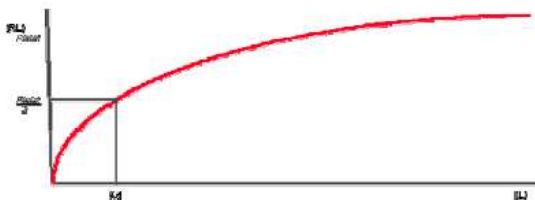




## I/ DEFINITIONS

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

NB affinité : Comment calcule-t-on de façon graphique l'affinité ?



(En ordonnée = quantité de ligand lié à la cible ; en abscisse = quantité de mdc libre (hyperbole))

**La constante de dissociation Kd** = c'est la c° de ligand qui occupe à l'équilibre 50% des Rc. Elle est inversement proportionnelle à l'affinité du ligand pr le Rc.

## II/ PRINCIPALES CIBLES DES MDCS

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

### 1) Cibles protéiques

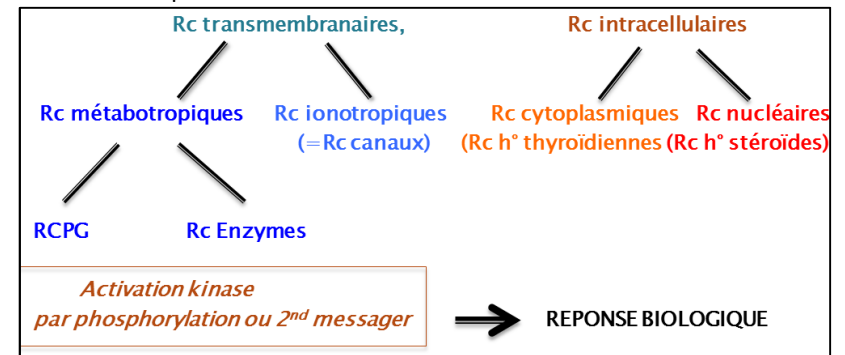
#### → Les Récepteurs

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 (50%)
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	Ciblé par l' <b>insuline</b> , des <b>facteurs de croissance (FC)</b> , d' <b>oncogènes</b> ou de certaines <b>cytokines</b> .  <u>Action</u> : phosphorylation des résidus tyrosils, du Rc lui-même ou d'autres protéines IC.  Etat basal = monomère puis fixation Rc = dimère. Cela engendre l'autophosphorylation du Rc = activation du processus de transduction. → modification transcriptionnelle
à activité Tyrosine phosphatase	Ciblé par quelques <b>FC</b> <u>Action</u> : déphosphorylation des résidus tyrosils.
à activité Guanyl-cyclase	Ciblé par le <b>facteur natriurétique atrial (FNA = FAN = NAF)</b> qui provient des oreillettes. <u>Réponse cellulaire</u> : vasodilatation + élimination Na <sup>+</sup> dans les urines. ↓ pression artériel  Transformation du GTP en GMPcyclique activant des protéines kinases spécifiques

### ◆ RECEPTEUR COUPLES AUX PROTEINES G

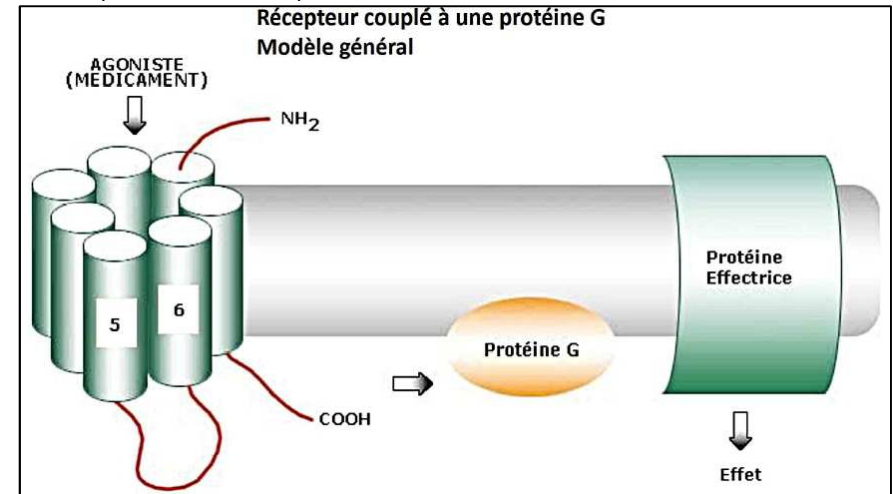
**Monomérique ♥♥**

Ce sont des récepteurs à **7 domaines transmembranaires** (Nterm en EC et Cterm en IC). Ces domaines sont organisés en un puits 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 **2<sup>nd</sup> messager** qui va activer des **protéines kinases** responsables de la réponse *pre*



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

P°G	Effecteurs	2 <sup>nd</sup> messager
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)	

**La phospholipase A<sub>2</sub>/ac Arachidonique** → dégradé au niveau des mb cellulaires en prostaglandine (inhibée par les anti-inflammatoire, ex : aspirine)

Activation de l'adénylyl cyclase (*les plus impliqués ++*)

P° Gs stimule l'Adénylate cyclase → transformation ATP en AMPc → activation PKA → phosphorylation de protéines par les su catalytiques de la PKA → Réponse cellulaire :

- **Lipolyse** dans les adipocytes par phosphorylation de la triglycéride lipase par la PKA
- **Régulation des flux transépithéliaux d'eau et d'électrolytes** au nvx des bronches (déficiency dans la mucoviscidose)
- **Régulation de la glycémie** : phosphorylation d'E de synthèse du glycogène hépatique qui dépend des GPCR et de l'activation de la PKA

### ◆ RECEPTEURS CANAUX = IONOTROPIQUES

→ fixent le plus souvent la *stimuline*, l'adrénaline, le glutamate et la sérotonine = médiateurs chimiques du SNC

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  $\varnothing$  excitatrice (ion +) ou inhibitrice (ion -).

Ils sont **polymériques**, et présentent **2 à n** segments transmembranaires (TMR) ♥

Les principaux représentants sont :

<b>4TMR (pentamériques)</b>	<i>NACHR, 5HT3R, GABA<sub>A</sub>R, GLyR</i>
<b>3TMR</b>	<i>Rc des aa excitateurs (glutamate)</i>
<b>2TMR</b>	<i>Rc de l'ATP</i>

<b>Récepteurs nicotinique de l'Acétylcholine</b>	Excitateur 5 su ( <b>2<math>\alpha</math>, <math>\beta</math>, <math>\gamma</math>, <math>\delta</math></b> ) Fixation de l'acétylcholine = ouverture et passage $\text{Na}^+$ = dépolarisation = excitation <u>Mdc</u> : Les <b>Curares</b> sont des antagonistes. Paralyse les muscles striés
<b>Récepteur du GABA (GABA<sub>A</sub>R)</b>	Le GABA agit sur 2 types de Rc : GABA <sub>A</sub> (ionotropique) et GABA <sub>B</sub> Principal inhibiteur du SNC ♥ 5 Sous unités (SU) ( <b>/!\ su <math>\neq</math> TMR</b> ) Fixation du GABA = ouverture et passage des $\text{Cl}^-$ = hyperpolarisation = inhibition <u>Mdc</u> : ce sont des <b>effecteurs allostériques positifs</b> qui $\uparrow$ l'affinité du GABA pr son récepteur. Ils se fixent sur le site allostérique ( $\neq$ site Rc) → <b>Benzodiazépine</b> : antiépileptique, anxiolytique, hypnotique, myorelaxant → <b>Barbiturique</b> : antiépileptique, anesthésiant
<b>Récepteur Glutamate</b>	Principal excitateur du SNC ♥ 5 su Fixation du glutamate : entrée $\text{Na}^+$ et $\text{Ca}^{2+}$ , sortie d'un $\text{K}^+$ = dépolarisation = excitation <u>Mdc</u> : Ce sont des <b>Antagonistes</b> : → pour la sclérose latérale amyotrophique (=excès de glutamate au nvx de la moelle épinière → dépolarisation permanente → mort des motoneurones → atrophie musculaire dont le diaphragme = mort) → pour l'épilepsie (hyperactivité dans le cerveau)
<b>Récepteurs à la Sérotonine (5HT3)</b>	Localisé sur la zone de « vomissement » du Tronc Cérébral Fixation de Sérotonine = entrée de $\text{Na}^+$ = dépolarisation = excitation (déclenchant réflexe de vomissement) <u>Mdc</u> : <b>Setron®</b> (antagoniste) : antiémétique utilisé chez les patients sous chimiothérapie

### ➔ Canaux ioniques

Les canaux ioniques sont des protéines membranaires qui permettent le **passage sélectif** d'ions ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  ...) 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.

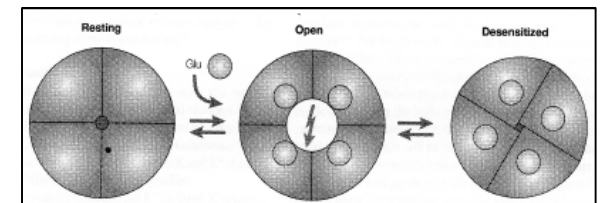
On distingue 3 familles :

Récepteurs canaux	Voir ci-dessus
<b>Canaux voltage-dépendant (VOC)</b> Activés par ddp	<b>Canaux Sodiques</b> : Sur toutes les $\varnothing$ excitables Entrée de $\text{Na}^+$ = dépolarisation = excitation <u>Mdc</u> : (tjrs bloqueur !) anesthésiques <b>locaux</b> + antiépileptiques (antagonistes) <b>Canaux calciques</b> : (type L lent) Sur les $\varnothing$ des vaisseaux + $\varnothing$ myocardiques Entrée de $\text{Ca}^{2+}$ = contraction musculaire + vasoconstriction <u>Mdc</u> : (tjrs bloqueurs !) les <b>anticalciques</b> sont vasodilatateurs et $\downarrow$ force contraction cardiaque. Servent d'antihypertenseurs, antiangineux et antiarythmiques (trouble rythme cardiaque)
<b>Canaux sensibles aux messagers intracellulaires</b>	<b>Canaux potassiques ATP-dépendants (Katp)</b> : <u>Fermeture</u> : $\text{c}^\circ$ ATP ou ADP IC $\uparrow$ <u>Ouverture</u> : $\text{c}^\circ$ GTP ou GDP IC $\uparrow$ (hyperpolarisation) <u>Mdc</u> : - Antagonistes → Sulfonylurées hypoglycémiantes = <b>antidiabétiques oraux</b> : facilitent la sécrétion d'insuline par les $\varnothing \beta$ du pancréas - Agonistes : antihypertenseur et antiangoreux

### 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  $\varnothing$



## ➔ Système 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<sup>+</sup> dans les urines

Agissent sur les **transporteurs Na<sup>+</sup> des tubules rénaux** : ↓ réabsorption du Na<sup>+</sup> et ↓

réabsorption d'eau de l'urine vers le sang : le Na<sup>+</sup> et l'eau reste dans les urines

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

**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<sup>+</sup> sur la paroi gastrique permet d'↑ l'acidité gastrique : **H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase**.

Application thérapeutique : inhibition de l'H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase permet d'↑ le pH gastrique (car inhibition sécrétion de proton) = prévention ulcères gastro-duodénaux

**La Digoxine** : inhibiteur de la pompe sodium

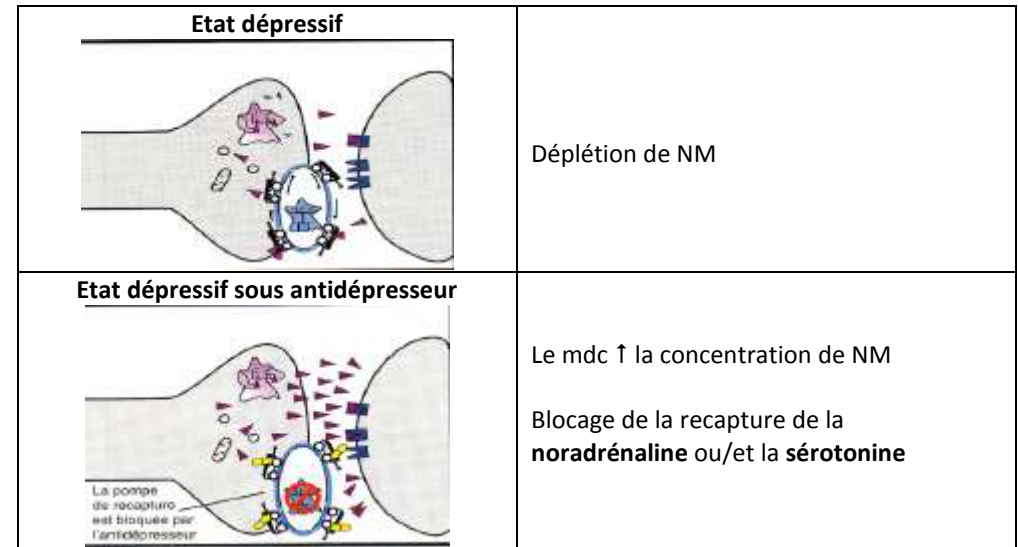
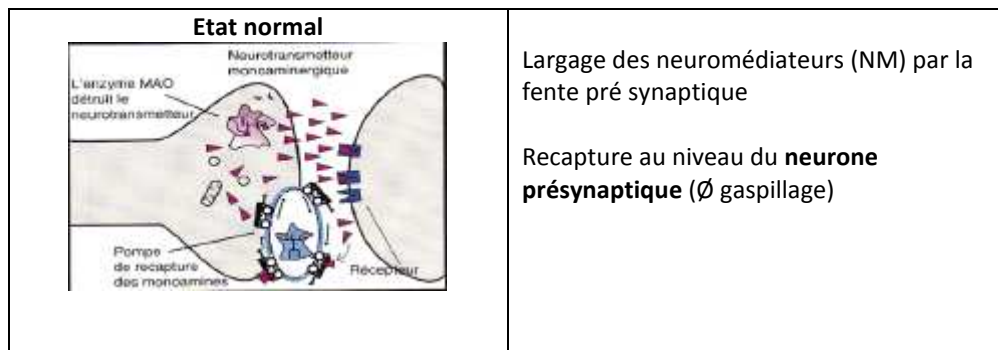
Inhibition de la pompe **ATPase Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>**

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

Application thérapeutique : surtout située dans les  $\propto$  cardiaques, donc ttt insuffisance cardiaque. C'est un antiarythmique.

### ◆ **SYSTEME DE RECAPTURE**

**Les antidépresseurs** : inhibiteurs de la recapture des neuromédiateurs



Exemples d'antidépresseurs :

- **Fluoxétine** : bloque recapture de la sérotonine (**le plus utilisé**)
- **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 :

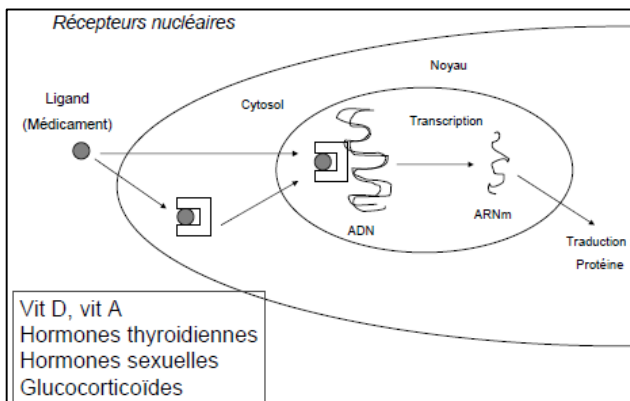
Enzyme cible (inhibiteur de...)	Application clinique
Anhydrase carbonique	Ttt du Glaucome (hypertension oculaire), mal des montagnes
Xanthine oxydase	Ttt de la goutte
Blocage du cycle de l'oxydoréduction de vitK	Anticoagulant (AVK)
Cyclo oxygénase	Anti inflammatoire (ex : aspirine)
Dopa-décarboxylase périphérique	Maladie de Parkinson
ADN polymérase	Anti cancéreux
Catéchol-O-Méthyl-Transférase (COMT)	Maladie de Parkinson
E de conversion de l'angiotensine (IEC)	Hypertension artérielle, Insuffisance cardiaque
Enzyme de conversion de l'angiotensine	Ttt HTA, insuffisance cardiaque
Mono amine oxydase A et B	Anti dépresseur (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)
HMG-CoA réductase	Hypocholestérolémiant
Acétylcholinestérase	Antidépresseur

❗ 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).

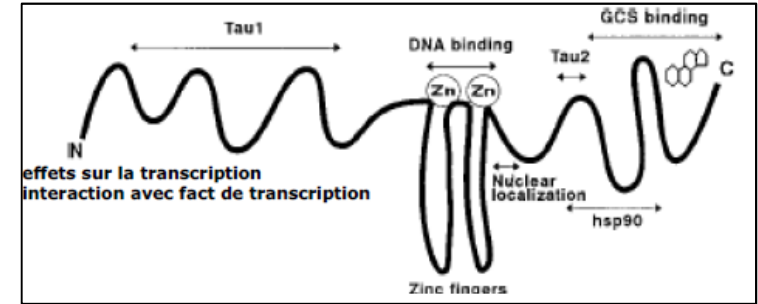
### Structure protéique : Monomérique

Divisé en 3 zones

→ **Nterm** : effet sur la transcription

→ **intermédiaire** : liaison à l'ADN, riche en zinc « zone en doigt de zinc ». Comprend la séquence HRE donnant la spécificité de la liaison

→ **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 (2<sup>nd</sup> messenger)
- Répression du gène codant pour les cyclooxygénases créant des prostaglandines (pro-inflammatoire)

**La vitamine D** : mdc contre le rachitisme. Permet d'↑ la transcription du gène codant pour la p<sup>o</sup> d'absorption digestive du calcium.

➡ **Autres mécanismes d'action sur l'ADN ou l'ARN (directs)**  
(Ø 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 :

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



Récapitulatif du délai d'apparition de la **réponse pharmacologique** :

- Les canaux ioniques : quelques milli/microsecondes
- Les Rc métabotropiques : secondes
- Les Rc enzymes tyrosinase kinase : quelques minutes
- Les Rc nucléaires : plusieurs heures

**b) Cibles g̃re ou moléculaires (molécule sur la g̃) : 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 g̃ endothéliales des vaisseaux. Permet donc la vascularisation des tumeurs.

Applications thérapeutiques :

- **Cancérologie** : piège VEGF (**anti-angiogénique**) permettant une nécrose tumorale
- **DMLA** (dégénérescence maculaire liée à l'âge) : prolifération anarchique des vaisseaux au niveau de l'œil

**MAB contre CD20** : (protéine sur les LB)

Empêche l'interaction des LB avec les autres g̃ 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

<b>Bicarbonate de sodium + autres antiacides</b>	↓ acidité gastrique (ulcères gastroduodénaux)
<b>Les absorbants, mucilages, laxatifs osmotiques</b>	Pour les troubles digestifs fonctionnels (diarrhées, constipations)
<b>Mannitol</b>	Modification de l'osmolarité des liquides biologiques
<b>Surfactant pulmonaire</b>	Compense l'immaturation pulmonaire du prématuré
<b>Certaines résines : cholestyramine</b>	Fixation des sels biliaires donc contribution ↓ cholestérolémie
<b>Chélateurs d'ions</b>	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.