

UE 3 – Pharmacologie

Pr. Florentia Kagueidou (*Service de pharmacologie clinique, Hôpital Robert Debré*)

Le 01/03/2017 à 15h30

Ronéotypeur : Valentine PONCET

Ronéoficheur : Léa RACINE

UE 3 – Cours 3 :

Interactions médicament-récepteur, Relation effet-dose, effet-concentration

Les points importants/questions tombables de ce cours sont les suivants : agonistes (les différents types : partiels, incomplets, etc.), antagonistes. Il faut également savoir interpréter les courbes d'affinité, et bien connaître les définitions qui s'y rapportent (K_d , CE_{50} ...). Il peut également nous être demandé de tracer une courbe concentration/effet d'un agoniste par exemple. Enfin, les exemples de médicaments (notamment les noms commerciaux) ne sont pas à connaître par cœur, ils servent juste d'illustrations pour nous aider à mieux comprendre ce cours.

Pour finir, la prof nous conseille de conserver nos cours de pharmaco pendant toute nos études (oui, oui, même à l'internat) car elle estime qu'on en aura besoin pendant très longtemps.

La prof a accepté de relire la ronéo, je vous ferai part d'éventuelles modifications via le groupe Fb.

Bon courage à tous ☺

Introduction : définitions et rappels

I. Mécanisme d'action et cibles des médicaments

- A. Les grandes étapes du mécanisme d'action des médicaments
- B. Les différentes cibles cellulaires des médicaments
- C. Cinétique de l'effet des médicaments sur les cellules

II. Pharmacodynamie pré-clinique

- A. Etude de l'affinité d'une substance pour son site d'action
 - 1) La liaison ligand-récepteur
 - 2) Méthode de liaison binding
- B. Etude de l'effet pharmacologique

AGONISTES

- 1) Définition
- 2) Courbes concentration (dose)- effet (réponse)
- 3) Notion de récepteur de réserve
- 4) Propriétés d'un agoniste

ANTAGONISTES

- 1) Antagoniste pharmacologique
 - 2) Antagoniste fonctionnel ou physiologique
 - 3) Antagoniste chimique
 - 4) Agoniste partiel
 - 5) Agoniste inverse
- C. Etude de la sélectivité de la molécule
 - 1) Les deux types de sélectivité
 - 2) Les trois mécanismes de sélectivité clinique

III. Pharmacodynamie clinique

Introduction : définitions et rappels

Définitions :

Pharmacologie : science des effets et du devenir des médicaments dans l'organisme (différent de la pharmacie qui désigne la fabrication et la dispensation des médicaments).

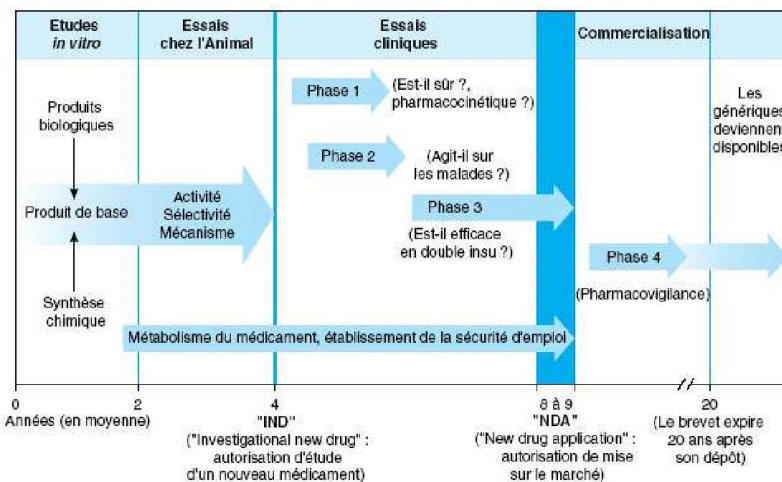
Pharmacodynamie : actions du médicament sur l'organisme (effets bénéfiques, effets indésirables).

Pharmacocinétique : actions de l'organisme sur le médicament (4 étapes : Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination)

Développement du médicament

Je place ce schéma à titre indicatif, il n'est pas l'objet du cours.

Développement du médicament



I. Mécanisme d'action et cibles des médicaments

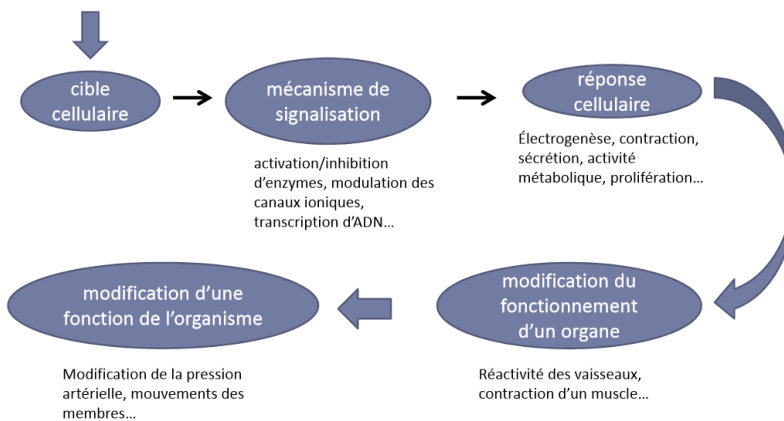
Connaître les mécanismes d'action des médicaments permet de mieux connaître les mécanismes physiopathologiques en cause dans les différentes maladies. Cela permet aussi d'améliorer les modalités d'administration, de prévenir la survenue d'effets indésirables. L'intérêt est aussi d'ouvrir des voies de développement pour de nouveaux médicaments.

A. Les grandes étapes du mécanisme d'action des médicaments :

Un médicament agit sur une cible cellulaire. Via des mécanismes de signalisation, le médicament déclenche une réponse cellulaire, qui aboutira à la modification du fonctionnement d'un organe, puis d'une fonction de l'organisme.

Les grandes étapes du mécanisme d'action des médicaments

Médicament



B. Les différentes cibles cellulaires des médicaments :

Les médicaments peuvent agir sur de nombreuses cibles :

1) Des récepteurs (+++)

Récepteurs intracellulaires : R. nucléaires (lipophiles)

Récepteurs – enzymes : tyrosine-kinase, guanylyl cyclase

Récepteurs – canal ionique

Récepteurs couplés aux protéines G

2) Des enzymes (par exemple : médicaments inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine)

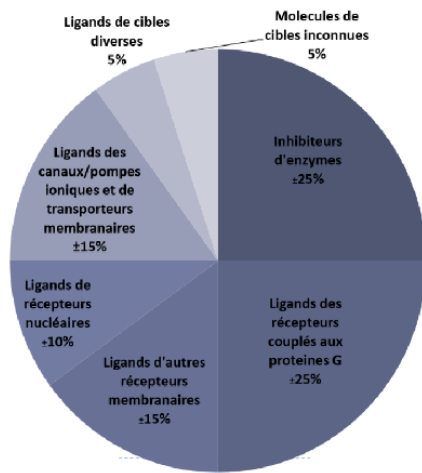
3) Des canaux ioniques et transporteurs membranaires (exemple : médicaments inhibiteurs de la pompe à protons)

4) Des acides nucléiques (exemple : les médicaments anticancéreux).

Cependant, certains médicaments possèdent un effet qui n'est pas déterminé par une interaction avec une cible cellulaire de notre organisme, il s'agit principalement :

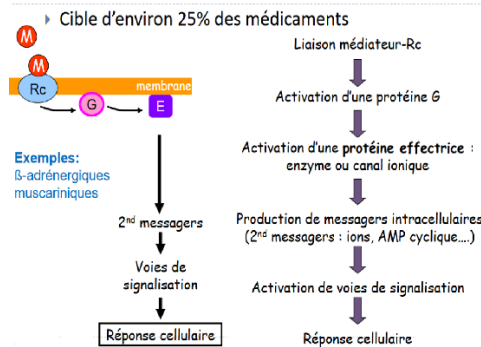
- des médicaments visant à détruire des agents pathogènes tels que les virus, bactéries, parasites, champignons (macromolécules des agents pathogènes)
- des médicaments remplaçant une substance endogène (insuline...)
- des agents de chélation des ions (excès de cuivre...)
- des Anticorps (anticorps anti-TNF α ...)
- des médicaments agissant sur une interaction physicochimique (ex: laxatifs osmotiques, antiacides...).

Environ 1200 molécules thérapeutiques sont sur le marché, celle-ci agissent sur 330 cibles différentes (270 cibles sont codées par notre génome, 60 appartiennent à des agents pathogènes).



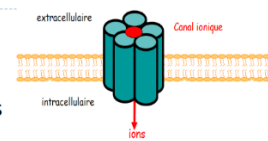
Les diapos suivantes n'ont pas été traitées pendant le cours. Elles présentent le fonctionnement des différents récepteurs. Je les mets ici à titre indicatif, sachant que ce sont des rappels et qu'un autre cours d'UE 3 est dédié aux récepteurs.

Rec. couplés à une protéine G



Rec. canaux ioniques

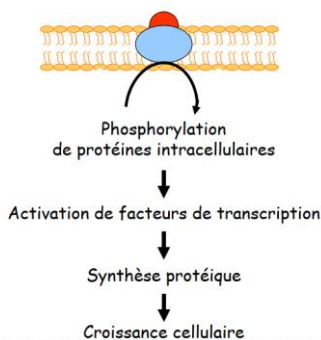
- canal ionique
- fixation du ligand → ouverture canal → entrée d'ions
- Exemples:



- Sodium (Na⁺) : plaque motrice, augmentent l'excitabilité de la cellule (lidocaïne, anesthésique local)
- Calcium (Ca²⁺) : R glutamate, neuromédiateur excitateur du SNC (amantadine, traitement du Parkinson)
- Chlore (Cl⁻) : diminuent l'excitabilité (ex: R GABA, cible des benzodiazépines, traitement anxiolytique, sédatif, myorelaxant...)

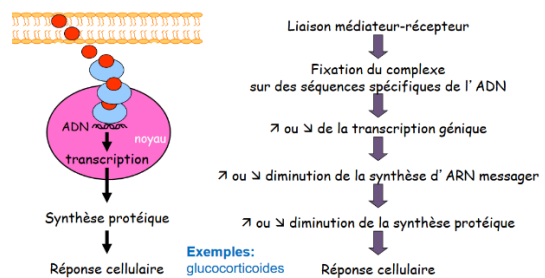
Rec. enzymes

- Ex.: Rec. à activité tyrosine kinase → rec. de l'insuline



Rec. intracellulaires → nucléaires

- se trouvent à l'intérieur de la cellule



C. Cinétique de l'effet des médicaments sur les cellules :

Selon la cible du médicament, l'effet pharmacologique va survenir après un temps plus ou moins long

- pour les canaux ioniques, ces effets sont de l'ordre de la ms,
- pour les récepteurs membranaires il s'agit de quelques secondes
- concernant les enzymes il s'agit de quelques minutes
- pour les récepteurs nucléaires : quelques heures (ex : c'est le cas des corticoïdes dont le récepteur est intracellulaire, ces médicaments possèdent alors un effet tardif, *dans le traitement de l'asthme on va donc les employer comme traitement de fond*)

II. Pharmacodynamie pré-clinique

Effet pharmacologique et effet thérapeutique

L'**effet pharmacologique** résulte de l'interaction entre le médicament et son site d'action (= sa cible). Il est quantifiable au niveau d'une cellule ou d'un organe isolé (ex : contraction d'une artère isolée), ou de l'organisme entier (ex : élévation de la tension artérielle). Il est important de savoir qu'**un effet pharmacologique** peut se traduire par **un ou plusieurs effets thérapeutiques** (+++).

Par exemple, les anti-agrégants plaquettaires comme l'aspirine ont pour **effet pharmacologique** d'empêcher les plaquettes de s'agréger, et l'**effet thérapeutique** recherché est de diminuer les risques de thrombose et d'embolie pulmonaire.

Ainsi on peut dire que l'effet thérapeutique est une conséquence de l'effet pharmacologique.

Pharmacodynamie pré-clinique et clinique

/! Pharmacodynamie pré-clinique et pharmacodynamie clinique sont deux termes distincts.

La **pharmacodynamie pré-clinique** comprend :

- l'étude de l'**affinité** d'une substance pour son site d'action (étude de la liaison ligand-récepteur)
- l'étude de l'**effet pharmacologique** (comme définit ci-dessus), via des **études fonctionnelles**, qui passent par la réalisation de **courbes concentration-effet**
- l'étude de la **sélectivité** de la molécule

La **pharmacodynamie clinique** correspond à l'**étude de l'effet thérapeutique**.

A. Etude de l'affinité de la substance pour son site d'action

Les études d'affinité peuvent être réalisées sur des récepteurs purifiés, des fragments membranaires ou des cellules isolées. Une même cellule comporte **plusieurs récepteurs** dont le nombre peut **varier** selon l'utilisation chronique de médicaments, en fonction de certaines pathologies, et surtout selon l'**âge** (croissance chez l'enfant, personnes âgées...). Ainsi, les complexes médicament-récepteur se rompent continuellement et au hasard (ce qui aboutit à la libération de récepteurs qui peuvent se recombinaer à nouveau).

1) La liaison ligand-récepteur

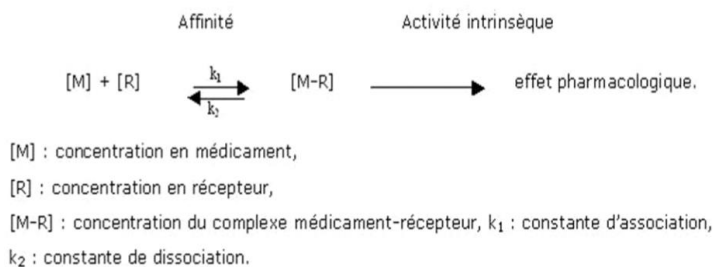
L'affinité d'un ligand pour un récepteur est étudiée grâce à une série d'expérimentations. Elle désigne la puissance d'interaction physico-chimique entre le ligand et son récepteur.

La liaison d'un ligand sur son récepteur est **spécifique** : elle déclenche / bloque une cascade d'événements cellulaires aboutissant à un effet pharmacologique.

Elle est également **saturable** : le nombre de récepteurs de la cellule est limité.

Au contraire, une liaison à un site non spécifique (ex : liaison à l'albumine dans le plasma) du ligand ne déclenche pas d'effet biologique et n'est pas saturable.

L'interaction ligand-récepteur répond à la Loi d'action des masses. Il s'agit d'une réaction réversible :



Principe :

On a dans un premier temps formation de complexes ligand-R, puis dissociation de ces complexes (*séparant le ligand et le récepteur qui peuvent ensuite se réassocier et ainsi de suite*)

A l'équilibre, on a la relation : $V_1 = V_2 \rightarrow [L] \times [R] \times k_1 = [LR] \times k_2$

A l'état d'équilibre, la vitesse avec laquelle les complexes Médicament-Récepteur se forment et se dissocient sont égales (L désigne soit le ligand soit le médicament).

Ainsi, la vitesse de formation des complexes ligand-R est proportionnelle à la concentration en récepteurs et en ligands. De même, la vitesse de dissociation des complexes ligand-R est proportionnelle à la concentration des complexes formés.

On a alors :

$$K_D \text{ ou } K_A \text{ (ou } K_B) = k_2 / k_1 = \frac{[L] \times [R]}{[LR]}$$

$$K_D = \frac{[L] \times [R]}{[LR]}$$

$$[LR] + [R] = [R_{total}]$$

Donc : $K_D = [L]$ quand $[LR] = [R_t]/2$

Kd = constante de dissociation à l'équilibre = concentration de ligand nécessaire à l'occupation de 50% des récepteurs à l'équilibre

. elle caractérise la liaison ligand-R,

. elle correspond à **l'inverse de l'affinité du ligand pour son R : affinité = 1 / Kd**

(plus Kd est faible et plus l'affinité est forte, et inversement).

. elle correspond à la concentration de ligand pour laquelle la moitié des récepteurs est fixée à l'équilibre.

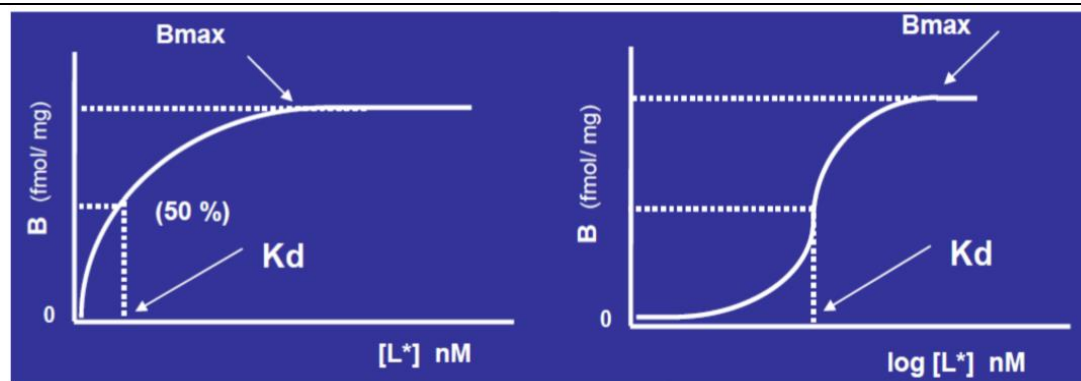
. elle dépend :

- des facteurs physiques (température)
- de la nature chimique des substances en interaction +++

D'un point de vue thérapeutique, si un médicament possède une Kd très élevée, donc une faible affinité pour son R, il faudra administrer une dose élevée de médicament pour obtenir la même fixation sur le R.

Un médicament est d'autant plus puissant qu'il se fixe à son récepteur avec une faible dose.

Courbe concentration-fixation au récepteur (il faut juste connaître le concept)
Représentation de l'évolution du pourcentage de récepteurs occupés en fonction de la concentration en ligand



C'est un processus **saturable** (d'où le « plateau » obtenu)

Il s'agit d'une courbe **hyperbolique** (graphe de gauche), d'allure **sigmoïde en mettant la concentration de Ligand en log** (graphe de droite).

Bmax = liaison maximale (nombre maximal de site de fixation)

Kd = concentration en ligand pour laquelle 50% des récepteurs sont fixés.

2) Méthode de liaison binding

Principe

L'objectif de cette méthode est de **déterminer la capacité de fixation du ligand sur son récepteur**, tout en sachant que **Kd** reflète **l'inverse de l'affinité ligand-R**.

Cette méthode est utilisée :

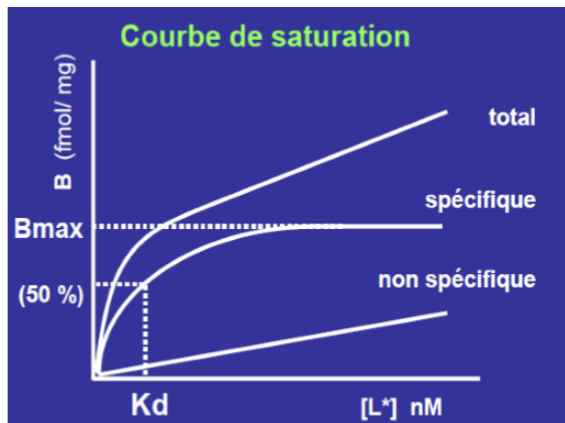
- soit pour **définir le profil pharmacologique d'une substance**, par la comparaison des affinités du même ligand pour différents récepteurs
- soit pour **tester l'affinité de différents ligands vis-à-vis d'un récepteur d'intérêt** (on a un récepteur qui nous intéresse dans une pathologie, donc on va tester sur ce récepteur plusieurs ligands d'origine naturelle ou produits par voie chimique et comparer les différentes affinités observées).

/! Cette méthode permet d'étudier l'affinité, mais elle ne permet pas de définir la réponse pharmacologique (soit l'activité du ligand), *il s'agit en fait de test « non fonctionnel »*.

Il existe deux méthodes de liaison binding : la méthode de saturation et la méthode de déplacement.

⇒ **Méthode de saturation :**

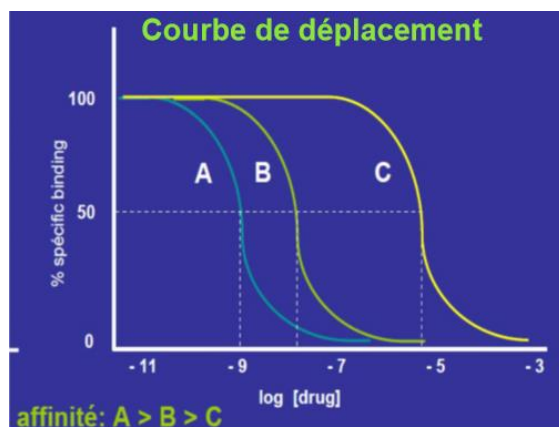
On dispose de tubes à essais contenant des R à la membrane. Dans ces tubes on place des ligands radiomarqués, à des concentrations différentes pour chaque tube. On fait interagir ces ligands, puis on procède à un rinçage (ce qui élimine les ligands qui ne se sont pas fixé). Ensuite, on quantifie la radioactivité associée à chaque concentration de ligand. On étudie ainsi la liaison du ligand radiomarqué au récepteur ce qui permet de déterminer l'affinité du ligand.



Pour interpréter cette courbe on s'aide du fait que $K_d = 1/\text{affinité}$ (comme vu juste au-dessus en 1))

⇒ **Méthode de déplacement :**

On n'a pas de fixation radioactive par le ligand, donc on fait interagir d'autres molécules radioactives avec le récepteur, puis on observe comment ces molécules vont être déplacées du récepteur par le ligand. Plus le ligand a une affinité importante pour le récepteur, plus il va déplacer rapidement les molécules radiomarquées, et inversement.



Ici, on observe parmi les 3 molécules A, B et C que la molécule A est celle qui déplace le récepteur à la concentration la plus faible. (concentration de déplacement de A < concentration de déplacement de B < concentration de déplacement de C). Par conséquent, c'est elle qui est associée au ligand qui possède l'affinité la plus grande.

B. Etude de l'effet pharmacologique

Rappel : Les études fonctionnelles sont réalisées sur des cellules/organes isolés, ou sur un organisme entier (*in vivo* chez l'animal). Les études de liaison spécifiques se font sur des récepteurs purifiés, des fragments membranaires ou des cellules isolées.

AGONISTES

1) Définition

Un médicament qui se fixe sur un récepteur physiologique et qui reproduit l'effet du ligand naturel est un agoniste.

Les récepteurs de médicaments agonistes sont des récepteurs servant déjà de récepteurs à des ligands naturels (= ligands endogènes). Ces médicaments vont altérer la réponse normale aux ligands naturels soit en la diminuant ou l'inhibant, soit en l'augmentant.

Ainsi, les agonistes sont des molécules qui miment l'action de molécules endogènes.

Exemple : le salbutamol (nom commercial *Ventoline*) mime l'effet de l'adrénaline qui se fixe sur les récepteurs β_2 adrénergiques, il reproduit l'effet bénéfique de la stimulation de ces récepteurs.

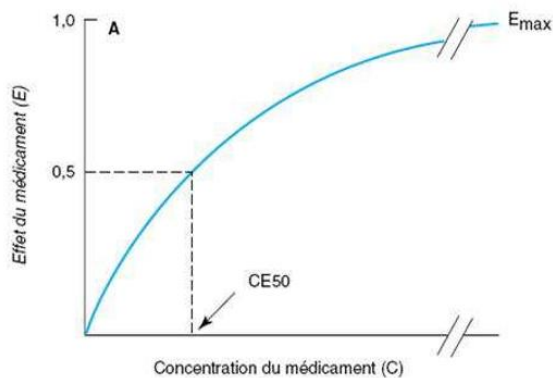
La fixation d'adrénaline sur le récepteur β_2 d'une cellule musculaire de la paroi bronchique entraîne une vasodilatation. La fixation du salbutamol sur ce même récepteur entraîne une bronchodilatation (traitement de l'asthme).

2) Courbes concentration (dose)- effet (réponse)

On mesure l'effet pharmacologique (in vitro ou in vivo) pour des doses croissantes de la substance à étudier.

Courbe représentant l'effet du ligand en fonction de sa concentration

(\Rightarrow Détermination de la CE50)



CE50 ou (DE50) = Concentration Efficace 50 = concentration en agoniste qui permet d'obtenir 50% de son effet maximal.

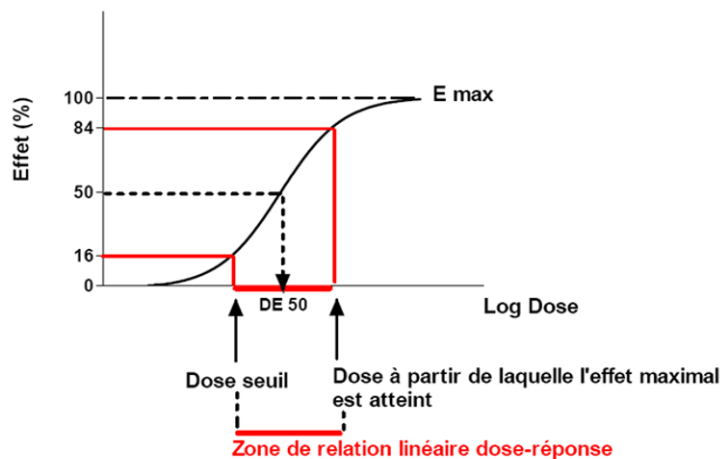
E_{max} = Effet maximal

C'est un processus saturable.

Quelle est la différence entre CE50 et DE50 ?

Quand on travaille in vitro (avec des tubes à essais), graphiquement on représente l'effet du ligand en fonction de sa concentration et on emploie le terme de CE50. Alors que quand on administre le médicament in vivo (chez l'animal) on représente l'effet du ligand en fonction du log de sa dose, on parle donc de DE50.

Entre la dose seuil et la dose à partir de laquelle l'effet maximal est atteint, on délimite une zone dite **zone de relation linéaire entre la dose et la réponse (correspond à la zone d'effet thérapeutique)**.

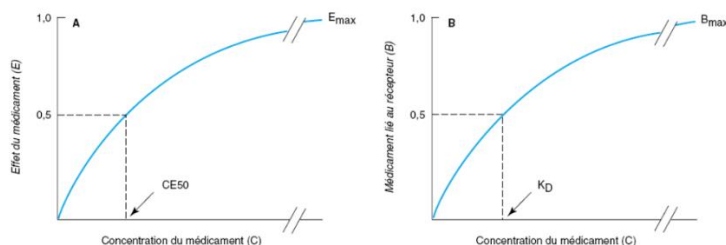


Cette fenêtre est caractérisée par une relation de **proportionnalité** (linéaire) entre la dose administrée et l'effet résultant. Il est intéressant de prendre en compte la pente de la droite obtenue. En effet si cette pente est raide, graphiquement une faible augmentation de la dose va grandement exagérer l'effet de la molécule.

De tels médicaments sont qualifiés de médicament à marge thérapeutique étroite (*ils sont par conséquent très difficile à magner*).

Exemple de médicaments à marge thérapeutique étroite : la théophylline, les anti-vitamine K.

3) Notion de récepteur de réserve



/! A première vue, on a l'impression qu'il existe une analogie entre la courbe d'affinité (*avec K_d*) et la courbe de réponse pharmacologique (*avec CE_{50}*). En fait, ces deux courbes ne sont **pas équivalentes** ! En effet, la concentration nécessaire à la fixation du médicament aux récepteurs ne correspond pas forcément à la concentration qui est nécessaire pour provoquer 50% de l'effet pharmacologique. L'effet maximal d'un ligand peut être obtenu même si la concentration n'entraîne pas l'occupation de la totalité des récepteurs (par exemple, on peut avoir 50 % de l'effet maximal en ayant seulement 20% de récepteurs liés au ligand).

Explications :

- Tissus possédant des récepteurs de réserve :

Certains tissus ont besoin de fixer très peu de récepteurs via leur ligand pour exercer leur fonction physiologique. C'est le cas de la synapse cholinergique au niveau de la jonction neuromusculaire des muscles : très grand nombre de récepteurs pourtant il faut très peu d'acétylcholine pour déclencher la contraction des cellules musculaires. Ces récepteurs sont des **récepteurs de réserve**. Ils ne sont **pas impliqués** dans l'effet pharmacologique.

Ainsi un tissu possédant un grand nombre de récepteurs de réserve possède une **sensibilité plus importante** vis-à-vis des substances qui fixent ces récepteurs.

On a alors la relation suivante : $CE_{50} < K_d$

- Tissus sans récepteurs de réserve :

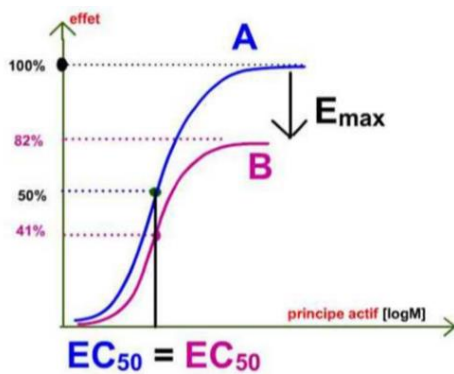
On a la relation : $CE_{50} = K_d$

4) Propriétés d'un agoniste

Un agoniste possède deux principales propriétés :

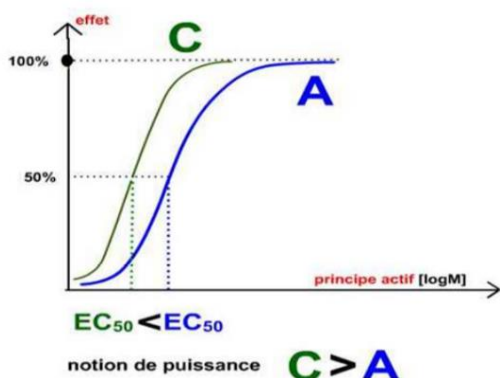
- Son **efficacité**, qui correspond à l'effet maximal **E_{max}**

Elle dépend de l'**activité intrinsèque de l'agoniste** (notée **a**) qui est la capacité à entraîner le couplage du récepteur à son effecteur. Il existe des **agonistes complets** (= **agonistes entiers**) dont l'activité intrinsèque (a) est maximale (a = 1). Il existe des **agonistes partiels** dont l'activité intrinsèque est inférieure à 1 ($0 < a < 1$).



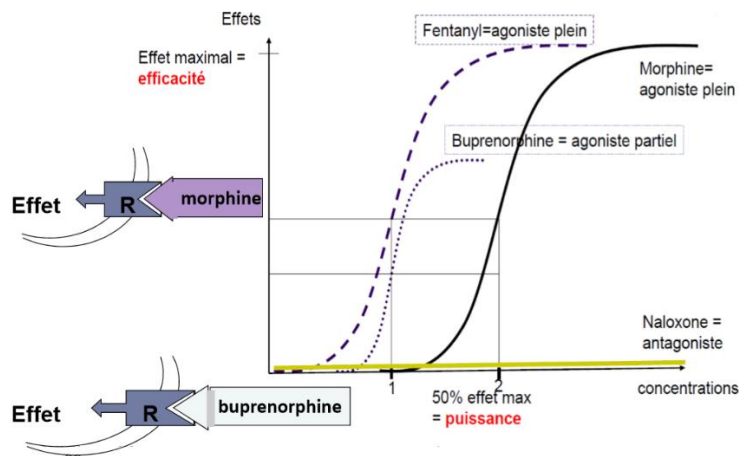
Ici pour une même concentration des molécules A et B, ($CE_{50} A = CE_{50} B$), on remarque que $E_{max} A > E_{max} B$. La molécule A possède une meilleure **efficacité** que la molécule B.

- Sa **puissance**, exprimée par la **CE_{50}** (plus la concentration CE_{50} est **faible**, plus la puissance est **grande**). La notion de puissance s'appuie sur l'**affinité** du ligand pour son récepteur : plus elle est grande, plus sa puissance est élevée.



Ici, $CE_{50} C < CE_{50} A$ pour une même efficacité ($E_{max} C = E_{max} A$), donc la molécule C est plus **puissante** que la molécule A.

Illustration des notions d'efficacité et de puissance : exemple des antalgiques opiacés



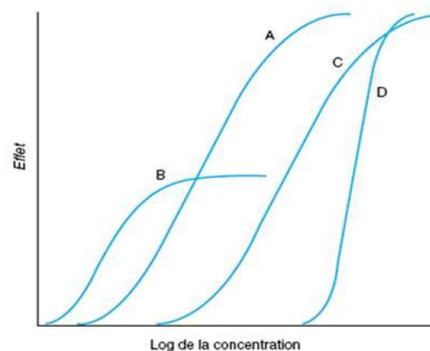
La morphine est un agoniste complet des récepteurs morphiniques μ .

La buprénorphine est un agoniste partiel (E_{max} Buprénorphine < E_{max} Morphine), mais est plus puissante que la morphine (CE_{50} Buprénorphine < CE_{50} Morphine).

Le fentanyl est un agoniste complet (E_{max} Fentanyl = E_{max} morphine) avec l'avantage d'être plus puissant que la morphine (CE Fentanyl < CE morphine).

QUIZ (très bon moyen de vérifier si vous avez compris les notions de puissance et d'efficacité d'un agoniste)

- ▶ Comparer A et B
 - ▶ A plus efficace que B
 - ▶ B plus puissant que A
- ▶ Comparer A et C
 - ▶ Même efficacité
 - ▶ A plus puissant que C
- ▶ Comparer A, C, D
 - ▶ Même efficacité
 - ▶ Puissance: A > C > D



ANTAGONISTES

Un médicament qui se fixe sur un récepteur physiologique et qui bloque l'effet du ligand naturel est un antagoniste.

Exemple : le propranolol est un antagoniste des récepteurs β_1 -adrénergiques

Fixation de noradrénaline sur les récepteurs β_1 -adrénergiques : augmentation force et rythme des contractions cardiaques.

Fixation du propranolol (\Rightarrow antagoniste, traitement HTA et insuffisance cardiaque).

Il existe **3 grands types d'antagonistes** :

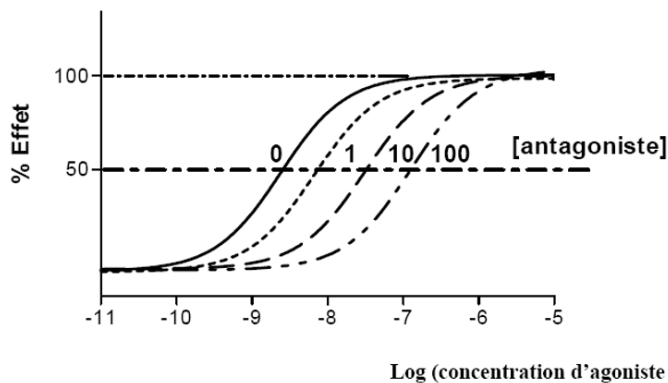
- 1) **Antagoniste pharmacologique**
- 2) **Antagoniste fonctionnel ou physiologique**
- 3) **Antagoniste chimique**

Pour étudier l'effet d'un antagoniste, on réalise des courbes concentration-effet de l'agoniste en présence de concentrations croissantes d'antagoniste.

1) Antagoniste pharmacologique

Les antagonistes pharmacologiques se répartissent en 3 catégories : **compétitif**, **non compétitif** et **irréversible** (cas particulier d'antagonisme compétitif).

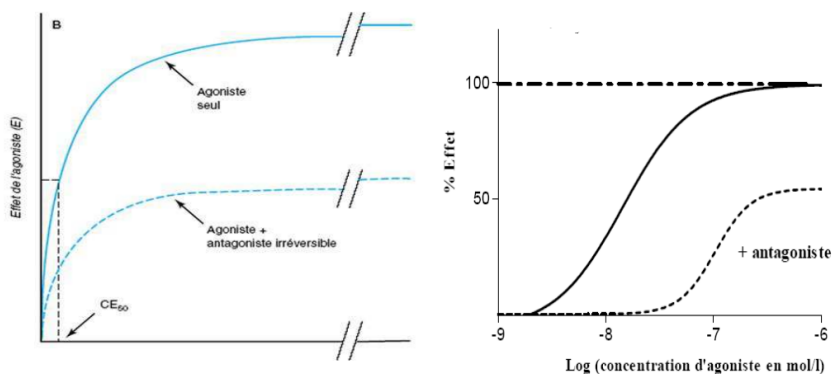
- **Compétitif** : l'antagoniste interagit avec le même récepteur que l'agoniste



En présence de l'antagoniste, il faut augmenter les doses de l'agoniste pour obtenir la même réponse qu'en son absence.

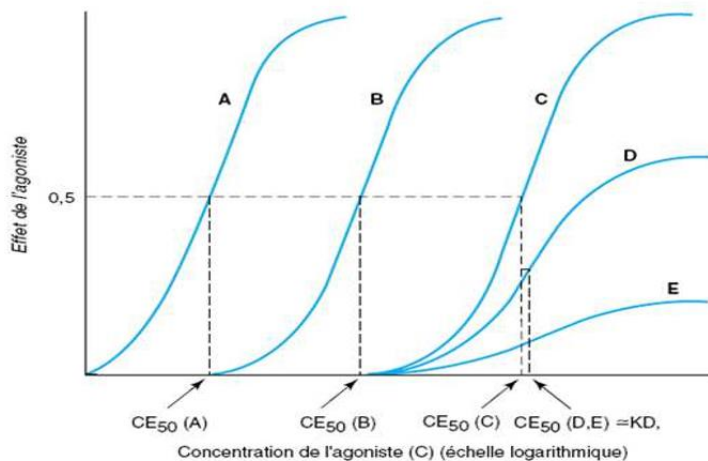
Comme l'effet maximal est quand même obtenu, on dit qu'il s'agit d'un antagonisme surmontable (réversible).

- **Non compétitif** : l'antagoniste interagit avec un récepteur différent de celui de l'agoniste.



Diminution de l'efficacité de l'agoniste (même si on augmente la concentration en agoniste, on ne retrouve pas le même effet). Cette association est pratiquement irréversible = antagonisme insurmontable.

- Irréversible :



Il s'agit d'un cas particulier d'antagonisme compétitif (donc même site de fixation que l'agoniste). Cependant la liaison de ce type d'antagoniste vis-à-vis du récepteur est cette fois-ci irréversible. En effet il s'agit d'une liaison de type covalente (extrêmement forte). L'antagoniste persiste après la disparition de la substance.

En pratique ce type d'antagoniste est utilisé pour mettre en évidence le rôle des « récepteurs de réserve » décrit précédemment : *en effet dans la plupart des tissus il existe des récepteurs de réserve, qui sont insensibles à l'effet pharmacologique (ici insensibles à l'effet de l'antagoniste), donc on arrive quand même à fixer l'agoniste sur ces récepteurs et ainsi on obtient quand même l'effet de l'agoniste.*

2) Antagonisme fonctionnel ou physiologique

Deux agonistes se fixent sur des récepteurs distincts et exercent des effets opposés. Cela produit des effets moins spécifiques et moins faciles à contrôler qu'avec un antagoniste spécifique d'un R.

Exemples :

- Les glucocorticoïdes augmentent la glycémie, mais l'insuline la fait diminuer. Ainsi l'insuline exerce un antagonisme fonctionnel sur les glucocorticoïdes.
- De même, la noradrénaline entraîne une contraction des artérioles alors que l'acétylcholine entraîne une relaxation de celles-ci.

3) Antagoniste chimique

Interaction chimique de l'agoniste avec l'antagoniste, indépendamment de toute interaction avec un récepteur. Un médicament se fixe sur un autre et l'inactive.

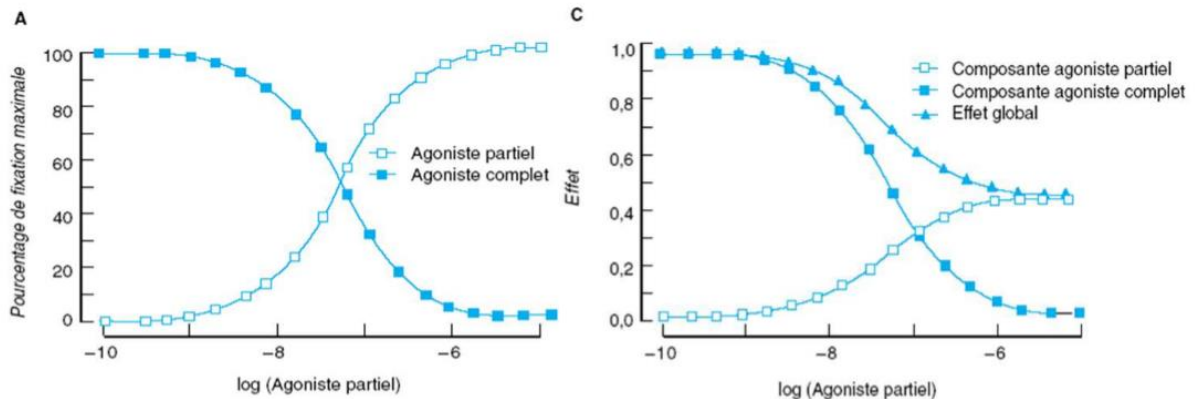
Exemple :

La protamine se fixe sur l'héparine et la neutralise.

4) Agoniste partiel

Un agoniste partiel est un agoniste ayant un effet maximal inférieur à celui d'un agoniste complet. Il a une **double potentialité : agoniste et antagoniste**.

- Si le médiateur endogène est présent en quantité faible ou si il est absent : **effet agoniste partiel**.
- Si le médiateur endogène est en quantité élevée ou si un agoniste complet est aussi présent : **compétition = effet pharmacologique d'antagoniste**. En effet, l'agoniste partiel va induire un déplacement sur les R de l'agoniste complet, ce qui entraîne une diminution de l'effet pharmacologique.



Exemple :

Rappel :

Morphine (agoniste complet des $R\mu$)

Buprénorphine (agoniste partiel des $R\mu$)

Un toxicomane qui prend de la morphine a déjà de la morphine sur ses $R\mu$.

Si on administre à ce toxicomane de la Buprénorphine, on va observer une diminution de l'effet antalgique et il va faire un syndrome de sevrage. *Attention donc : on n'administre pas de la morphine et de la buprénorphine simultanément, au risque de faire diminuer l'effet thérapeutique recherché. De manière générale il ne faut pas administrer un médicament agoniste partiel avec son agoniste complet.*

5) Agoniste inverse (= Antagoniste négatif)

Un agoniste inverse s'oppose aux effets de l'agoniste, et il provoque en plus une réponse cellulaire propre (il inactive le récepteur ou le maintient sous forme inactive).

L'activité intrinsèque (a) d'un agoniste inverse est $a = -1$. Celle d'un agoniste inverse partiel est comprise entre -1 et 0 .

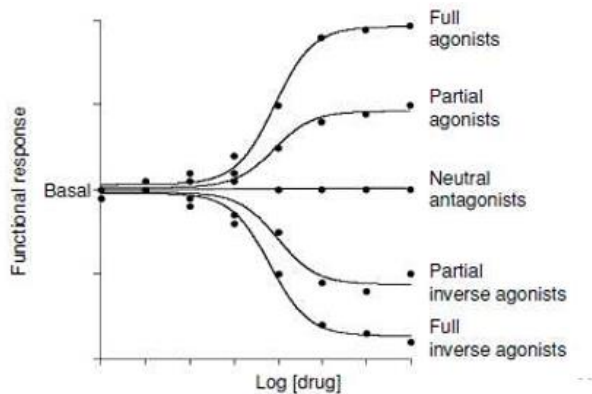
Le concept d'agoniste inverse est très récent.

Exemple : Les récepteurs GABA du SNC entraînent des effets apaisants quand ils sont stimulés.

Certaines molécules sont des agonistes de ces récepteurs GABA (benzodiazépines). On a développé des molécules agonistes inverses de ces récepteurs qui induisent un effet inverse (hyperexcitation voire convulsions) mais qui ne sont pas pour autant des antagonistes de ces récepteurs.

/! il ne faut pas confondre agoniste inverse et antagoniste.

Graphe récapitulatif :



C. Etude de la sélectivité de la molécule

Effet spécifique = action ciblée et limitée à un mécanisme biologique précis

1) Les deux types de sélectivité

Il existe peu de médicament spécifique à un récepteur donné (il n'existe pas de spécificité absolue, càd de molécule spécifique pour tel ou tel R).

Par contre, les médicaments peuvent être plus ou moins sélectifs : cela permet d'éviter les effets non souhaités quand on traite une pathologie par exemple, d'éviter les effets indésirables (toxiques).

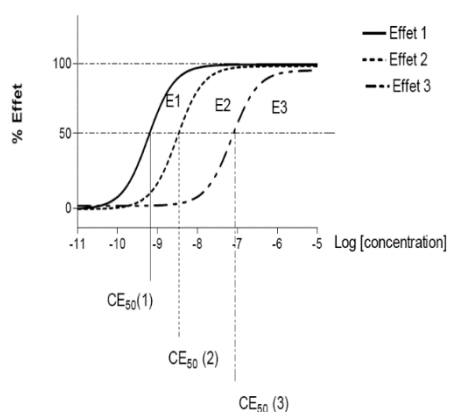
L'idéal est donc d'obtenir des médicaments les plus sélectifs possibles afin d'obtenir l'effet thérapeutique qui nous intéresse.

Il existe deux formes de sélectivité : la **sélectivité de liaison** et la **sélectivité d'effet**.

- **La sélectivité de liaison** : le ligand (ou le médicament) est sélectif pour le Récepteur 1 vis-à-vis du Récepteur 2 si $KD2/KD1 > 100$

- **La sélectivité d'effet** : Le médicament est sélectif pour l'effet 1 vis-à-vis de l'effet 2 si $DE50(E2) / DE50(E1) > 100$ (*idem avec CE50*)

Les effets bénéfiques peuvent s'observer dans un intervalle donné de doses alors que d'autres effets qui pourront être indésirables s'observeront à des doses ou concentrations différentes.



Pour étudier la sélectivité d'un médicament, on s'appuie sur des **rapports entre différentes CE50**.

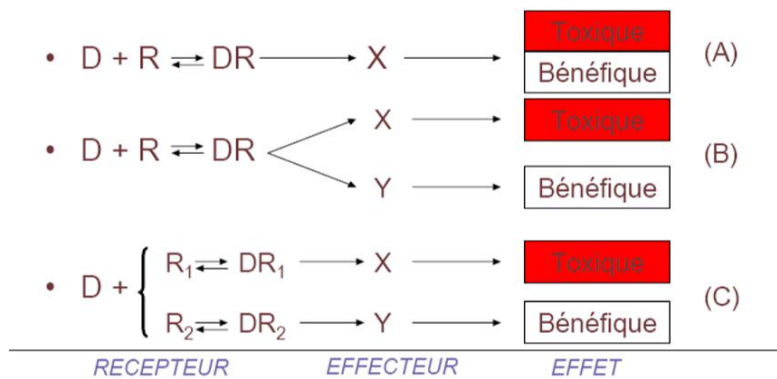
$$CE50\ 2 / CE50\ 1 = 5$$

Pas de sélectivité entre les effets 1 et 2 : le médicament, pour la même dose, va entraîner les deux effets pharmacologiques 1 et 2.

$$CE50\ 3 / CE50\ 1 = 159$$

Ici il y a **sélectivité** : le médicament est sélectif pour l'effet 3 par rapport à l'effet 1. *L'effet 1 pourra toutefois survenir en cas de surdosage de ce médicament.*

2) Les trois mécanismes de sélectivité clinique



Mécanisme de sélectivité clinique A : Toxicité grave

Selon la **dose** administrée, l'effet peut être bénéfique ou toxique. Il s'agit d'une toxicité médicamenteuse grave car elle est le **prolongement pharmacologique direct de l'effet du médicament**.

⇒ Stratégies : surveillance / adaptation, ajout d'un autre médicament, alternatives thérapeutiques...
Exemple : AVK, insuline.

Mécanisme de sélectivité clinique B : Même récepteur pour différentes voies effectrices (même récepteur mais situé dans des tissus différents)

L'effet thérapeutique recherché concerne un tissu, alors que l'action du médicament sur l'autre tissu va générer un effet indésirable.

⇒ Stratégies : administration dose minimale efficace (DME), ajout de médicaments correcteurs, sélectivité « anatomique ».

Exemples :

Digitaliques et troubles digestifs

Molécule β 2-agonistes : bronchodilatation au niveau des bronches mais au niveau du tissu cardiaque tachycardie. On va alors jouer sur la voie d'administration (ici voie inhalée) afin d'optimiser l'effet thérapeutique seulement au niveau du tissu d'intérêt (ici les poumons) et éviter les effets non souhaités.

Mécanisme de sélectivité clinique C : Différents récepteurs

Sur un des récepteurs : effet bénéfique, sur l'autre récepteur : effets toxiques.

⇒ Stratégie : On va jouer sur la sélectivité du médicament pour tel ou tel récepteur, d'où l'intérêt des nouveaux médicaments à sélectivité améliorée.

Exemple : anti-H1/H2, agonistes adrénergiques α et β .

III. Pharmacodynamie clinique

Le médecin a pour rôle de choisir quel médicament administrer à son patient (le traitement doit apporter un bénéfice maximal pour des effets secondaires minimum).

Il est donc primordial de prendre en compte :

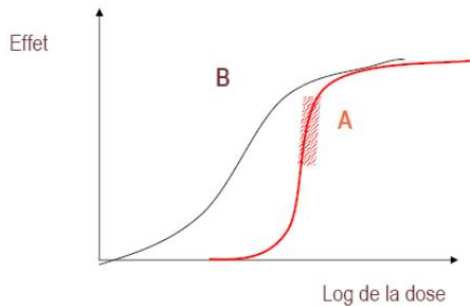
- la **relation dose – effet**
- la **sélectivité du médicament**
- la nature et les causes de **variation de l'effet pharmacologique**

Deux principales notions sont importante dans la décision thérapeutique :

- La **puissance** en jouant sur la dose à administrer
- L'**activité clinique** +++ : efficacité maximale, la capacité du médicament à atteindre son récepteur

Il est important de comprendre l'utilité des **courbes – dose effet clinique quantitatif**

Les courbes dose –effet clinique quantitatif à pente trop raides représentent un risque. En effet une faible augmentation de dose entraine une grande augmentation de l'effet. Cela implique une extension indésirable de l'effet thérapeutique (*ex : une dose trop élevée d'AVK peut entrainer des hémorragies*). Pour les médicaments concernés, l'« Index thérapeutique » (la marge thérapeutique) est étroit(e).



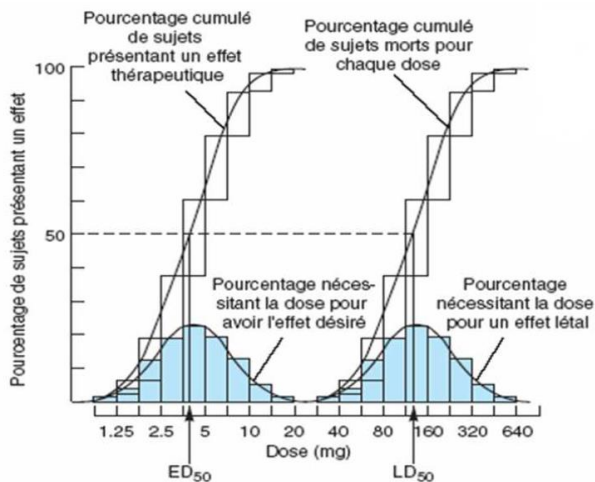
A = danger potentiel si la courbe est très rectiligne.

Zone colorée = zone d'effets indésirables

Cependant, ces courbes présentent des limites :

- Si l'effet clinique (thérapeutique) suit la loi du « tout ou rien » (binaire) : décès, convulsions...
- Elles ne montrent pas la **variabilité interindividuelle** (non négligeable)

C'est pourquoi on réalise des **courbes dose- effet qualitatif**.



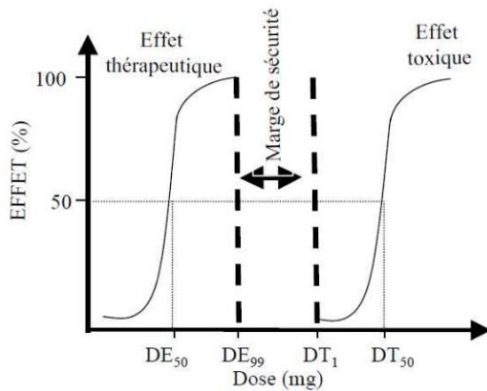
En préclinique (chez l'animal), on définit la DL50 : dose létale médiane, la DE50 : dose efficace médiane, et l'index thérapeutique = DL50/ DE50.

Lors de l'administration du médicament à des patients, on représente le pourcentage des patients qui ressentent l'effet thérapeutique (donnée en ordonnée sur le graphe ci-dessus) en fonction de la dose administrée (en abscisse). On obtient alors une courbe de gauss.

On réalise la même représentation graphique pour déterminer la dose létale (*évidemment chez l'animal !*).

Par exemple pour un médicament contre les migraines, on va trouver une dose à partir de laquelle un nombre significatif de patient va être soulagé, puis en augmentant progressivement les doses de plus en plus de patients seront soulagés, en augmentant encore la dose on remarque que de moins en moins de patients ont besoin d'une dose très élevée pour être soulagés, jusqu'à arriver à la dose toxique.

En additionnant le pourcentage des patients qui ressentent l'effet thérapeutique, on obtient une sigmoïde. On fait de même pour le pourcentage d'animaux morts. On va alors déterminer une dose efficace médiane et une dose létale (ou toxique) médiane. L'**index thérapeutique** sera le rapport entre ces deux doses. La **marge de sécurité** sera le rapport entre la dose toxique pour 1% des patients sur dose efficace pour 99% des patients (plus ces doses sont proches plus la marge de sécu est faible). *Evidemment le but est d'obtenir des médicaments à marge de sécurité la plus large possible.*



En clinique, on définit :

- l'Index thérapeutique = DT_{50}/DE_{50} (DT_{50} : dose toxique médiane, DE_{50} : dose efficace médiane)
- La Marge de sécurité = $DT_{1\%}/DE_{99\%}$ ($DT_{1\%}$: dose toxique 1%, $DE_{99\%}$: dose efficace 99%)

Conclusion :

- La pharmacodynamie est l'étude des effets biochimiques et physiologiques des médicaments et de leur mécanisme d'action
- Elle donne les bases à une utilisation rationnelle des médicaments et à la création d'agents thérapeutiques nouveaux et plus efficaces
- Associée aux connaissances de la pharmacocinétique, elle permet de conduire des traitements sûrs et efficaces.