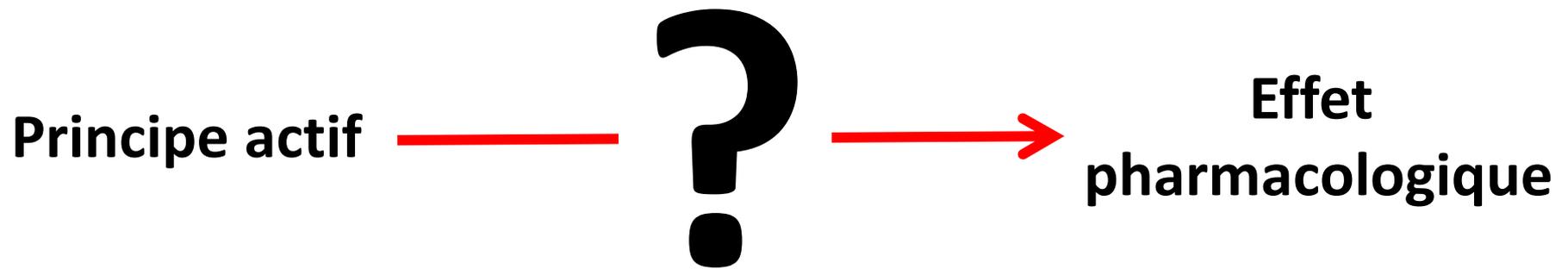
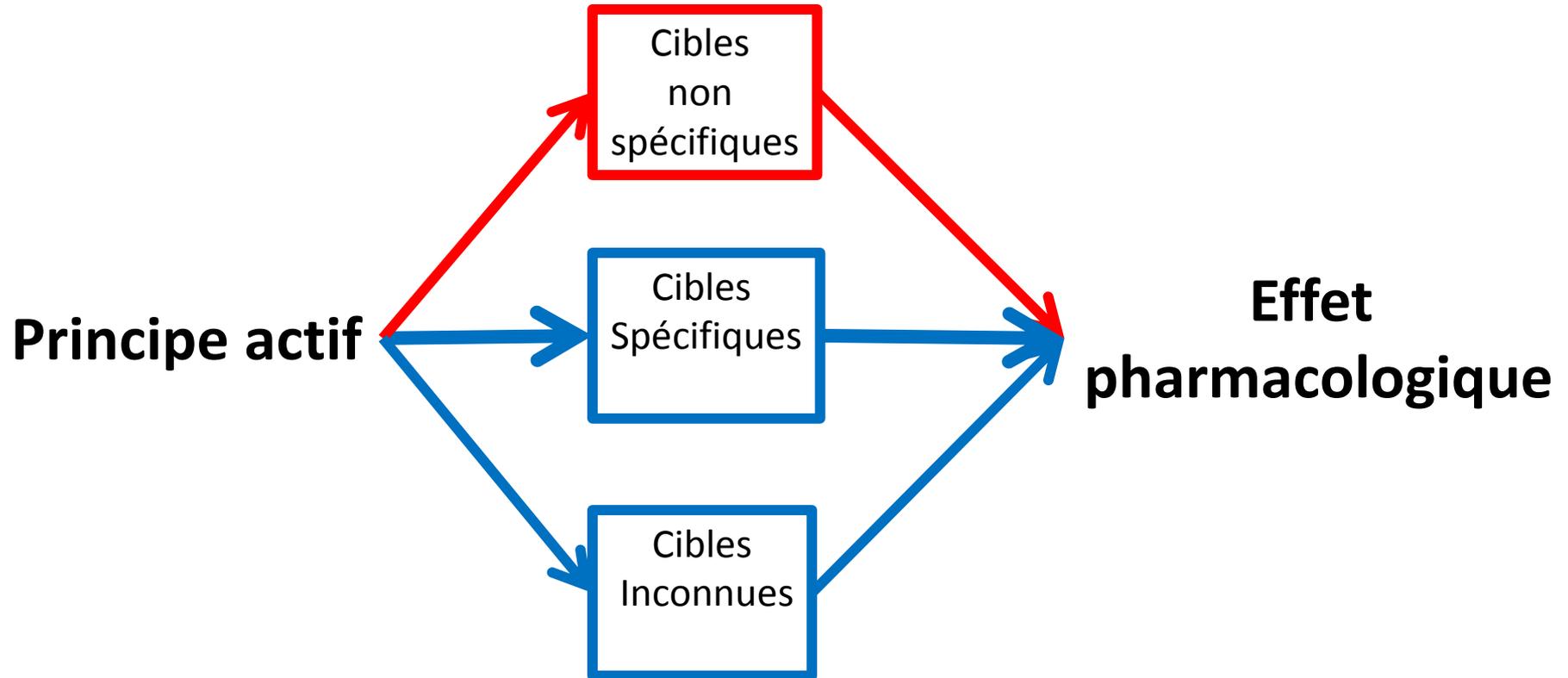


# **Les cibles des médicaments**

# Les cibles des médicaments



# Les cibles des médicaments



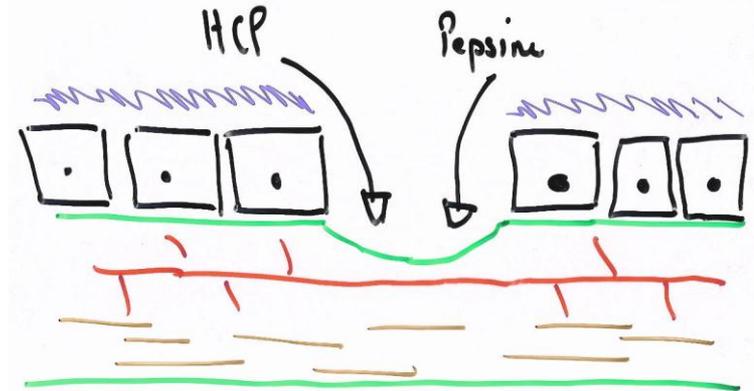
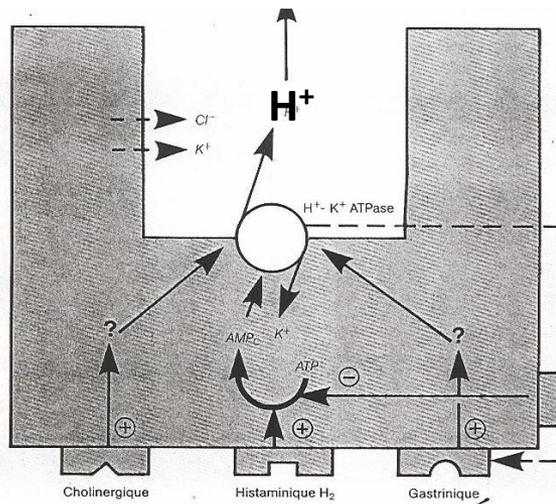
# Les cibles des médicaments:

## Les cibles non spécifiques

Médicaments qui n'interagissent pas avec une cible moléculaire cellulaire

\* Les agents modifiant le pH (sang ou estomac): neutralisation

*Bicarbonate de sodium*



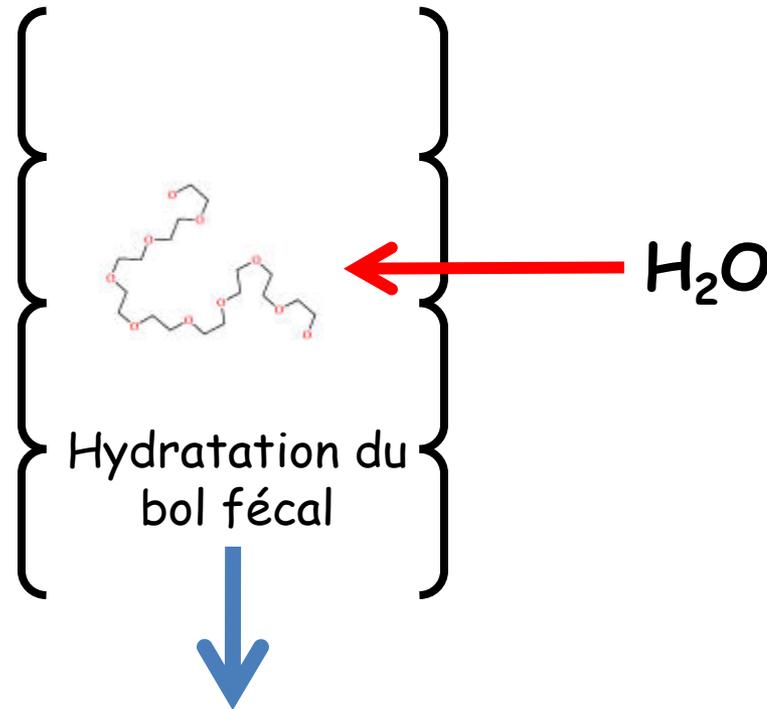
# Les cibles des médicaments:

## Les cibles non spécifiques

Médicaments qui n'interagissent pas avec une cible moléculaire cellulaire

• Les laxatifs osmotiques  
« purgatifs »

Les « polyéthylène glycols (PEG) »



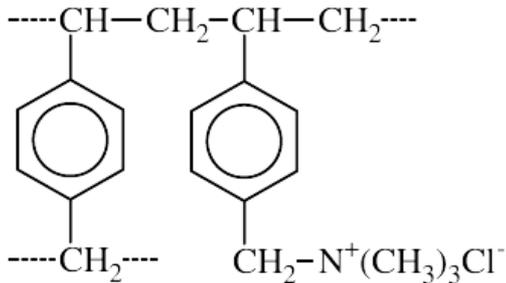
# Les cibles des médicaments:

## Les cibles non spécifiques

Médicaments qui n'interagissent pas avec une cible moléculaire cellulaire

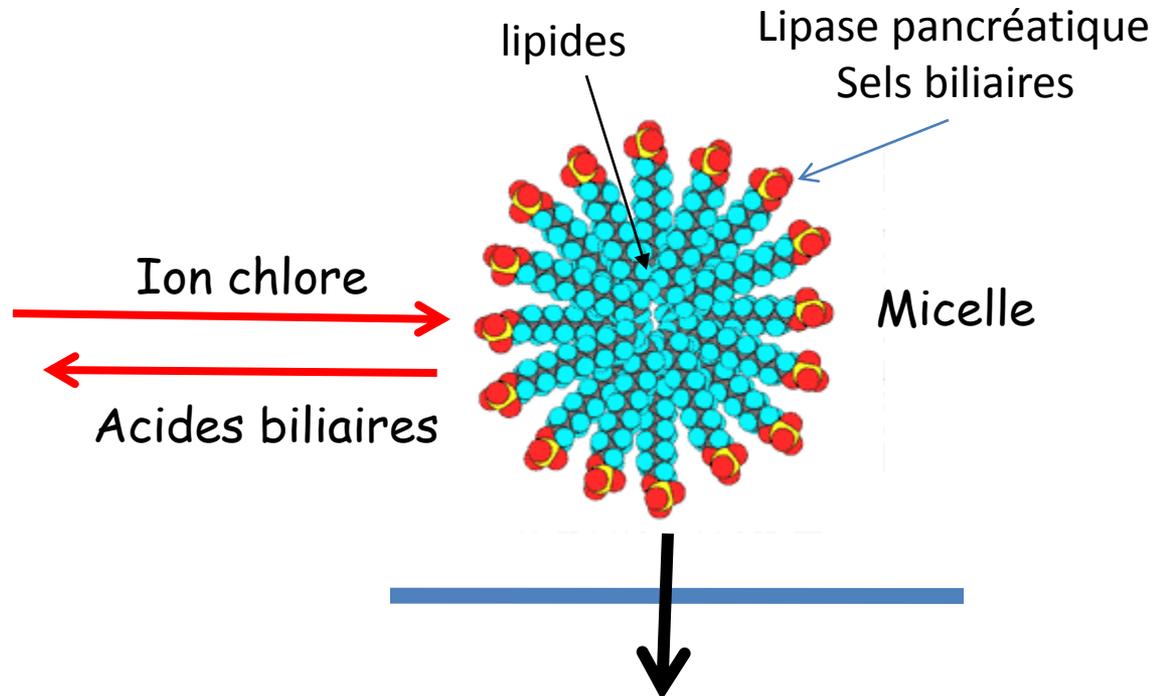
### \* Les résines échangeuses d'ions

La cholestyramine



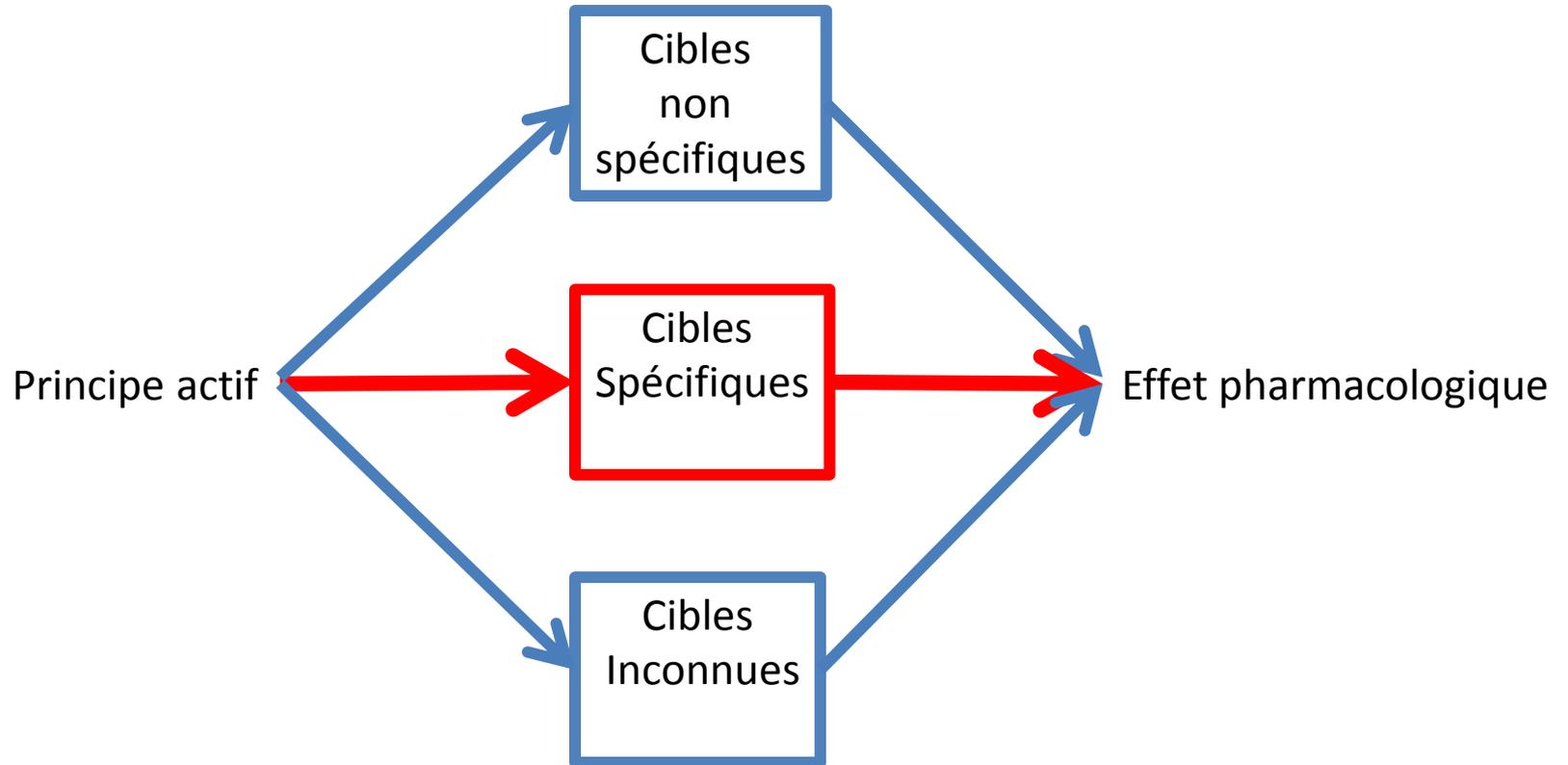
### • Les inhibiteurs de la lipase pancréatique

Orlistat (Xenical°, Alli°)



➔ Mêmes effets indésirables: douleurs abdominales, stéatorrhée...

# Les cibles des médicaments



# Les cibles des médicaments:

Les cibles spécifiques

1300 molécules actives

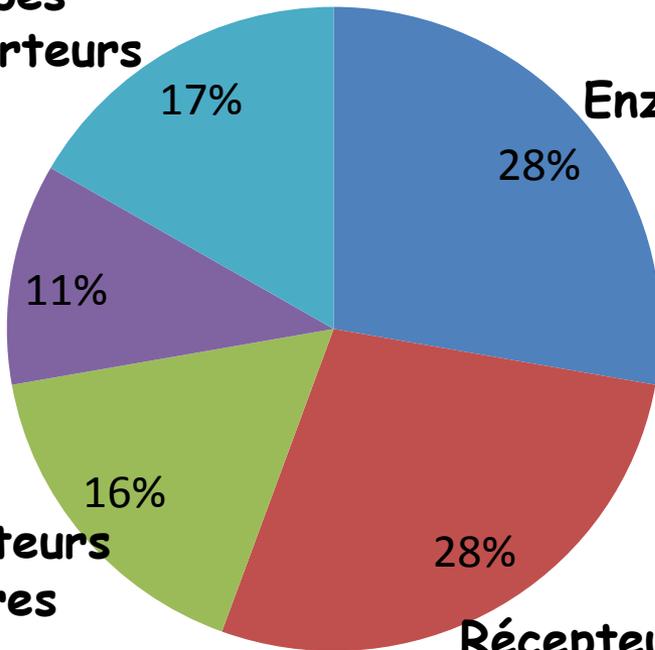
350 cibles endogènes

60 cibles exogènes

Canaux ioniques  
Pompes  
transporteurs

Récepteurs  
nucléaires

Autres récepteurs  
membranaires



Enzymes

28%

28%

Récepteurs couplés  
aux protéines G

17%

11%

16%

Virus  
Bactéries  
parasites

# Les cibles des médicaments:

## Les cibles spécifiques

- **Caractéristiques moléculaires**
- **Caractéristiques pharmacologiques**
- **Les cibles spécifiques membranaires**
- **Les cibles spécifiques intracellulaires**

# Les cibles des médicaments:

## Les cibles spécifiques

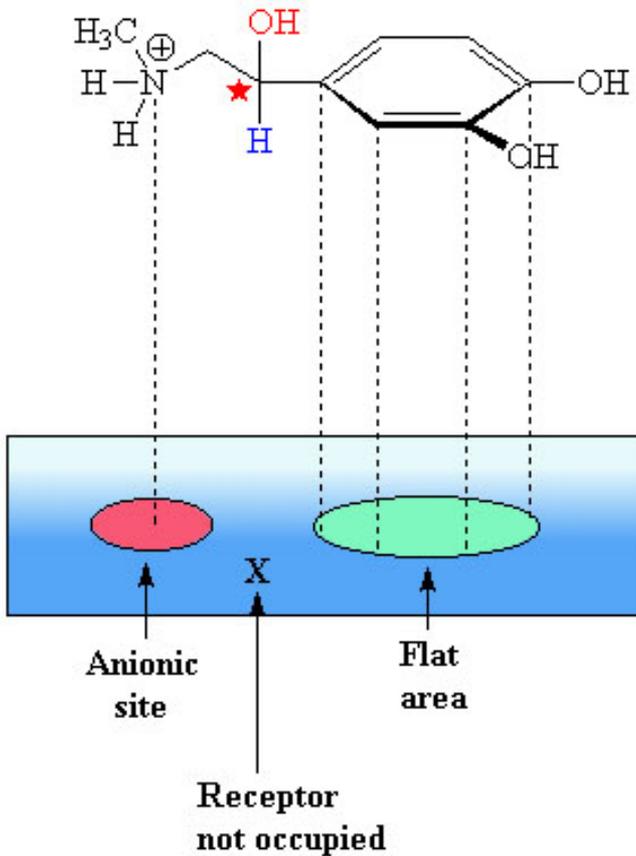
### Caractéristiques moléculaires

- **Taille:**
  - Principe actif:
    - « Petites molécules » (PM < 1 000)
    - Exceptions rares: polypeptides (insuline...), sucres complexes (héparine...), anticorps monoclonaux...
  - Cibles: Macromolécules glycoprotéiques
- **Complémentarité structurale et conformationnelle**
  - Configuration
    - Une molécule = 1 configuration
    - Isomérisation: carbone asymétrique = 2 configurations
      - mélange chiral, mélange racémique de deux isomères
      - Les isomères peuvent avoir des propriétés différentes
  - Conformation
    - 1 configuration mais plusieurs conformations (flexibilité)
    - facilite interaction avec cible

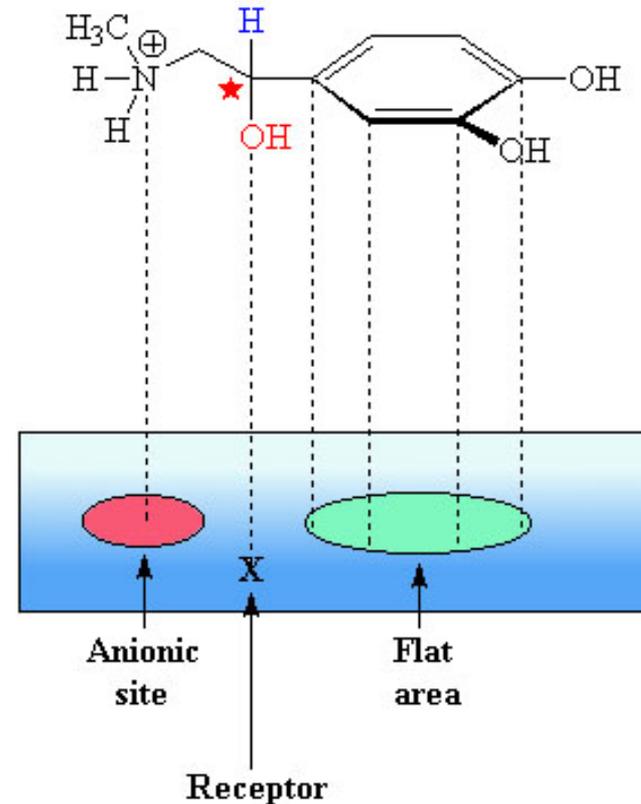
# Les cibles des médicaments:

## Les cibles spécifiques

### Caractéristiques moléculaires



(+) Epinephrine - less active

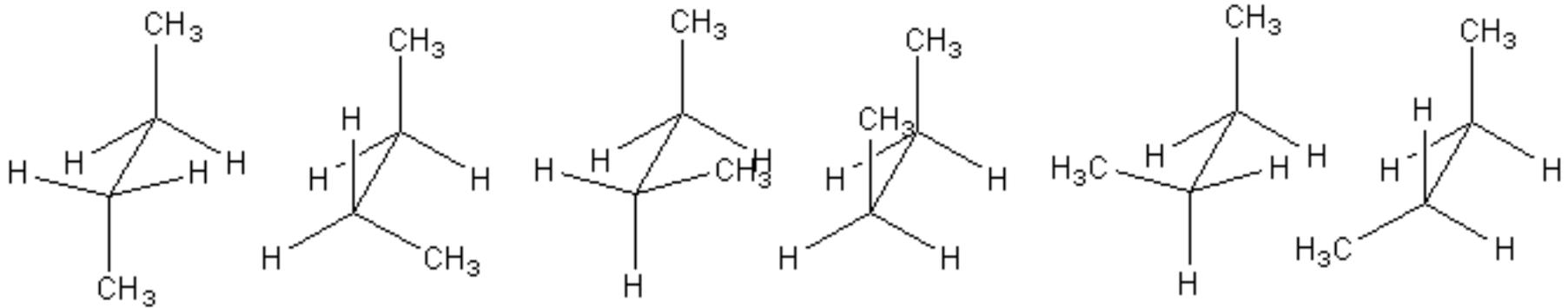


(-) Epinephrine - more active

# Les cibles des médicaments:

Les cibles spécifiques

## Caractéristiques moléculaires



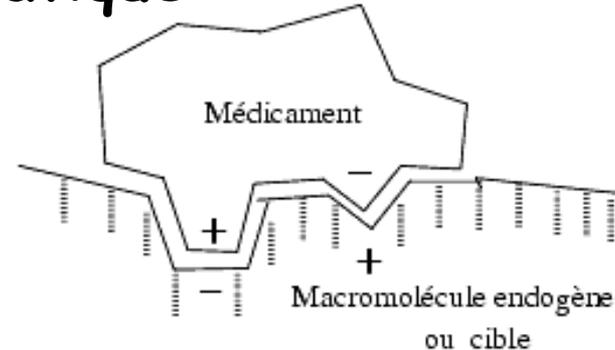
butane

# Les cibles des médicaments:

Les cibles spécifiques

## Caractéristiques moléculaires

### – Complémentarité électrostatique



### – Etablissement de liaisons

- Covalentes (rares): **irréversibles** !
  - Aspirine et Cyclo-oxygénases (COX):
  - Alkylants du DNA
- Faible énergie (fréquentes): **réversibles**
  - Avec récepteurs membranaires

# Les cibles des médicaments:

## Les cibles spécifiques

- **Caractéristiques moléculaires**
- **Caractéristiques pharmacologiques**
- **Les cibles spécifiques membranaires**
- **Les cibles spécifiques intracellulaires**

# Les cibles des médicaments:

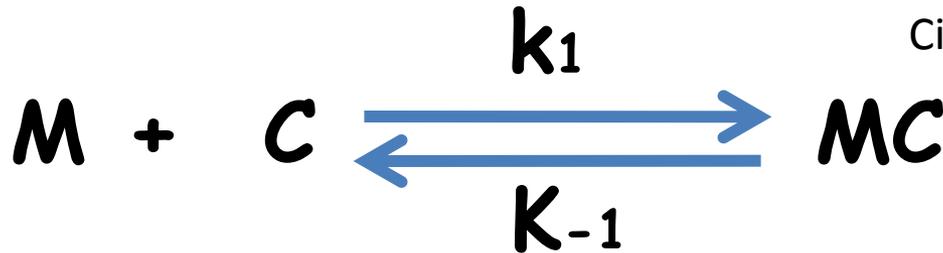
Les cibles spécifiques

## Caractéristiques pharmacologiques

### 1. La loi d'action de masse

Molécule/médicament: M

Cible spécifique : C



A l'équilibre...

#### Enzymes

Constante de Michaelis (KM)

$$K_M = [E] \times [S] / [ES]$$

$$K_M = k_{-1} / k_1$$

Concentration de substrat permettant  
50% de la vitesse max de réaction

#### Récepteurs

Constante de dissociation (KD)

$$K_D = [L] \times [R] / [LR]$$

$$K_D = k_{-1} / k_1$$

Concentration en ligand permettant  
d'occuper 50% des récepteurs

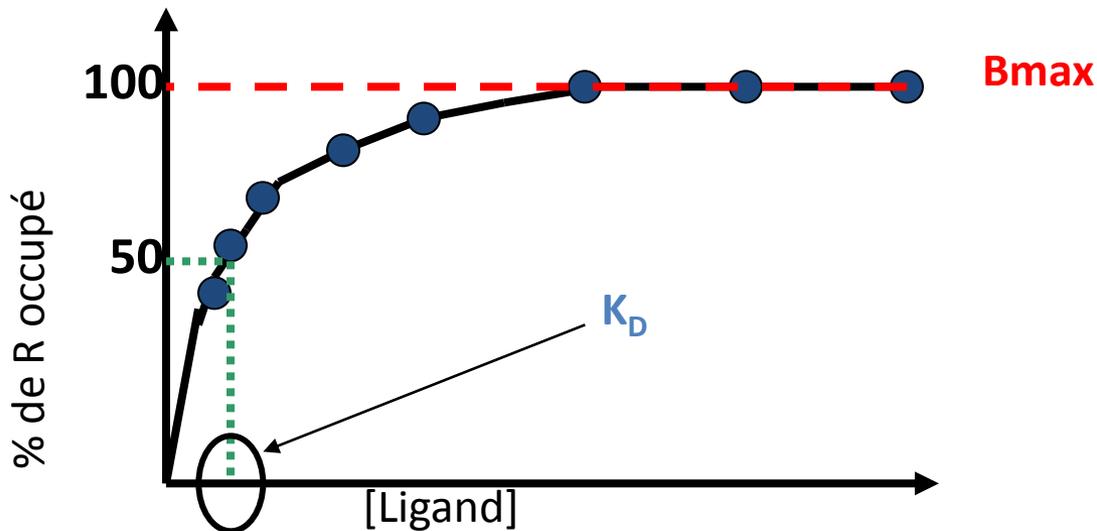
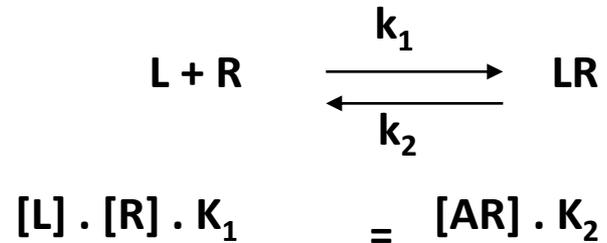
# Les cibles des médicaments:

## Les cibles spécifiques

## Caractéristiques pharmacologiques

- Saturabilité et affinité

- Loi d'action de masse
- A l'équilibre



# Les cibles des médicaments:

## Les cibles spécifiques

### Caractéristiques pharmacologiques

- **Spécificité:**

- Un médicament spécifique est un médicament qui n'interagit qu'avec **une seule cible**

- **Caractéristique rarement vérifiée:**

- 1 cible majoritaire: Une **propriété principale**
- X cibles annexes: des **propriétés latérales**

- **Exemple:** Antihistaminiques  $H_1$

- récepteurs  $H_1$  de histamine (allergie)
- effets latéraux (récepteurs muscariniques):
  - utiles: effet antinaupathique (mal des transports)
  - inutiles: sécheresse buccale (**effet indésirable de type A**)

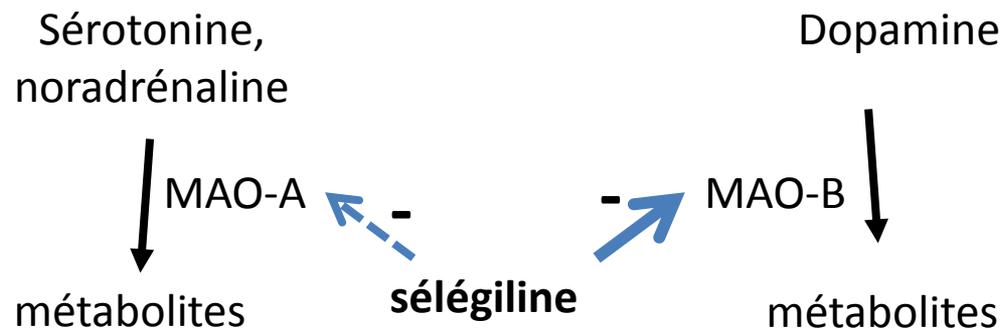
# Les cibles des médicaments:

## Les cibles spécifiques

### Caractéristiques pharmacologiques

- **Sélectivité**

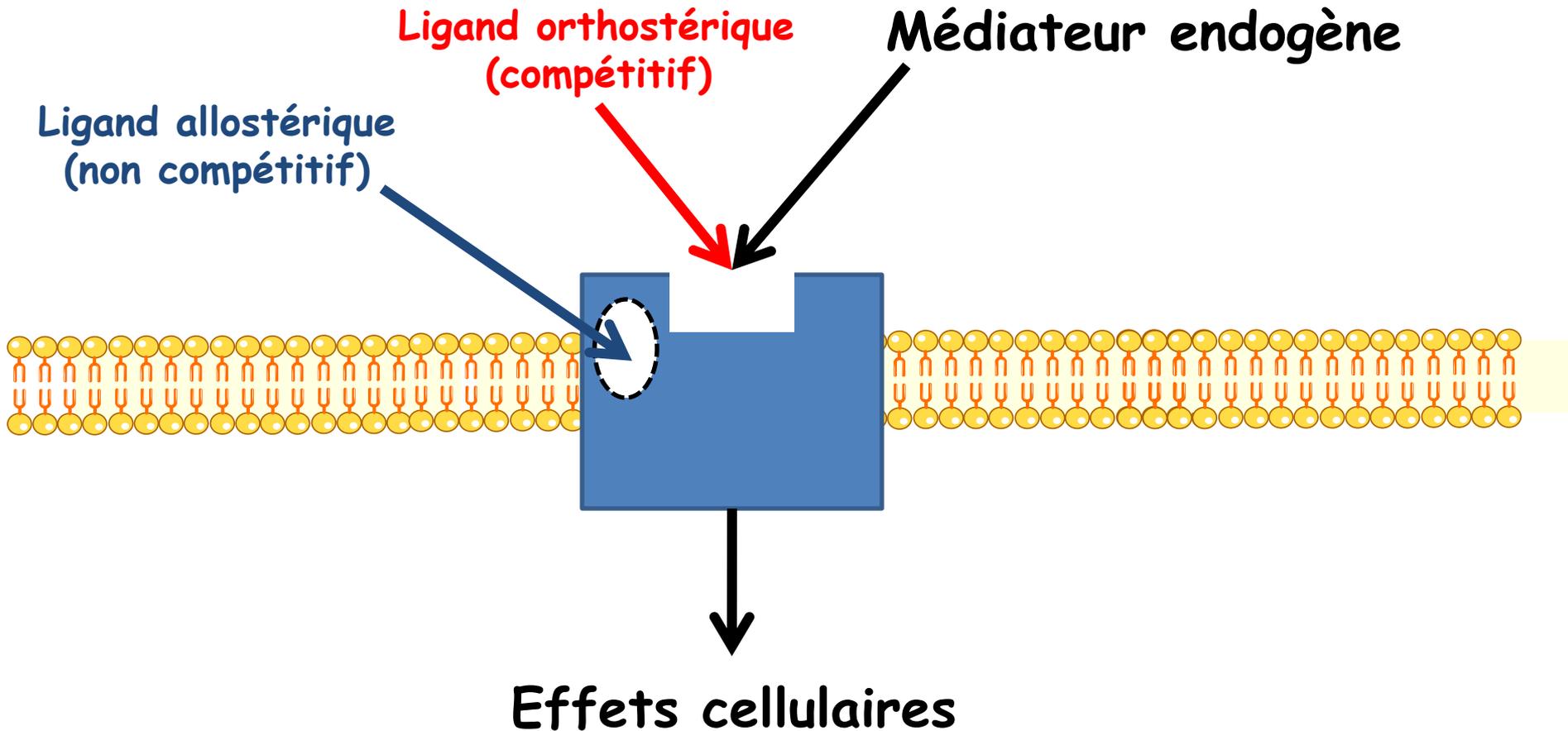
- Capacité à interagir avec un **seul des différents sous-types d'un récepteur**
- Sélectivité dépend de l'affinité relative du médicament
- Notion **RELATIVE**: la sélectivité disparaît à fortes doses !!!!



# Les cibles des médicaments:

Les cibles spécifiques

## Caractéristiques pharmacologiques



# Les cibles des médicaments:

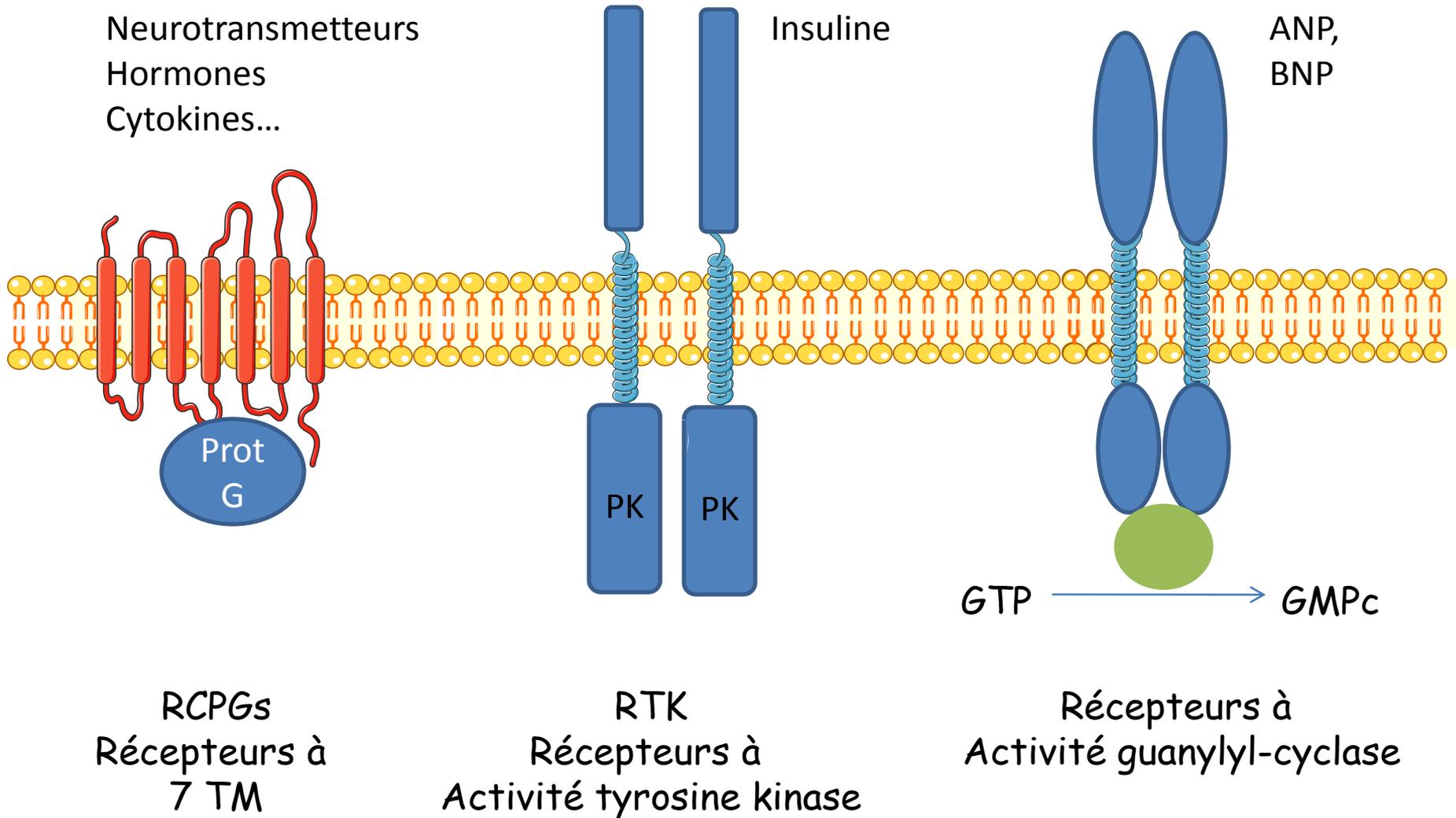
## Les cibles spécifiques

- **Caractéristiques moléculaires**
- **Caractéristiques pharmacologiques**
- **Les cibles spécifiques membranaires**
- **Les cibles spécifiques intracellulaires**

# Les cibles des médicaments:

## Les cibles spécifiques

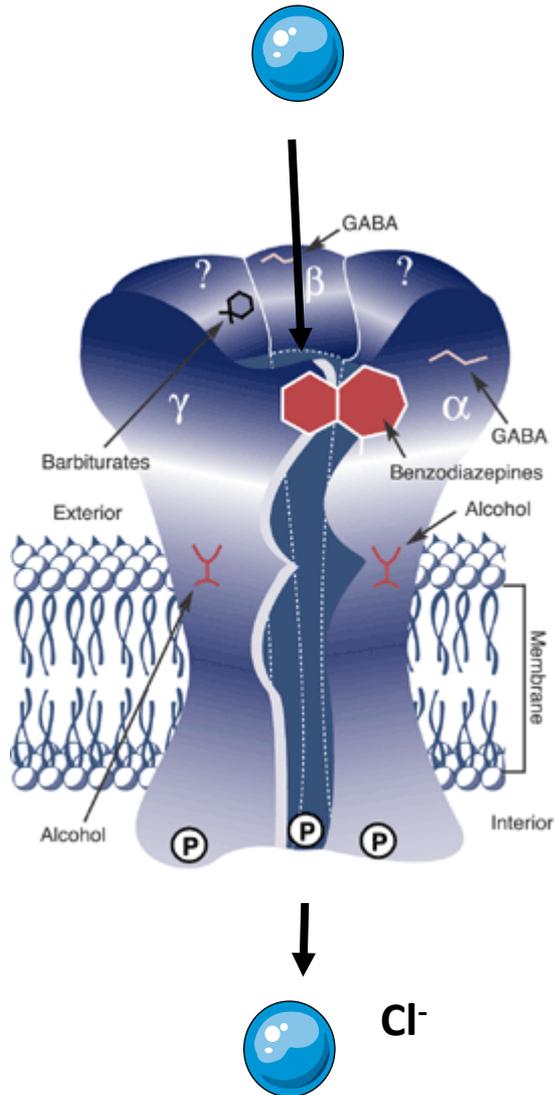
### Les récepteurs membranaires



# Les cibles des médicaments:

Les cibles spécifiques

## Les récepteurs membranaires



## Récepteurs ionotropes:

- Nicotiniques (Acétylcholine)
- Varénicline

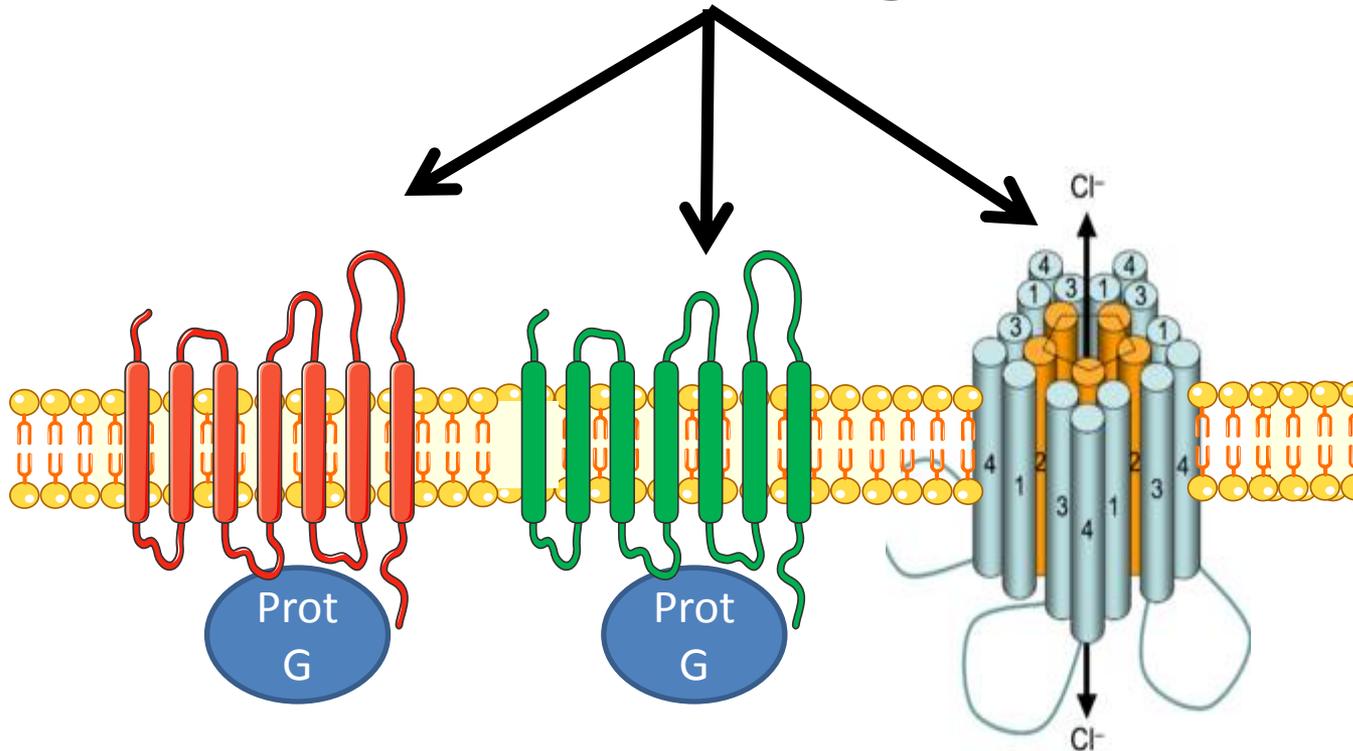
- GABA-A (GABA)
- Benzodiazépines, barbituriques

- 5HT<sub>3</sub> (Sérotonine)
- Les « sétrons »

# Les cibles des médicaments: Les cibles spécifiques

## Les récepteurs membranaires

Médiateur endogène



Sérotonine

5HT<sub>1,2,4,5,6,7</sub>

5HT<sub>3</sub>

Acétylcholine

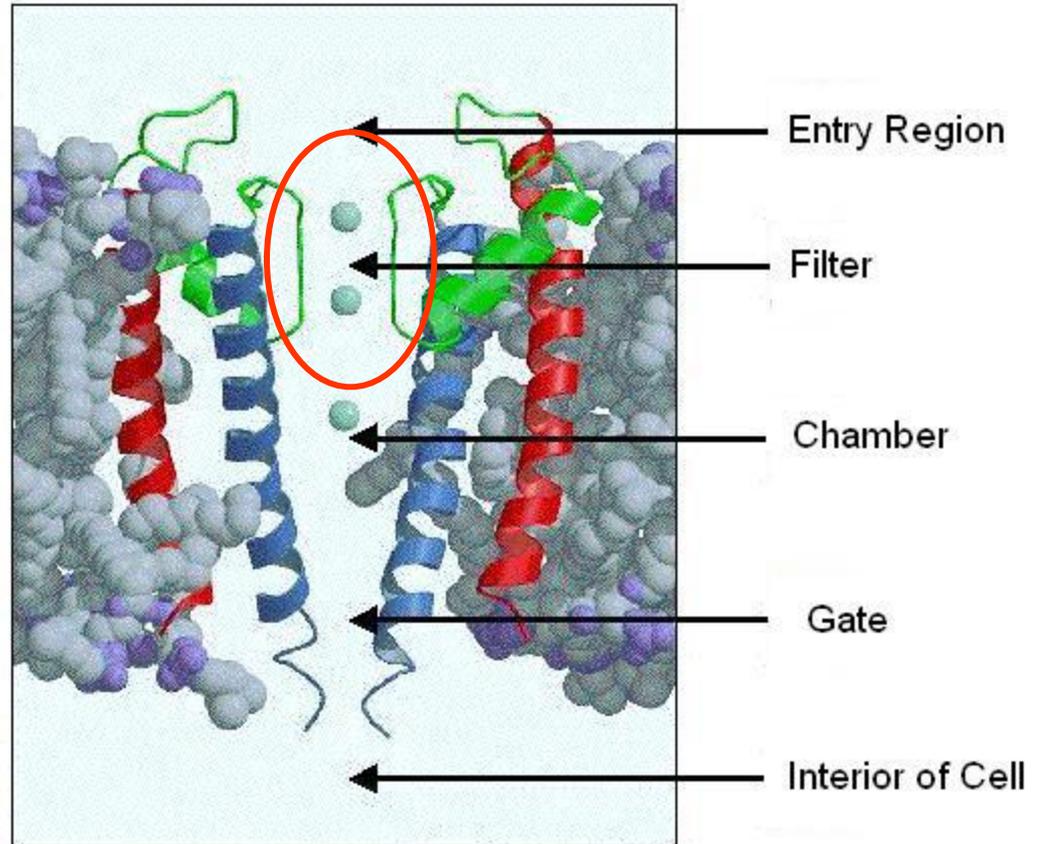
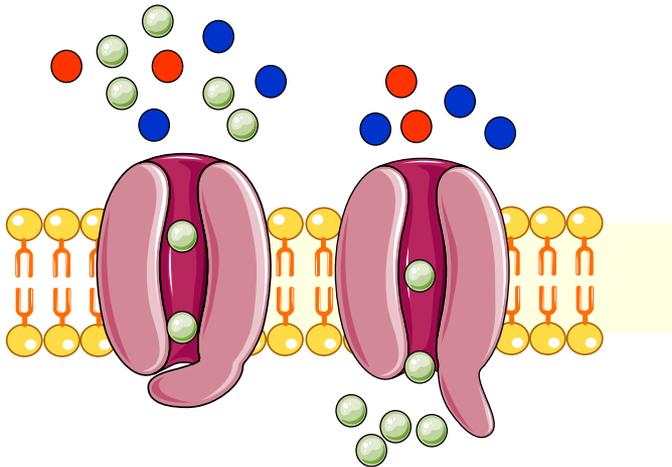
Muscariniques: M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>

Nicotiniques

# Les cibles des médicaments:

Les cibles spécifiques

## Les canaux ioniques



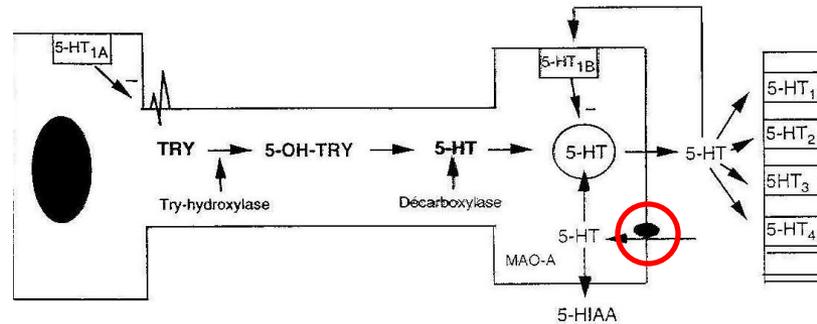
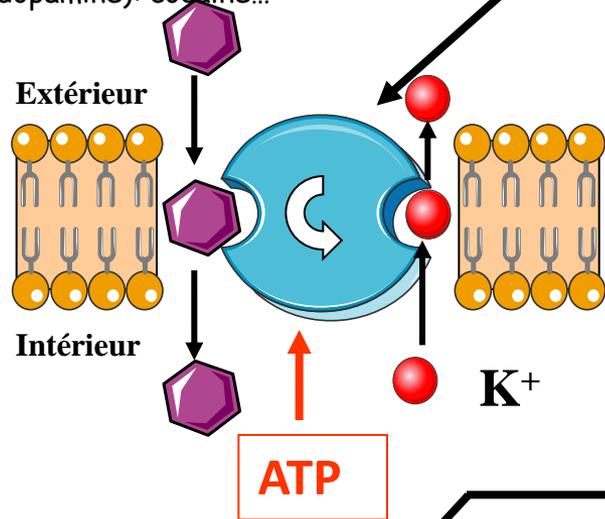
# Les cibles des médicaments:

## Les cibles spécifiques

### Les pompes et transporteurs

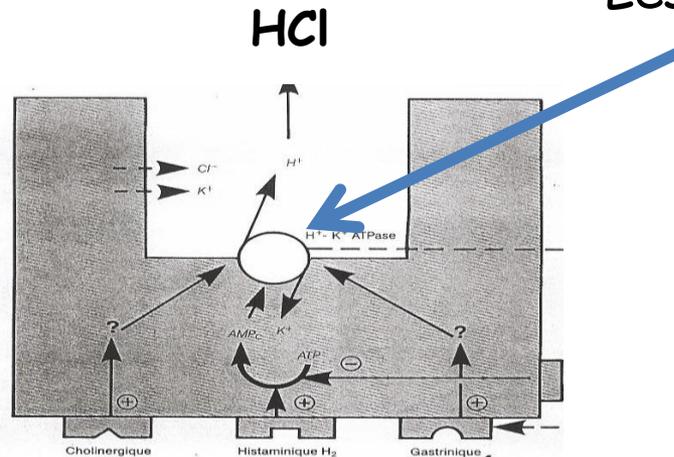
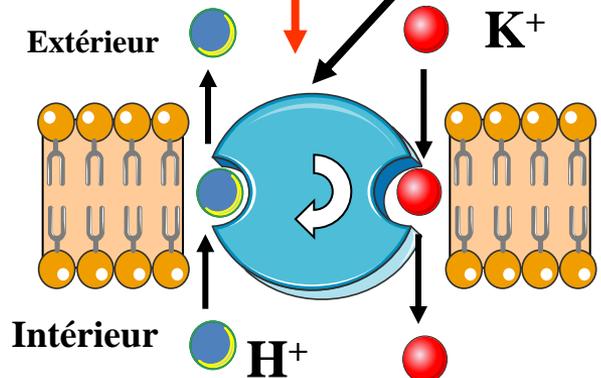
- NET (noradrénaline): sibutramine...
- SERT (sérotonine): fluoxétine...
- DAT (dopamine): cocaïne...

Inhibiteurs de la recapture des amines  
Biogènes: antidépresseurs



Inhibiteurs de la pompe à protons:

-Les « prazoles »



# Les cibles des médicaments:

## Les cibles spécifiques

- **Caractéristiques moléculaires**
- **Caractéristiques pharmacologiques**
- **Les cibles spécifiques membranaires**
- **Les cibles spécifiques intracellulaires**

# Les cibles des médicaments:

## Les cibles spécifiques

### Les récepteurs cytosoliques/nucléaires

Famille 1      Groupe A: **hormones thyroïdiennes**  
Groupe B: **acide rétinoïque (vit A)**  
Groupe C: peroxisome proliferator activated receptor (PPAR)  
Groupes D à J

Famille 2      Retinoid X Receptor-like

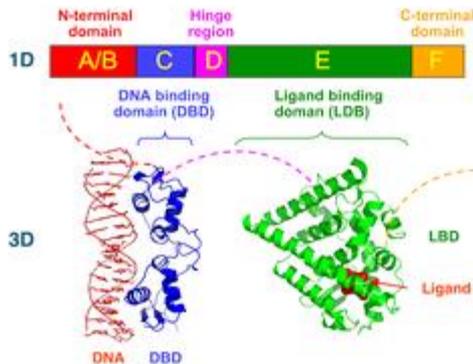
Famille 3      Groupe A: **récepteurs des oestrogènes**  
Groupe B: oestrogen related receptor  
Groupe C: **glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, androgènes**

Famille 4      Récepteurs du Nerve growth factor (NGF)

Famille 5      Steroidogenic Factor-like

Famille 6      Germ Cell Nuclear Factor-like

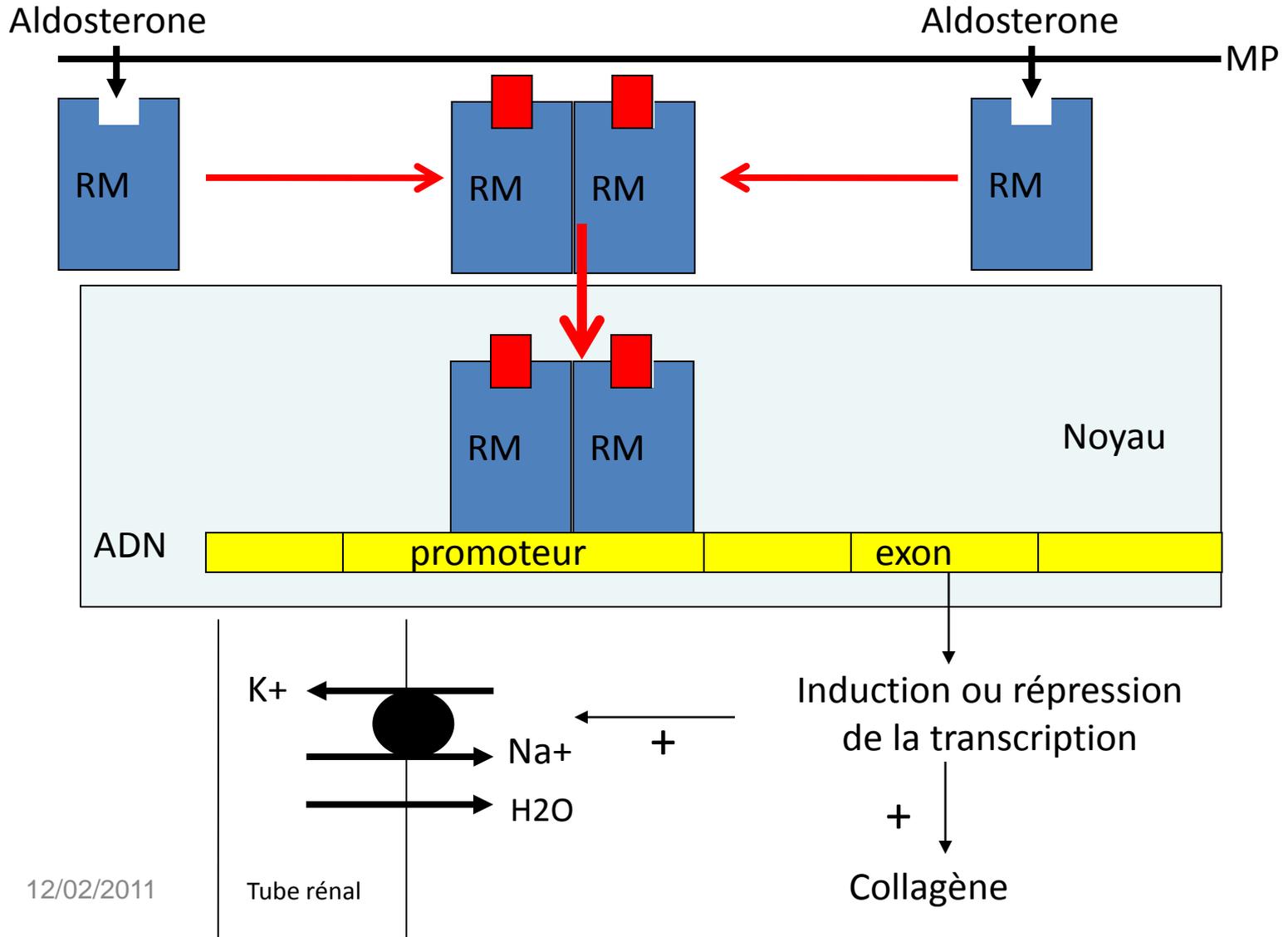
Structural Organization of Nuclear Receptors



# Les cibles des médicaments:

## Les cibles spécifiques

### Les récepteurs cytosoliques/nucléaires

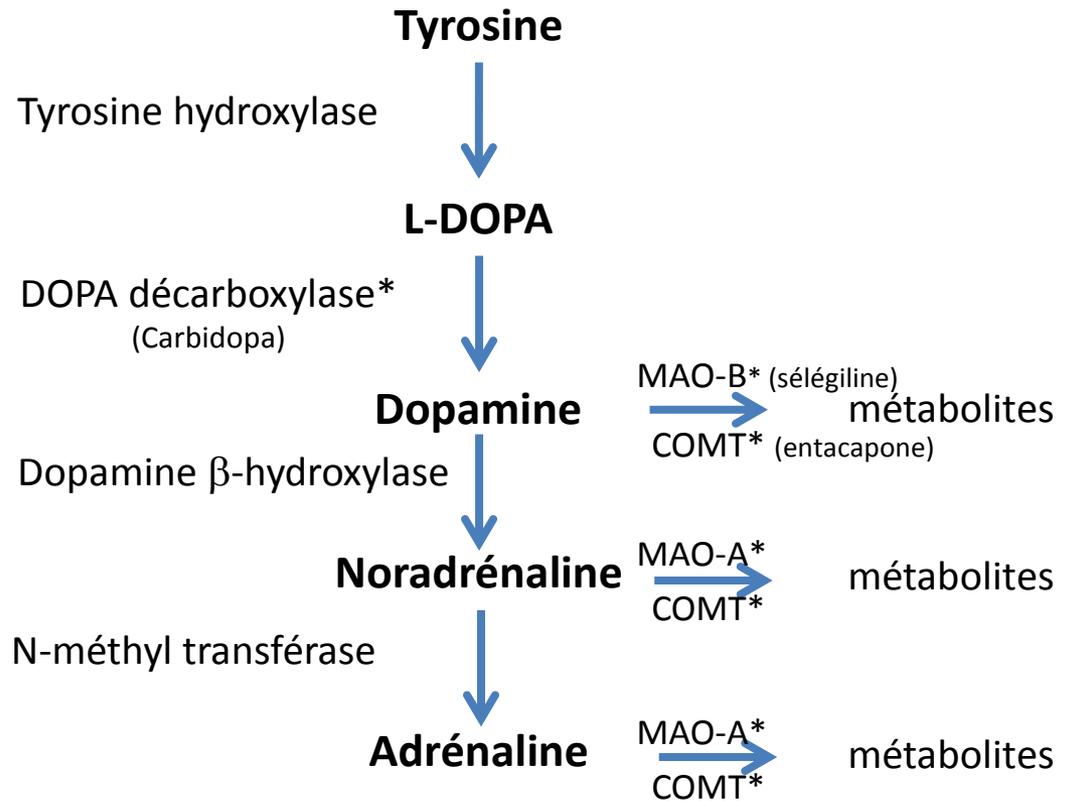
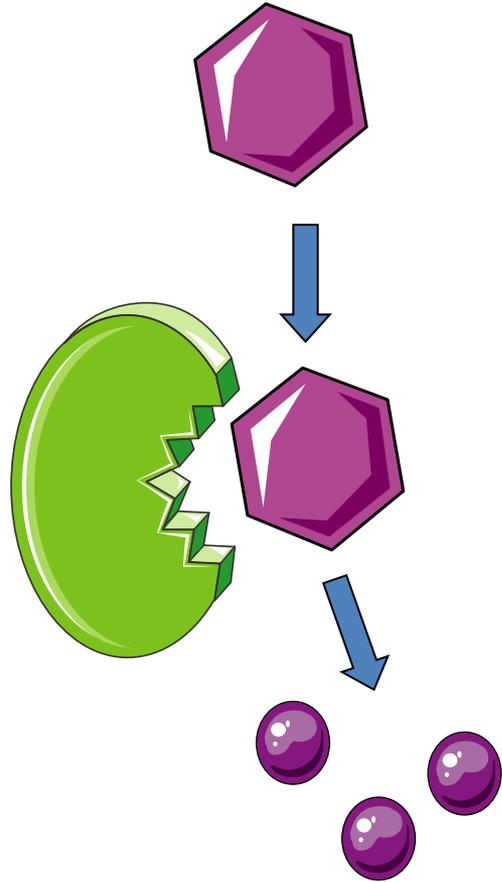


# Les cibles des médicaments:

## Les cibles spécifiques

### Les enzymes

#### Biosynthèse et dégradation de neurotransmetteurs

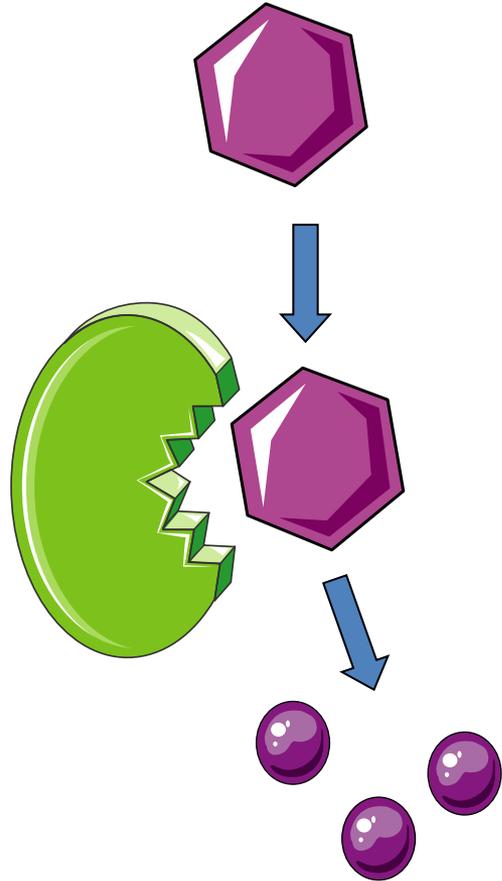


\*: enzymes cibles de médicaments

# Les cibles des médicaments:

## Les cibles spécifiques

### Les enzymes



Dégradation des xénobiotiques

Médicaments

Cytochrome P450

Métabolites  
hydrosolubles

« azolés »  
« navirs »  
Jus de pamplemousse



**3A4**

2D6

2C9

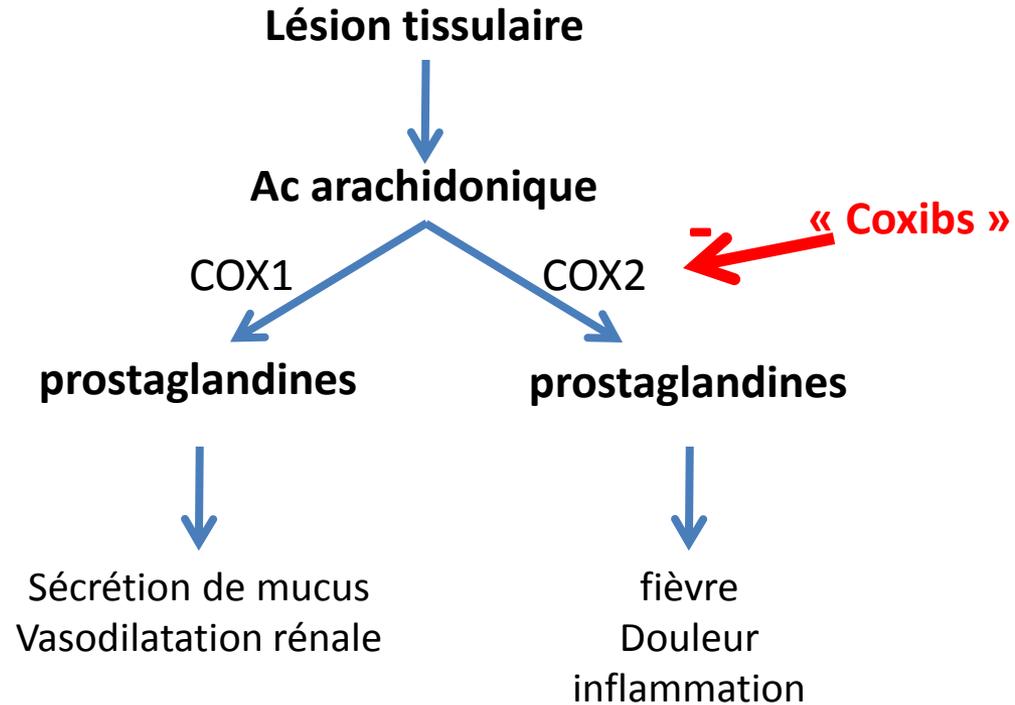
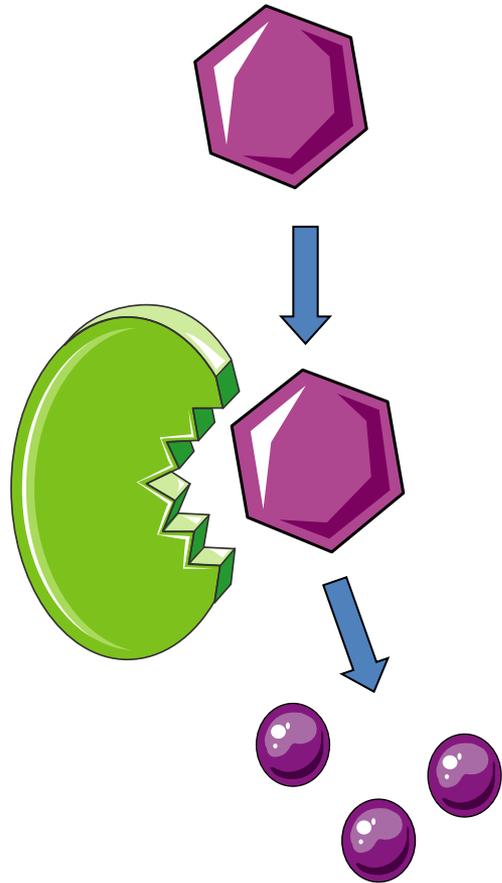
...

# Les cibles des médicaments:

## Les cibles spécifiques

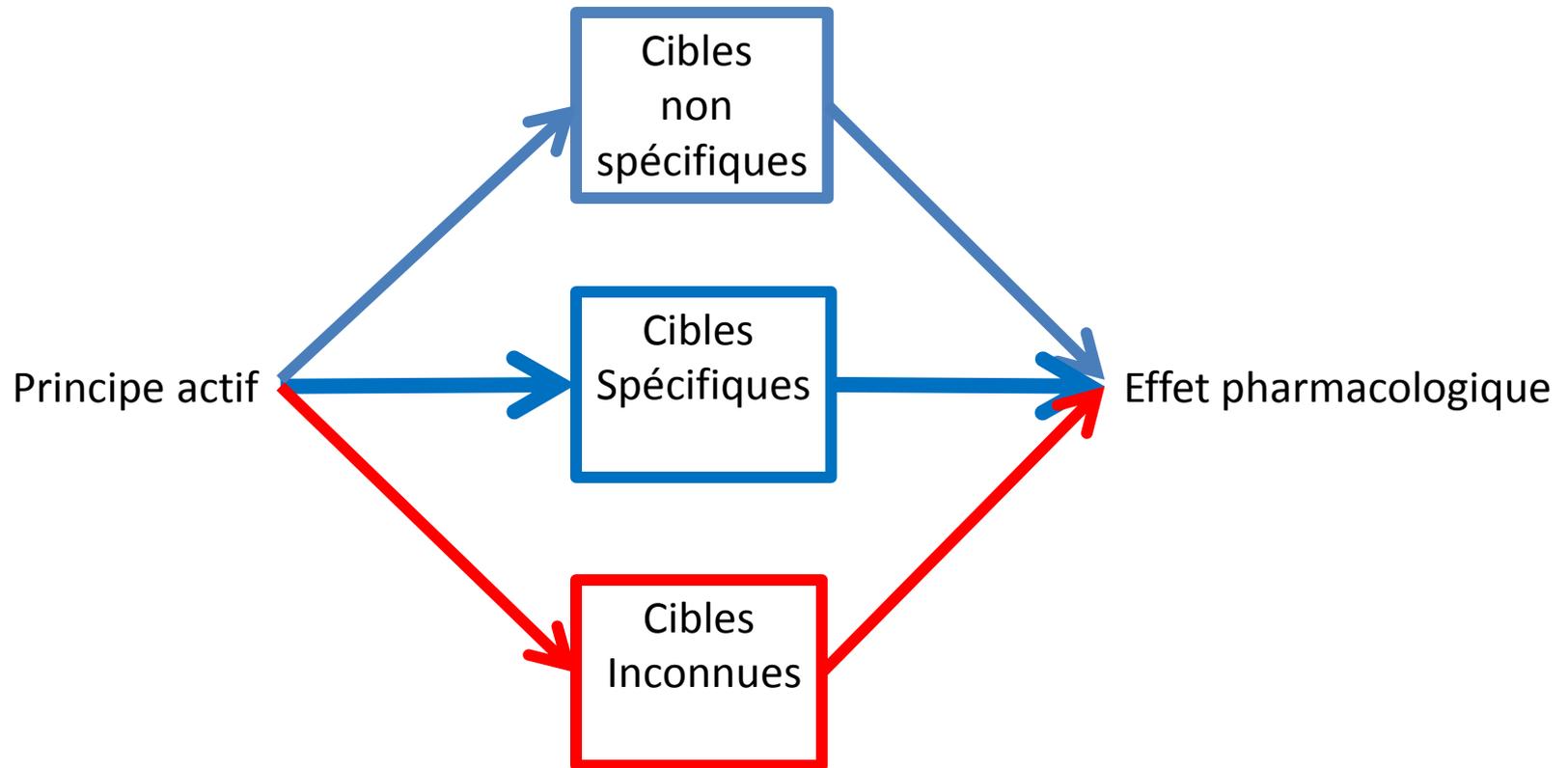
### Les enzymes

Les enzymes « inductibles »



→ L'aspirine bloque COX1 et COX2

# Les cibles des médicaments



# Les cibles des médicaments:

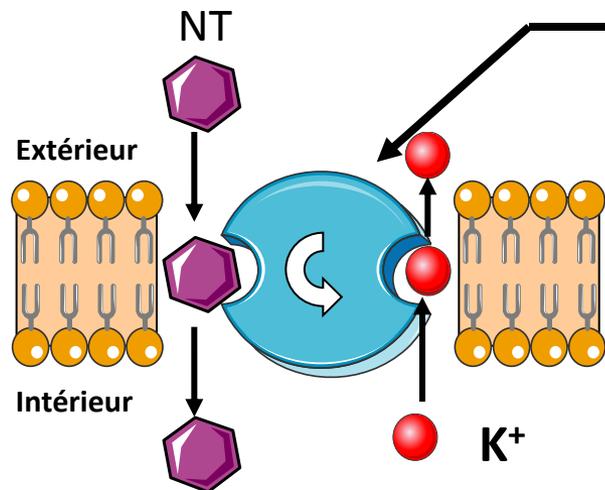
## Les cibles non connues ou non « pertinentes »

### \* Cible totalement inconnue

Paracétamol: antalgique, antipyrétique

Anti-épileptiques...

### \* Cible(s) connues mais ne rendant pas compte des effets



**Antidépresseurs inhibiteurs de la recapture des amines biogènes:**

- NET (noradrénaline): sibutramine...
- SERT (sérotonine): fluoxétine...
- DAT (dopamine): cocaïne...