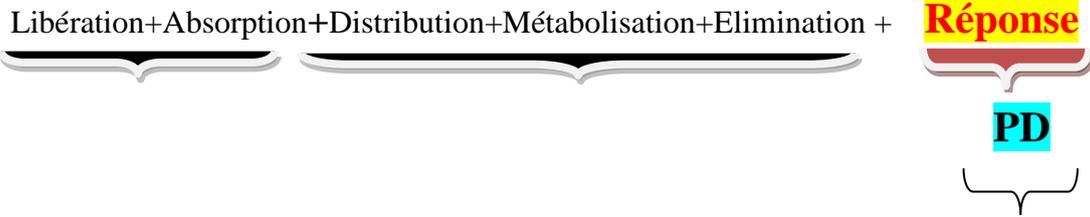


Chapitre-II : Devenir du médicament dans l'organisme selon le model (LADMER)



Ce que les médicaments font à l'organisme

1-NOTION D'EFFET PHARMACODYNAMIQUE

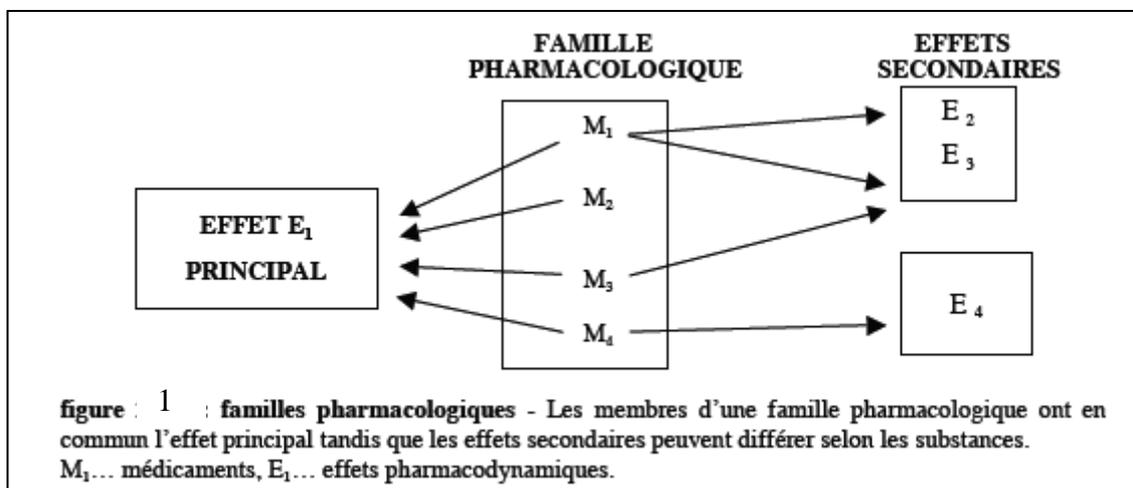
On appelle effet pharmacodynamique une modification mesurable et reproductible, fonctionnelle ou organique, provoquée par un médicament dans un système biologique appelé « effecteur ».

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.



2-MECANISMES D'ACTION

Les médicaments peuvent agir de trois manières différentes : en se fixant sur une cible dans l'organisme, en se fixant sur une cible étrangère à l'organisme, ou sans se fixer.

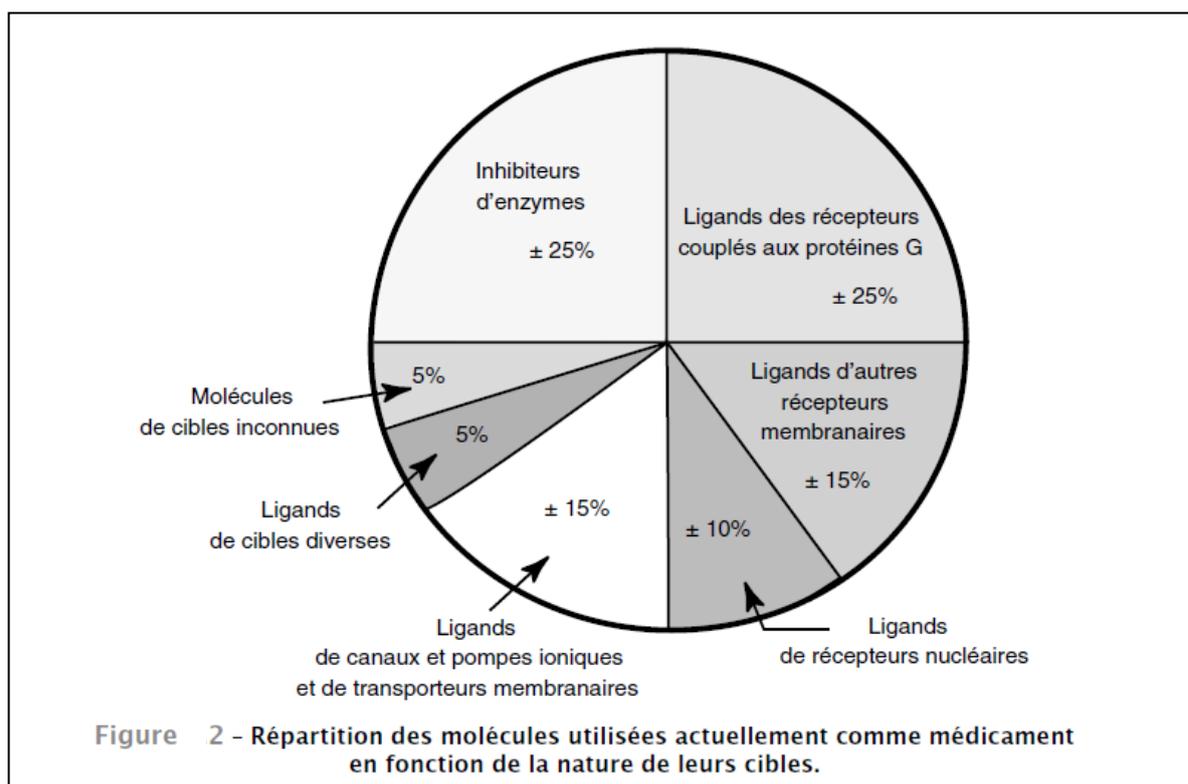
2-1- Action par fixation spécifique

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 « cibles ».

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. (Voir figure 2)



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.

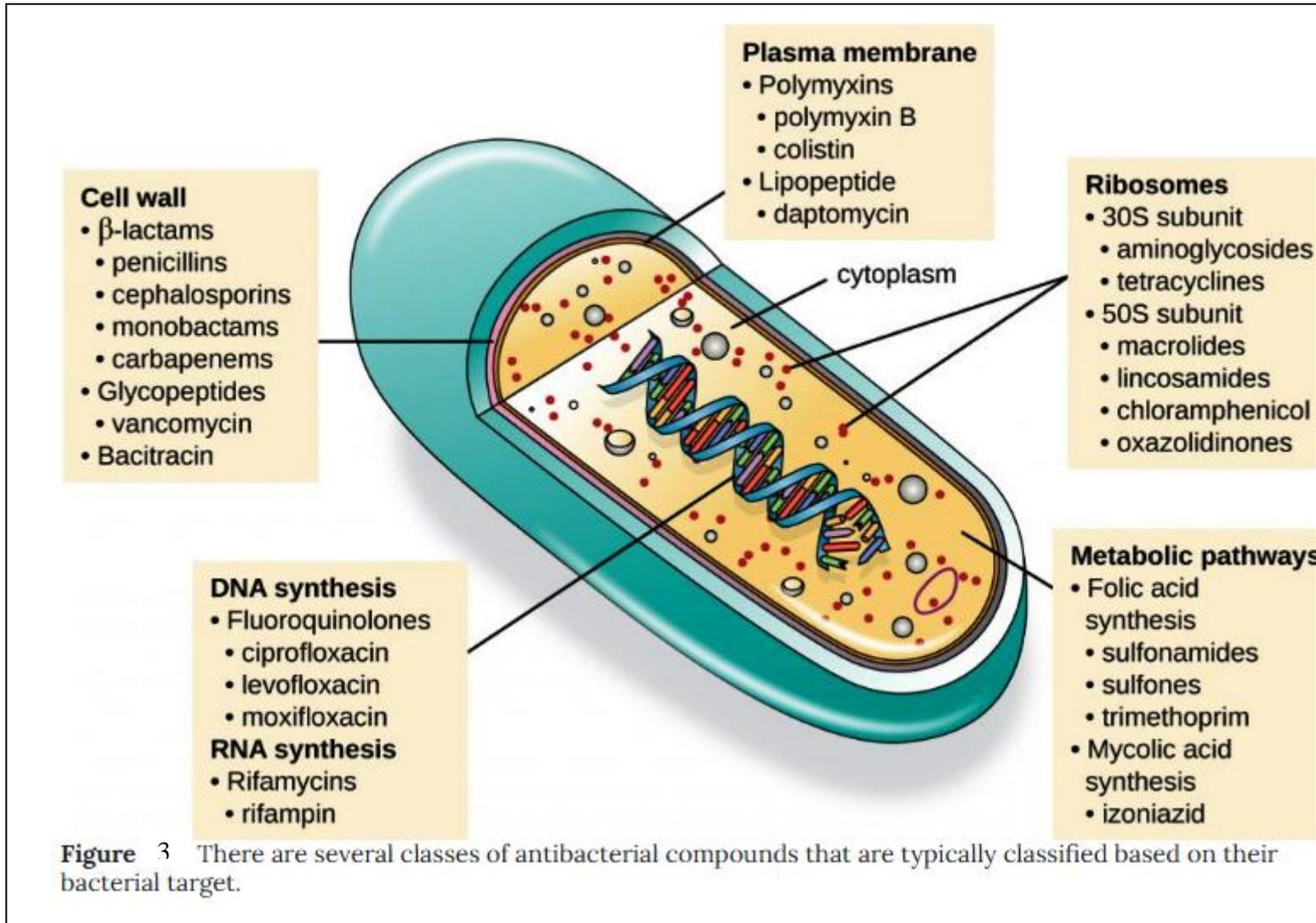
2.2. Sans fixation dans l'organisme

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 : NaHCO_2 et NH_4Cl , équilibre électrolytique, etc.). **voir encart ci-dessous**

- **les agents de modification du pH sanguin ou du pH de l'estomac comme le bicarbonate de soude ;**
- **le surfactant pulmonaire administré pour compenser l'immaturation pulmonaire chez le nouveau né ;**
- **les laxatifs osmotiques et les laxatifs de lest qui entraînent une hydratation du bol fécal et facilitent ainsi son évacuation ;**
- **la cholestyramine, résine chélatrice des sels biliaries, à effet hypolipémiant ;**
- **les agents de chélation des ions di- et trivalents comme l'EDTA utilisé dans les intoxications par le plomb, ou la pénicillamine utilisée pour ces intoxications et dans la maladie de Wilson due à un excès de cuivre dans l'organisme ; les ions ne sont pas des macromolécules mais on retrouve cependant un principe de reconnaissance et d'interaction sélective entre le médicament administré et un composant de l'organisme.**

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 biochimique 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

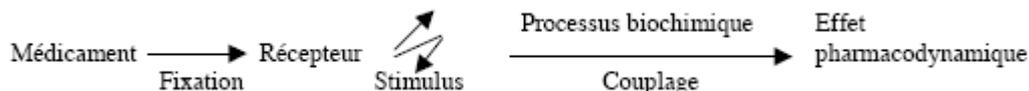
- Il doit accepter un ligand spécifique ; exemple : l'histamine est le ligand spécifique des récepteurs histaminiques, l'adrénaline pour les récepteurs β -adrénergiques,... ;
- La fixation de ce ligand spécifique sur son récepteur doit déclencher une réponse physiologique caractéristique, proportionnelle 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

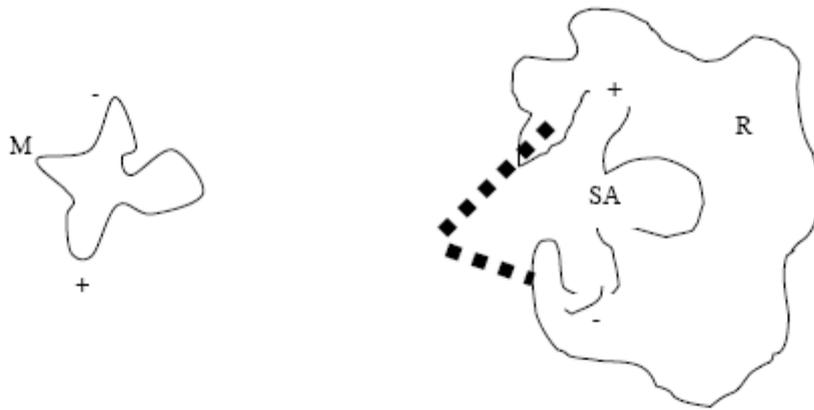


figure 4 : récepteur et site actif - Un récepteur est une macromolécule dont le site actif constitue la partie à laquelle se lie le principe actif comme « la clé dans la serrure ». R récepteur, SA site actif, M principe actif.

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

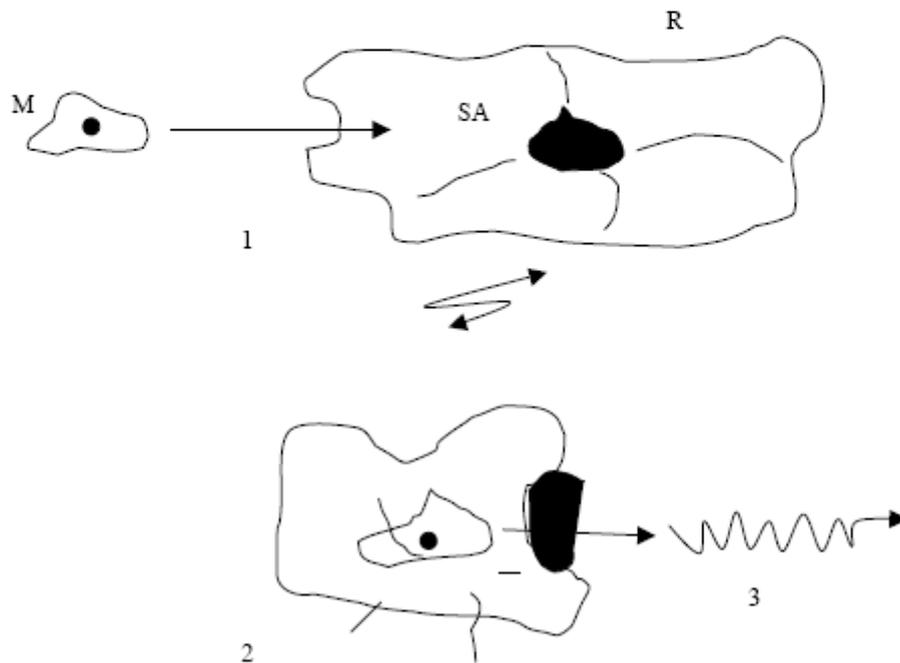


figure 5 : stimulus - La fixation du principe actif sur le site actif (1) entraîne une modification conformationnelle du récepteur (2) qui rend celui-ci capable d'initier un processus biochimique, le couplage (3).

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

Dans le cas des récepteurs, le terme **ligand (L)** est utilisé pour toute molécule se liant aux récepteurs (**R**), que l'effet engendré soit de type **agoniste** (qualitativement semblable à l'effet du médiateur de ce récepteur), ou **antagoniste** (s'opposant à la liaison et/ou à l'effet du médiateur).

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** (peut être caractérisée par **l'Affinité : en analysant la courbe de la liaison ligand -récepteur**) d'une part et **l'induction de l'effet** (exprimée par **l'Efficacité : en analysant la courbe dose-effet**) d'autre part.

3-4-1-1-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 tissulaire. 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'équilibre $L + R \rightleftharpoons LR$, exprimé par la constante de dissociation à l'équilibre **K_D**, équilibre entre les formes libres (L et R) et liées (complexe LR) du ligand et du récepteur :

$$K_D = [L] \times [R] / [LR] = k_{-1} / k_1 = \text{concentration molaire de ligand permettant d'occuper 50 \% des récepteurs}$$

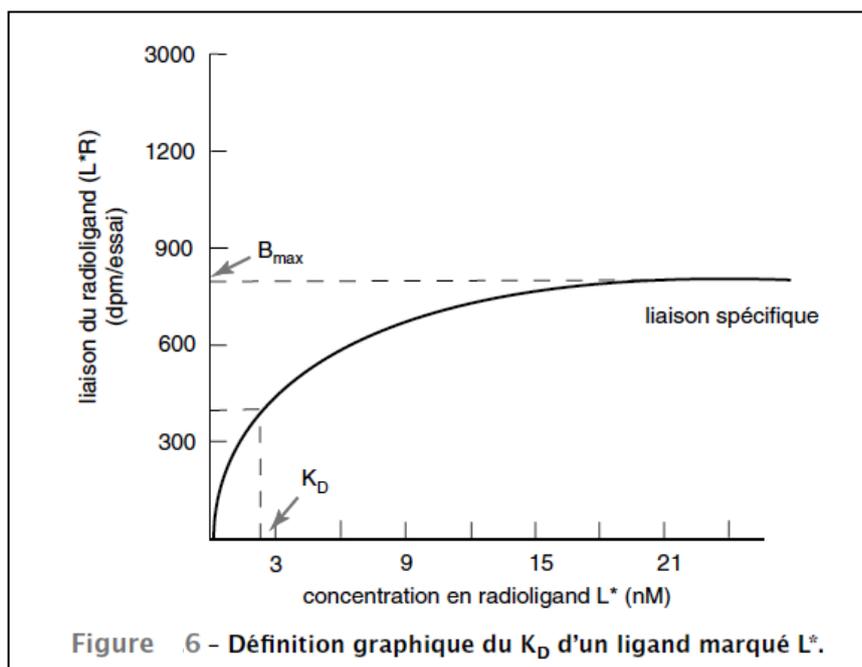
L'affinité du ligand pour son récepteur, et *vice versa*, est égale à l'inverse de son **K_D**, c'est-à-dire $1/K_D$. En conséquence :

Plus le **K_D** est faible (p.ex. 10^{-9} M) plus l'affinité est élevée.
Plus le **K_D** est élevé (p. ex. 10^{-3} M) plus l'affinité est faible.

La constante d'équilibre K_D 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, 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 (entourage du récepteur) 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 ») voir figure 6.



3-4-1-2-Etude de la relation dose (ou concentration) – effet

On fait l'hypothèse fondamentale que :

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

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

Affinité + efficacité = agoniste.

Affinité sans efficacité = antagoniste compétitif

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 (figure 7 et 8).

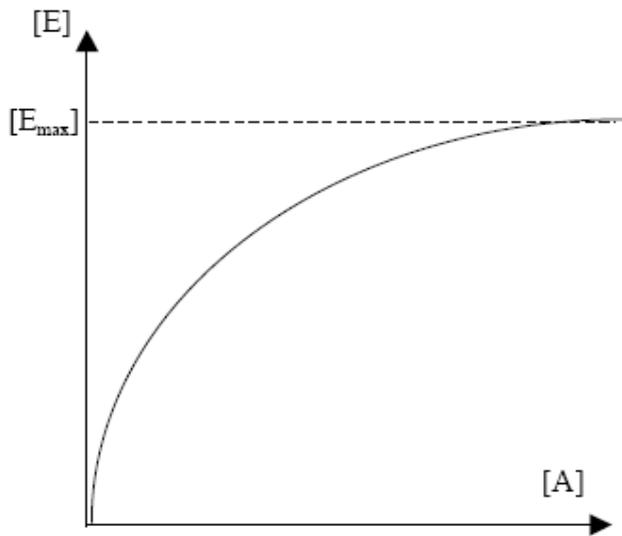


figure 7 : courbe doses/effets, hyperbole de LANGMUIR - [A] doses, [E] intensité de l'effet, [E_{max}] intensité maximale de l'effet.

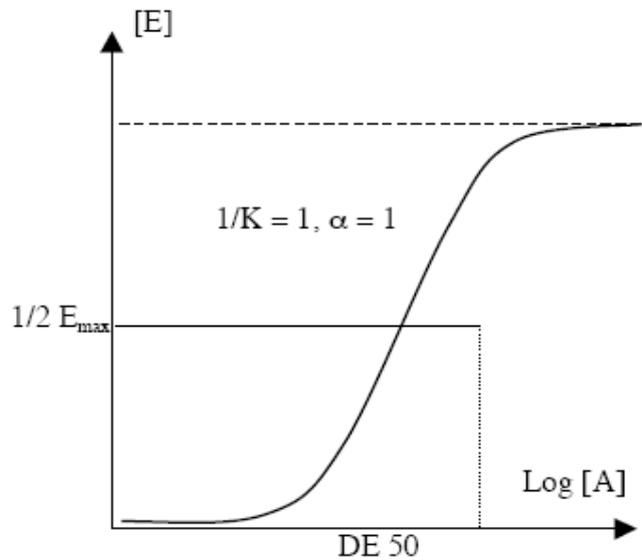


figure 8 : courbe doses/effets, coordonnées semi-logarithmiques - Log [A] doses, [E] intensité de l'effet, [E_{max}] intensité maximale de l'effet, DE 50 dose efficace 50 ou puissance = CE 50 concentration efficace 50, 1/K affinité, α efficacité.

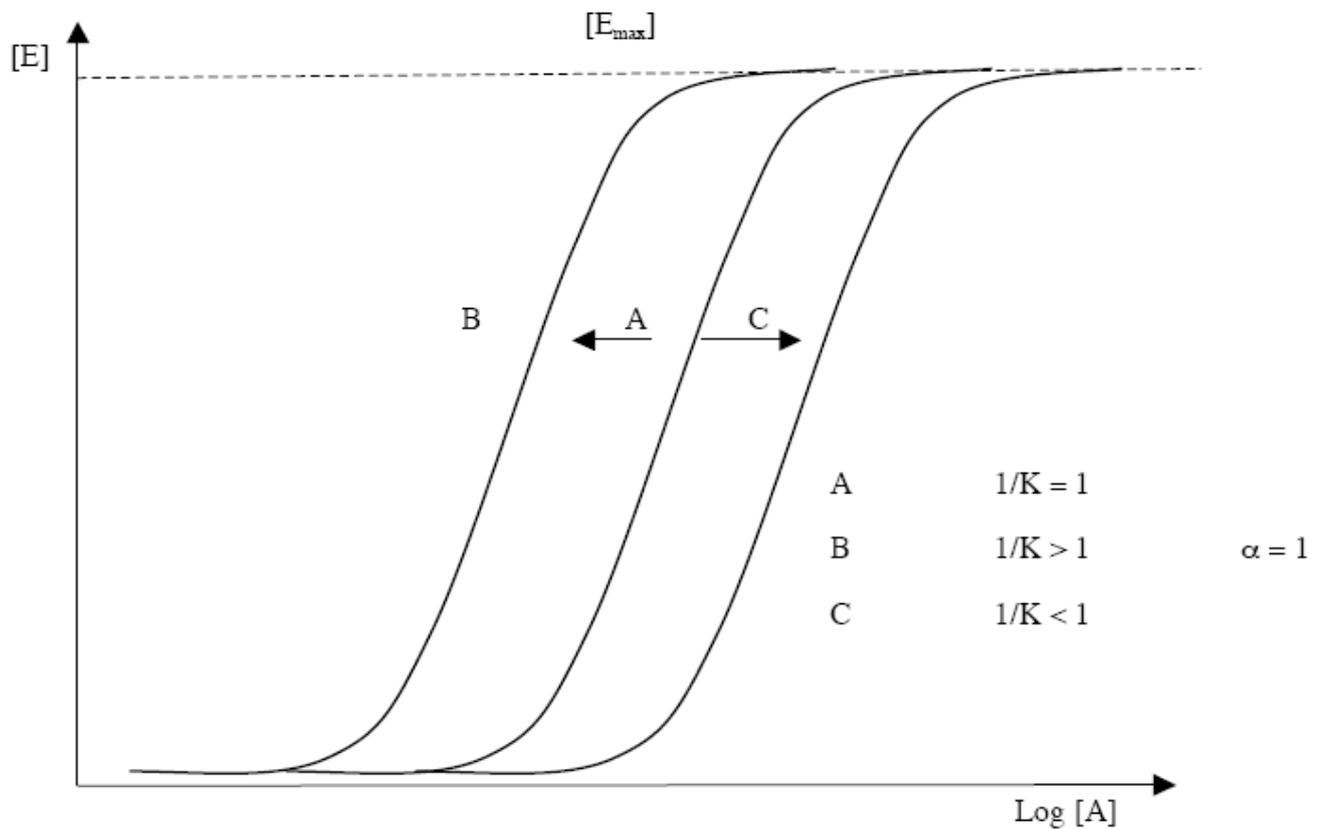


figure 9 : courbes doses/effets - 1/K affinités ; A, B, C principes actifs, efficacité.

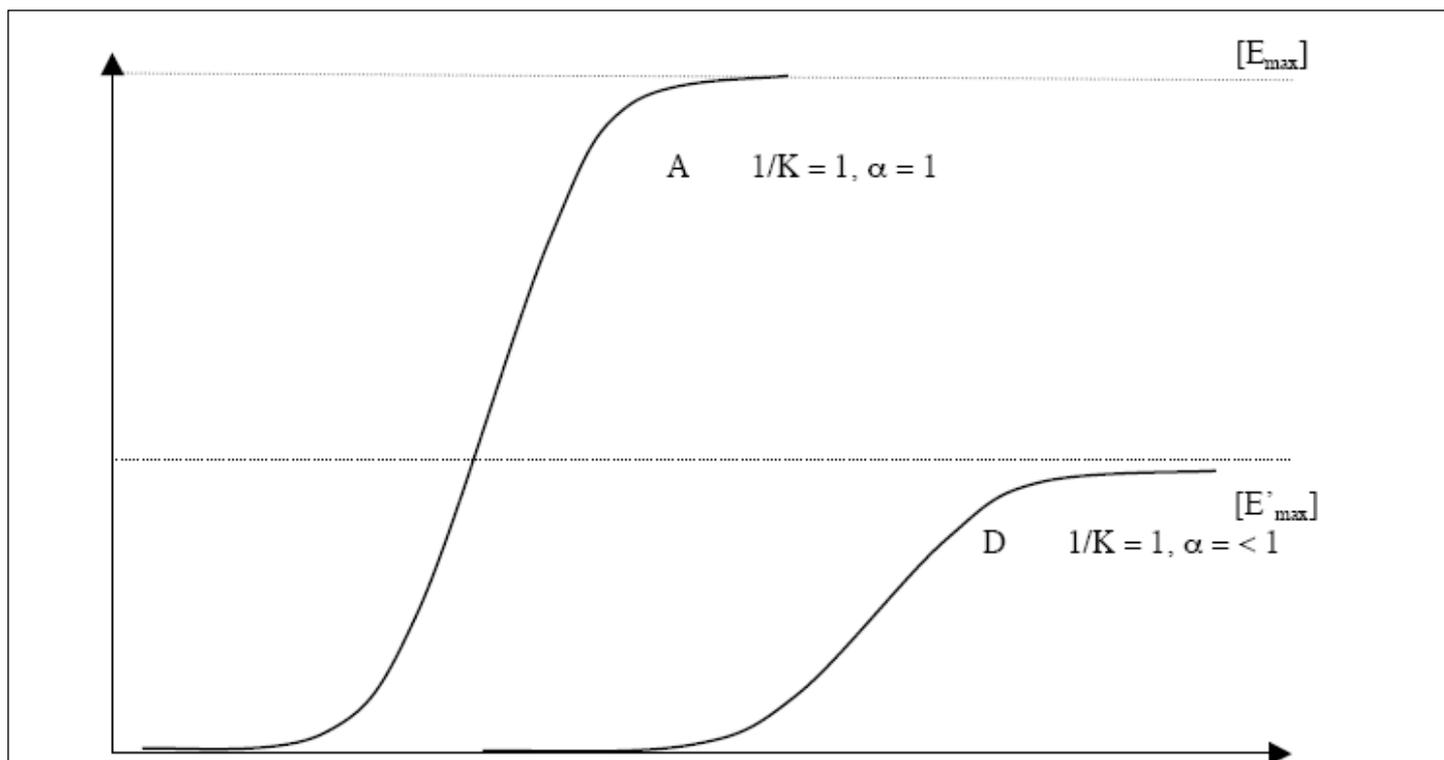
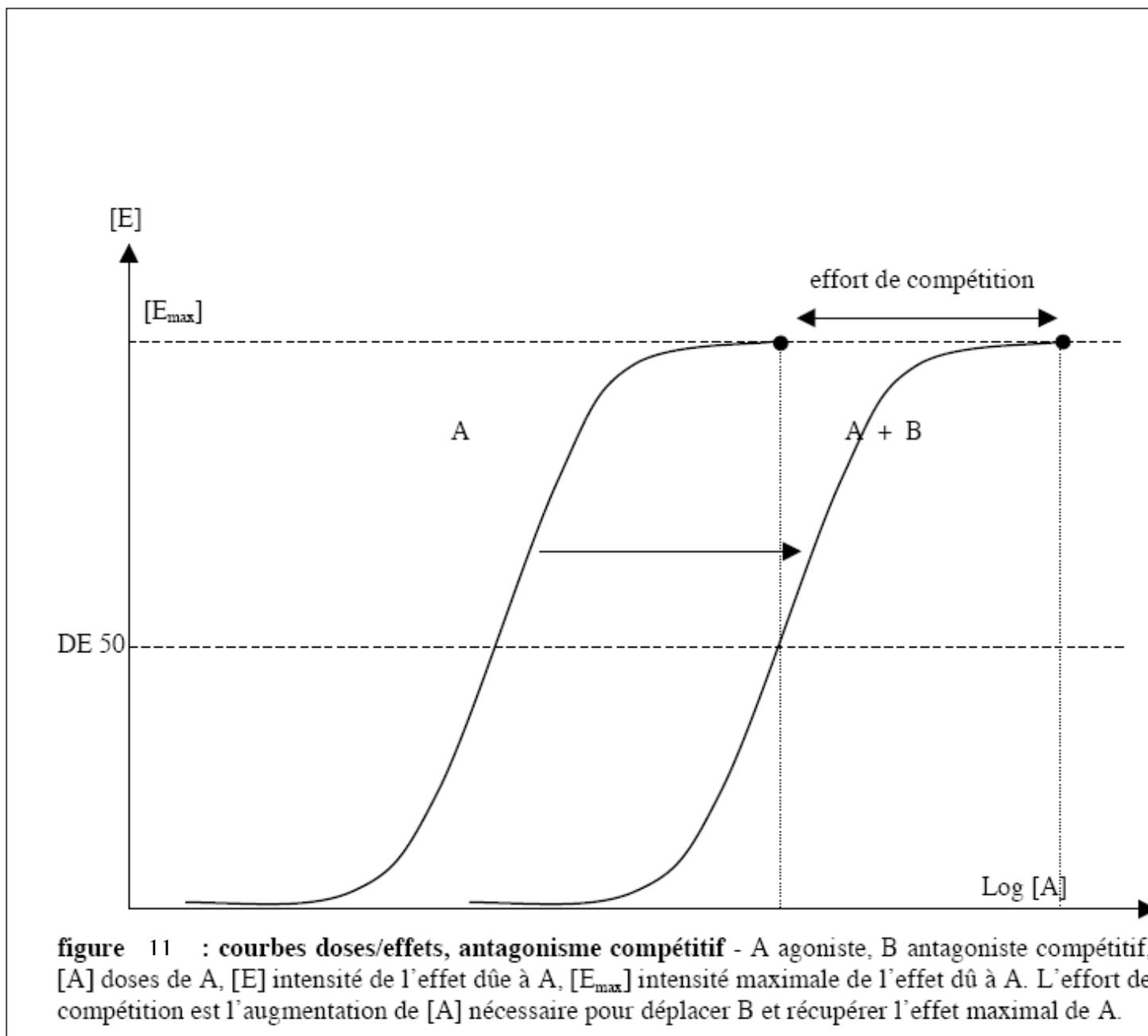


figure 10 : courbes doses/effets, efficacité - A, D, principes actifs ; $1/K$ affinités, α efficacité.

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).



3-4-4-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)