

Cibles et mécanismes d'action des médicaments

PLAN

I) LES PRINCIPALES CIBLES

A) LES RECEPTEURS

- 1) Les Récepteurs Couplés aux Protéines G (RCPG)
- 2) LES RECEPTEURS A ACTIVITÉ ENZYMATIQUE
- 3) LES RÉCEPTEURS CANAUX
- 4) LES RÉCEPTEURS NUCLÉAIRES

B) LES CANAUX IONIQUES

C) LES ENZYMES

D) LES SYSTÈMES DE TRANSPORT ET DE RECAPTURE

E) LES ACIDES NUCLÉIQUES

II) LES AUTRES MÉCANISMES D'ACTION

A) LES MÉCANISMES IMMUNOLOGIQUES

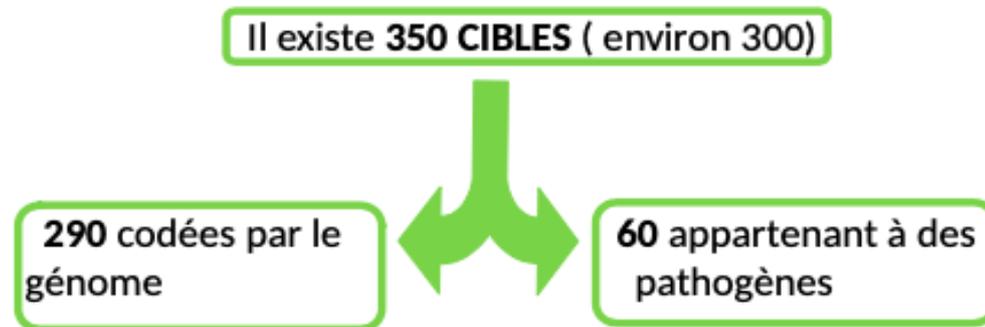
B) LES MÉDICAMENTS À MODE D'ACTION PHYSICO CHIMIQUE

C) CIBLES PORTÉES PAR DES AGENTS INFECTIEUX

I) LES PRINCIPALES CIBLES

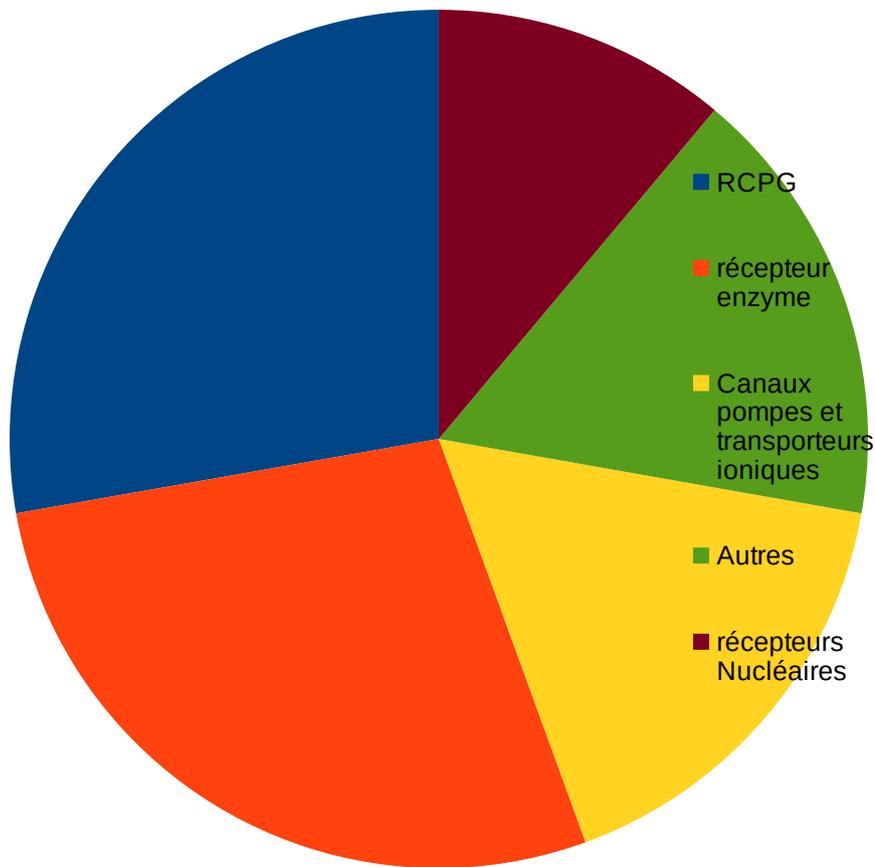
Définition : Une cible est définie par l'existence d'un ligand endogène = naturel ou exogène = médicament

La liaison du ligand à sa cible est caractérisée par son **AFFINITE**, sa **REVERSIBILITE** et sa **SELECTIVITE**



Les principales cibles des médicaments

répartition des principales cibles



- **25 % de ligands couplés aux RCPG**
- **25 % d'enzymes**
- **15 % d'autres récepteurs membranaires - 15 % de ligands canaux, pompes et transporteurs IONIQUES**
- **10 % de récepteurs nucléaires**

A) LES RECEPTEURS

Récepteur = Protéine dont la fonction est de lier un ligand spécifique

Les médicaments peuvent agir sur eux de 3 manières :

- AGONISTE (même effet que le ligand endogène)

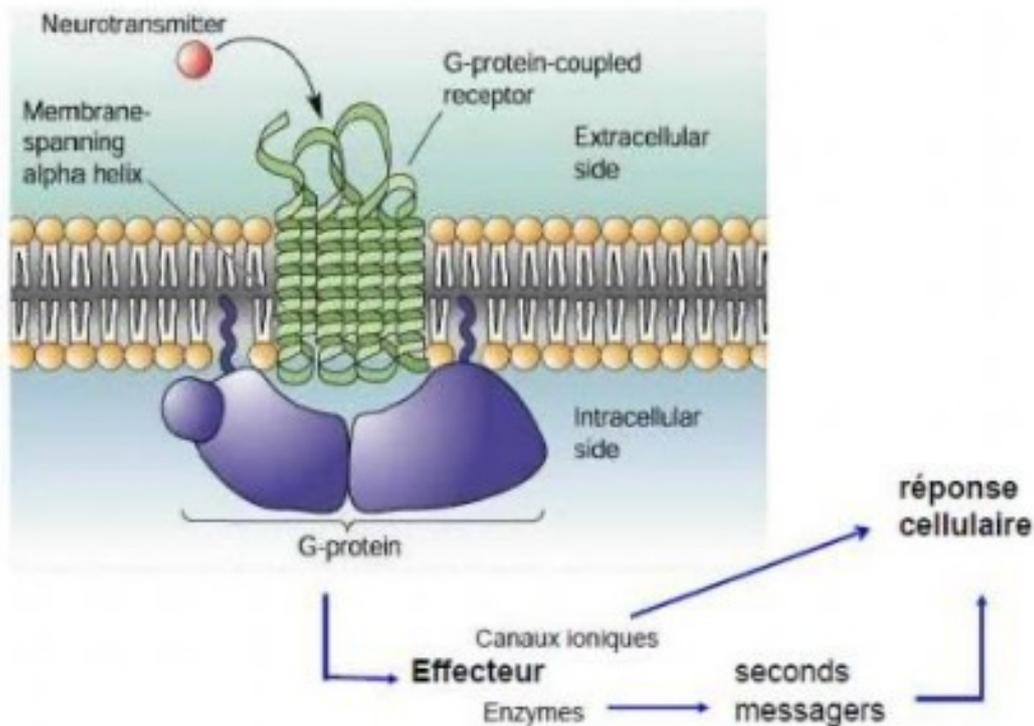
- ANTAGONISTE (effet inverse)

-MODULATEUR DES SITES ALLOSTERIQUES

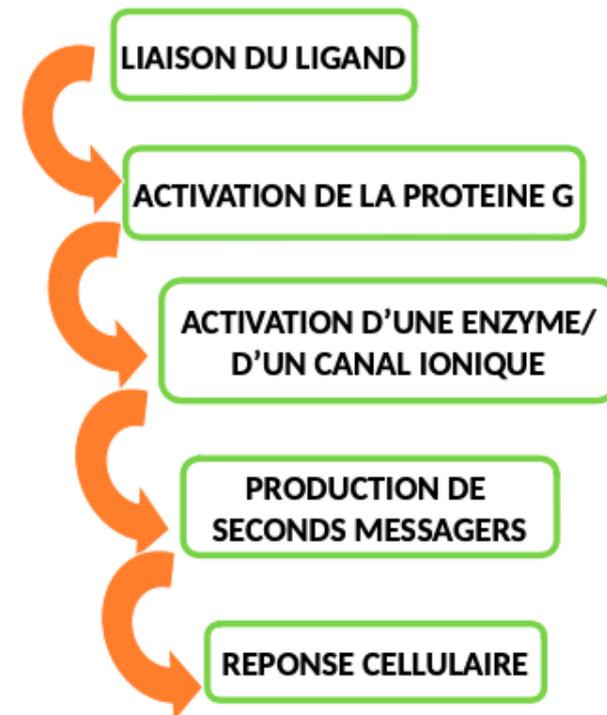
La plupart des récepteurs sont membranaires (sauf les récepteurs nucléaires)

1) Les Récepteurs Couplés aux Protéines G (RCPG)

7 domaines transmembranaires



FONCTIONNEMENT :



1) Les Récepteurs Couplés aux Protéines G (RCPG)

EXEMPLES DE PROTÉINES G ET DE SECONDS MESSAGERS

Adénylate cyclase → AMPc Phospholipase C → DAG (diacylglycerol)

Pour un même RCPG il y aura plusieurs ligands, plusieurs effecteurs et plusieurs médiateurs ce qui explique que ce soit la plus grande classe de cible des médicaments (25%).

EXEMPLES DE LIGANDS :

-Morphine (agoniste des rc opioïdes μ)

-Salbutamol (agoniste des rc β 2 adrénergiques au niveau

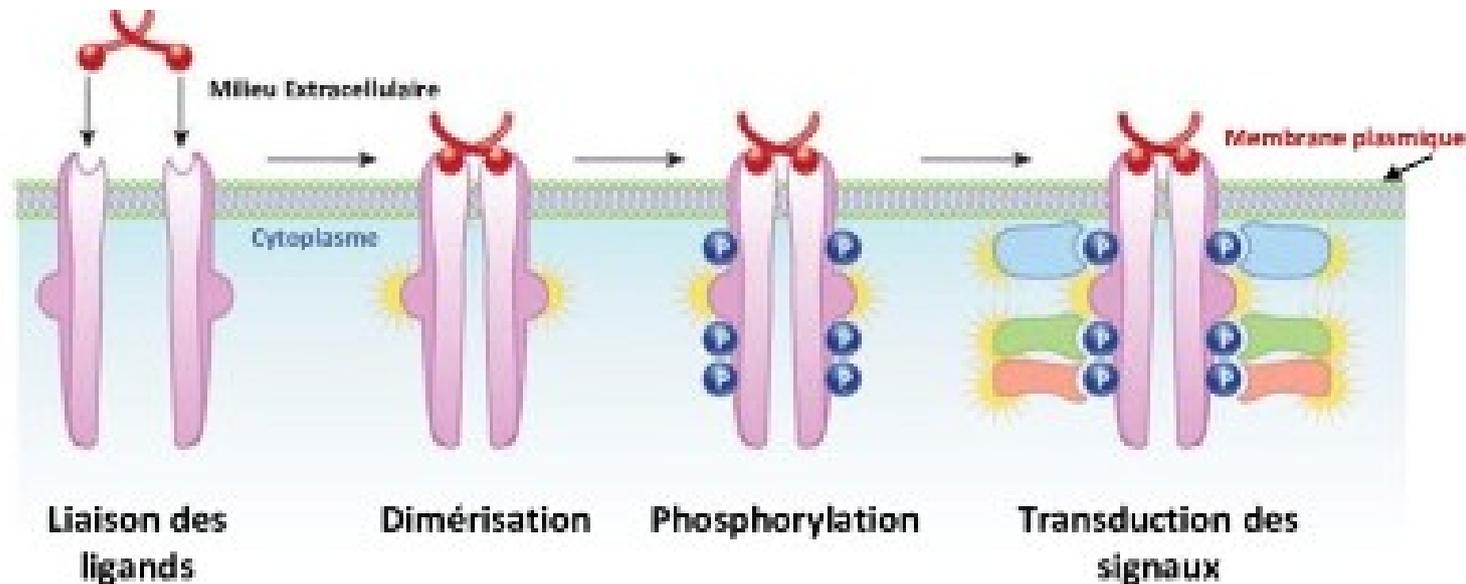
des Bronches → bronchodilatateur) -Atropine (antagoniste des rc muscariniques à l'acetylcholine → dilatation de la pupille)

2) LES RECEPTEURS A ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

Def : Ils sont constitués d'une chaîne protéique transmembranaire

FONCTIONNEMENT :

La liaison du ligand déclenche une cascade de phosphorylation /déphosphorylation par des enzymes qui va entraîner l'effet pharmacologique



a) Les récepteurs à activité Tyrosine Kinase (RTK) :

Ils fonctionnent par la phosphorylation d'un résidu **Tyrosyl**

Ex de ligand : insuline, facteurs de croissance (vegf) etc

Ils sont la cible de **nouveaux médicaments de cancérologie** : Les thérapies ciblées avec 2 types de médicaments :

→ **Des petites molécules** qui inhibent en intracellulaire synthétisées par voie chimique : les ITK (ex : GEFITINIB)

→ **Des anticorps monoclonaux** qui bloquent en extracellulaire (suffixe -mab = monoclonal antibody)

EXEMPLES Dans le cas du cancer du colon

ITK : **Erlotinib**

ANTICORPS MONOCLONAUX : **Cetuximab**

Les autres rc à activité enzymatique

b) les récepteurs à activité tyrosine phosphatase

c) les récepteurs à activité sérine / thréonine kinase

(Osef un peu sauf pour éviter les pièges)

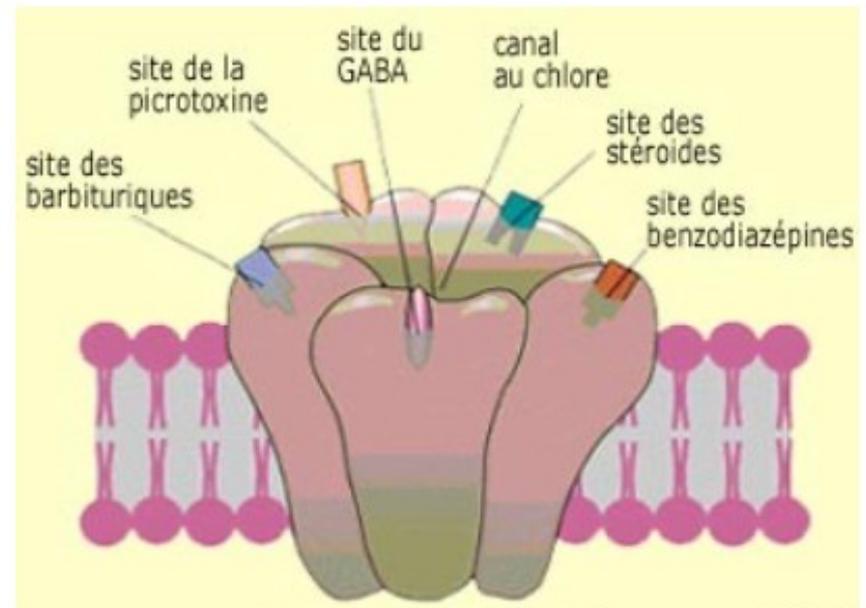
3) LES RÉCEPTEURS CANAUX

Def :

Ils ont une structure de canal ionique avec un ou plusieurs sites de fixation pour des ligands en extracellulaire

FONCTIONNEMENT :

la fixation du ligand entraîne un transfert d'ions à l'origine d'une réponse cellulaire **excitatrice (ions +)** ou **inhibitrice (ions -)**



Le récepteur GABA

Les récepteurs canaux

2 types de médicaments agissent sur eux

Les ligands

EXEMPLES DE LIGANDS DES CANAUX IONIQUES

LIGANDS NATURELS : surtout des **Neurotransmetteurs** (Acétylcholine, GABA, Glutamate, Sérotonine)

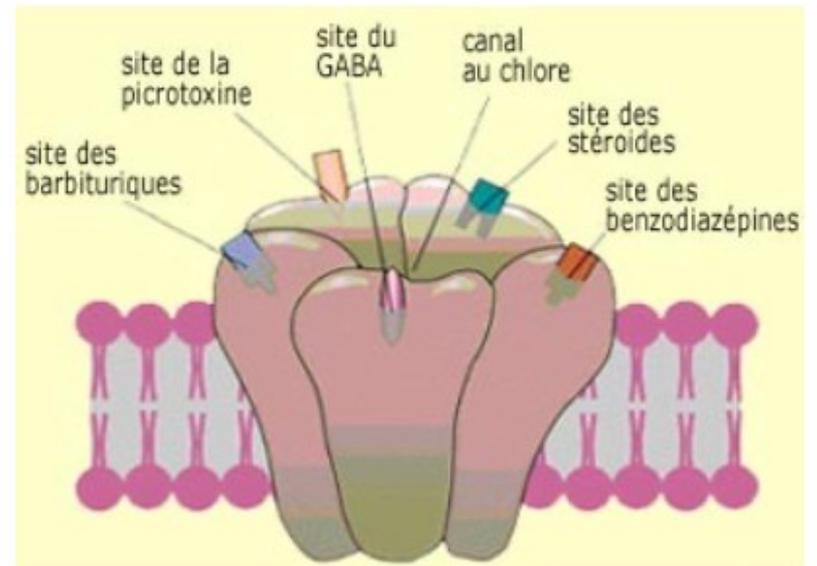
MÉDICAMENTS ANTAGONISTES :

→ **Curares** : antagonistes des rc nicotiniques à l'acétylcholine (pour les anesthésies)

→ **Sétrons** : antagonistes des rc canaux à la Sérotonine (effet anti émétique)

Les modulateurs des sites allostériques

Ils ne se fixent pas sur le site du médiateur mais modulent l'ouverture du canal induite par le ligand

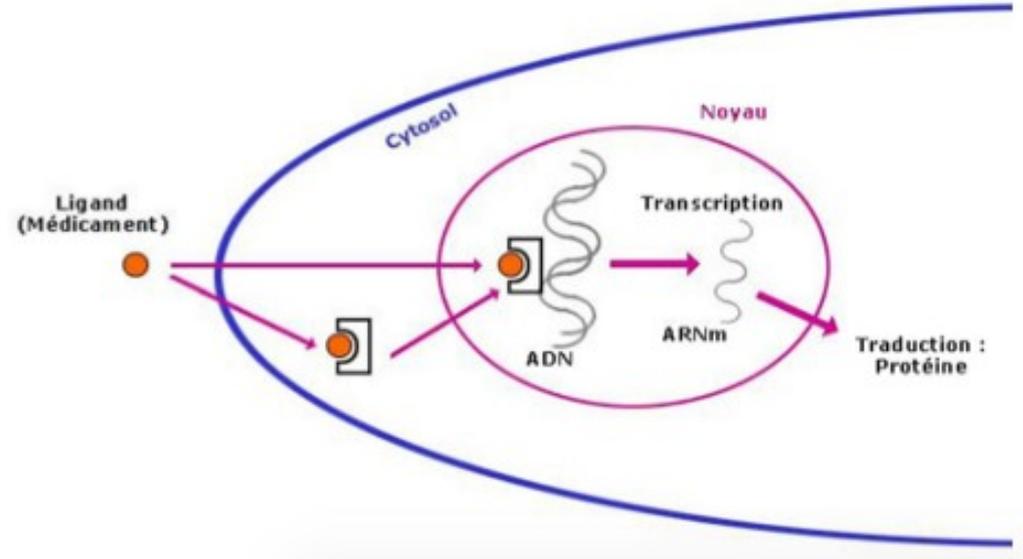


Le récepteur GABA

4) LES RÉCEPTEURS NUCLÉAIRES

Def : Ce sont des protéines localisées dans **le noyau ou dans le cytoplasme** (qui une fois que le ligand se lie vont migrer dans le noyau) .

Le ligand doit être **LIPOPHILE++** pour pouvoir traverser la membrane et les atteindre .



EXEMPLES de ligands

Glucocorticoïdes (cortisone ++) : anti inflammatoire, Vitamines A,E, Hormones stéroïdes, hormones thyroïdiennes ...

B) LES CANAUX IONIQUES

Ce sont des protéines assurant le passage sélectif d'ions au travers de la membrane

il en existe 3 familles :

- 1) Les récepteurs canaux (déjà abordés)
- 2) Les canaux voltage dépendants
- 3) Les canaux sensibles aux messagers intracellulaires

3) Les canaux sensibles aux messagers intracellulaires

Ils sont principalement perméables aux ions K^+

Exemple des canaux potassiques ATP dépendants

Ils sont inhibés par l'ATP

FONCTIONNEMENT :

Ils sont ouverts à l'état normal mais si la concentration d'ATP intracellulaire augmente, ils se ferment

→ La concentration en K^+ augmente → petite dépolarisation de la membrane cellulaire → atteinte d'un potentiel seuil → ouverture des canaux calciques voltage dépendants → création d'un potentiel d'action

EXEMPLES de ligands des KATP :

→ Les sulfamides hypoglycémiantes ++ (agonistes) dans le traitement du diabète de type II
→ le Nicorandril ++ (le seul antagoniste ++) pour la relaxation du muscle lisse vasculaire

2) Les canaux voltage dépendants

Ils sont caractérisés par :

- leur sélectivité (pour un ion précis)
- leur conductance (la quantité de courant qui passe)
- leur domaine d'activation (le niveau de dépolarisation)
- leur cinétique d'inactivation (lente, rapide, transitoire)

Exemples :

Les canaux calciques lents (situés dans le myocarde

Ils sont la cible des **anticalciques** qui bloquent l'entrée du calcium ce qui cause la **diminution du Ca⁺⁺ intracellulaire** et donc in fine **diminue la contraction** des vaisseaux et des cardiomyocytes.

Les canaux sodiques

→ Ils sont la cible des anesthésiques locaux et de certains antiépileptiques

C) LES ENZYMES

Le médicament agit directement sur une enzyme

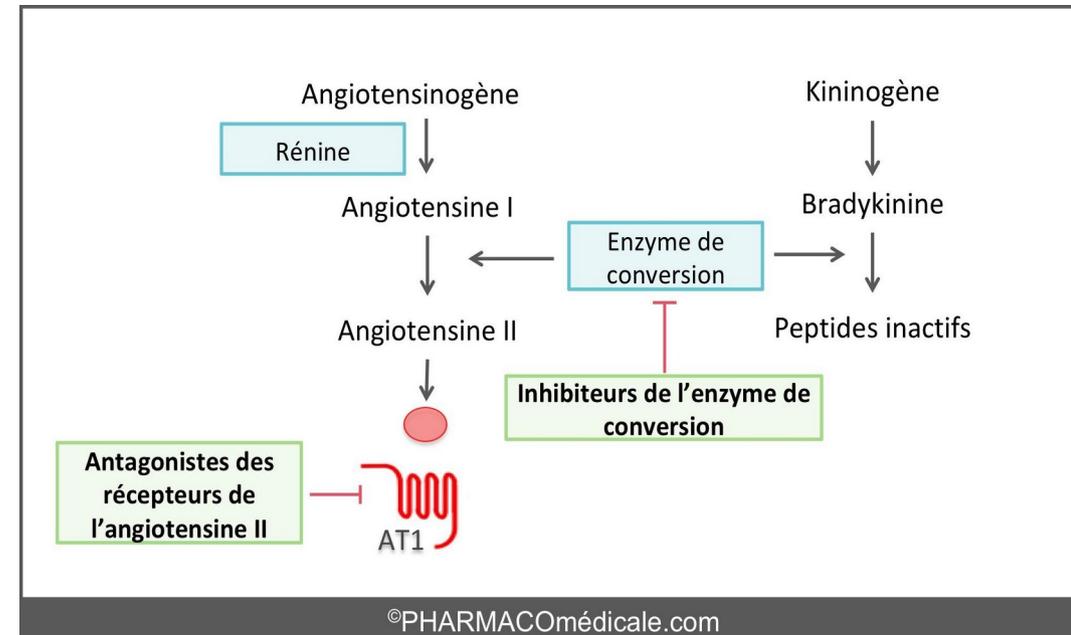
La plupart des médicaments qui agissent sur elles sont des inhibiteurs

ATTENTION !! : Pour un récepteur on dira agoniste/antagoniste mais **pour une enzyme on dira inducteur/inhibiteur !!**

EXEMPLES d'inhibiteurs d'enzymes :

→ Les **inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)** (Enalapril, Captopril) dans le traitement de l'**Hypertension Artérielle**

→ Les **statines** (inhibiteurs de l'HMGCoa réductase) dans le traitement de l'**hypercholestérolémie**



D) LES SYSTÈMES DE TRANSPORT ET DE RECAPTURE

1) les systèmes de transport

L'effet pharmacologique va dépendre du type de pompe et de la localisation

Il en existe 2 types :

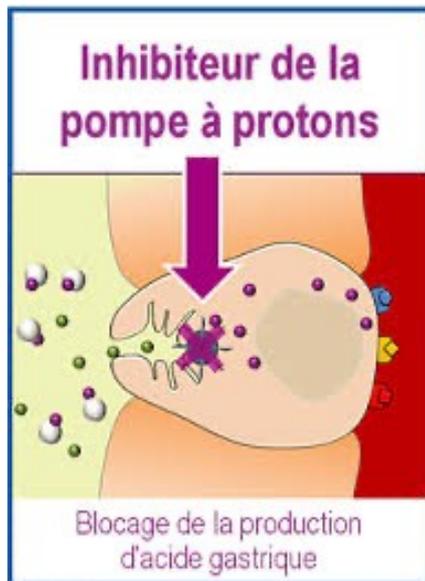


1) les systèmes de transport

- La pompe à protons

(ATPdépendant) au niveau de l'estomac

→ cible des Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) qui sont des antiacides et anti ulcéreux



Récepteurs au niveau des tubules rénaux

(transporteurs = sans ATP)

→ cible des diurétiques (ex les Thiazidiques)

La pompe à sodium

(Na⁺ /K⁺ ATPase= ATP dépendant) dans le myocarde

→ Cible des digitaliques (inhibiteurs)

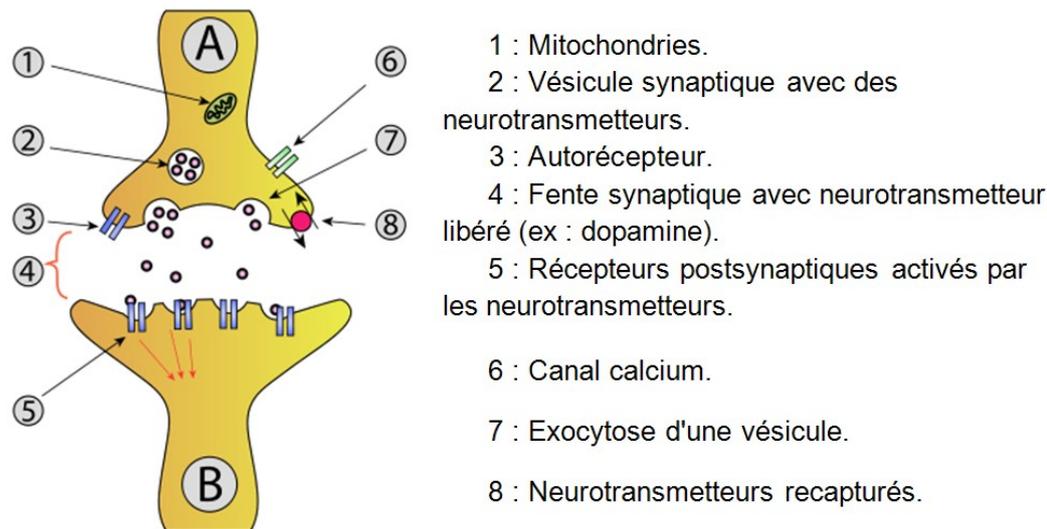
→ ils augmentent la contractilité cardiaque

2) Les systèmes de recapture

Ils régulent la neurotransmission au niveau des synapses du système nerveux

Beaucoup d'antidépresseurs agissent sur ceux-ci

Synapse chimique



EXEMPLES d'antidépresseurs :

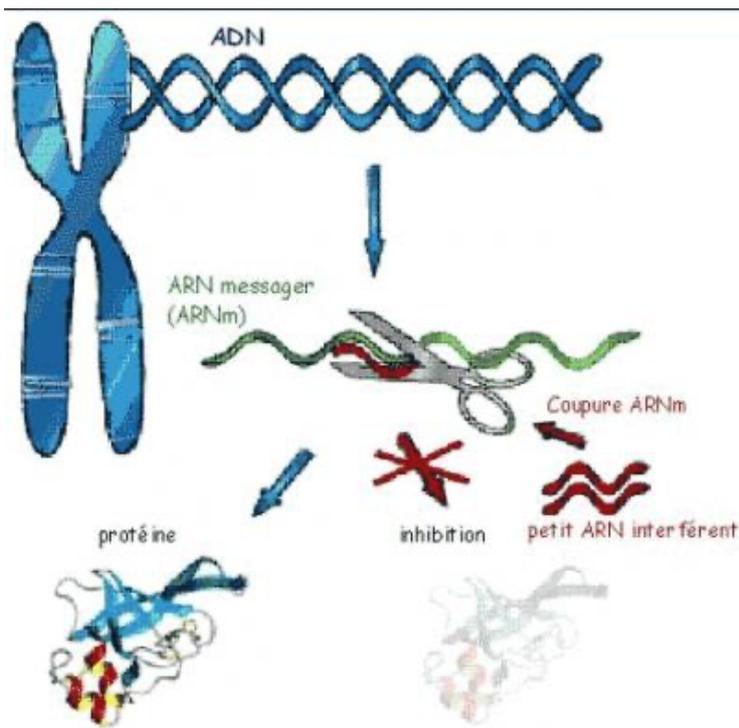
- Fluoxétine (=Prozac) qui inhibe la recapture de la Sérotonine
- Imipramine : inhibe la recapture de la Noradrénaline
- Venlafaxine : inhibe la recapture de la Noradrénaline et de la Sérotonine

E) LES ACIDES NUCLÉIQUES

!! Ils sont différents des récepteurs nucléaires !!

Ici on va directement cibler l'ADN

Ce sont les cibles des médicaments anti cancéreux, d'oligonucléotides anti-sens et d'ARNs interférants .

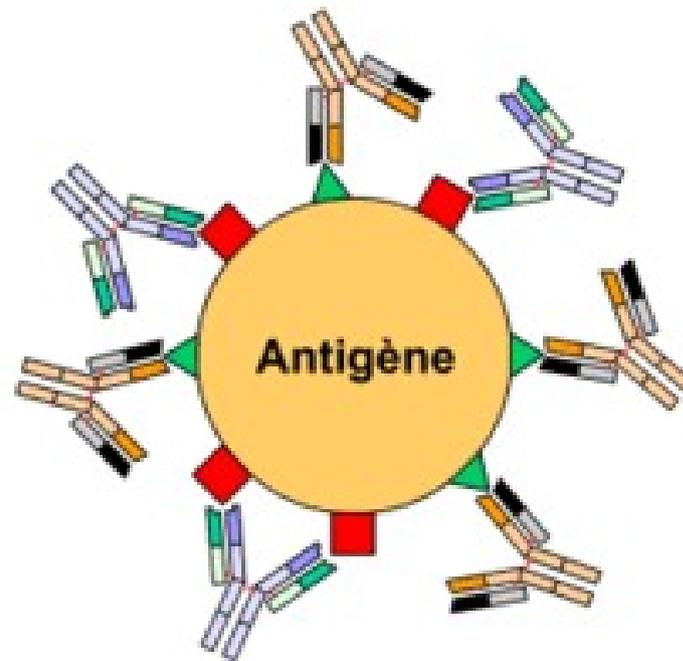


Il existe 2 familles d'anti cancéreux agissant sur l'ADN
→ Les **anti métabolites** qui bloquent la **synthèse** de l'ADN
→ Les **alkylants** qui bloquent la **réplication** de l'ADN
(mémo : il n'y a jamais 2 fois le Y)

II) LES AUTRES MÉCANISMES D'ACTION

A) LES MÉCANISMES IMMUNOLOGIQUES

Ce sont les anticorps monoclonaux et les protéines de fusion



1) Les anticorps antagonistes des récepteurs

Ils bloquent les récepteurs comme le Cetuximab (*déjà abordé*) pour l'EGFr.

2) Les anticorps neutralisants

Ils sont dirigés contre des antigènes solubles (toxines ou particulaires (virus))

3) Les anticorps cytotoxiques

Ils détruisent les cellules

4) Les protéines de fusion

Elles reproduisent des protéines humaines

Exemple :

→ L'Etanercept qui simule le rc du TNF α
contre l'inflammation



B) LES MÉDICAMENTS À MODE D'ACTION PHYSICO CHIMIQUE

!! Ils n'ont pas de cible moléculaire !!

EXEMPLES :

- Le bicarbonate de sodium (diminue l'acidité gastrique)
- Les laxatifs osmotiques, absorbants et mucilages (attirent l'eau dans le colon pour fluidifier les selles)
- Le mannitol (modifie l'osmolarité des liquides biologiques)
- Les résines comme la **cholestyramine++** (fixe les sels biliaires
- Les chélateurs d'ions (réduisent l'accumulation d'un métal toxique)

C) CIBLES PORTÉES PAR DES AGENTS INFECTIEUX

On en connaît 60 +++

→ Soit les mécanismes sont les mêmes que pour les cibles humaines

→ Soit ces cibles servent à la mise au point de vaccins



Le récap de la vie qui fait plaisir ;)

Principaux récepteurs cibles des médicaments

