

# Mécanismes d'action et cibles moléculaires des médicaments

On appelle effet pharmacodynamique une modification mesurable et reproductible, fonctionnelle ou organique, provoquée par un médicament dans un système biologique. Un même effet pharmacodynamique peut être provoqué par plusieurs médicaments. L'ensemble de ces médicaments constitue une famille pharmacologique.

La compréhension des mécanismes d'action des médicaments permet l'amélioration de leurs modalités d'administration. Elle permet aussi de mieux prévenir les effets indésirables et ouvre les perspectives pour de nouvelles voies de développement des médicaments.

## **1-Effets des médicaments:**

- On distingue 2 types d'effets:
  - Effets non spécifiques
  - Effets spécifiques
    - ❖ Effets non spécifiques:
- Certaines actions des médicaments ne sont pas dues à l'interaction du Med avec une cible moléculaire
- action due aux propriétés physicochimiques (Exemples : pansements gastriques, laxatifs...)
  - ❖ Effets spécifiques:
- L'effet du médicament est initié par sa liaison à une macromolécule de l'organisme, ou cible moléculaire
- Cible = généralement une protéine cellulaire, voire extracellulaire.
- Cette liaison implique une reconnaissance mutuelle des deux partenaires et une affinité réciproque.
- La liaison du médicament modifie les propriétés de la cible, ce qui conduit à une réponse de la cellule. Ceci est à l'origine des effets bénéfiques et indésirables d'un médicament.

## **NB :**

*Pour comprendre l'effet thérapeutique d'un médicament, il est nécessaire de connaître sa cible moléculaire (fonctionnement) et les mécanismes de la réponse déclenchée. Ces mécanismes sont appelés voies de signalisation qui ont pour signal la liaison du médicament à sa cible.*

## **2-Les différentes thérapeutiques:**

On distingue :

### **2-1- Thérapeutique substitutive:**

- Traitement = Remplacement d'une substance nécessaire à l'organisme.
- Plusieurs défauts :
  - Défaut de synthèse : insuline chez le patient diabétique, facteurs VIII ou IX chez l'hémophile
  - Défaut d'apport : vitamine B12 (anémie de Biermer).
  - Défaut physiologique de synthèse : œstrogènes après la ménopause.

### **2-2- Interaction avec le métabolisme d'une substance :**

- Certains médicaments ont pour mécanisme d'action le blocage ou la stimulation de la synthèse ou de la dégradation d'une substance endogène
- Exemples :
  - Les IEC (Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'angiotensine) inhibent la synthèse de l'angiotensine II à partir de l'angiotensine I.
  - Les anticoagulants antivitamine K entraînent l'inhibition des vitamines K réductases et provoquent ainsi le blocage du cycle d'oxydo-réduction de la vitamine K.

### **2-3- Interaction avec bactéries/virus /parasites ou champignons :**

- Mécanisme d'action : Inhibition de synthèse d'un constituant indispensable à leur développement ou à leur survie
- Exemple: Bêta-lactamines: inhibition de synthèse de la paroi bactérienne.

### **2-4- Interaction avec cibles assurant le passage transmembranaire d'un ion ou d'un métabolite:**

#### **2-4- a-Canaux ioniques :**

Exemples : Canaux sodiques:

- ✓ localisation: neurones, myocarde et muscles striés
- ✓ Nature glycoprotéique
- ✓ Perméabilité modulée par le voltage.
- ✓ Permet la propagation du potentiel d'action dans tissus excitables.
- ✓ Son inhibition bloque le passage du potentiel d'action.
- ✓ Exemple : les anesthésiques locaux = bloqueurs des canaux sodiques.

#### **2-4- b-Pompes ioniques:**

- Système capables de transporter des ions de part et d'autres de la membrane cellulaire contre un gradient de concentration.
- 2 types:
  - dépendants de l'hydrolyse de l'ATP
  - Dépendants des mouvements d'ion

Exemple: IPP « Inhibiteur de la pompe à proton »: inhibiteur spécifique de l'  $H^+$  /  $K^+$  ATPase de la cellule pariétale

### **2-5-Interaction avec les cibles des substances endogènes:**

- Substance endogène → récepteur
- Développement des agonistes et antagonistes

### **3-Cibles moléculaires:**

Les grandes familles de cibles sont :

- Les enzymes (25 %). Ces molécules sont essentiellement des inhibiteurs de l'activité enzymatiques.
- Les pompes, transporteurs et canaux ioniques, protéines membranaires qui régissent les équilibres transmembranaires des principaux ions (15 %).
- Les récepteurs membranaires (40 %): notion d'agoniste et d'antagoniste.
- Les récepteurs nucléaires (10 %): notion d'agoniste et d'antagoniste.

### **4-Notions de récepteur:**

- Protéine membranaire ou intracellulaire.
- reconnaît une molécule spécifique et permet sa fixation
- la molécule qui se fixe sur le récepteur est appelée : ligand.
- La formation de l'ensemble ligand-récepteur crée un signal biologique qui est transmis à l'intérieur de la cellule par un mécanisme de transduction.

#### **4-1- Médicaments ligands de récepteurs :**

- 2 types de ligands:
  - ✓ Agonistes
  - ✓ Antagonistes

##### **4-1-a-Agonistes:**

- Substance qui se fixe sur un récepteur, le stimule et entraîne une réponse biologique
- Un agoniste mime les effets d'un ligand endogène du récepteur
- La réponse maximale obtenue pour un effet pharmacologique varie d'un agoniste à un autre.
- Un agoniste entier ou pur peut produire l'effet maximal
- Un agoniste partiel ne peut pas produire l'effet maximal enregistré par les agonistes entiers de ce même récepteur.

##### **4-1-b-Antagonistes:**

- Substance qui se fixe sur un récepteur, sans déclencher de réponse biologique
- Un antagoniste agit en inhibant les effets produits par un ligand endogène.
  - ✓ Antagonisme compétitif: l'antagoniste est dit compétitif si le médicament se lie au même site que le médiateur.
  - ✓ Antagonisme non compétitif (allostérique) : l'antagoniste se lie à un autre site du récepteur (dit allostérique) avec pour conséquence une diminution de l'affinité du récepteur pour son médiateur (modification conformationnelle).

#### **4-2- caractéristiques de la liaison ligand-récepteur :**

- La saturabilité : la liaison spécifique d'un ligand donné est saturable car elle correspond à un nombre de récepteurs.
- La réversibilité :
  - La liaison est due à des forces de faible intensité (liaison hydrogène, liaison ionique, liaison de Van Der Waals)
  - Cette liaison se fait au niveau d'un site particulier du récepteur appelé : site actif (notion de clef-serrure).
  - La liaison covalente étant une liaison irréversible n'est pas recommandée ni désirée en pharmacologie.
- L'affinité du ligand pour le récepteur doit être élevée
- La stéréospécificité : elle correspond à l'ensemble des groupements chimiques et des conformations structurales nécessaires à la fixation du ligand

#### **🚩 Notion de sélectivité et de spécificité :**

- Sélectivité : interaction préférentielle avec une cible particulière
- Spécificité : action limitée à un mécanisme biologique précis
- Important pour comprendre l'existence d'effets secondaires (et éventuellement indésirables).

#### **5- Variabilité de la réponse aux médicaments :**

- D'ordre chronopharmacologique : liées au moment d'administration du médicament
- D'ordre pharmacocinétique: liées au devenir du médicament dans l'organisme.
- D'ordre pharmacodynamique liées au mode d'action du médicament

##### **5-1-Variabilités pharmacodynamiques**

- Variabilité des effets pharmacologiques, biologique ou physiologique
- Modifications d'efficacité ou de durée d'action
- Concernent les effets bénéfiques et les effets indésirables.
- S'expriment par l'apparition d'une réponse inhabituelle
- Cette variabilité pharmacodynamique peut être liée à :

- ✓ l'état physiologique (Exp: âge) ou pathologique (insuffisance rénale....).
- ✓ aux interactions médicamenteuses
- ✓ la sensibilité réceptorielle individuelle d'origine génétique ou non : il existe des polymorphismes de certains récepteurs qui expliquent la différence de réponse pharmacologique
- ✓ aux effets propres du médicaments : tolérance, dépendance