
BASES FONDAMENTALES DE LA PHARMACOLOGIE : LA RECEPTOLOGIE

SOMMAIRE

(Vous pouvez accéder directement aux différents chapitres, appuyer sur CTRL et chapitre souhaité)

Chapitre	Page
I- INTRODUCTION	2
II. QUANTIFICATION DE L'INTERACTION MEDICAMENT-RECEPTEUR	3
III. ATTRACTION INTERMOLECULAIRE	4
IV. AGONISTES - ANTAGONISTES	4
V. LES RECEPTEURS DE RESERVE	6
VI. INTERACTION MEDICAMENT - RECEPTEUR	6
VII. CLASSIFICATION DES RECEPTEURS	7
VIII. MECANISME D'ACTION DES MEDICAMENTS	8
VIII. LES SECONDS MESSAGERS	9
IX. VARIATION DE L'EFFET APRES ADMINISTRATIONS REPETEES DE MEDICAMENT	10
X. INDEX THERAPEUTIQUE (IT) ET MARGE DE SECURITE	12

BASES FONDAMENTALES DE LA PHARMACOLOGIE : LA RECEPTOLOGIE

Pr. Abdelouahhab TAZI

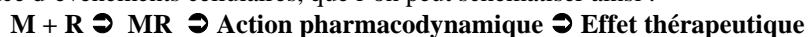
I- INTRODUCTION

La majorité des médicaments se lie à un récepteur cellulaire, où ils initient une série de réactions biochimiques qui vont altérer la physiologie cellulaire. A une dose donnée, quelques molécules du médicament vont atteindre la cellule cible, alors que les autres molécules vont être métabolisées, distribuées et excrétées. A ce site d'action cellulaire, le médicament va exercer ses premières actions.

Afin de prévenir les différentes confusions dans la terminologie, nous allons définir quelques termes pharmacologiques.

Un **médicament (M)** ou toute molécule active peut être une substance naturelle, semi-synthétique ou synthétique, dont les caractéristiques chimiques sont clairement définies et dont on peut attendre une action pharmacologique au niveau des tissus cibles. L'action pharmacologique est donc une conséquence biologique de la fixation de la molécule sur un récepteur.

Toute molécule active réagit avec une entité moléculaire, le **récepteur (R)**. L'action pharmacologique induite par l'interaction du médicament à son récepteur, engendre une séquence d'événements cellulaires, que l'on peut schématiser ainsi :



Les récepteurs sont généralement des protéines ou des glycoprotéines normalement activées par des neurotransmetteurs ou des hormones. Il peut exister plusieurs types de récepteurs dans une seule cellule. La liaison du M au R peut être spécifique ou non et celle-ci initie une série d'événement biochimique conduisant à la production d'un effet biologique (Figure 1).

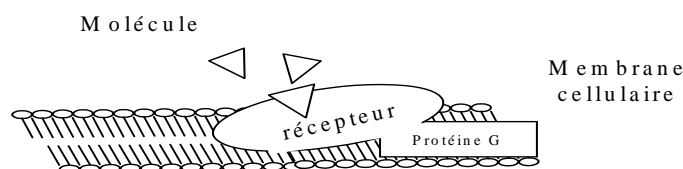


Figure 1: Représentation schématique d'un récepteur.

L'effet est une conséquence chimique réversible (Figure 2). C'est une réaction entre le médicament et l'entité réactive dans l'organisme (R). L'effet d'un nouveau M se mesure toujours en l'évaluant par rapport à un M de référence.

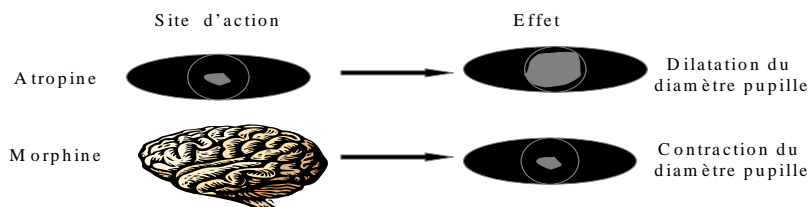


Figure 2: Site d'action de l'atropine et de la morphine produisant un effet sur le diamètre de la pupille.

II. QUANTIFICATION DE L'INTERACTION MEDICAMENT-RECEPTEUR

Lorsqu'ils sont exposés à des M, les tissus du corps humains ne montrent que certains types de réponse (par exemple: contraction musculaire, sécrétion glandulaire...). La relation quantitative entre ces effets physiologiques et la concentration du M peut être évaluée à l'aide de tests biologiques. La première étape de l'interaction M-R, la liaison du M à son R peut être analysée, séparément dans des tests qui mesurent la liaison.

Les données expérimentales ont montré que les réponses de nombreux tissus aux M, sont rapportées sous forme de courbe hyperbolique (courbe dose-réponse) (Figure 3A). En pratique, il convient mieux de rapporter la réponse en fonction du logarithme de la dose du M (courbe log dose-réponse, LDR) (Figure 3B).

L'utilisation d'une échelle logarithmique est très importante car:

- ★ elle décrit la relation entre le logarithme de la dose et un large intervalle de dose,
- ★ les courbes LDR sont de type sigmoïdes; leur section du milieu (entre 20% et 80%) est généralement droite ce qui facilite l'analyse statistique et
- ★ quand les courbes LDR sont parallèles l'une par rapport à l'autre cela indique que les M agissent via le même mécanisme d'action.

LA THEORIE D'OCCUPATION DES RECEPTEURS:

Il a d'abord été proposé par Langley et Ehrlich que l'action d'un M serait médiée par un R chimique. En 1933, Clark développait la théorie de la courbe dose-réponse et statue que l'augmentation de la réponse suite à un M dépend de l'augmentation de liaison du M à son R.

Théorie de Clark:

1. La réponse du M serait proportionnelle au nombre de R occupés;
2. Toutes les interactions M-R seraient réversibles;
3. La liaison du M à son R représenterait seulement une fraction du M disponible;
4. Chaque R lierait seulement un M.

La théorie de Clark fut complétée en 1956 par Stephenson.

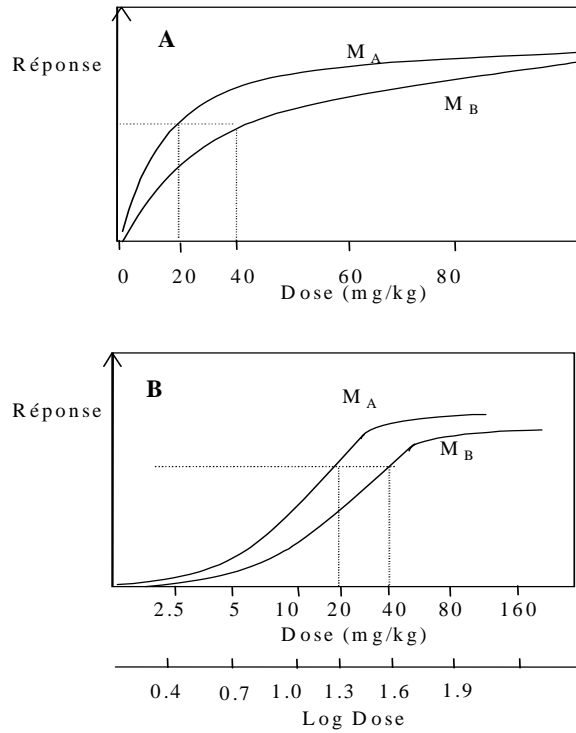


Figure 3: Courbes doses - réponses du M_A et M_B (3A). Courbes logarithmiques doses - réponses (LDR) du M_A et M_B (3B).

Théorie de Stephenson:

1. La réponse d'un M dépend de son affinité vis à vis de son R et de l'efficacité du M.
2. Description des R de réserve. La réponse maximale d'un M peut être atteinte même si une fraction de R n'est pas occupée.

III. ATTRACTION INTERMOLECULAIRE

En présence de récepteurs, les M sont d'abord attirées par des forces électrostatiques. Si la molécule présente une conformation adaptée pour se fixer au site de liaison du récepteur, ce sont les liens hydrogènes et les forces de Van Der Waals qui vont entrer en jeu permettant ainsi une liaison de faible énergie du M au R. Les antagonistes eux se lient au R par des liaisons covalentes de fortes énergies.

IV. AGONISTES - ANTAGONISTES

Un agoniste est toute substance capable de se lier à un R et générer un effet biologique. L'agoniste peut être un neuromédiateur, une hormone ou une substance exogène. Un agoniste possède donc en plus de son affinité pour le récepteur, une propriété appelée efficacité intrinsèque qui est responsable de la réponse biologique consécutive à sa liaison au récepteur. Certains agonistes appelés agonistes partiels, ne peuvent, comme les agonistes, induire une réponse maximale même s'ils possèdent la même affinité pour le récepteur (Figure 4).

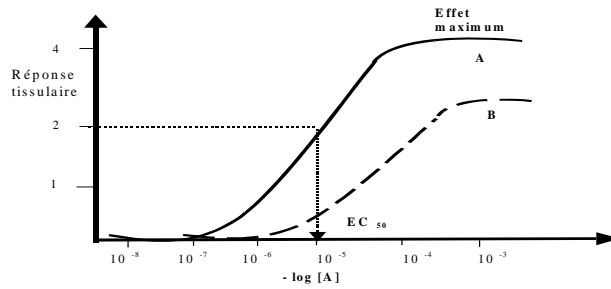


Figure 4: Courbes LDR induites par un agoniste (-) et un agoniste partiel (---) en fonction de la réponse tissulaire.

Un antagoniste est toute substance qui se lie à un récepteur mais cette liaison ne déclenche pas de réponse biologique. En présence de l'antagoniste, la courbe dose-réponse induite par l'agoniste est soit décalée (antagoniste compétitif), soit diminuée (antagoniste non compétitif).

Un antagoniste compétitif: L'agoniste et l'antagoniste sont en compétition, ils se lient au même site récepteur; il déplace la courbe dose-réponse de l'agoniste vers la droite sans abaisser la réponse maximale (Figure 5). Les antagonistes compétitifs se lient de manière réversible au récepteur et la réponse tissulaire peut revenir à la normale en augmentant la dose d'agoniste.

Un antagoniste non compétitif ou irréversible: Il ne déplace pas la courbe dose-réponse de l'agoniste vers la droite; mais il diminue son effet maximum. Ceci peut être dû à une élimination, une déformation des récepteurs par les antagonistes non compétitifs (Figure 6). L'antagoniste irréversible possède un effet qui ne peut être contrecarré en accroissant la concentration de l'agoniste. A faible concentration d'agoniste irréversible, on n'observe qu'un déplacement parallèle de la courbe LDR sans diminution de la réponse maximale puisqu'il n'est pas nécessaire que tous les récepteurs soient occupés pour déclencher une réponse maximale (il existe des récepteurs en réserve).

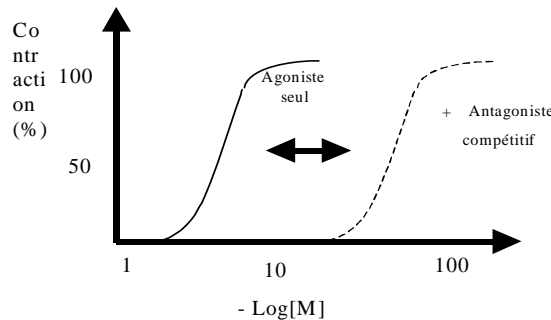


Figure 5: Courbes dose-réponses représentant l'effet d'un antagoniste compétitif. Exemples d'antagonistes compétitifs réversibles: atropine (Ach), cimétidine (histamine), propranolol (NA).

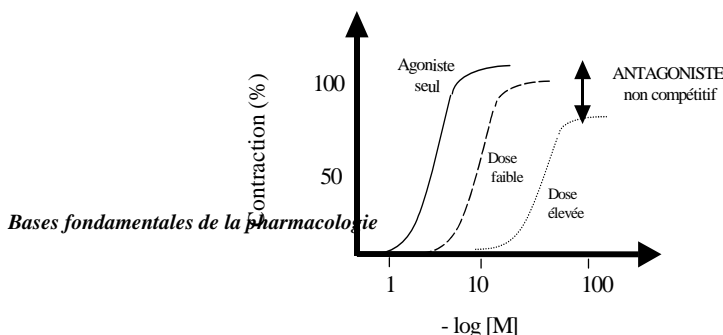


Figure 6: Courbes dose-réponses représentant l'effet d'un antagoniste non compétitif ou irréversible à faible ou forte dose.
Exemple d'antagoniste non compétitif: Phénoxybenzamine (NA)

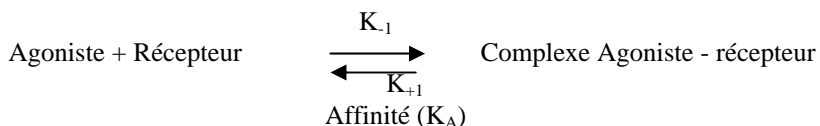
V. LES RECEPTEURS DE RESERVE

Dans de nombreux tissus, les antagonistes irréversibles induisent d'abord un déplacement de la courbe LDR vers la droite sans affecter la réponse maximale. Ceci indique qu'une réponse maximale peut être obtenue même si tous les récepteurs ne sont pas occupés. Un excès de récepteurs est parfois appelé une "épargne" de récepteurs, terme incorrect car ils ont une signification fonctionnelle. Ces récepteurs de "réserve" augmentent à la fois la sensibilité et la cinétique du processus puisque la concentration du complexe MR (et donc la réponse) dépend du produit de la concentration de l'agoniste et de la concentration totale en récepteur.

VI. INTERACTION MEDICAMENT - RECEPTEUR

A partir des courbes dose-réponses, l'affinité, l'activité, la puissance et l'efficacité des agonistes et des antagonistes peuvent être évaluées.

L'affinité: C'est une mesure de la force de liaison du M à son R. Elle se caractérise par une constante de dissociation (K_D) qui représente le rapport entre les constantes de vitesse de la réaction inverse (K_{-1}) et de la réaction directe (K_{+1}) qui interviennent dans la liaison du M au R. La réciproque de K_D est appelée la constante d'affinité (K_A) et correspond à la concentration en médicament qui produit une réponse égale à 50% de la réponse maximale (EC_{50}) (Figure 4).



L'activité intrinsèque: c'est la réponse maximale ou efficacité (α^E).

L'efficacité intrinsèque: Il s'agit de la capacité d'un agoniste à modifier la conformation du récepteur de manière à induire une réponse. C'est une valeur relative (E_{max}), elle est de 100% pour l'agoniste de référence à savoir celui qui possède une activité intrinsèque ($\alpha^E = 1$), mais elle est souvent inférieure à 100% pour des agonistes partiels testés dans les mêmes conditions expérimentales. L'efficacité est également quantifiée sur la base de la courbe LDR.

Affinité des antagonistes: Elle se calcule comme suit: pA_2 = le log négatif de la concentration (en molaire) d'antagonistes qui réduit l'effet d'une concentration double d'agoniste à celui d'une concentration simple (Figure 7).

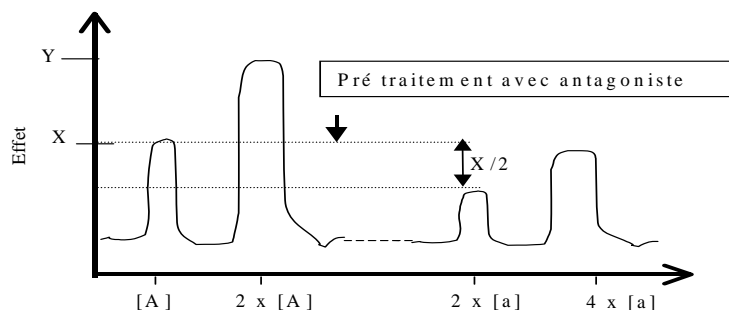


Figure 7: Détermination du pA_2 .

Lorsqu'une concentration d'agoniste induit un effet X, cet effet peut être diminué de moitié (X/2) en présence d'une concentration d'antagoniste.

La figure 8 résume les différents principes fondamentaux de la pharmacologie cités plus haut.

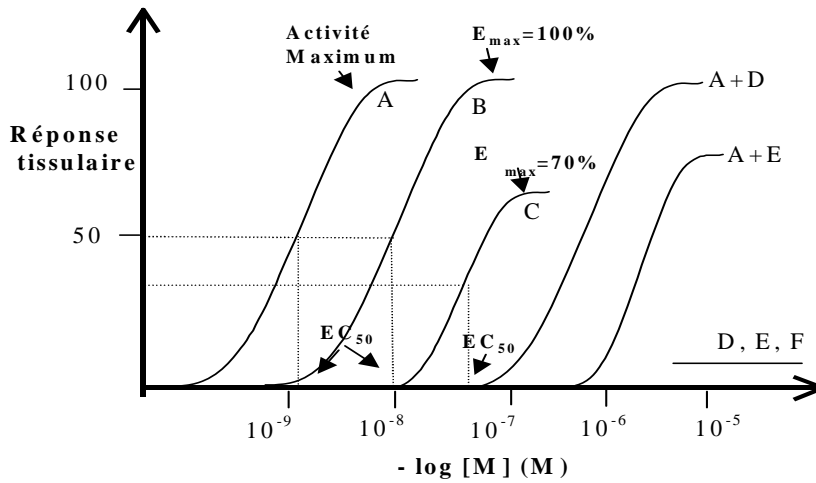


Figure 8: Courbes LDR de différents M en présence ou en absence d'antagonistes en fonction de la réponse tissulaire. A, B, C sont des agonistes, D et E sont des antagonistes, F est une substance inerte.
 EC₅₀ des substances: A = 10⁻⁹ M; B = 10⁻⁸ M; C = 3x10⁻⁸ M.

Puissance: A>B>C

Activité: A = B, C moins actif que A et B

Quand D + A, on remarque que: la courbe A + D est déplacée vers la droite par rapport celle de A; D est donc un antagoniste compétitif.

Quand E + A, on remarque que: la courbe A + E a une activité maximale plus faible par rapport à la courbe A; E est donc un antagoniste non compétitif.

D, E, F n'induisent aucun effet.

VII. CLASSIFICATION DES RECEPTEURS

Il existe différents types de R. Les R peuvent être situés sur la membrane cellulaire, au niveau cytoplasmique ou dans le noyau. Les figures 9 et 10 représentent des exemples de ces différents types de R.

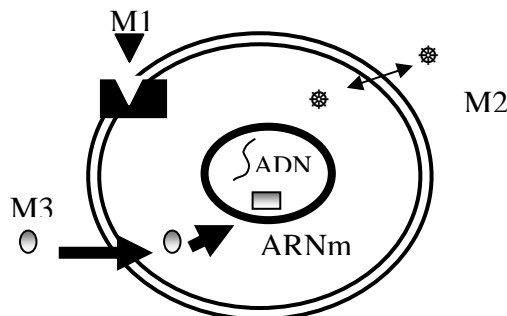


Figure 9: Localisation des différents types de récepteurs. M1 agit via un

récepteur membranaire, M2 agit via un récepteur cytoplasmique et M3 agit via un récepteur nucléaire.

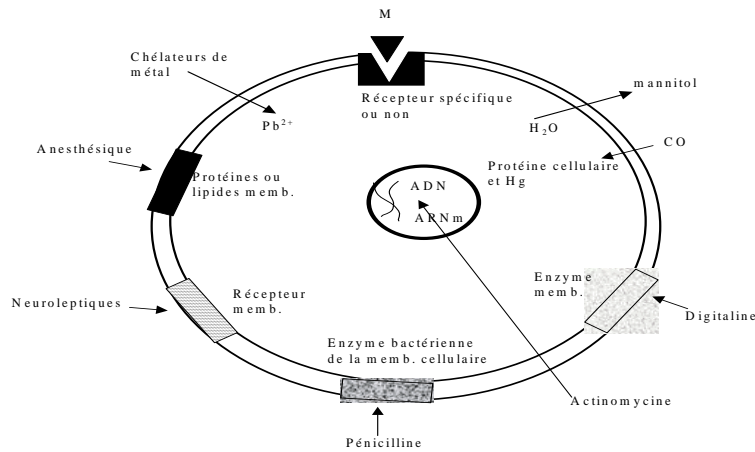


Figure 10: Différents types de récepteurs. (memb. = membrane; Hg = hémoglobine; Pb^{2+} = plomb)

VIII. MECANISME D'ACTION DES MEDICAMENTS

Les M peuvent induire un effet biologique en agissant via un transport passif, via des enzymes, en activant un transport actif, ou en activant un récepteur (lié ou non à un canal). La figure 11 illustre les différents mécanismes d'action des médicaments.

Exemple de molécules agissant via un transport passif:

- 1- Le mannitol (diurétique osmotique) n'est pas réabsorbé par le rein, et retient ainsi dans la lumière du tubule rénal l'eau qui aurait du être réabsorbée. Il produit donc une diurèse. L'eau peut être par exemple une cible non spécifique des médicaments.
- 2- Les médicaments comme HCl utilisés pour acidifier l'urine; suite à une ingestion de NH_4Cl . Le foie converti l'ion NH_4 en urée, et le rein excrète l'ion Cl^- qui prend les protons (H^+) ce qui augmente la concentration de H^+ dans les urines, diminuant ainsi le pH. Les ions H^+ ou OH^- peuvent être utilisés comme cible non spécifique des médicaments.
- 3- L'EDTA chélate les ions Pb^{2+} dans le cas d'un empoisonnement au plomb. Les ions divalents peuvent être considérés comme cible spécifique pour chelater le médicament.

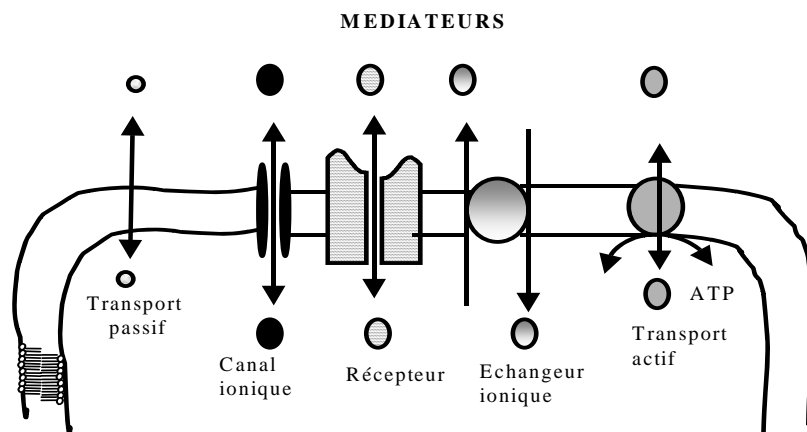


Figure 11 : Les différents mécanismes d'action des médicaments.

Exemple de molécules agissant via des enzymes:

Ces protéines catalytiques stimulent des réactions chimiques qui se passent dans l'organisme. Parmi les M qui agissent en inhibant une activité enzymatique, on citera:

- 1- la pénicilline qui agit spécifiquement sur une enzyme membranaire bactérienne.
- 2- les anti-cholinestérases qui préviennent la dégradation de l'acétylcholine,
- 3- les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (diurétique qui augmente le volume urinaire),
- 4- les inhibiteurs de la monoamine oxydase qui sont des anti dépresseurs et
- 5- les inhibiteurs de la cyclooxygénase (aspirine).

Exemple de molécules agissant via un transport actif:

Ce mécanisme permet de transférer des substances contre un gradient de concentration. Il fait généralement intervenir un métabolisme énergétique et des protéines membranaires de transport. Les principaux exemples sont:

1- **La pompe à sodium:** elle chasse des ions Na^+ de la cellule par un mécanisme qui puise son énergie à partir de l'ATP sous l'action de l'adénosine triphosphatase (ATPase). Le transport est lié au transfert des ions K^+ dans la cellule. Les glycosides cardiotoniques agissent en inhibant l'ATPase Na^+/K^+ . Le transport de Na^+ et / ou de Cl^- dans le rein est inhibé par certains diurétiques.

2- **le transport de noradrénaline (NA):** Les antidépresseurs tricycliques prolongent l'activité de la NA en bloquant sa recapture dans les terminaisons nerveuses centrales.

Exemple de molécules agissant via un récepteur:

1- Les agonistes qui induisent la formation d'un canal composé de sous unités protéiques (exemple: récepteur nicotinique et récepteur GABAergique),

2- Les récepteurs couplés à la protéine G (voir ci-dessous) qui constituent une famille de récepteurs comportant 7 hélices transmembranaires. Leur action physiologique est liée à l'activité de second messenger (exemple : Histamine, Substance P...).

3- Les récepteurs des hormones stéroïdiennes et des hormones thyroïdiennes qui sont principalement localisés dans le compartiment intracellulaire, cytosolique ou nucléaire et qui contrôlent la transcription et la synthèse protéique.

4- Les récepteurs pour l'insuline qui constituent le support de l'activité de la tyrosine kinase.

VIII. LES SECONDS MESSAGERS

Ces agents sont des substances dont la concentration intracellulaire augmente généralement en réponse à une activation des récepteurs par des agonistes (cette concentration diminue rarement) (Figure 12). Les seconds messagers les mieux étudiés sont: les ions calciques, l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc), l'inositol-1.4.5-triphosphate (IP3) et le diacylglycérol (DG).

Dans certaines conditions, comme par exemple une stimulation des récepteurs β -adrénergiques, l'AMPc est formé à partir de l'ATP sous l'action de l'adénylate cyclase. L'AMPc active une enzyme (protéine kinase A) qui à son tour phosphoryle une protéine (enzyme ou canal ionique), ce qui peut déclencher l'effet physiologique.

L'IP3 et le DG sont formés à partir de phosphatidyl-inositol 4.5-biphosphate sous l'action de la phospholipase C. Comme l'AMPc, les deux messagers peuvent activer les kinases mais l'IP3 exerce cette activation de manière indirecte en mobilisant les stocks d'ions calcium. Certains effets muscariniques de l'Acétylcholine et certains effets α 1-adrénergiques font intervenir ce mécanisme.

Protéines G: La stimulation de l'adénylate cyclase et de la phosphokinase C consécutive à l'activation des récepteurs se fait par l'intermédiaire d'une famille de protéines de régulation qui se couple à la guanosine triphosphate (GTP).

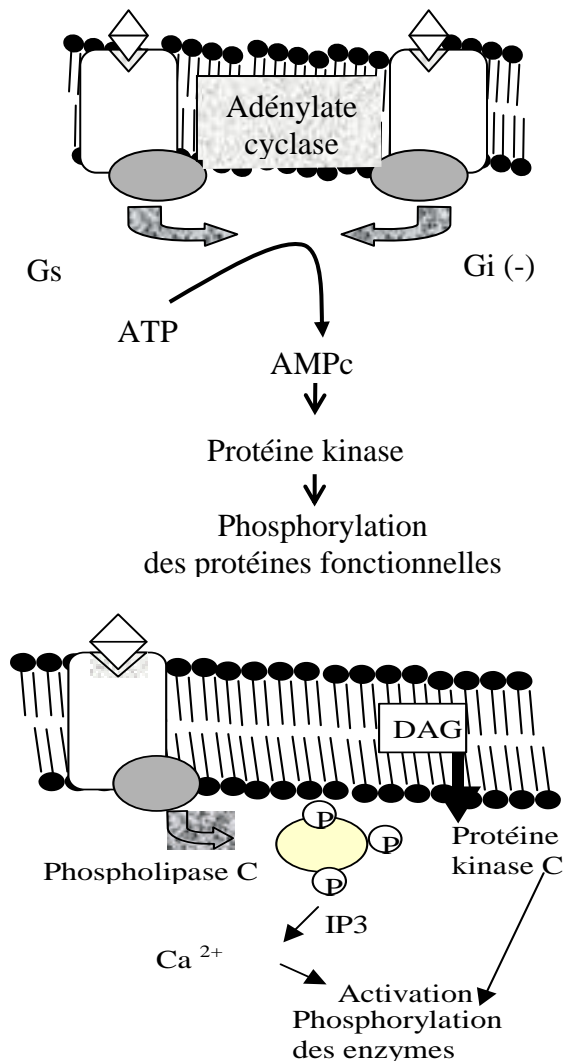


Figure 12: Types de liaisons récepteurs / effecteurs. Gi(-): Protéine G inhibitrice; Gs(+): Protéine G stimulatrice.

IX. VARIATION DE L'EFFET APRES ADMINISTRATIONS REPETEES DE MEDICAMENT

L'effet d'un M administré d'une manière répétée à la même dose et dans les mêmes conditions peut rester inchangé, diminué ou augmenté.

Effet inchangé: (le cas le plus fréquent) L'effet du M reste identique lorsqu'il est administré d'une façon répétée (Figure 13 A).

Effet diminué: Lorsque l'effet obtenu décroît progressivement au cours d'administrations successives et rapprochées, on dit qu'il y a tachyphylaxie ou désensibilisation des

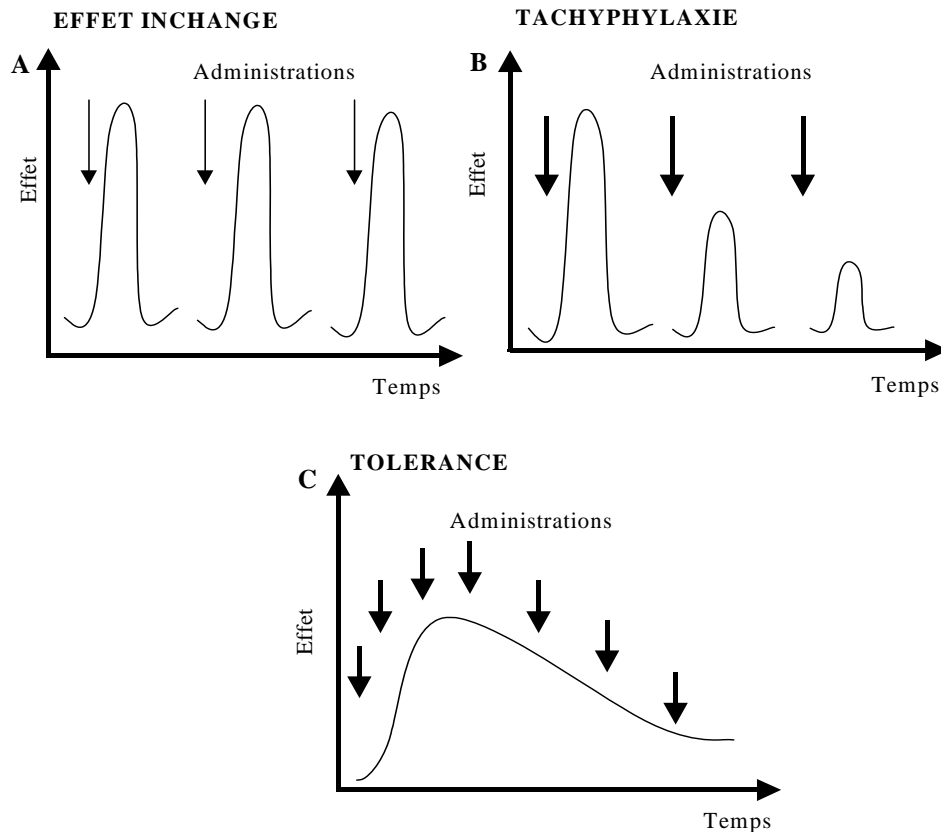


Figure 13: différentes variations des effets après administrations répétées de médicament.

A: l'effet inchangé; B: Effet diminué = tachyphylaxie et C: Effet diminué = tolérance.

récepteurs. La tachyphylaxie évoque la libération et l'épuisement progressif des réserves d'un produit endogène actif, libéré sous l'effet du M. C'est le cas par exemple de l'éphédrine qui libère les catécholamines (Figure 13 B).

Lorsque l'effet obtenu décroît au cours d'une administration chronique, on parle de tolérance, par exemple tolérance à la morphine chez le morphinomane qui utilise des doses de plus en plus élevées pour compenser la perte de son efficacité (Figure 13 C).

Effet augmenté: Ce cas est assez exceptionnel et résulte en général de l'accumulation progressive du médicament dans l'organisme en raison de l'inhibition de son catabolisme ou d'une posologie excessive.

X. INDEX THERAPEUTIQUE (IT) ET MARGE DE SECURITE

L'index thérapeutique (IT)

C'est un index qui permet de comparer les substances entre elles au niveau de leurs effets thérapeutiques et toxiques (Figure 14).

Index thérapeutique (IT): Dose toxique 50 / Dose effective 50

Pour que ce rapport soit pertinent, il faut que les courbes de toxicité et les courbes d'efficacité soient parallèles. Cette notion d'IT est cependant importante car plus l'IT est élevé plus le médicament peut être prescrit avec sécurité. En revanche, plus l'IT est faible plus le médicament sera difficile à utiliser (exemple: la Digoxine).

Par exemple un médicament destiné à traiter le mal de tête doit avoir un IT très large alors que pour le traitement d'une maladie grave, l'IT du M peut être étroit (exemple: la cyclosporine A pour les greffes d'organes).

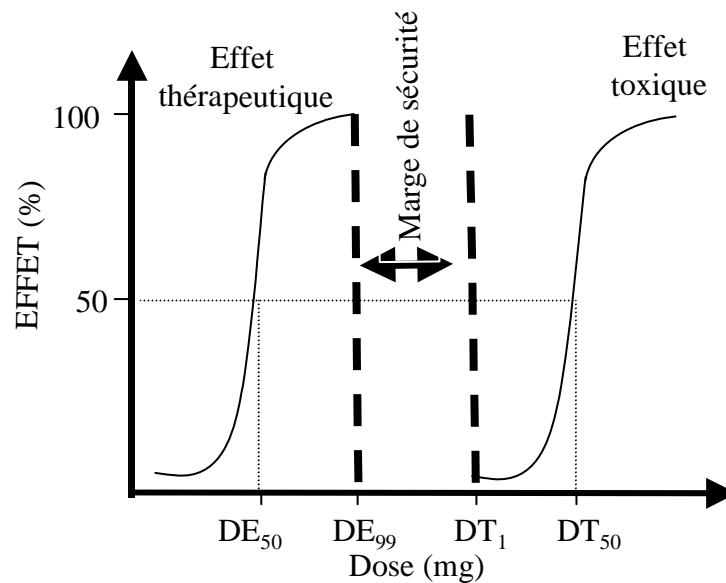


Figure 14: Courbes illustrant l'effet thérapeutique, l'effet toxique d'un médicament ainsi que sa marge de sécurité.

Marge de sécurité

Elle est définie comme le ratio de la dose requise pour causer une toxicité sérieuse chez un pourcentage très faible d'individus (DT₁) à la dose requise pour améliorer un état (comme par exemple: le mal de tête) dans une proportion très large de sujets (DE₉₉) (Figure 14).

Marge de sécurité : Dose toxique 1% / Dose effective 99%

Plus la valeur de la marge de sécurité est grande, plus la différence entre DT₅₀ et DE₅₀ est grande, et moins importants sont les risques de toxicité.

REFERENCES

- 1- Pharmacology - Drug actions and reactions. Ruth R . Levine - Fourth edition - Little, Brown and company 1990.
- 2- Principles of medical pharmacology. H. Kalant, Walter H. E. Roschlan and Edward M. Sellers. Fourth edition. Oxford University Press, Inc. 1985.
- 3- Basic and clinical pharmacology. Bertran G. Katsung. Fifth edition. A lange Medical Book. 1992.