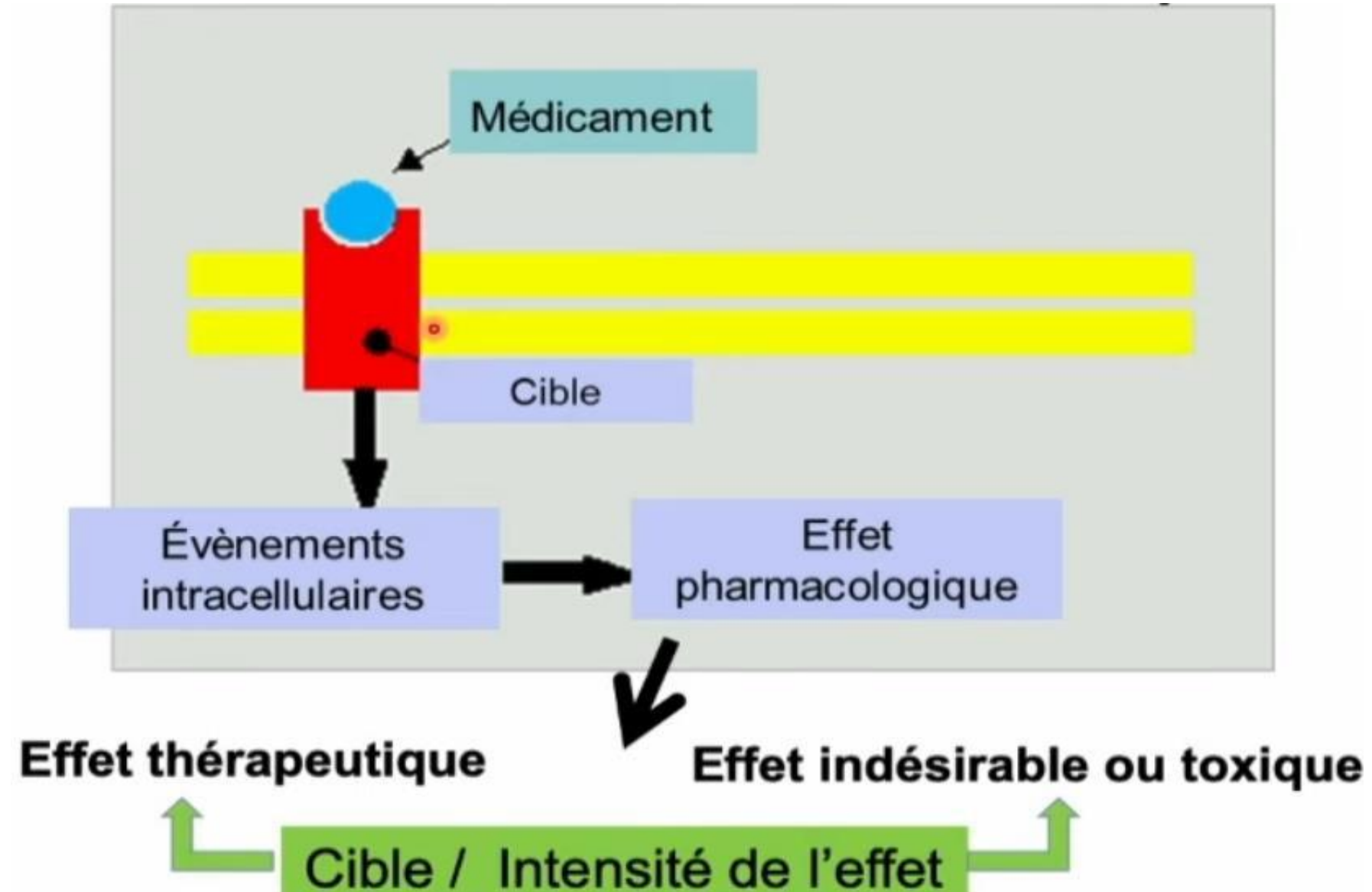


Séance d'anticipation (bon le cours est déjà sorti mais on fait ce qu'on peut hein)

CIBLES ET MECANISMES  
D'ACTION DU MEDICAMENT

# I – Introduction

- Médicament + Cible moléculaire = effet du médicament (thérapeutique ou indésirable) plus ou moins forts selon la **cible** et **l'intensité** de l'effet
- Liaison de **ligand** sur **macromolécule** (cible moléculaire)



# **Définitions :**

- **Ligand** → active ou inhibe **cible**
- Ligand **naturel (endogène)** ou **médicament (exogène)**
- La liaison est caractérisée par :
  - **affinité** ligand-cible
  - **réversibilité** de la liaison
  - **sélectivité** de la cible
  - **Effet** (thérapeutique ou indésirable)

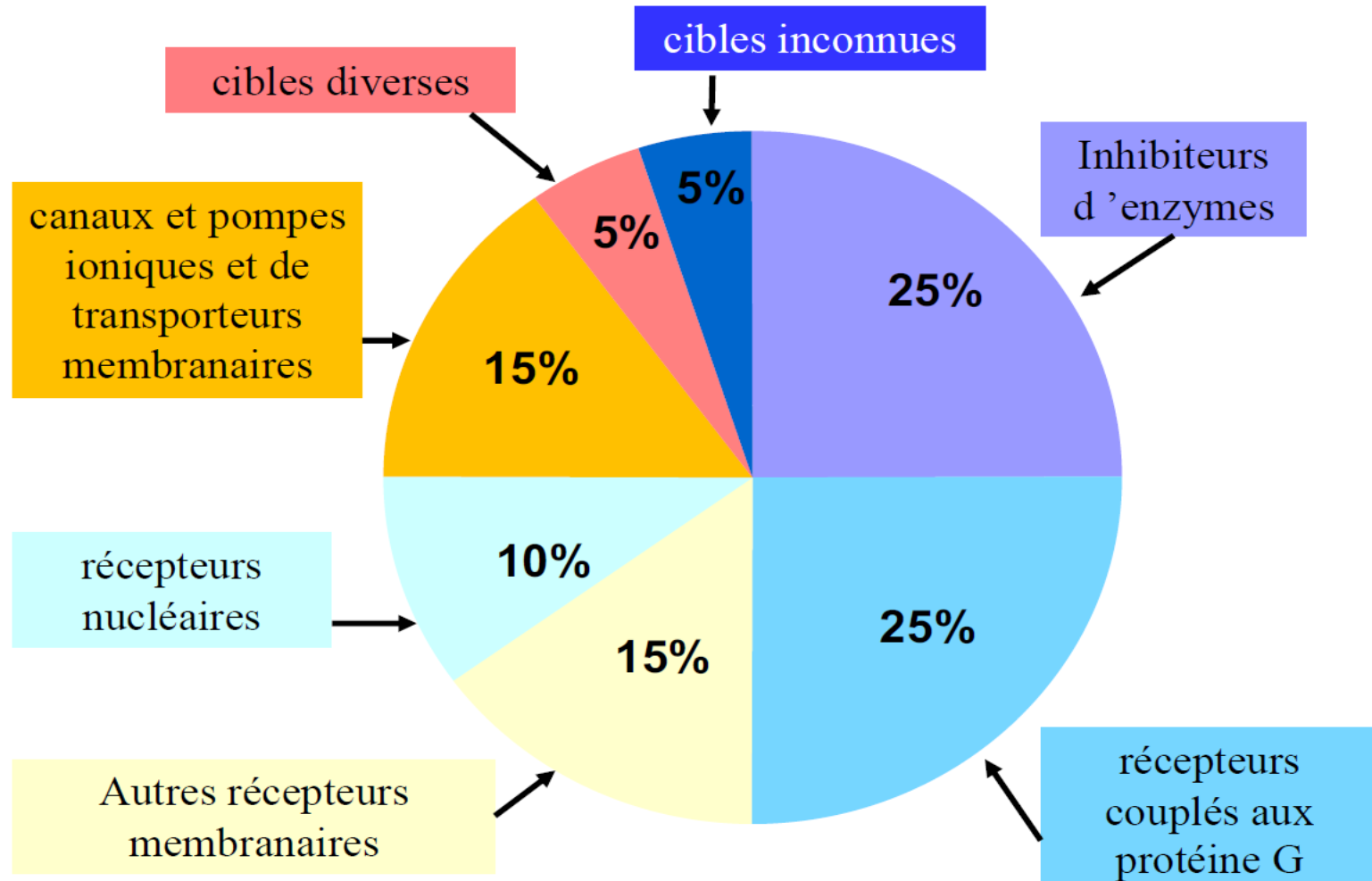
# II – Principales cibles du médicament

**350 cibles :**

- **290** du génome **humain**
- **60** d'organismes **pathogènes**
- Majorité de **protéines**
- **50%** de glycoprotéines de la **membrane plasmique**

# II – Principales cibles du médicament

Répartition des médicaments en fonction de leurs cibles moléculaires



*Pas cool mais à connaître*

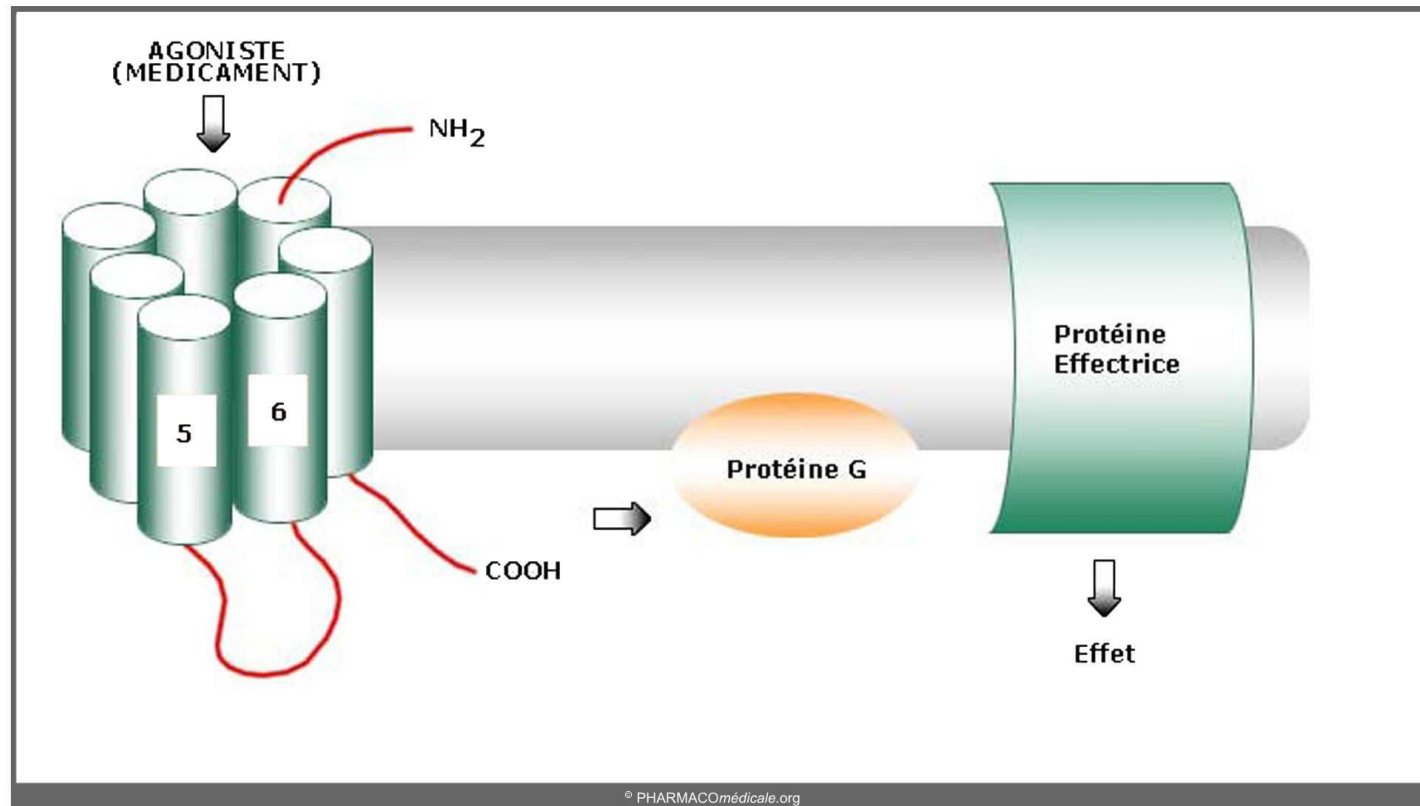
# A – RECEPTEURS

## Généralités :

- Localisation : **membranaires** ou **intracellulaire** (cytosol, noyau...)
- Peuvent être **couplés** à : des **canaux ioniques**, **enzymes**, **protéines G** (RCPG)
- Le médicament peut agir sur le récepteur de 3 manières :
  - **Agoniste**
  - **Antagoniste**
  - **Modulateurs des sites allostériques**

# Récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

- (+ grande classe de cible → fixent 25 % des médicaments)
- 7 domaines TRANSmembranaires

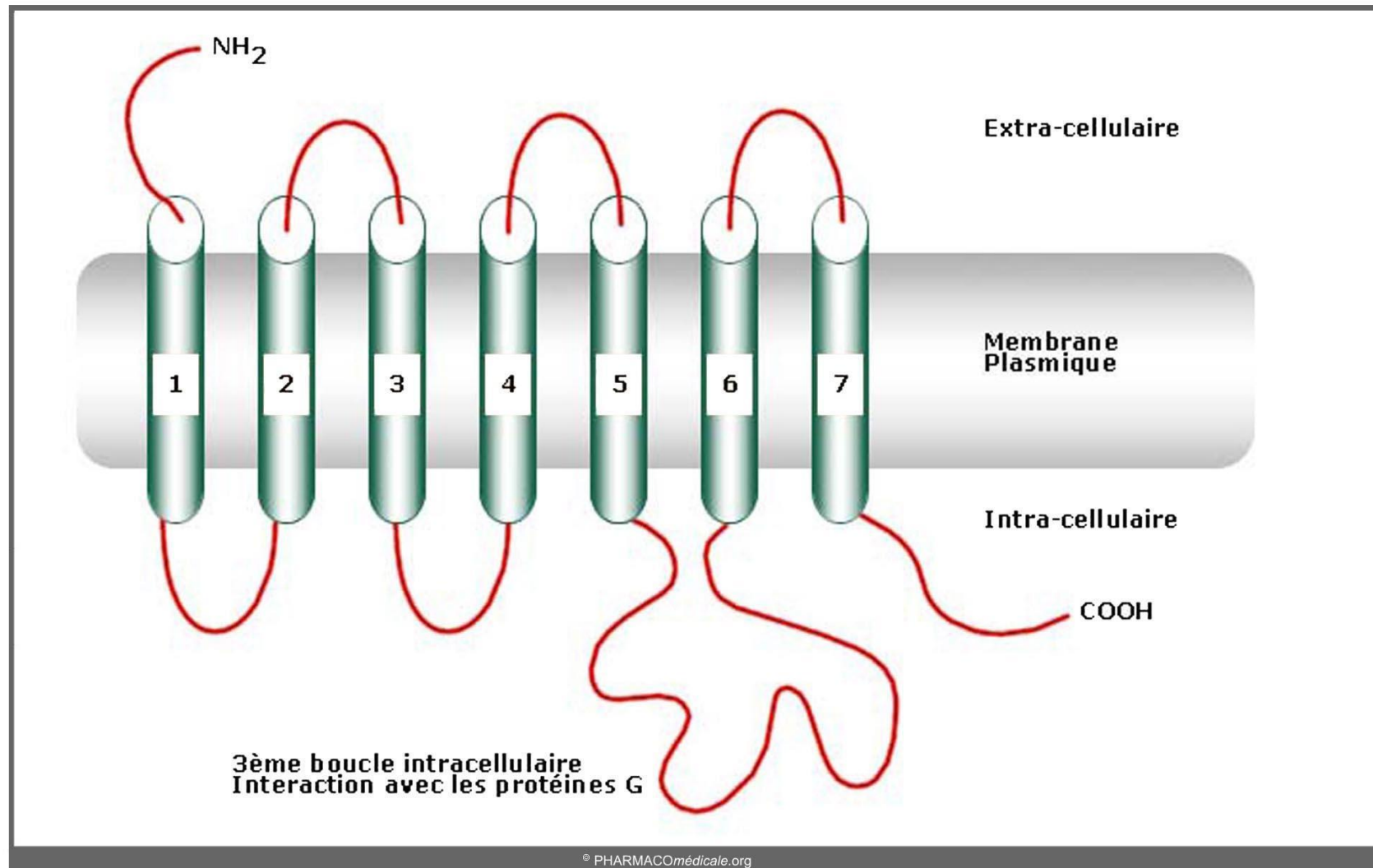


# Récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

## Exemples :

- Morphine : **agoniste** des récepteurs opioïdes  $\mu$
- Salbutamol : **agoniste** des récepteurs beta-2-adrénergiques
- Atropine : **Antagoniste** des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine

# Récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)



# Récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

- Quand un **agoniste** est reconnu par les **récepteurs**, ils **changent de conformation** et l'agoniste **entre en contact** avec la **protéine G**
- Un **antagoniste** bloque le récepteur en se **fixant** au niveau du **site d'action** ou d'un **site différent** donc pas de contact entre le ligand naturel et la protéine G
- La **protéine G** module l'activité d'une **protéines effectrice** (enzyme ou canal ionique) qui augmentera la concentration de **seconds messagers** → réponse de la cellule (effet)

## Classification des protéines G

### Plusieurs RCPG

- Récepteurs muscariniques de l'acétylcholine
- Récepteurs de l'adrénaline
- Récepteurs de la dopamine
- Récepteurs de la morphine
- Récepteurs des prostaglandines
- Récepteurs des leucotriènes

### Plusieurs Protéines G

Gs, Gi, Gq, Go, G12/13

### Plusieurs effecteurs

Adénylate cyclase, phospholipase C, canal potassique

### Plusieurs 2nd messagers

AMPc, DAG

# Récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

Pour un même ligand on pourra observer **diverses réponses pharmacologiques** en fonction :

- Du **sous-type de récepteur et localisation**
- Du **sous-type de protéines G**
- Du **type d'effecteur final** (canal ionique, potassique ou calcique; enzyme)

**++ Principaux seconds messagers = AMPc et DAG ++**

Famille	Effecteur	2 <sup>nd</sup> messenger
Gs	Activation adenylate cyclase	AMPc
Gi	Inhibition adenylate cyclase Inhibition canaux potassiques	
	Inhibition phospholipase C	
	Inhibition phospholipase A2	
Gq	Activation phospholipase C	Diacylglycérol (DAG)
Go	Inhibition canaux calciques	
G12/13	Activation RhoGTPases	

# Récepteurs à activité enzymatique

- Constitués d'une **chaîne protéique** de localisation **transmembranaire** contenant **l'activité enzymatique**
- **Liaison ligand-récepteur** → **modification de la conformation des protéines intracellulaires** → **activité enzymatique** → **effet pharmacologique**

## Mécanisme :

**Liaison ligand-récepteur** → **phosphorylation de protéines intracellulaires** → **activation de la transcription** → **synthèse d'ARNm puis de protéines** → **croissance cellulaire**

# Récepteurs à activité enzymatique

- On retrouve les récepteurs :
- À activité tyrosine Kinase : cibles de l'insuline de facteurs de croissance (VEGF, EGF), hormone de croissance, erythropoïétine et de **nouveaux médicaments de cancérologie** → les **thérapies ciblées** (exemple : molécules ITK et anticorps monoclonaux)
- À activité tyrosine Phosphatase : cible de facteurs de croissance
- À activité sérine/thréonine Kinase

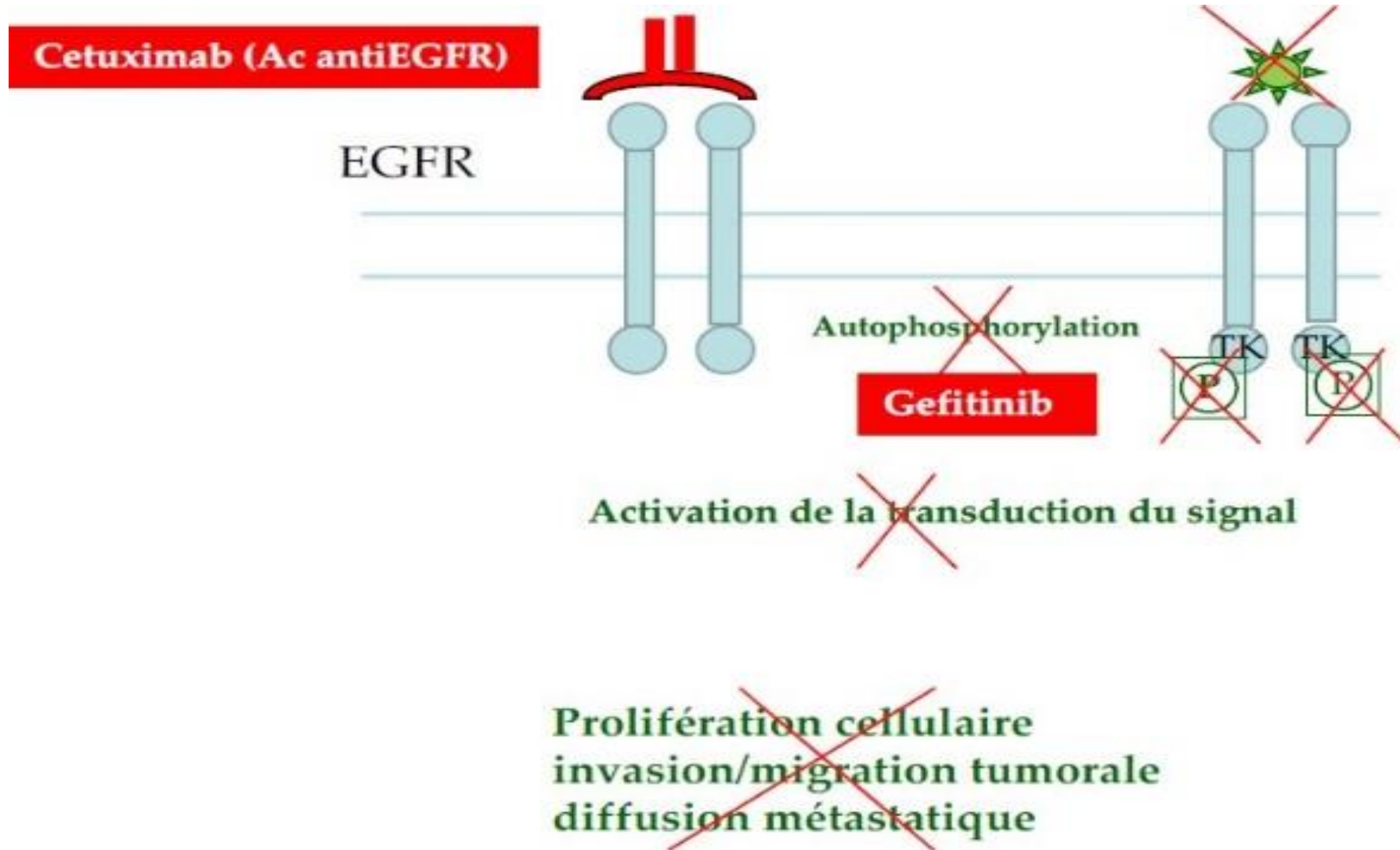
# Récepteurs à activité enzymatique

## Récepteur des facteurs de croissance (EGFR):

### Mécanisme :

**Le ligand se lie à un récepteur libre (EGF reconnaît EGFR) → activation de l'activité tyrosine kinase (dimerisation du récepteur, autophosphorylation) → augmentation de l'activation → transduction du signal → prolifération cellulaire (typique dans le cancer colorectal ou celui du poumon)**

# Exemple du cetuximab dans le traitement du cancer du colon



# Récepteurs canaux (aussi dans partie canaux ioniques)

- Structure de **canal** avec site de fixation pour un ou plusieurs ligand(s) sur leur partie **++extracellulaire++**
- **Rapide**
- Exemples : acétylcholine, GABA, glutamate, sérotonine

Mécanisme :

La **liaison** du ligand permet un **transfert d'ions** → à l'origine d'une **réponse excitatrice** (entrée de charges + ou sortie de charges -) ou **inhibitrice** (entrée de charges – ou sortie de charges +)

# **Récepteurs canaux (aussi dans partie canaux ioniques)**

Certains médicaments antagonistes peuvent bloquer ces récepteurs canaux :

- **Les récepteur nicotiques canaux de l'acétylcholine (NACHR) (muscles, SNC) :** Perméables aux ions Na<sup>+</sup> (dépolariation)
- **Récepteur canal de de la sérotonine :** Perméables aux ions Na<sup>+</sup> (dépolariation)
- **Récepteur GABA-A, principal neuromédiateur inhibiteur du système nerveux central :** Perméables aux ions Cl<sup>-</sup> (hyperpolarisation)

# **Récepteurs canaux (aussi dans partie canaux ioniques)**

- **Modulateurs de sites allostériques** : ne se fixent pas directement sur le site mais **modulent l'ouverture du canal** (exemple le GABA avec le Cl<sup>-</sup>)
- **Si nombre de site allostériques importants** → on observe une **variété importante d'effets pharmacologiques**

# Récepteurs nucléaires

- Protéines **dans le noyau OU dans le cytosol** puis migrent vers le noyau
- Exemples de ligands : vitamine D, A, hormones thyroïdiennes, hormones sexuelles, glucocorticoïdes

# Récepteurs nucléaires

## Mécanisme :

Un **ligand lipophile** (donc diffusible) **traverse** la membrane cellulaire → **se fixe** sur son récepteur (nucléaire ou cytoplasmique) → le **complexe ligand-recepteur se lie** à son tour, **à l'ADN** → **activation** ou **répression** de la **transcription** en **ARNm** → **traduction**

Tout ce processus est plutôt long donc on n'utilise pas cela en traitement d'urgence !

# B – Canaux ioniques

- Protéines de **perméabilité membranaire** qui permettent le passage **sélectif** d'ions à travers la membrane
- Rôle dans l'**excitabilité** cellulaire, le **déclenchement et la propagation du potentiel d'action neuronale**

## 3 familles de canaux ioniques :

- Récepteurs canaux (déjà vu)
- **Canaux voltage-dépendant** : activés ou inactivés par leurs ligands
- **Canaux ioniques** : sensibles aux variations de la concentration en messenger intracellulaire

# Canaux voltages-dépendants

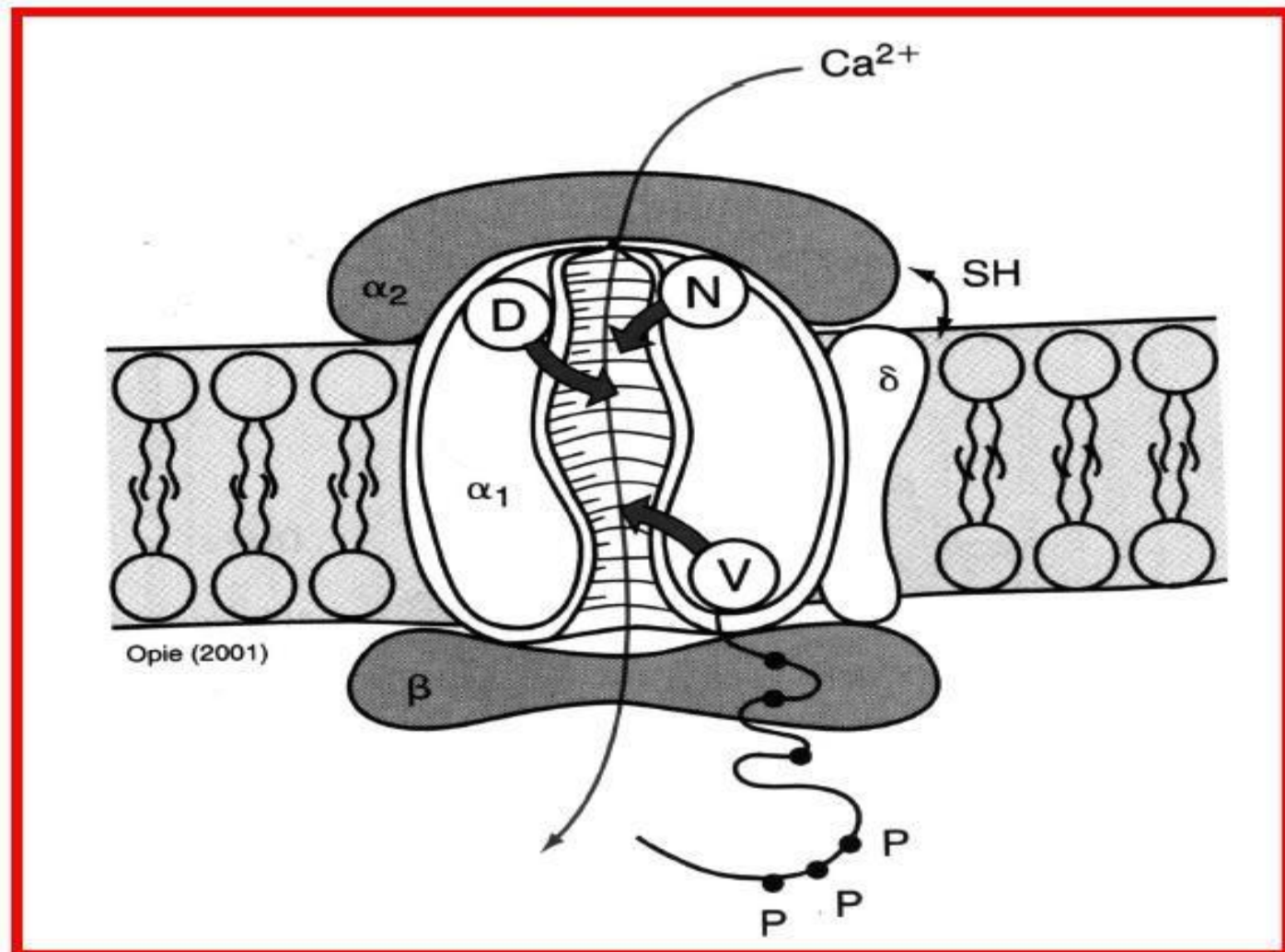
- En fonction du **potentiel de membrane** (cc la physio <3)

Caractérisé par :

- Leur **sélectivité ionique**,
- Leur **conductance**,
- Leur **domaine d'activation** (dépolariation importante ou faible)
- Leur **cinétique d'inactivation** (ne pas confondre avec domaine d'activation ++)

# Canaux calciques voltage-dépendants

- Les médicaments **anticalciques** bloquent l'entrée de **calcium** → **pas de contraction** → traitement efficace contre **l'hypertension**, **l'angor** ou **l'arythmie**



# Canaux sodiques voltage-dépendants

- Courant sodique → **dépolarisation** de membrane
- Permet donc la **genèse** (ex: nœud sinusal) ou la **conduction** de l'influx nerveux
- Donc ce canal est un **cible** utile pour les **anesthésiques locaux** et les **antiépileptiques** → **inhibent le courant sodique**  
→ plus de conduction de l'influx

# Canaux sensibles aux messagers intracellulaires

- Principalement perméables aux ions  $K^+$  (canaux potassiques ATP-dépendants)

## Mécanisme des canaux potassiques ATP-dépendants :

**Augmentation ATP cellulaire → fermeture canal potassique → la polarisation n'est plus maintenue par la sortie de  $K^+$  → ouverture canaux  $Ca^{2+}$  → dépolarisation**

**Antagonistes : sulfonylurées (sulfamide) hypoglycémiantes**

**Agoniste : nicorandil**

# C – Enzymes

- Cible de **25 %** des médicaments (comme RCPG)
- Majorité des médicaments avec un rôle **inhibiteur +**
- Mécanisme **compétitif** ou **non**
- **Réversible** ou **non**
- Le plus souvent le médicament **prend la place** du **substrat naturel** donc agit **directement** avec l'enzyme → **compétiti**
- Donc plus rarement utilisation de **faux substrat** → l'enzyme est **bien activée** mais produit un **métabolite anormale et inactif** (ex: alpha méthyl DOPA pour parkinson)

# D – Systèmes de transport et de recapture

## Système de transport :

- Transporteurs sans énergie (ex : transport ioniques)
- Les pompes ioniques, pour la plupart des enzymes qui consomment de l'énergie (ex : pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase, pompe  $\text{H}^+/\text{K}^+$  ATPase)

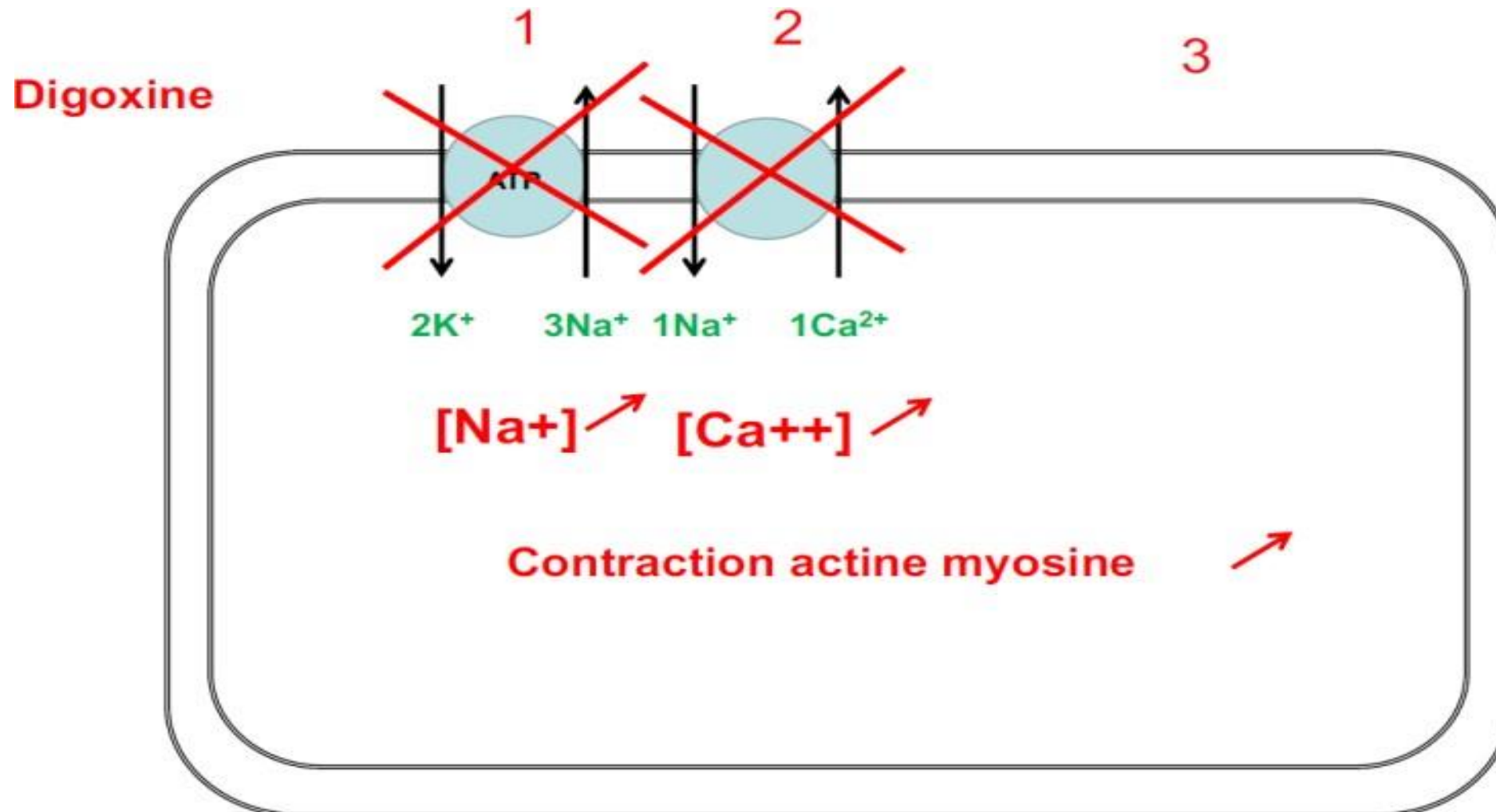
# Inhibiteurs des transporteurs ioniques rénaux : les diurétiques

- Au niveau des **tubules** → **réabsorption d'ions** des tubules vers le sang grâce au co-transporteur **Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>**
- Si **blocage** de ce transporteur → le **sodium** reste dans les **urines** donc **l'eau** aussi → **diurétiques** qui font diminuer la pression artérielle

# Inhibiteurs de la pompe à protons au niveau gastrique les IPPs: antiulcéreux

- Pompe à proton libère **l'acide chlorhydrique** dans l'estomac
- Si ulcère → **pH acide aggrave l'ulcère**
- Traitement : **inhibiteur pompe à protons** qui se collent sur la pompe de manière **irréversible**

# Inhibition de la pompe à sodium $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ATPase:



# D – Systèmes de transport et de recapture

## Système de recapture :

- Dans le système nerveux central → rôle dans **neurotransmission**
- Ils recapture les **neuromédiateurs en excès** dans la fente synaptique
- Caractérisés par leur affinité pour un **neurotransmetteur particulier** (ex : noradrénaline, dopamine, sérotonine)

# Inhibiteurs de la recapture des neuromédiateurs: les antidépresseurs

- Dépression = manque de sérotonine
- Donc traitement = inhibiteur du système de recapture pour que la sérotonine reste plus longtemps dans la fente

# Autres exemple de traitements avec le système de recapture

- Fluoxétine (Prozac®) : recapture de sérotonine
- Imipramine : recapture de noradrénaline
- Venlafaxine : recapture de noradrénaline et de sérotonine

# E – Acides nucléiques

Les acides nucléiques (ADN et ARN) sont la cible :

- D'anticancéreux cytotoxiques → empêchent la division cellulaire → donc de la tumeur
- D'oligonucléotides antisens et ARN interférant → se fixent sur un ARN cible pour limiter la traduction d'une protéine

# E – Acides nucléiques

Mécanismes d'action des anticancéreux sur l'ADN :

- On utilise des **antimétabolites** qui sont insérés dans l'ADN lors de la synthèse et rendent **non fonctionnel**
- Ou on utilise des **alkylants** qui forment un **pont dans un même brin** ou **entre deux brins voisins** → blocage de la réplication

## III – Autres mécanismes d'action des médicaments

### A – Mécanismes immunologiques : AC monoclonaux et les protéines de fusions (biothérapies)

- Si finit par « **mab** » → **anticorps monoclonaux**
- Si finit par « **cept** » → récepteur pour **protéines de fusion**
- **Anticorps** reconnaît **antigène** de **cellule** ou **fragment antigénique** de **protéine** → **inhibition**
- **Protéines de fusion** reproduisent les **protéines humaines** de **l'immunité** et de **l'inflammation**

- **Anticorps antagonistes** : antagonistes de **récepteurs** → **bloquent** la voie de **signalisation** en **aval** du récepteur (ex: cetuximab)
- **Anticorps neutralisants** : contre un **antigène soluble** (toxine) ou **particulaire** (virus) ou contre des **cytokines solubles**
- **Anticorps cytotoxiques** : **détruisent** les cellules ex : le **CD20** contre les **lymphocytes B**
- **Protéines de fusion** : **Etanercept** → protéine de fusion associant le récepteur soluble du **TNF $\alpha$**  avec une **IgG**

## B – Médicaments à mode d'action physico-chimiques (médicaments sans cibles)

- Le bicarbonate de sodium (et autres antiacides) → diminue l'acidité gastrique
- Absorbants, mucilages ou laxatifs osmotiques → troubles fonctionnels digestifs (+ d'eau = caca plus facile)
- Mannitol → modifie l'osmolarité des liquides → lutter contre les oedemes
- Des resines (cholestyramine) → fixent les els billiaires → lutter contre le cholesterol
- Chélateurs d'ions → réduire l'accumulation de métaux toxiques

# C – Interactions avec des structures ou des substances exogènes

- Retenir que les structures **exogènes** (les **agents infectieux**) sont **similaires** à ce que l'on a décrit pendant ce cours
- Les **médicaments anti-infectieux** agissent donc sur des **récepteurs** cellulaires, des **enzymes**, **transporteurs** ... comme dans le corps au final
- On retrouve aussi la **vaccination** : induire une **réponse immune spécifique** avec un fragment **inactif** d'agent **pathogène**

# IV – Conclusion

- Les médicaments interagissent avec une diversité de cibles dont certaines peuvent parfois être mis en jeu simultanément
- On découvre de nouvelles cibles tous jours donc on doit chercher de nouveaux ligands !





