

# 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

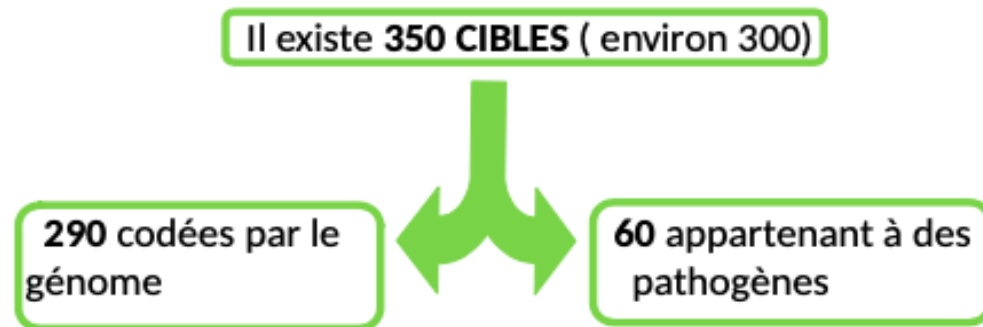
### B) LES MÉDICAMENTS À MODE D'ACTION PHYSICO CHIMIQUE

### C) CIBLES PORTÉES PAR DES AGENTS INFECTIEUX

# I) LES PRINCIPALES CIBLES

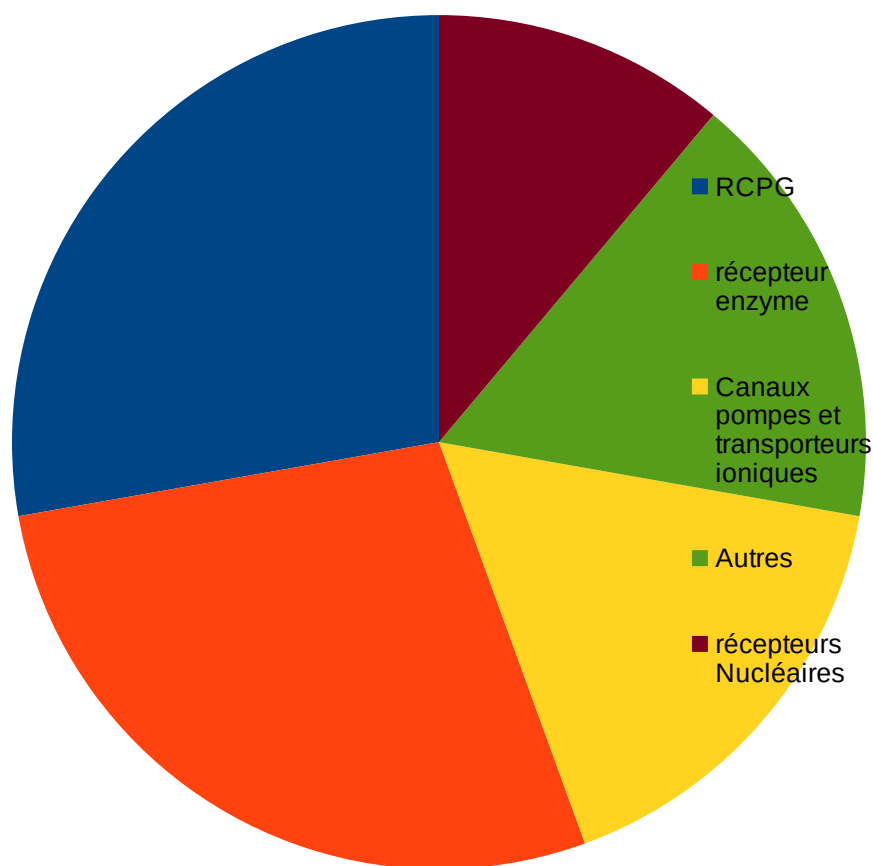
Définition : Une cible est définie par l'existence d'un ligand endogène = naturel ou exogène = médicament

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

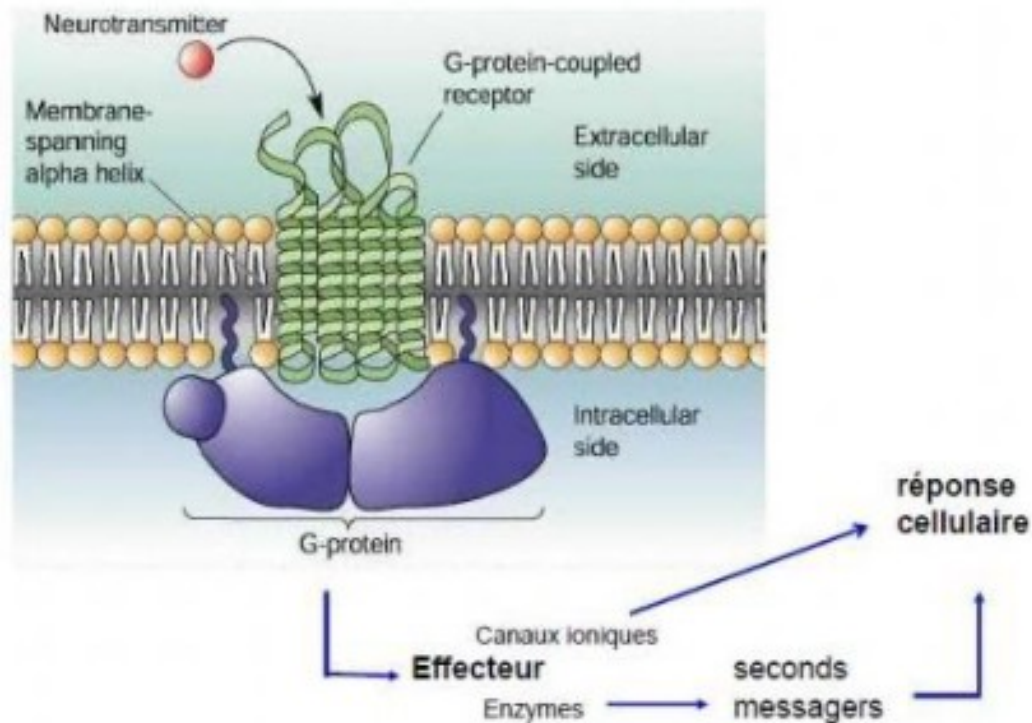
Les médicaments peuvent agir sur eux de 3 manières :

- AGONISTE ( même effet que le ligand endogène )
- ANTAGONISTE ( effet inverse )
- MODULATEUR DES SITES ALLOSTERIQUES

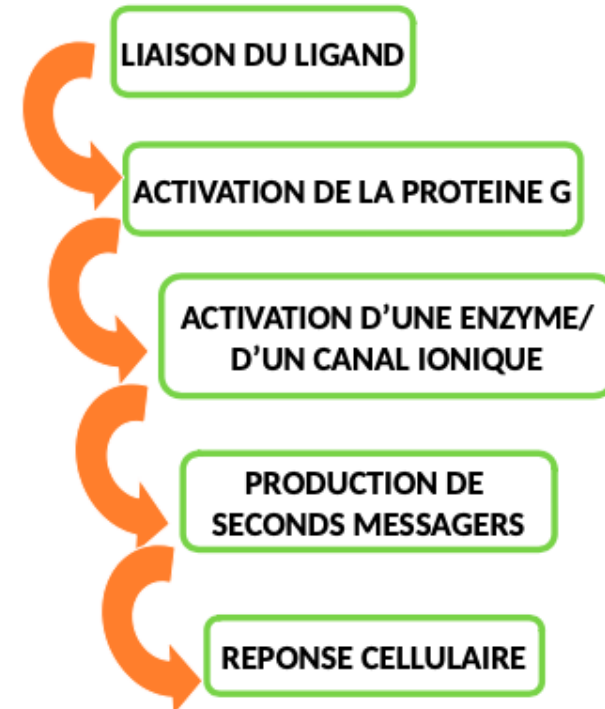
La plupart des récepteurs sont membranaires ( sauf les récepteurs nucléaires)

# 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  $\mu$  )

-Salbutamol ( agoniste des rc  $\beta 2$  adrénergiques au niveau

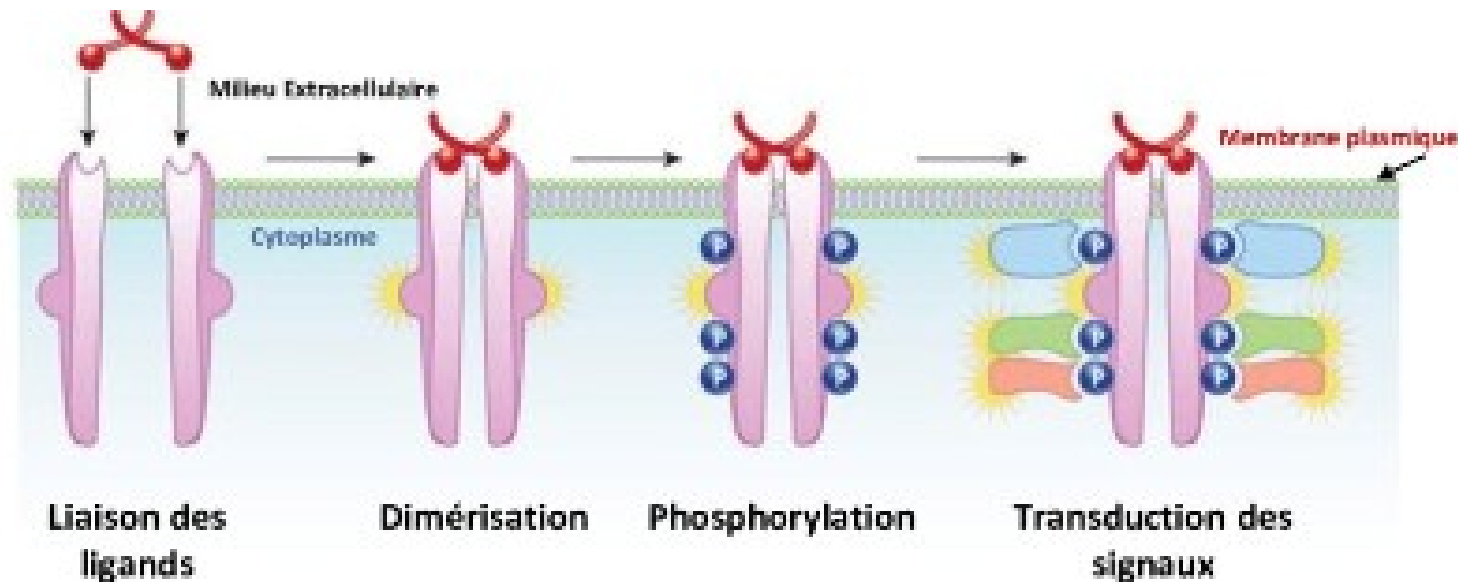
des Bronches → bronchodilatateur ) -Atropine ( antagoniste des rc muscariniques à l'acetylcholine → dilatation de la pupille )

## 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 )*

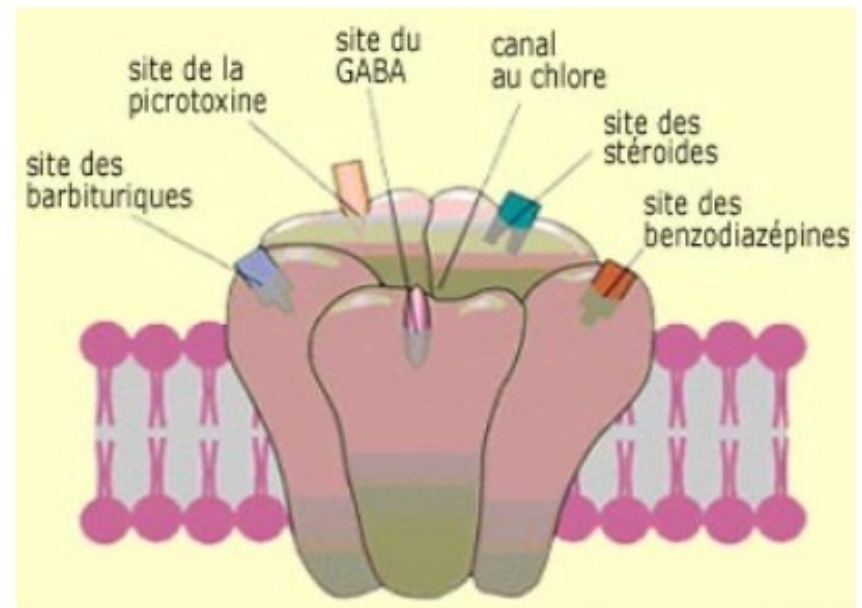
### 3) LES RÉCEPTEURS CANAUX

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 )

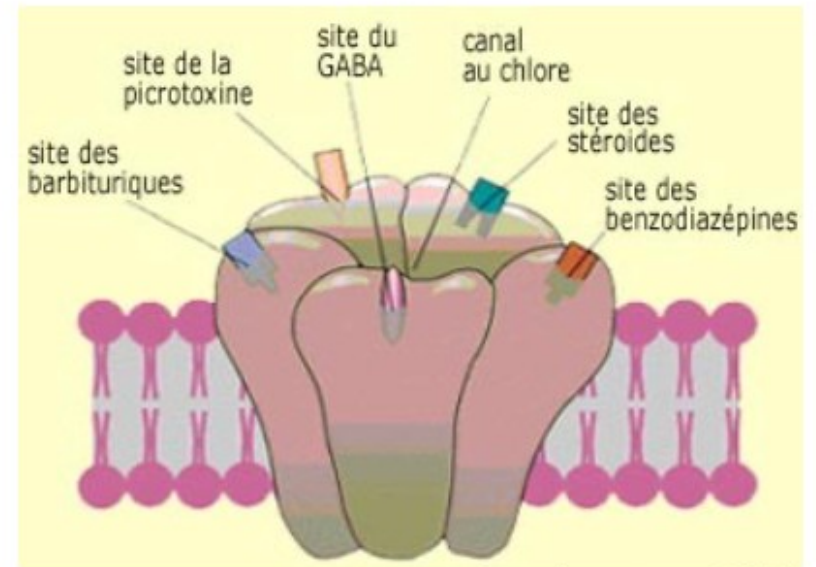
#### MÉDICAMENTS ANTAGONISTES :

→ **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

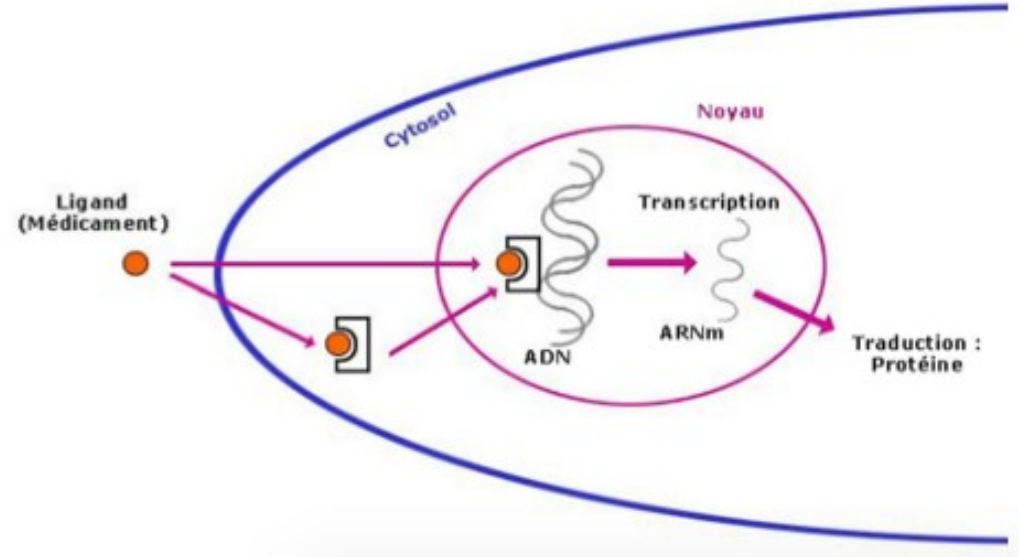


Le récepteur GABA

## 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 hypoglycémiants++ ( 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

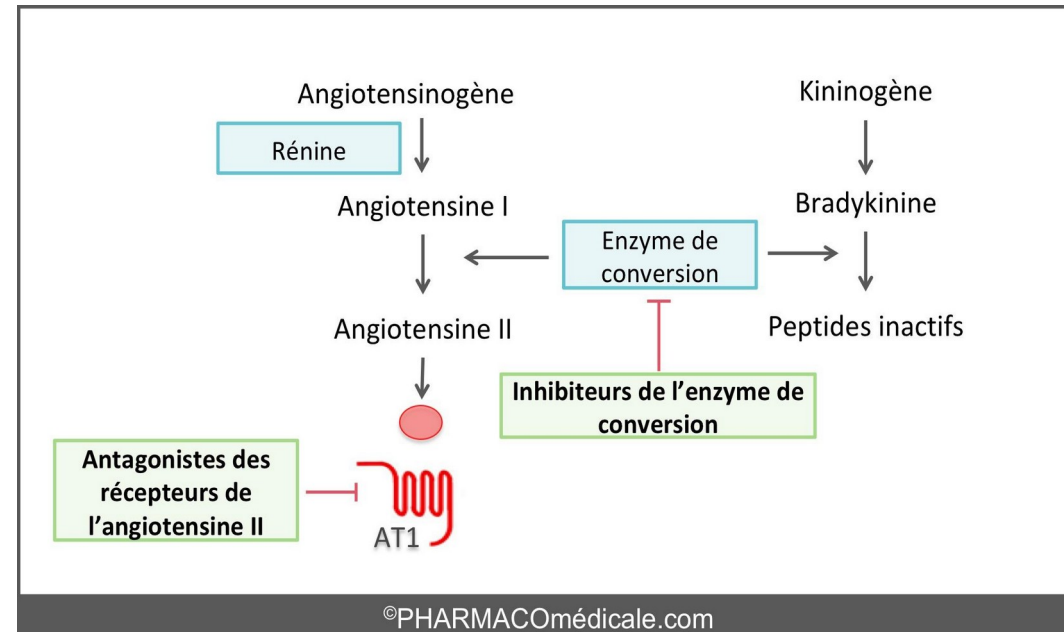
La plupart des médicaments qui agissent sur elles sont des inhibiteurs

**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**



©PHARMACOMédicale.com

# 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 :

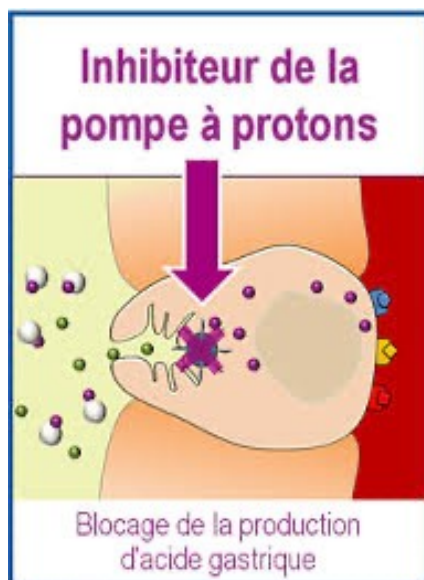


# 1) les systèmes de transport

## - 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<sup>+</sup> /K<sup>+</sup> ATPase= ATP dépendant ) dans le myocarde

→ Cible des digitaliques ( inhibiteurs )

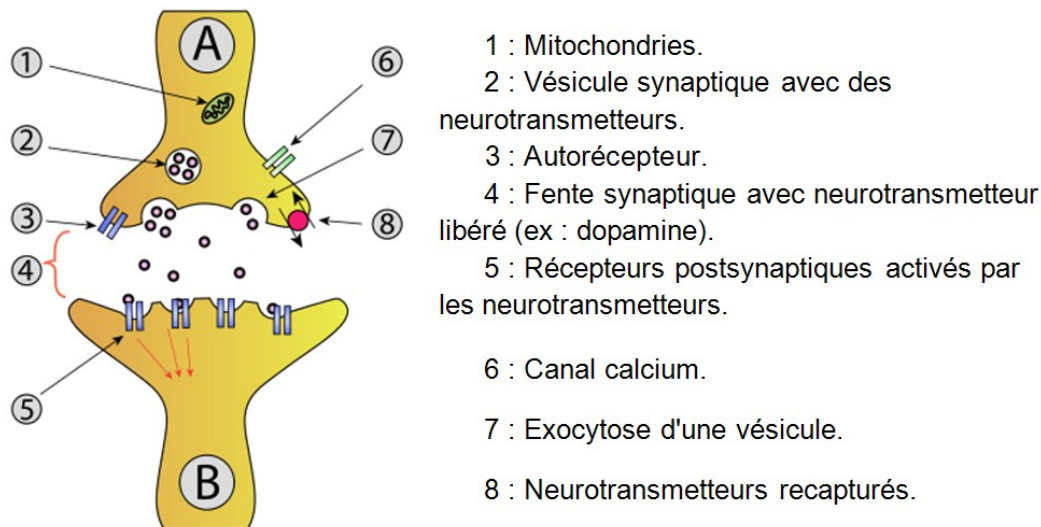
→ ils augmentent la contractilité cardiaque

## 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 :**

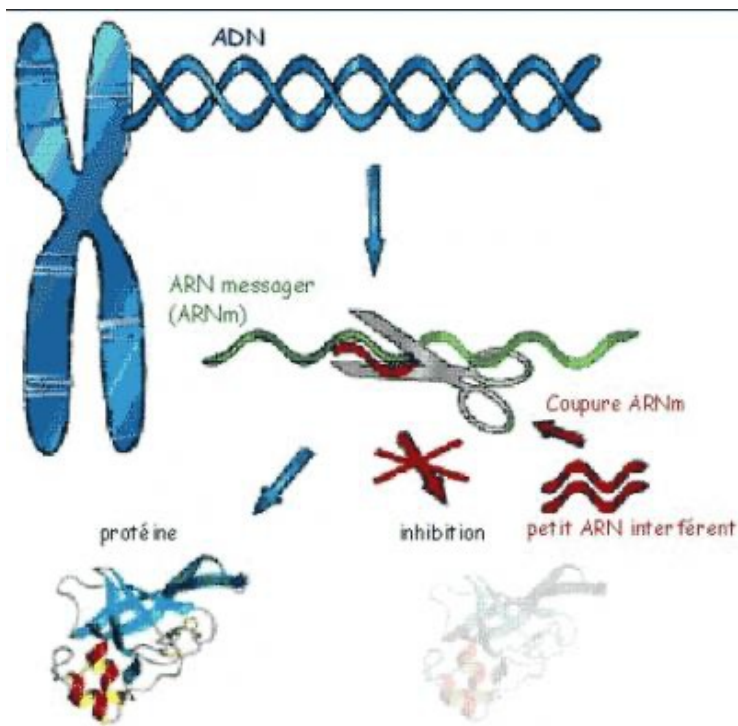
- Fluoxétine (=Prozac ) qui inhibe la recapture de la Sérotonine
- Imipramine : inhibe la recapture de la Noradrénaline
- Venlafaxine : inhibe la recapture de la Noradrénaline et de la Sérotonine

# 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

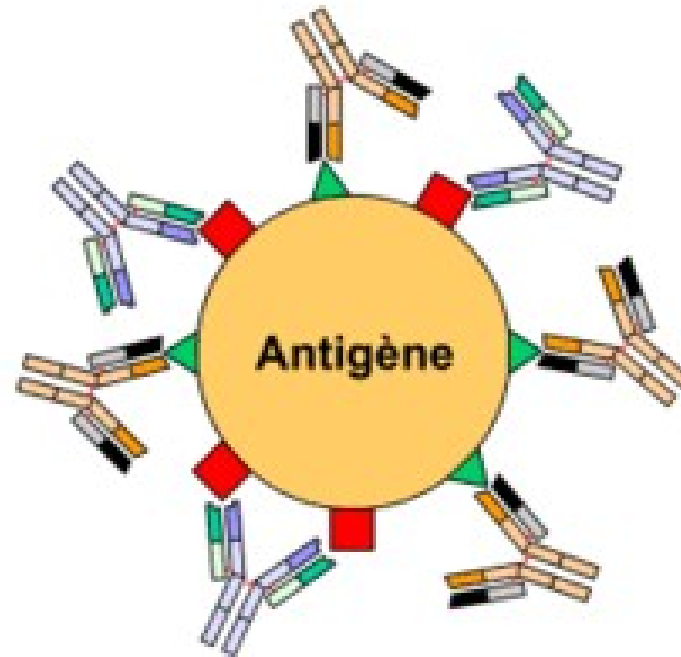
→ Les alkylants qui bloquent la **réplication** de l'ADN

( *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 $\alpha$   
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 ; )

