

La pharmacodynamie

Plan

1. Généralités
 - 1.1. Pharmacodynamie
 - 1.2. Loi d'action de masse
 - 1.3. Facteurs influençant l'interaction
 - 1.4. Liaison du médicament au récepteur
 - 1.5. Interaction médicament récepteur
 - 1.6. Relation dose effet
 - 1.7. Agonistes / Antagonistes
 - 1.8. Relation dose effet en présence d'antagoniste
2. Récepteurs
 - 2.1. Fonctionnement
 - 2.2. Familles de récepteurs
 - 2.3. Canaux ioniques
 - 2.4. Transporteurs transmembranaires
 - 2.5. Récepteurs couplés à des enzymes
 - 2.6. Récepteurs couplés à une protéine G
 - 2.7. Récepteurs intracellulaires
 - 2.8. Transduction extracellulaire

1. Généralités

- Pharmacologie vient du grec *pharmakon* = médicament et *logos* = discussion ou étude
- C'est l'étude rationnelle des médicaments et leur action sur le corps
- Elle se divise en deux grandes sciences :
 - Pharmacocinétique
 - Pharmacodynamie

1.1. Pharmacodynamie :

- Domaine de la pharmacologie qui concerne l'étude des mécanismes permettant d'expliquer l'action, l'intensité d'action et la dynamique de l'action d'une drogue (médicament) considérée
- Un médicament est généralement défini comme toute substance exogène non nutritive qui affecte les fonctions de l'organisme
- Sauf rares exceptions, un principe fondamental en pharmacodynamie stipule qu'**un médicament doit interagir avec une cible moléculaire pour exercer son effet**
- Dans ce qui suit, la cible est définie comme étant le récepteur

1.2. Loi d'action de masse

- Au niveau fondamental, l'interaction médicament / récepteur suit la loi d'action de masse
- La loi d'action de masse définit les modalités, l'amplitude et la nature des interactions médicament (appelé aussi ligand) avec son récepteur

La pharmacodynamie

Selon cette loi :

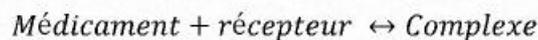
- La **combinaison** médicament / récepteur dépend de la concentration de chacun
- La **quantité** de paires (complexes) médicament / récepteur détermine **l'amplitude** de l'effet ou la réponse
- Un **nombre minimal** de complexes est nécessaire pour l'établissement de l'effet : **seuil**
- Il y a une **proportionnalité** entre le nombre de complexes formés et l'intensité de l'effet
- A un certain point tous les récepteurs sont occupés et la réponse cesse d'augmenter avec la concentration du ligand : **saturation**

1.3. Facteurs influençant l'interaction

- Pour que l'interaction médicament récepteur soit effective, il existe deux facteurs clés :
 - La capacité du médicament à se lier au récepteur
 - La capacité du médicament à modifier / altérer l'activité de son récepteur

1.4. Liaison du médicament au récepteur

- La liaison médicament récepteur est caractérisée par :
 - La force de liaison
 - La durée de liaison
 - Le type d'interaction
- Ces trois facteurs définissent l'affinité du médicament pour son récepteur
- La liaison n'est pas permanente et n'est pas statique
- Il existe en permanence des liaisons qui se font et d'autres qui se défont
- A tout instant il existe un nombre défini de complexes formés et de complexes dissociés en équilibre



- Cet équilibre est défini par la constante de dissociation K_D

1.5. Interaction médicament récepteur

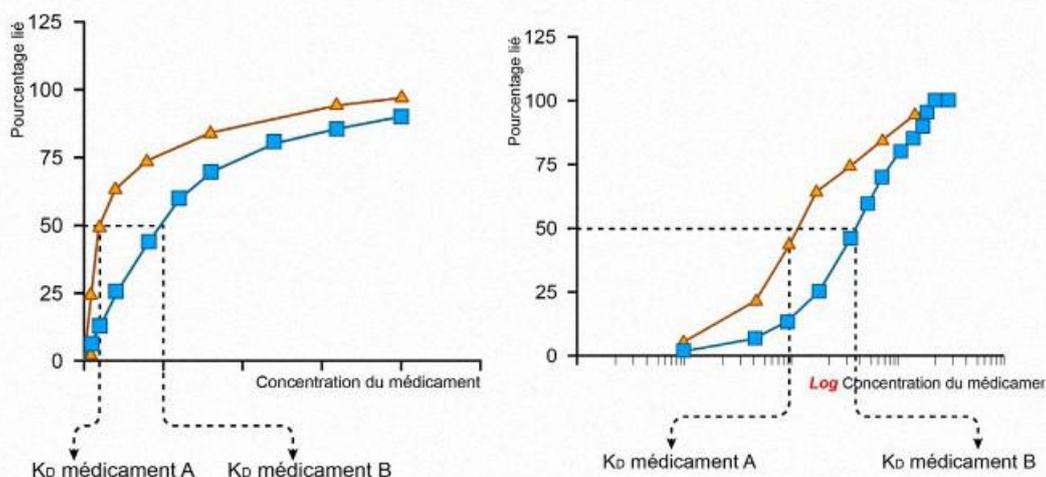


Figure 1 Courbes de liaison du médicament en fonction de sa concentration (à gauche échelle linéaire, à droite, échelle logarithmique)

La pharmacodynamie

1.6. Relation dose effet

- L'apparition de l'effet est directement liée à la concentration du médicament disponible au niveau du site d'action
- Cette dernière est elle même directement liée à la dose administrée

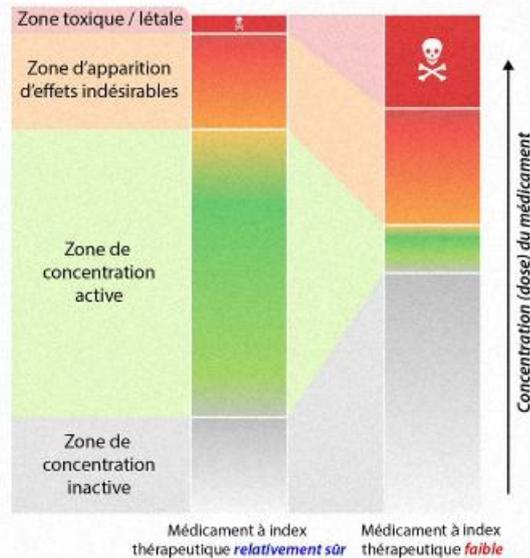


Figure 2 Zones de concentrations du médicament et leurs conséquences

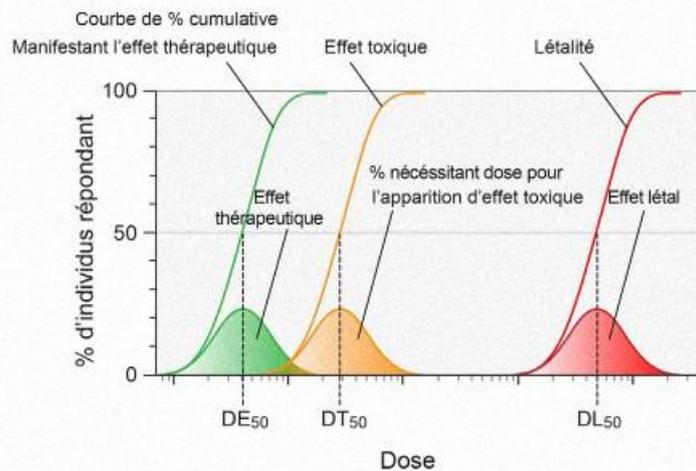


Figure 3 Courbe dose effet

1.7. Agonistes / Antagonistes

- Un **agoniste** est une molécule qui, une fois liée à son récepteur le stabilise dans son état actif
- Un agoniste peut être une substance endogène ou un médicament (exogène)
- Un **antagoniste** est une molécule qui inhibe l'action d'un agoniste
- Il n'a aucun effet en absence d'agoniste
- Le mécanisme par lequel l'inhibition se fait permet de classer les antagonistes

La pharmacodynamie

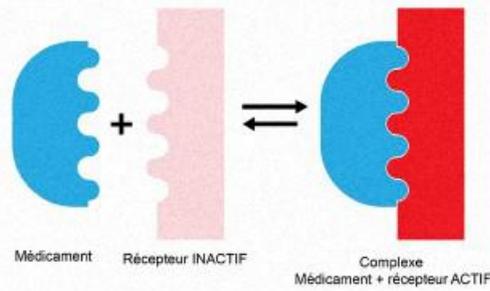


Figure 4 Etats de la paire médicament / récepteur

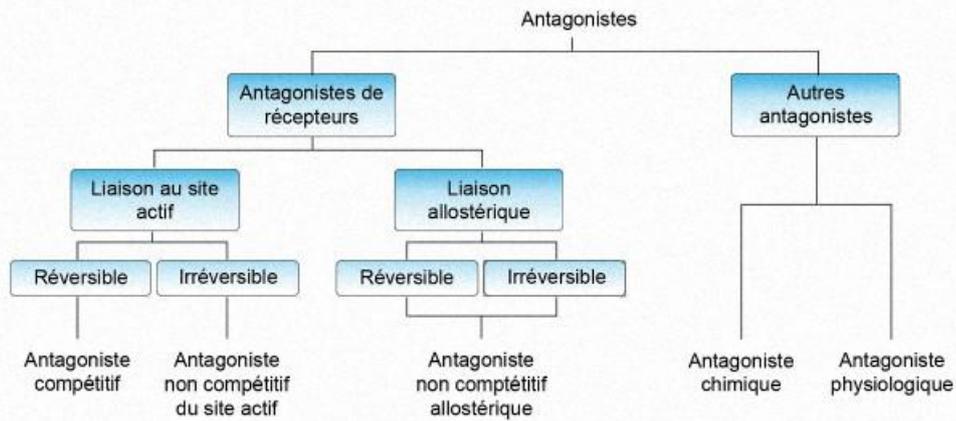


Figure 5 Classification des antagonistes selon leur mécanisme d'action

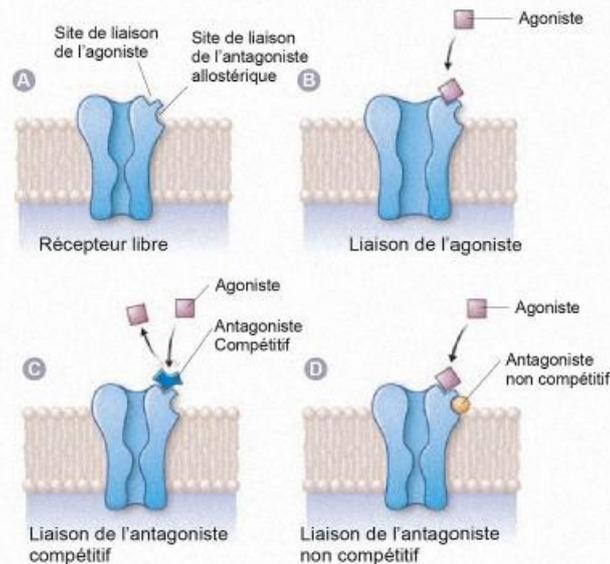
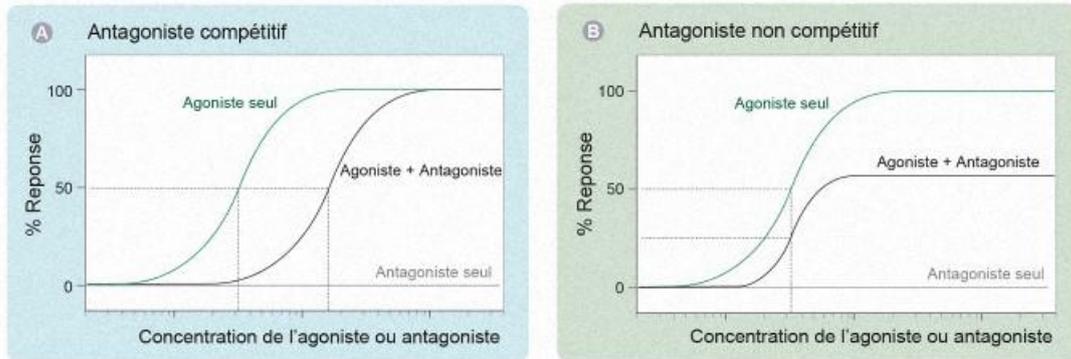


Figure 6 Sites de liaison du médicament (agoniste) et de l'antagoniste au niveau du récepteur

1.8. Relation dose effet en présence d'antagoniste

- La courbe dose effet est affectée par l'antagoniste
- En fonction du type, l'augmentation de la dose d'agoniste peut ou non surmonter l'inhibition



1.9. Interaction médicament récepteur

- La sélectivité du médicament pour un type donné de récepteur est un élément clé pour la sélection de son action
- Les familles de récepteurs ne sont pas spécifiques d'un organe, par contre leurs types le sont souvent

Exemple :

- Récepteurs β -adrénergiques omniprésents
- Récepteurs β -adrénergiques de **type 1** spécifiques au cœur

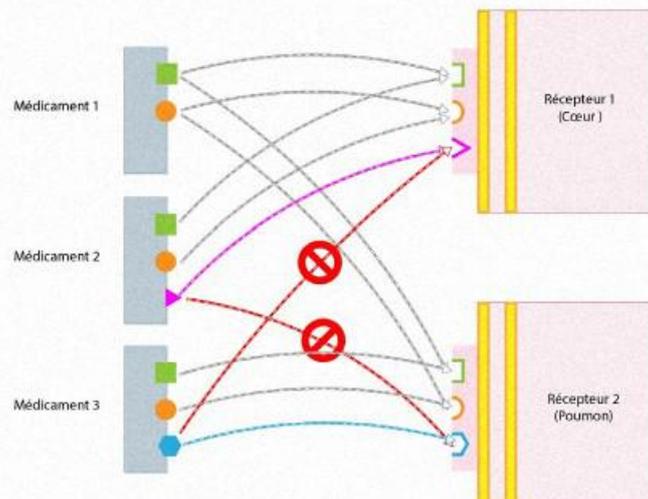


Figure 8 Affinité du médicament pour le récepteur en fonction de sa structure

2. Récepteurs

2.1. Fonctionnement

- La réponse au médicament n'est pas la conséquence directe de sa liaison à son ligand ou cible.
- Il y a plusieurs étapes intermédiaires entre la liaison du médicament et la réponse cellulaire.

La pharmacodynamie

- Ceci est dû essentiellement au fait que le médicament n'a pas la possibilité d'activer directement les effecteurs cellulaires
- Il existe plusieurs types de cibles moléculaires pour l'action du médicament
- La connaissance des différents types de cibles et les mécanismes de transmission et de **transduction** permet de mieux comprendre le mécanisme d'action des médicaments
- Le terme de récepteur définit généralement le site **initiateur** de l'action du médicament
- En pharmacologie, la **transduction** correspond à la **conversion** de **l'information** contenue dans la molécule médicamenteuse (forme, taille, groupes fonctionnels) **vers un signal** reconnu et interprété par la cellule.
- Ce processus est critique dans l'élaboration de la réponse biologique

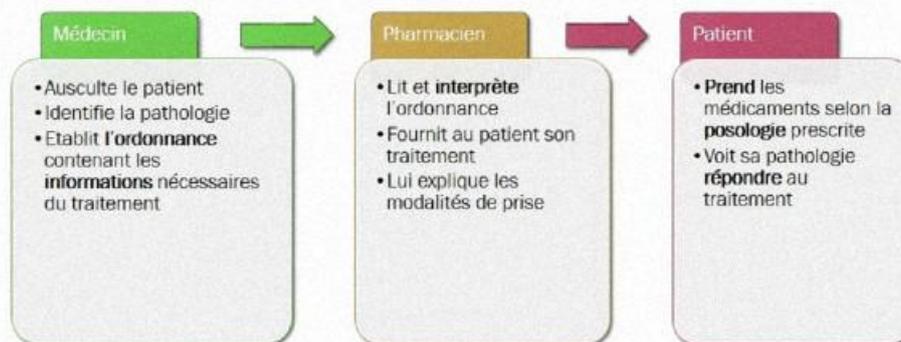


Figure 9 « Transduction » d'une ordonnance vers un traitement

- Dans de transduction transmembranaire, les médicaments ne traversent pas la membrane cytoplasmique mais interagissent avec des récepteurs transmembranaires
- Ces récepteurs jouent le rôle de relais pour la réponse
- Il existe plusieurs familles de récepteurs membranaires cibles des médicaments

2.2. Familles de récepteurs

- Ils se divisent en
 - Récepteurs canaux ioniques
 - Transporteurs transmembranaires
 - Récepteurs couplés à des enzymes
 - Récepteurs couplés à une protéine G
 - Récepteurs intracellulaires

2.3. Canaux ioniques

- Il s'agit de canaux transmembranaires qui ouvrent ou ferment l'accès à travers la membrane selon qu'ils soient activés ou au repos
- L'accès se fait dans les deux sens et concerne de très petites molécules (ions)

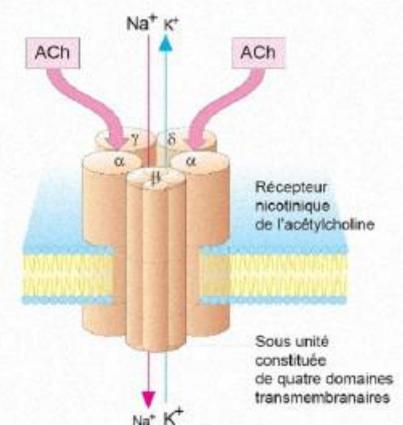


Figure 10 Récepteur de l'acétylcholine qui est un canal ionique activé par ligand

La pharmacodynamie

- Les médicaments peuvent affecter le fonctionnement de ces canaux
 - Par ouverture ou fermeture directe (canaux activés par ligand)
 - Par modification des conditions d'ouverture ou fermeture (canaux voltage dépendants)
 - Par production d'un second messager qui active / inhibe le canal

2.3.1. Canaux ioniques activés par ligand

- Ces canaux possèdent un récepteur pour un ligand endogène sur lequel le médicament peut se fixer
- Il s'agit de complexes protéiques transmembranaires
- La liaison d'un **agoniste** entraîne l'ouverture ou l'activation
- La liaison d'un **antagoniste** entraîne la fermeture ou l'inactivation

Exemples :

- Récepteurs nicotiques du muscle squelettique et curarisants
- Récepteurs GABA-ergiques au niveau du SNC et tranquillisants

2.3.2. Canaux ioniques voltage dépendants

- Ces canaux sont ouverts ou fermés en fonction du potentiel (voltage) membranaire
- Les médicaments altèrent la réponse de ces derniers aux changements dans le potentiel
- Le changement peut se faire sur l'état (ouvert / fermé / inactivé) ou la durée d'ouverture / fermeture (raccourcie ou rallongée)

Exemple : Canaux sodiques de la fibre nerveuse et anesthésiques locaux

Canaux ioniques activés par second messager

- Dans ce cas, les canaux répondent à la présence d'un second messager endogène
- Le médicament module la production d'un second messager qui lui interagit avec le canal

Exemple : Traitement de l'angine de poitrine par blocage du canal activé par nucléotide du nœud sino atrial

2.4. Transporteurs transmembranaires

- Ces transporteurs contrôlent les déplacements de substances des deux côtés de la membrane cytoplasmique
- Certains médicaments peuvent moduler le fonctionnement de tels transporteurs, et par là le fonctionnement des substances endogènes

Exemples :

- Pompe sodium potassium et inhibition par les digitaliques dans l'insuffisance cardiaque
- Diurétiques de l'anse (excrétion potassique et sodée)
- Antidépresseurs inhibiteurs de recapture de sérotonine
- Inhibiteurs de la pompe à protons dans l'ulcère

2.5. Récepteurs couplés à des enzymes

- Ces récepteurs activent directement des enzymes intracellulaires après avoir été activés par le ligand.
- L'activation de l'enzyme entraîne la phosphorylation de composants intracellulaires responsables de la réponse (Kinases)
- Il en existe quatre types (fig. 12)
- Tous ont pour activité de produire une protéine phosphorylée responsable de la réponse

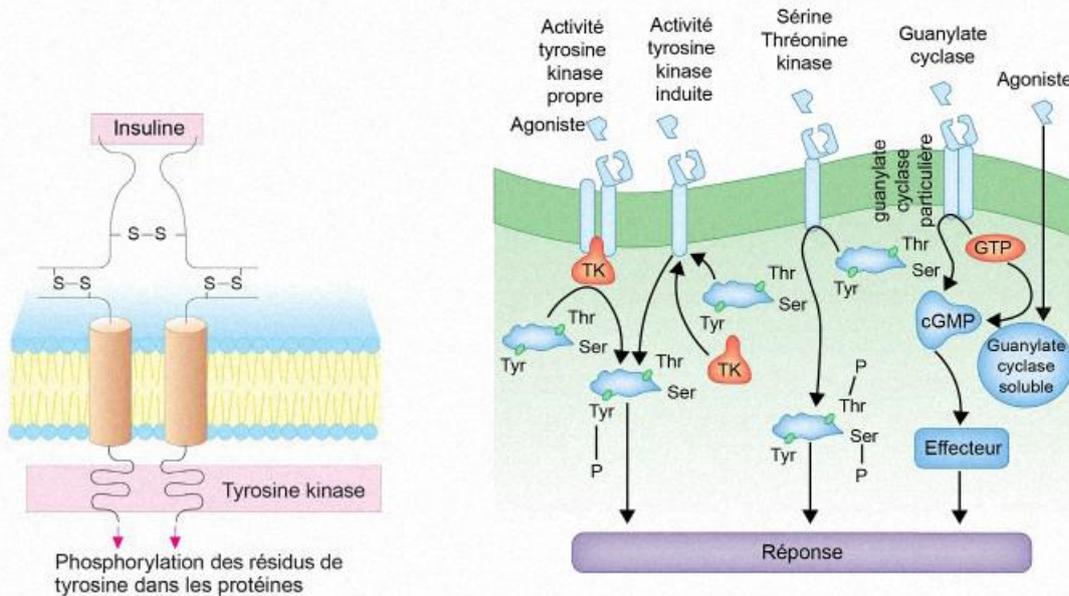


Figure 11 et 12 Récepteur à l'insuline, qui est un récepteur couplé à une enzyme (à gauche) et types de récepteurs couplés à une enzyme (à droite)

2.6. Récepteurs couplés à une protéine G

- C'est la classe la plus abondante des récepteurs dans le corps humain
- Ces récepteurs sont exposés à l'extérieur de la membrane cytoplasmique, traversent la membrane et possèdent une région intracellulaire qui active des effecteurs cellulaires uniques appelés Protéines G

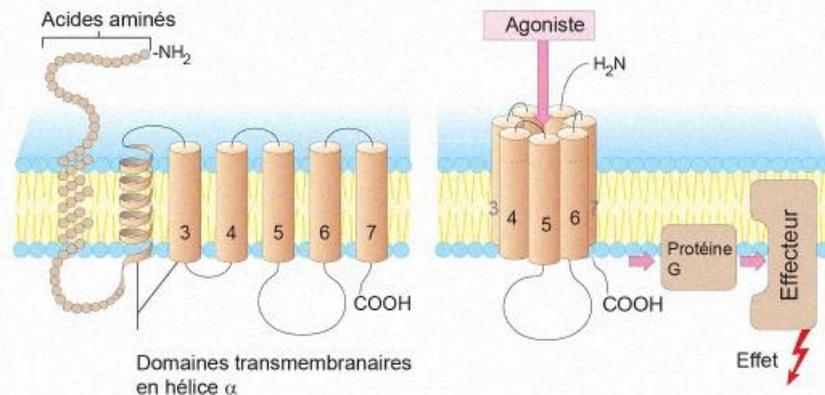


Figure 13 Structure du récepteur couplé à une protéine G

La pharmacodynamie

- La liaison du médicament entraîne un changement dans la structure de la protéine du récepteur, lui permettant d'interagir avec une protéine G (G pour protéine liant des nucléotides de Guanyl)
- Il existe plusieurs classes de protéines G différant par leur élément actif et leur **second messenger**

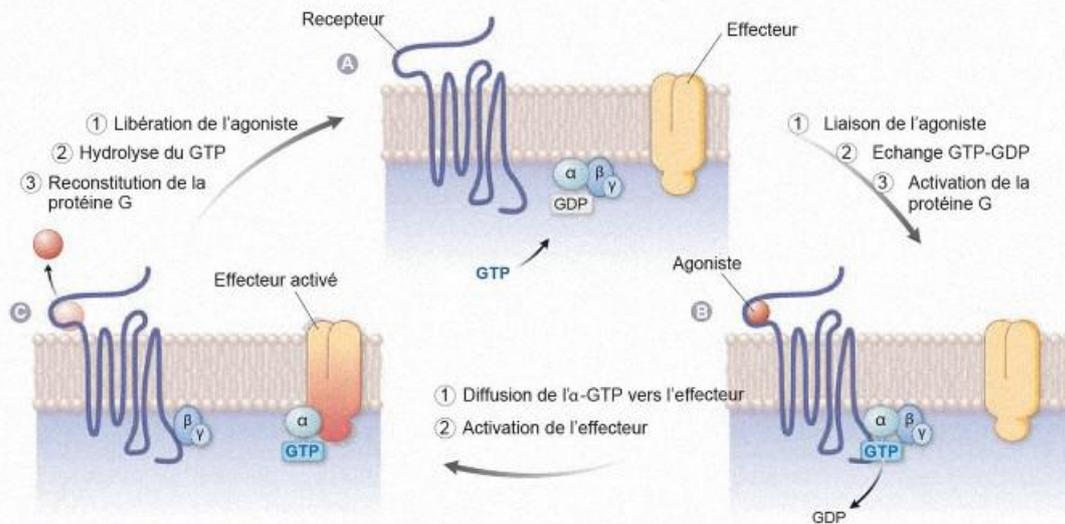


Figure 14 Cycle de fonctionnement d'un récepteur couplé à une protéine G

- L'effecteur du récepteur est activé par le premier messager (GTP) et produit un second messenger (AMPC, IP3 ou protéine)
- Le second messenger active la réponse biologique

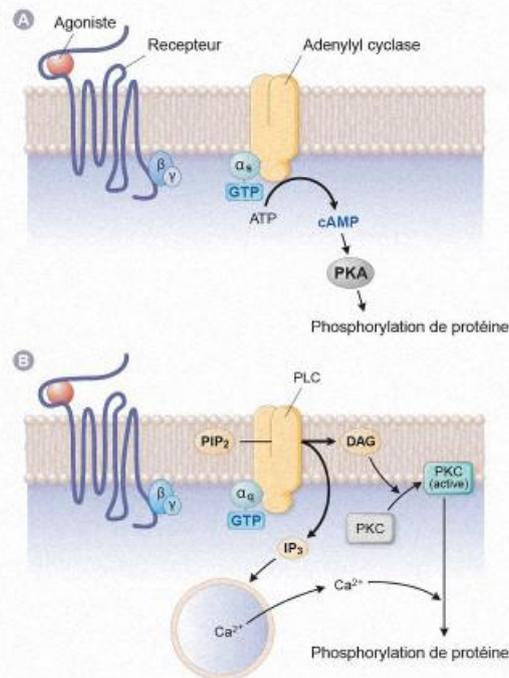


Figure 15 Production du second messenger

Tableau 1 Principaux types de protéine G et leurs actions

Protéine G	Action
Protéine G _s (stimulante)	Activation des canaux Ca ²⁺ , de l'Adényl cyclase
Protéine G _i (inhibitrice)	Activation des canaux K ⁺ , inhibition de l'Adényl cyclase
G _o	Inhibition des canaux Ca ²⁺
G _q	Activation des phospholipase C
G _t	Actions sur divers transporteurs ioniques

Tableau 2 Exemples de récepteurs couplés à une protéine G et leurs actions (dans ce cas, récepteurs β adrénergiques)

Récepteur	Localisation tissulaire	Action
β ₁	Nœud sino atrial (cœur) Muscle cardiaque Tissu adipeux	↗ fréquence cardiaque ↗ contractilité ↗ lipolyse
β ₂	Muscle lisse bronchique Muscle lisse gastro-intestinal Uterus Vessie Foie Pancréas	Dilatation des bronches Contraction des sphincters / relaxation de la paroi intestinale Relaxation du muscle utérin Relaxation de la vessie ↗ Néoglucogenèse et glycolyse ↗ Libération insuline
β ₃	Tissu adipeux	↗ lipolyse

2.7. Récepteurs intracellulaires

- Certains médicaments atteignent leur cible après passage transmembranaire (passif ou actif)
- Une fois à l'intérieur ils peuvent exercer différentes fonctions :
 - Modification de la transcription au niveau génétique
 - Production de second messager
 - Action structurale sur les composants de la cellule

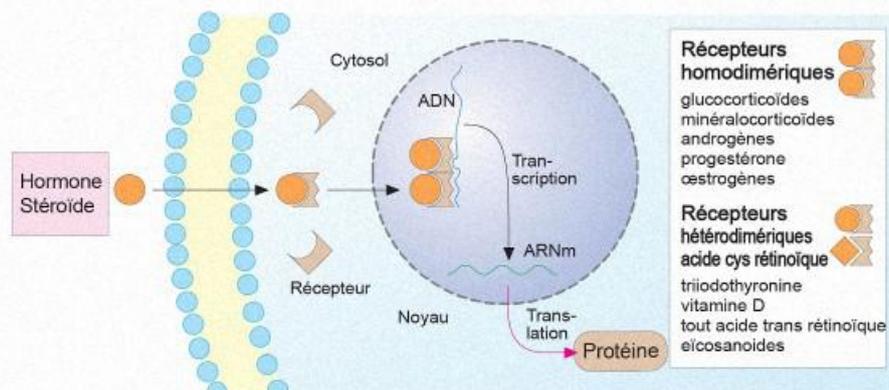


Figure 16 Mécanisme de fonctionnement d'un récepteur intracellulaire

La pharmacodynamie

2.7.1. Modification de la transcription au niveau génétique

- Dans le cas de la transcription, il s'agit de récepteurs qui activent les voies de transcription génétique
- Le récepteur se trouve directement ou indirectement liés à l'ADN
- La finalité est la production d'éléments activateurs ou supprimeurs de l'expression de l'ARN et donc finalement de la production de certaines protéines.
- Ce phénomène est appelé : transcription activée par ligand

- Ont souvent une action lente et prolongée
- La réponse dépend du tissu : parfois un agoniste dans un tissu se comporte comme antagoniste dans un autre

Exemples :

- Glucocorticoïdes
- Hormones sexuelles et analogues : androgènes et œstrogènes
- Récepteurs de la thyroïde
- Récepteurs de la vitamine D

2.7.2. Enzymes intracellulaires

- Certains médicaments ciblent directement des enzymes intracellulaires (telle la phosphodiesterase) qui contrôlent la production de seconds messagers
- En modifiant la quantité de second messenger produite, ces médicaments modulent la réponse biologique qui lui est associée

2.7.3. Actions structurelles

- Les médicaments peuvent également cibler les composants cellulaires (microtubules, cytosquelette)
- En changeant la forme, ils en altèrent la fonctionnalité

Exemples :

- Alcaloïdes de la vincristine dans le cancer
- Colchicine dans la goutte

2.8. Transduction extracellulaire

- Les médicaments qui ont une transduction extracellulaire agissent :
- Soit sur des enzymes impliquées dans des synthèses / dégradations de substances endogènes

Exemples :

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (Angiotensine)
- Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase
- Soit par interaction avec l'action de substances endogènes

Exemple :

- Anticorps monoclonaux (Maladies auto-immunes)