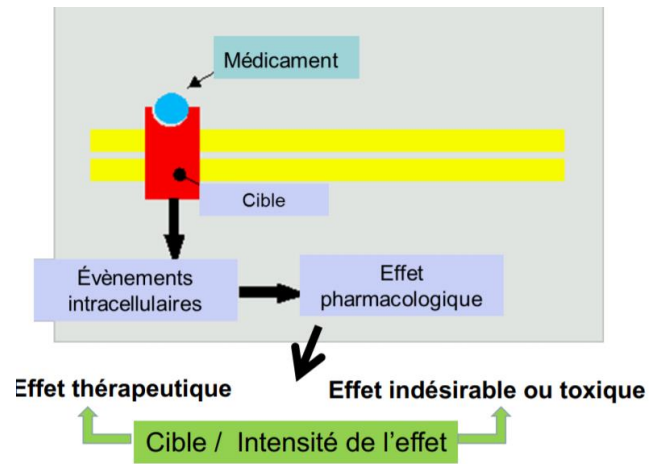


L'effet d'un médicament est lié à 2 évènements :

1. L'interaction médicament-cible moléculaire : qui est la liaison entre le mdc (ligand) et une macromolécule de l'organisme
2. Le déclenchement d'évènement (intra)cellulaires entraînant un effet pharmacologique (thérapeutique ou indésirable voir toxique)



### Définitions :

**Une cible** : est définie par l'existence d'un ligand capable de l'activer ou de l'inhiber, soit un ligand est naturel (**endogène**) soit un médicament (**exogène**)

**L'interaction ligand-cible** : entraîne une modification du fonctionnement cellulaire

Une liaison est caractérisée par :

- L'affinité du ligand pour la cible
- La réversibilité de la liaison
- La sélectivité de la cible

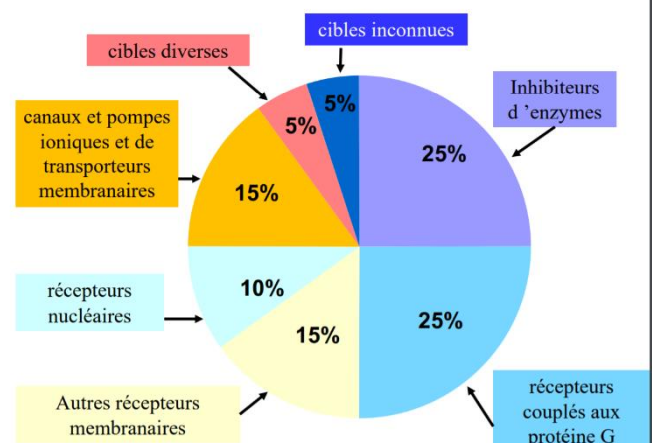
Il y a environ 350 cibles des médicaments,

- 290 sont codées par le génome humain
- 60 appartiennent aux organismes pathogènes, les médicaments agissant sur ces cibles sont les antiviraux et les antibiotiques

La plupart des cibles sont des protéines dont 50% sont des glycoprotéines de la membrane plasmique

## Répartitions des médicaments en fonction des cibles :

- 25% d'inhibiteurs d'enzymes
- 25% de récepteur couplé aux protéines G
- 15% de canaux, pompes ioniques et de transporteurs membranaires
- 10% de récepteurs nucléaires
- 15% d'autres récepteurs membranaires
- 5% de cibles diverses
- 5% de cibles inconnues



## I - les récepteurs

### 1) généralités

Les récepteurs sont des protéines dont la fonction est de lier un ligand spécifique

La localisation des récepteurs peut être :

- Membranaires (majoritairement) ou intracellulaire (cytoplasme ou noyau)
- Couplé avec des canaux ioniques, des enzymes ou d'autres système de transduction intracellulaire

La plupart des récepteurs sont membranaires

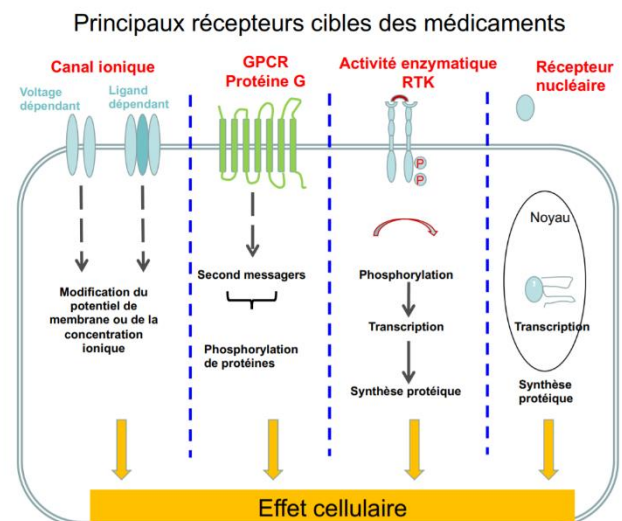
Le médicament peut agir de 3 manières :

- Agoniste : son effet est identique au ligand naturel
- Antagoniste : il empêche l'effet du ligand naturel/endogène

- Modulateurs des sites allostériques : ils sont situés sur des sites différents du récepteur, ils influent en **limitant** ou en **facilitant** (=potentialise) l'effet sur le récepteur. Ce mécanisme concerne surtout les récepteurs canaux.

### Les principaux récepteurs cibles sont :

- Les canaux ioniques ils peuvent être voltage dépendant ou ligand-dépendant
- Les récepteurs couplés aux protéines G qui induisent une cascade de réaction par l'intermédiaire du second messenger
- Les récepteurs à activité enzymatique le plus souvent ils sont activés ou désactivés par phosphorylation
- Les récepteurs nucléaires, le ligand doit pouvoir traverser la membrane plasmique pour trouver son récepteur soit au niveau du cytosol soit au niveau du noyau. Il va moduler la transcription des gènes et donc la synthèse protéique.



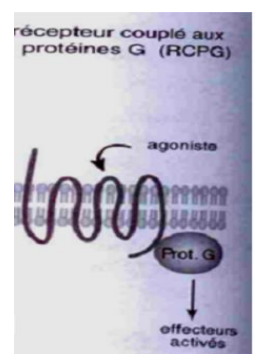
## 2) les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

Ce sont des récepteurs à 7 domaines transmembranaires avec le domaine extracellulaire H2N et le domaine intracellulaire COOH.

**C'est la plus grande classe de cibles de médicaments.**

Il existe 2 classes de RCPG :

- Les récepteurs muscariniques : acétylcholine, adrénaline, dopamine, prostaglandines, leucotriènes)
- Les récepteurs nicotiniques



### Quelques exemples de ligands :

1. La morphine un puissant antalgique qui est agoniste des récepteurs opioïdes u.
2. Le salbutamol agoniste des récepteurs beta-2-adrénergiques localisé dans les bronches et l'utérus il possède un effet bronchodilatateur.
3. L'atropine est un antagoniste des récepteurs muscarinique de l'acétylcholine, elle est utilisée pour dilater la pupille (mydriase) pour l'examen du fond d'œil.

### Comment ça marche ?

L'association d'un ligand agoniste induit un changement de conformation du récepteur qui va entrer en contact avec la protéine G à la face interne de la membrane.

La protéine G va moduler l'activité d'une protéine effectrice (=effecteur final) qui peut être une enzyme ou un canal ionique.

Cela va entraîner une augmentation de la concentration de messenger intracellulaire (= second messenger) qui est à l'origine de la réponse cellulaire.

Un médicament antagoniste empêchera la liaison du ligand endogène se qui empêchera l'activation de la protéine G.

Les différents types de protéines G vont entraîner des réponses complètement différentes, il existe :

- Plusieurs types de protéines G
- Plusieurs types d'effecteur final (enzymes, canal ioniques)
- Plusieurs types de second messagers (AMPc et diacylglycérol=DAG)
- Plusieurs sous types de récepteurs et plusieurs localisations dans les tissus

**L'adénylate cyclase** est activée par Gs et son second messenger est l'AMPc

**La phospholipase C** est activée par Gq et son second messenger et le DAG

### 3) les récepteurs à activité enzymatiques / récepteurs enzymes

Ces récepteurs sont de localisation transmembranaire, la liaison du ligand va déclencher l'activité enzymatique en modifiant la conformation des protéines intracellulaires.

Les récepteurs à activité tyrosine kinase (=phosphorylation du tyrosyl) (RTK) (les plus fréquents):

Lors de leurs activations ils vont phosphoryler grâce à l'ATP des résidus tyrosyl, c'est un mécanisme actif qui consomme de l'Energie (ATP).

Ces récepteurs sont la cible de l'insuline, des facteurs de croissances (VEGF, EGF= épithélium grow factor), des hormones de croissances et de l'érythropoïétine (EPO).

Une molécule d'EGF va se positionner sur un RTK de type EGFR ce qui va stimuler l'autophosphorylation ce qui permettra la transduction du signal.

Ces récepteurs sont la cibles des médicaments de cancérologie(=thérapie ciblées) il existe 2 types de mdcs :

- Les petites molécules ITK (inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase) elles sont fabriquées par synthèses chimiques (Gefitinib, Erlotinib pour le cancer du poumon) elles vont inhiber le domaine de phosphorylation **INTRACELLULAIRE.**
- Les anticorps Monoclonaux qui bloquent les récepteurs (Cetuximab pour le cancer du côlon) ces médicaments sont dirigés contre les EGFR (le R signifie récepteur), ils vont donc inhiber les récepteurs en agissant en **EXTRACELLULAIRE.**

Les récepteurs à activité tyrosine phosphatase (=déphosphoration du tyrosyl)

Ils sont plus rares et sont la cible de certains facteurs de croissances.

## Les récepteurs à activités sérine/thréonine kinase :

(Attention aux pièges serine/tyrosine au lieu de serine/thréonine)

Le mécanisme est identique au RTK il va y avoir une phosphorylation des protéines intracellulaires sur serine et thréonine. Cela entraîne l'activation de la transcription de la chaînes codantes pour les protéines, cette activation va entraîner la synthèse de l'ARNm codant pour les protéines stimulant la croissance cellulaire.

## 4) les récepteurs canaux

Ce sont des récepteurs ayant une structure de canal ionique avec un site de fixation pour un ou plusieurs ligands en extracellulaires.

La liaison du ligand entraîne un transfert d'ion à l'origine de la réponse intracellulaire.

**Cation  $\text{Na}^+$  et  $\text{Ca}^{2+}$  sont des ions $^+$  = excitateur**

**Anions  $\text{Cl}^-$  est un ion $^-$  = inhibiteur**

Les médicaments **agonistes** qui stimulent les récepteurs canaux :

- L'acétylcholine (récepteur nicotinique)
- Le GABA
- Le glutamate
- La sérotonine

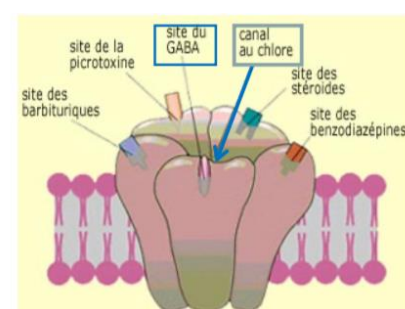
Les médicaments **antagonistes** qui bloquent les canaux :

- Les curares ils sont utilisés pour les anesthésies, ce sont des antagonistes des récepteurs nicotiques à l'acétylcholine, ces récepteurs sont perméables au  $\text{Na}^+$ .
- Les sétrons sont des antagonistes des récepteurs canaux de la sérotonine. Ce sont des anti émétiques (contre le vomissement) utilisé en particulier pour la chimiothérapie.

Si on fait <b>rentrer des ions + ou sortir des ions-</b>	On <u>active</u> la <b>dépolarisation</b> et on <u>stimule</u> donc la cellule
Si on fait <b>rentrer des ions – ou sortir des ions +</b>	On <u>empêche</u> la <b>dépolarisation</b> et on garde la cellule à <b>l'état de repos</b>

### Les modulateurs des sites allostériques : le site GABA-A est le récepteur canal de GABA :

Les modulateurs exogènes ne se fixent pas sur le site de fixation du médiateurs endogènes, ils vont moduler l'ouverture du canal. Lorsque le nombre de sites allostériques est important, on peut observer une variété importante d'effets pharmacologiques.



Canal Cl- couplé au récepteur GABA<sub>A</sub>

Le canal activé par la GABA (ligand endogène) est perméable au Cl- ainsi la fixation du GABA sur le site GABA-A permet un afflux de molécules chargées négativement, cela renforce la polarisation de la cellule et donc l'inhibition de son action. **Le GABA est le principal neuromédiateur inhibiteur du SNC.**

### Exemples de médicaments qui modulent l'activation du récepteur canal :

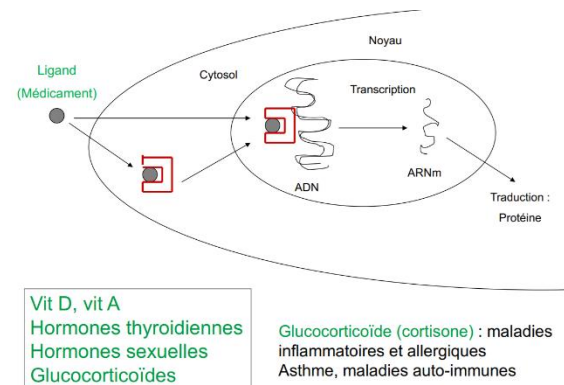
- Les benzodiazépines (anxiolytique = aide à dormir)
- Le Phénobarbital (antiépileptique = anticonvulsivant)
- Le Zolpidem (hypnotique)

Tous ces médicaments ont des effets pharmacologiques en parties différents. On module un récepteur-canal commun à ces médicaments mais les effets sont différents en fonction du ligand allostérique.

## 5) les récepteurs nucléaires

Le ligand doit être **lipophile** pour traverser les membranes.

Par exemple : les vitamines A et D, les hormones stéroïdes, les glucocorticoïdes, les hormones thyroïdiennes.



Les récepteurs nucléaires sont :

- Soit dans le noyau
- Soit dans le cytosol, une fois fixés au ligand l'ensemble migre dans le noyau

Le complexe ligand-récepteur se fixe sur des séquences spécialisées dans la promotion des gènes. Ils vont moduler l'activation/répression de la transcription de gènes codant pour la synthèse de diverses protéines.

Exemple : les glucocorticoïdes :

Ils vont modifier la transcription des gènes intervenant dans la cascade de l'inflammation et diminuer la réaction inflammatoire. Le chef de file est la **cortisone**, elle est utilisée pour les maladies inflammatoires, les allergies, l'asthme et les maladies auto-immunes.

## II Les canaux ioniques

**Très important :** les récepteurs canaux sont DIFFERENTS des canaux ioniques, les récepteurs canaux font partis de la famille des canaux ioniques



## 1) généralités

Ce sont des protéines de perméabilité membranaires qui permettent le passage sélectif d'ion à travers la membrane cellulaires.

Ils jouent un rôle essentiel dans l'excitabilité cellulaire, le déclenchement de la propagation du potentiel d'action.

Il existe 3 grandes familles de canaux ioniques :

- **Les récepteurs canaux** : dont l'activité est dépendante d'un ligand fixé en extracellulaire.
- **Les canaux voltages dépendant** : les ligands vont les activer/inactiver, ils sont dépendant du potentiel de membrane.
- **Les canaux ioniques sensibles aux variations de concentration en second messagers intracellulaire**

## 2) les canaux voltages dépendants

Ils sont caractérisés par :

- Leurs sélectivités pour un ion précis
- Leurs conductances
- Leurs domaines d'activations (dépolariation fort pour certains faibles pour d'autres)
- Leurs cinétiques d'inactivations (lente, rapide, transitoire)

Deux exemples :

- **Les canaux calciques lents (type L)** : ils sont la cible des anticalciques, ils sont localisés dans les myocytes vasculaires et cardiaques. Ils bloquent l'entrée de calcium en intracellulaire ce qui va limiter la contraction des vaisseaux et des cardiomyocytes. Donc les anticalciques sont des **vasodilatateurs** et **diminuent la contraction cardiaque**. Ils peuvent être utilisés comme :

-**antihypertenseurs** Nifédipine => vasodilatation

-**Anti-angoreux** contre l'angine de poitrine Vérapamil => vasodilatation

-**antiarythmique** Bepridil

- Les canaux sodiques : ils sont la cible des anesthésiques locaux et de certains antiépileptiques

### 3) les canaux ioniques sensibles aux messagers intracellulaires

**Ils sont principalement perméables aux ions K<sup>+</sup> :** les canaux potassiques ATP-dépendants :

Ils sont ouverts à l'état normal mais si l'ATP intracellulaire augmente les canaux se ferment. Cela entraîne une augmentation de l'entrée de Ca<sup>2+</sup> dans la cellule ce qui provoque une dépolarisation membranaire. Ils sont donc inhibés par l'ATP

Ils sont la cible de mdcs antagonistes le plus souvent des sulfonylurées hypoglycémiant (= sulfamides hypoglycémiant) ils sont utilisés dans le traitement du diabète de type 2. Il y a par exemple : le Glibenclamide, le Tolbutamide, ils sont généralement combinés avec la Metformine.

#### Le mécanisme d'action :

1. Fermeture du canal K<sup>+</sup>
2. Entrée de Ca<sup>2+</sup> dans la cellule
3. Augmentation de la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas
4. Effet hypoglycémiant

Le Nicorandil est un agoniste de ces canaux (c'est la seule exception) il est impliqué dans la relaxation du muscle lisse vasculaire (anti-angoreux). Le canal K<sup>+</sup> reste ouvert, le calcium ne rentre donc pas → relaxation du muscle.

## III les enzymes

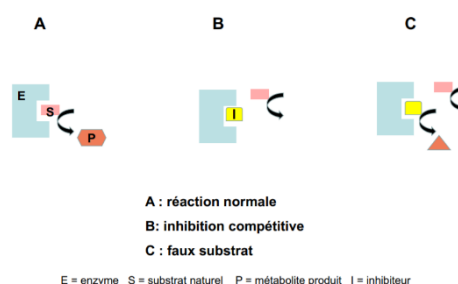
25% des mdcs agissent sur une enzyme, ils sont majoritairement des inhibiteurs de l'activité enzymatique, cette inhibition peut être :

- **Compétitive (le plus souvent) ou non** : cela peut entraîner une compétition avec le ligand naturel, le mdcs prend alors la place du ligand endogène, on va donc parler d'inhibitions compétitive.

Plus rarement l'activité inhibitrice peut résulter de l'utilisation de faux substrats, par exemple avec l'utilisation de l'alpha-méthyl DOPA on va avoir une enzyme active mais qui produira un métabolite de conformation anormale et inactive (ex : les antiparkinsonien).

- **Réversible ou non** : lors d'une inhibition irréversible l'effet disparaît lors du renouvellement physiologique de la cible.

Mécanismes d'action des médicaments sur des cibles enzymatiques



**Important à comprendre** : un médicament **antagonise un récepteur** alors qu'il **inhibe une activité enzymatique**.

Quelques médicaments ayant pour cibles une enzyme :

- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion utilisés dans l'hypertension artérielle (HTA) via le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (ex : Enalapril, Captopril)
- Les statines sont des inhibiteurs de l'HMGcoa réductase qui est une enzyme agissant dans la chaîne de production du cholestérol pour les hypercholestérolémies
- Les anti-vitamine K (AVK) vont bloquer le cycle enzymatique de l'oxydoréduction de la vitamine K
- L'aspirine et les AINS agissent en tant qu'anti inflammatoire en bloquant la cyclo-oxygénase
- La xanthine oxydase dans le traitement de la goutte

Ces mdcs forment un ensemble hétérogène par leurs structures et leurs fonctions

## IV système de transport et de recapture

### 1) système de transport

Le transport de petites molécules à travers la membrane cellulaire peut faire appel à une protéine de transport. Les médicaments bloquent ce fonctionnement.

- Les transporteurs ne nécessitent pas d'énergies pour leurs fonctionnements.
- Les pompes ioniques nécessitent de l'Energie et sont pour la plupart des enzymes.

Les récepteurs au niveau des tubules rénaux fonctionnent SANS ATP car ce sont des transporteurs :

Il existe plusieurs types de diurétiques (=fait uriner) qui agissent à différents niveaux du rein et visent à éliminer de l'eau de l'organisme.

Les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) agissent sur les pompes à protons localisées dans l'estomac, elles sont ATP DEPENDANTES :

Cette pompe ( $H^+/K^+$  ATPase) est présente au niveau de l'estomac et nécessite un apport d'ATP. Elle permet d'échanger un  $K^+$  contre un proton cela entraîne une diminution du pH et donc augmente l'acidité gastrique.

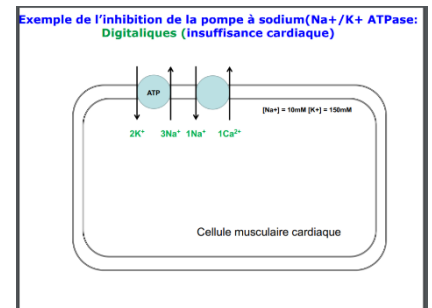
Les IPP avec comme chef de file l'Oméprazole sont des antiulcéreux, ils se fixent de manière irréversibles et spécifiques dans l'estomac.

Il est important de comprendre que les mécanismes d'action des mdcs dépendent du type de système de transport et de sa localisation. Par exemple une pompe à proton non gastrique ne se traite pas par un IPP idem pour un transporteur ionique qui n'est pas dans le rein il n'est pas traité par un diurétique.

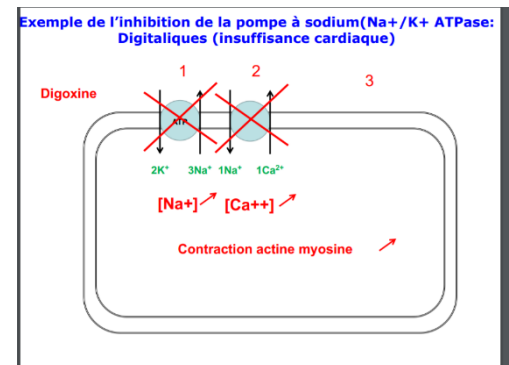
## La pompe à sodium $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ATPase est ATP DÉPENDANTE :

Elle est à la base des digitaliques cardiotoniques utilisés dans l'insuffisance cardiaque en inhibant cette pompe. Par exemple la digoxine inhibe la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase, son effet est inotrope positif (=la contraction cardiaque augmente).

A l'état normal : la pompe fonctionne en présence d'ATP pour faire rentrer  $2\text{K}^+$  et sortir  $3\text{Na}^+$ , elle est couplée à un échangeur qui fait entrer un  $\text{Na}^+$  et sortir un  $\text{Ca}^{2+}$ . Cette pompe et cet échangeur permettent un équilibre entre ces ions à l'origine de la contraction cardiaque



En présence de digitaliques (Digoxine/Digitaline) : l'inhibition de cette pompe empêche le  $\text{K}^+$  d'entrer et le  $\text{Na}^+$  de sortir, cela entraîne une augmentation de la concentration INTRAcellulaire du  $\text{Na}^+$ . Cette augmentation provoque le blocage de l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$   $\Rightarrow$  le calcium ne va plus sortir et la concentration ne va pas diminuer. On a donc une augmentation de la contraction musculaire.

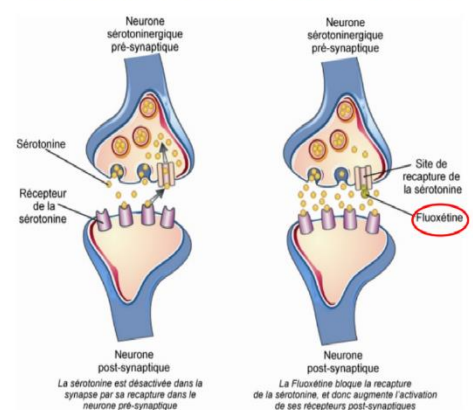


## 2) systèmes de recapture

Ils sont très impliqués dans le système nerveux central (SNC), ils régulent la neurotransmission aux niveaux des synapses. Les principaux neuromédiateurs sont la noradrénaline, la dopamine, la sérotonine.

Dans une synapse on a la sécrétion de ces neuromédiateurs : c'est une transmission chimique. Selon la concentration de neurotransmetteurs sécrétés qui arrivent sur les récepteurs du neurone post synaptique, il va y avoir plus ou moins de transmission de l'influx nerveux. Ensuite il va y avoir une recapture en fonction de la concentration du médiateur, la partie recapturée va alors repartir vers le neurone pré-synaptique

### Exemples d'inhibiteurs de la recapture des neuromédiateurs: les antidépresseurs



Les antidépresseurs inhibent la recapture de molécules pour augmenter leurs concentrations dans la fente synaptique, les plus utilisés sont :

- Fluoxétine/Prozac : agissant sur la recapture de la sérotonine
- Imipramine : agissant sur la recapture de la noradrénaline
- Venlafaxine : agissant sur la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine

## V les acides nucléiques

Leurs cibles sont l'ADN et les ARN, ils sont la cible de la majorité des médicaments anti cancéreux cytotoxiques(=chimiothérapies), d'oligonucléotides antisens et d'ARN interfèrent.

Ils empêchent la division cellulaire et donc la croissance/prolifération tumorale.

Il existe 3 grandes familles d'anticancéreux agissant sur l'ADN :

- Les anti-métabolites : ils **bloquent la synthèse** de l'ADN en perturbant la reconnaissance entre les bases puriques et pyrimidiques. Par exemple il y a le Méthotrexate et le 5FluoroUracyle. Le 5fluoroUracyle est utilisé dans le cancer colorectal en association avec le Cetuximab.
- Les alkylants : ils **bloquent la réplication** de l'ADN. Les plus utilisés sont les sels de platine (surtout dans le cancer du poumon)
- Les inhibiteurs de la topoisomérase I et II : agissant **en diminuant la réplication** de l'ADN

Dans le traitement du cancer il y a différentes approches complémentaires :

- Les anticancéreux qui agissent sur toutes les cellules => traitements cytotoxiques par les acides nucléiques
- Les thérapies ciblées avec le Cetuximab, le Gefitinib ou l'erlotinib
- On peut aussi utiliser le Paclitaxel, le Taxol, le Docetaxel qui agissent sur les microtubules.

## **VI les autres mécanismes d'action des médicaments**

### **A) Les mécanismes immunologiques**

Les médicaments se terminant par -mab (=monoclonal antibody) sont des anticorps ou par -cept si ce sont des récepteurs de protéine de fusion.

#### **1 les anticorps antagonistes des récepteurs :**

Les antagonistes des récepteurs (ex :Cetuximab) agissent principalement en bloquant la voie de signalisation en aval du récepteur

#### **2 les anticorps neutralisants**

Ils sont dirigés contre un antigène soluble (toxine) ou particulaire (virus).

Par exemple : l'anti TNFa : infliximab qui agit dans la polyarthrite rhumatoïde, dans la maladie de Crohn et dans le Psoriasis

#### **3 les anticorps cytotoxiques :**

Ils détruisent les cellules, le Rhituximab dirigé contre les CDC20 des lymphocytes B dans le lymphome.

#### **4 les protéines de fusion :**

L'Etanercept est une protéine de fusion qui associe le récepteur soluble du TNFa avec une immunoglobuline (IgG), le TNFa étant fixé à l'immunoglobuline, il ne peut pas se fixer sur son récepteur.

Exemple : Embrel qui est utilisé dans les maladies inflammatoires ou le psoriasis

### **B) Les médicaments à mode d'action physico-chimiques**

Ils n'ont pas de cibles moléculaires, ils vont modifier les conditions physico-chimiques du milieu.

- Le bicarbonate de sodium : est un antiacides utilisé dans l'acidité gastrique (beaucoup moins fréquent que les IPP)

- Les absorbant, les mucilages ou les laxatifs osmotiques : ces derniers attirent l'eau au niveau du colon pour fluidifier les selles. Ils sont utilisés dans les troubles fonctionnels digestifs
- Le mannitol : susceptibles de modifier l'osmolarité des liquide biologiques (il est utilisé à des fins diurétiques dans des contextes très particuliers)
- Les résines : comme la cholestyramine qui permet de fixer les sels biliaires, elle contribue à la réduction du cholestérol et donc à la diminution de la cholestérolémie
- Les nombreux chélateurs d'ions : ils permettent de réduire l'accumulation excessive d'un métal toxique

### C)Les cibles portées par des agent infectieux (bactéries, virus, levures et parasites)

Il existe **60 cibles** portées par des organismes pathogènes. Le plus souvent on retrouve des effets similaires à ce qui a été décrit précédemment.

On retrouve des récepteurs cellulaires, des enzymes, des transporteurs mais ils sont portés par le pathogène au lieu d'être dans le corps

Une autre approche est la vaccination : on induit une réponse immune spécifique d'un agent pathogène en introduisant un fragment inactif ou à activité réduite de cet agent pathogène. C'est de la prévention on va agir avant l'arrivée du pathogène.

## CONCLUSION

Les médicaments sont susceptibles d'interagir avec une grande diversité de cibles dont plusieurs peuvent parfois être mises en œuvre simultanément. Il n'y a pas une cible unique et cela peut générer plusieurs effets attendus ou non.

*Voila c'est fini pour ce cours qui n'est vraiment pas très simple mais à force de répétitions il va finir par rentrer. Toute la team pharmacologie vous souhaite plein de courage pour cette année très compliqué !! on est à fond derrière vous si vous avez la moindre question n'hésitez pas à nous la poser sur le forum.*

*A bientôt pour de nouvelles fiches.*

*Une grosse dédicace à toutes la team co learning qui à rempli de joie mon année de triplant je vous aime <3*