

# Chapitre\_1

---

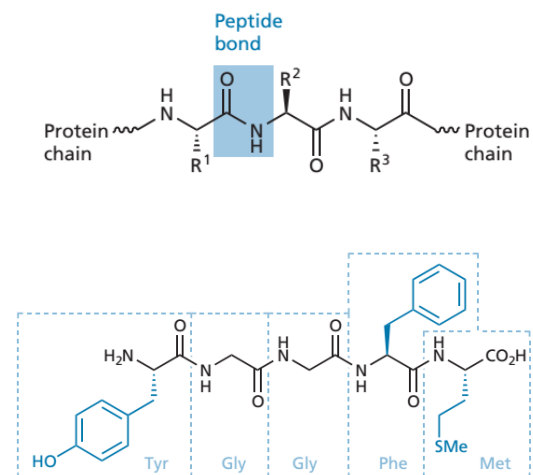
## *Les cibles des médicaments*

### 1. Définition

- **Médicament** : Il est constitué d'un ou plusieurs **principe(s) actif(s)** ainsi que de plusieurs **excipients**.
- **Principe actif** : Substance(s) bioactive(s) / molécule(s) active(s) responsables de l'activité pharmacologique.
- **Excipients** : Des substances non actives pharmacologiquement dont les rôles sont multiples dans le médicament.
- **La cellule** : La cellule est une unité fondamentale, structurale et fonctionnelle des organismes vivants. C'est une entité vivante qui fonctionne de manière autonome, tout en restant coordonnée avec les autres. Toutes les cellules du corps humain sont pourvues d'une paroi qui les circonscrit et qu'on appelle **la membrane plasmique (la membrane cellulaire)**. Celle-ci sépare l'intérieur et l'extérieur de la cellule. A l'intérieur de la cellule on trouve : **le noyau** (qui contient le code génétique, en l'occurrence l'ADN, ce qui correspond aux plans de construction de toutes les protéines indispensables à la cellule) délimité lui-même par **la membrane nucléaire** et **le cytoplasme**.
- **La membrane plasmique (membrane cellulaire)** : La membrane plasmique est composée d'une double couche de lipides particuliers (phospholipides en majorité, mais aussi glycolipides et cholestérol) associés à **des protéines** et à des molécules de glucides. La membrane est un ensemble complexe **de lipides, de protéines et de glucides** régulant les échanges de matière entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule ou entre deux compartiments cellulaires.
- **Les protéines** : ont été définies comme étant des macromolécules biologiques présentes dans toutes les cellules vivantes.
- **Ligand** : molécule qui se fixe sur une cible.
- **Affinité** : tendance d'un ligand à se fixer sur sa cible. Plus l'affinité est grande, moins la concentration en médicament du ligand pour saturer sa cible est importante.
- **Agoniste** : ligand qui entraîne une activation de la cible.
- **Antagoniste** : ligand qui bloque l'activation de la cible.

- **Les protéines** : sont des éléments jouent des rôles cruciaux dans tous les processus biologiques. Elles sont formées à partir d'un répertoire des acides aminés qui sont donc l'élément de base des protéines. Un acide aminé est constitué d'une fonction amine, d'un groupe carboxylique, d'un atome d'hydrogène et d'un groupe variable : R. Les chaînes latérales se différencient par leur dimension, leur forme, leur charge, leur capacité à contracter des liaisons hydrogène et leur réactivité chimique.

Synthesized in the human body			Essential to the diet		
Amino acid	Codes Three-letter	One-letter	Amino acid	Codes Three-letter	One-letter
Alanine	Ala	A	Histidine	His	H
Arginine	Arg	R	Isoleucine	Ile	I
Asparagine	Asn	N	Leucine	Leu	L
Aspartic acid	Asp	D	Lysine	Lys	K
Cysteine	Cys	C	Methionine	Met	M
Glutamic acid	Glu	E	Phenylalanine	Phe	F
Glutamine	Gln	Q	Threonine	Thr	T
Glycine	Gly	G	Tryptophan	Trp	W
Proline	Pro	P	Valine	Val	V
Serine	Ser	S			
Tyrosine	Tyr	Y			



## 2. Mécanismes d'action d'un médicament

Il en résulte une réaction, ou réponse, de la cellule. Cette réponse peut être plus particulièrement contractile (muscles squelettiques, muscle cardiaque, muscles lisses), sécrétoire (cellules sécrétrices exocrines et endocrines, neurones, cellules immunitaires), ou métabolique (modification des réserves de lipides ou de glucides...).

La compréhension du mécanisme d'action d'un médicament est déterminante pour son usage rationnel. Le mécanisme d'action est le point commun entre plusieurs médicaments en ce sens qu'il permet de rattacher un médicament à une classe ou une sous-classe pharmacologique, de déduire de manière logique les indications, les contre-indications, les précautions d'emploi ainsi que les effets indésirables.

Comprendre le mécanisme d'action des médicaments ouvre la voie de l'analyse et la compréhension de la physiopathologie des maladies, et oriente le développement de nouveaux médicaments.

Il est capital de distinguer mécanisme d'action, effet pharmacologique et effet thérapeutique :

- *le mécanisme d'action* : c'est l'ensemble de phénomènes qui modifient les fonctions des cellules de façon localisée ou généralisée. Il en résulte des modifications, chimiques,

biochimiques ou biophysiques que subit un organisme vivant suite à l'introduction d'un médicament ;

- *l'effet pharmacologique* : c'est la conséquence biologique de la fixation préalable de la molécule médicamenteuse active sur une cible de l'organisme ;
- *l'effet thérapeutique* : c'est l'amélioration de l'état de santé ou du bien être d'un sujet en rapport avec l'utilisation d'un médicament et *a priori* explicable par une de ses propriétés pharmacologiques.

### **Médicaments-cible → Effet pharmacologique → Effet thérapeutique**

#### **Notions de sélectivité et de spécificité :**

Sélectivité : interaction préférentielle avec une cible particulière on parlera de sélectivité d'interaction

Spécificité : action limitée à un mécanisme biologique précis on parlera de spécificité d'effet.

- Sélectivité et spécificité sont aussi importantes que la puissance du médicament.
- La sélectivité absolue n'existe pas.

La sélectivité est une notion essentielle de la connaissance du médicament. Elle conditionne la fiabilité de son utilisation thérapeutique. En effet, aucun médicament n'est spécifique d'une cible biologique. Il suffit d'augmenter la dose administrée pour observer sa liaison à d'autres cibles et en conséquence d'autres effets qui peuvent être des effets secondaires, effets indésirables ou des effets toxiques.

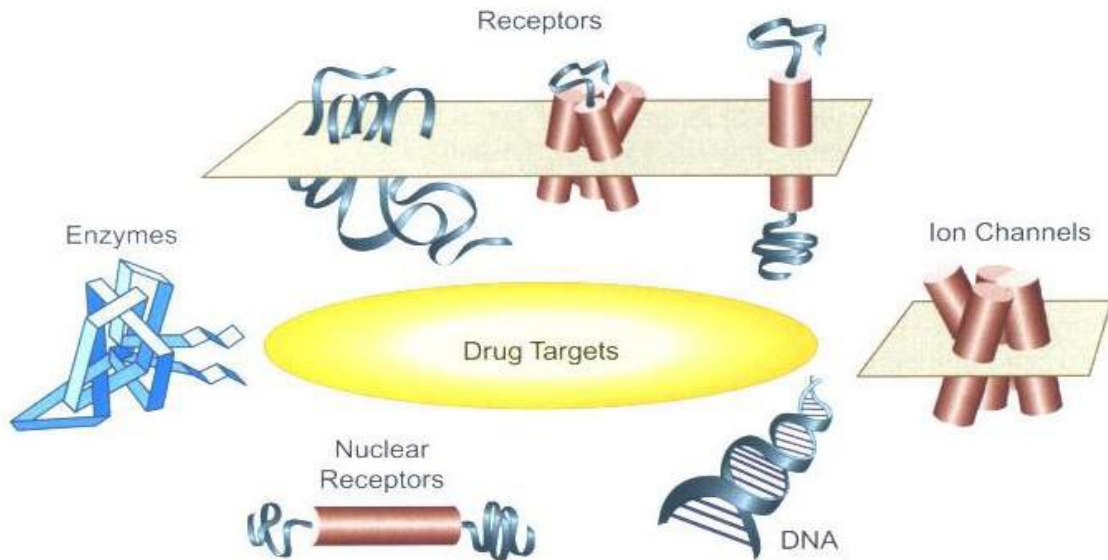
*Effets indésirables* : toute réaction néfaste et non souhaitée, survenant lors d'une prise de médicaments à dose recommandée ou résultant d'un mauvais usage (mésusage) du médicament ou du produit.

*Effets toxiques* : manifestations nocives résultant d'un excès de médicaments.

### **3. Les cibles des médicaments**

L'action des médicaments est souvent liée à un effet direct sur une fonction cellulaire. D'un point de vue chimique, un médicament est une molécule, parfois un ion, qui interagit avec une cible moléculaire. Ces interactions supposent une reconnaissance mutuelle des deux partenaires, qui peuvent alors interagir et former une ou plusieurs liaisons chimiques. La liaison du médicament modifie les propriétés de la cible, ce qui induit une réponse de la cellule. Ceci est à l'origine des effets bénéfiques d'un médicament, mais aussi dans certains cas de ses effets secondaires. D'un point de vue biologique, les deux classes de cibles les plus importantes sont

les récepteurs membranaires des médiateurs (45% des cibles) et les enzymes (28%). Les canaux ioniques (5%) et les récepteurs nucléaires (2%) sont d'autres cibles potentielles des médicaments.



### 3.1. Les cibles sont des protéines

Les protéines cellulaires représentent la quasi-totalité des cibles des médicaments à action spécifique, selon leur rôle dans la cellule. Les protéines cibles jouant le rôle de récepteur des médiateurs (**neurotransmetteurs/ hormones**) de l'organisme et récepteur moléculaire des médicaments (**agonistes/ antagonistes**). Les récepteurs peuvent être :

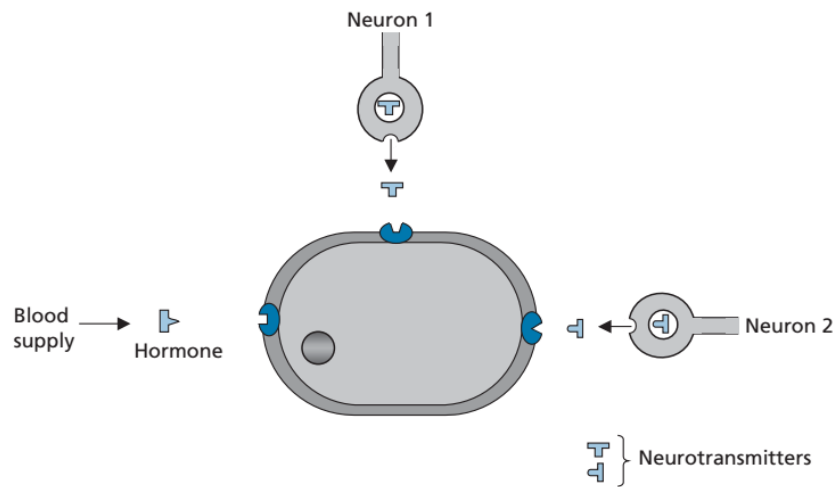
- Localisé au niveau de la membrane cellulaire : récepteur membranaire.
- Localisé à l'intérieure de la cellule : récepteur nucléaire (cytoplasmique).

#### ■ Les médiateurs

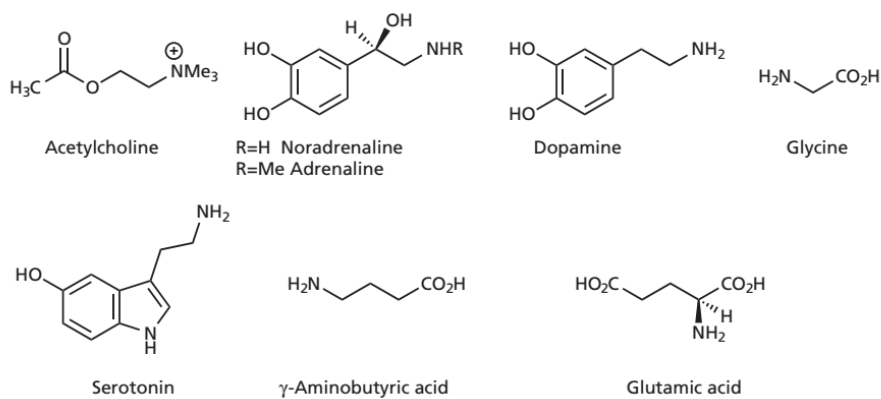
Les médiateurs de l'organisme assurent les interactions entre les divers types cellulaires pour une bonne harmonie de ses diverses fonctions. Ils régulent les propriétés caractéristiques de chaque type cellulaire se liant à leur récepteur. Les médiateurs sont soit des neurotransmetteurs soit des hormones.

- Des **neuromédiateurs** ou **neurotransmetteurs** sécrétés par des neurones centraux ou périphériques. **Action** : agissent à temps court sur des cellules très proches des neurones d'origine.

- Des **hormones** sécrétées par des cellules endocrines circulant dans le sang. **Action** : agissent pendant un temps  $\pm$ long et  $\pm$ loin du lieu de sécrétion.

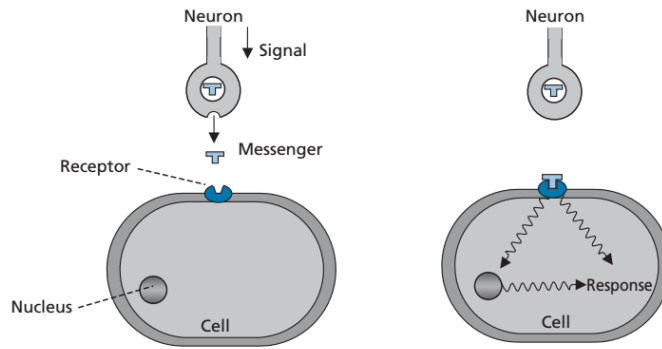


Divers récepteurs spécifiques vis-à-vis de chaque type de messager.



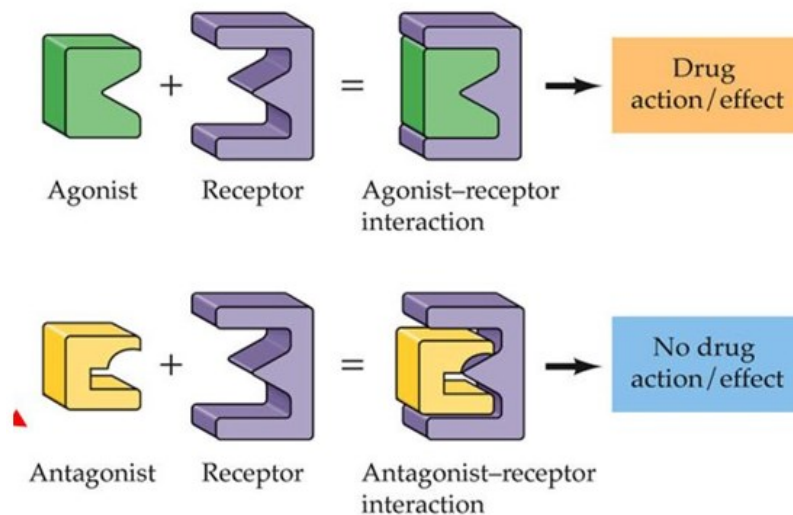
Exemple des neuromédiateurs et hormones.

Les médiateurs entraînent une réponse cellulaire par l'intermédiaire d'une voie de signalisation (ensemble de processus biochimique intracellulaire). C'est en interférant avec les récepteurs des médiateurs ou leurs voies de signalisations qu'agissent la plupart des médicaments



## ■ Molécules médicamenteuses : Agonistes/ Antagonistes

Une molécule médicamenteuse lorsqu'il se fixe sur une cible (un récepteur) peut :  
 L'activer (induction de l'effet) = **AGONISTE**  
 L'inhiber (cloquage de l'effet) = **ANTAGONISTE**

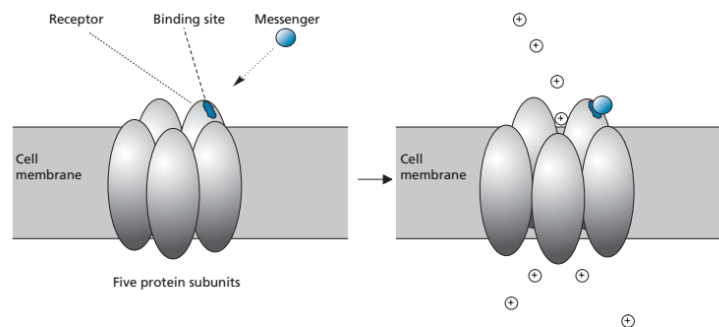


- Agoniste : analogue d'un médiateur chimique endogène **capable** de provoquer une activité intrinsèque après interaction avec son récepteur spécifique.
- Antagoniste : analogue d'un médiateur chimique endogène incapable de provoquer une activité intrinsèque après interaction avec son récepteur spécifique. Il ne possède donc pas d'action propre. Son effet pharmacologique est le résultat d'une opposition à l'action d'un médiateur chimique endogène ou d'un agoniste.

### 3.1.1. Les récepteurs membranaires

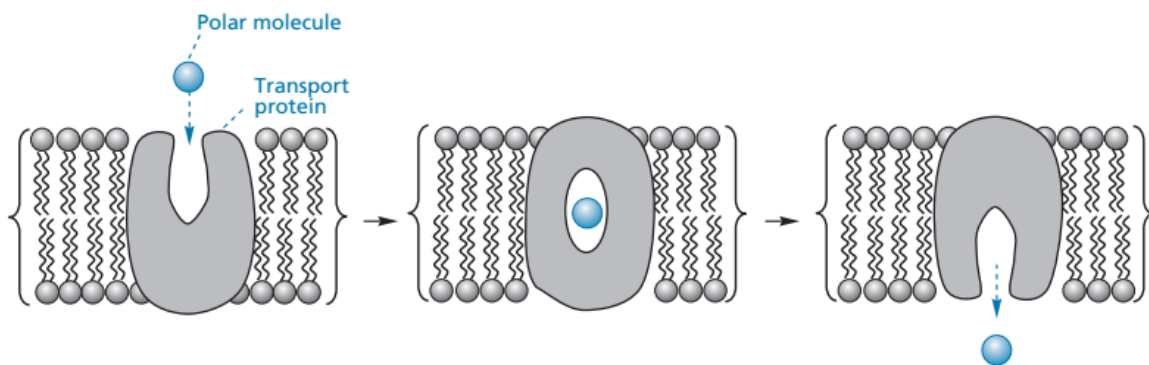
#### 3.1.1.1. Les récepteurs canaux ioniques

Famille des protéines qui sont responsables des équilibres ioniques transmembranaires. Ce sont des protéines favorisant le transport d'ions ou de substances diverses. Souvent ils ont besoin d'énergie sous forme d'ATP. On les appelle des transporteurs ATP-dépendants.



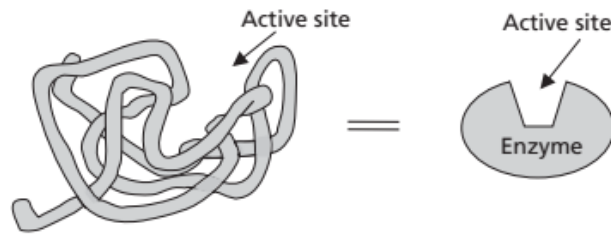
Les médicaments ou les médiateurs (Ex : GABA) agissent sur ces canaux ils peuvent les maintenir ouverts ou fermés.

#### **1.1.1.1. Les récepteurs transporteurs**



#### **1.1.1.2. Récepteurs à activités enzymatique**

Un certain nombre de médicaments agissent directement sur le site actif d'enzyme. Il s'agit le plus souvent d'inhiber (parfois d'activer) leur activité catalytique ou alors de détourner leur activité pour diminuer le rôle de la protéine normalement synthétisée. Il existe également une catégorie de récepteurs-enzymes associant dans la même structure un site de fixation et de reconnaissance du ligand et une activité enzymatique (récepteurs à activité tyrosine kinase : insuline, facteurs de croissance, etc.).



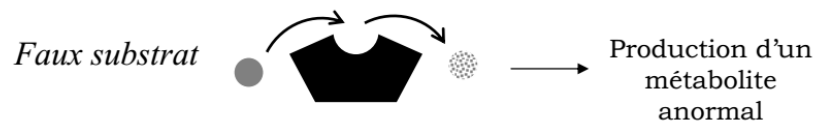
Le site actif d'enzyme.

Un certain nombre de médicaments agissent directement sur des enzymes. Il s'agit le plus souvent d'inhiber (parfois d'activer), leur activité catalytique ou alors de détourner leur activité pour diminuer le rôle de la protéine normalement synthétisée. Il existe également une catégorie de récepteurs-enzymes associant dans la même structure un site de fixation et de reconnaissance du ligand et une activité enzymatique (ex : récepteurs à activité tyrosine kinase : insuline, facteurs de croissance, etc.).

Certaines substances sont des substrats analogues au substrat naturel et qui agissent en qualité d'inhibiteurs de l'enzyme au niveau de son site d'activité. Cette inhibition peut être réversible ou irréversible.



Certaines substances sont de faux substrats des enzymes. Ces substances sont modifiées par l'enzyme en un produit de réaction qui lui-même interfère dans une fonction de la cellule.

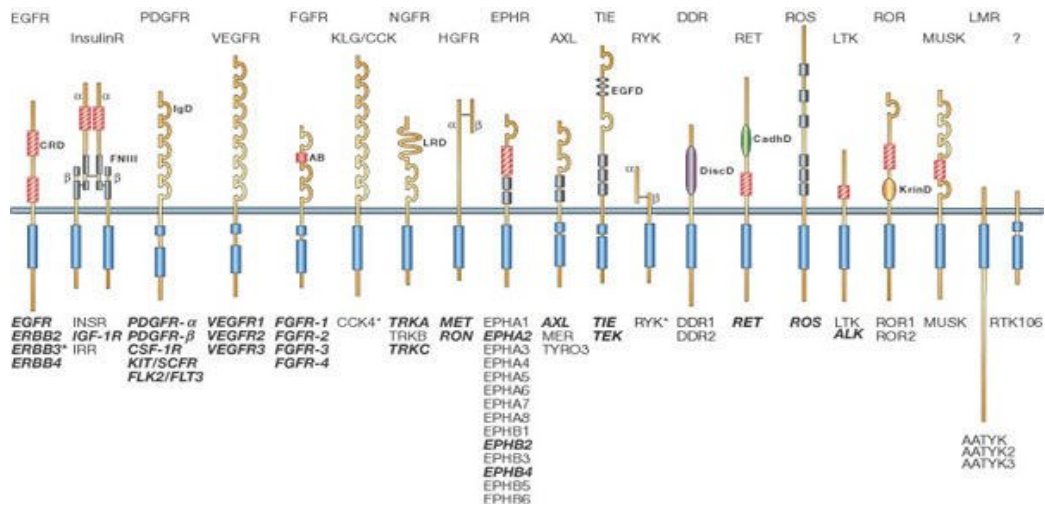


### **1.1.1.3. Les récepteurs à activité ou couplé aux tyrosines kinase**

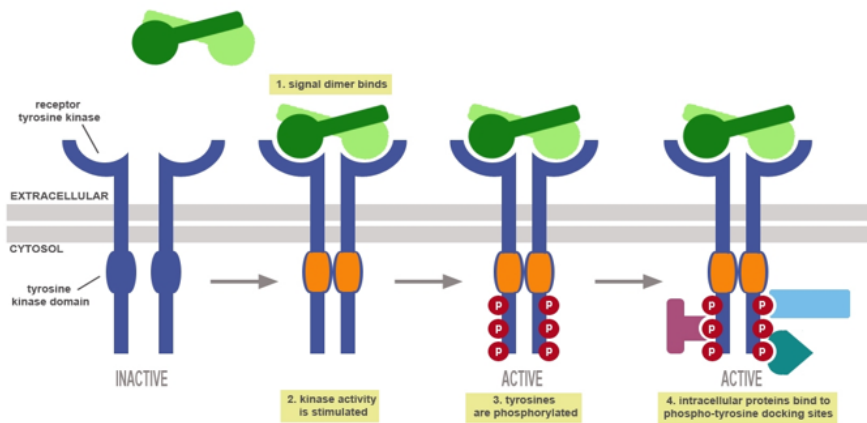
Les récepteurs à activité tyrosine kinase intrinsèque (RTK) sont des glycoprotéines transmembranaires composées d'un domaine extracellulaire très variable capable de fixer le ligand, d'un domaine transmembranaire permettant l'ancrage dans la membrane cellulaire et d'un domaine intracellulaire (cytoplasmique) qui renferme l'activité tyrosine kinase et permet



la transduction du signal au sein de la cellule. L'activité enzymatique des RTK est localisée dans le cytoplasme et permet le transfert du phosphate  $\gamma$  de l'ATP vers l'hydroxyle des tyrosines des protéines cibles et/ou du récepteur lui-même, c'est ce qu'on appelle l'autophosphorylation. Les RTK sont d'importants régulateurs de la communication intercellulaire, ils jouent en effet un rôle important dans le contrôle de nombreux processus biologiques, tels que le cycle cellulaire, la migration cellulaire, le métabolisme, la croissance, la prolifération et la différenciation cellulaire.



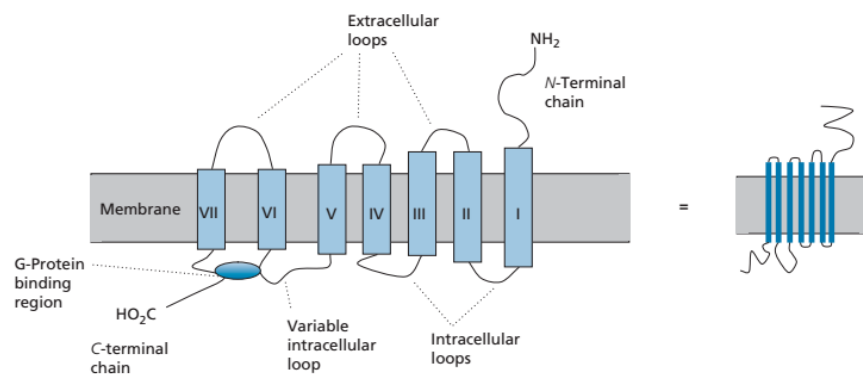
Les récepteurs à activité ou couplé aux tyrosines kinase



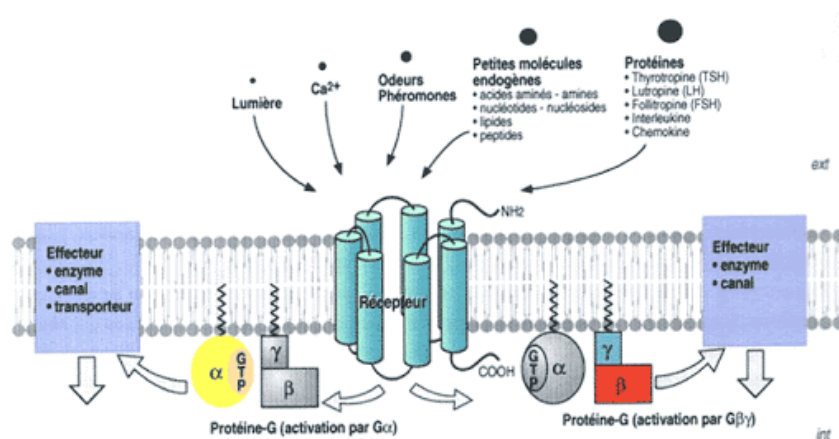
Activation de récepteur à activité ou couplé aux tyrosines kinase

### 1.1.1.4. Les récepteurs couplés aux protéines G

Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs) sont des protéines membranaires ayant une structure à sept domaines transmembranaires chargées de reconnaître des messages externes (lumière, odeurs, etc.) ou internes (hormones, neurotransmetteurs). Ils sont composés d'une chaîne d'acides aminés qui traverse plusieurs fois la membrane sous forme d'une hélice  $\alpha$ . En plusieurs emplacements de son domaine extracellulaire, la molécule peut être glycosylée. Les sept segments transmembranaires sont organisés en un cercle qui contient en son centre une cavité et un site de liaison pour le ligand ou le médicament. L'association du ligand ou d'un analogue pharmacologique possédant une activité agoniste, induit un changement de conformation du récepteur qui lui permet d'entrer en contact avec une protéine G.



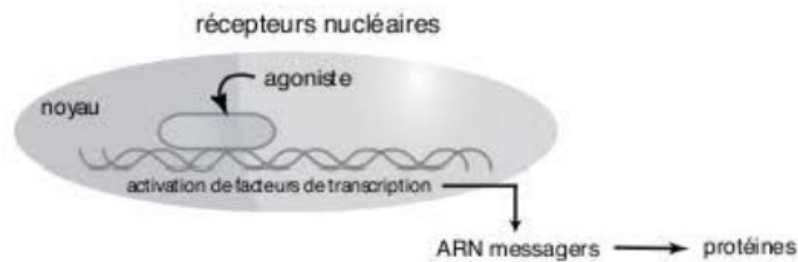
Les récepteurs couplés aux protéines G



Activation du récepteur couplé aux protéines G.

### 1.1.2. Les récepteurs nucléaires

Famille de protéines qui se lient à la région promotrice des gènes soit pour augmenter soit réprimer leur transcription en ARN messagers. Les récepteurs nucléaires sont des facteurs de transcription : activés par des ligands lipophiles (hormones circulantes, ou des médiateurs synthétisés par la cellule, ou les métabolites cytosoliques d'un médiateur extracellulaire) par phosphorylation



### 1.1. La cible est un acide nucléique

Il existe aussi beaucoup de médicaments prenant pour cible un acide nucléique. En fait, la toute grande majorité des médicaments utilisés en médecine ont pour cible des protéines ou des acides nucléiques. Ce sont des récepteurs présents dans le noyau. Pour pouvoir entrer dans la cellule, les molécules doivent être solubles dans le gras car les parois extracellulaires sont formées de triglycérides (du gras). Les corticoïdes sont des médicaments qui agissent sur le noyau et qui vont donc augmenter ou diminuer l'expression d'un gène (**Figure 1.11**).



**Figure 1.11** Récepteurs d'acides nucléiques.

## 1.2. la cible est un lipide

Il existe très peu de médicaments de ce type. Leur principale action est de désorganiser la structure lipidique des membranes cellulaires.

## 1.3. La cible est un glucide

On pensait que la principale fonction des glucides était structurale (cellulose, amidon) ou énergétique (glycogène). Mais aujourd'hui, on sait qu'ils forment la majeure partie des **cibles cellulaires**. Ces cibles permettent à la cellule de s'identifier par rapport aux autres (détection immunologique), de répondre à certaines hormones (récepteur de l'insuline ...) et peuvent aussi servir de porte d'entrée aux virus. On essaie donc de fabriquer des médicaments de ce type pour empêcher l'entrée des virus dans les cellules.