

Résumé – Mécanismes d'action des médicaments

I. Généralités

A. Définitions

- **Mécanisme d'action** : moyen par lequel une molécule va produire un ou des **effet(s) pharmacologique(s)** ;
- **Classe pharmacologique** : ensemble de médicaments avec le même mécanisme d'action ;
- **Effet pharmacologique** : activité biologique du médicament sur l'organisme ;
- **Bénéfice thérapeutique** : effet apporté au patient.

B. Exemple : statines VS niacine

- Statines : ↘ cholestérol par inhibition de l'HMG CoA réductase → ↘ événements cardiovasculaires ;
- Niacine : ↘ cholestérol → pas ↘ événements cardiovasculaires.
- ➔ **Même mécanisme d'action ≠ même bénéfice thérapeutique.**

II. Cibles

A. Cible moléculaire : interaction avec une macromolécule

Macromolécule : récepteur, enzyme, canal ionique, ADN, etc.

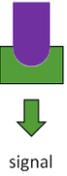
- **Sélectivité** = capacité d'une molécule à ne fixer qu'un seul récepteur. Activation de mauvaises voies = EI ;
- **Affinité** = force de la liaison entre le médicament et le récepteur ;
- **Ligand** = Peut-être endogène (hormone, neuromédiateur, etc.) ou exogène (médicament).

B. Sans cible : propriétés physico-chimiques

Exemples :

- Laxatif osmotique ou de lest ;
- Antiacide gastrique ;
- Résine chélatrice des sels biliaires.

C. Agoniste et antagoniste

	Antagoniste	Agoniste
Action	Se lie au récepteur sans l'activer.	Se lie au récepteur et l'active.
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Irréversible : liaison définitive au récepteur ; ▪ Compétitif : liaison réversible par loi d'action de masse. <p>Exemple – Bêta-bloquants sur les récepteurs bêta-adrénergiques.</p> 

III. Récepteurs comme cible d'action : exemple des récepteurs alpha 1

Au niveau...	Noradrénaline	Antagoniste : Prazosine
Cellulaire	Contraction cellules musculaires lisses	∅ contraction cellules musculaires lisses
De l'organe	↘ Diamètre artères	↗ Diamètre artères
De l'organisme	↗ Résistances périph. ↗ Pression artérielle	↘ Résistances périph. ↘ Pression artérielle

La Prazosine a un rôle anti-hypertenseur et d'alpha-bloquant.

IV. Récepteurs

Récepteurs	Action	Mécanismes	Exemples	Schémas
Canal ionique	Très rapide Millisecondes	<ul style="list-style-type: none"> Rc lié à protéine transmembranaire : le canal ; Rc contrôle ouverture du canal : <ul style="list-style-type: none"> ouverture → modification concentrations ioniques de part et d'autre de la membrane. Très important dans l'électrophysiologie et modulation du potentiel membranaire ; Ce type de récepteurs est privilégié pour les neurotransmetteurs. 	Sulfamides : action sur les canaux K_{ATP}	
Enzymatique	Semi-rapide Minute	<ul style="list-style-type: none"> Fixation du ligand : cascade de réactions intracellulaires ; 2 types d'activités enzymatiques : <ul style="list-style-type: none"> rc guanylyl-cyclase : GTP en $GMPc$; rc à activité protéine-kinase : série de phosphorylations en cascade dans le cytoplasme. 	Pénicilline : <ul style="list-style-type: none"> Paroi des bactéries = peptidoglycane dont synthèse implique transpeptidase. Indispensable à la survie des bactéries ; Pénicilline cible la transpeptidase : plus de paroi → ∅ bactéries. 	
Couplés à la protéine G	Rapide Seconde	<ul style="list-style-type: none"> Transduction du signal par des protéines effectrices ; Activité GTPase. 		
Nucléaires	Lente Heures ou jours	<ul style="list-style-type: none"> Dans le noyau des cellules : modification de l'expression des gènes par la transcription, liaison à l'ADN ; <p>Exemple – Corticoïdes.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Anthracyclines : <ul style="list-style-type: none"> Inhibent synthèse d'ADN => mort des cellules cancéreuses ; Médicaments intercalants : empêchent la réplication ; <p>Exemple – Doxorubicine.</p>	

V. Mécanismes d'action des biothérapies

A. Avec les anticorps

Les anticorps sont :

- Des protéines complexes ;
- Sécrétés par les cellules immunitaires de l'organisme ;
- À la base des réactions immunologiques de défense de l'organisme.

Fonctionnement :

- Reconnaît de manière spécifique l'AG contre lequel il est dirigé ;
- Reconnaît l'AG grâce à son fragment ab.

Ces anticorps sont développés pour être spécifiques d'une cible d'action pharmacologique → Intérêt = spécificité.

Les anticorps monoclonaux :

- Sont produits par ingénierie génétique = biothérapie ;
- Ont un nom terminant par *mab* (*monoclonal anti body*).

B. Exemple : polyarthrite rhumatoïde

C'est une maladie inflammatoire auto-immune :

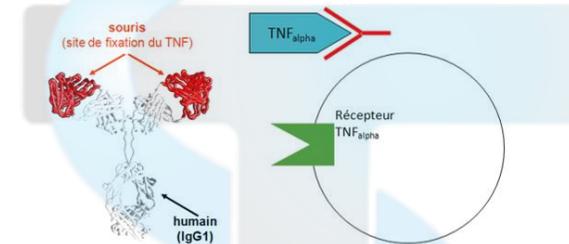
- Réaction inflammatoire : douleurs, lésions et destruction de l'articulation ;
- **Inflammation et lésions articulaires** sous le contrôle de facteurs comme le TNF- α (exemple de cytokine) ;
- Récepteur du TNF- α situé sur cellules concernées par inflammation :
 - sa liaison avec le TNF- α déclenche le processus inflammatoire dans la cellule ;
 - en empêchant la liaison du TNF- α à son récepteur, on peut espérer obtenir un effet anti inflammatoire.

1. Anticorps médicament : infliximab

Anticorps monoclonal chimérique :

- Partie anti-TNF- α produite chez la souris → **Spécifique du TNF- α** ;
- Partie immunoglobuline IgG1 produite chez l'humain.

Se fixe aux molécules de TNF- α circulantes : les **empêche de se lier à leurs récepteurs** au niveau de la cellule inhibant ainsi la réaction inflammatoire.



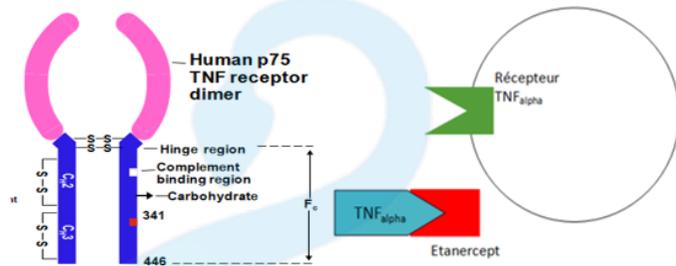
Infliximab : structure (gauche) et fixation au TNF- α circulant (à droite).

2. Anticorps médicament : étanercept

Protéine de fusion constituée :

- D'une **protéine similaire au récepteur TNF- α** ;
- D'une partie d'**immunoglobuline humaine G1**.

Similitude avec le récepteur du TNF- α : liaison avec le TNF- α donc pas de déclenchement de réaction inflammatoire. → **Inhibition du TNF- α circulant.**



Etanercept : structure (gauche) et fixation au TNF- α circulant (droite). VI. Diversité des cibles possibles

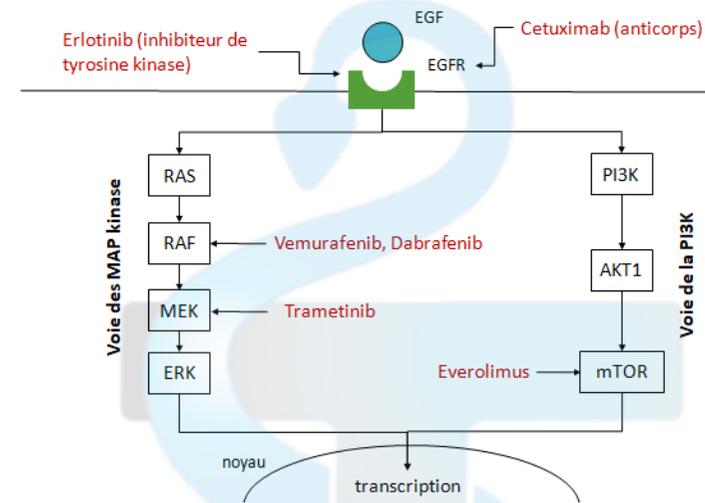
Le cancer est une prolifération non contrôlée des cellules. On peut agir sur les voies de signalisation de la prolifération cellulaire pour lutter contre le cancer.

Exemple – L'EGF est un facteur de croissance circulant. En se liant à son récepteur EGFR (Récepteur à tyrosine kinase), l'EGF va déclencher un signal de prolifération qui va aboutir à la transcription au niveau du noyau. Ce mécanisme permet physiologiquement à la cellule de se multiplier.

A Exemples de blocages de la voie EGF

La liaison d'EGF à son récepteur provoque l'activation de deux voies où la **transduction** se fera grâce à l'activation successive de plusieurs protéines :

- La voie des **MAP kinases** : RAS, RAF, MEK et ERK ;
- La **voie de PI3K** : PI3K, AKT1 et mTOR.



Cascades de signalisation suite à la liaison d'EGF sur son récepteur.

B. Exemples de thérapie ciblée : BRAF mutée

