

chapitreIII-pharmacodynamique

EFFETS DES MEDICAMENTS : PHARMACODYNAMIE REPONSES 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 peuvent être 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.

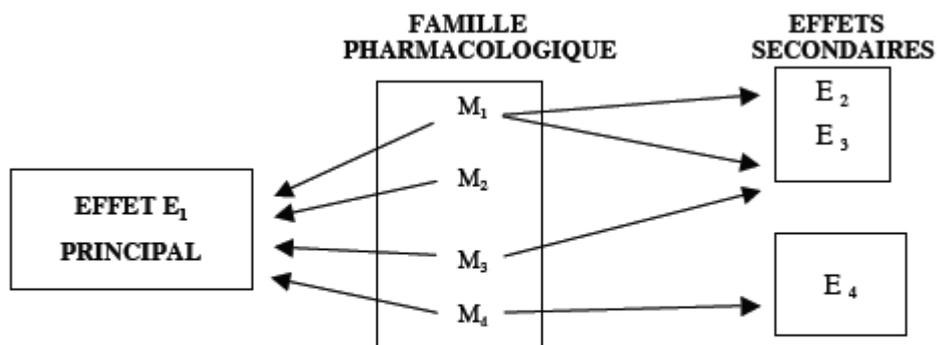


Figure : 1 familles pharmacologiques - Les membres d'une famille pharmacologique ont en commun l'effet principal tandis que les effets secondaires peuvent différer selon les substances. $M_1...$ médicaments, $E_1...$ effets pharmacodynamiques.

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 (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , 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 cancérogène 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 : NaHCO_2 et NH_4Cl , 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

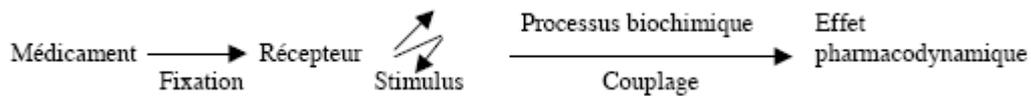
3-1-Définition

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.

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

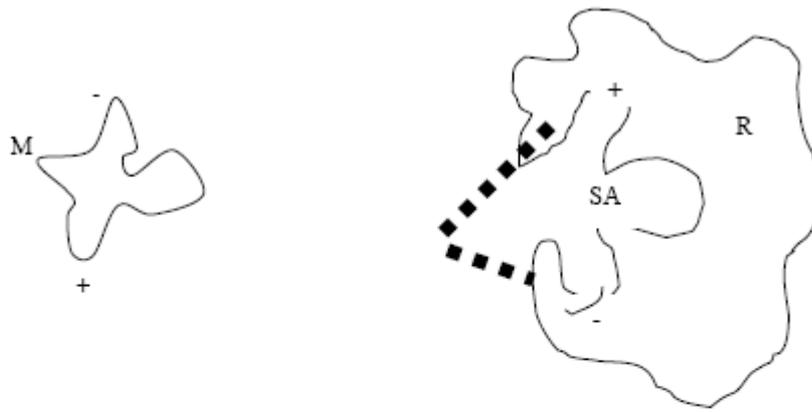


figure 2 : récepteur et site actif - Un récepteur est une macromolécule dont le site actif constitue la partie à laquelle se lie le principe actif comme « la clé dans la serrure ». R récepteur, SA site actif, M principe actif.

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

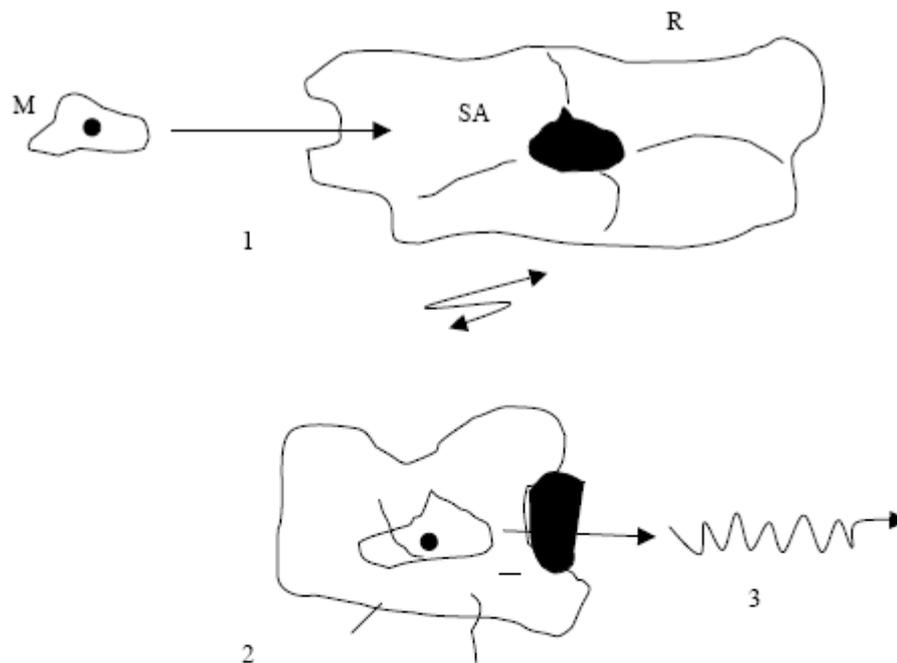


figure 2.1.-3 : stimulus - La fixation du principe actif sur le site actif (1) entraîne une modification conformationnelle du récepteur (2) qui rend celui-ci capable d'initier un processus biochimique, le couplage (3).

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.

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

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)