

I. Généralités

I.1 Introduction à la pharmacologie

D'un point de vue étymologique, le mot pharmacologie vient du grec **pharmakon** qui désigne le médicament. Elle étudie les effets des produits biologiquement actifs sur l'organisme et la façon dont il réagit à eux. C'est la science des médicaments, la science des «drogues» (le mot «drogue» étant pris dans le sens large de «toute substance chimique biologiquement active»).

La pharmacologie est une discipline carrefour qui touche à la pharmacie, la chimie, la biologie, la génétique, la pathologie, la thérapeutique et à bien d'autres sciences. Elle-même se subdivise en spécialités multiples :

La pharmacocinétique ; la pharmacodynamie (PD) ; pharmacologie clinique : médicaments et êtres humains
-essais thérapeutiques : expérimentation des médicaments chez l'homme, pharmacodépendance.

I.2 Médicaments

1- Définition

" Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés **curatives** ou **préventives** à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue **d'établir un diagnostic** médical ou de **restaurer, corriger** ou **modifier** leurs fonctions organiques".

2- Classification des médicaments:

Les médicaments peuvent être classés en plusieurs catégories :

- **Médicaments officinaux:** sont les médicaments que le pharmacien doit détenir dans son officine, et dont les caractéristiques sont décrites dans un livre qui a force de loi, la *pharmacopée européenne*, autrefois appelé : codex.
- **Médicaments magistraux:** il s'agit de médicaments destinés à un seul malade, dont la composition est indiquée par le médecin et qui sont préparés extemporanément (pas de préparation à l'avance) par le pharmacien.
- **Les préparations hospitalières:**

Elles correspondent des médicaments préparés sur prescription médicale hospitalière, à l'avance ou extemporanément, dans le cas où il n'existe pas de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée. Exemple: **les anticancéreux**.

3- Dénomination des médicaments :

Chaque médicament fait l'objet d'une dénomination ; On peut distinguer :

- 1- **La dénomination scientifique ou chimique** : répondant à la nomenclature internationale mais souvent trop compliquée pour être utilisée en pratique quotidienne. Ex : Acide acétyl salicylique ;
- 2- **La dénomination commune internationale (DCI)** : attribuant à chaque principe actif un nom simple et utilisable dans tous les pays (proposition de l'OMS)

Ex : Aspirine ;

- 3- **La dénomination commerciale ou spéciale** : (Spécialité pharmaceutique), c'est le nom de marque déposée par le fabricant. Ils sont généralement rédigés en lettres majuscules. Ex : CATALGINER.

4. Produire un médicament c'est:

- **Excipients + technologie + le principe actif = forme pharmaceutique.**
- **La forme pharmaceutique ≠ d'un médicament.**
- **la forme galénique + conditionnement = médicament.**

- **La forme galénique ou forme pharmaceutique (forme médicamenteuse):**

- Désigne la forme individuelle sous laquelle sont mis en forme les PAs et les excipients pour constituer un médicament.
- Elle correspond à l'aspect physique final du médicament tel qu'il sera utilisé chez un patient : comprimés, gélules, sachets, solutions buvables, suspensions injectables, etc.

- **PA:** (= substance active)

Tout composant d'un médicament qui est destiné à exercer une action pharmacologique ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic, le traitement ou la prévention d'une maladie .

Excipient : Ce sont des substances qui véhiculent, qui facilitent l'administration et la conservation du PA. Ils peuvent également lui donner un arôme ou une couleur.

Les excipients sont classés selon leur fonction en :

- **agrégants** : excipients qui assurent la cohésion d'un mélange de poudres et permettent la réalisation de comprimés
- **diluants ou véhicules** : phase continue qui permet la solution ou la dispersion des constituants du médicament dans un volume suffisant
- **intermédiaires** : substances permettant la réalisation physique du médicament ou assurant sa stabilité (par exemple, émulsionnant)

5. Origines PAs:

- o **Origine végétale:**

3 principaux modes d'utilisation des végétaux en thérapeutique:

- **Plantes entières ou parties de plantes** : Drogues végétales Matières premières brutes, plantes ou parties de plantes ayant subi le minimum de manipulation et de transformation avant utilisation.
- **Préparations à base de plantes** : préparations extractives Produits obtenus en traitant les plantes de façon à réunir les constituants actifs sous un volume réduit de liquide (solvant).
- **Substances chimiques pures isolées des plantes**

- o **Origine animale**

Opothérapie : Traitement par les tissus ou les organes animaux.

Hormones Ex: l'insuline, enzymes Ex: alpha-amylase , extraits de sang humain Ex: fibrinogène.

- o **Origine microbiologique et biotechnologique:** P.A. obtenus à partir de micro-organismes divers ou à partir de cellules.

- ✓ **Evolution des médicaments d'origine microbiologique:** - **Utilisation de micro-organismes proprement dits:**

- Micro-organismes d'organismes inférieurs - *ex. champignon, levure de bière*

- **Utilisation des bactéries, de virus tués ou atténués:** *Ex. les vaccins : antitétanique – contre hépatite B.*

- **Produits élaborés par les micro-organismes : tech de fermentation** Production des antibiotiques par des champignons inférieurs *ex. Penicillium ► pénicilline* - **Produits élaborés par des cellules qui ont été préalablement modifiées à cet effet** Ex : Production de l'insuline par l'intermédiaire d'une bactérie

- ✓ **Evolution vers la biotechnologie moderne... Ex: hormones, vaccins, AC monoclonaux, EPO...**

- o **Origine minérale** Utilisation ancienne. Ex: - Bicarbonate de Na comme correcteur d'acidité gastrique - Sulfates de cuivre et de zinc comme antiseptiques

-Carbonate de lithium contre les troubles psychiques

- o **Origine synthétique:** C'est la principale source de production des médicaments modernes.

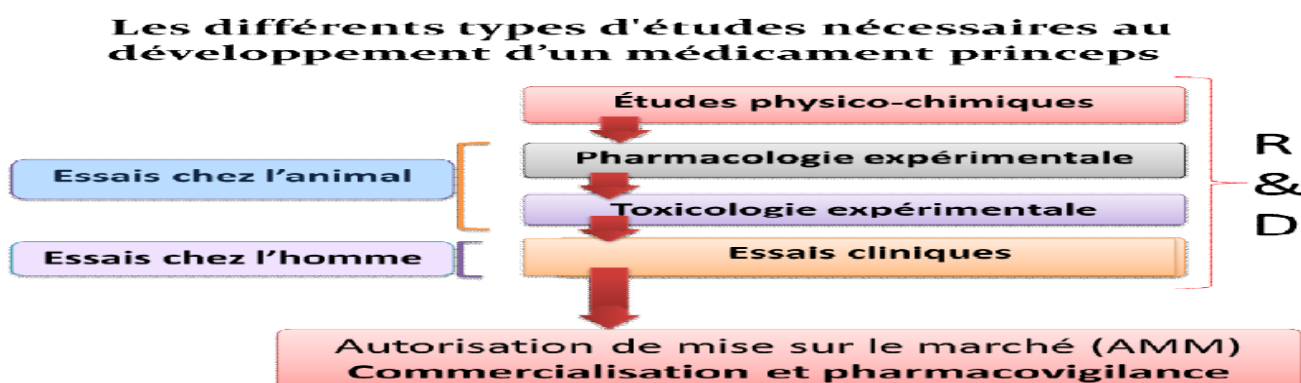
*soit par synthèse totale, exemple: ACIDE ACETYL SALICYLIQUE, CHLORAMPHENICOL.

*soit par hémi-synthèse : d'origine naturelle qui subit des transformations: molécule efficace, ex: certaines pénicillines

II. Développement d'un médicament

Le développement d'un nouveau médicament est un processus long, coûteux et toujours risqué pour un laboratoire. Sur dix mille molécules testées en recherche et développement, seulement une arrivera à passer tous les stades jusqu'à la commercialisation.

- **De l'idée au produit : genèse d'un médicament**



II.1 Phase de recherche et de développement:

Elle couvre l'ensemble des étapes qui amènent la molécule choisie au stade du médicament autorisé et commercialisé.

II.1.1 Stratégies de découverte de nouvelles molécules (Etude physicochimique)

✚ Découverte par hasard : Ex de la pénicilline :

- 1928 : A. Fleming découvre l'action antibiotique de la pénicilline in vitro.
- 1940 : Chain & Florey confirment son action antibiotique in vivo

✚ Découverte à partir des données empirique:

Exemple de l'aspirine: • Feuilles de saule en décoction: utilisée par les Sumériens comme antidouleur (5000 à 1750 av J.-C.)

✚ Découverte à partir de connaissances d'un processus physiologique ou d'une cible moléculaire:

Exemple: – Caractérisation de l'enzyme clé du système rénine-angiotensine: l'enzyme de conversion – Développement d'IEC: Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

✚ Processus de criblage (screening) et de sélection des nouvelles molécules: Méthode d'investigation permettant d'effectuer un tri parmi des principes actifs dont on ignore les propriétés pharmacologiques éventuelles, dans la perspective de la recherche d'un médicament.



II.2 Etudes précliniques

Le développement **préclinique** consiste à évaluer in vivo dans des systèmes vivants non humains l'activité d'un candidat médicament issus des phases de la recherche expérimentale pour connaître son profil de sécurité. Le développement préclinique fait en particulier appel à l'expérimentation animale, qui est une étape indispensable à la connaissance d'un futur médicament avant de l'administrer à l'homme.

Au cours du développement préclinique, un grand nombre d'études est effectué afin de qualifier le candidat médicament sur le plan de la pharmacologie, de la pharmacocinétique et de la toxicologie.

II.2.1 Pharmacologie expérimentale

- **Définition :** La pharmacologie expérimentale permet de sélectionner des molécules présentant une activité pharmacodynamique.
- **Le modèle en pharmacologie expérimentale**

Système qui vise à reproduire un effet pharmacologique en dehors du sujet original. Exemples :

- Psychotropes : rat, souris.
- Anticancéreux : souris.
- Anesthésiques locaux: lapin – On peut utiliser l'animal entier, un organe isolé ou une culture cellulaire

▪ La réponse biologique en pharmacologie expérimentale :

- **Réponse qualitative :** effet du tout ou rien. Exemple : Souris présentant ou non des convulsions après injection d'une substance pro convulsivante.

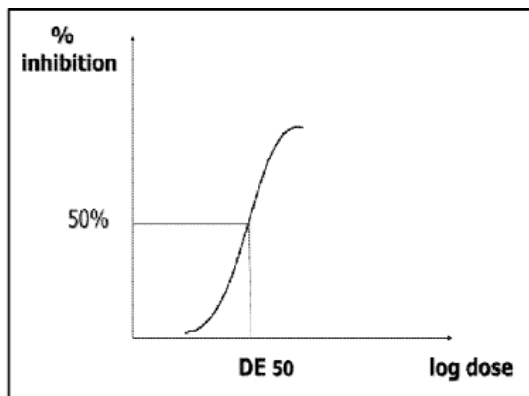
- **Réponse quantitative :** réponse mesurable (durée, intensité).

▪ Evaluation quantitative de l'activité pharmacodynamique:

- **La dose efficace 50: DE₅₀ :** Dose qui inhibe l'apparition de 50% du symptôme de la pathologie expérimentale induite chez les animaux de laboratoire.

- **Détermination :**

1-Induction de la pathologie. 2-Administration de la substance médicamenteuse à l'animal. 3-Mesure du symptôme caractéristique de la pathologie induite. 4-Mesure du % d'inhibition du symptôme par rapport à un lot témoin (administration de plusieurs doses croissantes (D1, D2, D3, D4...) à plusieurs lots de souris (lot1, lot2, lot3, lot4...)).



$$\% \text{ d'inhibition} = (S \text{ témoin} - S \text{ essai}) \times 100 / S \text{ témoin}$$

S essai : intensité moyenne du symptôme dans le lot essai.

S témoin : intensité moyenne du symptôme dans le lot témoin.

II. 2.2 Toxicologie expérimentale

Les études de toxicologie visent aussi à établir quels sont les organes cibles et les doses toxiques du candidat médicament pour un organisme vivant.

- **Essais pré-requis : dont la réalisation est indispensable avant toute tentative d'administration à l'homme :**
 - Essais de toxicité par administration unique: **toxicité aigue**
 - Essais de toxicité par administration réitérée à court terme: **toxicité subaiguë**
 - Essais de **mutagenèse**
 - **Essais post-requis : pour lesquels on prend le risque de les réaliser conjointement avec les essais cliniques chez l'homme :**
 - Essais de toxicité par administration réitérée à long terme: **toxicité chronique**
 - Essais de **cancérogenèse**
 - Essais de tératogenèse (**sur la reproduction**)

II.2.2 .1 Essais pré-requis :

- ✓ **Essais de toxicité par administration unique ou toxicité aigüe :**

La toxicité aigüe permet l'évaluation *qualitative* et *quantitative* des phénomènes toxiques et leur évolution dans le temps suite à l'administration d'une *dose unique* de la ou des substances actives contenues dans le médicament.

- **Détermination de la dose létale 50 :**

La DL50 est une *estimation statistique* d'une dose unique capable de *tuer* la *moitié* des animaux mis en expérience dans une même espèce animale. (- Au moins 2 espèces animales, 2 sexes : un rongeur, un non-rongeur - Voie administration identique à celle prévue chez l'homme - Dose unique à différentes concentrations - Observation des animaux au moins 15 jours (toxicité tardive - Autopsie).

- ✓ **Essais de toxicité par administration répétée à court terme (toxicité subaiguë) :**

On peut opérer sur *deux espèces de mammifères* : un rongeur, généralement c'est le **rat** et un non rongeur (**chien** ...) - trois niveaux de doses sont utilisés : - **Dose forte** : elle doit faire apparaître des symptômes de toxicité, mais insuffisante pour tuer l'animal. - **Dose faible** : sans effets toxique mais produit des effets pharmacodynamiques - **Dose intermédiaire** : moyenne géométrique des doses précédentes - administrations **journalières**. - 1 ou plusieurs administrations / jour 2 semaines (Doses répétées jusqu'à 7 jours 4 semaines).

- ✓ **Essais de mutagenèse :**

Une mutation correspond à une **modification brusque, permanente et transmissible** du génotype par changement dans le nombre ou la qualité des gènes.

L'étude du *pouvoir mutagène* a pour objet de *révéler* ces modifications occasionnées par une substance au matériel génétique de l'individu, ayant pour effet de rendre la descendance différente de l'ascendance de façon permanente et héréditaire.

II. 2.2.2 Essais post-requis

- **Essai de la toxicité répétée à long terme: (toxicité chronique rat : 2 ans, Chien / singe : 7 ans ou plus)**

:

- Compléter les informations sur la toxicité du produit.

- Déterminer les organes cibles (altérations fonctionnelles et anatomopathologiques.)

- Mise en évidence d'effets réversibles et non réversibles.

- - Existence ou non d'effets cumulatifs ou retard.

- **Essai de cancérogénèse:**

- **Essais de tératogénèse (essais sur la reproduction) :**

- Etudes recherchant l'impact du médicament sur la fertilité,

Etudes portant sur les animaux femelles gestantes et évaluant

- Les effets toxiques maternels

- les risques de toxicité prénatale : tératogénicité, embryotoxicité, foetotoxicité,

- les risques de toxicité périnatale et post-natale

- Le protocole expérimental comporte trois niveaux d'investigation: Trois segments.

Segment I: étude sur la fertilité.

Segment II: étude d'embryotoxicité et de foetotoxicité.

Segment III: étude de pré et post natalité.

II.3 Les essais cliniques

I.3.1 I. Définition

Toute **investigation** (étude) menée sur des sujets humains **malades** ou **sains** en milieu hospitalier et/ou ambulatoire et qui englobe non seulement les essais à buts **thérapeutiques** (médicaments, les techniques et méthodes chirurgicales) mais également les essais à but **diagnostic**.

Un essai thérapeutique est une méthode visant à préciser sur une population sélectionnée et surveillée les effets d'un **médicament** sur une maladie bien précise.

II. 3.2 L'intérêt des essais cliniques :

L'efficacité thérapeutique - La sécurité d'emploi et la tolérance - L'identification de toutes les réactions indésirables - La détermination des paramètres pharmacocinétiques (modalités d'absorption, distribution...)

- Evaluation de mécanisme d'action - Evaluation après mise sur le marché

Les essais cliniques des médicaments comportent normalement 4 phases correspondant à un ordre clinique dans leur réalisation.

Les essais de phase I, II et III doivent être réalisés avant la commercialisation du médicament pour constituer le dossier d'AMM.

L'essai de phase IV est réalisé après commercialisation. Jusqu'à présent, aucun texte officiel fixant le cadre précis pour le développement de ces différentes phases.

A. Les essais cliniques de phase I : Etude de la première administration chez l'homme (Tolérance)

La phase I des essais cliniques correspond aux premières administrations à l'homme d'un nouveau médicament.

Objectifs :

Les principaux objectifs des essais cliniques de phase I sont :

- 1) Etudier la tolérance clinique et biologique du médicament et déterminer la dose maximale tolérée par l'homme.
- 2) Etudier les propriétés pharmacodynamiques du médicament à l'aide de méthodes non invasives et, si possible, déterminer la dose minimale active.
- 3) Etudier la pharmacocinétique et le devenir du médicament chez l'homme après administration intraveineuse et orale (différentes voies).

Critères d'inclusion des sujets :

- Volontaires sains (après réalisation d'exams cliniques et bilan biologique)
- Age
- Sexe
- Poids...

Critères d'exclusion des sujets :

- Sujet ayant un antécédent médical ou chirurgical
- Sujet ayant manifesté des réactions allergiques
- Toute affection évolutive : cardiovasculaire, hépatique, rénale, digestive ou neurologique
- Sujet obèse
- Sujet alcoolique ou fumeur (> 10 cigarettes / j)
- Femme enceinte ou en période de procréation
- Malades mentaux

B. Les essais cliniques de phase II : Etude de l'efficacité pharmacologique (Efficacité)

Les essais cliniques de phase II concernent essentiellement l'homme malade, au contraire de phase I.

Il s'agit des premières administrations chez des sujets atteints de pathologies cibles.

Il s'agit d'accroître les connaissances sur les effets pharmacologiques chez le malade en fonction de la posologie ou de la dose administrée.

Objectifs et justifications :

- 1) Mettre en évidence un ou des effets thérapeutiques
- 2) Déterminer la relation dose/effet et si possible, la relation concentration circulante/effet
- 3) Déterminer la ou les posologies
- 4) Détecter les effets indésirables à court terme
- 5) Evaluer les caractéristiques pharmacocinétiques du produit chez le malade sans ou avec tares.

Choix des sujets :

- Les premières administrations se feront chez des malades sévères et même résistants aux traitements de référence
- Les malades sont sélectionnés ultérieurement :
- Sujets à bas risque : pour éviter des interruptions prématurées à cause d'événements intercurrents
- Assez homogènes : pour réduire le nombre de sujets et les variations des critères d'activité...

C. Les essais cliniques de phase III : Etude de l'efficacité thérapeutique (Comparative)

Objectifs et justifications :

- 1) Confirmer les résultats obtenus en phase II dans une grande population de malades
- 2) Evaluation du rapport bénéfice/risque en comparaison à un placebo ou un produit de référence
- 3) Recherche des effets indésirables à large échelle
- 4) Détermination des conditions optimales de prise de médicament (durée de TRT, modalités d'arrêt, conditions de surveillance...)

Caractéristiques d'un essai clinique en phase III

- Dernier essai clinique avant AMM
- Essai en situation réelle
- Essai contrôlé (groupe comparatif : placebo, référence)
- Nombre important de malades (plusieurs centres : essai multicentrique)
- Durée importante (1 à 3 ans ou plus)
- Essais très lourds (grande rigueur au niveau de toutes les étapes : application des BPC « Bonnes Pratiques Cliniques »)

D. Les essais cliniques de phase IV ou post-marketing : Après AMM (Pharmacovigilance)

Objectifs :

- 1) Evaluer les effets indésirables à large échelle, (certains EI rares ne sont observés que pendant cette phase)
- 2) Mieux cerner l'efficacité thérapeutique et la tolérance dans les conditions habituelles d'utilisation
- 3) Préciser le maniement du médicament selon des terrains particuliers (sujet âgé)
- 4) Situer l'activité du nouveau produit par rapport aux médicaments habituellement utilisés dans l'indication thérapeutique visée
- 5) Affiner la posologie
- 6) Tenter de comprendre son mécanisme d'action

III. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique : a pour but d'étudier le devenir du médicament dans l'organisme. On peut schématiser la pharmacocinétique d'un médicament en 4 grandes étapes (**résorption ou absorption, distribution, métabolisme, élimination de l'organisme**) « RDME ».

III.1. Résorption

La résorption est le processus par lequel le médicament passe dans la circulation générale depuis son site d'administration.

L'étape de la résorption n'existe pas lorsque le principe actif (PA) est administré par voie intraveineuse.

Les paramètres pharmacocinétiques qui permettent de quantifier le processus de résorption sont :

- **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 son site d'action et la vitesse avec laquelle il y accède.

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.

III.1.1. Facteurs de variation de la résorption digestive

a) forme galénique : La galénique, c'est à dire la forme sous laquelle se trouve le médicament (le principe actif + des excipients), joue un rôle important dans les différentes phases qui conduisent à la solubilisation du médicament, condition indispensable à sa résorption.

Il existe des formes galéniques particulières dont la dissolution répond à des cinétiques spécifiques :

- forme à libération prolongée (LP) : libère une quantité constante de médicament par unité de temps. Ceci permet de maintenir plus longtemps les concentrations plasmatiques dans la zone d'efficacité thérapeutique.

Exemple : Alpress LP® est une formulation qui permet de maintenir les concentrations plasmatiques en plateau de la 6e à la 24e heure après l'administration d'un comprimé.

- forme à libération retardée : exemple d'un principe actif libéré et résorbé dans l'intestin mais pas dans l'estomac.

b) métabolisme au niveau du tube digestif : Les enzymes de la muqueuse gastro-intestinale ainsi que celles de la flore bactérienne de la lumière du tube digestif peuvent conduire à la dégradation ou à la transformation métabolique de certains médicaments. C'est par exemple le cas des peptides qui ne peuvent pas être administrés par voie orale en raison de leur dégradation par les micro-organismes du tractus gastro-intestinal.

Pour certains médicaments, la transformation au niveau de la muqueuse du tube digestif conduit à la libération d'un principe actif : le médicament administré n'est pas actif (on parle d'un pro-médicament).

c) pH, pK, log P, poids moléculaire : la résorption digestive se fait essentiellement par diffusion passive ou par transport actif pour certaines substances particulières.

d) Inactivation au niveau du tube digestif : Exemples :

La pénicilline G perd son activité par hydrolyse acide au niveau gastrique.

e) Vidange gastrique : Tout facteur susceptible de ralentir ou d'augmenter la vidange gastrique modifie la vitesse de résorption des médicaments.

f) Effet de premier passage hépatique : Dès sa résorption au niveau de la muqueuse gastrointestinale, le médicament se retrouve dans la circulation porte l'amenant au foie où il peut être métabolisé (plus ou moins complètement) avant l'arrivée dans la circulation générale. **Ce processus est appelé « effet de premier passage hépatique ».**

N.B. : D'autres organes sont également capables de métaboliser les médicaments lors du premier passage (poumon, estomac et intestin) mais le foie est quantitativement le plus important.

L'effet de premier passage hépatique peut conduire à une perte importante de médicament et entraîner ainsi une diminution de l'effet thérapeutique. L'effet de premier passage hépatique est surtout marqué pour les médicaments liposolubles. Il est saturable et soumis à des variations interindividuelles importantes. Les conséquences de ce premier passage hépatique sont généralement de diminuer la biodisponibilité. Les posologies utilisées en thérapeutique en tiennent compte.

III.2. Distribution

La distribution est l'étape correspondant à la diffusion du médicament dans l'organisme au niveau plasmatique et tissulaire.

Le volume de distribution est un volume théorique exprimé en litres qui traduit la répartition du médicament dans l'ensemble des tissus et organes, en particulier dans ceux où il peut atteindre ses récepteurs et donc exercer son action pharmacologique.

Une valeur de $V_d < 5$ litres indique que le médicament a été retenu dans le compartiment vasculaire. Une valeur < 15 litres suggère que la distribution du médicament est limitée au compartiment extracellulaire. Des volumes de distribution plus grands ($V_d > 15$ litres) indiquent une large distribution dans les compartiments aqueux de l'organisme ou une concentration dans certains tissus.

III.2.1. Fixation protéique

Le médicament une fois résorbé parvient dans le plasma sous deux formes :

- Une forme liée aux protéines plasmatiques, particulièrement l'albumine. La fraction liée aux protéines est inactive, non diffusible et constitue une réserve de PA qui est progressivement libérée.
- Une forme libre, active, diffusible pouvant exercer son action pharmacologique.

La fixation protéique est un phénomène saturable.

Des facteurs physiopathologiques peuvent également modifier la fixation protéique des médicaments :

- la fixation est souvent plus faible chez les jeunes enfants et les sujets âgés. Il faut être très prudent lors de l'utilisation des médicaments à forte fixation protéique (sulfamide par exemple), particulièrement chez le nourrisson présentant un hyperbilirubinémie ;
- l'insuffisance rénale ou hépatique une baisse du taux d'albumine plasmatique, une fuite protéique d'origine rénale...

III.2.2. Diffusion tissulaire

La fraction libre du médicament diffuse vers les tissus et passe ainsi du compartiment plasmatique ou (central) vers le compartiment tissulaire ou (périphérique) après traversée de membranes tissulaire, par plusieurs mécanismes (diffusion passive, transport facilité, transport actif...).

Cette diffusion dépend de l'importance de vascularisation du tissu considéré ; certains tissus sont richement vascularisés (coeur, cerveau, foie, rein, etc.), alors que d'autres le sont beaucoup moins (os, dents, phanères, etc.) et seront difficilement atteints par les médicaments.

L'obésité, des modifications de l'importance relative des secteurs liquidiens, protéiques ou gazeux sont susceptibles de modifier la diffusion des médicaments. Ainsi chez la femme enceinte, le poids en eau augmente de 50% et les posologies devront être majorées pour tenir compte de cette dilution.

Après diffusion tissulaire, le médicament est susceptible de se fixer sur son récepteur spécifique et d'exercer ainsi son action pharmacologique. Il peut aussi être « stocké » (dans les tissus de nature lipidique en particulier) ou être transformé par des mécanismes enzymatiques (biotransformation).

III.3. Métabolisme : biotransformation des médicaments

III.3.1. Effets

- Ce peut être une activation du médicament : c'est-à-dire la transformation du produit administré en une molécule active (si elle ne l'était pas déjà à l'état naturel) ou en une molécule plus active.
- Ce peut être parfois, l'apparition d'un métabolite toxique : celui-ci est produit en plus ou moins grande quantité suivant les individus et suivant les circonstances (induction enzymatique...) expliquant certains effets toxiques exceptionnels.

Exemples :

- phénacétine 2-hydroxyphénacétine
- isoniazide acétylhydrazine

La transformation la plus fréquente : reste *l'inactivation et la dégradation* (totale ou partielle) qui précèdent l'élimination. Les mécanismes en sont très variés, aboutissant à des « métabolites » qui peuvent être différents d'un individu à l'autre : on connaît ainsi plus de 100 métabolites différents de la chlorpromazine.

Exemple : Épimérisation de la digitoxigénine ; réduction de $-NO_2$ en $-NH_2$ pour le chloramphénicol, etc.

III.3.2. Mécanismes de transformation : la majorité des réactions sont des **oxydations**, car les systèmes microsomaux oxydatifs sont très actifs chez les mammifères aboutissant :

- soit à des *produits d'oxydation instables, mais très réactifs* avec les molécules voisines (structure époxy des métabolites réactifs) ;

– soit à des *formes hydroxylées*, facilement estérifiables et par conséquent hydrosolubles, ce qui facilite leur excrétion rénale puisque leur filtration est facilitée et leur réabsorption entravée.

III.3.3. Différentes réactions de la biotransformation

III.3.3.1. Les réactions de phase I (non synthétiques)

La réaction d'**oxydation** est la réaction la plus fréquente. Les autres réactions sont des réactions de **réduction** et **d'hydrolyse**. **Les microsomes sont associés à des réactions d'oxydation.**

De nombreux enzymes intervenant dans le métabolisme des médicaments sont localisés au niveau du réticulum endoplasmique lisse, organite subcellulaire qui se présente sous forme de petites vésicules dans des homogénats de tissus. Ces vésicules appelées microsomes peuvent être isolées par centrifugation en gradient de densité.

Les réactions d'oxydation au niveau des microsomes impliquent la présence de NADP (sous forme réduite) (NADPH), d'oxygène et de deux enzymes clefs : (i) une flavoprotéine,

NADPH-cytochrome P-450 réductase ; et (ii) une hémoprotéine cytochrome P-450, qui agit comme une oxydase de fin de réaction. Il existe de nombreux sous-types (isoenzymes) du cytochrome P-450 dont les spécificités diffèrent en fonction du substrat bien que des réactions croisées soient fréquemment observées.

III.3.3.2. Les réactions de phase II (synthétiques)

Ces réactions se passent généralement dans le foie et impliquent la conjugaison du médicament ou de son métabolite de phase I à une substance endogène. Les conjugués ainsi formés possèdent presque toujours une activité plus faible et sont des molécules polaires qui sont facilement excrétées par le rein.

III.3.3.3. Facteurs susceptibles d'affecter le métabolisme des médicaments

- **Induction enzymatique** : Certains médicaments (*ex. phénobarbital, carbamazépine, éthanol et, particulièrement rifampicine*) et polluants (*ex. hydrocarbures aromatiques polycycliques* présents dans la fumée du tabac) augmentent l'activité des enzymes métabolisant les médicaments et provoquent alors la dégradation de médicament en question et d'autres médicaments souvent associés pour le même traitement (effet d'interaction médicamenteuse).

Tous les enzymes susceptibles d'être induits ne sont pas associés spécifiquement aux microsomes. Par exemple, l'alcool déshydrogénase hépatique agit au niveau du cytoplasme.

- **Inhibition enzymatique** : Une telle inhibition peut être responsable d'effets secondaires observés après l'administration de certains médicaments. L'inhibition enzymatique est plus rapide que l'induction car ce processus intervient dès que la concentration en médicament inhibiteur est suffisamment élevée pour entrer en compétition avec le médicament. Différentes formes de cytochrome P-450 peuvent être inhibées. **Exemple** : *L'érythromycine* inhibe les cytochromes P-450 augmentant ainsi l'activité d'autres médicaments (effet d'interaction médicamenteuse).

- **Polymorphismes génétiques** : auxquels ils sont l'objet de la *pharmacogénétique* qui se définit comme la science qui étudie l'influence des facteurs génétiques sur les réactions de l'organisme au médicament. Les réactions aux médicaments varient d'un individu à l'autre.

- **Âge** : l'activité enzymatique associée aux microsomes du foie de même que la fonction rénale sont diminuées à la naissance, spécialement chez les bébés prématurés. Les deux systèmes se développent rapidement durant les quatre premières semaines de la vie. Chez les personnes âgées, le métabolisme hépatique des médicaments peut diminuer, bien que ce soit surtout une diminution de la fonction rénale qui soit observée. Après 65 ans, la filtration glomérulaire (GFR) diminue de 30 % et ensuite de 1-2 % chaque année (en raison d'une perte de cellules et d'une diminution du flux urinaire). C'est pourquoi chez les personnes âgées, il faut administrer des doses de médicament plus faibles que chez les individus jeunes, spécialement en ce qui concerne les médicaments agissant sur le système nerveux central (exemple : opioïdes, benzodiazépines, antidépresseurs), auxquels les personnes âgées semblent plus sensibles (par des mécanismes encore inconnus).

III.4. Élimination (excrétion) des médicaments et notion de clairance

Une drogue utilisable comme médicament doit nécessairement être rapidement éliminée par l'organisme (sinon, il y a risque d'accumulation toxique).

Le pourcentage d'élimination (par mn) d'un médicament est donc un paramètre important qui permet de régler la posologie (pour une concentration optimale du médicament).

L'élimination peut se faire par divers émonctoires (essentiellement rein et foie ; accessoirement poumon), sous forme active ou sous forme inactive et le plus souvent en solution (urine, bile), parfois sous forme mal soluble (féces), ou à l'état de gaz (CO₂) ou de vapeur.

III.4.1. Notion de clairance

La clairance est un paramètre qui permet de quantifier l'aptitude de l'organisme à éliminer une substance ; elle établit une relation mathématique entre la concentration de la substance (dans le plasma) et la quantité éliminée par unité de temps, soit :

Quantité éliminée par minute = clairance × concentration plasmatique

Elle s'exprime en volume de plasma totalement épuré par unité de temps.

La clairance peut être exprimée en fonction de l'organe éliminateur considéré : clairance rénale, clairance hépatique, etc., ou en terme de clairance totale : celle-ci est la somme des clairances partielles.

La clairance dépend du **débit sanguin**, de l'**activité enzymatique**, du **pourcentage de fixation de la drogue aux protéines sanguines**.

Il faut distinguer, dans les processus d'épuration :

– ceux qui sont passifs (filtration), pour lesquels le taux d'élimination est d'autant plus fort que la concentration dans le plasma est plus élevée (la clairance varie dans le même sens que la concentration sanguine : on dit qu'il s'agit d'une cinétique d'ordre 1) ;

– ceux qui sont actifs (métabolisation), donc saturables : à partir d'un certain seuil de concentration sanguine, l'élimination n'augmente plus ; si la concentration augmente au-delà de ce seuil, la clairance diminue (on dit qu'il s'agit d'une cinétique d'ordre zéro).

Par exemple : la cinétique de l'alcool chez le sujet au foie sain : l'alcoolémie diminue de 0,2 g/heure.

III.4.2. Excrétion rénale

- **Filtration glomérulaire** : C'est un processus passif, ne concernant que la fraction libre dans le plasma de la substance filtrée. Pour une substance uniquement filtrée, on a :

$$\text{clairance rénale} = \frac{\text{quantité excrétée par minute}}{\text{concentration plasmatique}}$$

- **Sécrétion tubulaire** : Elle intervient surtout pour le tube proximal, concerne uniquement la fraction libre, et fait intervenir des mécanismes distincts pour les acides et les bases.

- **Réabsorption tubulaire** : Elle met en jeu à la fois processus passif et processus actif ; c'est en tout cas le plus important mécanisme de contrôle de l'excrétion des médicaments.

Le taux de réabsorption dépend du caractère polaire ou non polaire de la substance (drogue ou métabolite), de son état d'ionisation, de son poids moléculaire.

Les substances lipophiles sont bien réabsorbées ; la réabsorption des substances ionisables dépend du pH de l'urine ; le flux urinaire intervient également.

III.4.3. Excrétion hépatique

L'excrétion hépatique s'exerce sur le sang provenant de la veine porte (1 050 ml/min) et de l'artère hépatique (300 ml/min). De ce fait, elle est très sensible aux conditions circulatoires et à la saturation en oxygène du sang ; le choc, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance respiratoire diminuent l'excrétion hépatique des médicaments.

Deux phénomènes interviennent :

– l'extraction, qui dépend du débit sanguin, du pourcentage de forme libre, de la diffusion dans les cellules hépatiques, de la diffusion hors de ces cellules et du transport biliaire ;

– la métabolisation, qui dépend en plus de réactions enzymatiques, nécessairement saturables.

La clairance hépatique présente deux aspects :

– la clairance excrétoire biliaire ;

– la clairance métabolique hépatique (le métabolite peut être éliminé directement dans la bile, ou déversé dans le sang et éliminé par le rein).

Ce sont les processus actifs d'excrétion qui jouent le rôle principal dans la clairance hépatique ; ils sont saturables du type « cinétique de Michaelis-Menten ».

III.4.4. Voies diverses

III.4.4.1. Voie pulmonaire : ce n'est pas une voie d'élimination réellement efficace, même pour les substances volatiles dont l'odeur imprègne l'haleine (alcool, éther, solvants divers). Il existe cependant une relation fixe entre la concentration dans le sang et la concentration dans l'air expiré de ces substances volatiles.

III.4.4.2. Élimination par la salive : est évidemment inefficace ; pourtant, la concentration d'un médicament dans la salive est précisément celle de la forme libre du médicament dans le sang.

III.4.5. Stockage

Les médicaments et substances toxiques diverses de l'environnement, dont l'élimination est difficile ou impossible pour l'organisme, se retrouvent stockés dans les graisses : insecticides, goudrons, oestrogènes, etc.

Dans les os se trouvent stockés des métaux lourds toxiques comme le plomb ou le strontium. Dans les phanères peut s'accumuler l'arsenic.

IV. Pharmacodynamique

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. Le médicament doit avoir une certaine affinité pour son site d'action.

Les différentes cibles des médicaments sont :

- Des récepteurs : ex : les anti sécrétoires gastriques sont des antagonistes des récepteurs histaminiques H₂,
- Des enzymes : ex inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine par les IEC.
- 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⁺...). Ex : inhibition de la Na⁺/K⁺ ATPase par la digoxine, inhibition de la H⁺/K⁺ 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 ou de l'organisme entier.

La caractérisation pharmacodynamique d'un médicament est l'étude de l'effet de ce médicament sur l'organisme.

IV.1. Quantification de la liaison au récepteur

IV.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⁺⁺...). Le premier récepteur de cette famille qui a été décrit est celui de la rhodopsine.

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.

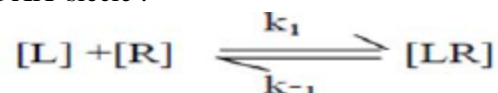
- **dans le noyau cellulaire ou migrent du cytosol vers le noyau de la cellule** : ce sont des **récepteurs nucléaires** : ex : récepteurs des hormones thyroïdiennes, des hormones stéroïdiennes.

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.

IV.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^e siècle :



Avec k_1 : constante cinétique d'association

k_{-1} : constante cinétique de dissociation

$[L]$: concentration de ligand libre en mol/l

$[R]$: concentration de récepteur libre en mol/l

$[LR]$: concentration de complexe ligand-récepteur en mol/l

KD ou KA (ou KB) = $k_{-1}/k_1 = [L] \times [R] / [LR]$

Selon la nomenclature actuelle la constante de dissociation à l'équilibre KD est nommée

KA pour les agonistes et KB pour les antagonistes.

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

IV.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) 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.

A) 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 radio-marqué (H3, C14, I 125 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.

A partir de cette expérience de saturation, il est possible de déterminer la constante de dissociation (KD) qui traduit l'affinité du ligand pour ce récepteur et le nombre maximal de sites (B_{max}) de fixation. KD 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.

b) 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 radio-marquées 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.

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 ;
- 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.

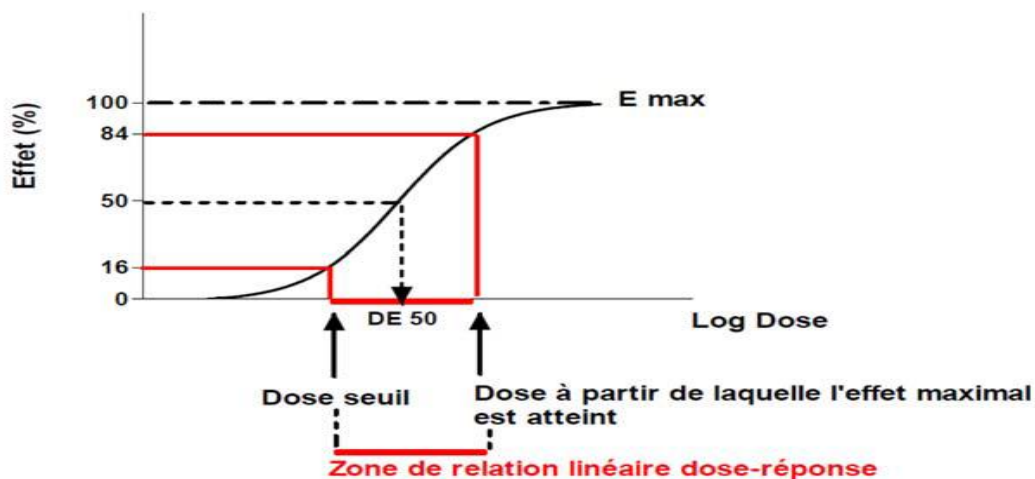
IV.1.4. Approche expérimentale fonctionnelle : courbe dose-réponse

IV.1.4.1. 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.

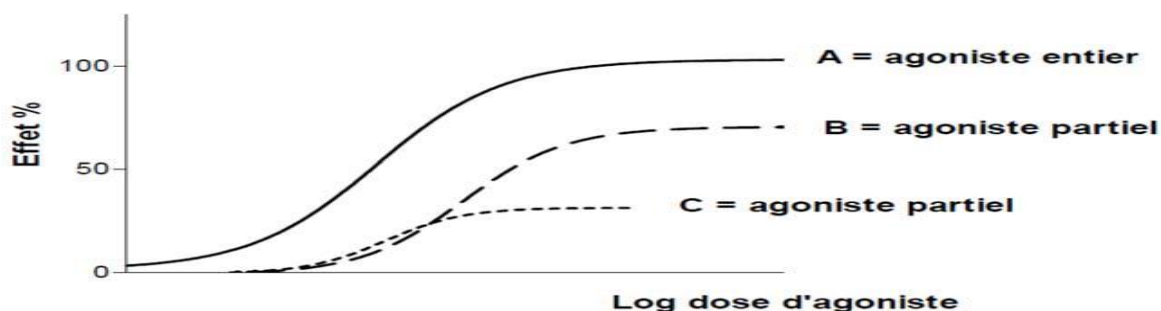
IV.1.4.2. Agoniste

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 α 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.

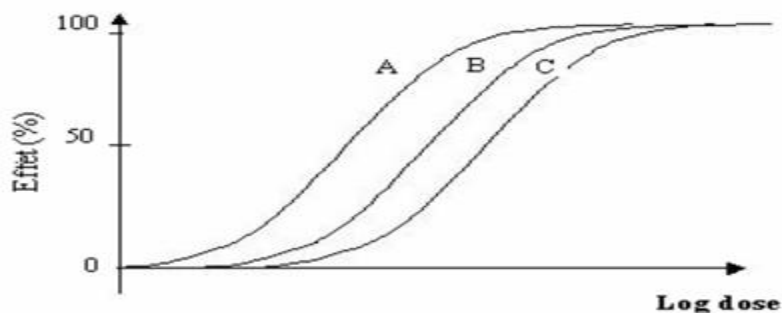
Plus la DE_{50} d'un agoniste est faible, plus l'agoniste est puissant.

IV.1.4.2.1. 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.

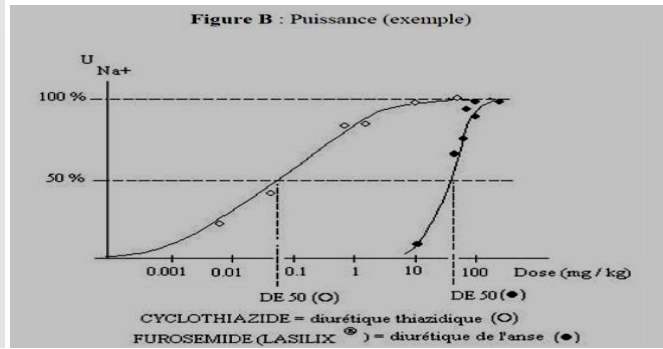
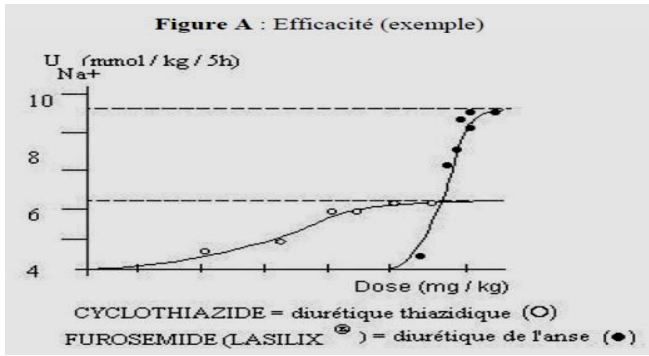


Les notions de puissance et d'efficacité peuvent être illustrées à l'aide d'un exemple qui compare les courbes dose-effet obtenues au cours d'une expérimentation chez le chien avec deux diurétiques : le furosémide et le cyclothiazide. Sur la figure A où l'activité natriurétique de ces deux diurétiques est exprimée en valeur absolue (mmol/kg/5h), l'excrétion urinaire du

Na^+ 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_{50} de 60 mg/kg ; par contre, le cyclothiazide a une DE_{50} de 0,05 mg/kg. Le cyclothiazide est plus puissant que le furosémide.



IV.1.4.3. Antagonistes

Définition de la notion d'antagoniste

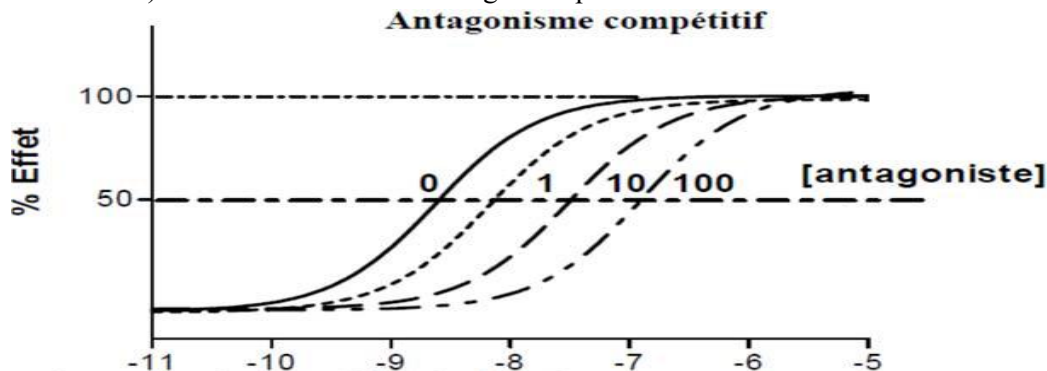
Substance qui se lie à un récepteur spécifique sans provoquer d'effet mais qui peut ainsi bloquer l'action du médiateur endogène en s'opposant à la liaison du médiateur à son récepteur.

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.

3.1.4.3.1. 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.



3.1.4.3.2. 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.

