



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Mostefa BENBOULAID Batna 2
Faculté de Médecine
Département de Pharmacie



COURS DE PHARMACOLOGIE

3^{ème} année

A/U : 2023/2024

**CHAPITRE III. PHARMACODYNAMIE ET MECANISME D'ACTION DES
MEDICAMENTS**

QUANTIFICATION DE LA REPONSE PHARMACOLOGIQUE

Dr. A. AHMANE

Objectifs

- 1- Comprendre les notions d'agoniste, d'antagoniste et leurs implications
- 2- Comprendre les notions quantitatives de la liaison aux récepteurs
- 3- Connaitre les paramètres de quantification pharmacodynamique

Sommaire

Introduction

I- Définitions

II- Théorie de l'occupation des récepteurs

III- La courbe dose/effet

IV- Notions quantitatives de pharmacodynamie

IV-1- Analyse de l'effet d'un agoniste

IV- 2- analyse de l'effet d'un antagoniste

V- Régulation des récepteurs

VI- Notion de relation structure activité

INTRODUCTION

Arrivé à son site d'action, le médicament interagit avec ses récepteurs et déclenche les mécanismes de signalisation intracellulaire pour produire l'effet pharmacologique, qui peut se manifester au niveau cellulaire (ex : sécrétion), au niveau d'un organe (ex : contraction) ou de l'organisme (ex : modification de la pression artérielle).

L'effet pharmacologique obtenu peut être un effet thérapeutique recherché ou un effet indésirable non recherché.

I- DEFINITIONS

1- Pharmacodynamie : est la branche de la pharmacologie qui étudie les moyens pharmacologiques et les mécanismes d'action des médicaments.

2- Pharmacométrie : est la science étudiant la pharmacologie clinique quantitative c'est à dire l'ensemble des méthodes permettant de mesurer l'amplitude de l'effet pharmacologique. Son objectif est de déterminer les doses à administrer pour une réponse optimale en termes d'efficacité et de sécurité.

3- Ligand : toute substance capable de se lier à un récepteur

4- Affinité : capacité d'un ligand à se lier à un récepteur

5- Activité intrinsèque : capacité d'un ligand à produire un effet pharmacologique après fixation au récepteur

6- Agoniste : substance ayant une affinité pour un récepteur et une activité intrinsèque

7- Antagoniste : substance ayant une affinité pour le récepteur, sans aucune activité intrinsèque

8- Spécificité : les médicaments se fixent en grande partie sur des sites spécifiques généralement au nombre limité (saturabilité et compétitions)

9- Sélectivité : affinité démarquée pour un type de récepteur par rapport à un autre

II- THEORIE DE L'OCCUPATION DES RECEPTEURS

Le médicament se lie aux récepteurs selon la loi d'action de masse et l'effet pharmacologique est proportionnel au pourcentage de récepteurs occupés.



$$Kd = [M][R] / [MR]$$

En pratique, il convient d'administrer la plus forte dose ayant un effet thérapeutique et entraînant peu ou pas d'effets indésirables.

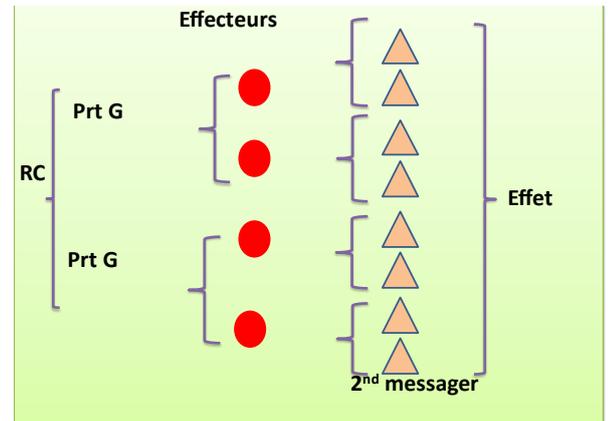
L'effet pharmacologique maximal est, théoriquement, atteint lorsque la totalité des récepteurs sont occupés. Ceci n'est pas toujours vrai car il existe un système d'amplification du signal permettant d'atteindre l'effet maximal avant même que tous les récepteurs ne soient occupés.

Exemple d'amplification du signal

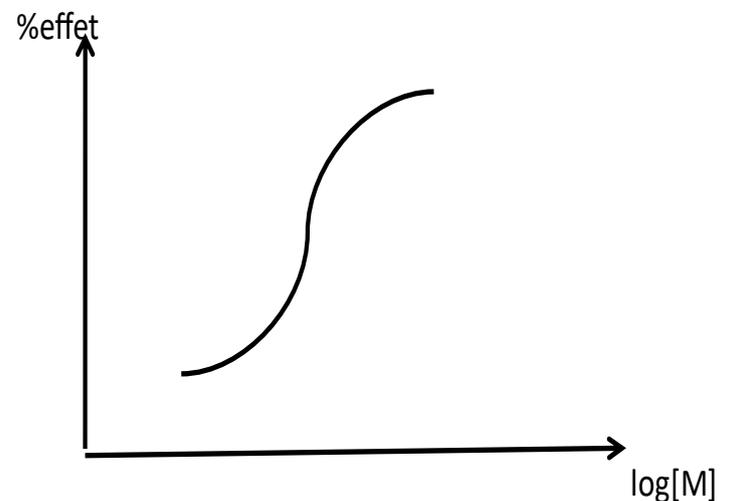
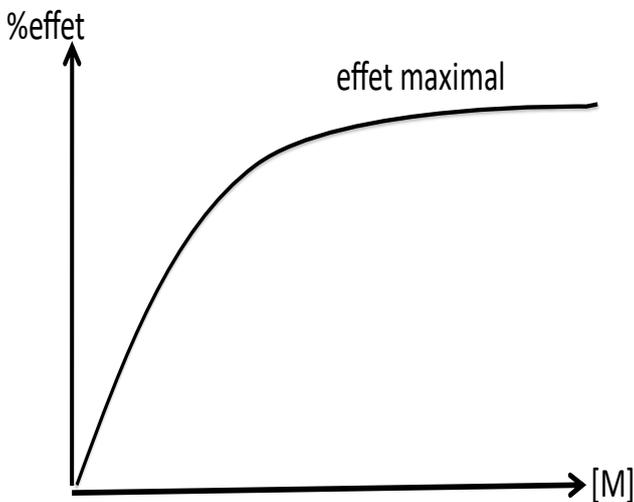
Un récepteur peut stimuler plusieurs Protéines G

Une Protéine G peut stimuler plusieurs effecteurs

Un effecteur peut être stimulé par plusieurs protéines G



III- COURBE DOSE/ EFFET



IV- NOTIONS QUANTITATIVES DE PHARMACODYNAMIE

IV-1- Analyse de l'effet d'un agoniste

Réalisée par l'étude de la réponse pharmacologique (% d'effet) aux doses croissantes de l'agoniste. L'études peut se faire sur un organisme entier, un organe isolé ou des cultures cellulaires.

IV- 1- 1- Notion d'efficacité

L'activité intrinsèque exprime l'efficacité d'un agoniste plus elle est élevée plus l'agoniste est efficace

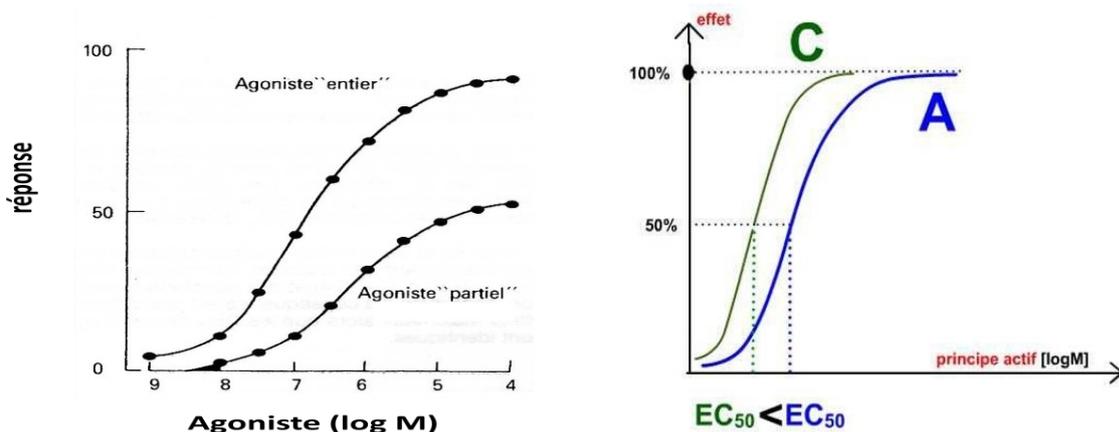
Agoniste entier : réponse complète (100%), activité intrinsèque = 1

Agoniste partiel : réponse partielle (entre 0 et 100%), activité intrinsèque entre 0 et 1

IV-1-2- Notion de puissance

La puissance d'un agoniste est liée par une relation inversement proportionnelle à la A50 ou CE50 (concentration donnant 50% de l'effet) plus la A50 est petite plus l'agoniste est puissant.

La dose en médicament devrait être suffisante pour atteindre des concentrations de l'ordre de la CE50 afin d'avoir un bon effet pharmacologique. La CE50 reflète la puissance du principe actif.



Il est, ainsi, possible de comparer plusieurs substances produisant un effet donné à travers l'amplitude de leurs effets pour l'efficacité et les concentrations donnant 50% de l'effet pour la puissance.

IV-1-3- Paramètres pharmacodynamiques

A50 = CE50

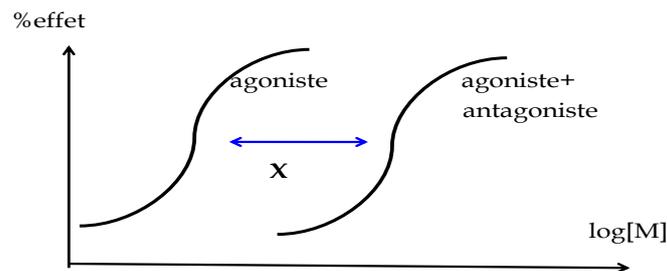
pD2 = - log [A50] (C molaire)

Plus pD2 est élevé plus le médicament est puissant

IV- 2- Analyse de l'effet d'un antagoniste

Réalisée par l'étude de la réponse pharmacologique (% d'effet) aux doses croissantes de l'agoniste et en présence d'une dose unique connue de l'antagoniste.

La courbe dose/effet en présence de l'antagoniste sera déplacée vers la droite par un facteur X ce qui se traduit par la nécessité d'augmenter les concentrations de l'agoniste, en présence de l'antagoniste, pour obtenir le même effet.

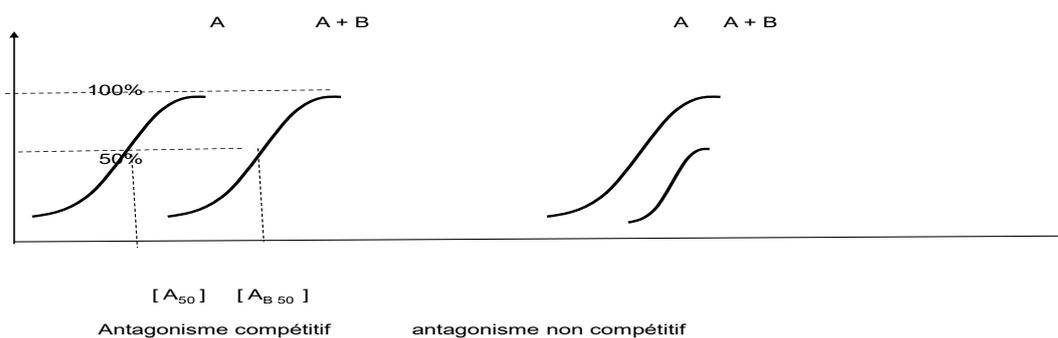


IV-2-1- Notion de compétition

Un couple agoniste/antagoniste peuvent se comporter de façon compétitive ou non.

En cas de compétitivité, la courbe de l'agoniste sera déplacée vers la droite ; la puissance est réduite mais l'efficacité (effet max) reste inchangée.

Dans le cas de non compétitivité, l'efficacité et la puissance sont à la fois réduites.



IV-2-2- Notion de réversibilité

L'antagonisme peut être réversible ou non. En cas de réversibilité l'antagonisme est surmontable ; il peut être levé par une forte concentration en agoniste.

IV-2-3- Paramètres pharmacodynamiques

a. **X : dose ratio** = $[AB]/[A]$

[AB] : CM de l'agoniste en présence de l'antagoniste

[A] : CM de l'agoniste en absence de l'antagoniste

} Pour un même effet

La dose ratio X correspond au facteur de déplacement de la courbe plus elle est élevée plus l'antagoniste est puissant.

b. **PA2 = - log CM d'antagoniste qui nécessite de doubler celle de l'agoniste pour avoir le même effet**

PA2 correspond à la dose de l'antagoniste qui donne un ration X de 2. Elle peut être calculée par la formule suivante :

PA2 = PAX + log (x-1) où :

c. **PAX = - log CM de l'antagoniste** (concentration étudiée lors de l'expérimentation)

d. **CI50** : CM d'antagoniste inhibant 50% de la liaison de l'agoniste

IV-2-4- Différents types d'antagonismes

Antagonisme compétitif : fixation de l'antagoniste sur le site de liaison de l'agoniste, il est réversible et surmontable par de fortes concentrations d'agoniste ;

Antagonisme non compétitif : fixation de l'antagoniste sur un site de liaison distinct de celui de l'agoniste, il est irréversible et non surmontable par une forte concentration en agoniste.

Antagonisme fonctionnel : fixation de deux agonistes sur des récepteurs distincts aboutissant à des effets opposés.

Antagonisme chimique : interaction chimique de l'agoniste avec l'antagoniste indépendamment de toute interaction avec le récepteur

Antagonisme allostérique : inhibition de l'effet d'un médicament par un autre par simple effet allostérique.

V- REGULATION DES RECEPTEURS

V- 1- « UP » régulation

Surexpression des récepteurs suite à une inhibition prolongée de ceux-ci, on parle d'hyperréactivité avec risque de phénomène de rebond à l'arrêt du médicament bloqueur, ce dernier doit être arrêté progressivement en réduisant les doses par paliers.

V- 2- Down régulation

Diminution du nombre de récepteurs suite à une stimulation prolongée, on parle de tachyphylaxie si le phénomène survient rapidement et de tolérance s'il survient progressivement.

VI- NOTION DE RELATION STRUCTURE ACTIVITE

Les médicaments à action spécifiques portent dans leur structure un fragment indispensable à leur activité appelé **pharmacophore**. Lors du développement des médicaments le pharmacophore doit être conservé pour garder la même activité. Par ailleurs le reste de la structure, généralement impliquée dans les propriétés physicochimiques de la molécule et/ou dans la survenue d'effets indésirables, peut être modifié afin de moduler l'intensité de l'activité, d'améliorer le profil pharmacocinétique ou de limiter les effets indésirables.

Exemple : chaîne aminoalcool pour les β bloquants, cycle stéroïde pour les hormones, groupements NO pour les dérivés nitrés.....