



Cibles et Mécanismes d'Action du Mdc

I/ DEFINITIONS :

1) Généralités :

Pharmacodynamie = domaine de la **pharmacologie** qui s'intéresse à la nature de la **réponse** pharmacologique, les **cibles** des médicaments + mesure de l'intensité de la réponse pharmacologique.

Transduction = mécanismes se déroulant entre la **fixation** du médoc sur la cible (macromolécule) et la **réponse** cellulaire ⇒ **cascade** d'événements intracellulaires
 ⇒ effets pharmacologiques **favorables** (thérapeutique) ou **délétères** (effets indésirables/toxiques)

Ligand = molécule qui **se fixe** sur une cible (ici le médicament).

B) Caractéristiques de la liaison du médicament à sa cible :

Affinité = mesure l'**attractivité** du ligand pour sa cible, liée à la structure chimique et sa complémentarité avec la cible (**clé/serrure**) ⇒ conditionne en partie la dose à administrer (+ l'affinité est faible, + la dose à administrer sera forte)

NB : Constante de dissociation K_d => estimer l'affinité (inversement proportionnelle), voir autres cours. Obtenue avec l'abscisse pour lequel on a 50% de ligand libre et 50% lié à la cible.

Réversibilité : si le médicament A peut être **déplacé** de sa cible par un autre médicament B. Il existe également des liaisons irréversibles. Si réversible ⇒ **antidote** possible.

Spécificité = un ligand spécifique n'interagit qu'avec **un seul type** de récepteur donné.

Sélectivité = affinité **préférentielle** du médicament pour un **sous type** de récepteur donné.

Ex : La somatostatine peut se lier aux 5 sous types de récepteurs SSTR alors que son analogue, l'ocréotide/pasiérotide se fixe préférentiellement sur le sous type SSRT2 ⇒ fixation préférentielle.

C) Principales cibles du médicaments :

Cibles protéiques	ADN (et ARN)	Cellules ou Molécules	Autres cibles
* récepteurs * canaux ioniques * enzymes * systèmes de transport et de capture	* en amont de la synthèse protéique	(ex : AC monoclonaux) => inactiver	Médicaments agissant par : * processus physico-chimiques * perturba° de la mb plasmique * sur des cibles non physio (étrangères à l'organisme : virus, bactéries, champignons)

I) LES RECEPTEURS :

A) Généralités et classification :

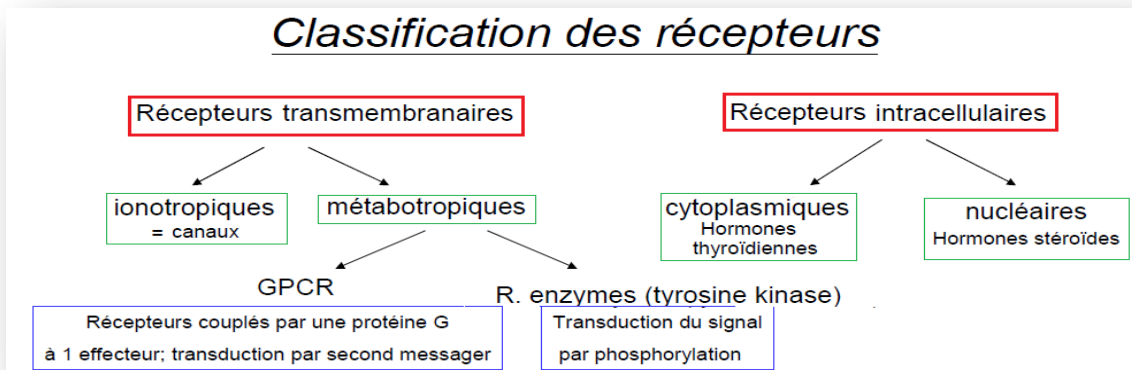
Récepteur = structure **protéique** toujours **macromoléculaire** dont la fonction est de fixer un ligand
⇒ conversion de cette interaction en effet (transduction) ⇒ transmission information

2 types de ligands :

- **naturel (endogène)** : sécrété par l'organisme
- **exogène** : apportés à l'organisme par l'extérieur (même si insuline par exemple), médicament

3 façons d'agir sur les récepteurs :

- * **Agoniste** = reproduire l'effet du ligand naturel
- * **Antagoniste** = empêcher l'effet du ligand naturel
- * **Modulateur allostérique** = moduler l'affinité du ligand endogène pour le récepteur en se fixant sur un site différent du site de fixation.



NB : Les récepteurs membranaires = les plus représentés (+++) > R enzymes > R canaux > R nucléaires.

B) Récepteurs Métabotropiques :

1) Récepteurs enzymes :

Tous **monomériques**, **transmembranaires**, **face externe** = fixation ligand / **face interne** = activité Enzyme

On en décrit 3 types :

- **Tyrosine kinase (le + fréquent)** : récepteurs à insuline, facteurs de croissances, oncogènes, cytokines.
Fixation ⇒ dimérisation du récepteur ⇒ activation de l'activité tyrosine kinase ⇒ autophosphorylation ⇒ processus de transduction en cascade ⇒ réponse cellulaire = modif transcription des gènes.
- **Tyrosine Phosphatase (+ rares)** : pour qqs facteurs de croissance.
- **Guanyl-Cyclase (encore + rares)** : pour le facteur atrial natriurétique (FAN), sécrété par les oreillettes.
Fixation FAN ⇒ dimérisation ⇒ activation activité enzymatique (face interne) ⇒ transforme le GTP en GMPc ⇒ active kinases spécifiques
⇒ vasodilatation, diminution tension artérielle et élimination du sodium dans les urines.

2) Récepteurs couplés à une protéine G :

Une seule sous unité membranaire qui traverse toujours **7 fois** la membrane \Rightarrow appellation 7TMR.
N-term en extracellulaire et **C-term** dans le cytoplasme \approx puit au travers de la mb cellulaire.

Fixation du ligand \Rightarrow changement de conformation du récepteur \Rightarrow liaison à la protéine G, qui lie le GTP
 \Rightarrow activation de l'effecteur membranaire (enzyme ou canal ionique) \Rightarrow 2nd messenger \Rightarrow réponse cellulaire.

5 types de protéines G, différenciées par la **nature de l'effecteur** sur laquelle elles agissent :

Nom	Signification	Effecteur	2nd messenger
Gt	t = transducine	Phosphodiesterase (dans la rétine \Rightarrow sensation de vision)	GMPc
Gs	s = stimulation	Adényl-cyclase	AMPc
Gi	i = inhibition		
Gp	p = phospholipase	Phospholipase C	IP3 et DAG
Gk	K = K+	Canal K+	

AMPc \Rightarrow PKA \Rightarrow phosphorylations :

- Triglycéride Lipase (activation lipolyse dans le tissu adipeux)
- Canaux ioniques de l'épithélium bronchique (déficients dans la mucoviscidose \Rightarrow pas de phosphorylation \Rightarrow pas d'ouverture des canaux)
- Enzymes de la régulation de la glycémie

*NB : Inositol Tri-P et DAG = les 2nds messagers de la Phospholipase C \Rightarrow bloqués par les anti-inflammatoires.
Acide arachidonique = 2nd messenger de la Phospholipase A2.*

C) Récepteurs Ionotropiques :

Toujours **polymériques**. Structure de canal ionique avec un site de fixation pour un/plsrs ligands sur partie extracellulaire. Activés par diverses molécules (neurotransmetteurs...).

Fixation du ligand \Rightarrow transfert d'ions

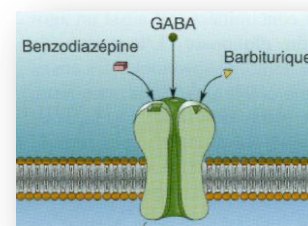
- **Récepteurs à Acétylcholine** : récepteur **EXCITATEUR** de type nicotinique N (car identifié grâce à la nicotine)
5 sous unités qui s'assemblent pour former canal ionique.
Fixation ACh \Rightarrow ouverture \Rightarrow entrée de Na⁺ \Rightarrow dépolarisation cellulaire (tous les R à Na⁺ sont excitateurs).

ex de mdc : Curares (paralyser muscles striés), antagonistes de l'ACh \Rightarrow favoriser les opérations

- **Récepteurs à GABA (acide gamma aminobutyrique)** : médiateur **INHIBITEUR**
5 sous unités \Rightarrow canal ionique
Fixation GABA \Rightarrow ouverture \Rightarrow entrée de Cl⁻ \Rightarrow hyperpolarisation (cellule inexcitable)

exemples : **Benzodiazépines** (anti épileptiques, myorelaxants, anxiété, hypnotique = Valium®). France = 1er consommateur européen.
Barbituriques (anti-épileptiques, anesthésiologie)

\Rightarrow agonistes (se fixent sur le R \Rightarrow entrée d'ions Cl⁻) \Rightarrow inhibition neurones.



➤ **Récepteurs du Glutamate :** EXCITATEURS

5 sous-unités.

Ouverture => entrée de Na⁺ et Ca²⁺, sortie des K⁺ => entrée positive l'emporte => dépolarisa°

ex : SLA (Sclérose Latérale Amyotrophique = maladie de Charcot), excès de glutamate dans la moelle => excitation permanente des motoneurons => ils meurent => atrophie musculaire, du diaphragme => décès par détresse respiratoire. Médicaments antagonistes antiépileptiques.

Autre application, l'épilepsie (hyperactivité de glutamate dans le cerveau).

➤ **Récepteurs à Sérotonine de sous type 5-HT 3 :** dans la zone de vomissement (Bulbe rachidien).

Le 3 indique que c'est le 3ème sous type de récepteur

Fixation Sérotonine => entrée Na⁺ => dépolarisation => réflexe de vomissement

Mdcs : antagonistes des récepteurs 5HT-3 = Sétrons = antiémétiques/antivomitifs très puissants utilisés chez les patients cancéreux dont la chimio entraîne nausées et vomissements, => prescrits systématiquement avant, pendant et après la cure

III/ CIBLES PROTEIQUES CANAUX IONIQUES :

A) Récepteurs Canaux Ionotropiques : (voir au dessus ☺)

B) Canaux Voltage-Dépendants :

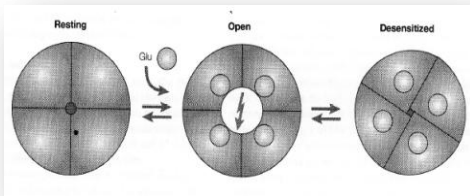
<u>1) Canaux Sodiques Voltage Dépendants :</u>	<u>2) Canaux Calciques Voltage Dépendants :</u>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ mb de tte € excitable (neurone, muscle, myocarde) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ vaisseaux (myocytes vasculaires) + myocarde ▪ De type L (car longs à s'ouvrir et se fermer)
<ul style="list-style-type: none"> ○ Dépolarisation => ouverture => entrée de sodium <p><u>Mdcs :</u> bloquer le canal => fermeture => inhibition de la transmission du message</p> <p>Antiépileptiques bloquent décharge épileptique, Anesthésiques locaux bloquent transmission douleur</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Dépolarisation => ouverture => entrée de Ca²⁺ => vasoconstriction ou contraction cardiaque <p><u>Médicaments :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Anticalciques => vasodilatateurs et diminuent force contraction cardiaque. => anti hypertenseurs, ○ Anti-angoreux (angine de poitrine), anti-arythmiques (troubles du rythme card car ils diminuent la vitesse de conduction)

C) Canaux activés par des Messagers Intracellulaires :

1) Canaux Potassiques ATP dépendant : (le seul qui a une application thérapeutique) :

- ATP et ADP => fermeture
- GTP et GDP => ouverture => sortie de K⁺ => hyperpolarisation => inhibition de la cellule

Médicaments : Antidiabétiques oraux (stimulent sécrétion d'insuline) = antagonistes
 Antiangoreux (agoniste des canaux K⁺ => ouverture => vasodilatation)
 Diazoxyde (agoniste, vasodilatateur très toxique peu utilisé)



NB : Tous ces canaux ioniques peuvent se désensibiliser très rapidement. En quelques millisecondes après son ouverture, le canal passe son sa conformation désensibilisé => se ferme même => évite simulation permanente des cellules. Puis il repasse à l'état de repos.

IV/ CIBLES SYSTEME DE TRANSPORT ET RECAPTURE :

A) Systèmes de transport :

2 mécanismes différents :

- **transporteurs** qui ne nécessitent **pas d'énergie** pour leur fonctionnement
- **pompes** qui mettent en jeu des **mécanismes énergétiques**, et sont pour la plupart des enzymes.

1) Inhibiteurs des transporteurs Ioniques : Les Diurétiques :

Bloquent les transporteurs sodiques du **tubule rénal** => sodium reste dans l'urine car ne peut être réabsorbé

=> stimulent élimination urinaire de l'eau et du sodium (traitement de l'HTA et insuffisance cardiaque).

↳ volumie et pression artérielle => anti hypertenseurs et contre les œdèmes.



2) Inhibiteurs de la Pompe à Protons :

Pompe présente dans les **parois gastriques**. Elle permet la sécrétion de H⁺ dans la lumière gastrique, responsable de l'acidité extrême de l'estomac. Consomme de l'ATP.

Inhibiteurs = rôle **anti ulcéreux** (empêchent sécrétion de protons) => augmentent pH gastrique



3) Inhibiteurs de la Pompe Sodium :

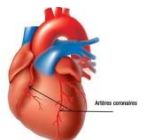
Sur toutes les cellules (++) cœur => sortie Na⁺ et entrée K⁺. ATPase.

Digoxine (issue de la digitale, traitement de l'insuffisance cardiaque et anti arythmique)

bloque pompe à sodium => accumulation Na⁺ => inversion gradient ionique

=> bloque l'échangeur calcium/sodium => augmente concentration de Ca²⁺

=> augmente force contractions



B) Systèmes de recapture :

Particulièrement impliqués dans le SNC => réguler processus de neurotransmission.

Permettent la **recapture des monoamines** en excès dans la fente synaptique (noradrénaline, dopamine, sérotonine et toute une variété d'acides aminés).

Cette recapture physiologique permet d'éviter le gaspillage des neuromédiateurs.

Antidépresseurs = Patients déprimés = **déplétion** en neuromédiateurs

Bloquent recapture => augmenter la concentration de neuromédiateurs dans la fente

Il en existe pour la sérotonine (+ utilisés => Prozac®), noradrénaline ou les deux en même temps.

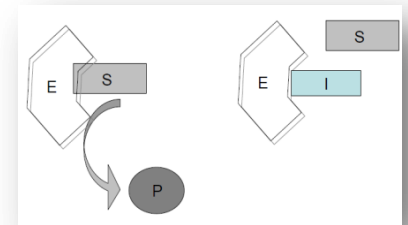
V/ CIBLES PROTEIQUES ENZYMATIQUES :

Dans le **cytoplasme**.

La majorité des médicaments agissant sur les enzymes sont **inhibiteurs**.

Inhibition compétitive ou non, réversible ou non.

⇒ empêcher la fixation du substrat et bloquer l'activité enzymatique



Plus rarement, l'activité inhibitrice peut résulter de faux substrat (exemple de l'alphaméthyl DOPA).

L'enzyme est alors activée mais produit un métabolite inactif.

<u>Enzyme cible (inhibée)</u>	<u>Pathologie associée</u>
Anhydrase Carbonique	Glaucome, mal des montagnes
Xanthine Oxydase	Goutte
Cycle d'oxydoréduction de la vit K	Anticoagulants
Cyclo-Oxygénase	Anti-inflammatoires
Dopa-Décarboxylase Périphérique	Maladie de Parkinson
COMT (Cathéchol O Méthyl Transférase)	
MAO-B	
ADN Polymérase	Anticancéreux
DHFR	
Enzyme de conversion de l'angiotensine	Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque
Mono-Amine Oxydase (A et B) - MAO	Antidépresseur
Acétylcholinestérase	
Phosphodiéstérase	Troubles de l'érection
HMG-CoA Réductase	Hypercholestérolémie

VI/ ADN et ARN POUR CIBLE :

A) Récepteur Nucléaire :

Protéines **monomériques** divisées en **3 zones** :

Rc nucléaire = présent dans cytoplasme à l'état basal.

- ⇒ Le médicament traverse la mb plasmique, se fixe au rc.
- ⇒ Ce complexe migre dans le noyau et fixe l'ADN sur des séquences spécifiques d'acides nucléiques (séquences HRE = hormone response element).
- ⇒ modification de la transcription génique ⇒ modification de la traduction ⇒ **modification synthèse protéines**

RMQ : Pour chaque hormone stéroïde, on a une séquence HRE spécifique.

Les médicaments capables de fixer ces récepteurs ont une structure stéroïde (vit A, vit D, hormones thyroïdiennes, sexuelles, glucocorticoïdes).



Exemple de gènes modifiés par l'intervention de récepteurs nucléaires :

Les **glucocorticoïdes** (cortisone, anti-inflammatoire) ont une action à **3 niveaux** :

- répression des gènes des cytokines pro-inflammatoires
- répression des gènes de la Phospholipase A2 (second messenger = acide arachidonique pro-inflammatoire)
- répression des gènes des Cyclo-oxygénases, qui donnent naissance aux prostaglandines (pro-inflammatoire)

Exemple de la vitamine D : Contre le rachitisme (augmente la transcription du gène codant pour la protéine d'absorption digestive du calcium) => augmente le dépôt de calcium sur les os.

B) Autres mécanismes : fixation directe sur les acides nucléiques :

- Sur l'ARN = **indication thérapeutique unique** : **Cytomégalo****virus** (CMV) = chez les immunodéprimés, il peut déclencher la rétinite à CMV => rendre aveugle. Médicament = **oligonucléotide anti-sens** contre l'ARN viral.

Médicament dirigés directement sur l'ADN, + nombreux :

- **intercalants** (Anthracyclines) = remplacent purines/pyrimidines => stoppe élongation de l'ADN
- **alkylants** (sels de platine, cyclophosphamides) = forment des ponts irréversibles entre les brins de la chaîne d'ADN en réplication => bloque l'élongation de la double hélice
=> très utilisés dans les traitements du cancer car bloque la division cellulaire

RMQ: Le problème c'est que ça attaque aussi les cellules saines, surtout celles à renouvellement rapides (moelle osseuse et tractus digestif).

VII/ AUTRES CIBLES ET MECANISMES D'ACTION :

A) Mécanismes immunologiques = Anticorps Monoclonaux (suffixe MAB): (de + en + important)

Ils ont pour cible soit des **antigènes** portés par les cellules, soit des **cellules** elles-mêmes.

Les premiers Ac étaient d'origines murines. Par sécurité, ils sont aujourd'hui humanisés.
Liaison de l'Ac avec la cible => inactivation de la cible

1) MAB dirigés contre VEGF :

VEGF stimule prolifération des cellules **endothéliales** => nouveaux vaisseaux (impliqué dans vascularisation des tumeurs, qui leur permet de grossir et se disséminer dans l'organisme).

- Avastin® = médicament qui piège les VEGF => empêche angiogénèse => nécrose de la tumeur

Autre application, la DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge), liée à une prolifération des vaisseaux dans l'oeil.

2) MAB dirigés contre protéine CD20 (surface des Lymphocytes B) :

CD20 = impliquée dans l'interaction des LB et des Natural Killers lors des **processus immunologiques**.

Mabthera® = ttt qui permet le masquage des CD20 => empêche interaction => apoptose des LB
=> ttt des maladies auto-immunes (poly arthrite rhumatoïde, qui détruit les articulations, Lymphomes B).

B) Mécanismes à mode d'action physico-chimiques :

- Bicarbonate de sodium = neutralise l'hyperacidité
=> pansement gastrique pour les ulcères et reflux gastriques œsophagiens = anti acides
- absorbants, mucilages, laxatifs osmotiques => problèmes intestinaux (diarrhée, constipation)
- mannitol => troubles de l'osmolarité plasmatique et urinaire, utilisé en réanimation seulement
- surfactant pulmonaire = liquide endogène sécrété à la naissance par le nouveau-né pour respirer (permet le déploiement des alvéoles). Absent chez les prématurés => il faut leur en administrer.
- résines (cholestyramine) = piège le cholestérol alimentaire en tapissant le TD
=> ttt des troubles du métabolisme lipidique et diminution du cholestérol sanguin
- chélateurs d'ions => réduire les accumulations de métaux dans l'organisme (éliminés ds les urines)
souvent des pathologies à déficit enzymatique. Ils pièges les métaux en excès dans le sang.

NB : Cuivre et fer = pathologie génétique.

Plomb = plutôt exposition toxique, dans les logements où la plomberie est vétuste.

C) Cibles non-physiologiques :

Agissent sur des agents infectieux exogènes affectant l'organisme :

- ⇒ médicaments antiviraux
- ⇒ antibiotiques
- ⇒ anti levures = antifongiques
- ⇒ antiparasites

CONCLUSION :

Les médicaments sont susceptibles d'interagir avec une grande diversité de cibles dont plusieurs peuvent parfois être mises en œuvre simultanément => éventuel effet synergique
=> tenir compte des interactions médicamenteuses

Distribution tissulaire = autre déterminant de l'action du médoc

En effet, pour produire l'action attendue, un médicament doit pouvoir atteindre les cibles biologiques qui lui sont spécifiques.

Notion de sélectivité => prédire dans une certaine mesure les effets thérapeutiques et indésirables.