

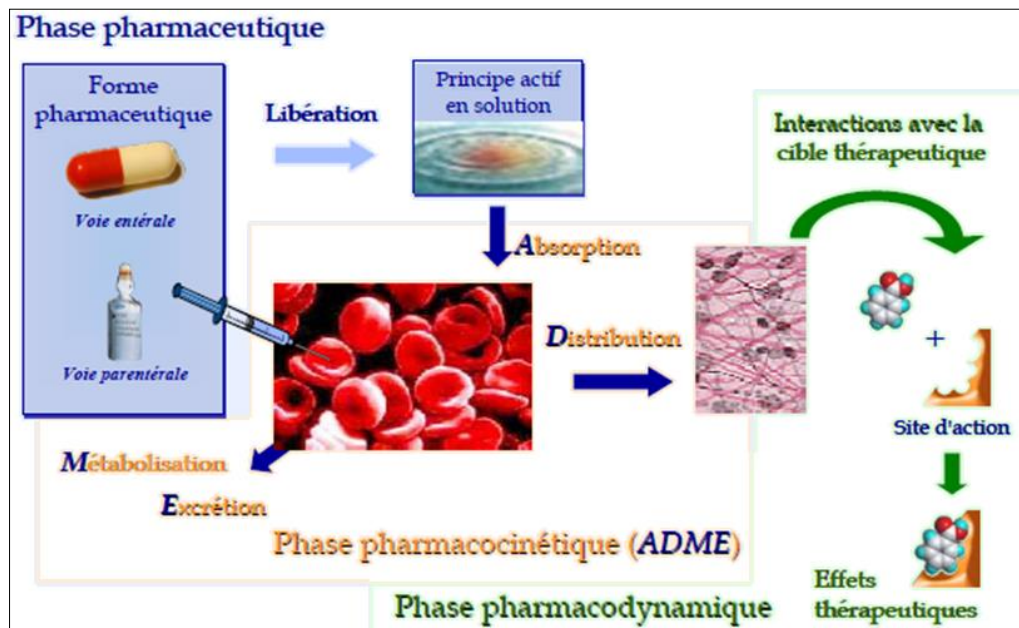
CHAPITRE III : LA PHARMACODYNAMIE

III.1. Définition:

Pharmacon : remède, poison.

dynamis : force, action.

Étude de l'action exercée par les médicaments sur l'organisme, en particulier du mode d'action.



Un médicament peut exercer son action par différents mécanismes:

- Action sur une enzyme
- Action sur phénomène de transport
- Action sur synthèse de macromolécules (ADN, ARN...)
- Actions physico-chimiques
- Action au niveau de récepteurs (le plus souvent protéine)

Objectives des études pharmacodynamiques

- ✓ L'étude de l'affinité d'une substance pour son site d'action.
- ✓ L'étude quantitative et qualitative de l'effet pharmacologique.
- ✓ étude de la sélectivité de la molécule.

III.2. Mécanisme d'action des médicaments : c'est l'ensemble des phénomènes cellulaires et moléculaires produits par le médicament et qui participe à la formation de l'effet pharmacologique. On distingue deux types de mécanismes.

III.2.1. Actions non-spécifiques : propriétés physico-chimiques.

Les médicaments dont l'action est non-spécifique agissent grâce à leurs propriétés chimiques et non par interaction avec les molécules de l'organisme, seule leur présence dans l'organisme fait qu'ils agissent. Par exemple, les modificateurs de

l'équilibre acido-basique modifient le pH par leur fonction acidifiante ou alcalinisante. De même, les modificateurs de l'équilibre osmotique, tel que le mannitol ayant un effet diurétique. Leur excrétion par les reins entraîne alors une sortie d'eau. Les pansements gastriques et intestinaux ont aussi une action non spécifique.

Exemple :

Dakin antiseptiques utilisé pour l'élimination des germes.



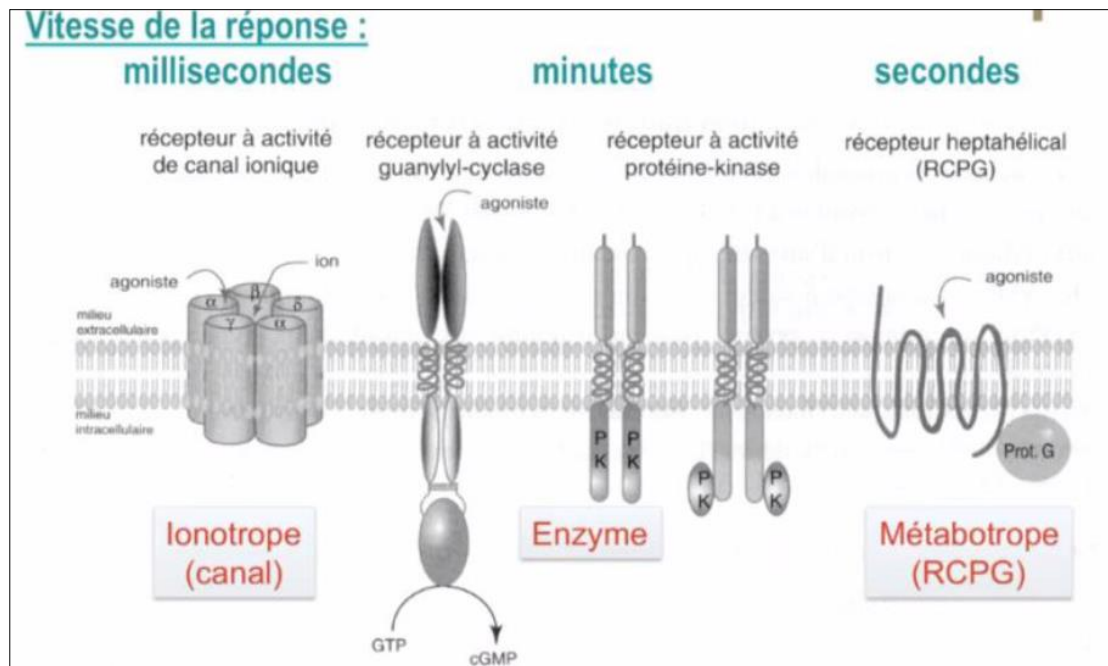
III.2.2. Actions spécifiques : interactions avec des macromolécules.

Les médicaments dont l'action est spécifique interagissent avec une cible : les macromolécules biologiques et donc les cellules de l'organisme. Ces interactions peuvent se faire avec :

- **des lipides** : ils ont des actions détergentes c'est-à-dire qu'ils cassent les membranes, comme les agents surfactants antifongiques.
- **des acides nucléiques** : ce sont des agents anticancéreux.
- **des protéines (impliquées dans la vie de la cellule et non dans son architecture)** : ce sont des transporteurs, enzymes, canaux ioniques ou **récepteurs**. La plupart de ces récepteurs sont des récepteurs hormonaux, des macromolécules (protéine ou glycoprotéine) qui assurent la reconnaissance et la transmission d'un message hormonal à un effecteur.

L'action du médicament est plus ciblée car elle agit sur un **récepteur spécifique** entraînant une **réponse amplifiée** via l'activation d'une cascade d'effecteurs et de seconds messagers. On a donc un médicament plus puissant (c'est-à-dire plus efficace pour de plus faibles concentrations).

Le fait qu'il y ait différents types de récepteurs avec des modalités d'actions variables fait que les délais d'apparition et les durées des effets d'un médicament vont varier selon le type de récepteur ciblé. Par exemple, une action sur des récepteurs-canaux s'observera dans les millisecondes qui suivent. Or si le délai d'apparition est court, le délai de disparition l'est aussi. Ceci permet de contrôler des effets en temps réel en administrant ces médicaments en perfusion (quand on arrêtera la perfusion, les effets s'estomperont très vite). Les effets présentant le plus de délais d'apparition s'observent sur les substances agissant sur les récepteurs intracellulaires (plusieurs heures). En effet, ceux-ci agissent sur l'ADN directement. Il est alors nécessaire que les mécanismes de transcription/traduction se mettent en place pour obtenir une réponse. En contrepartie, l'effet est d'autant plus durable qu'il est long à mettre en place (pourra s'estomper en plusieurs jours après la fin de la prise médicamenteuse).



III.3. Effet pharmacologique des médicaments : Toute modification d'un état ou d'une fonction physiologique causée par un médicament est appelée **effet pharmacologique**. Par exemple : **Diminution de la glycémie** , **ralentissement de la fréquence cardiaque** , **contraction musculaire**.

III.4. Classe pharmacologique et classe thérapeutique

III.4.1. Classe pharmacologique : c'est un groupe de médicaments qui partagent le même effet pharmacologique et éventuellement, parfois le même mécanisme d'action.

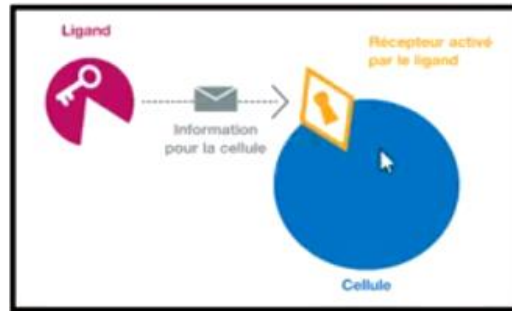
III.4.1. Classe thérapeutique : c'est un groupe de médicaments qui partagent la même indication thérapeutique.

- A l'intérieur de chaque classe thérapeutique, il existe plusieurs classes pharmacologiques : par exemple parmi les anti-infectieux, on distingue les antibiotiques, les anti-parasitaires, les anti-viraux,*
- une classe thérapeutique d'une molécule donne idée de l'utilisation et de l'indication de la molécule dans une pathologie donné (maladie) par exemple, un antalgique, contre la douleur, un anti-inflammatoire, contre les inflammations,.*
- Par contre la classe pharmacologique donne l'idée de la propriété pharmacologique ou du mécanisme d'action de la molécule, par exemple un bêtabloquant, un antiparasitaire, un antibiotique (agent pathogène).*

III.5. Les récepteurs

c'est une Macromolécule généralement de nature protéique avec laquelle un médicament interagit de manière sélective pour produire un effet pharmacologique.

Remarque : Un récepteur possède une capacité de liaison à un ligand spécifique. La spécificité repose sur la conformation spatiale et sur les propriétés physicochimiques du ligand (**notion clé-serrure**).

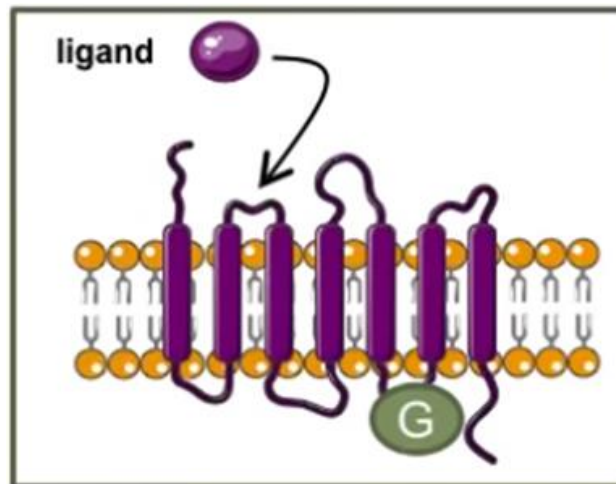


III.5.1. Les récepteurs des médicaments/ Cibles des médicaments

Dans les grandes majorités des cas les récepteurs aux médicaments sont des protéines.

a) Récepteurs couplés à des protéines G OU « METABOTROPES »

Les récepteurs couplés à une protéine G sont composés d'une chaîne d'acides aminés qui traverse plusieurs fois la membrane.



Représentation simplifiée d'un récepteur à 7 domaines transmembranaire

En plusieurs emplacements de son domaine extracellulaire, la molécule peut être glycosylée. Les sept segments transmembranaires sont organisés en un cercle qui contient en son centre une cavité et un site de liaison pour le ligand ou le médicament. L'association du ligand ou d'un analogue pharmacologique possédant une activité agoniste, induit un changement de conformation du récepteur qui lui permet d'entrer en contact avec une protéine G (protéine liant les nucléotides guanyliques) qui va à son tour moduler l'activité d'une enzyme ou d'un canal ionique

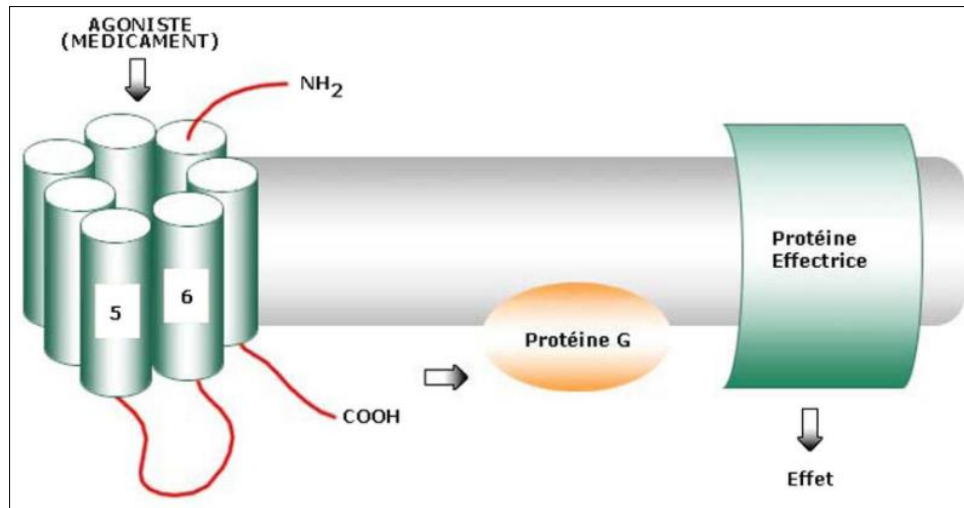
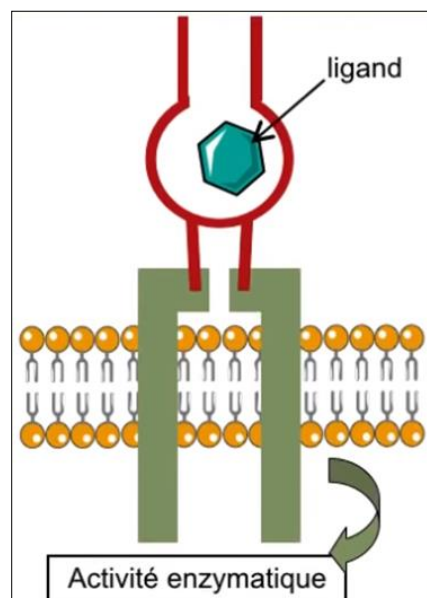


Schéma général du fonctionnement des récepteurs

Les protéines G sont situées sur la face interne de la membrane plasmique et sont formées de trois sous-unités (α , β , γ). Il existe différentes protéines G qui se différencient essentiellement par la structure de la sous-unité α . Après activation du récepteur par le médicament, la protéine G s'active à son tour.

b) Récepteurs-enzymes

L'ensemble de l'organisme contient une grande variété d'enzymes qui sont des cibles potentielles pour des médicaments qui vont, directement ou indirectement, augmenter ou inhiber l'activité de l'enzyme. Ces cibles de nature enzymatique forment un vaste ensemble non cohérent d'un point de vue structural et fonctionnel.



Les **récepteurs-enzymes** associent sur une même protéine de la membrane plasmique les fonctions réceptrice (liaison du médiateur) et effectrice (activité enzymatique à l'origine de la transduction intracellulaire du message) : il s'agit de récepteurs catalytiques. Ainsi le récepteur possède lui-même une activité

enzymatique et la fixation du messager module cette activité qui peut-être de plusieurs types.

1. tyrosine-kinase :

La stimulation de ces récepteurs provoque la phosphorylation des résidus tyrosyls appartenant au récepteur lui-même (autophosphorylation) ou à diverses protéines intracellulaires. C'est le cas des récepteurs de l'insuline et des facteurs de croissance.

2. tyrosine phosphatase :

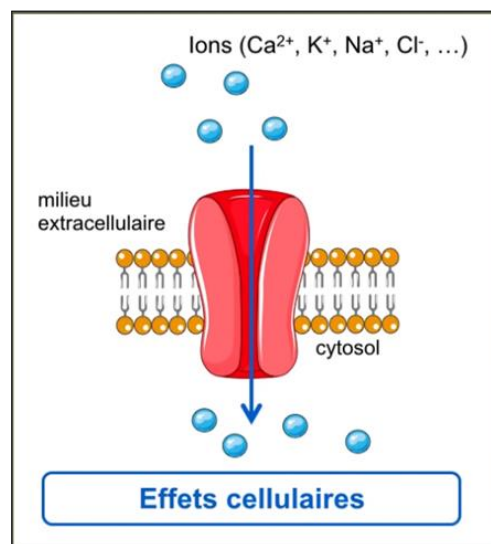
Ces enzymes sont responsables de la déphosphorylation des résidus tyrosine ; elles modulent donc négativement l'activité des récepteurs à activité tyrosine kinase et donc la réponse aux ligands tels que l'insuline. Une des plus importantes est la tyrosine phosphatase 1B (PTP1B);

3. récepteurs à activité guanylate cyclase :

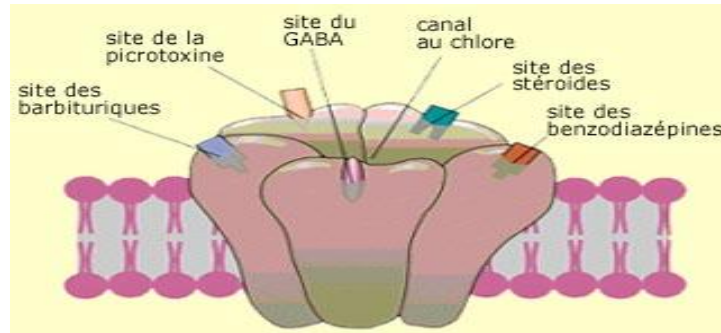
La stimulation des récepteurs stimule son activité guanylate cyclase catalysant la transformation du GTP en GMP cyclique capable d'activer des protéines-kinases spécifiques (PKG). C'est le cas du récepteur du facteur natriurétique atrial (ANF).

c) Récepteurs canaux

Certains récepteurs sont couplés à des canaux ioniques et permettent le passage transmembranaires à un certains nombres d'ions. Les médicaments qui ont pour cibles pharmacologiques ce type de récepteurs peuvent augmenter ou inhiber le flux d'ions qui traversent le canal.



Notion de site de liaison : Segment de récepteur (macromolécule) où se fixe le ligand (petite molécule). Il peut exister plusieurs ligands sur un seul récepteur.



Remarque: Site récepteur ≠ Site « accepteur »

Accepteur : le site dont se fixe seulement le ligand mais sans entraîner un effet pharmacologique :

ex : site de transport de médicament/ fixation sur les protéines plasmatiques du sang

Récepteur : la formation du complexe ligand récepteur qui entraîne un effet (ex : thérapeutique).

ex : inhibition par un antibiotique de la synthèse de la paroi bactérienne.

Principe : $L + R \rightleftharpoons LR \Rightarrow$ effet pharmacologique ou thérapeutique

Tous les types de forces intermoléculaires peuvent être impliquées dans la liaison entre une substance médicamenteuse et son récepteur (accepteur) par exemple :

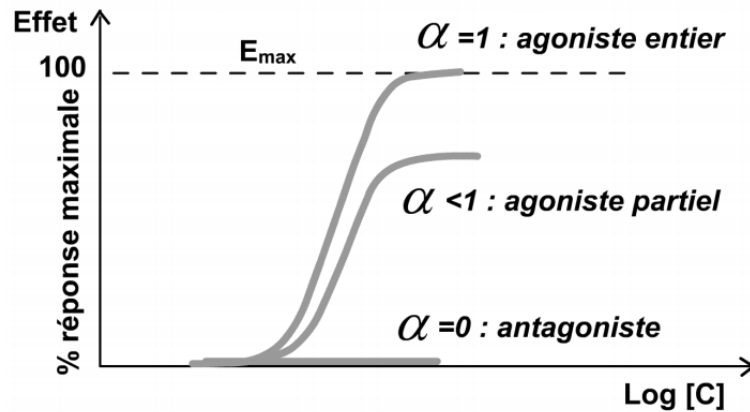
- ✓ liaisons de van der Waals
- ✓ liaisons ioniques ou/et électrostatiques (Liaisons hydrogènes).
- ✓ Liaisons covalentes $R - S=O \dots H - S - X$, $R - S=S - X$
(en général irréversibles)

III-6) Notion d'agoniste et antagoniste

Un ligand 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 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 proprement dit d'autre part. L'interaction d'un ligand avec son récepteur peut donc s'analyser d'une part en termes de caractéristiques de fixation sur le récepteur (relation ligand - récepteur) et d'autre part en termes de relation dose-effet.

Les différents types d'agonistes



si $\alpha = 1$, on a un agoniste **entier** ou **parfait**

si $0 < \alpha < 1$, on a un agoniste partiel

Si $\alpha = 0$, on a un antagoniste

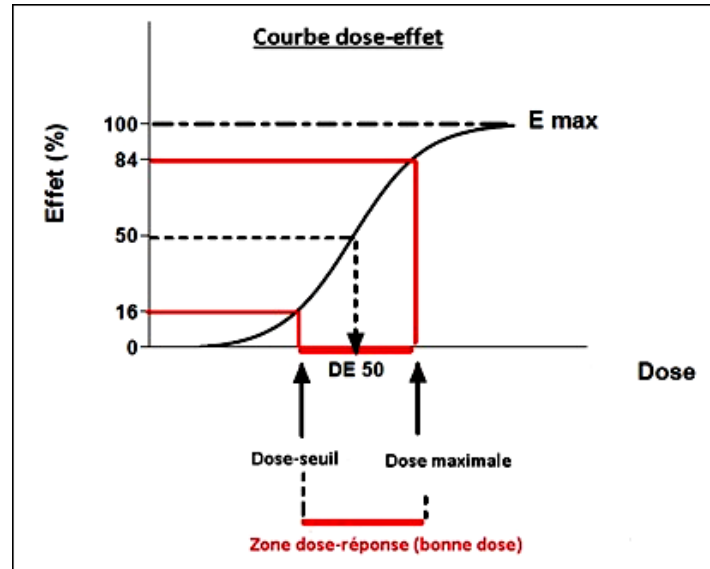
L'activité intrinsèque: α , est définie comme la capacité d'une liaison médicament-récepteur à produire un effet pharmacodynamique

III-6-1- Relation effet / dose

La relation dose-effet des médicaments est très importante. Elle permet de guérir ou soulager divers maux et de réduire les effets indésirables. La dose étant la quantité à administrer, la fréquence d'administration ainsi que le mode d'administration. L'effet peut être thérapeutique ou bien indésirable. Les effets thérapeutiques sont liés à la quantité à administrer qui est prescrite par le médecin. Lorsque la dose administrée est trop faible, il n'y aura aucun effet. Lorsque la dose administrée est trop élevée, les effets pourront s'avérer très toxiques pour l'organisme. Il y a un juste milieu entre les deux qui permet l'obtention d'effets thérapeutiques.

La **relation dose-effet** peut aussi être distinguée par la durée de l'effet ainsi que la fréquence d'apparition de l'effet après l'administration du médicament.

La **courbe dose-effet** permet l'étude fonctionnelle de la posologie en fonction de l'effet pharmacologique ou bien entre la posologie et les effets indésirables où la fréquence d'administration augmente avec la dose (dose-dépendants). Elle permet de montrer la dose seuil qui est la dose à laquelle l'effet apparaît et la dose maximale qui est la dose à laquelle l'effet est atteint.



De la dose seuil à la dose maximale : plus la pente est forte plus on observe une forte augmentation de l'effet du fait de la faible croissance de la dose.

Lorsque l'effet est atteint : s'il y a une augmentation de la dose cela n'entraînera pas l'augmentation de l'effet.

Grace à cette courbe, les médecins savent quelle dose ils doivent dépasser pour avoir une guérison et quelle dose ils ne doivent pas dépasser pour éviter des effets indésirables sur l'organisme.

- **Rem 1 :** Les effets sont généralement représentés par un % de l'effet maximal.
- **Rem 2 :** La quantité du médicament peut être exprimée en dose administrée ou bien en concentration plasmatique.

La fixation d'un médicament sur son récepteurs est caractérisée par plusieurs paramètres :

- ✓ **L'affinité :** c'est la facilité avec laquelle une substance se fixe sur sa cible, plus l'affinité est importante plus le médicament se fixe sur ces récepteurs.
- ✓ **La sélectivité :** le médicament se fixe préférentiellement sur une catégories précise de récepteurs.
- ✓ **La puissance :** plus l'effet thérapeutique recherché est obtenu après administration de faibles quantités, plus le médicament est puissant. **DE50;** caractérise la puissance d'un médicament. **C'est la** quantité du médicament responsable de l'occupation de 50% des récepteurs.