

# **Chapitre 1**

## **Qu'est-ce qu'un médicament ?**

*Si vous voulez expliquer de façon précise l'action de chaque poison, il faut alors se demander ce qui n'est pas un poison ?  
Toute substance est un poison et aucune n'est inoffensive.  
C'est simplement la dose qui fait qu'une substance n'est pas toxique.*

Théophraste Bombast von Hohenheim, dit Paracelse

Dans le langage courant un médicament est une préparation (le plus souvent chimique) administrée à l'Homme ou l'animal pour traiter ou prévenir une maladie ou une fonction affectée de l'organisme. Est également considérée comme un médicament, toute substance utilisée dans un but diagnostique comme les produits de contraste destinés aux explorations radiologiques. D'un point de vue chimique, un médicament est une molécule, parfois un ion, qui interagit avec un récepteur biologique, c'est-à-dire avec une cible moléculaire. Ces interactions supposent une reconnaissance mutuelle des deux partenaires, qui peuvent alors interagir et former une ou plusieurs liaisons chimiques. La liaison du médicament modifie les propriétés de la cible, ce qui induit une réponse de la cellule. Ceci est à l'origine des effets bénéfiques d'un médicament, mais aussi dans certains cas de ses effets secondaires.

### **1. Mécanismes biologiques d'action d'un médicament**

La plus petite des unités vivantes d'un organisme est la cellule. La membrane cellulaire assure un rôle de barrière entre le milieu interne de la cellule et l'extérieur. Des protéines de transport dans la membrane assurent le contrôle des échanges de matière avec le milieu environnant. Ces protéines peuvent être des pompes, systèmes de transport actif nécessitant de l'énergie, des co-transporteurs ou des canaux ioniques (sodique ou calcique). La coordination des fonctions de chaque cellule est indispensable à la vie de l'organisme et donc des cellules. Cette coordination des fonctions cellulaires s'effectue par l'intermédiaire de contacts entre cellules voisines ou au moyen de messagers chimiques qui véhiculent l'information. L'utilisation de médicaments a pour but d'influer sur des événements biologiques ciblés, pour diminuer ou éliminer des manifestations de la maladie. Pour cela un médicament agit sur une cible de la cellule. Les cibles des médicaments actuels sont peu nombreuses par rapport à la multiplicité des cibles potentielles connues. En effet, aujourd'hui, il existe environ 3000 substances utilisées comme médicaments mais uniquement 500 cibles.

## 1.1. Les cibles des médicaments

L'action des médicaments est souvent liée à un effet direct sur une fonction cellulaire. Mais la modification de l'activité d'un système de transport peut aussi contrôler une fonction cellulaire ou bien les substances peuvent avoir une action intracellulaire directe, en inhibant ou en activant une enzyme. Les événements se déroulant dans le noyau peuvent également être modifiés (cas de l'ADN).

D'un point de vue biologique, les deux classes de cibles les plus importantes sont les récepteurs membranaires des médiateurs (45% des cibles) et les enzymes (28%). Les canaux ioniques (5%) et les récepteurs nucléaires (2%) sont d'autres cibles potentielles des médicaments.

Les médiateurs sont des substances assurant les interactions entre les différents types cellulaires. Les médicaments se lient à des sites spécifiques appelés récepteurs. Ils interagissent avec ces récepteurs des médiateurs et entraînent une réponse cellulaire par un ensemble de processus biochimiques intracellulaires appelés voie de signalisation. Ils vont ainsi pouvoir modifier, bloquer ou inverser le message transmis habituellement par le médiateur à sa cible.

D'un point de vue chimique, on peut classer les médicaments en fonction du type de la molécule sur laquelle le médicament va agir.

➤ Médicaments dont la cible est un glucide.

Les glucides forment la majeure partie des récepteurs cellulaires. Ces récepteurs permettent à la cellule de s'identifier par rapport aux autres (détection immunologique), de répondre à certaines hormones (récepteur de l'insuline ...). Ils peuvent aussi servir de porte d'entrée aux virus. On essaie donc de fabriquer des médicaments de ce type pour empêcher l'entrée des virus dans les cellules.

➤ Médicaments dont la cible est une protéine.

Les protéines sont omniprésentes dans l'organisme où elles interviennent à tous les niveaux (structure, métabolisme, messenger, etc.). Aussi la majorité des médicaments ciblent une protéine. Toute protéine de l'organisme, quelle que soit sa fonction, est un site de liaison potentiel de médicament : transporteurs, enzymes du métabolisme...

➤ Médicaments dont la cible est un acide nucléique.

Il existe aussi beaucoup de médicaments prenant pour cible un acide nucléique.

➤ Médicaments dont la cible est un lipide.

Il existe très peu de médicaments de ce type. Leur principale action est de désorganiser la membrane cellulaire.

Bien que l'on puisse classer les médicaments par type moléculaire de la cible, nous nous conformerons dans la suite à une classification biochimique des cibles selon l'usage en vigueur en pharmacologie.

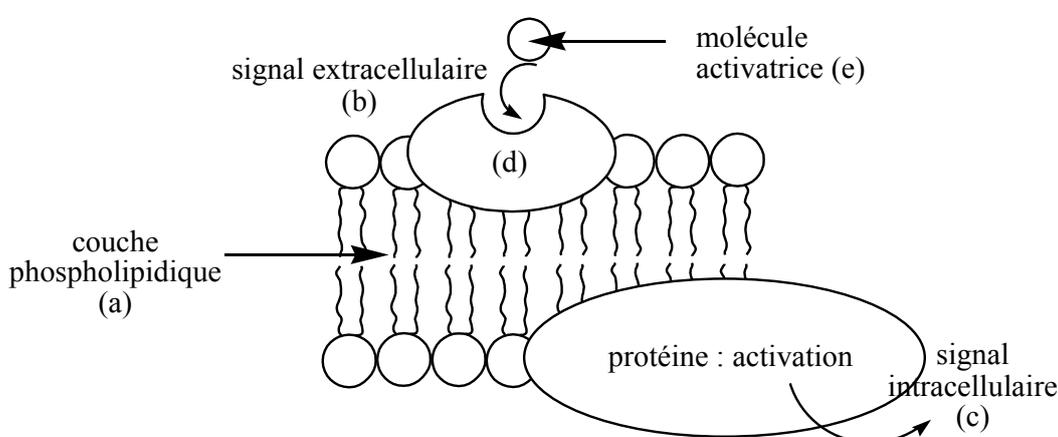
## 1.2. Action des médicaments sur les cibles

### 1.2.1. Médicament dont la cible est un récepteur

Ce sont les plus nombreux et généralement les mieux connus. Ce sont généralement soit des neuromédiateurs ou neurosecrétateurs (c'est-à-dire des substances secrétées par les neurones, qui agissent pendant un temps court sur des cellules très proches du neurone d'origine), soit des hormones (qui sont des substances secrétées par l'organisme, circulant dans le sang).

La membrane cellulaire (Figure 1) est une bicouche de phospholipides (a) d'environ 8 nm. Elle contient certaines protéines et glycoprotéines membranaires. Les protéines des récepteurs permettent, à partir d'un signal extracellulaire (b) dû à l'interaction avec une molécule activatrice (e), de transmettre un signal intracellulaire (c).

Le récepteur (d) interagit spécifiquement avec un messager (hormone, neurotransmetteur) en modifiant sa conformation. Cela provoque une cascade de réactions à l'intérieur de la cellule, la transduction. Selon le signal extracellulaire, l'activité de la cellule est modifiée. Pour obtenir un tel résultat, il faut que la molécule médicamenteuse possède une taille adaptée au site de fixation et des groupements distribués de manière à provoquer le même changement de conformation que l'hormone d'origine. Il faut donc que (e) et (d) se reconnaissent au sens ionique du terme (Chapitre 12, §2.4.).

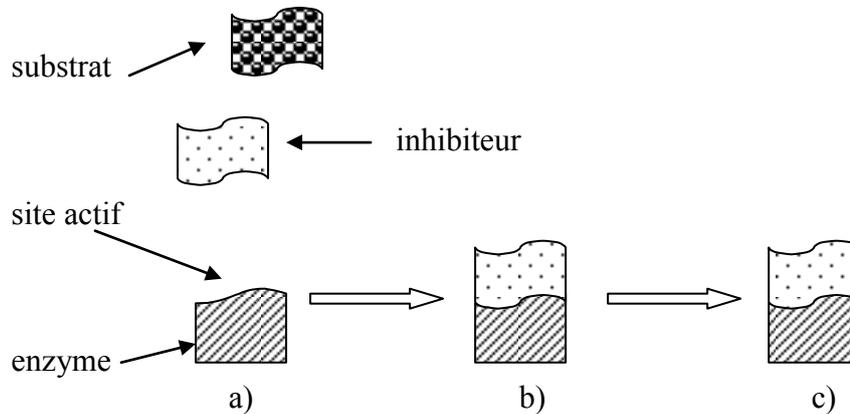


**Figure 1 : Action d'une molécule active sur une membrane cellulaire**

### 1.2.2. Médicament dont la cible est une enzyme

Une enzyme est une protéine particulière catalysant une réaction de l'organisme (métabolisme, digestion, etc.). Elle est spécifique d'une réaction et d'un substrat. Sans elles les réactions, qui se déroulent dans l'organisme, seraient cinétiquement trop lentes (Chapitre 12, §3.2.). Les enzymes possèdent un site actif où le substrat vient se fixer pour y subir une transformation (Figure 2a). La fixation et la transformation sont dues à des interactions entre le substrat et les acides aminés du site actif. Afin d'inhiber une enzyme, il est possible de produire une molécule ressemblant au substrat, de manière à s'insérer dans le site actif, mais sans être transformée. C'est ce que l'on appelle une inhibition compétitive. Quand l'inhibiteur occupe le site actif (Figure 2b), l'enzyme ne peut pas jouer son rôle. Ceci est utilisé par exemple quand une bactérie entre dans un organisme, un inhibiteur est utilisé pour inhiber une enzyme de la bactérie et interrompre son action (Chapitre 6, §4.1.). Les antibiotiques de la famille des sulfanilamides combattent les infections par une compétition avec le cycle de reproduction des bactéries. La pénicilline, l'érythromycine ou la tétracycline agissent de façon similaire. Le dicoumarol est un anticoagulant qui interfère avec la production enzymatique de prothrombine, un agent intervenant dans le processus de coagu-

lation (Chapitre 7, §5.2.). Autre exemple, l'AZT\* intervient en inhibant l'action de la molécule de TTP, une enzyme employée par le VIH, pour réaliser un brin d'ADN à partir de son ARN (Chapitre 6, §5.1.). L'ADN bicaténaire viral est ensuite intégré dans l'ADN de la cellule cible. C'est donc un antiviral contre les rétrovirus.



**Figure 2 : Inhibition compétitive d'une enzyme**

Appartiennent aussi à cette famille de récepteurs, les récepteurs d'insuline, de l'hormone de croissance, de prolactine, etc.

Un autre mode de régulation de l'activité d'une enzyme est l'allostérie grâce à laquelle la fixation d'une molécule effectrice en un site modifie les conditions de fixation d'une autre molécule, en un autre site distant de la protéine. Une allostérie est dite positive si la fixation d'un effecteur augmente l'affinité de liaison du ligand. On parle de fixation coopérative, la molécule effectrice peut être le ligand lui-même, qui modifie dans ce cas l'affinité des autres sites de fixation.

### 1.2.3. Médicament dont les récepteurs sont couplés aux canaux ioniques

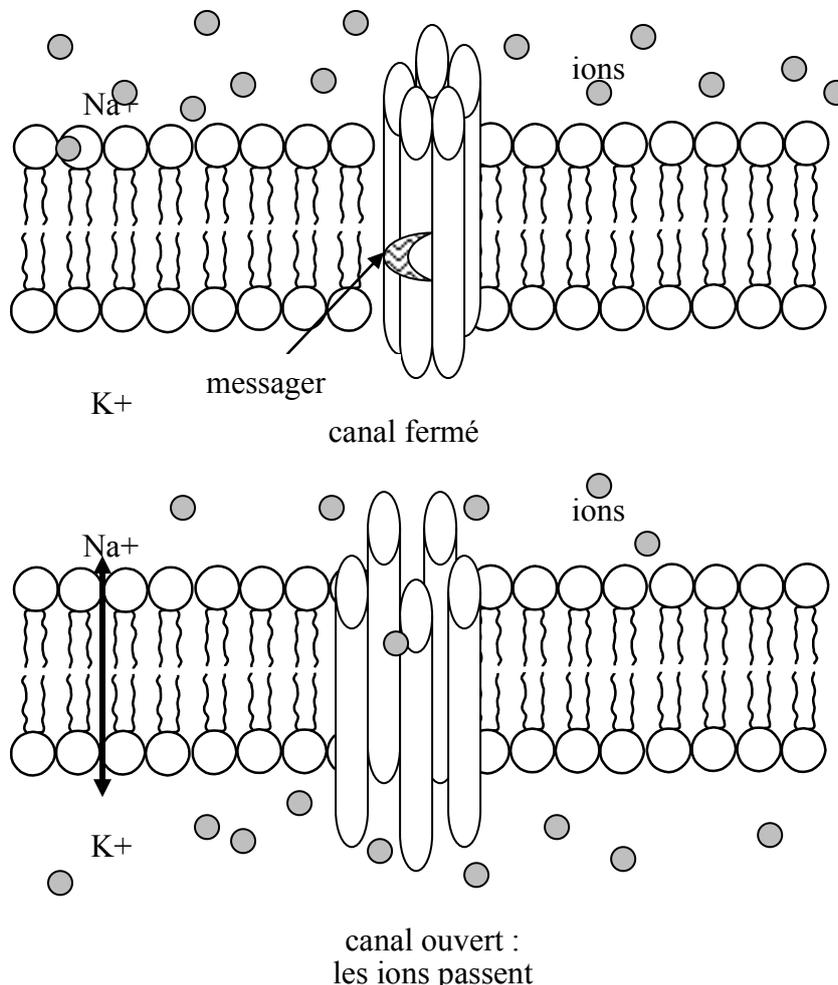
Les ionophores sont de deux types : soit des transporteurs d'ions mobiles à travers la membrane (les canaux ioniques ou ionophores sont parfois activés par des neuromédiateurs classiques), soit des molécules formant de véritables canaux ioniques.

Le premier cas est celui de l'acétylcholine et des récepteurs nicotiniques. Le récepteur nicotinique de l'acétylcholine est un récepteur ionotrope perméable aux ions sodium, sensible à l'acétylcholine. Il tient son nom du fait qu'en plus de l'acétylcholine, la nicotine peut également s'y fixer (la nicotine est un agoniste). L'acétylcholine est une petite molécule qui agit comme messenger chimique à la jonction neuromusculaire pour propager l'influx nerveux du nerf au muscle (Figure 3). Elle a été la première à être étudiée dans le détail grâce à sa grande concentration dans l'organe électrique que possède la raie torpille pour paralyser ses proies.

La formation d'une liaison entre l'acétylcholine et son récepteur induit une suite de réponses au niveau moléculaire faisant partie de l'action du médicament ; par

\* L'AZT est un médicament antirétroviral, le premier utilisé pour le traitement de l'infection par le VIH, virus responsable du SIDA.

exemple un changement de conformation du récepteur. C'est le cas des canaux ioniques par exemple, où le passage sélectif d'ions modifie l'activité du récepteur.

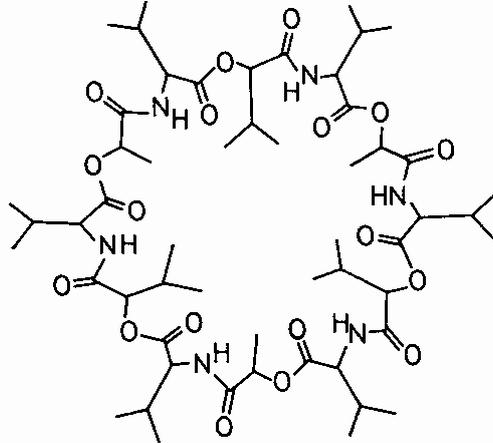


**Figure 3 : Récepteur canal ionique**

Le second cas est illustré par l'action de la valinomycine. La valinomycine est un dodécapeptide synthétisé par certaines espèces de streptomyces qui entraîne la perméabilisation des membranes biologiques à l'ion potassium. La valinomycine est un ionophore capable d'augmenter considérablement la perméabilité des membranes à certains ions. La valinomycine est hydrophobe et tend à pénétrer et demeurer dans les membranes. Les groupements non polaires ou hydrophobes (9 groupes isopropyles et 3 groupes méthyles) sont situés en périphérie de la valinomycine. Ceci la rend soluble dans la membrane cellulaire. L'arrangement des groupements carbonyles polaires (6 groupes carbonyles des esters) vers le centre du canal formé par la valinomycine la rend hydrophile. Elle peut ainsi fixer un ion K<sup>+</sup>. La valinomycine fonctionne comme passeur d'une face à l'autre de la membrane. Les ionophores agissent en masquant la charge de l'ion et permettent ainsi son transport à travers la bicouche lipidique.

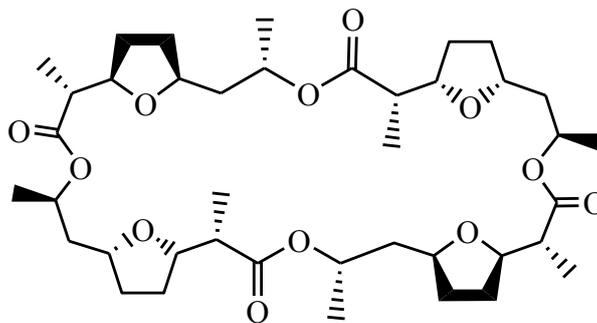
La valinomycine est adaptée pour fixer spécifiquement les ions K<sup>+</sup>, mais c'est le gradient transmembranaire en ions K<sup>+</sup> qui entraîne le flux des ions K<sup>+</sup> au travers

de la membrane. Il a été suggéré qu'une seule molécule de valinomycine peut transporter  $10^4$  ions  $K^+$  par seconde.



Ce mécanisme est globalement élucidé mais uniquement de façon générale. Il reste des questions encore ouvertes pour maîtriser la totalité des phénomènes ; l'une des questions importantes est de savoir comment les molécules de notre organisme arrivent à distinguer l'ion sodium (0,20 nm de diamètre) de l'ion potassium (0,26 de diamètre).

Un autre exemple de passeur d'ions est celui de la nonactine. C'est un antibiotique du type macrolide, qui forme des complexes avec les ions potassium. Cette complexation modifie le transport de ces ions à travers les membranes des bactéries et inhibe leur développement. Ce composé est un ionophore comparable à un éther-couronne comme le 18-C-6.



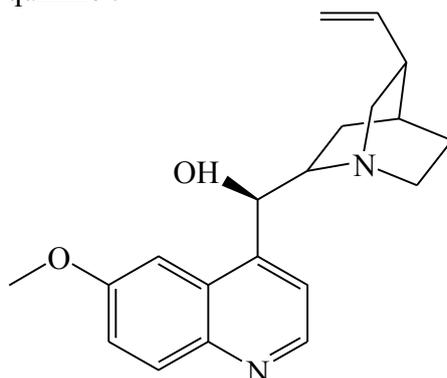
#### 1.2.4. Médicament dont la cible est l'ADN

Les récepteurs nucléaires sont par exemple les récepteurs des stéroïdes ou des hormones thyroïdiennes. Ces récepteurs, après fixation de leur ligand spécifique (hormone stéroïde), migrent vers le compartiment nucléaire et se fixent sur l'ADN où se déclenche l'effet. C'est le cas par exemple de l'histimine (Chapitre 5, §1.) dont la stimulation est responsable de l'ensemble des manifestations de l'allergie (vasodilatation, bronchostriction, etc.).

Ces médicaments ont pour principale action de bloquer la réplication de l'ADN. Ils agissent soit par intercalation, soit par alkylation.

➤ 1) *Intercalation*

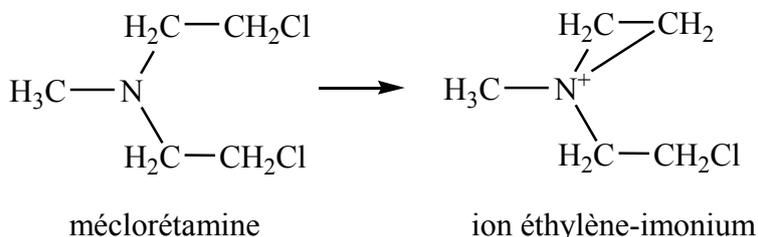
Un grand nombre de familles de molécules peuvent s'intercaler dans l'ADN (Chapitre 13, §3), dans l'espace compris entre deux paires de bases et bloquer la réplication de l'ADN. Ces molécules doivent donc être planes, elles sont généralement polycycliques, aromatiques et forment de bons marqueurs de l'acide nucléique. Parmi les composés d'intercalation dans l'ADN, on peut citer la proflavine, la doxorubicine ou la thalidomide. Ce sont souvent des antibactériens, comme par exemple la quinine :



Pour que l'agent d'intercalation puisse s'insérer entre les paires de bases, celles-ci doivent être distantes d'au moins 0,3 nanomètre et celui-ci doit être plan. L'intercalation induit un changement de la structure locale du brin d'ADN (comme un "débobinage" de la double hélice ou un allongement du brin d'ADN), qui lui-même induit des modifications fonctionnelles, dont souvent une inhibition du procédé de réplication, ce qui fait de ces agents d'intercalation des composés potentiellement mutagènes. Les composés d'intercalation dans l'ADN sont souvent pathogènes et cancérogènes, ce qui est par exemple le cas du bromure d'éthidium, de l'aflatoxine ou du benzopyrène. Ce fut aussi le cas tristement célèbre de la thalidomide (Chapitre 12, §5.).

➤ 2) *Agents alkylants*

L'agent alkylant produit une réaction entre les atomes d'azote nucléophiles des bases azotées, de manière à les lier entre elles. Cela empêche l'ouverture et la réplication de l'ADN. Ces médicaments servent principalement à limiter des tumeurs. On trouve par exemple un médicament anticancéreux, la méclorétamine :



Les agents alkylants sont des composés chimiques susceptibles de donner naissance à des carbocations ( $\text{R}-\text{CH}^{2+}$ ) ou des ions imonium (dans le cas ci-dessus) très réactifs ; ceux-ci se fixent par des liaisons covalentes sur des groupements nucléophiles appartenant à des molécules biologiques variées, en particulier

l'ADN. Cette alkylation des acides nucléiques provoque des effets mutagènes et la mort cellulaire.

## 2. A quelles conditions une molécule devient-elle un médicament ?

Lorsque l'on parle d'un médicament, c'est en réalité le principe actif qui a un effet thérapeutique. Ce principe actif est la molécule qui va interagir avec la cible. Outre le principe actif, un médicament contient des excipients qui sont des molécules ajoutées afin de favoriser l'absorption du médicament (Chapitre 3).

### 2.1. La rencontre entre le médicament et la cible

Pour qu'un médicament engendre un effet thérapeutique, c'est-à-dire pour qu'il soit efficace, il faut tout d'abord qu'il y ait rencontre entre ce médicament et sa cible. Pour que cette mise en contact soit possible, le médicament doit être présent en quantité suffisante au niveau de cette cible. Ceci dépend de la dose administrée, mais aussi de sa capacité à atteindre sa cible : il ne doit pas être dégradé lorsqu'il circule dans le sang, il doit pouvoir franchir certaines barrières, il doit être délivré là où il est efficace et au bon moment... (Chapitre 3).

Pour obtenir un médicament, deux caractéristiques sont particulièrement importantes :

- La structure spatiale du médicament : il s'agit de la disposition dans l'espace des atomes de cette molécule. Cette disposition dépend par exemple des longueurs de liaison, de l'encombrement stérique et des répulsions existant entre différents groupements d'atomes, etc.
- La structure électronique du médicament : il s'agit de la répartition des électrons dans une molécule, appelée densité électronique. Cette densité électronique n'est pas uniforme : les électrons peuvent s'accumuler autour de certains atomes qui les attirent et augmentent ainsi leur charge négative, alors que d'autres atomes les repoussent et prennent une charge positive. Cette répartition de charge conditionne les interactions futures : une zone avec beaucoup d'électrons (zone nucléophile) réagit préférentiellement avec une zone à faible densité électronique (zone électrophile) et inversement.

Deux concepts fondamentaux de chimie-physique sont particulièrement importants : le concept des acides bases durs et mous HSAB (Chapitre 12, §2.4.1) et celui de clé-serrure (Chapitre 12, §2.4.2), que l'on peut schématiser de façon géométrique (Figure 4). Dans les deux cas représentés, la molécule A peut interagir avec le site A mais pas avec le site B et inversement.

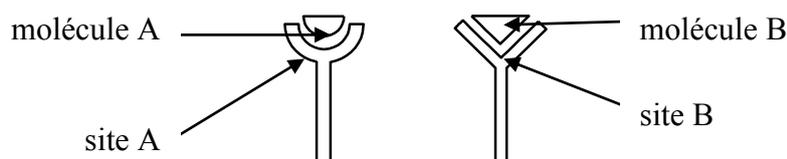


Figure 4 : Reconnnaissance moléculaire