

Cibles et mécanismes d'action des médicaments

Ligand : Tout composé capable de se lier à une macromolécule sans préjuger de la nature de cette molécule, ni des conséquences de cette liaison.

Récepteur : Protéine cible capable d'initier une cascade de réactions chimiques lorsqu'elle est activée par la liaison d'un ligand exogène ou endogène.

Une cible escomptée mais plusieurs cibles réelles, exemples :

- * **Minoxidil** : Agoniste des canaux potassiques, VD. Aussi utilisé dans le traitement de la chute des cheveux car il provoque une hyperpilosité
- * **Bêta bloquants** : R bêta adrénergiques dans le coeur et dans les poumons avec effets différents:

Coeur : bloquer les bêta 1-R, utilité thérapeutiques dans le post infarctus.

Poumons : bloquer les bêta 2-R, broncho-constriction

Cibles réceptorielles	Cibles non réceptorielles
Récepteurs membranaires	Pompes, Canaux, Transporteurs
Récepteurs nucléaires	Enzymes

Récepteurs membranaires :

Glycoprotéines transmembranaires

Activées par médiateurs, stimuli sensoriels. Se lient sur la surface extra cellulaire.

Activation du récepteur se traduit par un **changement de conformation**, un contact avec un site effecteur, une modification des fonctions cellulaires et une réponse biologiques.

Médiateurs :

- * Neuro-médiateurs (peptidiques ou non peptidiques)
- * Hormones
- * Facteurs locaux

I. Récepteurs enzymes :

- A activité tyrosine kinase : rôle dans la régulation des signaux intracellulaires : **croissance**, différenciation, adhésion, motilité, mort cell. Ligands : **facteurs de croissance**, cytokines, hormones.

Phosphorylation d'un AA.

Exemple : Trastuzumab : HER-2 est un récepteur enzyme à TK de la famille EGF sur exprimé dans le cancer du sein et ciblé par cet ac monoclonal.

- A activité tyrosine phosphatase
- A activité guanyl-cyclase

II. Récepteurs canaux

La fixation du médiateur entraîne un transfert d'ions :

- * Na^+ pour le récepteur nicotinique
- * Ca^{2+} pour le récepteur au glutamate
- * Cl^- pour les GABA récepteurs :

- Benzodiazépine : Anxiolytique, **Myorelaxant**
- Barbiturique : **anti-épileptique**
- Zolpidem : hypnotique

Fixation sur des sites **allostériques** : **augmentent l'affinité du GABA pour son récepteur.**

III. Récepteurs couplés à une protéine G

Un site récepteur à 7 hélices transmembranaires

Une **protéine G** hétérodimères composé de sous unités

Une protéine effectrice qui peut être un canal ionique ou une enzyme

Protéine G	Effecteur	Second messenger
Gs : stimulation ⊕	Adénylate cyclase	AMPc
Gi : inhibition ⊖		
Gq	Phospholipase C	DAG (diacylglycérol) + IP3 (inositol-triphosphate)

Exemples :

Hypertension

- antagonistes des récepteurs bêta adrénergique : **bêta bloquants**
- antagonistes des récepteurs alpha adrénergique

Asthme : agonistes des récepteurs bêta adrénergique : **salbutamol**

Douleur : agonistes des récepteurs mu, k, delta des opioïdes : **opiacés.**

Chaque RCPG peut réguler plusieurs protéines G et plusieurs effecteurs : l'activation de l'effecteur persiste au delà de la liaison du récepteur.

Récepteurs nucléaires

Liaison avec des ligands tels que les **hormones stéroïdes.**

Récepteurs vitaminiques :

vitamine D dans la supplémentation contre l'ostéoporose
vitamine A, anti acné

Aux hormones thyroïdiennes : supplémentation en cas d'hypothyroïdie

Aux hormones sexuelles : Oestrogène, progestérone, contraceptifs

Canaux ioniques

Caractérisé par leur sélectivité ionique (Na^+ , K^+ , Cl^-) et par leur domaine d'activation et de désactivation ou domaine de voltage.

Activation par un potentiel d'action.

Ligands des canaux sodiques : anti-arythmiques, anesthésiques, anti-épileptiques.

I. Canaux ioniques dépendants de l'ATP ou de Ca^{2+}

Entrée de glucose : l'ATP augmente, KATP est fermé. Dépoly de la membrane puis entrée de Ca^{2+} et exocytose de l'insuline.

exemple : Sulfamides hypoglycémiantes : inhibiteurs de iKATP : stimulent sécrétion d'insuline.

Transporteurs et pompes

Permettent de maintenir les gradients ioniques transmembranaires

* Co transporteurs $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ inhibé par le furosemide qui est un diurétique

* Pompe à sodium Na^+/K^+ ATPase inhibé par la digoxine utilisée dans l'insuffisance cardiaque

I. Pompe à protons H^+/K^+ ATPase.

Assure la libération de protons H^+ au niveau de la **paroi gastrique**. Cette acidité peut causer des ulcères.

Activation indirecte : par les récepteurs à **l'histamine** et à **l'acétylcholine**.

Inhibition

- directe : irréversibles, grâce à **l'omeprazole** utilisé dans l'**ulcère gastrique**
- indirecte : par les antagonistes des **récepteurs** à **l'histamine** et à **l'acétylcholine**

Cibles non réceptorielles : SYSTEMES DE RECAPTURE			
INHIBITEURS DE LA RECAPTURE DES MEDiateURS			
Antidépresseurs	Synapse	Sérotinergique	Exemple : fluoxétine
	Neuromédiateur	Sérotine (5HT)	
	Synapse	Noradrénergiques	Exemple : venlafaxine
	Neuromédiateur	Noradrénaline	
Psychostimulants	Synapse	Dopaminergique	Exemples : cocaïne, amphétamines
	Neuromédiateur	Dopamine	

Enzymes

En très grande majorité, les médicaments sont des inhibiteurs.

Exemples : les anti vitamines K bloquent le cycle redox de la vitamine K et réduisent ainsi la synthèse des facteurs de coagulation vitamine K- dépendants.

Enzymes impliquées dans le métabolisme de la dopamine : maladie de parkinson

Cyclo-oxygénases : ciblées par l'aspirine.

Rôle COX :

Impliquées dans les mécanismes de l'inflammation, de la douleur et de la fièvre.

Interviennent dans le catabolisme de l'acide arachidonique

COX-1 : catalyse la synthèse de prostaglandines

muqueuse digestive et rein : rôle protecteur de PGE2, PGI2

plaquettes : rôle dans l'agrégation plaquettaire du thromboxane A2.

COX-2 : catalyse la synthèse de prostaglandines pro - inflammatoires au niveau des macrophages

de l'endothélium

des synoviocytes

Inhibiteurs : anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : ibuprofène et acide acétylsalicylique (Aspirine)

Inhibitions de COX-1 : Effets indésirables (inhibition PGI2 et PGE2 : épigastralgies, ulcères gastriques, lésions hémorragiques digestives, insuffisance rénale aiguë) (inhibition synthèse thromboxane A2 peut causer des hémorragies).

Inhibition de COX-2 : Effets bénéfiques recherchés

Inflammation : anti-inflammatoire

Douleur : antalgique

Fièvre : antipyrétique

Mécanismes d'action non spécifiques : Bicarbonate de soude, solutions de remplissages NaCl, Laxatifs, absorbants, mucilages, sursautant pulmonaire, résines digestives, chélateurs d'ions.

Mécanismes d'action spécifiques

I. Interaction avec un pathogène

- Neutralisation des agents par inhibition de la synthèse d'un constituant indispensable à leur développement ou à leur survie.

- Inhibition de l'enzyme de synthèse de la paroi bactérienne : transpeptidase inhibée la pénicilline, un antibiotique par analogie structurale avec le dipeptide Ala-Ala.
- Inhibition de la maturation virale : antiprotéases telles que les Anti-VIH par analogie structurale avec le dipeptide Phe-Pro.

II. Substitution

- Défaut de synthèse : insuline pour le diabète et dopamine (L DOPA) pour Parkinson.
- Défaut d'apport : vitamine D : prévention du rachitisme
- Défaut physiologique de synthèse : oestrogénostatifs pour le traitement hormonal substitutif de la ménopause.

III. Interaction métabolique

- d'une substance endogène ou d'une vitamine : anticoagulants la Fluindione inhibe la vitamine K et les anti hypertenseur comme l'Enalapril qui inhibe l'enzyme de conversion.
- d'un autre médicament : Ritonavir (inhibiteur du cytochrome) + Lopinavir (=antiprotéases) = KALETRA (Anti VIH).

IV : Interaction avec les canaux ou transports ioniques

- Effet sur un canal ionique : anesthésiques locaux comme la Lidocaïne (inhibiteurs du courant sodique).
- Effet sur une pompe : inhibiteurs de la pompe à protons comme l'Oméprazole (traitement de l'ulcère gastrique).

V. Interaction avec un récepteur

Adrénaline :

C'est un médiateur du système nerveux sympathiques, hormone du stress médullorénale.

Agoniste : Isoproterenol (structure analogue, imite l'effet et stimule le système sympathique, effet tachycardisant).

Antagoniste : le Propranolol (structure analogue, inhibe l'effet, bloque le système sympathique).

Définition d'un récepteur

- Il existe un ligand capable de s'y fixer
- Il existe un ligand capable de provoquer un effet (agoniste) mesurable
- Il existe un ligand qui inhibe l'effet d'un agoniste (antagoniste)
- La liaison ligand récepteur est saturable
- La liaison ligand récepteur est stéréospécifique.

VI. Interaction antigène-anticorps

Les anticorps monoclonaux peuvent être :

- Murin
- Chimérique (70% humain)
- Humanisé (90-95%)
- Humain (100%)

La durée d'action et l'efficacité augmentent lorsque que l'immunogénicité diminue.

2 mécanismes d'action :

- * La lyse cellulaire : par fixation du complément. Exemple des AntiCD45 : traitement de certaines leucémies.

* Inactivation de la cible et de ses effets :

- par compétition avec un ligand circulant : Anti TNF utilisé dans les maladies inflammatoires sévères.
- par compétition avec des ligands de récepteurs à tyrosine kinase : anti facteur de croissance vasculaire Anti VEGF, anti facteur de croissance tumorale Anti HER-2 et dans le cancer du sein le trastuzumab s'oppose à la liaison avec le facteur de croissance EGF.