



I/ DEFINITIONS

La pharmacodynamie	Elle s'intéresse à : - La nature de la réponse pharmacologique : les cibles d'action des mdc - La mesure de l'intensité de la réponse	
La Transduction	C'est l' ensemble des mécanismes se déroulant entre la fixation du ligand sur sa cible (macromolécule) et la réponse cellulaire. Cette liaison du mdc déclenche une cascade d'évènement intra gre . La transduction provoque donc l'effet pharmacologique : - effet thérapeutique = effet favorable - effet toxique = effet délétère	
Le Ligand	Molécule se fixant sur une cible <i>Endogène</i> : <i>secrété par l'organisme</i> <i>Exogène</i> : <i>apporter par l'extérieur (un mdc = un xénobiotique)</i>	
Caractéristiques de la liaison d'un mdc à sa cible	Affinité	Mesure l' attractivité du ligand pour son Récepteur (Rc). Liée à la structure chimique du mdc et sa complémentarité avec celle de sa cible (clé/serrure). Conditionne la dose à administrer . <i>(rappel : Kd inversement proportionnelle à l'affinité)</i>
	Réversibilité	Possibilité de déplacement par un autre mdc
	Spécificité	Un ligand spécifique n'interagit qu'avec un seul type de Rc
	Sélectivité	Affinité préférentielle pour un sous type de Rc. Lié avec la dose utilisée

II/ PRINCIPALES CIBLES DES MDCS

Cibles protéiques	ADN et l'ARN
→ Récepteurs → Canaux ioniques → Enzymes → Systèmes de transport et de recapture	→ Oligonucléotides antisens → ARN interférents En amont de la synthèse protéique
Cibles cellulaires et moléculaires	Autres cibles et mécanismes d'action
→ Mécanismes immunologique Les anticorps monoclonaux avec inactivation de leur cible	→ Processus physicochimiques → Cibles non physiologiques (<i>virus, bactéries, levures ...</i>)

1) Cibles protéiques

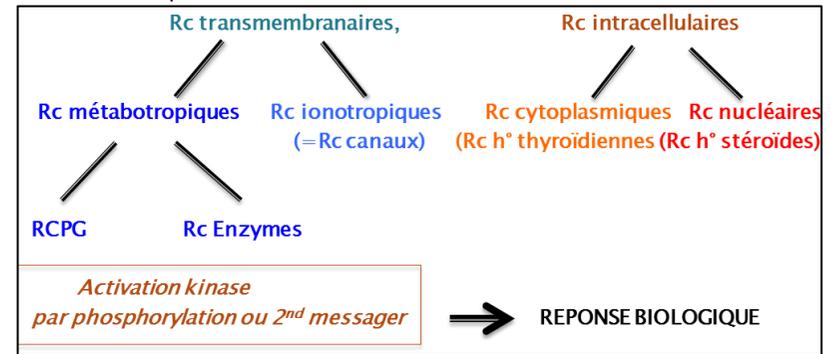
→ **Les Récepteurs**

Les récepteurs sont des **structures protéiques** dont la fonction est de lier un **ligand** spécifique, que celui-ci soit un ligand naturel (endogène) ou un médicament (ligand exogène), et de transmettre une information par conversion de cette interaction en un effet (**transduction**), c'est-à-dire en une modification du fonctionnement cellulaire.

Les mdc (= **ligands exogènes**) peuvent agir sur les Rc de 3 manières :

- **Agonistes** : reproduction de l'effet du ligand naturel
- **Antagonistes** : empêche l'effet du ligand naturel
- **Modulateurs** des sites allostériques (≠ du site récepteur) pour les **Rc canaux** (activation, limitation)

Classification des récepteurs :



Les Récepteurs les plus représentés sont :

1. Les Rc membranaires
2. Les Enzymes
3. Les hormones et facteurs de croissance
4. Les canaux ioniques
5. ADN – Rc nucléaires

◆ **RECEPTEUR ENZYME**

Monomérique, avec un segment transmembranaire dont la face externe fixe le ligand et la face interne a une activité enzymatique.

3 types :

à activité Tyrosines kinases	<p>Ciblé par l'insuline, des facteurs de croissance (FC), d'oncogènes ou de certaines cytokines.</p> <p><u>Action</u> : phosphorylation des résidus tyrosils, du Rc lui-même ou d'autres protéines IC.</p> <p>Etat basal = monomère puis fixation Rc = dimère. Cela engendre l'autophosphorylation du Rc = activation du processus de transduction. → modification transcriptionnelle</p>
à activité Tyrosine phosphatase	<p>Ciblé par quelques FC</p> <p><u>Action</u> : déphosphorylation des résidus tyrosils.</p>
à activité Guanyl-cyclase	<p>Ciblé par le facteur natriurétique atrial (FNA = FAN =NAF) qui provient des oreillettes.</p> <p><u>Réponse cellulaire</u> : vasodilatation + élimination Na⁺ dans les urines</p> <p>Transformation du GTP en GMPcyclique activant des protéines kinases spécifiques</p>

◆ **RECEPTEUR COUPLES AUX PROTEINES G**

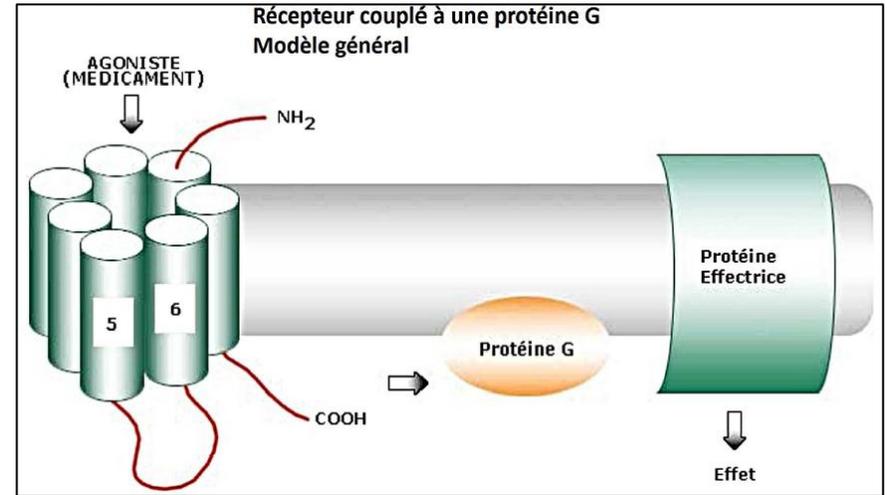
Monomérique ♥♥

Ce sont des récepteurs à **7 domaines transmembranaires** (Nterm en EC et Cterm en IC). Ces domaines sont organisés en un puit qui contient en son centre une cavité et un site de liaison (en EC) pour le ligand naturel (catécholamines, purines, prostaglandines, certaines hormones ...) ou le médicament.

L'association du ligand ou d'un médicament induit :

1. Le Rc activé par le ligand/mdc permet d'entrer en contact et activer la **protéine G** (protéine de **3 su** liant le GTP) située sur la face interne de la membrane plasmique.

2. Cette protéine G activée va à son tours, active une **protéine effectrice (=effecteur)** qui est une enzyme ou un canal ionique (*différent des canaux ioniques inclus dans les récepteurs canaux*)
3. Puis l'effecteur active le **2nd messenger** qui va activer des **protéines kinases** responsables de la réponse *gr*e



Les différentes p° G selon la nature de l'effecteur sur lequel elle agit :

P°G	Effecteurs	2 nd messenger
Gt	Enzyme Phosphodiesterase (que dans la rétine par les photons)	GMPc
Gs (activation)	Adénylate cyclase	AMPc
Gi (inhibition)	Adénylate cyclase	
Gp	Phospholipase C	DAG et IP3
Gk	Canal potassique (ouverture)	

Exemple : Activation de l'adénylyl cyclase → transformation ATP en AMPc → activation PKA

◆ **RECEPTEURS CANAUX = IONOTROPIQUES**

Structure en canal ionique avec un site de fixation pour un ou plusieurs ligand(s) sur leur **partie extracellulaire**. La fixation du ligand permet le transfert d'ions, à l'origine de la réponse *gr*e excitatrice (ion +) ou inhibitrice (ion -).

Ils sont **polymériques**, et présentent **2 à n** segments transmembranaires (TMR) ♥
Chaque su traverse plusieurs fois la membrane.

Les principaux représentants sont :

4TMR (pentamétriques)	<i>NACHR, 5HT3R, GABA_AR, GLyR</i>
3TMR	<i>Rc des aa excitateurs (glutamate)</i>
2TMR	<i>Rc de l'ATP</i>

Récepteurs nicotinique de l'Acétylcholine	Excitateur 5 su (2α, β, γ, δ) Fixation de l' <u>acétylcholine</u> = ouverture et passage Na ⁺ = dépolarisation = excitation <u>Mdc</u> : Les Curares sont des antagonistes. → Paralyse les muscles striés
Récepteur du GABA (GABA_AR)	Principal inhibiteur du SNC ♥ 5 Sous unités (SU) (/!\ su ≠ TMR) Fixation du <u>GABA</u> = ouverture et passage des Cl ⁻ = hyperpolarisation = inhibition <u>Mdc</u> : ce sont des effecteurs allostériques positifs qui ↑ l'affinité du GABA pr son récepteur. Ils se fixent sur le site allostérique (≠ site Rc) → Benzodiazépine : antiépileptique, anxiolytique, somnifère → Barbiturique : antiépileptique, anesthésiant
Récepteur Glutamate	Principal excitateur du SNC ♥ 5 su Fixation du <u>glutamate</u> : entrée Na ⁺ et Ca ²⁺ , sortie de K ⁺ = dépolarisation = excitation <u>Mdc</u> : → Le Riluzole (antagoniste) pour la sclérose latérale amyotrophique (=excès de glutamate au nvx de la moelle épinière → dépolarisation permanente → mort des motoneurons → atrophie musculaire dont le diaphragme = mort) → d'autres mdcs sont utilisés pour l'épilepsie (hyperactivité dans le cerveau)
Récepteurs à la Sérotonine (5HT3)	Localisé sur la zone de « vomissement » du Tronc Cérébral Fixation de <u>Sérotonine</u> = entrée de Na ⁺ = dépolarisation = excitation (déclenchant réflexe de vomissement) <u>Mdc</u> : Setron® (antagoniste) : antiémétique utilisé chez les patients sous chimiothérapie

➔ Canaux ioniques

Les canaux ioniques sont des protéines membranaires qui permettent le **passage sélectif** d'ions (Na⁺, Ca²⁺, K⁺, Cl⁻ ...) à travers la membrane cellulaire.

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

On distingue 3 familles :

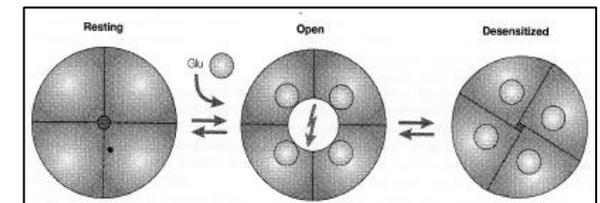
Récepteurs canaux	Voir ci-dessus
Canaux voltage-dépendant (VOC) Activés par ddp	Canaux Sodiques : Sur toutes les \varnothing excitables Entrée de Na ⁺ = dépolarisation = excitation <u>Mdc</u> : (tjrs bloqueur !) anesthésiques locaux + antiépileptiques (antagonistes) Canaux calciques : (type L lent) Sur les \varnothing des vaisseaux + \varnothing myocardiques Entrée de Ca ²⁺ = contraction musculaire + vasoconstriction <u>Mdc</u> : (tjrs bloqueurs !) les anticalciques sont vasodilatateurs et ↓ force contraction cardiaque. Servent d'antihypertenseurs (angine de poitrine), antiarythmiques (trouble rythme cardiaque)
Canaux sensibles aux messagers intracellulaires	Canaux potassiques ATP-dépendants (K_{ATP}) : <u>Fermeture</u> : c° ATP ou ADP IC ↑ <u>Ouverture</u> : c° GTP ou GDP IC ↑ (hyperpolarisation) <u>Mdc</u> : - Antagonistes → Sulfonurées hypoglycémiantes = antidiabétiques oraux (Glibenclamide) : facilitent la sécrétion d'insuline par les \varnothing β du pancréas - Agonistes (Nicorandil) impliqué dans la relaxation du muscle lisse vasculaire

Désensibilisation rapide des canaux ioniques :

Au repos : les canaux sont fermés
Puis ouverture des canaux (ddp, mdc, GTP)

En quelques millisecondes le système se ferme malgré la persistance du stimulus :
conformation désensibilisée.

→ évite stimulation permanente des \varnothing



➔ Systeme de transport et de recapture

◆ SYSTEME DE TRANSPORT

Les transporteurs ne nécessitent pas d'énergie pour leur fonctionnement :

Les diurétiques : inhibiteurs des transporteurs ioniques rénaux

Servent à stimuler l'élimination eau et Na⁺ dans les urines

Agissent sur les **transporteurs Na⁺ des tubules rénaux** : ↓ réabsorption du Na⁺ de l'urine vers le sang : le Na⁺ reste dans les urines

Utilisé pour faire ↓ **la volémie** : HTA, insuffisance cardiaque

Les pompes, transporteurs mettant en jeu des mécanismes énergétiques, *et sont la plupart des enzymes* :

Les antiulcéreux : inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) :

Pompe à H⁺ sur la paroi gastrique permet d'↑ l'acidité gastrique : **H⁺/K⁺ATPase**.

Application thérapeutique : inhibition de l'H⁺/K⁺ATPase permet d'↑ le pH gastrique (*car inhibition sécrétion de proton*)

La Digoxine : inhibiteur de la pompe sodium

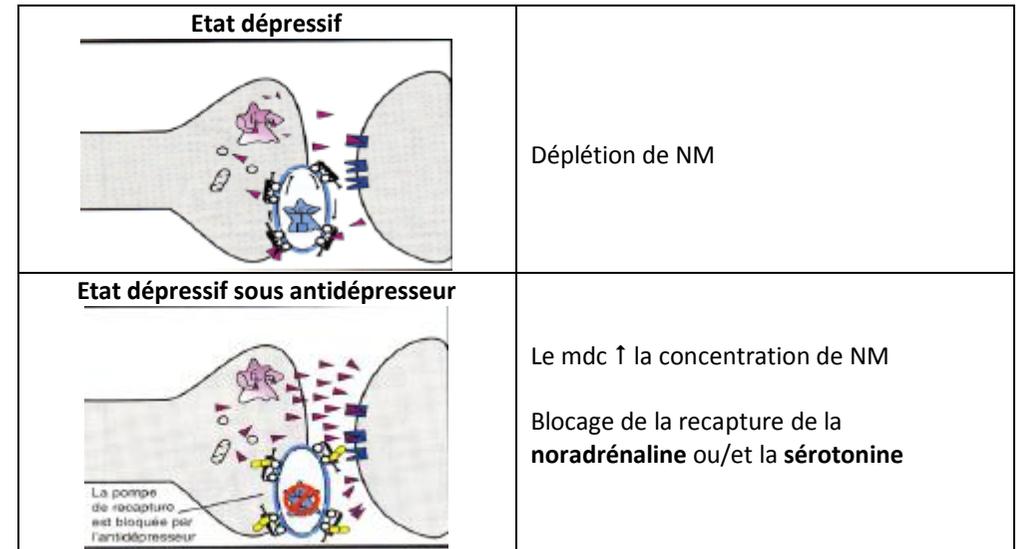
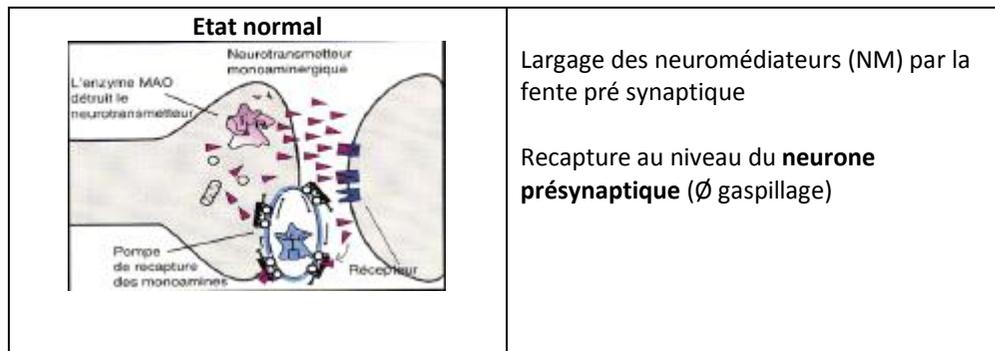
Inhibition de la pompe **ATPase Na⁺/K⁺**

- 1- Fixation sur la face cytoplasmique de la sous unité α
- 2- Inversion des gradients ioniques Na⁺/K⁺ : **↑ du Na⁺ IC et du K⁺ EC**
- 3- activation de l'échangeur Na⁺/Ca⁺
- 4- ↑ du Ca⁺ IC et donc de la force des contractions

Application thérapeutique : surtout située dans les \surd cardiaques, donc ttt insuffisance cardiaque

◆ SYSTEME DE RECAPTURE

Les antidépresseurs : inhibiteurs de la recapture des neuromédiateurs



Exemples d'antidépresseurs :

- **Fluoxétine** : bloque recapture de la sérotonine
- **Imipramine** : bloque recapture de la noradrénaline
- **Venlafaxine** : bloque recapture de la noradrénaline et de la sérotonine

➔ Les Enzymes

De nombreux mdcs agissent en modifiant directement ou indirectement l'activité d'enzymes.

La majorité des médicaments agissant sur les enzymes ont un **rôle inhibiteur**. Cette inhibition peut cependant résulter d'un mécanisme **compétitif** ou non (compétition avec un ligand naturel par exemple) et être **réversible** ou non (inhibition parfois irréversible, l'effet disparaissant lors du renouvellement physiologique de la cible).

Le médicament peut interagir directement avec l'enzyme en prenant la place de son **substrat naturel**.

Plus rarement, l'activité inhibitrice peut résulter de l'utilisation de **faux substrat**, l'enzyme est alors normalement activée mais produit un métabolite de conformation anormale et inactive.

Ici l'enzyme est soit IC ou EC ♥

Quelques mdcs ayant pour cible une enzyme :

Enzyme cible (inhibiteur de...)	Application clinique
Anhydrase carbonique	Ttt du Glaucome (hypertension oculaire), mal des montagnes
Xanthine oxydase	Ttt de la goutte
Blocage du cycle de l'oxydoréduction de vitK	Anticoagulant (AVK)
Cyclo oxygénase	Anti inflammatoire (ex : aspirine)
ADN polymérase	Anti cancéreux
Enzyme de conversion de l'angiotensine	Ttt HTA, insuffisance cardiaque
Mono amine oxydase A et B	Anti déresseur (peu utilisé)
Di hydro folate réductase (DHFR)	Anti cancéreux (ex : Méthotrexate)
Mono amine oxydase B	Ttt de la maladie Parkinson
Phosphodiesterase	Ttt troubles de l'érection (Viagra, sidénafil)

🚫 ne pas confondre avec les Récepteur-enzymes

2) Autres cibles et mécanismes d'action des mdcs

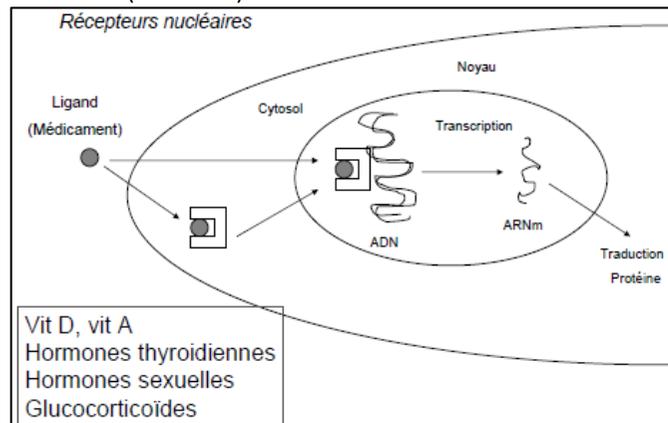
a) ADN et ARN

➔ Récepteurs nucléaires (indirect)

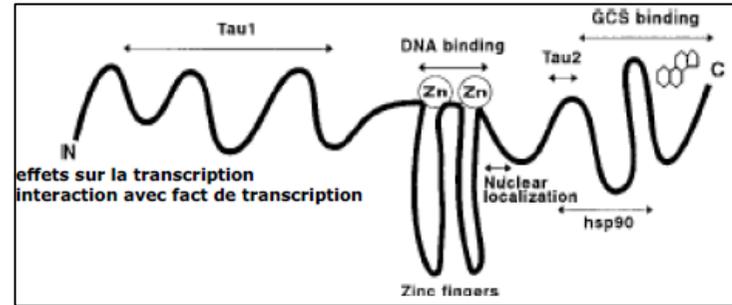
Fixation **indirecte** du mdc sur sa cible dans le cytoplasme.

Le mdc traverse la mb plasmique, puis se fixe au récepteur. Le complexe mdc-récepteur va se fixer sur l'ADN dans le noyau sur une séquence spécifique d'acide nucléique = **modification de la transcription génique.**

Ils ont souvent une structure stéroïde : vitamine A et D, hormone thyroïdienne, hormone sexuelle, glucocorticoïde (cortisone).



Structure protéique :



Monomérique

Divisé en 3 zones

- **Nterm** : effet sur la transcription
- **intermédiaire** : liaison à l'ADN, riche en zinc « zone en doigt de zinc »
- **Cterm** : liaison au mdc

Les Glucocorticoïdes : effet anti-inflammatoire. Exemples de gènes dont la transcription est modifiée

- Répression gènes codant pour cytokines pro-inflammatoires
- Répression gène codant pour la phospholipase A2 : acide arachidonique (2nd messenger)
- Répression du gène codant pour les cyclooxygénases créant des prostaglandines (pro-inflammatoire)

➔ Autres mécanismes d'action sur l'ADN ou l'ARN (directs)

(∅ récepteur)

Agissant sur l'ARN :

Application thérapeutique unique avec un mdc (**oligonucléotide anti sens dirigé contre l'ARN viral**) qui se fixe sur l'ARN du **Cytomégalovirus** (= CMV, virus dangereux des immunodéprimés)

Agissant sur l'ADN :

Anticancéreux Intercalant	Anthracyclines : S'intercale entre les 2 brins d'ADN pendant la réplication. Bloque l'élongation.
Anticancéreux Alkylant	Sels de platine, cyclophosphamides : Alkylation des bases puriques (= greffe d'un groupement CH3) pour bloquer l'élongation de l'ADN.

b) Cibles \varnothing RE ou moléculaires (molécule sur la \varnothing) : mécanisme immunologique → les anticorps monoclonaux

Une famille de médicaments de plus en plus large est constituée par des anticorps monoclonaux (nom se terminant par « **mab** » pour monoclonal antibody).

Ces anticorps sont conçus pour reconnaître de manière **spécifique** soit un antigène porté par une cellule, soit un fragment de cellule.

Liaison à la cible permet l'inactivation de celle-ci (ou seulement de ses effets)

Pour les **pathologies inflammatoires, dysimmunitaires** (Mabthera) et la **cancérologie** (antiVEGF)

MAB contre VEGF :

VEGF = Facteur de croissance des \varnothing endothéliales des vaisseaux. Permet donc la vascularisation des tumeurs.

Avastin piège VEGF (**anti-angiogénique**) permettant une nécrose tumorale

MAB contre CD20 : (protéine sur les LB)

Empêche l'interaction des LB avec les autres \varnothing entraînant l'apoptose des LB.

Ces effets permettent un traitement efficace de **pathologies auto-immunes** (polyarthrite rhumatoïde, purpura thrombopénique immunologique, ...) ou **tumorales** (lymphomes malins de phénotypes B).

c) Mdcs a mode d'action physico-chimique

Les médicaments peuvent aussi exercer leurs effets par une modification des conditions physico-chimiques du milieu.

Exemples

Bicarbonate de sodium + autres antiacides	↓ acidité gastrique
Les absorbants, mucilages, laxatifs osmotiques	Pour les troubles digestifs fonctionnels
Mannitol	Modification de l'osmolarité des liquides biologiques
Surfactant pulmonaire	Compense l'imaturité pulmonaire du prématuré
Certaines résines : cholestyramine	Fixation des sels biliaires donc contribution ↓ cholestérolémie
Chélateurs d'ions	réduire accumulation excessive d'un métal toxique (cuivre, plomb, fer...)

d) Cibles non physiologiques

Mdcs utilisés contre les bactéries, virus, levures, parasites.

Mdcs agissant de la même manière que précédemment mais sur l'agent infectieux.

CONCLUSION

Les médicaments sont susceptibles d'interagir avec une grande diversité de cibles dont plusieurs peuvent parfois être mises en œuvre **simultanément** afin d'obtenir un éventuel **effet synergique**.

Il convient cependant de souligner qu'un autre déterminant important de l'action du médicament est sa **distribution tissulaire**. Cette notion de sélectivité de cible voire d'organe permet de prédire dans une certaine mesure les effets thérapeutiques et indésirables des médicaments.