

UE 6 - Pharmacologie

Chapitre 1 :
Aspects
Pharmacodynamiques
Professeuse Françoise STANKE-LABESQUE

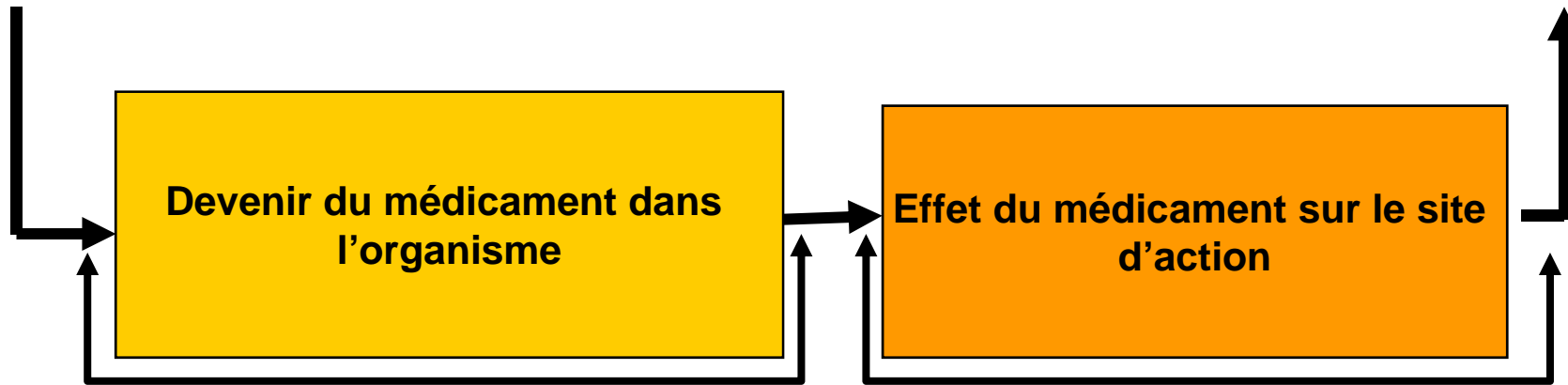
Année universitaire 2011/2012

Université Joseph Fourier de Grenoble - Tous droits réservés.

Principe actif dans un médicament

**Voies
d'administration**

**Effet(s)
Pharmacologique(s)**



**Devenir du médicament dans
l'organisme**

**Effet du médicament sur le site
d'action**

Pharmacocinétique

Pharmacodynamie

↕
Etude de la relation
dose-concentration

↕
Etude de la relation
dose-effet

La pharmacodynamie

- **Définition :**

La pharmacodynamie correspond à la mesure de l'effet d'un médicament dans l'organisme, qui dépend de la dose du médicament reçue.

- **Objectifs principaux :**

- ✓ Evaluation de la relation concentration-effet ou relation pharmacocinétique-pharmacodynamique
- ✓ Détermination de l'intervalle thérapeutique

Objectifs/Plan du cours

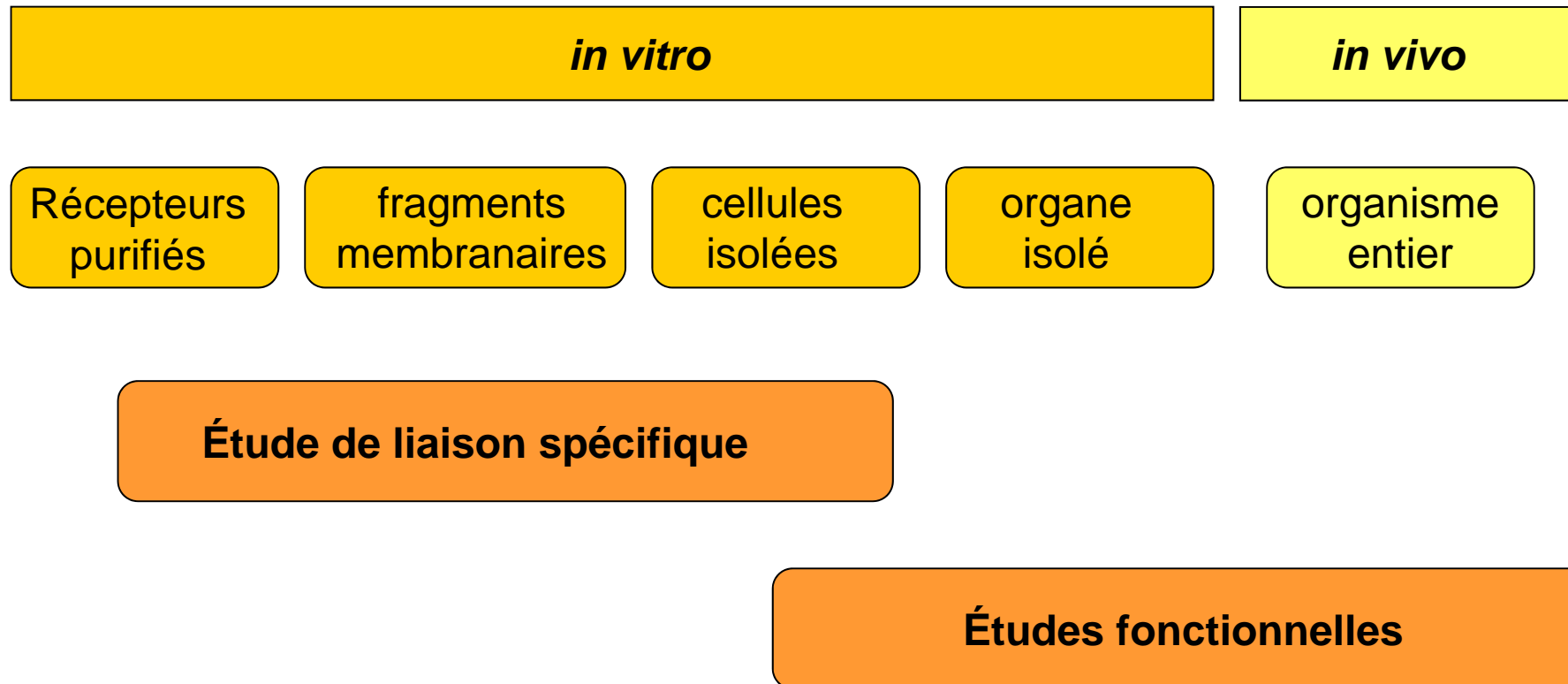
Connaître :

- les relations doses-effets
 - les 2 types de réponses pharmacodynamiques : qualitative ou quantitative
 - la quantification de la relation dose-effet
- la notion de marge thérapeutique
- la notion de toxicité

Aspects Pharmacologiques

Relations concentrations-effets

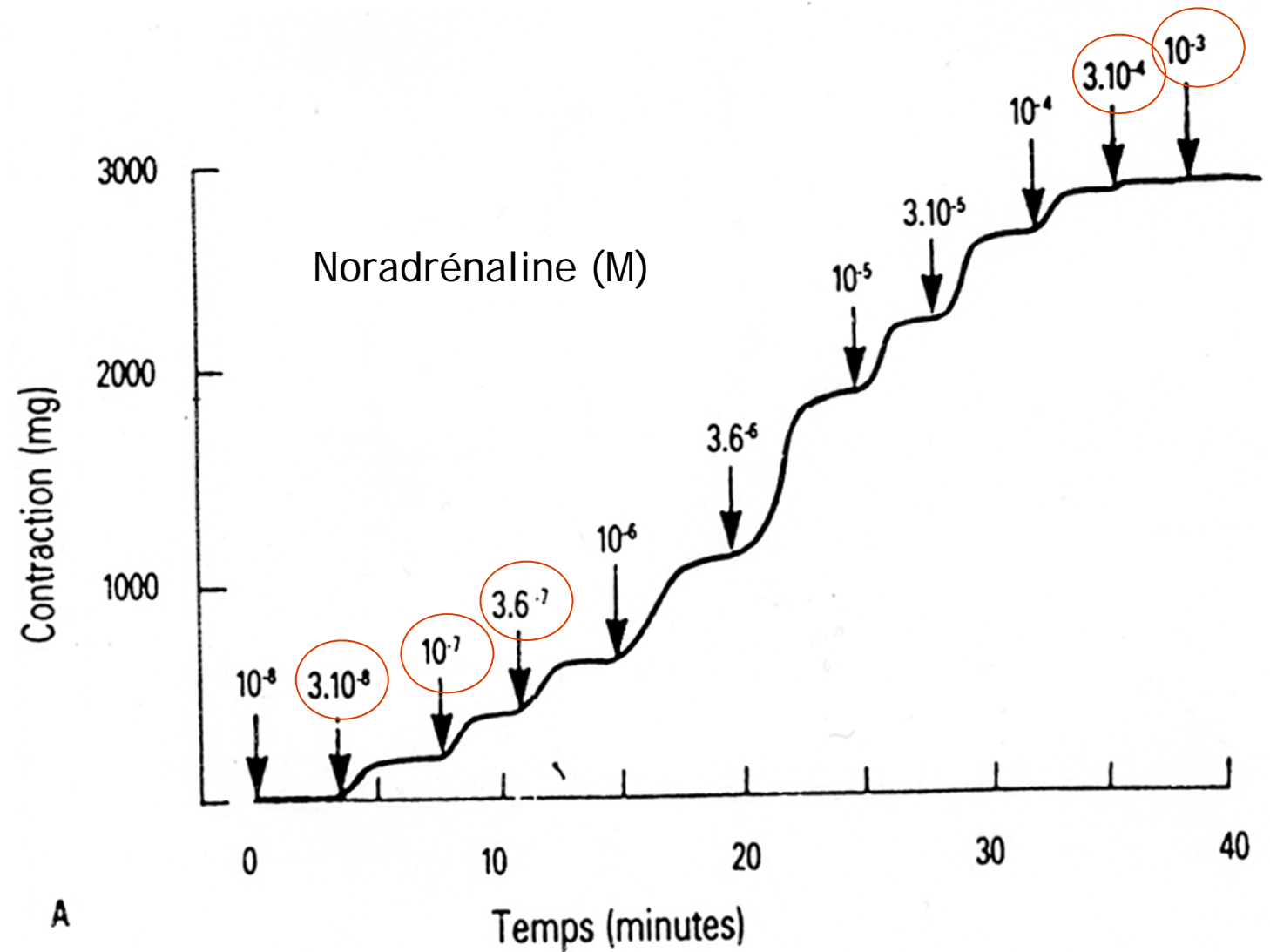
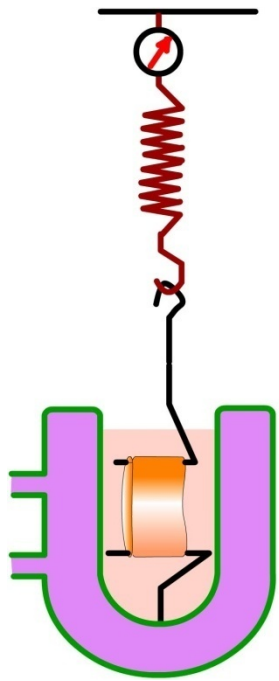
Les niveaux d'étude de l'activité et l'affinité des principes actifs



Le type de réponse étudiée

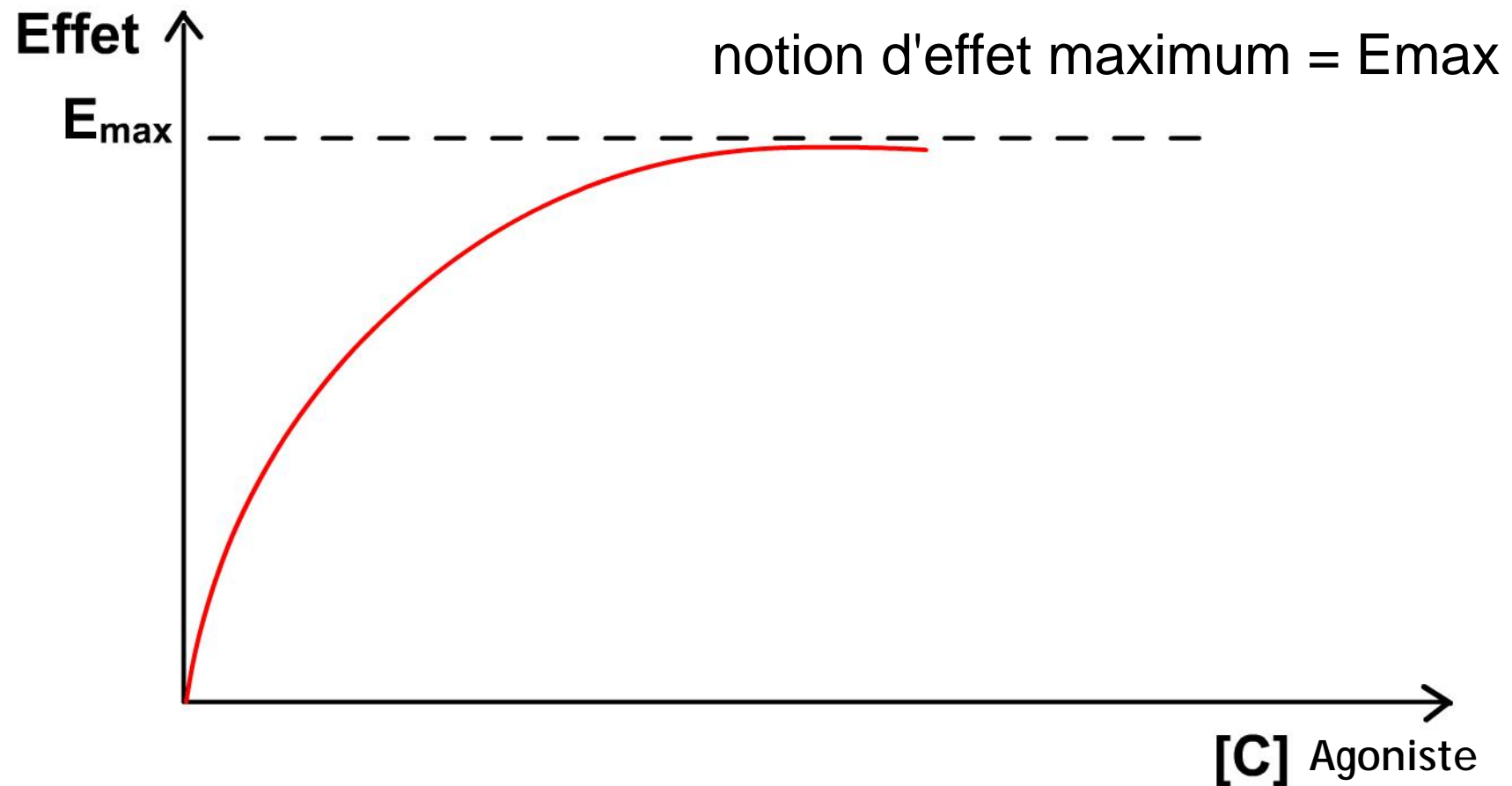
- La réponse étudiée peut être
 - *quantitative* (mesure de l'intensité de l'effet en fonction de la dose)
 - *qualitative* (ou binaire), cad succès ou échec, mort ou survie)

Réponses quantitatives



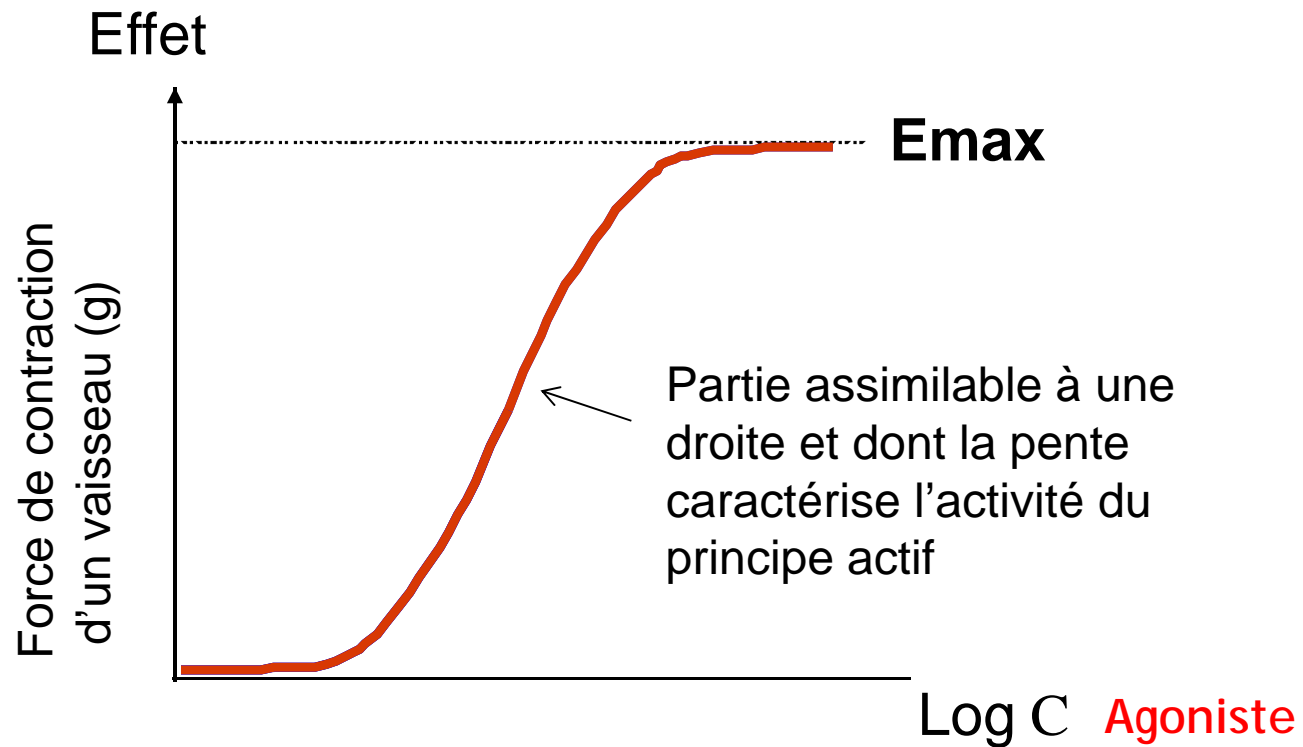
Relation concentration/effet

Représentation graphique



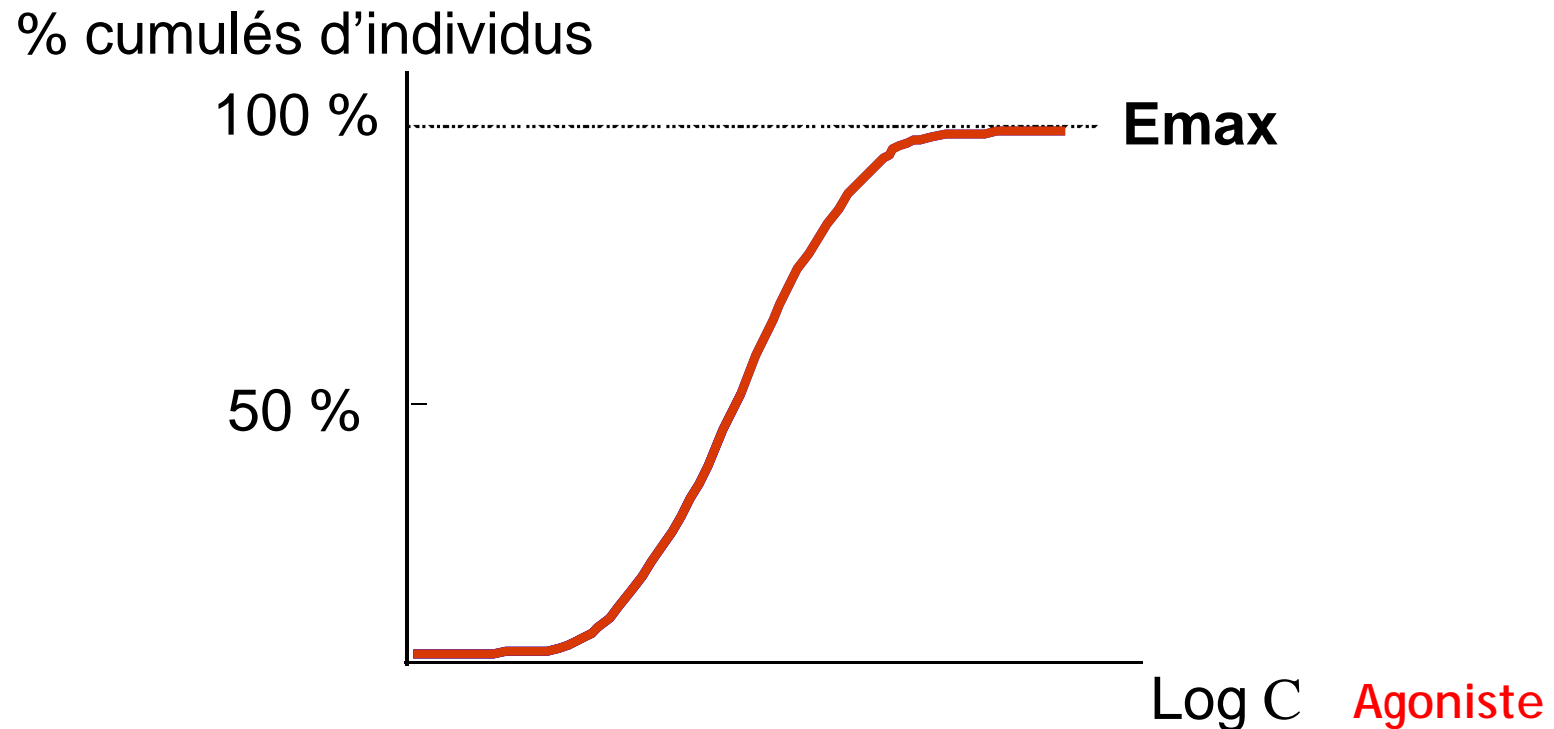
Relation concentration-effet

Représentation graphique (réponse quantitative)



Relation concentration-effet

Représentation graphique (réponse qualitative)



Objectifs/Plan du cours

Connaître :

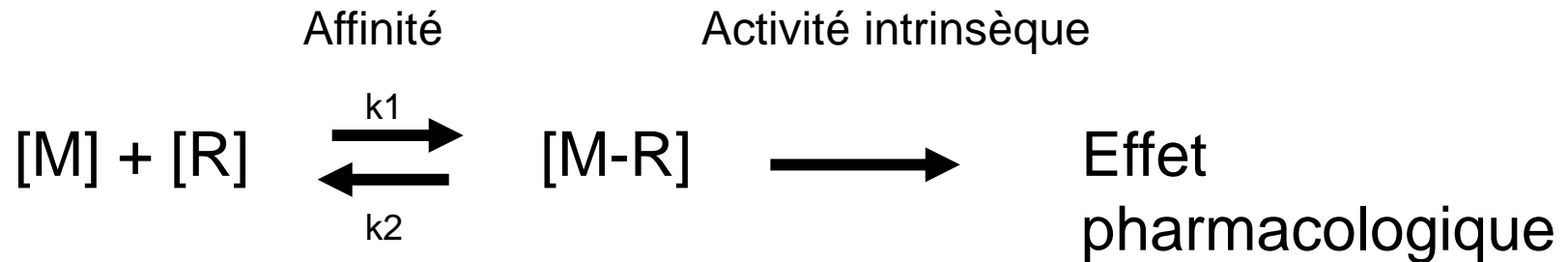
- les relations doses-effets
 - les 2 types de réponses pharmacodynamiques : qualitative ou quantitative
 - la quantification de la relation dose-effet
- la notion de marge thérapeutique
- la notion de toxicité

Aspects Pharmacologiques

***Principaux paramètres
pharmacodynamiques***

Théorie de l'occupation des récepteurs

L'occupation des récepteurs obéit à loi d'action de masse :



[M] = concentration en médicament

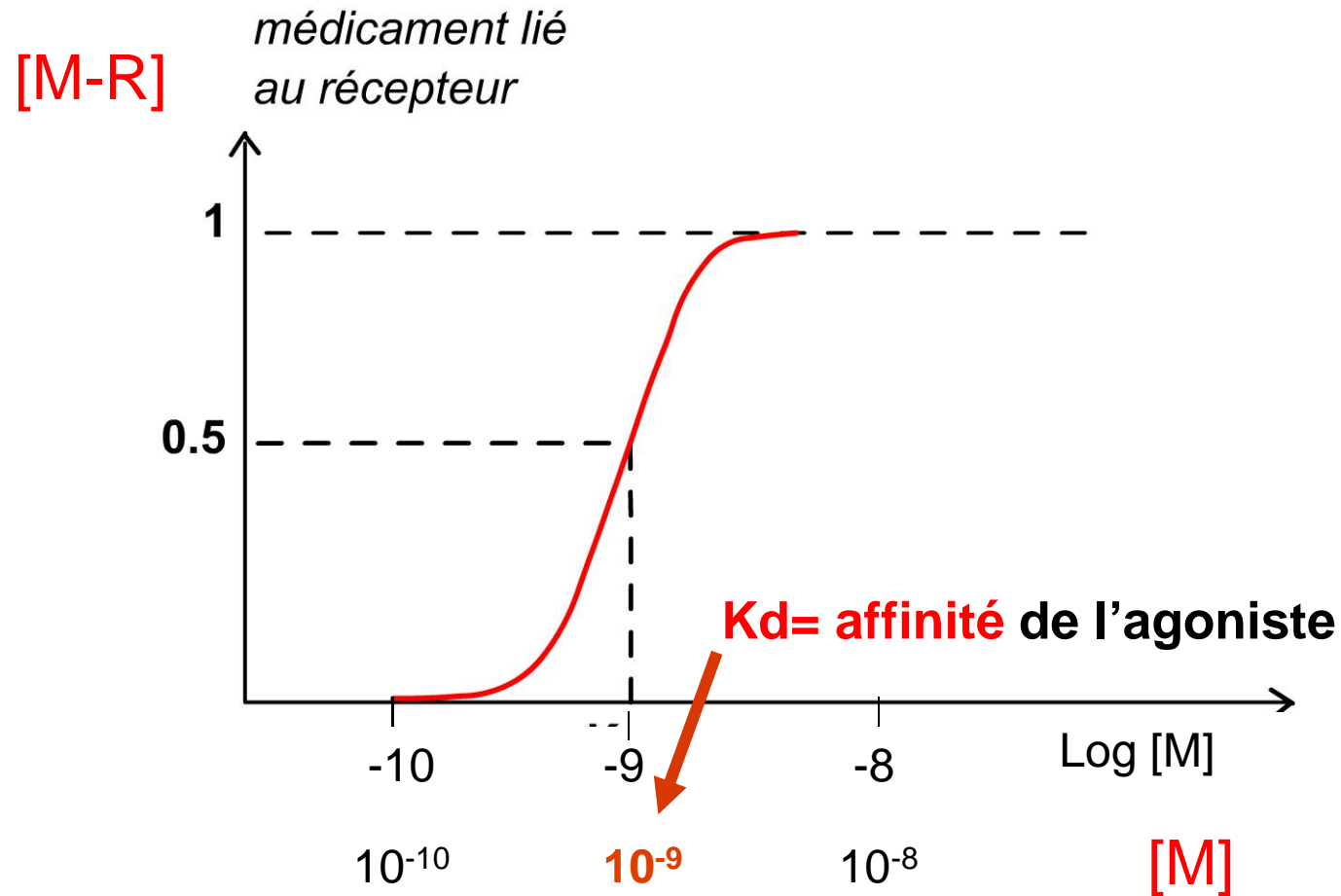
[R] = concentration en récepteur

[M-R] = concentration du complexe médicament-récepteur

k1 = constante cinétique d'association

k2 = constante cinétique de dissociation

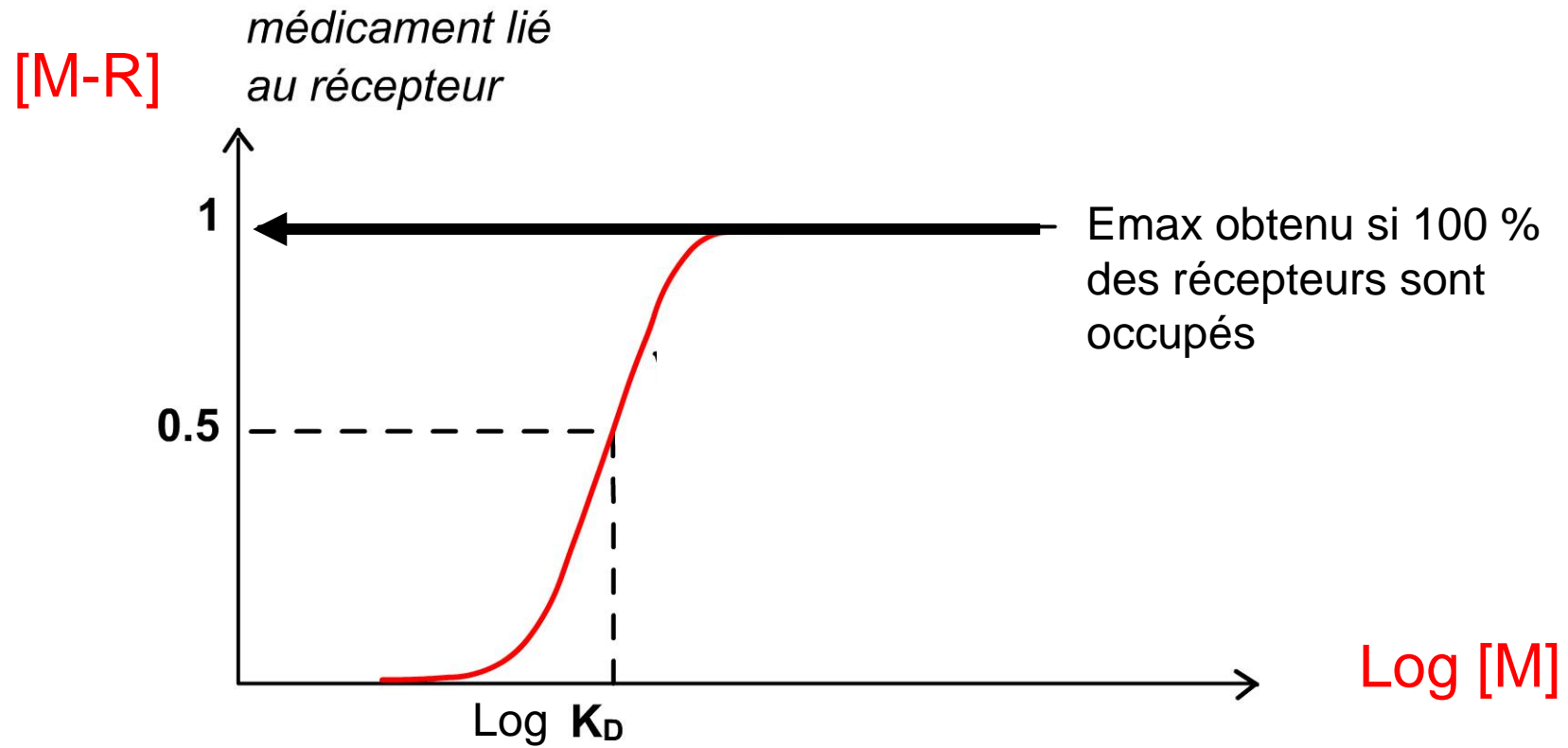
Notion de constante d'affinité



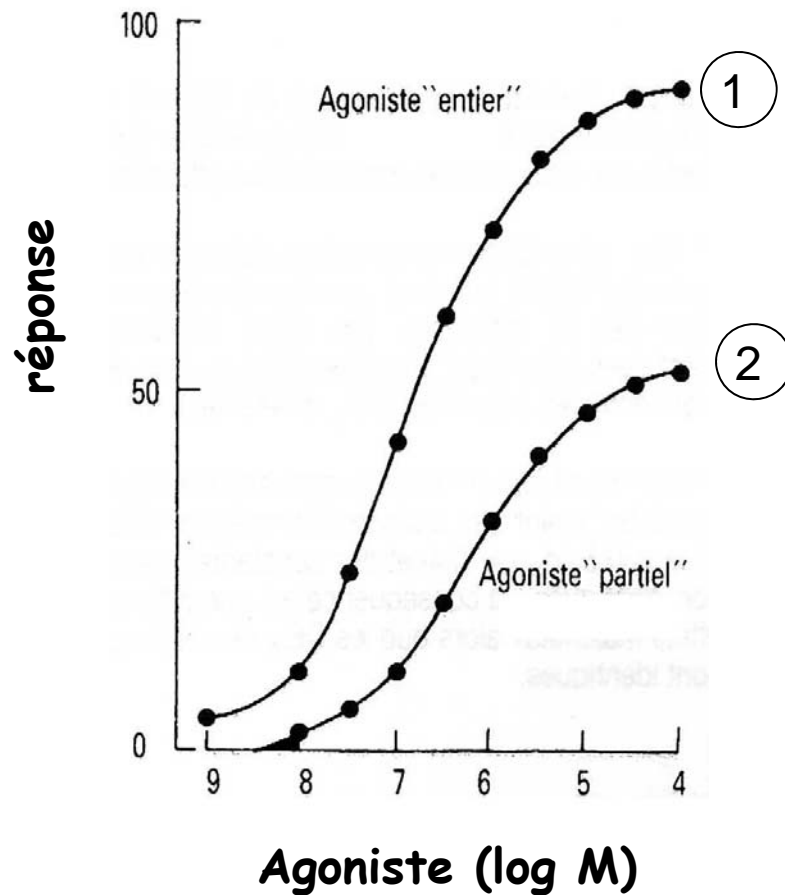
Kd : concentration d'agoniste nécessaire pour occuper 50 % des récepteurs

= constante caractérisant l'**affinité** du médicament pour son récepteur, plus Kd est faible, plus l'affinité est élevée

Notion d'effet maximum



Activité intrinsèque d'un agoniste

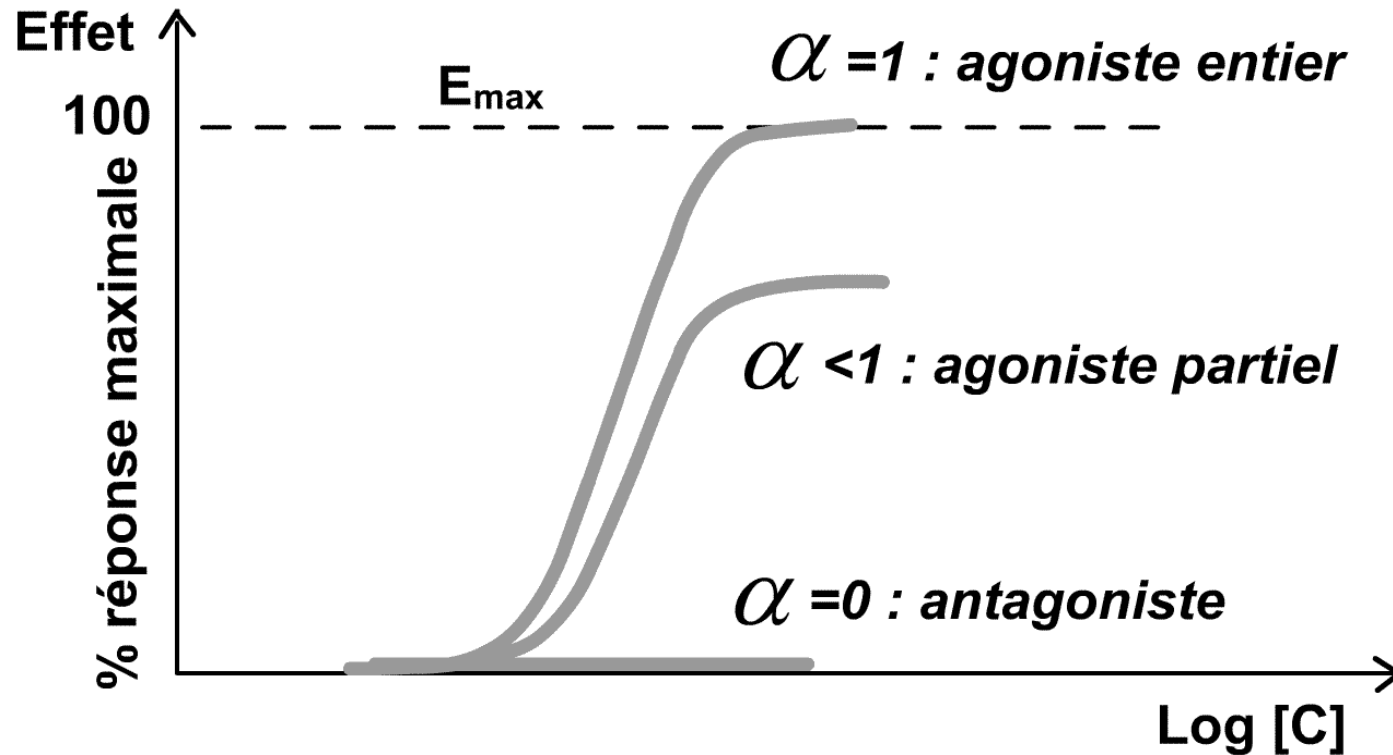


Réponse 100% : effet « complet »
Activité intrinsèque = 1

Réponse partielle, entre 0 et 100%
Activité intrinsèque entre 0 et 1

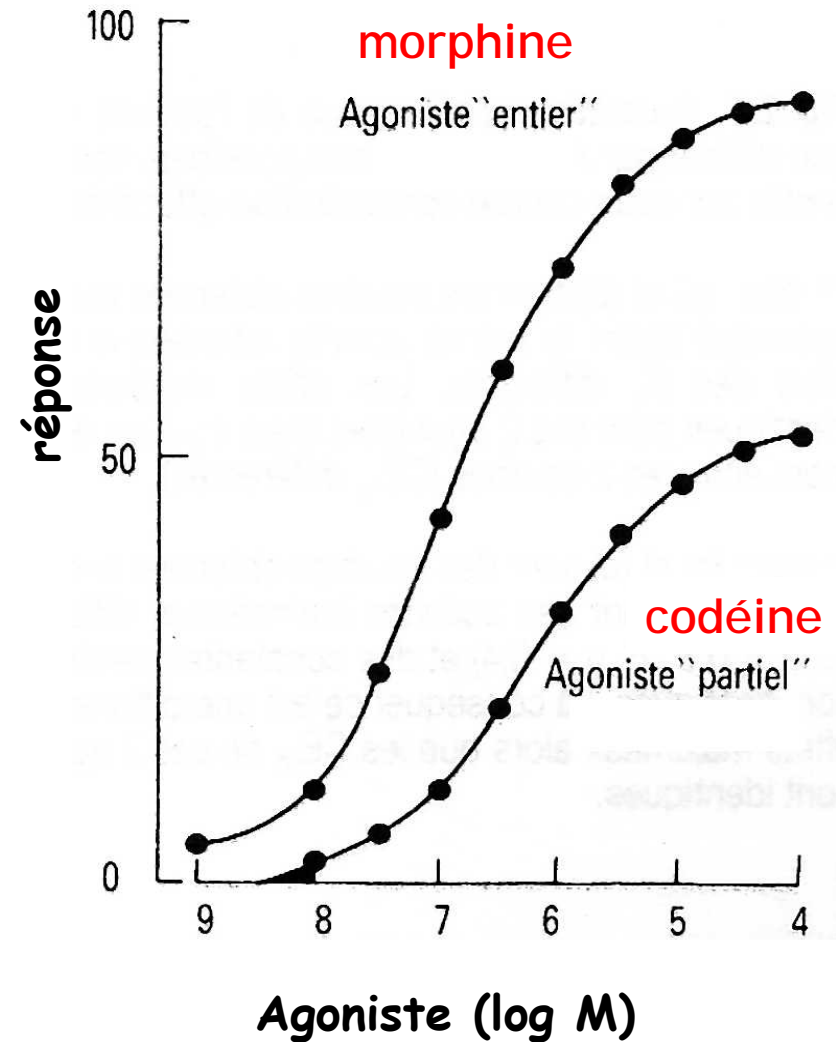
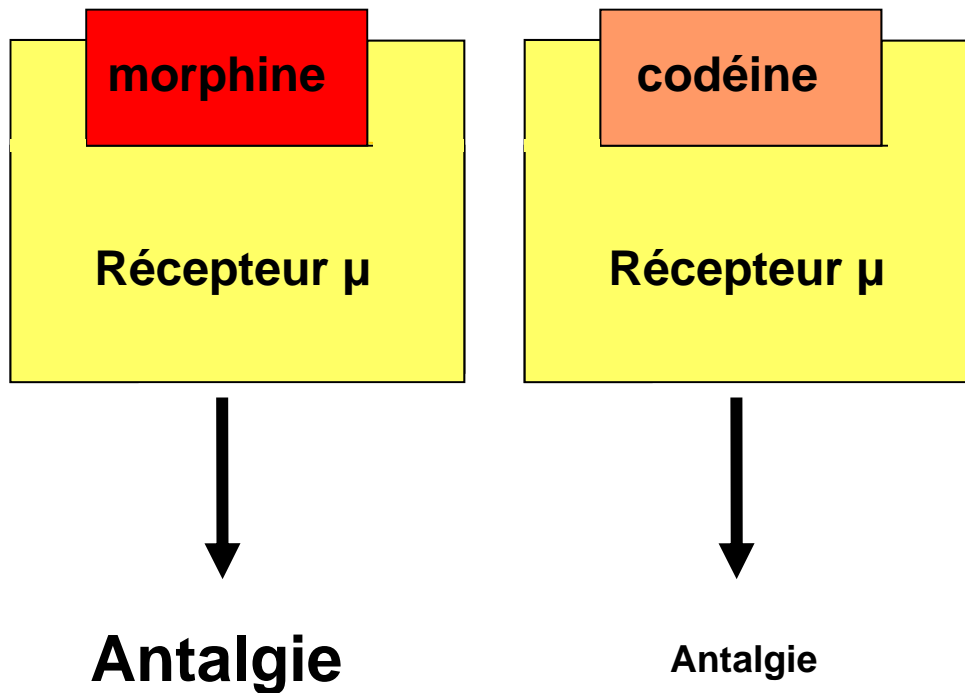
Activité intrinsèque : capacité du ligand à produire un effet plus ou moins important en se liant au récepteur.

Les différents types d'agonistes



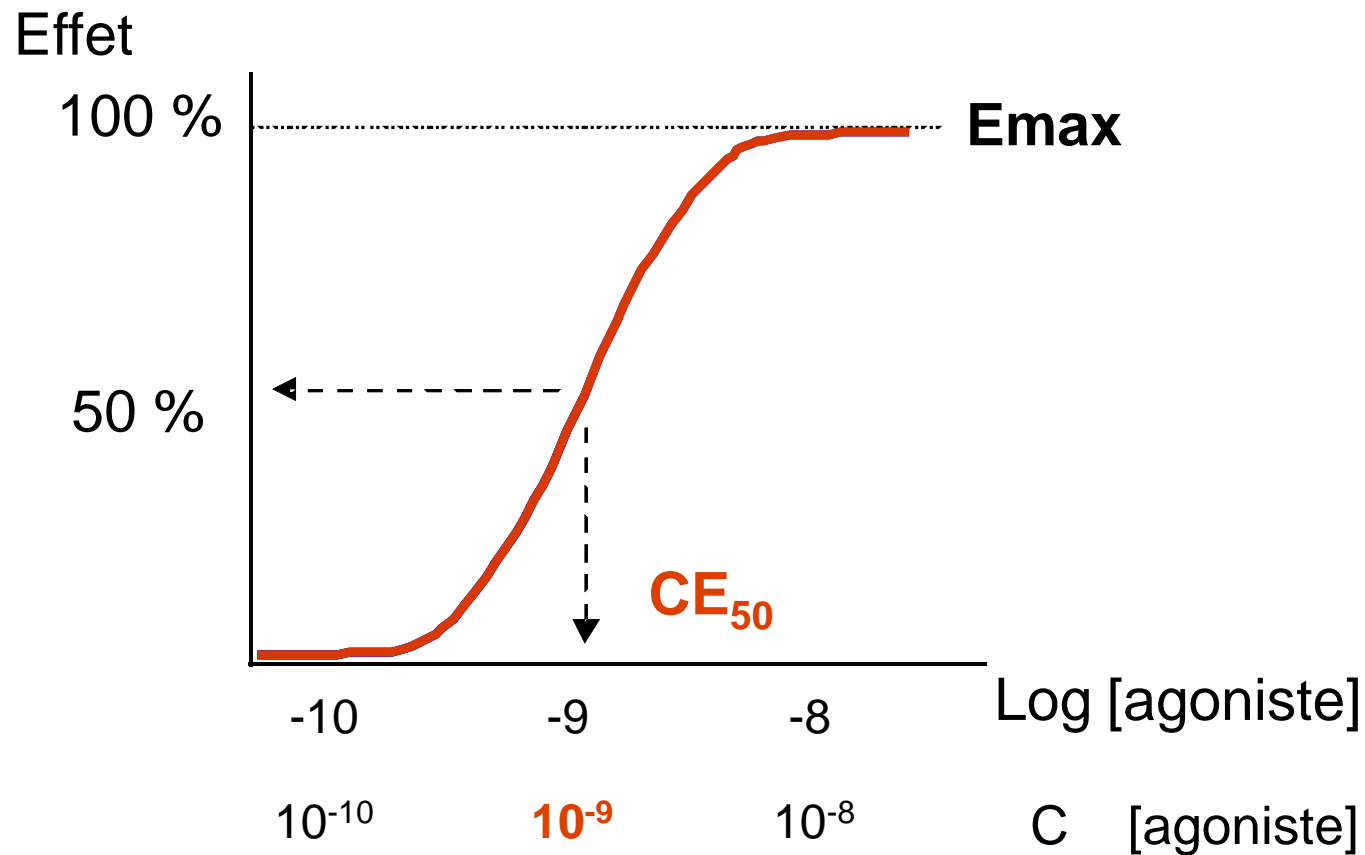
L'activité intrinsèque permet de définir des agonistes entiers, partiels, et des antagonistes.

Notion d'agoniste entier - agoniste partiel



Notion de concentration efficace 50

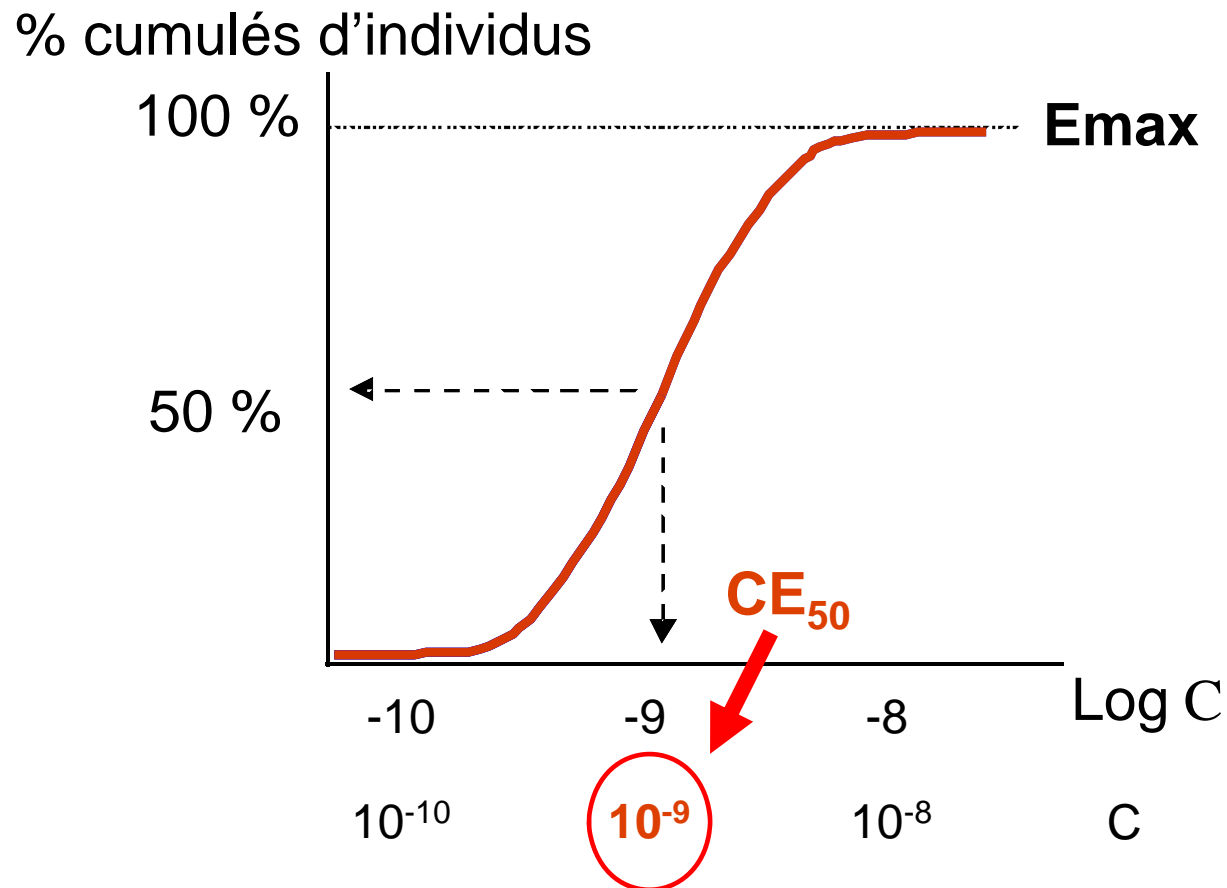
Réponse quantitative



CE₅₀ : concentration en PA qui induit 50 % de l'effet

Notion de concentration efficace 50

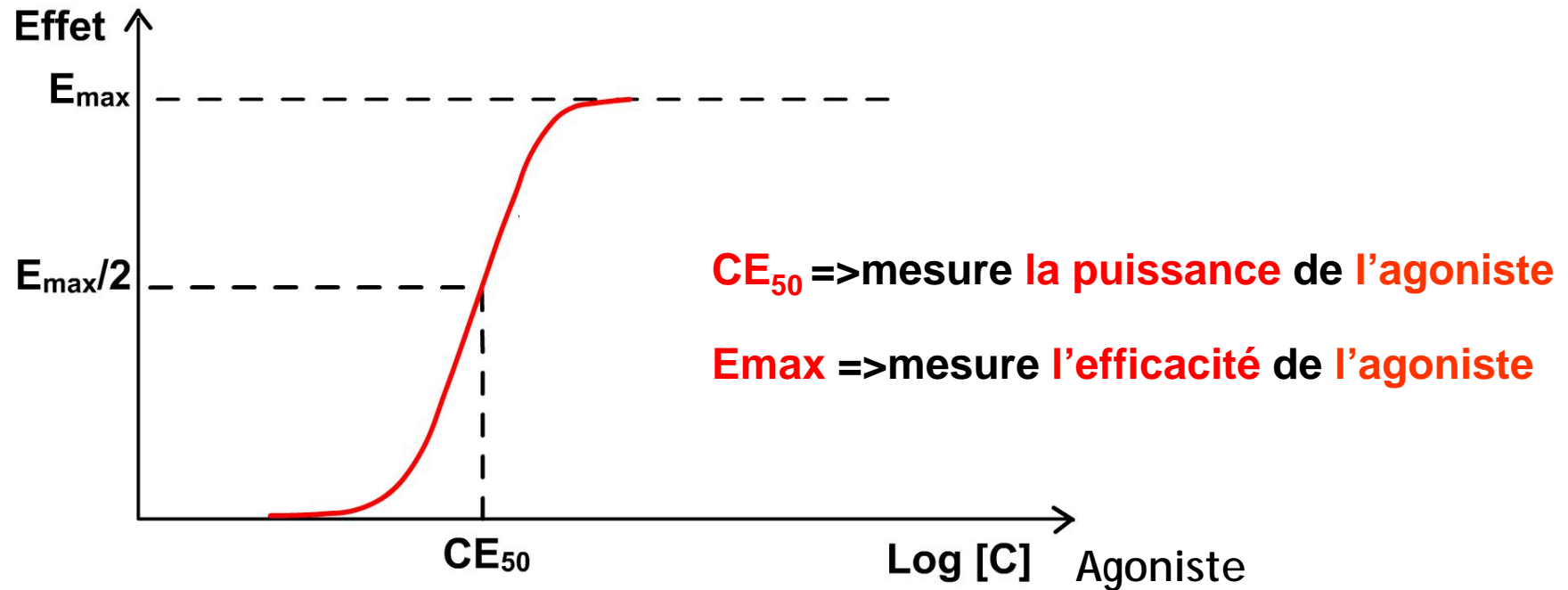
Réponse qualitative



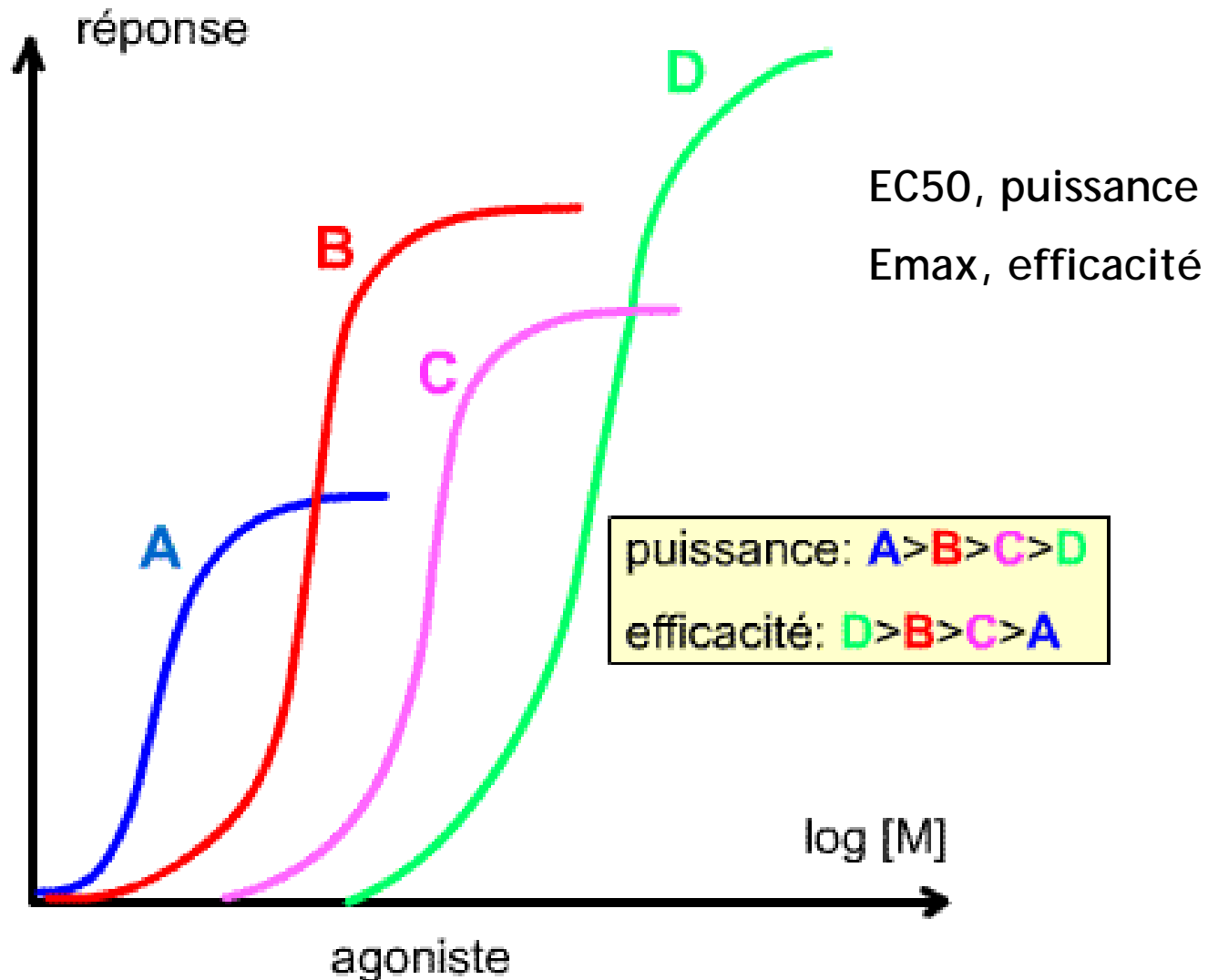
CE₅₀ : concentration en PA qui induit l'effet chez 50 % des individus

Principaux paramètres pharmacodynamiques

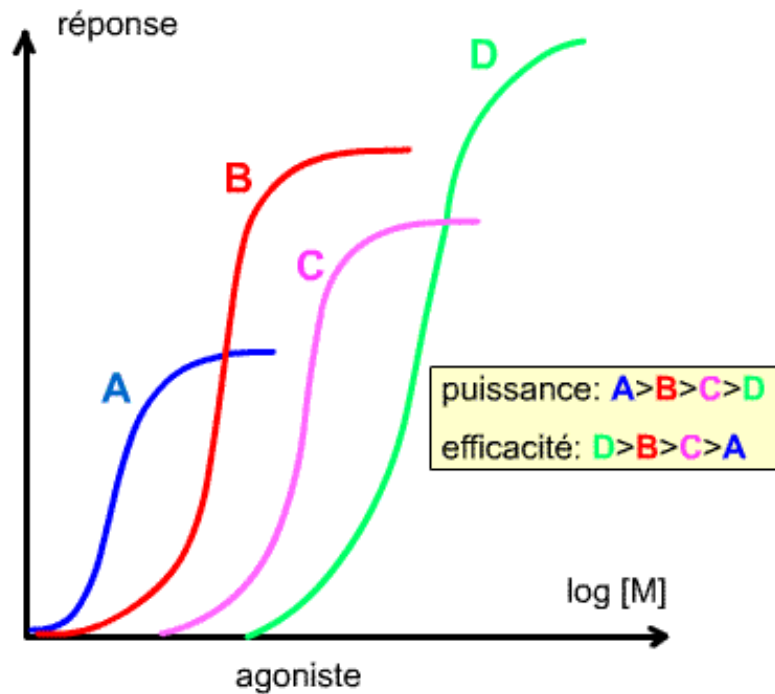
En résumé et à retenir



Comparaison de puissance et d'efficacité de plusieurs ligands agonistes



Comparaison de puissance et d'efficacité de plusieurs ligands agonistes



EC50, puissance

E_{max}, efficacité



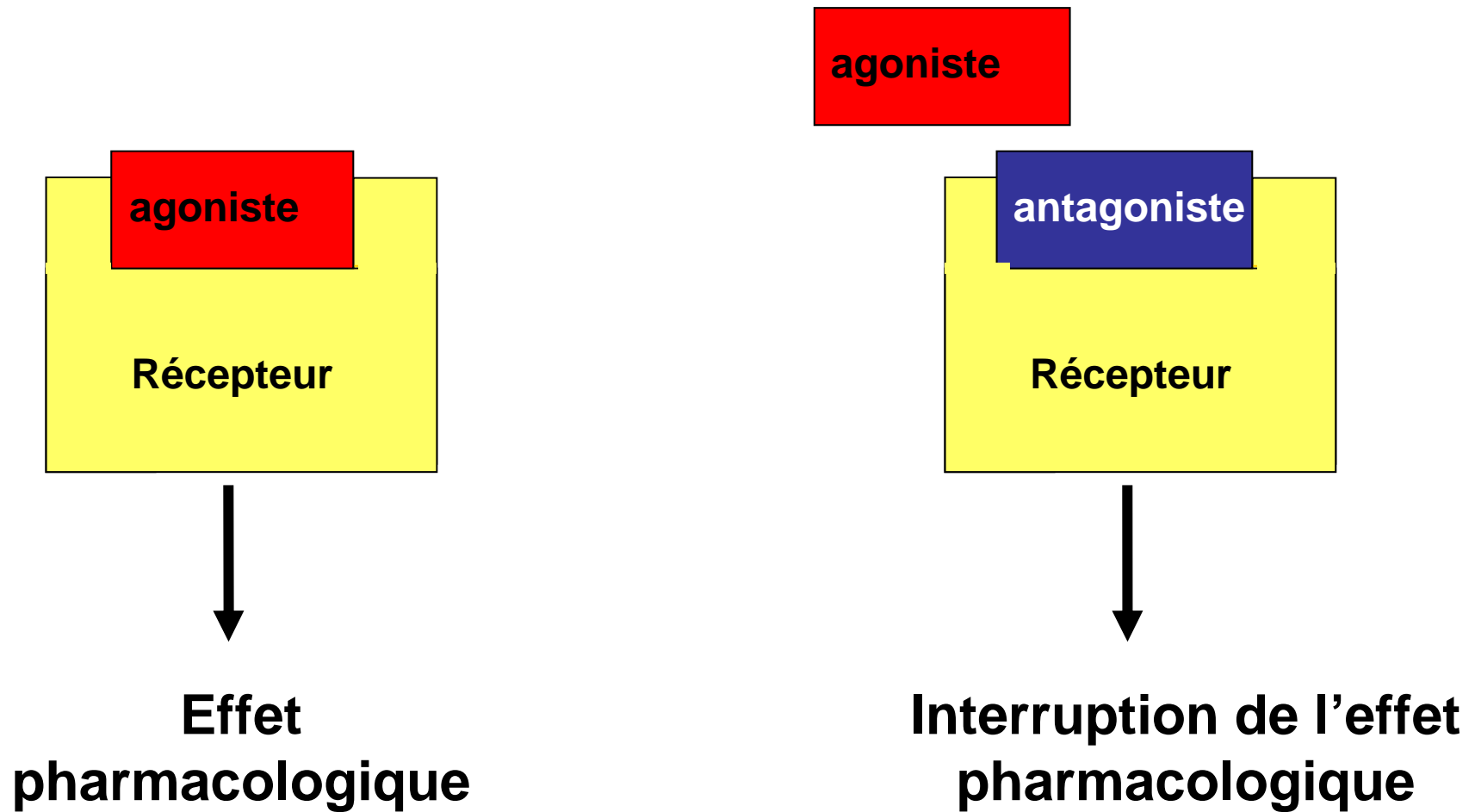
Intérêt lors du screening pharmacologique pré-clinique

Notion d'antagoniste



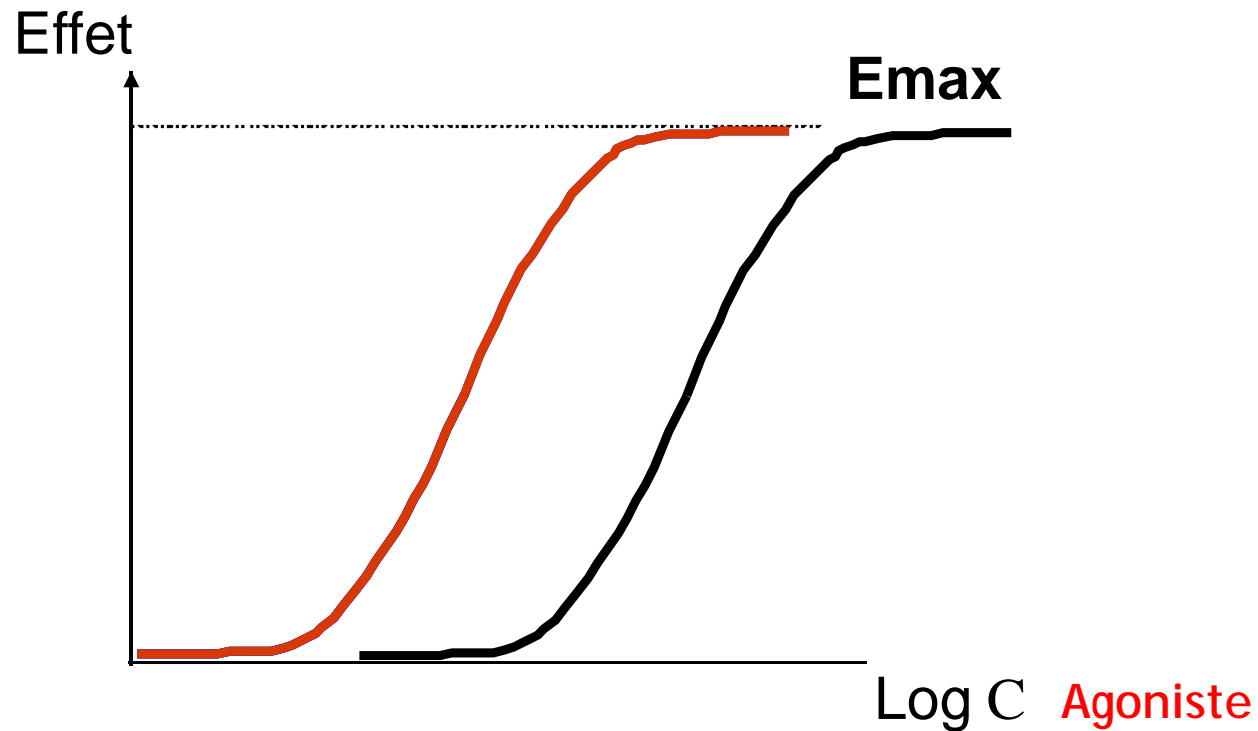
Pas d'effet

Notion d'antagoniste compétitif



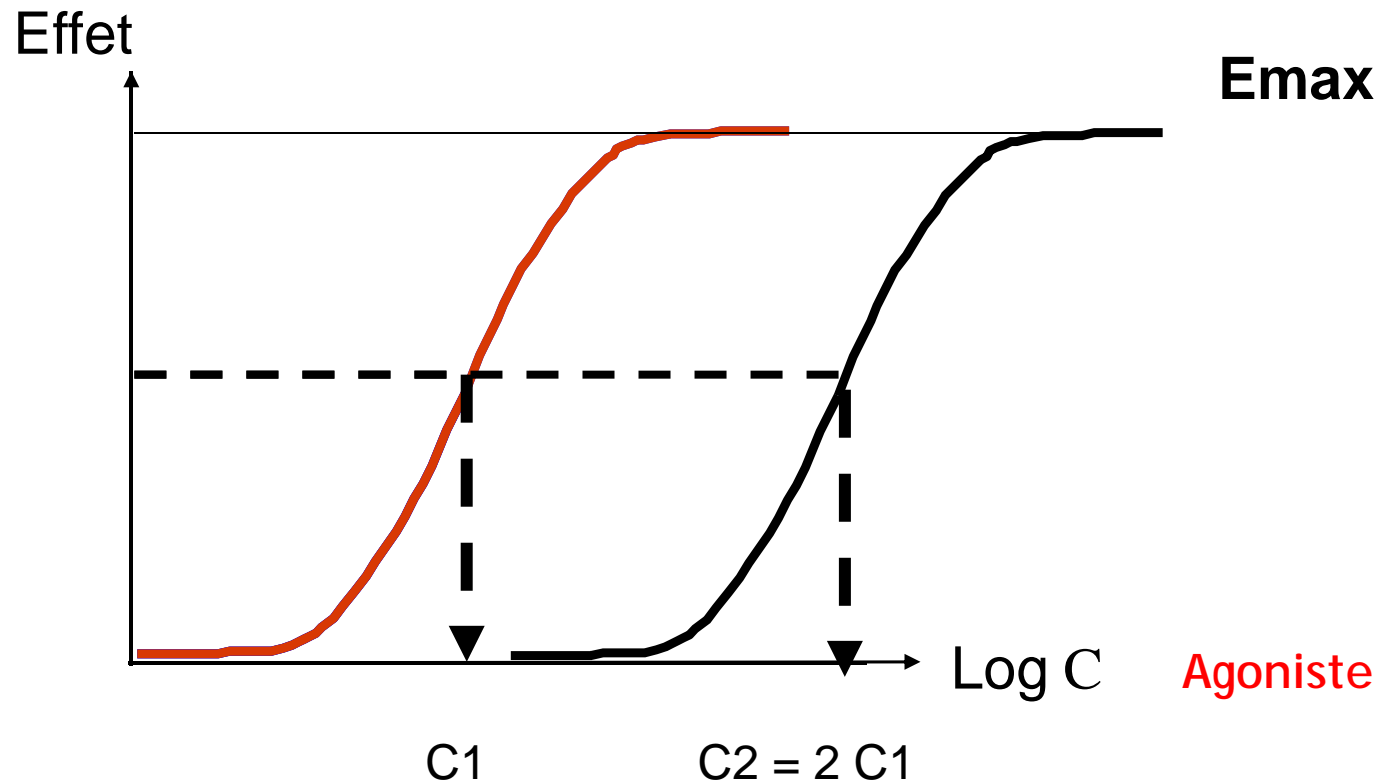
Antagoniste compétitif

Représentation graphique



-  Courbe dose-réponse de l'agoniste
-  Courbe dose-réponse de l'agoniste, en présence de l'antagoniste

Quantification de la puissance d'un antagoniste



$pA_2 = -\log$ (concentration d'antagoniste qui nécessite le doublement de la dose d'agoniste pour produire le même effet)

Quantification de la puissance d'un antagoniste

| | Molécule 1 | Molécule 2 | Molécule 3 |
|-----------------|------------|------------|------------|
| pA ₂ | 9 | 8 | 7 |

La comparaison des pA₂ de plusieurs antagonistes pour un même récepteur permet la comparaison de leur affinité

Objectifs/Plan du cours

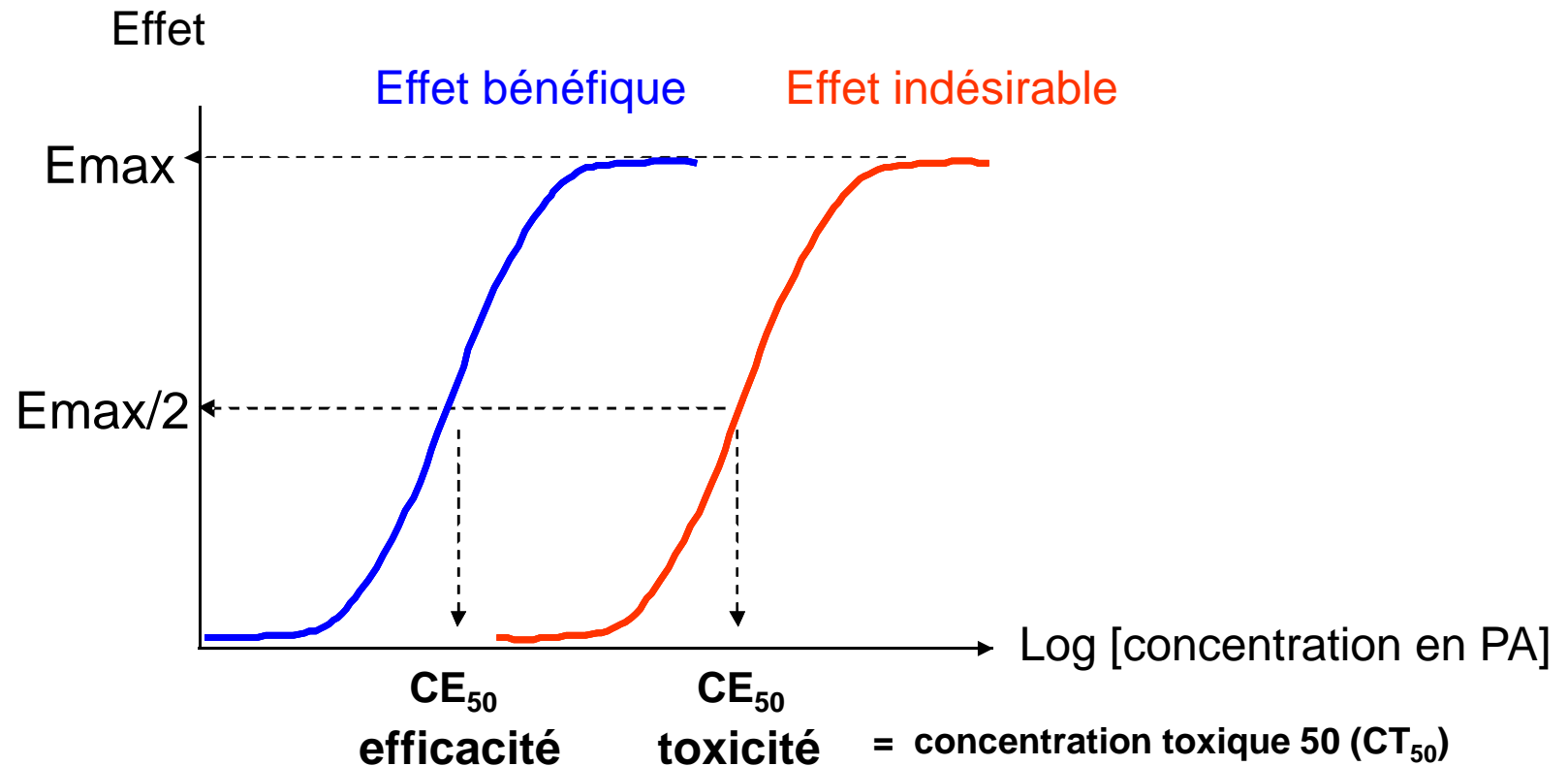
Connaître :

- les relations doses-effets
 - les 2 types de réponses pharmacodynamiques : qualitative ou quantitative
 - la quantification de la relation dose-effet
- la notion de marge thérapeutique
- la notion de toxicité

Aspects Pharmacologiques

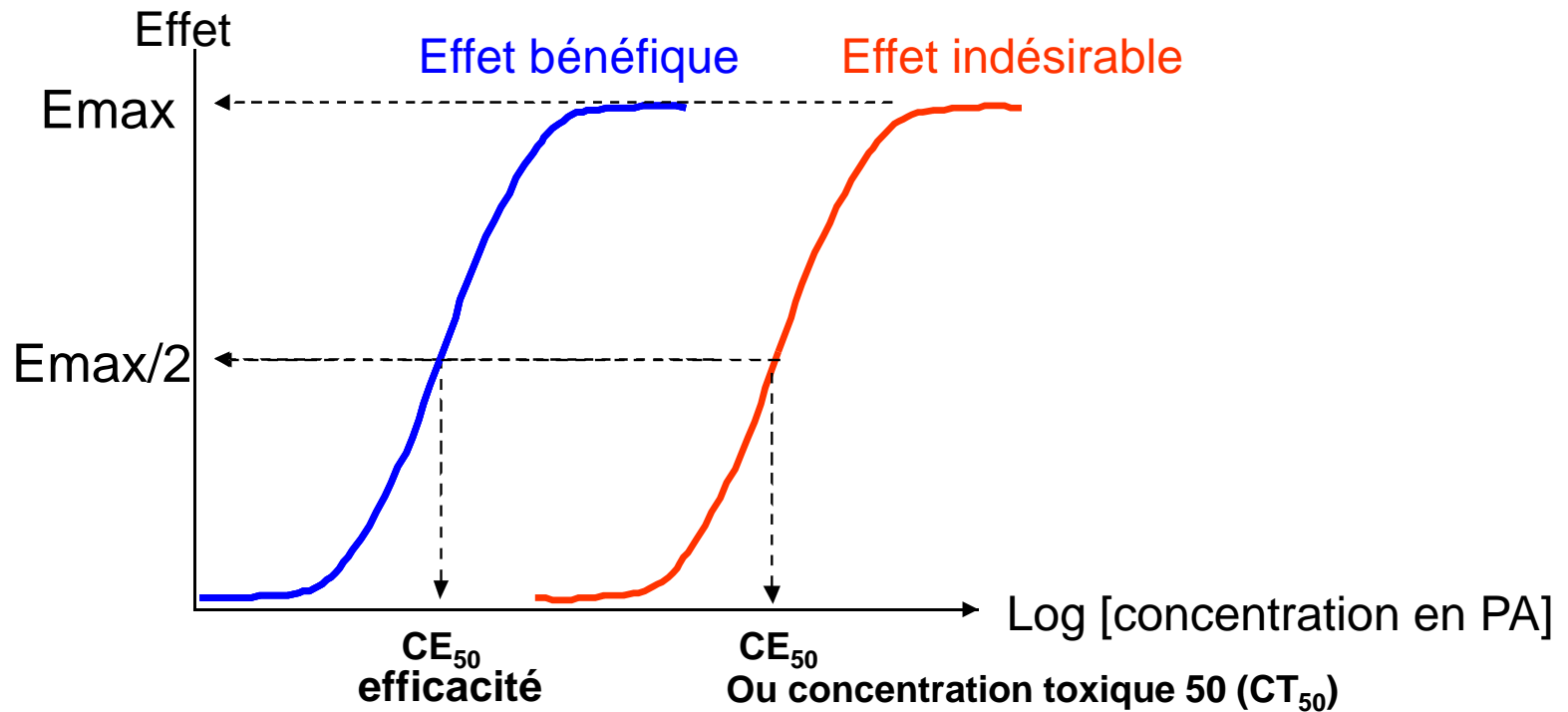
***Notion de marge
thérapeutique***

Notion de marge thérapeutique



UE6 Initiation à la connaissance du médicament par le Collège National de Pharmacologie Médicale, Editions Vernazobres-Gregio

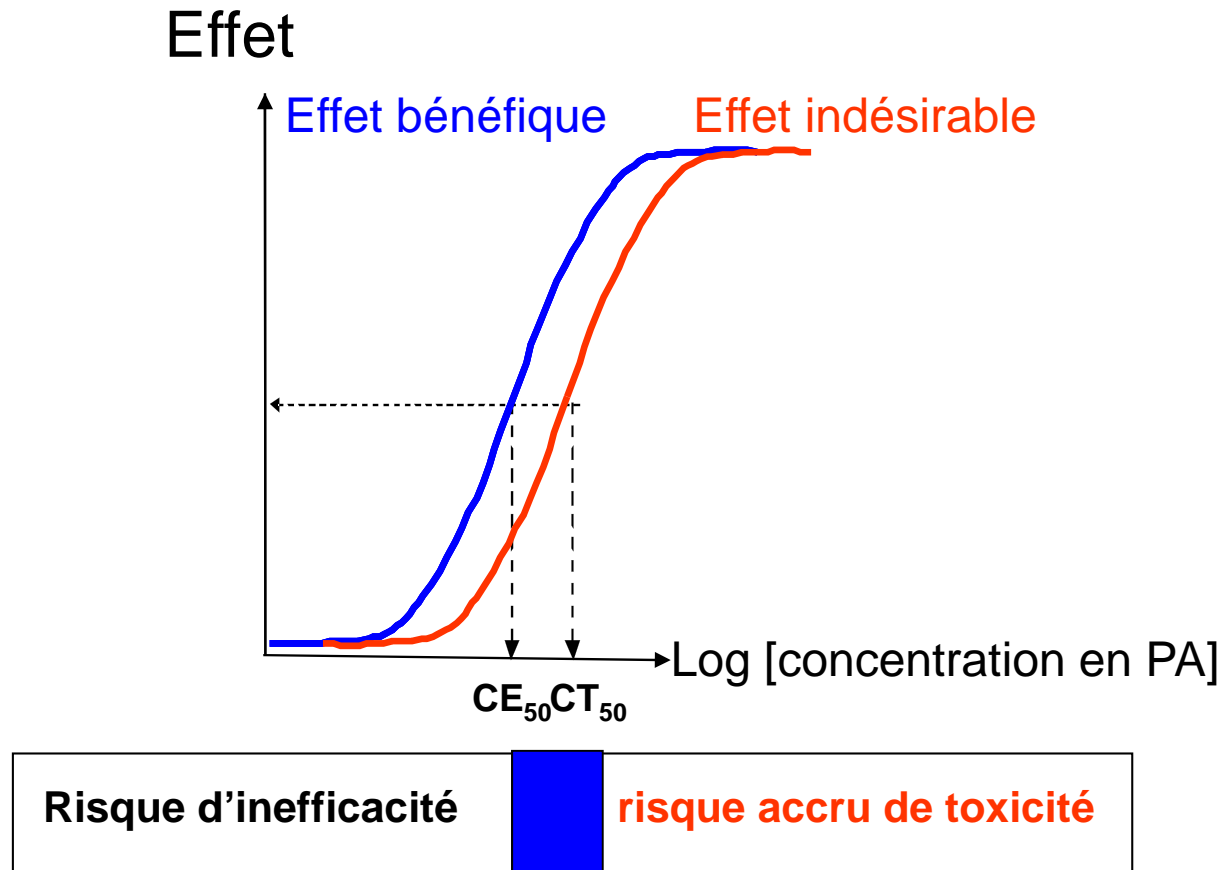
Notion de marge thérapeutique



| | | |
|-----------------------|----------------------------------|--------------------------|
| Risque d'inefficacité | intervalle / index thérapeutique | risque accru de toxicité |
|-----------------------|----------------------------------|--------------------------|

concentrations plasmatiques

Médicaments à marge thérapeutique étroite



Index (ou marge) thérapeutique



Ces médicaments doivent faire l'objet d'un **suivi thérapeutique pharmacologique**, cad d'un suivi de leurs concentrations plasmatiques (ou sanguines)

Objectifs/Plan du cours

Connaître :

- les relations doses-effets
 - les 2 types de réponses pharmacodynamiques : qualitative ou quantitative
 - la quantification de la relation dose-effet
- la notion de marge thérapeutique
- la notion de toxicité

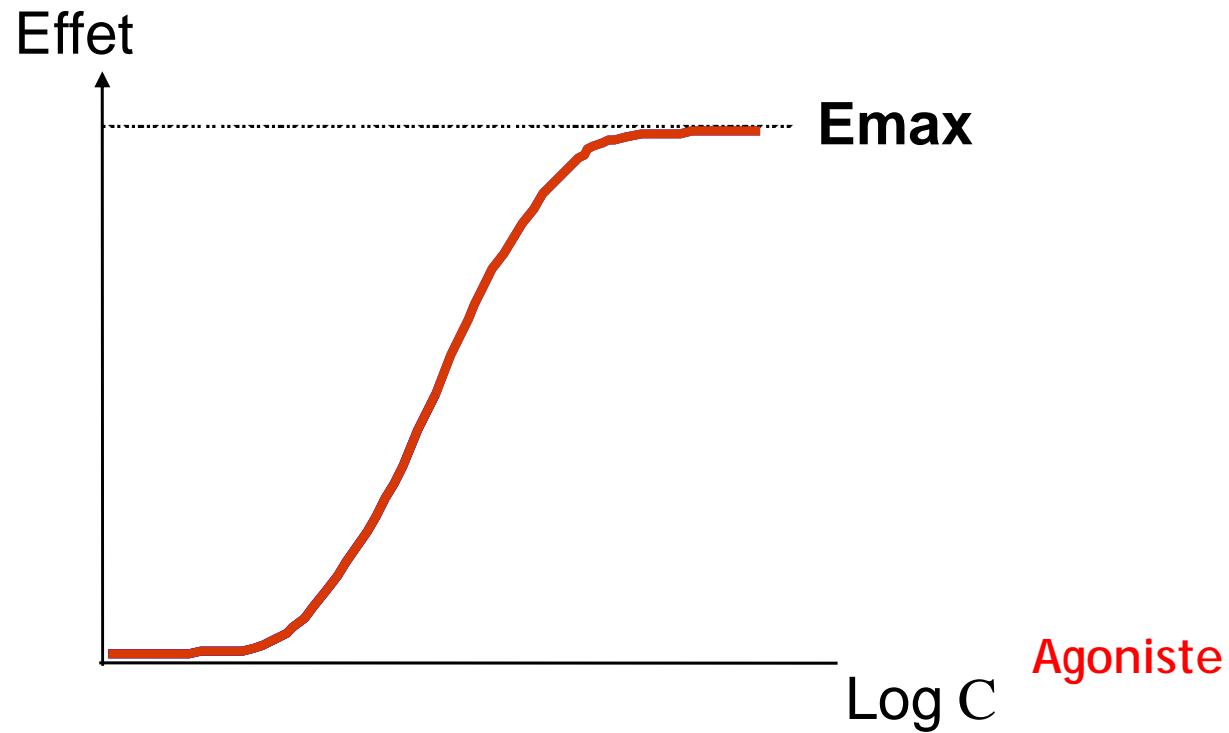
Aspects Pharmacologiques

***Notion de toxicité
des médicaments***

Toxicologie des principes actifs

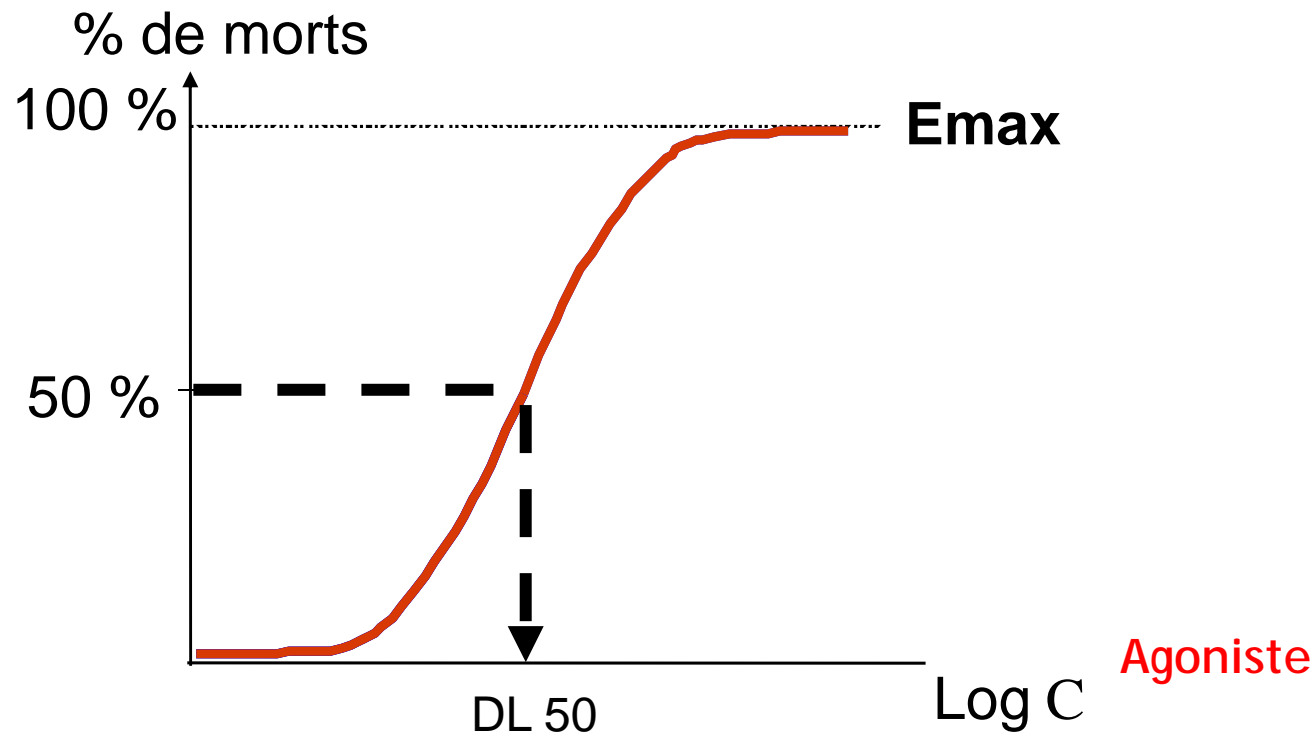
- Effets toxiques aigus
 - se manifestent lorsque **une dose** est administrée **une fois**
- Effets toxiques chroniques
 - se manifestent lors d'une *exposition répétée à un PA*
- Effets toxiques cumulés
 - Se manifestent lors
 - d'une **exposition répétée** à un PA conduisant à son **accumulation** dans l'organisme
 - ou lors d'une exposition à **plusieurs PA** qui présentent **la même toxicité**

Relation dose-réponse en toxicologie



Si la dose augmente, l'intensité de l'effet augmente

Relation dose-réponse en toxicologie



DL_{50} = dose létale $_{50}$ = dose qui entraine la mort de 50 %
des animaux

Mentions légales

L'ensemble de cette œuvre relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle, littéraire et artistique ou toute autre loi applicable.

Tous les droits de reproduction, adaptation, transformation, transcription ou traduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Cette œuvre est interdite à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées à l'université Joseph Fourier (UJF) Grenoble 1 et ses affiliés.

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits à l'Université Joseph Fourier (UJF) Grenoble 1, et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.