

Nouveaux analgésiques par complète inhibition de la dégradation enzymatique des opioïdes endogènes

Bernard P. Roques, Marie-Claude Fournié-Zaluski, Michel Wurm

Pharmaleads SAS, 13, rue Watt,
75013 Paris, France.
bernard.roques@pharmaleads.com

PL37, une molécule analgésique originale

En dépit d'un intérêt constant de l'industrie pharmaceutique pour la mise au point de nouveaux analgésiques puissants mais dépourvus des effets indésirables de la morphine (sédation, constipation, accoutumance, dépression respiratoire, nausées), force est de constater qu'aucun médicament original n'a vu le jour depuis plusieurs décennies. Ainsi les douleurs neuropathiques (atteinte nerveuse due à une altération métabolique, infectieuse, chimique ou mécanique du nerf : diabète, infections zostériennes, chimiothérapie anticancéreuse ou anti-VIH [virus de l'immunodéficience humaine], algies postopératoires) sont peu sensibles à la morphine et médiocrement soulagées par des antidépresseurs (duloxétine) ou des antiépileptiques (gabapentine ou prégabaline) aux effets secondaires gênants. Cette carence pourrait enfin être comblée par une molécule originale, le PL37 [1], développée par la Société Pharmaleads, comme le suggèrent les premiers résultats des essais cliniques : excellente tolérance, absence d'effets secondaires de type opiacé.

Le PL37 a terminé la Phase I de son développement clinique. Il a démontré une totale sécurité d'emploi et une tolérance remarquable à des doses très largement supérieures à celles envisagées en clinique et en Phase II/III (l'entrée en Phase II est prévue pour la mi-2012). Aucun des effets indésirables

centraux ou périphériques des opiacées n'a été observé. Le test de pharmacologie clinique à la capsaïcine sous-cutanée¹ a démontré une différence significative par rapport au placebo chez les volontaires sains, sur tous les paramètres étudiés. Ces résultats seront présentés en détail dans une prochaine publication dans une revue spécialisée.

PL37, un DENKI (dual enkephalinase inhibitor)

Le mode d'action du PL37 s'appuie sur l'existence d'un système de contrôle physiologique de la douleur par deux neuropeptides morphinomimétiques, la méthionine- et la leucine-enképhaline (Met-É et Leu-É). Ces enképhalines (ENK) sont des pentapeptides synthétisés principalement (mais pas exclusivement) par des neurones sous forme d'un long précurseur, la préproenképhaline (PENK), puis stockés dans des vésicules synaptiques. Ces ENK sont libérées par un mécanisme dépendant du calcium et interagissent à des concentrations nanomolaires avec deux récepteurs opioïdes (OR) appartenant au groupe des récepteurs couplés aux protéines G et dénommés mu (MOR) et delta (DOR). L'activation de ces derniers bloque la propagation des messages douloureux par une modification du fonctionnement des canaux ioniques et une inhibition - dépendante

du calcium - de la libération de substances pronociceptives [2].

Ce mode d'action est identique à celui de la morphine qui se lie aux récepteurs mu et delta avec des affinités similaires à celles des ENK. Injectées directement dans le cerveau, ces dernières induisent des effets analgésiques comparables à ceux de la morphine mais de très courte durée [3] du fait de leur dégradation enzymatique rapide en fragments inactifs par deux métallopeptidases à zinc, la néprilysine (NEP) et l'aminopeptidase N (APN). Ancrées dans la membrane plasmique de la cellule avec leur site actif extracellulaire, ces enzymes dégradent les ENK circulantes sans modifier leur sécrétion [4]. Bernard P. Roques et Marie-Claude Fournié-Zaluski ont pris en compte ces processus pour proposer, dès les années 1980, de bloquer complètement le catabolisme des ENK par des inhibiteurs interagissant indépendamment ou conjointement avec la NEP et l'APN [3, 4]. Ces molécules, initialement développées dans l'Unité Inserm de pharmacochimie moléculaire et structurale animée par B.P. Roques, ont été récemment dénommées DENKI (*dual enkephalinase inhibitors*). Par la suite, la Société Pharmaleads (fondée par B.P. Roques et M.-C. Fournié-Zaluski en 2001) a poursuivi l'étude de ce concept et conçu plusieurs classes de DENKI possédant les propriétés (stabilité, puissance, biodisponibilité orale) qui se prêtent à une utilisation clinique [1].

L'originalité de cette approche vient de la différence entre l'administration exogène d'opiacés (morphine par exemple) qui va stimuler de manière

¹ La capsaïcine est un composé chimique irritant et douloureux lors d'une utilisation par voie intradermique. Dans ces conditions, elle est utilisée pour tester la capacité d'une molécule à réduire les douleurs neuropathiques.

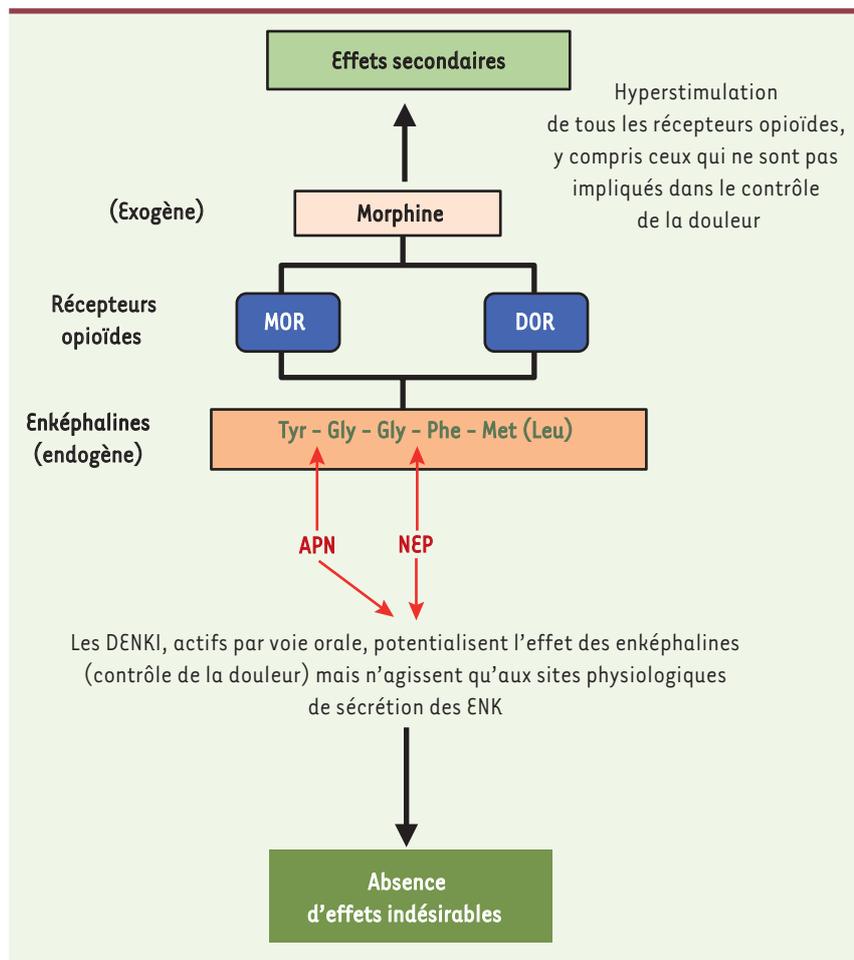


Figure 1. Représentation schématique du système opioïde endogène. Le système opioïde endogène comprend les effecteurs peptidiques Met-enképhaline et Leu-enképhaline, leurs récepteurs mu (MOR) et delta (DOR) et les deux enzymes d'inactivation des enképhalines, néprilysine (NEP) et aminopeptidase N (APN). Morphine et enképhalines interagissent avec des affinités nanomolaires similaires avec DOR et MOR, de manière ubiquitaire pour la morphine, ce qui est la cause des effets secondaires, et restreinte dans le cas des enképhalines (supprimant ou réduisant ces effets secondaires). L'inhibition conjointe de la NEP et l'APN par les DENKI (*dual enkephalinase inhibitors*) augmente par un facteur variant de 2 à 5 la concentration extracellulaire des enképhalines libérées lors de la stimulation nociceptive entraînant des réponses analgésiques puissantes. Ainsi, par voie intraveineuse, le PL37 possède une ED50 (*median effective dose*) de 1,6 mg/kg, donc très proche de celle de la morphine (1,3 mg/kg).

ubiquitaire et excessive tous les récepteurs opioïdes, y compris ceux qui ne sont pas physiologiquement recrutés par les enképhalines (et là se trouve la cause principale des effets secondaires de la morphine), et l'action des ENK qui s'effectuera uniquement lors de leur libération tonique, laquelle varie en fonction du stimulus douloureux et de la voie de conduction de la douleur. On a ainsi pu démontrer par des expériences

de microdialyse chez le rat vigile, que les DENKI augmentaient de manière importante la concentration circulante des ENK aux trois niveaux du contrôle de la douleur (périphérique, spinal et cérébral), mais sans jamais modifier leur sécrétion ni saturer les récepteurs opioïdes [5, 6]. Cela induit une absence totale, observée sur des modèles animaux et vérifiée dans les premières études cliniques chez le volontaire sain,

de sédation, constipation ou dépression respiratoire. L'intérêt des DENKI est également d'utiliser la capacité des neuropeptides que sont les ENK à diffuser à distance de leur site de libération [7] ce qui leur permet de stimuler des récepteurs opioïdes situés, par exemple, au niveau des nerfs lésés où ils sont hyperexprimés de chaque côté de la lésion [8]. C'est la raison de l'indication clinique (douleurs neuropathiques) retenue pour le PL37, conçu chimiquement pour agir par voie orale à la périphérie. Il est désormais admis que 50 % des effets analgésiques des opiacés s'exercent par l'inhibition de la douleur à sa source [9], c'est-à-dire au niveau des terminaisons fines des fibres afférentes projetant l'influx douloureux sur la moelle épinière qui le relaie vers le cerveau. Tous les modèles animaux de douleurs inflammatoires et neuropathiques avec allodynie (perception douloureuse d'une stimulation qui normalement ne l'est pas) et hyperalgésie (exacerbation de la sensation douloureuse), diabète induit par la streptozotocine, compression du nerf sciatique, inflammation par injection locale de substances irritantes dans la patte ou le genou, ont démontré l'action analgésique, antiallodynique et anti-hyperalgésique puissante du PL37. Lors d'une inflammation ou d'une neuropathie, les ENK et leurs récepteurs sont lentement hyperexprimés, le trafic intracellulaire de leur complexe n'engendrant alors pas d'accoutumance, à l'inverse de la morphine [5]. On peut donc utiliser les DENKI de manière curative et même préventive comme cela a été démontré avec le PL37 [1].

Enfin, l'action des ENK protégées par le PL37 est augmentée de manière synergique lorsque l'on associe ce dernier à des analgésiques comme la morphine [6] ou la gabapentine [10]. Cela permet de réduire les doses de morphine et/ou de réaliser des administrations alternées afin de permettre aux patients de s'affranchir temporairement ou définitivement des effets indésirables de la morphine.

La relation entre l'analgésie induite par les DENKI et l'augmentation des ENK endogènes a été démontrée par l'utilisation de souris *knock-out* pour le gène codant pour la préproenkephaline PENK ou par l'administration d'anticorps spécifiques immobilisant ces neuropeptides. En résumé, beaucoup de possibilités sont offertes pour la gestion des épisodes douloureux aigus ou chroniques par les différentes familles de DENKI administrés par diverses voies [1]. ♦

New painkillers inhibiting the physiological breakdown of endogenous opioids

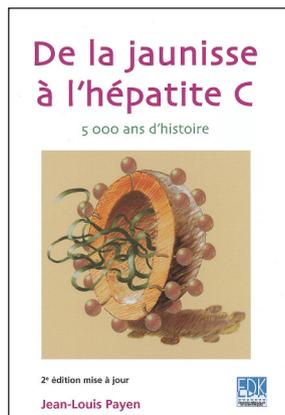
LIENS D'INTÉRÊT

Bernard Roques est vice-président et directeur scientifique de Pharmaleads, Marie-Claude Fournié-

Zaluski, directrice scientifique et membre du comité exécutif, Michel Wurm membre du comité exécutif et directeur du développement.

RÉFÉRENCES

1. Roques BP, Fournié-Zaluski MC, Wurm M. Inhibiting the breakdown of endogenous opioids and cannabinoids to alleviate pain. *Nat Rev Drug Discovery* 2012 ; 11 : 293-310.
2. North RA, Williams JT, Sureprenant A, Christie MJ. Mu and delta receptors belong to a family of receptors that are coupled to potassium channels. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987 ; 84 : 5487-91.
3. Bouboutou R, Fournié-Zaluski MC, Chaillet P, et al. Analgesic effects of ketorphan, a new highly potent inhibitor of multiple enkephalin degrading enzymes. *Eur J Pharmacol* 1984 ; 102 : 525-8.
4. Roques BP, Noble F, Daugé V, et al. Neutral endopeptidase 24.11: structure, inhibition, and experimental and clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 1993 ; 45 : 87-146.
5. Noble F, Roques BP. Protection of endogenous enkephalin catabolism as natural approach to novel analgesic and antidepressant drugs. *Expert Opin Ther Targets* 2007 ; 11 : 145-59.
6. Nieto MM, Wilson J, Cupo A, et al. Chronic morphine treatment modulates the extracellular levels of endogenous enkephalins in rat brain structures involved in opiate dependence: a microdialysis study. *J Neurosci* 2002 ; 22 : 1034-41.
7. Roques BP. Novel approaches to targeting neuropeptide systems. *Trends Pharmacol Sci* 2000 ; 21 : 475-83.
8. Zollner C, Shaqura MA, Bopalal CP, et al. Painful inflammation-induced increase in mu-opioid receptor binding and G-protein coupling in primary afferent neurons. *Mol Pharmacol* 2003 ; 64 : 202-10.
9. Stein C, Schafer M, Machelska H. Attacking pain at its source: new perspectives on opioids. *Nat Med* 2003 ; 9 : 1003-8.
10. Menendez L, Hidalgo A, Meana A, et al. Inhibition of osteosarcoma-induced thermal hyperalgesia in mice by the orally active dual enkephalinase inhibitor PL37. Potentiation by gabapentin. *Eur J Pharmacol* 2008 ; 596 : 50-5.



ISBN : 978-2-8425-4136-1 128 pages

La jaunisse est un symptôme facilement identifiable ; il paraissait bien naturel que l'homme, confronté à une modification de la couleur de ses yeux et de sa peau ait de tous temps recherché les causes de cette transformation.

Il n'est donc pas surprenant que le premier traité de médecine, écrit 3 000 ans avant J.C. par un médecin sumérien, décrive déjà la jaunisse. À chaque époque de l'histoire de la médecine, les praticiens, influencés par les concepts médicaux de leur temps, attribuèrent une ou plusieurs explications particulières à ce symptôme. Ainsi, du démon *Ahhâzu* des Sumériens à la sophistication des biotechnologies qui permirent la découverte du virus de l'hépatite C, le lecteur cheminera sur une période de 5 000 ans au travers des différents continents.

Ici encore, l'histoire se révèle une formidable source de réflexion : le foie souvent impliqué dans l'apparition des jaunisses est-il le siège de l'âme ?

Les expérimentations humaines chez des volontaires ou chez des enfants handicapés mentaux étaient-elles justifiées pour permettre la découverte des virus des hépatites ?

Le formidable développement de la transfusion sanguine, des vaccinations, mais aussi de la toxicomanie explique-t-il les épidémies d'hépatites du XX^e siècle ?

Autant de questions qui sont abordées dans ce livre passionnant et accessible à tous.



BON DE COMMANDE

À retourner à EDK, 25, rue Daviel - 75013 Paris - Tél. : 01 58 10 19 05 - Fax : 01 43 29 32 62 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **De la jaunisse à l'hépatite C, 5 000 ans d'histoire** : 12 € + 3 € de port = **15 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de **EDK**

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | |