycle cellulaire. Cette stimulation mitotique pourrait éventuellement conduire à des

cellules avec une plus grande sensibilité au virus ; et la réplication virale dans des cellules stimulées par la présence de CV-N pourrait également augmenter. Enfin, la toxicité du produit sur les cellules épithéliales est supérieure à celle sur les lymphocytes, sur lesquels sont réalisés les tests concernant le VIH.

Cette étude indique donc que des précautions doivent être prises dans la création d'un microbicide local, pour qu'il soit sûr d'utilisation.

3. Infection par Influenza virus.

Des études ont également testé l'efficacité de la CV-N sur les infections à Influenza A (H1N1) virus, chez la souris et le furet. (Smee *et al.*, 2008) Chez la souris, des doses intranasales allant de 0,0625 à 0,5 mg/kg/jour ont été bien tolérées (la dose de 1 mg/kg/jour produisant une perte de poids mais pas de mortalité), et les doses allant de 0,25 à 1 mg/kg/jour se sont révélées efficaces vis-à-vis de l'infection avec une administration 4 heures après l'exposition au virus, par rapport au placebo ou à la ribavirine (molécule habituellement utilisée comme témoin). Cette efficacité de la CV-N s'est exprimée quand le traitement a été débuté entre -4h et +6h de l'exposition virale. Aucune activité n'a été visible quand le traitement a débuté 12h après. L'utilisation de la voie sous-cutanée a par ailleurs conduit à une importante baisse d'efficacité (seules 10% des souris ont survécu), vraisemblablement du à une difficulté de CV-N à rejoindre les poumons.

Chez le furet, aucune toxicité n'a été observée, mais l'action de la CV-N a été plus modérée.

Mais cette étude conclut que la CV-N possède une activité par administration intranasale, en diminuant la mortalité et les complications pulmonaires chez la souris, et en diminuant la charge virale chez les furets.

4. Pharmacocinétique

Une étude sur le virus Ebola a permis d'évaluer la pharmacocinétique du produit : dans une infection expérimentale de souris par le virus Ebola, la CV-N a atteint la circulation systémique et produit une activité anti-infectieuse, démontrant que la drogue a pu traverser différents compartiments

physiologiques après une administration transcutanée. Mais quand est –il alors de la pégylation ?

Essais cliniques

Pour l'instant, la cyanovirin-N n'a pas été testée sur l'homme.

Avenir

La cyanovirin-N semble une molécule très intéressante avec un avenir dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des viroses. Néanmoins, les recherches doivent se poursuivre, notamment sur les paramètres pharmacocinétiques (pégylation ?) et sur la toxicité humaine du produit.

Il faut également tenir compte du haut risque de résistances qui apparaîtront face à la CV-N, car les virus VIH et VHC sont parmi ceux qui mutent le plus souvent.

Société exploitante

Le produit est actuellement développé conjointement par :

- Le National Institute of Health, base à Bethesda (Maryland), Etats-Unis
- Osel Inc., basé à Santa Clara (Californie), Etats-Unis.

CGX-1007

Appellations

CGX-1007, Conantokine-G

Nom IUPAC

glycyl-L- α -glutamyl-4-carboxy-L- α -glutamyl-4-carboxy-L- α -glutamyl-L-leucyl-L-glutaminyL-4-carboxy-L- α -glutamyl-L-asparaginyL-L-glutaminyL-4-carboxy-L- α -glutamyl-L-leucyl-L-isoleucyl-L-arginyl-4-carboxy-L- α -glutamyl-L-lysyl-L-séryL-L-aspartamide

Famille et structure chimique

Le CGX-1007 est un polypeptide.

Sa séquence d'acides aminés est la suivante : GEXXLQXNQLIRXKSN*

Origine

La conantokine-G est un peptide naturel présent dans le venin de *Conus geographus*. (Alonso et al., 2003)

Production

Le CGX-1007 est obtenu par synthèse peptidique totale.

Indications

Le CGX-1007 pourrait avoir deux indications : comme anticonvulsivant, ou comme neuroprotecteur suite à des accidents ischémiques cérébraux.

Mécanisme d'action

Le CGX-1007 est un antagoniste des récepteurs NMDA, dont il existe de nombreux sous-types. Le CGX-1007 est un antagoniste des récepteurs NR2B, et il bloquerait notamment les récepteurs dimériques NR1/NR2B et trimériques NR1/NR2A/NR2B, et il serait sans activité sur les récepteurs NR2A, NR2C et NR2D. (Barton *et al.*, 2003) Le mécanisme d'action reste encore flou, mais il semblerait que CGX-1007 agisse différemment des autres molécules antagonistes des récepteurs NR2B. Une hypothèse est que CGX-1007 agirait au niveau du site de liaison de la glycine avec le récepteur (la glycine est un co-agoniste du récepteur), d'autant plus que les deux acides aminés terminaux sont le glutamate et la glycine.

Il a été démontré que ces récepteurs, responsable de l'excitabilité au sein du SNC, interviennent dans de nombreux troubles de l'excitabilité neuronale.

Pharmacologie et essais précliniques

Chez des souris convulsantes suite à une stimulation auditive, l'administration intracérébroventriculaire supprime les crises dues à la stimulation. Cet effet a également été démontré lors d'autres tests (électrochoc, administration de pentylènetétrazole, picrotoxine, etc...). Des effets similaires ont été rapportés d'études chez le rat. Une étude *in vitro* sur des coupes d'hippocampe de rat a été réalisée pour évaluer l'activité du peptide lors de chocs électriques (modèle pour mettre en évidence une activité antiépileptique). L'étude a démontré que le CGX-1007 diminue le pic et la durée des courants excitants post-synaptiques dus au récepteurs NMDA. (Barton *et al.*, 2003)

Une activité neuroprotectrice a également été mise en évidence dans le modèle d'ischémie cérébrale chez le rat, *via* une administration intracérébrale. Ce test a montré que le CGX-1007 réduisait le volume de la zone touchée par l'ischémie, après injection dans les 4 ou 8 heures suivant l'accident, et à des doses de 40, 80 ou 160 nmoles en bolus. Une perfusion continue à 1,0 µg/h durant 16 heures a également démontré une action neuroprotectrice. Cependant, le schéma perfusion+bolus a entraîné une paralysie dose-dépendante et une mortalité accrue, là où aucune toxicité n'a été rapportée pour des bolus de 80 nmoles.

Quant à l'administration d'une dose de 4 nmoles par voie orale, celle-ci provoque de l'ataxie et des vertiges. (May Lu *et al.*, 2005) Cette étude confirme l'activité protectrice du peptide dans les cas de dépolarisation lors d'accidents cérébraux.

De plus, des études *in vitro* ont aussi démontré que le CGX-1007 réduit l'apoptose cellulaire due à la staurosporine et augmente l'expression de la protéine anti-apoptique Bcl-2. (Williams *et al.*, 2003) Ces effets conduisent à une neuroprotection, notamment suite à des attaques et accidents cérébraux.

Essais cliniques

La molécule serait actuellement en phase II, mais les résultats ne sont pas connus. (Livett *et al.*, 2006), (Alonso *et al.*, 2003)

Avenir

La poursuite des essais cliniques concernant le CGX-1007 dépendra des résultats de la phase II.

Société exploitante

Le CGX-1007 est développé par Cognetix Inc., basé à Salt Lake City (Utah), Etats-Unis.

CGX-1160

Appellations

CGX-1160, Contalukine-G

Famille et structure chimique

Le CGX-1160 est un polypeptide.

Sa séquence d'acides aminés est : ZSEEGGSNAT_gKKPYIL*

Origine

Le CGX-1160 est un peptide synthétique dérivant d'un peptide naturel isolé dans le venin du cône *Conus geographus*.

Production

Ce polypeptide est obtenu par synthèse chimique peptidique.

Indications

Le CGX-1160 est développé pour la prise en charge des douleurs chroniques résistantes et douleurs postopératoires.

Mécanisme d'action

Le CGX-1160 est un agoniste des récepteurs à la neurotensine NTR1 (Layer *et al.*, 2006). Ce récepteur, couplé à la protéine G, intervient dans les mécanismes de régulation de la douleur. L'activation de ce récepteur aboutit notamment à l'analgésie.

Il est à noter que la molécule possède une grande similarité avec la neurotensine : en effet, les 6 derniers acides aminés du côté C-terminal sont identiques.

Pharmacologie et essais précliniques

Les tests précliniques chez la souris ont démontré que CGX-1160 est un ligand 100 fois plus affiné que la neurotensine, ce qui laisse supposer une action analgésique couplée à une fenêtre thérapeutique élevée. (Layer *et al.*, 2006)

Chez le rat, l'injection intrathécale est efficace dans le test « a la formaline », sans provoquer de changement dans les fonctions motrices ou les réflexes cornéens. Des résultats concluants ont également été rapportés chez le chien lors d'un test à la chaleur, suite à une injection intrathécale. (Deer *et al.*, 2008)

CGX-1160 possède une action analgésique, démontrée lors de trois tests différents chez deux espèces animales, sans effets indésirables moteurs ou physiologiques (fréquence cardiaque, pression artérielle, température corporelle). (Layer *et al.*, 2006) (Deer *et al.*, 2008)

Essais cliniques

Une phase I, réalisée sous protocole randomisé, en double aveugle et versus placebo, a étudié la pharmacocinétique du peptide et sa sûreté, chez des volontaires sains ayant reçu une seule injection intraveineuse. Aucun effet secondaire sérieux n'a été rapporté. (Layer *et al.*, 2006)

Cette étude a été suivie d'une autre, sous le format d'étude à doses croissantes, qui avait pour objectif de déterminer la sûreté d'emploi, l'étude pharmacocinétique dans le LCR et l'activité analgésique du produit administré intrathécalement, chez des patients présentant des douleurs dues à une blessure touchant la moelle épinière. Les patients ont connu une réduction de leur douleur et une diminution ou une absence d'allodynie.

Cognetix Inc. a annoncé que la phase Ib s'est déroulée à l'hôpital Brigham and Women's Hospital de Boston, en 2005, sur une petite cohorte de patients avec un traumatisme de la moelle épinière. Cette étude a confirmé que la drogue était sûre et efficace pour la prise en charge de la douleur. (Deer *et al.*, 2008)

La phase II aurait commencé en 2006 (résultats non disponibles). (Livett *et al.*, 2006)

Avenir

L'avenir dépendra des résultats de la phase II.

Société exploitante

Le CGX-1160 est développé par Cognetix Inc., basé à Salt Lake City (Utah), Etats-Unis.

AM 336

Appellations

AM 336, CVID

Famille et structure chimique

Le AM 336 est un analogue synthétique du CVID, une ω -conotoxine. Sa séquence d'acides aminés est la suivante :
CKSKGAKCSKLMYDCCSGSCSGTVGRC*

Origine

Le CVID est une ω -conotoxine isolée du venin du cône *Conus cactus*.
(Layer *et al.*, 2006)

Production

Le AM 336 est obtenu par synthèse peptidique.

Indications

Ce produit est développé pour la prise en charge des douleurs chroniques, notamment chez les patients cancéreux.

Mécanisme d'action

Les ω -conotoxines sont des inhibiteurs des canaux calciques voltage-dépendant de type N (McGivern, 2006). Ces canaux, présents en grandes quantités dans les terminaisons présynaptiques des neurones, jouent un rôle majeur en contrôlant la transmission de l'information nociceptive au sein de la moelle épinière. Les ω -conotoxines sont des inhibiteurs sélectifs des canaux calciques, avec une très grande affinité.

Ce blocage de l'influx intracellulaire du calcium empêche la libération des neurotransmetteurs pronociceptifs, notamment la substance P et le glutamate (Deer *et al.*, 2008), et bloque donc le trajet de l'information douloureuse.

Pharmacologie et essais précliniques

Dans plusieurs modèles animaux de douleur inflammatoire ou de lésion nerveuse, l'administration de ω -conotoxines au niveau de la moelle épinière réduit l'hyperalgie et l'allodynie résultant de stimulations mécaniques, thermiques ou chimiques au niveau des pattes (McGivern, 2006).

L'action inhibitrice de la libération de substance P par le AM336 a été mise en évidence *in vitro* sur des coupes de moelle épinière de rat (Layer *et al.*, 2006).

Dans le modèle de douleur neuropathique par ligation d'un nerf spinal chez le rat, le CVID a produit un effet analgésique. Mais surtout, cet effet s'est révélé être supérieur à celui du ziconotide (Prialt®, voir résumé du RCP en annexe), la ω -conotoxine de référence, actuellement commercialisée. De plus, le AM336 semble plus sûr d'emploi : cette molécule possède un DE₅₀ et un TE₅₀ meilleurs que ceux du ziconotide (Schroeder *et al.*, 2006), et les doses produisant les effets secondaires (mouvements de queue et tremblement du corps lors des tests sur les animaux) sont 10 fois plus importantes que celles nécessaires pour obtenir l'effet antinociceptif (Layer *et al.*, 2006). Ces observations laissent supposer que le AM 336 serait à même de produire moins d'effets secondaires que le ziconotide, notamment cardiovasculaires. Et comme pour le ziconotide, il est important de noter que le AM 336 n'entraîne pas de dépendance, et agit chez des patients ne répondant plus à la morphine.

Ce meilleur ratio thérapeutique pourrait être dû à une plus grande affinité pour les canaux calciques N par rapport aux sous-types P et Q (McGivern, 2006). Enfin, le CVID a une action, et une élimination, plus rapide *in vitro*.

Essais cliniques

Le AM 336 est actuellement en phase II des essais cliniques chez des patients cancéreux présentant des douleurs chroniques sévères. (McGivern, 2006).

Avenir

L'efficacité des ω -conotoxines a été démontrée dans la prise en charge des douleurs résistantes, et les canaux calciques de type N sont une cible majeure pour le contrôle des stimuli nociceptifs.

Le AM 336 semble posséder un ratio efficacité/tolérance supérieur à celui du ziconotide, et donc le peptide devrait poursuivre son développement. Mais comme pour le ziconotide, la difficulté d'administration et les risques dus à la voie d'injection risquent de limiter l'utilisation future de ce produit.

Société exploitante

Le produit est développé par Zenyth Therapeutic Limited, basé à Richmond, Australie.

KRN 7000

Appellations

KRN 7000

Famille et structure chimique

Le KRN 7000 est un Glycosphingolipide.

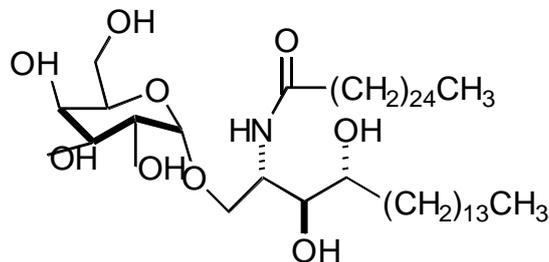


Figure 9: KRN 7000

Origine

Le KRN 7000 est un analogue de synthèse des agelasphines, des composés qui ont été extraits d'une éponge d'Okinawa, *Agelas mauritianus*, par un groupe de recherche de Kirin Pharmaceutical dans le début des années 1990. (Yang *et al.*, 2004)

Le KRN 7000, tout comme les agelasphines, sont des α -galactosylcéramides. (Kornprobst, 2005)

Production

Le KRN 7000 est obtenu par synthèse chimique totale. D'autres dérivés synthétiques ont également été produits, notamment des dérivés plus résistants à la dégradation enzymatique (Yang *et al.*, 2004) .

Indications

Le KRN 7000 est une molécule immunostimulante, avec des applications en cancérologie, mais également en virologie sur les virus des hépatites B et C.

Mécanisme d'action

Le KRN 7000 induit un recrutement des cellules V α 24+NKT ou cellules iNKT, qui ont la capacité de produire les cytokines nécessaires au recrutement des cellules T classiques (Yang *et al.*, 2004). La molécule se fixe au récepteur CD1d des cellules présentatrices d'antigène. Puis ce complexe se fixe au récepteur des cellules NK, ce qui engendre une cascade de cytokines intervenant dans la réponse immunitaire.

Pharmacologie et essais précliniques

Les cellules iNKT activées par le KRN 7000 inhibent directement la réplication virale par production d'IFN γ et d'IFN α/β chez des souris transgéniques atteintes de l'hépatite B. De plus, ces cellules activées induisent une diminution de la réplication virale lors de l'infection chronique par le VHC chez les chimpanzés. (Veldt *et al.*, 2007)

Essais cliniques

Le KRN 7000 a d'abord été développé en oncologie, avec un échec chez l'homme (mais pas sur la souris). Mais les études ont démontré que l'administration hebdomadaire de KRN 7000 pouvait engendrer une réduction totale du nombre de cellules iNKT. Mais une étude ultérieure chez des volontaires sains a mis en évidence une baisse initiale du nombre des cellules iNKT circulantes, avant un retour à la normale dans les quatre semaines suivant l'injection. Ceci a permis de déterminer l'intervalle des doses d'une étude concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité de la molécule dans le traitement de l'hépatite C chronique (Veldt *et al.*, 2007). Cette étude, conduite aux Pays-Bas, en Allemagne et en Belgique, s'est achevée en mai 2005.

Cette étude de phase I/II a été effectuée sur quarante patients atteints d'hépatite C chronique, selon le protocole randomisé, en double aveugle *versus*

placebo, multicentrique et avec des doses croissantes de KRN 7000. Les patients ont reçu trois injections intraveineuses, à quatre semaines d'intervalle, à des doses de 0,1 , 1 et 10 µg/kg, avec pour chaque dose trois patients admis dans le « bras placebo ». Les patients passaient dans la cohorte supérieure en dose après un contrôle de tolérance au produit. Les patients ont ensuite été suivis jusqu'à seize semaines après la fin des administrations.

Le but de l'étude était de mesurer l'efficacité dans le traitement de l'hépatite C chronique, mesurée par les taux sériques d'ARN VHC et d'ALT. Les effets sur les cytokines IFN_γ, IFN_α, IL-5 et TNF_α et sur les cellules iNKT ont aussi été évalués.

Les résultats n'ont pas mis en évidence de baisse des taux d'ALT. Les taux d'ARN VHC ont légèrement diminué suite à la première injection, mais de façon non significative. Le KRN 7000 n'a pas eu d'effet sur les taux d'IL-5 et d'IFN_α. Une légère augmentation des taux de TNF_α a été observée pour les patients recevant la dose de 10 µg/kg. La plus grande augmentation du taux de TNF_α a été observée chez le patient avec le taux initial de cellules iNKT le plus élevé. C'est d'ailleurs le seul patient ayant connu une baisse du taux de ARN VHC suite au traitement, mais cette réduction n'a pas été observée à la seconde injection, malgré une augmentation des taux de TNF_α.

Le KRN 7000 a été bien toléré. Aucun patient n'a été exclu de l'étude suite à un effet indésirable. Les effets indésirables observés, mineurs, étaient les suivants : céphalées, fatigue, rhinite, myalgie, fièvre, douleur dorsale et sensation vertigineuse.

L'absence d'effet du KRN 7000 sur les taux d'ARN peut être dû au fait que le taux de cellules iNKT dans le foie humain est inférieur à celui de la souris, où un effet a été démontré.

Une étude sur l'action du KRN 7000 dans le traitement de l'hépatite B chronique a également été effectuée aux Pays-Bas et s'est achevée en juillet 2006, mais les résultats n'ont pas été publiés. Le protocole et les doses administrées étaient similaires à celles de l'étude concernant l'infection chronique au VHC.

L'étude sur l'hépatite C chronique a démontré la sûreté d'emploi du KRN 7000. Mais des études plus poussées sont nécessaires pour évaluer l'efficacité réelle du produit, en monothérapie ou en association aux traitements classiques des hépatites (Veldt *et al.*, 2007).

Société exploitante

Le KRN 7000 a été breveté par Kirin Pharmaceuticals Limited, basé au Japon.

ACV1

Appellations

ACV1, Vc1.1

Nom IUPAC

glycyl-L-cystéinyl-L-cysteinyl-L-séryl-L- α -aspartyl-L-prolyl-L-arginyl-L-cysteinyl-L-asparaginyll-L-tyrosyl-L- α -aspartyl-L-histidyl-L-prolyl-L- α -glutamyl-L-isoleucyl-, cyclic (2 α 8),(3 α 16)-bis(disulfide)L-cystéinamide

Famille et structure chimique

Le ACV1 est un α -conopeptide.

Sa séquence d'acides aminés est la suivante : GCCSDPRCNYDHPEIC*

Origine

Ce polypeptide isolé du venin de *Conus victoriae*.

Production

Il est obtenu par synthèse peptidique totale.

Etant donné les difficultés rencontrées pour l'obtention de la matière première (la loi australienne ne permet de prélever que 5 cônes de la même espèce pour les études, d'où l'insuffisance de venin disponible), un séquençage du génome du cône a été fait par PCR, ce qui a permis de déterminer les séquences codant pour les différents peptides. Cette technique possède également l'avantage de pouvoir synthétiser tous les conopeptides codés sur l'ADN du mollusque, alors qu'en réalité la composition du venin de chaque spécimen varie en fonction des séquences exprimées. (Livett *et al.*, 2006). Une fois la séquence d'acides aminés correspondant au peptide connue, la synthèse chimique totale a pu être réalisée.

Indications

Ce produit est développé comme analgésique dans les douleurs neuropathiques (notamment dans les douleurs neuropathiques dues à des sciatiques, secondaires à un diabète ou post-herpétiques).

Mécanisme d'action

Le ACV1 est un antagoniste spécifique des récepteurs neuronaux nicotiques à l'acétylcholine. Ces récepteurs sont de type canaux ioniques et laissent passer un influx d'ions Na^+ quand ils sont activés.

Les α -conopeptides possédant une boucle 3-5 au sein de leur séquence sont spécifiques aux récepteurs musculaires là ou ceux possédant une boucle 4-7 vont bloquer uniquement les récepteurs neuronaux.

Plus précisément, le ACV1 bloquerait spécifiquement le sous-type $\alpha 9\alpha 10$ du récepteur nicotinique neuronal, et plus précisément au niveau de la sous-unité α (comme tous les α -conopeptides). Ceci empêche la fixation de l'acétylcholine (ou d'autres agonistes), et donc empêche l'influx d'ions sodium indispensable à la propagation du stimulus douloureux.

De plus, ACV1 supprime également la réponse vasculaire à l'activation des fibres C, au niveau des fibres nerveuses périphériques, intervenant dans la transmission de la douleur. (Livett *et al.* 2006)

Pharmacologie et essais précliniques

Les études précliniques ont confirmé l'absence de fixation du ACV1 sur les récepteurs nicotiques musculaires.

In vitro, ACV1 inhibe la réponse vasculaire engendrée par une stimulation nerveuse, et ce de meilleure façon que le MVIIA (Prialt®), un conopeptide dont les capacités analgésiques ont été démontrées chez le rat et l'homme. (Livett *et al.*, 2006)

Deux tests visant à évaluer la douleur neuropathique due au nerf sciatique chez le rat ont été mis en place : le premier était la reconstitution d'une hernie et

le second mimait une douleur post-traumatique (type coup de feu). ([Layer et al., 2006](#))

Ces tests ont démontré la suppression des douleurs périphériques suite à l'administration d'ACV1 par voie intramusculaire. Sept jours de traitement par du ACV1 diminue l'hyperalgie mécanique secondaire à un traumatisme, et ce jusqu'à une semaine après l'arrêt du traitement. Le ACV1 accélère aussi la récupération des neurones endommagés (bien que le mécanisme soit encore inconnu) ([Livett et al., 2006](#)). Des études parallèles ont également mis en évidence l'efficacité du peptide dans deux modèles de douleur aiguë : administration de capsaïcine sur la conjonctive chez le rat, et application de substance P sur l'œil.

Les études *in vitro* sur des cellules chromaffines bovines avaient démontré que le ACV1 interagissait avec les récepteurs nicotiques. L'équipe à l'origine des tests supposait alors une fixation sur le récepteur hétérotrimérique $\alpha 3\beta 4$, contenant les sous-unités $\alpha 5$ et/ou $\alpha 7$. Mais une étude postérieure sur des rats a démontré que la cible du ACV1 était le récepteur nicotinique à l'acétylcholine $\alpha 9\alpha 10$. (www.metabolic.com.au)

Essais cliniques

Le ACV1 a été breveté en 2003 par la société Metabolic Pharmaceutical Ltd et est entré en phase I, après avoir terminé les études précliniques toxicologiques. Puis le peptide est entré en phase IIa des essais cliniques concernant les douleurs neuropathiques.

Le ACV1 possède deux avantages par rapport aux conopeptides classiques : il est actif par administration sous-cutanée et semble posséder une bonne tolérance (mesuré par l'indice thérapeutique).

Le ACV1 a donc terminé la phase IIa des essais cliniques concernant les douleurs neuropathiques sciatiques, et était en cours de phase IIa en ce qui concerne les douleurs neuropathiques diabétiques et en ce qui concerne les douleurs post-herpétiques.

Mais en août 2007, la société Metabolic, qui exploite le produit et l'avait mené en essais cliniques, a annoncé l'arrêt des recherches sur ce produit, suite à des publications contemporaines sur l'aptitude de ACV1 à bloquer les récepteurs nicotiniques humains. Ces études mettent en évidence une plus faible affinité du peptide pour les récepteurs humains que pour les récepteurs du rat, et donc un blocage beaucoup plus faible. (www.metabolic.com.au)

Cette plus faible activité chez l'homme signifie donc que les doses à administrer chez l'homme seraient largement supérieures à celles ayant été utilisées pour les études chez le rongeur.

Devant les problèmes insolubles dus à l'administration de doses beaucoup plus importantes (impossibilité d'injection et coût du traitement), la société Metabolic a annoncé avoir arrêté toutes ses recherches de développement du ACV1, dès août 2007.

Avenir

Les études ont été stoppées en phase IIa.

Société exploitante

Le ACV1 était développé par Metabolic Pharmaceutical Limited, basé à Melbourne, Australie.

Squalamine

Appellations

Squalamine (DCI), Evizon®

Nom IUPAC

3-[[3-[(4-aminobutyl)amino]propyl]amino]-24-(hydrogénosulfate)-
(3 β ,5 α ,7 α ,24 R)cholestane-7,24-diol

Famille et structure chimique

La squalamine est un aminostérol.

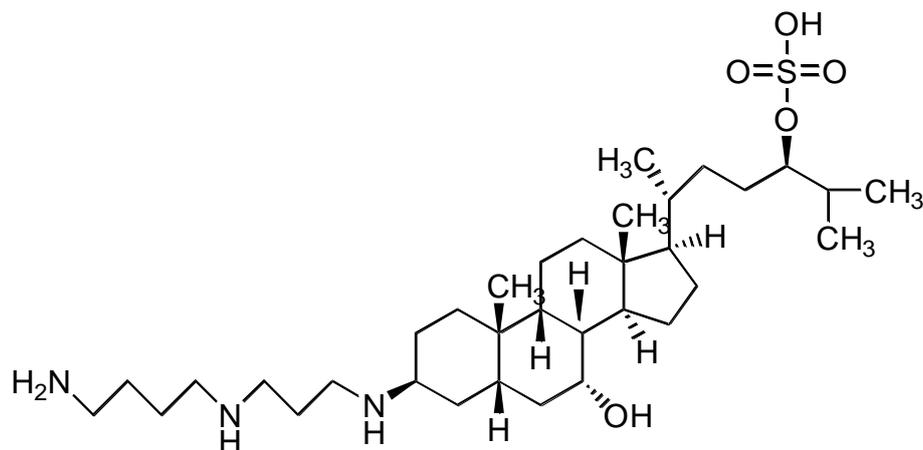


Figure 10 : squalamine

Origine

Isolé d'un squale, *Squalus acanthias*, la molécule est présente dans tout le tissu du requin, mais principalement dans l'estomac et la vésicule biliaire.

Production

La première synthèse chimique totale de la molécule a été effectuée en 1993, et a été brevetée dès 1994. (Kornprobst, 2005)

Indications

La première indication de la squalamine était à visée oncologique, où son activité anti-angiogénique a fait ses preuves sur la néo-vascularisation cancéreuse. Mais la squalamine est probablement sans avenir thérapeutique dans son utilisation comme agent anticancéreux.

Mais la squalamine a aussi fait l'objet d'essais cliniques pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (forme humide).

Mécanisme d'action

La DMLA, sous sa forme dite exsudative, se caractérise par la formation de vaisseaux choroïdiens non compétents qui sont responsables d'une exsudation dans les tissus rétiniens associée à une baisse de l'acuité visuelle. Jusqu'à très récemment, le traitement de cette forme reposait sur une destruction des vaisseaux par un laser thermique, mais entraînant également la destruction des tissus sains adjacents. Puis la photothérapie associée à la vertéporfine est apparue, entraînant moins de dégâts et permettant de préserver l'acuité visuelle, mais nécessitant un retraitement trimestriel.

Dorénavant, les recherches s'orientent vers des produits limitant la néo-angiogenèse (développement de nouveaux vaisseaux sanguins) : les anti-VEGF. (comme par exemple les anticorps monoclonaux : le bevacizumab, le ranibizumab ou le pegaptanib de sodium). (Proenca Pina *et al.*, 2007)

Or, la squalamine est un puissant inhibiteur de l'angiogenèse, d'où son utilisation éventuelle dans le traitement de cette pathologie.

Cette action anti-angiogénique est due à un blocage de l'expression du VEGF, une inhibition de l'expression des intégrines ainsi qu'un blocage de la formation du cytosquelette au sein de la cellule en mitose. Ceci aboutit à un blocage cellulaire suivi d'une apoptose des cellules des néo-vaisseaux. (Chakravarthy *et al.*, 2006)

Pharmacologie et essais précliniques

Tous les tests effectués préalablement aux essais cliniques, notamment en ce qui concerne l'action anti-angiogénique ou la toxicité, ont été réalisés pour l'étude du produit en oncologie.

Essais cliniques

Le produit a terminé la seconde phase des essais cliniques. Le produit a été administré à des patients souffrant de DMLA, à raison d'une injection intravasculaire de 10, 20 ou 40 mg de lactate de squalamine par semaine, durant quatre semaines (Vavvas *et al.*, 2006). Les patients ont ensuite été suivis durant quatre mois. A la dose de 20 mg, 17% des patients ont connu une amélioration de leur acuité visuelle de trois lignes et 85% ont retrouvé la vision de quinze lettres ou plus (lors d'un test mesurant l'acuité visuelle). A la posologie de 40 mg/semaine, 17% ont vu leur acuité visuelle progresser de trois lignes, comme à la posologie inférieure, mais 100% des patients ont retrouvé la vision des quinze lettres ou plus. Le produit inhibe la néovascularisation, stabilise ou améliore l'acuité visuelle, et pourrait être associé selon les cas à d'autres thérapeutiques (comme par exemple le laser).

Aucun effet indésirable majeur n'a été reporté.

Avenir

En 2007, la société Genaera a stoppé ces recherches. En effet, Evizon® ne pouvaient produire une amélioration de la vision avec une vitesse et une fréquence suffisamment satisfaisante, par rapport aux autres molécules concurrentes anti-VEGF. Devant ces conclusions et sur l'avis de la FDA, Geneara corp. a donc stoppé le développement de la squalamine dans le traitement de la DMLA. (www.genaera.com).

Il existe également d'autres noms commerciaux de spécialités contenant de la squalamine. Mais il se faut se méfier de ces spécialités, tel Squalamax®, qui se décrivent comme des compléments alimentaires avec des effets bénéfiques, notamment anticancéreux, et pour lesquels la FDA (Federal Drug Agency) a émis des réticences à leur commercialisation et utilisation.

Société exploitante

La squalamine était développée par Genaera corporation, basé à New York, Etats-Unis.

Bryostatine-1

Appellations

Bryostatine-1 (DCI)

Nom IUPAC

(1*S*,3*S*,5*Z*,7*R*,8*E*,11*S*,12*S*,13*E*,15*S*,17*R*,21*R*,23*R*,25*S*)-25-(acétyloxy)-1,11,21-trihydroxy-17-[(1*R*)-1-hydroxyéthyl]-5,13-bis(2-méthoxy-2-oxoéthylidène)-10,10,26,26-tétraméthyl-19-oxo-18,27,28,29-tétraoxatétracyclo[21.3.1.13,7.111,15]nonacos-8-en-12-yl ester, (2*E*,4*E*)-2,4-octadiénoic acid

Famille et structure chimique

La bryostatine-1 est un macrolide.

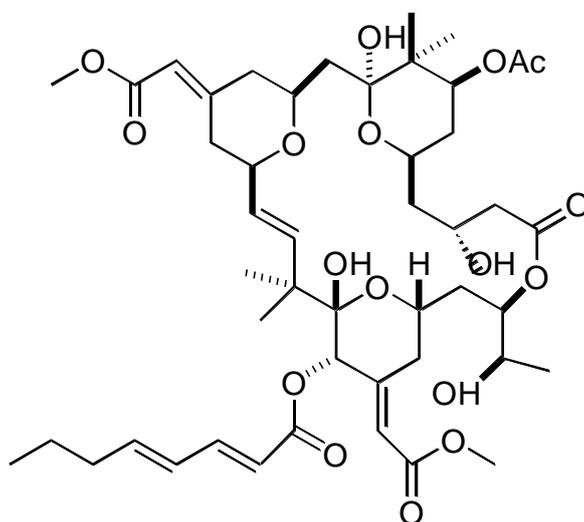


Figure 11 : bryostatine-1

Origine

Isolée en 1968 d'un bryzoaire *Bugula neritina*, la molécule a été chimiquement caractérisée en 1982.

Plus précisément, le bryzoaire vit en symbiose avec une bactérie, « *Candidatus Endobugula sertula* » (« *E. sertula* ») , qui produit la bryostatine-1. (Sudek *et al.*, 2007)

Production

L'extraction de la molécule ne permet pas d'obtenir suffisamment de matière première pour une utilisation à grande échelle. Et la synthèse chimique bien que réalisable, reste difficile. D'autres voies sont donc à utiliser. L'aquaculture du bryzoaire reste difficile et peu rentable, tout comme celle de la bactérie seule.

La solution pourrait être la voie biotechnologique : récemment, une équipe américaine, en séquençant l'ADN de souches d'*Endobugula*, a isolé un cluster de gènes codant pour la machinerie biosynthétique à l'origine du précurseur des bryostatines (la bryostatine-0) (Sudek *et al.*, 2007). Cette avancée pourrait ouvrir la voie à une production biotechnologique de quantités suffisamment importantes de matières premières pour une utilisation pharmaceutique.

Indications

L'activité de la molécule concerne deux pathologies du SNC :

- Le traitement des troubles de la cognition lié à la maladie d'Alzheimer,
- La dépression.

La bryostatine-1 est également connue pour être un agent anticancéreux, notamment en association avec d'autres drogues. Les essais cliniques se poursuivent dans ce domaine. (Hauville, 2008)

Mécanisme d'action

La bryostatine-1 est un agoniste partiel de plusieurs membres de la famille des PKC (Protein Kinase C) (Sun *et al.*, 2006). Il existe plusieurs isoenzymes, classées en 3 sous groupes : cPKC (classique PKC), nPKC (nouvel PKC) et aPKC (atypique PKC). La bryostatine-1 est capable de moduler l'activité de deux des trois sous-types, en l'occurrence les cPKC et les nPKC.

Cette activité sur les PKC explique plusieurs effets cliniques observés : la molécule inhibe la croissance tumorale et l'invasion tumorale, ainsi que l'angiogenèse, ce qui a poussé son développement clinique en tant qu'agent antitumoral, d'autant plus qu'il agit en synergie avec les autres antitumoraux et diminue la résistance multidroque.

Mais la bryostatine-1 a également démontré des actions sur la cognition et des effets antidépresseurs, ce qui nous intéresse ici.

La maladie d'Alzheimer, caractérisée par une diminution progressive de la mémoire et des fonctions cognitives, se traduit au niveau histologique par la formation de plaques séniles extracellulaires ainsi que des enchevêtrements neurofibrineux intracellulaires. L'action de la bryostatine-1 sur ces troubles va se faire de trois façons (Sun *et al.*, 2006) :

- 1- Une activité réduite des PKC a été associée à la pathologie, notamment due à une activité inhibitrice des PKC des protéines β -amyloïdes. L'activation des PKC entraîne une synthèse *de novo* de protéines nécessaires à la mémorisation, là où une inhibition des kinases diminue l'apprentissage et la mémorisation. Ainsi, des souris déficientes en PKC possèdent un cerveau anatomiquement normal et une transmission synaptique hippocampale normale, mais présentent des troubles de la mémorisation. L'activation des PKC par la bryostatine-1 entraîne une stabilisation de l'ARN codant pour GAP-43.
- 2- L'activation de certaines PKC à dose thérapeutique diminue la formation de plaques séniles extracellulaires. La bryostatine-1 active l' α -secrétase, sûrement *via* les PKC α , δ , ou ϵ . Cette enzyme produit la sAPP chez les patients souffrant d'Alzheimer, et diminue l'accumulation des protéines β -amyloïdes chez les souris transgéniques modèles de la pathologie.

3- L'activation des PKC engendre l'inhibition de la GSK-3 et par ce fait réduit l'hyperphosphorylation de la protéine τ et les enchevêtrements fibrineux intracellulaires, autre signe histopathologie de la maladie d'Alzheimer.

La bryostatine-1 pourrait également agir sur la dépression. En effet, l'implication des PKC dans la dépression a fait l'objet de plusieurs études. Les PKC pourraient être impliquées dans le phénomène de désensibilisation des récepteur 5-HT_{2A}. Ces récepteurs, couplés à la protéine G et qui activent la PLC, ont un rôle d'excitation neuronale.

Pharmacologie et essais précliniques

- Dans le cas des troubles de la cognition :

L'activité de la bryostatine-1 sur la mémorisation a fait et fait l'objet de recherches poussées. Ainsi, une étude a évalué son effet sur l'apprentissage et la mémorisation chez le rat, en association à l' α -tocophérol (un antioxydant) (Sun *et al.*, 2008). L'association à un antioxydant vient de la constatation que l'activation des PKC, facilitant la mémorisation, serait également responsable de la formation d'oxydants (espèces réactives de l'oxygène). Cette formation de réactifs oxydants serait responsable des effets dose-limitants de la bryostatine-1, notamment au niveau des mitochondries, ce qui pourrait expliquer les effets indésirables de type myalgie observés avec ce composé lors des essais oncologiques.

Cette étude a permis d'observer le comportement des rats lors d'un test de natation, où leur mémorisation et leur apprentissage étaient mis à contribution, et les résultats montrent que l'administration chronique et périphérique de bryostatine-1 et d' α -tocophérol aux doses adéquates (10 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, deux fois par semaine et 60 UI/kg quotidiennement pour la vitamine E) produit un effet significatif sur la mémorisation, et que leur action est synergique sur l'activation des PKC, là où l'administration des deux produits séparément ne modifie pas les capacités d'apprentissage. De plus, l'étude confirme que des doses trop fortes de bryostatine-1 ne peuvent être utilisées, sous peine de myalgies.

Des études similaires sur la mémorisation à long terme chez les lapins ont connu le même succès, confirmant l'activité de la bryostatine-1 sur la mémorisation. (Wang *et al.*, 2008)

- Dans le cas de la prise en charge des troubles dépressifs :

Il a été observé, à des doses thérapeutiques, que la bryostatine-1 avait un effet antidépresseur chez le rat (Sun *et al.*, 2006). Ainsi, dans le test de la natation dans un espace ouvert, modèle utilisé pour les tests sur la dépression, la bryostatine-1 à la dose de 100 nmol/kg en I.V. réduit significativement la phase d'immobilité chez le rat. Et l'administration d'un inhibiteur des PKC (la 1-(5-isoquinolinesulfonyl)-2-méthylpipérazine) annule totalement cet effet antidépresseur, confirmant le rôle des PKC dans la dépression.

- En ce qui concerne l'étude des paramètres pharmacocinétiques :

De nombreuses études ont été réalisées, notamment pour l'utilisation du produit en oncologie. Mais ces analyses se heurtent au fait qu'il est toujours difficile actuellement de déterminer la concentration plasmatique *in vivo* du produit après injection, car la bryostatine-1 est difficilement détectable par spectrométrie de masse ou par HPLC (Sun *et al.*, 2006). La découverte d'une méthode de dosage simple et adéquate sera une grande étape de la progression de la molécule en essais cliniques.

Néanmoins les études ont clarifié certains points : la bryostatine-1 possède un grand volume de distribution, notamment dans les poumons, le tractus gastro-intestinal, le foie et les graisses. La molécule est par ailleurs peu métabolisée. L'élimination est premièrement urinaire puis urinaire et fécale.

La bryostatine-1 est par ailleurs capable de traverser la barrière hémato-encéphalique. Des études chez la souris ont indiqué un pic de concentration dans le SNC de souris après injection I.V., mais la concentration diminue rapidement. Par voie I.P., le pic est moins important mais la molécule reste plus longtemps dans le SNC. Et dans les deux cas, les concentrations sanguines sont toujours supérieures à celles rencontrées dans le SNC.

Essais cliniques

La phase II des essais cliniques concernant la maladie d'Alzheimer est en cours : elle a débuté en avril 2008 et devait s'achever à la fin de l'année 2008. (www.clinicaltrials.gov)

Cette étude a plusieurs buts :

- le principal est de déterminer la sécurité d'emploi d'une injection unique de bryostatine-1 chez des patients souffrant de la maladie,
- l'étude doit aussi déterminer l'efficacité du produit dans le traitement de la maladie d'Alzheimer,
- la pharmacocinétique du produit sera aussi étudiée, pour savoir ce qu'il advient du produit une fois injecté chez l'homme, et ce *via* un dosage de bryostatine-1 dans le sang,
- et enfin le dosage de la PKC dans le sang sera aussi réalisé, pour mieux comprendre la cinétique du produit.

L'étude est réalisée chez des patients souffrant de formes débutantes à modérées de la pathologie, sous un mode randomisé, en double aveugle, *versus* placebo.

L'efficacité du produit et la survenue d'effets indésirables seront suivies jusqu'à quatre semaines après l'injection.

Avenir

Le développement se poursuivra si les résultats des essais de phase II sont concluants.

Société exploitante

La bryostatine-1 est développée sous le contrôle du Blanchette Rockefeller Neuroscience Institute, basé à Morgantown (West Virginia), Etats-Unis.

GTS-21

Appellations

GTS-21, DMXB-A (notamment quand les publications traitent de la schizophrénie).

Nom IUPAC

3-[(2,4-diméthoxyphényl)méthylène]-3,4,5,6-tétrahydro-, hydrochloride (1:2), (3*E*)-2,3'-bipyridine

Famille et structure chimique

Le GTS-21 est un alcaloïde.

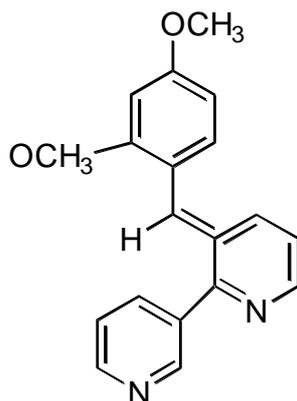


Figure 12 : GTS-21

Origine

La molécule dérive de l'anabaséine, une molécule isolée d'un ver némerte *Amphiporus lactiflorus* en 1971.

La structure de l'anabaséine est la suivante :

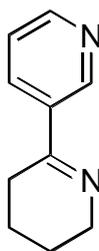


Figure 13 : anabaséine

Production

La synthèse chimique totale de l'anabaséine a été décrite. Elle permet aussi d'envisager la synthèse de GTS-21. (Sobardo-Sanchez *et al.*, 2007)

Indications

Le GTS-21 est développé pour le traitement des troubles de la cognition : maladie d'Alzheimer, démences séniles, schizophrénie.

Mécanisme d'action

Le GTS-21 est un agoniste partiel du récepteur nicotinique à l'acétylcholine. Le GTS-21 est un agoniste spécifique du sous-type $\alpha 7$. (Wei *et al.*, 2005)

Les récepteurs nicotiniques neuronaux sont des canaux ioniques ligand-dépendant formés d'un motif pentamérique de cinq sous-unités. Dans le système nerveux central, les sous-types de récepteurs les plus abondants sont le sous-type $\alpha 2\beta 4$ et le sous-type $\alpha 7$. Par ailleurs, il a été démontré qu'à forte doses, le GTS-21 se comporte comme un faible antagoniste des récepteurs nicotiniques $\alpha 2\beta 4$ et des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃. (Olincy *et al.*, 2006)

Les recherches cliniques ont démontré que le récepteur nicotinique $\alpha 7$ modulerait la neurotoxicité induite par la molécule β -amyloïde, responsable de la mort cellulaire et donc d'une neurodégénérescence (Wei *et al.*, 2005). D'où l'importance de molécules agissant sur le récepteur nicotinique $\alpha 7$.

Le récepteur nicotinique $\alpha 7$ joue aussi un rôle important dans la schizophrénie. Des études ont démontré un lien entre le gène codant pour ce

récepteur et une transmission génétique de la pathologie. De plus, la nicotine, un agoniste de faible potentiel pour ce récepteur, possède des effets positifs sur les déficits cognitifs souvent associés à la schizophrénie (Olinicy *et al.*, 2006). D'ailleurs, les schizophrènes sont dans la majorité des cas de grands fumeurs (plus de trente cigarettes par jour) et cette addiction a longtemps été perçue comme une tentative d'automédication.

Des agonistes plus puissants que la nicotine sur le récepteur $\alpha 7$ pourraient alors avoir leur place dans le traitement de la maladie, notamment pour les symptômes négatifs de la pathologie.

Concernant les études structurales de la molécule et son mode d'action sur le récepteur, les équipes de recherches arrivent à la conclusion que la liaison GTS-21 / récepteur se fait au niveau d'une « poche » formée par le récepteur (Wei *et al.*, 2005). La force de cette liaison dépend des forces de Van der Waals, et les dérivés hydroxylés (2-OH-GTS-21 et 4-OH-GTS-21) possèdent une affinité supérieure. Cependant, la taille de ces molécules est encore trop importante pour obtenir une fixation à plus long terme.

Pharmacologie et essais précliniques

Des tests chez le rat ont démontré que la molécule augmente les performances d'apprentissage et de mémorisation, tout en diminuant la mort cellulaire induite par le glutamate ou le β -amyloïde lors de leur exposition à des cultures cellulaires.

Essais cliniques

Les premiers essais pharmacocinétiques ont débuté en 1998. Puis la phase I a débuté en Europe et aux Etats-Unis pour le traitement de la maladie d'Alzheimer.

En 2003, une étude chez l'homme a été publiée, confirmant les résultats positifs *versus* placebo, tout indiquant une bonne tolérance pour un traitement à 450 mg par jour. Cette étude confirme aussi l'activité du principal métabolite, le 4-OH-GTS-21. (Newman *et al.*, 2004)

La phase II des essais cliniques concernant le traitement de la maladie d'Alzheimer s'est déroulée de novembre 2006 à avril 2007, sous la responsabilité de la société CoMentis. Cette étude, réalisée sur le mode randomisé, versus placebo et en double aveugle, avait pour but d'évaluer la tolérance et la sûreté d'emploi du GTS-21, à des doses de 25, 50, 75 et 150 mg par jour, lors d'une administration quotidienne par voie orale sur vingt-huit jours. Les patients admis étaient des hommes de 50 à 80 ans souffrant d'une probable maladie d'Alzheimer, et leur nombre était d'environ soixante. (www.clinicaltrials.gov)

Parallèlement, le GTS-21 a fait l'objet d'essais cliniques de phase I et II pour évaluer la sûreté d'emploi et l'efficacité de la molécule dans le traitement des troubles de l'attention et de l'hyperactivité chez des adultes entre 18 et 55 ans. Cette étude réalisée en randomisation, double-aveugle et *versus* placebo devait étudier les effets sur la cognition, les effets cliniques et effets indésirables dus au GTS-21, à des doses quotidiennes de 75, 225 et 450 mg. La première inclusion dans l'étude a eu lieu en janvier 2007, et était toujours en cours début 2008.

Concernant la place du GTS-21 dans le traitement de la schizophrénie, une première étude a été réalisée pour juger de l'efficacité du produit. Cette étude en double aveugle, randomisée, avec le GTS-21 à deux dosages différents et un placebo a été réalisée chez douze patients schizophrènes sous traitement et non fumeur (une personne a été exclue suite à une baisse de ces globules blancs) ([Olinicy et al., 2006](#)). La drogue était prise en une fois (à la dose de 150 ou 75 mg) avec l'administration d'une demi-dose deux heures après. Un test de mesure des performances cognitives (*The Repeatable Battery for Assessment of Neuropsychological Status*) avait lieu après la seconde dose, à chaque jour d'expérimentation, ainsi qu'un test électrophysiologique.

Les résultats ont montré une action positive du GTS-21 sur les troubles de la cognition par rapport au placebo et à la nicotine, et ce à la première dose (75 mg). La double dose n'a pas démontré d'effets supérieurs. Cette étude a aussi permis l'étude de l'absorption de la drogue et de son métabolisme.

La phase II des études a suivi, pour confirmer l'activité de cette molécule. (Freedman *et al.*, 2008)

Cette étude a été réalisée sur trente et un patients schizophrènes selon le schéma suivant : le GTS-21 à deux doses différentes et un placebo, deux administrations par jour, durant quatre semaines dans un essai croisé en double aveugle, à trois bras, sur deux sites différents.

Les patients ont donc reçu trois séries de quatre semaines de traitement, séparés par une semaine où ils ont tous reçus un placebo.

Les effets cognitifs ont été jugés par la réalisation de la « *MATRICES Consensus Cognitive Battery* » et les effets cliniques grâce à deux tests : le « *Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)* » et le « *Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)* ».

Les tests sur la cognition n'ont pas démontré d'effets significatifs de la drogue, aux deux dosages, après les trois sessions de quatre semaines par rapport au placebo. Ces résultats diffèrent légèrement si on ne prend en compte que les résultats à la fin des quatre premières semaines, ou la molécule possède un effet significatif dans certains domaines seulement (attention/vigilance et mémorisation de travaux).

Pour le test SANS, le GTS-21 a montré des effets significatifs, mais pas en ce qui concerne le BPRS.

Et le type de traitement antipsychotique co-administré n'influait pas sur les résultats.

Concernant les effets secondaires, aucune majoration n'a été observée pour le traitement et ces effets étaient tous bénins.

Par ailleurs, aucune modification significative n'a été observée en ce qui concerne les signes vitaux, ECG, et autres analyses sanguines et urinaires.

Avenir

Les essais cliniques en ce qui concerne la schizophrénie ont mis en évidence l'excellente tolérance et sécurité d'emploi du produit. Mais ils se

révèlent peu concluants sur les effets positifs du GTS-21 concernant les troubles de la cognition chez les schizophrènes.

Société exploitante

Le GTS-21 est développé conjointement par 2 compagnies :

- le groupe Taiho, basé à Tokyo, Japon
- le groupe CoMentis, basé à San Francisco (Californie), Etats-Unis.

Xen2174

Appellations

Xen2174

Famille et structure chimique

Le xen2174 est un analogue structurel du MrIA, un χ -conopeptide. Cependant, xen2174 possède une plus grande stabilité chimique que le MrIA, notamment en solution. (Lewis *et al.*, 2008)

La séquence d'acides aminés est la suivante : NGVCCGYKLCHOC* (groupements cystéine reliés par 2 ponts di-sulfure).

Origine

Le MrIA est un peptide naturel isolé du venin de *Conus marmoreus*.

Il fait partie des χ -conopeptides.

Production

Le xen2174 est un peptide synthétique fabriqué par les techniques standard de chimie peptidique.

Environ 300 analogues du MrIA ont été synthétisés, avec des propriétés variables sur les transporteurs à Nad ; et seize ont été testés *in vivo*, avant que le xen2174 soit désigné comme le peptide ayant le plus d'avenir. (Lewis *et al.*, 2008)

Indications

Le xen2174 est développé comme antalgique dans la prise en charge des douleurs résistantes : douleurs d'origine cancéreuse, douleurs chroniques, douleurs postopératoires.

Mécanisme d'action

Tous les χ -conopeptides sont des inhibiteurs du transporteur de la noradrénaline au niveau des synapses. Cette inhibition entraîne une élévation des taux de Nad au sein des synapses de la moelle épinière, agissant ensuite sur les récepteurs α_2 -adrénergiques, ce qui conduit à l'analgésie. L'inhibition de l'effet de Xen2174 par l'injection intrathécale de yohimbine (antagoniste des récepteurs α_2 -adrénergiques) confirme ce mécanisme d'action. (Lewis *et al.*, 2008)

Le MrIA, et donc le xen2174, ne possèdent pas d'activité sur les transporteurs de la dopamine ou la sérotonine, contrairement par exemple aux antidépresseurs tricycliques, parfois utilisés dans la prise en charge des douleurs neuropathiques (Layer *et al.*, 2006). Cette absence d'activité permet au xen2174 de ne pas engendrer les effets indésirables rencontrés lors de l'utilisation des antidépresseurs tricycliques.

De plus il est important de noter que le xen2174 est un inhibiteur allostérique (non saturable) du transporteur (Nielsen *et al.*, 2005), et que le peptide est capable d'inverser les signes d'allodynie. L'allodynie est une douleur suscitée par un stimulus normalement non douloureux. Ainsi, un simple geste peut être douloureux, tout comme un stimulus thermique. L'allodynie diffère de l'hyperalgie pour le fait que cette dernière est provoquée par un stimulus douloureux.

Le site d'action du peptide correspond à celui des antidépresseurs tricycliques tout en étant légèrement différent. Ce site d'action est maintenant bien défini suite à l'étude des différents analogues de MrIA synthétisés.

Pharmacologie et essais précliniques

Plusieurs études ont été réalisées pour évaluer le potentiel antalgique de ce peptide, ainsi que sa toxicité.

Une première étude visait à comparer l'action du xen2174 à celle du MrIA et à celle de la morphine sur des douleurs neuropathiques, les trois produits étant administrés par voie intrathécale (Nielsen *et al.*, 2005). Deux modèles

expérimentaux des douleurs neuropathiques chez le rat ont été utilisés : la constriction chronique du nerf sciatique et la ligation partielle d'un nerf spinal ; au sein desquels on évaluait l'allodynie tactile, qui est caractéristique des douleurs neuropathiques.

Les résultats de cette étude indiquent que le xen2174 est un bloqueur spécifique des transporteurs à la noradrénaline, et que ce peptide produit des effets anti-allodynie dose-dépendants. Bien que ses effets anti-allodyniens soient inférieurs à ceux de la morphine, la durée d'action du xen2174 est 10 fois plus longue, pour une dose équivalente (environ 30 μ moles). De plus, le xen2174 ne possède pas de dose limite haute (avec saturation des effets) contrairement à la morphine.

Les effets secondaires semblent dose-dépendants mais de nature intermittente, et la sédation marquée est absente. Lors du test avec ligation, des mouvements serpentiles de la queue ont été notés chez les rats, mais cet effet secondaire est difficilement transposable chez l'homme.

Une seconde étude compare l'action du Xen2174, considéré comme étant un inhibiteur non compétitif des transporteurs à la Nad, à l'action de la reboxétine (antidépresseur avec une action spécifique sur la Nad), un inhibiteur compétitif, pour traiter l'hypersensibilité tactile (Obata *et al.*, 2005). Le test a été réalisé sur des rats avec une patte incisée, modèle animal simulant les douleurs postopératoires.

Deux techniques ont été utilisées : l'administration post-incision et l'administration pré puis post-incision.

En post opératoire, le xen2174 produit un effet anti-hypersensibilité dose-dépendant, avec un pic d'action en 15 min et une durée d'action de 30 à 180 min, et limite d'activité de 10 μ g, au-delà de laquelle seuls les effets indésirables augmentent.

Le peptide se révèle être plus efficace que l'antidépresseur, en supprimant totalement l'hypersensibilité, à des doses ne modifiant pas le comportement. Le xen2174 se montre également plus efficace que la clonidine (agoniste de la Nad),

dont l'administration provoque par ailleurs une sédation marquée et une diurèse importante. Ce test prouve que l'action sur la recapture de la Nad procure de meilleurs résultats sur l'hypersensibilité postopératoire par rapport à l'utilisation d'agonistes Nad.

Par ailleurs, cette étude a permis d'étudier le mécanisme du stimulus douloureux créé par l'hypersensibilité post-incision. En effet, l'action analgésique sur l'hypersensibilité du xen2174 est complètement bloquée par l'idazoxan (antagoniste $\alpha 2$ -adrénergique) et partiellement par l'atropine (antagoniste des récepteurs muscariniques). Or, l'atropine bloque totalement l'action de la clonidine (agoniste $\alpha 2$ -adrénergique) sur l'hypersensibilité. Donc, le xen2174 aurait un mécanisme d'action légèrement différent sur l'hypersensibilité post-incision, par rapport à celui mis en évidence dans les douleurs neuropathiques.

Quand à l'administration d'une dose préopératoire, elle engendre une forte analgésie dose-dépendante, qui perdure plusieurs jours après la chirurgie.

D'autres modèles précliniques de prise en charge de la douleur ont confirmé l'analgésie produite par le xen2174, comme le test des plaques chaudes.

Concernant l'administration de la drogue, seule la voie intrathécale a été utilisée pour l'instant. Plusieurs méthodes différentes sont actuellement testées, notamment par injection directe ou par perfusion continue *via* une pompe implantable.

Au niveau de la toxicité, le xen2174 s'est révélé être bien supporté chez le rat et le chien (Beagle), avec un seuil d'apparition des effets indésirables correspondant à des doses élevées (Lewis *et al.*, 2008). Les tests sur la toxicité aigue, la toxicité chronique et sur la genotoxicité/mutatoxicité ont été concluants, tous comme ceux concernant une hémolyse éventuelle.

Les tests pharmacocinétiques ont quant à eux mis en évidence une élimination rénale du produit, avec un volume de distribution augmenté en IT par rapport à une administration IV.

Essais cliniques

Le xen2174 a terminé la phase I des essais cliniques chez des volontaires sains en 2005, où sa tolérance et sa sécurité d'emploi ont été évaluées, par injection intraveineuse.

Le xen2174 est entré en phase II pour la prise en charge de la douleur début 2008.

Plus précisément, la phase II a débuté pour les douleurs cancéreuses, avec injection de doses intrathécales, et elle est planifiée pour les douleurs postopératoires et les douleurs chroniques.

Xenome, la société qui exploite le xen2174, a indiqué que la phase II des essais concernant les douleurs d'origine cancéreuse était terminée et les résultats ont été publiés en août 2008 ([Stearns, 2008](#)).

Cette phase des essais cliniques devaient évaluer la tolérance et la sécurité d'emploi du produit (notamment les effets indésirables) tout en confirmant son action antalgique.

Les essais ont été réalisés sur une cohorte de trente-sept patients cancéreux, en cours de traitement ou en rémission, et dont la douleur n'était pas prise en charge par les antalgiques classiques (absence de réponse, réponse faible ou intolérance aux produits). Ces patients, hospitalisés, ont reçu une dose unique de xen2174 par voie intrathécale, et sont restés en observation quatre jours après l'injection pour collecter toutes les données concernant la tolérance et l'efficacité du produit.

STRATEGIE DES DOSES	Xen2174 (mg)	PATIENTS ENGAGES
Doses décroissantes	0,025	1
	0,125	4
Dose de départ	0,25	4
Doses croissantes	0,75	6
	2,25	3
	5	3
	10	3
	20	3
	30	4
	40	6

Tableau 3 : répartition des patients inclus

Les patients ont reçu une dose allant de 0,025 mg à 40 mg, avec une « échelle » de dix doses qui a permis de déterminer 0,25 mg comme la dose initiale (pour laquelle on obtient une action antalgique) et 30 mg comme la dose maximale tolérée : en effet, trois des six patients ayant reçu 40 mg de xen2174 ont montré des signes de toxicité, exprimés par une apnée et des troubles épileptogènes, une méningite induite par la drogue ou des signes de douleur.

46% des patients ont exprimé des effets indésirables suite à l'injection, dont 86% avait une relation probable avec le xen2174, mais la majorité de ces effets étaient bénins à modérés (78% des effets). Un seul effet indésirable très sévère a été observé, chez un seul patient.

Douze effets indésirables sévères ont été reportés chez des patients des différentes cohortes de doses, dont sept étant dus (ou probablement) au produit.

Ces troubles sont d'ordre nerveux (épilepsie, dysphasie), infectieux (méningite) respiratoire (apnée) ou psychiatrique (confusion). Mais deux des trois patients chez qui ces effets ont été observés avaient préalablement reçu 40 mg de xen2174, soit au dessus de la dose limite.

En ce qui concerne l'efficacité du produit, chaque dosage a pu soulager la douleur de plus de 90% chez au moins un patient, et dans certains cas la totalité de la douleur a disparu. Cette action analgésique possède un pic d'action entre 36 et 96 heures post injection à toutes les doses.

Pour les douleurs postopératoires et chroniques, la phase II a débuté au 3^{ème} trimestre 2008.

Avenir

Le xen2174 a terminé la phase II des essais cliniques, qui se sont révélés très concluants et ce produit devrait donc logiquement entrer rapidement dans la phase III de son développement.

Société exploitante

Le xen2174 a été breveté par la compagnie Xenome, basée à Indooroopilly (Queensland), Australie.

IPL 512,602

Appellations

IPL512,602

Famille et Structure chimique

Le IPL512,602 est un analogue synthétique du contignastérol, plus simple à produire, et ne possédant qu'une chaîne latérale fonctionnelle (Kasserra et al., 2004). Le IPL512,602 est une molécule dérivée de IPL576,092 suite à des pharmaco-modulations. Le IPL576,092 est la molécule qui a fait l'objet des premiers tests avant que le IPL512,602 ne s'impose comme la molécule « leader ».

Le IPL512,602 est une molécule brevetée, et sa structure n'a pas été révélée. La structure du IPL576,092 est la suivante :

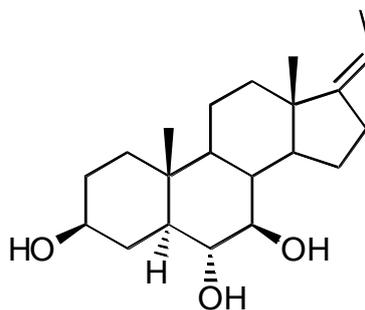


Figure 14 : IPL576,092

Origine

Le IPL512,602 dérive du contignastérol. Cette molécule a été isolée d'une éponge : *Petrosia contignata* (1992). (Newman et al.,2004)

Production

Le IPL512,602 est un dérivé synthétique de la molécule naturelle, tout en étant plus facile à synthétiser donc à produire par synthèse chimique totale.

Indications

Cette molécule est indiquée dans le traitement de l'asthme aigu et chronique.

Mécanisme d'action

Le IPL512,602 inhiberait l'infiltration des leucocytes dans les tissus, et la libération des médiateurs chimiques liés à l'inflammation (notamment le TNF, IL-4, IL-5 et IL-13). Plus précisément, IPL512,602 serait un inhibiteur de PDE₄, enzyme qui intervient dans le mécanisme inflammatoire (Giembycz, 2008). En effet, les inhibiteurs de PDE₄ sont capables d'inhiber Deux éléments caractéristiques de la crise d'asthme : le recrutement des éosinophiles vers les voies respiratoires, et l'hypersensibilité bronchique (Spina, 2008).

Pharmacologie et essais précliniques

Le IPL576,092 est la molécule qui a fait l'objet des premiers tests *in vitro*. Le produit a été testé sur quatre modèles animaux expérimentaux correspondant à la crise d'asthme aiguë ou chronique, et à l'inflammation pulmonaire sous-jacente : (Kasserra *et al.*, 2004)

- Inflammation des poumons chez le rat
- Fonction respiratoire chez le mouton
- Hypersensibilité respiratoire chez la souris
- Bronchoconstriction chez le cochon d'inde.

IPL576,092, à la dose de 10 mg/kg/jour réduit l'infiltration des leucocytes au sein des poumons chez le rat, de façon similaire au dexaméthasone (0,1 mg/kg/jour).

IPL 576,092 réduit de façon significative la bronchoconstriction, sans modifier la résistance naturelle à la constriction (seuil des stimuli à partir duquel il y a réaction).

Les tests sur le mouton et la souris se sont également révélés positifs.

De plus, l'administration de cette drogue ne modifie pas les taux naturels de corticostérone dans l'organisme, contrairement à l'administration de dexaméthasone.

Pour tous ces tests, la molécule a été administrée per os, et aucune mortalité immédiate n'a été enregistrée.

Le IPL512,602, qui dérive du IPL576,092, possède les mêmes caractéristiques.

Essais cliniques

La société Inflazyme effectue des recherches sur plusieurs molécules dérivées du IPL576,092 (dont bien évidemment le IPL512,602) : elles constituent la série des IPL5, et sont toutes destinées à traiter les inflammations des voies respiratoires.

La phase IIa, testée sur cent cinquante-quatre volontaires sains et quatre-vingt six patients asthmatiques, a démontré l'efficacité de IPL512,602 sur plusieurs marqueurs de l'asthme (hyperréactivité des voies respiratoires, besoin d'inhalations d'urgence, qualité de vie), tout en étant sûr et bien toléré.

Puis la molécule est entrée en phase IIb. Cette étude avait pour but de déterminer l'efficacité et la tolérance de la molécule chez des patients souffrant d'asthme modéré à sévère, non suffisamment contrôlé par une corticothérapie inhalée.

L'étude, d'une durée de huit semaines, était de type multicentrique, randomisée, en double aveugle et *versus* placebo (www.clinicaltrials.gov). Après une période destinée à confirmer les symptômes, les patients (environ deux cent), toujours sous traitement, ont été séparés en deux groupes : l'un recevant un placebo et l'autre recevant la molécule à 20 mg par jour, ce groupe étant lui-même scindé en deux sous-groupes : l'un avec de faibles doses de corticoïdes inhalés (fluticasone ou équivalent) et l'autre recevant une forte dose, de plus de 500 µg par jour.

Une période d'observation de 14 jours après la fin du traitement a également été observée pour la sécurité des patients.

Concernant les effets indésirables, les inhibiteurs de PDE₄ sont connus pour engendrer des troubles digestifs, de type diarrhée, nausées, vomissements, dyspepsie et douleurs abdominales (Giembycz, 2008). Cependant, IPL512,602 semble ne pas avoir d'action émétique marquée, bien que les informations à ce sujet ne soient pas encore publiées (Spina, 2008).

La phase III devrait suivre, avec l'accord de la FDA.

Avenir

Le IPL 512,602 semble être un très bon candidat pour le traitement de l'asthme, comme alternative aux traitements actuellement disponibles. Les tests précliniques indiquent une efficacité identique aux corticoïdes (Kasserra *et al.*, 2004), sans en posséder les effets indésirables, et l'administration *per os* est également un atout pour le développement de ce produit.

Société exploitante

La molécule est développée par Inflazyme Pharmaceuticals Limited, basé à Richmond (British Columbia), Canada.

Ziconotide

Appellations

Prialt® (nom commercial), ziconotide (DCI), SNX-III

Famille et Structure chimique

Le ziconotide est un polypeptide.

Sa séquence d'acides aminés est la suivante :

CKGKGAKCSRLMYDCCTGSCRSKGC*

Origine

Le ziconotide est la forme synthétique du MVIIA, une ω -conotoxine. Le MVIIA est extrait du venin de *Conus magus*.

Production

Le ziconotide est produit par synthèse peptidique.

Il est commercialisé au dosage de 100µg/ml, en flacon de 1ml ou de 5ml.

Indications

L'indication du ziconotide est le traitement des douleurs intenses, chroniques chez les patients nécessitant une analgésie intrarachidienne.

Le traitement doit être instauré à la dose de 2,4 µg/jour, puis le traitement est adapté en fonction de la réponse analgésique du patient et de la survenue d'effets indésirables. La dose doit être augmentée par paliers inférieurs ou égaux à 2,4 µg/jour, en respectant un intervalle de 48 heures, jusqu'à une dose maximale de 21,6 µg/jour. Si besoin, la posologie peut être diminuée sans recommandation de palier afin de contrôler les effets indésirables. Environ 75% des patients répondent de façon satisfaisante au traitement à une posologie inférieure ou égale à 9,6 µg/jour.

L'administration doit se faire en perfusion continue, par l'intermédiaire d'un cathéter intrarachidien, avec une pompe à perfusion mécanique externe ou implantée (recommandé si le traitement est prolongé).

Mécanisme d'action

Le ziconotide est un antagoniste des canaux calciques de type N. Ces canaux régulent la libération des neurotransmetteurs (y compris la substance P) au niveau des neurones responsables du traitement de la douleur au niveau rachidien.

Pharmacologie et données précliniques

Les conséquences à long terme d'un blocage des canaux calciques de type N sur le fonctionnement neuronal n'ont pas été montrées chez l'animal. Les modifications éventuelles de la transmission des signaux neurologiques n'ont pas été étudiées.

- Génotoxicité et foetotoxicité.

Le ziconotide n'induit pas de mutation génétique bactérienne et ne s'est pas révélé être génotoxique. Aucune étude de toxicité chronique n'a été effectuée chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène du ziconotide. Cependant, le ziconotide n'induit pas de transformation cellulaire *in vitro* chez l'embryon de hamster syrien et n'augmente pas la prolifération cellulaire ou l'apoptose après administration intrarachidienne chez le chien.

Dans les études de fertilité chez le rat, aucun effet n'a été retrouvé chez le male, alors qu'une diminution du corps jaune, des sites d'implantation et du nombre d'embryons vivants a été observée chez la femelle. Le ziconotide n'est pas tératogène chez le rat et le lapin à des expositions 100 fois supérieures aux concentrations plasmatiques humaines.

- Pharmacocinétique du produit.

Aucune relation dose-concentration-réponse bien définie n'a pu être mise en évidence. Comme l'effet analgésique et les effets indésirables apparaissent à des doses comparables, un intervalle de 48 heures est à respecter avant une augmentation de la dose administrée.

Les concentrations cumulées et maximales après perfusion sont variables et dose-dépendantes, bien qu'approximativement proportionnelles à la dose. Les concentrations plasmatiques après perfusion intrarachidienne semblent relativement faibles.

Le ziconotide semble se distribuer surtout dans le LCR jusqu'à son passage dans la circulation systémique. Le volume de distribution médian dans le LCR est de 99 ml. Le ziconotide ne se lie qu'à 53% aux protéines plasmatiques humaines, de façon non spécifique.

La CL moyenne du ziconotide (0,38 ml/min) est proche du débit du renouvellement de LCR chez l'homme adulte (0,3-0,4 ml/min). Le ziconotide semble éliminé du LCR ($T_{1/2}$ moyen = 4,6 h) par le flux de LCR sortant du SNC. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne est de 1,3 heure. Le ziconotide subit une filtration par le glomérule mais seules des quantités minimales sont récupérées dans l'urine (moins de 1%), car presque toute la substance active est rapidement réabsorbée.

Essais cliniques

- En ce qui concerne les essais de phase I :

Dans les études de perfusion intraveineuse, des volontaires sains ont reçu le ziconotide jusqu'à des doses atteignant 70000 µg/jour, soit 3200 fois la dose maximale journalière recommandée par voie intrarachidienne (21,6 µg/jour). Dans les études cliniques, la dose maximale prévue de ziconotide par voie intrarachidienne était de 912 µg/jour.

Chez certains patients ayant reçu des doses supérieures à celles recommandées, des effets pharmacologiques exagérés ont été observés : ataxie, nystagmus, sensations vertigineuses, stupeur, troubles de la conscience, spasmes

musculaires, état confusionnel, sédation, hypotension, aphasie, troubles de l'élocution, nausée et vomissement. Aucune dépression respiratoire n'a en revanche été observée. La plupart des patients sous observation ont récupéré dans les 24 heures suivant l'arrêt du médicament.

- En ce qui concerne les essais de phases II et III.

Trois études cliniques du ziconotide intrarachidien versus placebo ont été réalisées : deux études de courte durée chez des patients avec des douleurs d'origine cancéreuse, et d'origine non cancéreuse, et une étude sur une plus longue durée (21 jours). Ces études ont confirmé l'efficacité dans les douleurs chroniques, mesuré par le pourcentage de changement de l'intensité de la douleur mesurée par l'EVA.

L'association à la morphine a également été étudiée. Le ziconotide n'interagit pas avec les récepteurs opiacés. Le relais peut se faire après une diminution progressive des opiacés, la co-administration est possible mais nécessite une attention très particulière en raison des effets indésirables apparaissant, même avec de très faibles doses de Prialt® ajoutées à des opiacées.

Aucune donnée clinique ne montre l'apparition d'une accoutumance au ziconotide, mais compte tenu de données limitées disponibles, ce risque ne doit pas être exclu.

La sécurité d'emploi du ziconotide en perfusion intrarachidienne a été évaluée chez plus de 1400 patients. La durée d'exposition allait d'une heure (en bolus) à une utilisation continue sur six ans (temps d'exposition médian de 43 jours), avec des posologies allant de 0,03 µg à 9,12 µg/jour (médian de 7,2 µg/jour). Au cours de ces études, 88% des patients ont présenté des effets indésirables. Les plus fréquemment reportés dans les études à long terme sont les suivantes : sensations vertigineuses (42%), nausées (30%), nystagmus (23%), état confusionnel (25%), troubles de la démarche (16%), troubles mnésiques (13%), flou visuel (14%), céphalées (12%), asthénie (13%), vomissements (11%) et somnolence (10%).

Le ziconotide est contre indiqué dans le cas de chimiothérapie intrarachidienne, et la prudence s'impose lors de chimiothérapies systémiques.

La surveillance des taux de CPK est recommandée. Des élévations asymptomatiques sont fréquentes chez les patients traités par ziconotide. En cas de survenue de manifestations cliniques de myopathie ou de rhabdomyolyse, l'arrêt du ziconotide doit être envisagé.

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes quant à l'administration chez la femme enceinte. Chez l'animal, des études ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Le ziconotide ne doit donc pas être administré chez la femme enceinte, ni chez la femme allaitante.

Avenir

Le produit a reçu l'agrément de la FDA aux Etats-Unis le 28/12/2004, puis a reçu une AMM européenne délivrée par l'EMA en 2005 (Liste 1, médicament réservé à l'usage hospitalier). Il est donc commercialisé actuellement, mais il n'est toujours pas agréé aux collectivités (non remboursé donc). Cependant, le ziconotide est toujours en phase IV des essais cliniques et donc sous surveillance des centres de pharmacovigilance.

Société exploitante

Le Prialt® est commercialisé par Elan Pharmaceutical

Bilan et conclusion

Au terme de ce travail de recherche sur les substances marines d'intérêt thérapeutique, dix-neuf molécules ont été sélectionnées car entrant dans les critères de la recherche : ce sont des molécules d'origine marine, possédant une activité pharmacologique (dans des domaines variés à l'exclusion de la cancérologie), et qui sont actuellement en phase préclinique ou en phase d'essais cliniques. La méthodologie utilisée pour la sélection de ces dix-neuf molécules a été décrite précédemment, et les critères de recherche et de sélection, ainsi que les difficultés rencontrées (choix des limites de recherche, recherche de publications, développement parfois peu détaillé des produits), sont décrits dans le chapitre trois.

Ces dix-neuf produits ont des origines, des structures chimiques et des activités différentes, décrites pour chaque cas dans le chapitre « molécules ». Mais toutes ces informations peuvent être synthétisées sous forme de tableaux, permettant ainsi de visualiser plus clairement certaines caractéristiques majeures des produits, ou de faciliter une lecture plus spécifique en fonction des centres d'intérêt (par exemple si l'on s'intéresse uniquement aux peptides ou aux produits en phase II des essais cliniques).

On peut tout d'abord classer les produits suivant leur phylum d'origine.

MOLÉCULE	PHYLUM D'ORIGINE
cyanovirin-N	cyanobactéries
ilimaquinone	spongiaires
pétrosaspongiolide M	
manzamine A	
xestoquinone	
5,6-dibromo- <i>N,N</i> -diméthyltriptamine	
KRN 7000	
IPL512,602	
homopseudoptéroazole	cnidaires
erogorgiaene	bryozoaires
bryostatine-1	
GTS-21	némertes
CGX-1007	mollusques
CGX-1160	
AM 336	
ACV1	
xen2174	
ziconotide	
squalamine	

Tableau 4 : molécules en fonction des *phyla* d'origine

Ce tableau fait ressortir l'importance de certains *phyla* par rapport à d'autres. Ceci s'explique soit par la quantité très importante de nouvelles molécules isolées, dont certaines possèdent une activité pharmacologique (comme c'est le cas dans le phylum des spongiaires) ; soit par la spécificité de ces *phyla* (beaucoup des produits décrits sont issus du venin des cônes, appartenant au phylum des mollusques). Néanmoins, cette observation est à nuancer du fait que certains *phyla* font l'objet de plus de recherches que d'autres (car leur étude est plus facile : il est évident que la collecte, et donc les recherches, sur les spongiaires, vue leur masse, est plus aisée que celle d'autres organismes marins). Le nombre de molécules originales isolées de ces *phyla* est donc plus important.

On peut également regrouper les produits suivant leur structure chimique.

MOLÉCULE	STRUCTURE
ilimaquinone	quinone
xestoquinone	
pétrosaspongiolide M	terpène
erogorgiaene	
5,6-dibromo- <i>N,N</i> -diméthyltriptamine	alcaloïde
manzamine A	
GTS-21	
homopseudoptéroazole	
bryostatine-1	macrolide
squalamine	stérol
IPL512,602	
KRN 7000	lipide
cyanovirin-N	peptide
CGX-1007	
CGX-1160	
AM 336	
ACV1	
xen2174	
ziconotide	

Tableau 5 : molécules en fonction de leur structure chimique

Cette classification regroupe donc des produits ayant des structures chimiques semblables, et donc certaines caractéristiques identiques. Les structures chimiques peuvent influencer sur la toxicité propre des produits comme par exemple une toxicité potentielle pour les quinones, ou sur les paramètres pharmacocinétiques et l'administration, comme l'impossibilité pour les peptides de franchir certaines barrières physiologiques (comme la barrière hémato-encéphalique). Tous ces paramètres auront leur importance dans le développement et la création de médicaments.

Les produits décrits dans le chapitre « molécules » possèdent des domaines d'applications variés, et pour certains, font l'objet de recherches concernant des pathologies différentes. Le tableau ci-dessous permet de visualiser clairement et rapidement les domaines d'applications et les molécules s'y rapportant.

MOLECULES	DOMAINE D'APPLICATION	
ilimaquinone	inflammation	
pétrosaspongiolide M		
CGX-1160	douleur	
AM 336		
ACV1		
xen2174		
ziconotide		
bryostatine-1		
GTS-21	dépression	
5,6-dibromo- <i>N,N</i> -méthyltriptamine	schizophrénie	
bryostatine-1	convulsions et épilepsie	
GTS-21	neuroprotection	
CGX-1007		
CGX-1007	maladies infectieuses	paludisme
manzamine A		tuberculose
xestoquinone		
homopseudoptéroazole		
erogorgiaene		
cyanovirin-N		viroses
KRN 7000	autres	DMLA
squalamine		asthme
IPL512,602		

Tableau 6 : molécules en fonction des domaines d'applications

On observe à la vue de ce tableau que les différents produits en développement sont destinés à traiter trois grands domaines thérapeutiques, pour lesquels la recherche d'alternatives aux traitements actuels est nécessaire. Plusieurs peptides dérivés de ceux présents dans le venin de différentes espèces de cônes possèdent des propriétés antalgiques très intéressantes, et ils pourraient prochainement être un complément aux traitements antalgiques actuels, comme par exemple la morphine et ses dérivés, dans les cas d'absence de réponse ou d'intolérance, et ce malgré une voie d'administration à risque

(intrarachidienne). C'est déjà le cas pour le ziconotide, qui est le premier médicament commercialisé dérivant de ces conopeptides.

Plusieurs produits d'origine marine sont aussi étudiés et développés dans le but de traiter certaines pathologies du système nerveux central, que ce soit la prise en charge des troubles dépressifs (parfois résistants aux traitements actuels) ou la maladie d'Alzheimer, maladie dont le nombre de cas augmente et pour laquelle l'arsenal thérapeutique est encore limité.

Enfin, les produits possédant des propriétés pharmacologiques vis-à-vis des différentes maladies infectieuses occupent une place importante dans l'ensemble de celles présentées dans cette thèse. En effet, le phénomène de résistance des virus, bactéries ou parasites envers les médicaments commercialisés rend nécessaire la recherche de nouveaux produits.

Le tableau suivant présente cette fois une classification des produits en fonction de l'avancée de leurs recherches cliniques.

Phase	Préclinique	Phase I	Phase II	Phase III	Phase IV
ilimaquinone					
pétrosaspongiolide M					
manzamine A					
xestoquinone					
5,6-dibromo- <i>N,N</i> -diméthyltryptamine					
homopseudoptéroxazole					
erogorgiaene					
cyanovirin-N					
CGX-1007					
CGX-1160					
AM 336					
KRN 7000					
ACV1				Arrêt	
squalamine				Arrêt	
bryostatine-1					
GTS-21					
xen2174					
IPL512,602					
ziconotide					

Tableau 8 : récapitulatif de l'avancée des essais

Sur l'ensemble des produits cités ci-dessus, huit sur dix-neuf en sont encore à la phase préclinique de leur développement. Leur avenir reste incertain, malgré des propriétés très intéressantes et des tests chez l'animal concluants, comme c'est le cas pour la cyanovirin-N ou la 5,6-dibromo-*N,N'*-diméthyltriptamine.

Quant aux autres, ils sont ou ont tous été testés sur des malades, à petite ou à grande échelle.

Les phases II et III, où se trouvent huit des molécules présentées dans cette thèse, sont les véritables étapes déterminantes. Les exemples des deux produits dont le développement a été interrompu peuvent illustrer les enjeux de ces phases, sur les plans de l'efficacité et de la viabilité. Ces deux phases ont pour objectif principal de confirmer une efficacité de la drogue chez l'homme après les tests animaux, d'abord à petite échelle puis sur un plus grand nombre de patients (plusieurs centaines à quelques milliers). Le ACV1, dont le développement a été stoppé suite à un manque d'efficacité chez l'homme (alors que la molécule est active sur des modèles de douleur chez le rat) lors de la phase II, prouve le rôle crucial de cette étape. Et pour les produits dont l'activité a été vérifiée (la bryostatine-1, le GTS-21, le xen2174 et le IPL512,602) se pose ensuite la place du produit sur le marché des médicaments actuels, avec notamment une comparaison des caractéristiques du produit par rapport à la concurrence. Ainsi, la squalamine, malgré une activité démontrée, a vu son développement stoppé du fait d'un intérêt moindre que celui des médicaments leaders de la classe thérapeutique.

L'avenir est encore flou pour la majorité des produits. Des molécules comme la bryostatine-1 et le GTS-21 possèdent des propriétés intéressantes démontrées lors des premiers tests humains sur un nombre restreint de patients. Mais ces effets bénéfiques doivent être évalués sur le long terme lors de la phase III, et sur un plus grand nombre de patients, avant d'envisager une mise sur le marché des produits. Le KRN 7000 possède des propriétés *in vitro* notables, mais les premiers tests *in vivo* chez l'homme semblent indiquer une efficacité limitée

dans la prise en charge des hépatites chroniques. D'autres essais cliniques auront sûrement lieu pour confirmer ou infirmer les premiers résultats, et le produit ne sera développé que si les résultats sont très significatifs.

Concernant les produits dérivant des conopeptides, et à visée antalgique (AM 336, CGX-1160), le développement dépendra en plus de la concurrence. En effet, si les propriétés antalgiques *in vitro* et chez l'animal sont confirmées par les essais de phase II, plusieurs produits avec des caractéristiques similaires (méthode de production identique, voie d'administration difficile, même indication) se trouveront en concurrence et leur efficacité sera sûrement comparée, entre eux mais également vis-à-vis du ziconotide, qui est déjà commercialisé, et vis-à-vis du xen2174, qui est à un stade de développement plus avancé.

Quant aux deux produits dont le développement est le plus avancé (en phase III des essais cliniques), à savoir le xen2174 et le IPL512,602, ils devraient rejoindre le ziconotide en phase IV, et être mis sur le marché dans les années à venir.

Sur plus de dix-huit mille métabolites marins isolés, huit sont en phase préclinique, huit sont en phase clinique et deux ont vu leur développement stoppé, pour seulement quelques produits commercialisés (le ziconotide récemment, et auparavant les alginates, les céphalosporines et les analogues de nucléosides dont Ara-A). Ce bilan peut sembler maigre, et peut s'expliquer par les difficultés spécifiques à la création de médicaments à partir des produits naturels, et marins plus spécifiquement. Le nombre de métabolites isolés est très important du fait de la biodiversité, et les tests pharmacologiques de toutes ces substances demandent du temps et de l'argent. A ceci s'ajoutent les difficultés propres au monde marin : une moindre connaissance de tous les organismes du biotope, les difficultés de récoltes et d'extractions. Et ensuite viennent s'ajouter les problèmes d'obtention de matière première et les difficultés de culture des organismes sources, problèmes face auxquels il est souvent nécessaire de créer des dérivés chimiques synthétisables.

Mais à coté de ces contraintes, on remarque que les produits développés ciblent des pathologies pour lesquelles l'arsenal thérapeutique est limité : maladie d'Alzheimer, douleurs résistantes, viroses. Ces molécules innovantes sont très prometteuses et elles sont représentatives de l'apport des recherches sur les substances marines dans la création de nouveaux médicaments.

Le cas des peptides illustre l'intérêt de telles recherches : ces molécules originales possèdent des propriétés pharmacologiques très intéressantes, en plus de la possibilité d'une production à grande échelle. Le ziconotide a ouvert la voie, mais les autres peptides actuellement en développement seront les meilleurs représentants des médicaments issus du monde marin. Et si l'on considère qu'il existe encore de nombreux métabolites non isolés, on peut conclure que la pharmacognosie marine et l'étude des substances marines a de l'avenir.

Bibliographie

Ouvrages et articles :

ALONSO D., KHALIL Z., SATKUNANTHAN N. *et al.*, Drugs from the sea : conotoxins as drug leads for neuropathic pain and other neurological conditions, *Mini reviews in medicinal chemistry*, 2003, 3, 785-787

ANG Kenny K.H., HOLMES Michael J., HIGA Tatsuo *et al.*, In vivo antimalarial activity of the beta-carboline alkaloid Manzamine A, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2000, 44 (6), 1644-1649

BARTON Matthew E., WHITE H. Steve et WILCOX Karen S., The effect of CGX-1007 and CI-1041, novel NMDA receptor-mediated EPSCs, *Epilepsy research*, 2004, 59, 13-24

BOGIN Orein, Venom peptides and their mimetics as potential drugs, *Modulator*, 2005, 19, 14-20

CAPASSO Anna, CASAPULLO Agostino, RANDAZZO Antonio *et al.*, Petrosaspongiolide M reduces morphine withdrawal in vitro, *Life sciences*, 2003, 73, 611-616

CESATI Richard R., DE ARMAS Judith, HOVEYDA Amir H., Enantioselective total synthesis of erogorgiaene: applications of asymmetric Cu-catalyzed conjugate additions of alkylzincs to acyclic enones, *Journal of the American chemical society*, 2004, 126, 96-101

CHAKRAVARTHY U., SOUBRANE G., BANDELLO G. *et al.*, Evolving european guidance on the medical management of neovascular age related macular degeneration, *British journal of ophthalmology*, 2006, 90, 1188-1196

DEER Timothy, KRAMES Elliot S., HASSENBUCH Samuel *et al.*, Future directions for intrathecal pain management: a review and update from the interdisciplinary polyanalgesic consensus conference 2007, *Neuromodulation: technology at the neural interface*, 2008, 11 (2), 92-97

DIERS Jeffrey A., IVEY Kelly D., EL-ALFY Abir *et al.*, Identification of antidepressant drug leads through the evaluation of marine natural products with neuropsychiatric pharmacophores, *Pharmacology, biochemistry and behaviour*, 2008, 89, 46-53

DORIN D. *et al.*, Pfnek-1, a NIMA-related kinase from the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. Biochemical properties and possible involvement in MAPK regulation, *European journal of biochemistry*, 2001, 9, 268, 2600-2608

DROUCHEAU E. *et al.*, *Plasmodium falciparum* glycogen synthase kinase 3: molecular model, expression, intracellular localisation and selective inhibitors, *Biochimica and biophysica acta proteins and proteomics*, 2004, 1697 (1-2), 181-196

FREEDMAN Robert, OLINCY Ann, BUCHANAN Robert W. *et al.*, Initial phase 2 trial of a nicotinic agonist in schizophrenia, *American journal of psychiatry*, 2008, 165, 1040-1047

GIEMBYCZ M.A. *et al.*, Can the anti-inflammatory potential of PDE4 inhibitors be realized: guarded optimism or wishful thinking?, *British journal of pharmacology*, 2008, 155, 288-290

GUERRERO Maria, AQUINO Mauricio, BRUNO Ines *et al.*, Synthesis and pharmacological evaluation of new potential anti-inflammatory agents bearing the γ -hydroxybutenolide scaffold: a new class of inhibitors of prostanoid production through the selective modulation of microsomal Prostaglandin E Synthase-1 expression, *Journal of medicinal chemistry*, 2007, 50, 2176-2188

HAUVILLE Claire, *Produits marins et cancers : les substances en cours d'essais cliniques*, 165p, Thèse : Pharmacie : Nantes, 2008

HELLE François, WYCHOWSKI Czeslaw, VU-DAC Ngoc *et al.*, Cyanovirin-N inhibits hepatitis C entry by binding to envelope protein glycans, *Journal of biological chemistry*, 2006, 281 (35), 25177-25183

HUSKENS Dana, VERMEIRE Kurt, VANDEMEULEBROUCKE Elise *et al.*, Safety concerns for the potential use of cyanovirin-N as a microbicidal anti-HIV agent, *The international journal of biochemistry & cell biology*, 2008, 40, 2802-2814

KASSERRA C.E., HARRIS P., STENTON G.R. *et al.*, IPL576,092, a novel anti-inflammatory compound, inhibits leukocyte infiltration and changes in lung fonction in response to allergen challenge, *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 2004, 17, 309-318

KOCHANOWSKA Anna J., RAO Karumanchi V., CHILDRESS Suzanne *et al.*, Secondary metabolites from three florida sponges with antidepressant activity, *Journal of natural products*, 2008, 71, 186-189

KORNPROBST Jean-Michel, *Substances naturelles d'origine marine, Tome 1 & 2*, 2005, Edition Lavoisier (Tec & Doc), Paris

LAURENT Dominique, JULLIAN Valérie, PARENTY Arnaud *et al.*, Antimalarial potential of xestoquinone, a protein kinase inhibitor isolated from a Vanuatu marine sponge *Xestospongia* sp., *Bioorganic & medicinal chemistry*, 2006, 14, 4477-4482

LAYER Richard T. et McINTOSH J. Michael, Conotoxins : therapeutic potential and application, *Marine drugs*, 2006, 4, 119-142

LEWIS Richard J., PALANT Elka, BRUST Andreas *et al.*, Development of novel χ -conopeptide inhibitors of the norepinephrine transporter with analgesic potential, *12th world congress on Pain, Glasgow, 17-22 August 2008*, www.xenome.com

LIVETT Bruce G., SANDALL David W., KEAYS David *et al.*, Therapeutic applications of conotoxins that target the neuronal nicotinic acetylcholine receptor, *Toxicon*, 2006, 48, 810-829

MADDAFORD Shawn P., ANDERSEN Neil G., CRISTOFOLI Walter A. *et al.*, Total synthesis of (+)-xestoquinone using an asymmetric palladium catalyzed polyene cyclization, *Journal of the American chemical society*, 1996, 118, 10766-10773

MAY LU X.C., WILLIAMS Anthony J., WAGSTAFF John D. *et al.*, Effects of delayed intrathecal infusion of an NMDA receptor antagonist on ischemic injury and peri-infarct depolarizations, *Brain research*, 2005, 1056, 200-208

MAYER Alejandro M.S., RODRIGUEZ Abimael D., BERLINCK Roberto G.S. *et al.*, Marine pharmacology in 2003-2004: marine compounds with anthelmintic, antibacterial, anticoagulant, antifungal, anti-inflammatory, antimalarial, antiplatelet, antiprotozoal, antituberculosis, and antiviral activities; affecting the cardiovascular, immune and nervous systems, and other miscellaneous mechanisms of action, *Comparative biochemistry and physiology*, 2007, part C 145, 553-581

McGIVERN Joseph, Targeting N-type and T-type calcium channels for the treatment of pain, *Drug Discovery Today*, 2006, 11 (5-6), 245-253

MIYAZAKI Futoshi, UOTSU Koichiro *et al.* SHIBASAKI Masakatsu, Silver salt effects on an asymmetric Heck reaction. Catalytic asymmetric total synthesis of (+)-xestoquinone, *Tetrahedron*, 1998, 54 (43), 13073-13078

MOTTI Cherie, BOURGET-KONDRACKI Marie-lise, LONGEON Arlette *et al.*, Comparison of the biological properties of several marine sponge-derived sesquiterpenoid quinones. *Molecules*, 2007, 12, 1376-1388

NDESCENDO Valence M.K., PILLAY Viness, CHOONARA Yahya E. *et al.*, A review of current intravaginal drug delivery approaches employed for the prophylaxis of HIV/AIDS and prevention of sexually transmitted infections, *AAPS PharmSciTech*, 2008, 9 (2), 505-520

NEWMAN David J., CRAGG Gordon M., Marine natural products and related compounds in clinical and advanced preclinical trials, *Journal of natural products*, 2004, 67, 1216-1238

NIELSEN Carsten K., LEWIS Richard J., ALEWOOD Dianne *et al.*, Anti-allodynic efficacy of the χ -conopeptide, Xen2174, in rats with neuropathic pain, *Pain*, 2005, 118, 112-124

OBATA Hideaki, CONKLIN Dawn, EISENACH James C., Spinal noradrenaline transporter inhibition by reboxetine and Xen2174 reduces tactile hypersensitivity after surgery in rats, *Pain*, 2005, 113, 271-276

OLINCY Ann, HARRIS Josette G., JOHNSON Lynn L. *et al.*, Proof-of-concept trial of an $\alpha 7$ nicotinic agonist in schizophrenia, *Archives of General psychiatry*, 2006, 63, 630-638

POIGNY Stephane, GUYOT Michelle, SAMADI Mohammad, Efficient total synthesis of (-)-ilimaquinone, *Journal of organic chemistry*, 1998, 63, 5890-5894

PROENCA PINA Julia *et al.*, Les nouveaux traitements de la DMLA, *Medecine*, 2007 (12)

PROKSCH Peter, EDRADA-EBEL RuAngelie, EBEL Rainer, Drugs from the sea- Opportunities and obstacles, *Marine drugs*, 2003, 1, 5-17

RANDAZZO Antonio, DEBITUS Cécile, MINALE Luigi *et al.*, Petrosaspongiolide M-R: new potent and selective phospholipase A₂ inhibitors from the New Caledonian marine sponge *Petrospongia nigra*, *Journal of natural products*, 1998, 61, 571-575

RAO Karumanchi V., DONIA Marwa S., PENG Jiangnan *et al.*, Manzamine B and E and Ircinal A related alkaloids from an Indonesian *Acanthostrongylophora* sponge and their activity against infectious, tropical parasitic and Alzheimer's diseases, *Journal of natural products*, 2006, 69, 1034-1040

RAVICHANDRAN A., KATHIRESAN K; BALARAM Hemalatha, Anti-malarials from marine sponges, *Biotechnology and molecular biology review*, 2007, 2 (2), 33-38

RODRIGUEZ Abimael D. et RAMIREZ Catherine, Serrulatanes diterpenes with antimycobacterial activity isolated from the west Indian sea whip *Pseudopterogorgia elisabethae*, *Journal of natural products*, 2001, 64, 100-102

RODRIGUEZ Ilena I. et RODRIGUEZ Abimael D., Homopseudopteroxazole, a new antimycobacterial diterpene alkaloid from *Pseudopterogorgia elisabethae*, *Journal of natural products*, 2003, 66, 855-857

SCHROEDER Christina I., LEWIS Richard J., ω -conotoxins GVIA, MVIIA and CVID: SAR and clinical potential, *Marine drugs*, 2006, 4, 193-214

SHILABIN Abbas Gholipour, KASANAH Noer, TEKWANI Babu *et al.*, Kinetic studies and bioactivity of potential manzamine prodrugs, *Journal of natural products*, 2008, 71, 1218-1221

SOBARZO-SANCHEZ Eduardo, CASTEDO Luis, DE LA FUENTE Julio R., Synthesis of anabaseine and anabaseine derivatives : structural modifications of possible nicotinic agonists, *Synthesis communications*, 2007, 37, 1331-1338

SMEE Donald F., BAILEY Kevin W., WONG Min-Hui *et al.*, Treatment of influenza A (H1N1) virus infections in mice and ferrets with cyanovirin-N, *Antiviral research*, 2008, 266-271

SPINA D., PDE4 inhibitors: current status, *British journal of pharmacology*, 2008, 155, 308-315

STEARNS Lisa, A phase 2 open label, single blind, multicenter, single-dose, dose-escalating safety and tolerability study of intrathecal Xen2174 in oncology patients, www.xenome.com

SUDEK Sebastian, LOPANIK Nicole B., WAGGONER Laura E. *et al.*, Identification of the putative bryostatin polyketide synthase gene cluster from "*Candidatus Endobugula sertula*", the uncultivated microbial symbiont of the marine bryozoan *Bugula neritina*, *Journal of natural product*, 2007, 70, 67-74

SUN Miao-Kun, ALKON Daniel L., Bryostatin-1: pharmacology and therapeutic potential as CNS drug, *CNS drug reviews*, 2006, 12 (1), 1-8

SUN Miao-Kun, ALKON Daniel L., Synergistic effects of chronic bryostatin-1 and α -tocopherol on spatial learning and memory in rats, *European journal of pharmacology*, 2008, 584, 328-337

VAVVAS Demetrios, GRAGOUDAS Evangelos, New antiangiogenic therapies for age-related macular degeneration, *Advanced study in ophthalmology*, 2006, 3(3), 67-72

VELDT Bart J., VAN DER VLIET Hans J.J., VON BLOMBERG Mary E. *et al.*, Randomized placebo controlled phase I/II trial of α -galactosylceramide for the treatment of chronic hepatitis C, *Journal of hepatothology*, 2007, 47(3), 356-365

WANG, DESCHEN, DARWISH *et al.*, Analysis of long-term cognitive-enhancing effects of bryostatin-1 on the rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) nictating membrane response, *Behavioral pharmacology*, 2008, 19(3), 245-256

WEI Dong-Jing, SIROIS Suzanne, DU Qi-Shi *et al.*, Theoretical studies of Alzheimer's disease drug candidate 3-[(2,4-dimethoxy)benzylidene]-anabaseine (GTS-21) and its derivatives, *Biochemical and biophysical research communications*, 2005, 338, 1059-1064

WILLIAMS Anthony J., LING G., BERTI R. *et al.*, Treatment with the snail peptide CGX-1007 reduces DNA damage and alters gene expression of c-fos and bcl-2 following focal ischemic brain injury in rats, *Brain research*, 2003, 153, 16-26

WINKLER Jeffrey D., AXTEN J.M., The first total syntheses of ircinol A, ircinal A, and manzamines A and D, *Journal of the American chemical society*, 1998, 120 (25), 6425-6426

WINKLER Jeffrey D., LONDREGAN Allyn T., HAMANN Mark T., Antimalarial activity of a new family of analogues of Manzamine A, *Organic letters*, 2006, 8 (12), 2591-2594

YADAV J.S., BASAK A.K., SRIHARI P., An aldol approach to the synthesis of the anti-tubercular agent erogorgiaene, *Tetrahedron letters*, 2007, 48 (16), 2841-2843

YAN Hong Young, Harvesting drugs from the seas and how Taiwan could contribute to this effort, *Changhua J Med*, 2004, 9 (1)

YANG Guangli, SCHMIEG John, TSUJI Moriya *et al.*, The C-glycoside analogue of the immunostimulant α -galactosylceramide (KRN7000): synthesis and striking enhancement of activity, *Angewandte chemie international edition*, 2004, 43, 3818-3822

ZAPPE H., SNELL M.E., BOSSARD M.J., PEGylation of Cyanovirin-N, an entry inhibitor oh HIV, *Advanced drug delivery reviews*, 2008, 60, 79-87

Sites internet:

- www.athenagen.com

- www.clinicaltrials.gov
- www.xenome.com

CORVÉE Ronan Titre de la thèse :

Substances marines d'intérêt thérapeutique : le point sur les recherches cliniques hors oncologie en 2008

Résumé de la thèse

Le monde marin possède une extrême diversité au sein de sa faune et de sa flore, longtemps restées moins connues que leurs homologues terrestres. Les organismes marins sont une source gigantesque de nouvelles molécules possédant des structures et des propriétés pharmacologiques nouvelles et originales, que les recherches ne cessent d'isoler jours après jours. Que ce soient les substances marines elles-mêmes ou des dérivés synthétiques plus adaptés à la création d'un futur médicament, les molécules d'origine marine possédant un intérêt thérapeutique sont présentées dans ce document, permettant de faire un bilan des produits en essais cliniques, à la fin de l'année 2008, dans des domaines aussi variés que la prise en charge des douleurs, des troubles du système nerveux central ou le traitement de maladies infectieuses.

MOTS CLES : SUBSTANCES - MARINES – ESSAIS - CLINIQUES – PHARMACOLOGIE – 2008

JURY :

Président : Mr MARCHAND Pascal, Maître de Conférences de chimie thérapeutique
Faculté de Pharmacie de Nantes

Assesseurs : Mr BIARD Jean-François, Professeur de Pharmacognosie
Faculté de Pharmacie de Nantes

Mr POUCHUS Jean-Luc, Pharmacien Officinal, Nantes
