

Pharmacodynamie

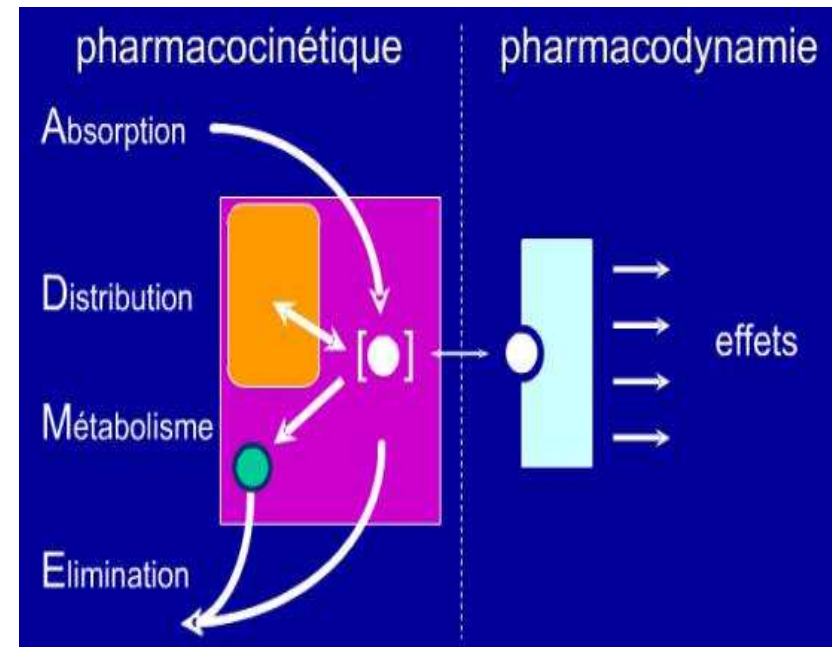
Interactions médicamenteuses



Pharmacodynamie

Gr. Pharmacon : remède,
poison.
dynamis : force, action.

- Branche de la pharmacologie qui étudie les effets sur les êtres vivants, de toute molécule chimique, quelle qu'en soit l'origine (naturelle ou synthétique).

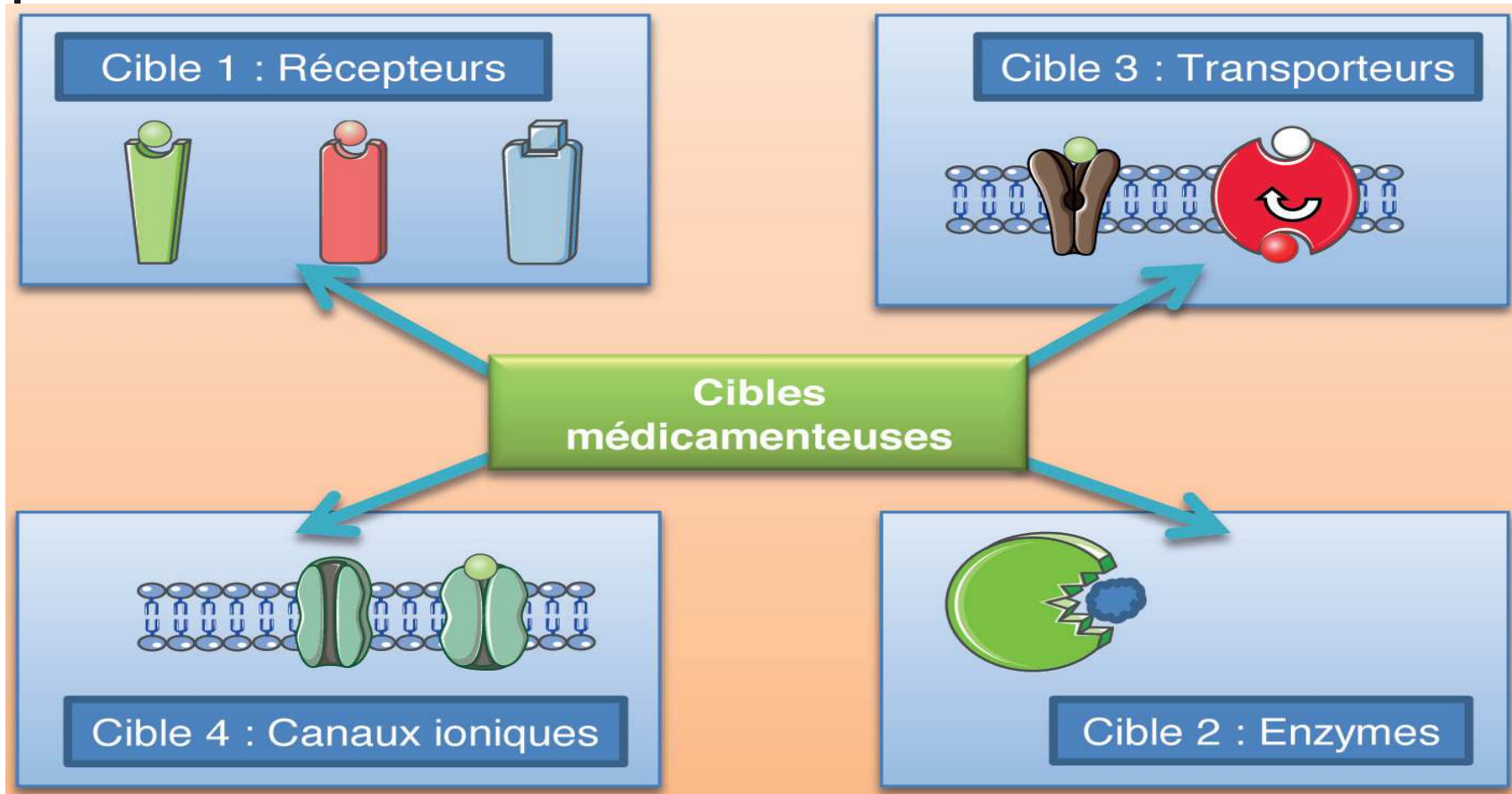




Introduction

- L'effet d'un médicament est lié à l'interaction du médicament avec son site d'action :
 - ✓ un récepteur
 - ✓ Enzyme
 - ✓ une protéine de transport
 - ✓ un canal ionique
- ou un élément non encore identifié. L'interaction entre le médicament et son site d'action implique une reconnaissance mutuelle des 2 protagonistes

Diversité des cibles médicamenteuses





Cible 1 des médicaments : les récepteurs

- On observe que les médicaments les plus efficaces agissent à des doses très faibles.
- Les concentrations sanguines en principes actifs mesurées sont alors généralement comprises entre quelques microgrammes et quelques nanogrammes par mL.
- L'action d'un principe actif à une concentration aussi faible doit donc pouvoir s'exercer au niveau de sites privilégiés.
- Ces sites privilégiés sont appelés **récepteurs**



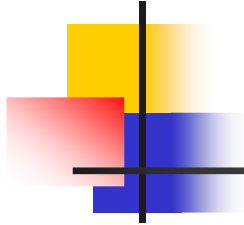
Définition des récepteurs

- une molécule ou plus généralement un **groupement de molécules protéiques qui appartient à la structure cellulaire et qui possède une configuration** spatiale particulière lui permettant de fixer une substance, le **ligand** , **biologiquement active**, c'est-à-dire qui montre une **activité intrinsèque** .

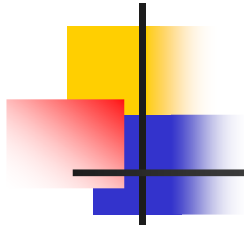


Définition des récepteurs

- Un récepteur devra ainsi être activé par des **messagers** ou *stimuli d'origine extracellulaire* pour engendrer un effet physiologique (ou physiopathologique) au niveau de la cellule.
- Les protéines réceptrices sont localisées dans différentes structures cellulaires : **la membrane plasmique, le cytosol ou le noyau.**



- En résumé, les récepteurs possèdent deux fonctions étroitement liées :
 - la **reconnaissance du ligand** : elle met tout particulièrement en jeu les propriétés d'affinité et de spécificité ;
 - la transformation de l'interaction du ligand et de son récepteur en un signal qui se traduit par une réponse biologique. C'est le phénomène de **transduction du signal** .



Remarque:

- Récepteur et non « accepteur ». Les deux termes sont proches mais non équivalents. On parlera simplement d'« accepteur » lorsque la structure concernée fixe seulement une molécule sans entraîner d'effet biologique. C'est le cas pour les sites de fixation à des protéines de transporteurs (ex : transporteur du glucose)
- ou pour des sites de fixation sur des protéines plasmatiques (ex : albumine).



Caractéristiques des récepteurs

- Pour qu'un site de fixation cellulaire d'une substance active puisse être reconnu comme un récepteur, il faut qu'il présente un certain nombre de caractéristiques.
- Malgré leur diversité, tous les récepteurs partagent ces caractéristiques communes concernant leur site de liaison .



1. Spécificité

- 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. Ainsi, une molécule pourra se fixer uniquement à certains sous-types de récepteurs et non aux autres sous-types
- Ex: (existence de récepteurs β_1 noradrénergiques au niveau du myocarde et β_2 au niveau des poumons parmi les récepteurs β noradrénergiques)



2. Réponse caractéristique

- La fixation d'un ligand spécifique sur le récepteur doit déclencher une réponse physiologique caractéristique, proportionnelle à la quantité de ligand fixé.



3. Saturation

- Le nombre de récepteur, même variable selon les cellules concernées, est **déterminé.**
- Même dans le cas d'un excès de ligand, si tous les sites de liaison sont liés à une molécule de ligand, il ne sera pas possible d'obtenir un effet biologique plus important.
- On parle de **sites de liaisons saturables.**



5. Affinité

- L'affinité est le paramètre qui est lié à l'énergie de la liaison mise en jeu au cours de l'interaction ligand-récepteur. Elle détermine la capacité de fixation du ligand au récepteur.
- L'affinité est caractérisée par la **constante de dissociation à l'équilibre (KD) correspondant** à la concentration de ligand qui occupe à l'équilibre 50 % des sites récepteurs ou concentration de ligand nécessaire pour saturer 50 % des récepteurs



En résumé

- De façon synthétique, on peut dire qu'une durée courte d'association du ligand à son récepteur caractérise un ligand à faible affinité pour son récepteur.
- Une longue durée caractérise au contraire une forte affinité.



En conséquence

- Donc pour occuper le maximum de récepteurs pendant une durée donnée:
- un ligand de **faible affinité** doit donc être présent en **plus forte concentration**, de l'ordre du nanomolaire (nM).
- Pour un ligand de **forte affinité**, **une plus faible concentration** de l'ordre du picomolaire (pM) suffira pour la même durée d'association.



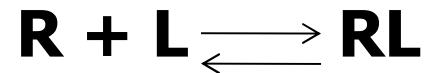
5. Réversibilité

- La réversibilité de la liaison ligand-récepteur tient aux types de **liaison mis en jeu lors de** la fixation du ligand à son récepteur.
- L'interaction ne fait généralement pas intervenir des liaisons covalentes, non favorables à la réversibilité.
- Ce sont donc des liaisons « faibles » de nature électrostatique, des interactions hydrophobes, des liaisons hydrogène et interactions de van der Waals.



Caractéristique physique d'une liaison

- L'équation la plus simple décrivant l'association d'un ligand (L) à son récepteur (R) est donc la suivante :

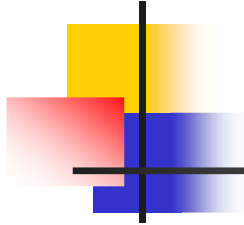


- La réversibilité par **libération de l'interaction ligand-récepteur est une caractéristique** importante pour ne pas prolonger la réponse cellulaire



7. Modification de la conformation du récepteur

- La liaison du ligand au récepteur induit un **changement conformationnel du récepteur**. Ce signal active le récepteur.
- L'ensemble de ces évènements spatio-temporels qui découleront de cette **activation du récepteur définissent une voie de signalisation intracellulaire**

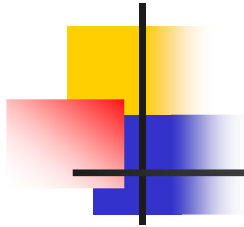


- Les **voies de signalisation intracellulaires sont extrêmement variées. Elles sont parfois** très courtes : c'est le cas des voies faisant intervenir l'ouverture de canaux ioniques.
- En général, les voies de signalisation sont constituées de longues cascades d'interactions protéiques.
- La modification du comportement de la cellule cible est une conséquence de la mise en jeu de la voie de signalisation.

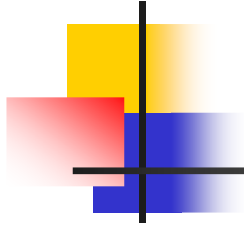


Diversité des récepteurs

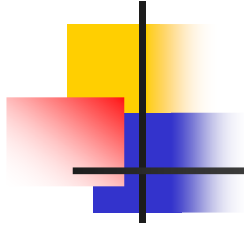
- On peut classer les récepteurs des médicaments en quatre groupes principaux :
 - les récepteurs **canaux ioniques ou récepteurs ionotropiques (1)**
 - les récepteurs couplés aux **protéines G hétérotrimériques (RCPG) ou récepteurs métabotropiques(2)**
 - les récepteurs **enzymes (3)**
 - les récepteurs **nucléaires (4)**



- les récepteurs **canaux ioniques**, les récepteurs couplés aux **protéines G** et les récepteurs **enzymes**
 → localisés au niveau de la membrane plasmique de la cellule
- Ils concernent de nombreuses substances hydrosolubles.
- Les récepteurs des protéines intrinsèques glycosylées ou nsont on.

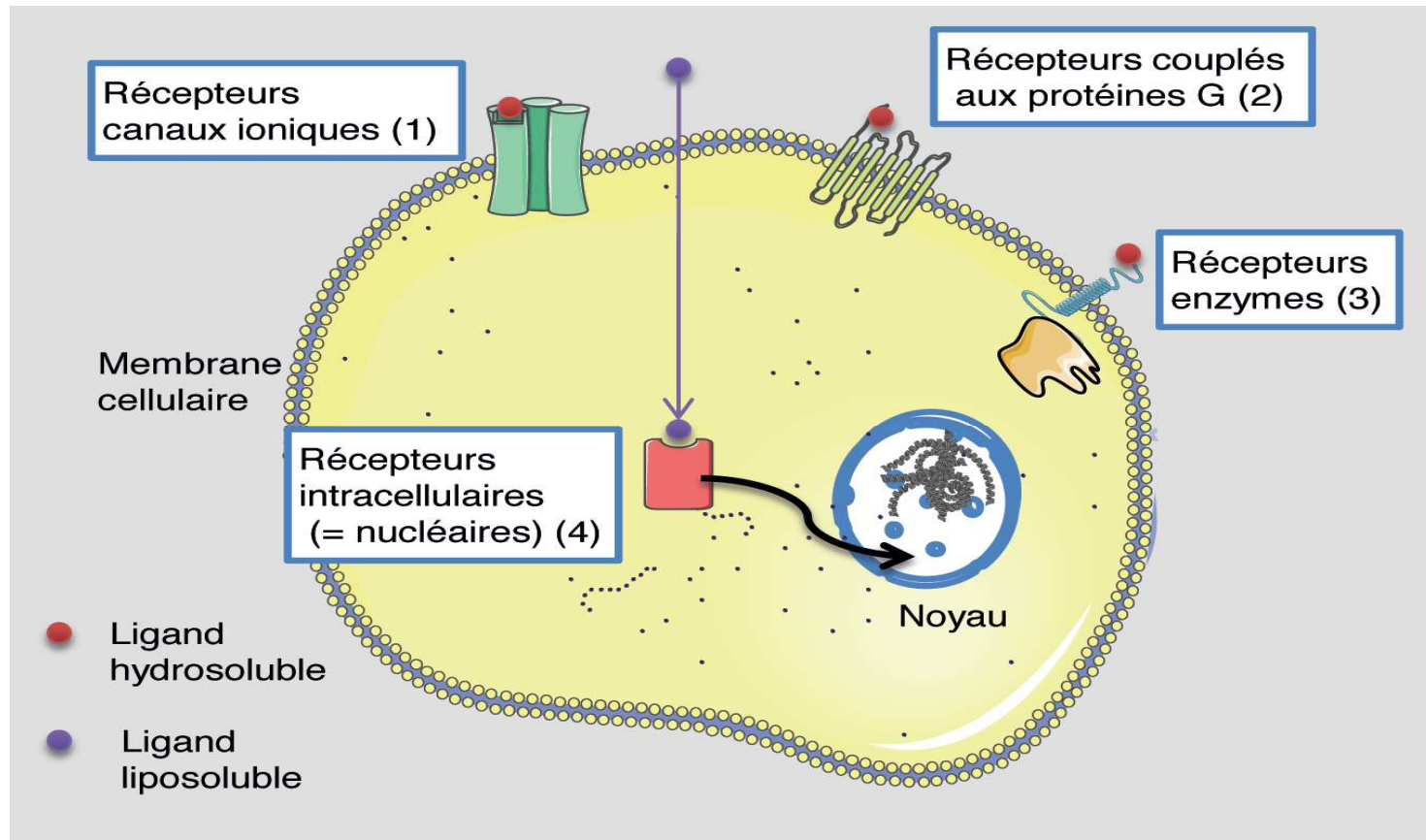


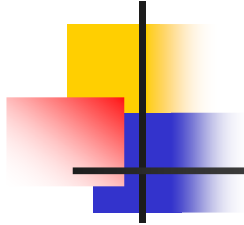
- Ces récepteurs sont composés par une molécule ou par l'association de plusieurs molécules.
- Ils présentent trois types de domaines :
 - un domaine extracellulaire servant à la reconnaissance du ligand et sa fixation ;
 - un ou plusieurs domaines transmembranaires ;
 - un domaine cytosolique responsable de la fonction effectrice



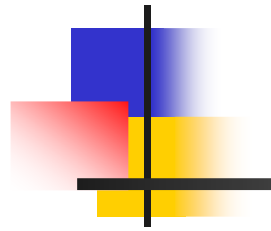
- L'interaction entre le ligand (premier messenger) et le récepteur membranaire induit une modification de la conformation du récepteur.
- Ceci active le récepteur et permet la transformation et la transmission (ou transduction) de l'information sous forme d'un signal intracellulaire (second messenger).
- La transduction induit à son tour des réactions en cascade (ex. : phosphorylations)..

Quatre groupes principaux de récepteurs cellulaires





- Le dernier groupe concerne des récepteurs dont l'activation aura des effets au sein du noyau.
- Les substances agissant sur ce dernier type possèdent des propriétés de lipophilie importante

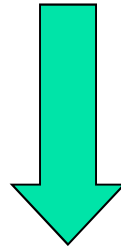


Mécanismes d' action des médicaments



Mécanismes d' action

Interaction médicament – site d' action



Effet pharmacologique (+ effets indésirables)

- 
- Reconnaissance mutuelle des deux protagonistes
 - Affinité du médicament pour son site d' action



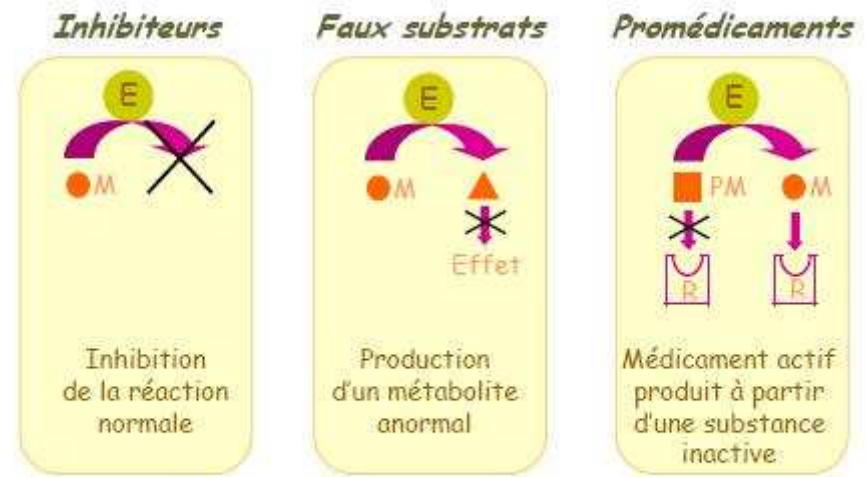
Mécanismes d' action

- Interaction physico-chimique
 - Exemples :
 - Action osmotiques des laxatifs osmotiques
 - Anti-acides, Pansements gastriques...

Mécanismes d'action

- Interaction avec le métabolisme d'une substance endogène

- Blocage ou stimulation de la synthèse ou de la dégradation
- Exemple :
 - Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (IEC)
 - Anti-vitamine K...



Interaction médicaments / enzymes

(E : enzymes ; M : médicament ; PM : promédicament ; R : récepteur)

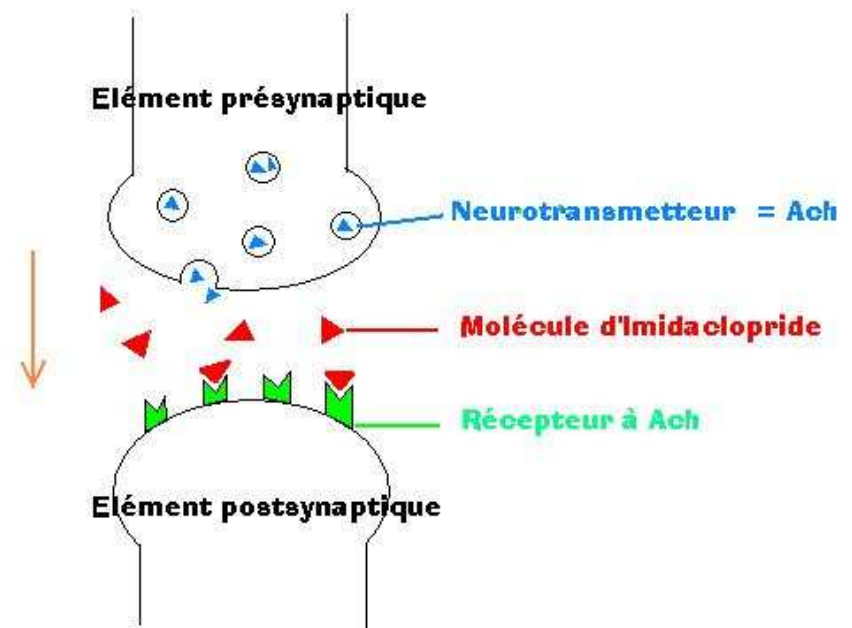
Mécanismes d'action

- Interaction avec les cibles des substances endogènes



Développement d'agonistes ou d'antagonistes

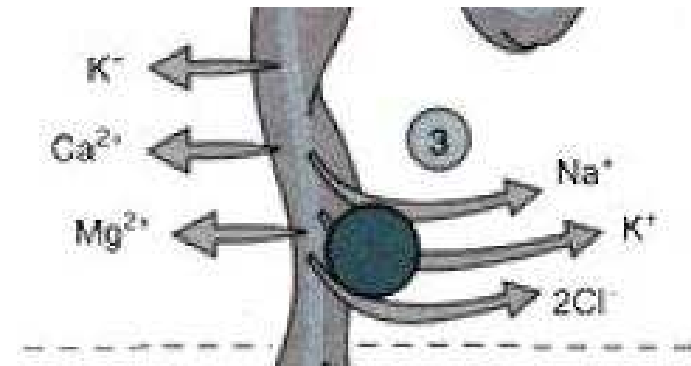
- Exemples :
 - β -bloquants
 - Morphiniques : agonistes des récepteurs aux enképhalines...



Mécanismes d'action

- Interaction avec les canaux membranaires ou des systèmes de transport ionique trans-membranaire

- Exemples :
 - Diurétiques de l'anse
 - Inhibiteurs de la pompe à proton
 - Bloqueurs des canaux calciques...





Effet pharmacologique et effet thérapeutique

- Réponses aux médicaments :

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

- ❖ réservé à l'action du médicament aux niveaux élémentaires, tels molécules ou cellules
- ❖ Il est le support du mécanisme d'action du principe actif.



Effet pharmacologique et effet thérapeutique

- On appelle **réponse** une modification, fonctionnelle ou organique, provoquée par un médicament dans un organisme.
- L'effet pharmacodynamique principal est responsable de la réponse dans la mesure où il constitue le mécanisme d'action qui aboutit aux modifications de l'organisme qui nous intéressent.



Effet pharmacologique et effet thérapeutique

- On appelle **effet thérapeutique** ou **effet clinique** l'impact d'un médicament sur un état pathologique.
- L'effet thérapeutique découle évidemment de l'effet pharmacodynamique principal et de la réponse de l'organisme,

Effet pharmacologique et effet thérapeutique

Interaction médicament – site d' action

Effet pharmacologique

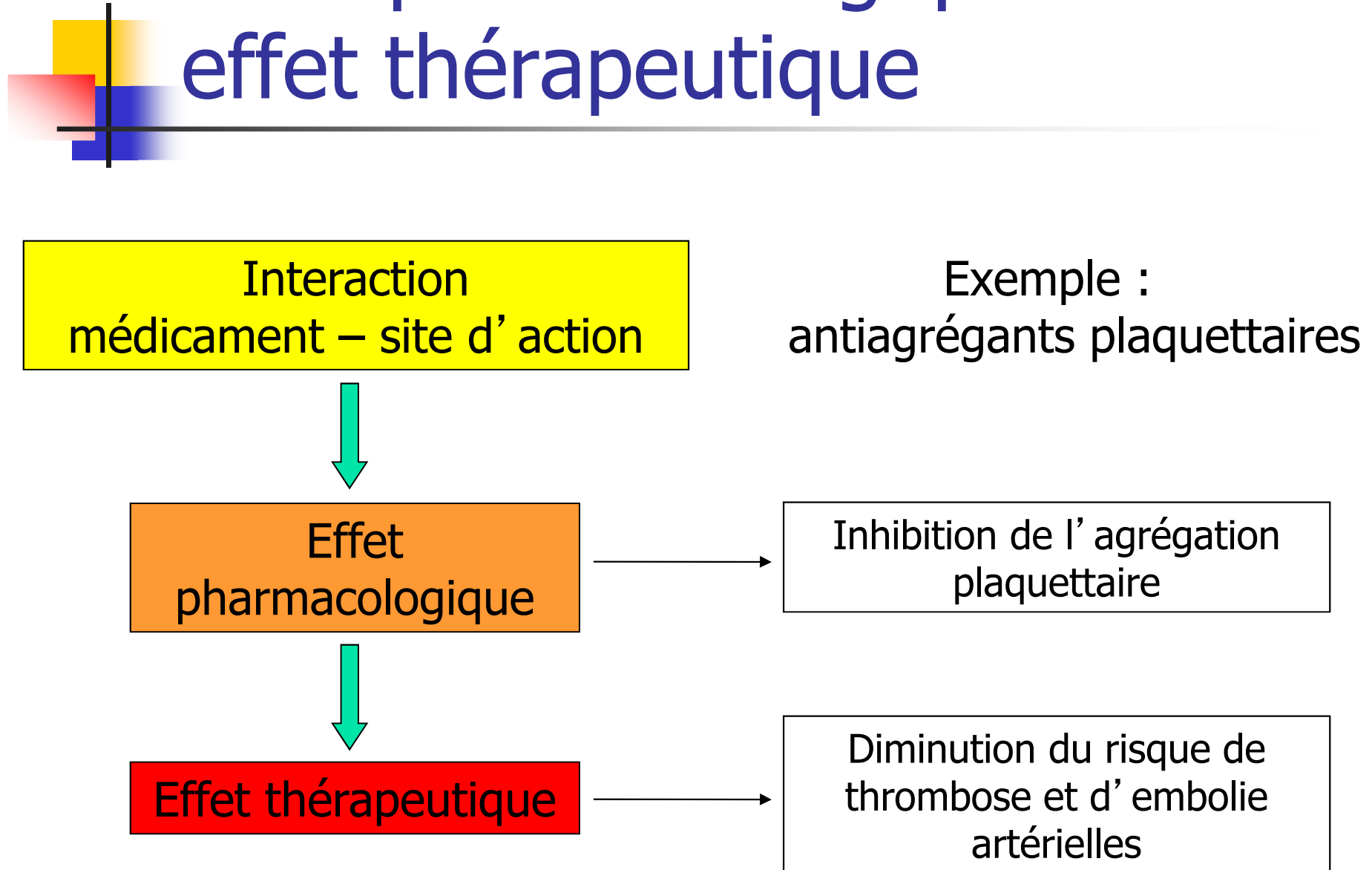
Au niveau cellulaire

Au niveau d' un organe
(ex : contraction d'
artère)

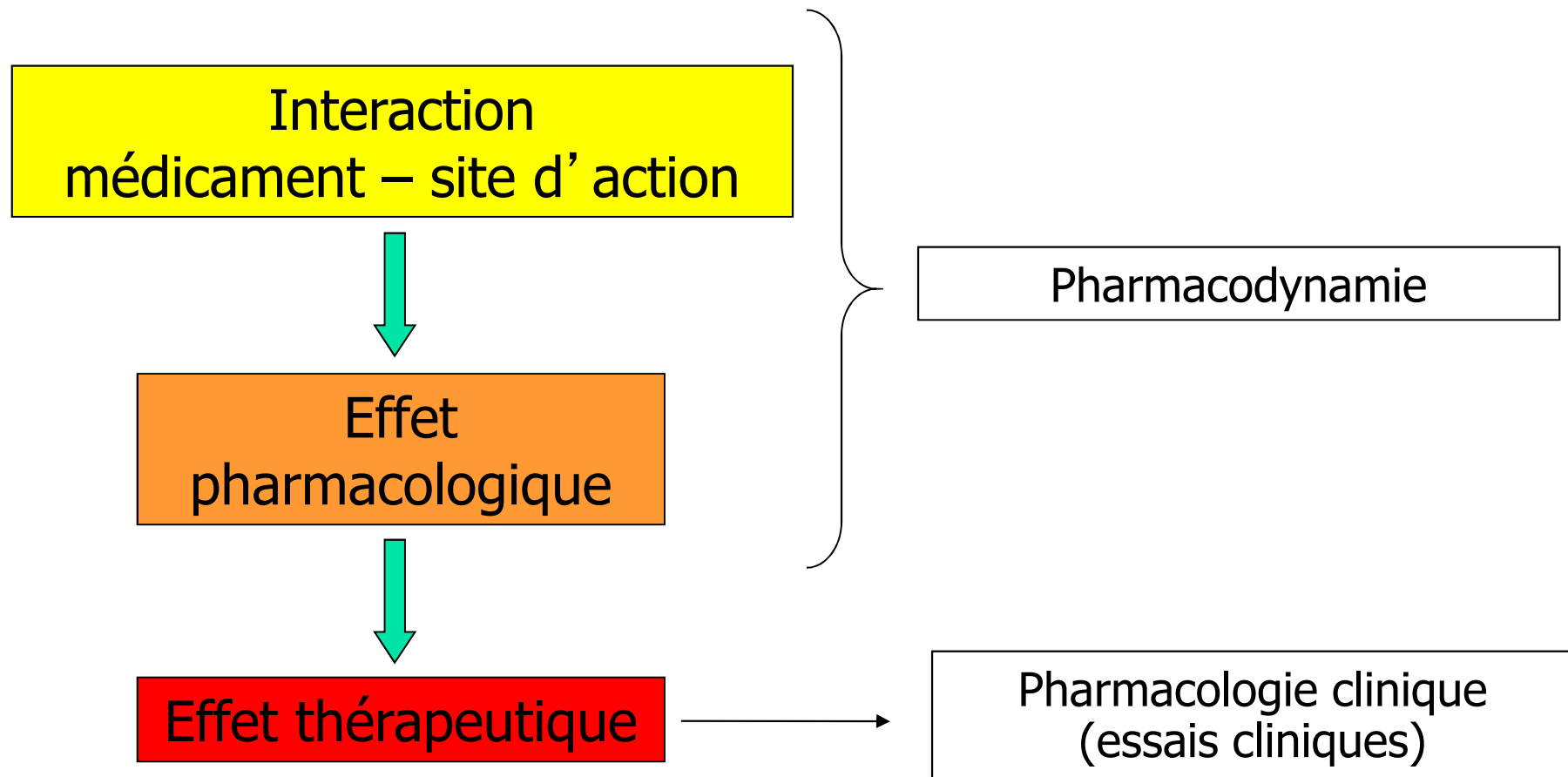
Au niveau de l' organisme
(ex : ↓ tension artérielle)

Effet thérapeutique

Effet pharmacologique et effet thérapeutique



Effet pharmacologique et effet thérapeutique





Pharmacodynamie

- Interaction médicament-récepteur
 - Les différents types de récepteurs
 - Caractéristiques de la liaison du médicament au récepteur
- Effet pharmacologique
 - Courbe dose-réponse
 - Agonistes
 - Antagonistes
 - Sélectivité
 - Variabilité de la réponse pharmacodynamique
 - Notion de marge thérapeutique



Différents types de récepteurs

- Récepteurs = protéines membranaires ou intracellulaires
- Liaison → Amplificateur → Effecteur → Réponse biologique
- Dénomination des récepteurs à partir de leur ligand usuel
 - Récepteurs β -adrénergiques
 - Récepteurs dopaminergiques...

Différents types de récepteurs

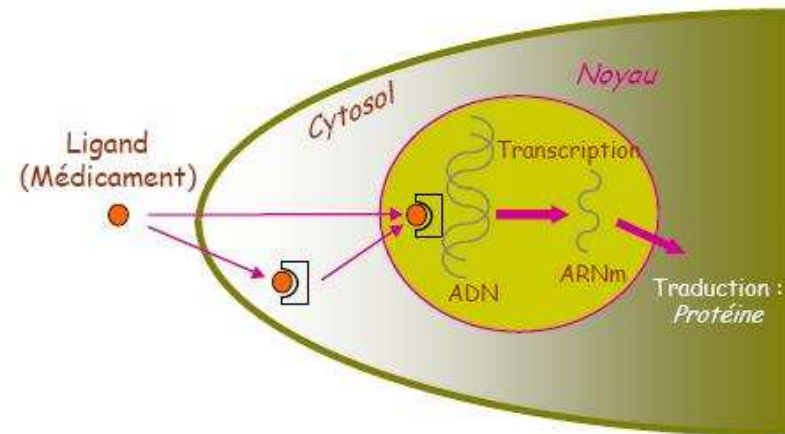
- Récepteurs nucléaires (noyau ou cytosol)

- Fixation sur l'ADN après liaison avec le ligand



- Modification de la synthèse de protéines

- Exemples : récepteurs des hormones thyroïdiennes, récepteurs aux hormones stéroïdiennes

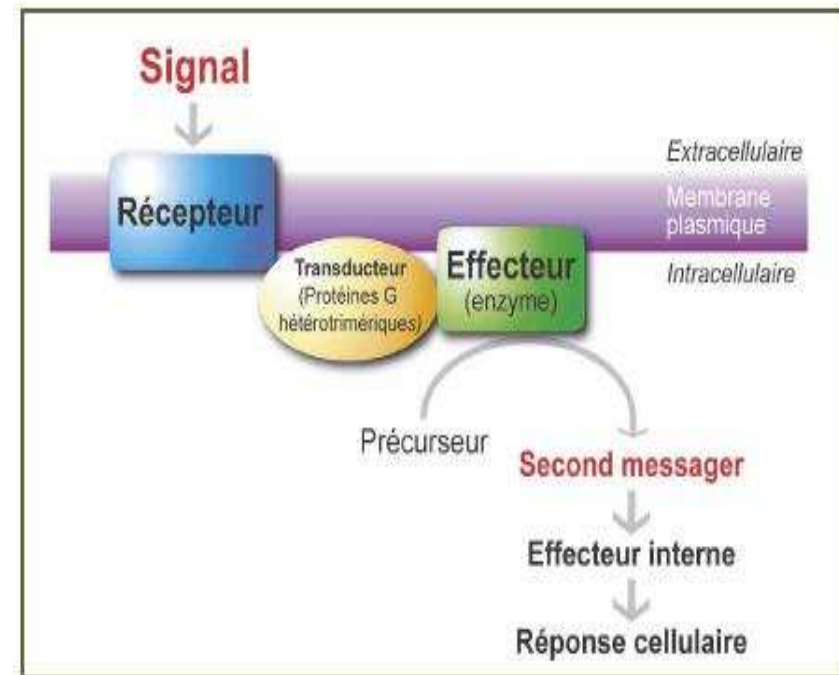


Représentation simplifiée de la modulation directe de la synthèse protéique

Différents types de récepteurs

- Récepteurs transmembranaires

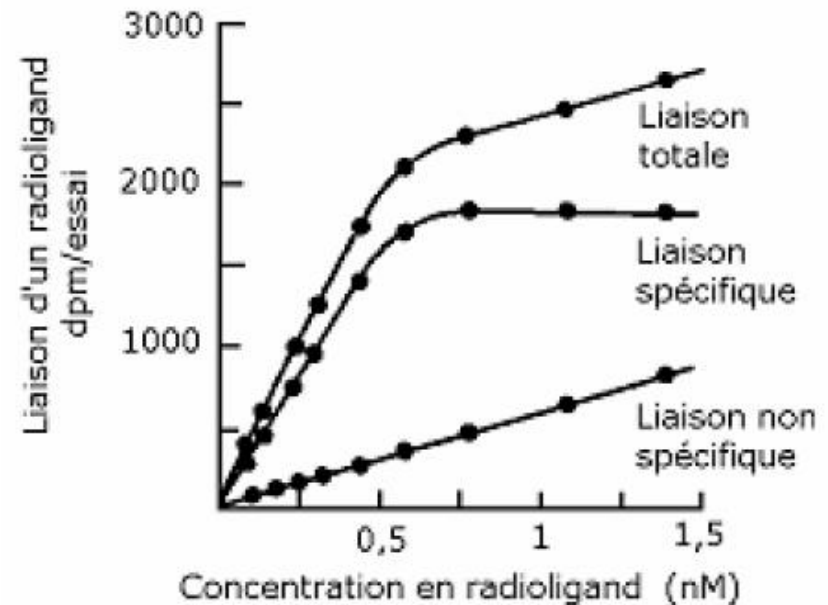
- À activité de canal ionique
→ passage d'ions
ex : récepteur à l'acétylcholine
- Couplés aux protéines G
→ induction de la production de second messagers
ex : récepteurs adrénergiques
- Couplés à une enzyme
ex : récepteur de l'insuline



Représentation simplifiée de la liaison à un récepteur-protéine

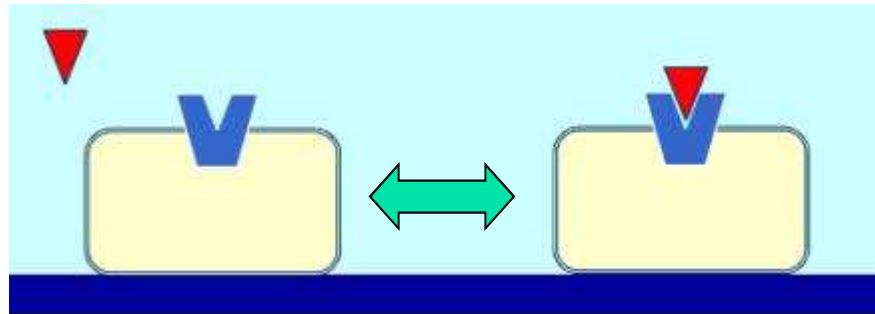
Liaison médicament-récepteur

- Liaison spécifique :
 - Liaison au récepteur avec une forte affinité
 - Induit l'effet biologique
 - Liaison saturable
- Liaison non spécifique :
 - Liaison sur d'autres sites que le récepteur avec une faible affinité (ex : albumine)
 - Pas d'effet biologique
 - Liaison non saturable

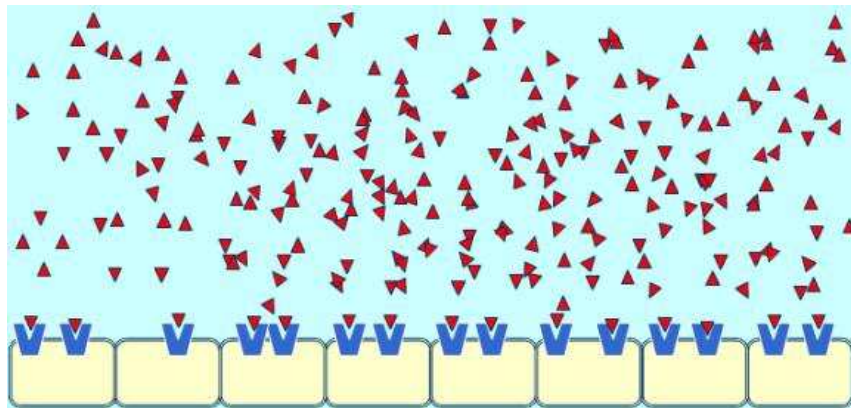


Liaison médicament-récepteur

- Liaison réversible

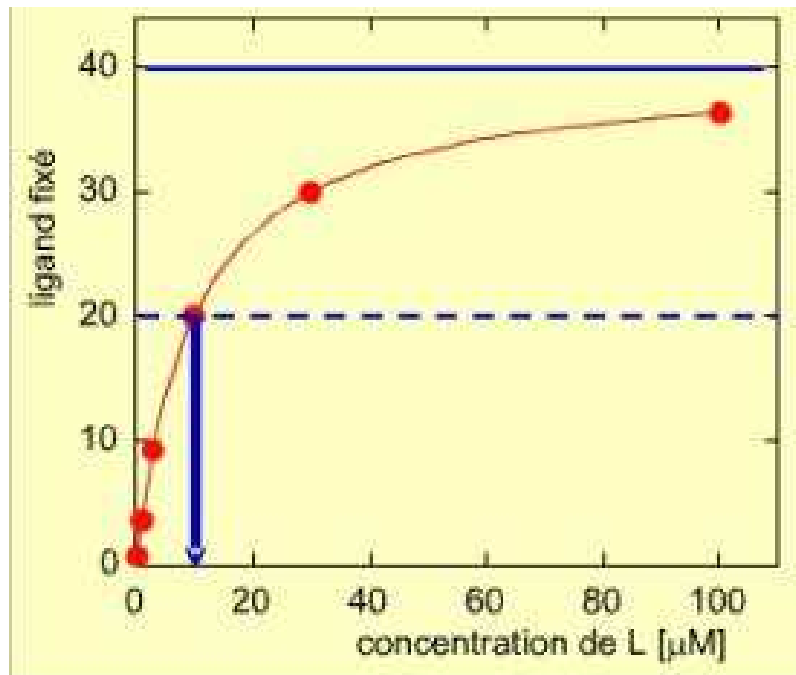


- État d'équilibre



Liaison médicament-récepteur

- A l'équilibre → constante de dissociation K_D



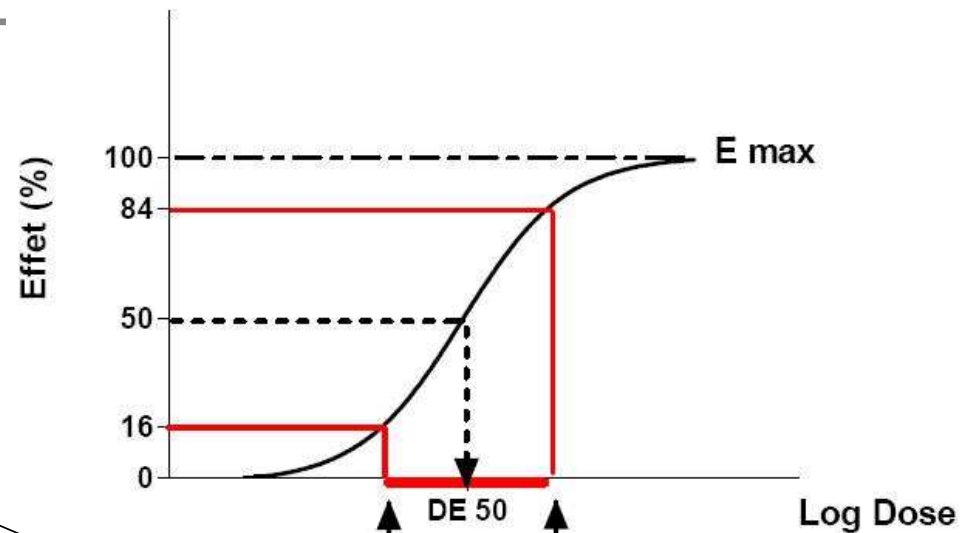
- Concentration en ligand pour obtenir 50% de l'occupation des récepteurs
 - Utilisé pour caractériser l'affinité du ligand pour le récepteur
 - Plus K_D est faible, plus l'affinité du récepteur pour le ligand est importante
- ↓
- Comparaison des ligands en fonction de K_D (ex : développement de nouveaux médicaments)



Courbe dose-réponse

- = courbe dose-effet ou dose-action
- Mesure de l'effet pharmacologique pour des doses croissantes de ligand
 - Importance de l'effet pharmacologique
 - Comparaison de l'effet entre différentes molécules

Courbe dose-réponse



Dose seuil : dose à partir de laquelle un effet apparaît

Zone des doses efficaces :

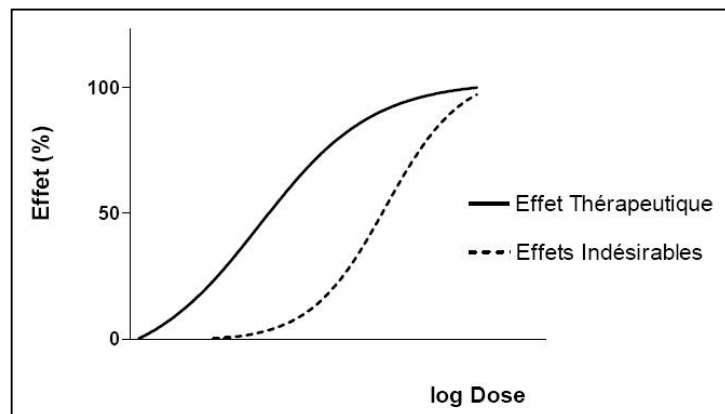
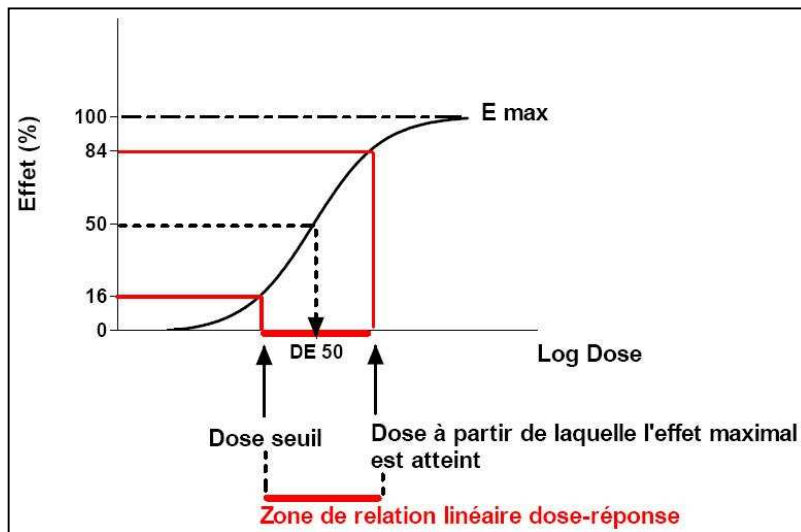
- augmentation proportionnelle de l'effet pharmacologique avec la dose
- pente de la courbe → maniabilité du médicament

Dose seuil

Dose à partir de laquelle l'effet maximal est atteint

Zone de relation linéaire dose-réponse

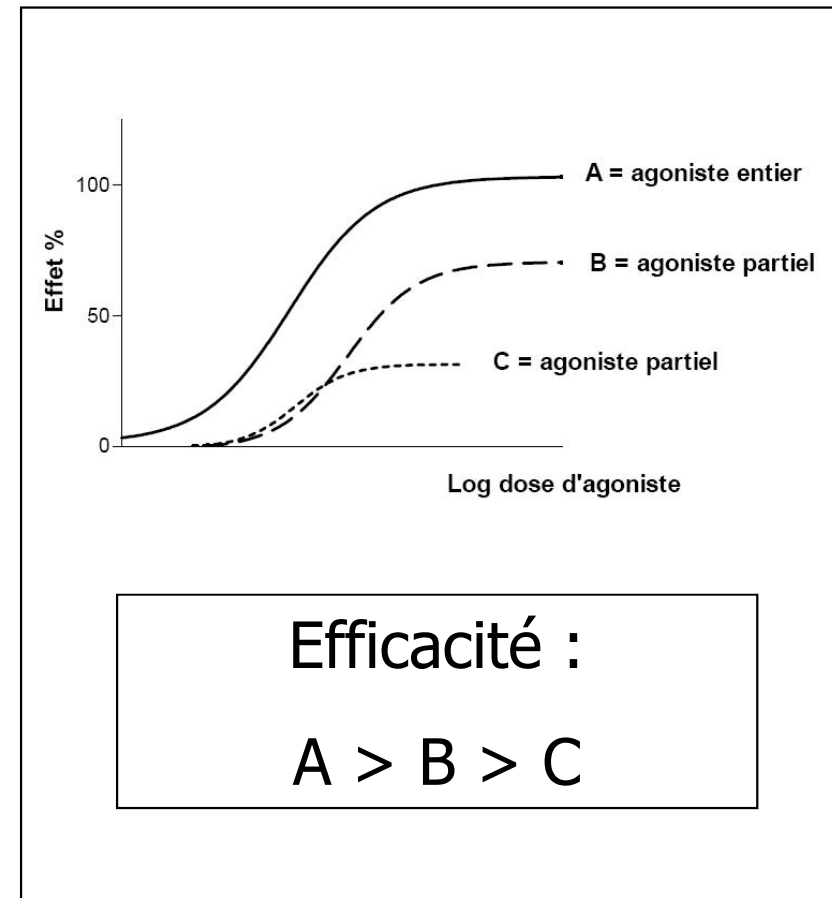
Courbe dose-réponse



- Dose > Dose seuil :
 - Pas d'augmentation de l'effet pharmacologique
liaison saturable → plateau atteint
 - Risque de survenue ou d'aggravation d'effets indésirables
- Utilisation de la courbe dose-effet en pharmacologie clinique (thérapeutique)
 - Prévoir la relation entre posologie et effet thérapeutique
 - Prévoir la relation entre posologie et effets indésirables

Notion d'agoniste

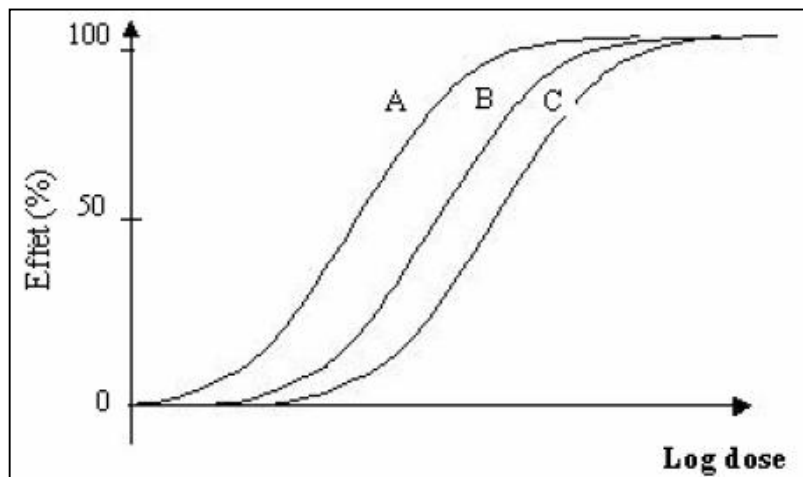
- Médicament qui provoque un effet comparable à celui du médiateur naturel après sa liaison au récepteur
- L'effet pharmacologique maximal obtenu est variable d'un agoniste à un autre (activité intrinsèque)
→ Efficacité de l'agoniste
- Agoniste entier ou pur : produit l'effet maximal
- Agoniste partiel : effet < effet maximal



Notion d'agoniste

■ Puissance d'un agoniste :

- Plus la concentration pour obtenir l'effet pharmacologique est faible, plus le ligand a d'affinité pour le récepteur
- Affinité \uparrow \rightarrow Puissance \uparrow



A, B et C donnent l'effet maximal
 \rightarrow même efficacité (agonistes purs)

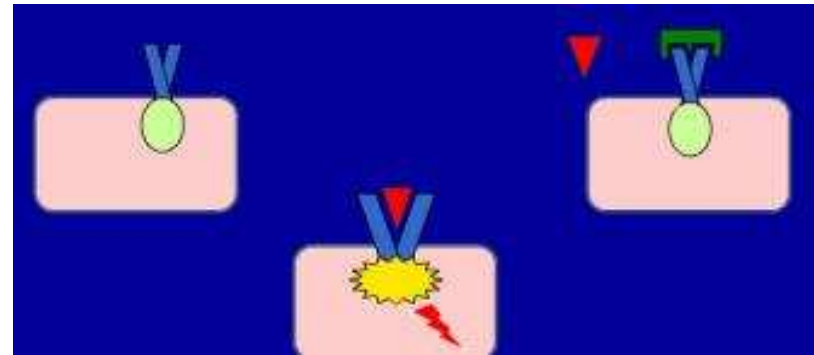
Affinité : $A > B > C$



Puissance : $A > B > C$

Notion d'antagoniste

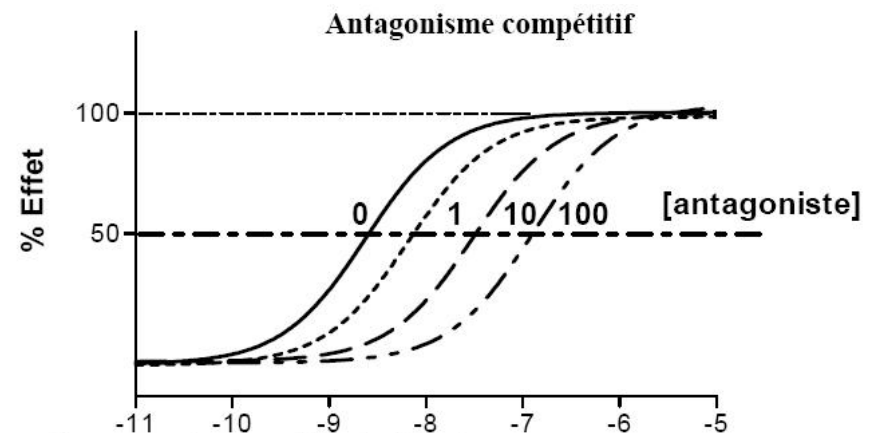
- Substance qui se lie à un récepteur spécifique sans provoquer d'effet mais qui bloque l'action du médiateur endogène (empêche sa liaison au récepteur)



- Deux types d'antagonistes :
 - Antagoniste compétitif : se lie sur le même site que le médiateur endogène (compétition pour la liaison sur le même site)
 - Antagoniste non compétitif : se lie à un autre site du récepteur

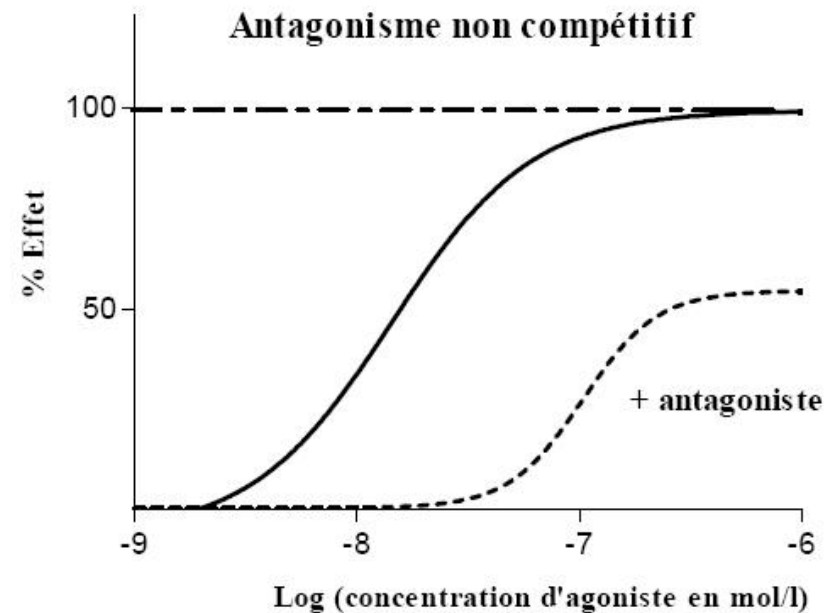
Notion d'antagoniste

- Antagoniste compétitif
 - Compétition entre l'agoniste et l'antagoniste pour la liaison sur le même site
 - En présence d'antagoniste, il faut augmenter les doses de ligand pour obtenir le même effet qu'en son absence
 - L'effet maximal peut toujours être obtenu à des concentrations plus élevées
→ Antagonisme réversible ou surmontable



Notion d'antagoniste

- Antagoniste non compétitif
 - Liaison au récepteur sur un autre site que l'agoniste
 - diminution de l'affinité du récepteur pour l'agoniste
 - Diminution de l'effet maximal
 - diminution de l'efficacité
 - antagonisme insurmontable



Notion d'antagoniste

