

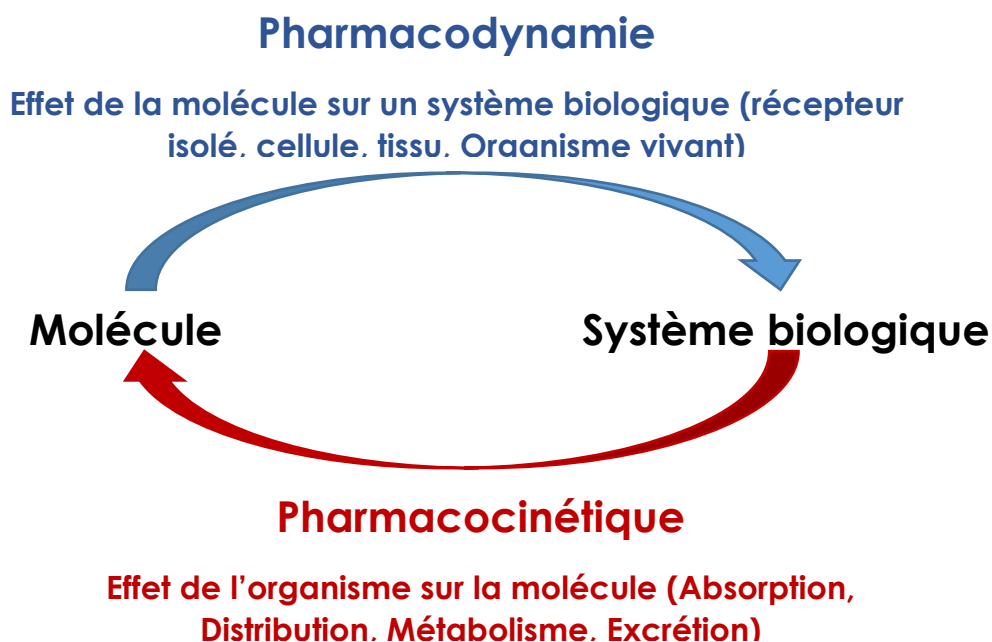
# Chapitre\_1

## Pharmacologie

La pharmacologie est la science qui a pour objet l'étude des médicaments. C'est une discipline carrefour qui touche : la pharmacie, la chimie, la biologie, la génétique, la pathologie, la thérapeutique et à bien d'autres sciences. Elle se subdivise en spécialités multiples :

- **la pharmacodynamie** qui étudie les mécanismes d'action et les effets des médicaments ;
- **la pharmacocinétique** qui s'intéresse aux mouvements des médicaments dans l'organisme ;
- **la pharmacovigilance et la pharmaco-épidémiologie** qui s'intéressent aux suivis des effets indésirables et à l'efficacité des médicaments après leur commercialisation ;
- **la pharmaco-économie** qui analyse les coûts des médicaments et des traitements ;
- **la pharmacogénétique** qui s'intéresse aux variations des effets thérapeutiques et toxiques des médicaments en fonction de l'espèce et de l'origine des populations ;
- **la pharmacologie clinique** qui s'intéresse à l'étude de l'action des médicaments sur un organisme malade...etc.

La pharmacodynamie et la pharmacocinétique deux aspects réciproques. Ces deux spécialités font partie du programme de ce cours.



# 1. La pharmacocinétique

La pharmacocinétique est l'étude *descriptive* et *quantitative* du devenir des médicaments dans l'organisme.

- **L'étude descriptive** : s'intéresse aux facteurs ADME (Absorption, distribution, métabolisme et élimination).
- **L'étude quantitative** : est plus spécialement la description mathématique des phénomènes : modèles, paramètres tels que la clairance, la demi -vie, le volume de distribution... etc.

La pharmacocinétique correspond au sort du médicament (appelé aussi principe actif) dans l'organisme. Elle a pour but de définir la dose, le rythme d'administration et la durée de traitement. Elle explique qu'il est nécessaire d'adapter les traitements dans certaines situations particulières comme l'insuffisance rénale, la grossesse, etc. La pharmacocinétique est composée de 4 étapes qui forment l'acronyme ADME (**A**bsorption, appelée aussi résorption, **D**istribution, **M**étabolisation, appelée aussi biotransformation, **É**limination).

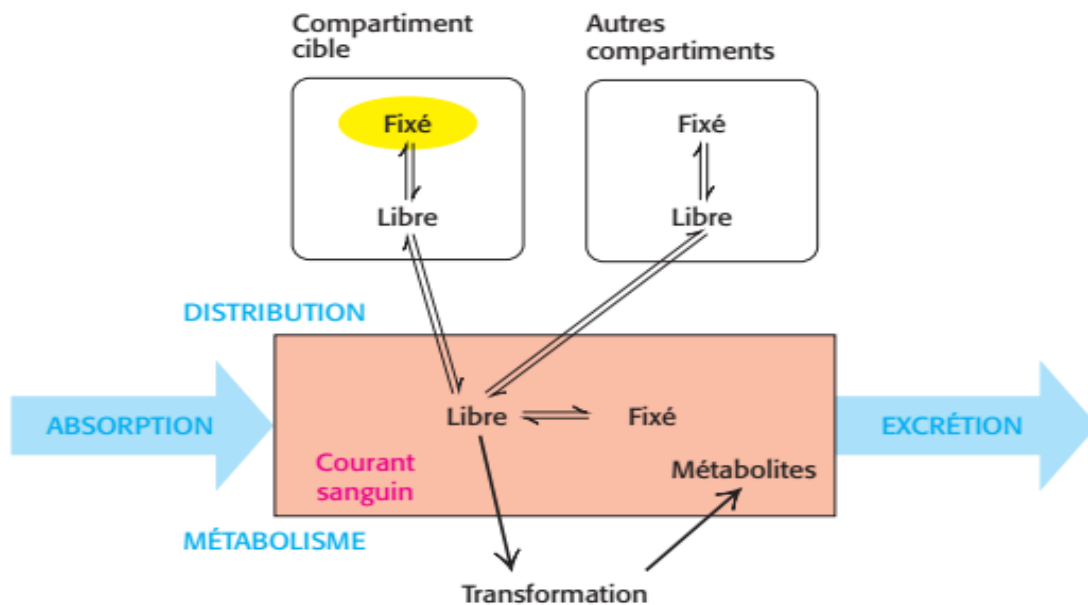
- L'étape d'absorption est directement liée au mode d'administration choisi pour que la molécule atteigne sa cible via la circulation générale. Il est aisé de comprendre que l'étape d'absorption peut être directe et complète en cas d'administration intra-veineuse, ou plus longue voire incomplète notamment en cas d'administration orale où le médicament doit d'abord franchir la lumière intestinale, le système porte, puis le foie avant d'atteindre la circulation générale.

- Le médicament va devoir traverser des membranes cellulaires pour cette étape d'absorption et pour l'étape suivante de distribution dans l'organisme, qui lui permettra d'atteindre sa cible moléculaire. Certaines molécules franchissent ces membranes facilement, d'autres molécules peuvent nécessiter des transporteurs spécifiques pour passer.

- Une fois distribué dans l'organisme, en fonction de leurs caractéristiques chimiques les médicaments peuvent ou non subir certaines transformations, le plus souvent hépatiques. Le foie correspond à une énorme usine sur le parcours du médicament. Ces biotransformations (ou métabolisme hépatique) sont réalisées par différents systèmes enzymatiques pouvant soit permettre la transformation de molécules inactives (prodrugs) en molécules actives, soit plus généralement la transformation du médicament en métabolites actifs ou inactifs mais plus faciles à éliminer.

- Enfin le médicament est éliminé de l'organisme soit sous forme inchangée soit après biotransformation. Cette étape d'excrétion, irréversible, se fait dans les urines le plus souvent (voie rénale) ou dans les fèces (voie biliaire). Certaines molécules peuvent être réabsorbées, ce qui définit un cycle entéro-hépatique.

Ces phénomènes sont présentés dans le schéma général



**Figure.** Schéma général

## 1.1. Absorption

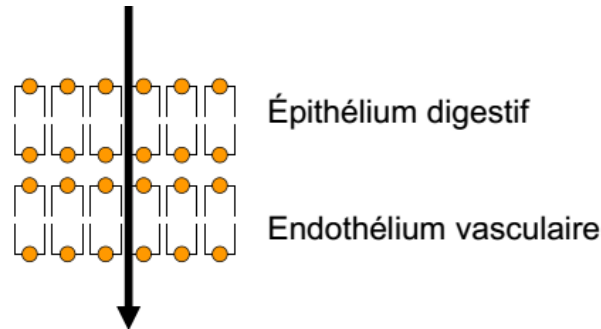
L'absorption (Résorption<sup>1</sup>) se définit comme le processus par lequel le médicament passe dans la circulation générale depuis son site d'administration (Intraveineuse, Orale, Intramusculaire, Sous-cutanée, Pulmonaire...).

Pour simplifier la description du devenir d'un médicament dans l'organisme, il est possible d'assimiler l'organisme à plusieurs compartiments aqueux séparés entre eux par des membranes cellulaires lipidiques. Le passage du médicament d'un compartiment à l'autre dépend de ses caractéristiques physicochimiques (liposolubilité, pKa...).

Le médicament après absorption se trouve dans les liquides extracellulaires dont le compartiment plasmatique qui est facilement accessible, permettant ainsi la

<sup>1</sup> Le terme d'absorption est consacré par l'usage et remplace souvent le terme de résorption. Il s'agit en fait de la résorption du médicament, autrement dit de son passage dans la circulation générale. Un médicament absorbé par voie orale peut ne pas être résorbé. La plupart des médicaments étant administré par voie orale

mesure de la concentration plasmatique du médicament. C'est le processus qui permet au principe actif de passer sous forme inchangée de son lieu d'application à la circulation générale. *Seuls les médicaments qui sont directement injectés par voies intraveineuse ou intra-artérielle ne sont pas concernés par cette étape. En effet, dans ces deux cas, les médicaments sont directement administrés dans le compartiment vasculaire et l'étape d'absorption n'a pas lieu.*



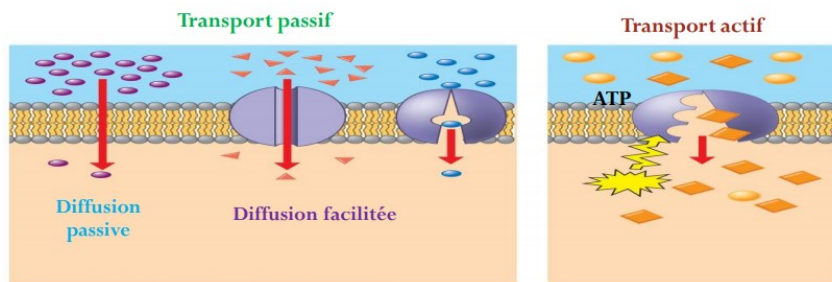
### 1.1.1. Mécanismes de passage transmembranaire des médicaments

Les membranes cellulaires jouent un rôle important dans la distribution des médicaments. La présence de deux couches lipidiques dans ces membranes leur confère une structure semi-fluide. La membrane est constituée de molécules lipidiques : cholestérol, phospholipides et de protéines (glycoprotéines, protéines réceptrices, protéines « transporteur » ...) qui s'insèrent dans la membrane. Plusieurs mécanismes permettent au médicament de passer ces membranes :

- Transport passif (diffusion passive ou diffusion facilitée).
- Transport actif.

Le mécanisme dépend : le passage intercellulaire, la forme ionisée ou non ionisée, la taille de la molécule et le débit sanguin local

Le passage à travers les membranes biologiques s'effectue de plusieurs façons selon les propriétés physicochimiques de la substance en question :



- **Transport passive** : ce mécanisme a pour but de faire passer le médicament du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré (ex. : du tube digestif vers la circulation sanguine). Il ne consomme pas d'énergie. Ce mécanisme est utilisé par les médicaments sous forme neutre, c'est-à-dire non ionisée. Il est très utilisé par les médicaments lipophiles. La diffusion facilitée se distingue de la diffusion passive (la plus fréquente) par une vitesse supérieure.
- **Transport actif** : ce mécanisme requiert de l'énergie et un transporteur spécifique qui va prendre en charge le médicament pour le transport. Il est utilisé par les médicaments hydrophiles ou lipophiles.

### 1.1.2. Propriétés physicochimiques modulant l'absorption

- Le gradient de concentration ;
- La taille de la molécule : une molécule de grande taille ou fixée aux protéines plasmatiques diffusera plus difficilement qu'une molécule de petite taille. (Plus la masse molaire diminue → agitation moléculaire importante → vitesse de transfert rapide).
- Hydro/lipophilie : A cause de la nature lipoprotéique des membranes biologiques, la résorption par transport passif n'aura lieu que pour les molécules liposolubles, cependant son seuil ou degré d'hydro solubilité doit être conservé pour assurer la dissolution du médicament dans la phase aqueuse intra cellulaire. Un certain degré de liposolubilité est nécessaire pour qu'une molécule puisse traverser une membrane. Elle est représentée par le coefficient de partage. Plus le coefficient de partage est élevé, plus le médicament est liposoluble, plus son absorption augmente.

$$\text{Coefficient de partage } P = \frac{[\text{octanol}]}{[\text{eau}]}$$

- Etat d'ionisation : Les médicaments présentent en générale, soit un caractère acide faible ou base faible, ils seront donc susceptibles de s'ioniser en fonction du pH du milieu, et de leur pKa, selon l'équation H/H d'Henderson-Hasselbalch.

$$\text{Acide faible} \rightarrow PH = PKa + \log \frac{[\text{forme ionisée}]}{[\text{forme non ionisée}]}$$

$$\text{Base faible} \rightarrow PH = PKa + \log \frac{[\text{forme non ionisée}]}{[\text{forme ionisée}]}$$

Par conséquent, selon le pH du milieu où se trouve le médicament, (plasma : pH 7,4 ; estomac : pH 2,0 ; jéjunum : pH 8,0).

### 1.1.3. Paramètres pharmacocinétiques de l'absorption

- **Le coefficient de résorption**, définit comme la fraction du médicament administré qui franchit la membrane gastro-intestinale.
- **La biodisponibilité** se définit par la quantité de principe actif qui parvient à la circulation générale (site d'action) et la vitesse avec laquelle elle y parvient. La mesure au niveau du site d'action étant difficile à obtenir, on considère plus généralement la biodisponibilité comme la fraction du médicament qui atteint la circulation générale.

*La biodisponibilité est :*

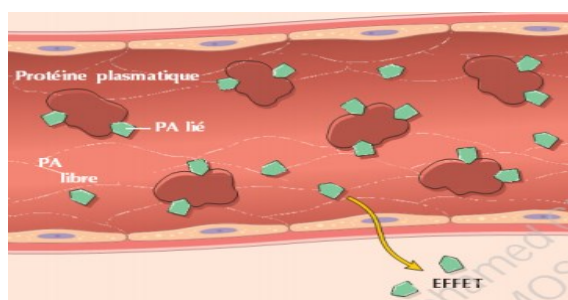
- entre 80 et 100 % excellente biodisponibilité ;
- entre 60 et 80 % bonne biodisponibilité ;
- entre 40 et 60 % moyenne biodisponibilité ;
- < 40 % mauvaise biodisponibilité.

## 1.2. La distribution

Après résorption, le médicament est distribué dans la circulation générale : les substances sont transportées par le sang dans les différents tissus de l'organisme. On résume sous le terme « distribution » le transport du médicament au niveau sanguin (phase plasmatique) puis sa diffusion dans les tissus (phase tissulaire).

Le sang joue le rôle d'un véhicule de transport par le plasma, et les protéines circulantes susceptibles de fixer la substance médicamenteuse. On parle alors de fixation aux protéines plasmatiques. Cette fixation est réversible.

La substance médicamenteuse injectée en intra-veineux ou résorbée se retrouve en contact avec les protéines aptes à fixer des substances exogènes comme le médicament. La substance médicamenteuse se retrouve alors sous forme libre ou liée aux protéines. Notons ici que seul le médicament libre est pharmacologiquement actif : on perçoit alors toute l'importance de cette étape de distribution dans le devenir du médicament dans l'organisme.



Lors de cette étape, le principe actif est maintenant présent dans le sang (il vient d'être résorbé). Le principe actif doit alors aller dans les tissus et organes cibles pour avoir son action pharmacologique.

La distribution se divise en deux étapes :

- le transport plasmatique du principe actif;
- la distribution tissulaire.

### ■ **Transport plasmatique**

C'est le transport du principe actif dans le sang. Il se fait grâce aux protéines plasmatiques, dont l'albumine représente environ 60 %. Le médicament existe donc dans le sang sous deux formes :

- une forme liée aux protéines plasmatiques ;
- une forme libre (non liée aux protéines plasmatiques).

Seul le principe actif qui est sous forme libre peut traverser les membranes cellulaires et quitter le compartiment sanguin pour agir dans l'organe cible. La forme liée du principe actif est un «réservoir» bloqué dans le sang. Par conséquent, dès qu'une partie du principe actif sous forme libre quitte le compartiment sanguin pour agir, la même quantité de principe actif fixée aux protéines plasmatiques va se détacher pour devenir forme libre à son tour. On parle d'un équilibre dynamique.

Deux états influencent le transport plasmatique :

- L'état pathologique du patient : un patient dénutri présente très souvent une hypoalbuminémie (faible concentration d'albumine dans le sang). Il en résulte une augmentation de la forme libre du médicament par rapport à un sujet dont l'albuminémie est normale ;
- Les interactions médicamenteuses : lorsqu'un médicament A et un médicament B sont administrés en même temps et ont la même protéine plasmatique de transport. Si c'est le médicament A qui a la plus grande affinité avec la protéine, c'est lui qui va se fixer en priorité. Par conséquent, la forme libre du médicament B va être augmentée dans le compartiment sanguin. Cette interaction peut conduire à un surdosage en médicament B.

## ■ Distribution tissulaire

Le sang véhicule le principe actif sous forme libre et liée jusqu'aux tissus et organes cibles. C'est au niveau des capillaires que le médicament sous forme libre passe dans l'organe cible par endocytose et/ou traversée des pores membranaires.

Donc seule la fraction libre diffuse vers les tissus. Cette diffusion dépend de l'importance de la vascularisation du tissu considéré. Certains tissus sont richement vascularisés (cœur, foie, reins...); alors que d'autres le sont beaucoup moins (os, dents, phanères? ) et seront difficilement atteints par le médicament.

Après diffusion tissulaire, le médicament est susceptible de se fixer sur son récepteur spécifique et d'exercer son action pharmacologique.

### 1.2.1. Facteurs qui influencent la distribution

- Fixation aux protéines plasmatiques :

Un principe actif qui a une grande affinité avec le compartiment sanguin (protéine plasmatique), donc le principe diffuse peu dans l'organisme à une faible distribution tissulaire.

Ex : Acide salicylique, fixation élevée à l'albumine donc faible distribution tissulaire

- Distribution aux tissus :
  - Affinité élevée pour les protéines tissulaire
  - Affinité élevée pour les acides nucléiques
  - Affinité pour les graisses
- Caractéristiques physicochimiques du médicament :

Molécules lipophiles se concentrent dans les masses grasses ou dans le SNC

- Vascularisation

### 1.2.2. Bonne distribution Tissulaire si

- Faible liaison aux protéines plasmatiques
- Forte affinité pour les tissus
- Forte proportion de forme non ionisée
- Liposolubilité élevée
- Bonne irrigation des tissu ou des organes concernés



### 1.2.3. Paramètres pharmacocinétiques de la distribution

- Volume de distribution noté Vd : ce paramètre permet de quantifier la distribution du médicament dans l'organisme. Un principe actif qui a une grande affinité avec le compartiment sanguin a un Vd important, en revanche, un principe qui diffuse peu dans l'organisme a un Vd faible
- Fixation du principe actif à l'albumine : un médicament est dit fortement fixé à l'albumine quand le taux de fixation est supérieur à 90 %. Pour un tel médicament il faut être vigilant aux interactions médicamenteuses et à l'hypoalbuminémie qui peuvent provoquer des surdosages par augmentation de la forme libre du principe actif.

## 1.3. Métabolisme

Lorsque des médicaments circulent dans l'organisme, ils sont attaqués par toute une série d'enzymes responsables du métabolisme. Situés essentiellement dans le foie, ces enzymes ont pour mission de dégrader ou de modifier les molécules étrangères en vue de permettre leur excrétion. De ce fait, la plupart des médicaments subissent l'une ou l'autre forme de réaction (il s'agit d'une biotransformation), de sorte qu'ils se retrouvent avec des structures modifiées qu'on appelle des métabolites.

Si le médicament est une molécule polaire, il sera rapidement excrété par les reins. Dans le cas contraire, l'excrétion sera difficile et c'est pour cela que des processus de métabolisation entrent en jeu. Le but est simplement de transformer de tels composés non polaires en molécules plus polaires qui pourront alors être facilement excrétées.

Les principales réactions métaboliques au niveau hépatique sont divisées en :

- réactions de phase I (oxydation, réduction, hydrolyse, acétylation) ;
- réactions de phase II (glucuroconjugaison et sulfoconjugaison).

### 1.3.1. Phase I

Des enzymes spécifiques (en particulier les cytochromes P450 dans le foie) sont capables de greffer des groupes fonctionnels polaires à une grande variété de médicaments. Dès que cela a été fait, le médicament est, globalement, plus polaire, ce qui le rend hydrosoluble et davantage apte à être excrété lors de son passage dans les reins.

D'autres possibilités existent : certaines enzymes catalysent des réactions qui permettent de mettre à nu des groupes fonctionnels polaires qui existent dans les molécules du médicament, mais sous forme (masquée). Il y a, par exemple, des enzymes qui sont capables de dé-méthyliser un éther méthylique, ce qui revient à faire apparaître un groupe hydroxyle plus polaire. Une fois de plus, le produit qui a été rendu plus polaire (le métabolite) sera excrété plus efficacement.

De telles réactions correspondent à ce que l'on appelle la phase I du métabolisme : il s'agit donc en général de réactions d'oxydation (cyto P450), de réduction et d'hydrolyse. La plus plupart de ces réactions se déroulent dans le foie, encore que d'autres (comme l'hydrolyse des esters et des amides) ont lieu, dans le tractus-intestinal, dans le plasma et dans les poumons. Les structures les plus disposées à être oxydées sont les groupes N-méthyle, les cycles aromatiques, les positions terminales des chaînes alkyles ainsi que les positions les moins encombrées des molécules alicycliques. Les groupes nitro et carbonyle se laissent réduire par des réductases, tandis que les amides et les esters subissent des hydrolyses catalysées par des estérases.

### **Réaction de type I**

- Conduisent à des dérivés avec gpts fonctionnels –OH, –NH<sub>2</sub>, –COOH
- Oxydation : cytochromes P450 – consommation d'O<sub>2</sub> et de NADPH
- Réduction : moins fréquent – foie et intestin (flore bactérienne)
- Hydrolyse : estérases, non spécifiques – différents tissus et plasma

### **1.3.2. Phase II**

Il existe en outre des réactions du métabolisme dites de phase II et qui se déroulent également principalement dans le foie. La plupart de celles-ci constituent à obtenir des produits conjugués, c'est-à-dire qu'une molécule polaire vient s'attacher à une « anse » polaire qui, soit est présente dès le départ sur le médicament, soit y a été placée lors d'une réaction de phase I. Ces produits conjugués sont beaucoup plus polaires qu'à l'origine, ce qui accélère encore davantage leur vitesse d'excrétion via les urines ou la bile.

### Réaction de type II :

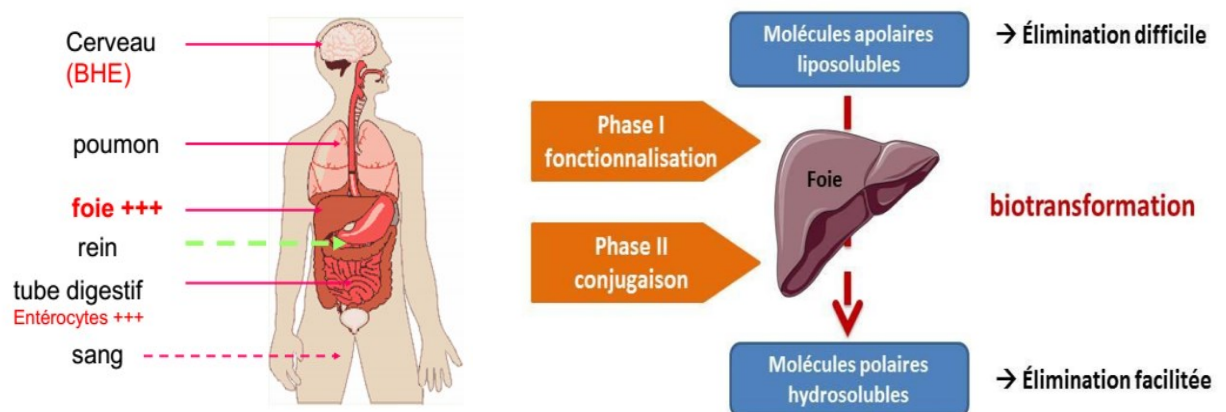
- Conjugaison des gpts fonctionnels issus des réactions de phase I : acide glucuronique, glycolle, sulfate, acétyl
- Glucuroconjugaison +++
- Enzyme : glucuronyltransférase Molécules avec gpt -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH
- Glucuronides très hydrosolubles : élimination urinaire ou biliaire
- Esters instables : hydrolyse dans l'urine ou le plasma → molécule mère

### 1.3.3. Lieux du métabolisme

Les principaux organes où l'on trouve des enzymes de biotransformation sont :

- Tube digestif ; le foie ; intestin ; les reins ; les poumons ; peau.

(BHE peut avoir un rôle dans la biotransformation) Le foie est l'organe le plus important étant donné qu'il possède la plus grande activité enzymatique par gramme de tissu que n'importe quel organe de l'organisme humain.



### 1.4. Elimination

L'étape finale du devenir du médicament est son élimination de l'organisme ou excrétion. Ensemble des processus qui permettent aux produits administrés de quitter l'organisme. L'élimination ou l'excrétion des médicaments ou de leur métabolite est assurée par divers voies dont la plus importante est la voie urinaire, les autres ont les voies biliaires et la voie pulmonaire.

### 1.4.1. Voie d'élimination

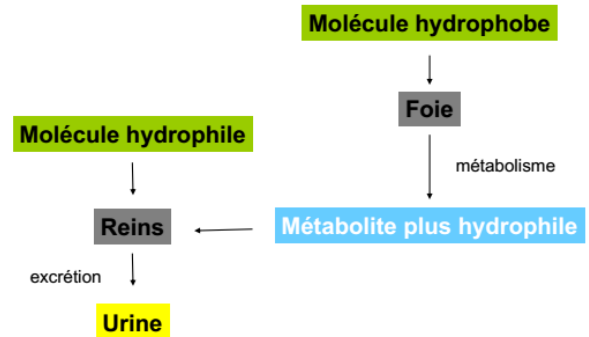
Élimination rénale :

#### *Voie principale*

- Foie (voies biliaires)
- Fèces
- Poumons ...

#### *Voies accessoires d'élimination*

- Sueur
- Phanères (cheveux, poils, ongles)
- Salive



### 1.4.2. Paramètres pharmacocinétiques de l'élimination

- Clairance rénale notée  $Cl_r$  : c'est la capacité du rein à extraire le médicament et/ou ses métabolites d'un volume sanguin par unité de temps. Cela s'exprime en millilitres par minutes.
- Demi-vie notée  $T_{1/2}$  : c'est le temps qui permet de réduire de 50 % la concentration plasmatique maximale du principe actif. Cela s'exprime habituellement en minutes.

## 2. La pharmacodynamie

La pharmacodynamie, décrit les effets qu'un principe actif produit sur l'organisme : c'est l'étude détaillée de l'interaction entre récepteur et substance active. Cette réponse est une composante de l'effet thérapeutique recherché. Lors de cette étape, la substance active quitte le système sanguin pour diffuser jusqu'au site d'action dans l'organe cible et se combine avec un récepteur, une enzyme ou une structure cellulaire quelconque pour provoquer la réponse.

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 effet thérapeutique (Efficacité) ou un effet indésirable (Toxicité).

Deux types de réponses pharmacodynamiques : qualitative (médicament et son mécanisme d'action et types des liaisons avec la cible) ou quantitative (la relation dose-effet).

## 2.1. Mécanisme d'action des médicaments

Le mécanisme d'action des médicaments comprend l'efficacité (ou non efficacité) d'un traitement. Les structures sur lesquelles les médicaments agissent sont appelées «cibles».

Liaison à une macromolécule de l'organisme = cible moléculaire

- Protéine cellulaire : enzyme, récepteur, canal ionique, transport ionique
- ADN, ARN messager

### 2.1.1. Action par fixation sur une protéine

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. 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). Activer ou inhiber le fonctionnement de l'enzyme (activateurs enzymatiques et inhibiteurs enzymatiques). Leur action peut être réversible ou irréversible
- *Transporteurs* : les transporteurs sont des protéines qui font passer les ions et les petites molécules physiologiques à travers les membranes cellulaires. On distingue :
  - Des transports passifs (transporteurs, pour un ion ou une molécule dans un sens ; symporteurs, pour plusieurs ions ou molécules ; antiporteurs, pour des échanges d'ions ou de molécules).
  - Des transports actifs, avec dépense d'énergie (pompes). C'est la cible de médicaments qui activent ou inhibent leur fonctionnement
- *Canaux ioniques* : les canaux sont des protéines transmembranaires permettant le passage sélectif de certains ions ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Cl}^-$ ) suivant le gradient électrochimique. Ils peuvent être ouverts ou fermés. Leur ouverture peut être provoquée par un ligand (excitation) ou par un potentiel d'action. Les effets peuvent être la naissance d'un potentiel d'action, une contraction, une sécrétion ou inversement une inexcitabilité cellulaire.
- *Protéines de la structure cellulaire* : comme la tubuline, rarement.

### 2.1.2. Action par 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

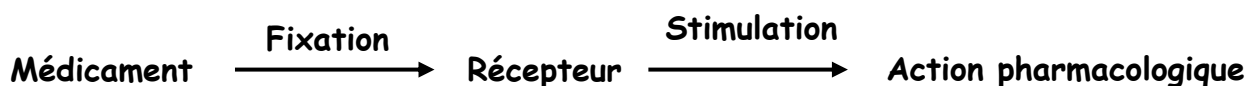
Certains rares médicaments se fixeraient ailleurs que sur des protéines ou des nucléotides, par exemple sur les lipides membranaires ou les sels de calcium de la trame osseuse.

## 2.2. Théorie des cibles moléculaires

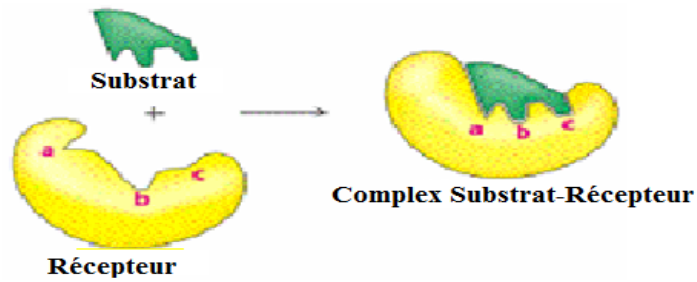
On appelle « cible moléculaire », une structure chimique fonctionnelle sur laquelle la fixation spécifique d'une molécule médicamenteuse provoque un stimulus qui est à l'origine de l'effet pharmacodynamique. La notion de cible est généralisable à toute substance pharmacologique, physiologique ou xénobiotique qui se fixe sur une structure fonctionnelle de l'organisme. Ces substances sont des « ligands » dont les médicaments sont un cas particulier. Dans ce qui suit le terme cible est pris dans son sens étroit, donc pour des protéines qui jouent un rôle physiologique dans les systèmes de communication de l'organisme. Mais, il peut être généralisé à d'autres protéines « réceptrices » (enzymes, transporteurs...) ou liées à des structures comme des canaux. Dans tous les cas, le médicament est porteur d'une information qu'il transmet au récepteur. Celui-ci déclenchera alors l'effet cellulaire.

### 2.2.1. Stimulus et effet

En se fixant sur la cible, 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.

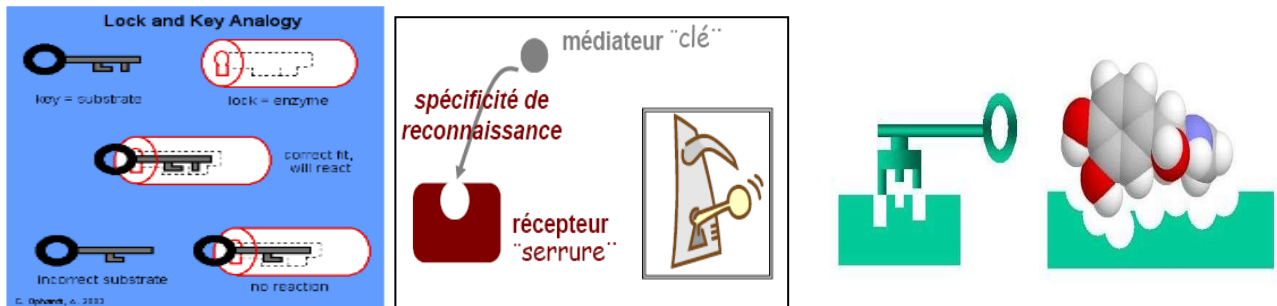


**Figure. Stimulus** - La fixation du substrat (principe actif) sur le site actif entraîne une modification conformationnelle du récepteur.

*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.

### 2.2.2. Liaison et site actif

La liaison entre l'agoniste et le récepteur est due à des forces de faible intensité. Elle est labile 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.



Selon l'image classique :

Site actif = serrure

Principe actif = clé

Site actif + principe actif = clé dans la serrure

### **Il existe deux types de liaison :**

- *liaison covalente* : deux atomes mettent en commun deux électrons de spin opposés et la réaction libère ou absorbe une énergie considérable ( $\Delta G = 100 \text{ Kcal/mole}$ ). Ce type de liaison est rarement retrouvé en pharmacologie (exemple des anticancéreux alkylants), il est surtout retrouvé en toxicologie (fixation irréversible des organophosphorés sur les cholinestérases) ;
- *liaison non covalente* : dans ce cas, il ne se forme pas de nuage électronique commun, la liaison est réversible et apparaît caractéristique des interactions avec les médicaments. L'association du médicament à son site d'action peut faire intervenir différents types de liaison:
  - liaison électrostatique : une charge positive et une charge négative s'attirent mutuellement (liaison ionique, liaison ion-dipôle et liaison dipôle-dipôle),
  - liaison hydrogène : un proton  $\text{H}^+$  accepte deux électrons venant chacun de deux atomes donateurs différents, ce qui forme entre eux un pont d'une longueur d'environ  $3\text{Å}$  ( $\Delta G = 2 \text{ à } 5 \text{ kcal/mol}$ ),
  - liaison de van der Waals : interaction de dipôles de charges opposées entre régions électropositive et électronégative, intra- ou intermoléculaire ( $\Delta G < 1 \text{ kcal/mole}$ ).

### **2.2.3. Notion d'agonistes et antagonistes**

Un ligand lorsqu'il se fixe sur une cible (un récepteur) peut :

-L'activer (induction de l'effet) = AGONISTE

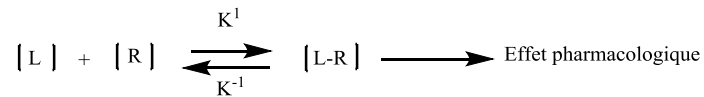
-L'inhiber (cloquage de l'effet) = ANTAGONISTE

- Agoniste : analogue d'un médiateur chimique endogène **capable** de provoquer une activité intrinsèque après interaction avec son récepteur spécifique.
- Antagoniste : analogue d'un médiateur chimique endogène incapable de provoquer une activité intrinsèque après interaction avec son récepteur spécifique. Il ne possède donc pas d'action propre. Son effet pharmacologique est le résultat d'une opposition à l'action d'un médiateur chimique endogène ou d'un agoniste.



## 2.3. Théorie de l'occupation des récepteurs

La méthode de binding évalue la capacité de fixation, appelée affinité du ligand pour son récepteur. L'occupation des récepteurs obéit à loi d'action de masse :



[L] = concentration du ligand

[R] = concentration en récepteur

[L-R] = concentration du complexe ligand-récepteur

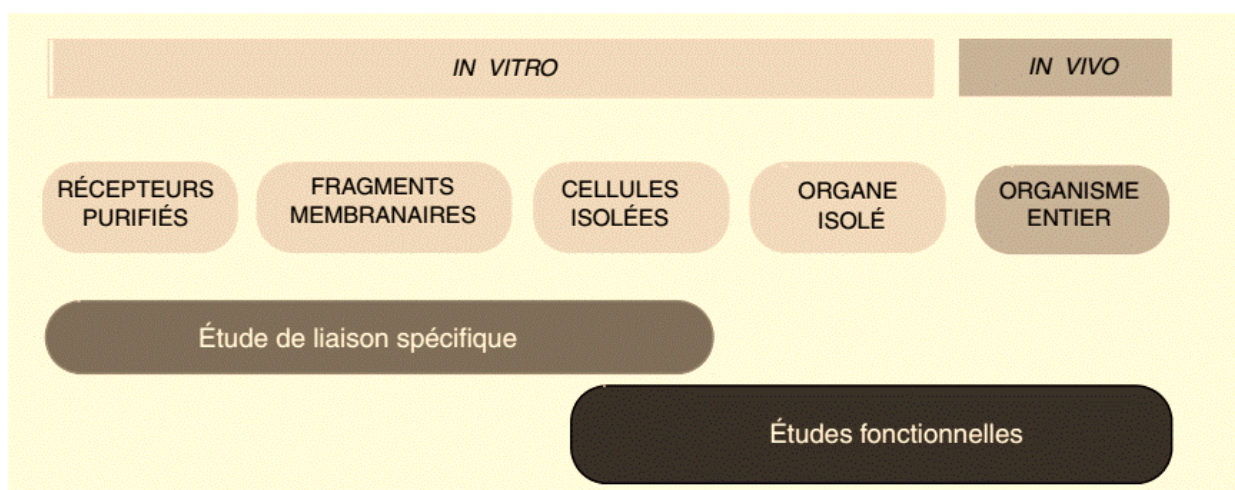
$k^1$  = constante cinétique d'association

$k^{-1}$  = constante cinétique de dissociation

### 2.3.1. L'affinité entre cible et médicament

La caractérisation de l'effet d'un nouveau médicament comprend :

- La mesure de l'affinité de ce médicament pour sa cible ;
- La définition qualitative et quantitative de la réponse biologique induite, correspondant à son effet ou activité ;
- L'approche de la sélectivité de cette nouvelle molécule pour sa cible permettant d'envisager ses effets secondaires éventuels.



**Figure :** Les niveaux d'étude de l'effet des médicaments.

Ces caractérisations donnent lieu au calcul de paramètres définissant les propriétés du nouveau médicament. Ces paramètres sont issus du modèle mathématique dit *loi d'action de masse*. Cette loi a été proposée en 1864 par Guldberg et Waage, chimistes norvégiens, pour exprimer l'*affinité chimique* ou *force de réaction* entre les masses de deux composés chimiques. Pour les composés en solution, leur concentration des composés fut substituée à leur masse.

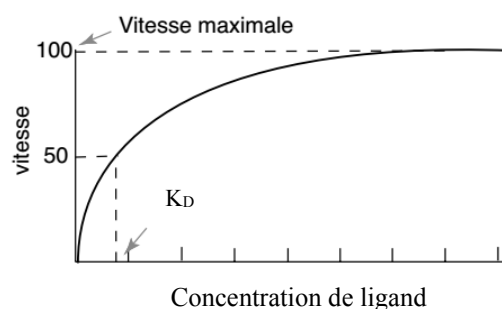
Le terme ligand est utilisé pour toute molécule se liant à ces entités, que l'effet engendré soit de type agoniste, ou antagoniste. L'équilibre  $L + R \rightleftharpoons LR$ , exprimé par la constante de dissociation à l'équilibre  $K_D$ , équilibre entre les formes libres (L et R) et liées (complexe LR) du ligand et du récepteur :

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

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.

Le  $K_D$  est déterminé graphiquement en mesurant la vitesse de la réaction en fonction de concentrations croissantes de ligand.



Détermination graphique du  $K_D$  du ligand.

$K_D$  : concentration ligand nécessaire pour occuper 50 % des récepteurs = constante caractérisant l'affinité du médicament pour son récepteur, plus  $K_D$  est faible, plus l'affinité est élevée

### 2.3.2. La sélectivité du médicament pour sa cible

La sélectivité est une notion essentielle à la connaissance d'un médicament ou de toute molécule utilisée comme réactif expérimental. Qu'il s'agisse du ligand d'un récepteur ou d'une autre protéine, la connaissance de sa sélectivité conditionne la pertinence et la fiabilité de son utilisation thérapeutique ou expérimentale. Sélectivité est un terme relatif. Spécificité est un terme absolu qui ne souffre pas de qualificatif et dont l'utilisation doit être bannie. En effet :

*Aucun médicament n'est spécifique d'une cible biologique, il suffit d'augmenter sa concentration pour observer sa liaison à d'autres cibles, et en conséquence observer d'autres effets, effets secondaires ou indésirables, voire toxiques, pour un médicament. Aucun médicament n'est dénué d'effets secondaires.*

En pratique, la sélectivité d'un ligand pour la cible R1 vis-à-vis de la cible R2 correspond au rapport de son affinité pour R2 sur son affinité pour R1. L'affinité étant l'inverse de  $KD$ , la sélectivité de L pour R1 vis-à-vis de R2 est égale au rapport de  $KD_{R2}/KD_{R1}$ .

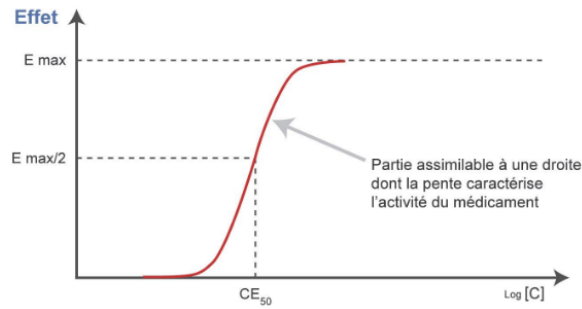
### 2.3.3. Courbes doses/ effets

L'activité, ou effet, d'un médicament correspond en fait à la réponse de l'organisme à ce médicament. Elle peut être appréciée à différents niveaux expérimentaux.

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/effets. L'intensité de l'effet peut être exprimée en valeur absolue ou en pourcentage de l'effet maximum.

Deux types de réponses de l'organisme au médicament peuvent être observés *DE50 et CE50* :

- $DE_{50}$  (dose efficace 50), qui représente la dose nécessaire pour produire un effet chez 50 % des animaux.
- $CE_{50}$  (concentration efficace 50) qui représentent la dose ou la concentration nécessaire pour observer 50 % de l'effet maximum induit par le médicament.



Courbe effet-concentration permettant la définition de la concentration produisant 50% de l'effet maximum, CE50.

Ce type d'expérimentation peut être réalisé *in vivo* (mesure de la pression artérielle, du rythme cardiaque, d'un composé sanguin...), c'est la dose efficace 50, DE50 qui est alors définie.

Plus la CE50, ou DE50, est faible plus l'activité est élevée.

L'étude systématique des relations effet-concentration pour des analogues chimiques agonistes permet de définir les relations structure-activité à l'intérieur d'une même série chimique. La comparaison des CE50 obtenues pour divers agonistes sur un même récepteur permet de les classer par ordre d'activité croissante ou décroissante. Idéalement on choisira l'agoniste dont l'affinité et l'activité sont les plus grandes, mais sa sélectivité devra être aussi prise en compte.

### **3. Intérêt de la pharmacologie au cours du développement du médicament**

- Fournir les bases rationnelles de l'utilisation des médicaments en thérapeutique (cibles, mécanismes d'action, propriétés).
- Découvrir de nouvelles molécules, de nouvelles cibles d'intérêt thérapeutiques en vue d'améliorer les thérapeutiques existantes.
- Faire progresser la connaissance des processus biologiques et des mécanismes physiopathologiques mis en jeu dans le développement des différentes maladies.