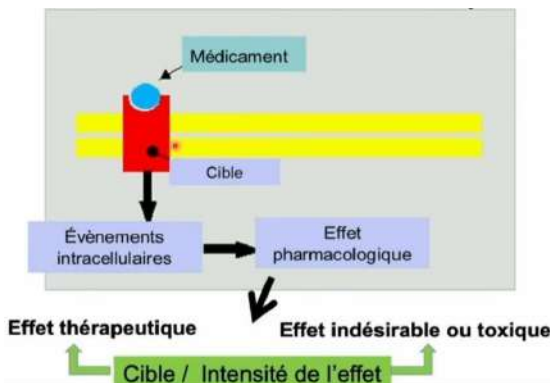


Cibles et mécanismes d'actions des médicaments

Ce cours est ultra cool, un peu compliqué mais tombe tous les ans donc on le bosse et on ne le néglige pas !

I. Introduction :

Le médicament fait **effet** dans le corps grâce à **l'interaction** :



- Du **médicament** (ligand)
- D'une **cible**

On appelle la suite d'événement déclenché par cette interaction **l'effet pharmacologique** -> effet du médicament sur la physiologie cellulaire.

ATTENTION : cet effet peut être thérapeutique MAIS peut aussi être toxique / indésirable. De plus, les effets peuvent être multiples, et un médicament peut combiner des effets indésirables et des effets thérapeutique (voir rapport B / R)



Les ligands Peuvent être : **Endogène** -> ligand naturel d'une cible présent dans le corps de manière physiologique (ex : les hormones, les neurotransmetteurs..)

Exogène -> = médicament, qui provient de l'extérieur du coeur et module l'activité de la cible

Les cibles sont quant à elles des macromolécules qui sont définis par l'existence d'une cible capable de les activer ou de les inhiber.

La **liaison** = **interaction** ligand-cible -> c'est la modification due au fonctionnement cellulaire qui est l'effet pharmacologique

On la caractérise par :

- **l'affinité** du ligand pour la cible
- la **réversibilité** de la liaison
- la **sélectivité** de la cible
- **l'effet** thérapeutique/indésirable (il y a une balance entre les deux)

II . Les cibles :

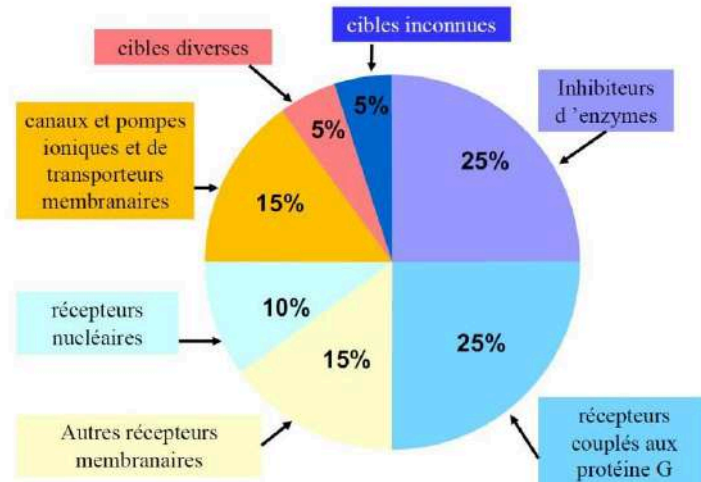
Il existe en tout **350** cibles :

- **290** codées par le **génom**e humain
- **60** appartiennent aux **organismes pathogènes**

La plupart de ces cibles sont **des protéines**

La **moitié** des cibles de médicament sont des **glycoprotéines de la membrane plasmique**

Répartition des médicaments en fonction de leurs cibles moléculaires



A) Les récepteurs

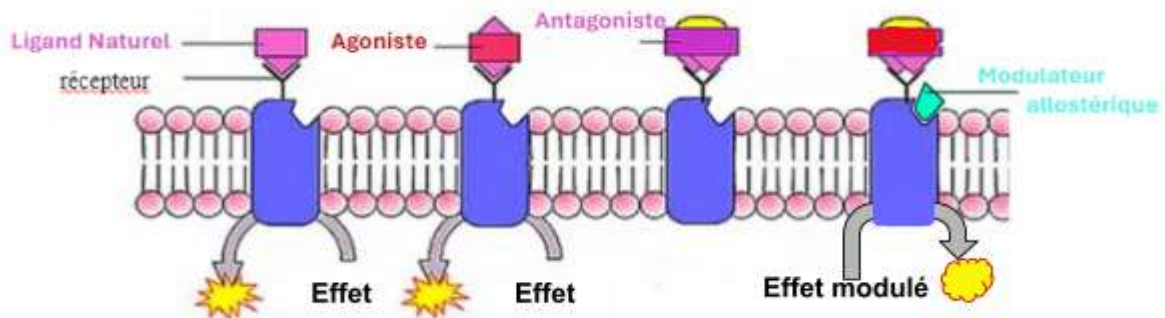
Déf : Ce sont des **protéines** dont la fonction est de **lier un ligand spécifique**, cette interaction **induit une modification** du fonctionnement cellulaire.

Ils peuvent être :

- **Membranaires** ou **intracellulaires** (cytosoliques, nucléaire)
- **Couplés** à des canaux ioniques, des enzymes, ou encore à divers systèmes de transduction intracellulaire via l'activation d'une petite **protéine G**.

Les **ligands exogènes** (= médicaments) peuvent agir de **3 manières** sur ces récepteurs :

- **Agonistes** du site récepteur en reproduisant l'effet du ligand naturel
- **Antagonistes** du site récepteur en empêchant l'effet du ligand naturel (sans effet propre sur le récepteur) (!!! n'ont pas l'action inverse de l'agoniste !!!)
- **Modulateurs des sites allostériques** (sites différents du site récepteur) pour les récepteurs canaux, limitant ou facilitant l'activité de la partie canal.



Les différents types de récepteurs :

Récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) :

Ces RCPG, aussi appelés « **récepteurs à second messenger** » sont **la plus grande classe** de cible des médicaments, ils fixent **25%** des médicaments

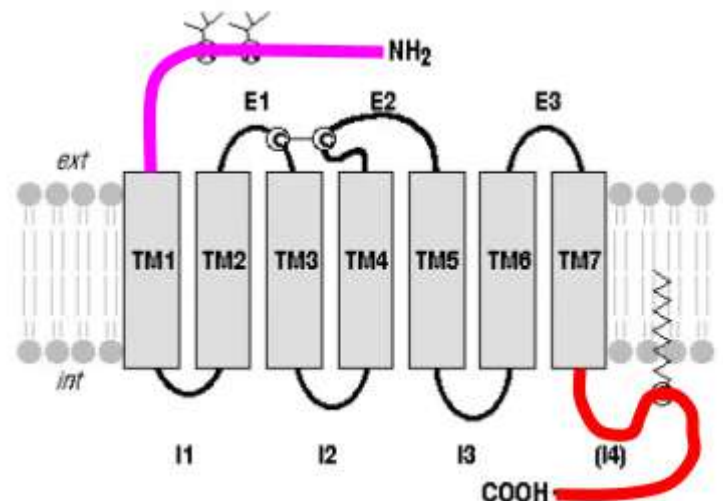
Ex : les **récepteurs muscariniques** de l'acétylcholine, de l'adrénaline, de la dopamine, des prostaglandines et des leucotriènes sont des RCPG

Médicament	Rôle	Types de récepteur	Localisation	Effet
Morphine	Agoniste	Opiïdes μ	SNC	Mime les médiateurs opioïdes endogènes (endomorphisme, encéphalite) => effet antalgique puissant
Salbutamol	Agoniste	Béta 2 adrénergique	Bronches et utérus	Mime l'effet relaxant de l'adrénaline et de la noradrénaline => bronchodilatateur (utiliser dans la ventoline) et relaxation utérine
Atropine	Antagoniste	Muscarinique de l'acétylcholine	Pupille	Produit une dilatation de la pupille (utilisé dans l'examen du fond de l'oeil)

Les récepteurs à protéines G possèdent **7 domaines transmembranaires** avec une partie :

- **Amine** EXTRA-CELLULAIRE
- **Terminaison carboxylique** INTRA-CELLULAIRE

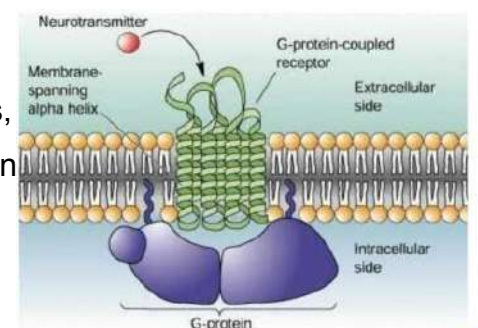
On voit bien les **7 domaines**, sont en fait organisé **en cercle** avec en son **centre**, une cavité et le site de liaison pour le ligand



Les RCPG sont donc couplé à des **protéines G**

On la voit ici en violet du côté **INTRA-CELLULAIRE**

- Lorsque un agoniste est reconnu au centre des 7 domaines, alors la **conformation spatiale est modifiée** suite à la liaison



Cette modification de la conformation du récepteur lui permet de rentrer en contact avec la protéine G donc face interne de la cellule.

- Un **antagoniste** se lie au centre (site d'action) ou sur un site différent mais il **NE CAUSE PAS de changement de conformation** (donc pas de contact avec la prot. G)

A la suite cette protéine G **module l'activité** d'une **protéine effectrice** qui peut être une **enzyme** ou un **canal ionique** (≠ aux récepteurs canaux ioniques vu après)

Le **produit** de cette protéine effectrice transmet l'information via une **augmentation de la concentration d'un second messenger** .

Recap :

Liaison Ligand-RCPG → activation prot G → activation prot effectrice (enzyme ou canal ionique) → messagers intracellulaires (concentration ↑) → réponse de la cellule

C'est un mécanisme typique de signalisation cellulaire que vous verrez en biocell

Il existe plusieurs récepteurs à **protéines G (RCPG)**, mais aussi plusieurs **Protéines G, effecteurs** et enfin plusieurs **2nd messagers intracellulaires**.

Plusieurs RCPG	<ul style="list-style-type: none"> • Rc muscarinique de l'acétylcholine • Rc de l'adrénaline • Rc de la dopamine • Rc de la morphine • Rc des prostaglandins • Rc des leucotriènes
Plusieurs Protéines G	Gs, Gi, Gq, Go, G12/13
Plusieurs effecteurs	Adénylate cyclase, pholipase C, canal potassique
Plusieurs 2nd messagers	AMPC, DAG

Avec toute ces combinaisons possible, pour un même ligand **diverses réponses** sont observés en fonction donc :

- du sous-type de **récepteurs** et de sa **localisation** (tissu)
- du sous-type de **protéine G** impliquée
- du type **d'effecteur final** (canal ionique ou calcique, enzyme)

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

L' AMPc et le DAG sont les 2nd messagers principaux

Récepteurs à activités enzymatique :

Ces récepteurs sont aussi transmembranaire, composés d'une chaîne protéique contenant **l'activité enzymatique**.

La liaison d'un ligand avec le récepteur va déclencher **l'activité enzymatique** en modifiant la conformation des **protéines intracellulaires**, c'est ce qui entraîne **l'effet pharmacologique**.

Il existe différents type de ces récepteurs enzymatiques :

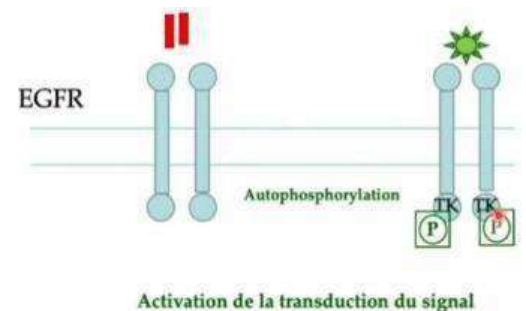
- Récepteurs à activité **tyrosine kinase** (RTK) *revu en biocell* : dans ce cas il y a **phosphorylation** des résidus tyrosile, du récepteur lui-même et de diverses protéines intracellulaires par **ATP**. Ces récepteurs sont les **cibles de l'insuline**, de **facteurs de croissance (VEGF, EGF)** **d'hormone de croissance** et des **érythropoïétines**
- Récepteurs à activité **tyrosine phosphatase** (ATTENTION ICI : **déphosphorylation** des résidus tyrosyl) : ils sont les cibles de certains **facteurs de croissance**
- Récepteurs à activé **sérine/thréonine kinase**

Recap :

Liaison ligand-récepteur -> (dé)phosphorylation des protéines intracellulaires -> activation de la transcription -> synthèse d'ARNm puis de protéines -> croissance cellulaire

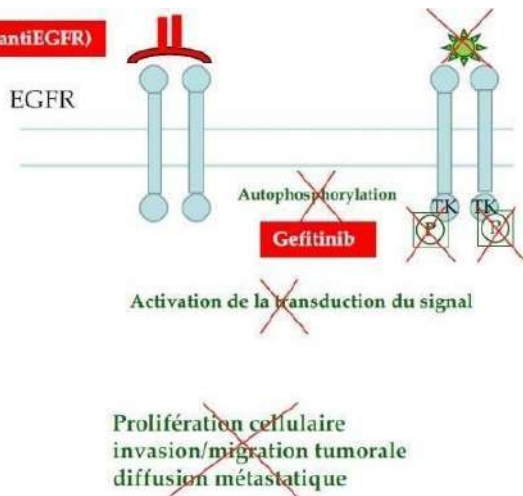
Récepteurs des facteurs de croissances (EGFR) :

- Récepteur libre => inactivé
- Récepteur lié à un ligand => activation de **l'activité tyrosine kinase** qui va entrainer la **phosphorylation**
- Physiologiquement, **EGF** reconnaît **EGFR**, cette liaison entraine la dimérisation du récepteur, puis l'autophosphorylation, ce qui **augmente l'activité** et donc la **transduction du signal** et ainsi la **prolifération cellulaire**.



**Prolifération cellulaire
invasion/migration tumorale
diffusion métastatique**

Les **RTK (tyrosine kinase)** sont les cibles de nouveaux médicaments en **cancérologie** appelés **thérapies ciblées**.



Les thérapies ciblées :

- L'**anticorps** reconnaît la partie du récepteur où se fixe le **ligand endogène**, il va si fixer à sa place et ainsi **empêcher l'interaction ligand- récepteurs** -> Il n'y aura pas de message intracellulaire
 - C'est utilisé dans les pathologies **cancéreuses** (poumon, colon) car cela enlève un des facteurs stimulant la prolifération tumorale
- EX** : Les **bloqueurs de l'EGFR** : **Cetuximab** (cancer du Colon), **Erlotinib** (cancer du poumon)

Récepteurs canaux :

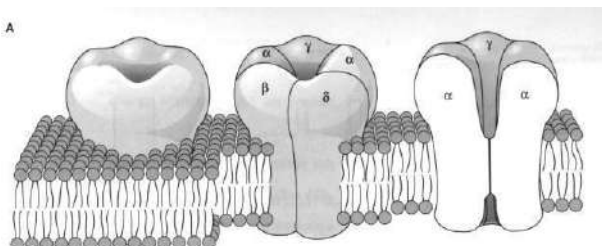
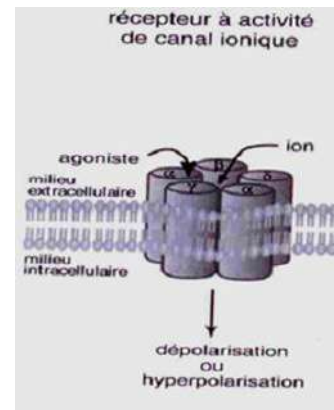
Comme leur nom l'indique, les récepteurs canaux ont une structure de **canal ionique**. Il y a un **site de fixation** pour un (ou plusieurs) ligand(s) sur leur partie **extra-cellulaire**. Leur action est **rapide**.

(*ex de ligands* : neurotransmetteurs comme l'acétylcholine (Récepteurs nicotiques), le GABA, le glutamate, ou la sérotonine ont pour cible les canaux ioniques.)

Lors de la liaison avec le ligand naturel ou le médicament, un **transfert d'ion** se fait, à l'origine d'une réponse **excitatrice** (cation: Na^+ , Ca^{2+}) ou **inhibitrice** (anion : Cl^-).

Notez que sortir une charge + à l'**extérieur** de la cellule revient à mettre une - **dans** la cellule et vice versa

Ils existent **différents** récepteurs canaux et certains médicament peuvent venir **bloquer** ces récepteurs canaux :



Les **récepteurs nicotiques canaux de l'acétylcholine (NaChR)** (muscles, SNC)

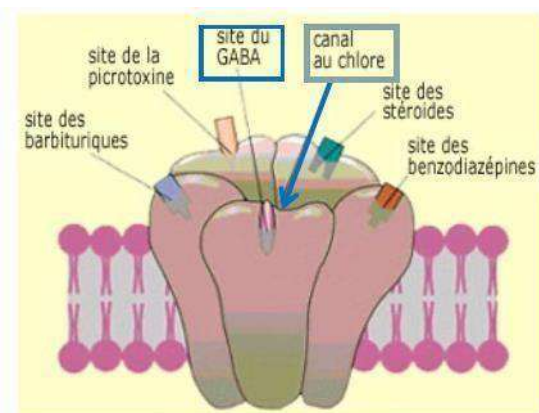
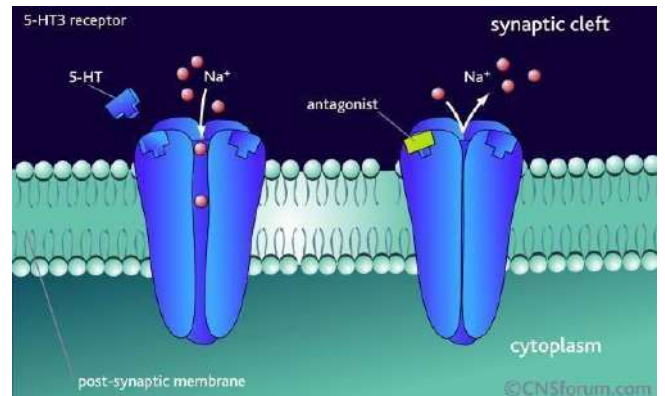
Perméables aux ions **Na^+** (dépolarisation)

Ex : les **curares** (anesthésie), bloquent les récepteurs nicotiques (NaChR) et ainsi la transmission nerveuse au niveau de la plaque motrice (pas de contraction musculaire).

Les récepteurs sérotoninergique canaux de sérotonine (5HT3) (SNC)

Perméables aux ions Na^+ (dépolarisation)

Exemple : les **sétrons** (antiémétique), bloquent l'entrée de sodium. Les récepteurs 5HT3 sont très impliqués dans les vomissements lors de chimiothérapies anticancéreuses. Les sétrons permettent de soulager ces patients



Canal Cl^- couplé au récepteur GABA_A

Les récepteurs GABA-A, neuromédiateur inhibiteur du Système Nerveux Central (SNC)

Perméables aux ions Cl^- (hyperpolarisation)

Exemple: les **benzodiazépines**, le **phénobarbital** ou le **zolpidem** favorisent l'activation du récepteur-canal GABA-A, mais ils ont des effets pharmacologiques en partie différents (anxiolytique, antiépileptique, ou purement hypnotique).

Les médicaments peuvent aussi agir comme des **modulateurs de sites allostériques** de ces canaux. Ils ne se fixent alors pas sur le site du médiateur mais ils **modulent l'ouverture** induite par le GABA

(Exemple qui n'est pas dans le cours pour comprendre : l'alcool = éthanol augmente la sensibilité du récepteur GABA-A au GABA , il ne se lie pas directement sur le site du GABA mais il module l'ouverture lié à la fixation du GABA sur le récepteur)

Les récepteurs nucléaires :

Ce sont des **protéines** localisées **dans le noyau** ou des protéines **du cytosol** qui **migrent vers le noyau**. Exemple de ligands : vitamine D, vitamine A, hormones thyroïdiennes, glucocorticoïdes, hormones sexuelles.

Le ligand doit traverser la membranes pour rejoindre la protéine (il doit donc être **lipophile**)

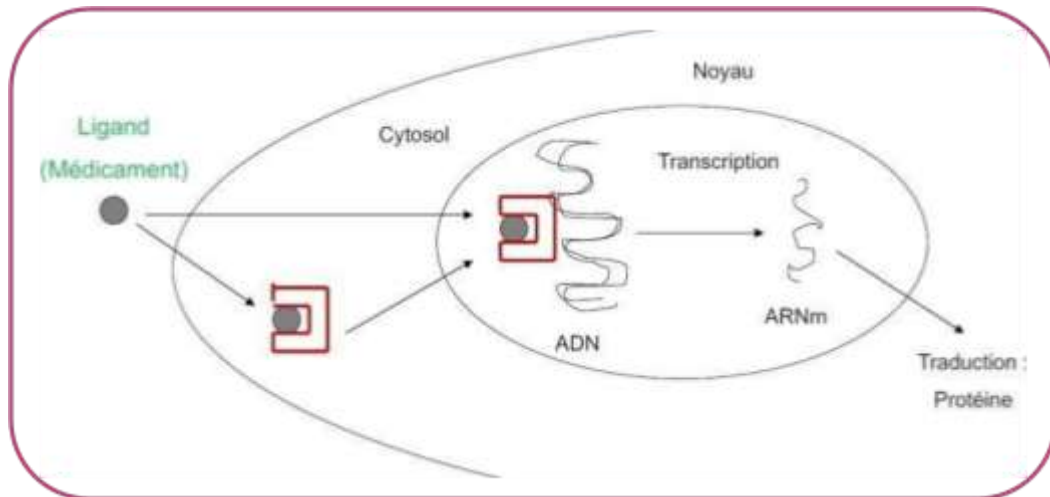
Ensuite le ligand **se fixe à son récepteur** (= liaison) **cytoplasmique** ou **nucléaire**

Liaison de l'ensemble **ligand + récepteur** sur l'**ADN** (grâce à la reconnaissance de **séquence** nucléotidiques spécifiques dans le **promoteur des gènes** dont l'expression est régulée par le ligand)

Activation ou **repression** de la transcription en ARNm

Traduction = synthèse de protéines

Récap :



Exemple : **Glucocorticoïde** (cortisone) :

Utilisé dans les maladies inflammatoires et allergiques, asthme...

Voilà c'en est fini des récepteurs, le plus gros groupe, prenez une pause, il reste d'autre cible a découvrir

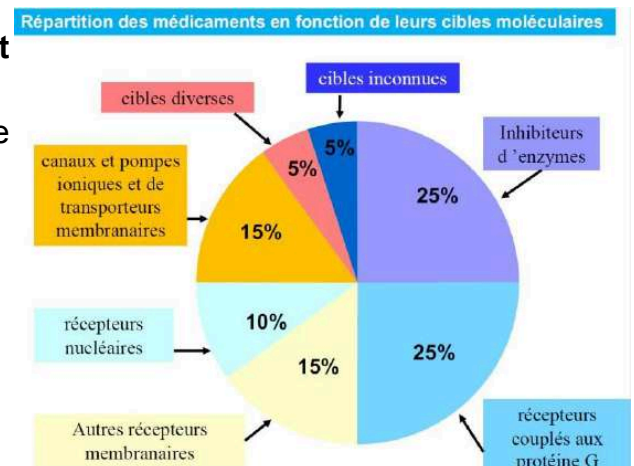
B) Les enzymes :

A égalité avec les récepteurs couplés aux protéines G, les **enzymes** représentent **25 % des cibles** des médicaments.

La majorité des médicaments agissant sur les enzyme joue le rôle **d'inhibiteurs**

Le plus souvent le médicament peut interagir directement avec l'enzyme a la **place du substrat naturel**.

L'inhibition de l'enzyme peut néanmoins aussi être au centre d'un phénomène **compétitif** entre le **ligand naturel** et le médicament, le phénomène d'inhibition peut aussi parfois être **irréversible** (l'effet ne disparaît alors que lors du renouvellement physiologique de la cible.)



Plus rarement, l'activité inhibitrice peut résulter de l'utilisation de **faux substrat** comme par exemple avec ***l'alpha-méthyl DOPA***, l'enzyme est alors normalement activée mais produit un métabolite de conformation anormale et inactive (antiparkinsonien)

L'enzyme et le ligand forment un ensemble hétérogène de par leur structure et leur fonction.

C) Les canaux ioniques :

Les canaux ioniques **ne sont pas des récepteurs canaux**. Les canaux ioniques sont des protéines transmembranaires de perméabilité (ils laissent passer, ou pas, des éléments à travers la membrane plasmique d'une cellule).

Les canaux ioniques permettent le **passage sélectif** d'ions (Na^+ , Ca^{2+} , K^+ , Cl^- ...) à travers la membrane cellulaire.

Ils jouent un rôle essentiel dans l'**excitabilité** cellulaire, le **déclenchement** et la **propagation** du **potentiel d'action** neuronal. Ils interviennent dans les **couplages excitation- contraction** et **excitation-sécrétion**.

On en distingue **trois famille** :

- **Les récepteurs canaux** dont l'activité dépend de l'association d'un ligand fixe au domaine EXTRACELLULAIRE (comme vu plus haut dans la partie A) Récepteurs -> Canaux)
- **Canaux Voltages-Dépendant (VOC)** que les ligands vont inactiver ou activer (en diminuant ou augmentant le flux ionique).
- **Canaux ionique** qui sont sensible aux variation de la concentration d'un messenger intracellulaire

Les recepteurs canaux:

Détaillés dans la section A) récepteurs -> Récepteurs Canaux

Les canaux Voltages-Dépendants (VOC):

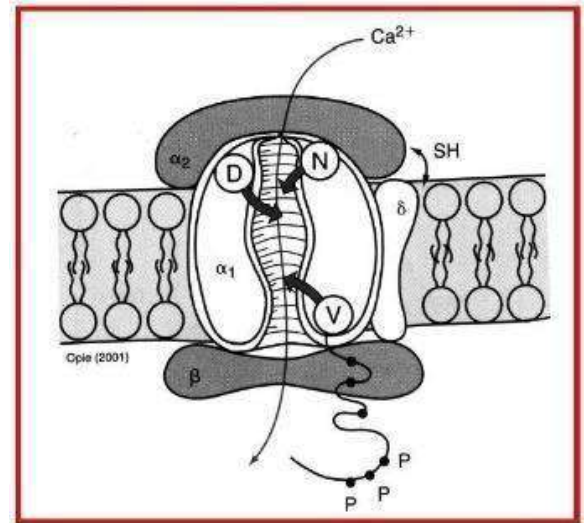
Ils s'ouvrent et se ferment en fonction du **potentiel membranaire**
Ils sont caractérisés par :

- Leur **sélectivité ionique** (Ca^{2+} , Na^{+} , K^{+} , Cl^{-}) et leur **conductance**
- Leur **domaine d'activation** (dépolérisation importante à faible)
- Leurs **cinétique d'INactivation** (lente, rapide ou transitoire)

Canaux calciques voltages-dépendants des myocytes vasculaires et cardiaques (Canaux calciques lents de types L) :

Cibles des médicaments **anticalciques** : ces médicaments **bloquent l'entrée du Ca^{2+}** extra cellulaire vers le milieu intra cellulaire (bloque l'activation), ce qui **limite la contraction** des fibres musculaires lisses des vaisseaux

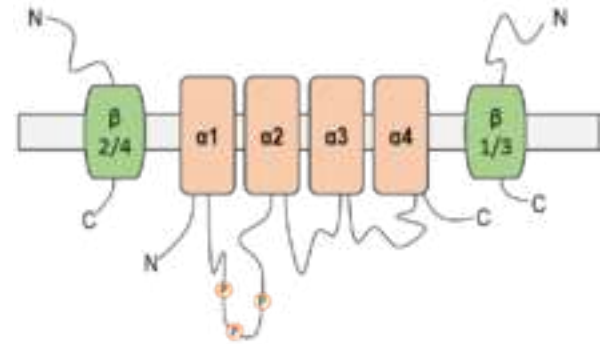
Exemple : Les anticalciques sont utilisés en **cardiologie** comme les **antihypertenseurs** (nifédipine N), **anti-angoueux** (diltiazem D, vérapamil V) ou les **antiarythmiques** (bépridil)



Canaux sodiques voltage dépendants

Le courant sodique entraîne la **dépolérisation** de la membrane cellulaire neuronale en laissant passer les ions **Na^{+}** , donc la genèse ou la **conduction** de l'influx nerveux

Exemple : **anesthésiques locaux**, **antiépileptiques**, inhibent le courant sodique entrant et donc la conduction de l'influx nerveux



Les canaux sensibles aux messagers intracellulaire :

Ces canaux sont sensibles aux ions **potassium K^{+}**

Exemple : Les canaux potassiques **ATP-dépendants (KATP)** sont ouverts à l'état basal, ils se ferment en réponse à une augmentation de l'ATP intracellulaire

(inhibition), ce qui entraîne une augmentation de l'entrée de Ca^{2+} dans la cellule et provoque une dépolarisation de la membrane

Les canaux KATP sont la cible de différents médicaments, en particulier **d'antagonistes** comme les **sulfonylurées hypoglycémiantes** (glibenclamide, tolbutamide) utilisés dans le diabète de type 2.

Ces médicaments ferment le canal potassique, favorisent l'influx de Ca^{2+} qui augmente la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas.

Un **agoniste** de ces canaux, le **nicorandil**, est quant à lui impliqué dans la relaxation du muscle lisse vasculaire (**anti-angoreux**)

D) Système de transport et de recapture :

Système de transports :

Le transport de petite molécule, ou d'ions (comme celui vu avec les canaux précédemment) a travers une membrane plasmique peut faire appel a des protéines de transports.

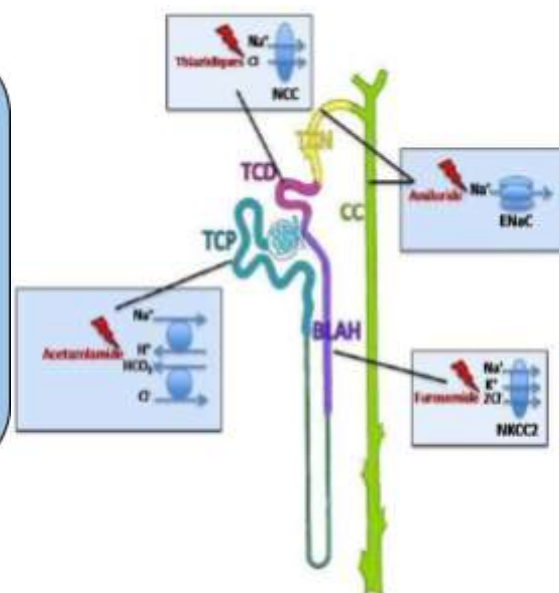
Les **transporteurs** ne nécessite pas d'énergie

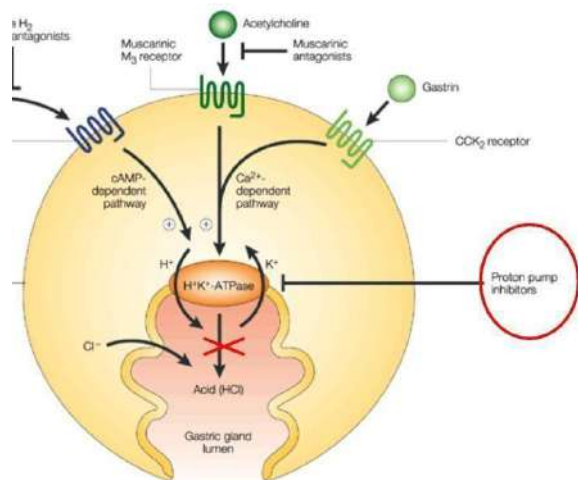
Les **pompes ioniques** mettent en jeu des mécanismes énergétiques (hydrolyse de l'ATP) et sont principalement des enzymes

Les co-transporteurs ioniques des tubules rénaux

Ils assurent la réabsorptions de la lumière des tubules vers le sang.

Exemple : **les diurétiques** sont des médicaments qui bloquent les transporteurs $Na^+/K^+/Cl^-$, empêchent la réabsorption des ions Na^+ donc augmentent le volume d'eau dans les urines, et diminuent la pression artérielle





Les pompes à protons au niveau gastrique

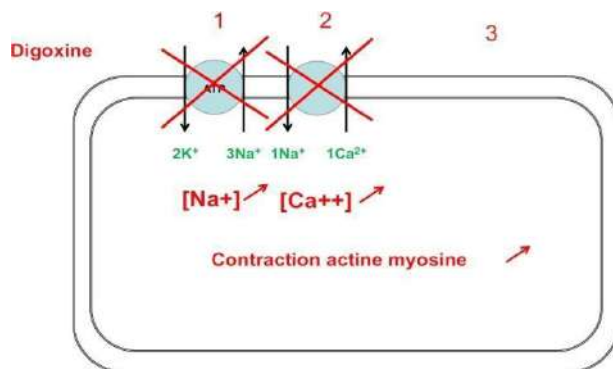
Elles déversent de l'**acide chlorhydrique** au niveau de l'estomac, pour avoir un pH acide. En cas d'ulcère, l'acidité l'aggrave, il faut donc diminuer celle-ci en bloquant les pompes à protons.

Exemple : **Les IPPs (Inhibiteurs de Pompes à Protons)** sont des **antiulcéreux**. Permettent de bloquer les pompes à protons et donc le déversement de plus d'acide dans l'estomac, les molécules se collent à la pompe de façon **irréversible**

Inhibition de la pompe à sodium Na+/K+ATPase :

Digitaliques : (insuffisance cardiaque)

Élévation du taux du calcium et du sodium intracellulaire : cela va augmenter la **capacité de contraction cardiaque**



Système de recapture :

Les **systèmes de recapture** sont particulièrement impliqués dans le **système nerveux** central pour réguler le processus de neurotransmission :

Ce système permet la **recapture de neuromédiateurs en excès** dans la fente synaptique et sont caractérisés par leur affinité pour un neuromédiateur particulier (Ils empêche donc l'accumulation d'un neuromédiateur / neurotransmetteur dans la fente synaptique qui entraînerait sinon l'hyper activation du neurone postsynaptique)

Il existe des systèmes de recapture pour la **noradrénaline**, la **dopamine**, la **sérotonine** et toute une variété d'**acides aminés**

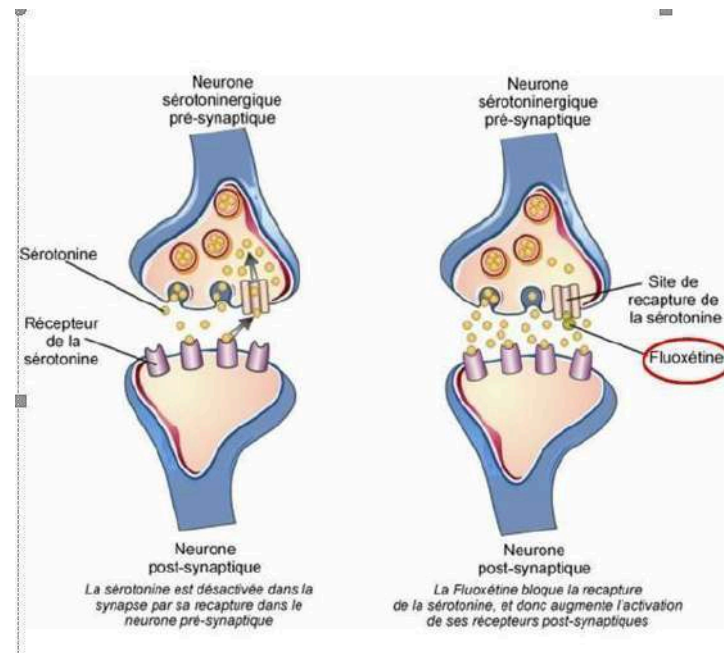
Les inhibiteurs de la recapture des neuromédiateurs : les antidépresseurs

Une personne en dépression manque de **sérotonine**, on va donc inhiber la recapture de celle-ci. On aura alors une accumulation de la sérotonine dans la fente synaptique, pour une plus longue durée, ce qui permet de compenser le manque de ce neurotransmetteur.

Exemples : **Fluoxétine** (Prozac) inhibe la recapture de la **sérotonine**

Imipramine inhibe la recapture de la **noradrénaline**

Venlafaxine inhibe la recapture de la **sérotonine** et de la **noradrénaline**



E) Les acides nucléiques

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

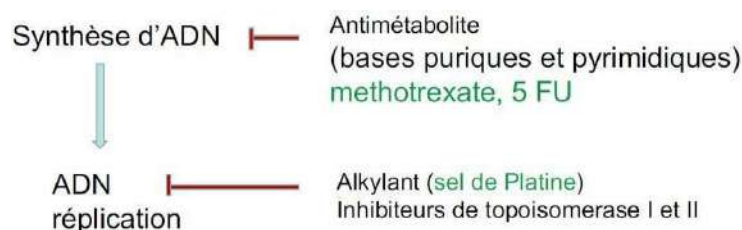
- De plusieurs **anticancéreux cytotoxiques** qui empêchent la division cellulaire et donc la croissance tumorale
- D'**Oligonucléotides antisens** et **ARN interfèrent** qui se fixent sur un ARN cible pour limiter la traduction en protéine

Ne pas confondre avec les médicaments qui se fixent sur des récepteurs nucléaires

Antimétabolites : insérés dans l'ADN lors de la synthèse et vont le rendre non fonctionnel

Alkylants : agissent en formant des ponts chimiques entre 2 sites d'un **même brin** d'ADN ou de deux brins d'ADN voisins. Ils **empêchent la réplication** en reliant les deux brins d'ADN. Le double brins ne peut pas s'ouvrir ce qui empêche la formation des fourches de réplication et donc interdit la réplication de l'ADN

anti**m**étabolites : s**Y**nthèse / alk**Y**lants : répl**Y**cation -> pas 2 **i** ou **Y** ensemble



III . Autres mécanismes :

A) Mécanismes immunologiques : Ac monoclonaux et les protéines de fusions.

C'est une famille en **plein essor**, dans lequel on retrouve déjà :

- Des **anticorps**, qui ont des noms se terminant en "**mab**" pour **monoclonal antibody**.
Les **anticorps** reconnaissent de **manière spécifique** soit un antigène porté par une cellule soit un fragment antigénique d'une protéine soluble -> inhibition
- Les **protéines de fusion** qui elles ont des noms se terminant en "**cept**"
Elles **reproduisent** des protéines humaines (donc des ligands naturels) qui interviennent dans le contrôle de l'immunité et l'inflammation.

Les Anticorps antagonistes :

Des **antagoniste des récepteurs** (cetuximab, bevacizumab)

Ils agissent principalement en **bloquant** la voie de signalisation en **aval** du récepteur, le mécanisme immunologique est donc complémentaire

Les Anticorps Neutralisants :

Ils peuvent être dirigés contre un **antigène soluble** (toxine) ou **particulaire** (virus)

Exemple : Ig polyclonales **antitétaniques**, **IgE Omalizumab** (pour l'asthme)

Ils peuvent aussi être dirigé contre des **cytokines solubles** (cytokine = messagers de l'inflammation en gros)

Exemple : **anti-TNF α : infliximab** (RemicadeR) pour les polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, psoriasis et autres..

Les Anticorps cytotoxiques :

Ils permettent la **destruction de la cellule**

Exemple : Ac dirigés contre le **CD20** des lymphocytes B (rituximab contre les lymphome),

ils conduisent à la destruction des lymphocytes B

Les Anticorps cytotoxiques :

Etanercept : protéine de fusion associant les récepteur soluble **TNF α** avec une **IgG**.

Exemple : Fixe et inactive le TNF α **Embrel** : Utilisé dans certains rhumatismes inflammatoires et psoriasis

B) Mécanismes à mode d'action physico-chimique

Médicaments	Rôles	Mécanismes
Bicarbonate de sodium et autres acides	Diminue l'acide gastrique	Augmente le pH
Absorbants, mucilages ou laxatifs osmotiques	Troubles fonctionnels digestifs	Augmente la quantité d'eau dans les selles pour faciliter leur évacuation
Mannitol	Modifie l'osmolarité des liquides biologiques	Aspire les liquides du compartiment extracellulaire et lutte contre les oedèmes
Certaines résines Ex : Cholestyramine	Fixe les sels biliaires et contribue ainsi la réduction de la cholestérolémie	
Chélateurs d'ions	Réduit l'accumulation excessive d'un métabolite (cuivre, plomb, etc.)	

C) Interactions avec des structures ou des substances exogènes

Les mécanismes cellulaires et moléculaires mis en jeu au niveau de ces organismes à l'origine de l'infection **sont le plus souvent similaires** à ceux décrits dans les paragraphes précédents (protéines transmembranaires, transporteurs etc....).

De cette façon, **les médicaments anti-infectieux** peuvent agir sur des récepteurs cellulaires, des enzymes, des transporteurs ... **portés par l'agent infectieux**.

Autre approche : vaccination

On peut induire une réponse immunitaire spécifique d'un agent pathogène en

introduisant un fragment inactif ou à activité réduite de cet agent pathogène afin de stimuler les défenses immunitaire et les “ préparer ” à une infection possible de l’agent sous sa forme **active / naturel**.

III . Conclusion :

Les médicaments sont susceptibles d’interagir avec une **grande diversité de cibles** dont plusieurs peuvent parfois être mises en œuvre simultanément.

Tous les jours on découvre de **nouvelles cibles thérapeutiques**, et on doit donc **développer** des ligands pour les cibler.

On a parlé de « quelles sont les cibles des médicaments au sens large », mais l’effet du médicament dépend aussi de son devenir dans l’organisme (pharmacocinétique).

Concluons aussi que ce cours est long, difficile mais c’est surtout lié aux détails et au nombre assez important de différents types de cibles et des différents modes d’action qu’on voit.

Les cibles sont aussi nombreuse et complexe que l’est un être vivant, ici ce n’est qu’un échantillons de tout ce qui existe, et on n’en découvre tout les jours plus l’équipe

Si ça vous passionne pas je comprends mais vous n’avez pas le choix c’est par coeur ce cours il tombe tous les ans c’est systématique. Le plus vous en connaissez le mieux c’est !