

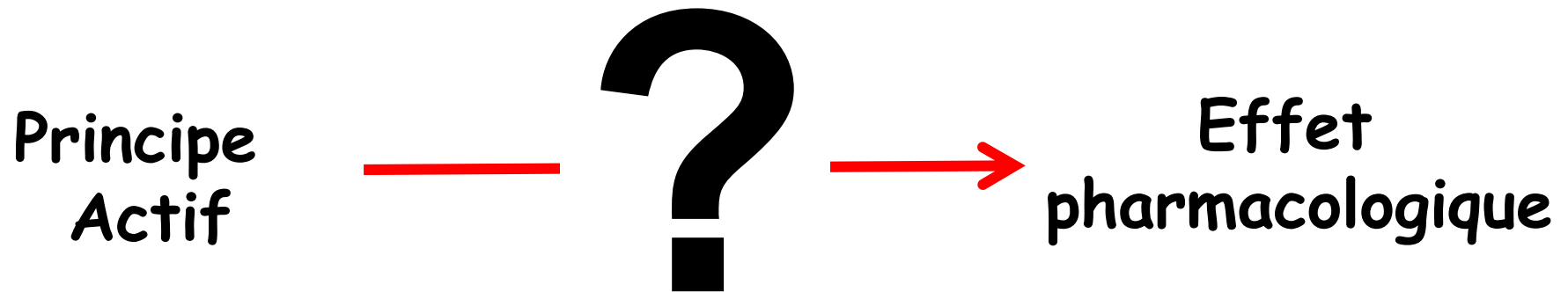
Cibles des médicaments

Pr JM Senard

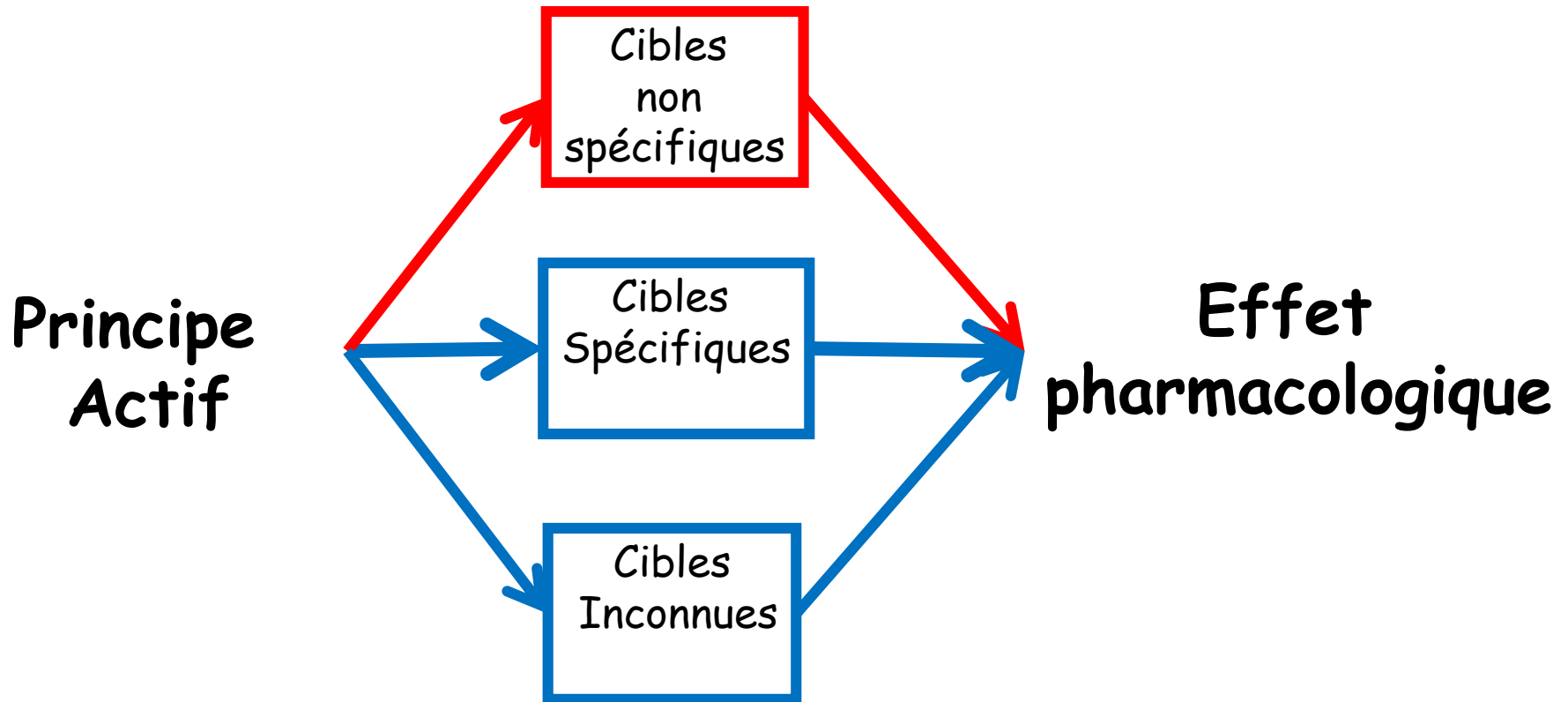
Santé **1**



Les cibles des médicaments



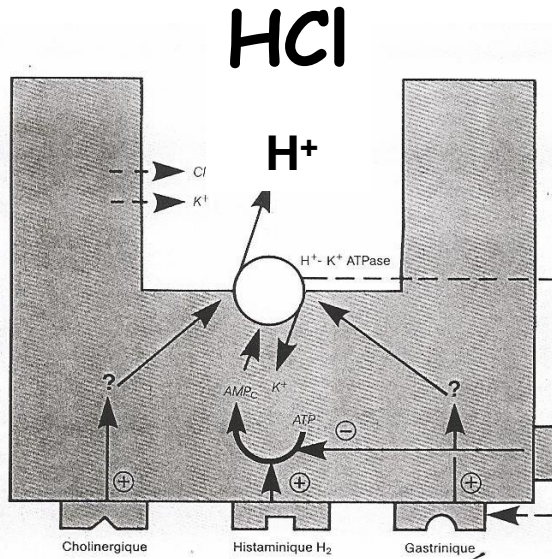
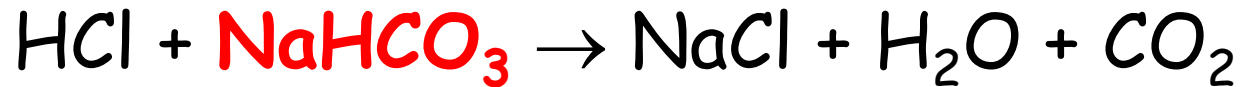
Les cibles des médicaments



1. Les cibles non spécifiques

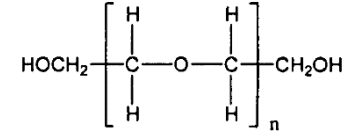
- Médicaments n'interagissant pas avec une cible moléculaire cellulaire
 - Exemple 1 : Les agents modifiant le pH (↑): neutralisation

Bicarbonate de sodium

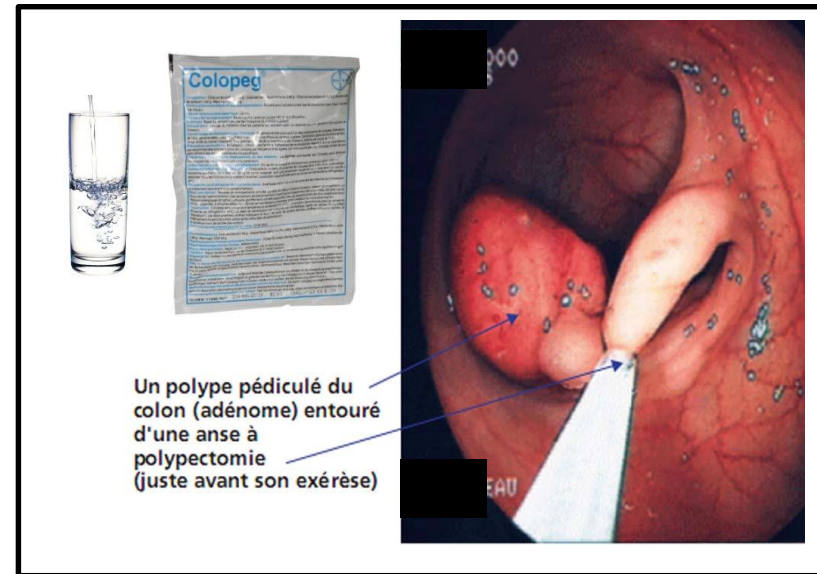
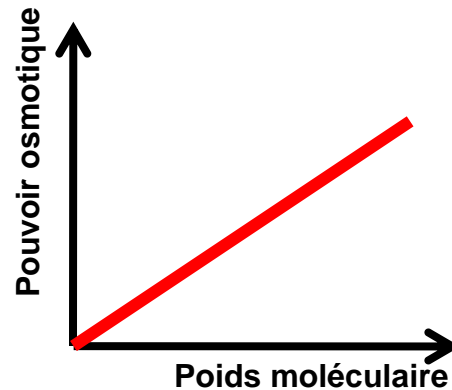
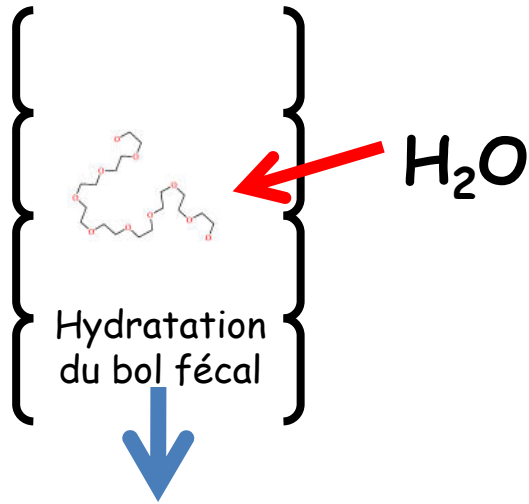


1. Les cibles non spécifiques

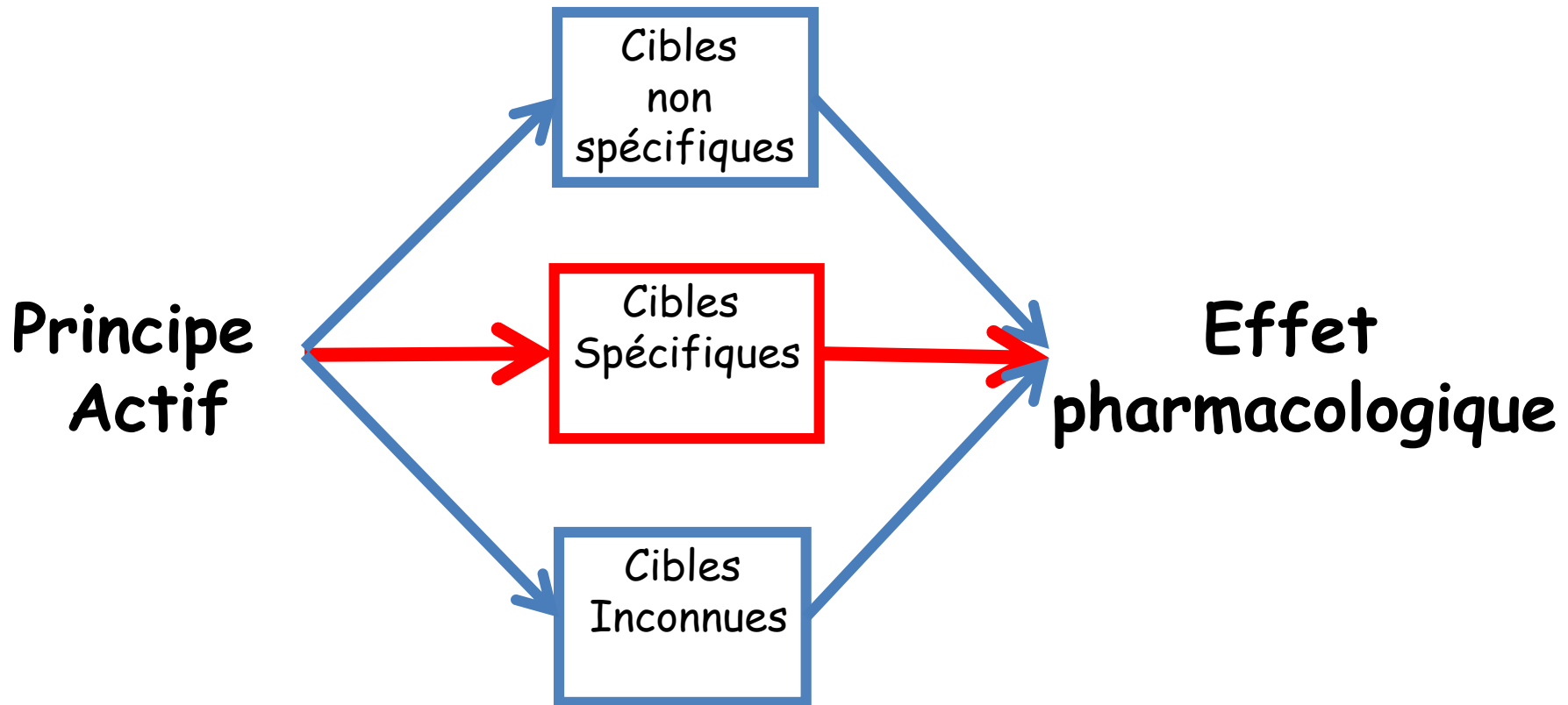
- Médicaments n'interagissant pas avec une cible moléculaire cellulaire
 - Exemple 2 : Les laxatifs osmotiques



Les « polyéthylène glycols (PEG) »

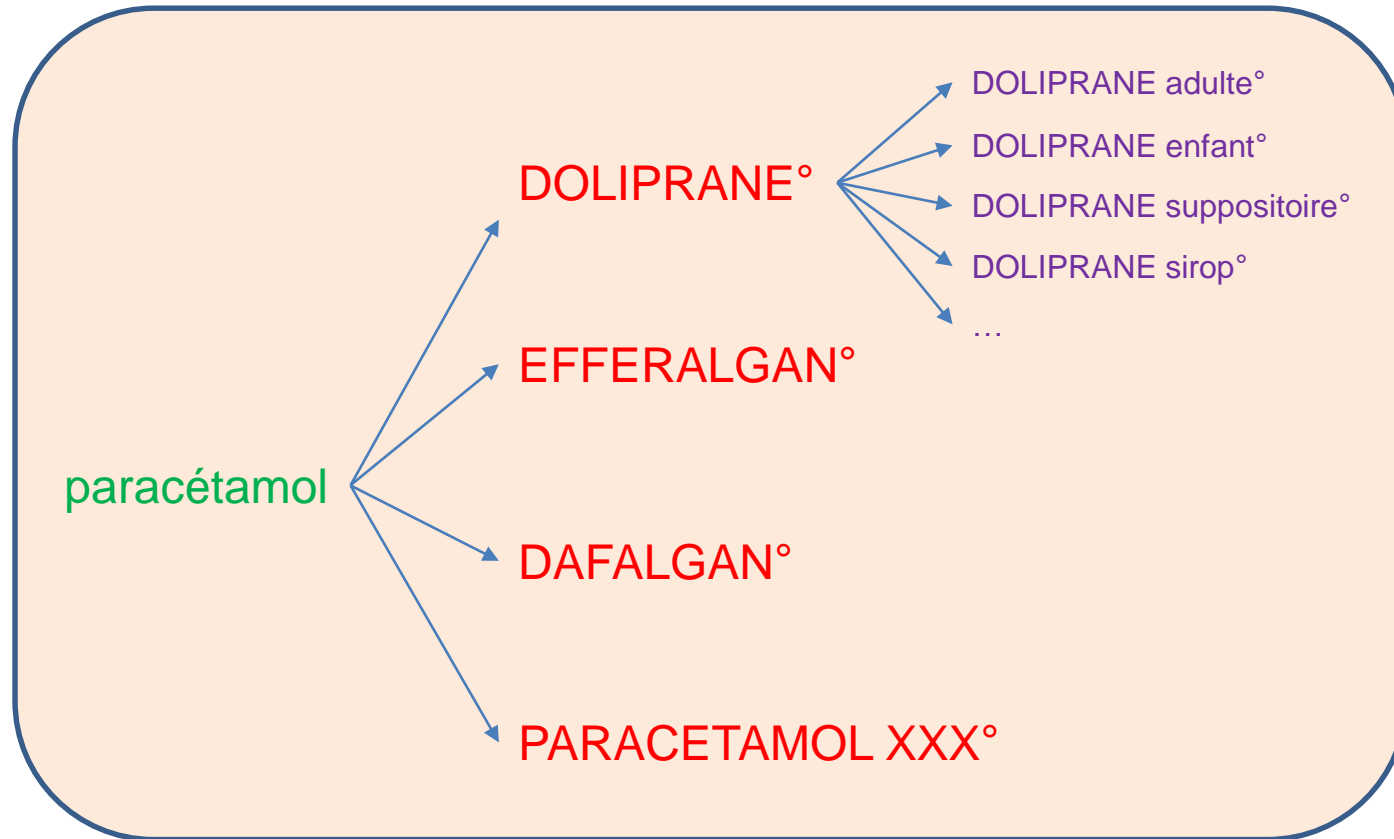


Les cibles des médicaments



2. Les cibles spécifiques

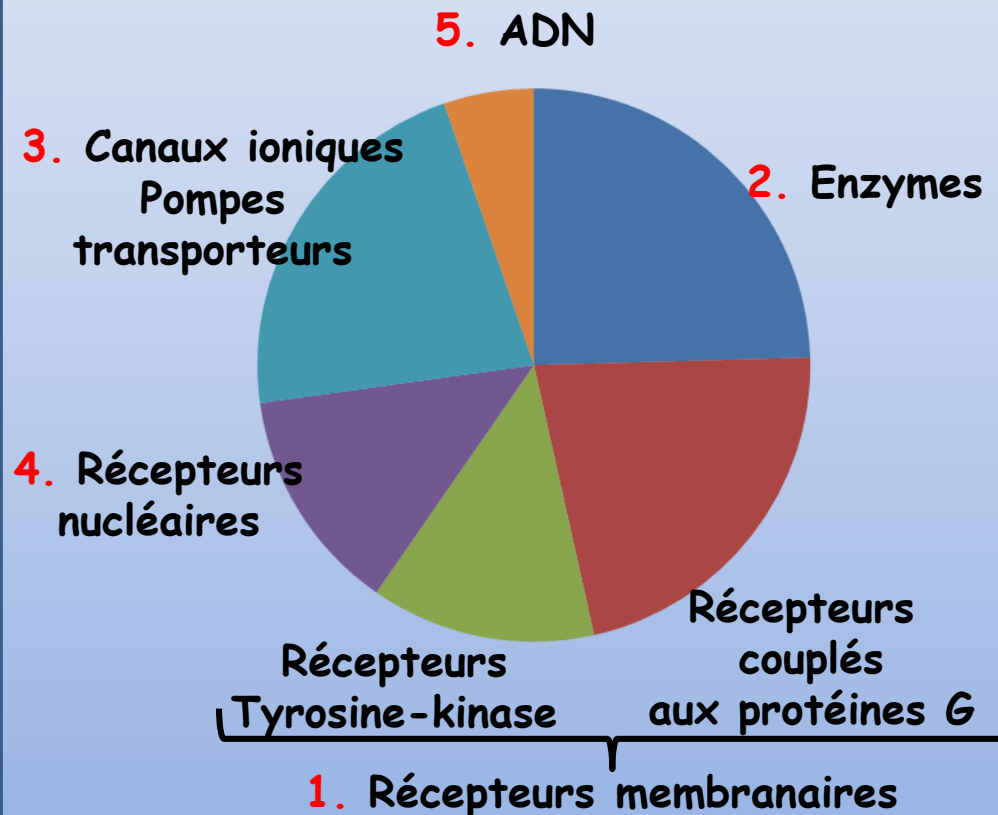
3000 principes actifs \approx 5700 spécialités, 13000 présentations



2. Les cibles spécifiques

3000 principes actifs \approx 5700 spécialités, 13000 présentations

\approx 350 cibles endogènes



2. Les cibles spécifiques

3000 principes actifs \approx 5700 spécialités, 12000 présentations

\approx 60 cibles exogènes

Champignons



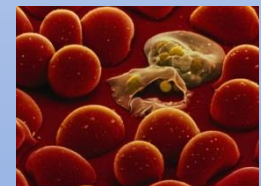
Virus



Bactéries



Parasites



2. Les cibles spécifiques

Certains médicaments peuvent agir à la fois sur les 2 types de cibles

Cibles endogènes

Réactions allergiques

Inhibition activité du
Cytochrome P450 3A4

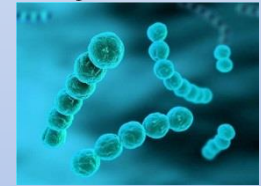
Effets néphrotoxiques et
ototoxiques

Cibles exogènes

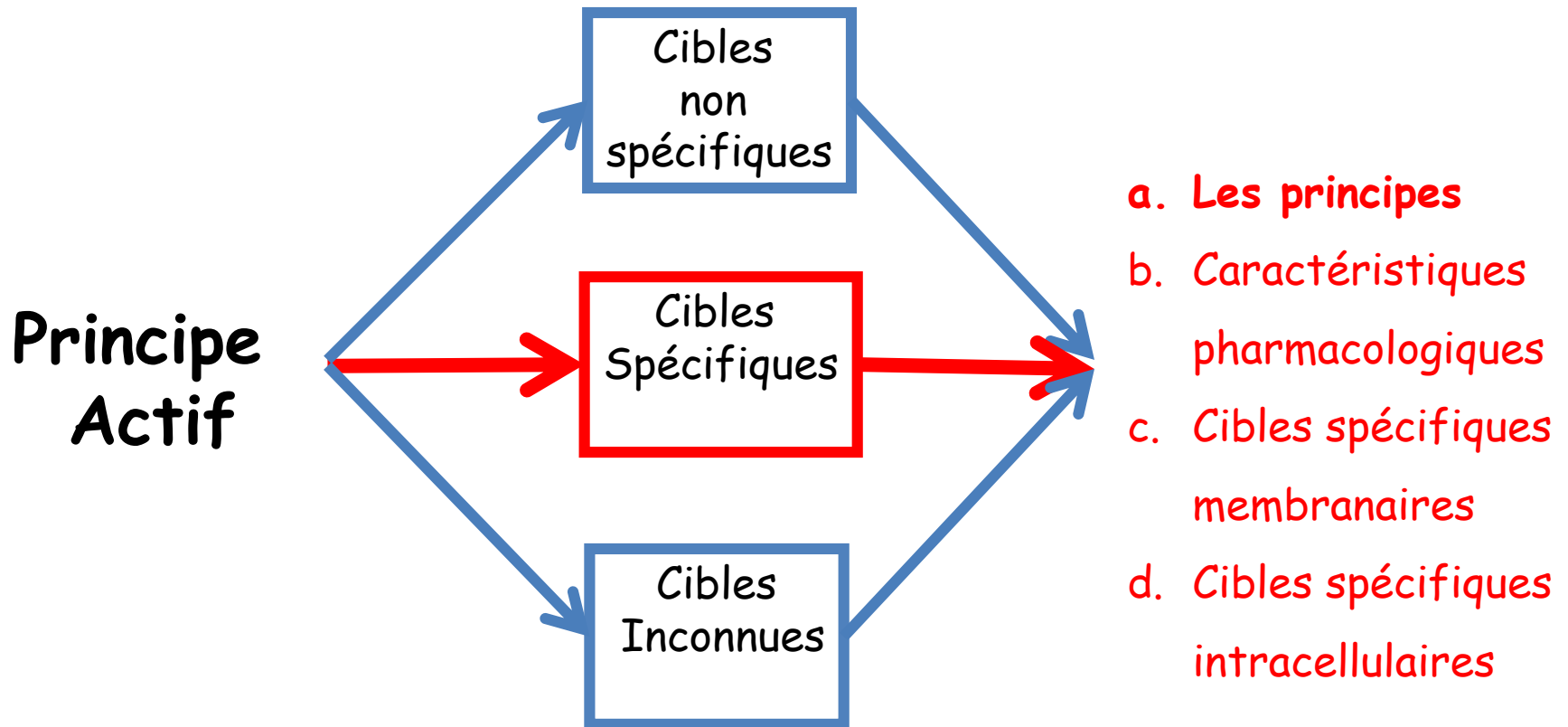
β -lactamines (pénicilline,
céphalosporines)

Macrolides

Aminosides



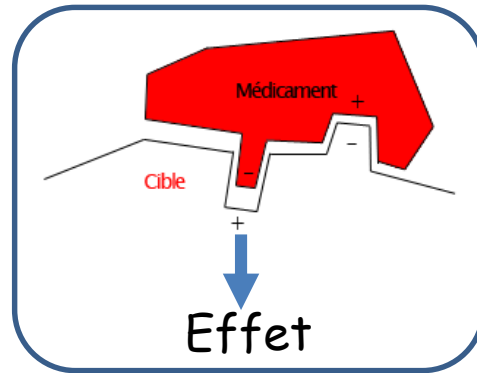
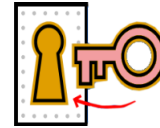
Les cibles des médicaments



2. Les cibles spécifiques

a. Les principes: Interaction du Principe Actif (PA) avec sa cible

Principe de la clef dans une serrure
« intelligente »



– Complémentarité conformationnelle

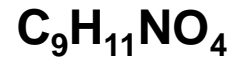
- 1 cible existe sous plusieurs conformations en fonction de l'environnement cellulaire:
 - Microdomaines membranaires: « zones rafts » riches en cholestérol
 - Partenaires protéiques associés...

2. Les cibles spécifiques

a. Les principes: Interaction du Principe Actif (PA) avec sa cible

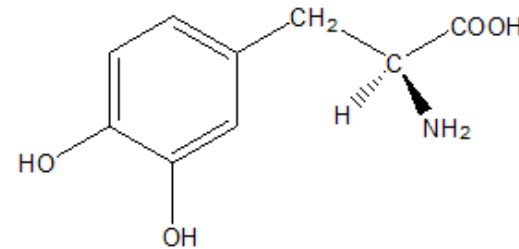
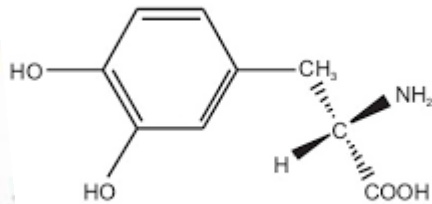
– Complémentarité conformationnelle

- 1 cible discrimine les espèces chirales des médicaments qui sont des mélanges racémiques (stéréoisomère actif et inactif)

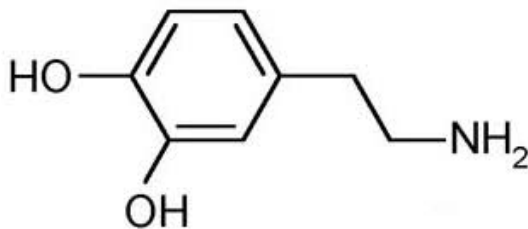


Lévodopa

Dextrodopa



DOPA-décarboxylase

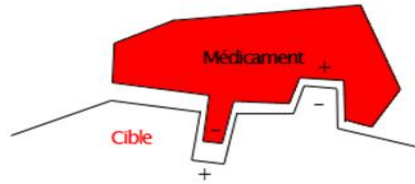


Dopamine

En thérapeutique: L-Dopa
(Sinemet°, Modopar®) dans le
traitement de la maladie de
Parkinson

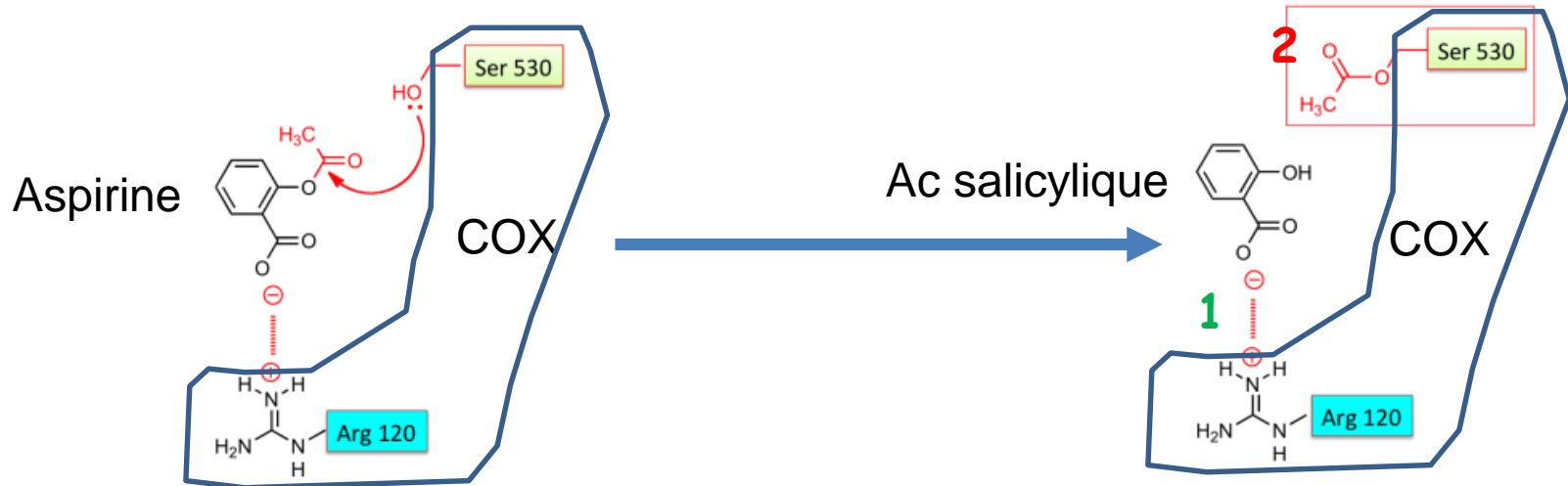
2. Les cibles spécifiques

a. Les principes: Interaction du Principe Actif (PA) avec sa cible



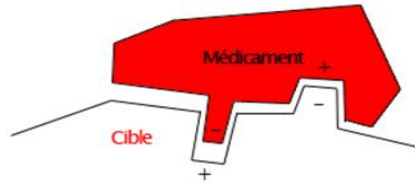
– Complémentarité électrostatique/Etablissement de liaisons

- 1. Faibles énergies (les plus fréquentes): **réversibles**
 - Forces de van der Waals, liaisons H ou ioniques
 - 2. Covalentes (rares): **irréversibles !**
- Ex: Aspirine sur Cyclo-Oxygénase (COX)



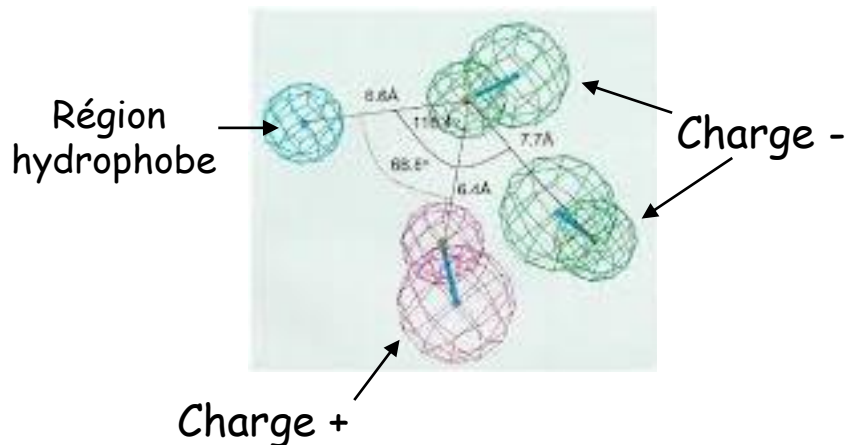
2. Les cibles spécifiques

a. Les principes: Interaction du Principe Actif (PA) avec sa cible

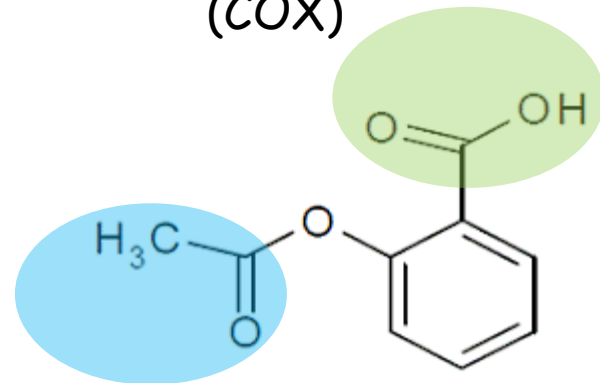


– Notion de pharmacophore

- Un **pharmacophore** est la partie pharmacologiquement (atomes, groupements fonctionnelle active d'une molécule:
 - représentation géométrique idéalisée
 - Modélisation 3D
 - Utilisée pour la synthèse de nouvelles molécules (chimique ou assistée par ordinateur)



Ex: Aspirine sur Cyclo-Oxygénase (COX)



2. Les cibles spécifiques

a. Les principes: **spécificité**

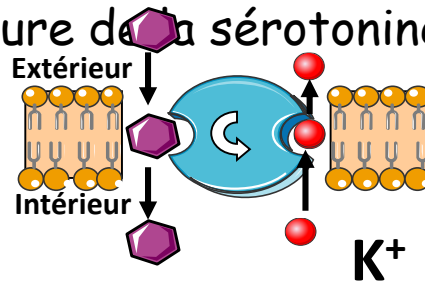
« Un médicament spécifique n'interagit qu'avec **une seule cible** »

– **Caractéristique rarement (voire jamais) vérifiée**

- → 1 cible majoritaire (« on target »): Une **propriété principale**
- → X cibles annexes (« off target »): **Plusieurs propriétés latérales**

– **Exemple: Tramadol**

- Agoniste Récepteur Mu opiacé (MOR): traitement de la douleur
- Effets latéraux:
 - inhibiteur de la recapture de la sérotonine: nausées, vomissements



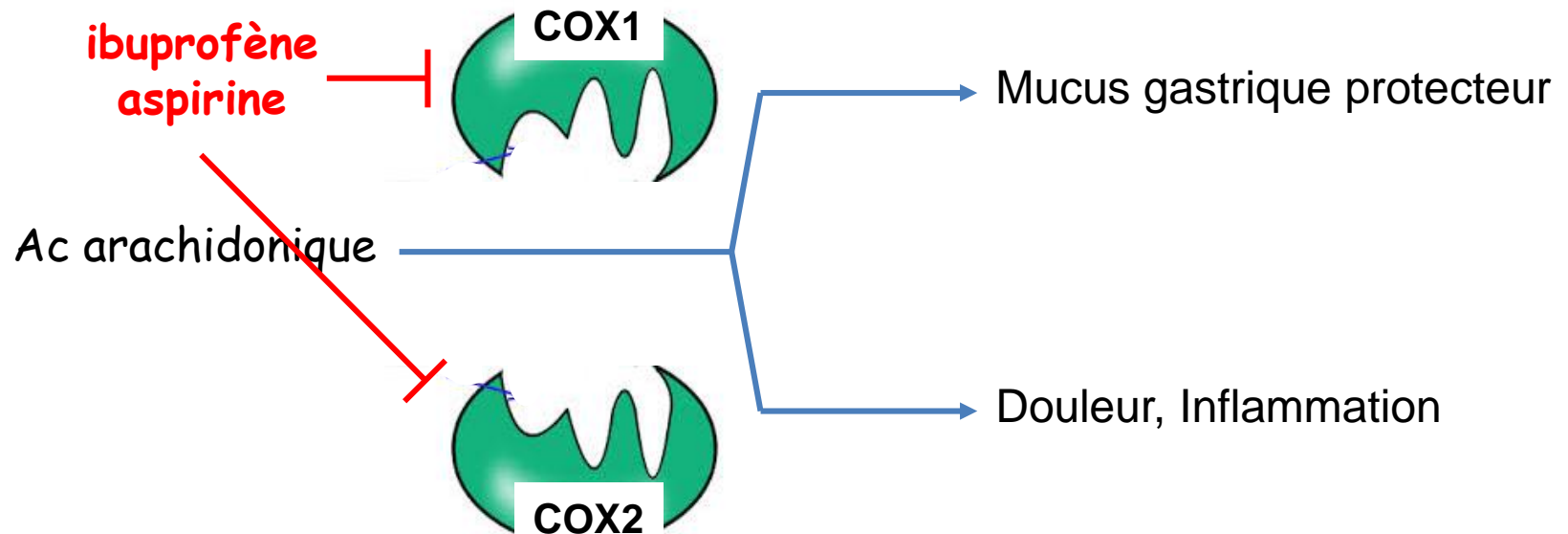
- Antagoniste 5HT_{2C}: effets psychiatriques
- Antagoniste muscariniques (M₁ & M₃): xérostomie

2. Les cibles spécifiques

a. Les principes: **sélectivité**

« Un médicament n'interagit qu'avec un **seul des différents sous-types d'une cible** »

- Dépend de l'affinité relative du médicament
- **Notion RELATIVE: la sélectivité disparaît à fortes doses !!!!**
- Ex: inhibiteurs sélectifs/non sélectifs des cyclo-oxygénases (COX)

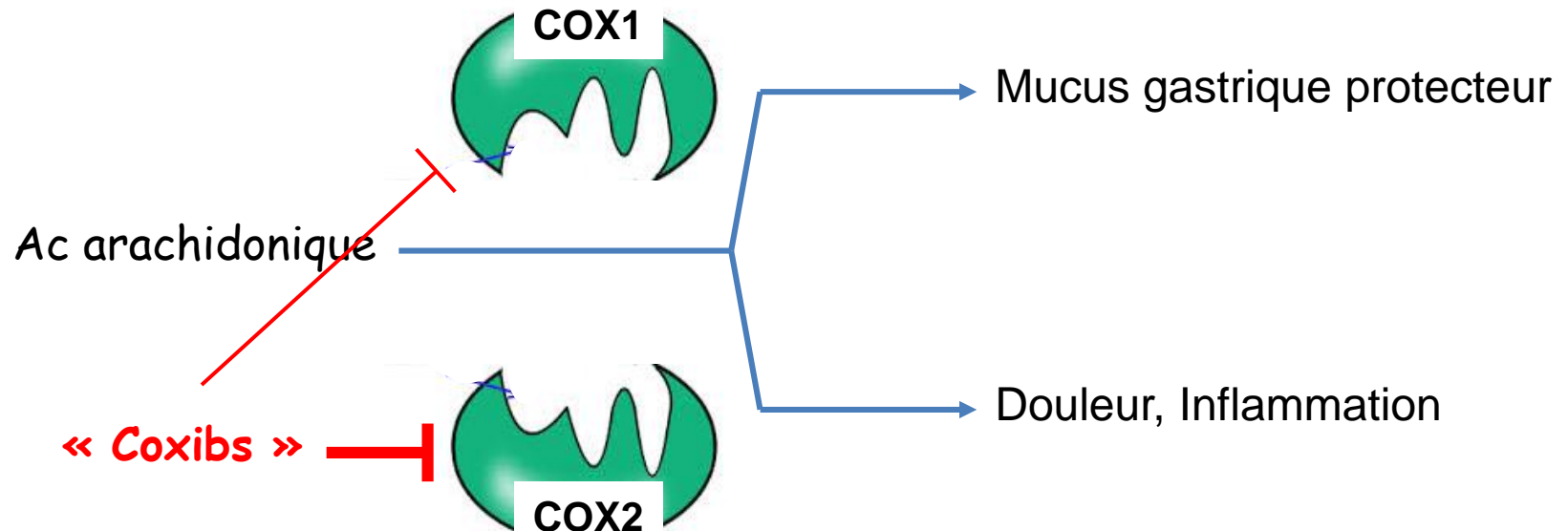


2. Les cibles spécifiques

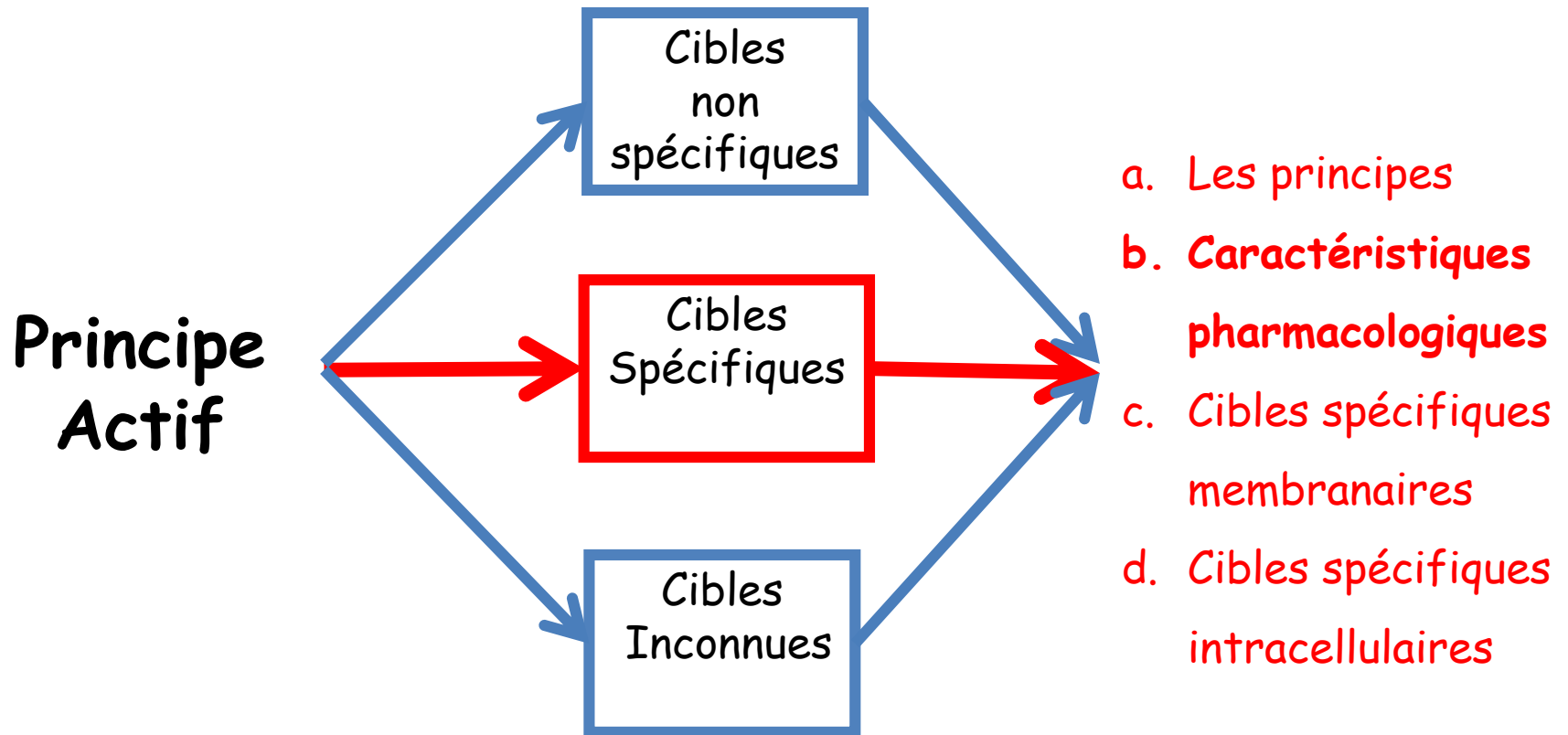
a. Les principes: **sélectivité**

« Un médicament n'interagit qu'avec un **seul des différents sous-types d'une cible** »

- Dépend de l'affinité relative du médicament
- **Notion RELATIVE: la sélectivité disparaît à fortes doses !!!!**
- Ex: inhibiteurs sélectifs/non sélectifs des cyclo-oxygénases (COX)

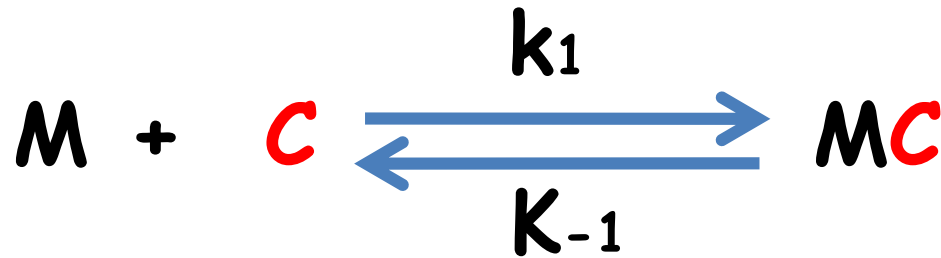


Les cibles des médicaments



2. Les cibles spécifiques

b. Caractéristiques pharmacologiques: la loi d'action de masse



Molécule/médicament: M

Cible spécifique : C

A l'équilibre...

Enzymes

Constante de Michaelis (K_M)

$$K_M = [E] \times [S] / [ES]$$

$$K_M = k_{-1} / k_1$$

Concentration de substrat permettant
50% de la vitesse max de réaction

Récepteurs

Constante de dissociation (K_D)

$$K_D = [M] \times [C] / [MC]$$

$$K_D = k_{-1} / k_1$$

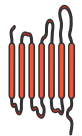
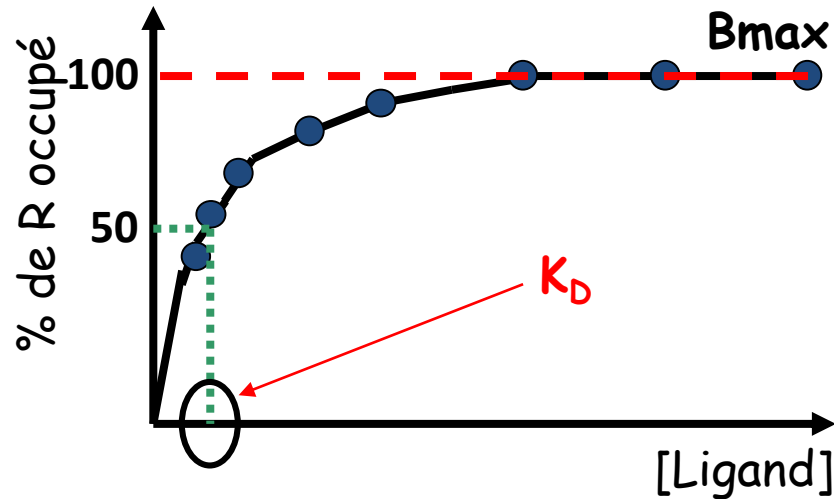
Concentration en ligand permettant
d'occuper 50% des récepteurs

2. Les cibles spécifiques

b. Caractéristiques pharmacologiques: saturabilité/affinité

Liaison saturable

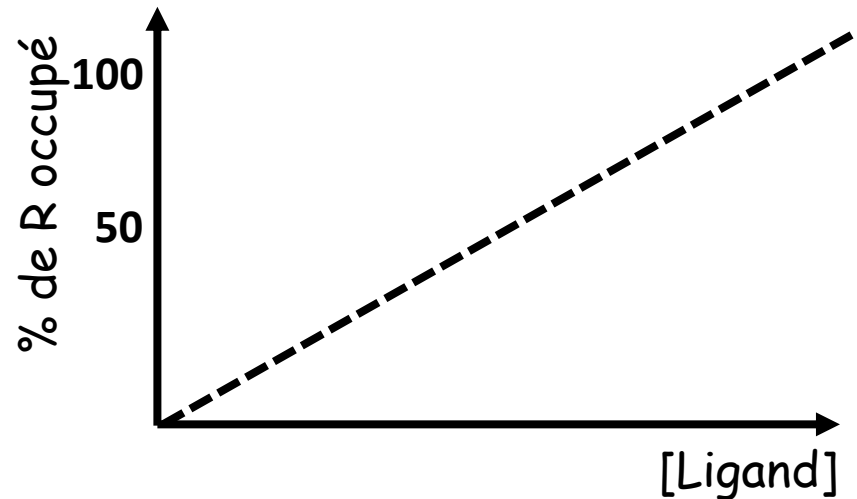
(Interaction avec cible spécifique)



Quantité limitée

Liaison non saturable

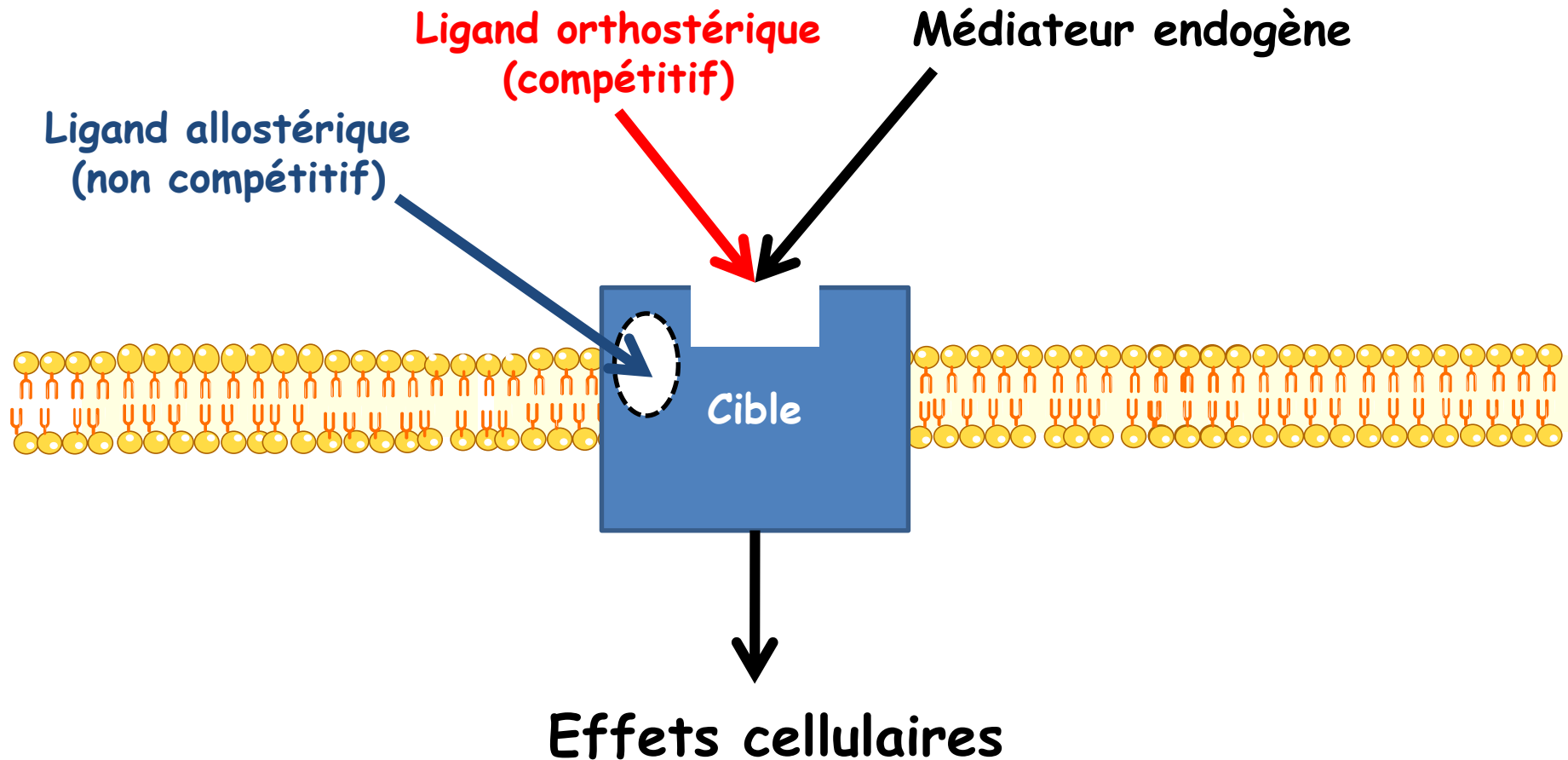
(interaction avec cible non spécifique)



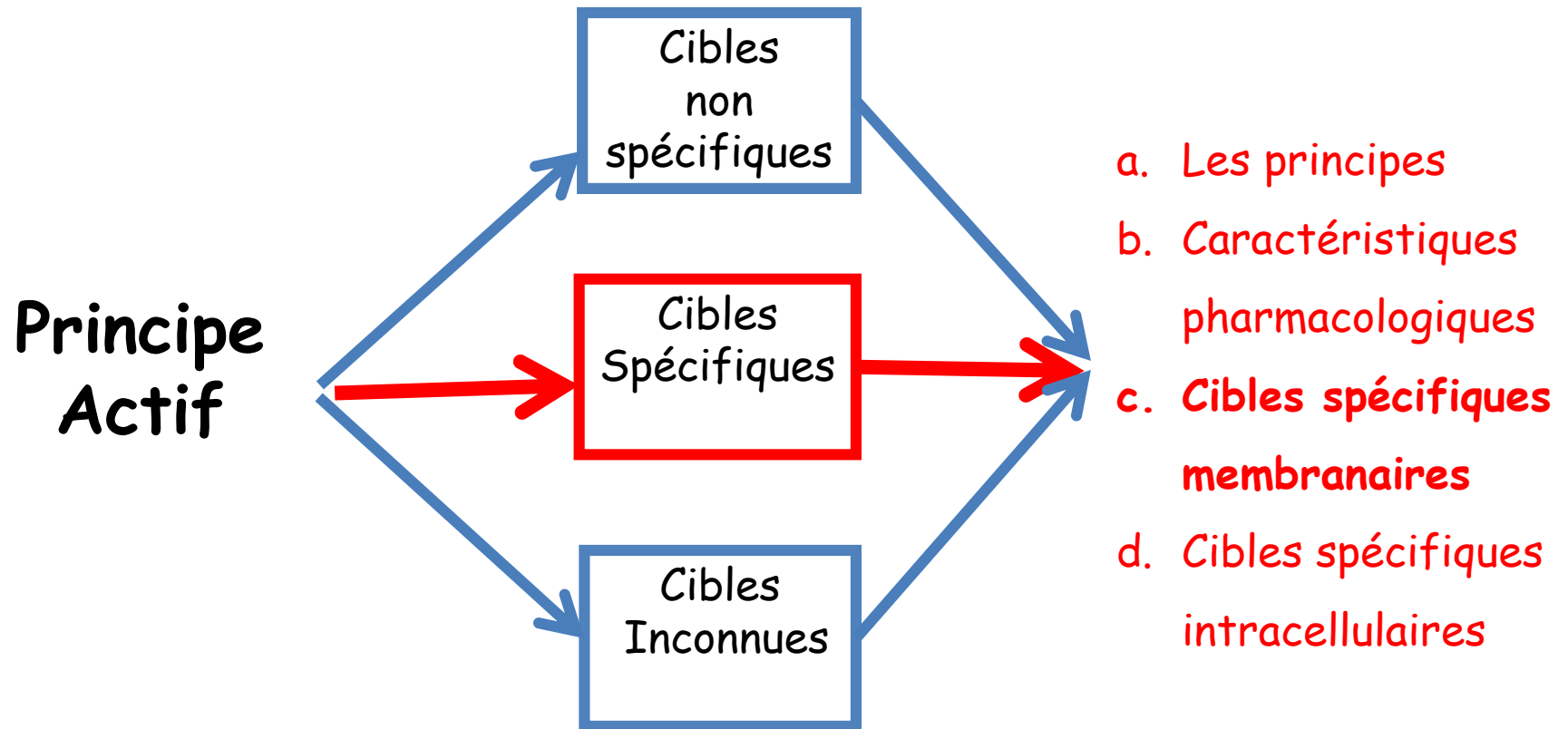
Quantité proche de ∞

2. Les cibles spécifiques

b. Caractéristiques pharmacologiques: **site orthostérique et allostérique**

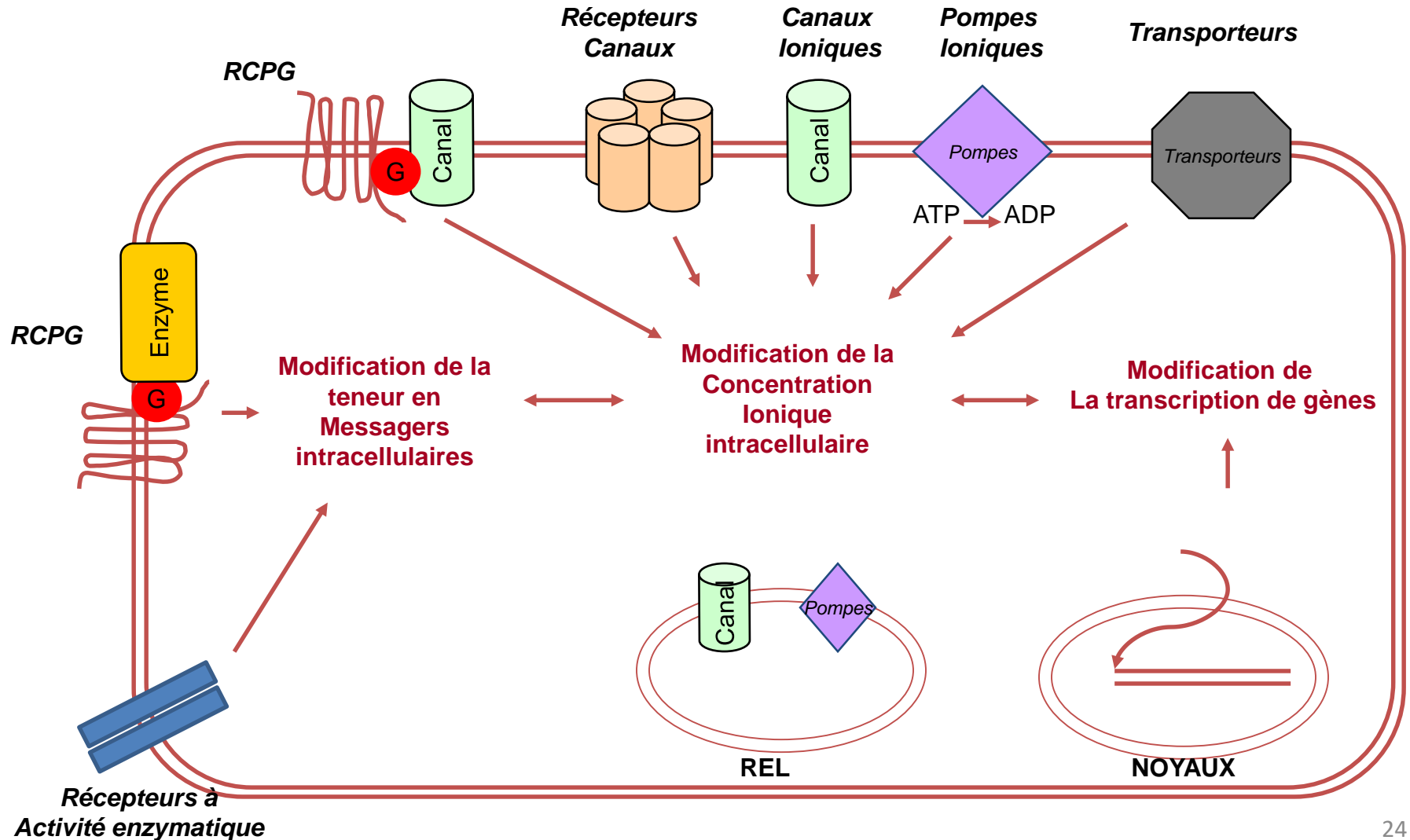


Les cibles des médicaments



2. Les cibles spécifiques

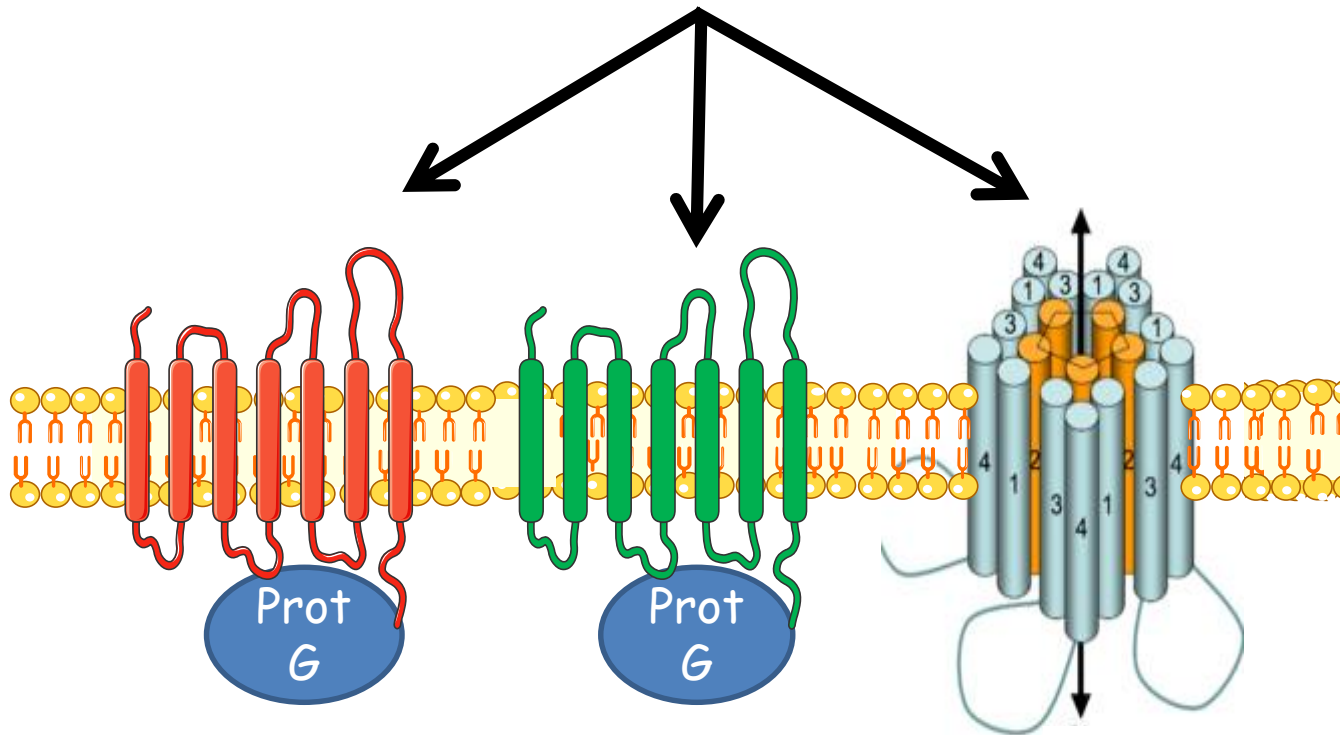
c. Cibles spécifiques membranaires



2. Les cibles spécifiques

c. Cibles spécifiques membranaires: **cibles variées**

1 Médiateur endogène peut posséder plusieurs cibles



Sérotonine

5HT_{1,2,4,5,6,7}

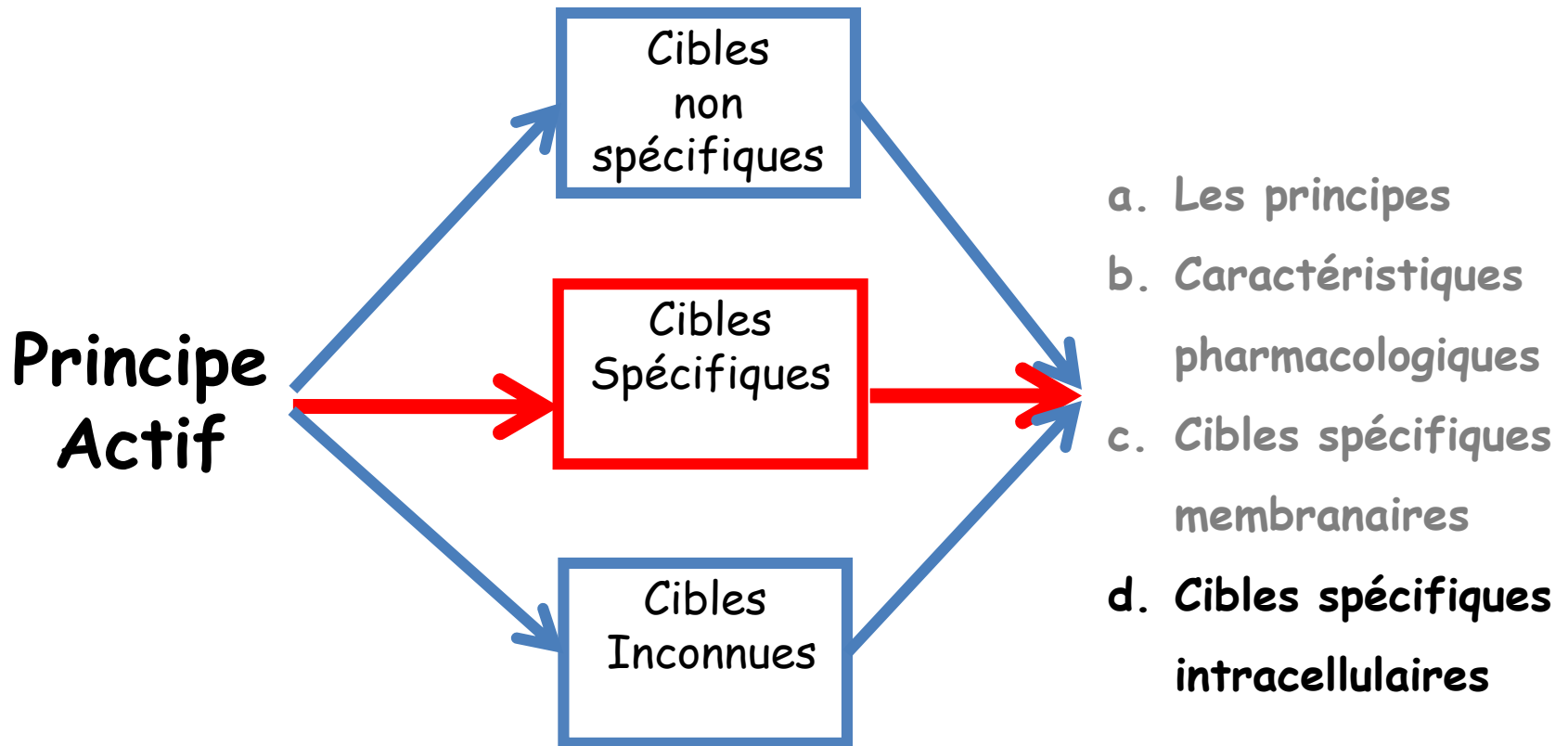
5HT₃

Acétylcholine

Muscariniques: M₁-M₅

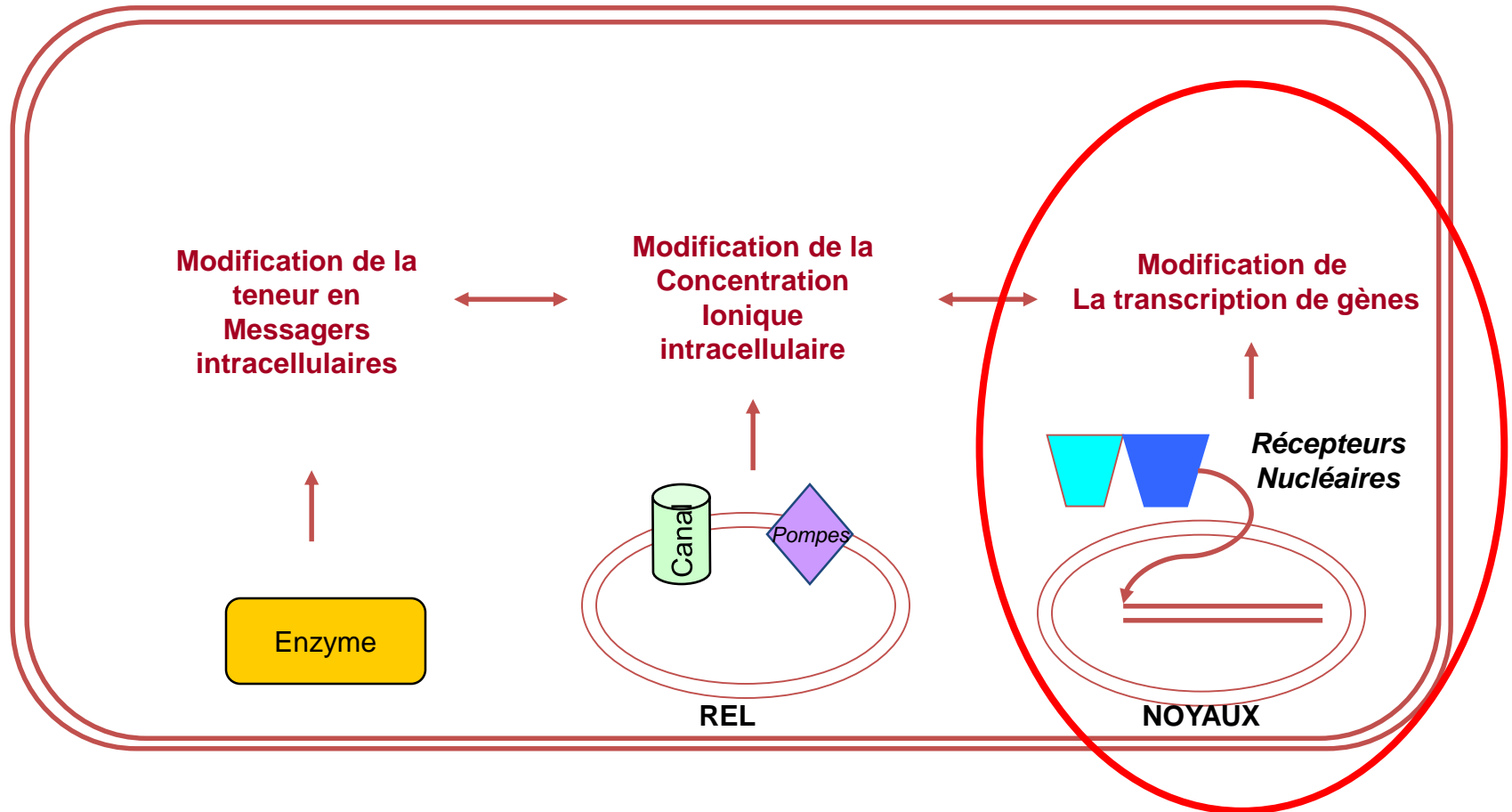
Nicotiniques

Les cibles des médicaments

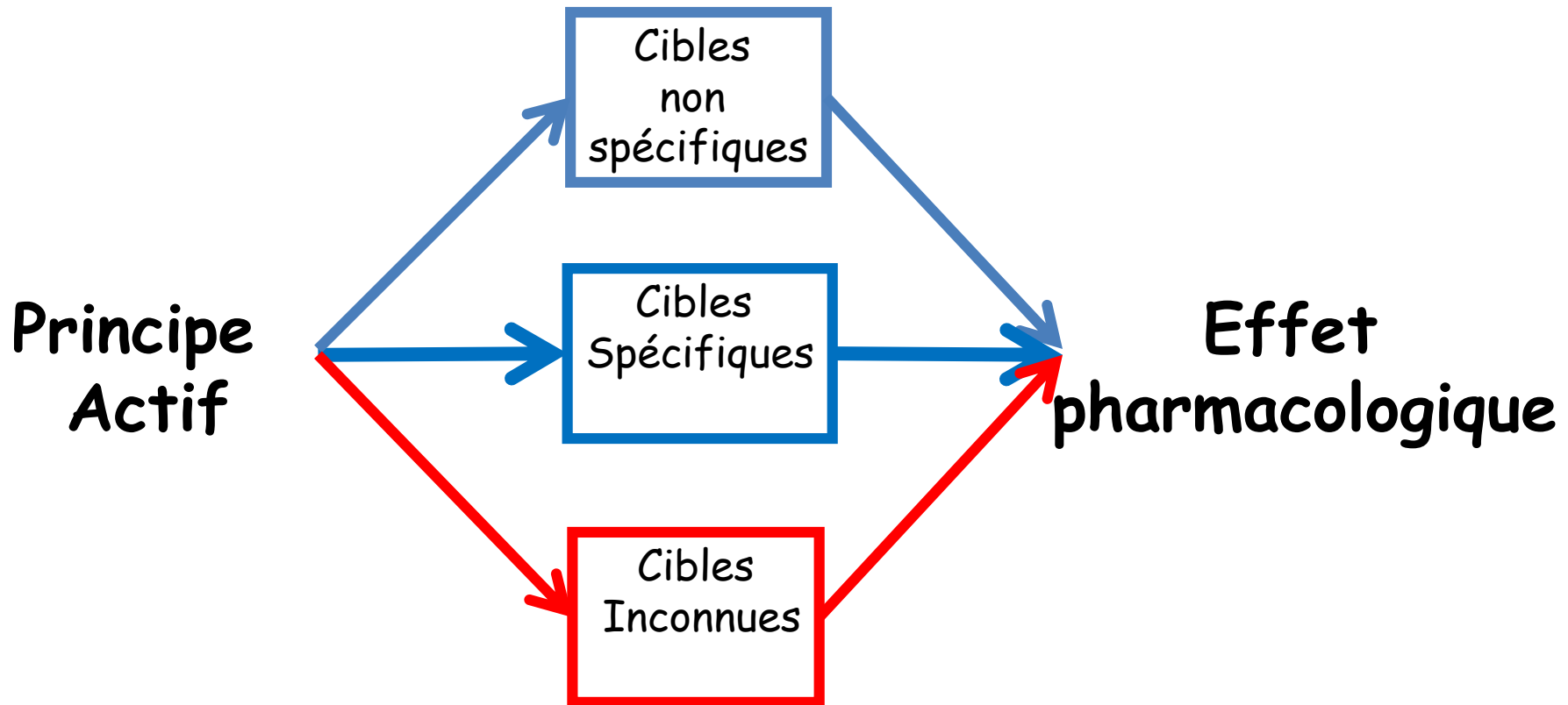


2. Les cibles spécifiques

c. Cibles spécifiques intracellulaires

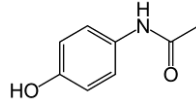


Les cibles des médicaments



3. Les cibles inconnues (ou mal connues)

- Cible en partie inconnue (Paracétamol)



- Cibles mal connues: antiépileptiques
 - Inhibition de canaux ioniques neuronaux
 - Renforcement tonus inhibiteur GABAergique
 - Suppression tonus excitateur glutamatergique...
- Cible(s) connue(s) mais ne rendant pas compte des effets
 - Antidépresseurs (Inhibiteurs de la recapture des amines biogènes)
 - Imipramine
 - Fluoxétine (Prozac®)
 - Sibutramine (Sibutral®, retiré)

