

**Objectifs:**

- Savoir définir un récepteur et le caractériser.
- Savoir définir et caractériser un agoniste et un antagoniste.
- Etre capable de décrire et interpréter une courbe dose-réponse.
- Utiliser la quantification de l'effet pharmacologique pour comparer entre elles, les différentes spécialités au sein d'une même famille thérapeutique.

Pour atteindre les objectifs, **il est nécessaire de connaître, comprendre et maîtriser les mots clés suivants** : (mots clés soulignés dans le texte)

- activité intrinsèque
- affinité
- agoniste
- agoniste entier, agoniste partiel
- antagoniste
- antagoniste à activité intrinsèque ou agoniste partiel
- antagoniste compétitif
- antagoniste non compétitif
- Bmax
- DE 50
- dépendance
- dose-dépendant
- dose-réponse
- effet pharmacologique
- effet thérapeutique
- effets indésirables
- efficacité
- IC<sub>50</sub>, Ki
- K<sub>D</sub> constante de dissociation
- ligand
- pharmacodépendance
- puissance
- récepteur
- sélectivité
- spécifique
- tolérance

# Plan

---

## Introduction

### 1. Quantification de la liaison au récepteur

- 1.1. Différents types de récepteurs
- 1.2. Données théoriques de la liaison au récepteur
- 1.3. Approche expérimentale : caractérisation d'un récepteur par technique de liaison spécifique au récepteur (binding)

### 2. Approche expérimentale fonctionnelle : courbe dose-réponse

- 2.1. Pour un agoniste
  - *agoniste entier, agoniste partiel*
  - *notion de puissance et d'efficacité*
- 2.2. Pour un antagoniste
  - *compétitif*
  - *non compétitif*
  - *à activité intrinsèque*

### 3. Sélectivité

### 4. Variabilité de la réponse pharmacodynamique

- 4.1. Tolérance
  - 4.2. Pharmacodépendance
-

## Introduction

---

L'effet d'un médicament est lié à l'interaction du médicament avec son site d'action, qui est généralement un récepteur mais qui peut aussi être une 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, le médicament doit avoir une certaine affinité pour son site d'action.

**Les différentes cibles des médicaments** sont :

- Des récepteurs : ex : les antisécrétoires gastriques sont des antagonistes des récepteurs histaminiques H<sub>2</sub>,
- Des enzymes : ex inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine par les IEC, inhibition de l'HMGcoA réductase par les statines.
- Des protéines de transport : elles permettent le transport des ions et petites molécules à travers les membranes cellulaires (ex : transport du glucose, des ions Na<sup>+</sup>..). Ex : inhibition de la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase par la digoxine, inhibition de la H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase (dite pompe à protons) par les inhibiteurs de la pompe à protons tels que l'oméprazole.
- Certains médicaments agissent par interaction physicochimique : par exemple action osmotique des laxatifs osmotiques
- Des agents pathogènes tels que les virus, les champignons, les bactéries, parasites, les médicaments agissent sur des cibles spécifiques de ces agents tels que des enzymes, des récepteurs : ex les inhibiteurs de la transcriptase inverse du virus VIH.

L'interaction du médicament avec son site d'action va entraîner, *via* des mécanismes de signalisation intracellulaire, un effet pharmacologique quantifiable au niveau de la cellule, d'un organe isolé (ex : contraction d'artère isolée, ...) ou de l'organisme entier (ex : augmentation de la pression artérielle). Cet effet pharmacologique est suivi généralement d'un effet thérapeutique. Il est important de bien dissocier l'effet pharmacologique de l'effet thérapeutique. Par exemple, par définition, les antiagrégants plaquettaires ont, *in vitro*, un effet pharmacologique correspondant à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire. L'effet thérapeutique qui résulte de cet effet pharmacologique est de diminuer le risque de thrombose et d'embolie artérielles. La mise en évidence de l'effet thérapeutique est du ressort de la pharmacologie clinique (les essais cliniques).

La caractérisation pharmacodynamique d'un nouveau médicament est l'étude de l'effet de ce médicament sur l'organisme. L'étude pharmacodynamique pré-clinique (étapes 1 et 2 du tableau suivant) comprend généralement :

- l'étude de l'affinité de cette substance pour son site d'action (analyse de la liaison ligand-récepteur)
- l'étude qualitative et quantitative de l'effet pharmacologique (étude fonctionnelle, courbe dose-réponse)
- l'étude de la sélectivité de la molécule

		Techniques d'exploration
1	Médicament ↓ Récepteur	Relation structure-activité, biologie moléculaire, <b>quantification de la liaison au récepteur</b>
2	↓ Effet pharmacologique (cellule, organe isolé, in vivo)	<b>Courbe dose-réponse : étude fonctionnelle</b>
3	↓ Effet thérapeutique	Essais cliniques

## 1. Quantification de la liaison au récepteur

### 1.1. Différents types de récepteurs

Les *récepteurs* sont des protéines membranaires ou intracellulaires capables de reconnaître et de fixer de façon spécifique des médiateurs (ou ligands) endogènes ou exogènes. La fixation du médiateur déclenche une réponse biologique obtenue par l'intermédiaire d'un amplificateur et d'un effecteur (ex : protéines G).

La dénomination des récepteurs se fait à partir de leur ligand usuel : ex : les récepteurs bêta-adrénergiques, récepteurs dopaminergiques...

Les récepteurs sont localisés :

- dans la membrane plasmique : ce sont des **récepteurs transmembranaires** qui sont classés en :
  - **Récepteurs à activité de canal ionique** : ce sont des récepteurs polymériques dont les sous-unités subissent un changement conformationnel lors de la fixation de l'agoniste, ce qui permet le passage d'ions. Ex : le récepteur nicotinique à l'acétylcholine.
  - **Récepteurs monomériques à 7 domaines transmembranaires** : ils sont couplés aux protéines G. Leur stimulation induit une interaction du récepteur avec une protéine G, ce qui induit ensuite une production de second messagers (AMPc, Ca<sup>++</sup>...). Le premier récepteur de cette famille qui a été décrit est celui de la rhodopsine. Les nombreux récepteurs (récepteurs adrénergiques, dopaminergiques...) qui appartiennent à cette famille semblent dériver d'un récepteur ancestral commun.
  - **Récepteur-enzymes** : ils associent sur une même protéine de la membrane plasmique une fonction réceptrice (liaison du médiateur) et une fonction enzymatique. La fixation du médiateur sur le récepteur module l'activité enzymatique.

**Récepteur-enzymes à activité guanylyl cyclase** produisant du GMPc,  
ex : récepteur à l'ANP (atrial natriurétique peptide)

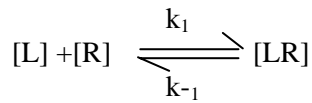
**Récepteur à activité tyrosine kinase**, ex : récepteur de l'insuline.

- dans le noyau cellulaire ou migrent du cytosol vers le noyau de la cellule : ce sont des **récepteurs nucléaires** : ex : récepteurs des hormones thyroïdiennes, des hormones stéroïdiennes. Ils se fixent après activation par leur ligand sur l'ADN et induisent des modifications de la transcription de certains facteurs, par exemple la stimulation de la synthèse de protéines.

### 1.2. Données théoriques de la liaison au récepteur

La liaison du ligand au récepteur est une liaison spécifique qui déclenche un effet biologique ou au contraire bloque cet effet. Cette liaison est saturable alors qu'une liaison avec un site non spécifique tel qu'une liaison à l'albumine plasmatique ne déclenche pas d'effet biologique et n'est pas saturable.

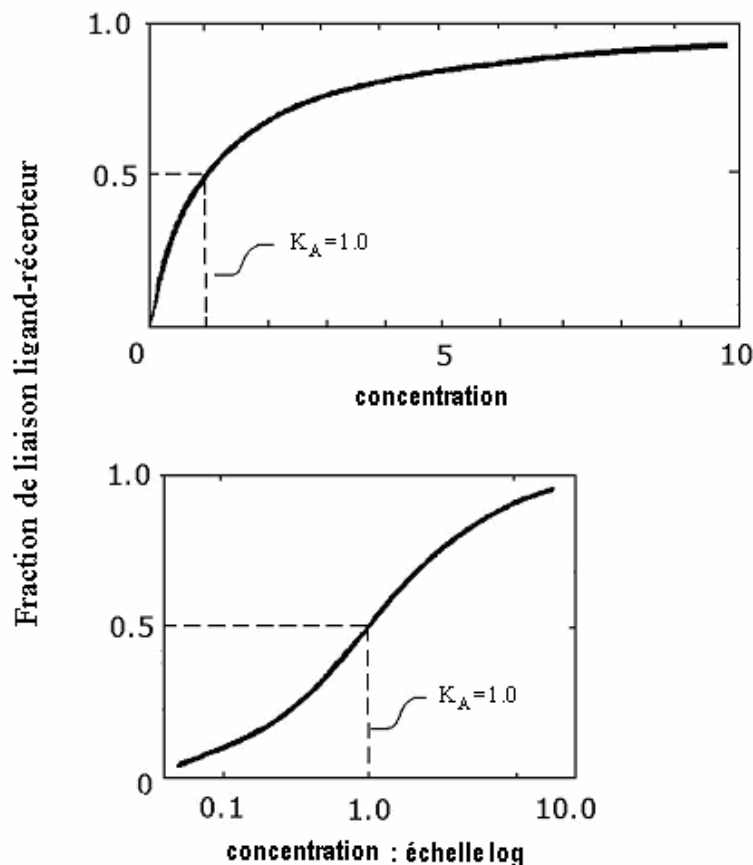
La liaison ligand-récepteur est une réaction réversible, l'étude de cette liaison utilise un modèle dit loi d'action de masse, modèle proposé au début du XX<sup>e</sup> siècle :



avec  $k_1$  : constante cinétique d'association en  $M^{-1} \times \text{min}^{-1}$   
 $k_{-1}$  : constante cinétique de dissociation en  $M^{-1} \times \text{min}^{-1}$   
 $[L]$  : concentration de ligand libre en mol/l  
 $[R]$  : concentration de récepteur libre en mol/l  
 $[LR]$  : concentration de complexe ligand-récepteur en mol/l

$$K_D \text{ ou } K_A \text{ (ou } K_B) = \frac{k_{-1}}{k_1} = \frac{[L] \times [R]}{[LR]}$$

Selon la nomenclature actuelle la constante de dissociation à l'équilibre  $K_D$  est nommée  $K_A$  pour les agonistes et  $K_B$  pour les antagonistes.



$K_D$  caractérise la liaison du ligand avec son récepteur, c'est la concentration de ligand nécessaire pour obtenir la moitié de l'occupation des récepteurs.

La théorie de l'occupation des récepteurs, théorie du début du XX<sup>e</sup> siècle, se base sur l'analogie entre les courbes concentration-réponse et les courbes concentration de ligand-occupation des récepteurs. Selon cette théorie, basée sur la loi d'action de masse, l'effet pharmacologique serait proportionnel au pourcentage de récepteurs occupés et l'effet maximal serait obtenu pour 100 % de récepteurs occupés.

En fait l'expérience a montré que cette théorie n'est pas exacte puisque l'effet maximal peut être obtenu sans que tous les récepteurs disponibles ne soient occupés. En général, l'occupation d'une faible proportion de récepteurs suffit pour obtenir l'effet maximum. Les récepteurs non impliqués dans l'effet pharmacologique sont dits **récepteurs de réserve**. Ces théories bien que biologiquement inexactes, sont encore utilisées pour caractériser les récepteurs, elles ont permis de découvrir l'existence de récepteurs qui a été confirmée par la suite par la biologie moléculaire.

### 1.3. Approche expérimentale : caractérisation d'un récepteur par technique de liaison spécifique au récepteur (ou binding)

Cette technique utilise des ligands qui se définissent comme tout composé (agoniste ou antagoniste, voir pages 10 à 15) capable de se fixer sur un récepteur. Elle permet de définir l'*affinité* d'un nouveau ligand pour des sites de liaison spécifiques (récepteurs), c'est à dire la *capacité de fixation du ligand à son récepteur*. Cette technique n'étudie que le site de fixation du ligand et pas la réponse biologique ou pharmacologique. Elle ne permet pas de définir l'activité du ligand. Il existe deux types de méthodes d'étude de la liaison du ligand au récepteur : la méthode de saturation et la méthode de déplacement.

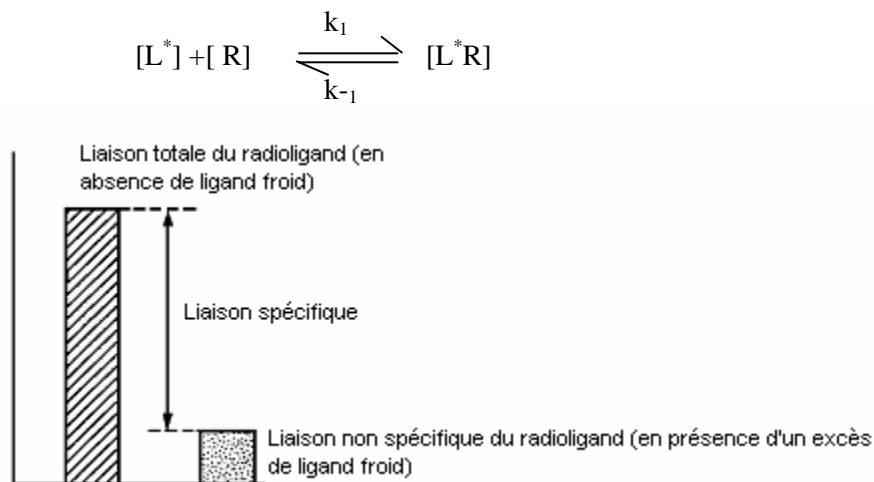
L'activité du ligand agoniste ou antagoniste sera définie par les études fonctionnelles (voir page 9).

#### Méthode de saturation

A partir d'un homogénat tissulaire ou d'une préparation cellulaire ou membranaire contenant le récepteur à étudier et une concentration connue d'un ligand radiomarqué ( $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{125}\text{I}$  sont les isotopes radioactifs les plus utilisés), il est possible de définir une liaison dite totale qui correspond à la somme de la liaison du ligand à son récepteur (liaison spécifique à forte affinité) et à d'autres sites de liaison à faible affinité (liaison non spécifique).

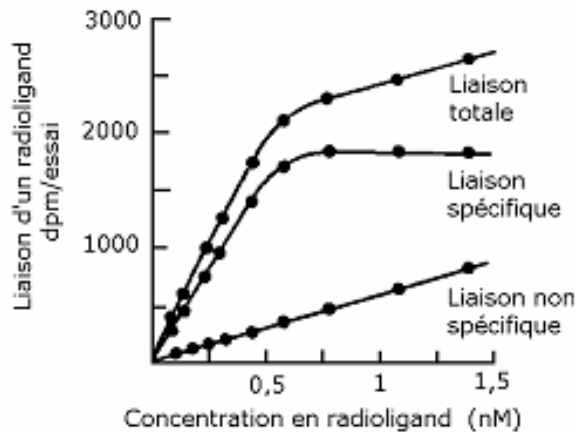
La liaison non spécifique est mesurée en présence d'une quantité de ligand non radioactif (ligand froid) suffisante pour empêcher la fixation du ligand radioactif sur ses sites spécifiques. La liaison spécifique correspond à la différence entre liaison totale et liaison non spécifique et permet de définir l'affinité du ligand pour son récepteur.

**Fig. :** Détermination de la liaison spécifique d'un radioligand



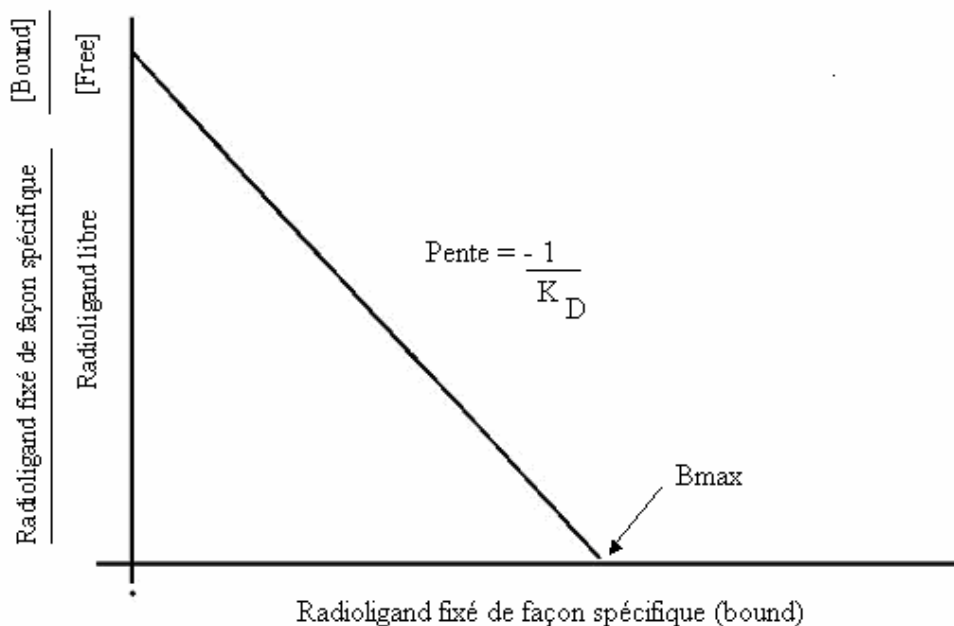
L'utilisation de concentrations croissantes de ligand radioactif permet de construire une courbe de saturation.

**Fig. :** Courbe de saturation d'un radioligand au niveau d'une population homogène de récepteurs



A partir de cette expérience de saturation, il est possible de déterminer la constante de dissociation ( $K_D$ ) qui traduit l'affinité du ligand pour ce récepteur et le nombre maximal de sites ( $B_{max}$ ) de fixation.  $K_D$  et  $B_{max}$  sont obtenus à partir d'une transformation des données de la courbe de saturation, transformation dite de Scatchard, qui représente la relation entre la quantité de ligand fixé de façon spécifique (au niveau du récepteur) et le rapport radioligand fixé / radioligand libre.

### Scatchard :



$K_D$  = constante de dissociation à l'équilibre qui caractérise la liaison ligand-récepteur : c'est la concentration de ligand nécessaire à l'occupation de 50 % des récepteurs.

Plus  $K_D$  est faible plus l'affinité du ligand pour le récepteur est élevée

### Méthode de déplacement

Les expériences de déplacement (ou de compétition) permettent de déterminer l'affinité d'un ligand non radioactif. Ceci permet d'étudier de nombreuses molécules non radiomarquées et de les comparer entre elles dans des conditions expérimentales strictement identiques. Les expériences de compétition sont réalisées en présence d'une concentration fixe de ligand radioactif et de concentrations croissantes du ligand non radioactif à étudier. Ce type d'expérience permet de déterminer l' $IC_{50}$  et la constante

d'inhibition  $K_i$ . Pour toute comparaison de molécules, il est préférable d'utiliser  $K_i$  qui permet de s'abstraire des conditions expérimentales, ( $IC_{50}$ ,  $K_i$  sont exprimées le plus souvent en nmol/l).

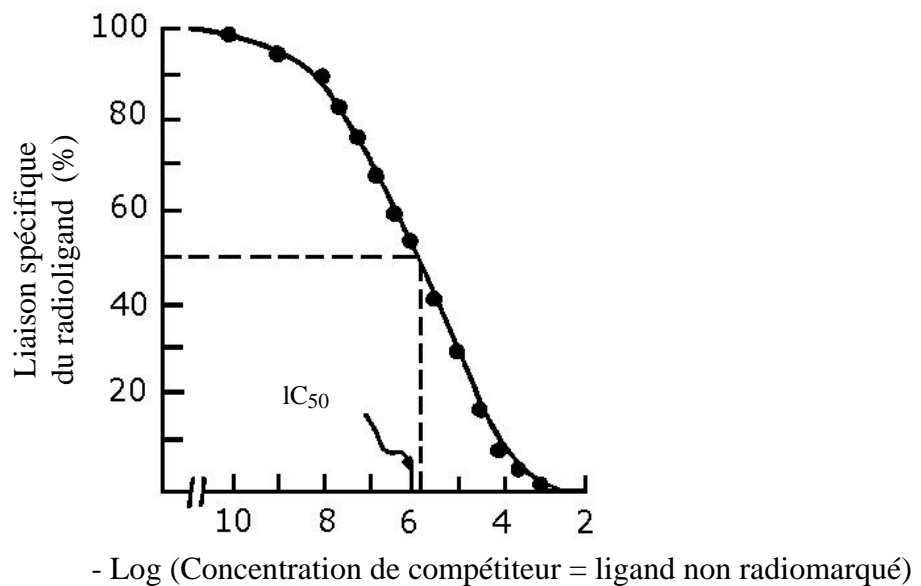
$IC_{50}$  = concentration de ligand non radioactif nécessaire pour déplacer 50% de la fixation totale du ligand radioactif.

Plus l' $IC_{50}$  est faible plus l'affinité du ligand non radioactif est élevée.

$$K_i = IC_{50} / ([L^*]/K_D),$$

Avec :  $IC_{50}$  du ligand non radioactif ;  $[L^*]$  = concentration de radioligand ;  $K_D$  : constante de dissociation du radioligand.

Plus  $K_i$  est faible plus l'affinité du ligand non radioactif pour le récepteur est élevée.



**En conclusion**, cinq critères doivent être satisfaits pour qu'un site de liaison corresponde à un site récepteur :

- la saturabilité : la liaison spécifique d'un ligand donné est saturable car elle correspond à un nombre de récepteurs défini ; par opposition, la liaison non spécifique n'est pas saturable ;
- la réversibilité : la fixation du ligand radioactif doit pouvoir être reversée par l'addition d'une grande quantité du ligand non radioactif ;
- l'affinité du ligand pour le récepteur doit être élevée avec une constante de dissociation de l'ordre de la nanomole par litre (nmol/l) ;
- la stéréospécificité : on doit retrouver au niveau du récepteur l'activité préférentielle d'un isomère optique si elle a été démontrée au niveau de l'effet pharmacologique ;
- l'effet pharmacologique du ligand doit être obtenu avec des concentrations compatibles avec son affinité.

Si ces cinq critères sont satisfaits, le ligand étudié marque bien un récepteur sinon il ne s'agit que d'un site de fixation sans activité pharmacologique.

## 2. Approche expérimentale fonctionnelle : courbe dose-réponse

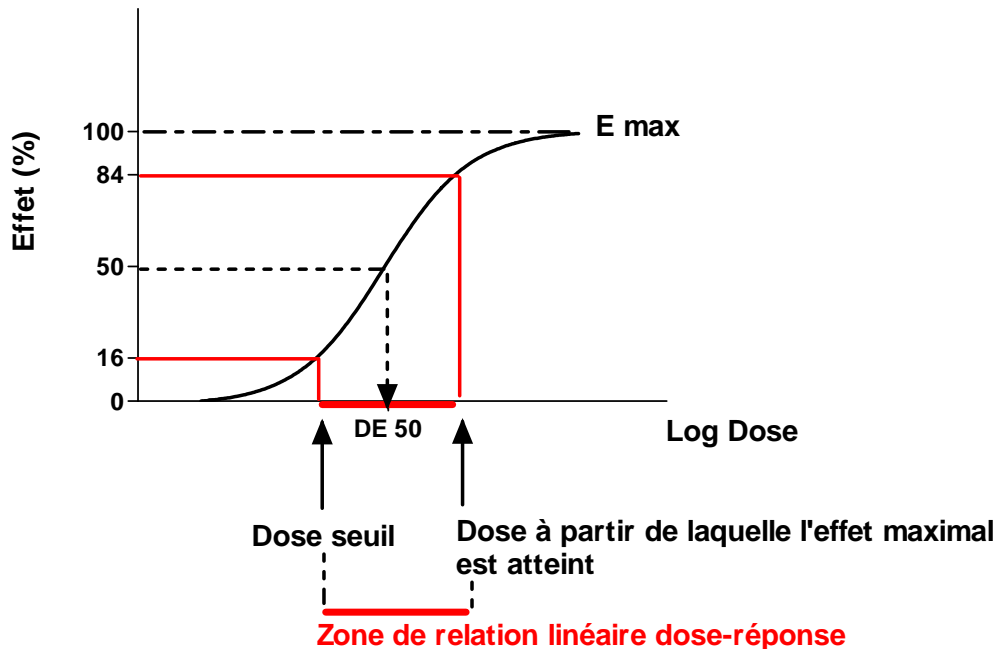
La courbe dose-réponse (ou dose-action, dose-effet) est une donnée de base en pharmacologie : l'effet pharmacologique est mesuré pour des doses croissantes de la substance à étudier.

La recherche de la relation dose-réponse d'une molécule est indispensable pour obtenir une information quantitative sur l'importance de l'effet pharmacologique et pour comparer entre elles différentes molécules.

L'effet pharmacologique est mesuré pour des doses croissantes de la substance à étudier, cet effet pharmacologique peut être mesuré sur des modèles in vivo (chez l'Homme ou chez l'animal) ou bien sur des organes isolés (modèles ex vivo, par exemple mesure de la réponse contractile sur des artères isolées).

La courbe dose-réponse forme une courbe asymptotique qui peut être transformée en une sigmoïde en utilisant des coordonnées semi-logarithmiques.

L'effet mesuré peut être exprimé en valeur absolue ou en pourcentage de l'effet maximum.



La courbe dose-réponse permet de déterminer deux paramètres importants :

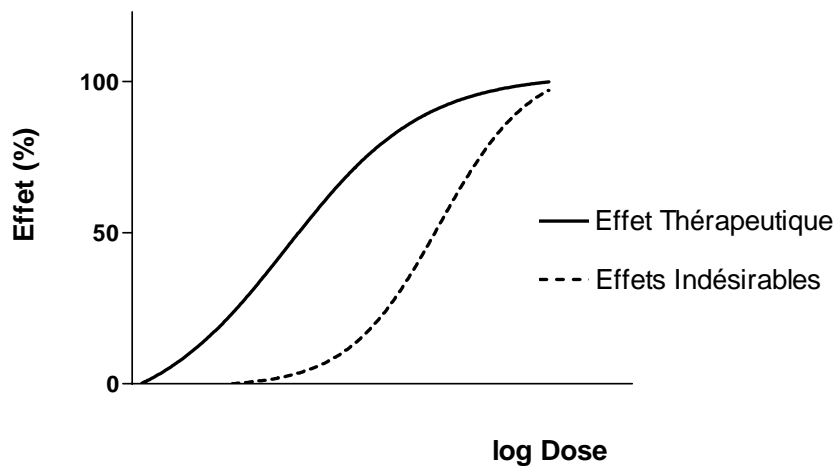
- la dose seuil : dose à partir de laquelle un effet apparaît
- la dose à partir de laquelle l'effet maximal est atteint.

Ces deux doses-limite encadrent les doses efficaces :

A partir de la dose seuil et jusqu'à la dose donnant l'effet maximal, pour toute augmentation de dose, il y a une augmentation proportionnelle de l'effet pharmacologique. La relation est linéaire, la pente de la droite est une caractéristique de l'activité de la molécule : plus la pente est forte (raide), plus une faible augmentation de dose entraîne une forte augmentation de l'effet ce qui confère une plus ou moins bonne maniabilité du médicament.

Pour des doses supérieures à la dose qui provoque l'effet maximal : le plateau de l'effet est atteint : l'augmentation de la dose n'entraîne pas d'augmentation de l'effet pharmacologique. Au delà de la dose qui donne l'effet maximal, toute augmentation de dose est inutile car l'effet pharmacologique ne sera pas augmenté, cette augmentation de dose expose à la survenue ou à l'aggravation d'effets indésirables

La courbe dose-effet est utilisée pour décrire un effet pharmacologique. En pharmacologie clinique, elle peut également servir à établir la relation entre posologie et effet thérapeutique ou entre posologie et effets indésirables (s'ils sont dose-dépendants).



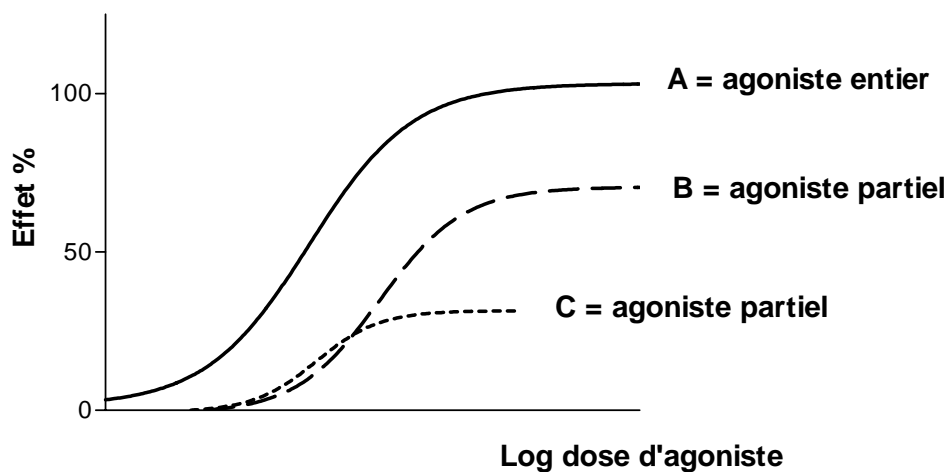
## 2.1. Agoniste

### Définition de la notion d'agoniste :

Un médicament qui, après sa liaison à un récepteur spécifique, provoque un effet comparable à celui du médiateur naturel est un agoniste (on parle aussi d'effet mimétique).

La réponse maximale obtenue pour un effet pharmacologique varie d'un agoniste à un autre, la réponse maximale tient compte d'un facteur  $\alpha$  propre à chaque agoniste : c'est l'activité intrinsèque de l'agoniste.

Un agoniste entier ou pur ( $\alpha=1$ ) peut produire l'effet maximal alors qu'un agoniste partiel ( $0 < \alpha < 1$ ) ne peut pas produire l'effet maximal enregistré par les agonistes entiers de ce même récepteur.



La courbe dose-action (dose réponse) d'un agoniste permet de définir :

- L'efficacité : l'effet maximal =  $E_{max}$  : c'est la hauteur du plateau. L'effet maximal dépend de l'activité intrinsèque de l'agoniste.
- La  $DE_{50}$  (dose efficace 50) : dose d'agoniste qui permet d'obtenir 50% de son effet maximum. C'est le paramètre qui permet de quantifier l'effet d'un agoniste. La  $DE_{50}$  caractérise la puissance de l'agoniste.

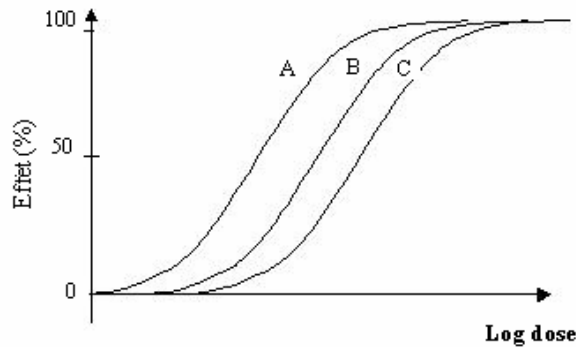
Plus la  $DE_{50}$  d'un agoniste est faible, plus l'agoniste est puissant.

### **Distinction des notions de puissance et d'efficacité**

La comparaison des courbes dose-effet obtenues pour plusieurs agonistes d'un même récepteur permet de les classer en comparant leur puissance et leur efficacité.

Sur les deux figures ci-dessous, A est plus puissant que B et C. La notion de puissance s'appuie sur celle de l'affinité : plus l'affinité d'un agoniste pour un récepteur est grande plus sa puissance est élevée.

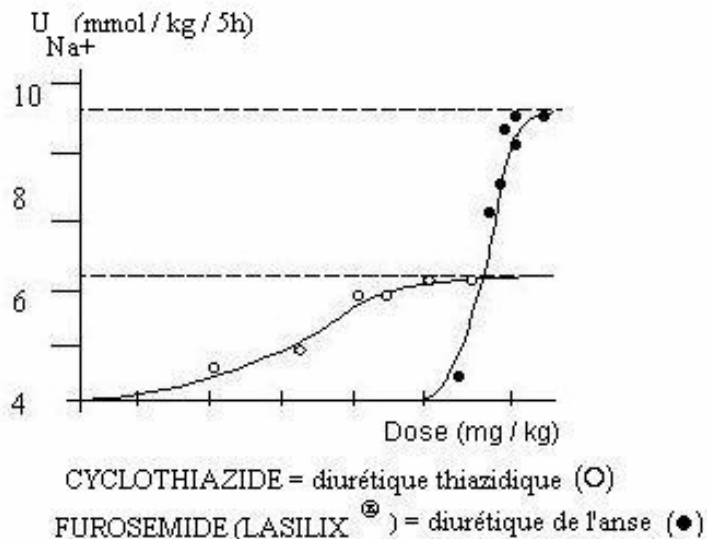
A, B et C sont capables de produire l'effet maximal, ils ont la même efficacité et ce sont des agonistes entiers.



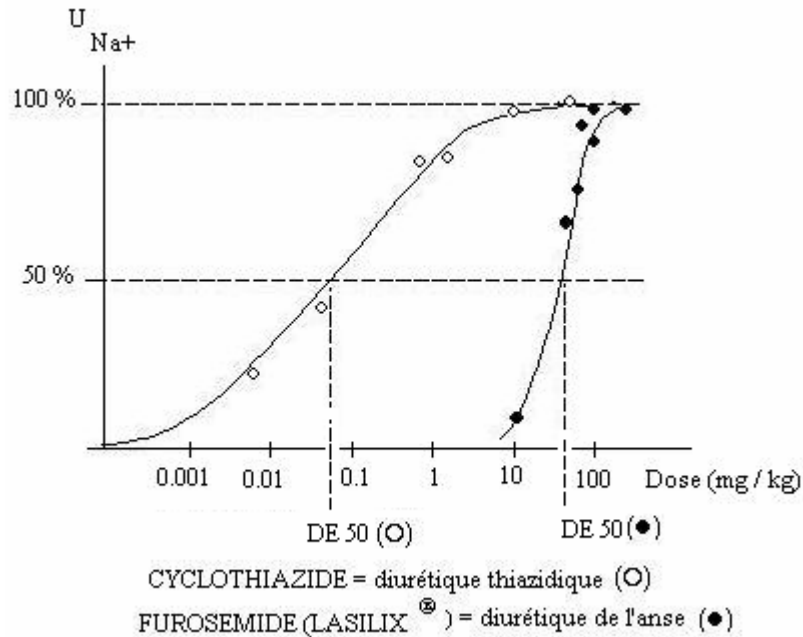
Les notions de puissance et d'efficacité peuvent être illustrées à l'aide d'un exemple qui compare les courbes dose-effet obtenues au cours d'une expérimentation chez le chien avec deux diurétiques : le furosémide et le cyclothiazide. Sur la figure A où l'activité natriurétique de ces deux diurétiques est exprimée en valeur absolue (mmol/kg/5h), l'excrétion urinaire du Na<sup>+</sup> provoquée par le furosémide est nettement plus élevée que celle induite par le thiazidique. Le furosémide est plus efficace que le cyclothiazide.

Sur la figure B où la réponse est exprimée en pourcentage de l'effet maximum respectif de chacune des substances, on observe que le furosémide a une DE<sub>50</sub> de 60 mg/kg ; par contre, le cyclothiazide a une DE<sub>50</sub> de 0,05 mg/kg. Le cyclothiazide est plus puissant que le furosémide.

**Figure A : Efficacité (exemple)**



**Figure B : Puissance (exemple)**



## 2.2 Antagonistes

### Définition de la notion d'antagoniste :

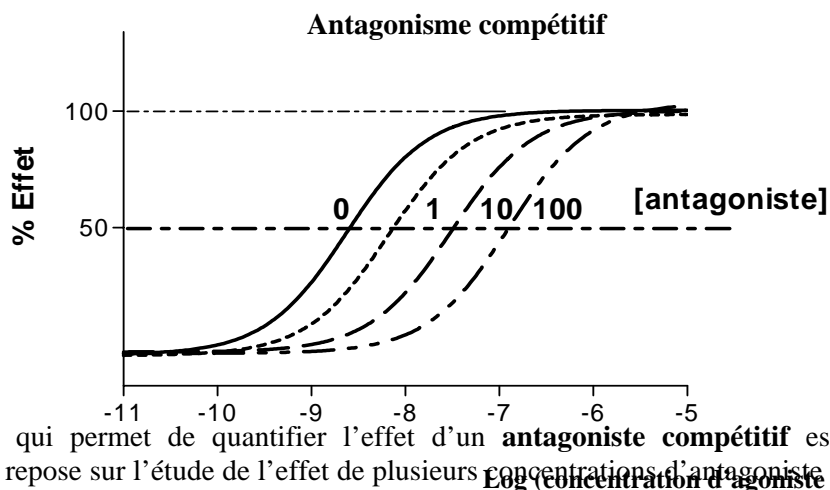
Substance qui se lie à un récepteur spécifique sans provoquer d'effet mais qui peut ainsi bloquer l'action du médiateur endogène en s'opposant à la liaison du médiateur à son récepteur.

Deux types d'antagonistes sont décrits : les antagonistes compétitifs, l'antagoniste se lie sur le même site que le médiateur endogène et les antagonistes non compétitifs, l'antagoniste se lie à un autre site du récepteur.

L'antagoniste n'ayant pas d'effet propre, pour évaluer l'effet d'un antagoniste il faut réaliser des courbes dose-réponse de l'agoniste avec des concentrations croissantes d'antagoniste.

### Antagonistes compétitifs

Lorsque l'antagoniste se lie au niveau du récepteur sur le même site que l'agoniste, il y a compétition entre l'agoniste et l'antagoniste vis à vis du même site d'action. En présence de l'antagoniste, il est nécessaire d'augmenter la dose d'agoniste pour obtenir la même réponse qu'en son absence : les courbes dose-réponse sont déplacées (vers la droite) vers des concentrations d'agoniste plus élevées. L'effet maximal est toujours obtenu mais avec une concentration d'agoniste plus élevée : l'antagonisme est dit surmontable ou réversible.



Le paramètre qui permet de quantifier l'effet d'un **antagoniste compétitif** est le  $pA_2$  dont la détermination repose sur l'étude de l'effet de plusieurs concentrations d'antagoniste sur une gamme de

concentration d'agoniste. La courbe dose-réponse de l'agoniste est déplacée vers la droite par l'antagoniste. Ce déplacement est fonction de l'affinité de l'antagoniste pour le récepteur et de la concentration d'antagoniste.

$pA_2$  = \*colog de la concentration molaire d'antagoniste pour laquelle il faut **doubler** la concentration d'agoniste pour avoir le même effet

\*colog = - log = log changé de signe

Plus le  $pA_2$  est élevé plus l'affinité de l'antagoniste pour le récepteur est grande

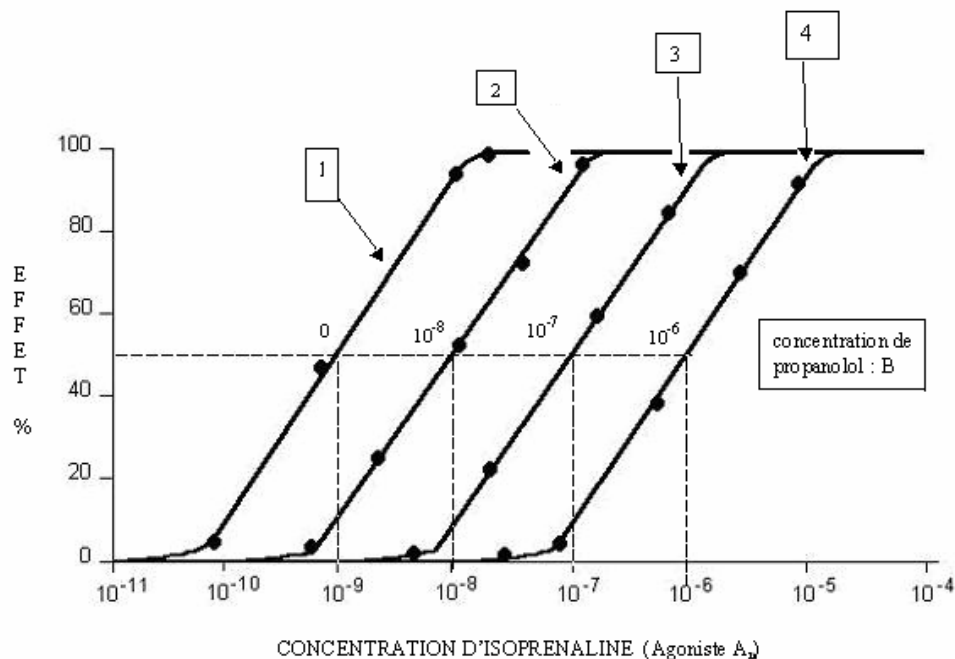
En pratique,  $(- \log K_B) = \log (\text{dose ratio} - 1) - \log [B]$

avec **dose ratio** = rapport des doses (ou concentration) d'agoniste donnant le même effet après ( $A_n$ ) et avant (A) l'addition de B, on a  $(- \log K_B)$  est dénommé  $pA_2$  quand  $\log (\text{dose ratio} - 1) = 0$

$[B]$  = concentration molaire d'antagoniste correspondant aux différentes valeurs de dose ratio

$$\text{Dose ratio}_1 = \frac{A_1}{A}, \quad \text{dose ratio}_2 = \frac{A_2}{A}$$

Exemple : calcul du  $pA_2$  du propranolol (antagoniste  $\beta$  adrénergique) établi à l'aide des courbes dose-réponse d'isoprénaline (agoniste  $\beta$  adrénergique)



B = concentration de l'antagoniste  
 $A_n$  = concentration de l'agoniste

Si on représente  $\log (\text{dose ratio} - 1)$  en fonction du logarithme de la concentration d'antagoniste on obtient une droite dite droite de Schild. L'intersection de la droite avec l'axe des abscisses, c'est à dire  $\log (\text{dose ratio} - 1) = 0$ , soit dose ratio = 2 est le  $pA_2$ . La pente de la droite est égale à 1 si c'est un antagoniste compétitif.

Dans cet exemple,

En l'absence de propranolol (courbe 1) pour avoir 50 % d'effet maximal de l'isoprénaline il faut une concentration d'isoprénaline de  $10^{-9}$  M

Pour une concentration de propranolol de  $10^{-8}$  M (courbe 2) il faut  $10^{-8}$  M d'isoprénaline pour obtenir 50 % d'effet maximal

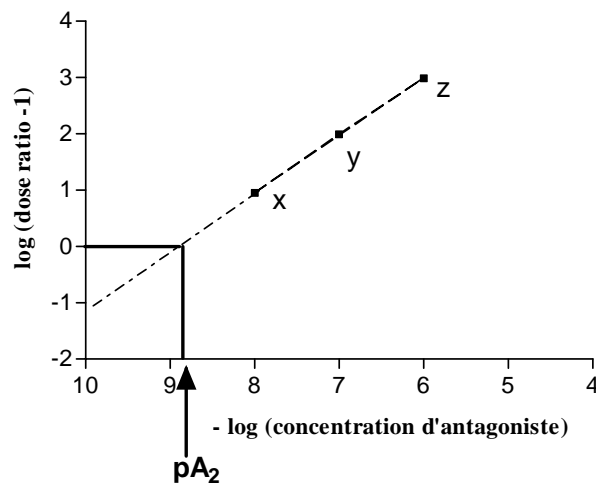
Pour une concentration de propranolol de  $10^{-7}$  M (courbe 3) il faut  $10^{-7}$  M d'isoprénaline pour obtenir 50 % d'effet maximal

Ainsi pour  $[\text{propranolol}] = 10^{-8}$  M,  $\log(\text{dose ratio} - 1) = \log\left(\frac{10^{-8}}{10^{-9}} - 1\right) = \log 9 = 0,95$  (point X sur la droite)

Ainsi pour  $[\text{propranolol}] = 10^{-7}$  M,  $\log(\text{dose ratio} - 1) = \log\left(\frac{10^{-7}}{10^{-9}} - 1\right) = \log 99 = 1,99$  (point Y sur la droite)

Ainsi pour  $[\text{propranolol}] = 10^{-6}$  M,  $\log(\text{dose ratio} - 1) = \log\left(\frac{10^{-6}}{10^{-9}} - 1\right) = \log 999 = 2,99$  (point Z sur la droite)

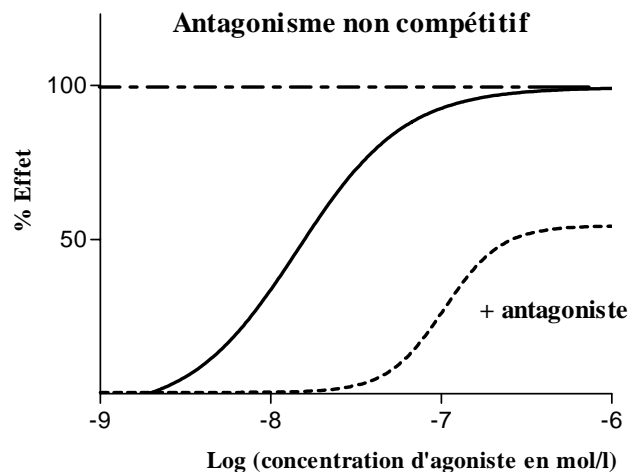
A l'aide de ces 3 points, on construit la droite permettant de calculer le  $pA_2$



Ainsi dans cet exemple le  $pA_2$  du propranolol est de 8,9

### Antagonistes non compétitifs

L'antagoniste se lie au niveau du récepteur sur un site distinct du site de liaison de l'agoniste (site allostérique) et entraîne des modifications conformationnelles du récepteur avec diminution de l'affinité du récepteur pour son agoniste ; l'association de l'antagoniste au récepteur est pratiquement irréversible. Dans ce cas on observe une diminution de l'efficacité de l'agoniste : l'antagonisme est insurmontable.



### **Notion d'agoniste partiel - antagoniste à activité intrinsèque**

Rappel : Un agoniste partiel pour un récepteur a un effet maximal inférieur à celui d'un agoniste entier.

Un agoniste partiel a une double potentialité d'agoniste et d'antagoniste.

Lorsque le médiateur endogène est absent ou présent en quantité très faible au niveau du récepteur, l'agoniste partiel va se lier au récepteur et exercer son effet d'agoniste partiel.

Lorsque le médiateur endogène (qui a la qualité d'agoniste entier) est en concentration plus élevée ou bien lorsqu'un agoniste entier est aussi présent, la substance considérée va être en compétition avec le médiateur endogène ou l'agoniste entier. Si la substance considérée a une affinité suffisante pour déplacer le médiateur endogène ou l'agoniste entier, l'agoniste partiel va agir en tant qu'antagoniste.

Par exemple, la pentazocine (Fortal®) agoniste partiel des récepteurs opioïdes  $\mu$ , est analgésique morphinique lorsqu'elle est utilisée seule, elle se comporte en tant qu'agoniste des récepteurs opioïdes  $\mu$ . Par contre, en présence de morphine, par exemple chez le morphinomane, elle se comporte en tant qu'antagoniste : elle déplace la morphine des récepteurs opioïdes  $\mu$ , elle induit des symptômes de type syndrome de sevrage de la morphine.

### Notion d'agoniste inverse (ou dit antagoniste négatif)

Un agoniste inverse se lie au récepteur : il s'oppose aux effets de l'agoniste et en plus provoque une réponse cellulaire propre du récepteur. Ce concept est un concept récent vérifié pour certains ligands des récepteurs GABA-A et pour certains récepteurs couplés aux protéines G. L'agoniste inverse stabilise le récepteur dans une conformation différente de sa conformation constitutive. L'agoniste inverse ou antagoniste négatif s'oppose aux effets de l'agoniste et induit une réponse propre du récepteur alors que l'antagoniste s'oppose aux effets de l'agoniste sans provoquer d'effet propre.

Par exemple, les  $\beta$ -carbolines sont des agonistes inverses du site de liaison des benzodiazépines (BZD) des récepteurs GABA-A : elles se lient au site de liaison des benzodiazépines et diminuent l'ouverture du canal chlore induite par le GABA. Les  $\beta$ -carbolines sont anxiogènes, convulsivantes, augmentent le tonus musculaire, elles n'ont pas d'intérêt thérapeutique.

## 3. Sélectivité

---

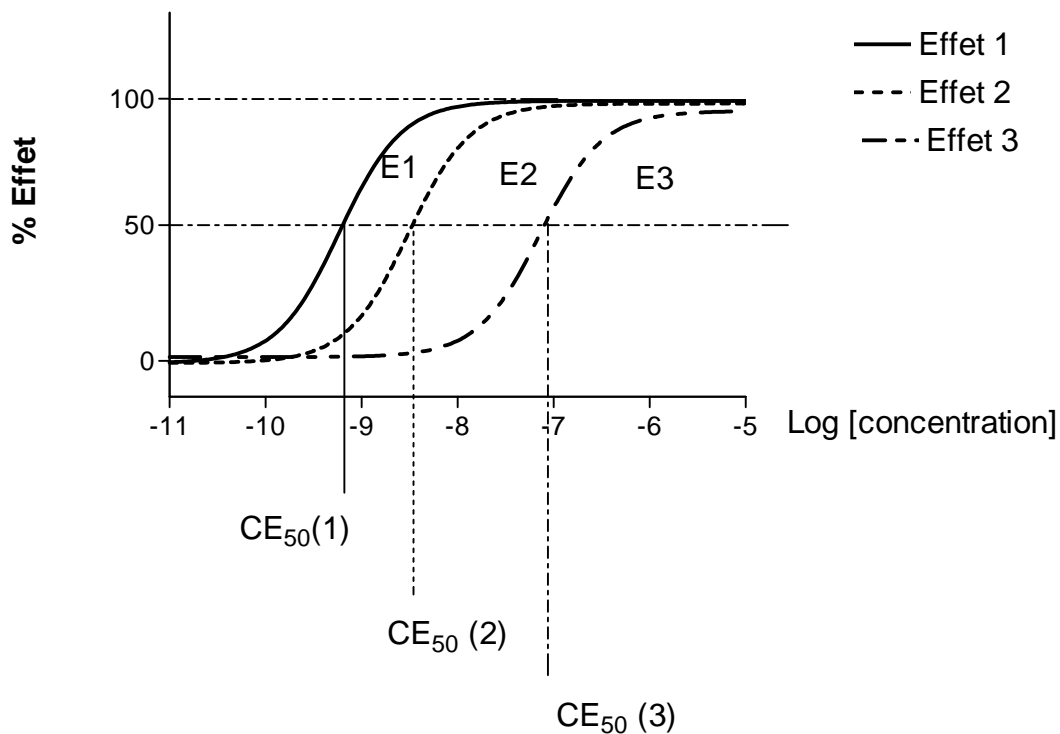
Pour qu'un médicament ait une utilité thérapeutique, il faut que son action soit ciblée et limitée à un mécanisme biologique précis : on parle *d'effet spécifique*.

Souvent une molécule n'a pas de spécificité absolue pour un mécanisme biologique : son activité peut s'étendre à différents récepteurs mais avec des affinités plus élevées pour un récepteur donné que pour les autres. On parlera de molécule *sélective* pour tel ou tel récepteur.

On parle de sélectivité de liaison ou de sélectivité d'effet.

La sélectivité de liaison d'un ligand pour un récepteur  $R_1$  vis à vis d'un récepteur  $R_2$  est le rapport de son affinité pour  $R_2$  sur son affinité pour  $R_1$ . En pratique on considère que L est sélectif pour  $R_1$  vis à vis de  $R_2$  si  $K_{D2}/K_{D1} > 100$ .

La sélectivité de l'effet d'un médicament pour l'effet  $E_1$  (ex : effet pharmacologique recherché) vis à vis de l'effet  $E_2$  (effet secondaire néfaste) correspond au rapport des  $DE_{50}$  (ou des  $CE_{50}$ ) :  $R = DE_{50}(\text{pour } E_2) / DE_{50}(\text{pour } E_1)$ . On considère que le médicament est sélectif pour  $E_1$  vis à vis de  $E_2$  si  $R > 100$  (soit + de 2 unités logarithmique).



Par exemple, d'après ce graphique :

- $CE_{50}(1)$  pour l'effet 1 est :  $\log CE_{50}(1) = -9,2$  donc  $CE_{50} = 6,3 \times 10^{-10}$  M
- $CE_{50}(2)$  pour l'effet 2 est :  $\log CE_{50}(2) = -8,5$  donc  $CE_{50} = 3,2 \times 10^{-9}$  M
- $CE_{50}(3)$  pour l'effet 3 est :  $\log CE_{50}(3) = -7$  donc  $CE_{50} = 10^{-7}$  M

$CE_{50}(2)/CE_{50}(1) = 5$ , cette molécule n'est pas sélective pour l'effet 1 par rapport à l'effet 2

$CE_{50}(3) / CE_{50}(1) = 159$ , cette molécule est sélective pour l'effet 1 par rapport à l'effet 3.

#### 4. Variabilité de la réponse pharmacodynamique

Les effets pharmacologiques d'un médicament peuvent varier d'un individu à l'autre ou même chez un même individu indépendamment de la dose ou de la pharmacocinétique.

Cette variabilité pharmacodynamique concerne aussi bien les effets bénéfiques et les effets indésirables. Elle s'exprime par l'apparition d'une réponse inhabituelle, ou idiosyncrasie, au médicament. On peut observer un patient « hypo réactif » ou « hyper réactif » selon que l'intensité de la réponse à une dose donnée est plus faible ou plus importante que celle observée chez la majorité des individus.

Cette variabilité pharmacodynamique peut être liée à :

- l'état physiologique (âge, grossesse) ou pathologique (insuffisance rénale, insuffisance respiratoire...) du patient.
- aux interactions médicamenteuses
- la sensibilité réceptorielle individuelle d'origine génétique ou non : il existe des polymorphismes de certains récepteurs qui expliquent la différence de réponse pharmacologique, par exemple la clozapine aurait un effet neuroleptique plus marqué chez des patients présentant les génotypes T102/- et His 452/His 452 du récepteur 5HT2A à la sérotonine.
- aux effets propres du médicaments : tolérance, dépendance

## 4.1. Tolérance

---

*La tolérance correspond à la diminution de l'effet pharmacologique d'une dose de médicament lors de l'administration répétée de cette même dose.* Pour retrouver l'effet de la dose initiale, il est nécessaire d'augmenter la dose administrée. Lorsque la tolérance apparaît rapidement, dès les premières doses, on parle de tachyphylaxie.

La tolérance produite par l'administration d'un médicament peut entraîner aussi une tolérance aux effets d'autres médicaments appartenant à la même classe pharmacologique : c'est la **tolérance croisée**.

La tolérance à un médicament peut se développer pour tous ses effets pharmacologiques ou seulement pour une partie de ses effets (**tolérance partielle**). Par exemple, lors de l'administration chronique de morphine, une tolérance à ses effets analgésique et dépresseur respiratoire se développe alors qu'il n'y a pas de tolérance pour son effet constipant et son effet myotique.

Les principales classes thérapeutiques entraînant une tolérance sont :

- Analgésiques opioïdes : chlorhydrate de morphine, sulfate de morphine, fentanyl, ...
- Benzodiazépines : alprazolam, bromazépam, clobazam, ...
- $\alpha_1$  agoniste : pseudoéphédrine, phénylpropanolamine.
- $\beta_2$  agoniste : salbutamol, terbutaline, fénotérol, ....
- Dérivés nitrés : trinitrine, dinitrate d'isosorbide, mononitrate d'isosorbide...

Le mécanisme le plus souvent impliqué dans la survenue d'une tolérance est une désensibilisation des récepteurs qui peut être liée à :

- une "down regulation" des récepteurs (diminution du nombre de récepteurs à la surface de la cellule liée à une internalisation des récepteurs ou à une diminution de synthèse)
- un découplage entre le récepteur et son système effecteur (exemple protéine Gs pour les récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques)

## 4.2. Pharmacodépendance

---

*La pharmacodépendance, selon l'Organisation Mondiale de la Santé, est définie comme : « l'usage répété, compulsif d'un médicament ou d'un produit non médicamenteux pour le plaisir chimique qu'il procure ou pour éviter les effets désagréables de sa suppression (= syndrome de sevrage). »*

La pharmacodépendance évoque : une dépendance physique et psychique. La **dépendance physique** se caractérise par l'apparition de troubles physiques (syndrome) lors du sevrage du médicament ou lors de l'administration d'un antagoniste du médicament. La **dépendance psychique** correspond à l'apparition d'un état compulsif poussant à prendre le médicament pour avoir des sensations de plaisir.

Plusieurs médicaments agissant sur le système nerveux central entraînent un phénomène de dépendance lors de leur usage chronique, tels que les analgésiques opioïdes, les barbituriques, les benzodiazépines.

Il faut distinguer la pharmacodépendance induite par un traitement chronique avec les médicaments cités précédemment, avec l'addiction qui est une forme extrême de pharmacodépendance avec un besoin irrépissible de prendre la substance et avec une perte totale du contrôle de la consommation de la substance.

### Pour en savoir plus :

- Pharmacologie – Des cibles vers l'indication thérapeutique. Y. Landry et JP Gies. 1<sup>e</sup> Edition Ed., Dunod, Paris 2003.
- Relation dose-effet dans la prescription d'un médicament. JM Reyman. Impact internat : mai 1996 ; 155-160.