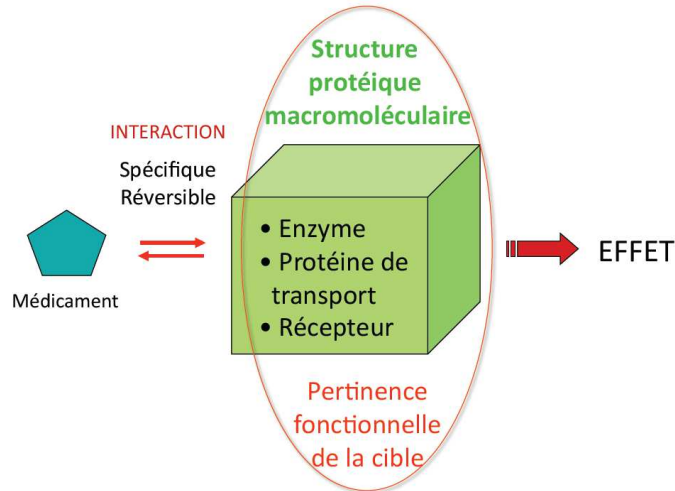


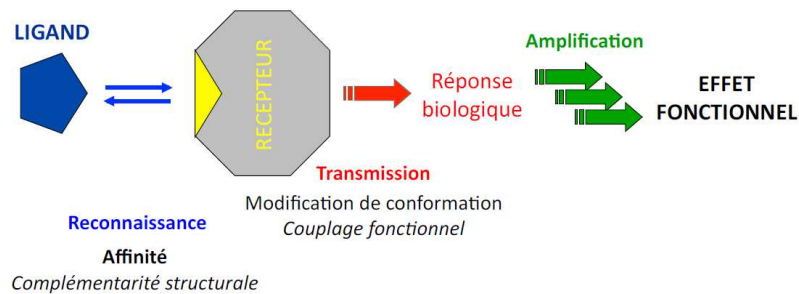
# Paramètres pharmacodynamiques

## Modélisation des relations / Concentration – effet d'un médicament

### Mode d'action d'un médicament

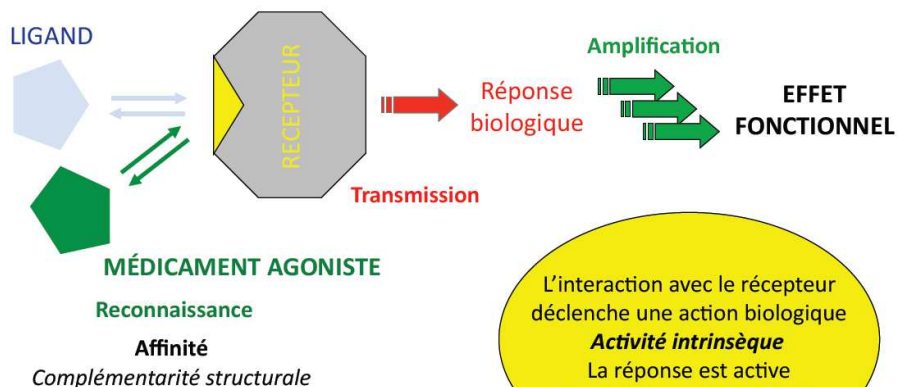


### Définition d'un récepteur



Site macromoléculaire d'interaction spécifique et saturable pour une substance se liant avec forte affinité et de façon réversible par des liaisons de faible énergie (*liaisons de Van des Waals, hydrophobes ou ioniques*), l'interaction déclenchant une réponse biologique spécifique.

### Interaction médicament récepteur



L'interaction avec le récepteur déclenche une action biologique  
**Activité intrinsèque**  
La réponse est active (excitatrice ou inhibitrice).

Affinité et activité intrinsèque d'une molécule sont déterminées par sa structure chimique

## Relations concentration effet

Etude des relations entre la quantité de principe actif administré (*dose ou concentration*) et la grandeur de l'effet fonctionnel engendré (*sur un individu ou sur une population*).

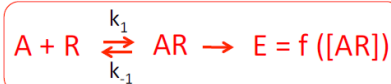
### Deux types de modélisations

- ⇒ La variable évolue en mode continu (**effet graduel**) : modèle physico-chimique (loi d'action de masse)
- ⇒ La variable évolue en mode binaire (**effet quantal** : répondeur / non répondeur) : modèle statistique (loi normale de probabilité)

- **Effet graduel**

**Modèle physico-chimique** : interaction réversible de l'agoniste (A) et du récepteur (R) selon la loi d'action de masse.

L'agoniste se lie réversiblement au récepteur pour donner un complexe agoniste – récepteur (AR). Selon la théorie la plus simple (occupation des récepteurs), l'effet pharmacologique est une fonction de la concentration des complexes AR à l'équilibre (taux d'occupation des récepteurs) :



$k_1$  = constante de vitesse d'association  
 $k_{-1}$  = constante de vitesse de dissociation

A l'équilibre :

$$\frac{(AR)}{(R)_T} = \frac{(A)}{[(A) + K_D]}$$

$(R)_T$  : nombre total de récepteurs, capacité de liaison du système ( $B_{max}$ )

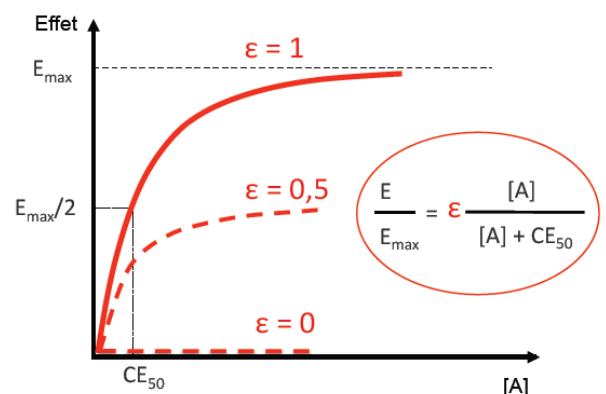
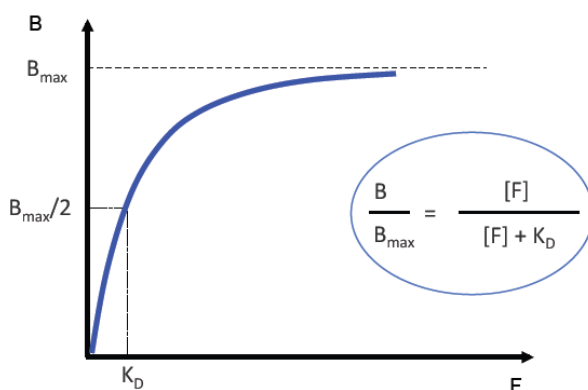
$(AR)$  = récepteurs occupés par agoniste (B) ;  $(A)$  = agoniste sous forme libre (F)

$K_D$  : constante de dissociation (concentration de l'agoniste qui occupe la moitié des récepteurs)

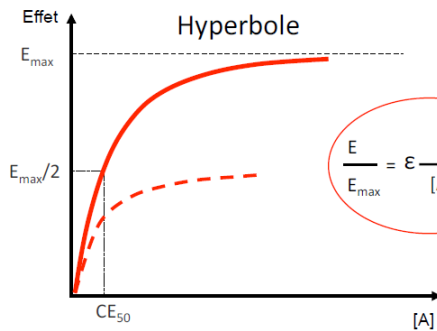
$1 / K_D$  : affinité de l'agoniste pour son récepteur

De la liaison à l'effet :

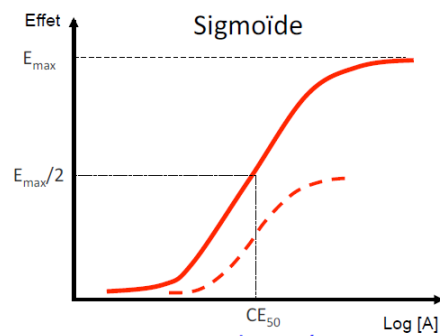
$\epsilon$  : **activité intrinsèque** ( $\epsilon = 1$  : agoniste complet /  $\epsilon = 0,5$  : agoniste partiel /  $\epsilon = 0$  : antagoniste)



## Changement de représentation



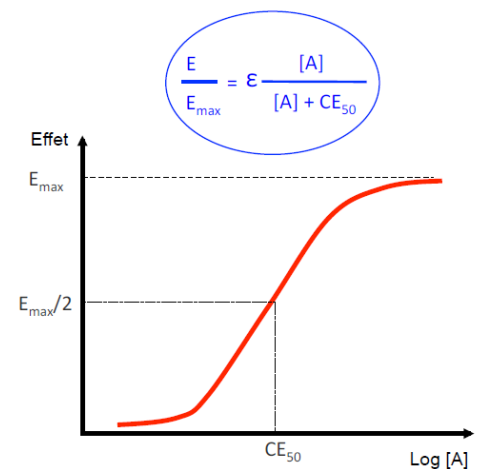
Coordonnées arithmétiques



Coordonnées semi-logarithmiques

## Caractéristique de la sigmoïde

- ⇒  $E_{max}$  = effet maximum (efficacité) de l'agoniste
  - ⇒  $\epsilon$  = activité intrinsèque
  - ⇒  $CE_{50}$  = concentration de l'agoniste qui produit 50% de l'effet maximal (qui occupe la moitié des récepteurs – cf.  $K_D$  – lorsque l'on peut postuler que l'effet maximal résulte de l'occupation de la totalité des récepteurs)
  - ⇒  $1/CE_{50}$  = puissance de l'agoniste
- Pente : fonction du récepteur et de l'activité de l'agoniste



Partie linéaire entre 20 et 80 %

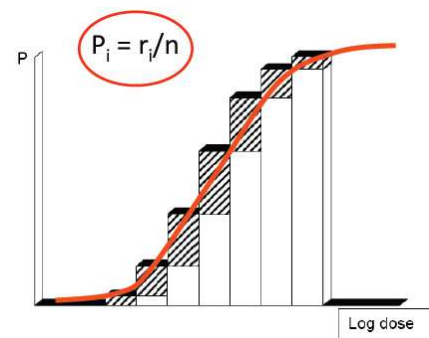
## • Effet quantal

**Modèle statistique** : évolution de la probabilité de réponse en fonction de la dose, selon une loi de distribution log normale.

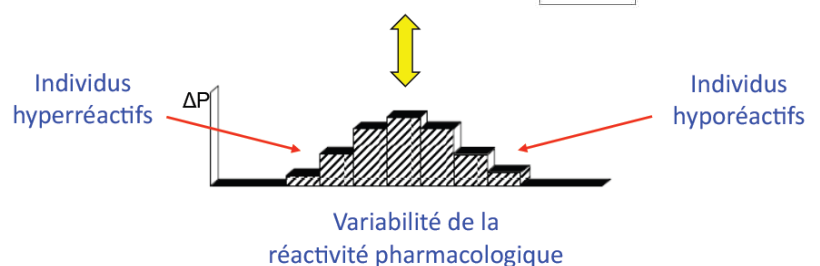
La  $DE_{50}$  est la dose de l'agoniste qui produit l'effet attendu chez 50 % des individus d'une population.

La pente est le reflet de la variabilité pharmacodynamique au sein de la population.

Fréquence cumulée de réponse pharmacologique

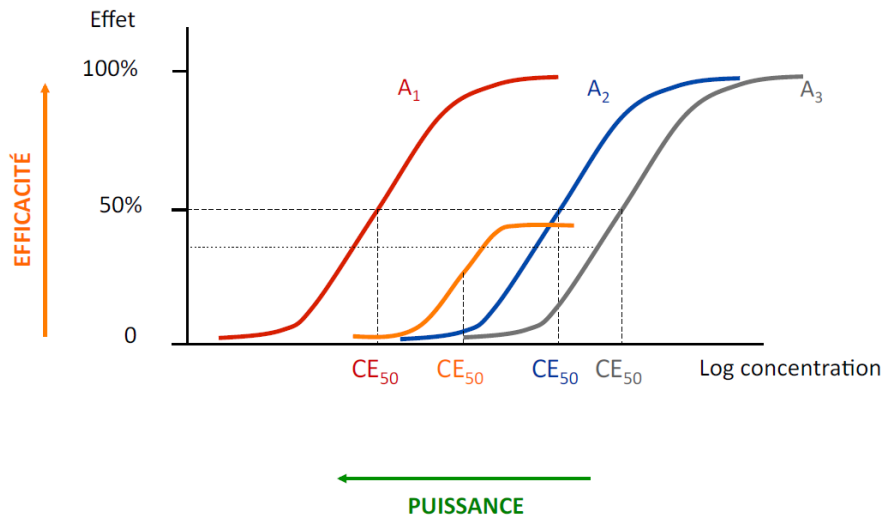


Distribution de la fréquence de réponse associée à chaque intervalle de dose



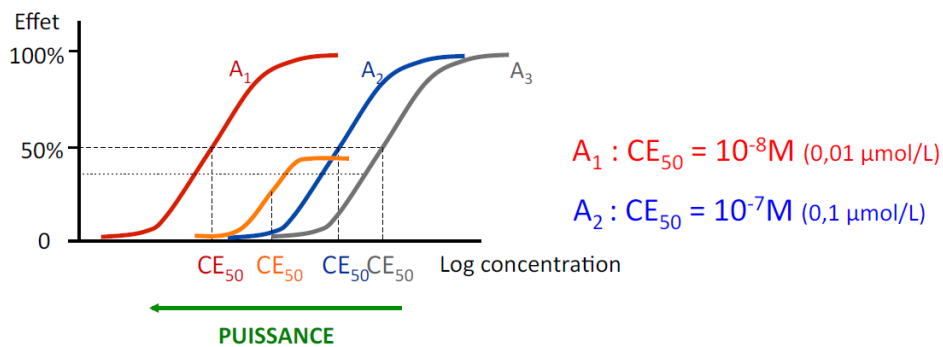
# Principaux concepts et paramètres quantitatifs de pharmacodynamie

## Puissance & efficacité



⇒ Plus le  $CE_{50}$  est faible, plus le médicament est puissant

## Puissances relatives



$A_1$  10 fois plus puissant que  $A_2$

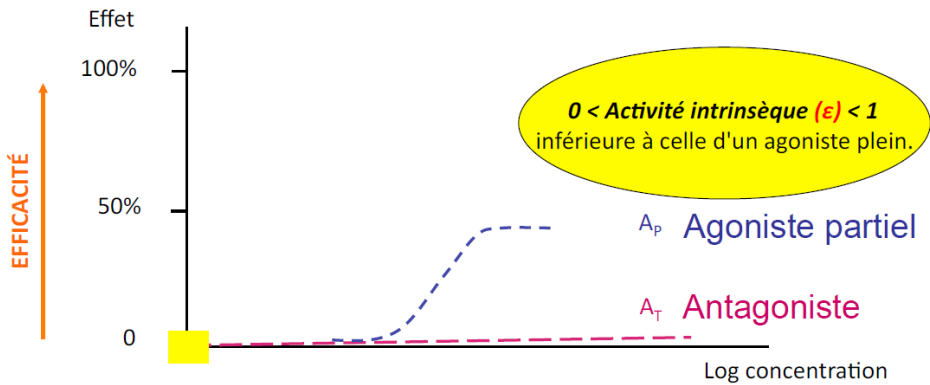
$$pD_2 = -\log CE_{50} = \log 1/CE_{50}$$

$$A_1 : pD_2 = 8$$

$$A_2 : pD_2 = 7$$

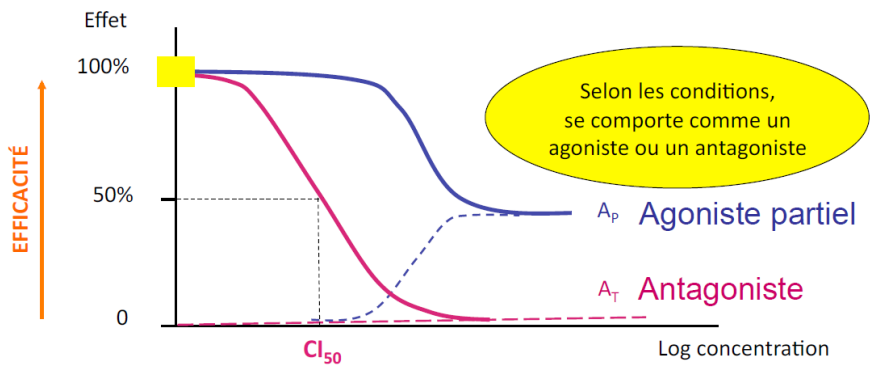
Le  $pD_2$  représente le logarithme décimal de la puissance (ou le logarithme décimal négatif de  $CE_{50}$ )

# Efficacité



**Activité intrinsèque ( $\epsilon$ ) = 0**  
Aucun effet propre

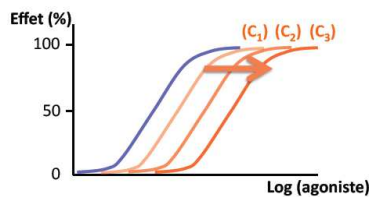
## • Antagonisme



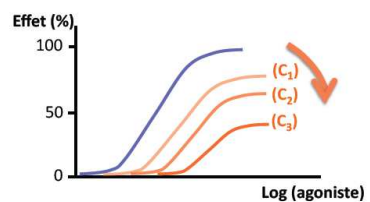
$CI_{50}$  = concentration de l'antagoniste qui inhibe 50 % de l'effet de l'agoniste

Empêche la liaison (compétition) et donc l'effet de l'agoniste

# Antagonisme



L'antagoniste se lie sur le même site que l'agoniste et peut être déplacé par un excès de ce dernier (antagonisme surmontable)



L'antagoniste se lie sur un site différent (allostérique) du site liant l'agoniste et diminue l'affinité de ce dernier (antagonisme insurmontable)

## Sélectivité

Rapport d'affinité d'une molécule pour deux structures moléculaires avec lesquelles elle peut se lier et interagir (*types ou sous-types de récepteurs, isoformes d'une enzyme etc...*).

Au numérateur : cible pour laquelle l'affinité est la plus grande (le  $K_D$  est le plus faible)

Médicament	Cible- $\alpha$ $K_D$ (nM)	Cible- $\beta$ $K_D$ (nM)	Sélectivité
A	1	20	20
B	10	5000	500
C	400	0,4	1000
D	4000	1	4000

Exemple : Sélectivité de B

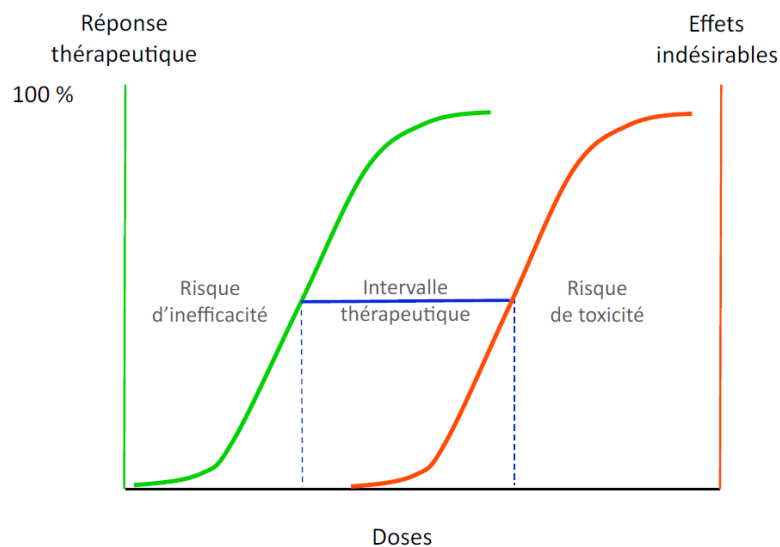
$$\frac{1/10}{1/5000} = 500$$

- ⇒ B est plus sélectif que A pour la cible- $\alpha$ , mais son affinité est moindre que A
- ⇒ D est plus sélectif que C pour la cible- $\beta$ , mais son affinité est moindre que C
- ⇒ **Affinité et sélectivité sont indépendantes**

## Intervalle thérapeutique

Le rapport d'affinités d'un composé entre la cible qui sous-tend l'effet bénéfique et la cible qui sous-tend un effet indésirable est à la base de la notion d'intervalle thérapeutique.

Intérêt pour le choix de la dose permettant le maximum d'efficacité avec le minimum d'effets indésirables (optimisation du rapport bénéfice risque).



## Régulation des récepteurs

### Modulation dans le temps de l'effet d'un médicament

- **Activation continue par un agoniste**

**Désensibilisation** (*down regulation*) = découplage fonctionnel / réduction du nombre de récepteurs

⇒ Atténuation de la réponse pharmacologique, tolérance (= *diminution de l'effet lorsqu'on répète l'administration d'un médicament*)

- **Blocage soutenu par un antagoniste**

**Hypersensibilisation** (*up regulation*) = augmentation du nombre de récepteurs

⇒ Risque de stimulation excessive à l'arrêt brutal de l'antagoniste