

Cibles et mécanismes d'action des médicaments



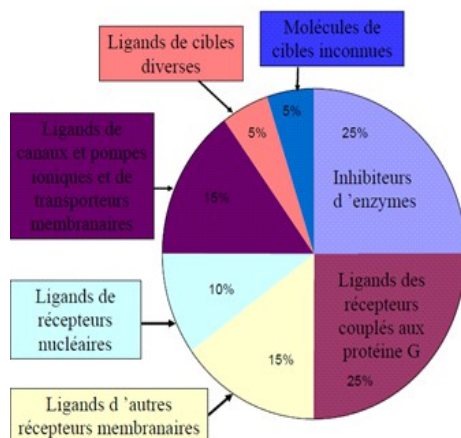
I - Introduction

Pharmacodynamie : S'intéresse à la **nature de la réponse** pharmacologique (*cible d'action des médicaments*), et à la **mesure de son intensité**.

Transduction : **Cascade d'événements intracellulaires** induite par la fixation du médicament à sa cible.

Ligand : Toute molécule se liant à une cible, pouvant être **endogène** (*fabriquée par l'organisme*) ou **exogène** (*administrée à l'organisme*). Un ligand est caractérisé par :

- ✓ **Affinité** = attractivité du ligand pour son récepteur (*liée à la structure chimique et à la complémentarité du médicament avec la cible*), conditionne la **dose à administrer**, est **inversement proportionnelle à la constante de dissociation** (K_d , *quantité de médicament permettant de lier 50% des récepteurs*) → Plus K_d est petit, plus l'affinité est grande. K_d obtenue avec l'abscisse pour lequel on a 50% de ligand libre et 50% lié
- ✓ **Réversibilité** = capacité du ligand à être **déplacé par un autre ligand** dont l'affinité pour la cible est plus forte (→ *antidote possible*).
- ✓ **Spécificité** = interaction avec **un seul type de récepteur** (ex : *la somatostatine se fixe uniquement sur les récepteurs SSTR*).
- ✓ **Sélectivité** = affinité **préférentielle** d'un ligand pour **un sous-type d'un récepteur** donné, conditionne la **dose à utiliser "in vivo"** → plus la sélectivité est forte, plus la dose de médicament à administrer sera faible.



II – Principales cibles des médicaments

A – Les récepteurs

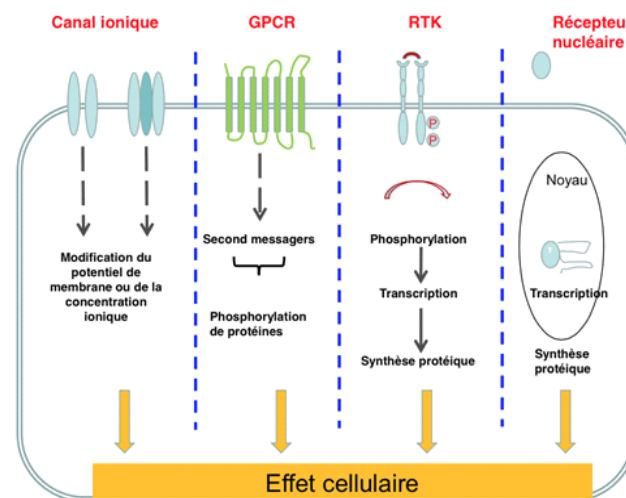
1- Généralités

Ce sont des **structures protéiques macromoléculaires** capables de lier un **ligand spécifique** et de transmettre une information par conversion de cette interaction en un effet (*transduction*), c'est-à-dire en une modification du fonctionnement cellulaire. Les récepteurs les plus représentés sont les **récepteurs membranaires** (*prot G*), les **récepteurs enzymes** (*hormones et FC*), les **canaux ioniques** et les **récepteurs nucléaires** (*très peu représentés*).

Il existe plusieurs **modes d'action** du médicament sur un récepteur :

- ✓ **Agoniste** : le médicament reproduit l'effet du ligand naturel.
- ✓ **Antagoniste** : le médicament empêche l'effet du ligand naturel.
- ✓ **Allostérique** : le médicament se fixe sur un **rc qui est différent du rc du ligand endogène** (*mais sur la même molécule*), cette liaison modifie l'affinité du rc du ligand endogène.

Principaux récepteurs cibles des médicaments



Quel que soit le sous-type de **récepteur métabotrope**, la transduction aboutit toujours à la **phosphorylation** (*dépendante d'une kinase*) d'une protéine qui déclenche la réponse pharmacologique.

2- Récepteurs couplés aux Protéines G (métabotropiques) :

Il s'agit d'une protéine **monomérique** à **7 segments transmembranaires**. Au sein de la membrane plasmique, la protéine **s'agence en puit** (\neq canal) dans lequel vient se fixer le ligand au niveau extracellulaire (Nter) du récepteur :

1. Liaison du récepteur à une **protéine G** (6 types) **trimérique** sur la face interne (Cter cytoplasmique) et activation de la protéine G.
2. Liaison de la protéine G à un **effecteur** (majorité sont des enzymes).
3. Production d'un **second messager** (petite molécule intracellulaire).
4. Activation des **protéines kinases** → réponse cellulaire **amplifiée**.

	Effecteur	Second messager
Gt (Transducine)	Phosphodiesterase → Hydrolyse le GTP en GMPc. Qu'au nv de la rétine	GMPc
Gs (Stimulation)	Adényl Cyclase (stimulée par les monoamines) → Hydrolyse l'ATP en AMPc (active PKA, TGL, bronches)	AMPc
Gi (Inhibition)		
Gp (Phospholipase)	Phospholipase C	DAG & IP3
Gk	Canal K+	

3- Récepteurs enzymes (métabotropiques) :

Les récepteurs enzymes, **monomériques** et transmembranaires, portent une activité enzymatique qui est de 2 types :

- ✓ **Intrinsèque** (++) : la molécule du **rc** porte elle-même l'**activité**.
- ✓ **Extrinsèque** : activité enzymatique portée par une molécule colée au rc.

	Mode de fonctionnement	Ligands
Tyrosine Kinase (les plus fréquents)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fixation du ligand sur la partie extracellulaire. 2. Dimérisation du récepteur. 3. Activation du site catalytique du récepteur. 4. Auto-phosphorylation des tyrosines du rc. 5. Phosphorylation et activation de protéines intracellulaires. → Réponse passant le plus souvent par des modifications de l' activité transcriptionnelle .	<ul style="list-style-type: none"> - Insuline - Facteur de croissance (VEGF, EGF, HER) - Cytokines → mdt anti-cancéreux antagonistes (<i>inhibiteur TK</i>).
Guanyl Cyclase (très rares, plus que les	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fixation du ligand sur la partie extracellulaire. 2. Dimérisation du récepteur. 3. Activation du site catalytique du récepteur. 4. Hydrolyse de GTP en GMPc (intrac). 	<ul style="list-style-type: none"> - FAN (Facteur Atrial Natriurétique) : protéine sécrétée par le cœur (atriums) agissant sur des rc rénaux, stimule

tyrosines
phos-
phatases)

→ Le GMPc est à l'origine de la réponse pharmacologique.

l'**excrétion** de **Na+** = lutte contre l'**HTA** **agonistes**

4- Récepteurs canaux (ionotropiques) :

Les canaux ioniques sont activés par la **fixation d'un ligand** (souvent un neuromédiateur), ils sont **polymériques** (min 2 su) dont chaque su possède au moins **2 segments transmembranaires** (4 TMR le plus souvent, 3 TMR pour le glutamate) qui s'assemblent au travers de la membrane plasmique pour former un canal ionique. La fixation du ligand déclenche un **transfert d'ions** qui induisent la réponse cellulaire :

- ✓ Entrée d'ions positifs, Sortie d'ions **négatifs** : dépolarisation, **excitation**.
- ✓ Entrée d'ions négatifs, Sortie d'ions **positifs** : hyperpolarisation, **inhibition**.

	Mode de fonctionnement	Application pharmaceutique
Récepteur Nicotinique à l' Acétylch. (NACHR) 5 SU, 4 TMR	La fixation du ligand provoque l'entrée de Sodium (Na+) → dépolarisation → EXCITATION de la <u>plaque motrice</u> (jonction mono-neurone / muscle).	<u>Antagonistes</u> (bloqueurs) : - Curares = paralysie muscles, utilisés lors d'interventions chirurgicales.

Récepteur du GABA 5 SU, 4 TMR	Entrée de Chlorure (Cl-) → hyperpolarisation → INHIBITION	Agonistes (<i>allostériques</i>) : - Barbituriques = antiépileptique, anesthésique . - Benzodiazepines = antiépileptique, hypnotique , anxiolitique , myorelaxant.
Récepteur du Glutamate (NMDA)	La fixation du ligand provoque l'entrée de Calcium (Ca2+) et de Sodium (Na+), et la <u>sortie</u> de Potassium (K+) → dépolarisation → EXCITATION .	<u>Antagonistes</u> : - Antiépileptique . - Traitement de la SLA (Sclérose Latérale Amyotrophique, Charcot).
Récepteur à Sérotonine (5HT3)	La fixation du ligand provoque l'entrée de Sodium (Na+) → dépolarisation → excitation de la <u>zone de vomissement</u> du TC.	<u>Antagonistes</u> : - Setrons : antiémétiques (anti-vomitif) utilisés lors de chimiothérapies anticancéreuses.



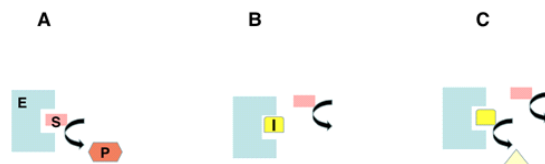
B – Canaux ioniques (cibles protéiques)

	Types	Mode d'action	Médicament
Voltage dépendant	Canaux sodiques (multimériques)	Dépolarisation → ouverture du canal, entrée de Sodium (Na^+) → excitation .	<u>Antagonistes</u> (sur su a) : - Antiépileptiques (barbituriques) - Anesthésiques locaux.
	Canaux calciques (myocytes vasculaires et cardiaques)	Dépolarisation ouverture du canal, entrée de Calcium → excitation → contraction (vasoconstriction).	<u>Antagonistes</u> Anticalciques : - Anti-hypertenseurs (vasodilatation). - Anti-angoreux , Anti-arythmiques .
Msg intrac	Canaux potassiques ATP-dépendants	- En <u>présence</u> d'ATP : canal fermé. - En <u>absence</u> d'ATP : sortie de K^+ → hyperpolarisation → inhibition (GTP et GDP).	- <u>Antagonistes</u> = Anti-diabétiques oraux (favorisent la liaison de l'ATP au canal). - <u>Agonistes</u> = Diazoxyde , Anti-angoreux .

(+ Récepteurs canaux au dessus). La **transmission du signal** et la **désensibilisation des récepteurs** est très rapides, de l'ordre de la **milliseconde**, et suivent le schéma : repos (*fermé*) → ligand → ouvert (*qlq ms*) → fermé avec ligand = désensibilisation → fermé sans ligand = repos.

C – Cibles protéiques enzymatiques

25% des cibles !! Situées dans le cytoplasme, mdts **inhibiteurs** (parfois faux substrats).



A : réaction normale
B : inhibition compétitive
C : faux substrat

E = enzyme S = substrat naturel P = métabolite produit I = inhibiteur

D – Mécanismes de transport et recapture (cibles protéiques)

1- Systèmes de transport passif (ne nécessitent pas d'énergie) :

	Fonctionnent & Médicaments
Transporteurs ioniques rénaux	Tubules rénaux. Impliqués dans la réabsorption du sodium de l'urine en formation vers le sang. Bloqués par les Diurétiques qui augmentent l'élimination de sodium et d'eau dans les urines → rétablissement de l'osmolarité de l'urine par rapport au sang, diminution de la volémie, de la pression artérielle et des oedèmes = rôle d' Antihypertenseur .

2- Systèmes de transport actif (pompes utilisant de l'énergie) :

	Fonctionnent & Médicaments
Pompe à proton (H^+/K^+)	Mb luminale des cellules gastriques. Impliquée dans l' acidité gastrique . Bloquée par les IPP (Inhibiteur de la Pompe à Proton) = rôle d' Anti-ulcéreux .
Pompe à sodium ATPase (K^+/Na^+)	Cellules contractiles (myocardes). Expulse le Sodium des cellules pour y faire entrer le Potassium . Bloquée par la Digoxine → accumulation de Na^+ dans les cellules et de K^+ à l'extérieur → inhibition de l'échangeur Na^+/Ca^{2+} → accumulation de Ca^{2+} dans les cellules contractiles → augmentation de la force des contractions cardiaques → Traitement pour l'insuffisance = Anti-arythmique .

3- Systèmes de recapture :

	Fonctionnent & Médicaments
Recapture des neuromédiateurs (monoamines)	Fente synaptique du SNC. Diminution de la quantité de neuromédiateur dans la synapse chez les déprimés. Les Anti-dépresseurs bloquent les systèmes de recapture des neuromédiateurs → augmentation de la quantité de neuromédiateurs dans la synapse. Les plus utilisés sont les inhibiteurs de la recapture de Sérotonine (prozac).

E – Les récepteurs nucléaires

Il s'agit de récepteurs **protéiques monomériques** comprenant 3 zones :

- ✓ **Cter** : reconnaît le **médicament**.
- ✓ **Intermédiaire** : reconnaît la séquence de **fixation à l'ADN** par un **domaine en doigt de Zinc**.
- ✓ **Nter** : responsable des **effets** sur la transcription.

Les **ligands** peuvent être de la **vitamine D** (*anti-rachitique en favorisant le dépôt de calcium sur l'os*) et **A**, des **hormones thyroïdiennes** et **sexuelles** (*structures stéroïdes lipophiles*), des **glucocorticoïdes** (*anti-inflammatoire*).

Le **mode d'action** est le suivant :

1. Récepteur inactif dans le **cytoplasme**.
2. Le ligand **lipophile** (*traverse la membrane plasmique*) se fixe sur le récepteur.
3. Translocation du complexe ligand/récepteur qui passe du cytoplasme vers le noyau.
4. Le complexe ligand/récepteur se lie à l'ADN nucléaire sur des **séquences HRE** (*spécifiques à chaque hormone*) contenues dans certains gènes.
5. Modification de la **transcription** du gène cible → modification de la traduction en protéine.

→ Les médicaments agissant sur les rc nucléaires ont une structure de stéroïde.

F – Acides nucléiques

Rôle des **anti-cancéreux**, mais ces médicaments ont une forte **toxicité sur les cellules à renouvellement rapide** (*cellules cancéreuses, de la moelle osseuse et du tractus digestif*) :

- ✓ **Intercalants** : se substituent aux bases puriques en **bloquant l'élongation** de l'ADN (*anthracyclines*).
- ✓ **Alkylants** (*à base de platine*) : forment des ponts chimiques irréversibles entre deux brins d'ADN ou brins voisins, empêchant ainsi la séparation des brins de l'hélice d'ADN pour **bloquer la réplication**.

→ Un seul médicament existe, l'**Oligonucléotide Antisens** qui **bloque la réplication** du virus. Il est utilisé pour traiter les **infections à CMV** provoquant des rétinites chez les patients immunodéprimés (*SIDA*).

Des oligonucléotides **complémentaires** d'une séquence d'ARNm sont utilisés pour **bloquer la traduction** de l'ARN en protéines → le médicament bloque la réplication du virus.

ARN interférence : Eteint l'expression d'un gène et donc d'une protéine de manière **séquence-spécifique** (*silencing*). Il existe plusieurs formes d'ARN :

- ✓ **si ARN** (*small interfering RNA*) : introduction de petits ARNs double brin de 21 nucléotides de **complémentarité parfaite** avec l'ARNm cible.
- ✓ **mi ARN** (*micro ARN*) : complémentarité **imparfaite** entre le miARN et l'ARNm cible (*moins spécifique*).

Applications : pas encore de médicaments, mais possibilité pour le cancer, les maladies neuro-dégénératives, SIDA, DMLA.

III – Autres cibles et mécanismes d'action

A – Mécanismes immunologiques (*biothérapie*)

Il existe plusieurs types d'**anticorps** :

1) Antagonistes : fixation sur une **molécule membranaire spécifique** (*Ag de surface*), inhibe la liaison du ligant (*trt de la sclérose en plaque*).

2) Neutralisants : dirigés contre un **antigène soluble** (*dans la cellule*) ou particulaire (*virus*), dirigés contre des **cytokines** solubles (*anti-TNF, anti-VEGF, DMLA*).

3) Cytotoxiques : dirigés contre le **CDC20** des lymphocytes B qui entrent alors en apoptose.

→ **mais aussi** → **Anticorps monoclonaux** (*suffixe MAB*) : reconnaissent de manière **spécifique** un **antigène** ou un fragment antigénique.

4) Protéines de fusion (*suffixe CEPT*) : **reproduisent des protéines hu-maines** (*leurres*) intervenant dans l'immunité et l'inflammation. (se termine par CEPT)

B – Interaction avec la prolifération cellulaire

Ex : interférons = immunostimulant entraînant la prolifération des lymphocytes

C – Médicaments à action physico-chimiques

Médicament	Effet / Indication
Bicarbonate de sodium (pansements gastriques)	Neutralise l'acidité gastrique (<i>antiacide</i>), utilisé dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux.
Absorbants, mucilages, laxatifs, osmotiques	Troubles fonctionnels digestifs (<i>constipation, diarrhées</i>).
Mannitol	Osmolarité des liquides biologiques (<i>réanimation</i>).
Surfactant pulmonaire	Immaturité pulmonaire du prématuré (<i>permet le déploiement des alvéoles pulmonaires</i>).
Résine (<i>cholestyramine</i>)	Fixation des sels biliaires, réduction de la cholestérolémie.
Chélateurs d'ions	Evite l'accumulation de métaux dans l'organisme, permet leur élimination.

D – Cibles portées par des agents infectieux

= **bactéries, virus, parasites, levures**

Les médicaments anti-infectieux peuvent agir sur des Rc cellulaires, des enzymes, des transporteurs qui sont portés par l'agent infectieux !

Autre approche : la vaccination

fin