

Cibles des médicaments

DIVERSITE DES CIBLES

Les cibles des médicaments se répartissent en quatre familles : les récepteurs, les enzymes, les canaux et transporteurs et d'autres cibles telles que les protéines microtubulaires ou ribosomales. Cependant, pour 5 % des médicaments, leur cible n'est pas connue (figure 5.1.1).

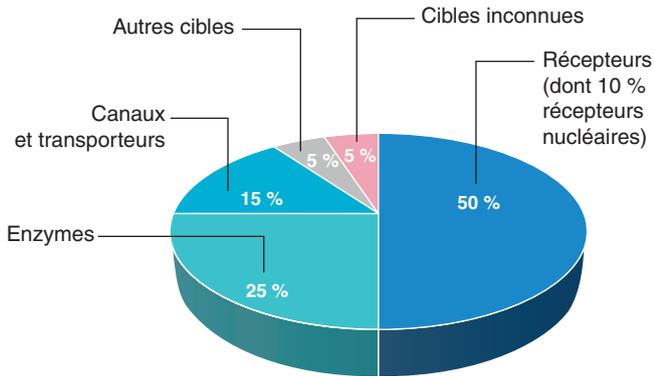


Figure 5.1.1 Cibles des médicaments

RÉCEPTEURS

Il existe quatre types de récepteurs classés selon leur signalisation : récepteurs à activité canal ionique (ionotropes), récepteurs enzymes, récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) (métabotropes), récepteurs intracellulaires (figure 5.1.2).

RÉCEPTEURS À ACTIVITÉ DE CANAL IONIQUE

Ces récepteurs transmembranaires sont composés de plusieurs sous-unités disposées autour d'un pore pour le passage des ions et ayant un ou plusieurs sites de liaison pour un médiateur. La liaison du médicament ou médiateur entraîne un changement de conformation du récepteur canal permettant son ouverture et le passage sélectif d'un ou de plusieurs ions dans le sens de leur gradient électrochimique. Cela aura pour conséquence une dépolarisation ou une hyperpolarisation de la membrane plasmique. Ce type de récepteur est la cible de certains neuromédiateurs tels que :

- ▶ l'acétylcholine (récepteurs nicotiniques), cible de la nicotine (sevrage tabagique);
- ▶ l'acide gamma-aminobutyrique (récepteurs GABA-A), cible des benzodiazépines (anxiété);

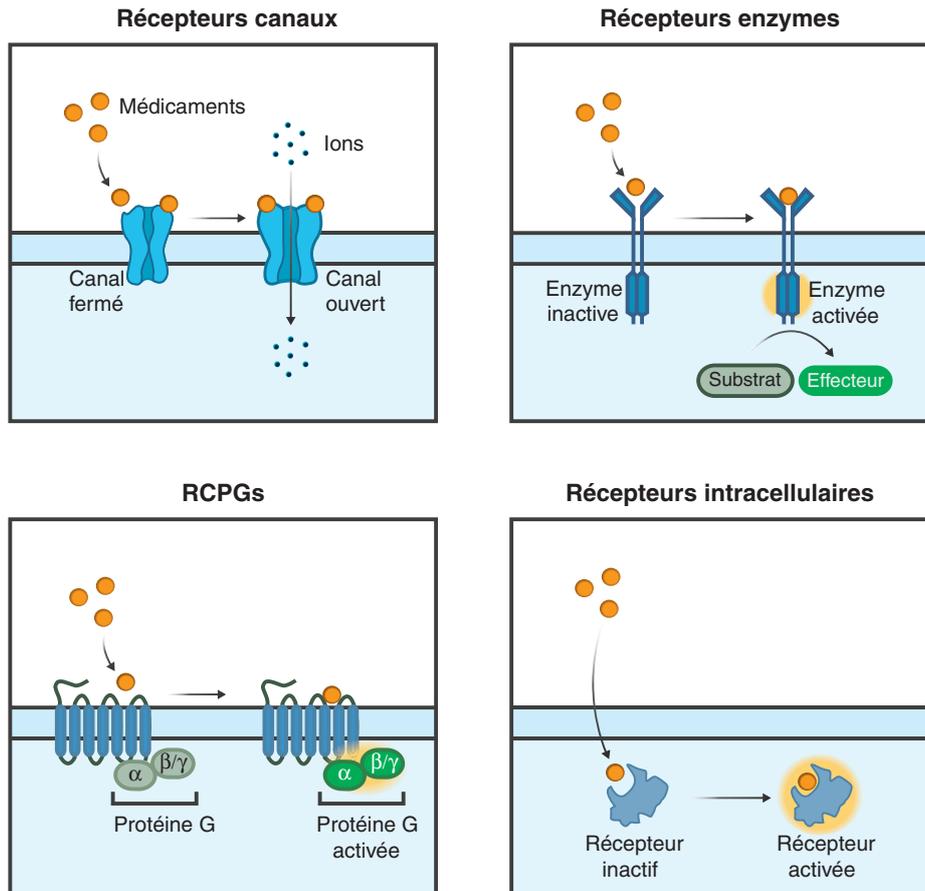


Figure 5.1.2 Types de récepteurs

Source : Créé avec [Biorender.com](https://biorender.com).

Médicaments 2024–2025

© 2024 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés, y compris ceux relatifs à la fouille de textes et de données, à l'entraînement de l'intelligence artificielle et aux technologies similaires.

- ▶ le glutamate (récepteurs des acides aminés excitateurs : N-méthyl-D-aspartique [NMDA]...), cible de la mémantine (Alzheimer);
- ▶ la sérotonine (récepteurs 5-HT₃ [5-hydroxytryptamine 3]), cible de l'ondansétron (antiémétique).

RÉCEPTEURS À ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

Ces récepteurs sont transmembranaires avec la partie extracellulaire qui porte le site de liaison pour le médiateur et la partie intracellulaire le site d'activité enzymatique.

RÉCEPTEURS À ACTIVITÉ KINASE

Ces récepteurs sont multimériques. L'activité kinase engendre des phosphorylations qui peuvent avoir lieu sur des tyrosines ou des sérines et thréonines. Ces récepteurs sont alors appelés récepteurs tyrosine kinase (RTK) ou récepteurs sérine/thréonine kinase (RSTK). Ils sont activés par des facteurs de croissance : *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF) ou *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), par exemple, pour les RTK, et *Transforming Growth Factor-Beta* (TGF-Beta) pour les RSTK.

Les RTK sont la cible de médicaments anticancéreux tels que l'erlotinib (inhibiteur de l'activité kinase du récepteur à l'EGF) ou le cétuximab (anticorps bloquant le récepteur à l'EGF). À ce jour, il n'y a pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour des médicaments ciblant les RSTK.

À noter

Les kinases cytosoliques sont des enzymes activées consécutivement à la mise en place de signalisation impliquant ou non des RTK.

RÉCEPTEURS À ACTIVITÉ GUANYLATE-CYCLASE

Cette famille de récepteurs comprend le récepteur du facteur natriurétique auriculaire (*Atrial Natriuretic Factor* [ANF] ou *Atrial Natriuretic Peptide* [ANP]) et ses analogues (*Brain Natriuretic Peptide* [BNP], *Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase* [CNP]) et les récepteurs des guanylines. Leur activation produit une ↗ de synthèse de la guanosine monophosphate (GMP) cyclique qui active ensuite des protéines kinases G (PKG).

L'utilisation du nésiritide (BNP humain recombinant) à but thérapeutique dans l'IC a été validée aux États-Unis par la *Food and Drug Administration* (FDA).

À noter

Les guanylates-cyclases cytosoliques sont des enzymes activées par le monoxyde d'azote (NO) et les dérivés nitrés des vasodilatateurs.

RÉCEPTEURS COUPLÉS AUX PROTÉINES G (RCPG)

Ces récepteurs comportent sept domaines transmembranaires. Ils sont le plus souvent monomériques mais peuvent s'associer en homo- ou hétérodimères. La liaison du médiateur

sur la partie extracellulaire induit l'activation de protéines G. Celles-ci sont trimériques avec des sous-unités α qui lient la guanosine diphosphate (GDP) et la guanosine triphosphate (GTP) associées aux sous-unités $\beta\gamma$. L'interaction du récepteur activé par son ligand et la protéine G provoquent la dissociation des sous-unités $\beta\gamma$ de la sous-unité α qui échange une molécule de GDP contre une molécule de GTP. Chacune de ces sous-unités peut ensuite moduler l'activité d'effecteurs (adénylate cyclases, phospholipases C β , PI3-kinases, canaux). Cela génère divers seconds messagers aboutissant à l'activation de protéines kinases ou s'associant à des calciprotéines (calmoduline, troponine C...).

Les exemples de médicaments ciblant les RCPG sont nombreux, en voici quelques-uns :

- ▶ morphine ciblant le récepteur μ (douleur);
- ▶ salbutamol ciblant les récepteurs β_2 adrénergiques (asthme);
- ▶ cétirizine ciblant les récepteurs H₁ histaminergiques (rhinite allergique);
- ▶ etc.

RÉCEPTEURS INTRACELLULAIRES

Les ligands de ces récepteurs sont lipophiles et passent les membranes pour rencontrer leurs récepteurs soit dans le cytoplasme, soit dans le noyau cellulaire. Suite à l'activation par le médiateur, ces récepteurs s'associent en dimères (homo- ou hétérodimères) avant de se lier sur un domaine spécifique au niveau de l'acide désoxyribonucléique (ADN) (*Hormone Response Element* [HRE] ou élément de réponse à l'hormone). Cela aura pour conséquence une modulation de la transcription des gènes cibles. Ce type de récepteur est la cible :

- ▶ des hormones stéroïdes, androgènes (récepteur AR), récepteur aux progestagènes (PR), œstrogènes (ER), glucocorticoïdes (GR) et minéralocorticoïdes (MR);
- ▶ de la vitamine A (récepteur de l'acide rétinoïque [RAR], récepteur X de rétinoïdes [RXR]), hormones thyroïdiennes (TR)...

Les médicaments ciblant ces récepteurs intracellulaires sont nombreux :

- ▶ prednisone ciblant les GR (asthme);
- ▶ spironolactone ciblant les MR (diurétique);
- ▶ progestérone ciblant les PR (ménopause);
- ▶ isotrétinoïne ciblant les RAR (acné);
- ▶ etc.

À noter

Ces récepteurs sont aussi appelés des récepteurs nucléaires.

ENZYMES

L'ensemble de l'organisme contient une grande variété d'enzymes qui sont des cibles potentielles pour des médicaments qui vont, directement ou indirectement, ↗ ou inhiber l'activité de l'enzyme.

substrat → produits
enzyme

ENZYMES DES GRANDES VOIES MÉTABOLIQUES

Certaines enzymes participant à la synthèse des molécules essentielles (cholestérol, prostaglandines, angiotensine...) au fonctionnement ou à l'équilibre des cellules, organes et organismes sont la cible de médicaments.

Parmi ces enzymes, on retrouve :

- ▶ hydroxyméthylglutaryl-CoA (HMG-CoA) réductase : cible des statines hypocholestérolémiantes;
- ▶ xanthine oxydase : cible des inhibiteurs de l'uricosynthèse tels que l'allopurinol;
- ▶ cyclo-oxygénase : cible des inhibiteurs de synthèse des prostaglandines (anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS]);
- ▶ enzyme de conversion (EC) de l'angiotensine : cible des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) antihypertenseurs tels que l'énalapril;
- ▶ dihydrofolate réductase : cible des anticancéreux tels que le méthotrexate;
- ▶ topo-isomérase II : cible des anticancéreux tels que l'étoposide.

ENZYMES IMPLIQUÉES DANS LE MÉTABOLISME DES MÉDIATEURS

Certaines enzymes sont impliquées dans le métabolisme des médiateurs et permettent ainsi de réguler leur taux dans l'organisme. Certains médicaments vont ainsi agir sur ces enzymes dans l'objectif d'↗ ou de ↘ la concentration des médiateurs.

Parmi ces enzymes, on retrouve :

- ▶ monoamine oxydase : cible des IMAO, inhibiteurs de la synthèse des monoamines tels que dopamine, noradrénaline, sérotonine et histamine;
- ▶ catéchol-O-méthyl transférase : cibles des inhibiteurs de la synthèse de dopamine tels que le tolcapone ou l'entacapone.

ENZYMES DES VOIES DE SIGNALISATION CELLULAIRE

De nombreuses enzymes intervenant dans les voies de signalisation (kinases, phosphodiesterase...) sont la cible de médicaments.

Parmi ces enzymes, on retrouve :

- ▶ *Rapidly Accelerated Fibrosarcoma* (RAF) : cible d'anticancéreux inhibiteurs de sérine/thréonine kinase;
- ▶ *Janus Kinase* (JAK) : cible d'anticancéreux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK);
- ▶ phosphodiesterase type 5 : cible de médicaments des troubles de l'érection tels que le sildénafil.

CANAUX, POMPES ET TRANSPORTEURS

CANAUX IONIQUES

Les canaux ioniques sont des protéines membranaires qui permettent le passage sélectif des ions (Na^+ , Ca^{2+} , K^+ , Cl^- ...) à travers la membrane plasmique suivant les gradients électrochimiques. Ils jouent un rôle essentiel dans l'excitabilité cellulaire, le déclenchement et la propagation du potentiel d'action. Ils interviennent dans les couplages excitation-contraction et excitation-sécrétion. Plusieurs nomenclatures existent, dépendantes des propriétés élec-

trophysiologiques (canaux dépendants du potentiel ou voltage-dépendants), ou de messagers chimiques (Ca^{2+} , adénosine triphosphate [ATP], guanosine monophosphate cyclique [GMPc]...).

À titre d'exemple, parmi les canaux K^+ on retrouve :

- ▶ canaux K_{ATP} : fermés quand concentration d'ATP (↑), cible de médicaments antidiabétiques (sulfamides hypoglycémiantes);
- ▶ canaux K_{v} : activés par une dépolarisation, cible de certains antiarythmiques (amiodarone).

POMPES ET TRANSPORTEURS

Le transport des ions et des petites molécules à travers les membranes cellulaires nécessite souvent une protéine de transport.

Certains transporteurs ne nécessitent pas d'énergie pour le passage des molécules ou ions; ils déplacent un ion ou une molécule dans une seule direction. Il existe des symporteurs qui, eux, déplacent deux ou plusieurs ions ou molécules ou des antiporteurs qui échangent un ou plusieurs ions ou molécules contre un ou plusieurs ions ou molécules.

Certains transports nécessitant de l'énergie (ATP) pour leur fonctionnement sont appelés pompes. Il existe de nombreux exemples de tels transports comprenant ceux qui sont notamment responsables du transport du glucose et des acides aminés à l'intérieur des cellules, le transport des ions par le tubule rénal. Ces systèmes de transport sont la cible de médicaments qui les bloquent.

Par exemple, les digitaliques inhibent la pompe Na^+/K^+ ATPase (adénosine triphosphatase) du cardiomyocyte, modifiant ainsi l'équilibre ionique et l'activité des autres systèmes de transport de la cellule dont le transporteur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Cela induit l'↗ de Na^+ puis de Ca^{2+} intracellulaire, favorisant la contraction.

Au cours de la neurotransmission, il existe des systèmes de recapture des neuromédiateurs participant à la régulation de la transmission nerveuse. C'est la cible de médicaments antidépresseurs tels que la fluoxétine (inhibiteur de la recapture de la sérotonine ou IRS).

AUTRES CIBLES

L'exemple le plus classique concerne les protéines microtubulaires dans le noyau qui sont la cible de la colchicine et d'anticancéreux tels que la vinblastine.

MÉDICAMENTS AGISSANT SANS LIAISON À UNE CIBLE

Quelques médicaments n'interagissent pas avec une cible moléculaire pour exercer leur effet. Leur mécanisme d'action repose sur leurs propriétés physicochimiques.

C'est le cas par exemple :

- ▶ des laxatifs osmotiques qui entraînent une hydratation du bol fécal permettant son évacuation;
- ▶ des crèmes solaires permettant une barrière physique entre la peau et les ultraviolets A (UVA) solaires;
- ▶ des agents de chélation des ions (acides éthylènediaminetétraacétiques [EDTA]) utilisés dans les cas de saturnisme (intoxication au plomb) ou dans la maladie de Wilson (excès de cuivre).