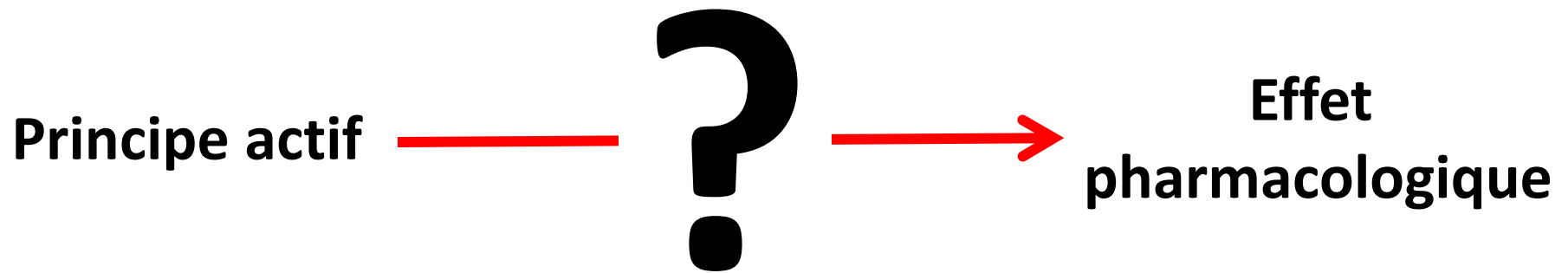
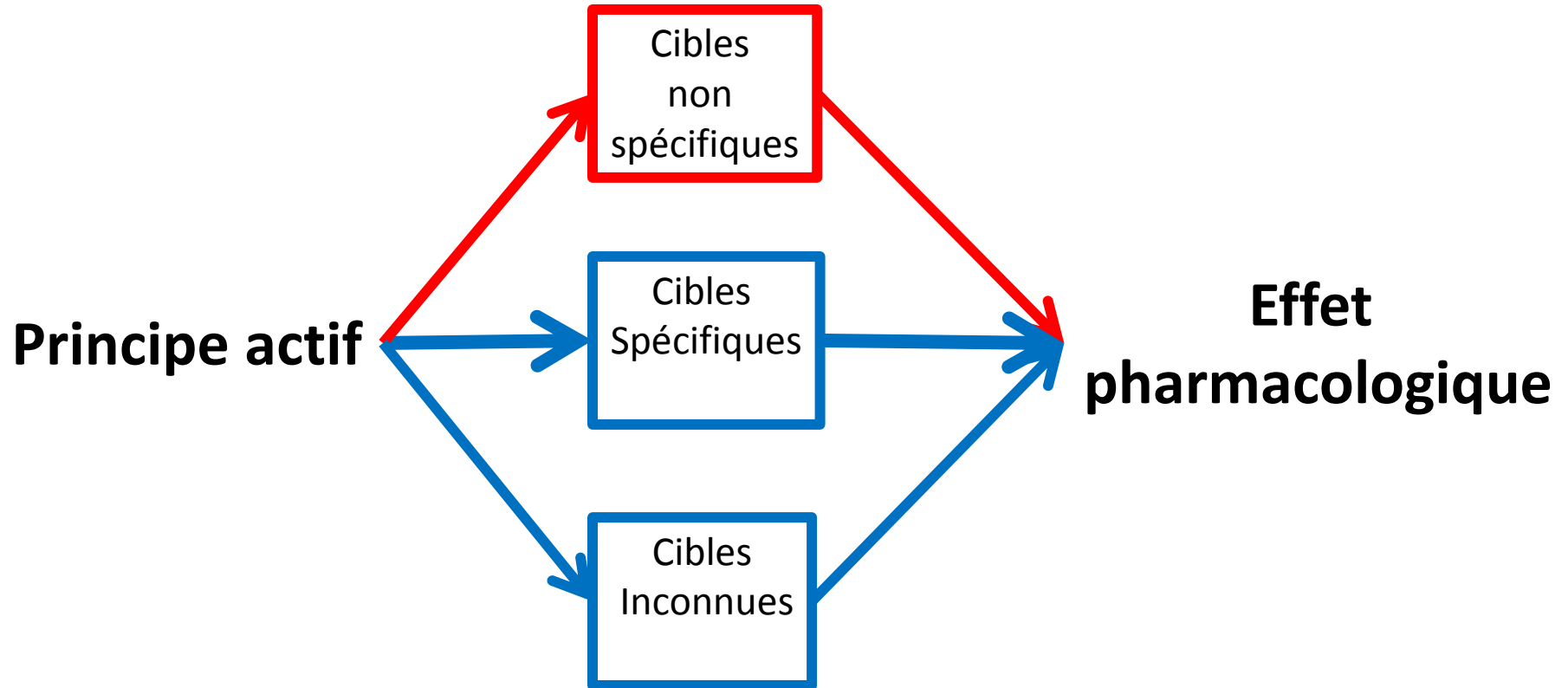


Les cibles des médicaments

Les cibles des médicaments



Les cibles des médicaments



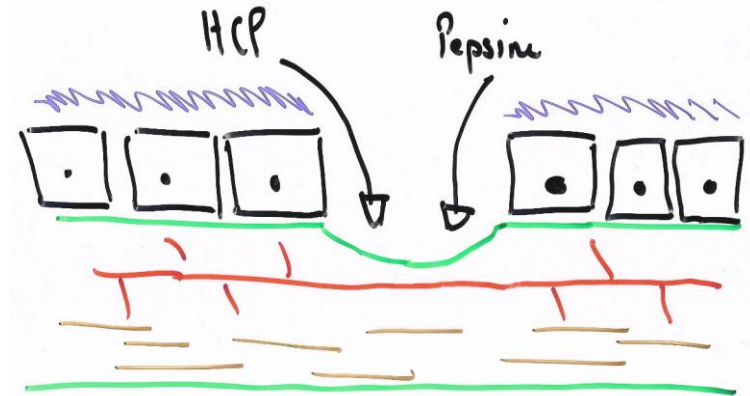
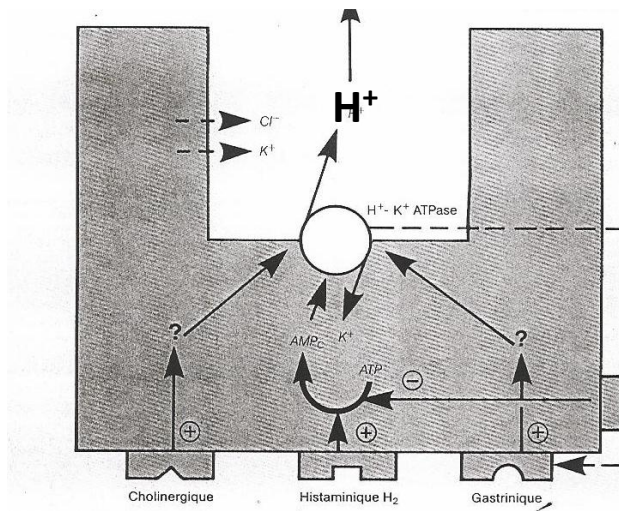
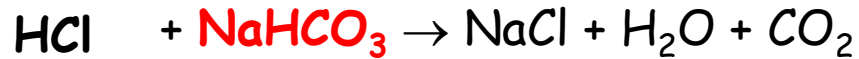
Les cibles des médicaments:

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



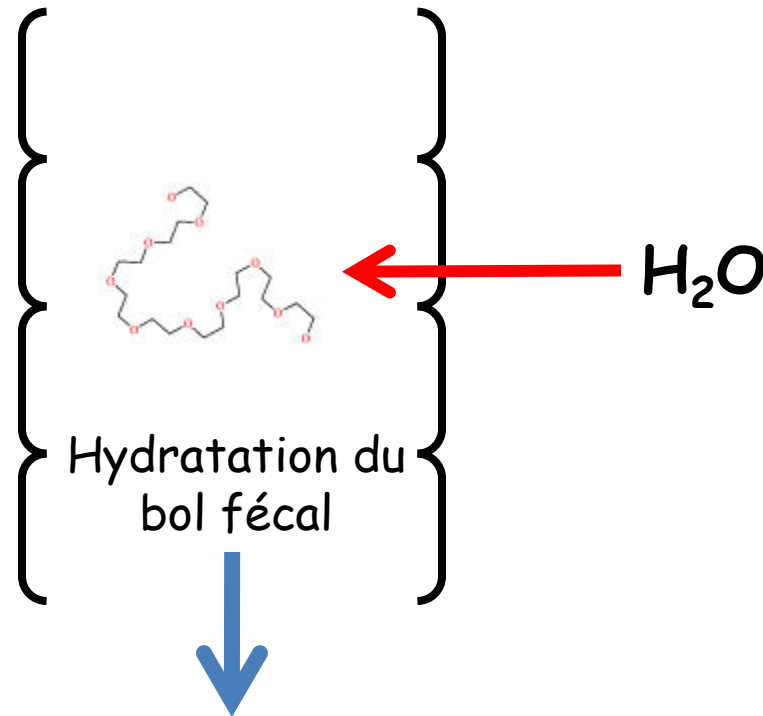
Les cibles des médicaments:

Les cibles non spécifiques

Médicaments qui n'interagissent pas avec une cible moléculaire cellulaire

• Les laxatifs osmotiques
« purgatifs »

Les « polyéthylène glycols (PEG) »



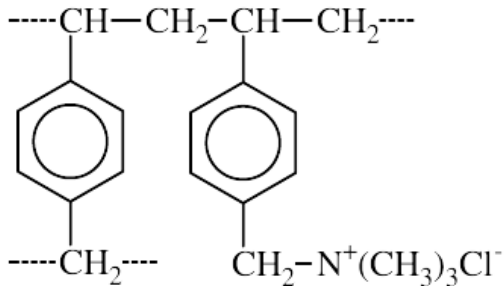
Les cibles des médicaments:

Les cibles non spécifiques

Médicaments qui n'interagissent pas avec une cible moléculaire cellulaire

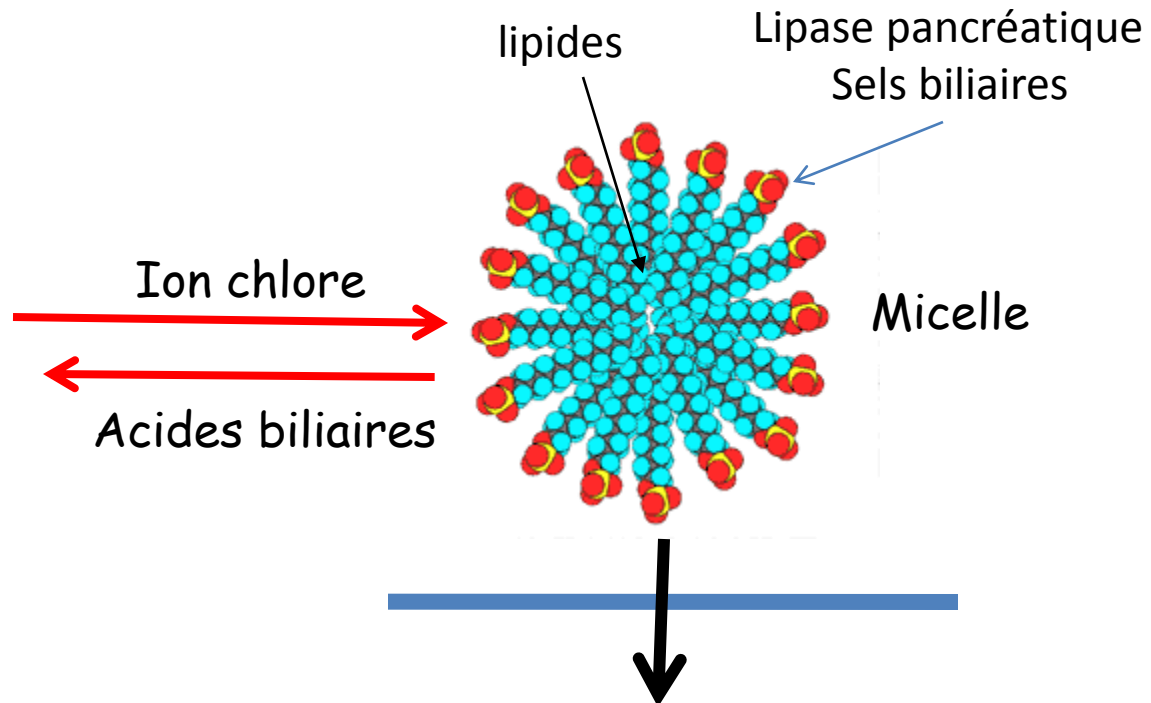
* Les résines échangeuses d'ions

La cholestyramine



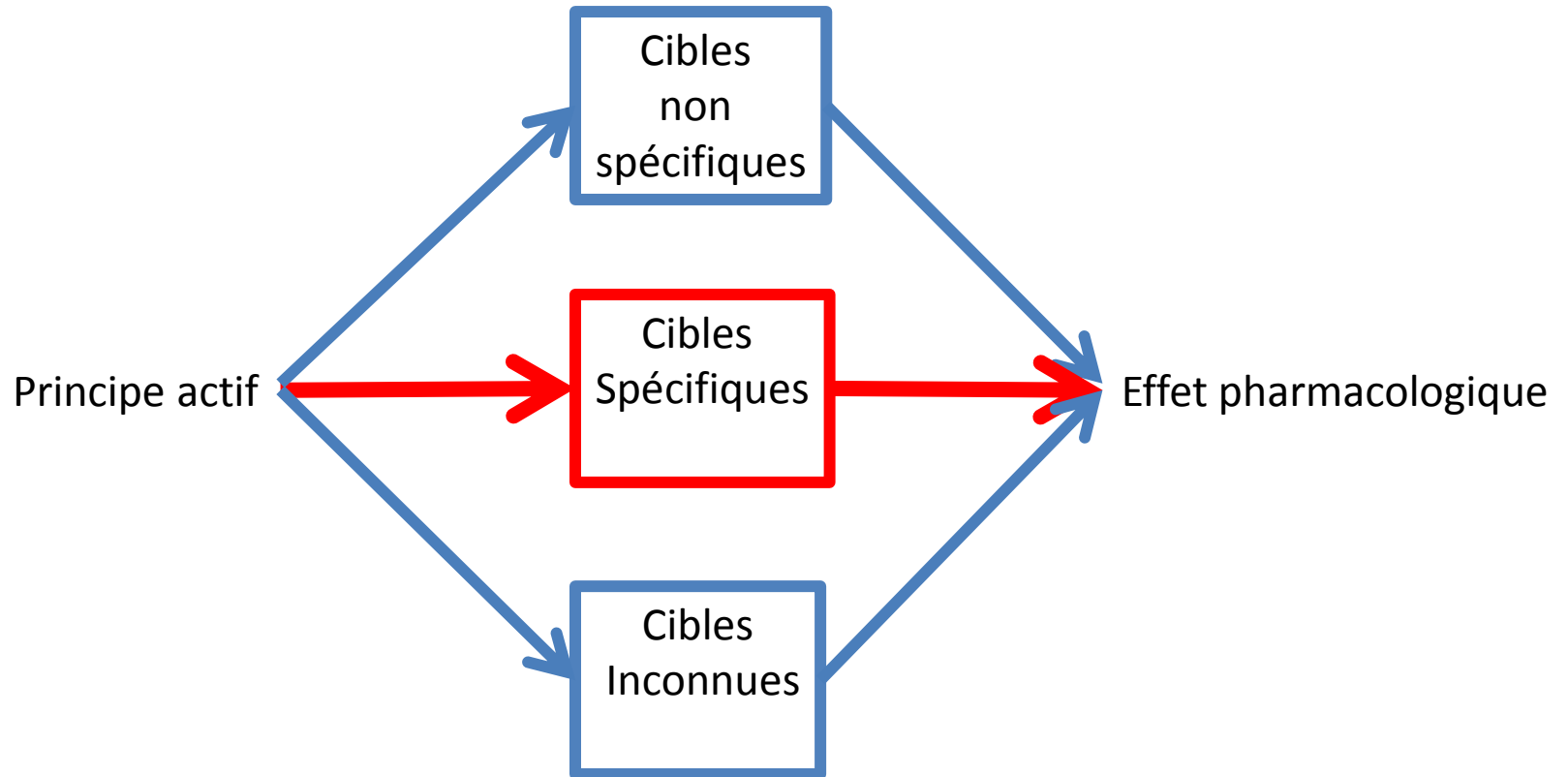
• Les inhibiteurs de la lipase pancréatique

Orlistat (Xenical°, Alli°)



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

Les cibles des médicaments



Les cibles des médicaments:

Les cibles spécifiques

1300 molécules actives

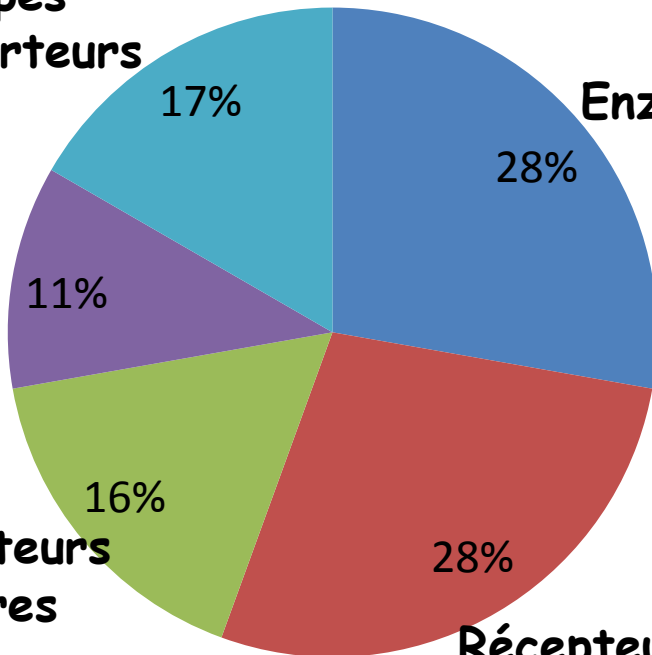
350 cibles endogènes

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

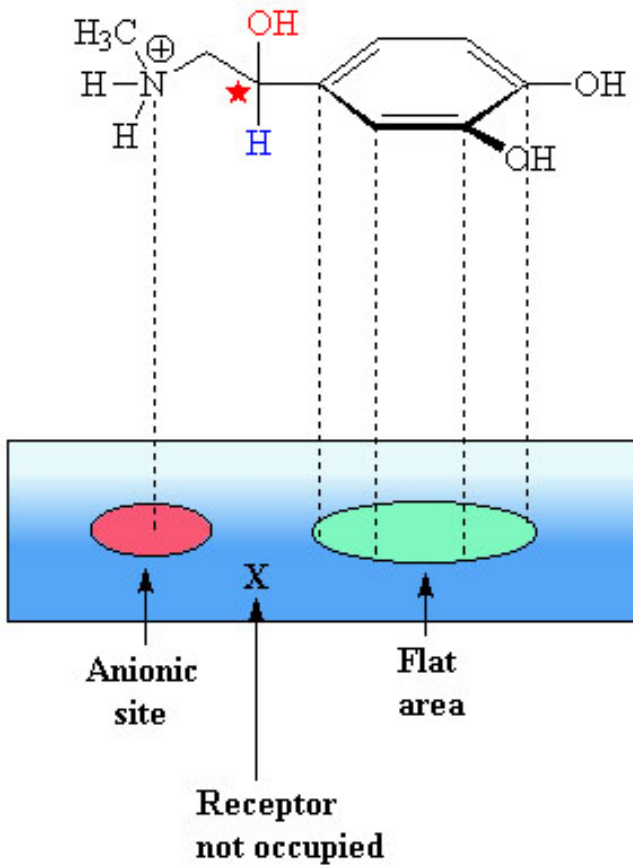
Caractéristiques moléculaires

- **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

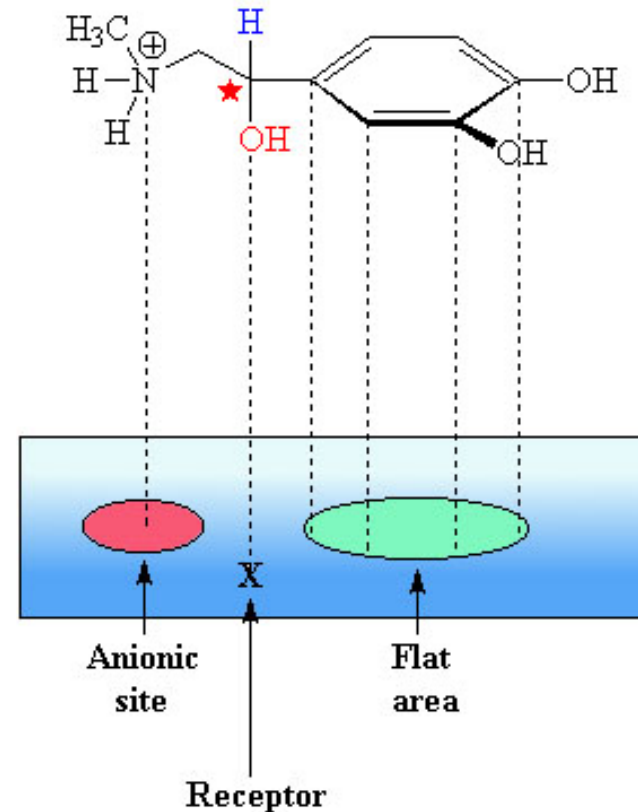
Les cibles des médicaments:

Les cibles spécifiques

Caractéristiques moléculaires



(+) Epinephrine - less active

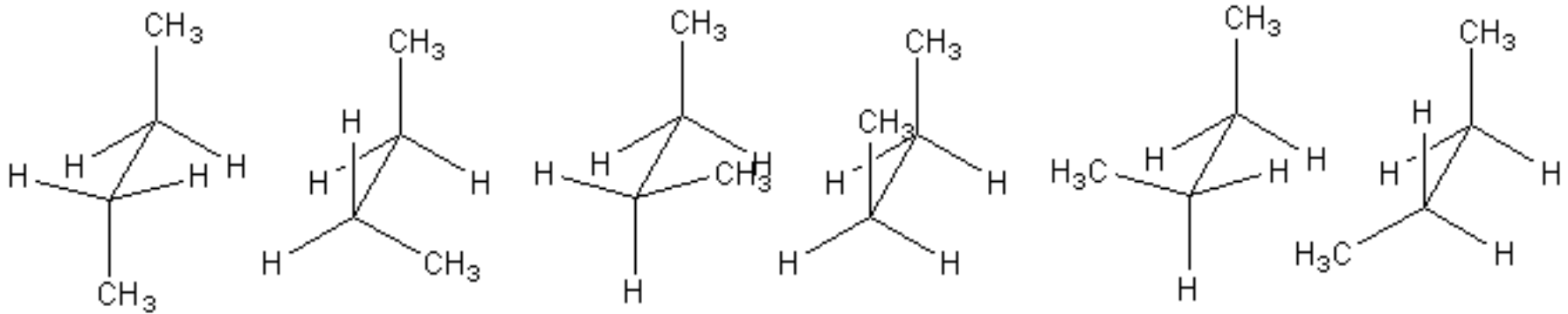


(-) Epinephrine - more active

Les cibles des médicaments:

Les cibles spécifiques

Caractéristiques moléculaires



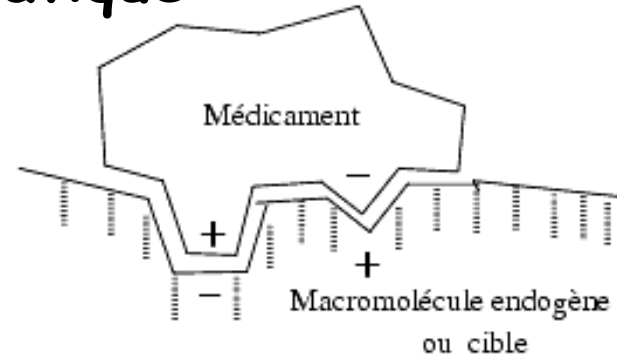
butane

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:

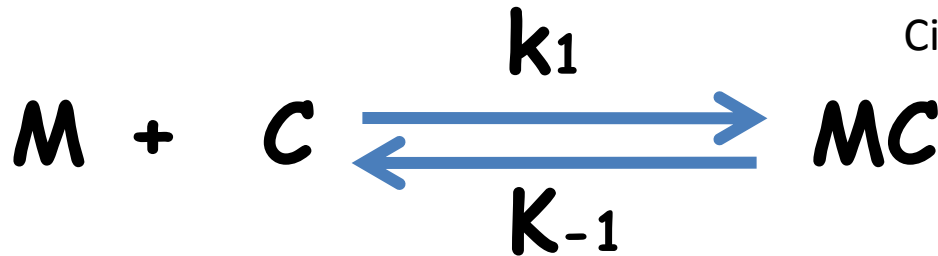
Les cibles spécifiques

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

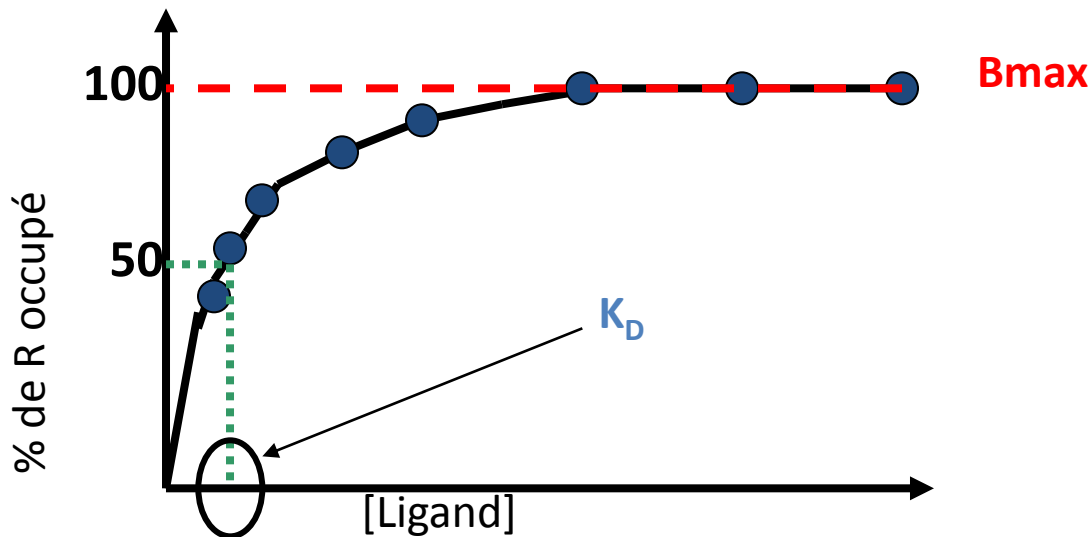
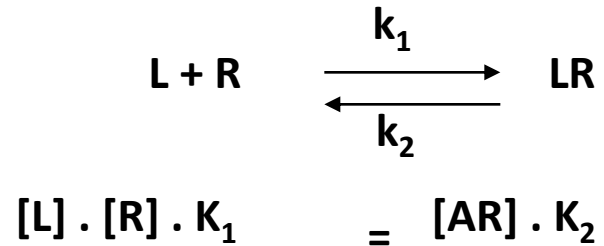
Les cibles des médicaments:

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**)

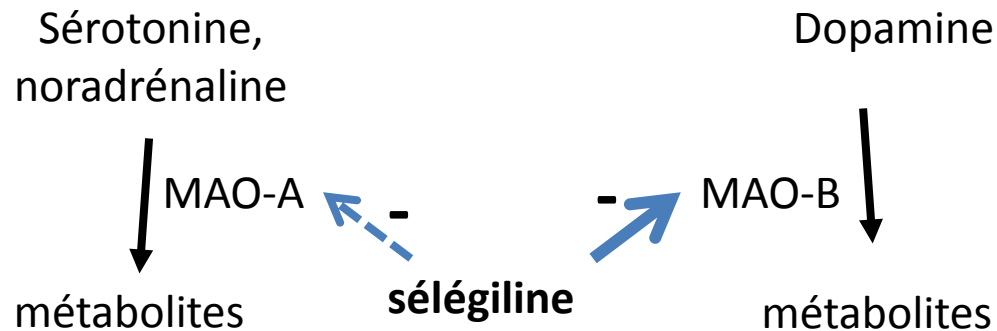
Les cibles des médicaments:

Les cibles spécifiques

Caractéristiques pharmacologiques

- **Sélectivité**

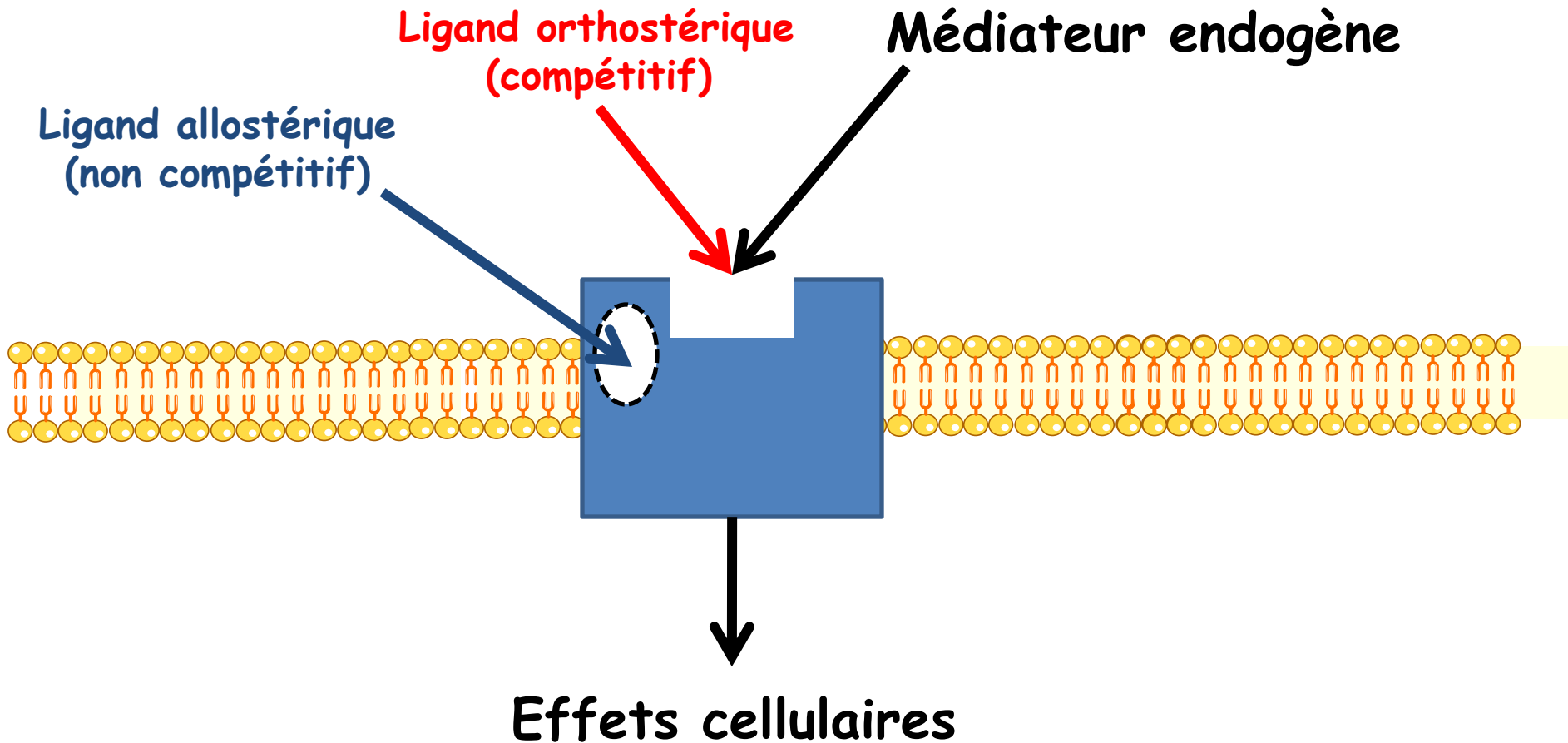
- Capacité à interagir avec un **seul des différents sous-types d'un récepteur**
- Sélectivité dépend de l'affinité relative du médicament
- Notion **RELATIVE**: la sélectivité disparaît à fortes doses !!!!



Les cibles des médicaments:

Les cibles spécifiques

Caractéristiques pharmacologiques



Les cibles des médicaments:

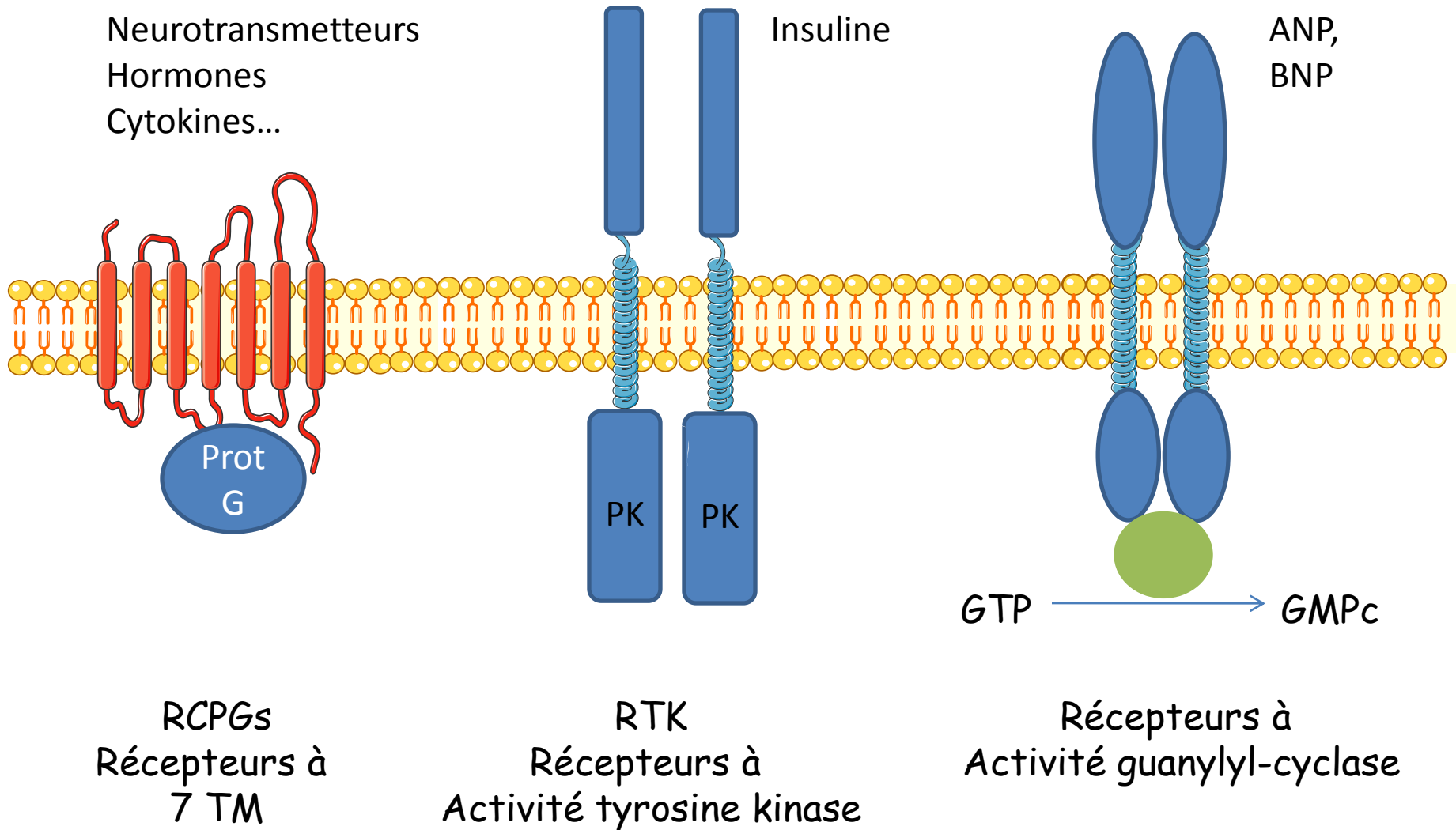
Les cibles spécifiques

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

Les cibles des médicaments:

Les cibles spécifiques

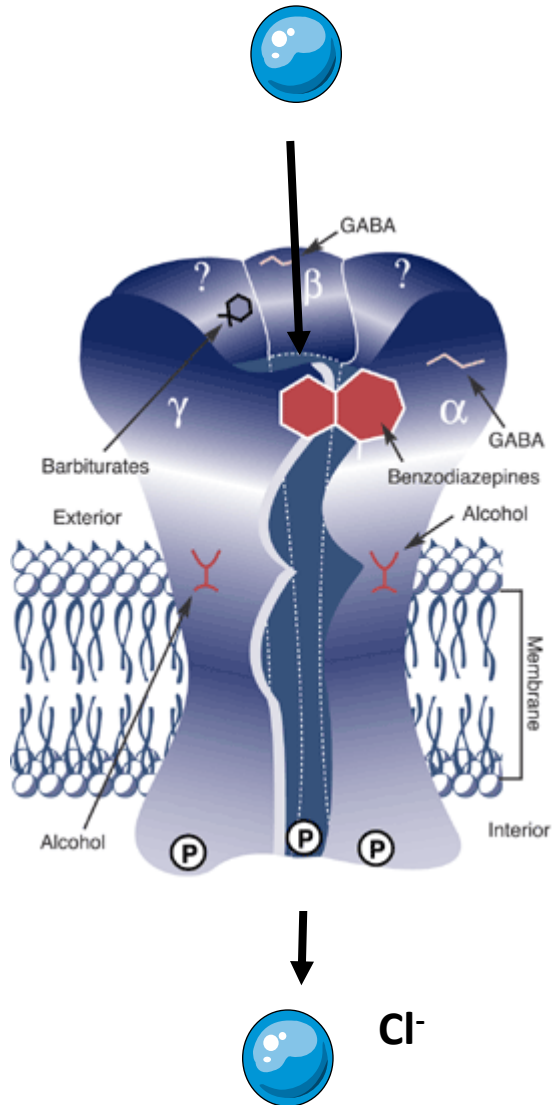
Les récepteurs membranaires



Les cibles des médicaments:

Les cibles spécifiques

Les récepteurs membranaires



Récepteurs ionotropes:

- Nicotiques (Acétylcholine)
- Varénicline

- GABA-A (GABA)
- Benzodiazépines, barbituriques

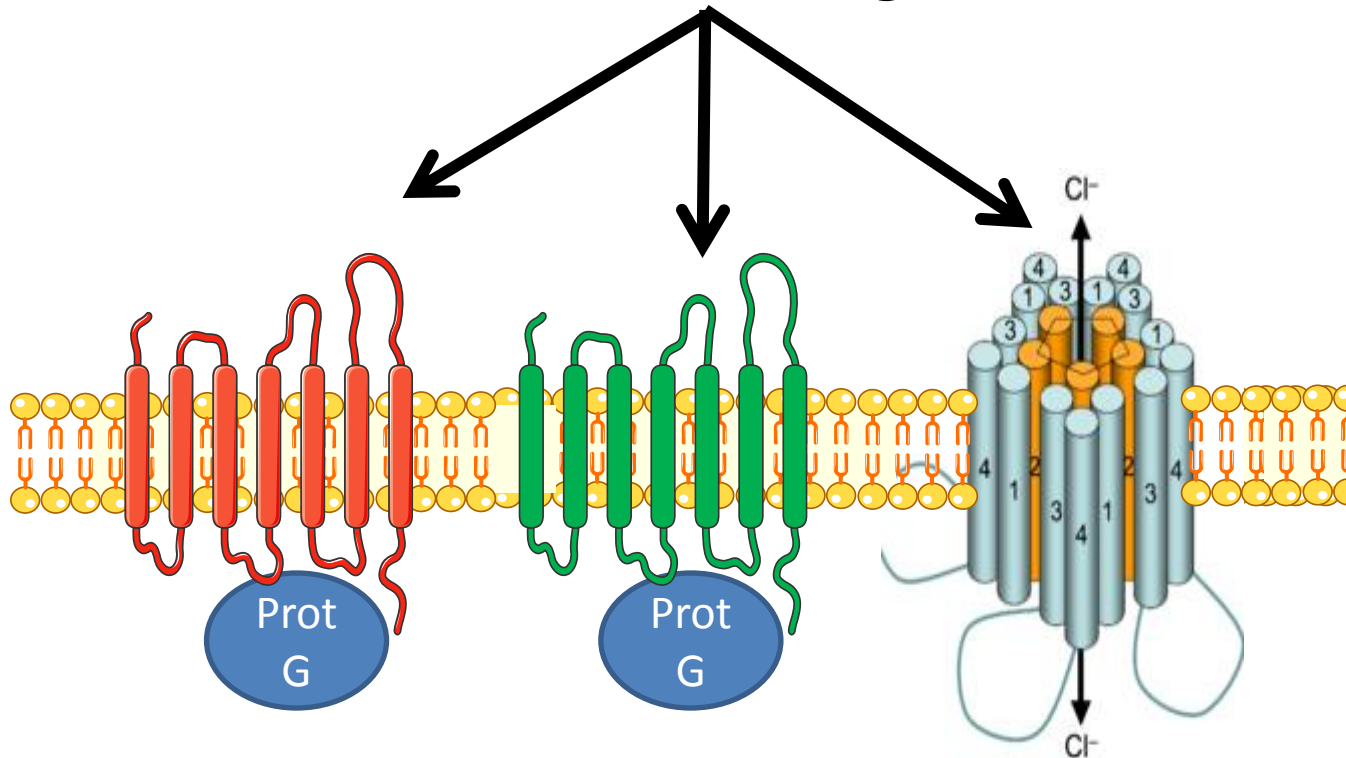
- 5HT3 (Sérotonine)
- Les « sétrons »

Les cibles des médicaments:

Les cibles spécifiques

Les récepteurs membranaires

Médiateur endogène



Sérotonine

5HT_{1,2,4,5,6,7}

5HT₃

Acétylcholine

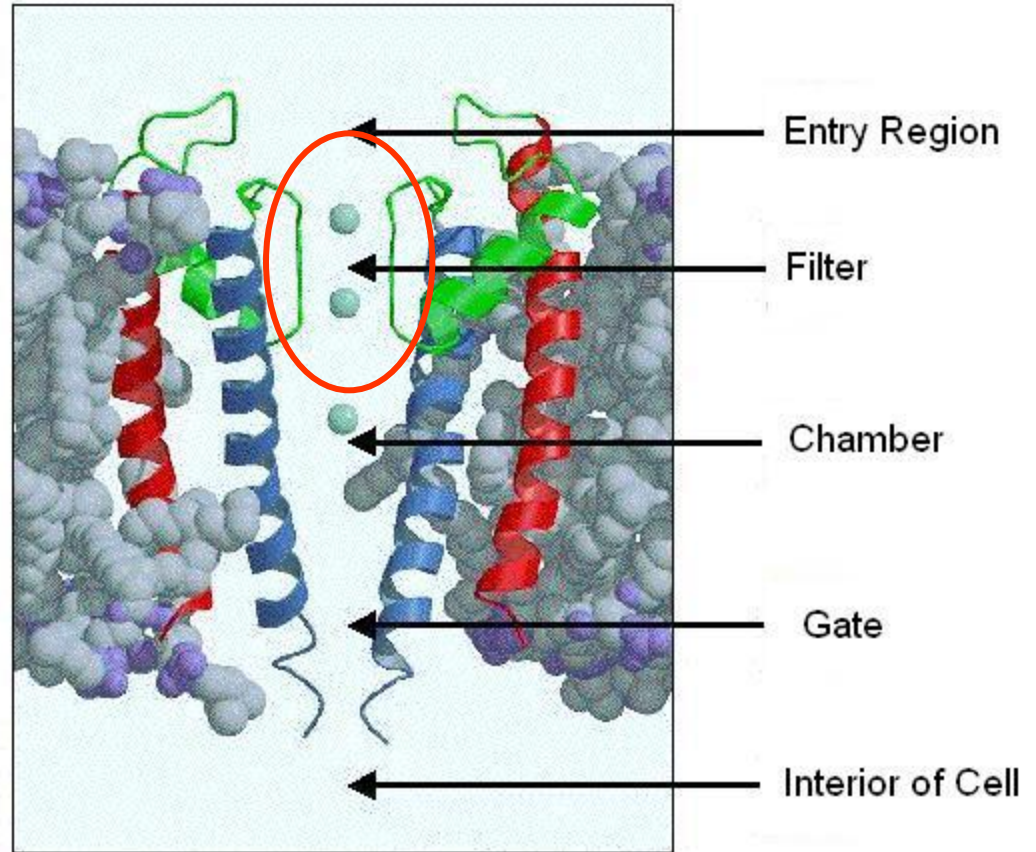
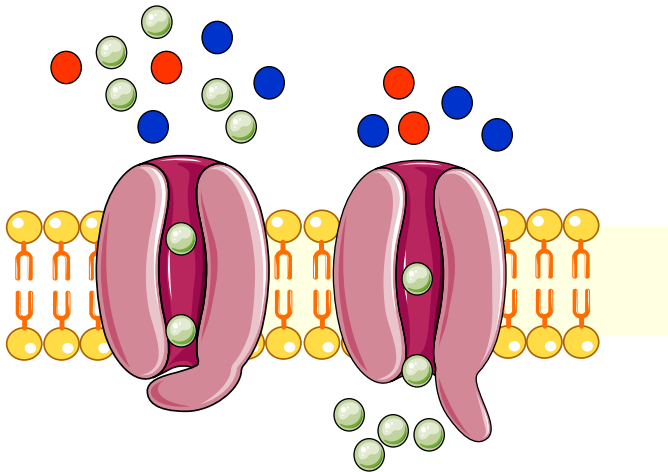
Muscariniques: M₁-M₅

Nicotiniques

Les cibles des médicaments:

Les cibles spécifiques

Les canaux ioniques



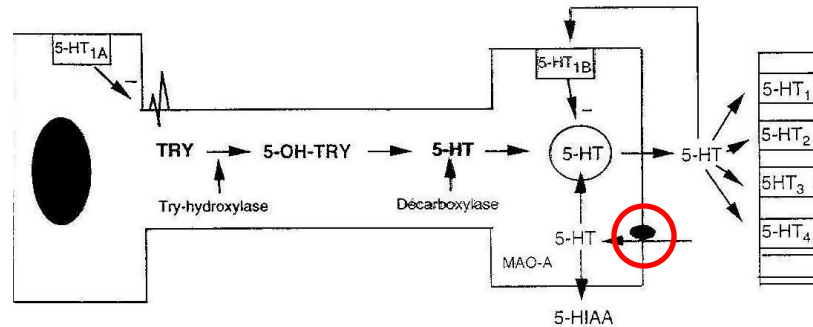
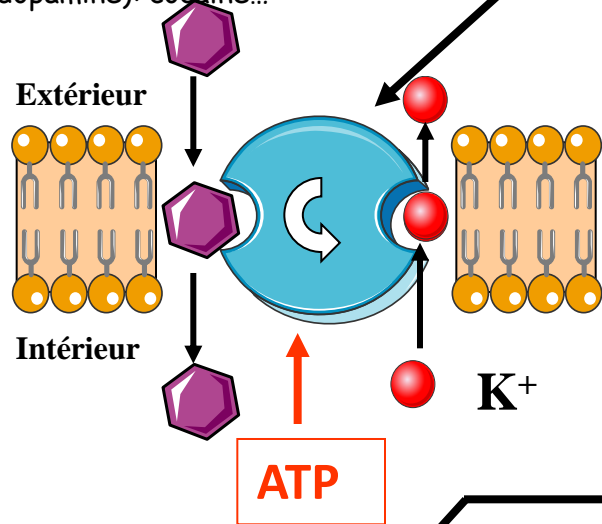
Les cibles des médicaments:

Les cibles spécifiques

Les pompes et transporteurs

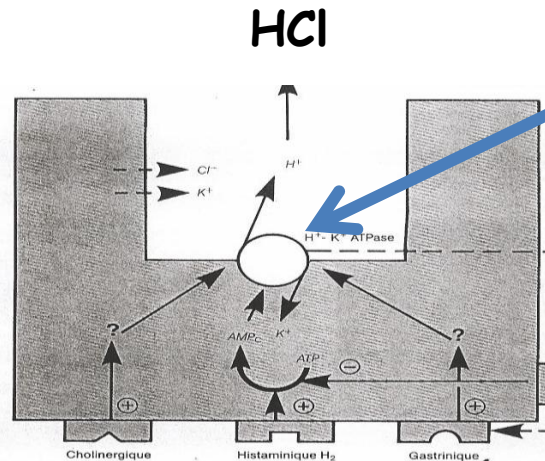
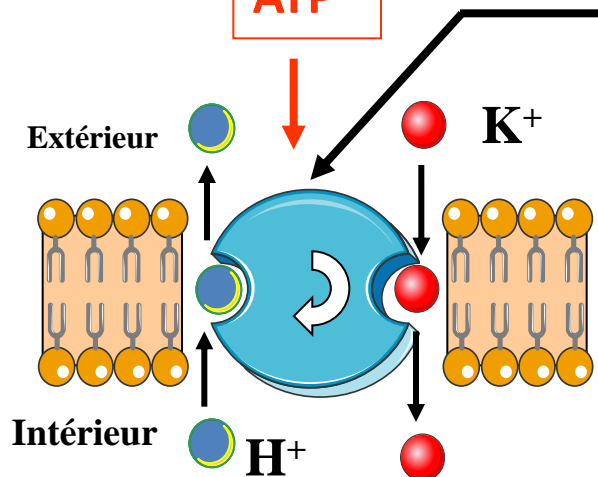
- NET (noradrénaline): sibutramine...
- SERT (sérotonine): fluoxétine...
- DAT (dopamine): cocaïne...

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

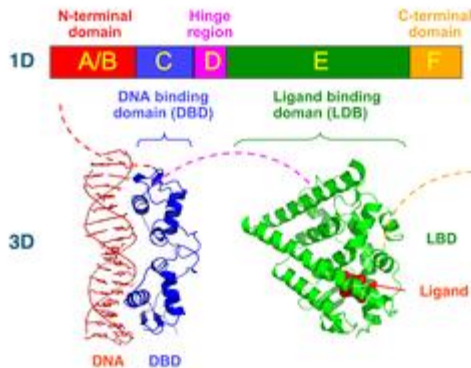
Famille 3 Groupe A: **récepteurs des oestrogènes**
Groupe B: oestrogen related receptor
Groupe C: **glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, androgènes**

Famille 4 Récepteurs du Nerve growth factor (NGF)

Famille 5 Steroidogenic Factor-like

Famille 6 Germ Cell Nuclear Factor-like

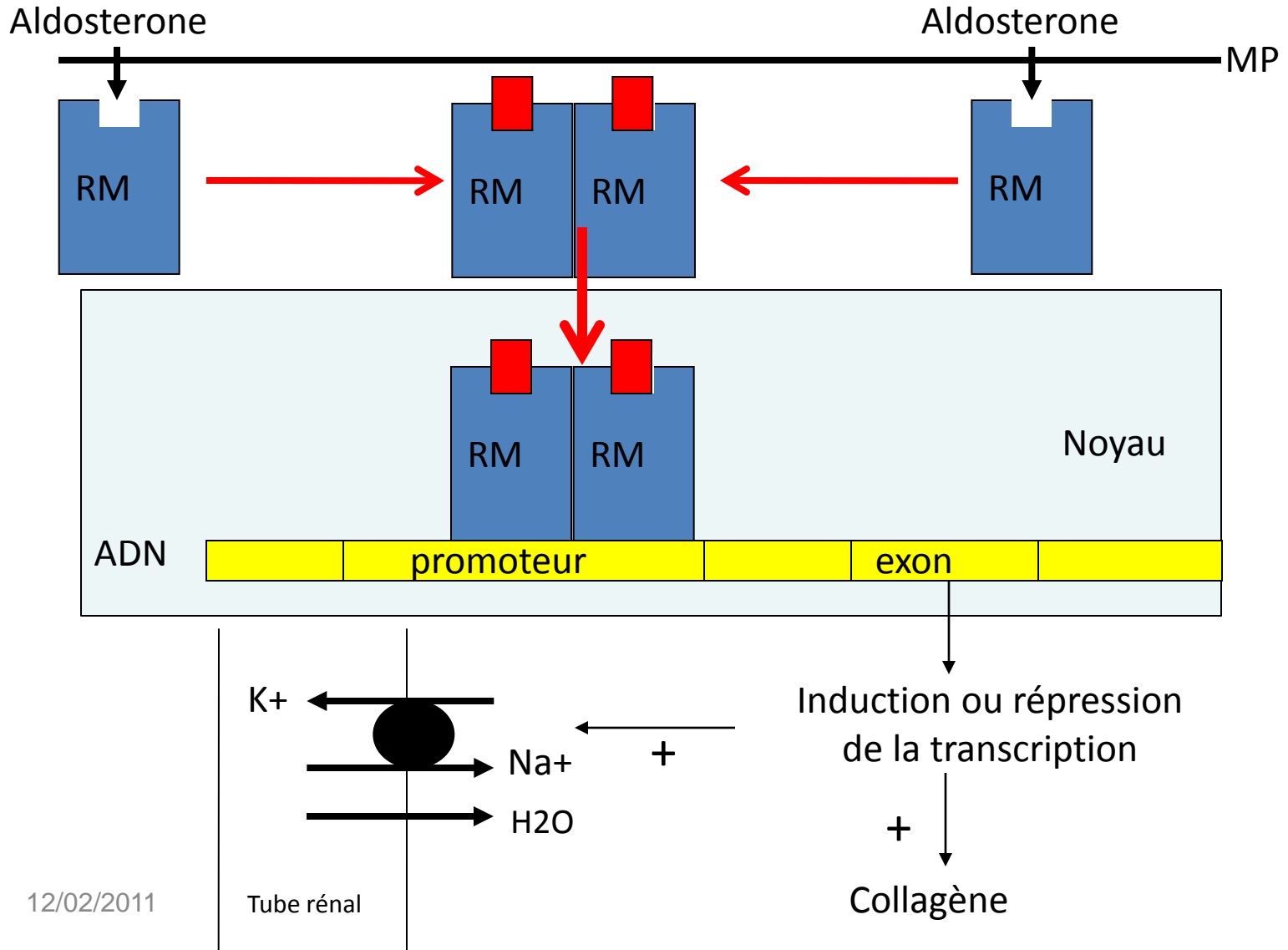
Structural Organization of Nuclear Receptors



Les cibles des médicaments:

Les cibles spécifiques

Les récepteurs cytosoliques/nucléaires

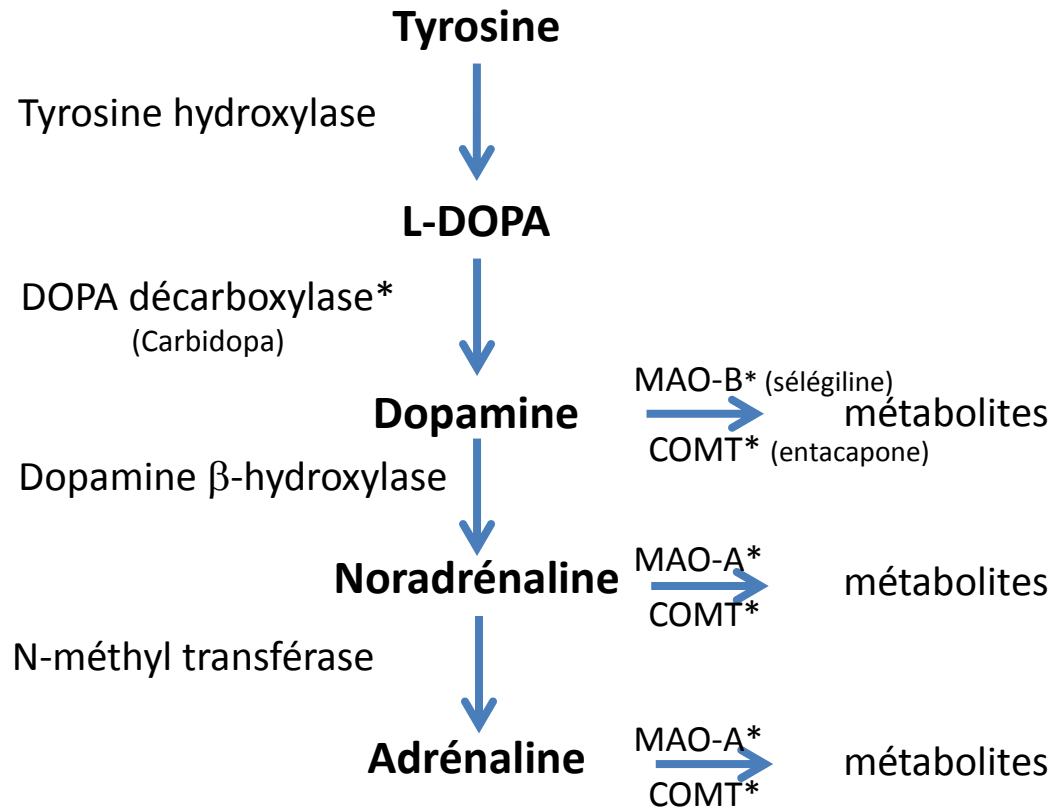
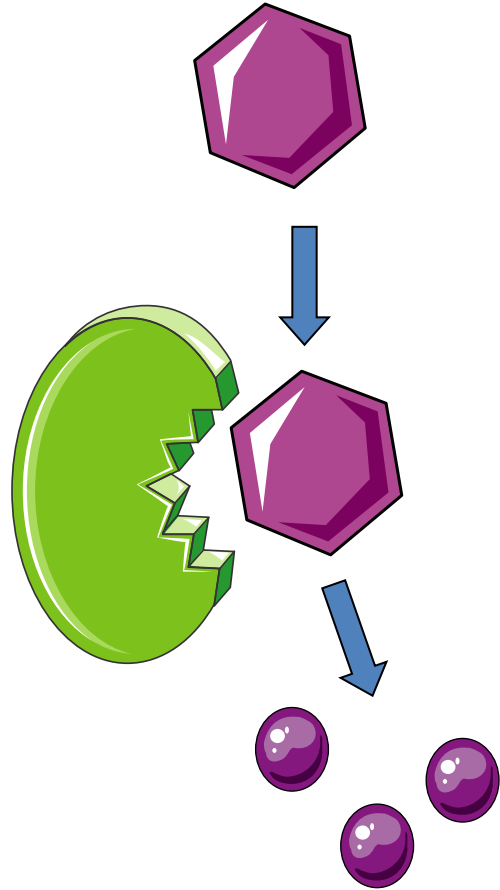


Les cibles des médicaments:

Les cibles spécifiques

Les enzymes

Biosynthèse et dégradation de neurotransmetteurs

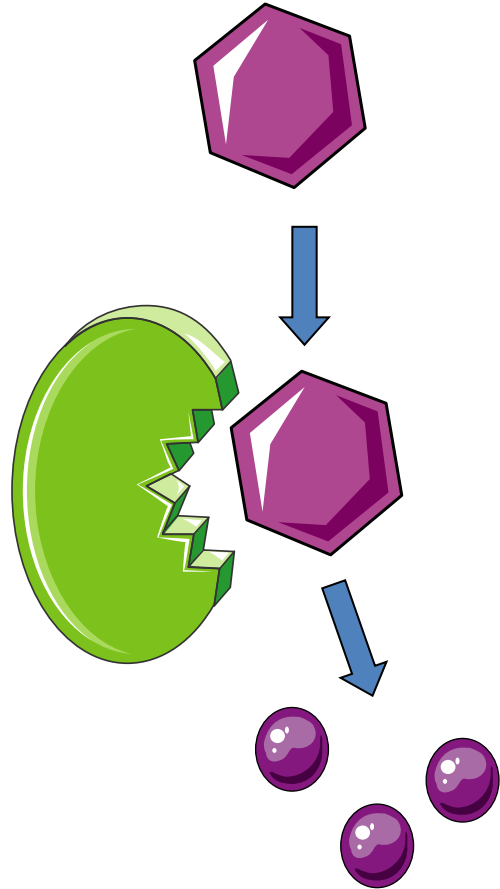


*: enzymes cibles de médicaments

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

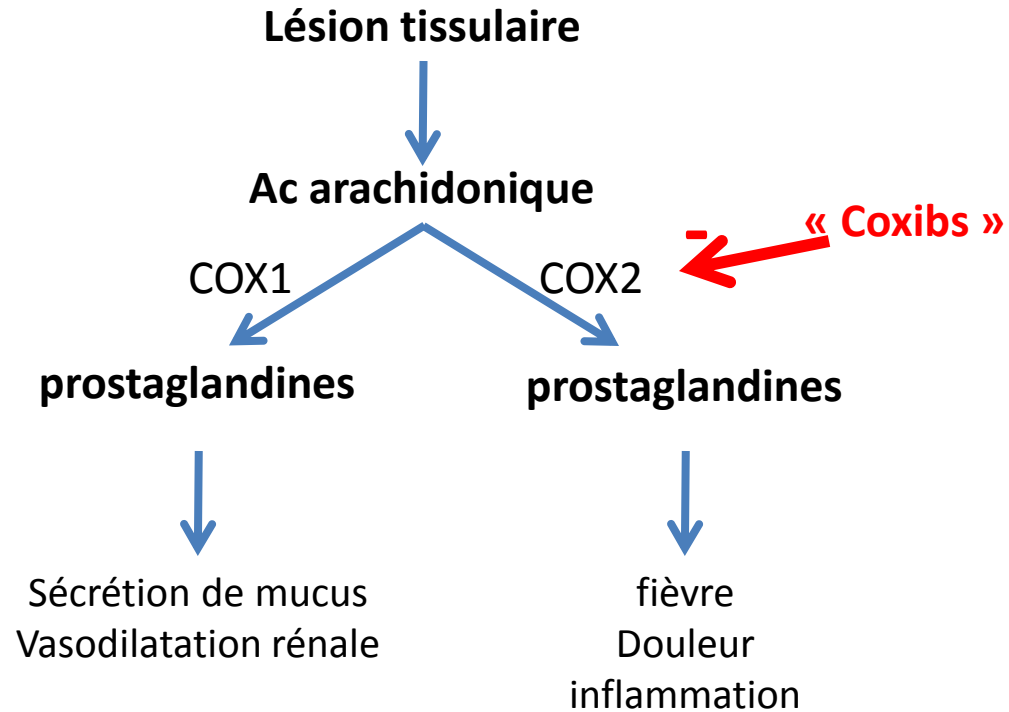
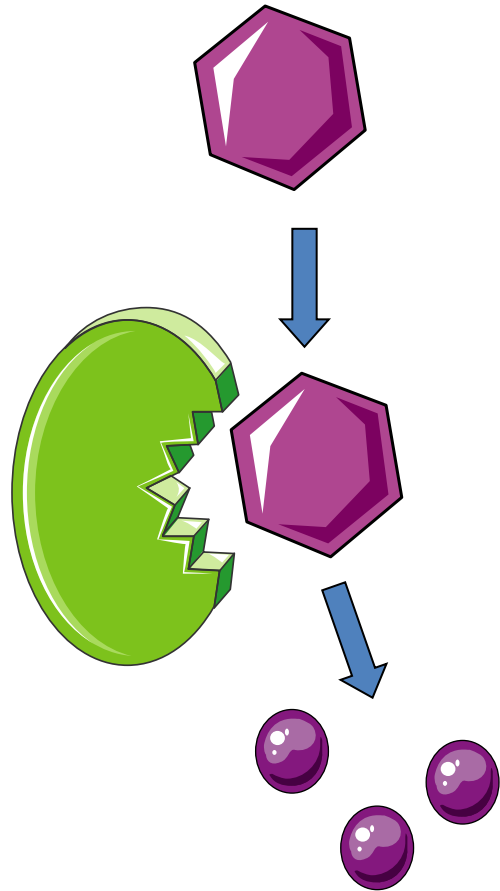
...

Les cibles des médicaments:

Les cibles spécifiques

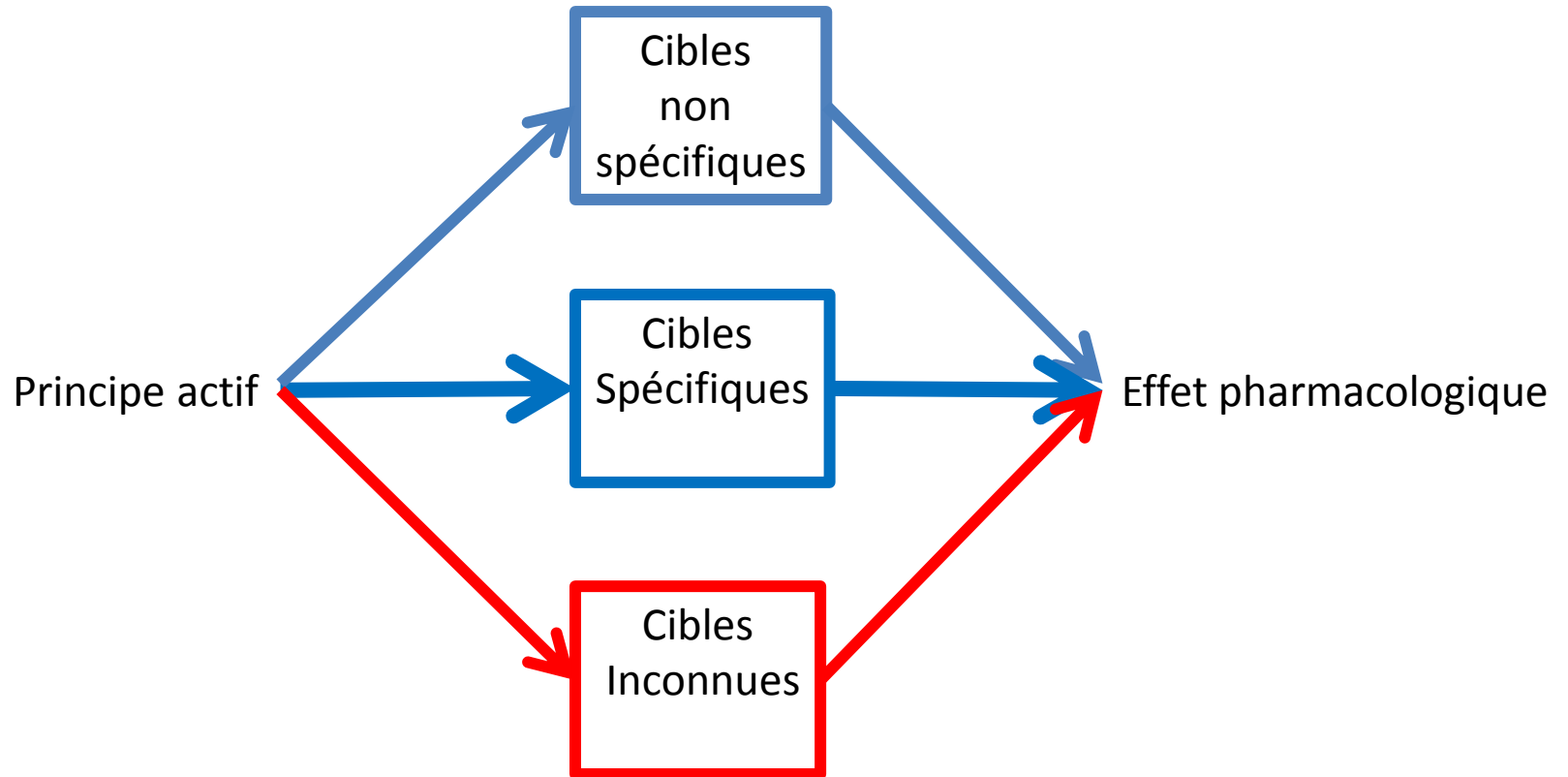
Les enzymes

Les enzymes « inductibles »



→ L'aspirine bloque COX1 et COX2

Les cibles des médicaments



Les cibles des médicaments:

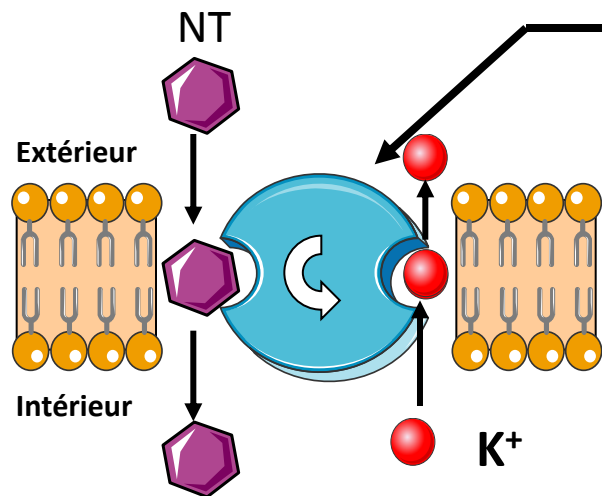
Les cibles non connues ou non « pertinentes »

* 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...