



Cibles et Mécanismes d'Action du Mdc

I/ INTRODUCTION :

A) Généralités :

Pharmacodynamie = domaine de la **pharmacologie** qui s'intéresse à la nature de la **réponse** pharmacologique, les **cibles** des médicaments + mesure de l'intensité de la réponse pharmacologique.

Transduction = mécanismes se déroulant entre la **fixation** du médoc sur la cible (macromolécule) et la **réponse** cellulaire ⇒ **cascade** d'événements intracellulaires

Ligand = molécule (ici M) qui **se fixe** sur une cible moléculaire → événements cellulaires → effet pharmacologique **favorables** (thérapeutique) ou **délétères** (effets indésirables/toxiques)

350 cibles endogènes, la plupart sont des protéines, 290 codées par le génome humain, 60 appartiennent aux organismes pathogènes (= cibles **exogènes**)

B) Caractéristiques de la liaison du médicament à sa cible :

Affinité = mesure l'**attractivité** du ligand pour sa cible, liée à la structure chimique et sa complémentarité avec la cible (**clé/serrure**) ⇒ conditionne en partie la dose à administrer (+ l'affinité est faible, + la dose à administrer sera forte, si affinité faible, d'avantage d'EI envisageables)

NB : Constante de dissociation K_d ⇒ estimer l'affinité (inversement proportionnelle), voir autres cours.

Obtenue avec l'abscisse pour lequel on a 50% de ligand libre et 50% lié à la cible = concentration de ligand nécessaire pour obtenir la moitié de l'occupation des Rc.

Réversibilité : si le médicament A peut être **déplacé** de sa cible par un autre médicament B. Il existe également des liaisons irréversibles. Si réversible ⇒ **antidote** possible.

Spécificité = un ligand spécifique n'interagit qu'avec **un seul type** de récepteur donné.

Sélectivité = affinité **préférentielle** du médicament pour un **sous type** de récepteur donné, étroitement liée à la dose utilisée (ex : ligands spécifiques pour les Rc SST : Somatostatine pas sélective ≠ octréotide sélectif pour le sous-type SSTR-2)

II/ PRINCIPALES CIBLES DES MEDICAMENTS :

Répartition des M en fonction de leurs cibles moléculaires →

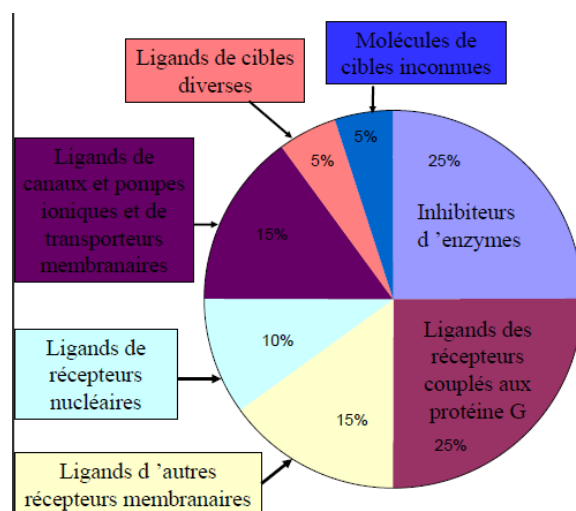
A) LES RECEPTEURS :

1) Généralités et classification :

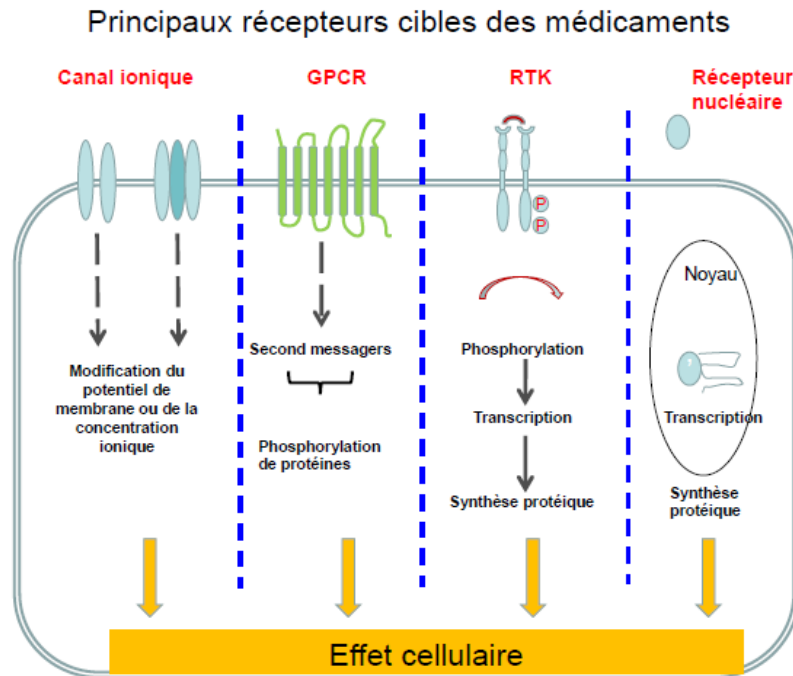
Récepteur = structure **protéique** toujours **macromoléculaire** dont la fonction est de fixer un ligand ⇒ conversion de cette interaction en effet par modification du fonctionnement cellulaire (transduction) ⇒ transmission information

2 types de ligands :

- **naturel (endogène)** : sécrété par l'organisme
- **exogène** : apportés à l'organisme par l'extérieur (même si insuline par exemple), médicament



Peuvent être membranaires ou intracellulaires (cytosolique, nucléaire), couplés à des canaux ioniques, des enzymes ou divers système de transport intracellulaire via activation de la protéine G



3 façons d'agir sur les récepteurs :

- * **Agoniste** = reproduire l'effet du ligand naturel
- * **Antagoniste** = empêcher l'effet du ligand naturel
- * **Modulateur allostérique** = moduler l'affinité du ligand endogène pour le récepteur en se fixant sur un site

Quelque soit le sous type de récepteur on aura toujours des réponses pharmacologique par phosphorylation.

2) Rc couplés aux protéines G (RCPG) :

Une seule sous unité membranaire qui traverse toujours **7 fois** la membrane ⇒ appellation 7TMR, organisé en un cercle contenant en son centre une cavité et un site de liaison pour le ligand naturel ou le M.

N-term en extracellulaire et C-term dans le cytoplasme ≈ puit au travers de la mb cellulaire.

Plus grande classe de Rc des médiateurs (fixation 25% des M)

Ex : Rc muscarinique de l'ACh, adrénaline, noradrénaline, dopamine, prostaglandines, leucotriènes

- Fixation du ligand agoniste ⇒ *changement de conformation* du récepteur permettant l'entrée en contact avec les PG (face interne de la mb) qui lie le GTP ⇒ activation de l'effecteur membranaire (enzyme ++ ou canal ionique) ⇒ 2nd messenger (pour les enzyme) ⇒ réponse cellulaire.

- Fixation d'un ligand antagoniste ⇒ pas de changement de conformation ⇒ pas d'activation de la PG

5 sous-types de protéines G, différenciées par la **nature de l'effecteur** sur laquelle elles agissent

Pour un même ligand, on aura différentes réponses pharmacologiques, dépendant du sous type de Rc et de sa localisation (tissu), du sous type de PG (voir tableau), du type d'effecteur final (enz ou canal ionique)

Principaux 2nd messagers = AMPc et DAG

Nom	Signification	Effecteur	2nd messenger
Gt	t = transducine	Phosphodiesterase (uniquement au niveau de la rétine)	GMPC
Gs	s = stimulation	Adénylate-cyclase	AMPc
Gi	i = inhibition		
Gp	p = phospholipase	Phospholipase C (activation)	IP3 et DAG
Gk	K = K+	Canal K+ (ouverture)	

3) Récepteurs enzymes :

Constitués d'une chaîne protéique **transmembranaire** contenant l'activité enzymatique.

La liaison du ligand déclenche l'activité enzymatique en modifiant la structure des protéines intracellulaires, entraînant l'effet pharmacologique

Ils vont avoir une activité enzymatique qui peut être :

- **intrinsèque** : la molécule de Rc a elle-même l'activité enzymatique

- **extrinsèque** : l'activité enzymatique est portée par une molécule accolée au Rc (pas par le Rc lui-même)

On en décrit **3** types :

○ **Tyrosine kinase (le + fréquent) = RTK :**

- phosphorylation des résidus tyrosyl du Rc lui-même ou des prot intracellulaires

- cibles de : **insuline, facteurs de croissances, oncogène ou certaines cytokines.**

Étapes de la transduction :

Fixation \Rightarrow dimérisation du récepteur \Rightarrow activation de l'activité tyrosine kinase \Rightarrow autophosphorylation \Rightarrow processus de transduction en cascade \Rightarrow réponse cellulaire = modification transcription des gènes : angiogénèse, prolifération, résistance à l'apoptose, invasion/migration tumorale, diffusion métastatique

- Application thérapeutique : médicament anti-cancéreux : inhibiteur des facteurs de croissance oncogènes = **ITK** (forme *orale*) et **Ac monoclonaux** \rightarrow thérapies ciblées

Ex : bloqueurs de l'EGFR : **Cetuximab** (cancer colon), **Erlotinib** (cancer poumon)

○ **Tyrosine Phosphatase (+ rares) :**

- déphosphorylation des résidus tyrosyl,

- cibles de certains **facteurs de croissance**

○ **Guanyl-Cyclase (encore + rares) :**

- transformation du GTP en GMPc capable d'activer des protéines kinases spécifiques

- **Facteur atrial natriurétique (FAN)**, sécrété par l'oreillette D

Fixation **FAN** \Rightarrow dimérisation \Rightarrow activation activité enzymatique (face interne) \Rightarrow **transforme le GTP en GMPc** \Rightarrow active kinases spécifiques \Rightarrow vasodilatation, \searrow tension artérielle et élimination du sodium dans les urines.

Application thérapeutique : médicament agoniste du FAN

4) Récepteurs canaux :

Structure de canal ionique avec un site de fixation pour un/plsr ligands sur partie extracellulaire. Activés par diverses molécules (neurotransmetteurs cf après).

Fixation du ligand \Rightarrow **transfert d'ions** :

- entrée d'ions positifs \Rightarrow dépolarisation (intérieur de la C_c chargé négativement) \Rightarrow excitation de la cellule
- entrée d'ions négatifs \Rightarrow hyperpolarisation \Rightarrow inhibition de la cellule

➤ **Récepteurs à Acétylcholine :**

○ récepteur **EXCITATEUR** de type nicotinique N (car identifié grâce à la nicotine)

○ Fixation ACh \Rightarrow ouverture \Rightarrow entrée de **Na⁺** \Rightarrow dépolarisation cellulaire (tous les Rc à Na⁺ sont excitateurs).

Ex : **Curares** (paralysent muscles striés) \rightarrow anesthésie, antagonistes de l'ACh

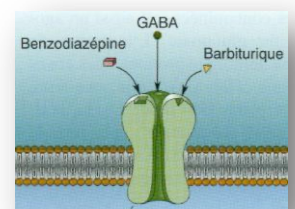
➤ **Récepteurs à GABA (acide gamma aminobutyrique) :**

○ médiateur **INHIBITEUR**

○ Fixation GABA \Rightarrow ouverture \Rightarrow entrée de **Cl⁻** \Rightarrow hyperpolarisation (cellule inexcitable)

Ex : **Benzodiazépines, Phénobarbital, Zolpidem** \Rightarrow action allostérique \Rightarrow agonistes (se fixent sur le R \Rightarrow entrée d'ions Cl⁻) \Rightarrow inhibition neurones : effets pharmacologiques en partie différents (hypnotique, anti-épileptique, anxiolytique)

Picrotoxine : inhibe le Rc GABA-A \rightarrow convulsions



➤ Récepteurs du Glutamate :

○ EXCITATEURS

- Ouverture \Rightarrow entrée de Na^+ et Ca^{2+} ; sortie des K^+ \Rightarrow entrée positive l'emporte \Rightarrow dépolarisation

Ex : Mdc **antagoniste** pour la SLA (Sclérose Latérale Amyotrophique = maladie de Charcot) = excès de glutamate dans la moelle \Rightarrow excitation permanente des motoneurones \Rightarrow ils meurent \Rightarrow atrophie musculaire (diaphragme) \Rightarrow décès par détresse respiratoire.

Autre application = épilepsie (hyperactivité de glutamate dans le cerveau).

➤ Récepteurs à Sérotonine de sous type 5-HT 3 :

- dans la zone de vomissement (Bulbe rachidien)
○ Fixation Sérotonine \Rightarrow entrée Na^+ \Rightarrow dépolarisation \Rightarrow réflexe de vomissement

Mdcs : antagonistes des récepteurs 5HT-3 = **Sétrons** = anti vomitifs/antiémétiques très puissants utilisés chez les patients cancéreux dont la chimio entraîne nausées et vomissements.

B) CANAUX IONIQUES :

1) Généralités :

- **Protéines membranaires** permettant le passage sélectif d'ions
- Rôle essentiel dans l'excitabilité cellulaire, le déclenchement et la propagation des potentiels d'action
- Interviennent dans le couplage excitation-contraction et excitation-sécrétion

➤ Récepteurs Canaux Ionotropiques:(voir au dessus ☺)

➤ Canaux Voltage-Dépendants :

<u>Canaux Sodiques Voltage Dépendants</u>	<u>Canaux Calciques Voltage Dépendants :</u>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mb de tteϵ excitable (neurone, muscle, myocarde) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ vaisseaux (cML) + myocarde ▪ De type L (car lents à s'ouvrir et se fermer)
Dépolarisation \Rightarrow ouverture \Rightarrow entrée de sodium	Dépolarisation \Rightarrow ouverture \Rightarrow entrée de Ca^{2+} \Rightarrow vasoconstriction ou contraction cardiaque
<p><u>Mdcs</u> : bloquer le canal \Rightarrow fermeture \Rightarrow inhibition de la transmission du message</p> <p>Antiépileptiques bloquent les potentiels d'actions, Anesthésiques locaux bloquent transmission douleur</p>	<p><u>Mdcs</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Anti-arythmique : bépridil ○ Anti-angoreux (angine de poitrine), Diltiazem, Vérapamil ○ Anti hypertenseurs : vasoD, nifédipine

➤ Sensibles aux messagers intracellulaires :

Canaux Potassiques ATP dépendant : (le seul qui a une application thérapeutique) :

- Ouverts à l'état basal

- ATP et ADP \Rightarrow fermeture
- GTP et GDP \Rightarrow ouverture \Rightarrow sortie de K^+ \Rightarrow hyperpolarisation \Rightarrow inhibition de la cellule

Médicaments : **Antidiabétiques oraux** (sulfamides hypoglycémiantes)

= *antagonistes* (diabète type 2) : fermeture canal K et augmentent la sécrétion d'insuline par cellules β pancréas

Antiangoreux (agoniste des canaux K^+ \Rightarrow ouverture \Rightarrow vasodilatation) : Nicorandil (relaxa° ML vascu)

C) Enzymes

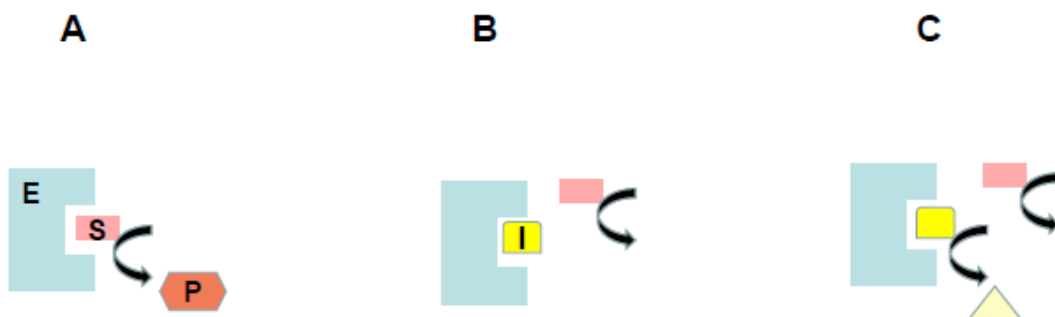
Dans le **cytoplasme**.

Majorité des M (25%) agissant sur les enzymes, ++ **inhibiteurs**. Inhibi° compétitive ou non, réversible ou non.

\Rightarrow empêcher la fixation du substrat et bloquer l'activité enzymatique

Plus rarement, l'activité inhibitrice peut résulter de faux substrat (exemple de l'alphaméthyl DOPA).
L'enzyme est alors activée mais produit un métabolite inactif.

Mécanismes d'action des médicaments sur des cibles enzymatiques



A : réaction normale

B: inhibition compétitive

C : faux substrat

E = enzyme S = substrat naturel P = métabolite produit I = inhibiteur

Pas à apprendre !! La chaaaaaaaance ! ☺ Mais je vous le laisse quand même, pcq « on sait jamais ! »

Enzyme cible (inhibée)	Pathologie associée
Anhydrase Carbonique	Glaucome, mal des montagnes
Xanthine Oxydase	Goutte
Cycle d'oxydoréduction de la vit K	Anticoagulants
Cyclo-Oxygénase	Anti-inflammatoires
Dopa-Décarboxylase Périphérique	Maladie de Parkinson
COMT (Cathéchol O Méthyl Transférase)	
MAO-B	
ADN Polymérase	Anticancéreux
DHFR	
Enzyme de conversion de l'angiotensine	Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque
Mono-Amine Oxydase (A et B) - MAO	Antidépresseur
Acétylcholinestérase	
Phosphodiesterase	Troubles de l'érection
HMG-CoA Réductase	Hypercholestérolémie

D) CIBLES SYSTEME DE TRANSPORT ET RECAPTURE :

1) Systèmes de transport :

2 mécanismes différents :

- **transporteurs** qui ne nécessitent **pas d'énergie** pour leur fonctionnement
- **pompes** qui mettent en jeu des **mécanismes énergétiques**, et sont pour la plupart des enzymes, utilisant l'énergie de l'ATP.

Fréquents pour les petites molécules, (glucose, AA, ions)

➤ Inhibiteurs des transporteurs ioniques : Les Diurétiques : pas besoin d'ATP

Bloquent les transporteurs sodiques

⇒ sodium reste dans l'urine car ne peut être réabsorbé

⇒ stimulent élimination urinaire de l'eau et du sodium (traitement de l'HTA et insuffisance cardiaque).

⌋ volémie et pression artérielle ⇒ anti hypertenseurs et contre les œdèmes.

- Co transporteurs Na/Cl NCC: **Thiazidiques** au niveau du tube contourné distal

- Co transporteur Na/K/Cl NKCC : **Diurétiques de l'anse (Furosémide)** au niveau de l'anse de Henlé

- **Amiloride** (canal collecteur et tube connecteur), **Acétazolamide** (tube contourné proximal)

➤ Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) : besoin d'ATP

- Pompe présente dans les **parois gastriques**. Permet la sécrétion de H⁺ dans la lumière gastrique, responsable de l'acidité extrême de l'estomac.

- Inhibiteurs = rôle **anti ulcéreux** (empêchent sécrétion de protons) ⇒ augmentent pH gastrique

➤ Inhibiteurs de la Pompe Sodium :

Sur toutes les cellules (++ cœur) ⇒ sortie Na⁺ et entrée K⁺ = pompe Na/K ATPase

- **Digoxine** (digitalique, traitement de l'insuffisance cardiaque)

⇒ bloque pompe à sodium ⇒ accumulation Na⁺ ⇒ inversion gradient ionique

⇒ bloque l'échangeur calcium/sodium ⇒ augmente concentration de Ca²⁺

⇒ augmente force contractions

2) Systèmes de recapture / capture :

Particulièrement impliqués dans le SNC ⇒ réguler processus de **neurotransmission**.

Permettent la **recapture des monoamines** en excès dans la fente synaptique (noradrénaline, dopamine, sérotonine et toute une variété d'acides aminés).

Cette recapture physiologique permet d'éviter le gaspillage des neuromédiateurs.

Antidépresseurs : Patients déprimés = **déplétion** en neuromédiateurs

Bloquent recapture ⇒ augmenter la cc de neuromédiateurs dans la fente (sérotonine, noradrénaline, dopamine)

Certains antidépresseurs ont une action sélective sur la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; d'autres ont une action mixte mais mécanisme d'action et effet proche (différents surtout par leurs EI)

- **Fluoxétine** (Prozac®) : recapture de la sérotonine

- **Imipramine** : recapture de la noradrénaline

- **Venlafaxine** : recapture de la noradrénaline et de la sérotonine

E) Récepteur Nucléaire :

Protéines **monomériques** divisées en **3 zones** :

- Molécules hydrophobes capables de traverser les mb

- Fixation sur son Rc cytoplasmique ou nucléaire

- Liaison du Rc à l'ADN (reconnaissance de séquences nt spécifiques ds le promoteur des gènes dt l'express° est régulée par le ligand)

- Activation ou répression de la transcription d'ARNm

- Traduction en synthèse de protéines

Les médicaments capables de fixer ces récepteurs ont une structure **stéroïde** (vit A, vit D, hormones sexuelles, **hormones thyroïdiennes et stéroïdiennes, glucocorticoïdes**).

Exemple de gènes modifiés par l'intervention de récepteurs nucléaires :

Les **glucocorticoïdes** (cortisone, anti-inflammatoire) ont une action à **3 niveaux** :

- répression des gènes des *cytokines pro-inflammatoires*
- répression des gènes de la *Phospholipase A2* (second messenger = acide arachidonique pro-inflammatoire)
- répression des gènes des *Cyclo-oxygénases* (prostaglandines = pro-inflammatoire)

F) Acides nucléiques :

➤ Les Anti-cancéreux cytotoxiques :

- **Agents intercalants** = **anthracyclines** (doxorubicine), mitoxanthrone : s'intercalent **entre les bases** puriques lors de l'élongation de la chaîne d'ADN ⇒ bloquent l'élongation ⇒ pas de division cellulaire ⇒ pas de tumeur.
- **Agents alkylants** = **cyclophosphamide, sels de Platine** : forment des **ponts/liaisons irréversibles** entre les deux brins d'ADN ⇒ bloque la division cellulaire et donc la croissance tumorale.

🧪 Problème des chimiothérapies anticancéreuses (agents alkylants et intercalants) :

= très toxiques car agissent aussi sur les cellules saines = pas de spécificité (cible les cellules à division rapide : cheveux, ongles, moelle osseuse) : ↘ avec les thérapies ciblées

➤ Oligonucléotides anti-sens :

Les oligonucléotides anti-sens sont complémentaires d'une séquence d'**ARN messager** sur laquelle ils vont venir se fixer pour bloquer la traduction de l'ARN en protéines.

Application thérapeutique = **oligonucléotide antisens anti-CMV** : indication unique = rétinite à CMV

➤ ARN interférence :

- Technique très prometteuse mais **pas encore** de mdc
 - Eteint l'expression d'un gène, donc d'une protéine, par séquence-spécifique (silencing)
 - Semblent pouvoir s'appliquer pour traiter le cancer, le sida et les maladies neuro dégénératives.
 - un peu comme les oligonucléotide anti sens ⇒ **bloque la traduction de l'ARN** messager en protéines
- si ARN (small interfering RNA) : introduction dans les cellules de petits ARNs double brin (19-21 nt) de complémentarité parfaite à l'ARNm cible
- mi ARN (micro-ARN) : complémentarité imparfaite avec l'ARNm de la cible

III/ AUTRES CIBLES ET MECANISMES D'ACTION :

A) Mécanismes immunologiques = Anticorps Monoclonaux (-MAB) et protéines de fusion (-CEPT):

agissent sur des molécules ou sur des cellules.

anticorps monoclonaux et protéines de fusion = **biothérapies**

- nom des **anticorps** se termine par **MAB** → agissent en reconnaissant un antigène spécifique (qui est soit sur la mb d'une cellule, soit à l'intérieur)
- nom des **protéines de fusion** se termine par **CEPT** → vont être des leurres pour les protéines cibles, vont attirer les protéines cellulaires pour qu'elles se fixent sur le médicament plutôt que sur leur Rc physiologique.

1) Ac antagonistes

- Fixation sur une molécule membranaire spécifique
- inhibe la liaison du ligand

Ex : Natalizumab = anti-intégrine utilisée dans la SEP

2) Anticorps Neutralisants :

- Dirigés contre un Ag soluble (toxine) ou particulaire (virus)
→ Ig polyclonales anti-tétaniques, Ig anti-venin
- Dirigés contre des cytokines solubles :
→ Les mdc anti TNF α : **infliximab** (Rémicade®) : polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, psoriasis
→ Les mdc anti VEGF : **bevacizumab** (Avastin®) : antiangiogénique en cancéro

3) Ac cytotoxiques :

- Fixation de l'AC sur CD 20 (protéine de surface des LB)⇒ apoptose des LB = **rituximab**
- Mdc utilisé pour les pathologies auto immunes où on a une prolifération anarchique des lymphocytes B ou en cancérologie.

4) Protéines de Fusion :

- Protéines leurres qui reproduisent le récepteur du TNF = utilisées comme anti cancéreux = **étanercept**
- Action semblable à celle des anticorps anti TNF.
- TNF va se fixer sur le mdc au lieu d'aller se fixer sur son Rc cellulaire et stimuler la croissance tumorale. Utilisés dans certains rhumatismes inflammatoires et psoriasis

B) Interaction avec la prolifération cellulaire :

Ex : **Interférons** = immunostimulant entraînant la prolifération des lymphocytes

C) Médicaments à mode d'action physico-chimiques :

- **Bicarbonate de sodium et antiacides** : diminution de l'acidité gastrique
- **absorbants, mucilages, laxatifs osmotiques** : troubles fonctionnels digestifs
- **mannitol** : troubles de l'osmolarité plasmatique et urinaire, utilisé en réanimation seulement
- **surfactant pulmonaire** = liquide endogène sécrété à la naissance par le nouveau-né pour respirer (permet le déploiement des alvéoles). Absent chez les prématurés ⇒ il faut leur en administrer.
- **résines (cholestyramine)** : fixe les sels biliaires et donc diminue la production de cholestérol
- **chélateurs d'ions** : réduire les accumulations de métaux toxiques dans l'organisme (cuivre, fer, plomb...)

D) Cibles portées par des agents infectieux : (bactéries, virus, parasites, levures)

Mécanismes mis en jeu le plus souvent similaires aux autres. M anti-infectieux peuvent agir sur des Rc cellulaires, des enzymes, des transporteurs ... portés par l'agent infectieux

Autre approche : Vaccination : induit une réponse immune spécifique d'un agent pathogène par l'introduction d'un fragment inactif ou d'activité réduite