

# Cibles et mécanismes d'action des médicaments

## I) LES PRINCIPALES CIBLES

Une cible est définie par l'existence d'un **ligand** ( endogène = naturel ou exogène = médicament )

La liaison du ligand à sa cible est caractérisée par son **AFFINITE**, sa **REVERSIBILITE** et sa **SELECTIVITE**

Il existe **350 CIBLES** ( environ 300 )

**290** codées par le génome

**60** appartenant à des pathogènes

La plupart des cibles sont **des protéines** dont **50 % de glycoprotéines** de la membrane plasmique

## LA REPARTITION DES CIBLES ++

- **25 %** de ligands couplés aux RCPG
- **25 %** d'enzymes
- **15 %** d'autres récepteurs membranaires
- **15 %** de ligands canaux, pompes et transporteurs IONIQUES
- **10 %** de récepteurs nucléaires

## A) LES RECEPTEURS

Récepteur = Protéine dont la fonction est de lier un ligand spécifique

Les médicaments peuvent agir sur eux de 3 manières :

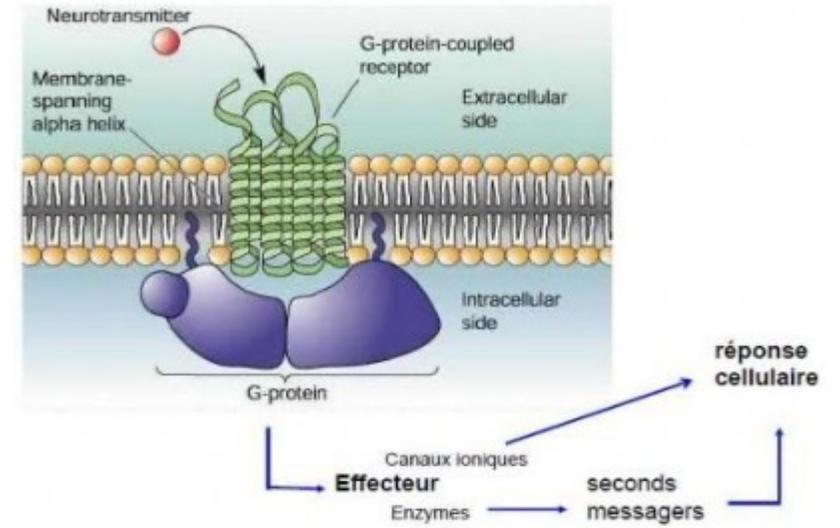
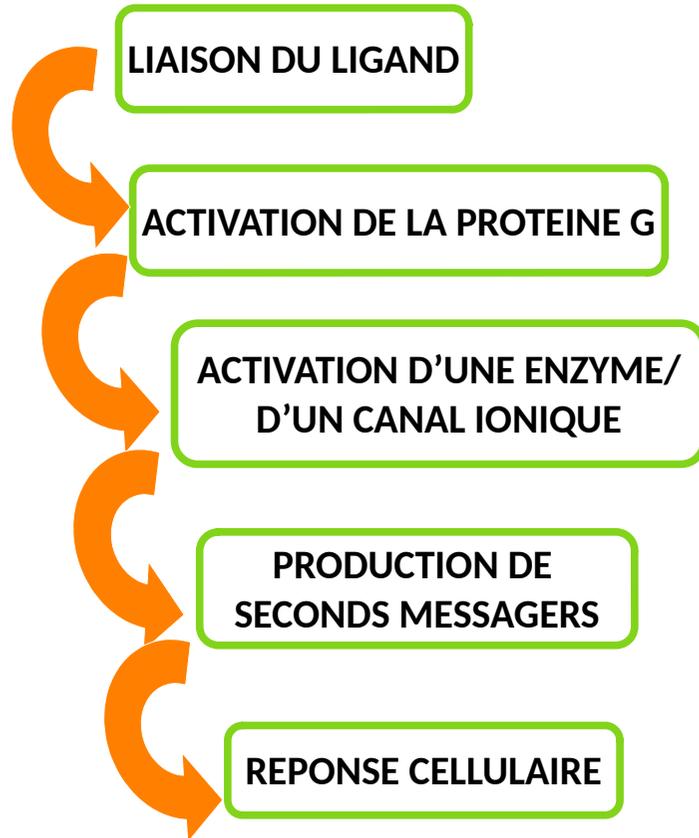
- **AGONISTE** ( même effet que le ligand endogène )
- **ANTAGONISTE** ( effet inverse )
- **MODULATEUR DES SITES ALLOSTERIQUES**

La plupart des récepteurs sont membranaires ( sauf les récepteurs nucléaires )

# 1) Les Récepteurs Couplés aux Protéines G (RCPG)

Ce sont des récepteurs à 7 domaines transmembranaires

## FONCTIONNEMENT :



## EXEMPLES DE LIGANDS :

- Morphine ( agoniste des rc opioïdes  $\mu$  )
- Salbutamol ( agoniste des rc  $\beta 2$  adrénergiques au niveau des Bronches  $\rightarrow$  bronchodilatateur )
- Atropine ( antagoniste des rc muscariniques à l'acetylcholine  $\rightarrow$  dilatation de la pupille )

## EXEMPLES DE PROTÉINES G ET DE SECONDS MESSAGES

- Adénylate cyclase  $\rightarrow$  AMPc
- Phospholipase C  $\rightarrow$  DAG ( diacylglycerol)

Pour un même RCPG il y aura plusieurs ligands, plusieurs effecteurs et plusieurs médiateurs ce qui explique que ce soit la plus **grande classe de cible** des médicaments (25%).

## 2) LES RECEPTEURS A ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

Ils sont constitués d'une chaîne protéique transmembranaire

### FONCTIONNEMENT :

La liaison du ligand déclenche une cascade de phosphorylation /déphosphorylation par des enzymes qui va entraîner l'effet pharmacologique

Il en existe plusieurs sortes

### a) Les récepteurs à activité Tyrosine Kinase (RTK) :

Ils fonctionnent par la phosphorylation d'un résidu Tyrosyl

#### EXEMPLES DE LIGANDS DES RTK

→ **Insuline**, facteurs de croissance ( VEGF...), hormones de croissance, erythropoïétine (EPO)

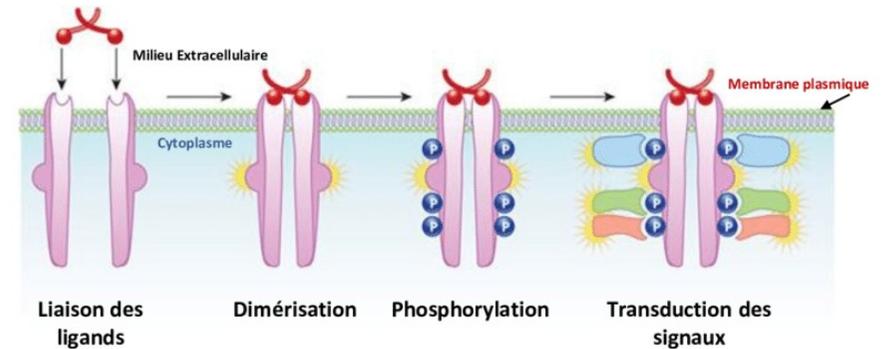
Ils sont la cible de nouveaux médicaments de cancérologie : Les thérapies ciblées avec 2 types de médicaments :

- Des petites molécules qui inhibent en **intracellulaire** synthétisées par voie chimique : les ITK ( ex : GEFITINIB)
- Des anticorps monoclonaux qui bloquent en **extracellulaire** ( suffixe -mab = monoclonal antibody)

#### EXEMPLES Dans le cas du cancer du colon

ITK : **Erlotinib**

ANTICORPS MONOCLONAUX : **Cetuximab**



### b) les récepteurs à activité tyrosine phosphatase

Ils fonctionnent par dephosphorylation du résidu tyrosyl  
→ Ce sont la cible de certains facteurs de croissance

### c) les récepteurs à activité sérine / thréonine kinase

*Phosphorylation d'autres résidus*

### 3) LES RÉCEPTEURS CANAUX

Ils ont une structure de canal ionique avec un ou plusieurs sites de fixation pour des ligands en **extracellulaire**

#### FONCTIONNEMENT :

la fixation du ligand entraîne un transfert d'ions à l'origine d'une réponse cellulaire **excitatrice ( ions + )** ou **inhibitrice ( ions - )**

#### EXEMPLES DE LIGANDS DES CANAUX IONIQUES

LIGANDS NATURELS : surtout des **Neurotransmetteurs** ( Acetylcholine, GABA, Glutamate, Sérotonine )

#### MÉDICAMENTS ANTAGONISTES :

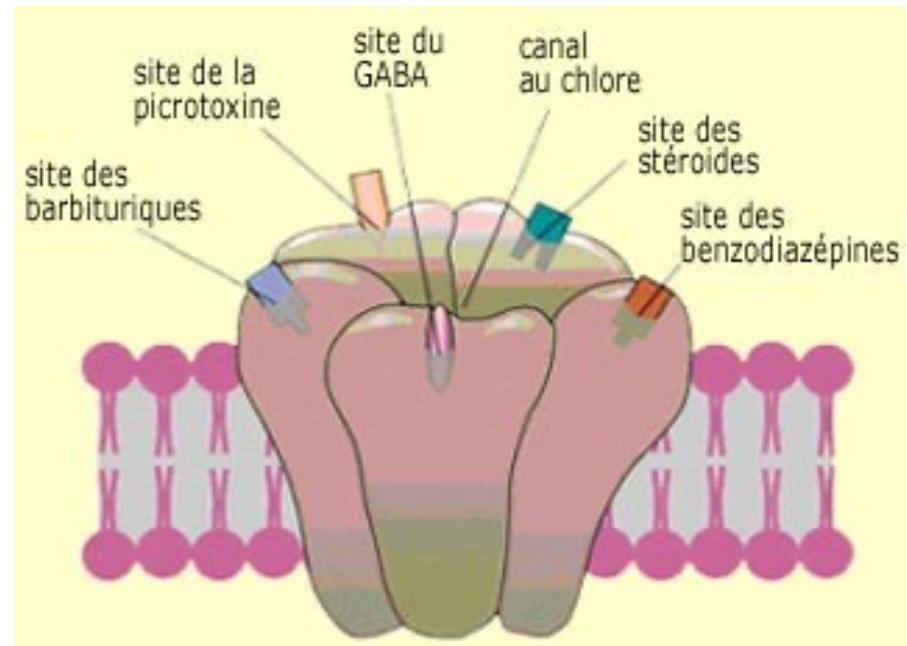
→ **Curares** : antagonistes des rc nicotiques à l'acétylcholine ( pour les anesthésies )  
→ **Sétrons** : antagonistes des rc canaux à la Sérotonine ( effet anti émétique )

#### Les modulateurs des sites allostériques

Ils ne se fixent pas sur le site du médiateur mais modulent l'ouverture du canal induite par le ligand

#### EX de modulateurs du récepteur GABA-A ( principal neuromédiateur inhibiteur du SNC)

- Benzodiazépines ( anxiolitique )
- phénobarbital ( antiépileptique )
- Zolpidem (hypnotique)

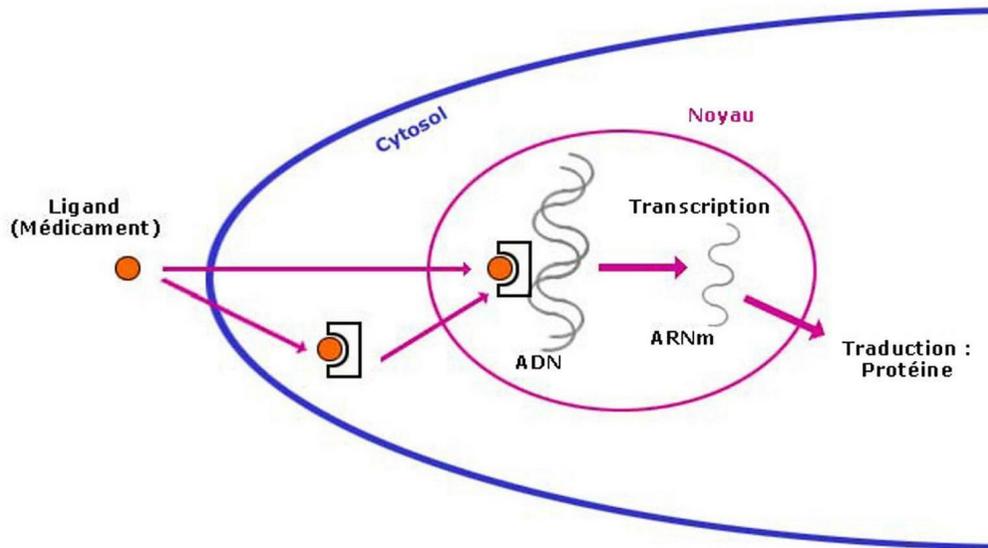


**Le récepteur GABA**

## 4) LES RÉCEPTEURS NUCLÉAIRES

Ce sont des protéines localisées **dans le noyau** ou **dans le cytoplasme** (qui une fois que le ligand se lie vont migrer dans le noyau) .

Le ligand doit être **LIPOPHILE++** pour pouvoir traverser la membrane et les atteindre .



### FONCTIONNEMENT :

Liaison du ligand sur le rc → migration vers le noyau ( si le rc était dans le cytoplasme ) → liaison du complexe rc-ligand sur l'ADN → Activation ou répression du gène → Transcription, traduction etc.  
( coucou la Biomol ; )

### EXEMPLES de ligands

**Glucocorticoïdes ( cortisone ++ )** : anti inflammatoire, Vitamines A,E, Hormones stéroïdes, hormones thyroïdiennes ...

## B) LES CANAUX IONIQUES

( Ils sont différents des récepteurs canaux )

Ce sont des protéines assurant le passage sélectif d'ions au travers de la membrane il en existe 3 familles :

### 1) Les récepteurs canaux

( déjà traités dans la partie sur les rc )

### 2) Les canaux voltage dépendants

Ils sont caractérisés par :

- leur **sélectivité** ( pour un ion précis )
- leur **conductance** ( la quantité de courant qui passe )
- leur **domaine d'activation** ( le niveau de dépolarisation )
- leur **cinétique d'inactivation** ( lente, rapide, transitoire )

## Exemples :

### Les canaux calciques lents ( situés dans le myocarde

Ils sont la cible des anticalciques qui bloquent l'entrée du calcium ce qui cause la **diminution du Ca<sup>++</sup> intracellulaire** et donc in fine **diminue la contraction** des vaisseaux et des cardiomyocytes.

### Les canaux sodiques

→ Ils sont la cible des anesthésiques locaux et de certains antiépileptiques

### 3) Les canaux sensibles aux messagers intracellulaires

Ils sont principalement perméables aux ions K<sup>+</sup>

#### Exemple des canaux potassiques ATP dépendants

Ils sont inhibés par l'ATP

#### FONCTIONNEMENT :

Ils sont ouverts à l'état normal mais si la concentration d'ATP intracellulaire augmente, ils se ferment

→ La concentration en K<sup>+</sup> augmente → petite dépolarisation de la membrane cellulaire → atteinte d'un potentiel seuil → ouverture des canaux calciques voltage dépendants → création d'un potentiel d'action

#### EXEMPLES de ligands des KATP :

→ Les sulfamides hypoglycémiants<sup>++</sup> ( antagonistes ) dans le traitement du diabète de type II  
→ le Nicorandril <sup>++</sup> (le **seul agoniste <sup>++</sup>**) pour la relaxation du muscle lisse vasculaire

## C) LES ENZYMES

Le médicament agit directement sur une enzyme

La plupart des médicaments qui agissent sur elles sont des inhibiteurs

**ATTENTION !! : Pour un récepteur on dira agoniste/antagoniste mais pour une enzyme on dira inducteur/inhibiteur !!**

#### EXEMPLES d'inhibiteurs d'enzymes :

→ Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ( Enalapril, Captopril ) dans le traitement de l'**Hypertension Artérielle**

→ Les statines ( inhibiteurs de l'HMGCoa réductase ) dans le traitement de l'**hypercholestérolémie**

## D) LES SYSTÈMES DE TRANSPORT ET DE RECAPTURE

### 1) les systèmes de transport

Il en existe 2 types :



Les médicaments bloquent leur fonctionnement

L'effet pharmacologique va dépendre du type de pompe et de la localisation

#### EXEMPLES DE SYSTÈMES :

- La pompe à protons ( ATP dépendant ) au niveau de l'estomac

→ cible des **Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP)** qui sont des antiacides et anti ulcéreux

- Récepteurs au niveau des tubules rénaux

( transporteurs = sans ATP)

→ cible des **diurétiques** ( ex les Thiazidiques )

La pompe à sodium ( Na<sup>+</sup> /K<sup>+</sup> ATPase= ATP dépendant) dans le myocarde

→ Cible des **digitaliques** ( inhibiteurs )→ ils augmentent la contractilité cardiaque

### 2) Les systèmes de recapture

Ils régulent la neurotransmission au niveau des synapses du système nerveux

Beaucoup d'antidépresseurs agissent sur ceux-ci

#### EXEMPLES d'antidépresseurs :

→ Fluoxétine (=Prozac ) qui inhibe la recapture de la Sérotonine

→ Imipramine : inhibe la recapture de la Noradrénaline

→ Venlafaxine : inhibe la recapture de la Noradrénaline et de la Sérotonine

## E) LES ACIDES NUCLÉIQUES

!! Ils sont différents des récepteurs nucléaires !!

Il s'agit directement de l'ADN et l'ARN

Ce sont les cibles des médicaments anti cancéreux, d'oligonucléotides anti-sens et d'ARNs interférents .

### Il existe 2 familles d'anti cancéreux agissant sur l'ADN

→ Les **anti métabolites** qui bloquent la **synthèse** de l'ADN

→ Les **alkylants** qui bloquent la **réplication** de l'ADN  
( mémo : il n'y a jamais 2 fois le Y )

## II) LES AUTRES MÉCANISMES

### D'ACTION

#### A) LES MÉCANISMES IMMUNOLOGIQUES

Ce sont les **anticorps monoclonaux** et les **protéines de fusion**

##### 1) les anticorps antagonistes des récepteurs

Ils bloquent les récepteurs comme le **Cetuximab** ( déjà abordé) pour l'EGFr.

( le suffixe est -mab pour monoclonal antibody )

##### 2) Les anticorps neutralisants

Ils sont dirigés contre des antigènes solubles (toxines ou particulaires ( virus)

##### Exemple :

→ **L'anti TNF $\alpha$  = Infliximab** ( Rémicade ) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

##### 3) Les anticorps cytotoxiques

Ils détruisent les cellules

##### Exemple :

→ **Le Rhituximab** : dirigé contre le **CDC20** des lymphocytes B dans le lymphome

#### 4) Les protéines de fusion

Elles reproduisent des protéines humaines  
( le suffixe est -cept )

##### **Exemple :**

→ L'Etanercept qui simule le rc du TNF $\alpha$   
contre l'inflammation

### **B) LES MÉDICAMENTS À MODE D'ACTION PHYSICO CHIMIQUE**

!! Ils n'ont pas de cible moléculaire !!

Ils vont modifier les propriétés physico chimiques du milieu

##### **EXEMPLES :**

- Le bicarbonate de sodium ( diminue l'acidité gastrique)
- Les laxatifs osmotiques, absorbants et mucilages (attirent l'eau dans le colon pour fluidifier les selles )
- Le mannitol ( modifie l'osmolarité des liquides biologiques )
- Les résines comme la **cholestyramine++** ( fixe les sels biliaires
- Les chélateurs d'ions ( réduisent l'accumulation d'un métal toxique )

### **C) CIBLES PORTÉES PAR DES AGENTS INFECTIEUX**

On en connaît 60

→ Soit les mécanismes sont les mêmes que pour les cibles humaines

→ Soit ces cibles servent à la mise au point de **vaccins**

#### **Petit récap**

Principaux récepteurs cibles des médicaments

