

# chapitreIII-pharmacodynamique

## EFFETS DES MEDICAMENTS : PHARMACODYNAMIE REPNSES AUX MEDICAMENTS

### Ce que les médicaments font à l'organisme

#### 1-NOTION D'EFFET PHARMACODYNAMIQUE

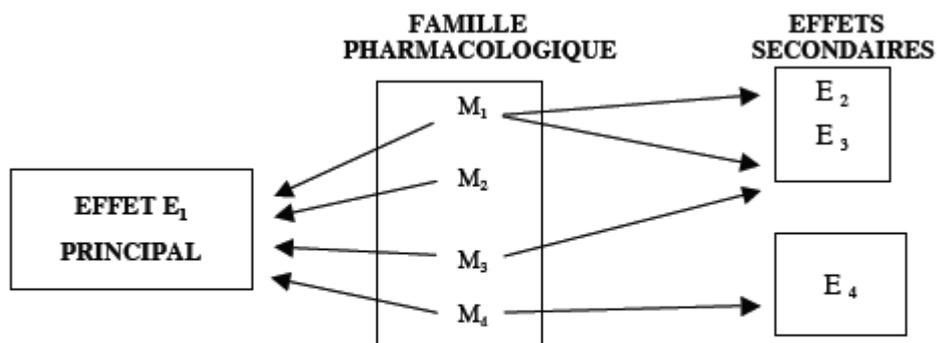
On appelle effet pharmacodynamique une modification mesurable et reproductible, fonctionnelle ou organique, provoquée par un médicament dans un système biologique appelé « effecteur ».

Un médicament provoque un ou plusieurs effets pharmacodynamiques, pour des doses qui peuvent être différentes. Un médicament possède :

- un **effet principal**, utilisé en thérapeutique
- des **effets secondaires (latéraux)**, qui sont utiles ou indifférents ou gênants ou nuisibles.

Un même effet pharmacodynamique peut être provoqué par plusieurs médicaments ; l'ensemble de ces médicaments constitue **une famille pharmacologique** (figure-1).

Une famille pharmacologique est constituée par l'ensemble des médicaments ayant un effet pharmacodynamique commun.



**Figure : 1** familles pharmacologiques - Les membres d'une famille pharmacologique ont en commun l'effet principal tandis que les effets secondaires peuvent différer selon les substances.  $M_1...$  médicaments,  $E_1...$  effets pharmacodynamiques.

#### 2-MECANISMES D'ACTION

Les structures sur lesquelles les médicaments agissent sont appelées « cibles ».

## 2-1- Action par fixation spécifique

Les médicaments agissent en général par fixation dans l'organisme. Cette fixation est spécifique du médicament et de son effet. Elle dépend étroitement de sa structure et de ses propriétés chimiques. La structure moléculaire sur laquelle se fixe le médicament est appelée « récepteur ».

### 2-1-1-Fixation sur une protéine

Dans la plupart des cas, la fixation s'effectue sur une protéine. Il peut s'agir de :

- récepteurs : les récepteurs sont des protéines particulières qui font partie des systèmes physiologiques de communication intercellulaire (transmission de l'information).
- enzymes : les médicaments peuvent agir sur des enzymes par inhibition, activation, ou détournement de la réaction enzymatique : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (*captopril*,...)
- transporteurs : les transporteurs sont des protéines qui font passer les ions et les petites molécules physiologiques à travers les membranes cellulaires.
- canaux ioniques : les canaux sont des protéines transmembranaires permettant le passage sélectif de certains ions ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Cl}^-$ ) suivant le *gradient électrochimique*. Ils peuvent être ouverts ou fermés.
- protéines de la structure cellulaire : comme la tubuline, rarement.

### 2-1-2-Fixation sur le génome

Des médicaments peuvent se fixer sur le génome (ADN, ARN, protéines associées). Ils peuvent moduler l'expression génétique. Certains peuvent empêcher la prolifération cellulaire. Cette fixation peut être aussi responsable de l'effet mutagène ou cancérigène de certains d'entre eux.

### 2-1-3-Autres sites de fixation

Certains rares médicaments se fixeraient ailleurs que sur des protéines ou des nucléotides, par exemple sur les lipides membranaires ou les sels de calcium de la trame osseuse.

## 2.2. Sans fixation dans l'organisme

Ces médicaments agissent grâce à leurs propriétés physiques (volume : les mucilages laxatifs et le son des graines ) ou en modifiant celles du milieu extra cellulaire (pouvoir osmotique : le mannitol au niveau du tubule du néphron ; lactulose « DUPHALAC », équilibre acido-basique :  $\text{NaHCO}_2$  et  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , équilibre électrolytique, etc.).

## 2-3-Action sur des organismes étrangers

Certains médicaments agissent sur des organismes pathogènes (bactéries, virus, parasites, champignons). Les mécanismes d'action sont semblables à ceux énumérés ci-dessus.

### 3-THEORIE DES RECEPTEURS

#### 3-1-Définition

On appelle « *récepteur pharmacologique* », une structure chimique fonctionnelle (des protéines qui jouent un rôle physiologique dans les systèmes de communication de l'organisme) sur laquelle la fixation spécifique d'une molécule médicamenteuse provoque un stimulus qui est à l'origine de l'effet pharmacodynamique. Mais, il peut être généralisé à d'autres protéines « réceptrices » (enzymes, transporteurs, canaux). Dans tous les cas, le médicament est porteur d'une information qu'il transmet au récepteur. Celui-ci déclenchera alors l'effet cellulaire.

#### 3-2-Propriétés nécessaires à la définition biochimique d'un récepteur

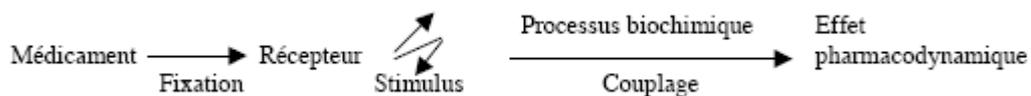
- Il doit accepter un ligand spécifique ; exemple : l'histamine est le ligand spécifique des récepteurs histaminiques, l'adrénaline pour les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques,...
- La fixation de ce ligand spécifique sur son récepteur doit déclencher une réponse physiologique caractéristique, proportionnelle à la quantité de ligand fixé ;
- Ce récepteur doit présenter une distribution régionale caractéristique dans l'organisme.
- Il doit être saturable en présence d'un excès de ligand ;
- Il doit pouvoir être le siège de phénomènes de déplacement par des ligands de structures chimiques voisines, mais d'affinité différente : phénomène de compétition.

Ces propriétés permettent de distinguer un récepteur d'un simple accepteur (molécule fixant sans spécificités un médicament quelconque) qui n'entraîne aucune réponse biologique. Exemple des accepteurs : sérum albumine, lipides,...

Un récepteur est une structure moléculaire qui *reçoit, traite* et *transmet* de l'information.

#### 3-3-Stimulus et effet

En se fixant sur le récepteur, le ligand provoque une modification de celui-ci appelée « *stimulus* ».



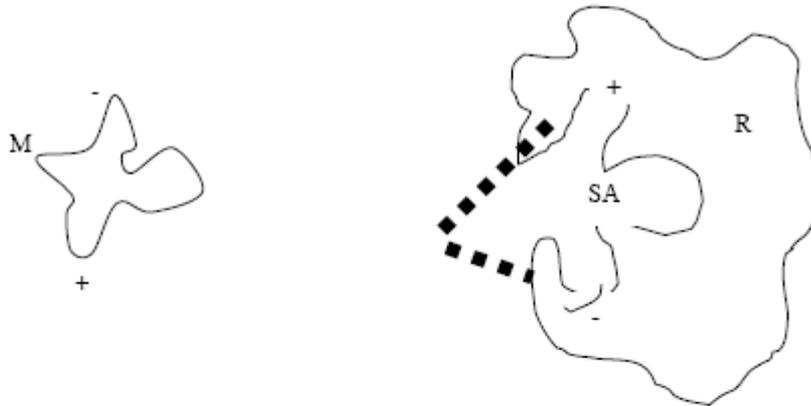
Entre le stimulus, dû à la fixation du médicament sur son récepteur et l'effet pharmacodynamique que l'on constate, la liaison est faite par un processus appelé « *couplage* » ou *transduction*.

Les substances qui en se fixant sur un récepteur entraînent sa stimulation sont appelées **agonistes** de ce récepteur.

#### 3-4-Liaison et site actif

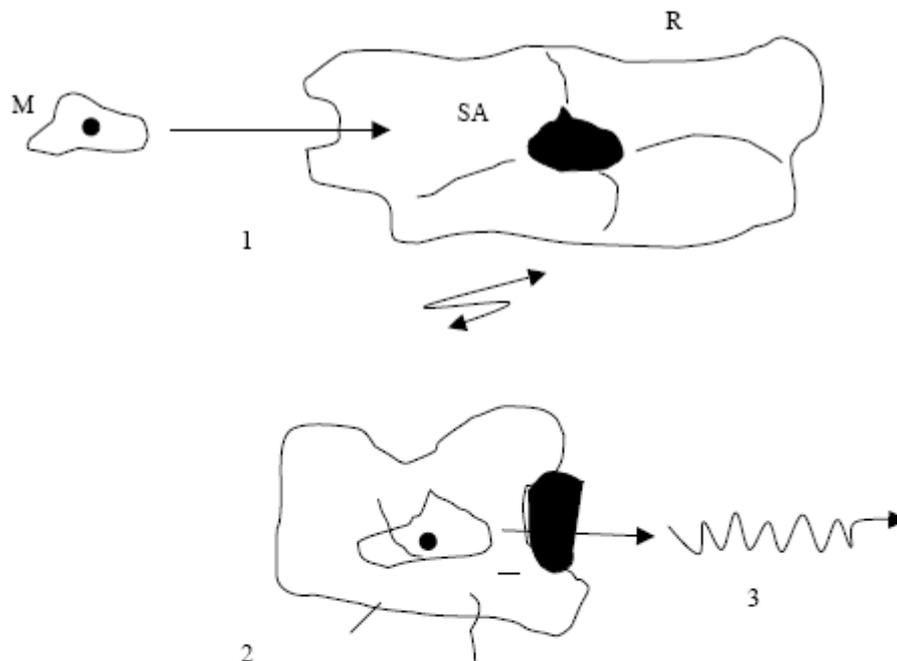
La liaison entre l'agoniste et le récepteur est due à des forces de faible intensité. Elle est labile (instable) et réversible. Elle a lieu au niveau d'une partie particulière de la macromolécule (récepteur), le « *site actif* ». Les configurations (structures, fonctions chimiques, charges électriques) de l'agoniste et du site actif se correspondent, ce qui assure la spécificité de la fixation (figure-2).

Selon l'image classique :  
 site actif = serrure  
 Principe actif = clé;  
 site actif + principe actif = clé dans la serrure



**figure 2** : récepteur et site actif - Un récepteur est une macromolécule dont le site actif constitue la partie à laquelle se lie le principe actif comme « la clé dans la serrure ». R récepteur, SA site actif, M principe actif.

La fixation entraîne une modification structurelle de la macromolécule, une « perturbation moléculaire », qui correspond au stimulus (figure 2.1.-3).



**figure 2.1.-3** : stimulus - La fixation du principe actif sur le site actif (1) entraîne une modification conformationnelle du récepteur (2) qui rend celui-ci capable d'initier un processus biochimique, le couplage (3).

*Remarque* : la spécificité est souvent une notion relative. Si on augmente la concentration du médicament, il arrive qu'il se fixe aussi sur d'autres types de récepteurs.

### 3-4-Théorie de l'occupation

#### 3-4-1-Affinité et efficacité

Soit :

A : le médicament

R : le récepteur

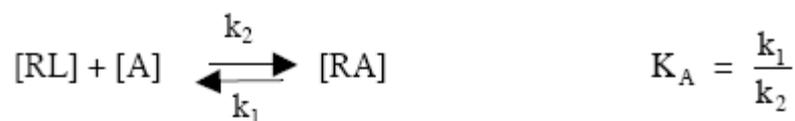
[R] : le nombre total de récepteurs

[RL] : le nombre (« concentration ») de récepteurs restant libres

[RA] : le nombre (« concentration ») de récepteurs « occupés » par le médicament

[A] : la concentration du médicament au contact des récepteurs (dans la « biophase »).

La fixation étant réversible à tout moment, on peut appliquer la loi d'action de masse qui régit toutes les réactions chimiques réversibles :



$$\frac{[\text{RL}] \times [\text{A}]}{[\text{RA}]} = K_A$$

et avec :

$$[\text{R}] = [\text{RL}] + [\text{RA}] \quad \frac{[\text{RA}]}{[\text{R}]} = \frac{1}{1 + \frac{K_A}{[\text{A}]}} = \frac{[\text{A}]}{[\text{A}] + K_A}$$

Ces équations ne sont évidemment valables qu'à l'équilibre, ce qui n'est vrai que dans des conditions quasi-expérimentales. La constante d'équilibre  $K_A$  est caractéristique du médicament et du récepteur ; elle a les dimensions d'une concentration : elle est égale à la concentration en médicament nécessaire pour occuper 50 % des récepteurs.

L'inverse de la constante d'équilibre,  $1/K_A$  est appelé affinité : plus elle est importante et plus l'aptitude du médicament à se fixer sur le récepteur est grande, plus l'équation est déplacée vers la droite, plus à concentration égale il y a de médicament fixé. La valeur de l'affinité varie de 0 à l'infini.

Le nombre de récepteurs occupés dépend donc de la concentration du médicament dans la biophase et de son affinité pour ce type de récepteur. L'affinité d'une substance pour un récepteur est mesurée expérimentalement en déterminant son pourcentage de fixation grâce à l'emploi de molécules marquées (« binding »).

On fait l'hypothèse fondamentale que :

l'intensité de l'effet est proportionnelle au nombre de récepteurs occupés.

L'intensité de l'effet est notée  $\{E\}$ . Lorsque tous les récepteurs R sont occupés, l'effet E est donc d'intensité maximale,  $\{E_{\text{max}}\}$ .

D'où :

$$\frac{\{E\}}{\{E_{\max}\}} = \frac{[RA]}{[R]}$$

Soit maintenant un deuxième médicament A' agoniste du même récepteur. Sa fixation entraîne le même effet E, mais il n'est pas forcé que ce soit avec la même intensité.

On peut écrire pour A' :  $[RA'] \longrightarrow \{E'\}$

et si tous les récepteurs sont occupés par A' :  $[R] \longrightarrow \{E'_{\max}\}$

On supposera que A entraîne une intensité d'effet qui ne peut pas être dépassée. On peut alors écrire :

$$\{E'\} = \alpha \{E\} \quad 0 < \alpha < 1$$

$\alpha$  est appelé « efficacité ».  $\alpha$  varie de 0 à 1.

si  $\alpha = 1$ , on a affaire à un agoniste parfait (ici A)

si  $\alpha < 1$ , on a affaire à un agoniste partiel (ici A')

Affinité et efficacité caractérisent les rapports d'un principe actif et d'un récepteur.

Affinité + efficacité = agoniste.

### 3-4-2-Courbes doses/effets

En mesurant les modifications (c'est-à-dire les effets) apportées à un système biologique par une substance à différentes concentrations, on peut établir une courbe. Ces courbes sont connues en pharmacologie comme des courbes doses (en abscisses)/effets (en ordonnées). L'intensité de l'effet peut être exprimée en valeur absolue ou en pourcentage de l'effet maximum.

L'équation d'équilibre est connue en chimie comme l'équation de HILL-LANGMUIR (figure-4). C'est mathématiquement une hyperbole rectangulaire que l'on peut transformer en sigmoïde si on prend des coordonnées semi-logarithmiques (logarithmes des concentrations)(figure-5).

La dose qui permet d'obtenir 50 % de l'effet maximum est la  $DE_{50}$ , dose efficace 50 ; elle correspond au point d'inflexion de la sigmoïde en coordonnées semi-logarithmiques. Elle caractérise la puissance d'un médicament : plus elle est petite et plus le médicament est puissant.

Ces courbes peuvent être établies, dans des conditions expérimentales, sur des systèmes (relativement) simples (*par exemple : organes isolés, muscles lisses, coeur, bronches...*). Elles ne peuvent cependant pas servir à mesurer l'affinité car l'intensité de l'effet ne dépend pas que de celle-ci, mais aussi de la concentration dans la biophase au contact du récepteur (et non pas de la concentration mesurée dans le milieu où baigne le système biologique) et du processus complexe désigné ci-dessus par le terme de couplage. Même si les courbes doses/effets ressemblent mathématiquement aux courbes de fixation sur les récepteurs, elles ne peuvent pas être confondues biologiquement.

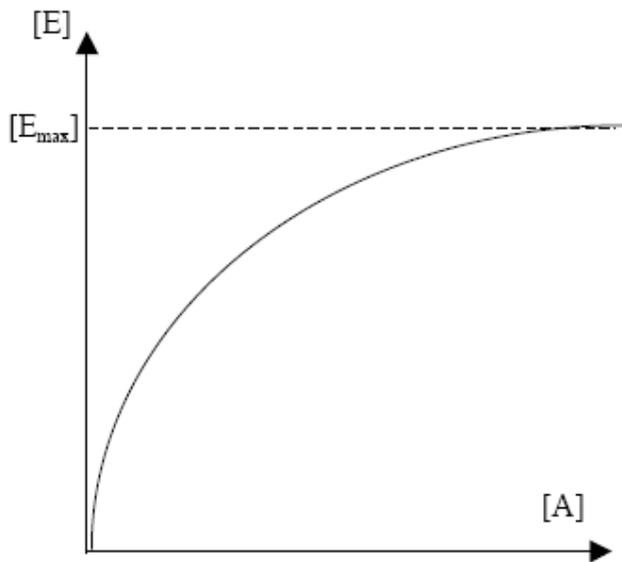


figure 2.1.-4 : courbe doses/effets, hyperbole de LANGMUIR - [A] doses, [E] intensité de l'effet,  $[E_{max}]$  intensité maximale de l'effet.

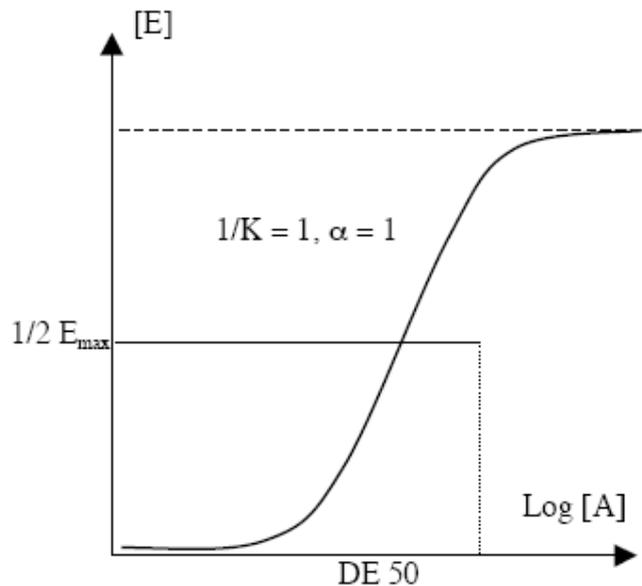


figure 2.1.-5 : courbe doses/effets, coordonnées semi-logarithmiques - Log [A] doses, [E] intensité de l'effet,  $[E_{max}]$  intensité maximale de l'effet, DE 50 dose efficace 50 ou puissance = CE 50 concentration efficace 50,  $1/K$  affinité,  $\alpha$  efficacité.

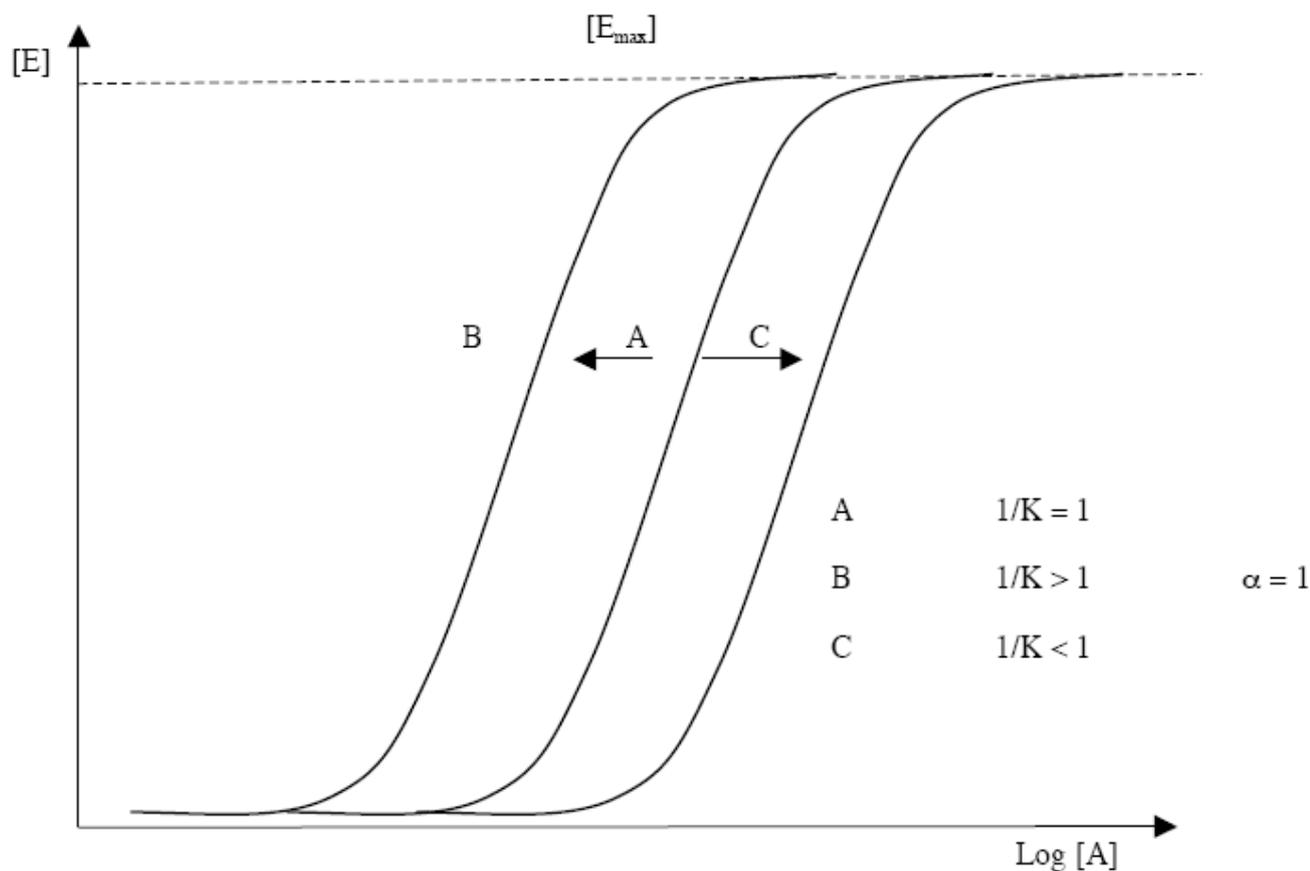


figure 2.1.-6 : courbes doses/effets -  $1/K$  affinités ; A, B, C principes actifs, efficacité.

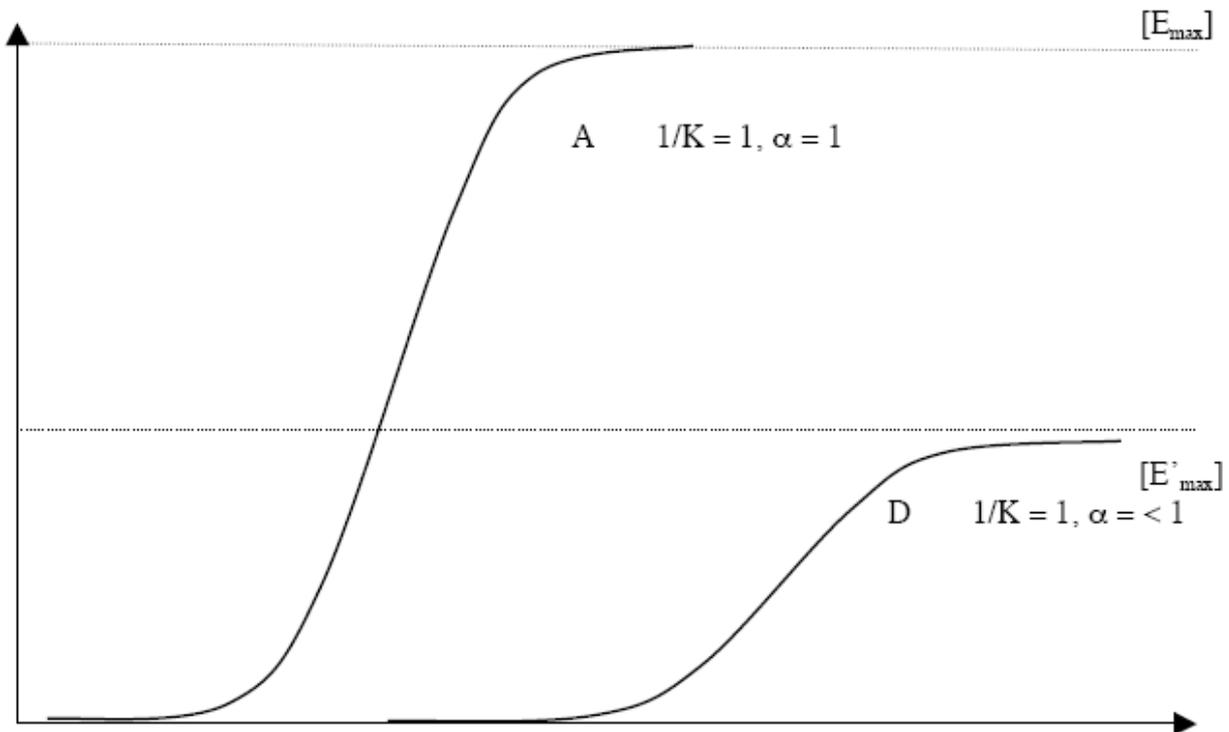


figure 2.1.-7 : courbes doses/effets, efficacité - A, D, principes actifs ;  $1/K$  affinités,  $\alpha$  efficacité.

Par rapport à une substance de référence d'affinité  $1/K_A$  et d'efficacité  $\alpha = 1$ , cette courbe se modifie (figures 2.1.-6 et 2.1.-7).

- si  $1/K_A' > 1/K_A$  la courbe est parallèle mais déviée à gauche\* (\*si l'affinité est supérieure, la fraction fixée d'une même dose est plus importante et l'effet est plus grand
- si  $1/K_A' < 1/K_A$  la courbe est parallèle mais déviée à droite\*\* (\*\*inversement si l'affinité est inférieure la fraction fixée d'une même dose est moins importante et l'effet est plus petit)
- si  $\alpha < 1$  la courbe est aplatie\*\*\* (\*\*\*)l'effet maximum ne peut pas être atteint).

### 3-4-3-Antagonismes compétitifs

Soit une substance B ayant une affinité pour les récepteurs R mais dont l'efficacité est nulle ( $\beta = 0$ ). La substance est inactive, les récepteurs sont perdus (la fonction physiologique est neutralisée). Cela bloque la possibilité pour le ligand physiologique ou pour un autre médicament de se fixer (un récepteur ne peut être occupé que par une molécule à la fois) et d'agir. Ces substances sont des antagonistes ou bloquants. Mais la fixation est réversible : il peut y avoir déplacement en vertu de la loi d'action de masse (l'antagonisme est « surmontable »). En présence de deux substances, A, agoniste physiologique ou pharmacologique, et B, antagoniste, la proportion de récepteurs occupés par A et B, dépend de leurs affinités respectives : il y a compétition, B est un antagoniste de compétition.

Affinité sans efficacité = antagoniste compétitif

L'effet observé  $E_{AB}$  dépend du nombre respectif de récepteurs occupés par A ou B et de l'efficacité de chacun.

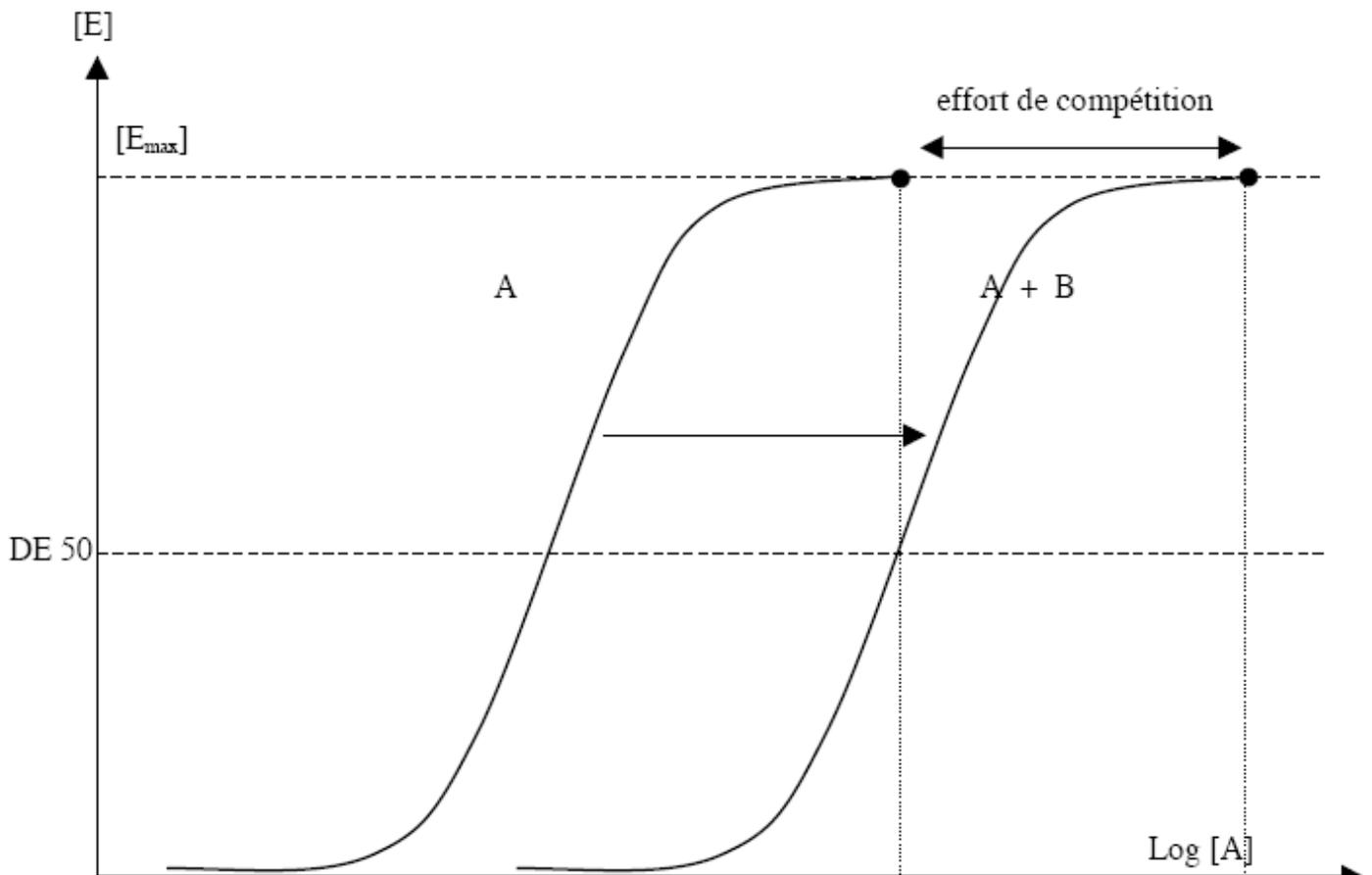
$$A, \alpha / B, \beta \quad \frac{\{E_{AB}\}}{\{E_{max}\}} = \alpha \frac{[RA]}{[R]} + \beta \frac{[RB]}{[R]}$$

Un antagoniste compétitif déplace la courbe doses/effets vers la droite (figure-8). Pour une dose donnée de B, il faut plus de A pour occuper le même nombre de récepteurs (avoir le même effet), mais on peut obtenir l'effet maximal en y mettant le prix par déplacement de toutes les molécules de B (l'effet est semblable à une baisse de l'affinité de A).

Les antagonistes compétitifs sont utilisés en pharmacologie expérimentale pour identifier et classer les récepteurs d'un agoniste donné.

*Remarque 1 :* si  $0 < \beta < 1$   
 si B seul : B est un agoniste partiel B  
 si A ( $\alpha = 1$ ) et B ensemble : B est un antagoniste partiel.

*Remarque 2 :* un antagoniste de compétition bloque le récepteur pour tout ligand pharmacologique, mais aussi physiologique.



**figure 2.1.-8 : courbes doses/effets, antagonisme compétitif** - A agoniste, B antagoniste compétitif, [A] doses de A, [E] intensité de l'effet dû à A,  $[E_{max}]$  intensité maximale de l'effet dû à A. L'effort de compétition est l'augmentation de [A] nécessaire pour déplacer B et récupérer l'effet maximal de A.

### 3-4-4-Rapports stimulus-effet

La proportionnalité entre l'occupation des récepteurs et l'intensité de l'effet peut être en défaut.

**Seuil :** il faut qu'un nombre suffisant de récepteurs soit occupé pour avoir un effet. Pour des doses faibles (peu de récepteurs occupés), il n'y a pas d'effet.

**Réserve de récepteurs :** l'effet atteint son maximum avant que tous les récepteurs soient occupés. Ce phénomène est d'importance variable, parfois l'occupation de 1 % des récepteurs suffit. Cette réserve peut être

aussi comprise comme une sécurité : un trouble pathologique ou un échec de traitement ne peuvent apparaître que si les lésions sont importantes.

### 3-4-5-Désensibilisation et supersensibilité

Le nombre de récepteurs présents n'est pas constant. Il est soumis à une régulation. Ces variations entraînent évidemment des variations dans l'importance de la réponse. Deux états opposés méritent l'attention : **Désensibilisation (état réfractaire)** : en cas de stimulation prolongée par un agoniste, la cellule ne répond plus ou répond moins. On invoque plusieurs mécanismes possibles (phosphorylation et inactivation du récepteur, invagination du récepteur dans la cellule, diminution de la synthèse du récepteur). Cet état de non-réponse peut avoir des conséquences cliniques graves (exemple : bêta-stimulants et asthme) ; c'est un des mécanismes de la tolérance aux médicaments.

**Supersensibilité (hyperactivité)** : à une sous stimulation ou à une neutralisation prolongées peut succéder une période de réponses fortes pour des stimulations faibles. Ceci peut avoir des conséquences cliniques (exemple : traitement prolongé par  $\beta$  bloquants). Une synthèse accrue de récepteurs pourrait en être la cause.

### 3-4-6-Pathologie des récepteurs

Certaines affections peuvent être provoquées par des anomalies pathologiques des récepteurs ou du couplage.

- Des mutations peuvent intéresser les récepteurs. Elles peuvent entraîner :
  - des résistances aux ligands physiologiques ou pharmacologiques.
  - une stimulation permanente, à l'inverse (exemple : certaines pubertés précoces).
- Des processus immunologiques peuvent provoquer l'apparition d'auto-anticorps, qui entravent le fonctionnement des récepteurs (l'exemple principal est celui de la myasthénie)