



FACULTÉ DE MÉDECINE
PIERRE & MARIE CURIE

Pharmacodynamie

Jacques Weissenburger

MCU-PH Pharmacologie

Pôle de médecine spécialisée

Hôpital Saint-Antoine

GH StaRTT



Traitement

Malades



Cueillette

Vitalisme



Opinions & croyances



1789 loi de conservation de la masse

« Rien ne se crée » : Lavoisier

Praticiens

démonstration & preuves



isolement

Mécanisme

expérimentation

purification

synthèse

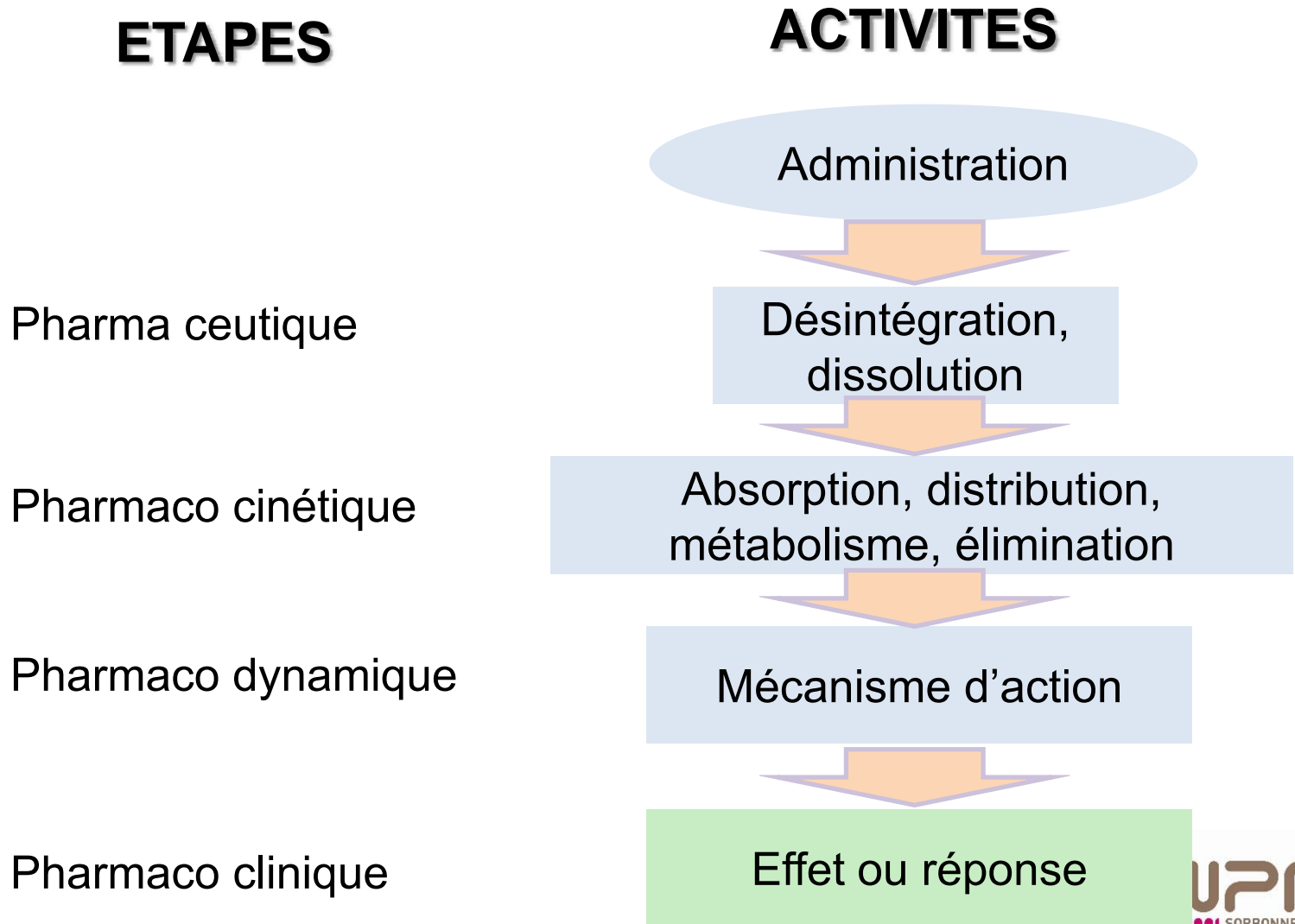
Traitement

Pharmacodynamie :  Remède + $\begin{matrix} \text{Pharmacon} & \text{Dynamis} \\ \text{Remède} & \text{FORCE} \end{matrix}$



Domaine de la pharmacologie qui s'intéresse à:

- La nature de la réponse pharmacologique
et à
- La mesure de l'intensité de la réponse



Intérêts de la pharmacodynamie

La pharmacodynamie permet de :

+



- Comprendre les processus physio-pathologiques
- Evaluer les effets thérapeutiques
- Améliorer la détection des répondeurs au traitement

-



- Evaluer les effets indésirables
 - Mieux prévenir les effets indésirables
 - Comprendre leurs processus physio-pathologiques
- *Meilleure adaptation thérapeutique*

Développer de nouveaux médicaments : plus efficaces, mieux tolérés

Pharmacodynamie

Rappels des bases !

Mécanismes d'action

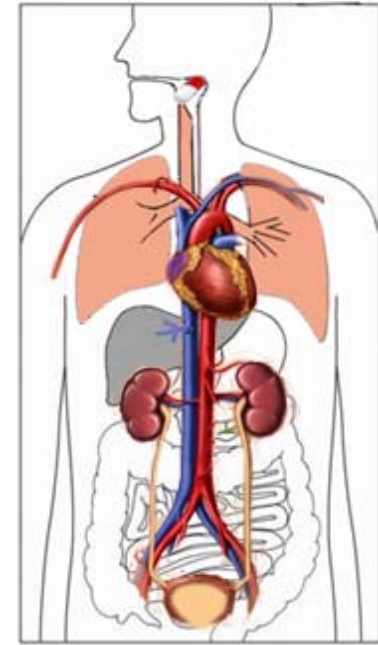
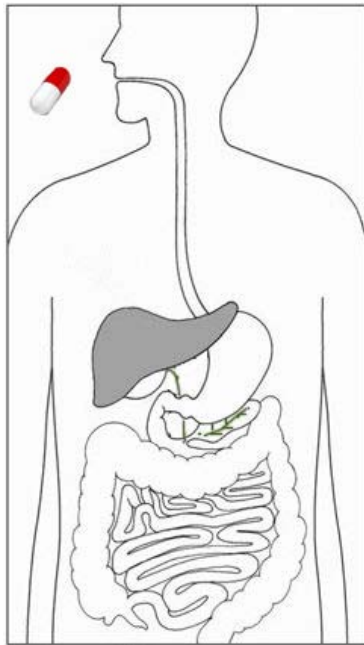
PLAN

Récepteurs : Relation concentration-effet

Récepteurs : Agonistes / Antagonistes

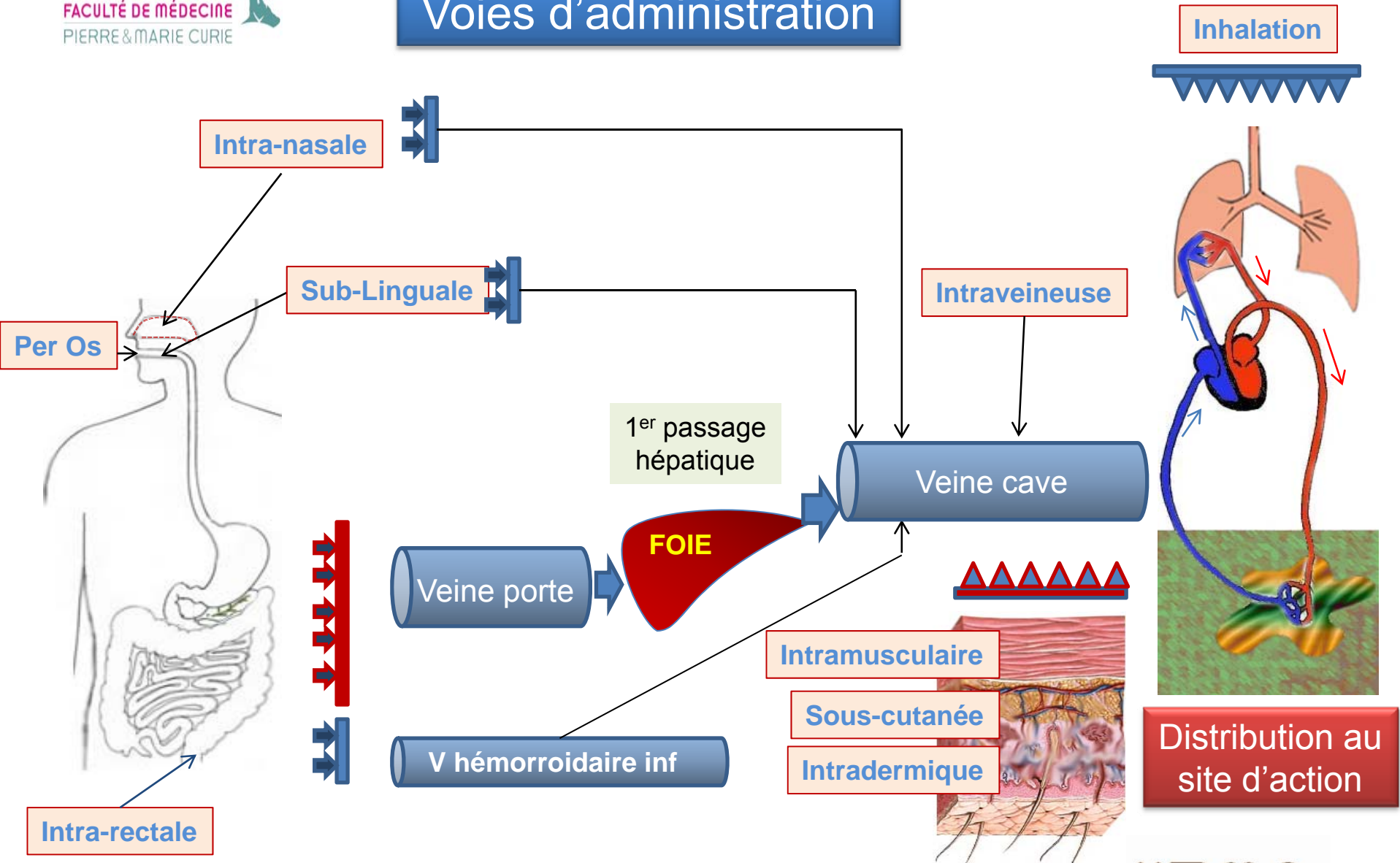
Variabilité de la réponse & marge thérapeutique

De l'administration à la distribution ..



→ Cible

Voies d'administration





Mécanismes d'action

Notions générales



- Non Spécifique
- Spécifique



Mécanismes d'action

Notions générales

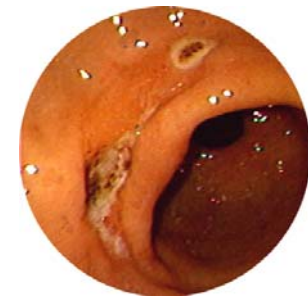


- A- Non Spécifique

Changement physique ou chimique autour de la cellule

- Lotion anti UV (coup de soleil)
- Huile de paraffine (constipation)
- Anti-acide (ulcère gastrique)

pansements





Mécanismes d'action

Notions générales

B-Types d'actions spécifiques

1. Substitution
2. Interaction métabolique
3. Interaction avec les canaux ou transports ioniques
4. Interaction avec des exo-biotiques
5. Interaction avec les cibles des substances endogènes



1) Substitution

Remplacement d'une substance nécessaire à l'organisme



Défaut de synthèse :

Insuline

→ Maladie diabétique

Dopamine (L dopa)

→ Maladie de Parkinson



Défaut d'apport :

Vitamine D

→ Prévention du rachitisme



Défaut physiologique de synthèse :

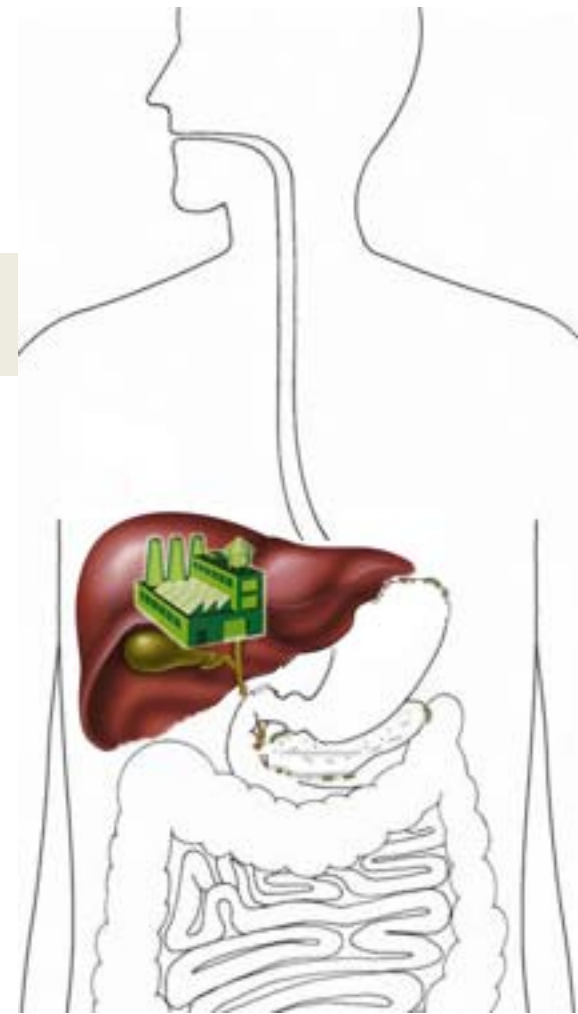
oestro-progestatifs

→ Ménopause

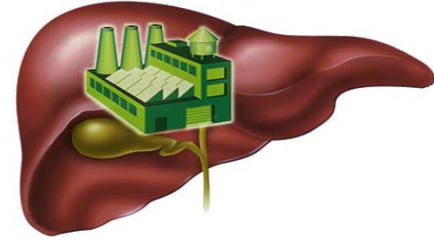
THS : Traitement hormonal substitutif de la ménopause

2- Inhibition du métabolisme (1/2)

- Le **métabolisme** désigne les transformations chimiques que subissent les médicaments dans l'organisme pour donner naissance à des **métabolites**
- Les métabolites formés peuvent être
 - inactifs (cas le + fréquent)
 - actifs
 - toxiques : Ex. paracétamol
- Les transformations métaboliques des médicaments se situent surtout au niveau hépatique



2- Inhibition du métabolisme (2/2)



..d'une substance **endogène**..

Inhibent :
Vit K

Anticoagulants Antivitamines K fluindione **Previscan®**

Anti-hypertenseurs IEC enalapril **Renitec®**

enzyme de
conversion

.. d'un **autre médicament** ..

ritonavir + lopinavir
=inhibiteur de cytochrome = antiprotease

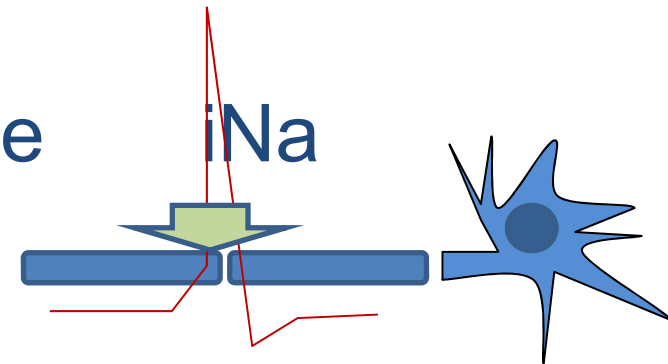


KALETRA®
(Anti VIH)

3- Interaction avec les canaux ou des transporteurs ioniques

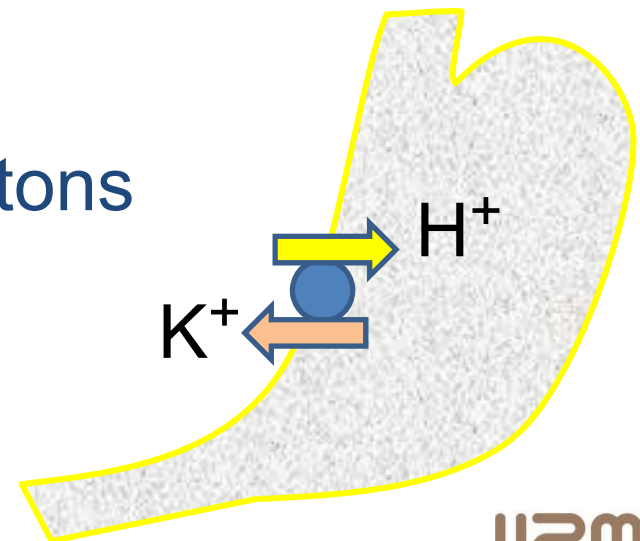
Effet sur une canal

- Inhibiteurs du courant sodique
Anesthésiques locaux
(lidocaine **Xylocaine®**)



Effet sur une pompe

- Inhibiteurs de la pompe à protons
Tt de l'ulcère gastrique
(omeprazol **Mopral®**), **Inexium®**)



4- Interaction avec des exo-biotiques :

Ou comment neutraliser le parasite sans malmener l'hôte

Inhibition de synthèse d' un constituant indispensable à leur développement ou à leur survie

Malathion → pediculose (poux)
Prioderm®



Pénicilline → Inhibition de synthèse de la paroi bactérienne

Antiviraux → Inhibition synthèse ARN (VIH, Herpès)

Aciclovir (Zovirax®) Traitement herpès

5- Interaction avec un récepteur

Principal mécanisme d'action des médicaments

Fixation sur des protéines spécifiques

=
Récepteurs



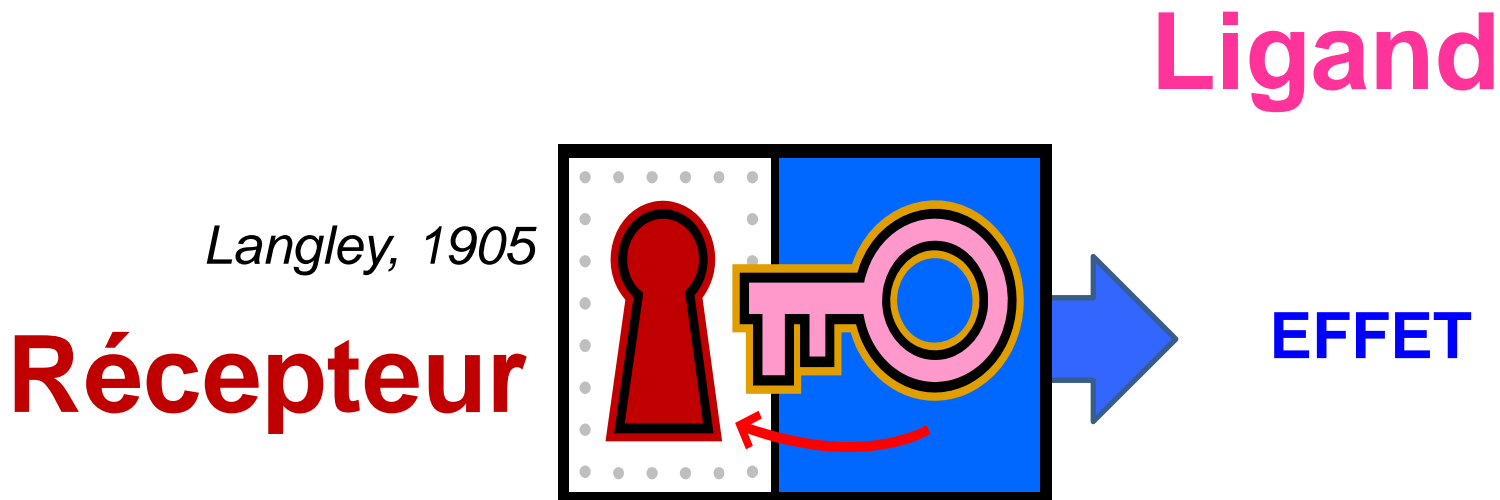
Sensibles à des **substances** endogènes,
hormones médiateurs neuronaux etc etc

Ces substances sont appelées des **ligands**

5- Liaison Ligand – Récepteur

Caractéristiques :

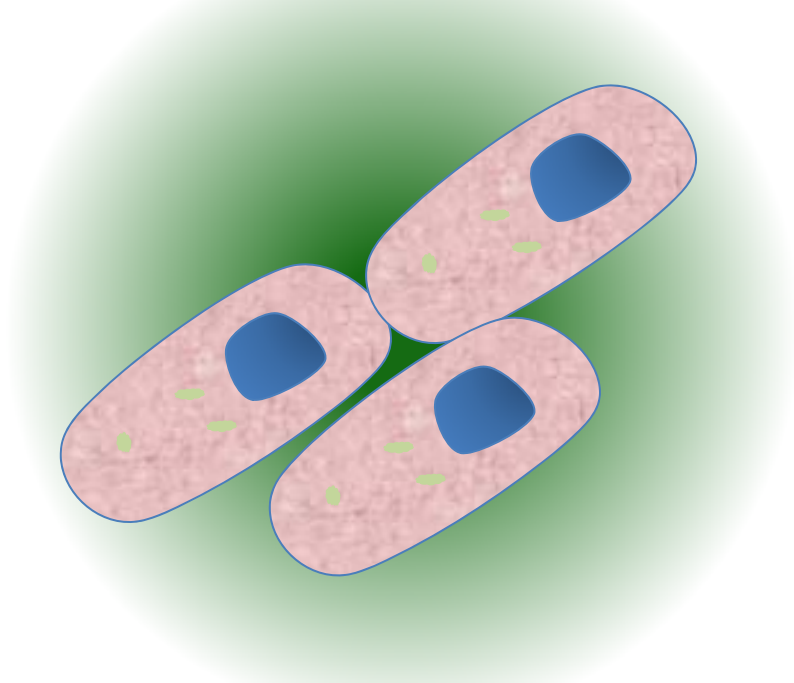
1. Répond à des concentrations faibles de ligand
2. Les ligands ont des structures chimiques analogues à la substance endogène agissant sur le récepteur
3. La liaison est spécifique



5- Interaction avec un récepteur

Quelques détails.....

A - Efficacité pour des concentrations parfois très faibles



Modification du milieu

OU

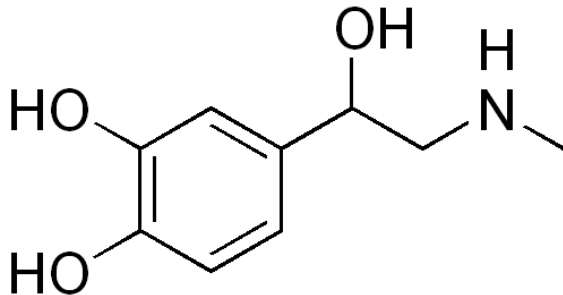


Action sur une cible
moléculaire

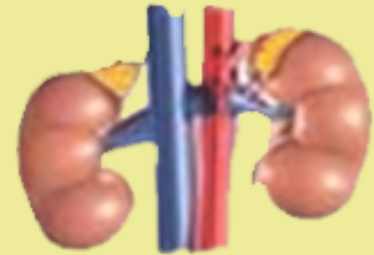
B - Des médicaments de structure analogue à celle d'une substance endogène peuvent imiter son effet

Adrénaline C₉H₁₃N₀₃

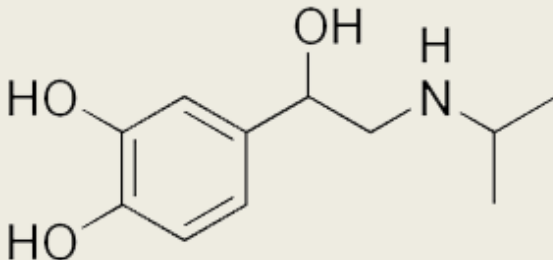
Médiateur du système nerveux sympathique



médullosurrénale

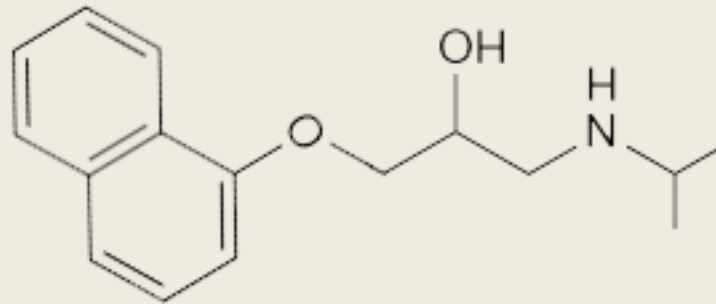


Isuprel® Isoproterenol C₁₁H₁₇N₀₃, médicament tachycardisant



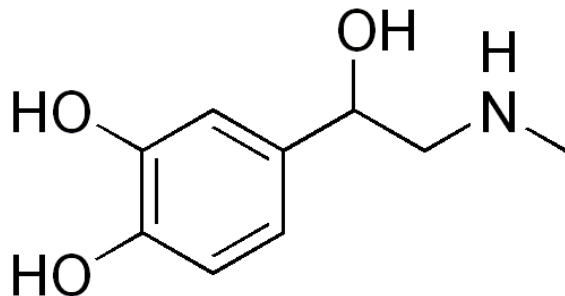
C - Des médicaments de structure analogue à celle d'une substance endogène peuvent INHIBER son effet

Avlocardyl® propranolol



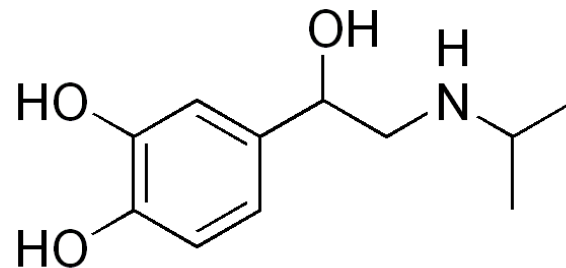
Bloque le système sympathique

Adrénaline



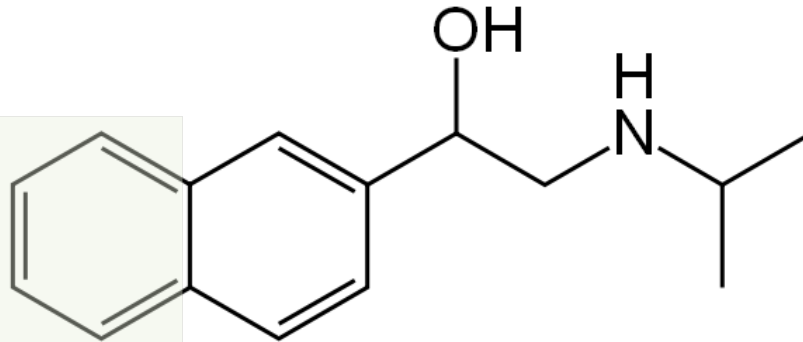
Stimulent le système sympathique

Isuprel® Isoproterenol



C - Le cas historique

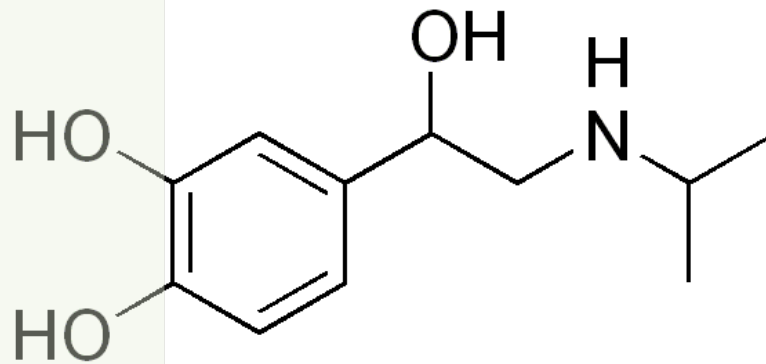
Pronethalol



Premier bloqueur
du système
sympathique

Relaxant
cardiaque en
intra-artériel

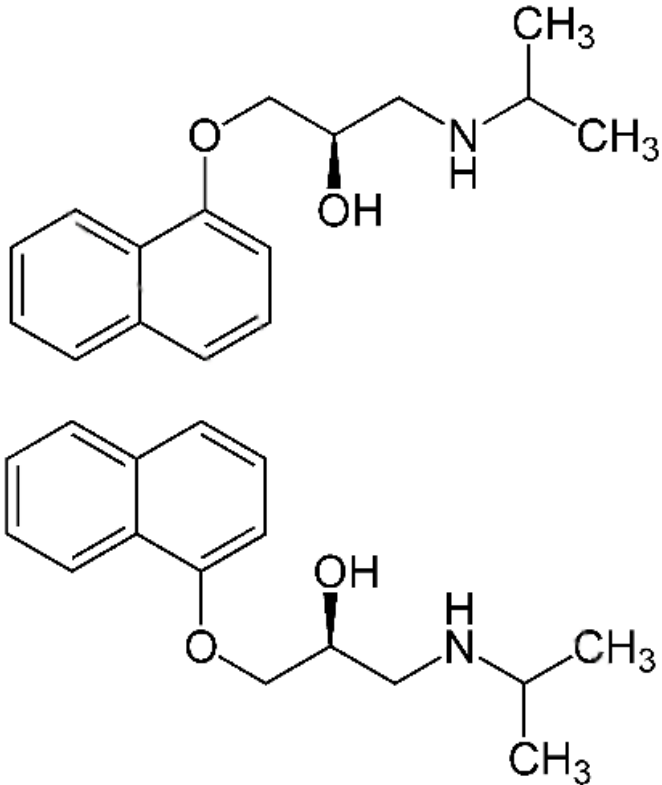
Non développé
cancérigène



Isuprel® Isoproterenol

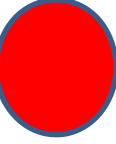
D- Cet effet ou cette inhibition d'effet sont stéréospécifiques

Isomères du propranolol



Seul le l-propranolol agit sur les
récepteurs du système
sympathique

Récepteurs



En pharmacologie un récepteur est défini par 5 conditions:

- Il existe un **ligand** capable de l'activer (agoniste)
- **ET** un autre **ligand** capable de le bloquer (antagoniste)
- La liaison ligand-récepteur est saturable
- La liaison ligand-récepteur est spécifique
- La liaison agoniste-récepteur entraîne une réponse

Exemple des RCP_G

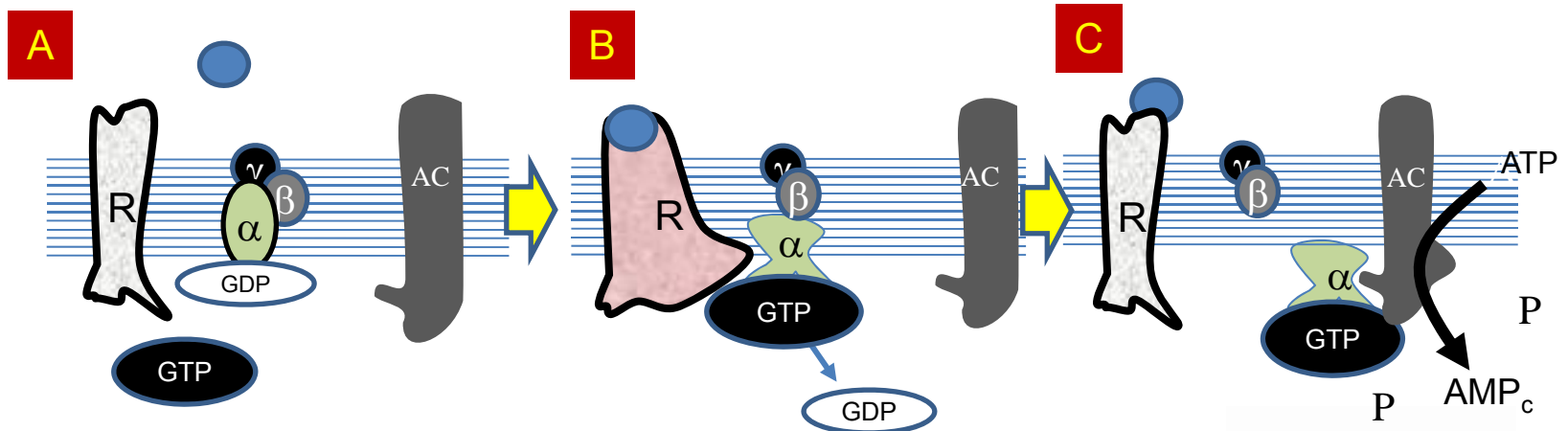
Récepteurs couplés aux protéines G

Récepteurs couplés aux protéines G

- **Ligands** : photons, phéromones, protéines
- → très divers (>3% du génôme)

Structures à 4 éléments

- Site **récepteur** : 7 hélices transmembranaires
- Protéine G (heterotrimère : α , $\beta\gamma$)
- Effecteur (adényl cyclase)
- Second messenger (AMP cyclique)



AC: Adenyl-cyclase

Récepteurs couplés aux protéines G

- Sont de formidables **amplificateurs** :

Chaque cellule peut exprimer plusieurs dizaines de RCGp

Chaque α Gp peut réguler un ou plusieurs effecteurs

Et l'activation de l'effecteur persiste au delà de la liaison du R

Durée d'effet: qq dizaines sec

- *Récepteurs de réserve* :

Du fait de cette amplification, une fraction de récepteurs activés par un ligand peut suffire pour produire un effet maximum.. Le reste forme les récepteurs de réserve.

Types de récepteurs

- 1) Récepteurs couplés aux protéines G
- 2) Récepteurs enzymes
- 3) Récepteurs canaux
- 4) Récepteurs nucléaires

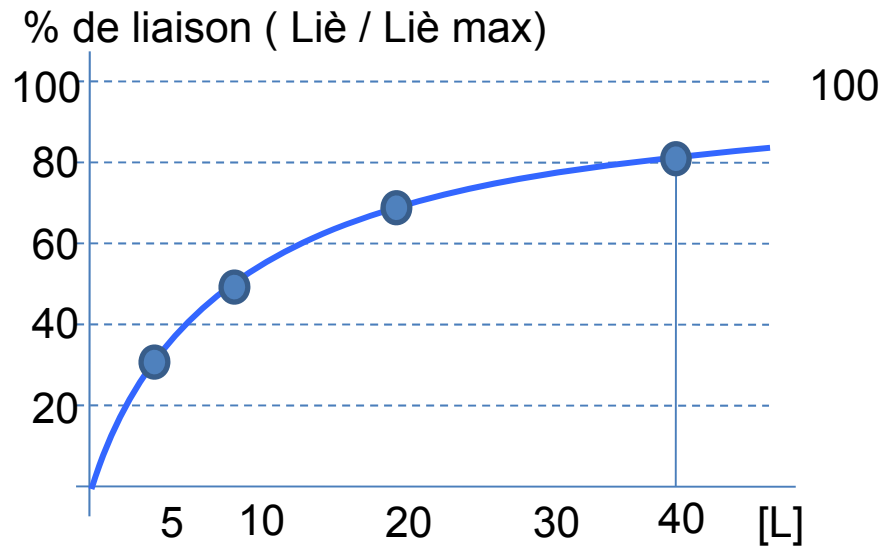
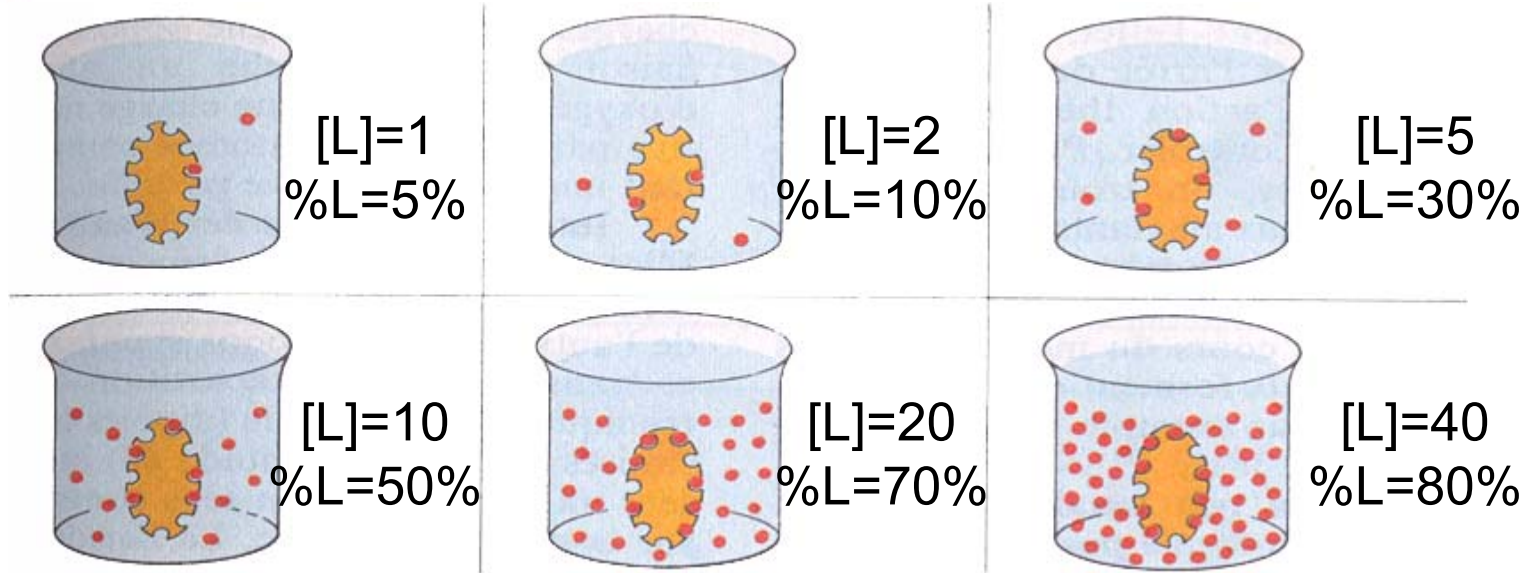
Caractérisation des récepteurs

Courbes de liaison

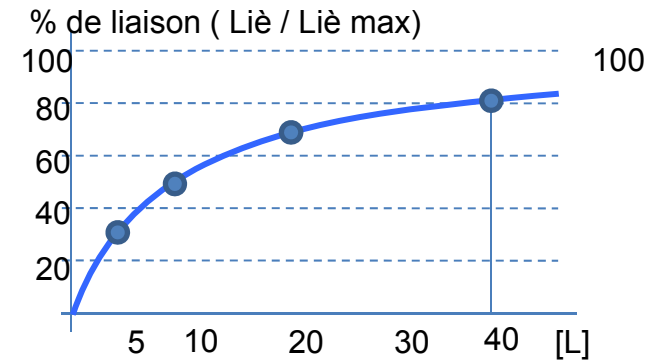
Modèle : Tissus et ligands marqué par un isotope radioactif
On mesure la radioactivité d'un tissu mis en contact avec un ligand marqué

La courbe de liaison permet de caractériser la relation
ligand/récepteur

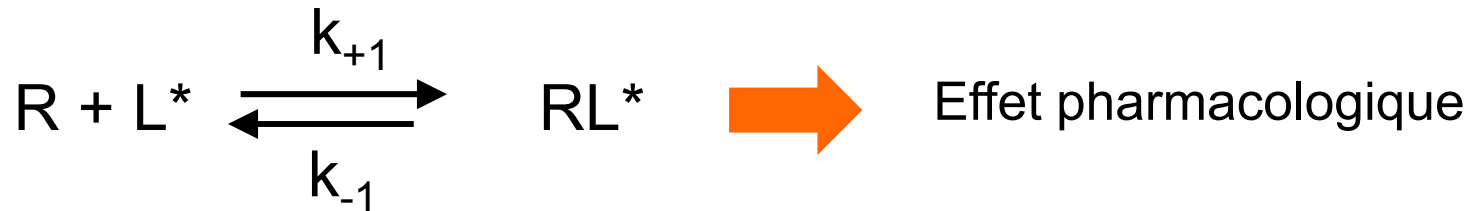
Courbe de liaison d'un ligand marqué



Courbes de liaison



1) La relation ligand-récepteur suit la loi d'action de masse



L = ligand marqué R = récepteur libre RL* = complexe ligand*-récepteur*

2) À l'équilibre K_d (Cste de dissociation) = $k_{-1}/k_{+1} = [L] \times [R] / [LR]$ (unité : M)

Nombre de liaison/sec = $L \times R \times k_{+1}$ = nb de dissociation /sec = $LR \times k_{-1}$

3) $[R \text{ total}] = R \text{ libre} + R \text{ lié} = [R] + [LR]$

➔ % de liaison est $RL / R_{\text{tot}} = RL / (R + RL)$

Avec $K_d = \frac{R \cdot L}{RL}$

et % de liaison $\frac{RL}{R_{tot}} = \frac{RL}{R+RL} = \frac{1}{\frac{R}{RL}+1} = \frac{1}{\frac{K_d}{L}+1}$

et si le ligand est un isotope →

$$\text{Effet} \approx \frac{[RL^*]}{[R_{total}]} = \frac{[L^*]}{K_d + [L^*]}$$

A partir de cette relation

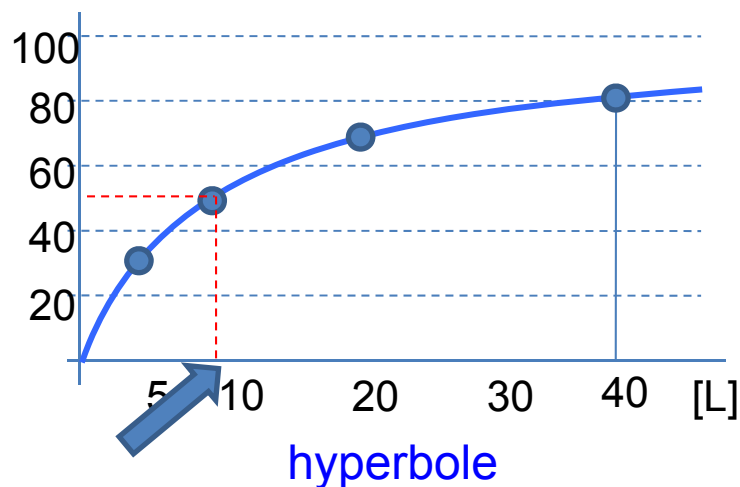
$$\text{Effet} \approx \frac{[RL^*]}{[R_{\text{total}}]} = \frac{[L^*]}{K_d + [L^*]}$$

on montre que ...

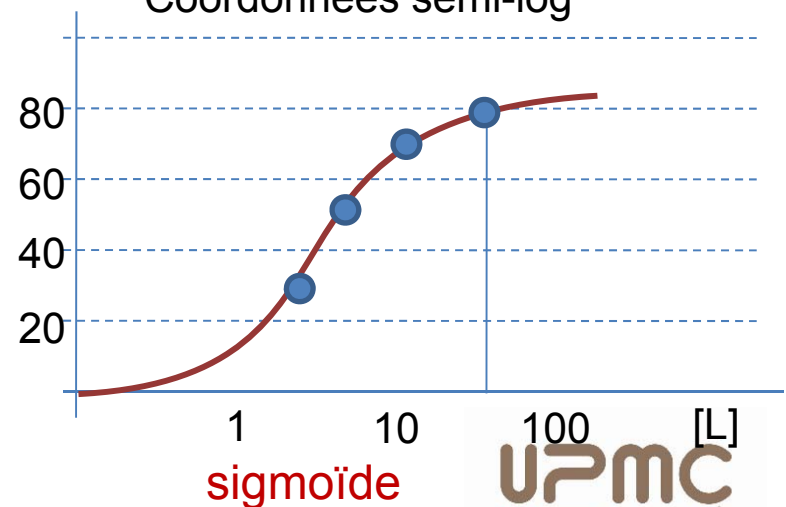
K_d = concentration nécessaire pour occuper 50% des récepteurs

Ah que ... la courbe de liaison est une hyperbole

% de liaison



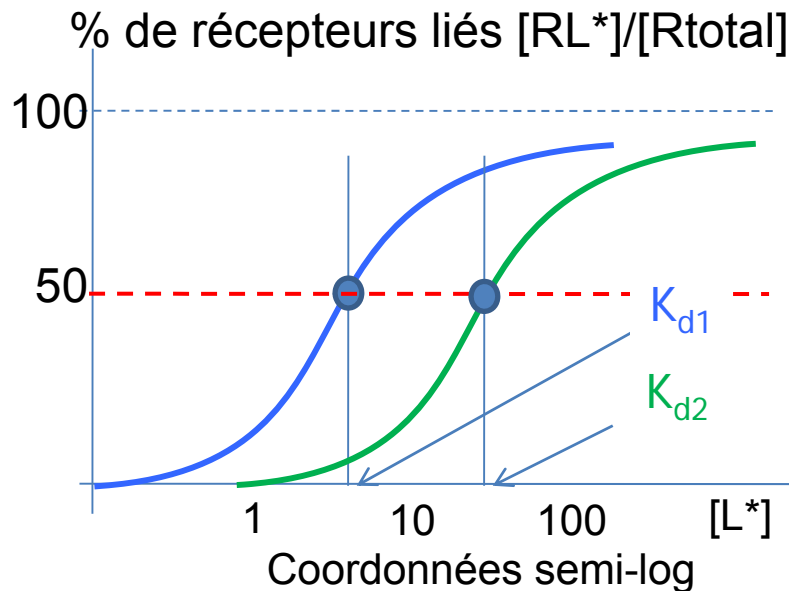
Coordonnées semi-log



Notion d'AFFINITE

$$= 1/K_d$$

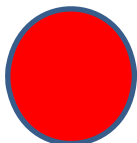
Affinité = capacité d'un médicament à se fixer sur un récepteur



$$K_{d1} < K_{d2}$$

Affinité $d1 >$ affinité $d2$

Plus le K_d est élevé, plus l'affinité est faible, moins le ligand a de chance d'être sélectif



L'affinité d'un médicament pour un récepteur est d'autant plus grande que la concentration nécessaire pour obtenir la réponse de l'effecteur est faible

Sélectivité

*** Une substance est dite sélective pour un récepteur :**

- Si elle présente une affinité plus élevée pour ce récepteur par rapport aux autres récepteurs (plus faible K_d)

Comparer les affinités des médicaments permet d'évaluer leur sélectivité

Une affinité même très importante n'implique pas la sélectivité

Caractérisation des récepteurs

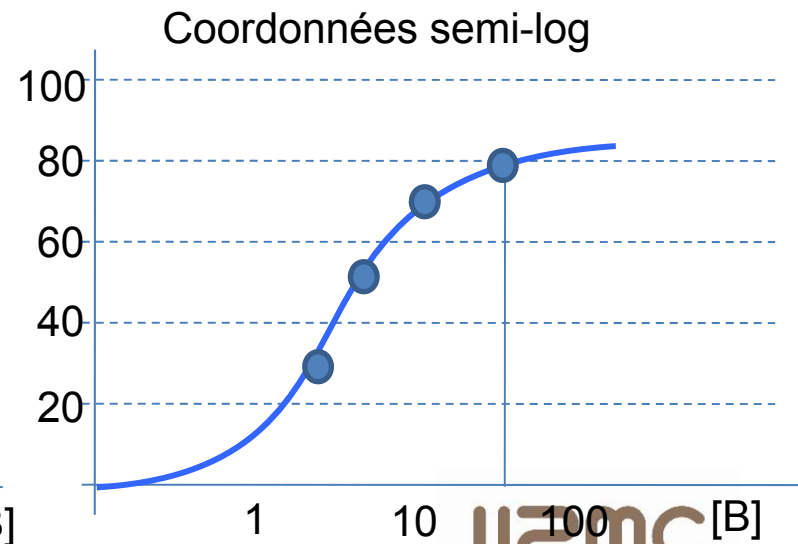
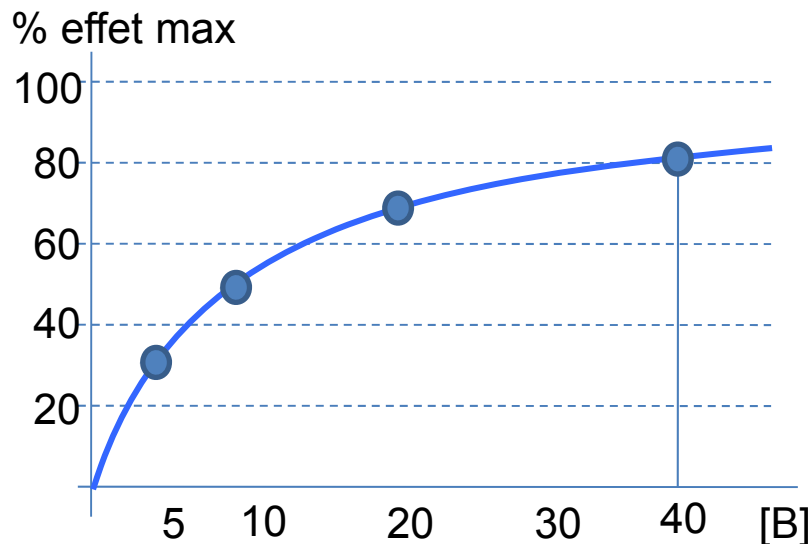
Courbes conc.-effets

Agonistes & antagonistes

Relation conc. effet :

- Si:
- L'amplitude de l'effet est % à la quantité de récepteurs occupés
 - L'effet max est obtenu quand tous les récepteurs sont occupés
 - Et si la liaison du médicament aux récepteurs ne montre pas d'effet coopératif ... Alors

La courbe effet-conc. sera la même que la courbe de liaison



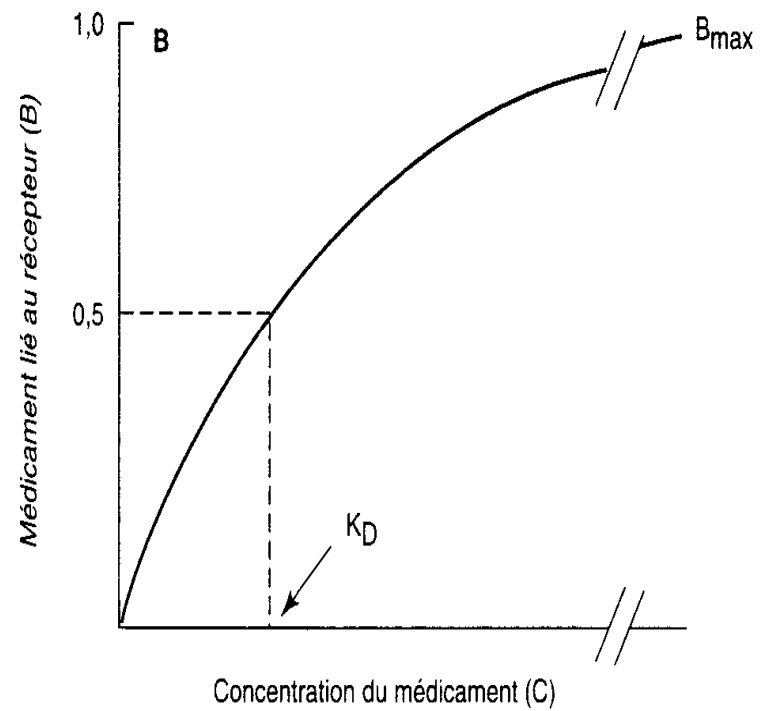
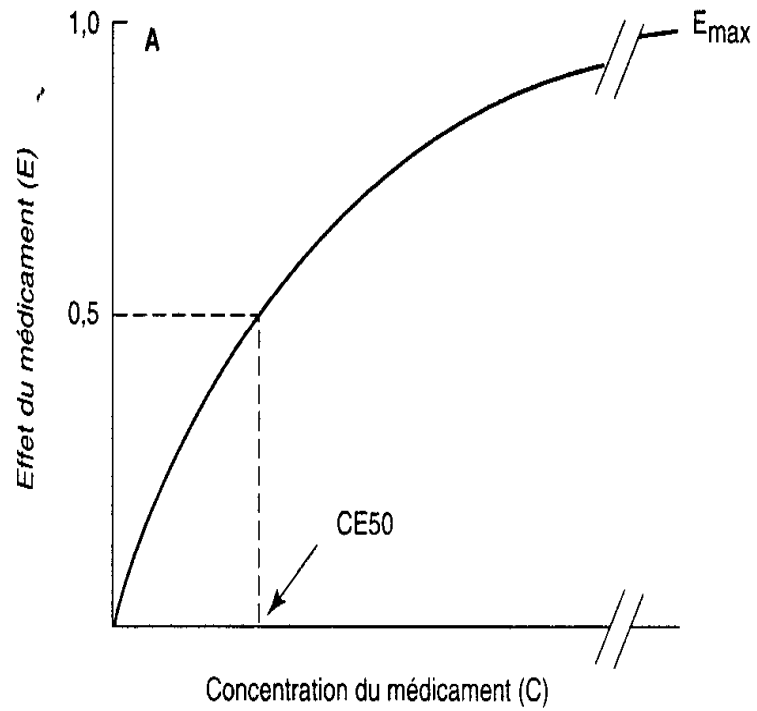
Relation conc. effet

Modèle mathématique :

$$E = \frac{\alpha E_{\max} \cdot C}{C + CE_{50}}$$

$$\left\{ [RL] = \frac{[R_{\text{tot}}] \times L}{L + K_d} \right\}$$

- CE_{50} caractérise la **puissance** d'une substance
- E_{\max} caractérise l'**efficacité** d'une substance
- $\alpha =$ **activité intrinsèque** : $\alpha = 1$ agoniste entier
 $\alpha < 1 =$ agoniste partiel



Agonistes : définitions

Un agoniste est une substance qui se lie à un récepteur et produit un effet biologique qui reproduit celui du ligand endogène.

Ils se distinguent par leurs activités intrinsèques (α) et leurs puissances (CE50 ou DE50)

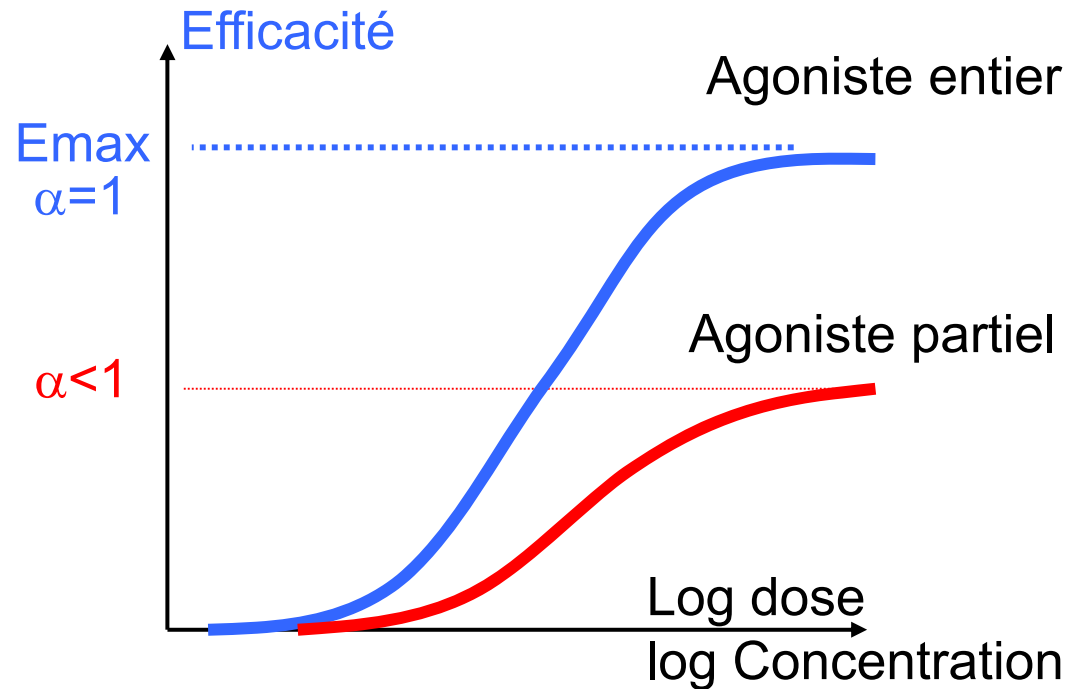
L'activité intrinsèque (α) représente la proportion de l'effet max que cet agoniste peut atteindre

L'efficacité d'une substance est caractérisée par l'effet max qu'elle induit et dépend donc de son activité αE_{max}

$$E = \frac{\alpha E_{max} \cdot C}{C + CE_{50}}$$

Agoniste entier / agoniste partiel

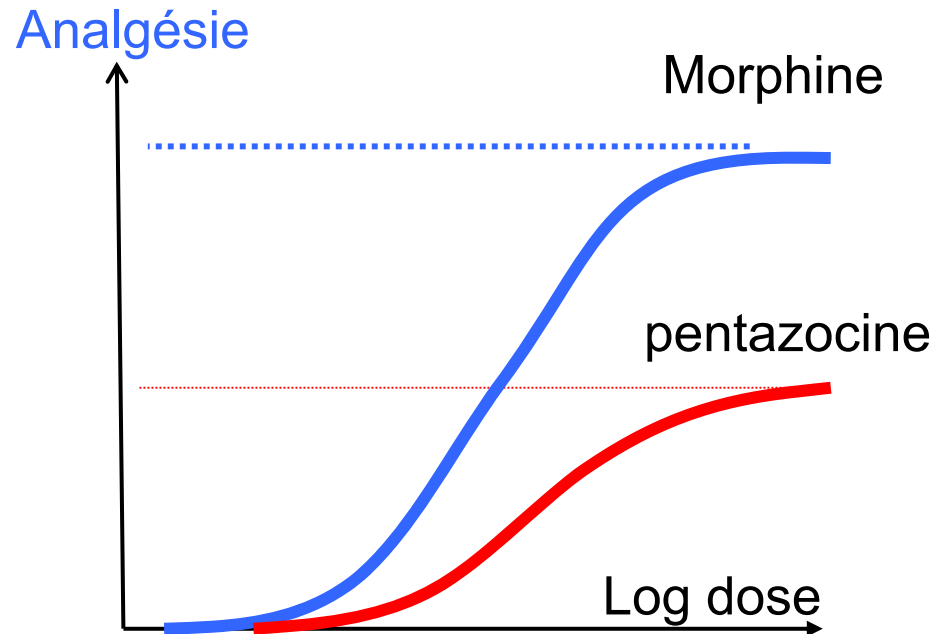
Un agoniste partiel est un agoniste dont l'activité intrinsèque est < 1



Son efficacité est donc $<$ à celle d'un agoniste entier

Agoniste entier / agoniste partiel

Exemple pratique de la pentazocine sur les récepteurs μ aux opiacés



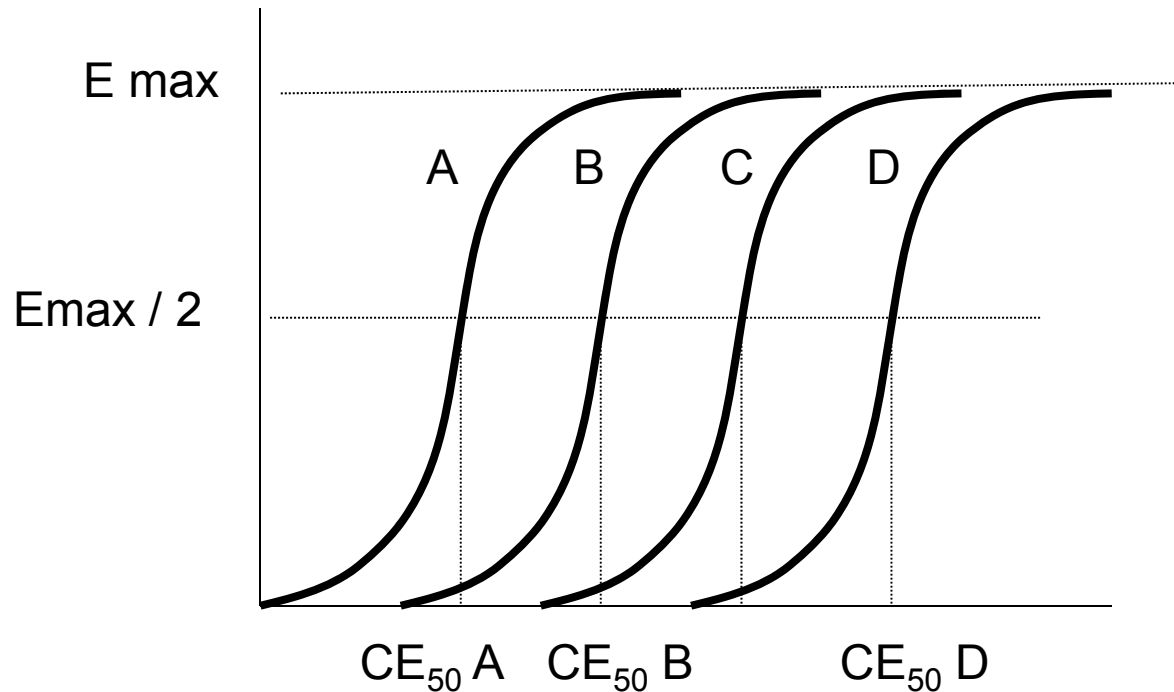
Donnée seule la pentazocine → analgésique

Donnée chez un morphino-dépendant → syndrome de sevrage

Puissance d'un agoniste :

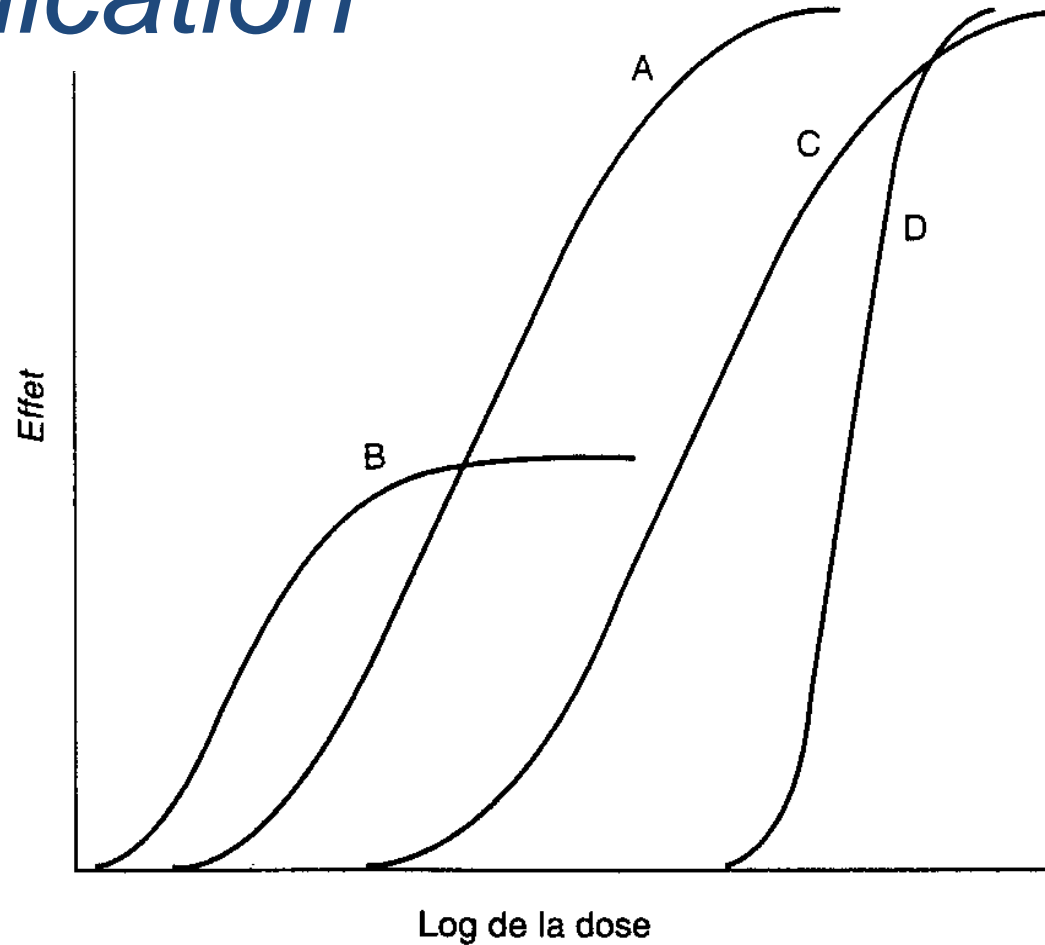
définie par sa CE 50 (ou DE 50)

Effet des agonistes A, B C et D



Plus le CE50 est petit, plus la puissance est grande

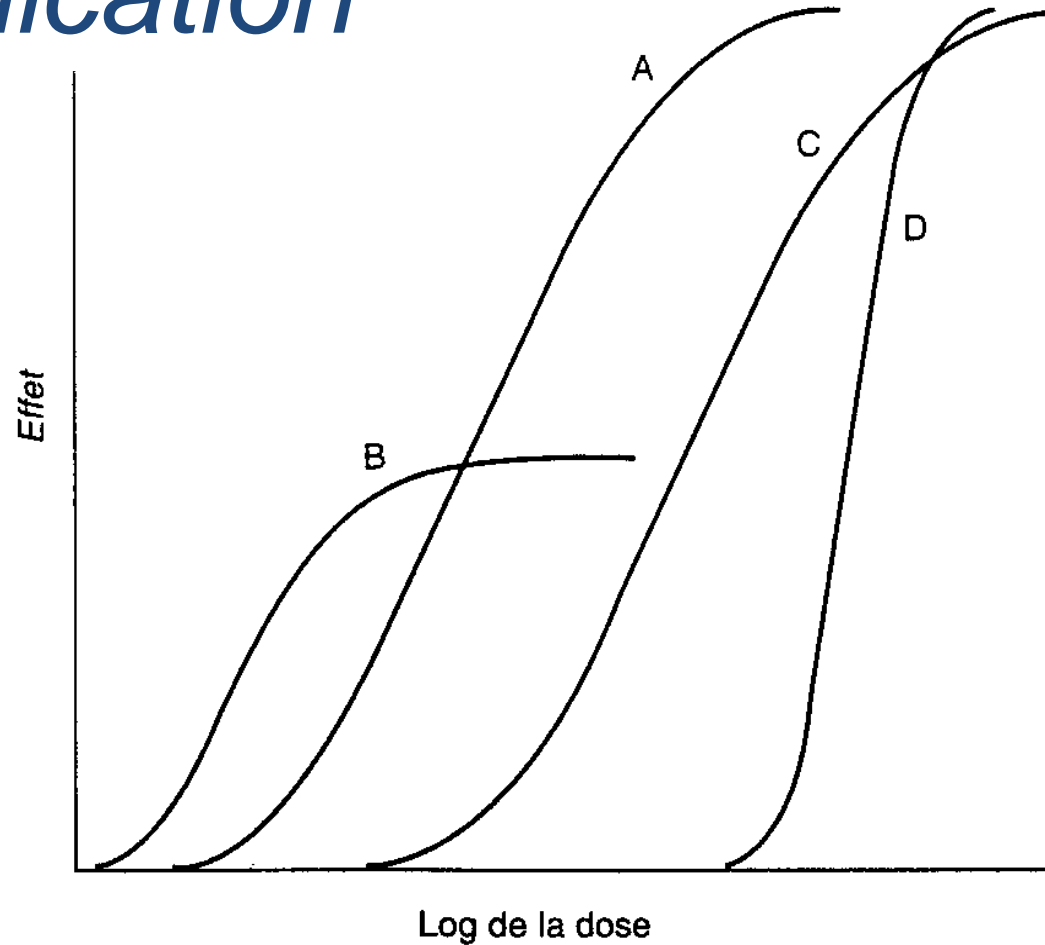
Application



Efficacité : ??

Puissance : ??

Application



Efficacité : $A=C=D \gg B$

Puissance : $B > A > C > D$

*** Une substance est dite sélective pour un récepteur :**

- Si elle présente une affinité plus élevée pour ce récepteur par rapport aux autres récepteurs (plus faible K_d)
- Si elle induit un effet donné sur ce récepteur à une dose (ou une concentration) plus faible que les doses nécessaires pour agir sur les autres récepteurs.
- La sélectivité disparaît avec l'augmentation des doses ou concentrations

Toute substance est un poison et aucune n'est inoffensive. C'est simplement la dose qui fait qu'une substance n'est pas toxique (Paracelse 1493-1541)

Selectivité : Intérêt thérapeutique

Sélectivité d'action

Evite certains effets indésirables

Exemple : les agonistes non sélectifs des récepteurs sympathiques
sont bronchodilatateurs et tachycardisants

Dans l'asthme on utilise les broncho-dilatateurs sélectifs des
récepteurs beta 2 adrénergiques (Ventoline®)



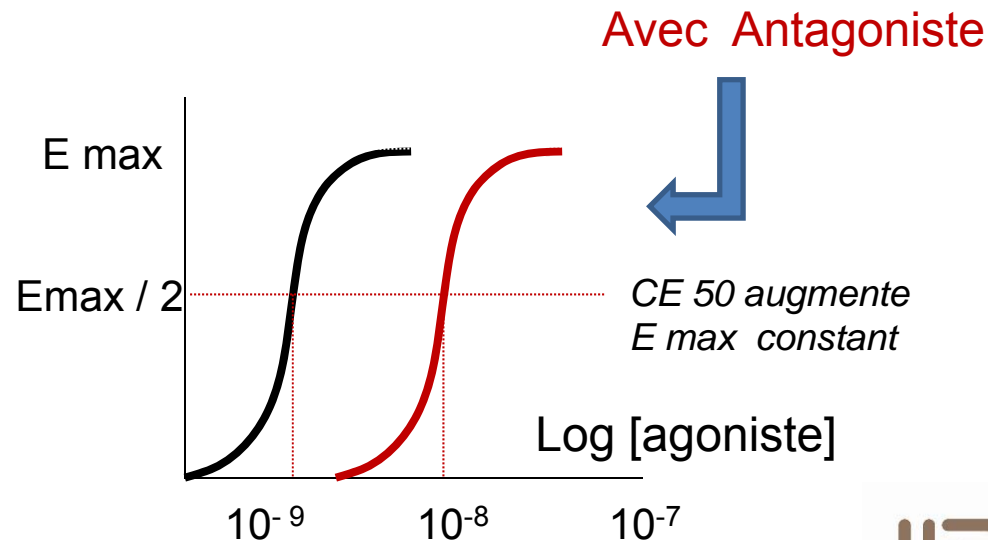
Peu tachycardisant car peu d'effet
sur les récepteurs beta 1 adrénergiques

Antagonistes

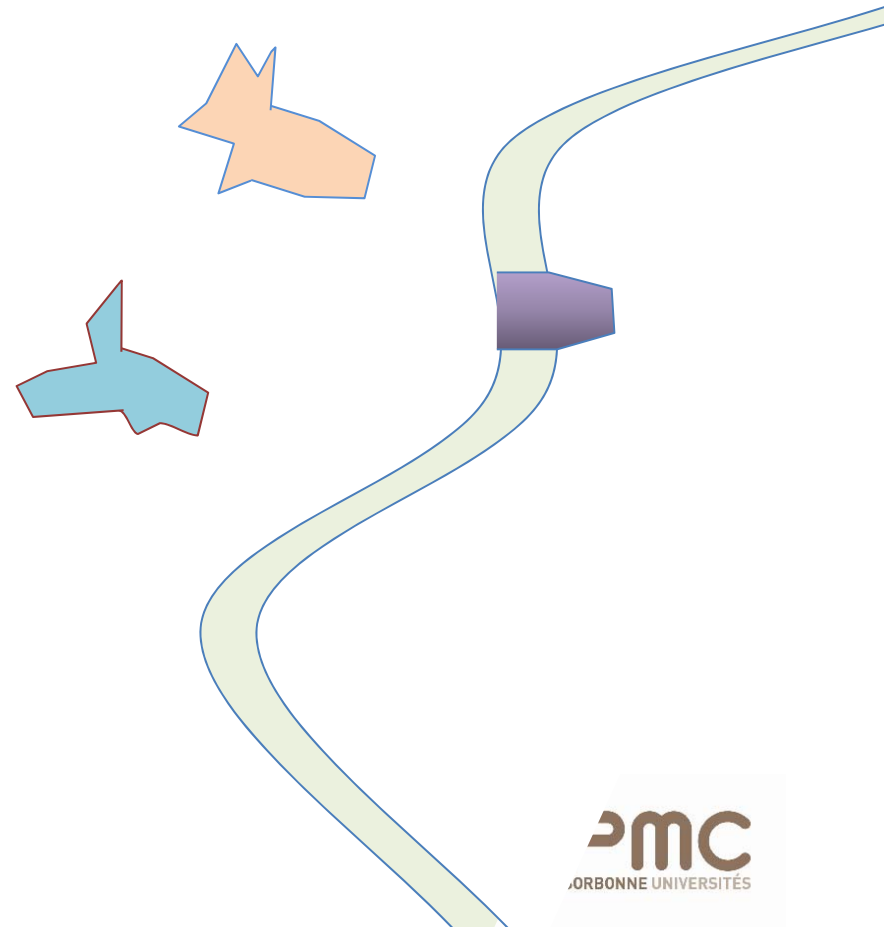
1/ Antagoniste = Substance qui bloque le récepteur en se fixant soit au niveau du site d'action de la substance endogène (compétitif), soit au niveau d'un site différent (non compétitif)

Elle déplace vers la droite la relation dose effet d'un agoniste (c'est l'effet d'un antagoniste)..

Exemples : beta-bloquants, alpha-bloquants...

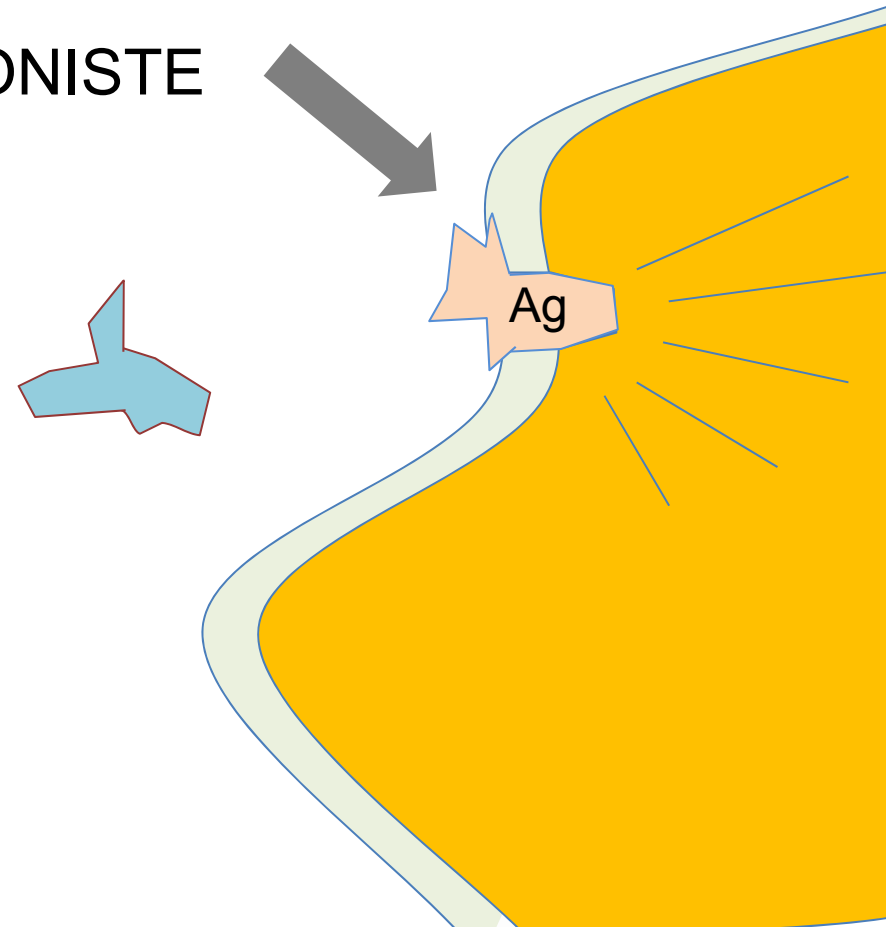


Un antagoniste s'oppose à la liaison d'un agoniste à son récepteur



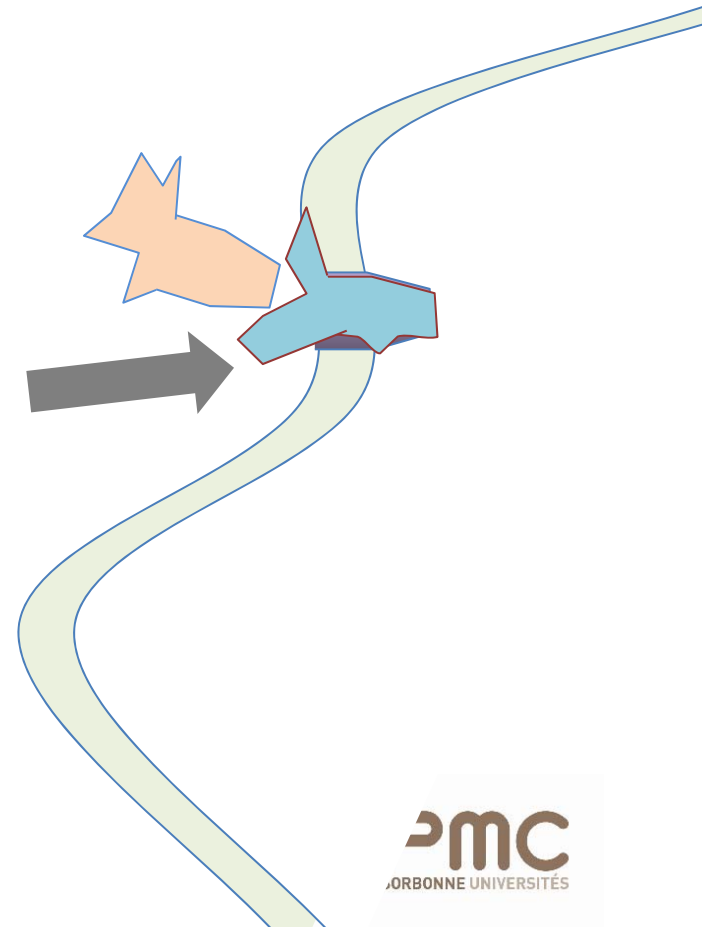
Un antagoniste s'oppose à la liaison
d'un agoniste à son récepteur

Ligand = AGONISTE



Un antagoniste s'oppose à la liaison
d'un agoniste à son récepteur

Ligand = ANTAGONISTE

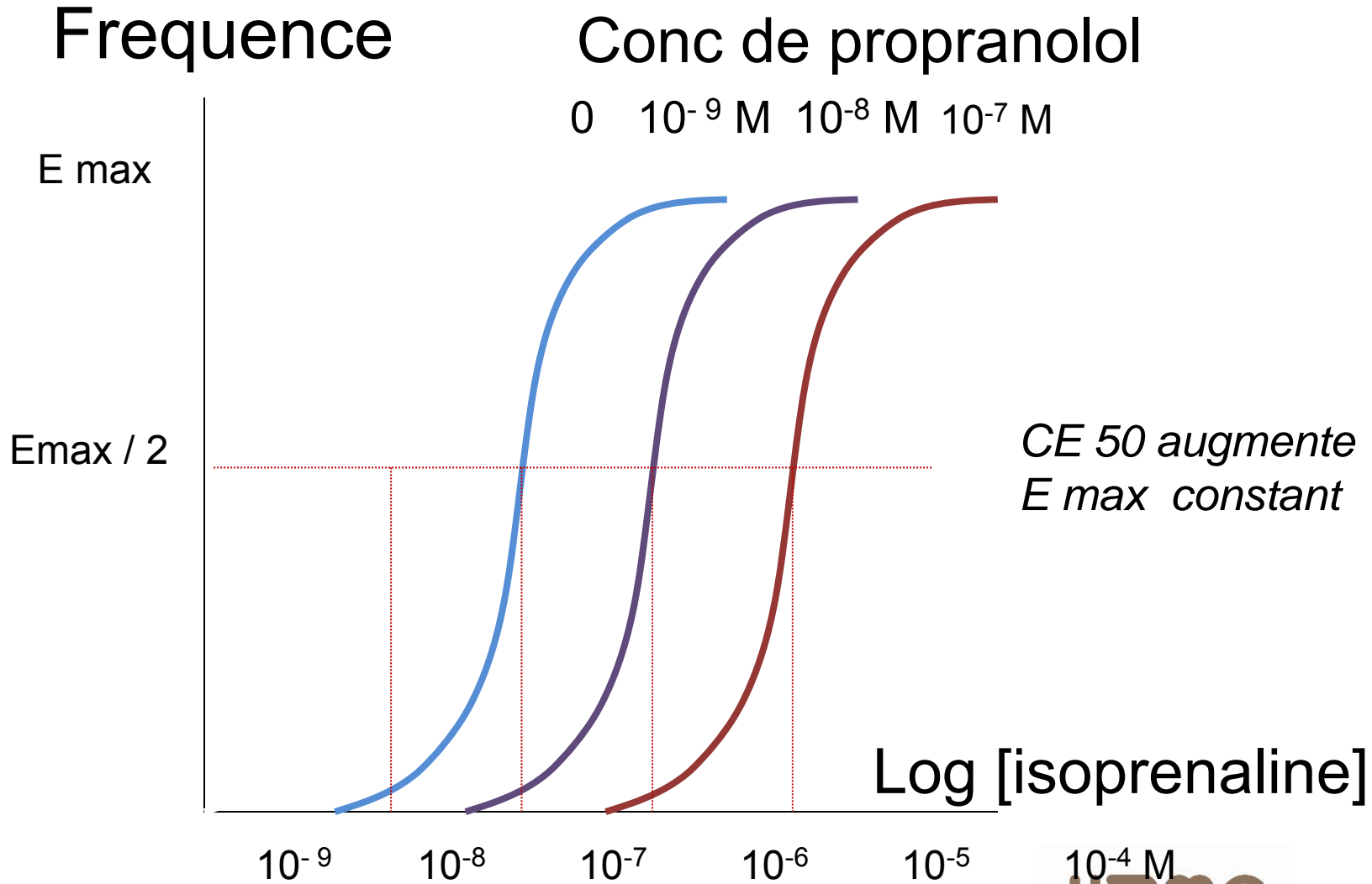


A) Antagonistes compétitifs ou non compétitifs

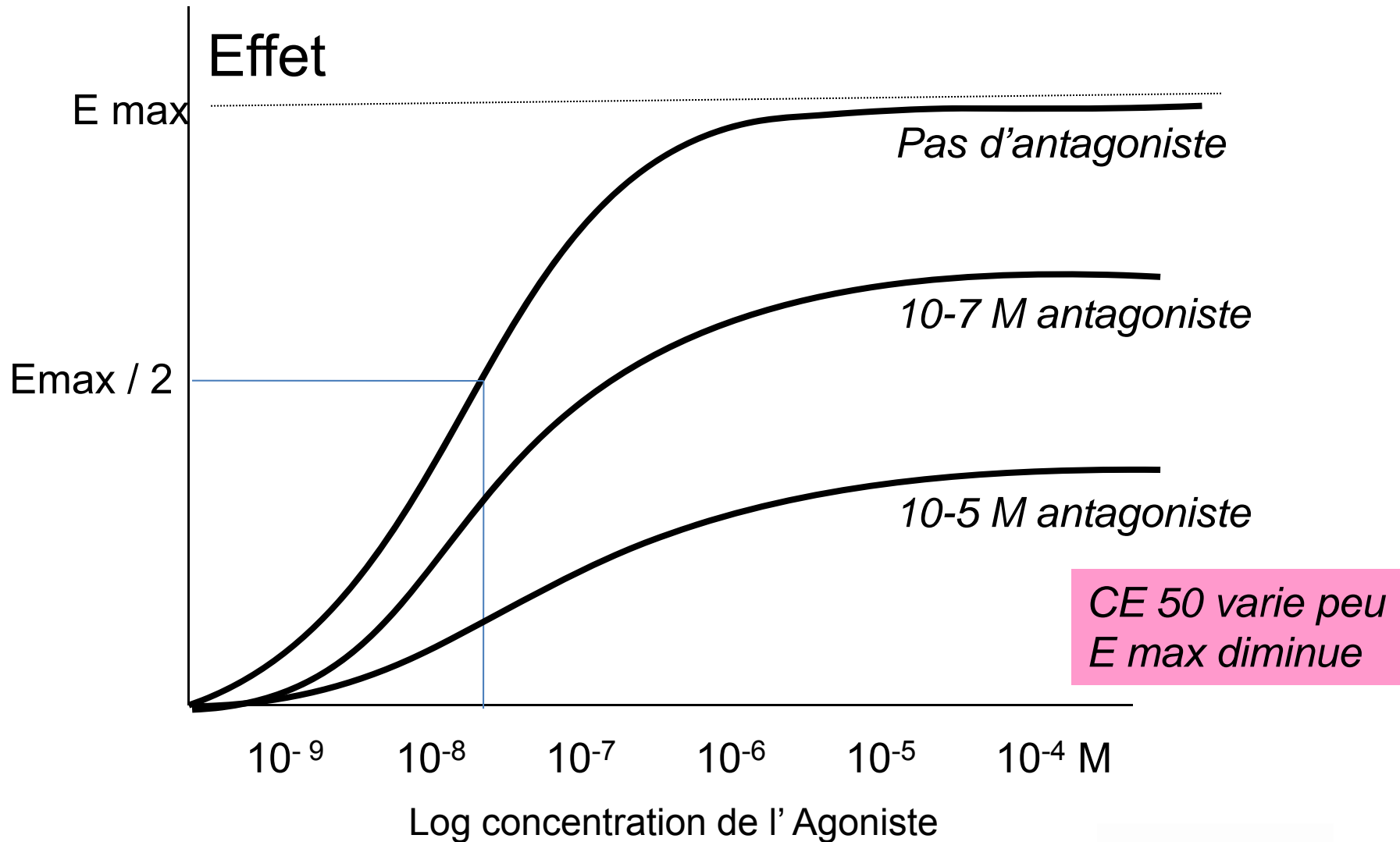
Antagoniste compétitif modifie la réponse du récepteur par compétition sur le site avec l'agoniste

Antagoniste non compétitif modifie la réponse du récepteur sans l'occuper

Un antagoniste compétitif déplace vers la droite la courbe dose-réponse de l'agoniste

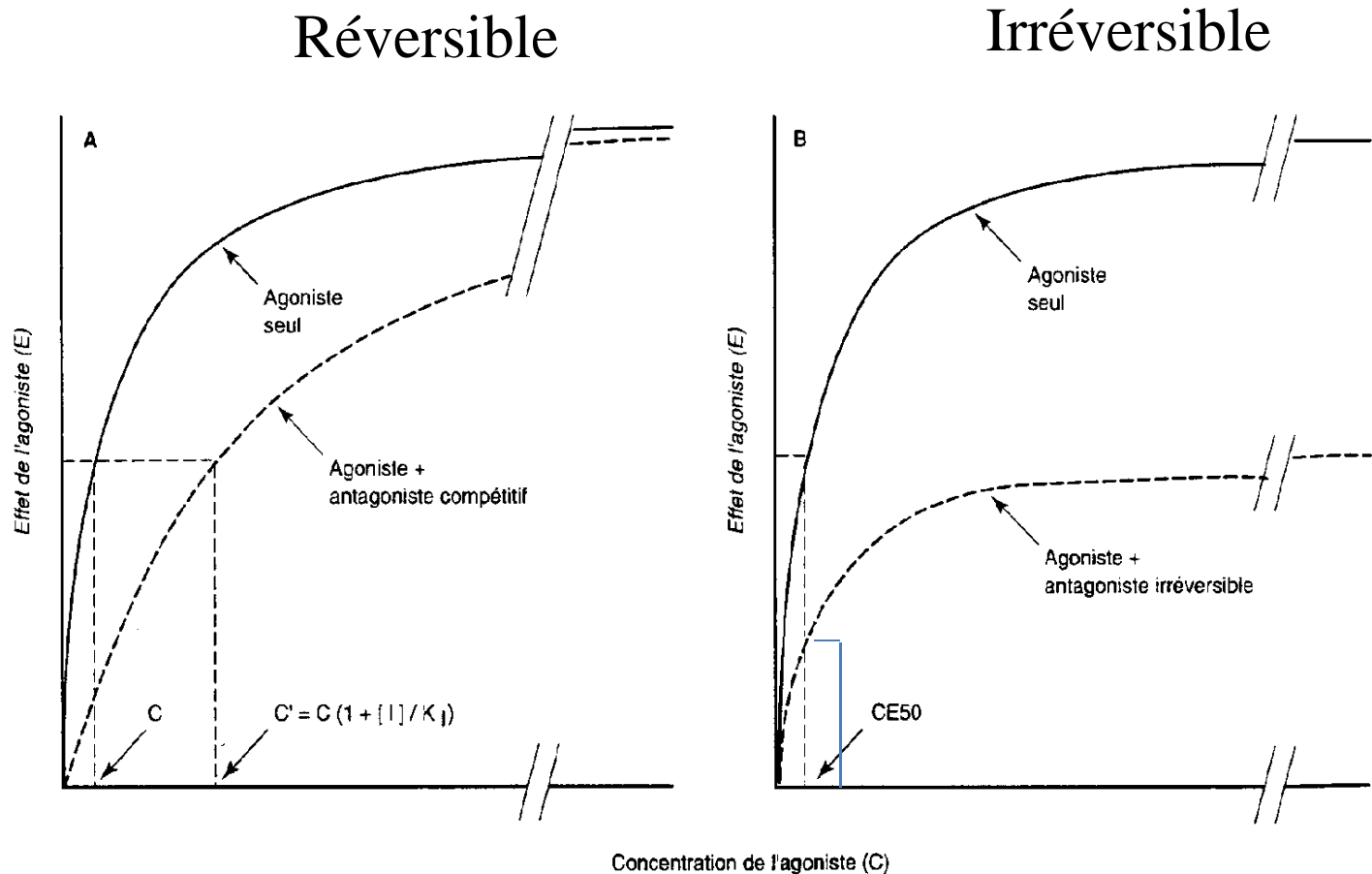


Un antagoniste non compétitif diminue l'effet maximum obtenu par agoniste lorsqu'il est seul



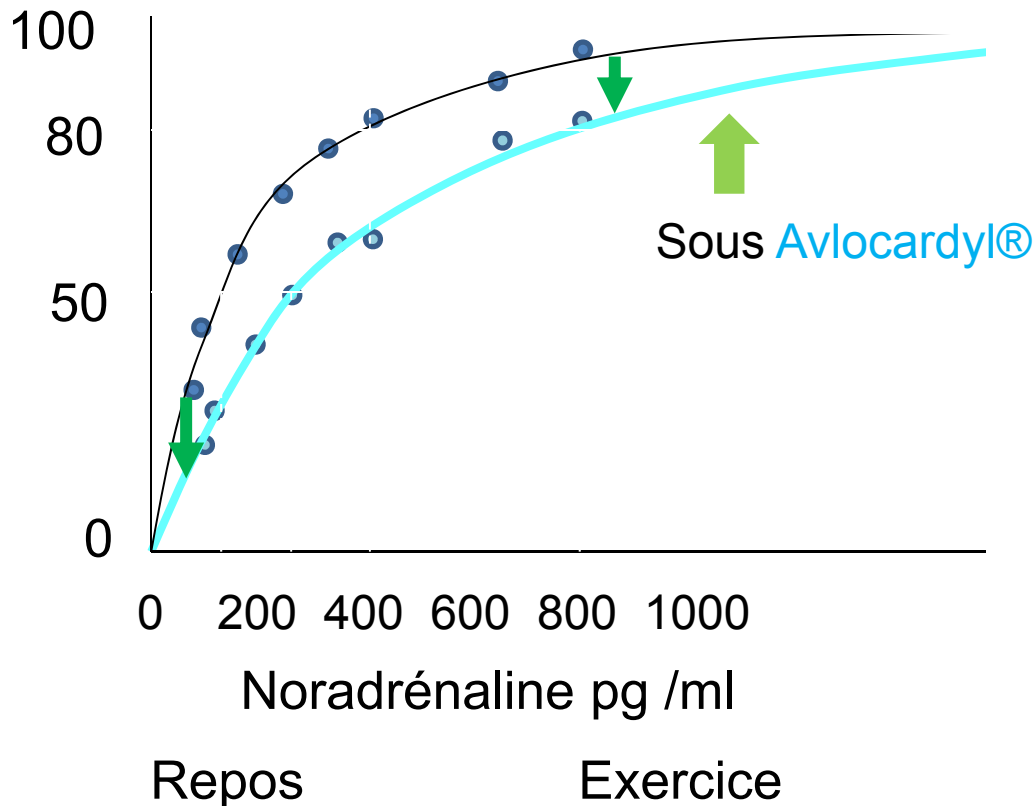
B- Antagoniste irréversible

Un antagoniste irréversible (donc aussi non compétitif) entraîne une destruction fonctionnelle du récepteur. L'activité complète du tissu ne peut être récupérée qu'après synthèse de nouveaux récepteurs



Un antagoniste n'a pas d'effet propre, son activité intrinsèque est nulle. On ne peut donc pas mesurer directement son effet

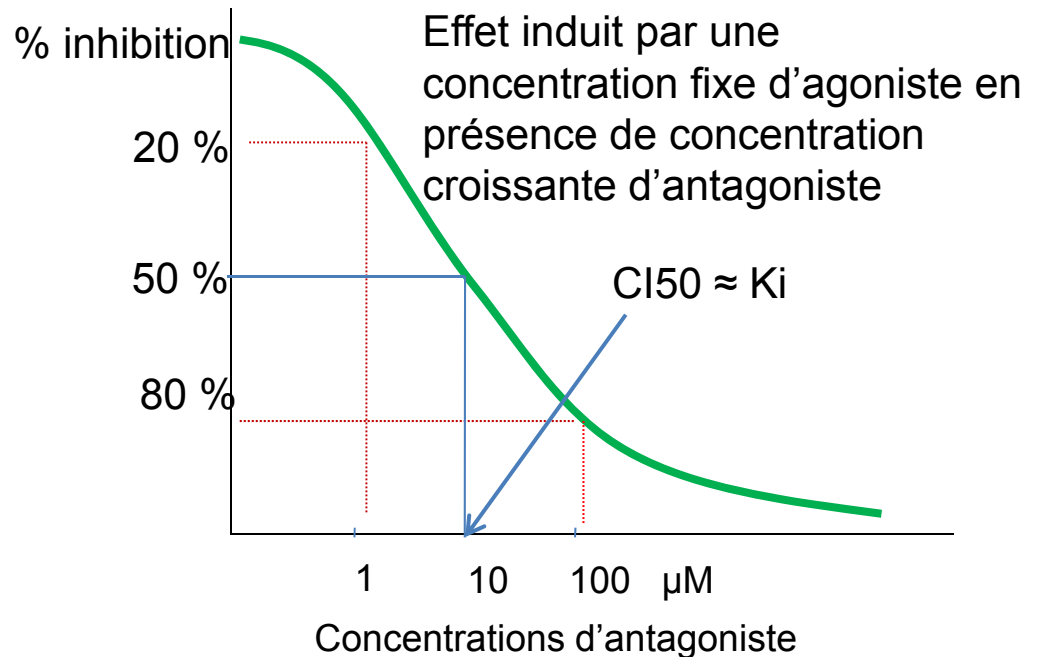
Augmentation de la fréquence cardiaque
(ou % de E max)



CE50 ???

La CI_{50} permet d'évaluer la « puissance » d'un antagonisme

On détermine une CI_{50}
pour un effet donné



En pratique clinique :

Effet d'un antagoniste dépend aussi de l'activité spontanée des ligands endogènes

Par exemple le tonus adrénergique varie de 50 à 100% en fonction de l'activité.

L'effet observé d'une concentration donnée d'antagoniste adrénergique dépendra de l'activité adrénergique spontanée..

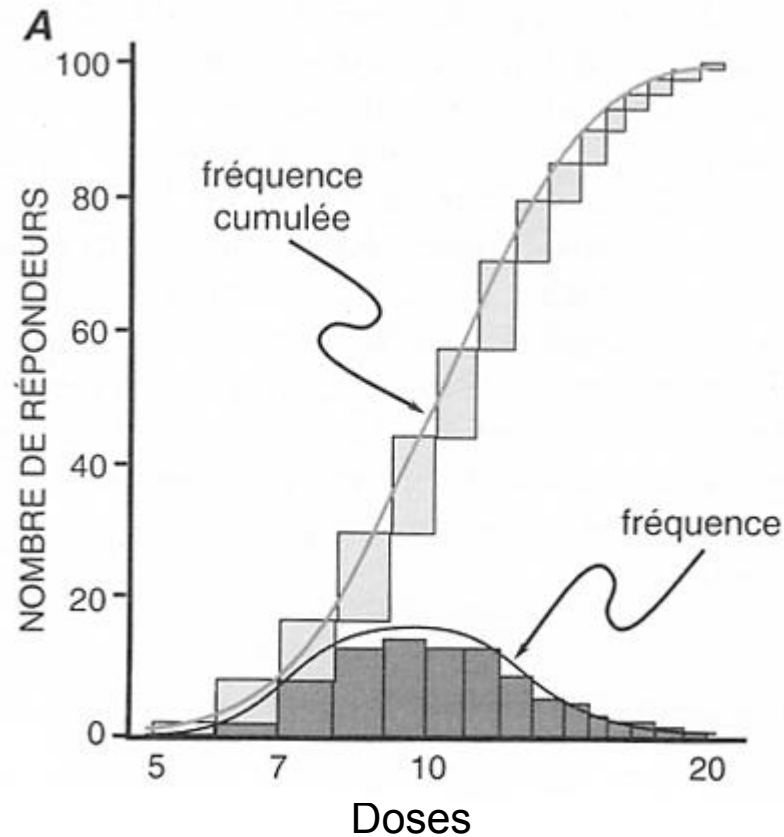
S'il n'y a pas de tonus adrénergique, l'effet d'un antagoniste sera nul (à moins de perfuser un agoniste ???)

Relations dose - effets

Variabilité des réponses
Notion de marge thérapeutique
Difficultés de la pharmacodynamie

Variabilité des réponses

Les sujets ne répondent pas tous de la même façon



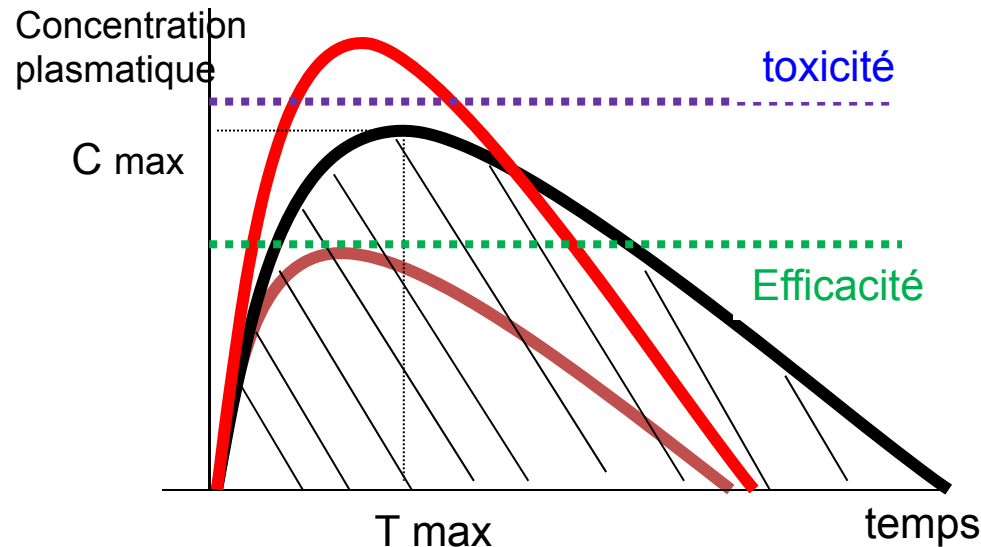
La dose thérapeutique est une donnée statistique

Marge thérapeutique

Intègre deux éléments : la dose induisant les effets indésirables (EI) et la dose induisant les effets thérapeutiques (ET)

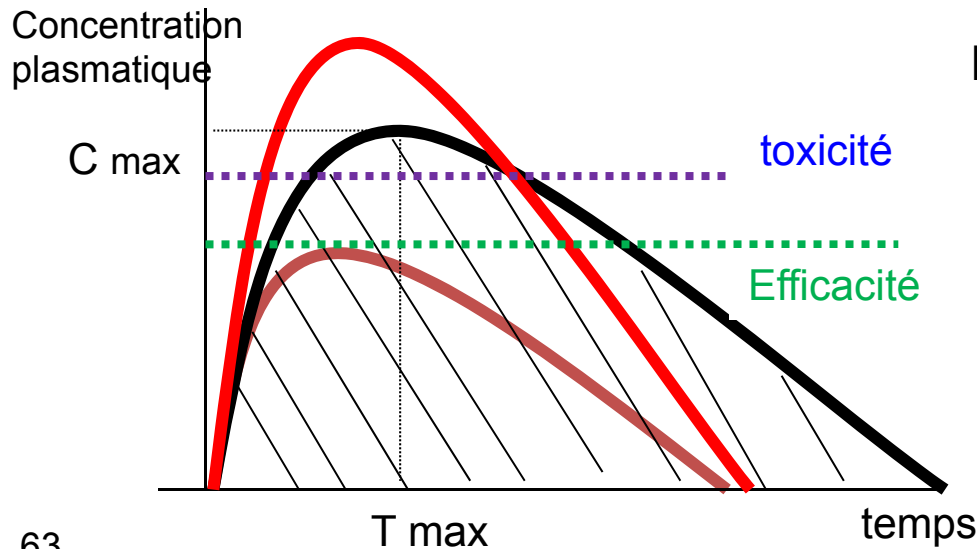
La marge thérapeutique est le rapport entre les doses provoquant des EI et les doses thérapeutiques

On parle de marge faible (2) ou forte (>10)



Index étroit ou marge thérapeutique faible

IMPOSE {
Ajustements rigoureux de la dose si MT faible
Surveillance du traitement
Détection des sujets à risque : Insuff. rénaux, hépat
Dosages sanguins du médicament

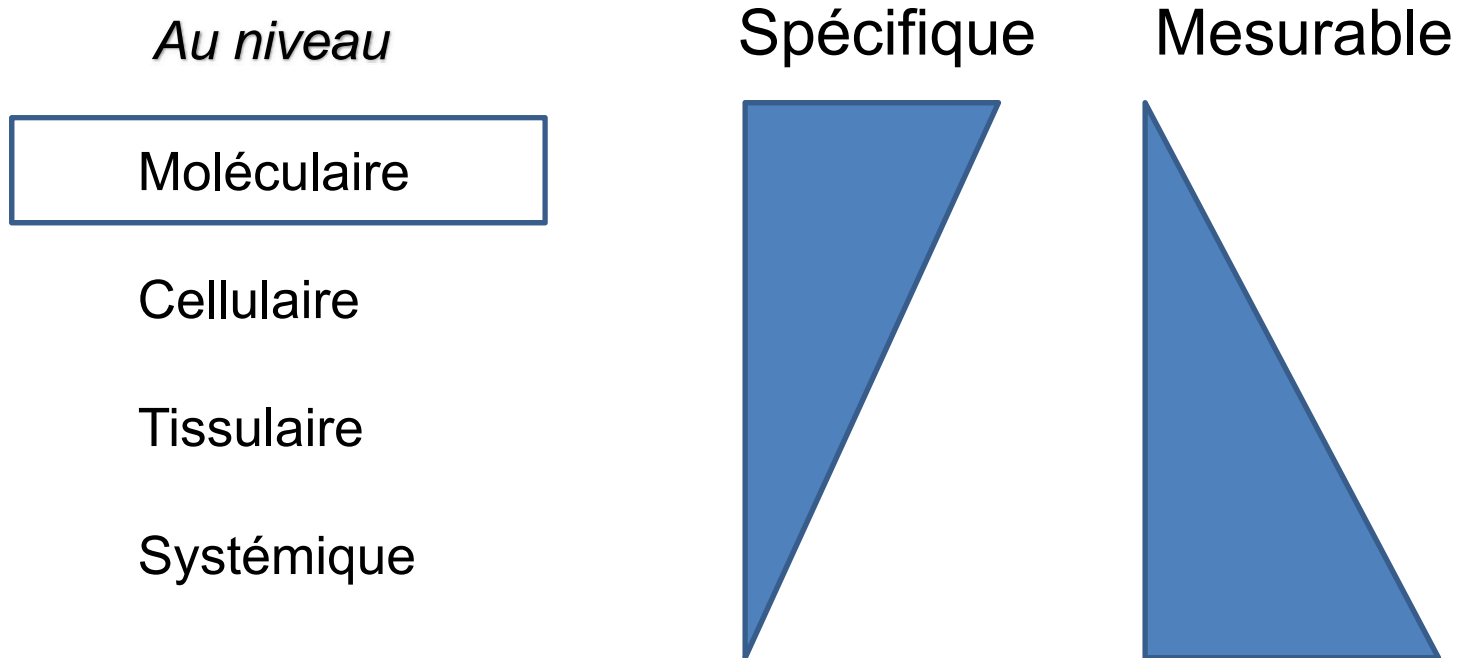


Exemples

Digitaliques
Antivitamines K
Aminosides
Etc etc

1^{ère} difficulté

Effet mesuré est spécifique de la relation Med/Réc
SI le modèle expérimental est limité à la cible



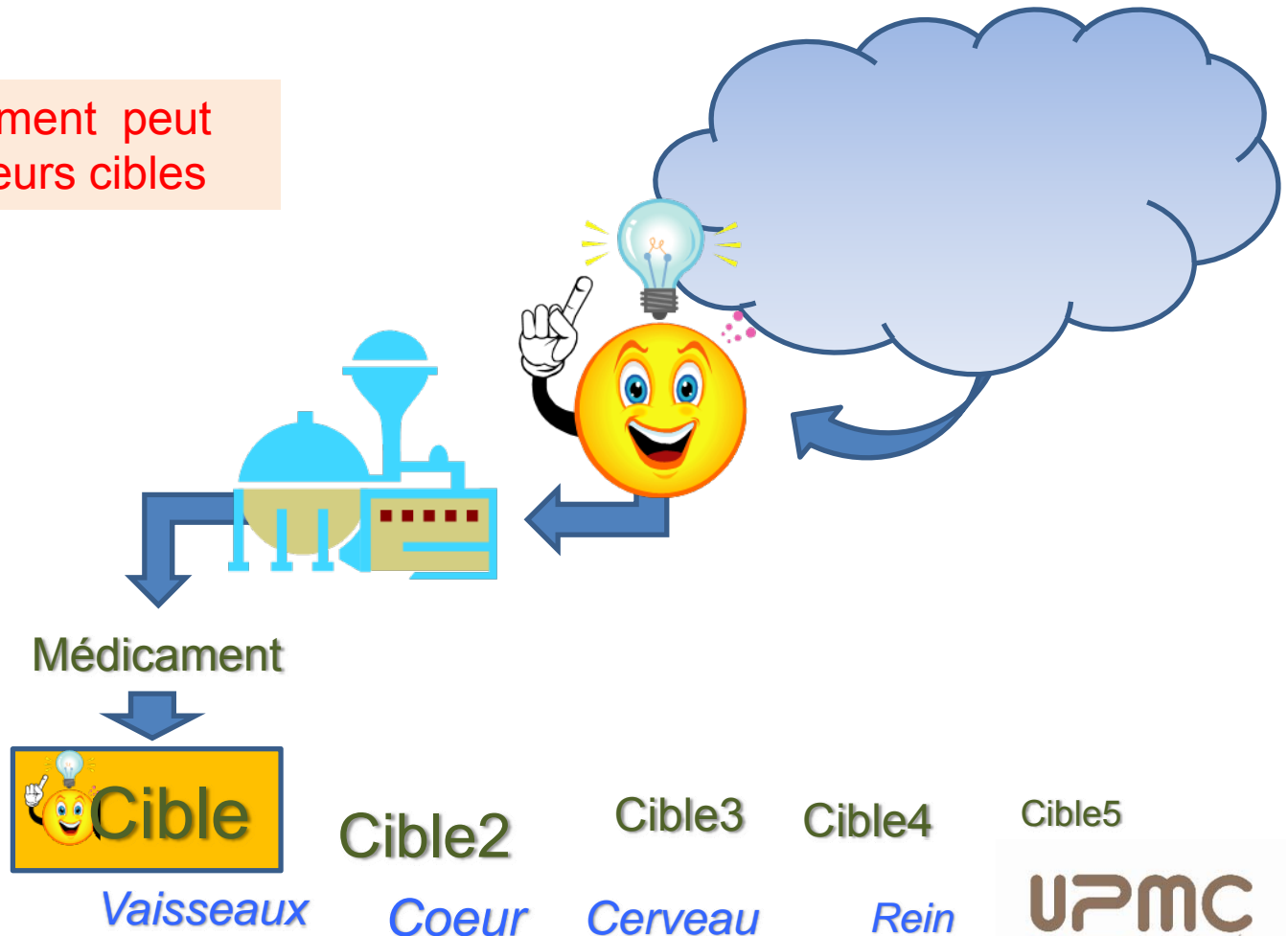
Plus le modèle s'éloigne de l'étage moléculaire, plus l'interprétation des observations devient délicate

Etude des mécanismes d'actions

2nde difficulté

Effet mesuré est spécifique de la relation Med/Récepteur
SI le médicament n'agit que sur ce récepteur

Un médicament peut avoir plusieurs cibles



3^{ème} difficulté

La spécificité de l'effet dépend aussi
de la dose/concentration



A RETENIR (1)

Les récepteurs

- Les récepteurs sont responsables de la **sélectivité d'action** des médicaments
- Les récepteurs servent **d'intermédiaires** dans l'action des agonistes et des antagonistes
- Les récepteurs déterminent en grande partie les **relations quantitatives** entre la dose/concentration d'un médicament et ses effets pharmacologiques

A RETENIR (2)

Agonistes

- Un médicament est d'autant plus efficace, *in vitro*, que son affinité pour un récepteur est grande et que son activité intrinsèque est élevée
- Un médicament est **agoniste** vis à vis d'un récepteur quand il permet l'**activation** du récepteur (changement de conformation) ce qui produit une **réponse** cellulaire et un effet mesurable et antagonisable
- Un **agoniste partiel** induit un effet $<$ à celui observé avec un agoniste total. Son activité intrinsèque < 1

A RETENIR (3)

Antagonistes

Antagonisme compétitif

⇒ réversible et surmontable

⇒ déplacement parallèle des courbes effet-log [C]

⇒ conservation de E_{max}