

CHAP 1: CIBLES DES MEDICAMENTS

GÉNÉRALITÉS

Le Code de la Santé Publique française définit le *médicament* comme «une substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical, ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques».

I- CIBLES ET SELECTIVITES DES MEDICAMENTS

1- La liaison du médicament à sa cible: réponse cellulaire et réponse de l'organisme

L'effet du médicament est initié en général par sa liaison à une macromolécule de l'organisme ou **cible moléculaire**. Ces cibles sont très généralement une protéine, exceptionnellement l'ADN pour certains anticancéreux ou l'ARNm pour des médicaments en cours d'étude.

Cette liaison ou interaction entre le médicament et sa cible implique une affinité de l'un pour l'autre. La liaison du médicament modifie les propriétés de la cible moléculaire; il en résulte une réaction ou réponse cellulaire qui peut être:

- **Contractile** pour les muscles squelettiques, cardiaques, lisses...
- **Sécrétoire** pour les cellules sécrétrices exocrines et endocrines, les neurones, les cellules immunitaires...

Le médicament modifie ainsi le fonctionnement d'un ensemble de cellules et la réponse intime de chacune est traduite par la réaction globale d'un organe avec modification d'une fonction de l'organisme idéalement perturbée par la pathologie en cause.

Ex: les antidiabétiques utilisés pour résoudre les problèmes des diabètes dus à une sécrétion insuffisante d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans se lient à la surface de ces cellules et la réponse de ces dernières va être une sécrétion d'insuline avec pour conséquence une baisse de la glycémie (une diminution du taux de glucose dans le sang)

2- la sélectivité du médicament

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

II- La diversité des cibles des médicaments

1- 500 cibles de médicaments actuelles.

Les substances à activité reconnue au plan international se partagent environ 500 cibles moléculaires différentes répartie plus ou moins comme suit regroupées en grandes classes:

217 pour les récepteurs membranaires

135 pour les enzymes

53 pour les hormones et les facteurs de croissance

24 pour les canaux ioniques 10 pour les récepteurs nucléaires.

10 pour l'ADN Environ 34 cibles non déterminées.

Les deux grandes classes de cibles sont: les récepteurs membranaires et les médiateurs qui représentent 40% de cibles actuelles, et les enzymes représentant 28% des cibles.

2- cibles potentielles

L'estimation du nombre de cibles potentielles pour les médicaments est > 6500 avec une répartition approximativement qui prévoit qu'il y a environ:

3500 enzymes 2000 récepteurs hepta-hélicoïdaux

1000 canaux ioniques 150 récepteurs nucléaires

Le nombre de cibles de médicaments déjà exploitées est faible % au nombre de cibles potentielles. Cette observation a remis en cause les stratégies de recherche de nouveaux médicaments.

III-LES RECEPTEURS DES MEDIEATEURS EN TANT QUE CIBLES DES MEDICAMENTS

1- les médiateurs

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

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

Les médiateurs peuvent être:

- 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.

Action: agissent pendant un temps \pm long et \pm loin du lieu de sécrétion.

- Des **hormones locales** ou **autacoïdes** sécrétées par des cellules non neuronales et assurent les mécanismes de régulation autocrines et paracrines. On peut inclure là les facteurs de croissance, les messagers du système immunitaire (interleukines= protéine qui permet la communication entre les globules blancs et qui active la réaction immunitaire) et les diverses immunoglobulines.

Action: agissent sur des cellules proches

- Des **composants de la surface des cellules** de l'organisme ou de micro-organisme à savoir : virus, bactéries, parasites.

2- Les conséquences de la liaison médicaments-récepteurs

Les médicaments se lient au récepteur d'un médiateur avec les conséquences diverses. Ainsi,

Un médicament agoniste mime l'effet du médiateur i.e. reproduit l'effet du médiateur=conduit à la même réponse cellulaire. Ici, le médiateur=agoniste physiologique. Note: les médicaments agonistes se lient au même site que le médiateur; car ce sont des analogues de structures.

Un médicament antagoniste neutre s'oppose à la liaison du médiateur à son récepteur mais sans entrainer de réponse cellulaire. Conséquence: Diminution de l'effet du médiateur correspondant.

Un médicament antagoniste non compétitif se lie à un autre site du récepteur.,
Conséquence: diminution de l'affinité du récepteur pour son médiateur

Un *médicament agoniste inverse* ou *antagoniste négatif* entraîne une réponse opposée à celle d'un agoniste.

Remarque:

- *agoniste entier*: lorsqu'il induit une réponse cellulaire maximale.

- *agoniste partiel*: lorsque la réponse cellulaire est la plus maximale possible.

Ligand = agoniste et antagoniste et tout autre composé capable de se lier au récepteur d'un médiateur ou à toute autre molécule de l'organisme sans préjuger les conséquences de cette union. ~~Note:~~ Tout médicament est un ligand de sa cible moléculaire.

IV- Les divers types de récepteurs des médiateurs

On appelle « récepteur pharmacologique », une structure chimique fonctionnelle sur laquelle la fixation spécifique d'une molécule médicamenteuse provoque un stimulus qui est à l'origine de l'effet pharmacologique. Un récepteur est une structure moléculaire qui reçoit, traite et transmet de l'information.

1- Médiateurs lipophiles

Ce type de récepteurs sont localisés dans le noyau de la cellule ou migrent du cytosol vers le noyau: ce sont des **récepteurs nucléaires**.

Exemples: Les hormones stéroïdes, les rétinoïdes et les hormones thyroïdiennes

Rôle: facteur de transcription activé par des médiateurs.

2- Médiateurs non lipophiles

Leurs récepteurs sont intégrés à la membrane plasmique avec une disposition transmembranaire. Les ppaux sont classés en 4 groupes:

Les récepteurs à activité de canal-urique ou canal ionique activé par un médiateur.

La liaison du médiateur entraîne une légère modification de la conformation de cet ensemble permettant le passage sélectif d'ions dans le sens du gradient électrochimique.

Les récepteurs à activité guanilyl-cyclase

Activés par un médiateur et produisant du GMPc, ces récepteurs comprennent des récepteurs intégrés à la membrane plasmique et des récepteurs guanylyl-cyclase cytosoliques activés par le NO. ~~Note:~~ La signalisation correspond à l'activité de la protéine kinase G.

Les récepteurs à activité protéine kinase ou associés à une protéine kinase cytosolique

Les récepteurs hepta-hélicoïdaux

Ils comportent 7 hélices transmembranaires et ils sont monomériques

Ils sont activés sélectivement par de très nombreux médiateurs très classiques (Adrénaline et Dopamine...) Ex: les photons,

V- LES AUTRES CIBLES DES MEDICAMENTS

Toute protéine de l'organisme quelques soit sa fonction est un site de fixation potentielle de médicaments. Si cette liaison modifie la fonction de cette protéine et que cette modification conduit à une réponse cellulaire à l'origine de l'effet recherché, elle peut être par extension considérée comme le récepteur de ce médicament et ceci n'implique pas obligatoirement l'existence d'un médiateur endogène correspondant.

NOTE: **Récepteur** = protéine liant un médiateur.

Pour les autres sites de liaison des autres médicaments, utiliser le terme **cible** plutôt que médiateur.

Les cibles moléculaires des médicaments autres que les récepteurs des médiateurs sont classées en 4 groupes:

1- les diverses protéines impliquées dans les transports membranaires:

les canaux calciques, les canaux potassiques, les canaux sodiques, les pompes à sodium, les pompes à proton, les co-transporteurs ioniques, les transporteurs des neuromédiateurs.

2- les enzymes des grandes voies métaboliques et protéines micro-tubulaires: les oxydases.

3- les enzymes impliqués dans le métabolisme des médicaments: Acétylcholine estérase, MAO (Mono-Amine-Oxydase), EC de l'angiotensine, cyclo-oxygénase.

4- les enzymes de signalisation cellulaire: Phosphodiesterase, Nucléotides cycliques, Phospholipases, Protéines kinases, Protéines phosphatases.

RAPPELS

L'affinité est la capacité d'un PA à former en présence du récepteur des complexes DROGUE-RECEPTEUR.

On dit qu'un médicament est spécifique d'un récepteur lorsqu'il ne peut réagir qu'avec ce récepteur.

La fixation du ligand au récepteur induit un changement de conformation qui se propage, comme une onde, par son segment transmembranaire jusqu'à la partie intracellulaire où sera déclenchée une cascade de réactions aboutissant à la réponse cellulaire: c'est la signalisation cellulaire.

L'activité intrinsèque représente la capacité d'un PA à activer les récepteurs après interaction.

Lorsqu'il existe des sous types d'un récepteur, un médicament ne peut interagir qu'avec un de ces sous-types duquel on dit qu'il est sélectif.

Un récepteur est un composant le plus souvent de nature protéique capable de reconnaître le médicament (= ligand) et de transmettre l'information (= signal) à la cellule via un mécanisme moléculaire (= messagers)