

Pré-requis

Pharmacologie = Science qui étudie les médicaments

Médicament (Définition de l'article L5111-1) = Toute substance ou composition **présentée** comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique

C'est une définition très précise qui montre que **le médicament n'est pas seulement destiné à traiter une maladie mais également à prévenir** (*les vaccins sont des médicaments*), **et à diagnostiquer les maladies** (*les produits de contrastes utilisés en radiologie sont des médicaments*)

Un médicament est formé de 2 éléments :

- un ou plusieurs principes actifs (PA) qui **portent l'activité pharmacologique** et qui sont nommés par leur **DCI** (= Dénomination commune internationale)

Ex : la DCI de l'aspirine est l'acide acétylsalicylique

- des excipients qui sont des composés sans action pharmacologique mais qui servent à la fabrication, à l'administration ou à la conservation du médicament

Ex : *adjuvants, lubrifiants, solvants dans les solutions injectables*

Un médicament se présente sous une ou plusieurs **formes galéniques** (ou formes pharmaceutiques)

La forme galénique correspond à l'aspect physique final du médicament

Ex : *gélule, comprimé, collyre*

I) Introduction

A) Définition

- La pharmacodynamie = c'est l'étude de l'effet pharmacologique obtenu.

Cela regroupe :

→ **l'étude des cibles et mécanismes d'action des médicaments** (traitée dans ce chapitre)

→ la mesure de l'intensité de la réponse pharmacologique

- L'effet d'un médicament débute dans la majorité des cas par sa liaison à sa cible moléculaire.

Cela déclenche la transduction d'un signal intracellulaire qui donne naissance à la réponse pharmacologique, réponse qui peut être bénéfique (effet thérapeutique recherché) ou délétère (effet indésirables ou toxique)

- La liaison d'un médicament à sa cible est caractérisée par :

→ **Son affinité** : liée à la complémentarité entre la structure du médicament et de sa cible.

Plus l'affinité est forte, plus la dose à utiliser est faible

→ Sa réversibilité

→ Sa sélectivité : aucun médicament n'est totalement spécifique d'une seule cible
La sélectivité est étroitement liée à la dose utilisée.

B) Les principales cibles des médicaments

Au niveau moléculaire et cellulaire, les médicaments interagissent avec :

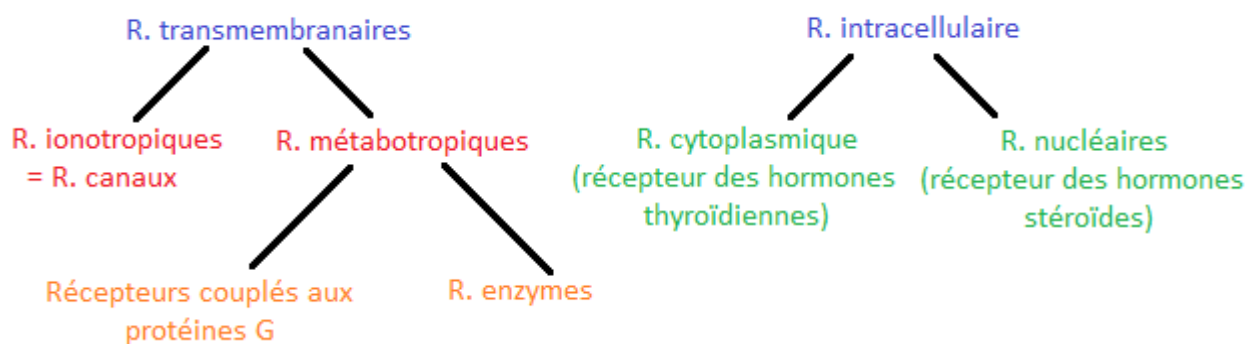
Des cibles protéiques	L'ADN	L'ARN
→ Récepteurs → Enzymes → Canaux ioniques → Systèmes de transport et de recapture	→ Indirectement via les récepteurs nucléaires → Directement comme agents alkylants → Directement comme agents intercalants	→ Oligonucléotide anti-sens → ARN interférants

Des cibles cellulaires ou moléculaire	D'autres cibles et mécanismes d'actions
Ayant le plus souvent pour but l'inactivation de celles-ci → anticorps monoclonaux	Médicaments agissant : → par des processus physico-chimiques → par perturbation de la membrane plasmique → sur des cibles non physiologiques (bactéries, virus, levures, parasites)

II) Principales cibles protéiques des médicaments

A) Les récepteurs

Classification des récepteurs



Les médicaments sont des ligands exogènes pouvant agir sur les récepteurs de 3 manières différentes :

1/ **Agonistes** : ils reproduisent l'effet du ligand naturel

2/ **Antagonistes** : ils empêchent l'effet du ligand naturel.

3/ **Modulateurs des sites allostériques** (sites différents du site récepteur) pour les récepteurs canaux, limitant ou facilitant l'activité de la partie canal

1. Les récepteurs ionotropiques = récepteurs canaux

Ces récepteurs sont situés surtout au niveau des cellules excitables (nerveuses, musculaires ...)

Ce sont des récepteurs pentamériques (5 sous unités) ayant une structure de canal ionique, avec un site de fixation extracellulaire pour un ou plusieurs ligands (acétylcholine, GABA, glutamate, sérotonine, médicaments)

La fixation du ligand entraîne l'ouverture du canal

Selon le type d'ions traversant le canal, 2 types de réponses possibles :

- Entrée de cations => Dépolarisation de la cellule => Excitation
- Entrée d'anions => Hyperpolarisation de la cellule => Inhibition

Ex : Récepteur nicotinique de l'acétylcholine = cible des curares qui le bloque => paralyse les muscles striés

Sur ces récepteurs canaux, les médicaments peuvent également agir comme des modulateurs des sites allostériques

Ex : Sur les récepteurs GABA-A des neurones, les benzodiazépines, les barbituriques sont des médicaments qui se fixent sur les sites allostériques favorisant l'ouverture du récepteur

2. Les récepteurs métabotropiques

2.1 Les récepteurs enzymes

Ce sont des récepteurs en général monomériques à 1 segment transmembranaire

Le ligand se fixe sur la partie extracellulaire et active **la partie intracellulaire qui porte l'activité enzymatique**

Il y a 3 sous types de récepteurs enzymes :

1/ **Les récepteurs tyrosine kinase**

- Portent une activité tyrosine kinase (= phosphorylation de résidus tyrosine) qui peut être intrinsèque (portée par le récepteur lui-même) ou extrinsèque (portée par des protéines intracellulaires associées)
- Ces récepteurs sont la cible de l'insuline, de facteurs de croissance, d'oncogènes et de cytokines

2/ **Les récepteurs tyrosine phosphatase**

- Portent une activité tyrosine phosphatase qui a l'effet inverse de l'activité tyrosine kinase : elle entraîne la déphosphorylation des résidus tyrosine
- Ces récepteurs sont la cible de facteurs de croissance

3/ **Les récepteurs guanyl-cyclase**

- L'activité guanyl-cyclase hydrolyse GTP en GMP cyclique. Le GMPC est capable d'activer des protéines kinases spécifiques
- Ces récepteurs sont la cible du facteur natriurétique atrial

2.2 Les récepteurs couplés aux protéines G (= RCPG)

Ce sont des récepteurs monomériques à 7 domaines transmembranaires organisés en un cercle qui contient en son centre, un site de fixation pour le ligand

Ex de RCPG: les récepteurs muscariniques à l'acétylcholine, les récepteurs de l'adrénaline, de la dopamine, de la morphine, des prostaglandines et des leucotriènes

La fixation du **ligand agoniste** entraîne un changement de conformation du récepteur qui en entre en contact avec une protéine G trimérique

La protéine G entraîne à son tour l'activation d'une protéine effecteur (canaux ioniques, enzymes)

Les canaux ioniques laissent passer des ions et les enzymes (adénylate cyclase, phospholipase C, phospholipase A2, phosphodiesterase) produisent des seconds messagers qui seront responsables de la réponse cellulaire par activation de protéine kinase

Ex: l'adénylate cyclase produit de l'AMPC qui entraîne l'activation de protéine kinase A

A l'inverse, la fixation d'un **ligand antagoniste** ne produit pas de changement de conformation du récepteur et la protéine G ne sera pas activée

Pour un même ligand, diverses réponses pharmacologiques peuvent être observées en fonction du sous type de récepteur, de sa localisation, du sous type de protéine G impliquée et du type d'effecteur final

Sous types de PG	Effecteur	Second messenger
Gs (stimule)	Activation de l'adénylate cyclase	AMPc
Gi (inhibe)	Inhibition de l'adénylate cyclase Inhibition canaux K ⁺ Inhibition de la phospholipase C et A2	
Gq	Activation de la phospholipase C	DAG (diacylglycérol) et IP3(inositol triphosphate)
Go	Inhibition des canaux calciques	
Gt (transducine)	Activation de la Phosphodiesterase	

B) Les canaux ioniques

- Ce sont des protéines membranaires qui permettent le passage sélectif d'ions
- Ils ont un rôle essentiel dans l'excitabilité cellulaire, le déclenchement et la propagation de l'influx nerveux, la sécrétion de neuromédiateurs et d'hormones
- Ils existent sous 3 conformations

Le canal ionique peut ainsi être:

- **Ouvert**

- **Fermé**

- **Désensibilisé** : malgré la présence du stimulus, il ne peut pas se rouvrir, c'est un état qui empêche les cellules excitables d'être excitées en permanence

Il y a 3 grandes familles :

1/ **Les récepteurs ionotropiques** (déjà étudiés)

2/ **Les canaux voltages dépendant ou "Voltage - Operated Channels" (VOC)**

Ce sont des canaux dont l'ouverture dépend du potentiel de membrane cellulaire

Ils sont caractérisés par: - leur sélectivité ionique et leur conduction

- leur domaine d'activation et leur cinétique d'inactivation

Ex : canaux calciques de type L (lents) des cardiomyocytes et des cellules musculaires lisses

Ils sont la cible des antagonistes calciques qui sont des médicaments antihypertenseurs, en bloquant l'entrée de calcium par ces canaux et donc diminuant les capacités de contraction des cellules cardiaques

Ex2 : canaux sodiques voltage-dépendants des cellules excitables

Ils sont la cible d'anesthésiques locaux, de nombreux anti-épileptiques ou de certains anti-arythmiques

3/ **Les canaux sensibles aux messagers intracellulaires**

Ce sont des canaux dont l'ouverture dépend de messagers intracellulaires

Ex : canaux K^+ ATP-dépendant au niveau des cellules β du pancréas
 Entraînent une sortie de K^+ lorsque la cellule a une faible concentration en ATP => ce qui provoque une hyperpolarisation membranaire et donc un effet inhibiteur
 Ils sont la cible d'antagonistes comme les sulfonylurées hypoglycémiantes (ou sulfamides antidiabétiques) qui bloquent l'ouverture de ces canaux et donc favorisent la sécrétion d'insuline

Ex : canaux K^+ Ca^{2+} - dépendant

C) Enzymes (ATTENTION ne pas confondre avec les récepteurs enzymes)

- Les médicaments vont agir en modifiant directement ou non l'activité enzymatique
 Ce sont très souvent des inhibiteurs enzymatiques qui peuvent être :
 - Compétitifs : ils empêchent la fixation du ligand naturel
 - Non compétitifs
 - Réversibles ou non
 - Le médicament peut agir comme un faux substrat : il se fixe à la place du ligand naturel et il est catalysé en un métabolite inactif
 - Un médicament peut également, lorsqu'il sous forme inactive (ou prodrogue), utiliser une enzyme pour être transformé en un métabolite actif
- Cela permet de limiter les effets indésirables de certains médicaments tout en augmentant leur sélectivité

Ex de médicaments ayant pour cible une enzyme

Médicaments	Enzyme cible	Application thérapeutique
Acétazolamide	Inhibiteur de l'anhydrase carbonique	Glaucome Mal des montagnes
Allopurinol	Inhibiteur de xanthine oxidase	Hyperuricémie (goutte)
Antivitamine K (AVK)	Blocage du cycle d'oxydoréduction de la VK	Anticoagulant
Aspirine	Inhibiteur de cyclo-oxygénase	Anti inflammatoire
Bensérazide, carbidopa	Inhibiteur de Dopa- décarboxylase périphérique	Maladie de Parkinson
Cytarabine	Inhibiteur de l'ADN polymérase	Anti-cancéreux
Enoximone	Inhibiteur de la phosphodiesterase III	
Enalapril	Inhibiteur de l'enzyme de conversion	Anti-hypertenseur
Iproniazide	Inhibiteur des mono-amine oxydase A et B	Antidépresseur
Sélégiline	Inhibiteur des MAO-B	Maladie de parkinson débutant
Statines	Inhibiteur de l'HMG-CoA réductase	Dyslipidémie

D) Systèmes de transport et de recapture

1. Systèmes de transport

Ils permettent le transport d'ions et de petites molécules à travers les membranes cellulaires

Il en existe 2 types :

- **Transporteur passif** qui ne nécessite pas d'énergie
- **Transporteur actif** ou pompe ionique qui nécessite de l'énergie pour fonctionner

Les médicaments ont pour action principale de bloquer ces systèmes

Ex de médicaments inhibiteurs des systèmes de transport

- *Le probénécide inhibe le transfert rénal des acides faibles. C'est un médicament uricosurique (augmente l'élimination d'acide urique responsable de la goutte)*
- *L'oméprazole est un inhibiteur de la pompe à proton H^+/K^+ ATPase des cellules pariétales de l'estomac. C'est un médicament anti-ulcéreux*
- *La digoxine est un inhibiteur de la pompe à sodium Na^+/K^+ ATPase des cardiomyocytes. Il est utilisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et des troubles du rythme*
- *L'amiloride est un inhibiteur de l'échangeur Na^+/H^+ . C'est un diurétique épargnant du potassium, utilisé dans l'insuffisance cardiaque*
- *Le furosémide est un inhibiteur du co-transporteur $Na^+/K^+/Cl^-$. C'est un diurétique de l'anse, utilisé dans l'œdème aigu du poumon et l'insuffisance cardiaque sévère*

2. Systèmes de recapture

Ce sont des transporteurs particuliers (ayant un domaine transmembranaire commun de 12 hélices) retrouvés surtout au niveau du système nerveux

Ils permettent la recapture des neuromédiateurs en excès dans la fente synaptique

Les antidépresseurs inhibent la recapture des neuromédiateurs, ce qui augmente leurs effets physiologiques

Ex de médicaments inhibiteurs des systèmes de recapture

- L'imipramine est un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline*
- La fluoxétine (Prozac) est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine*
- La venlafaxine est un inhibiteur mixte de la recapture de la sérotonine et la noradrénaline*

III) Autres cibles et mécanismes d'action des médicaments

A) L'ADN

Les médicaments liposolubles traversent passivement les membranes cellulaires et régulent la transcription génique en se fixant soit :

- sur des **récepteurs cytoplasmiques** (= de type 1) qui migrent dans le noyau, se fixent à l'ADN au niveau de la séquence HRE (hormone responsive element)
- sur des **récepteurs nucléaires** (= de type 2) déjà fixés sur la séquence HRE

La réponse cellulaire est donc la modification de la synthèse d'ARNm, et donc des protéines correspondantes.

Ex de médicaments ayant pour cible les récepteurs nucléaires de l'ADN:

- Les corticoïdes
- Les fibrates sont des hypotriglycéridémiants agonistes des récepteurs PPAR α
- Les glitazones sont des antidiabétiques agonistes des récepteurs nucléaires PPAR γ

Plusieurs anti-cancéreux ont la capacité d'altérer la réplication de l'ADN. Il existe :

- Des **anti-métabolites** comme le *méthotrexate* bloquent la synthèse des bases de l'ADN
- Des **agents alkylants** comme les *sels de platine* altèrent la réplication par *méthylation des bases*
- Des **agents intercalants** comme l'*anthracycline* s'intercalent entre 2 paires de bases perturbant la structure de l'ADN

B) L'ARN

Les **oligonucléotides antisens** et les **ARN interférents** sont des molécules qui interagissent avec un ARN spécifique et en *limitent la traduction en protéine*.

Ex : On utilise un oligonucléotide antisens anti-CMV dans le traitement de la rétinite à cytomégalo virus (CMV)

C) Les anticorps monoclonaux

- Ce sont des médicaments dont le nom se termine par "*mab*" (pour monoclonal antibody)
- Ils sont conçus pour reconnaître de manière spécifique un antigène qu'ils inactivent essentiellement
- Les anticorps monoclonaux peuvent également cibler une cellule entière

Ils sont utilisés dans le traitement de pathologies auto-immunes et tumorales

Exemples:

- **Anticorps anti-VEGF**, utilisés en *cancérologie*

Ils inhibent la néovascularisation tumorale (VEGF = facteur de croissance impliqué dans la prolifération des vaisseaux)

- **Anticorps anti-CD20** utilisés dans le *traitement de maladies auto-immunes et tumorales*

Ils entraînent l'apoptose des LB

D) Médicaments à mode d'action physico-chimique

- **Anti-acides** (bicarbonate de sodium): *diminuent l'acidité gastrique*
- **Adsorbants, mucilages, ou laxatifs osmotiques**: utilisés dans les *troubles fonctionnels digestifs*
- **Mannitol**: modifie l'osmolarité des liquides biologiques
- **Surfactant pulmonaire**: administrée *pour compenser l'immaturité pulmonaire du prématuré*
- **Cholestyramine**: fixe les sels biliaires et contribue ainsi à la *réduction de la cholestérolémie*
- **Chélateurs d'ions**: permettent de *réduire l'accumulation excessive d'un métal toxique*

E) Cibles non physiologiques

- Médicaments anti-infectieux utilisés contre les bactéries, virus, levures, parasites

Attention la spécificité d'espèce est rarement respectée!

- Vaccination