

FICHE - UE3 - COURS 3 : Interaction médicament-récepteur, relation effet-dose, effet-concentration

DEFINITIONS

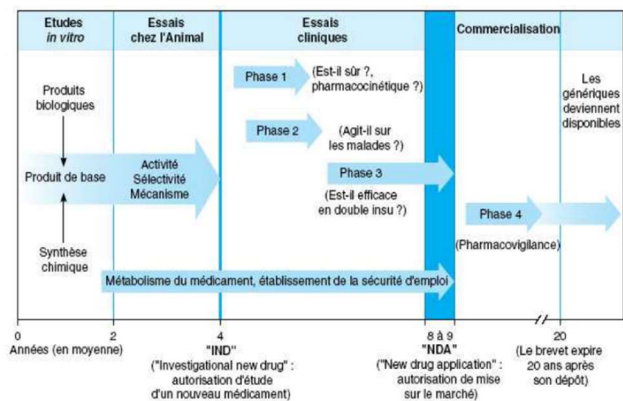
Pharmacologie : science des effets et du devenir des médicaments dans l'organisme.
 ≠ Pharmacie : fabrication et dispensation.

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

Pharmacocinétique : actions de l'organisme sur le médicament (4 étapes ADME)

Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination

Développement du médicament



<p>Pharmacodynamie pré-clinique, comprend :</p> <ul style="list-style-type: none"> - étude de l'<u>affinité</u> d'une substance pour son site d'action (étude de la liaison ligand-récepteur) - étude de la <u>sélectivité</u> de la molécule - étude de l'<u>effet pharmacologique</u>, via des études fonctionnelles (réalisation de courbes dose-effet) 	<p>Pharmacodynamie clinique :</p> <p>Correspond à l'étude de l'<u>effet thérapeutique</u></p>
<p>Effet Pharmacologique : <i>anti-agrégant plaquettaire</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - résulte de l'interaction entre le médicament et sa cible - est quantifiable au niveau d'une cellule, d'un organe isolé ou d'un organisme entier. 	<p>Effet Thérapeutique : <i>diminuer risque de thrombose, EP</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - est une conséquence de l'effet pharmacologique - un effet pharmacologique peut se traduire par un ou plusieurs effets thérapeutiques.

I. MECANISME D'ACTION ET CIBLES DU MEDICAMENT

<p>B. Cibles cellulaires : Sites d'action</p> <ul style="list-style-type: none"> • Récepteurs +++ : IC, Enzyme, Canal ionique, RCPG • Enzymes : IEC • Canaux ioniques et transporteurs membranaires : IPP • Acides nucléiques : <i>anti-cancéreux</i> <p>Certains médicaments ont un effet qui n'est pas déterminé par une interaction avec une cible cellulaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - visant à détruire agents pathogènes : virus, parasite... - remplaçant une substance endogène : <i>insuline</i> - agents de chélation des ions : <i>excès de cuivre</i> - anticorps : <i>anti-TNFα</i> - action sur une interaction physicochimique : <i>laxatif</i> 	<p>A. Etapes du mécanisme d'action</p>
<p>Environ 1200 molécules thérapeutiques sur le marché, agissant sur 330 cibles (270 provenant de notre génome et 60 appartenant à des agents pathogènes).</p> <ul style="list-style-type: none"> - 25% : ligands des RCPG - 25% : inhibiteurs d'Enzymes - 15% : ligands de canaux ioniques ou transporteurs - 15% : ligands d'autres récepteurs membranaires - 10% : ligands de récepteurs nucléaires - 5+5% : ligands de cibles diverses, ou cibles inconnues 	<p>C. Cinétique de l'effet du médicament sur la cellule</p> <p>Selon la cible, l'effet pharmacologique va survenir après un temps plus ou moins long :</p> <ul style="list-style-type: none"> - canaux ioniques : ordre de la milliseconde (ms) - récepteurs membranaires : quelques secondes (s) - enzymes : quelques minutes (min) - récepteurs nucléaires : quelques heures (h) : <i>corticoïdes</i>

II. PHARMACODYNAMIE PRE-CLINIQUE

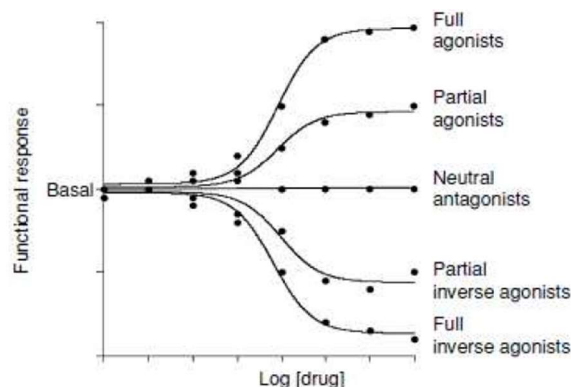
A. Etude de l'effet pharmacologique

Des médicaments agonistes ou antagonistes vont altérer la réponse normale aux ligands naturels soit en la diminuant ou l'inhibant, soit en l'augmentant.

Courbe Dose-Effet

On mesure et représente l'effet pharmacologique induit pour des doses croissantes de la substance à étudier :

- in vitro (tube) : on détermine les concentrations (CE50)
- in vivo (animal) : on détermine les log de doses (DE50)



Notion de Récepteur de Réserve

- elle explique pourquoi la concentration nécessaire en ligand ou agoniste pour avoir 50% de R occupés (K_d), n'est pas équivalente à celle nécessaire pour avoir 50% de l'Effet max (C ou DE50) : $K_d > CE50$ (CF cours 1).
Ex : dans la JNM, la fixation de peu d'Ach suffit pour déclencher l'effet, même si de nombreux R restent inoccupés.
- Les Récepteurs de réserve sont donc ceux qui ne sont **pas impliqués dans l'effet pharmacologique**.
- Un tissu ayant beaucoup de récepteurs de réserve (fréquent), a une grande **Sensibilité** vis-à-vis des substances qui fixent ses récepteurs. Mais pour un tissu sans récepteur de réserve, on a la relation $CE50 = K_d$.

AGONISMES	Un médicament qui se fixe sur un récepteur physiologique et qui reproduit/mime l'effet du ligand naturel/endogène est un agoniste. Il est complet s'ils ont le même Effet max (E_{max}).
Entier ou complet $a = 1$	<p>Les 2 principales propriétés générales d'un agoniste :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efficacité : correspond à E_{max}, dépend de l'activité intrinsèque (a) de l'agoniste, qui est la capacité à entraîner le couplage récepteur-effecteur. (agoniste complet : $a=1$) • Puissance : exprimée par CE50 (CE50 faible = grande puissance), dépend de l'affinité du ligand pour son récepteur (affinité grande = grande puissance = agit à faible concentration)
Partiel $-1 < a < 0$	<p>Agoniste ayant un effet maximal inférieur à celui d'un agoniste complet. Il a une double potentialité : agoniste et antagoniste :</p> <ul style="list-style-type: none"> • si le médiateur endogène est en faible quantité ou absent : effet d'agoniste partiel. • en quantité élevée ou si ago complet présent : compétition = effet pharmaco d'antagoniste.
Inverse $a = -1$	<p>Il s'oppose aux effets de l'agoniste complet, et provoque en + une réponse cellulaire propre : il inactive ou maintien sous forme inactive le Récepteur. $\Delta \neq$ d'un antagoniste ! L'activité intrinsèque (a) d'un agoniste inverse est $a=-1$, et $-1 <$ agoniste inverse partiel < 0 (On parle d'agoniste inverse, ou d'antagoniste négatif, concept très récent).</p>
ANTAGONISMES	Un médicament qui se fixe sur un récepteur physiologique et qui bloque l'effet du ligand naturel est un antagoniste. Pour étudier son effet, on réalise des courbes dose-effet de l'agoniste, en présence de concentrations croissantes d'antagoniste.
Compétitif	<p>L'antagoniste réagit avec le même récepteur que l'agoniste. La courbe se déplace à droite.</p> <ul style="list-style-type: none"> • antagonisme compétitif surmontable ou réversible : Il suffit d'augmenter les doses d'agoniste pour obtenir le même effet qu'en absence d'antagoniste (on ré-atteint E_{max}). • cas particulier : antagonisme compétitif insurmontable ou irréversible : liaison forte ou covalente sur le même site d'action que l'ago, qui persiste après disparition de l'ago. <p>Utilisé pour mettre en évidence le rôle des Récepteurs de Réserve : Ces R sont insensibles à l'effet pharmacologique de l'antagoniste, mais on arrive à y fixer des agonistes → effet.</p>
Pharmacologique	
Non compétitif	<p>L'antagoniste réagit avec un récepteur/ site d'action différent de celui de l'agoniste. Diminution de l'efficacité de l'agoniste, même en augmentant sa concentration. C'est pratiquement un antagonisme insurmontable.</p>
Physiologique ou fonctionnel	<p>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.</p>
Chimique	<p>Interaction chimique d'un agoniste avec un antagoniste, indépendamment de toute interaction avec un Récepteur. Un médicament se fixe sur un autre et l'inactive.</p>

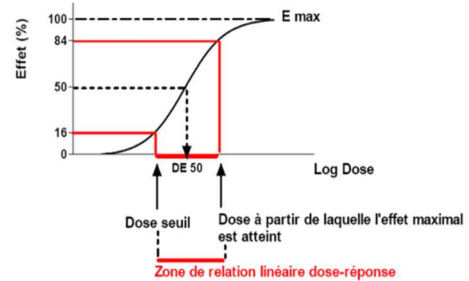
III. PHARMACODYMANIE CLINIQUE

• Le traitement que le médecin choisi d'administrer à son patient, doit présenter le meilleur **rapport bénéfique/risque** (un bénéfice max pour des effets secondaires minimum). Il faut donc prendre en compte :

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

• Sur une courbe dose-effet, entre la dose seuil et la dose à partir de laquelle l'effet maximal est atteint, on délimite une « zone de relation linéaire entre la dose et la réponse », qui correspond à la **zone d'effet thérapeutique**.

Cette fenêtre caractérise une relation de proportionnalité entre la dose administrée et l'effet clinique résultant, c'est la **marge thérapeutique**. Plus la pente de la courbe est raide, plus la marge est étroite, pour un médicament donné.



• Deux principales notions sont importantes dans la décision thérapeutique :

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

Courbes dose - effet clinique <u>quantitatif</u>	Courbes dose – effet clinique <u>qualitatif</u>	
<p>A : danger potentiel si courbe rectiligne</p>		
<p>Risque d'extension indésirable de l'effet thérapeutique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si l'index thérapeutique est étroit. - sur la courbe, une pente trop raide indique qu'une faible \nearrow de dose entraîne une grande \nearrow de l'effet. <p>Limites de ces courbes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - si l'effet clinique / thérapeutique suit la loi du tout ou rien (binaire) convulsion, décès... - elles ne montrent pas la variabilité interindividuelle (non négligeable) → C'est pourquoi on réalise des courbes qualitatives. 	<p>En pré-clinique chez l'animal :</p> <ul style="list-style-type: none"> - DL50 : la dose létale médiane - DE50 : la dose efficace médiane - index thérapeutique DL50/ DE50 <p>En clinique, on définit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - index thérapeutique $\frac{DT50}{DE50}$ ($DT50 =$ dose toxique médiane) - marge de sécurité $\frac{DT1\%}{DE99\%}$ (dose toxique pour 1% des patients et dose efficace pour 99% des patients) (+ rapport \rightarrow 1, + marge sécu faible) <p>Lors de l'administration du médicament à des patients, on représente le pourcentage des patients qui ressentent l'effet thérapeutique en fonction de la dose administrée, et on obtient une courbe de Gauss. En additionnant les pourcentages, on obtient une Sigmoidé. On fait de même avec le pourcentage d'animaux morts pour la dose létale.</p>	

CONCLUSION

La pharmacodynamie est l'étude des effets biochimiques et physio des médicaments et de leur mécanisme d'action. Elle donne les bases à une utilisation rationnelle des médics et à la création d'agents thérapeutiques nouveaux. Associée à la connaissance de la pharmacocinétique, elle permet de mieux connaître les mécanismes physiopathologiques, de conduire des traitements surs (modalités d'administration, effets IIr) et efficaces.