



Centre hospitalo-universitaire
Robert-Debré



université
PARIS
PARIS 7
DIDEROT

Pharmacodynamie:

Interactions médicament-récepteur

Relation effet-dose, effet-concentration

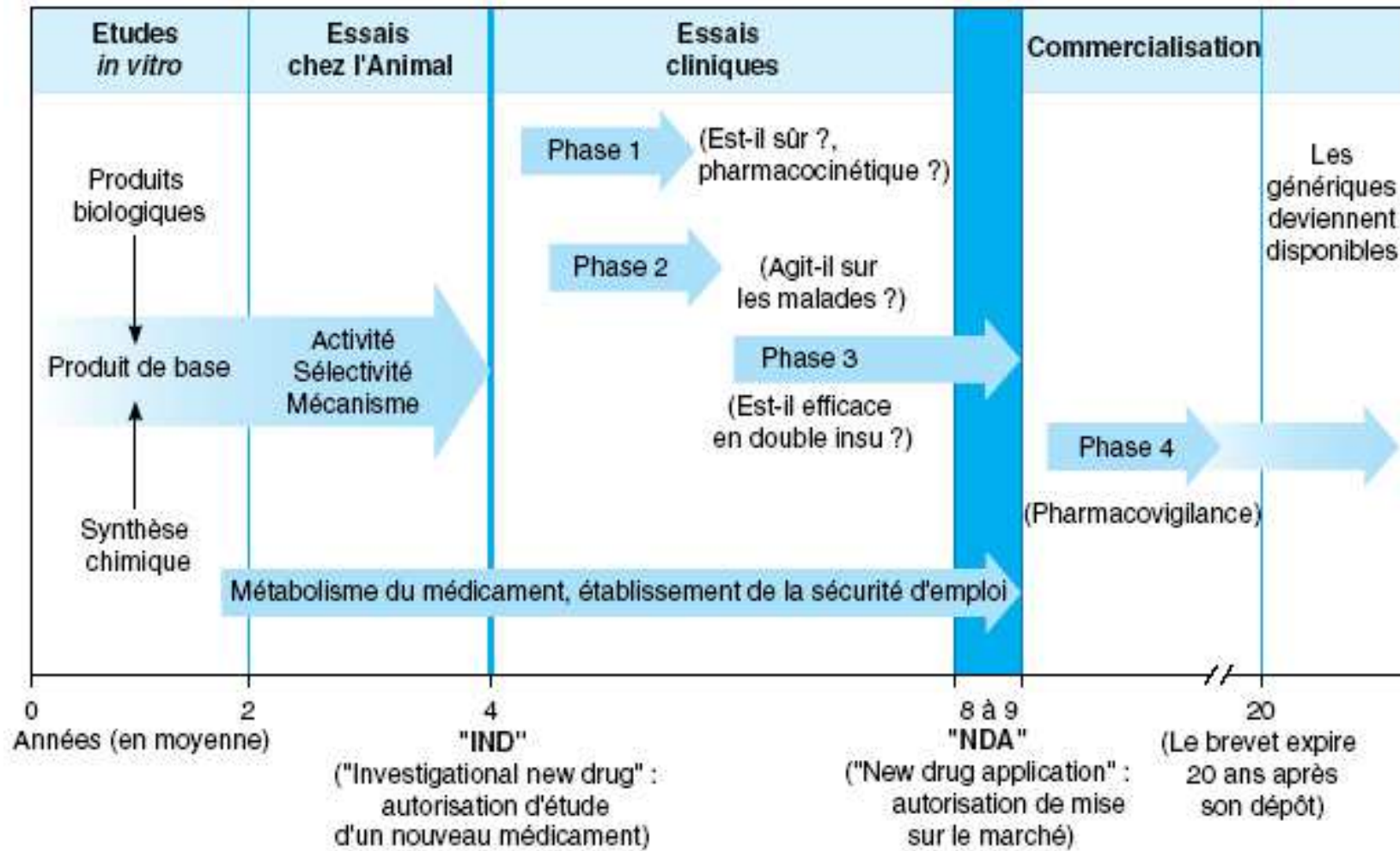
Dr. Florentia Kaguelidou
Service de Pharmacologie Clinique, CIC 1426
Hôpital Robert Debré

UE3 – Pharmacologie, mars 2017

Définitions

- ▶ **Pharmacologie:** science des effets et du devenir dans l'organisme des médicaments
 - ▶ ≠ pharmacie: fabrication et dispensation des médicaments
- ▶ **Pharmacodynamie:** actions du médicament sur l'organisme (bénéfiques et indésirables)
- ▶ **Pharmacocinétique:** actions de l'organisme sur le médicament (**A**bsorption, **D**istribution, **M**étabolisme, **E**limination)

Développement du médicament



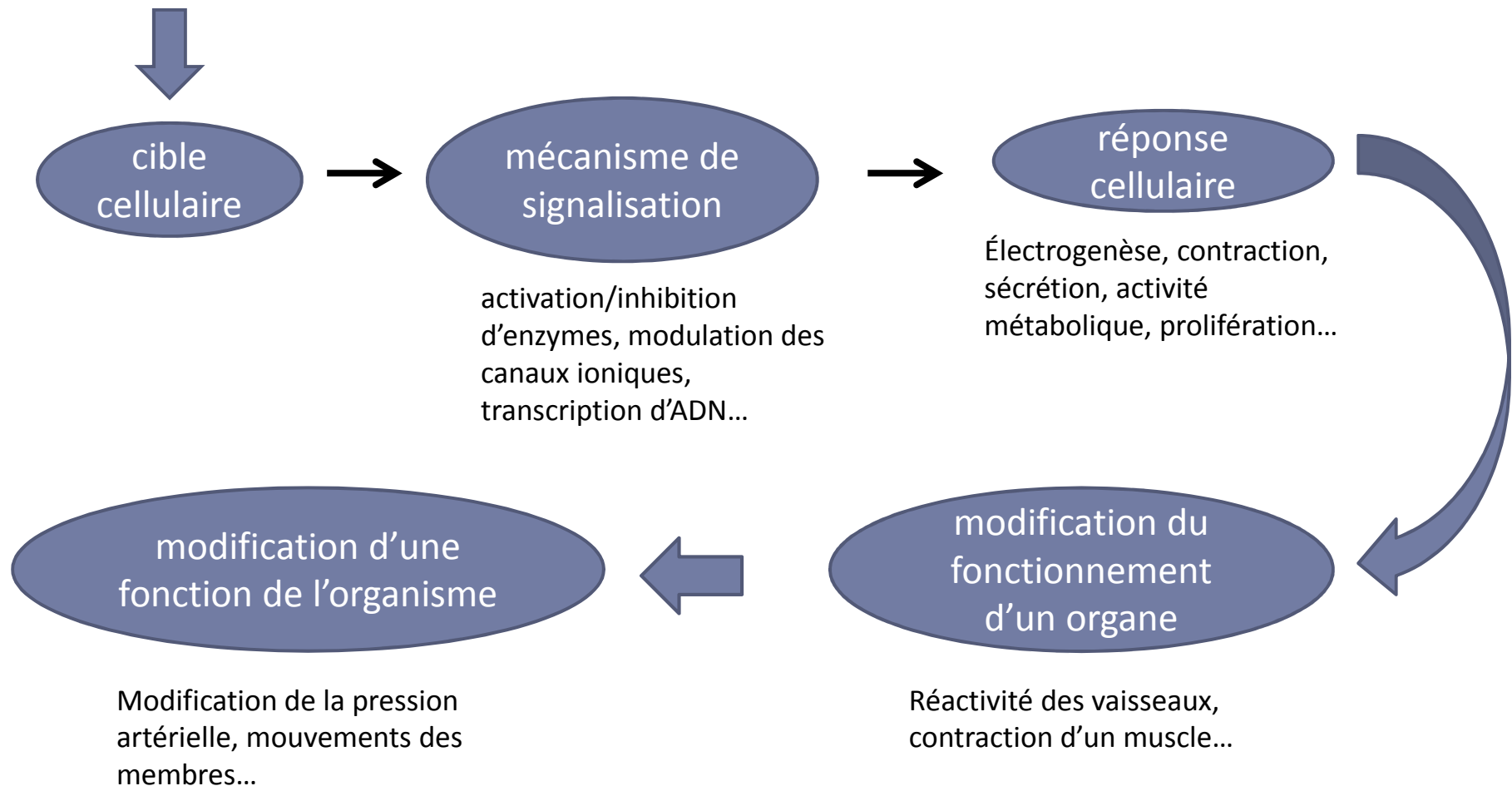
MECANISMES D'ACTION ET CIBLES DES MEDICAMENTS

Mieux connaître les mécanismes d'action des médicaments, c'est...

- ▶ Mieux connaître les mécanismes physiopathologiques en cause dans les différentes maladies
- ▶ Améliorer les modalités d'administration
- ▶ Mieux prévenir la survenue d'effets indésirables
- ▶ Ouvrir des voies de développement pour des nouveaux médicaments

Les grandes étapes du mécanisme d'action des médicaments

Médicament



Cibles cellulaires des médicaments

1. Récepteurs +++

2. Enzymes

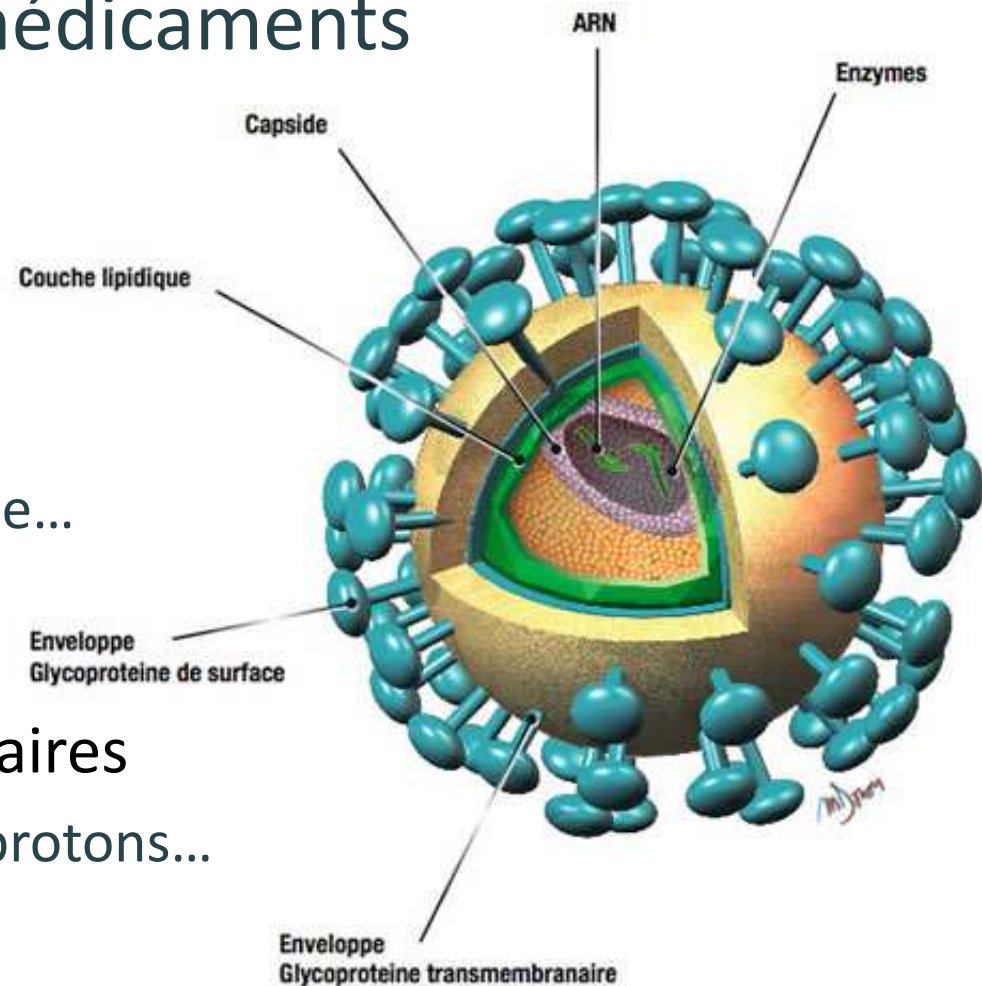
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine...

1. Canaux-ioniques et transporteurs membranaires

- Inhibiteurs de la pompe à protons...

4. Acides nucléiques

- Médicaments anticancéreux...



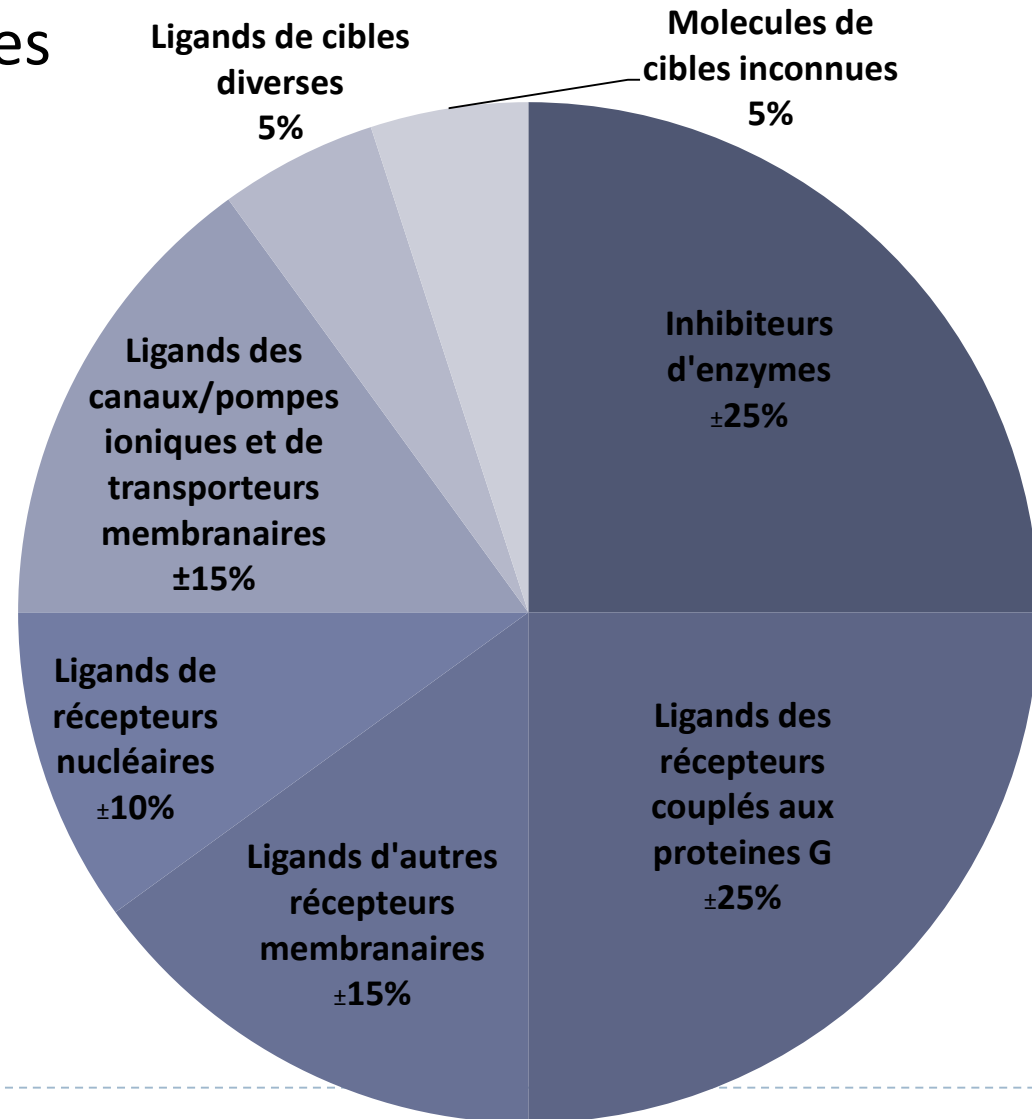
Limites du dogme de liaison à une cible cellulaire

1. Médicaments visant à détruire des agents pathogènes: virus, bactéries, parasites, champignons (macromolécules des agents pathogènes)
2. Remplacement d'une substance endogène (insuline...)
3. Agents de chélation des ions (excès de cuivre...)
4. Anticorps (anticorps anti-TNF α ...)
5. Interaction physicochimique (ex: laxatifs osmotiques, antiacides...)

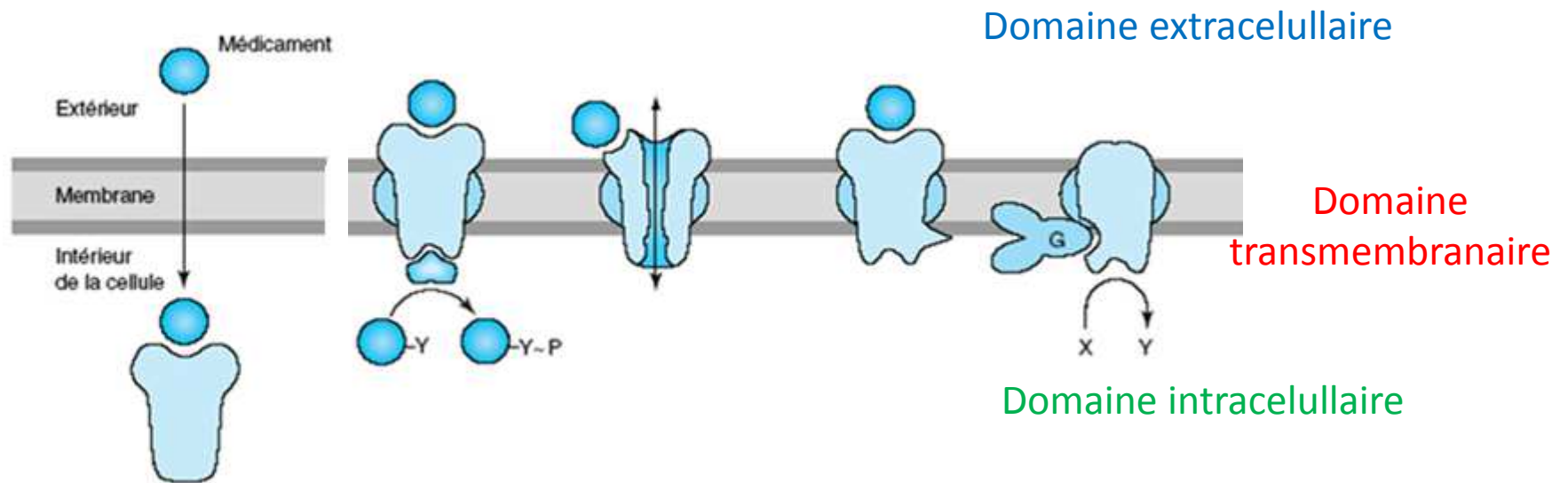


Médicaments et cibles

- ▶ Environ 1200 molécules utilisées = 330 cibles
 - ▶ 270 codées par le génome
 - ▶ 60 appartenant à des agents pathogènes



Types de récepteurs

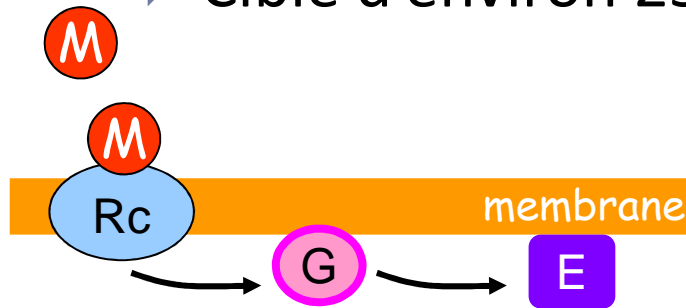


- ▶ Récepteurs intracellulaires: R. nucléaires (lipophiles)
 - ▶ Récepteurs – enzymes: tyrosine-kinase, guanylyl cyclase
 - ▶ Récepteurs – canal ionique
 - ▶ Récepteurs couplés aux protéines G
-

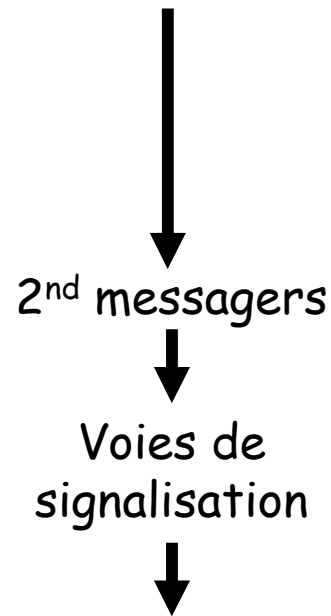


Rec. couplés à une protéine G

- ▶ Cible d'environ 25% des médicaments



Exemples:
β-adrénergiques
muscariniques



Liaison médiateur-Rc

↓
Activation d'une protéine G

↓
Activation d'une **protéine effectrice** :
enzyme ou canal ionique

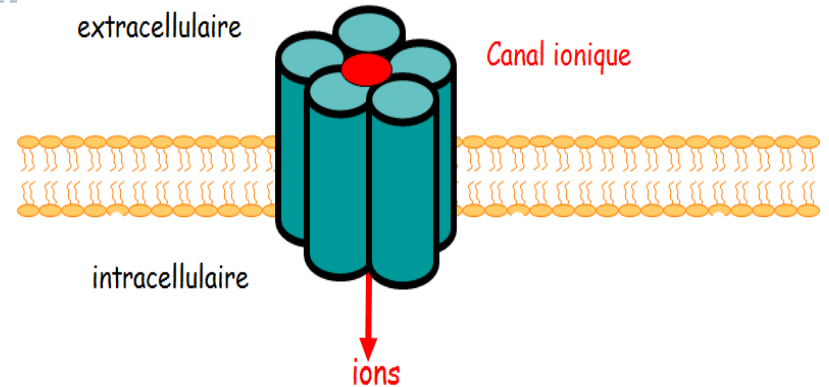
↓
Production de messagers intracellulaires
(2nd messagers : ions, AMP cyclique....)

↓
Activation de voies de signalisation

↓
Réponse cellulaire

Rec. canaux ioniques

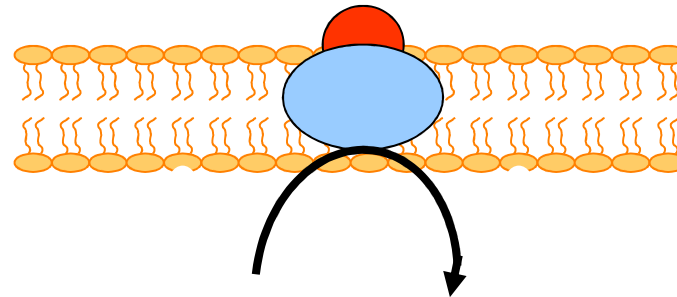
- ▶ canal ionique
- ▶ fixation du ligand →
ouverture canal → entrée d'ions



- ▶ Exemples:
 - ▶ **Sodium (Na^+)** : plaque motrice, augmentent l'**excitabilité** de la cellule (lidocaine, anesthésique local)
 - ▶ **Calcium (Ca^{2+})** : 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



Phosphorylation
de protéines intracellulaires



Activation de facteurs de transcription



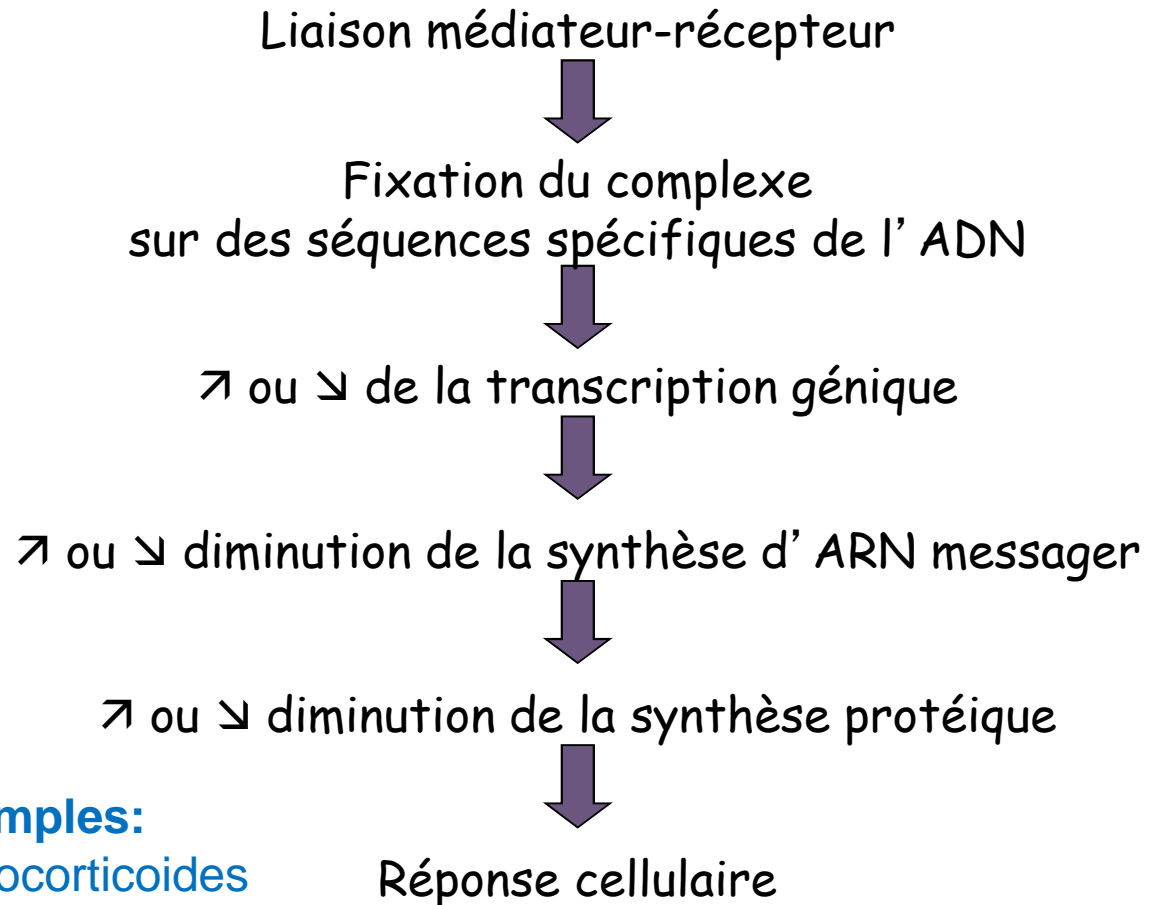
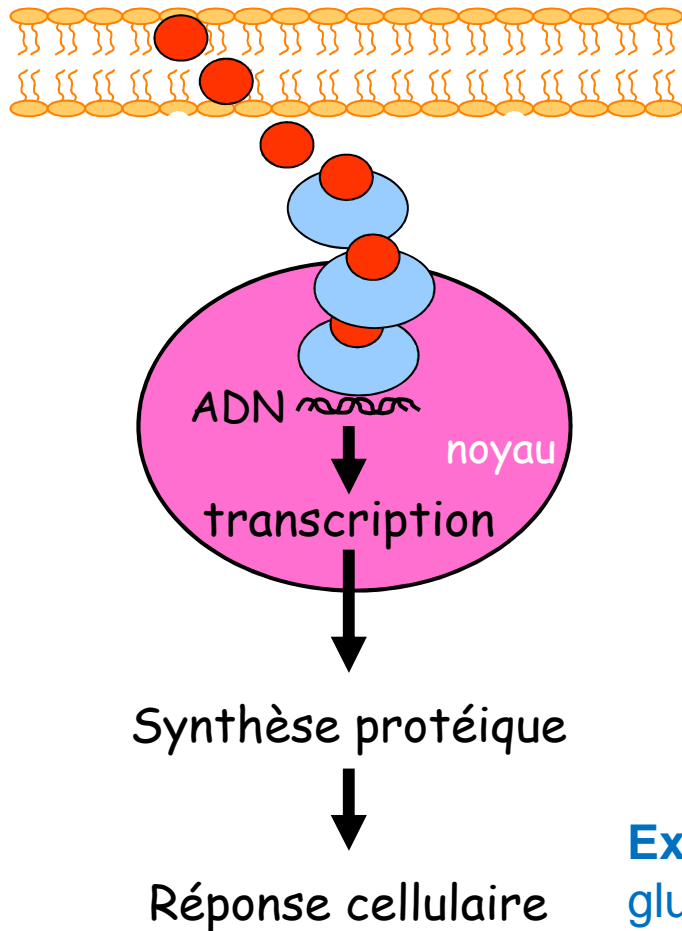
Synthèse protéique



Croissance cellulaire

Rec. intracellulaires-> nucléaires

▶ se trouvent à l'intérieur de la cellule



Exemples:
glucocorticoïdes

Cinétique des effets sur les cellules

- ▶ **Canaux ioniques** : milliseconde
- ▶ **Récepteur membranaire** : quelques secondes
- ▶ **Enzymes** : quelques minutes
- ▶ **Récepteur nucléaire** : quelques heures
 - ▶ Effets de ces agents peuvent persister pendant des heures voir des jours même en absence d'agoniste -> renouvellement lent des enzymes et protéines -> effets bénéfiques ou toxiques persistants



PHARMACODYNAMIE PRECLINIQUE

Effet pharmacologique ≠ effet thérapeutique

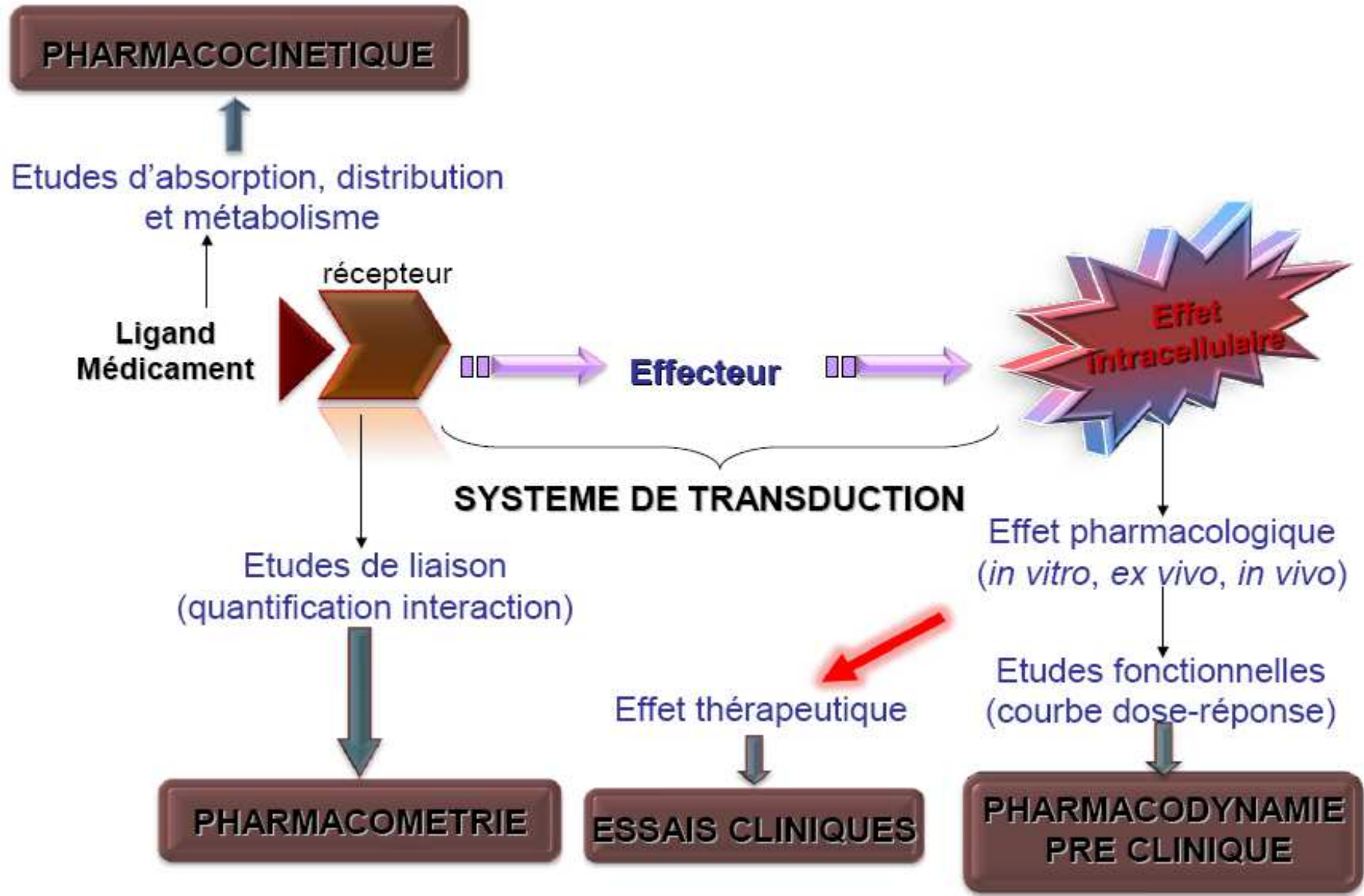
▶ **Effet pharmacologique**

- ▶ Résulte de l'interaction médicament - site d'action (cible)
- ▶ Quantifiables au niveau:
 - ▶ de la cellule, organe isolé (ex. contraction d'une artère isolée...)
 - ▶ de l'organisme entier (ex. \nearrow ° de la TA...)
- ▶ Sera suivi d'un **effet thérapeutique**

Exemple. antiagrégants plaquettaires:

- inhibition in vitro de l'agrégation plaquettaire (**effet pharmacologique**)
- diminution du risque de thrombose et d'embolie artérielle (**effet thérapeutique**)

Représentation schématique de l'interaction médicament – récepteur



Caractérisation pharmacodynamique d'un nouveau médicament

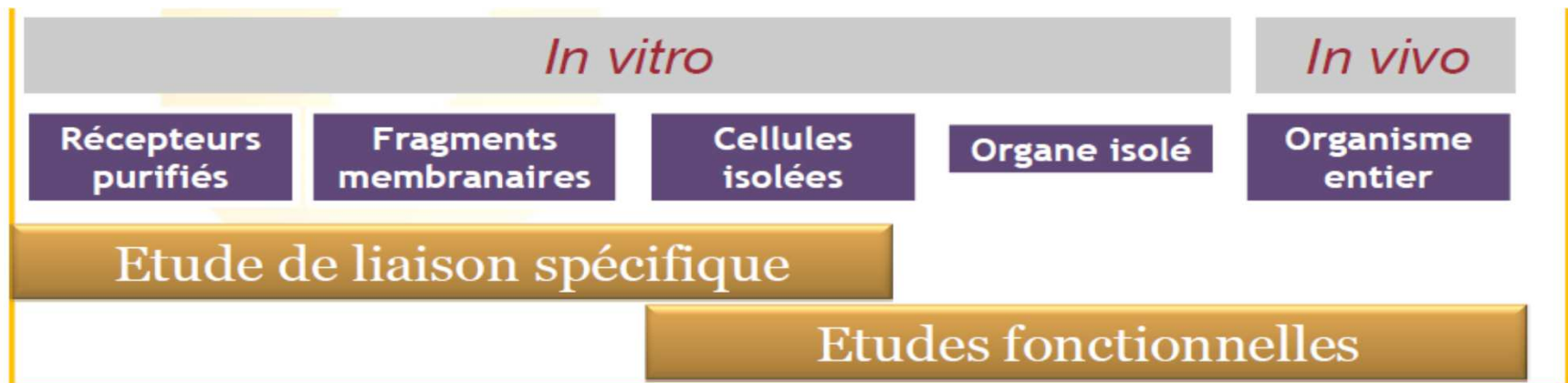
Pharmacodynamie préclinique

- ▶ Étude de l'affinité de cette substance pour son site d'action (= études de liaison ligand – récepteur)
- ▶ Étude de l'effet pharmacologique : courbe concentration – effet (= études fonctionnelles)
- ▶ Étude de la sélectivité de la molécule

Pharmacodynamie clinique

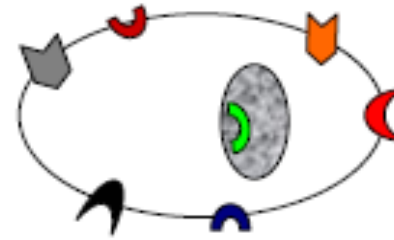
- ▶ Étude de l'effet thérapeutique

A. Étude de l'affinité de cette substance pour son site d'action



Principes fondamentaux

- ▶ 1 cellule = plusieurs récepteurs



- ▶ Les complexes médicament - récepteur se rompent continuellement et au hasard → libération des récepteurs qui peuvent se combiner à nouveau
- ▶ Nombre des récepteurs varie
 - ▶ Utilisation chronique du médicament
 - ▶ États pathologiques
 - ▶ Age

Liaison au récepteur (1)

- ▶ **Liaison:**

- ▶ **Spécifique** = déclenche ou bloque un effet biologique

- ▶ **Saturable**

- ▶ ≠ sites non spécifiques (ex. albumine plasmatique)

- ▶ **Affinité** = puissance d'interaction physico-chimique entre le ligand et son récepteur

Liaison au récepteur (3)

- ▶ A l'équilibre: $V_1 = V_2 \rightarrow [L] \times [R] \times k_1 = [LR] \times k_2$

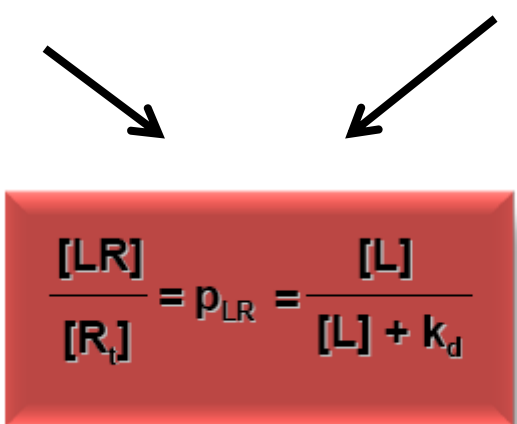
alors

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

- ▶ **K_D = constante de dissociation à l'équilibre**
 - ▶ Rapport des constantes cinétiques de dissociation et d'association
 - ▶ Caractérise la liaison L – R
 - ▶ Dépend:
 - ▶ Facteurs physiques (température)
 - ▶ Nature chimique des substances en interaction+++ (**Affinité : $1/K_D$**)
- ▶ $[LR] + [R] = [R_{\text{total}}] = \text{constante}$ (nb des récepteurs limité)

Liaison au récepteur (4)

▶ $K_D = \frac{[L] \times [R]}{[LR]}$ $[LR] + [R] = [R_{\text{total}}]$

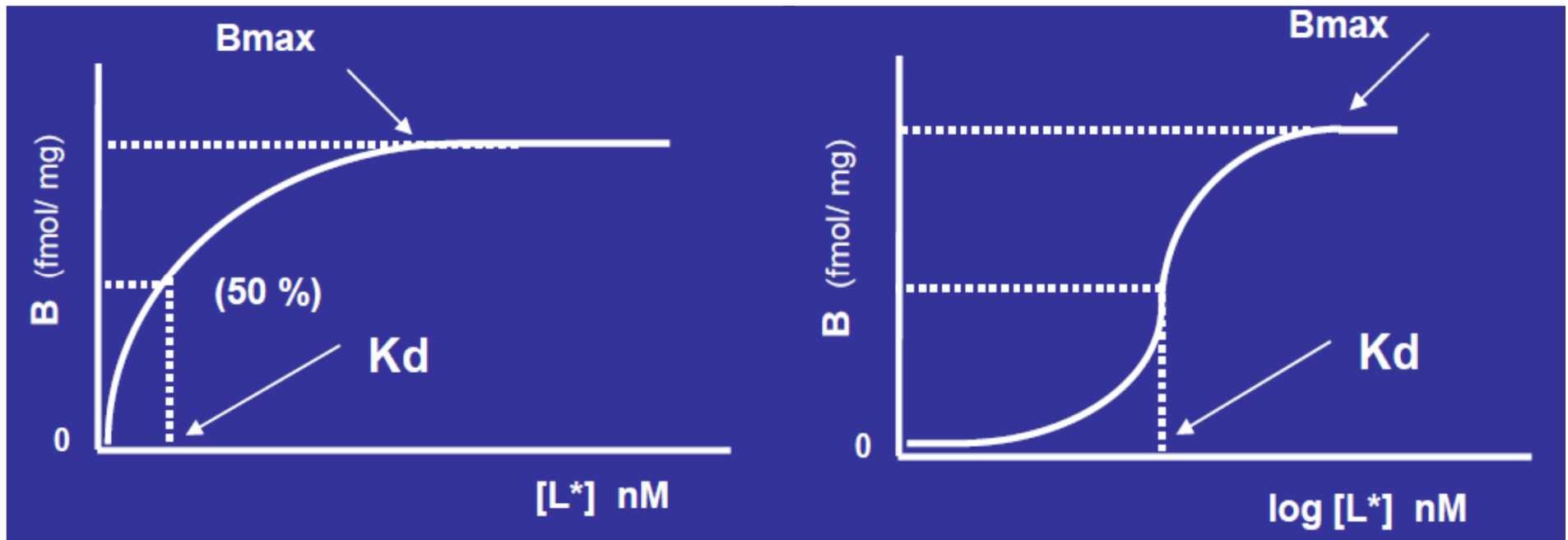


$\frac{[LR]}{[R_t]} = p_{LR} = \frac{[L]}{[L] + k_d}$

- ▶ $K_D = [L]$ quand $[LR] = [R_t]/2$
= concentration de ligand nécessaire à l'occupation de 50%
des récepteurs à l'équilibre

Courbe concentration - fixation au récepteur

- ▶ Évolution du % de R occupés par le ligand en fonction de sa concentration
 - ▶ Courbe hyperbolique (→ sigmoïde)



B_{max} = liaison maximale = nombre maximal de sites de fixation **B_{max} = Rt = [L·R] + [R]**

Méthodes de liaison (« *binding* »)

Objectif:

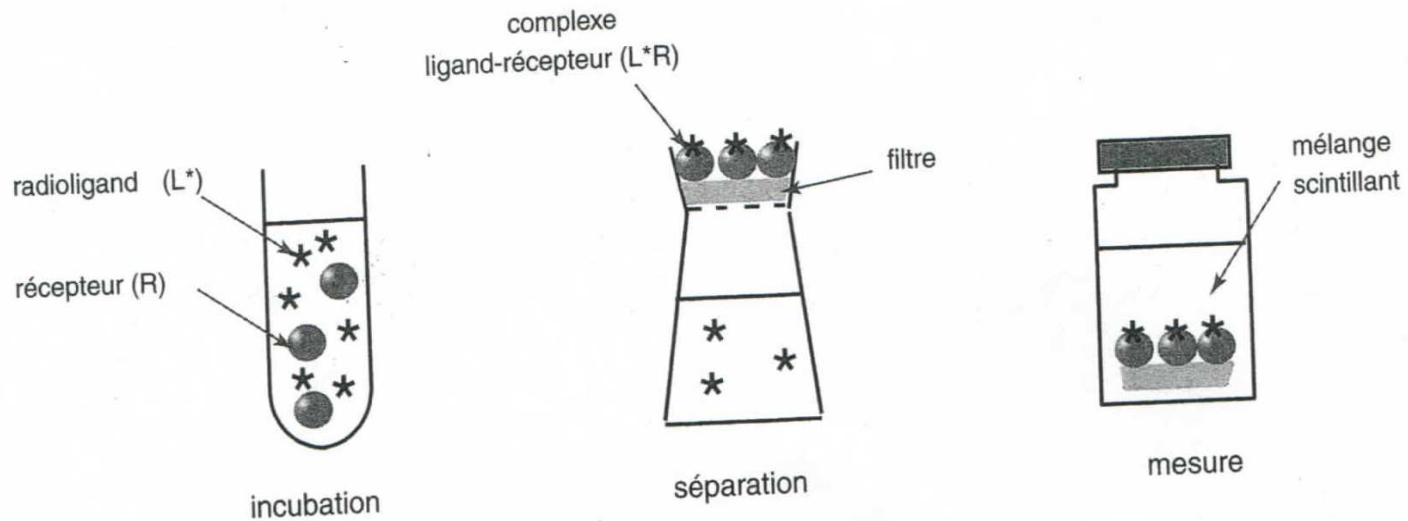
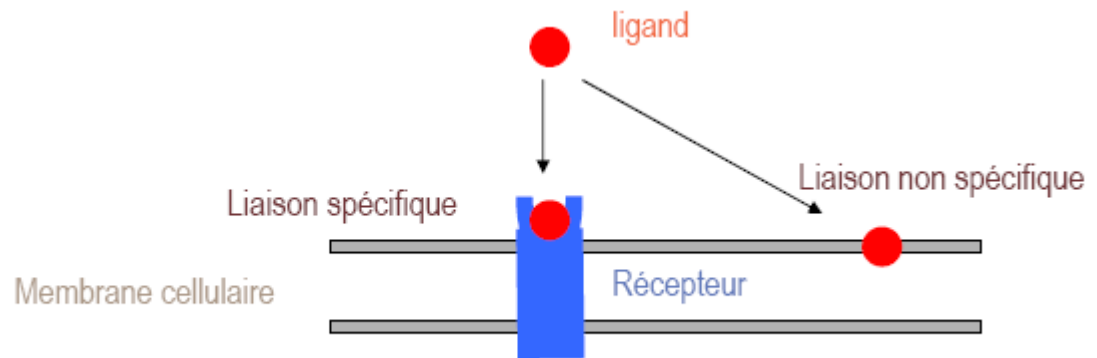
déterminer la capacité de fixation du ligand pour son récepteur=
affinité= $1/ K_D$

- ▶ Ces études permettent alors:
 - ▶ de définir le profil pharmacologique par la comparaison des affinités du même L pour différents R
 - ▶ De choisir le ligand selon objectif fixe par comparaison des affinités pour un même R des différents L

- ▶ Ne permettent pas de définir la réponse pharmacologique (= ***activité du ligand***)!!!

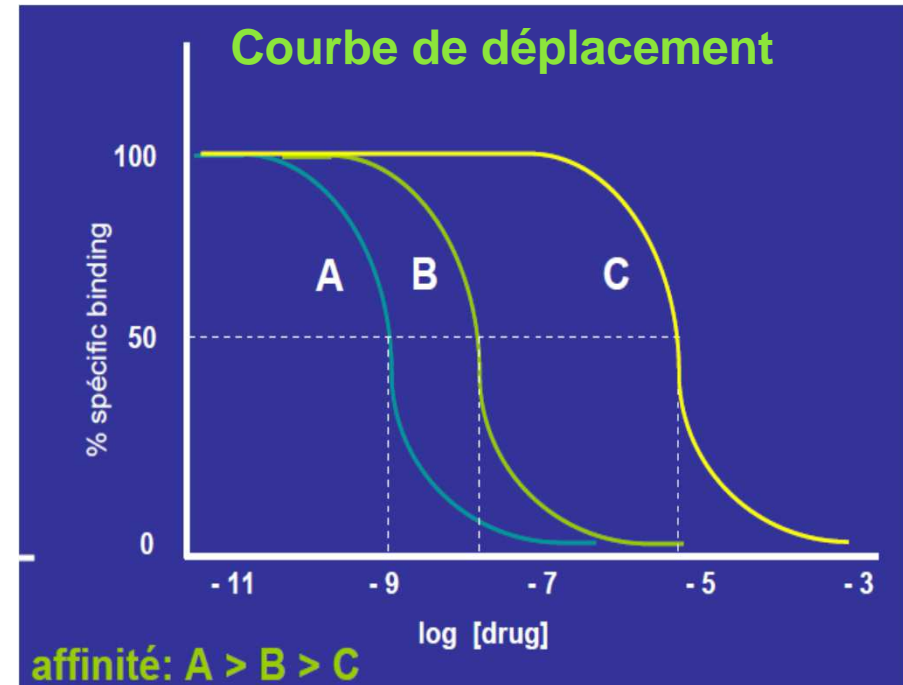
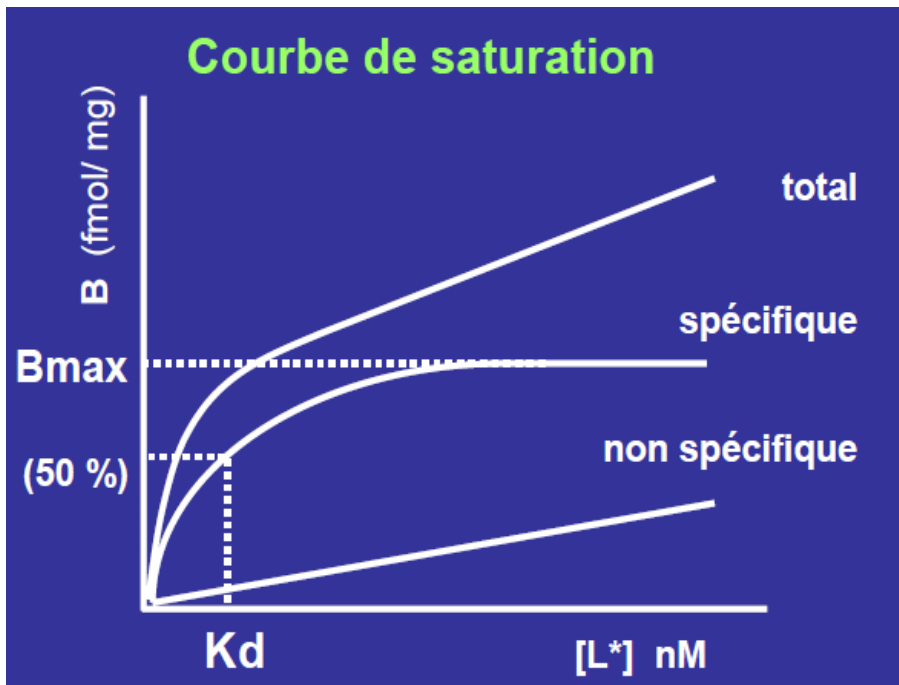
Méthodes de liaison (« *binding* »)

- ▶ 2 méthodes:
 - ▶ De saturation
 - ▶ De déplacement

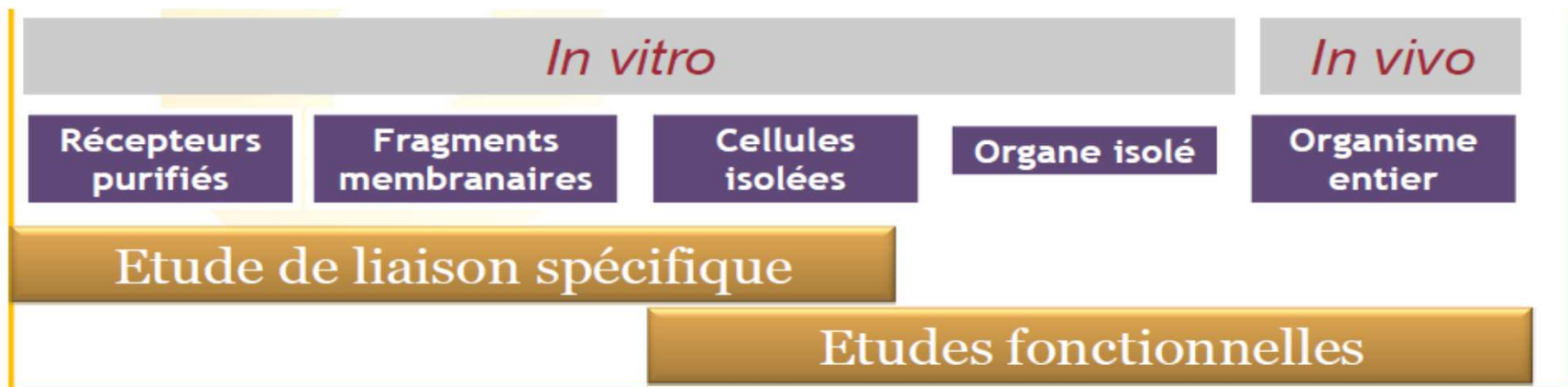


Méthodes de liaison (« *binding* »)

- ▶ 2 méthodes:
 - ▶ De saturation
 - ▶ De déplacement



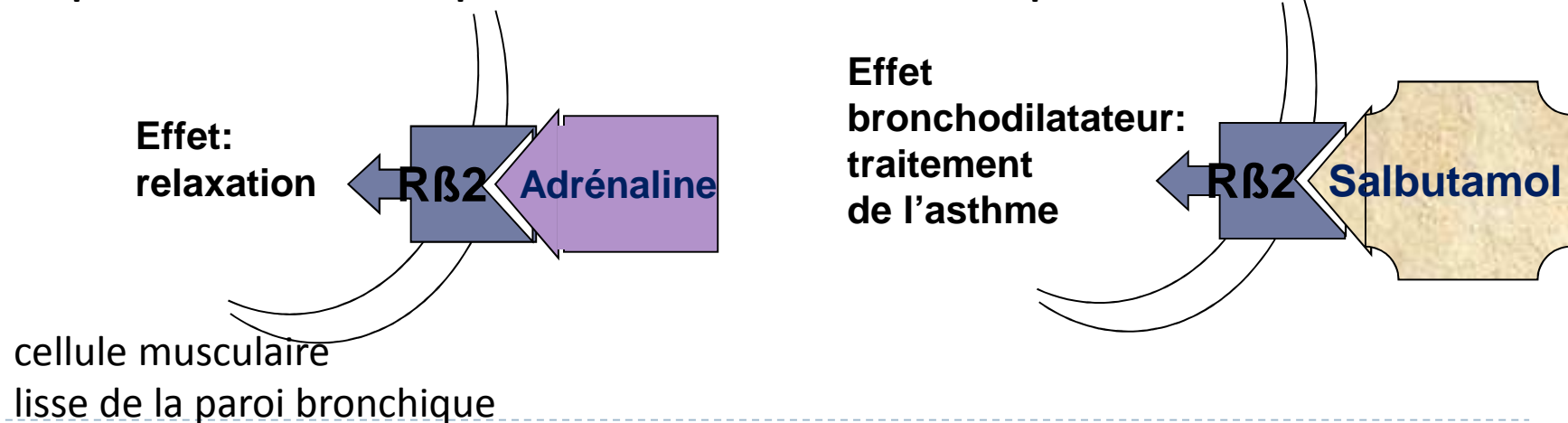
B. Étude de l'effet pharmacologique : courbe concentration – effet (études fonctionnelles)



Agonistes

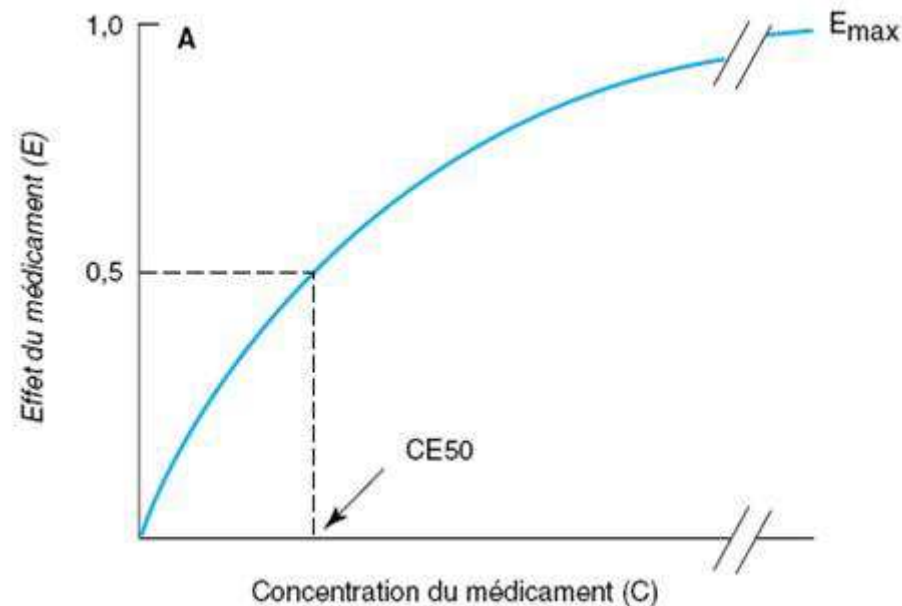
- ▶ Récepteurs de médicaments servant déjà de récepteurs à des ligands naturels
- ▶ Les médicaments vont altérer la réponse normale aux ligands naturels: en la diminuant ou l'inhibant, en l'augmentant
- ▶ = un médicament qui se fixe sur un récepteur physiologique et qui reproduit l'effet du ligand naturel est un **AGONISTE**

Exemple: **salbutamol** est un agoniste des récepteurs β_2 adrénergiques : il reproduit l'effet bénéfique de la stimulation de ces récepteurs



Courbes concentration (dose)- effet (réponse)

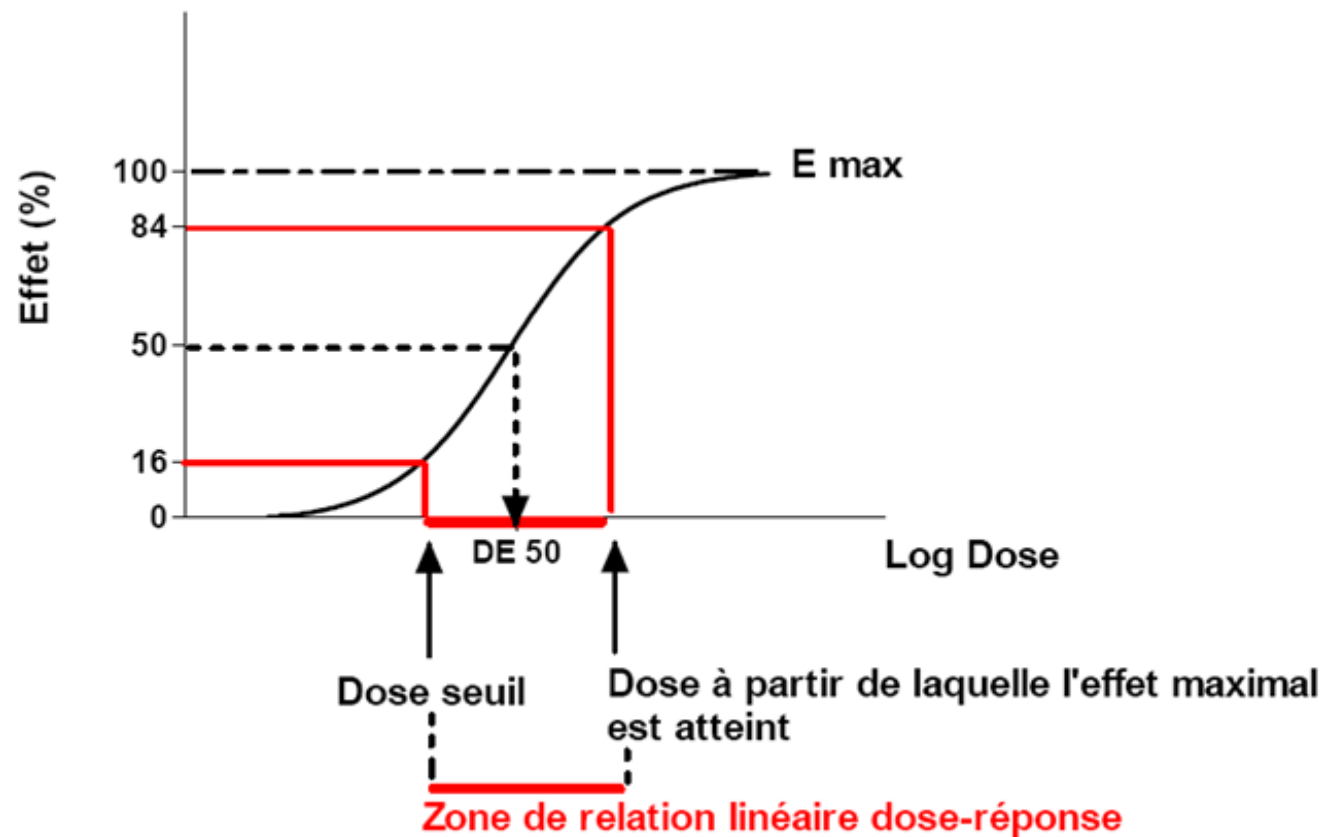
= effet pharmacologique mesuré (*in vitro* ou *in vivo*) pour des doses croissantes de la substance à étudier



CE_{50} (DE_{50}) = [agoniste] qui permet d'obtenir 50% de son effet maximum

Courbes concentration (dose)- effet (réponse)

= effet pharmacologique mesuré (*in vitro* ou *in vivo*) pour des doses croissantes de la substance à étudier



Récepteurs de réserve

- ▶ Pas d'analogie entre les 2 courbes!

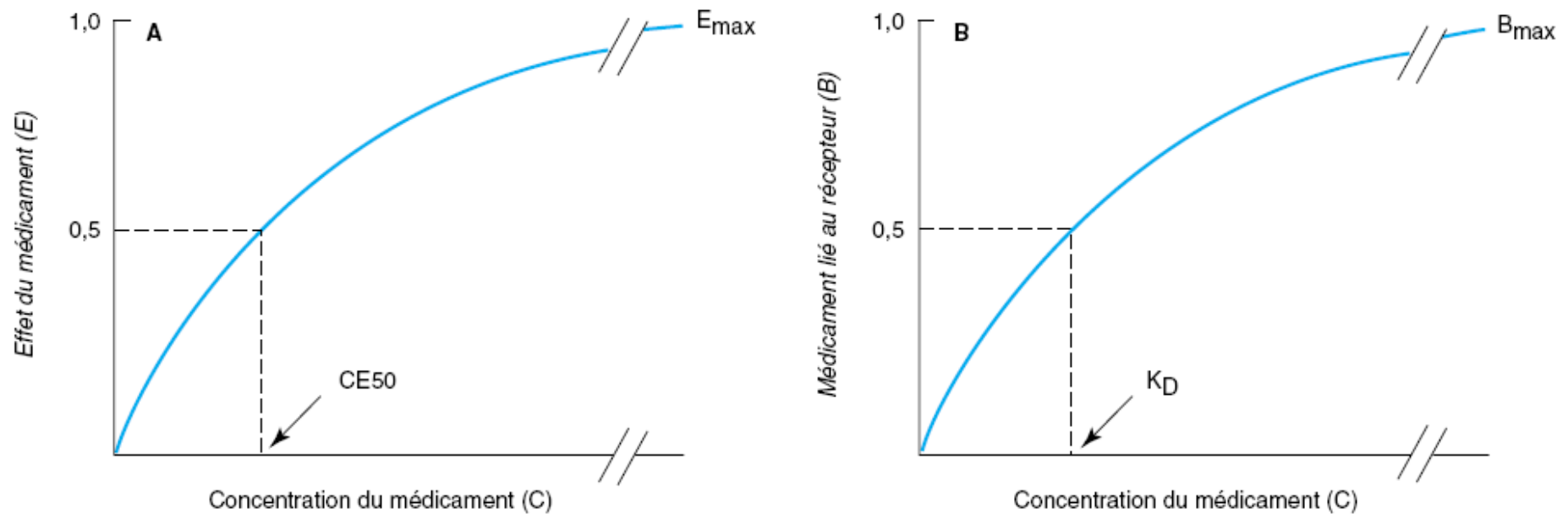
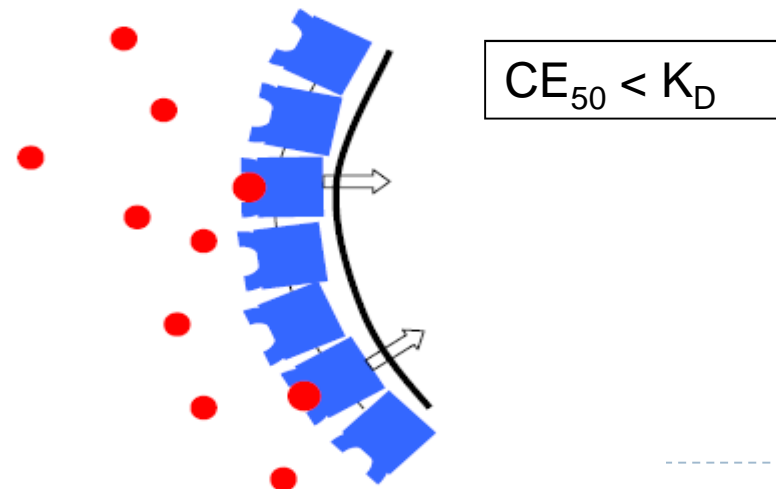
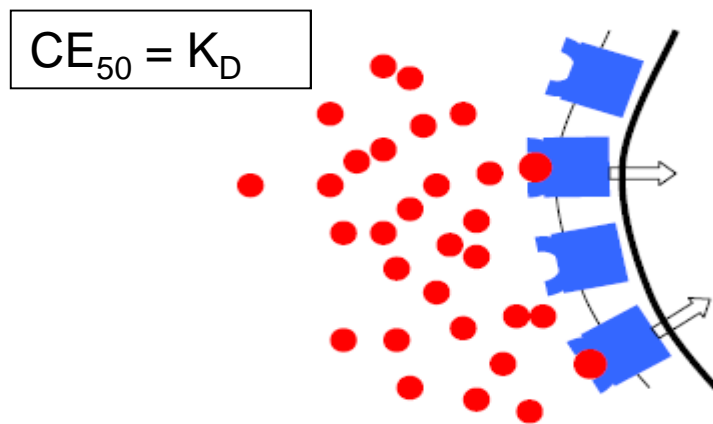


Figure 2-1. Relations entre la concentration du médicament et l'effet du médicament (E) ou la quantité de médicament lié au récepteur (B). Les concentrations de médicament pour lesquelles l'effet et l'occupation du récepteur sont égaux à la moitié de leurs valeurs maximales sont appelées respectivement CE_{50} et K_D .

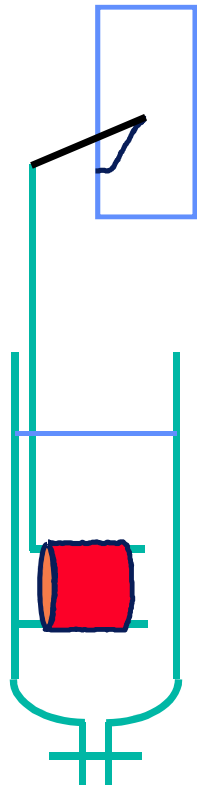
Récepteurs de réserve

- ▶ **Observation:** l'effet maximal d'un ligand peut être obtenu même si sa concentration n'entraîne pas l'occupation de la totalité des R
- ▶ Les R non impliqués dans l'effet pharmacologique = récepteurs de réserve

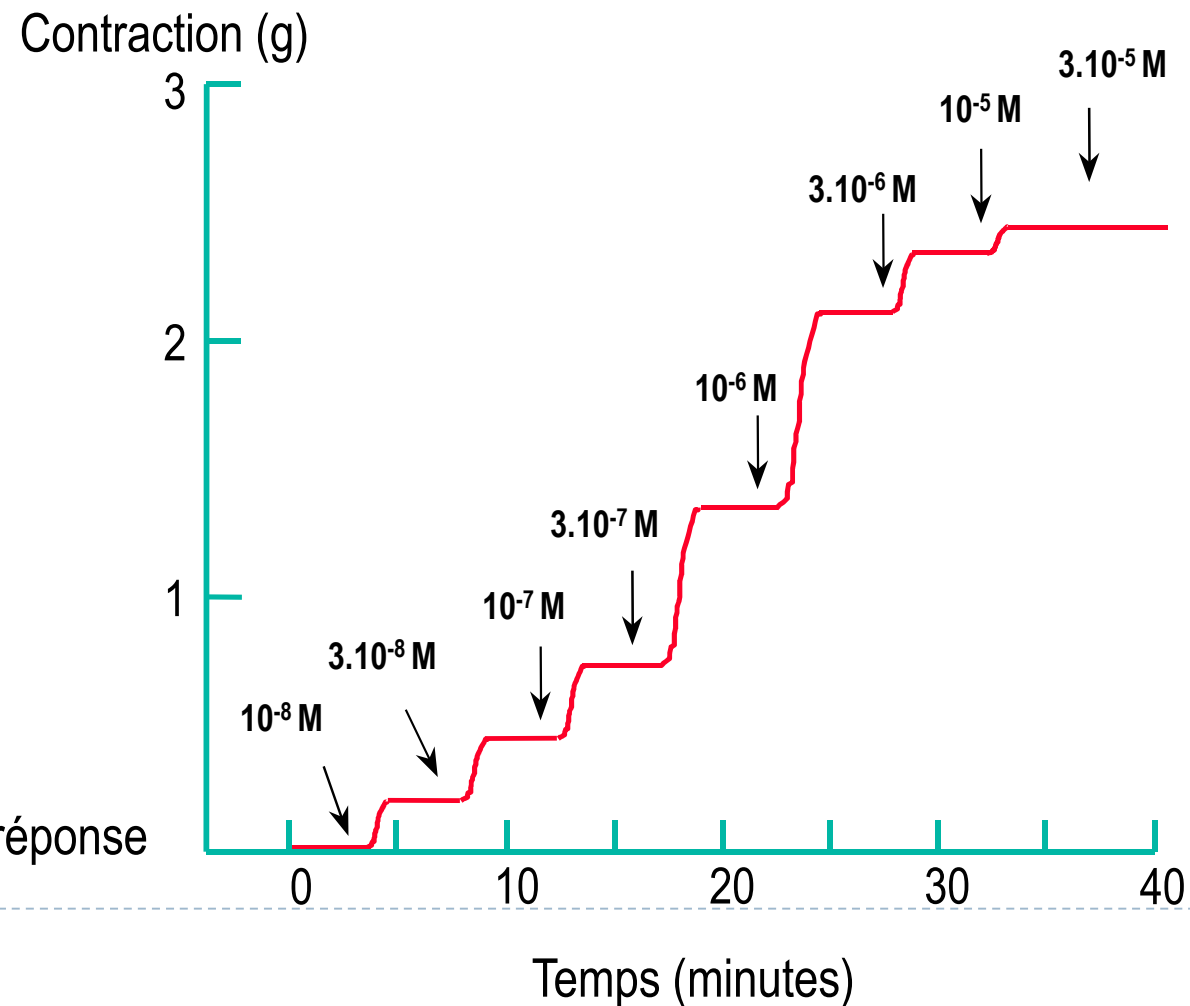


Approches fonctionnelles: agonistes

Réalisation d'une courbe dose-réponse ou courbe concentration-réponse (doses ou concentrations cumulatives)



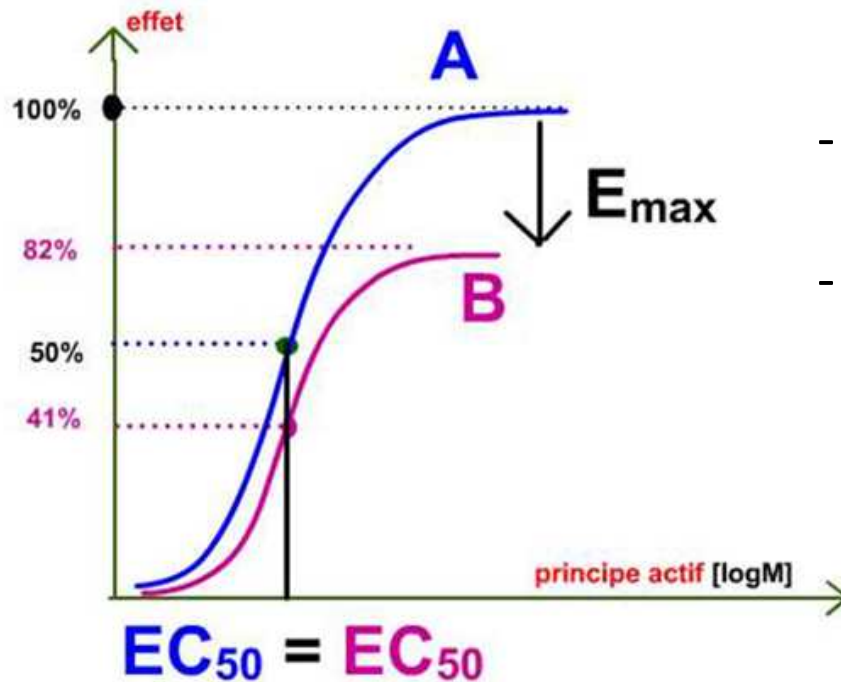
ex : courbe concentration réponse d'un anneau aortique isolé



Propriétés d'un agoniste

▶ **Efficacité:** effet maximal= E_{max}

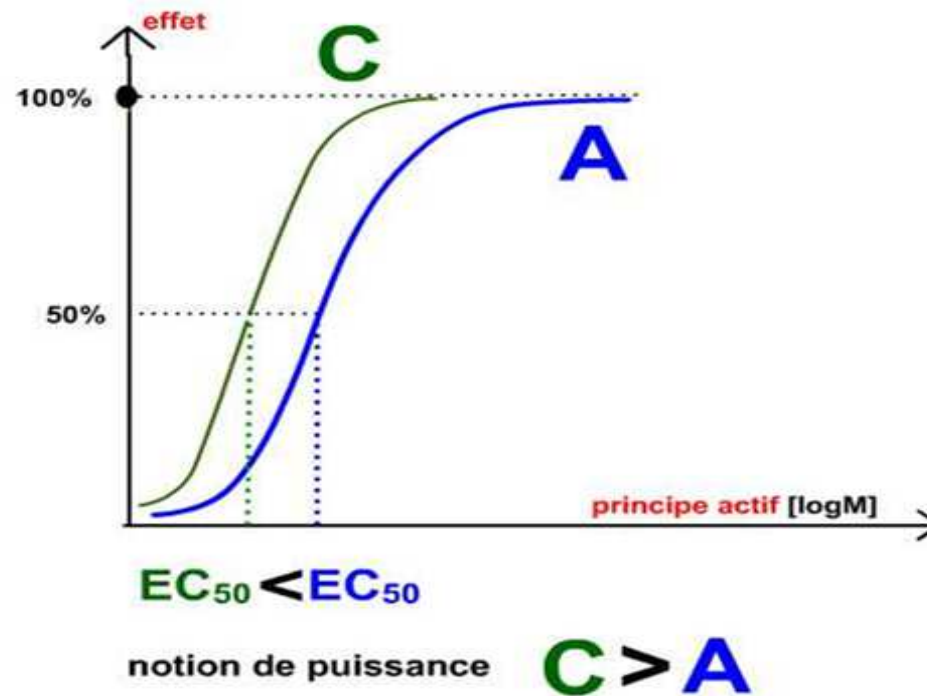
- ▶ Dépend de l'activité intrinsèque de l'agoniste (a) : capacité à entraîner le couplage du récepteur à son effecteur



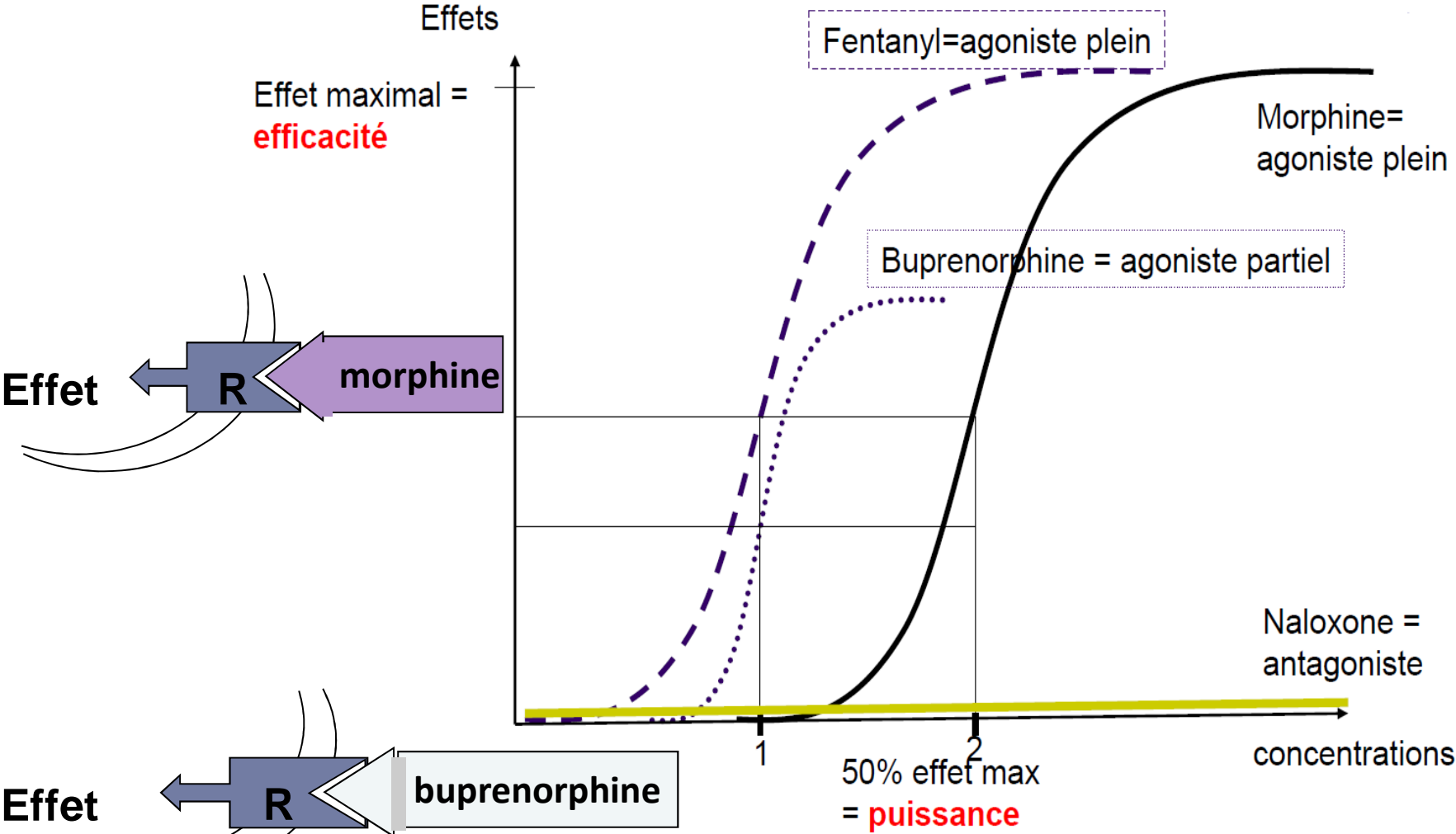
- Agoniste « complet » ou « entier » : $a = 1$
- Agoniste « partiel » : $0 < a < 1$

Propriétés d'un agoniste

- ▶ CE_{50} : concentration d'agoniste qui permet d'obtenir 50% de son E_{max} → **puissance** ($CE_{50} \downarrow =$ puissance \uparrow)
- ▶ La notion de puissance s'appuie sur l'affinité pour son R : plus elle est grande, plus sa puissance est élevée



Exemple: antalgiques opiacés



Propriétés d'un agoniste (4): QUIZ

- ▶ 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: $A > C > D$

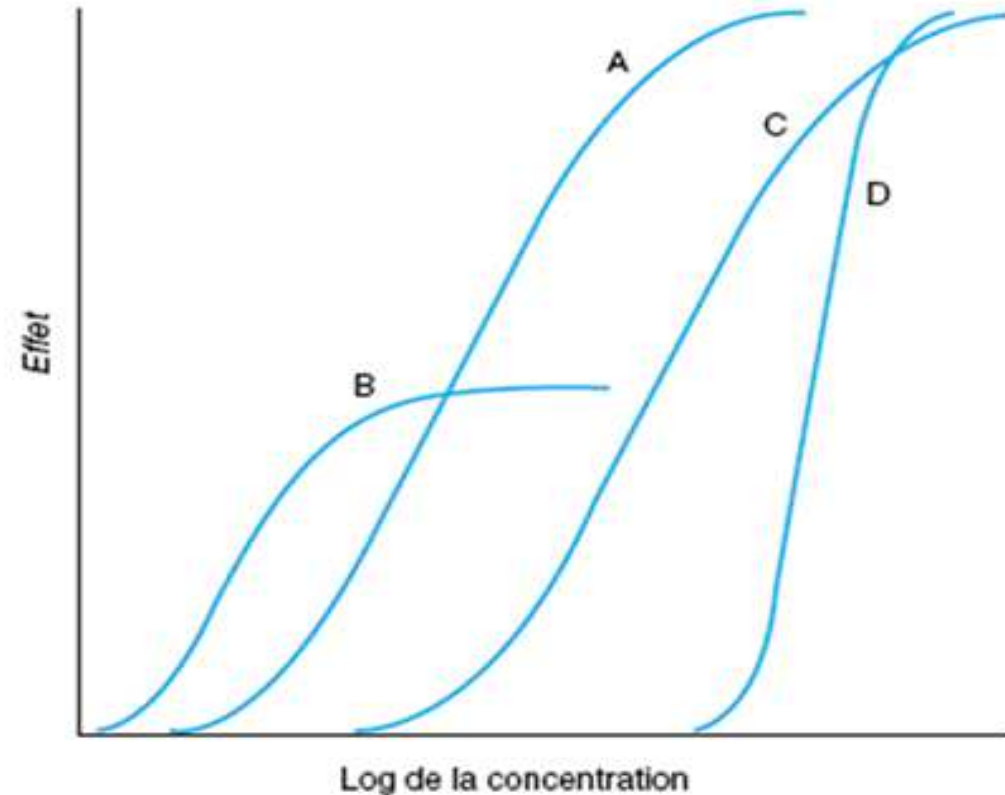
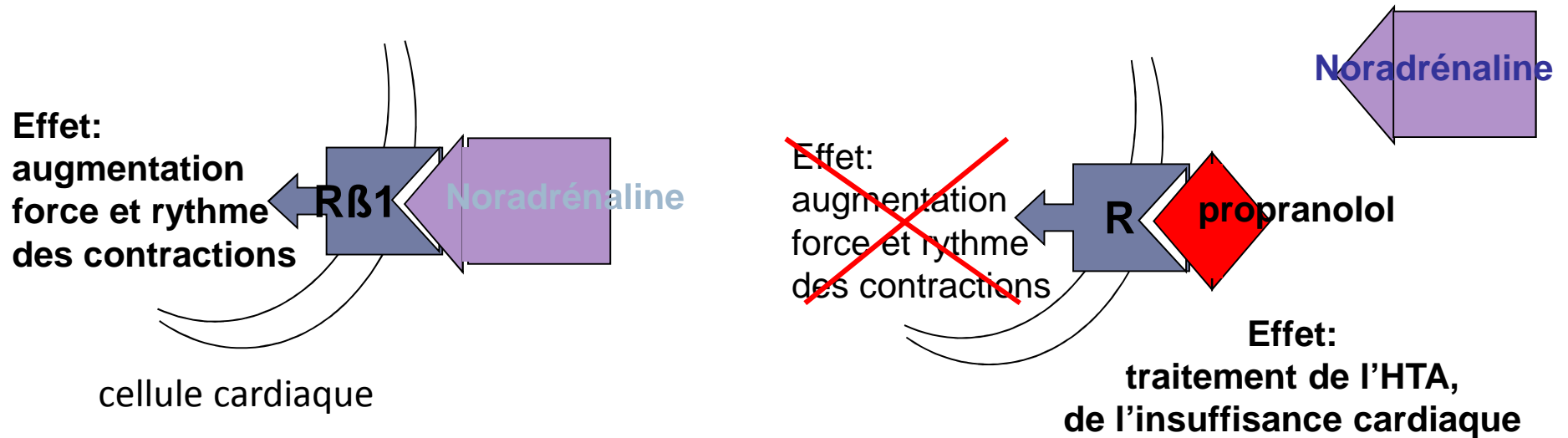


Figure 2-15. Courbes dose-effet quantitatives pour quatre médicaments, illustrant des puissances pharmacologiques différentes et des activités maximales différentes. (Voir le texte).

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



Antagonistes

- ▶ Types d'antagonisme:

1. Pharmacologique
2. Fonctionnel
3. Chimique



- ▶ *Étudier l'effet de l'antagoniste :*

- ▶ courbes concentration-effet de l'agoniste en présence de concentrations croissantes d'antagoniste

1. Antagonistes pharmacologiques

2 types d'antagonistes:

- ▶ Interagit avec le même site du R que l'agoniste:

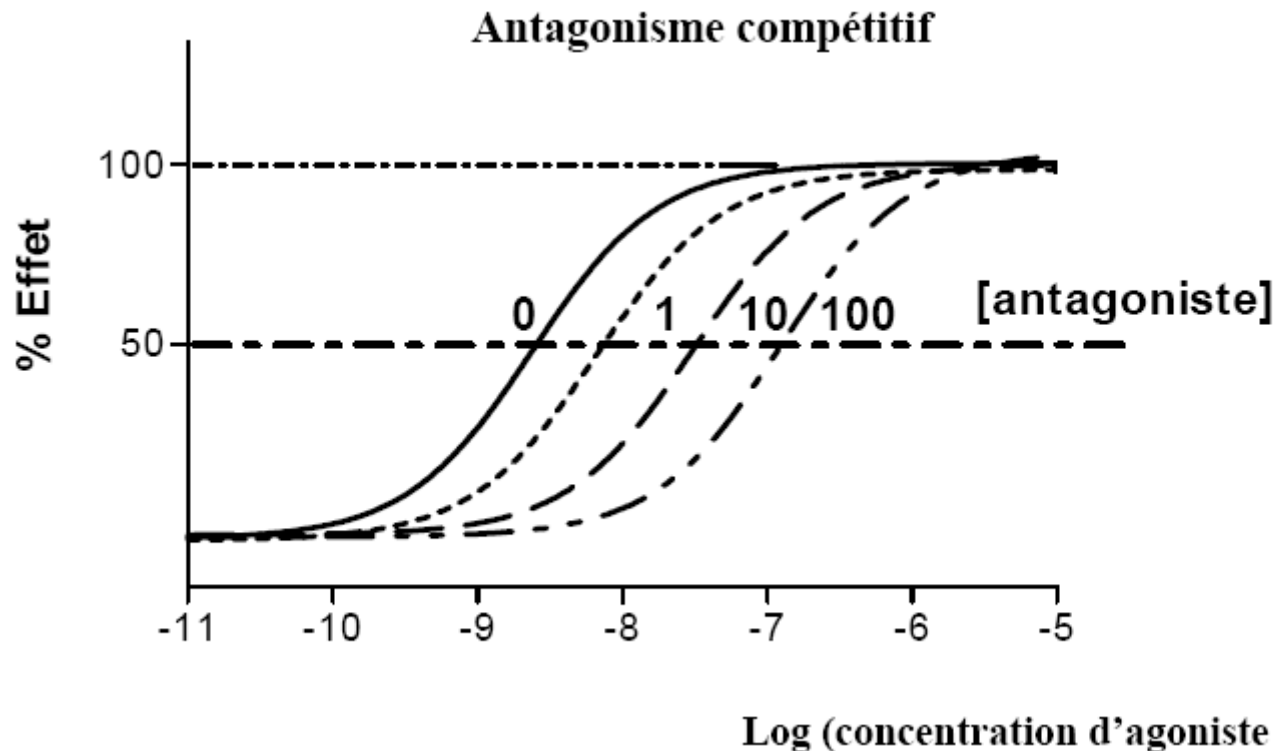
compétitif

- ▶ Interagit avec un autre site du R que l'agoniste:

non - compétitif

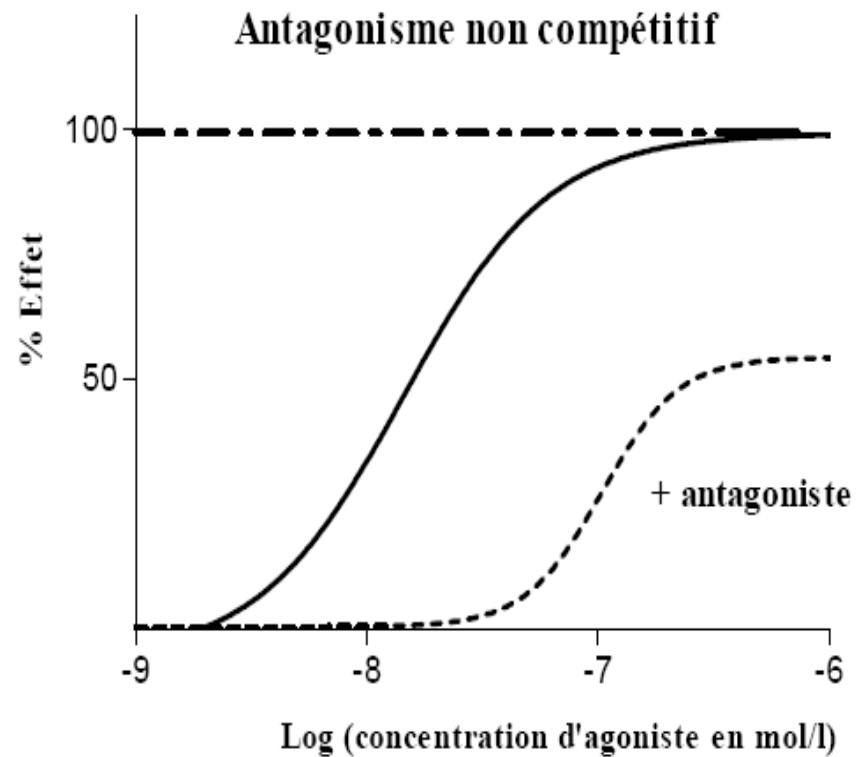
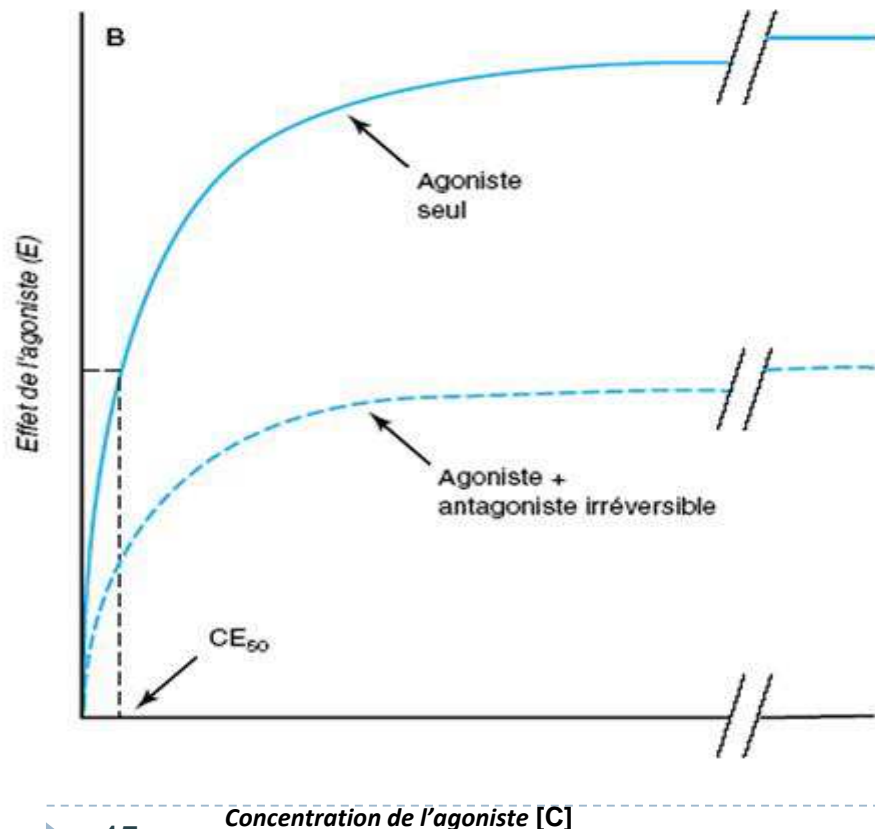
A. Antagoniste compétitif

- ▶ En présence de l'antagoniste, il faut augmenter les doses de l'agoniste pour obtenir la même réponse qu'en son absence
 - ▶ l'effet maximal obtenu = antagonisme surmontable (**réversible**)
 - ▶ « déplacement de la courbe à droite »



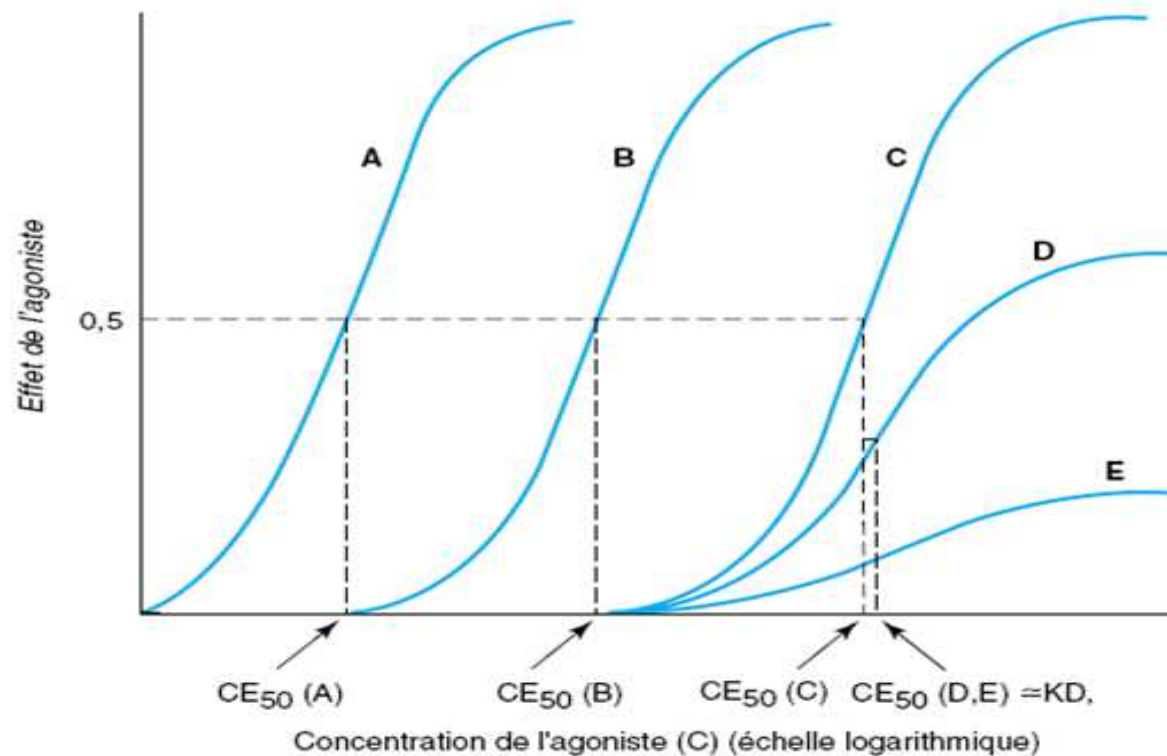
B. Antagoniste non compétitif

- ▶ Cette association est pratiquement irréversible= insurmontable
→ diminution de l'efficacité de l'agoniste

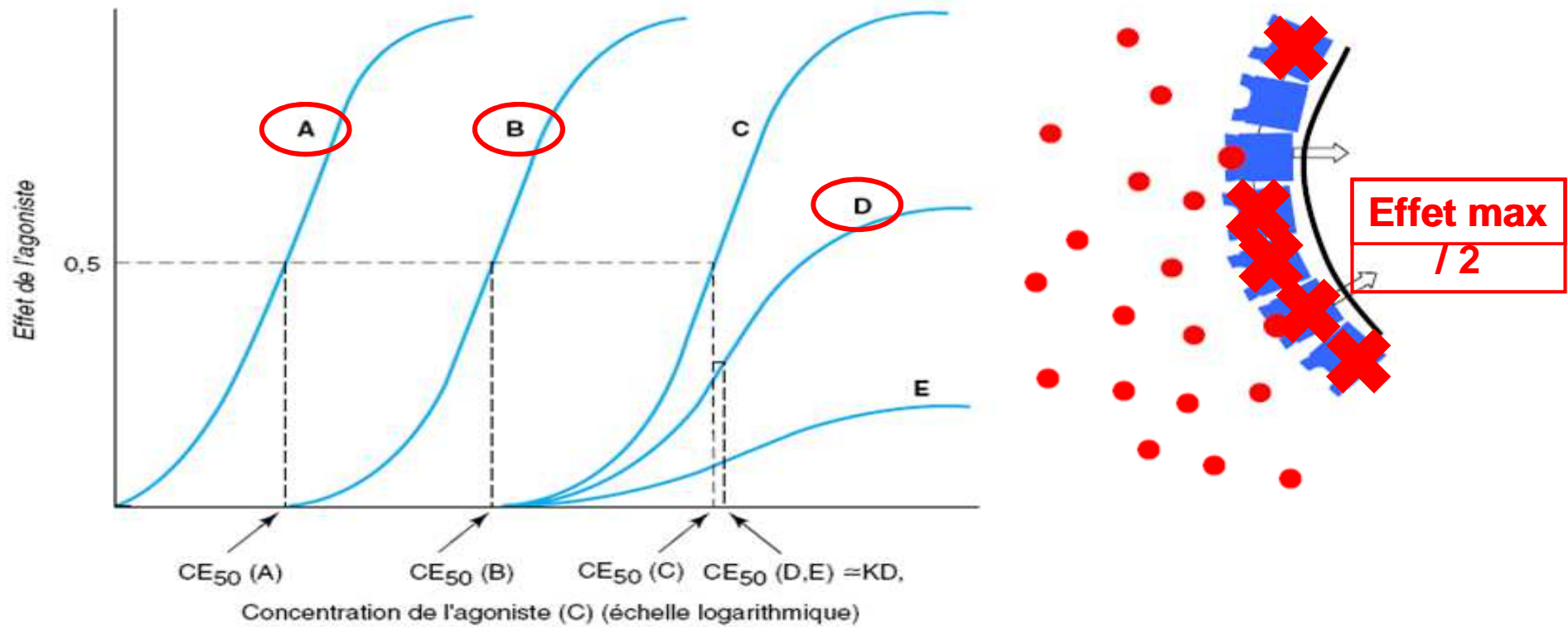


C. Antagoniste irréversible

- ▶ « Compétiteurs irréversibles »
 - ▶ L'antagoniste persiste après la disparition de la substance
 - ▶ Liaison chimique covalente avec le R
 - ▶ Utilisés pour mettre en évidence l'effet de « récepteurs de réserve »



C. Antagoniste irréversible



2. Antagoniste fonctionnel ou physiologique

- ▶ 2 agonistes se fixent sur des récepteurs distincts et exercent des effets opposés
 - ▶ Produit des effets (-) spécifiques et (-) faciles à contrôler que un antagoniste spécifique d'un R
- ▶ Exemple:
 - ▶ hormones glucocorticoïdes : \uparrow ° de la glycémie et insuline : \downarrow ° de la glycémie
 - ▶ NorA: contraction artérioles et Ach: relaxation artérioles

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:
 - ▶ Protamine se fixe sur l'héparine

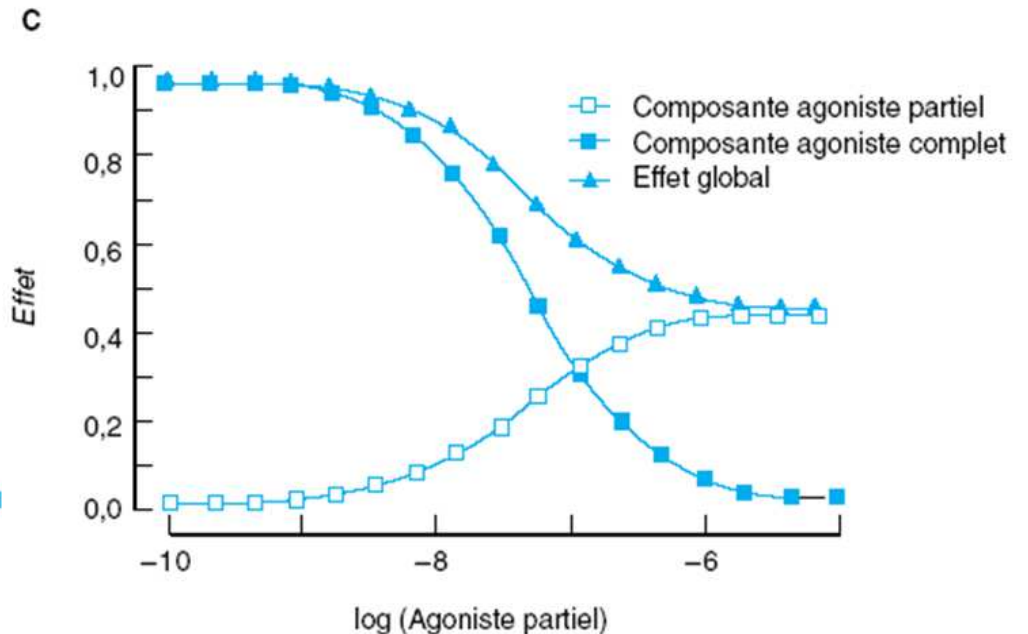
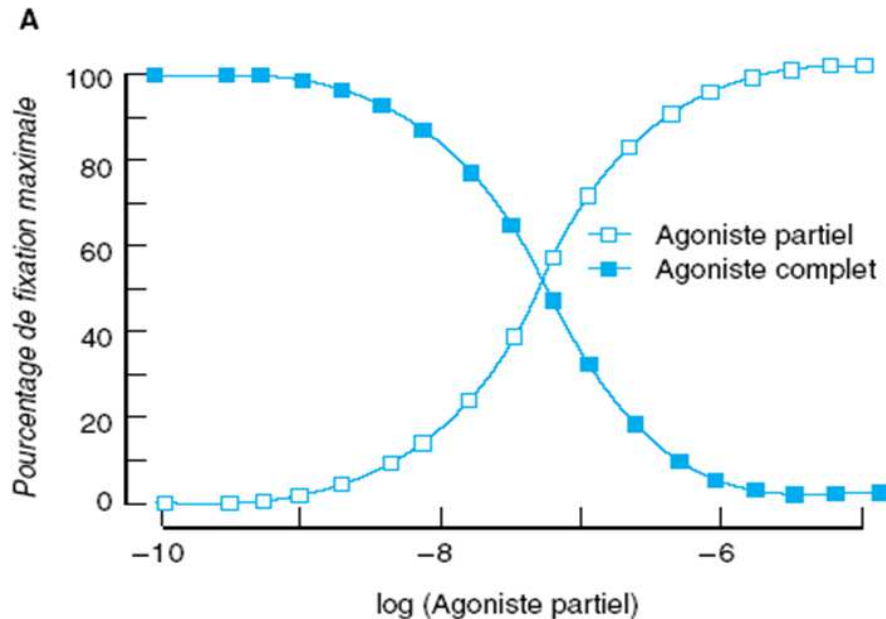
Agoniste partiel

= effet maximal inférieur à celui d'un agoniste complet

► Double potentialité agoniste et antagoniste

- ↙ Si médiateur endogène est absent ou en quantités faibles:
= **effet agoniste partiel**
- ↘ Si médiateur endogène est en quantités élevées ou si agoniste complet est aussi présent:

compétition = effet antagoniste



Agoniste inverse (antagoniste négatif)

= il s'oppose aux effets de l'agoniste et en plus il provoque une réponse cellulaire propre

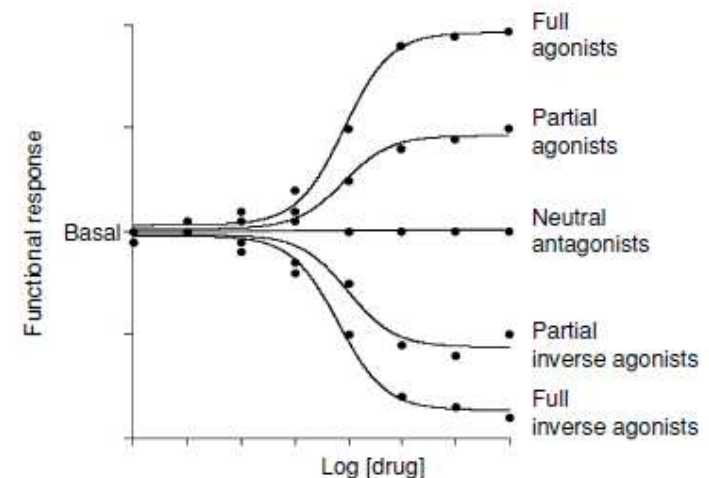
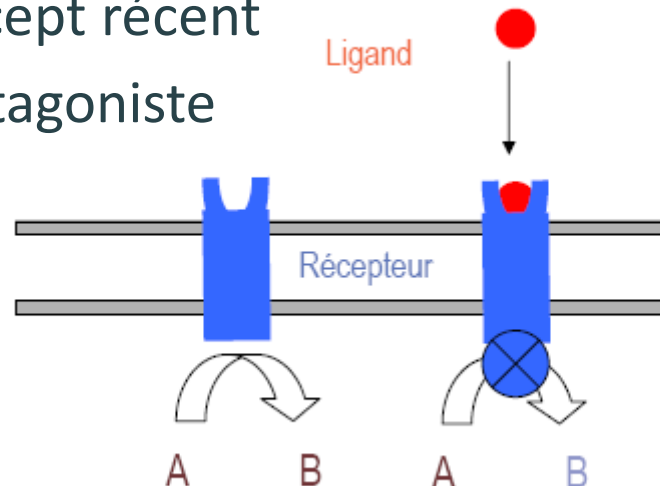
▶ Soit inactive le R soit stabilise sous forme inactive

▶ Activité intrinsèque → Agoniste inverse : $a = -1$

Agoniste inverse « partiel »: $-1 < a < 0$

▶ Concept récent

▶ ≠ antagoniste

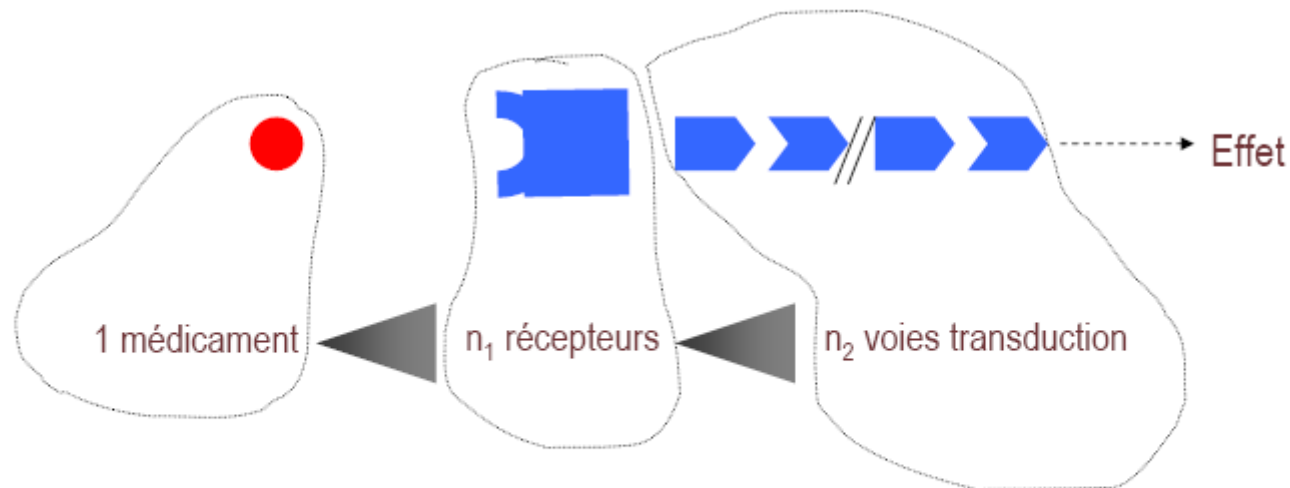


C. Étude de la sélectivité de la molécule

Sélectivité

- ▶ *Effet spécifique*: action ciblée et limitée à un mécanisme biologique précis

mais souvent pas de spécificité absolue: molécule sélective pour tel ou tel récepteur



- Un médicament est \pm sélectif
 - ↗ Effets thérapeutiques
 - ↘ Effets toxiques

Sélectivité

- ▶ Sélectivité de liaison

- ▶ L est sélectif pour R_1 vis-à-vis de R_2 si $K_{D2}/K_{D1} > 100$

ou

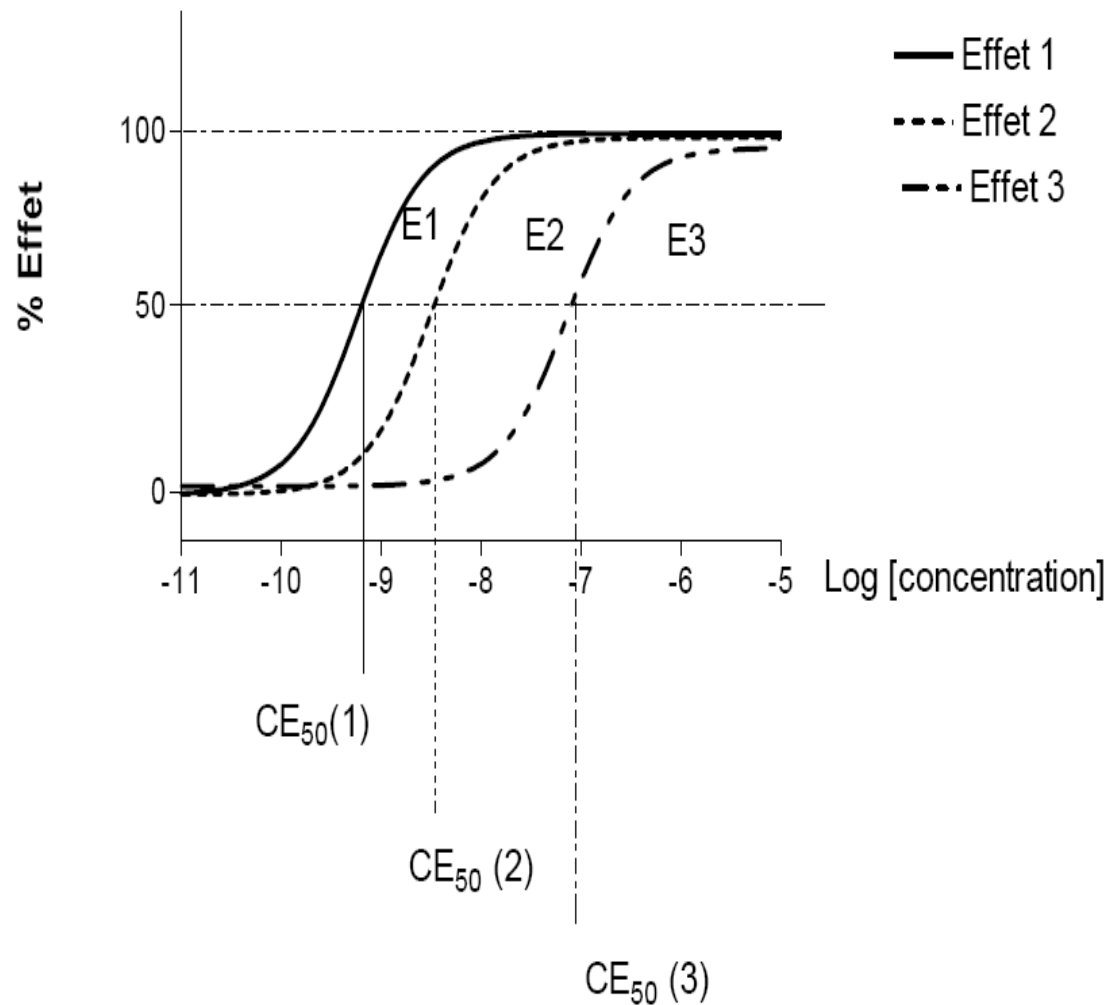
- ▶ Sélectivité d'effet

- ▶ Médicament est sélectif pour E_1 vis-à-vis de E_2 si

$$DE_{50 (E2)} / DE_{50 (E1)} > 100$$

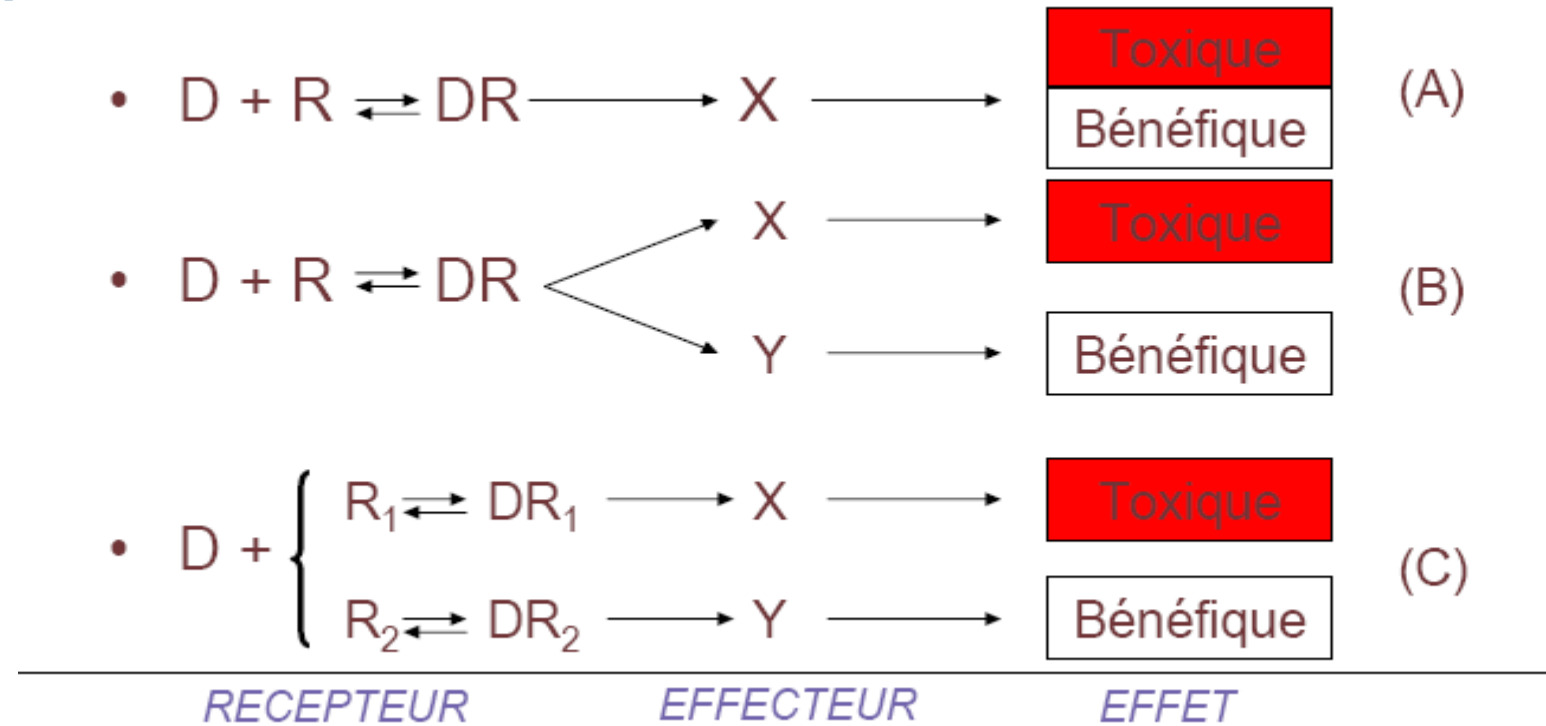
- ▶ Effet bénéfiques peuvent s'observer dans un intervalle donné de doses alors que d'autres effets qui pourront être indésirables s'observeront à des doses ou concentrations différentes

Exemple sélectivité



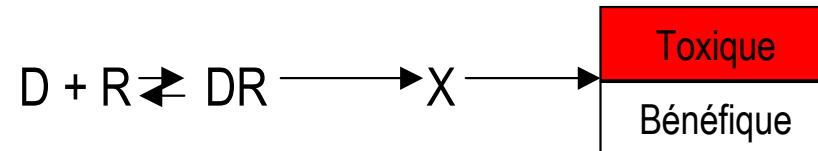
- ▶ $CE_{50(2)}/CE_{50(1)} = 5$
 - ▶ cette molécule n'est pas sélective pour l'effet 1 par rapport à l'effet 2
- ▶ $CE_{50(3)}/CE_{50(1)} = 159$
 - ▶ cette molécule est sélective pour l'effet 1 par rapport à l'effet 3

Mécanismes de sélectivité clinique



- ▶ A: toxicité grave (AVK, insuline....)
- ▶ B: même R, ≠ voies effectrices (digitaliques+troubles digestifs....)
- ▶ C: ≠ R (antiH1 / H2...)

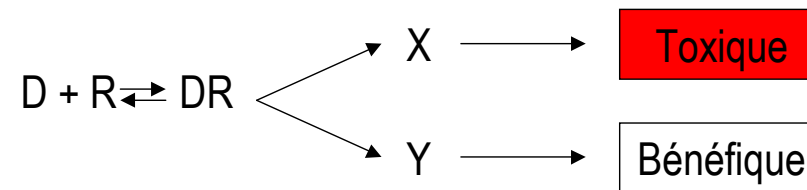
Mécanisme de sélectivité (A)



- ▶ Toxicité médicamenteuse grave = prolongement pharmacologique direct de l'effet du médicament (AVK, insuline...)
 - ⇒ surveillance / adaptation
 - ⇒ ajout médicament
 - ⇒ alternatives thérapeutiques



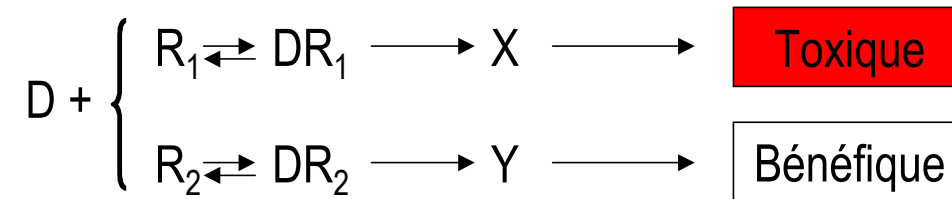
Mécanisme de sélectivité (B)



- ▶ Effet bénéfiques et toxiques par le même récepteur mais dans tissus \neq ou voies effectrices \neq
- ▶ Ex : MTX action sur cellules néoplasique + MO + TD
Corticoïdes : métabolisme - troubles Ψ
- ▶ Stratégies : administration dose minimale efficace (DME)
ajout médicaments correcteurs
sélectivité « anatomique » (aérosol p.e)



Mécanisme de sélectivité (C)



- ▶ Effets bénéfiques et toxique dus à \neq récepteurs
- ▶ Intérêt des nouveaux médicaments à la sélectivité améliorée
- ▶ Ex : Anti H1 / H2

Agonistes adrénergiques α et β




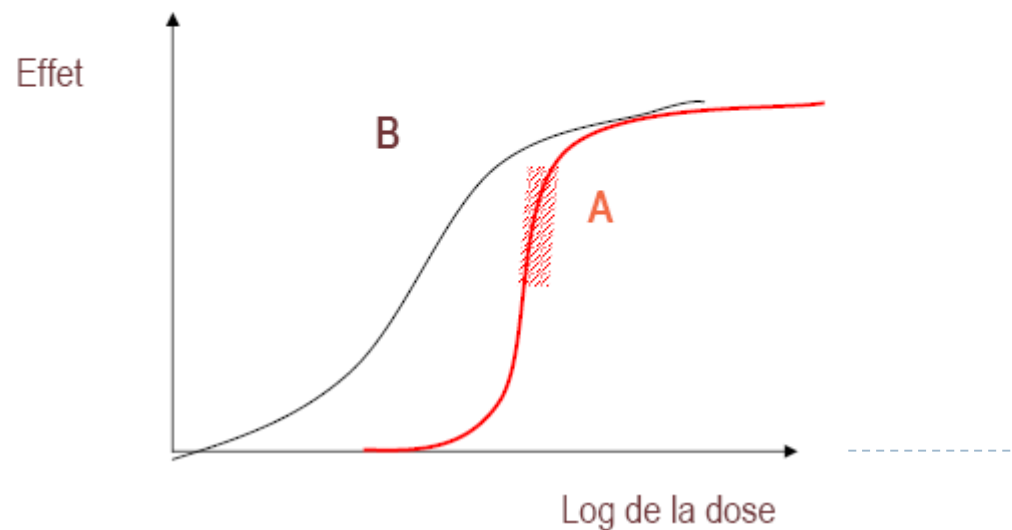
PHARMACODYNAMIE CLINIQUE

Relation dose – effet clinique

- ▶ Malade ≠ « système » idéal
- ▶ Médecin= choix du médicament (*bénéfice maximal pour effets secondaires minimum*)
 - ▶ Relation dose – effet
 - ▶ Sélectivité du médicament
 - ▶ Nature et causes de variation de l'effet pharmacologique
- ▶ 2 notions importantes dans la décision:
 - ▶ Puissance
 - ▶ Dose à administrer
 - ▶ Activité clinique+++
 - ▶ Efficacité maximale
 - ▶ Capacité à atteindre son R (PK)

Courbes dose – effet clinique quantitatif

- ▶ pentes trop raides:
 - ▶ petite augmentation de dose résulte à une grande augmentation de l'effet!
 - ▶ Extension indésirable de l'effet thérapeutique
 - ▶ « Index thérapeutique » étroit
 - A = danger potentiel si la courbe est très rectiligne
 -  Zone d'effet indésirable

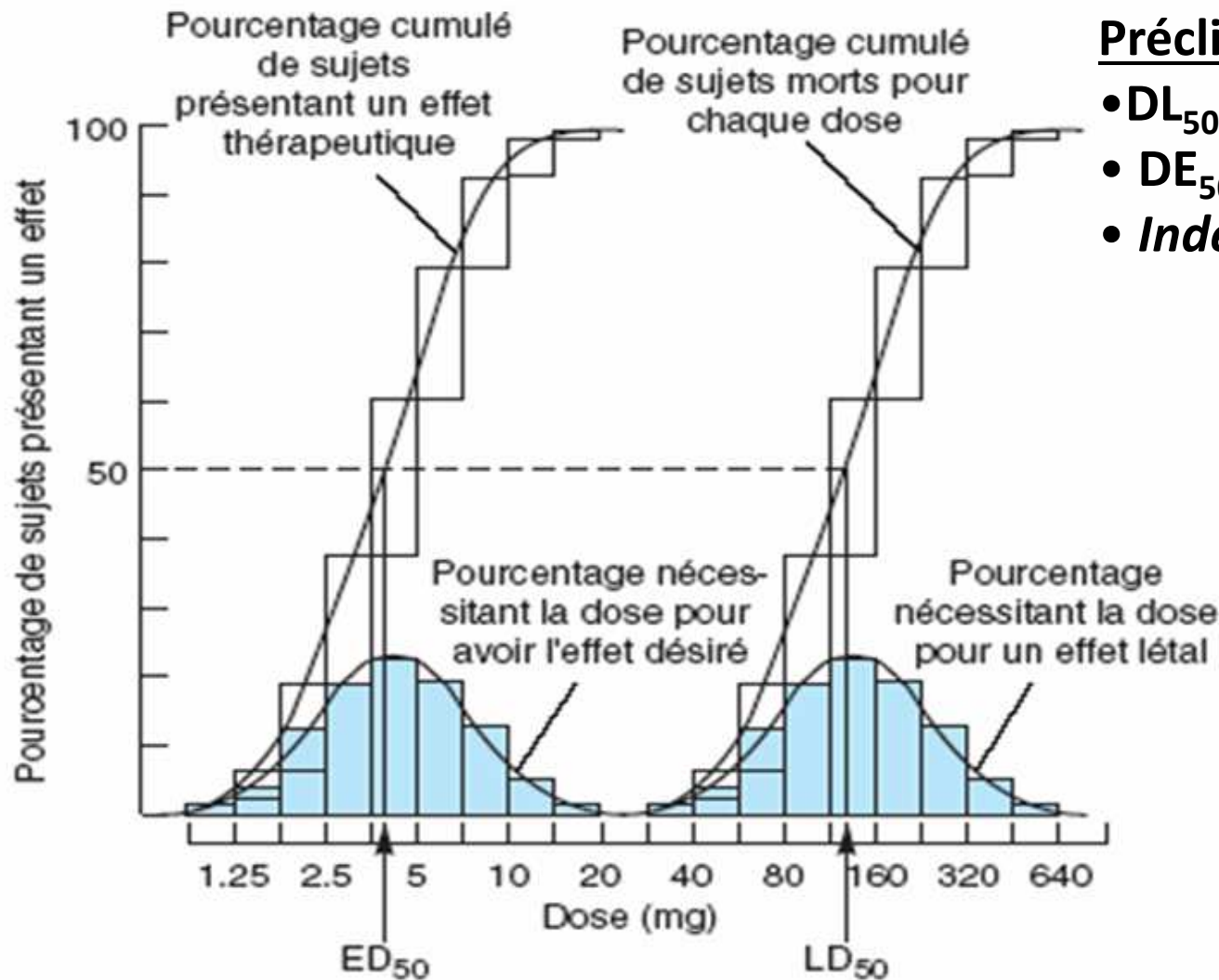


Courbes dose – effet clinique qualitatif (1)

- ▶ Limites des courbes dose – effet quantitatif
 - ▶ Si effet clinique (thérapeutique) tout/rien (binaire): décès, convulsions...
 - ▶ Ne montre pas la variabilité interindividuelle

- ▶ Étude de l'effet chez un grand nb d'animaux (de patients)
 - ▶ Dose du médicament / fréquence des répondeurs → dose nécessaire pour produire une amplitude donnée de l'effet

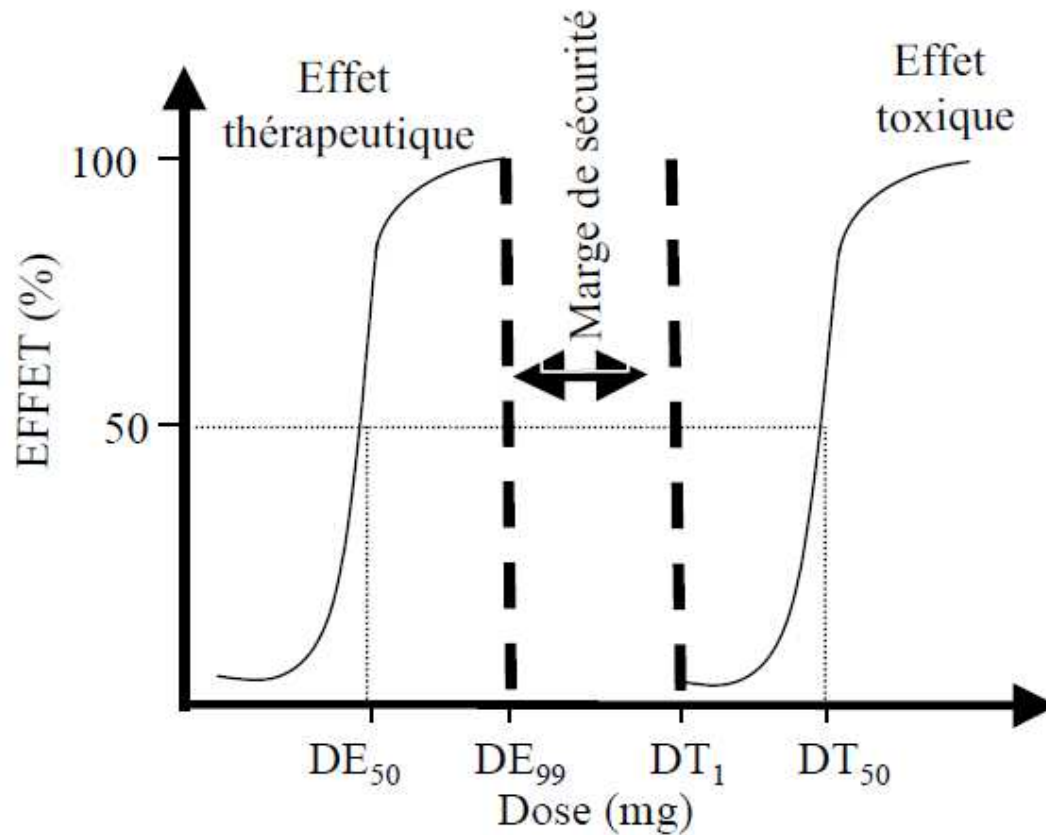
Courbes dose – effet clinique qualitatif (2)



Préclinique (animal):

- **DL₅₀** : dose létale médiane
- **DE₅₀** : dose efficace médiane
- **Index thérapeutique =**
$$DL_{50} / DE_{50}$$

Courbes dose – effet clinique qualitatif (3)



Clinique:

- **Index thérapeutique**

DT50 : dose toxique médiane

DE50: dose efficace médiane

Index thérapeutique =
 DT_{50} / DE_{50}

- **Marge de sécurité=**

DT1% : dose toxique 1%

DE99%: dose efficace 99%

Marge de sécurité =
 $DT_{1\%} / DE_{99\%}$

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

