

CHAPITRE III : LA PHARMACODYNAMIE

L'effet d'un médicament est lié à l'interaction du médicament avec son site d'action, qui est généralement un récepteur mais qui peut aussi être une enzyme, une protéine de transport, un canal ionique ou un élément non encore identifié. L'interaction entre le médicament et son site d'action implique une reconnaissance mutuelle des 2 protagonistes, le médicament doit avoir une certaine affinité pour son site d'action.

III.1. Généralités et les notions de bases

La pharmacodynamie correspond à l'étude des effets des médicaments sur l'organisme. C'est la science qui étudie l'interaction entre la drogue et l'organisme sur le plan moléculaire. (Elle permet de définir le site d'action où le PA se fixe sur l'organisme pour provoquer l'effet thérapeutique).

Les principes actifs agissent par des actions non spécifiques ou des actions spécifiques :

III.1.1. L'action non spécifique

Les médicaments d'action non spécifique agissent grâce à des propriétés physico-chimiques et non pas d'affinité pour les récepteurs de l'organisme.

Exemple : action chimique ; les antiacides locaux (estomac) hydroxyde d'aluminium ou de magnésium (MAALOX®) neutralisent l'excès d'acide chlorhydrique stomacal.

III.1.2. L'action spécifique

Les médicaments à action spécifique agissent à faible dose, leur action résulte d'une interaction avec une macromolécule protéique à laquelle le PA est fixé. Cette fixation est spécifique du médicament et de son effet. Elle dépend étroitement de sa structure et de ses propriétés chimiques. Les différentes cibles des médicaments sont :

- Récepteurs à activité de canal ionique ;

- Récepteurs couplés aux protéines G ;
- Récepteurs_Enzymes ;
- Récepteurs nucléaires ;
- Cibles spécifiques des agents pathogènes (bactéries, champignons, virus...).

III.1.3. Les récepteurs et ligands

III.1.3.1. Les récepteurs

Sont des protéines membranaires ou intracellulaires capables de reconnaître et de fixer de façon spécifique des médiateurs (ou ligands) endogènes ou exogènes. La fixation du médiateur déclenche une réponse biologique obtenue par l'intermédiaire d'un amplificateur et d'un effecteur.

III.1.3.2. Les ligands

Tout composé (agoniste ou antagoniste) capable de se fixer sur un récepteur.

III.1.3.2.1. Agoniste

Un agoniste (Analogue d'un médiateur naturel ou chimique) est toute substance capable de se lier à un R et générer un effet biologique. L'agoniste peut être un neuromédiateur, une hormone ou une substance exogène. Un agoniste possède donc en plus de son affinité pour le récepteur, une propriété appelée efficacité intrinsèque qui est responsable de la réponse biologique consécutive à sa liaison au récepteur.

Certains agonistes appelés **agonistes partiels**, ne peuvent pas, comme les agonistes, induire une réponse maximale même s'ils possèdent la même affinité pour le récepteur.



La liaison entre l'agoniste et le récepteur est due à des forces de faible intensité. Elle est labile et réversible. Elle a lieu au niveau d'une partie particulière de récepteur, le « Site actif ». Les configurations (structures, fonctions chimiques, charges électriques) de l'agoniste et du site actif se correspondent, ce qui assure la spécificité de la fixation, Selon l'image classique : site actif + principe actif = clé dans la serrure

Exemples :

- La morphine est un agoniste des récepteur des enképhalines et mime l'effet de ces peptides impliqués dans le contrôle inhibiteur de la transmission de la douleur.
- L'acétylcholine est l'agoniste physiologique des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine. C'est l'agoniste endogène.
- La nicotine agit comme un agoniste au niveau des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine. C'est une agoniste 'exogène'.

III.1.3.2.2. Antagoniste

Un antagoniste est toute substance qui se lie à un récepteur mais cette liaison ne déclenche pas de réponse biologique, l'antagoniste est incapable de provoquer une activité intrinsèque après interaction avec son récepteur spécifique. Il ne possède donc pas une action propre, son effet pharmacologique est le résultat d'une opposition à l'action d'un médiateur chimique endogène ou d'un agoniste.



Il existe plusieurs types des antagonistes comme :

- **Les antagonistes compétitifs** se lient de manière réversible au récepteur et la réponse tissulaire peut revenir à la normale en augmentant la dose d'agoniste.
- **Un antagoniste non compétitif ou irréversible.**

Exemples :

- Les antihistaminiques sont des antagonistes des récepteurs de l'histamine et bloquent les effets de l'histamine libérée lors des réactions allergiques.
- Le curare se comporte comme un antagoniste : se fixant au récepteur nicotinique, il bloque l'action de la nicotine et de l'acétylcholine.

III.1.4. L'effet pharmacologique et l'effet thérapeutique

L'interaction du médicament avec son site d'action va entraîner, *via* des mécanismes de signalisation intracellulaire, un effet pharmacologique quantifiable au niveau de la cellule, d'un organe isolé ou de l'organisme entier.

Cet effet pharmacologique est suivi généralement d'un effet thérapeutique. Il est important de bien dissocier l'effet pharmacologique de l'effet thérapeutique. Par exemple, par définition, les antiagrégants plaquettaires ont, *in vitro*, un effet pharmacologique correspondant à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire. L'effet thérapeutique qui résulte de cet effet pharmacologique est de diminuer le risque de thrombose et d'embolie artérielle.



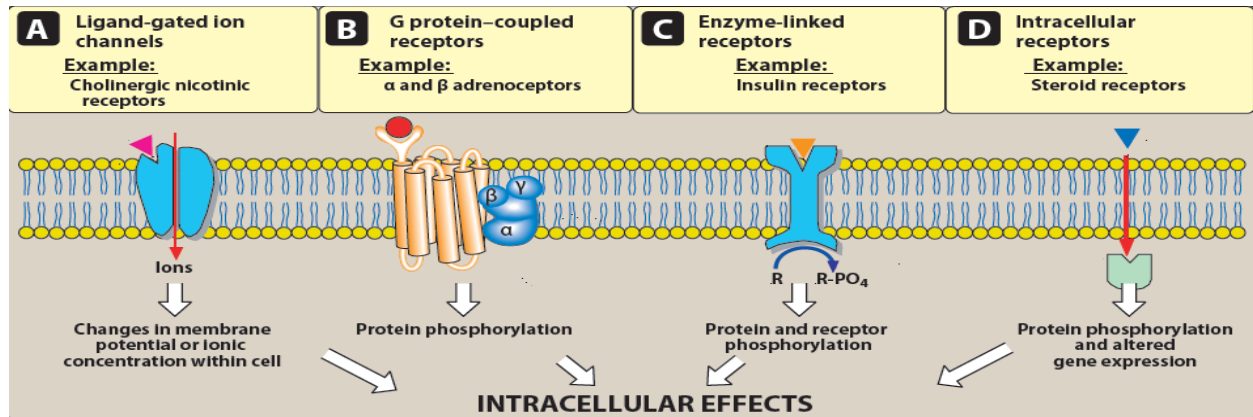
En se fixant sur le récepteur, le ligand provoque une modification de celui-ci appelée « Stimulus ». Entre le stimulus, dû à la fixation du médicament sur son récepteur et l'effet pharmacodynamique que l'on constate, la liaison est faite par un processus appelé « couplage » ou transduction.

III.2. Les Différents types de récepteurs

Les récepteurs sont des macromolécules dont la fonction est de lier une molécule signal et de convertir cette interaction en un effet c'est-à-dire en une modification du fonctionnement cellulaire. Il existe des récepteurs de structures différentes, et la façon dont leur occupation sera transformée en un effet (**transduction du signal**) peut également être très diverse.

Les principaux types de récepteurs 4 grandes classes distinctes :

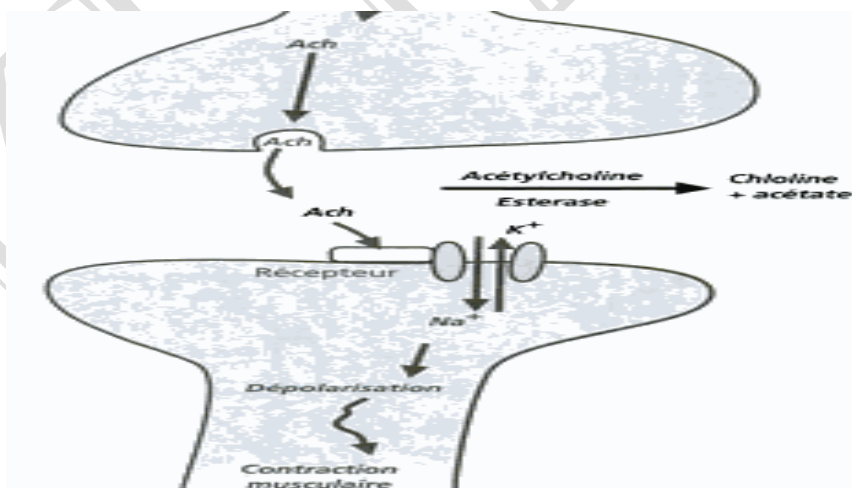
- Les récepteurs-canaux.
- Les récepteurs couplés aux protéines G.
- Les récepteurs - tyrosine kinase ou Récepteurs_Enzymes
- Les récepteurs intracellulaires ou Récepteurs nucléaires (voir figure 11)



III.2.1. Récepteurs à activité de canal ionique

Les canaux sont des protéines transmembranaires permettant le passage sélectif de certains ions (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Cl^-) suivant le gradient électrochimique. Ils peuvent être ouverts ou fermés. Leur ouverture peut être provoquée par un ligand (excitation) ou par un potentiel d'action. Les effets peuvent être la naissance d'un potentiel d'action, une contraction, une sécrétion ou inversement une inexcitabilité cellulaire.

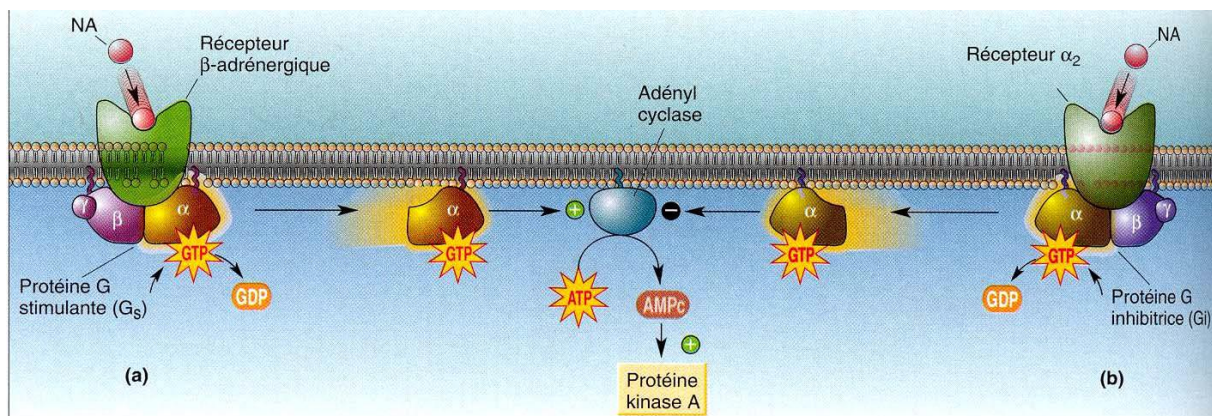
Exemple : le récepteur nicotinique à l'acétylcholine : Ce sont des récepteurs polymériques dont les sous-unités subissent un changement conformationnel lors de la fixation de l'agoniste, ce qui permet le passage d'ions.



III.2.2. Récepteurs couplés aux protéines G

Leur stimulation (fixation récepteur-ligand) induit une interaction du récepteur avec une protéine G, ce qui induit ensuite une production de second messagers (AMPc, Ca⁺⁺...).

Parmi Les nombreux récepteurs qui appartiennent à cette famille, les récepteurs adrénergiques et dopaminergiques. Par exemple, la contraction musculaire : le récepteur β adrénergique est couplé à une protéine G la fixation du ligand provoque un changement de conformation de la protéine G, cela permet la transformation du AMP en AMPc. Une forte concentration en AMPc augmente la force de la contraction musculaire en provoquant l'ouverture du canal calcique.



III.2.3. Récepteur-enzymes

Ils associent sur une même protéine de la membrane plasmique une fonction réceptrice (liaison du médiateur) et une fonction enzymatique.

La fixation du médiateur sur le récepteur soit :

- Moduler l'activité enzymatique (activation ou inhibition).
- Détourner l'activité enzymatique. C'est le cas des anti-métabolites, faux substrats qui ressemblent au substrat physiologique et qui prennent sa place, mais les produits de la réaction sont inactifs.

Comme :

- ✓ Les **Récepteur à activité tyrosine kinase**, elle phosphoryle des protéines cibles sur des résidus tyrosine. Ces protéines peuvent être à leur tour des protéines de structure, des protéines de régulation, des enzymes, etc. Elles interviennent

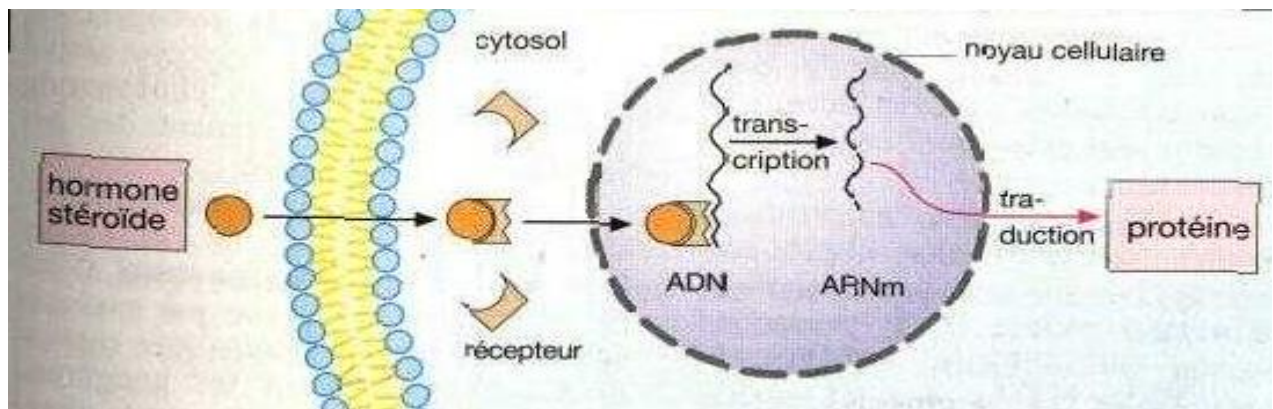
dans la croissance et la différenciation cellulaire et aussi dans la régulation de la transcription des gènes. Exemples : insuline, facteurs de croissance.

- ✓ **Les Récepteur-enzymes à activité guanylylcyclase** qui synthétise un « second messenger », le G.M.P. cyclique à partir du guanidyl triphosphate (G.T.P).

III.2.4. Récepteurs nucléaires

Ce sont des récepteurs localisés dans le noyau cellulaire ou migrent du cytosol vers le noyau de la cellule. Exemple : récepteurs des hormones thyroïdiennes, des hormones stéroïdiennes.

Ils se fixent après activation par leur ligand sur l'ADN et induisent des modifications de la transcription de certains facteurs, par exemple la stimulation de la synthèse de protéines (en général la transcription est initiée ou augmentée et plus rarement bloquée). Dans le cas de l'hormone thyroïde, le récepteur est présent dans le noyau.



III.3. Relations doses-concentrations / récepteurs / effets

Un ligand lorsqu'il se fixe sur un récepteur peut l'activer (induction de l'effet) ou au contraire le bloquer. Lorsqu'il se fixe en le stimulant, on parle d'agoniste, lorsqu'il se fixe en le bloquant, on parle d'antagoniste.

La fixation d'un ligand sur son récepteur est par définition saturable, puisque limitée par le nombre des récepteurs sur lesquels il peut se fixer.

La fixation d'un agoniste sur un récepteur induit un effet spécifique de cette fixation. L'étude de cette action comporte deux aspects : **la fixation sur le récepteur** d'une part et **l'induction de l'effet** d'autre part.

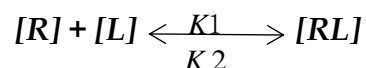
L'interaction d'un ligand (médicament) avec son récepteur peut donc s'analyser d'une part en terme de caractéristiques de fixation sur le récepteur (relation ligand - récepteur) et d'autre part en terme de relation dose-effet (ou concentration - effet).

III.3.1. Etude des relations ligand - récepteur (Méthodes de liaison : Binding)

L'objectif principal en pratique de ces études de relations ligand-récepteur est la détermination de la capacité de fixation, appelée affinité, du ligand pour son récepteur. Elle est caractérisée par la concentration du ligand occupant 50 % des récepteurs (constante de dissociation : K_d) sur une préparation de membranes. La détermination du K_d va permettre de savoir avec quelle affinité un ligand va se fixer sur un type de récepteur. La comparaison des différentes affinités d'un ligand pour différents récepteurs va ainsi permettre de prédire le profil pharmacologique d'un nouveau ligand et de choisir en fonction de l'objectif fixé le ligand dont le profil d'affinité correspond à l'objectif fixé. C'est la base de la sélection des substances nouvellement synthétisées et du screening pharmacologique.

La constante de dissociation K_d peut être déterminée par deux types de méthodes d'étude de la liaison (binding) du ligand à son récepteur : les méthodes dites de saturation et les méthodes dites de déplacement.

Elles sont toutes les deux basées sur le fait que la fixation du ligand à son récepteur suit la loi d'action de masse :



L = ligand, R = récepteur libre, LR = complexe ligand- récepteur

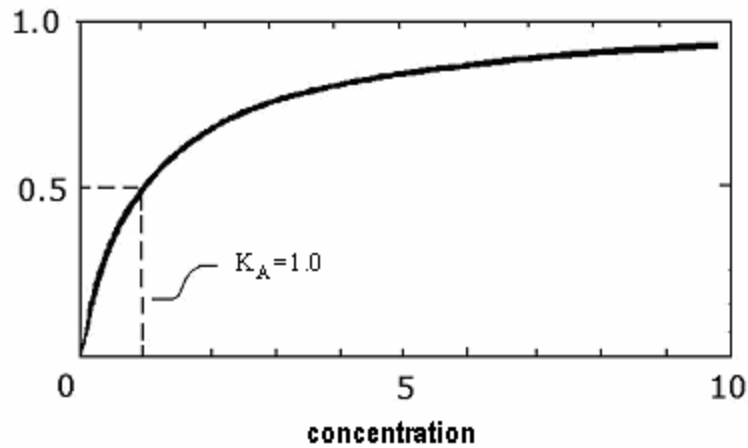
K_1 = constance de vitesse d'association, K_2 = constance de vitesse de dissociation

A l'équilibre : selon la loi d'action de masse, les vitesses d'association et de dissociation sont égales :

$$K_1 (L) (R) = (RL) K_2.$$

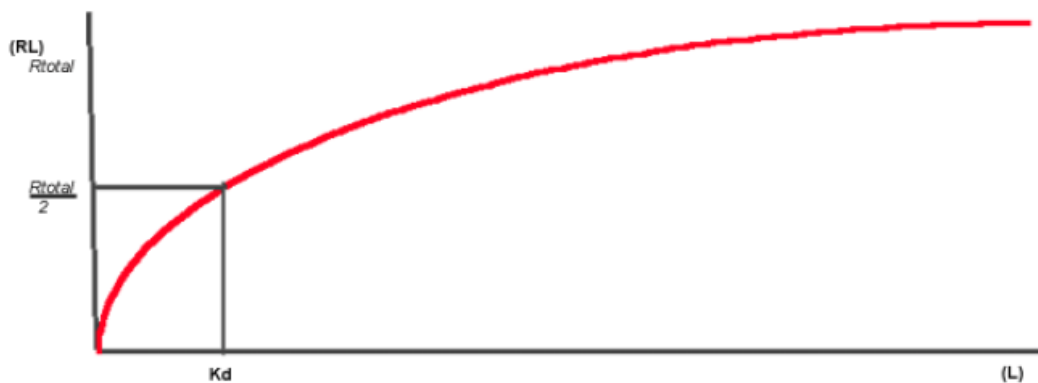
$(L)(R)/(RL) = K_2/K_1 = K_d =$ constance de dissociation.

K_D caractérise la liaison du ligand avec son récepteur, c'est la concentration du ligand donnant une occupation de la moitié des récepteurs :



III.3.1.1. Méthode de saturation

A partir d'un homogénat tissulaire ou d'une préparation cellulaire ou membranaire contenant le récepteur à étudier et une concentration connue d'un ligand radiomarqué (3H, 14C, 125I), il est possible de déterminer le K_d .



K_d : concentration d'agoniste nécessaire pour occuper 50% des récepteurs = constante caractérisant l'**affinité** du médicament pour son récepteur, plus K_d est faible, plus l'affinité est élevée

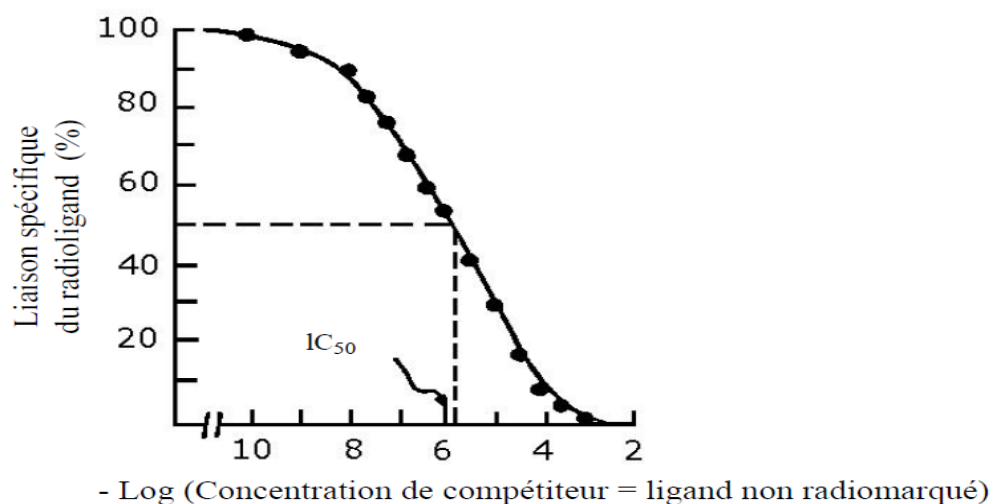
III.3.1.2. Méthode de déplacement

Les expériences de déplacement (ou de compétition) permettent de déterminer l'affinité d'un ligand non radioactif. Ceci permet d'étudier de nombreuses molécules non radiomarquées et de les comparer entre elles dans des conditions expérimentales strictement identiques. Les expériences de compétition sont réalisées en présence d'une concentration fixe de ligand radioactif et de concentrations croissantes du ligand non radioactif à étudier. Ce type d'expérience permet de déterminer l' IC_{50} et la constante d'inhibition K_i .

IC_{50} = concentration de ligand non radioactif nécessaire pour déplacer 50% de la fixation totale du ligand radioactif. Plus l' IC_{50} est faible plus l'affinité du ligand non radioactif est élevée.

Plus K_i est faible plus l'affinité du ligand non radioactif pour le récepteur est élevée.

Pour toute comparaison de molécules, il est préférable d'utiliser K_i qui permet d'abstraire des conditions expérimentales.



Intérêt des méthodes de liaison et de détermination du K_d (ou K_i) :

– Un ligand (agoniste ou antagoniste) aura le même K_d (ou K_i) pour un type de récepteur quelle que soit sa localisation.

On pourra comparer les affinités de ligands différents pour un même récepteur et réciproquement, on pourra comparer les affinités de récepteurs différents pour un même ligand. Ceci a permis la classification des ligands et des récepteurs.

Un même ordre d'affinité (CE_{50} , K_d ou K_i) observé avec des agonistes différents est retrouvé pour un même type de récepteur sur des organes ou tissus différents.

Intérêt pour le développement des médicaments → détection de nouveaux ligands (récepteurs connus ou nouveaux récepteurs) → sélectivité d'action

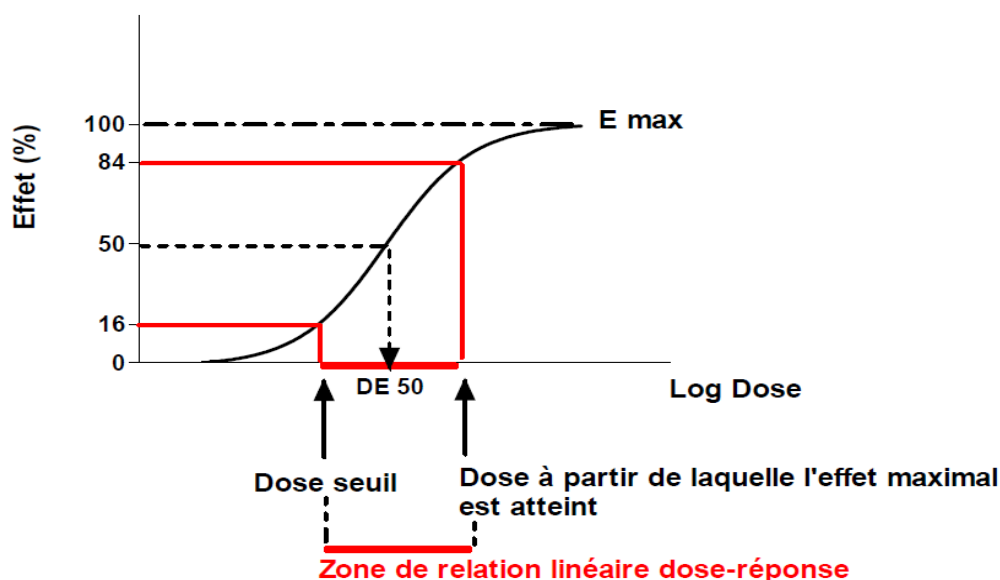
Etude de la fixation d'un nouveau ligand → prédiction du profil pharmacologique → sélection des substances en fonction d'un objectif donné.

III.3.2. Etude de la relation dose (ou concentration) - effet

La courbe dose-réponse (ou dose-action, dose-effet) est une donnée de base en pharmacologie : l'effet pharmacologique est mesuré pour des doses croissantes de la substance à étudier.

La recherche de la relation dose-réponse d'une molécule est indispensable pour obtenir une information quantitative sur l'importance de l'effet pharmacologique et pour comparer entre elles différentes molécules.

L'effet pharmacologique est mesuré pour des doses croissantes de la substance à étudier, cet effet pharmacologique peut être mesuré sur des modèles in vivo (chez l'Homme ou chez l'animal) ou bien sur des organes isolés. L'effet mesuré peut être exprimé en valeur absolue ou en pourcentage de l'effet maximum.



La courbe dose-réponse permet de déterminer deux paramètres importants :

- la dose seuil : dose à partir de laquelle un effet apparaît.

- la dose à partir de laquelle l'effet maximal est atteint.

Ces deux doses-limite encadrent les doses efficaces :

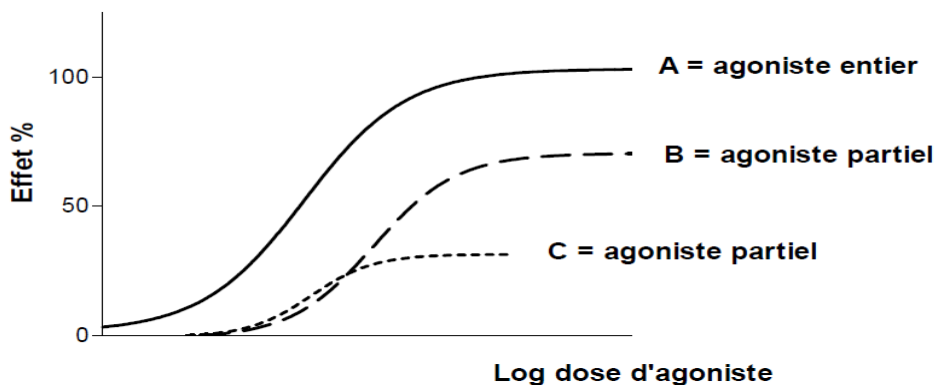
A partir de la dose seuil et jusqu'à la dose donnant l'effet maximal, pour toute augmentation de dose, il y a une augmentation proportionnelle de l'effet pharmacologique. La relation est linéaire, la pente de la droite est une caractéristique de l'activité de la molécule : plus la pente est forte (raide), plus une faible augmentation de dose entraîne une forte augmentation de l'effet ce qui confère une plus ou moins bonne maniabilité du médicament.

Pour des doses supérieures à la dose qui provoque l'effet maximal : le plateau de l'effet est atteint : l'augmentation de la dose n'entraîne pas d'augmentation de l'effet pharmacologique. Au-delà de la dose qui donne l'effet maximal, toute augmentation de dose est inutile car l'effet pharmacologique ne sera pas augmenté, cette augmentation de dose expose à la survenue ou à l'aggravation d'effets indésirables

III.3.2.1. Pour les agonistes

La réponse maximale obtenue pour un effet pharmacologique varie d'un agoniste à un autre, la réponse maximale tient compte d'un facteur α propre à chaque agoniste : **c'est l'activité intrinsèque** de l'agoniste.

Un agoniste **entier** ou pur ($\alpha=1$) peut produire l'effet maximal alors qu'un agoniste **partiel** ($0<\alpha<1$) ne peut pas produire l'effet maximal enregistré par les agonistes entiers de ce même récepteur.



La courbe dose-action (dose réponse) d'un agoniste permet de définir :

- L'efficacité : l'effet maximal = E_{max} : c'est la hauteur du plateau. L'effet maximal dépend de l'activité intrinsèque de l'agoniste.

- La DE_{50} (dose efficace 50) : dose d'agoniste qui permet d'obtenir 50% de son effet maximum. C'est le paramètre qui permet de quantifier l'effet d'un agoniste. La DE_{50} caractérise la puissance de l'agoniste. Plus la DE_{50} d'un agoniste est faible, plus l'agoniste est puissant.

III.3.2.2. Pour les antagonistes

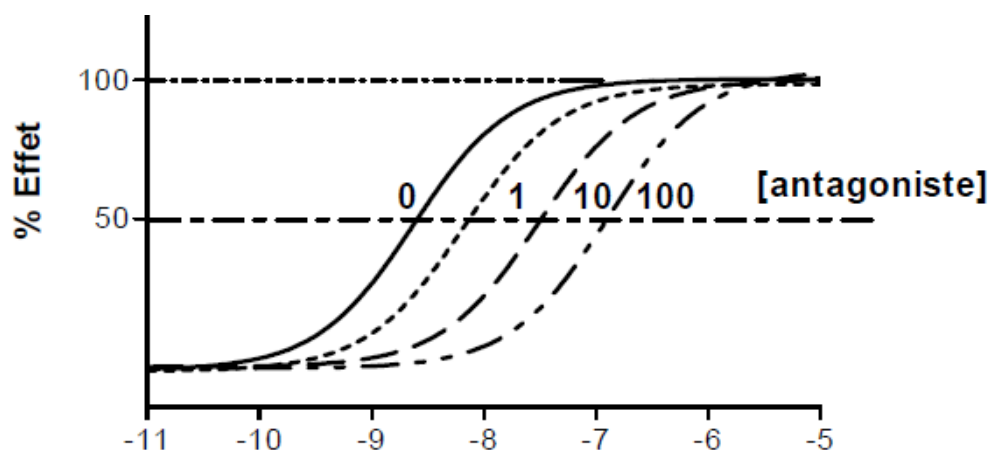
III.3.2.2.1. Antagonistes compétitifs

Lorsque l'antagoniste se lie au niveau du récepteur sur le même site que l'agoniste, il y a compétition entre l'agoniste et l'antagoniste vis à vis du même site d'action. L'effet maximal est toujours obtenu mais avec une concentration d'agoniste plus élevée : l'antagonisme est dit surmontable ou réversible.

En augmentant la concentration de l'agoniste, on peut surmonter le blocage existant avec antagonisme compétitif.

Ce sont donc, l'affinité et les concentrations respectives des deux compétiteurs qui décident si l'un ou l'autre se lie et si l'effet sera ou non déclenché.

En d'autres termes, la courbe dose-effet d'un agoniste est déplacée vers des concentrations plus élevées (vers la droite) en présence d'un antagoniste.



Le paramètre qui permet de quantifier l'effet d'un antagoniste compétitif est le pA_2 dont la détermination repose sur l'étude de l'effet de plusieurs concentrations d'antagoniste sur une gamme de concentration d'agoniste.

La courbe dose-réponse de l'agoniste est déplacée vers la droite par l'antagoniste. Ce déplacement est en fonction de l'affinité de l'antagoniste pour le récepteur et de la concentration d'antagoniste.

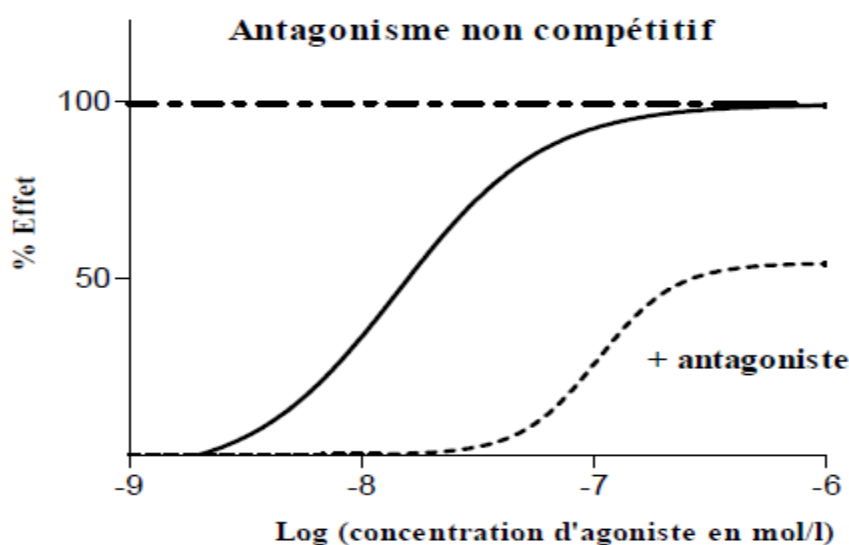
pA_2 = *colog de la concentration molaire d'antagoniste pour laquelle il faut **doubler** la concentration d'agoniste pour avoir le même effet

*colog = - log = log changé de signe

Plus le pA_2 est élevé plus l'affinité de l'antagoniste pour le récepteur est grande

III.3.2.2.2. Antagonistes non compétitifs (l'antagoniste allostérique)

L'antagoniste se lie au niveau du récepteur sur un site distinct du site de liaison de l'agoniste (site allostérique) et entraîne des modifications conformationnelles du récepteur avec diminution de l'affinité du récepteur pour son agoniste ; l'association de l'antagoniste au récepteur est pratiquement irréversible. Dans ce cas on observe une diminution de l'efficacité de l'agoniste : l'antagonisme est insurmontable.



III.3.2.2.3. Agoniste inverse (ou dit antagoniste négatif)

Un agoniste inverse se lie au récepteur : il s'oppose aux effets de l'agoniste et en plus provoque une réponse cellulaire propre du récepteur. (Dans la nomenclature classique, on doit attribuer aux agonistes inverses une activité intrinsèque négative).

Ce concept est un concept récent vérifié pour certains ligands des récepteurs GABA-A et pour certains récepteurs couplés aux protéines G. L'agoniste inverse stabilise le récepteur dans une conformation différente de sa conformation constitutive.

L'agoniste inverse ou antagoniste négatif s'oppose aux effets de l'agoniste et induit une réponse propre du récepteur alors que l'antagoniste s'oppose aux effets de l'agoniste sans provoquer d'effet propre.

Par exemple, les β -carboline sont des agonistes inverses du site de liaison des benzodiazépines (BZD) des récepteurs GABA-A : elles se lient au site de liaison des benzodiazépines et diminuent l'ouverture du canal chlore induite par le GABA. Les β -carboline sont anxiogènes, convulsivantes, augmentent le tonus musculaire.

III.4. Distinction des notions de puissance et d'efficacité

La comparaison des courbes dose-effet obtenues pour plusieurs agonistes d'un même récepteur permet de les classer en comparant leur puissance et leur efficacité. Sur la figure ci-dessous, A est plus puissant que B et C. La notion de puissance s'appuie sur celle de l'affinité : plus l'affinité d'un agoniste pour un récepteur est grande plus sa puissance est élevée.

A, B et C sont capables de produire l'effet maximal, ils ont la même efficacité et ce sont des agonistes entiers.

(Plus la concentration pour obtenir l'effet pharmacologique est faible, plus le ligand a d'affinité pour le récepteur. (Affinité $\uparrow \Rightarrow$ $KD \downarrow$, Puissance $\uparrow \Rightarrow$ $DE_{50} \downarrow$)

