



Pharmacologie générale

Mécanismes d'action des médicaments

Date : 27 Février 2019
Heure : H2
Prof. : BOUSQUET-MELOU

T : CROS-SCHMIDT/ FAURE
DUBOELLE/PAYET
C : HUGONNET/MALATERRE

Table des matières

I.	Généralités sur les médicaments.....	1
A.	Définitions	1
B.	Mécanismes d'action	1
1.	Actions non-spécifiques : propriétés physico-chimiques	1
2.	Actions spécifiques : interactions avec des macromolécules.....	2
II.	Les récepteurs.....	4
A.	Médicaments ligands récepteurs.....	4
B.	Cibles de médicaments : enzymes	6
C.	Cibles de médicaments : canaux ioniques	8
D.	Cibles de médicaments : transporteurs	8

I. Généralités sur les médicaments

A. Définitions

Médicament : “ Toute substance ou composition, présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical, de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques ” (Article L.511 du Code de la Santé Publique).

> À noter que cet article définit en même temps la notion de médicament humain et animal.

Les spécificités que l'on va trouver dans un dossier d'AMM vétérinaires sont :

- un dossier sur la **toxicité pour le consommateur** des résidus des médicaments destinés aux animaux de rente, qui se traduit par la mention des **temps d'attente** sur les notices d'utilisation des médicaments
- un dossier **d'écotoxicité** qui évalue les impacts sur l'environnement des médicaments excrétés par les animaux de rentes
- une différenciation en fonction des **espèces**

B. Mécanismes d'action

1. Actions non-spécifiques : propriétés physico-chimiques

Les médicaments dont l'action est non-spécifique agissent grâce à leurs propriétés chimiques et non par interaction avec les molécules de l'organisme, **seule leur présence dans l'organisme fait qu'ils agissent**. Par exemple, les modificateurs de l'équilibre acido-basique modifient le pH par leur fonction acidifiante ou alcalinisante. De même, les modificateurs de l'équilibre osmotique, tel que le mannitol ayant un effet diurétique. Leur excrétion par les reins entraîne alors une sortie d'eau. Les pansements gastriques et intestinaux ont aussi une action non-spécifique.

2. Actions spécifiques : interactions avec des macromolécules

Les médicaments dont l'action est spécifique **interagissent avec une cible** : les macromolécules biologiques et donc les cellules de l'organisme.

Ces interactions peuvent se faire avec :

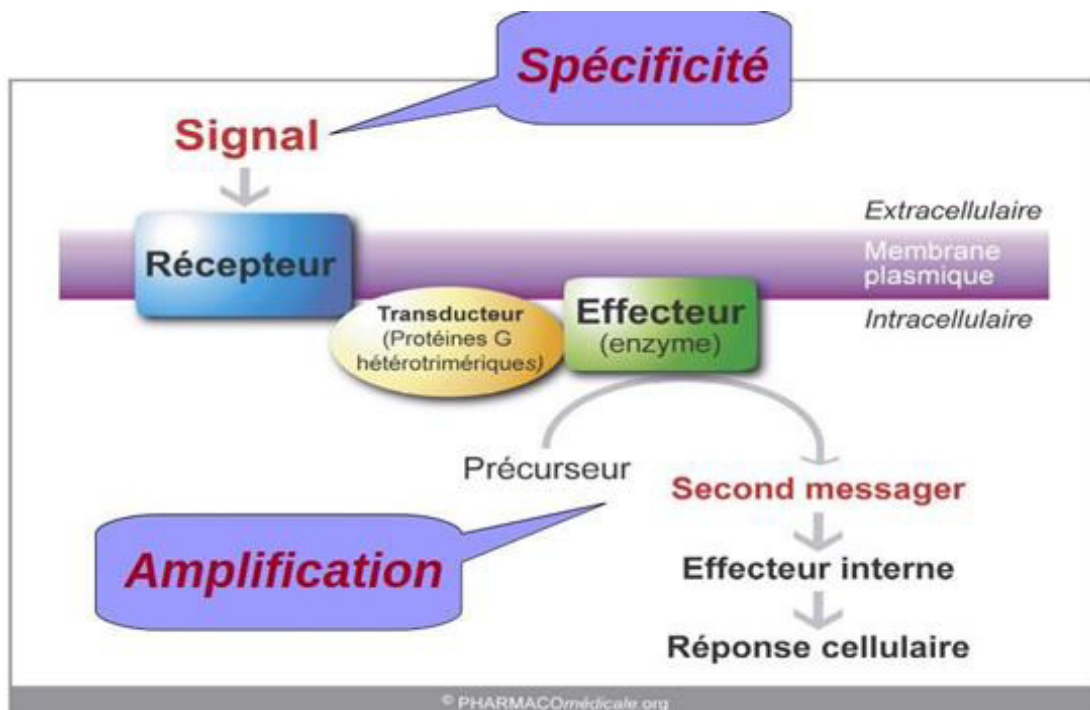
- des **lipides** : ils ont des actions détergentes c'est-à-dire qu'ils cassent les membranes, comme les agents surfactants antifongiques
- des **acides nucléiques** : ce sont des agents anticancéreux
- des **protéines** (impliquées dans la vie de la cellule et non dans son architecture) : ce sont des transporteurs, enzymes, canaux ioniques ou récepteurs

La plupart de ces récepteurs sont des récepteurs hormonaux, des macromolécules (protéine ou glycoprotéine) qui assurent la reconnaissance et la transmission d'un message hormonal à un effecteur.

Les phénomènes biochimiques de leur action sont :

- reconnaissance → SPECIFICITE
- transmission
- effecteur, second messenger → AMPLIFICATION (très importante pour les médicaments)

Schéma du mécanisme d'action sur un récepteur hormonal :



L'action du médicament est plus ciblée car elle agit sur un récepteur spécifique entraînant une **réponse amplifiée** via l'activation d'une cascade d'effecteurs et de seconds messagers. On a donc un médicament plus puissant (c'est-à-dire plus efficace pour de plus faibles concentrations).

Il existe différents types de récepteurs :

- Les **récepteurs membranaires** :

- En liaison directe avec l'effecteur :

- 1) Les **récepteurs-canaux membranaires**

Ex : le récepteur nicotinique à l'acétylcholine (sur muscles striés, Ach libérée dans plaque motrice) des neurones du système nerveux parasympathique

- 2) Les **récepteurs-enzymes membranaires** qui, suite à la fixation avec l'effecteur, va réaliser une action enzymatique dans la cellule et provoquer la transduction du signal

Ex : le récepteur à l'insuline qui possède une activité tyrosine-kinase sur sa partie intracellulaire.

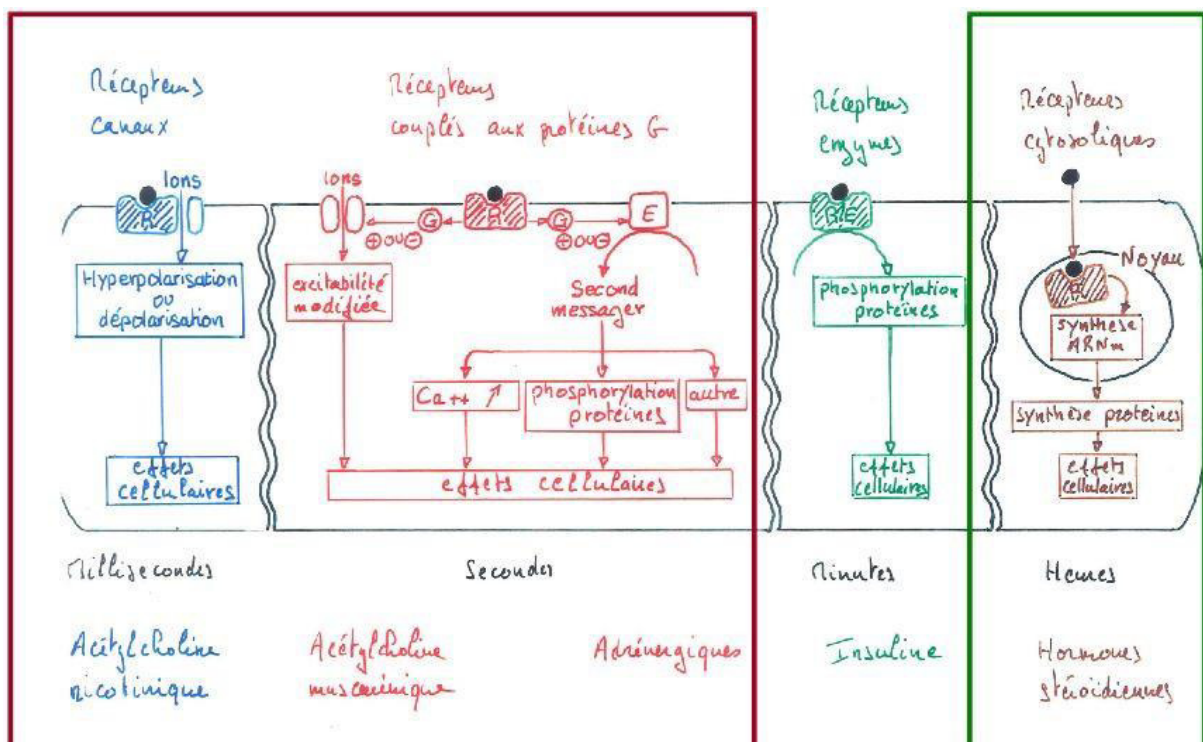
- En liaison indirecte avec l'effecteur :

En particulier : les Récepteurs Couplés aux Protéines G (RCPG ou GPCR en anglais) qui sont lié à l'effecteur par l'intermédiaire de la protéine G dont le récepteur muscarinique (sur cœur et muscles lisses) à l'acétylcholine.

- Les **récepteurs intracellulaires (ou cytosoliques)** qui agissent en tant que facteurs de transcription à la suite de la fixation d'un ligand lipophile (hormone stéroïdienne) puis de l'acheminement dans le noyau par les protéines chaperonnes.

Le fait qu'il y ait différents types de récepteurs avec des modalités d'actions variables fait que les délais d'apparition et les durées des effets d'un médicament vont varier selon le type de récepteur ciblé. Par exemple, une action sur des récepteurs-canaux s'observera dans les millisecondes qui suivent. Or si le délai d'apparition est court, le délai de disparition l'est aussi. Ceci permet de contrôler des effets en temps réel en administrant ces médicament en perfusion (quand on arrêtera la perfusion, les effets s'estomperont très vite).

Les effets présentant le plus de délais d'apparition s'observent sur les substances agissant sur les récepteurs intracellulaires (plusieurs heures). En effet, ceux-ci agissent sur l'ADN directement. Il est alors nécessaire que les mécanismes de transcription/traduction se mettent en place pour obtenir une réponse. En contrepartie, l'effet est d'autant plus durable qu'il est long à mettre en place (pourra s'estomper en plusieurs jours après la fin de la prise médicamenteuse).



Les différents type d'actions des médicaments sur desd récepteurs:

- Les **médicaments agonistes** se fixent sur un récepteur, le stimulent et entraînent une réponse biologique. On dit qu'ils miment les effets d'un ligand endogène du récepteur, ils sont **mimétiques** de l'action du ligand endogène.

Ex : molécule agoniste du récepteur nicotinique = parasymphomimétique

- Les **médicaments antagonistes** se fixent sur un récepteur, sans déclencher de réponse biologique. Ils inhibent les effets produits par un ligand endogène, on dit qu'ils sont **lytiques** de l'action du ligand.

Ex : antagoniste des récepteurs muscariniques = parasympholytique

II. Les récepteurs

A. Médicaments ligands récepteurs

Une hormone ou un neurotransmetteur peut se lier à plusieurs types de récepteurs, et plusieurs sous-types du même récepteur. Ces molécules pourront être spécifiques ou sélectives.

Spécificité : Un médicament est spécifique d'un type de récepteur lorsqu'il ne peut interagir qu'avec ce récepteur. Cette action est totale, la spécificité est absolue.

Sélectivité : Propriété d'un médicament d'interagir avec un seul des sous-types d'un récepteur. Dans la pratique, la sélectivité n'est jamais absolue mais toujours relative, et dépend de la concentration.

L'adrénaline et la noradrénaline sont des neuromédiateurs du système orthosymphatique. Il existe des récepteurs α -adrénergiques (α_1 et α_2) et des β -adrénergiques (β_1 , β_2 et β_3).

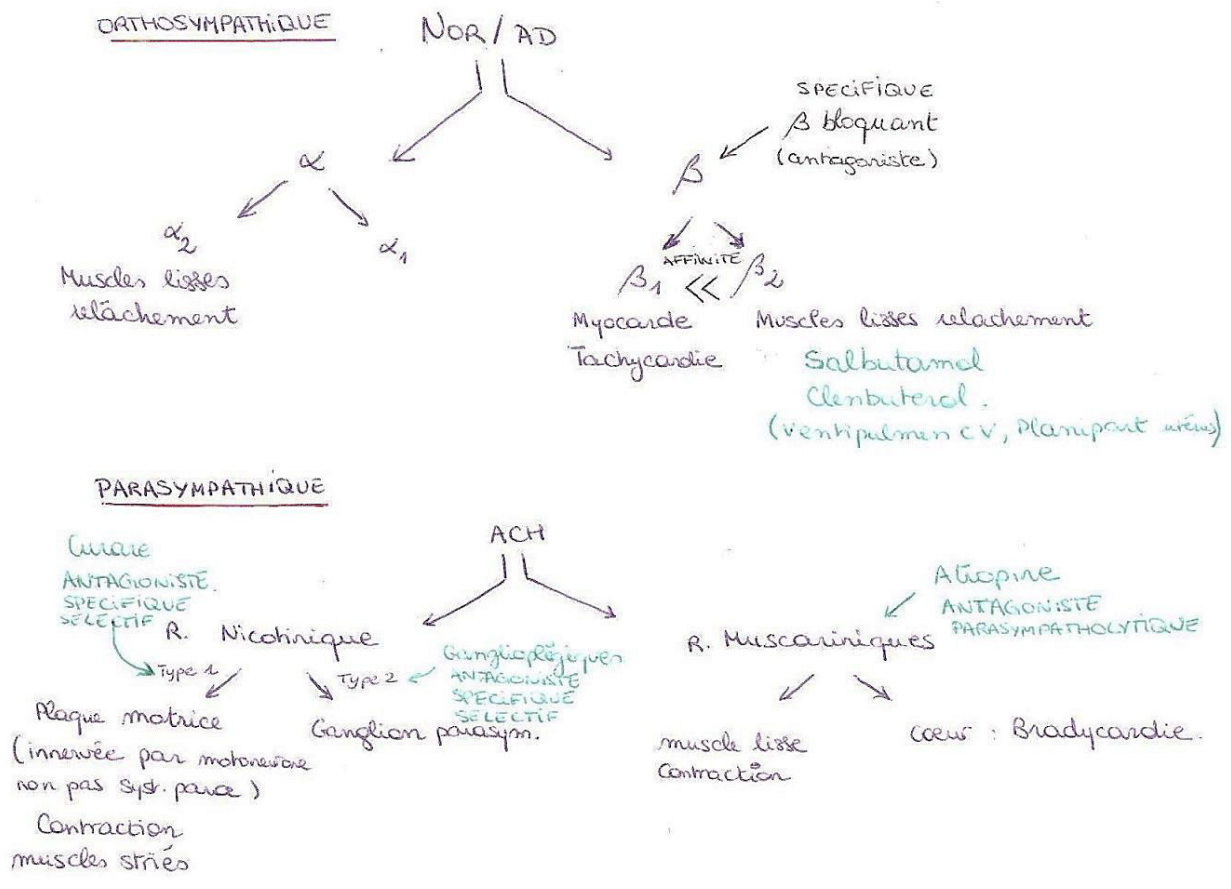
Ex : Dans la fibre musculaire lisse, la stimulation des β_2 entraîne un relâchement du muscle alors que les α entraînent sa contraction. Dans le cœur, les β_1 entraînent la contraction du cœur, d'où l'utilisation de β -bloquants. Les β -bloquants sont des antagonistes des récepteurs adrénériques spécifiques des β , utilisés comme médicaments anti-stress par leur effet lytique du système orthosymphatique (ils sont parfois utilisé comme dopant pour des sports de concentration tel que les tirs, au pistolet, à l'arc).

Les agonistes ou antagonistes spécifiques et/ou sélectifs ont un grand intérêt :

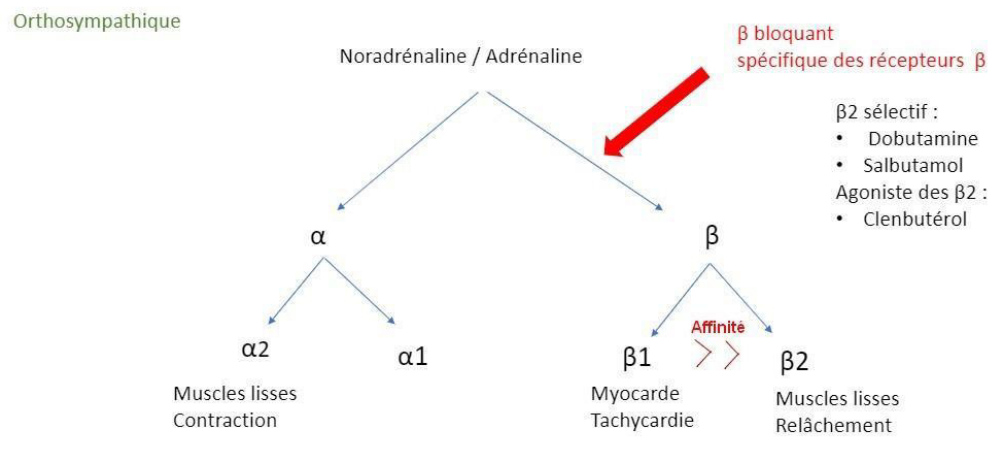
- La dobutamine est un agoniste sélectif des β_1 . C'est-à-dire qu'elle a une plus grande affinité pour β_1 mais à des concentrations plus élevées, elle se fixe sur β_2 .
- Le clenbuterol est un bronchodilatateur agoniste des β_2 . Il s'agit aussi d'un anabolisant qui est parfois utilisé comme agent dopant.

La notion de sélectivité permet de comprendre dans certains cas l'apparition d'effets indésirables et comment les éviter. Par exemple, le salbutamol (agoniste β_2 utilisé chez l'Homme) administré par voie générale pourra entraîner une tachycardie car il va activer les β_1 du cœur. C'est pour cela qu'il pris en voie locale (inhalé) pour obtenir une bronchodilatation sans tachycardie (le sabutamol est le principe actif de la Ventoline).

L'acétylcholine possède deux types de récepteur : les muscariniques et les nicotiniques. Les antagonistes des muscariniques entraînent une augmentation de la fréquence cardiaque et un arrêt des contractions du rumen (ex: atropine, antagoniste spécifique). Les antagonistes des nicotiniques entraînent une paralysie des muscles striés squelettiques (ex : Curare, antagoniste spécifique)



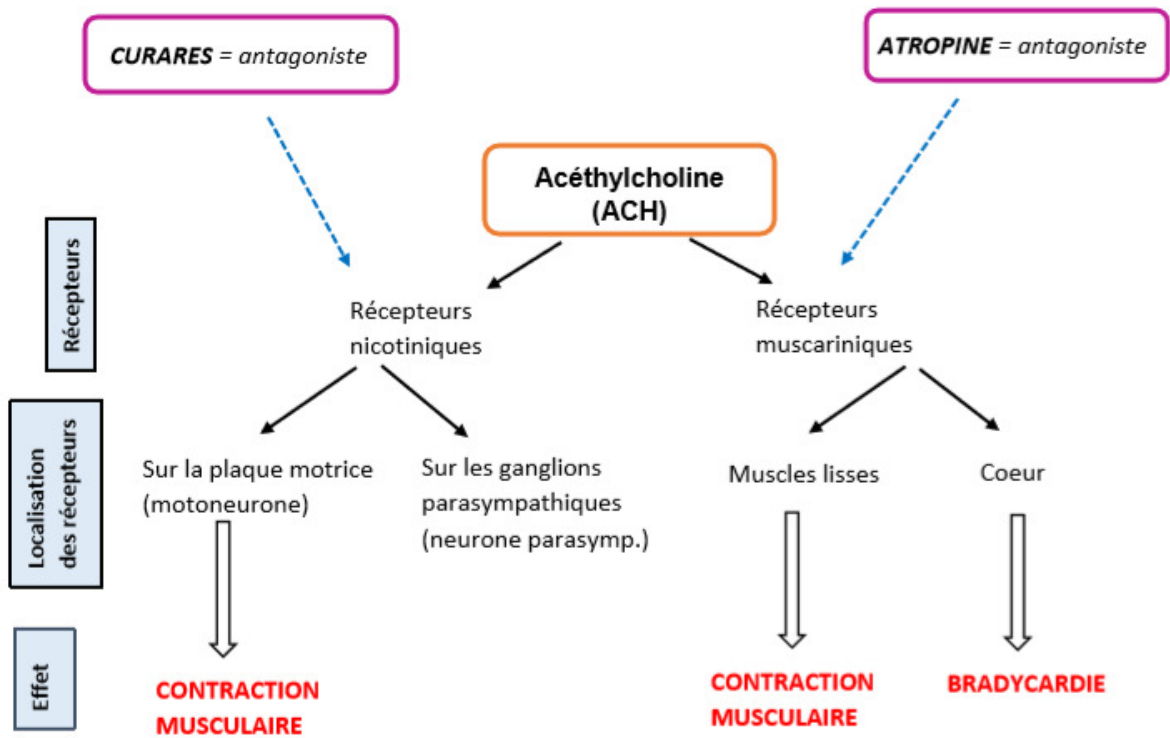
[Je me permets de mettre les 2 schémas des 2 groupes de typeurs pour que chacun choisisse celui qui lui plaît le plus]



ATTENTION :

Agoniste sélectif beta1:
Dobutamine

Agoniste sélectif beta2:
Salbutamol
Clenbutérol



B. Cibles de médicaments : enzymes

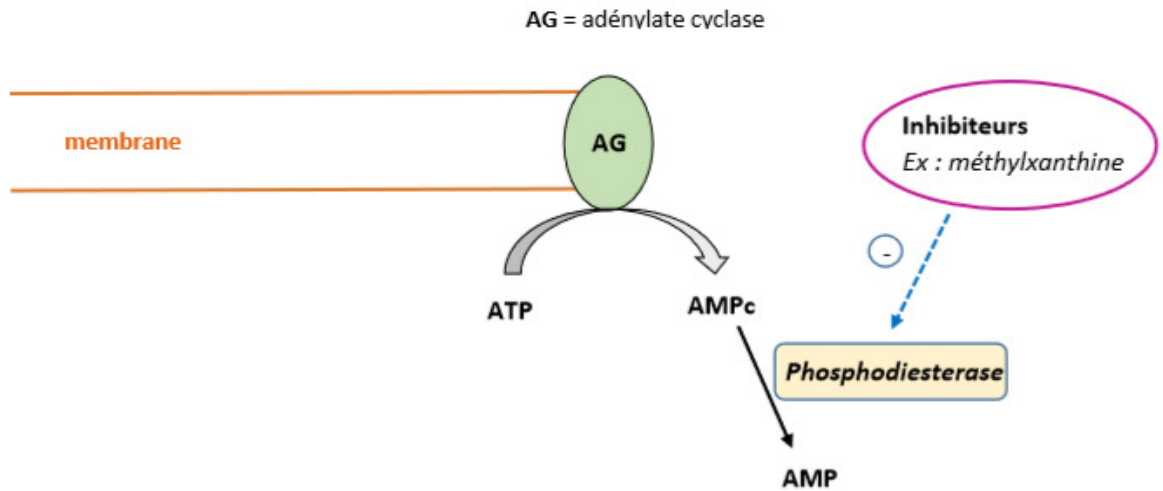
Certains médicaments peuvent agir directement sur des enzymes au lieu de se fixer sur les récepteurs. Ils vont avoir une action d'activateur, d'inhibiteur ou de faux substrat et vont pouvoir interagir avec des enzymes extracellulaires ou intracellulaires.

Cas d'enzymes extracellulaires :

- **L'acétylcholinestérase** est une enzyme qui détruit l'acétylcholine. Ainsi un médicament anticholinestérasique va agir directement sur cette enzyme en l'empêchant de réaliser sa fonction et entraîne donc une augmentation de la concentration en acétylcholine dans la fente synaptique. Il s'agit donc d'une molécule **parasympathomimétique indirecte** (car inhibe l'enzyme qui dégrade l'acétylcholine).
- Enzyme de conversion de l'angiotensine () Médicament inhibiteur : IEC
- Enzymes de coagulation (Médicament inhibiteur : héparine)

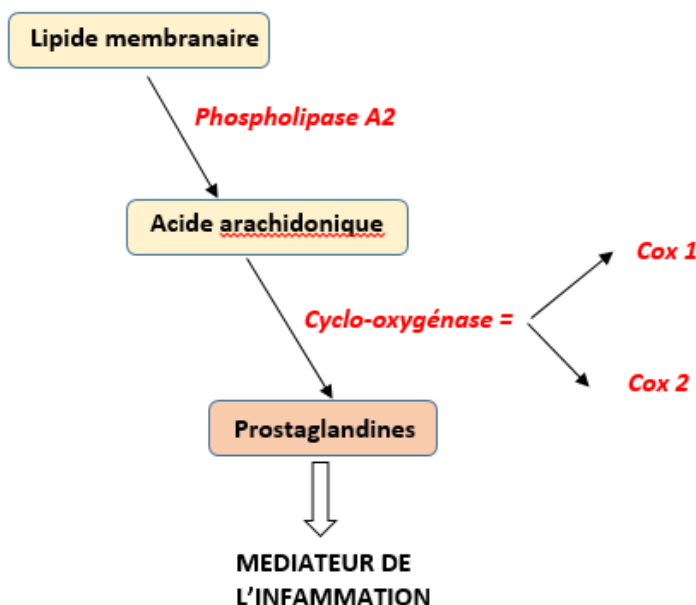
Cas d'enzymes intracellulaires :

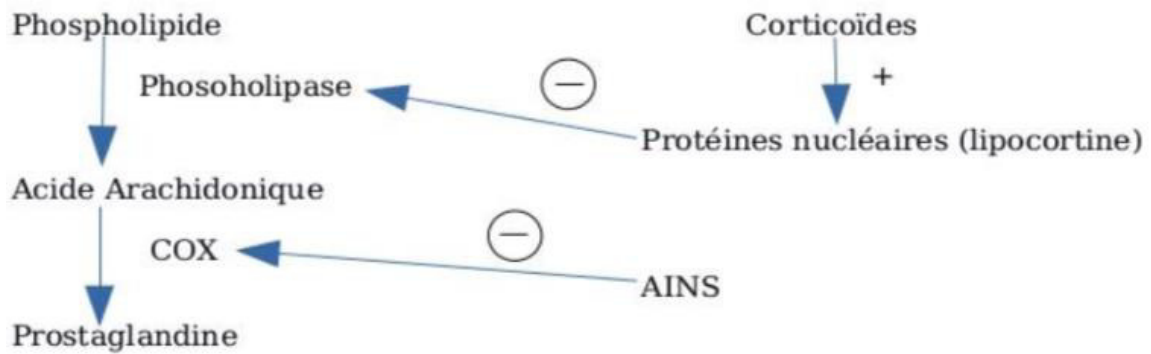
- **La phosphodiésterase** dégrade l'AMPc en AMP. Au niveau des cellules musculaires lisses des vaisseaux elle provoque un relâchement qui entraîne une vasodilatation ce qui soulage la pompe cardiaque. Les méthylxanthines (caféine, théobromine...) sont des inhibiteurs de la phosphodiésterase (PE).



→ Action des inhibiteurs de la PE : lorsqu'ils agissent, l'AMPc reste plus longtemps, ce sont des **sympathomimétiques indirects**

- La **phospholipase A2** est une enzyme impliquée dans les phénomènes inflammatoires en catalysant la transformation des phospholipides membranaires en acide arachidonique, lui-même transformé en prostaglandines grâce aux cyclo-oxygénases (COX). Les corticoïdes ne se fixent pas directement sur l'enzyme, mais ils vont activer la synthèse de protéines dans le noyau (lipocortine) qui elles, vont inhiber la phospholipase A2. C'est une action décalée dans le temps mais qui est plus durable.
- **Cyclo-oxygénases** : les AINS vont inhiber directement la COX. Leur action peut être sélective de COX1 ou de COX2. C'est pourquoi il est important de choisir des AINS dont l'action cible plutôt COX2 car l'action sur COX1 va induire des effets indésirables. En effet COX1 est impliqué dans la production de mucus protecteur au niveau de l'estomac, si on l'inhibe on risque de favoriser la formation d'ulcères. Il faut donc choisir un anti-inflammatoire sélectif pour limiter les effets indésirables.





C. Cibles de médicaments : canaux ioniques

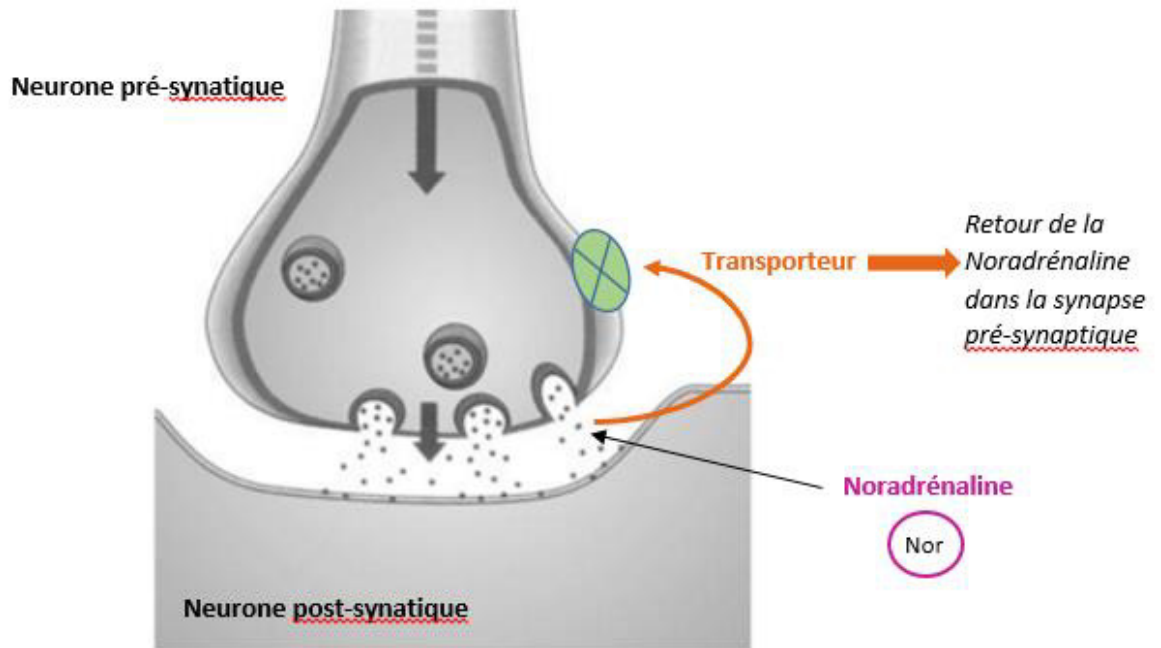
Les médicaments peuvent aussi avoir une action sur les canaux ioniques, ils vont soit les bloquer soit les ouvrir en les stabilisant dans une des conformations.

Il existe différents types de canaux cibles :

- Les canaux voltage dépendant:
 - **Canaux sodium** : au niveau des fibres nerveuses, les inhibiteurs de ces canaux sont des anesthésiques locaux. Au niveau du cœur les inhibiteurs seront des anti-arythmiques. Au niveau des reins il s'agit de diurétiques.
 - **Canaux calcium** : retrouvé au niveau des muscles lisses, les agents vasodilatateurs vont empêcher l'entrée de calcium ou vont agir sur l'AMPC comme vu précédemment
- Les canaux dépendant d'un agent intracellulaire comme les **canaux potassium** dont les sulfamides antidiabétiques peuvent réguler la fonction

D. Cibles de médicaments : transporteurs

Au niveau des synapses, il existe des transporteurs des neuromédiateurs libérés. Ces transporteurs forment un système de régulation de la concentration en neuromédiateur dans l'espace synaptique. En effet, les transporteurs recyclent les neuromédiateurs. Ainsi les inhibiteurs du transport ont une action mimétique du neuromédiateur.



Les médicaments peuvent agir sur différents types de transporteurs:

- **Les transporteurs de molécules organiques :**

- Certains antidépresseurs et certaines drogues comme la cocaïne, les amphétamines, agissent sur les transporteurs de la noradrénaline et de la sérotonine empêchant leur retour dans le neurone présynaptique et laissant donc leur concentration augmenter dans la synapse.
- Pour limiter l'élimination de la pénicilline, on utilise le probénécide qui vient prendre sa place sur les transporteurs au niveau des néphrons. Ainsi, si on ajoute du probénécide lors d'injection de pénicilline cela va permettre de ralentir son élimination rénale. Elle sera donc présente plus longtemps dans le sang.
- Lors de contrôle antidopages on recherche aussi les traces de probénécide car il empêche l'excrétion de dopants dans les urines = agent masquant.

- **Les transporteurs d'ions :**

- L'oméprazole va avoir une action sur l'ATPase Na^+/H^+ qui se situe au niveau de l'estomac, il va inhiber la pompe et donc inhiber l'acidification (donné pour limiter les effets indésirables des AINS vus plus haut).
- Les cotransporteurs $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ (néphron) sont quant à eux régulés par des diurétiques de l'anse, et les ATPase Na^+/K^+ (myocarde) sont régulées par les glycosides cardiotoniques (digitaliques).