

Pharmacologie

Yves Landry
Jean-Pierre Gies
Émilie Sick et Nathalie Niederhoffer

Pharmacologie

Des cibles à la thérapeutique

Cours et fiches thérapeutiques

4^e ÉDITION

DUNOD

Illustration de couverture : © Artinun – fotolia.fr

<p>Le pictogramme qui figure ci-contre mérite une explication. Son objet est d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, particulièrement dans le domaine de l'édition technique et universitaire, le développement massif du photocopillage.</p> <p>Le Code de la propriété intellectuelle du 1^{er} juillet 1992 interdit en effet expressément la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droit. Or, cette pratique s'est généralisée dans les établissements</p>	 <p>DANGER LE PHOTOCOPIAGE TUE LE LIVRE</p>	<p>d'enseignement supérieur, provoquant une baisse brutale des achats de livres et de revues, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.</p> <p>Nous rappelons donc que toute reproduction, partielle ou totale, de la présente publication est interdite sans autorisation de l'auteur, de son éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC, 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).</p>
--	---	--

© Dunod, 2003, 2009, 2014, 2019

11, rue Paul Bert, 92240 Malakoff

www.dunod.com

ISBN 978-2-10-079354-9

Le Code de la propriété intellectuelle n'autorisant, aux termes de l'article L. 122-5, 2^o et 3^o a), d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective » et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause est illicite » (art. L. 122-4).

Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles L. 335-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle.

Table des matières

Fiches Thérapeutiques	XII
Avant-propos	XIII
Abréviations et symboles	XIV

Partie 1

Vue d'ensemble	1
1 Cibles et médicaments : affinité, diversité, activité et sélectivité	2
1. La nécessité de liaison du médicament à sa cible	2
2. La diversité des médicaments et de leurs cibles	4
3. L'affinité entre cible et médicament	6
4. L'activité du médicament	11
5. La sélectivité du médicament pour sa cible	14
2 Les enzymes-médicaments et les enzymes cibles de médicaments	17
1. Enzymes purifiées d'intérêt thérapeutique	17
2. Enzymes recombinantes : l'enzymothérapie substitutive	19
3. Inhibiteurs enzymatiques vedettes en thérapeutique	21
4. Les inhibiteurs enzymatiques des grandes voies métaboliques, quelques exemples	24
3 Bases de la signalisation ionique cellulaire et des neurotransmissions	30
1. Les gradients ioniques transmembranaires	30
2. Le potentiel d'équilibre de chaque ion	34
3. Le potentiel de repos de la cellule	34
4. Le potentiel d'action, variation du potentiel de membrane	36

5. L'organisation du système nerveux	45
6. La transmission synaptique	56
7. Les neuromédiateurs	59
8. Les cibles potentielles de l'augmentation et de la diminution des neurotransmissions	68

Partie 2

Cibles et médicaments des signalisations ioniques 71

4 Pompes et transporteurs ioniques 72	
1. La pompe à sodium, Na^+/K^+ -ATPase, et cardiotoniques 72	
2. La pompe à protons, H^+/K^+ -ATPase, et anti-ulcéreux 75	
3. Les pompes à calcium, Ca^{2+} -ATPases 79	
4. Les échangeurs et transporteurs ioniques et ligands thérapeutiques 82	
5 Canaux ioniques des ions monovalents, Na^+ , K^+ , Cl^- 87	
1. Les canaux sodiques et ligands thérapeutiques 87	
2. Les canaux potassiques et ligands thérapeutiques 91	
3. Les canaux cationiques non sélectifs et ligands thérapeutiques 97	
4. Les canaux ioniques activés par liaison d'un médiateur, <i>récepteurs-canaux</i> 99	
5. Le CFTR, transporteur des ions Cl^- à fonction ATPasique 103	
6 Canaux et signalisations calciques 105	
1. Les canaux calciques de la membrane plasmique et ligands thérapeutiques 105	
2. Les canaux calciques du réticulum 109	
3. Les protéines intracellulaires de liaison du calcium 111	
4. Exemples intégrés du rôle cellulaire du calcium 115	

Partie 3

Récepteurs des médiateurs et médicaments 125

- 7 Récepteurs à activité guanylate-cyclase et signalisation par le GMP cyclique** 126
1. Les récepteurs membranaires à activité guanylate-cyclase et leurs ligands 127
 2. Les guanylate-cyclases cytosoliques et ligands thérapeutiques 131
 3. Les cibles du GMP cyclique 136
 4. Les phosphodiesterases des nucléotides cycliques, PDE, et inhibiteurs thérapeutiques 138
 5. Exemples intégrés d'effets cellulaires du GMP cyclique 141
- 8 Récepteurs couplés aux protéines G trimériques, RCPG** 146
1. Les RCPG et leurs signalisations 146
 2. Les protéines G trimériques 151
 3. Exemples particuliers de RCPG 156
 4. Les adénylate-cyclases 160
 5. Exemples intégrés d'effets cellulaires de l'AMP cyclique 163
 6. Les phospholipases C, DAG et protéine kinases C 170
- 9 Récepteurs à activité tyrosine-kinase ou couplés à une tyrosine-kinase** 173
1. La diversité des protéine-kinases 173
 2. Les protéines adaptatrices et les petites protéines G 180
 3. Les récepteurs à activité tyrosine-kinase et ligands thérapeutiques 186
 4. Les récepteurs des cytokines couplés aux tyrosine-kinases Jak 193
 5. Les immunorécepteurs, couplés aux tyrosine-kinases SRC et autres immuno-récepteurs 202

10	Récepteurs à activité sérine/thréonine-kinase et autres récepteurs membranaires	208
	1. Les récepteurs à activité sérine/thréonine-kinase	208
	2. Les récepteurs couplés à la sérine/thréonine-kinase IRAK	212
	3. Les récepteurs de la famille du TNF	216
	4. Les récepteurs RANK et l'ostéoporose	218
	5. Les récepteurs de l'adhérence cellulaire	220
11	Récepteurs nucléaires des hormones stéroïdes	224
	1. La superfamille des récepteurs nucléaires	224
	2. Les récepteurs des hormones stéroïdes surrénaliennes et ligands thérapeutiques	228
	3. Les récepteurs des hormones stéroïdes sexuelles et ligands thérapeutiques	235
12	Récepteurs nucléaires des ligands non stéroïdiens	246
	1. Les récepteurs TR des hormones thyroïdiennes	246
	2. Le récepteur de la vitamine D, VDR et ses ligands	249
	3. Les récepteurs RAR de la vitamine A et des rétinoïdes	251
	4. Les récepteurs RXR, compagnons d'autres récepteurs	254
	5. Les récepteurs PPAR et leurs ligands	255
	6. Les récepteurs nucléaires du cholestérol et de ses dérivés	257
	7. Le récepteur des hydrocarbures aromatiques, AhR ou récepteur de la dioxine	258

Partie 4

Cibles et médicaments des neurotransmissions 261

13	Transmissions cholinergiques	262
	1. L'acétylcholine, localisation et métabolisme	263
	2. Diversité des récepteurs et des effets cholinergiques	265
	3. Les agonistes des récepteurs cholinergiques	271

4.	L'inhibition de l'acétylcholinestérase, effets muscariniques et nicotiniques	273
5.	Les antagonistes muscariniques en thérapeutique	277
6.	Les antagonistes nicotiniques en thérapeutique	279
14	Transmissions adrénergiques et noradrénergiques	281
1.	L'adrénaline et la noradrénaline, localisation et métabolisme	282
2.	Les récepteurs et effets adrénergiques	288
3.	Les agonistes adrénergiques en thérapeutique	292
4.	Autres possibilités d'augmentation des transmissions adrénergiques	297
5.	Les antagonistes adrénergiques en thérapeutique	302
6.	Autres possibilités de diminution des transmissions adrénergiques	308
15	Transmissions dopaminergiques	312
1.	La dopamine, localisation et métabolisme	312
2.	Les récepteurs et effets dopaminergiques	316
3.	Les agonistes dopaminergiques en thérapeutique	319
4.	Autres possibilités d'augmentation des transmissions dopaminergiques	322
5.	Les antagonistes dopaminergiques en thérapeutique	325
6.	Autres possibilités de diminution des transmissions dopaminergiques	331
16	Transmissions sérotoninergiques	333
1.	La sérotonine, localisation et métabolisme	333
2.	Les récepteurs sérotoninergiques	337
3.	Les antagonistes sérotoninergiques non sélectifs en thérapeutique	339
4.	Les ligands sérotoninergiques sélectifs en thérapeutique	340
17	Transmissions glutamatergiques	346
1.	Le glutamate neuromédiateur	346
2.	Les récepteurs-canaux du glutamate, récepteurs ionotropes	348
3.	Les ligands des récepteurs NMDA en thérapeutique	351

4. Les ligands des récepteurs AMPA en thérapeutique	357
5. Les RCPG du glutamate, récepteurs métabotropes, mGlu	358
18 Transmissions GABAergiques	360
1. Métabolisme du GABA	360
2. Les récepteurs et effets du GABA	363
3. Les ligands allostériques des récepteurs GABA-A en thérapeutique	368
Partie 5	
Grandes classes thérapeutiques	375
19 Hypertension artérielle et antihypertenseurs	376
1. L'hypertension artérielle	376
2. Antihypertenseurs et tonus sympathique	377
3. Antihypertenseurs et système rénine-angiotensine-aldostérone	379
4. Autres antihypertenseurs par action sur les muscles lisses vasculaires	383
20 Hémostase, acteurs et médicaments	385
1. Les acteurs de l'hémostase	385
2. Les antiagrégants plaquettaires	389
3. Les stimulants de la thrombopoïèse	391
4. Les anticoagulants et antithrombotiques	391
5. Les enzymes thrombolytiques	396
6. Les hémostatiques et antifibrinolytiques	396
21 Douleur et analgésiques	400
1. Les voies de la douleur	400
2. Le canal TRPV1 cible d'analgésiques	401
3. Les voies stimulatrices et médiateurs algogènes	404
4. Les voies inhibitrices et médiateurs analgésiques	406
5. Les médiateurs et récepteurs opioïdes	407
6. Les opioïdes en thérapeutique	410
7. Les analgésiques non morphiniques	413

22	Inflammation et immunité, acteurs et médicaments	415
	1. L'histamine et l'allergie	416
	2. La bradykinine et l'angio-œdème	420
	3. Les prostaglandines et les AINS	422
	4. Le cortisol et les corticoïdes	424
	5. Les cytokines et anticytokines	425
	6. Les immunosuppresseurs et le rejet de greffe	428
	7. Les immunosuppresseurs anti-intégrines	432
23	Les anticancéreux	434
	1. Les agents alkylants	435
	2. Les antimétabolites	440
	3. Les intercalants, inhibiteurs des topoisomérases	444
	4. Les poisons et stabilisants du fuseau	446
	5. Les stéroïdes et composés associés	448
	6. Les anticorps monoclonaux	448
	7. Les inhibiteurs des protéine-kinases	451
	8. Les inhibiteurs du protéasome	455
	9. Les autres anticancéreux	456
24	Les armes contre les organismes pathogènes	459
	1. Les antiviraux	459
	2. Les antibiotiques	467
	3. Les antifoliques, antibactériens et antiparasitaires	473
	4. Les imidazoles, antibactériens et antiparasitaires	476
	5. Les antimycosiques non imidazoles	478
	6. Les antipaludéens ou antimalariques	480
	7. Les anthelminthiques	482
	Index	485
	Des mêmes auteurs	495



Fiches Thérapeutiques

1. Les médicaments hypolipémiants	23
2. La goutte et son traitement	25
3. Arythmies et antiarythmiques	44
4. Les familles de diurétiques	85
5. Épilepsies et antiépileptiques	90
6. Myorelaxants et antispastiques	119
7. L'hypertension artérielle pulmonaire, HTAP, et son traitement	135
8. Les spasmolytiques	143
9. Antidiarrhéiques et antiseptiques intestinaux	169
10. Diabète et antidiabétiques	190
11. La sclérose en plaques et son traitement	201
12. L'ostéoporose et son traitement	219
13. La contraception hormonale	244
14. Les vitamines	252
15. La nicotine et le sevrage tabagique	273
16. Intoxications et antidotes	276
17. Asthme et BPCO, et leurs traitements	296
18. Dépression et antidépresseurs	301
19. Glaucome et antiglaucomateux	308
20. Les antiémétiques	331
21. Les anesthésiques généraux	354
22. Le sommeil et les hypnotiques	373
23. L'angor et les antiangoreux	383
24. La toux, antitussifs et mucolytiques	413
25. La polyarthrite rhumatoïde et son traitement	432

Avant-propos



Cette quatrième édition, entièrement actualisée et remodelée, développe plus intensément les indications thérapeutiques de la presque totalité des médicaments sur le marché avec une orientation pédagogique facilitant la compréhension des mécanismes physiologiques en jeu.

Vingt-cinq fiches thérapeutiques originales et vingt-quatre chapitres rassemblent les possibilités actuelles de prescriptions dans les principales pathologies, complétant les données des chapitres à orientation plus fondamentale.

Cet ouvrage s'adresse aux étudiants et professionnels de médecine, pharmacie et sciences de la vie. Il a bénéficié de l'aimable et amicale participation de :

Céline Demougeot (chapitre 15)

Professeure de pharmacologie, université de Besançon

Isabelle Lartaud (chapitre 18)

Professeure de pharmacologie, université de Nancy

De nombreuses formules chimiques sont issues de l'encyclopédie libre Wikipédia, version francophone et version anglophone. Un grand merci à tous ses contributeurs anonymes.

Abréviations et symboles

Abréviations principales

a.a.	acide aminé, résidu amino-acyl
AMPc, cAMP	AMP cyclique, adénosine monophosphate 3', 5' cyclique
AC	adénylate-cyclase
DAG	diacylglycérol
Gi, Gq, Gs	protéine G trimérique, i, q ou s
GC	guanylate-cyclase
GMPc, cGMP	GMP cyclique, guanosine monophosphate 3', 5' cyclique
IP ₃ , IP ₃	inositol-1,4,5-triphosphate
PDE	phosphodiesterase des nucléotides cycliques
PI3K	PI3-kinase
PIP2	phosphatidylinositol 4,5-diphosphate
PIP3	phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate
PK	protéine-kinase
PLC	phospholipase C
RCPG	récepteur couplé aux protéines G trimériques

Abréviations et symboles des résidus amino-acyls des peptides et protéines

Acide aminé	Résidu amino-acyl	Abréviation	Symbole
acide aspartique	aspartyl	Asp	D
acide glutamique	glutamyl	Glu	E
acide pyroglutamique	pyroglutamyl	Pyr, pyroglu	p-glu, p-Glu

alanine	alanyl	Ala	A
arginine	arginyl	Arg	R
asparagine	asparaginyl	Asn	N
cystéine	cystéyl	Cys	C
glutamine	glutaminyl	Gln	Q
glycine (glycocolle)	glycyl	Gly	G
histidine	histidyl	His	H
isoleucine	isoleucyl	Iso	I
leucine	leucyl	Leu	L
lysine	lysyl	Lys	K
méthionine	méthionyl	Met	M
phénylalanine	phénylalanyl	Phe	F
proline	prolyl	Pro	P
sérine	séryl	Ser	S
thréonine	tréonyl	Thr	T
tryptophane	tryptophanyl	Trp	W
tyrosine	tyrosyl	Tyr	Y
valine	valyl	Val	V

Partie 1

Vue d'ensemble

1

Cibles et médicaments : affinité, diversité, activité et sélectivité

Introduction

L'objectif de cet ouvrage est de décrire les cibles actuelles des médicaments tout en les rattachant aux grandes classes thérapeutiques. Comprendre le mécanisme d'action des médicaments est le prérequis à leur utilisation éclairée et à la recherche de nouveaux médicaments.

1 La nécessité de liaison du médicament à sa cible

« *Corpora non agunt nisi fixata* »

Les substances n'agissent pas si elles ne sont pas fixées.

Paul Ehrlich (1854-1915, prix Nobel 1908)

L'effet du médicament est initié par sa liaison à une macromolécule de l'organisme, ou *cible moléculaire*, très généralement une protéine cellulaire, voire extracellulaire. Cette liaison, ou interaction entre le médicament et sa cible, implique une reconnaissance mutuelle des deux partenaires, une affinité réciproque.

La liaison du médicament modifie les propriétés de la cible moléculaire. Il en résulte une réaction, ou réponse, de la cellule. Cette réponse peut être plus particulièrement contractile (muscles squelettiques, muscle cardiaque, muscles lisses), sécrétoire (cellules sécrétrices exocrines et endocrines, neurones, cellules immunitaires), ou métabolique (modification des réserves de lipides ou de glucides...).

Le médicament modifie ainsi le fonctionnement d'un ensemble de cellules et la réponse intime de chacune est traduite par la réaction globale d'un organe avec modification d'une fonction de l'organisme idéalement perturbée dans la pathologie en cause. Par exemple, certains diabètes sont dus à une sécrétion insuffisante d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. Les antidiabétiques utilisés dans ce cas se lient à une protéine à la surface de ces cellules (*chapitre 5*). La réponse de la cellule est une sécrétion d'insuline qui va favoriser l'entrée de glucose dans tous les organes (*chapitre 9*), avec pour conséquence globale une diminution du glucose dans le sang.

Ainsi, pour comprendre l'effet thérapeutique d'un médicament, il est nécessaire de connaître sa cible moléculaire, le fonctionnement intime de cette cible et les mécanismes biochimiques qui engendrent la réponse de la cellule. Ces mécanismes sont appelés voies de signalisation, considérant la liaison du médicament à sa cible comme un signal (*figure 1.1*).

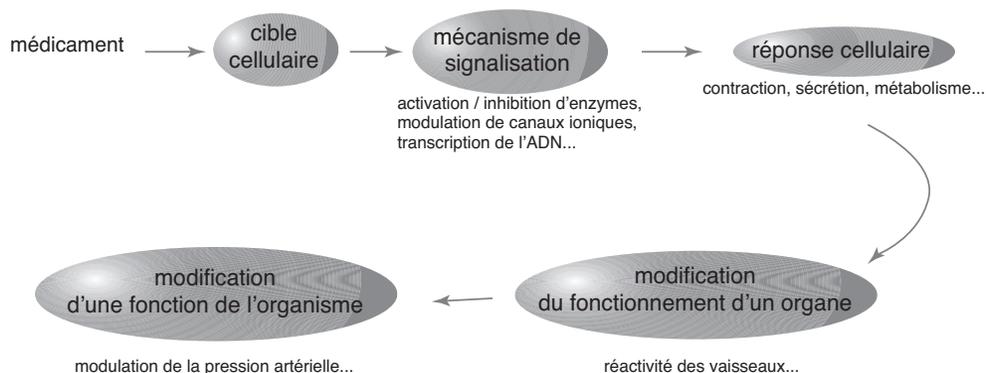


Figure 1.1 – Les grandes étapes du mécanisme d'action des médicaments.

Encart 1.1 – Les limites du dogme de liaison du médicament à sa cible

Quelques médicaments n'interagissent pas strictement avec une cible moléculaire ou macromolécules des cellules de l'organisme auquel ils sont administrés.

Quelques exemples :

- **les médicaments destinés à détruire les organismes pathogènes** se lient pour la plupart à une cible de ces organismes (*chapitre 24*) ;
- **les agents de modification du pH** sanguin ou du pH de l'estomac comme le bicarbonate de soude ;
- **le surfactant pulmonaire** administré pour compenser l'immaturation pulmonaire chez le nouveau-né ;
- **les laxatifs** osmotiques et les laxatifs de lest qui entraînent une hydratation du bol fécal et facilitent ainsi son évacuation ;
- **la cholestyramine**, résine chélatrice des sels biliaries, à effet hypolipémiant ;
- **les agents de chélation des ions** di- et trivalents comme l'EDTA utilisé dans les intoxications par le plomb, ou la pénicillamine utilisée pour ces intoxications et dans la maladie de Wilson due à un excès de cuivre dans l'organisme ; les ions ne sont pas des macromolécules mais on retrouve cependant un principe de reconnaissance et d'interaction sélective entre le médicament administré et un composant de l'organisme.

De la même manière, l'évolution des connaissances conduit au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques, avec des « médicaments » dont l'action vise à restaurer le fonctionnement « normal » d'une cellule (**thérapie par oligonucléotides antisens et ARN interférent** ; *encart 10.1, chapitre 10*) ou d'un organe ou tissu (**thérapie cellulaire ou tissulaire**). On citera comme exemples : le **Sphérox®**, produit de l'ingénierie tissulaire, autorisé en Europe en juillet 2017 ; ce « médicament » contient des sphéroïdes de chondrocytes d'un cartilage sain issu du patient lui-même, qui sont ensuite implantés dans le cartilage lésé (administration autologue) ; il est indiqué dans la réparation des lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule d'origine traumatique ; le **darvadstocel** (Alofisel®) est constitué d'une suspension de cellules souches adipocytaires qui,

une fois activées, libèrent des cytokines inhibitrices de la prolifération lymphocytaire, réduisant l'inflammation ; il s'agit de la première thérapie à base de cellules souches allogéniques ayant reçu une décision favorable du CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) en décembre 2017 ; il sera indiqué pour stimuler localement la cicatrisation tissulaire des lésions péri-anales sévères chez les patients souffrant d'une maladie de Crohn active.

2 La diversité des médicaments et de leurs cibles

LA DÉFINITION LÉGALE DU MÉDICAMENT EN FRANCE

« On entend par 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 pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »

Article L. 5111.1 du Code de la santé publique

2.1 Combien de molécules actives commercialisées ?

Les milliers de médicaments commercialisés ne correspondent en fait qu'à près de **1 200 molécules actives**, d'origine végétale (une quarantaine) ou produites par synthèse chimique et par les techniques de biotechnologie. Chaque année quelques nouvelles molécules actives sont mises sur le marché et d'autres sont retirées, si bien que le nombre de molécules utilisées en thérapeutique devrait rester stable.

En effet, les organismes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments (ANSM en France, EMA pour les pays européens, FDA pour les États-Unis) ont des exigences toujours plus grandes pour s'assurer de l'efficacité et de l'innocuité des nouvelles molécules. Les molécules anciennes, dénuées d'intérêt thérapeutique ou économique, voire présentant des effets indésirables importants, sont retirées du marché.

En fonction de la définition légale des médicaments, ce décompte inclut quelques dizaines de composés utilisés à des fins diagnostiques, principalement des produits de contraste et des composés radiopharmaceutiques, en nombre croissant, utilisés dans les techniques d'imagerie.

Les multiples spécialités de phytothérapie, à bases de plantes ou de leurs extraits, sont maintenant d'intérêt mineur, mais correspondent à la thérapeutique traditionnelle ancestrale qui a été à l'origine de la connaissance des premières molécules actives comme l'atropine, la digoxine et la morphine. Les préparations homéopathiques, légalement considérées comme médicaments, n'ont aucune base scientifique, fondamentale ou clinique, et ne relèvent donc pas de notre propos.

2.2 Combien de cibles moléculaires ?

Les quelque 1 200 molécules actives utilisées actuellement se partagent environ **330 cibles**, 270 codées par le génome humain et 60 appartenant aux organismes pathogènes, virus, bactéries et parasites (*chapitre 24*).

Ces 330 cibles actuelles ne représentent qu'un très faible pourcentage des cibles potentielles comprenant les milliers de protéines codées par le génome de l'homme et des organismes pathogènes. Une très grande réserve de cibles est donc disponible pour de nouveaux médicaments.

Une même cible peut être visée par plusieurs médicaments. Il peut s'agir de molécules ayant des effets identiques (ensemble d'agonistes d'un même récepteur ou d'inhibiteurs d'une même enzyme) ou de molécules à effets opposés (agonistes et antagonistes d'un même récepteur).

2.3 Les grandes familles de cibles

La répartition des molécules utilisée actuellement est schématisée sur la *figure 1.2* en fonction de la nature fonctionnelle des cibles.

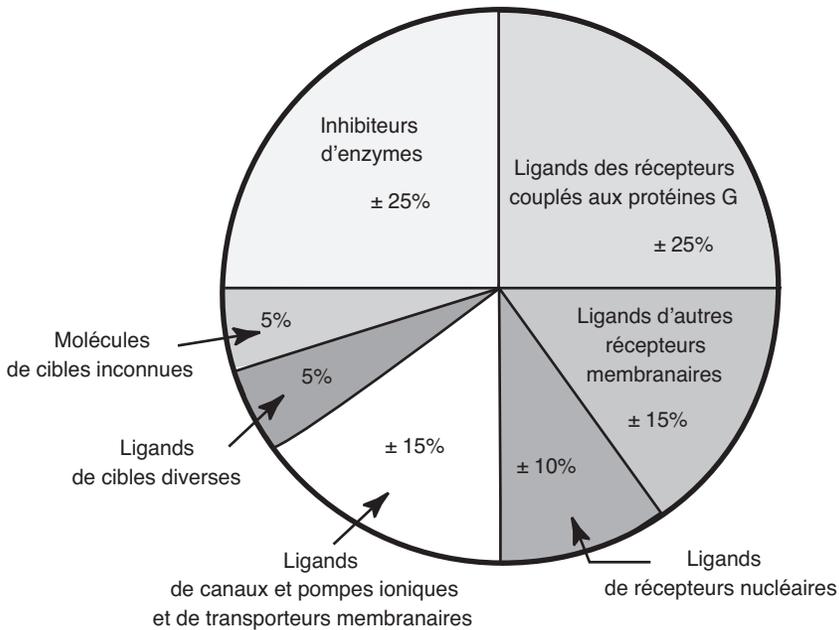


Figure 1.2 – Répartition des molécules utilisées actuellement comme médicament en fonction de la nature de leurs cibles.

Les grandes familles de cibles sont :

- **Les enzymes** visées par environ 25 % des molécules actives actuelles. Ces molécules sont essentiellement des inhibiteurs de l'activité enzymatiques (*chapitre 2*).
- **Les pompes, transporteurs et canaux ioniques**, protéines membranaires qui régissent les équilibres transmembranaires des principaux ions, visés par environ 15 % des molécules actives, des inhibiteurs des mouvements ioniques (*chapitres 3 à 6*).
- **Les récepteurs membranaires** visés par environ 40 % des molécules médicamenteuses, agonistes ou antagonistes (*chapitres 7 à 10*). Leur diversité est illustrée sur la *figure 1.3*.
- **Les récepteurs nucléaires** visés par environ 10 % des molécules actives, agonistes ou antagonistes (*chapitres 11 et 12*).

Ces quatre familles de cibles correspondent à près de 90 % des médicaments. Il faut y ajouter 5 % des molécules se liant à des cibles diverses, par exemple les protéines des microtubules qui lient la colchicine (fiche thérapeutique 2, chapitre 2), et les alcaloïdes de la pervenche (*chapitre 23*). Enfin, les cibles d'environ 5 % des molécules actives reconnues ne sont pas déterminées, ou restent hypothétiques, par exemple la cible du paracétamol (*chapitre 21*).

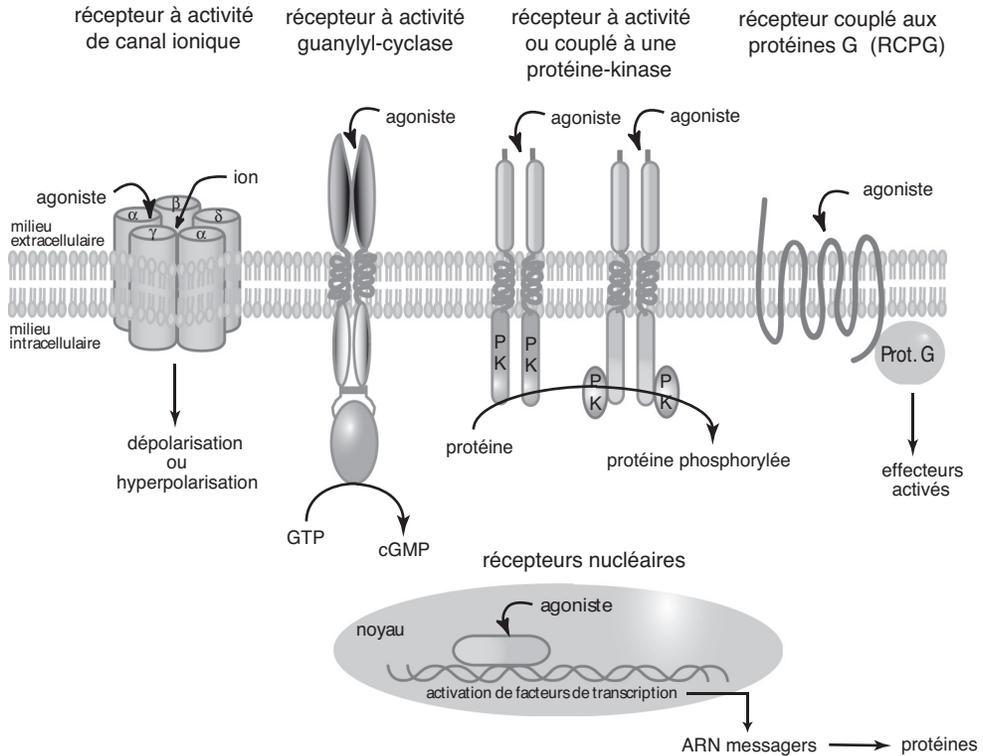


Figure 1.3 – Les grandes familles de récepteurs des médiateurs, cibles de médicaments.

3 L'affinité entre cible et médicament

La caractérisation de l'effet d'un nouveau médicament comprend :

- la mesure de l'affinité de ce médicament pour sa cible ;
- la définition qualitative et quantitative de la réponse biologique induite, correspondant à son effet ou activité ;
- l'approche de la sélectivité de cette nouvelle molécule pour sa cible permettant d'envisager ses effets secondaires éventuels.

Ces caractérisations donnent lieu au calcul de paramètres définissant les propriétés du nouveau médicament. Ces paramètres sont issus du modèle mathématique dit *loi d'action de masse*. Cette loi a été proposée en 1864 par Guldberg et Waage, chimistes norvégiens, pour exprimer l'*affinité chimique* ou *force de réaction* entre les masses de deux composés

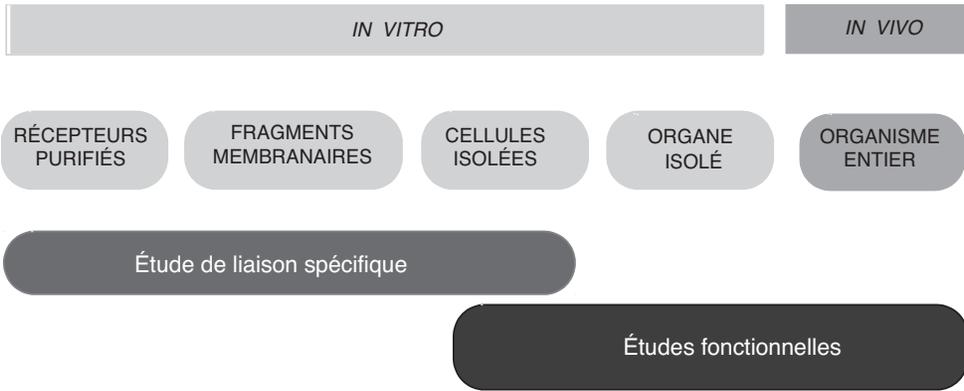


Figure 1.4 – Les niveaux d'étude de l'effet des médicaments.

chimiques. Pour les composés en solution, leur concentration des composés fut substituée à leur masse.

La loi d'action de masse affirmait qu'une réaction chimique réversible entre les composés A et B atteint un équilibre $A + B \rightleftharpoons AB$, caractérisé par une constante d'équilibre à une température donnée entre les réactifs de départ et les produits formés, $K = k_1/k_{-1}$, où k_1 est la constante cinétique d'association ($A + B \rightarrow AB$) et k_{-1} est la constante cinétique de dissociation ($AB \rightarrow A + B$).

3.1 Détermination de l'affinité Enzyme-Substrat et Enzyme-Inhibiteur, K_M et K_i

La loi d'action de masse a été adaptée aux réactions Enzyme-Substrat, $E + S \rightleftharpoons ES$, et Enzyme-Inhibiteur, $E + I \rightleftharpoons EI$.

L'affinité du couple enzyme-substrat est quantifiée expérimentalement par la constante K_M , ou constante de Michaelis :

$$K_M = ([E] \times [S])/[ES] = k_{-1}/k_1 = \text{concentration de substrat permettant 50 \% de la vitesse maximale de la réaction enzymatique.}$$

Le K_M est déterminé graphiquement en mesurant la vitesse de la réaction enzymatique en fonction de concentrations croissantes de substrat.

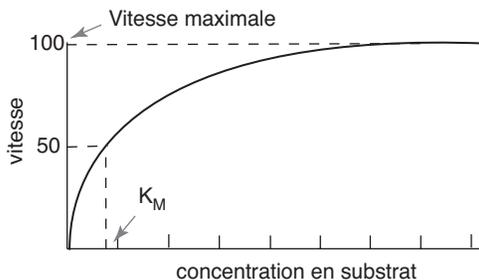


Figure 1.5 – Détermination graphique du K_M du substrat d'une enzyme.

L'affinité du couple enzyme-inhibiteur est quantifiée expérimentalement par la valeur CI_{50} permettant de calculer dans certains cas la constante K_i .

Pour l'ensemble des inhibiteurs, une seule concentration de substrat permet d'évaluer rapidement la valeur expérimentale CI_{50} , concentration d'inhibiteur diminuant de 50 % la vitesse de la réaction dans les conditions utilisées. Ces valeurs ne sont comparables pour plusieurs inhibiteurs que dans des conditions expérimentales strictement identiques.

Pour les inhibiteurs compétitifs avec le substrat, c'est-à-dire déplacés par une forte concentration de substrat, on définit la constante K_i , concentration d'inhibiteur nécessaire pour diminuer de 50 % la vitesse maximale de la réaction enzymatique. Les calculs tiennent compte des deux équilibres Enzyme-Substrat et Enzyme-Inhibiteur, $K_M = ([E] \times [S])/[ES]$, $K_i = ([E] \times [I])/[EI]$.

Si l'inhibiteur I est présent à une concentration CI_{50} pour laquelle la vitesse de E est réduite de 50 %, on peut extraire K_i à partir des deux équations ci-dessus :

$$K_i = CI_{50} / (1 + [E]/K_M)$$

C'est l'équation de Cheng et Prusoff. $[E]$ et K_M étant connus, il suffit de définir la CI_{50} de l'inhibiteur compétitif I pour calculer son K_i .

Plus le K_i est faible (p. ex. 10^{-9} M) plus l'affinité de l'inhibiteur est élevée.

Plus le K_i est élevé (p. ex. 10^{-3} M) plus l'affinité de l'inhibiteur est faible.

3.2 Détermination de l'affinité Ligand-Récepteur, K_D et K_i

Dans le cas des récepteurs, le terme ligand est utilisé pour toute molécule se liant à ces entités, que l'effet engendré soit de type agoniste (qualitativement semblable à l'effet du médiateur de ce récepteur), ou antagoniste (s'opposant à la liaison et/ou à l'effet du médiateur).

L'équilibre $L + R \rightleftharpoons LR$, exprimé par la constante de dissociation à l'équilibre K_D , équilibre entre les formes libres (L et R) et liées (complexe LR) du ligand et du récepteur :

$$K_D = [L] \times [R] / [LR] = k_{-1}/k_1 = \text{concentration molaire de ligand permettant d'occuper 50 \% des récepteurs}$$

L'affinité du ligand pour son récepteur, et *vice versa*, est égale à l'inverse de son K_D , c'est-à-dire $1/K_D$. En conséquence :

Plus le K_D est faible (p. ex. 10^{-9} M) plus l'affinité est élevée.

Plus le K_D est élevé (p. ex. 10^{-3} M) plus l'affinité est faible.

Encart 1.2 – Le récepteur, du concept à la réalité biochimique

La paternité du concept de récepteur peut être attribuée à plusieurs auteurs du XIX^e et du début du XX^e siècle.

En 1878, **John N. Langley** (1852-1925), étudiant à Cambridge l'antagonisme entre la pilocarpine et l'atropine sur la sécrétion salivaire, proposait une « ...*substance... with which both atropine and pilocarpine are capable of forming compounds...* ».

Langley proposa aussi l'existence d'une *receptive substance* pour expliquer l'effet de la nicotine et du curare sur le muscle squelettique en 1906-1907. Cette hypothèse fut confirmée par Hill en 1909 en montrant que la réponse induite par la nicotine suivait la loi d'action de masse.

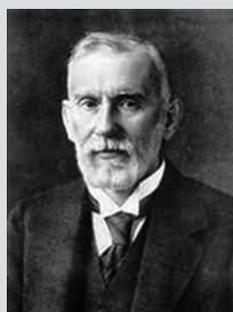
En 1906, **Henry Dale** (1875-1968, *prix Nobel 1936*) évoque à propos de l'effet de l'ergot de seigle sur les réponses à la stimulation sympathique « *the receptive mechanism for adrenaline* ».

En 1909, **Paul Ehrlich** (1854-1915, *prix Nobel 1908*) étudiant l'effet biologique de colorants chimiques proposait l'existence de chaînes réceptrices permettant la liaison des colorants. En version anglophone, il indiquait « *that combining group of the protoplasmic molecule to which the introduced group is anchored will hereafter be termed receptor* ».

Ainsi naquit le terme de récepteur qui devait rester abstrait jusqu'à la purification dans les années 1970 du récepteur nicotinique et du récepteur de l'insuline. Auparavant, le récepteur était au mieux présenté comme une serrure dont l'agoniste était la clé. L'explosion des connaissances, depuis les années 1980, des structures des récepteurs à partir du clonage et du séquençage, et des voies biochimiques de signalisation associées, a permis d'éclaircir les multiples boîtes noires par-dessus lesquelles on sautait allègrement, du nom et de la structure chimique du médicament à son utilisation thérapeutique. La structure des récepteurs et des sites de liaison des ligands fait l'objet depuis 1990 de modélisations graphiques informatisées à la base des hypothèses d'interaction ligand-récepteur et de la conception rationnelle de nouveaux ligands.



Henry Dale (1875-1968)



Paul Ehrlich (1854-1915)

Définition expérimentale du K_D (ligands marqués)

La définition du K_D d'un nouveau ligand nécessite de le marquer par un élément radioactif (^3H , ^{14}C , ^{125}I). Ce ligand L^* est mis en concentrations croissantes en présence d'une préparation plus ou moins purifiée de récepteur pour définir son $K_D = ([L^*] \times [R]) / [L^*R]$. Le complexe L^*R est séparé par filtration et quantifié par mesure de sa radioactivité. Les

valeurs de $[L^*]$ et $[R]$ étant connues et $[L^*R]$ ainsi quantifié, K_D est défini graphiquement comme la concentration de L^* nécessaire pour occuper 50 % des récepteurs.

K_D a la grandeur d'une concentration. Sur le graphique représentant $[L^*R]$ en fonction de $[L^*]$, la valeur B_{max} correspond à l'occupation de 100 % des récepteurs par L^* .

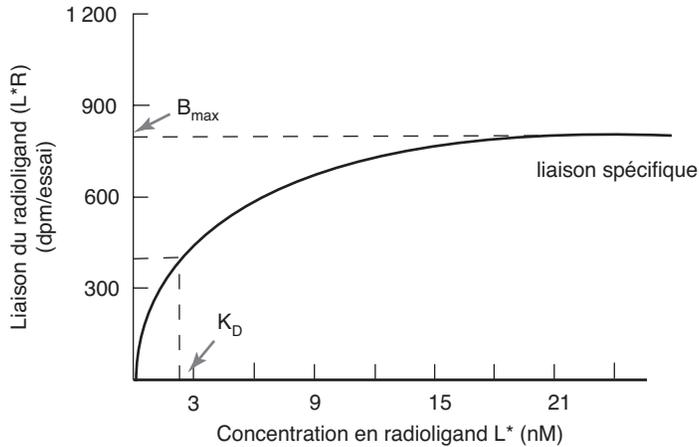


Figure 1.6 – Définition graphique du K_D d'un ligand marqué L^* .

Définition expérimentale du K_i (ligands non marqués)

Pour une série de ligands il est plus économique de définir leurs K_i , équivalents du K_D . Cette méthode utilise un ligand marqué de référence, de K_D connu pour déterminer la constante K_i de ligands non marqués. K_i a la même signification que K_D et ses valeurs s'interprètent de manière identique.

Soit L^* la concentration du ligand marqué de référence et N la concentration du ligand non marqué sujet de l'étude. En appliquant la loi d'action de masse aux équilibres entre L^* et R , et N et R , on obtient les deux équations :

$$K_D = ([L^*] \times [R]) / [L^*R] \quad K_i = ([N] \times [R]) / [NR]$$

Si N est présent à une concentration CI_{50} pour laquelle la liaison de L^* est réduite de 50 %, on peut à partir des deux équations extraire le paramètre K_i :

$$K_i = CI_{50} / (1 + [L^*] / K_D)$$

C'est l'équivalent de l'équation de Cheng et Prusoff définie pour les paramètres enzymologiques. L^* et K_D étant connus, il suffit de définir la CI_{50} du composé N non marqué pour calculer son K_i . En pratique une concentration de L^* est ajoutée au récepteur R en présence de concentrations croissantes de N . Après filtration on mesure L^*R pour chaque concentration de N et le graphique correspondant permet de calculer la CI_{50} de N puis, avec l'équation ci-dessus, son K_i .

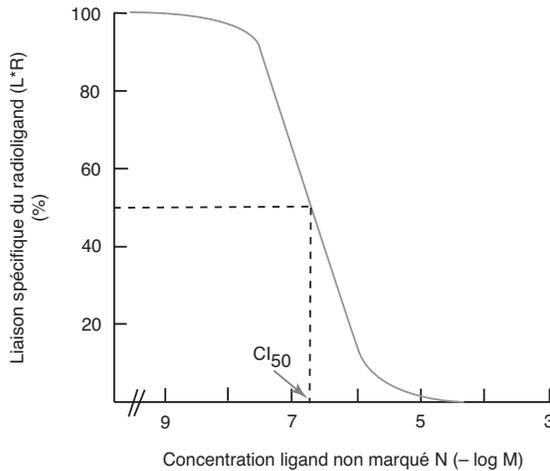


Figure 1.7 – Définition graphique de la Cl_{50} d'un ligand non marqué N par compétition avec un ligand marqué L^* permettant le calcul de K_i .

Encart 1.3 – Intérêt de la connaissance du K_D ou du K_i

Connaissant le K_i d'une série de ligands pour un récepteur, le ligand d'affinité la plus élevée, K_i le plus faible, nécessitera *in vivo* des doses faibles pour avoir un effet. On approche ainsi les doses à utiliser dans les essais cliniques des médicaments.

Connaissant le K_D ou le K_i d'un ligand pour une série de récepteurs, idéalement le récepteur ayant l'affinité la plus élevée pour le ligand, K_D ou K_i le plus faible, sera une cible de choix si ce récepteur a un rôle dans une pathologie. L'affinité de ce ligand pour les autres récepteurs sera un critère pour des effets secondaires envisageables.

Cependant l'affinité de médicaments, même récents, pour divers récepteurs peut être très proche et il est alors difficile de relier l'effet thérapeutique à la liaison du médicament à un seul récepteur. C'est le cas des antipsychotiques, ou neuroleptiques (chapitres 15 et 16), dont l'effet thérapeutique a été longtemps associé exclusivement à leur affinité pour les récepteurs D2, mais dont la composante sérotonergique 5HT2A a été depuis démontrée. Ainsi le K_i , en nM de l'olanzapine (Zyprexa®) est de :

- 20 pour les récepteurs de la dopamine D2 ; mais aussi 17,1 pour D4 ; 58 pour D1 ; 63 pour D3 et 90 pour D5 ;
- 4,9 pour le récepteur de la sérotonine 5-HT2A ; mais aussi 6,0 pour 5HT6 ; 11,8 pour 5HT2B ; 14,2 pour 5-HT2C ; 105 pour 5HT7 ; 202 pour 5HT3 ; 1212 pour 5HT5 et 2063 pour 5-HT1A.

L'olanzapine a aussi une affinité importante pour les récepteurs de l'histamine H1 (K_i de 0,08 nM) et les récepteurs muscariniques M1 (2,5 nM), ainsi qu'une affinité non négligeable pour les récepteurs alpha1-adrénergiques (44 nM).

4 L'activité du médicament

L'activité, ou effet, d'un médicament correspond en fait à la réponse de l'organisme à ce médicament. Elle peut être appréciée à différents niveaux expérimentaux (voir figure 1.4).

4.1 Paramètres généraux de l'activité des médicaments, DE50 et CE50

Deux types de réponses de l'organisme au médicament peuvent être observés :

- **Les réponses quantales**, régies par le principe du tout ou rien, sont généralement observées chez l'animal entier. Elles sont quantifiées par le paramètre DE50 (dose efficace 50), qui représente la dose nécessaire pour produire un effet chez 50 % des animaux. La dose létale 50, DL50, ou dose létale chez 50 % des animaux, est un exemple particulier de DE50.
- **Les réponses graduelles**, plus courantes, augmentent graduellement en fonction de la concentration (*in vitro*) ou de la dose (*in vivo*) de médicament mis en présence du système expérimental. Elles sont quantifiées par les paramètres DE50 (dose efficace 50) et CE50 (concentration efficace 50) qui représentent la dose ou la concentration nécessaire pour observer 50 % de l'effet maximum induit par le médicament.

Dans le cas des ligands de récepteurs, les expériences fonctionnelles préliminaires permettent en général de caractériser un nouveau ligand comme :

- agoniste, observation d'un effet propre du ligand en absence de médiateur endogène ;
- antagoniste neutre, observation de la diminution de l'effet du médiateur endogène ou d'un agoniste ajouté.

Des protocoles expérimentaux différents, ci-dessous, sont ensuite appliqués dans chacun de ces cas.

Encart 1.4 – Les divers ligands des récepteurs

Un agoniste mime l'effet du médiateur, c'est-à-dire conduit à la même réponse cellulaire. Le médiateur est donc considéré comme l'agoniste physiologique. Les médicaments agonistes sont souvent des analogues de structure du médiateur et se lient au même site que le médiateur.

Un antagoniste neutre s'oppose à la liaison du médiateur à son récepteur, mais sans entraîner de réponse cellulaire. L'effet attribué à un médicament antagoniste neutre n'est donc que la diminution de l'effet du médiateur correspondant. L'antagoniste est dit *compétitif* si le médicament se lie au même site que le médiateur ; il est dit *non compétitif* s'il se lie à un autre site du récepteur (site allostérique) avec pour conséquence une diminution de l'affinité du récepteur pour son médiateur.

Un agoniste inverse, ou antagoniste négatif du récepteur, entraîne une réponse opposée à celle d'un agoniste ; un agoniste inverse conserve des propriétés antagonistes vis-à-vis du médiateur endogène, et de plus entraîne une réponse propre du récepteur, contrairement au cas d'un antagoniste neutre.

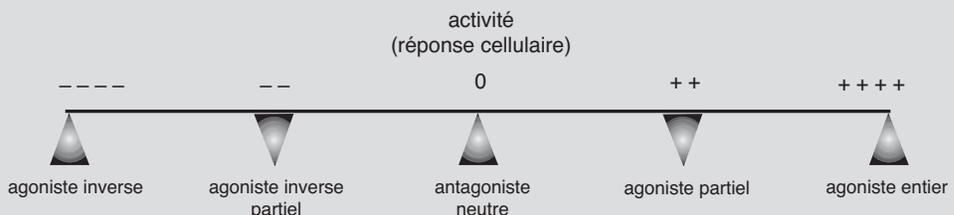


Figure 1.8 – Les divers ligands des récepteurs en fonction de leur activité ou effet, c'est-à-dire de la réponse cellulaire ou fonctionnelle observée.

4.2 Paramètres de l'activité des agonistes, CE50 et pD2

Cet effet est généralement quantifié *in vitro*, par exemple sur un organe isolé. La concentration efficace 50, CE50, est la concentration d'agoniste nécessaire pour obtenir 50 % de l'effet maximum. Son logarithme décimal négatif est dénommé pD2.

CE50 et pD2 sont des valeurs expérimentales empiriques et ne sont pas assimilables à des constantes d'affinité.

En pratique, des doses croissantes de composé sont ajoutées successivement (courbe effet-concentration) et l'effet mesuré pour chaque dose est reporté sur un graphique permettant la détermination de l'effet à 50 % de l'effet maximum observé.

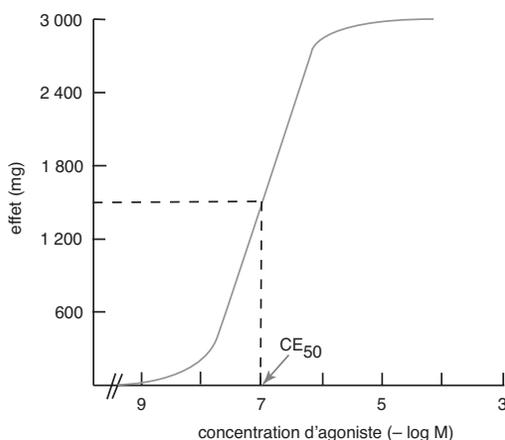


Figure 1.9 – Courbe effet-concentration permettant la définition de la concentration produisant 50 % de l'effet maximum, CE50.

Ce type d'expérimentation peut être réalisé *in vivo* (mesure de la pression artérielle, du rythme cardiaque, d'un composé sanguin...), c'est la dose efficace 50, DE50 qui est alors définie.

Plus la CE50, ou la DE50, est faible (p. ex. 10^{-9} M) ou plus le pD2 est élevé (p. ex. 9), plus l'activité est élevée.

L'étude systématique des relations effet-concentration pour des analogues chimiques agonistes permet de définir les relations structure-activité à l'intérieur d'une même série chimique. La comparaison des CE₅₀ obtenues pour divers agonistes sur un même récepteur permet de les classer par ordre d'activité croissante ou décroissante. Idéalement on choisira l'agoniste dont l'affinité et l'activité sont les plus grandes, mais sa sélectivité devra être aussi prise en compte.

Définition de l'activité intrinsèque des agonistes

Dans une même série d'expériences, la comparaison des courbes effet-concentration ou effet-dose permet d'observer des phénomènes d'**agonisme partiel** (réponse maximale relativement faible) suggérant, par exemple, que la liaison agoniste-récepteur n'entraîne qu'un changement de conformation partiel du récepteur avec une signalisation quantitativement incomplète. Ceci correspond à la notion d'activité intrinsèque (α). Un agoniste entier a une

activité intrinsèque égale à 1. Un agoniste partiel a une activité intrinsèque inférieure à 1. Théoriquement un antagoniste neutre a une activité intrinsèque nulle et un antagoniste négatif, ou agoniste inverse, a une activité intrinsèque inférieure à zéro.

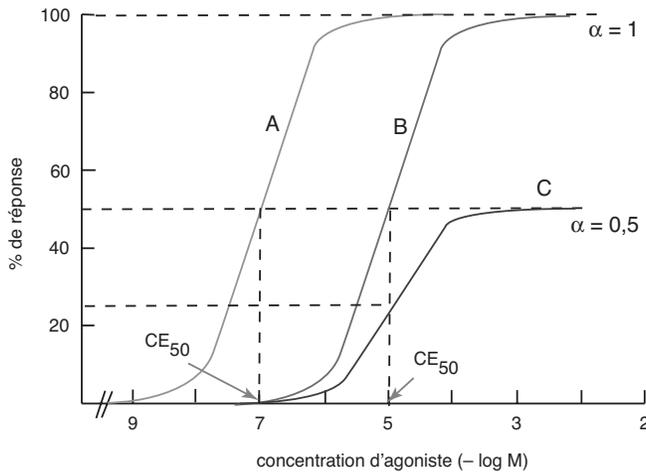


Figure 1.10 – Détermination de l'activité intrinsèque, paramètre α , d'une série d'agonistes par comparaison à l'effet maximum.

4.3 Paramètres de l'activité des antagonistes : CI_{50} , $pD'2$ et $pA2$

Cet effet est quantifié de manière préliminaire en déterminant la concentration d'antagoniste nécessaire pour diminuer de 50 % l'effet d'une concentration donnée d'agoniste. Ceci permet de calculer une CI_{50} , dont le logarithme décimal négatif est dénommé $pD'2$.

Un protocole expérimental plus complexe permet de calculer le paramètre $pA2$ (qui est assimilable au logarithme négatif du paramètre d'affinité K_D , pK_D). Le $pA2$ correspond au logarithme changé de signe de la concentration molaire d'antagoniste qui nécessite le doublement de la concentration d'agoniste pour obtenir le même effet.

Plus le $pA2$ est élevé, par exemple 9, plus l'affinité et l'activité de l'antagoniste sont élevées.

En pratique, on réalise plusieurs courbes effet/concentration d'agoniste en présence pour chaque courbe d'une dose de l'antagoniste présumé. La présence de l'antagoniste entraîne un déplacement vers la droite de la courbe effet/concentration d'agoniste. La quantification de ce déplacement permet de calculer le paramètre $pA2$.

5 La sélectivité du médicament pour sa cible

« Toute substance est un poison et aucune n'est inoffensive. C'est simplement la dose qui fait qu'une substance n'est pas toxique. »

Philip Theophrastus Bombast von Hohenheim, dit Paracelse, 1493-1541

5.1 Sélectif ou spécifique ?

La sélectivité est une notion essentielle à la connaissance d'un médicament ou de toute molécule utilisée comme réactif expérimental. Qu'il s'agisse du ligand d'un récepteur ou d'une autre protéine, la connaissance de sa sélectivité conditionne la pertinence et la fiabilité de son utilisation thérapeutique ou expérimentale.

Sélectivité est un terme relatif. Spécificité est un terme absolu qui ne souffre pas de qualificatif et dont l'utilisation doit être bannie. En effet :

Aucun médicament n'est spécifique d'une cible biologique, il suffit d'augmenter sa concentration pour observer sa liaison à d'autres cibles, et en conséquence observer d'autres effets, effets secondaires ou indésirables, voire toxiques, pour un médicament. Aucun médicament n'est dénué d'effets secondaires.

En pratique, la sélectivité d'un ligand pour la cible R1 vis-à-vis de la cible R2 correspond au rapport de son affinité pour R2 sur son affinité pour R1. L'affinité étant l'inverse de K_D , la sélectivité de L pour R1 vis-à-vis de R2 est égale au rapport de $K_{D,R2}/K_{D,R1}$.

Corrélativement, la sélectivité de l'effet du médicament L pour l'effet recherché E1 vis-à-vis de l'effet secondaire E2, correspond au rapport de sa concentration (ou dose, *in vivo*), entraînant l'effet E2, sur sa concentration, ou dose, entraînant l'effet E1. On utilisera en pratique le rapport des CE50, ou DE50 du médicament L pour les effets E2 et E1. Ceci correspond à la notion de **marge thérapeutique**, ou différence entre les doses nécessaires à l'effet recherché, et les doses entraînant un effet secondaire, voire toxique.

5.2 Approche théorique et expérimentale de la sélectivité

Selon la loi d'action de masse, la courbe de liaison et la courbe de l'effet du ligand L en fonction de sa concentration, se répartissent sur environ deux unités logarithmiques de concentration molaire. Plus précisément, *in vitro* la concentration de L doit être multipliée par 81 pour passer de 10 % de liaison maximale ou d'effet maximal à 90 % de liaison ou d'effet (*figure 1.11*).

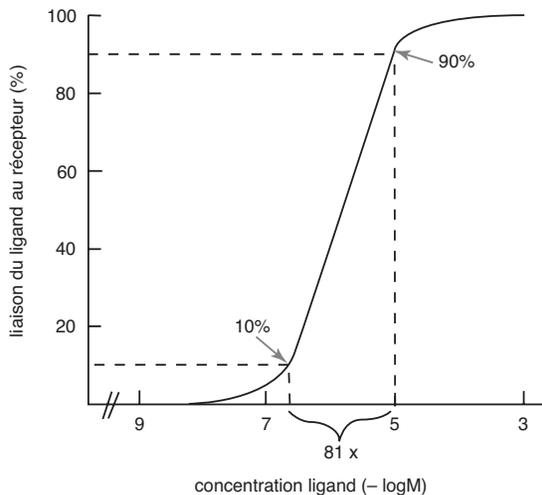


Figure 1.11 – Répartition selon la loi d'action de masse de la liaison d'un ligand à sa cible en fonction de la concentration du ligand.

Sur la *figure 1.12*, nous voyons que le rapport des K_D de L pour les récepteurs R1 et R2 est inférieur à 100. Ainsi l'occupation de tous les récepteurs R1 entraîne l'occupation d'une partie des récepteurs R2. Au contraire, le rapport des K_D de R1 et R3 est supérieur à 100 et l'occupation de tous les récepteurs R1 peut se faire sans atteindre les récepteurs R3. L est donc sélectif de R1 vis-à-vis de R3, mais non sélectif de R1 vis-à-vis de R2.

De même, sur la *figure 1.12*, si on remplace R1, R2 et R3 par les effets E1, E2 et E3, des considérations semblables indiquent que le médicament L ne peut être utilisé qu'à très faible dose pour ne pas entraîner l'effet E2. Par contre, même aux doses maximales pour E1, il n'entraînera pas l'effet E3. Si E1 est l'effet recherché, E2 sera difficile à éviter et E3 n'apparaîtra que pour des surdosages importants.

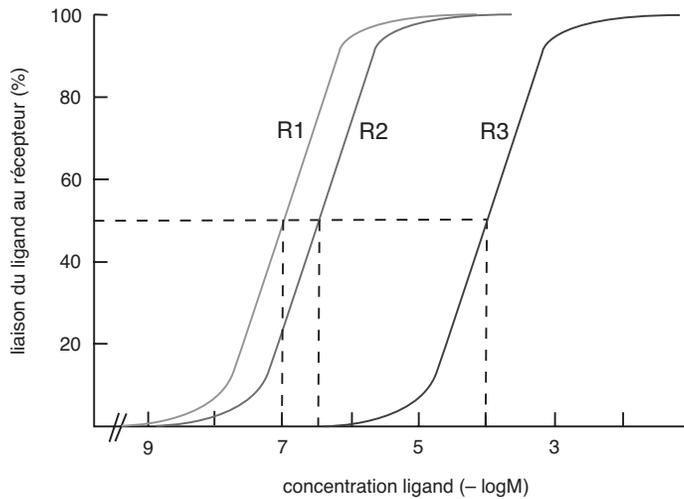


Figure 1.12 – Liaison d'un ligand à trois récepteurs, R1, R2 et R3, en fonction de la concentration du ligand.

Le même raisonnement est applicable pour des inhibiteurs enzymatiques utilisés comme médicaments ou utilisés expérimentalement. Les erreurs d'interprétation de résultats sont très courantes par méconnaissance de la sélectivité des outils expérimentaux.

La notion de sélectivité implique la connaissance de l'affinité d'un nouveau médicament pour de nombreuses cibles potentielles, d'où l'intérêt des méthodes d'étude précliniques automatisées.