

UE 6

INITIATION À LA CONNAISSANCE DU

MÉDICAMENT

Quantification des effets du Médicament: La « Pharmacométrie »

Pr JM Senard



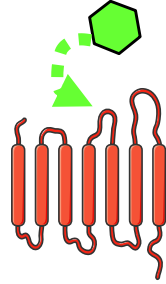
Pharmacodynamie/Pharmacométrie

2 notions complémentaires!

- **La pharmacodynamie:**
 - Caractérisation qualitative de l'effet d'un médicament « in vitro » ou sur un organisme vivant
- **La pharmacométrie:**
 - Caractérisation quantitative de l'effet d'un médicament « in vitro » ou sur un organisme vivant.
 - Les objectifs de la pharmacométrie sont:
 - Préciser la relation concentration-effet
 - Déterminer un intervalle thérapeutique

Quantification des effets du Médicament:

1. La caractérisation de l'interaction ligand-cible



2. L'activation des effecteurs primaires

3. La relation dose-effet

4. L'intervalle thérapeutique

1. La caractérisation de l'interaction ligand-cible

Les expériences de « binding » ou de liaison d'un ligand radioactif (L*)

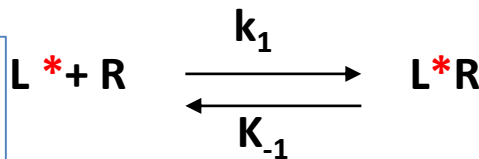


Le principe général est toujours le même

1. Incubation → 2. Attente de l'équilibre → 3. Séparation du L* lié du libre



Quantité fixe de préparation
Quantité variable de **ligand froid**
Quantité variable de **ligand***



On fige la réaction (par ex: température 4°C)

- Filtration
- Centrifugation...

On « compte » la fraction libre et la fraction liée



Les ligands radioactifs

Ligands tritiés (tritium, ^3H):

- peu radioactifs mais longue $\frac{1}{2}$ vie
- Petites molécules

Ligands iodés (iode ^{125}I):

- fortement radioactifs,
- $\frac{1}{2}$ vie courte
- Peptides
- Marquage extemporané

Autres ligands

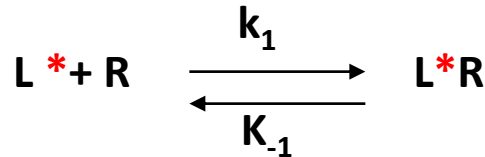
- Fluor 18 (Pet scan)...

1. La caractérisation de l'interaction ligand-cible

1. Les expériences de « saturation à l'équilibre »

1. Incubation → 2. Attente de l'équilibre → 3. Séparation du L* lié du libre

Quantité fixe de préparation
Quantité **croissante** de **ligand***

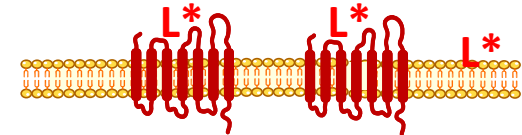
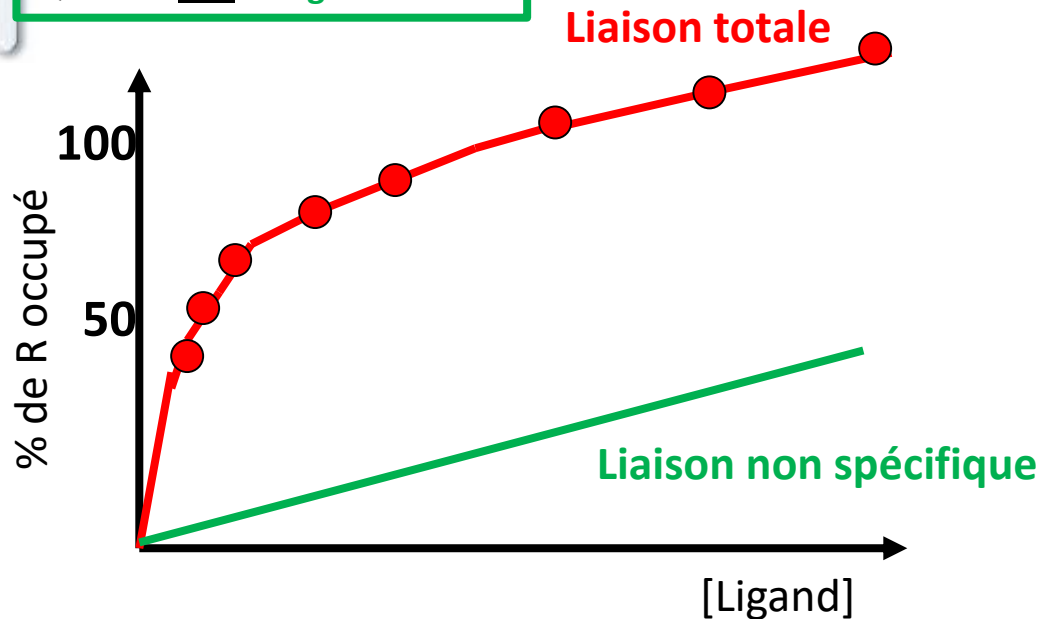


On fige la réaction (par ex: température 4°C

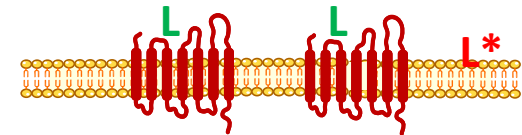
- Filtration
- Centrifugation...

On compte la fraction libre et la fraction liée

Quantité fixe de préparation
Quantité **croissante** de **ligand***
Quantité **fixe** de **ligand froid**



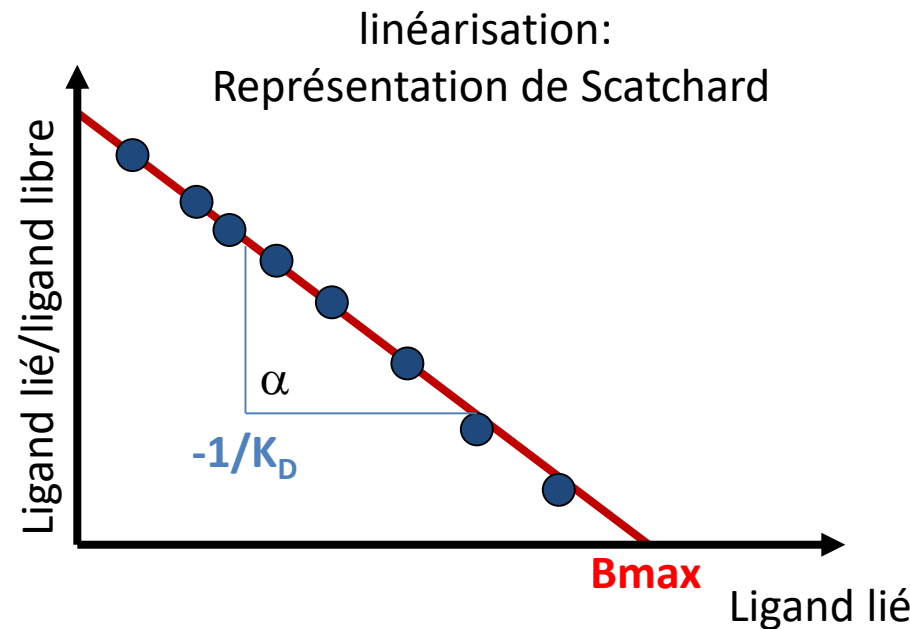
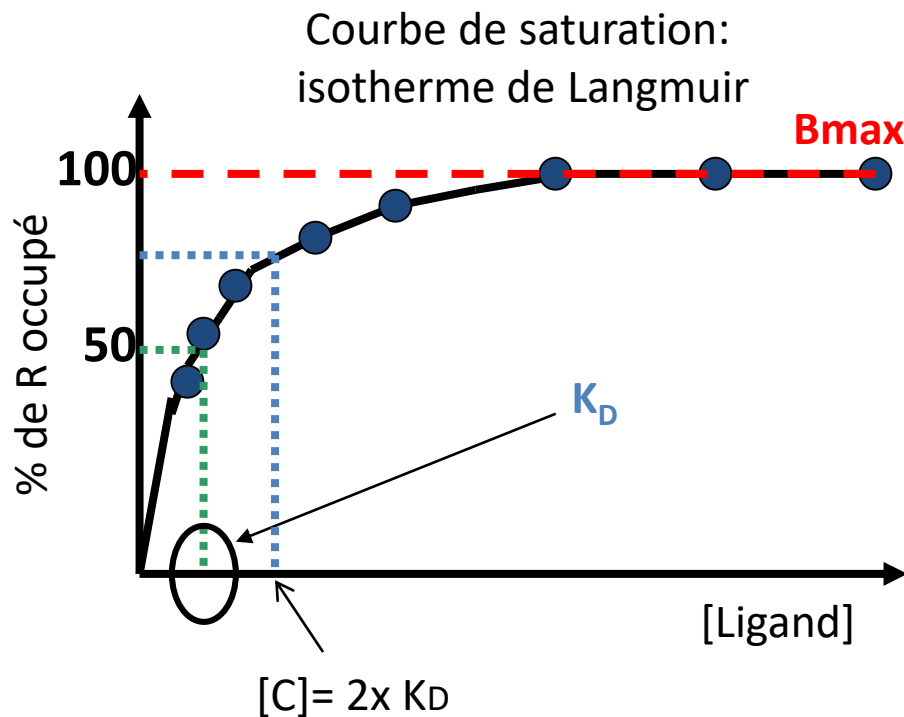
$$LT - LNS = \text{Liaison spécifique}$$



1. La caractérisation de l'interaction ligand-cible

1. Les expériences de « saturation à l'équilibre »

4. Expression des résultats

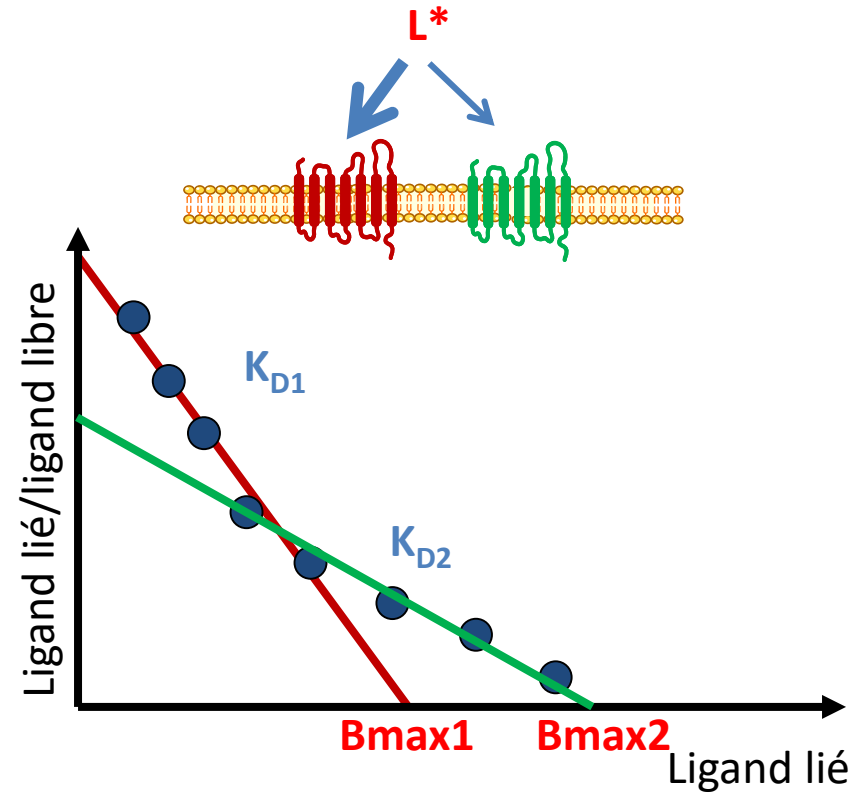
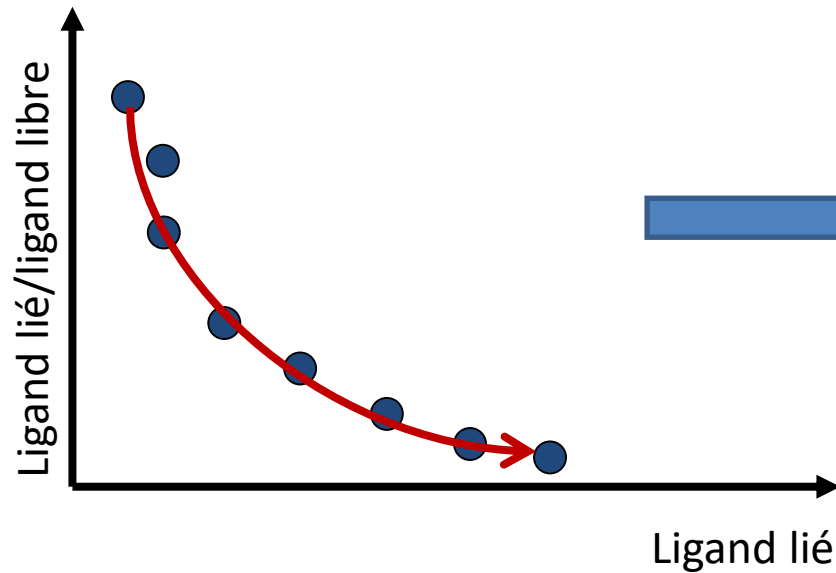


1. La caractérisation de l'interaction ligand-cible

1. Les expériences de « saturation à l'équilibre »

4. Expression des résultats

linéarisation:
Représentation de Scatchard



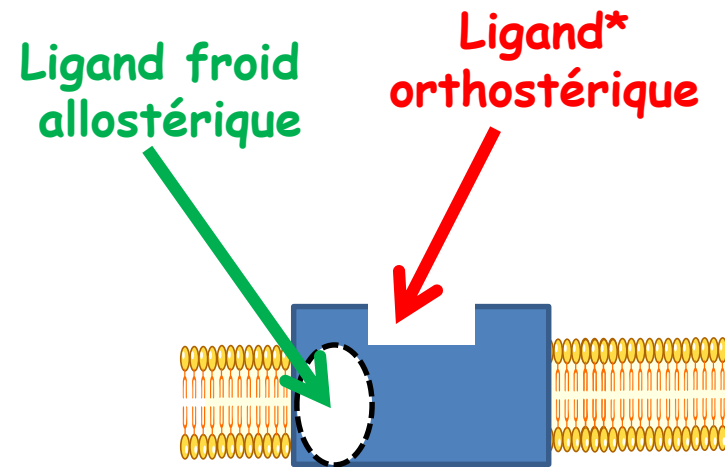
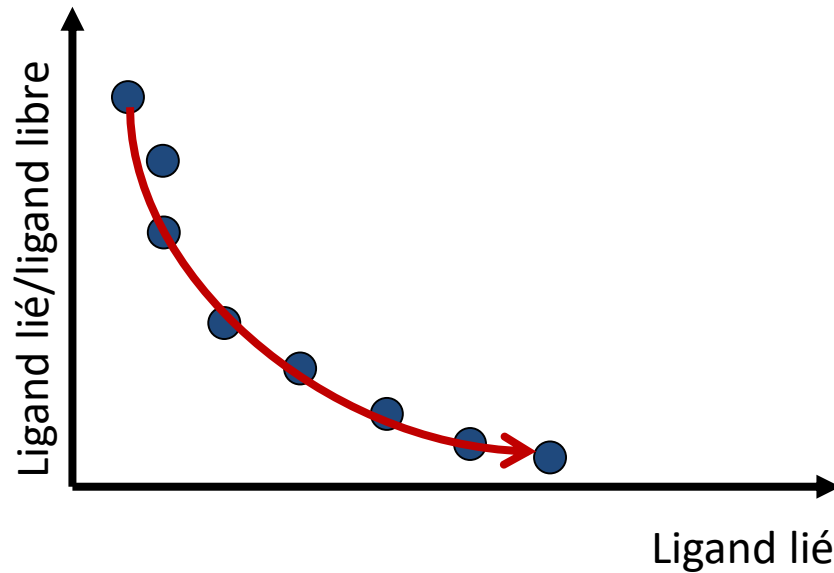
1. La caractérisation de l'interaction ligand-cible

1. Les expériences de « saturation à l'équilibre »

4. Expression des résultats

linéarisation:

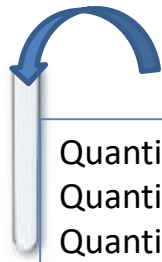
Représentation de Scatchard



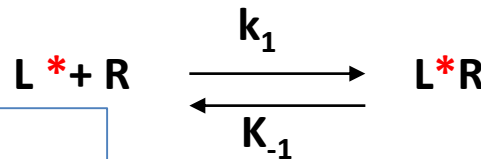
1. La caractérisation de l'interaction ligand-cible

2. Les expériences de « compétition à l'équilibre »

1. Incubation → 2. Attente de l'équilibre → 3. Séparation du L* lié du libre

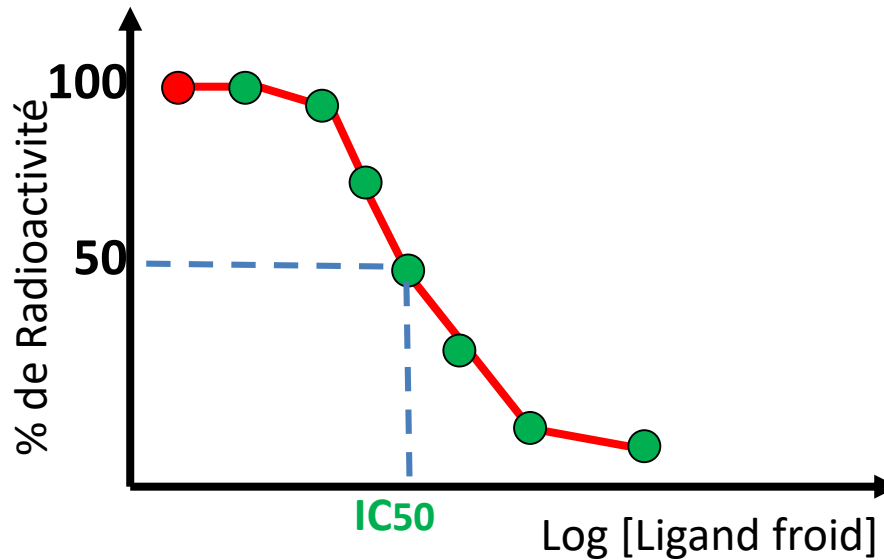


Quantité fixe de préparation
Quantité **fixe** de **ligand*** (ref)
Quantité **croissante** de **ligand froid** (test)



On fige la réaction (par ex: température 4°C

- Filtration
- Centrifugation...



La concentration inhibitrice 50

- Dépend de la molécule testée
- Dépend du ligand*
- Dépend du récepteur et du tissu ou de la cellule...

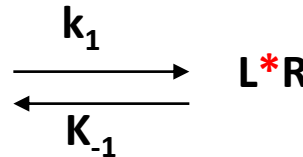
1. La caractérisation de l'interaction ligand-cible

2. Les expériences de « compétition à l'équilibre »

1. Incubation → 2. Attente de l'équilibre → 3. Séparation du L* lié du libre

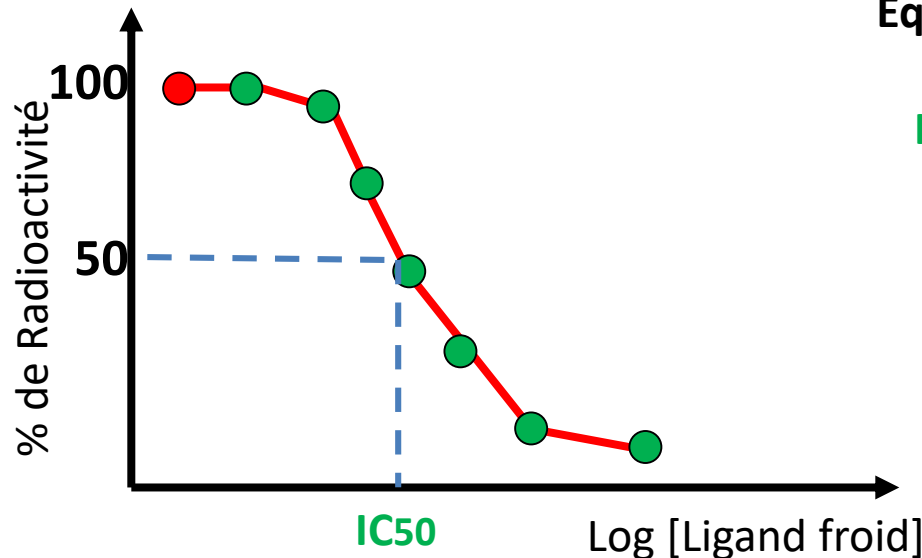


Quantité fixe de préparation L* + R
Quantité fixe de **ligand*** (ref)
Quantité croissante de **ligand froid** (test)



On fige la réaction (par ex: température 4°C

- Filtration
- Centrifugation...



Equation de Cheng et Prusoff

$$K_i = \frac{\text{IC}_{50}}{1 + [\text{L}^*]/K_d}$$

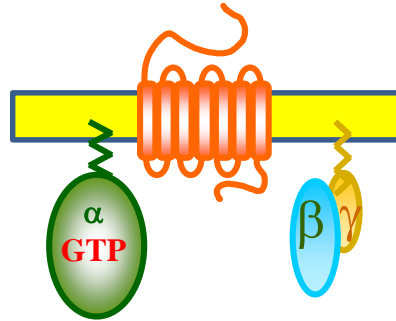
K_i est une constante de la molécule

IC₅₀ du compétiteur
[L*]: concentration du ligand*
K_d du ligand*

Quantification des effets du Médicament:

1. La caractérisation de l'interaction ligand-cible

2. L'activation des effecteurs primaires

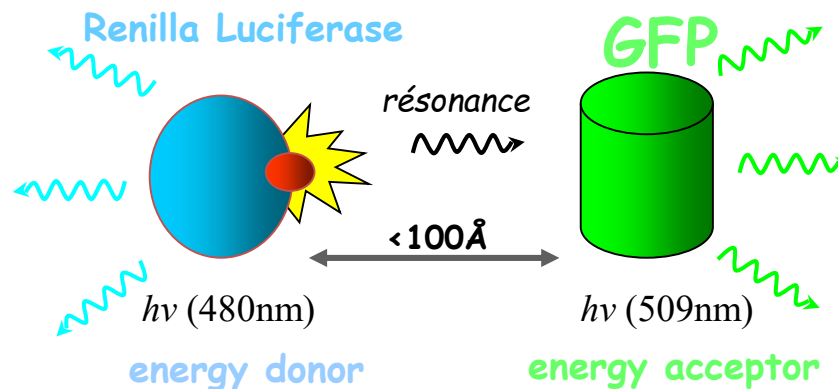
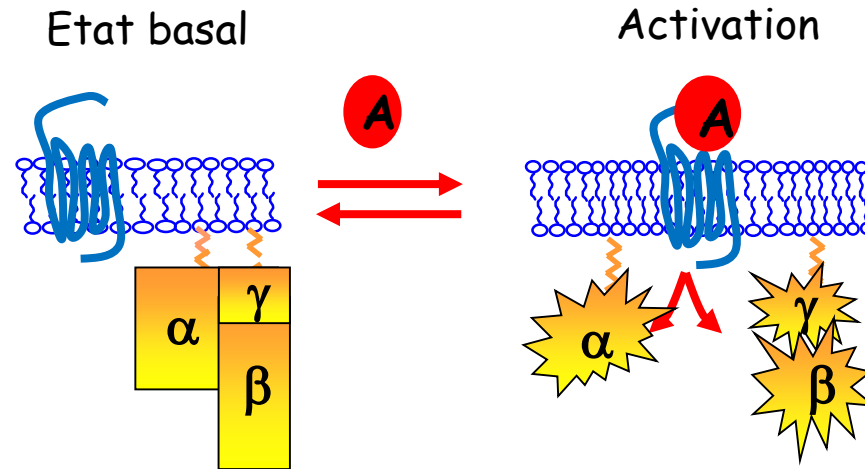


3. La relation dose-effet

4. L'intervalle thérapeutique

2. L'activation des effecteurs primaires: les protéines G

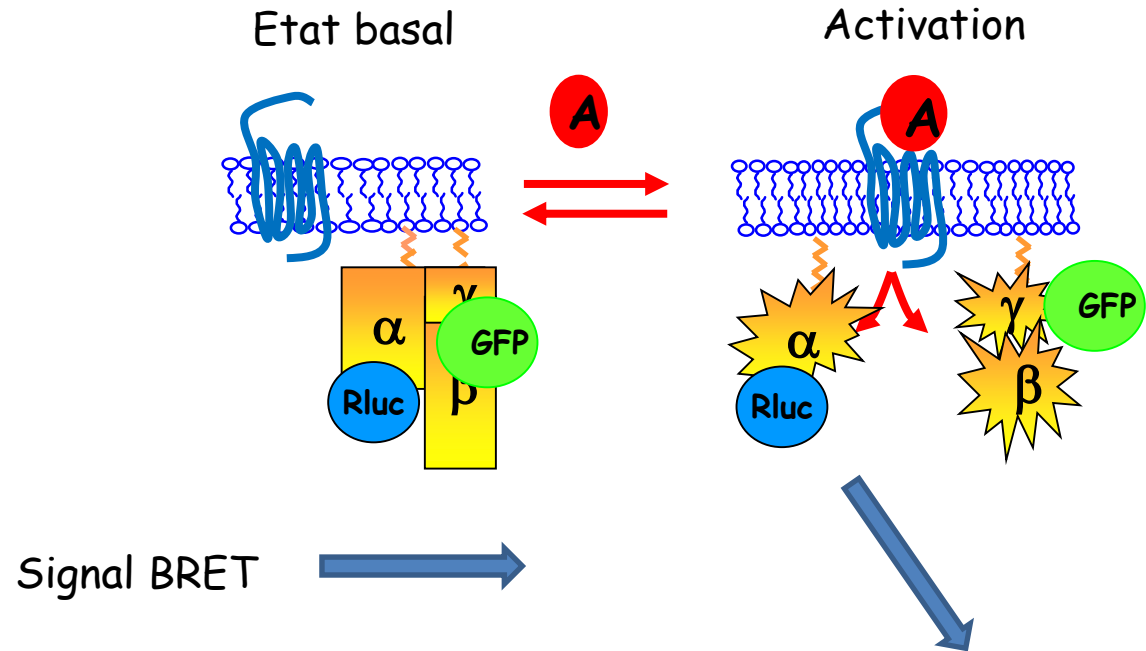
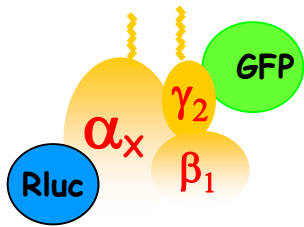
Les expériences de «BRET»



2. L'activation des effecteurs primaires: les protéines G

Les expériences de «BRET »

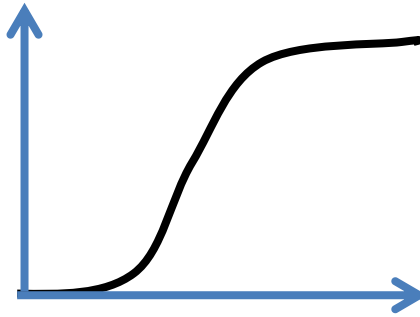
*BRET sensor
monitoring G protein-activation*



Quantification des effets du Médicament:

1. La caractérisation de l'interaction ligand-cible
2. L'activation des effecteurs primaires

3. La relation dose-effet



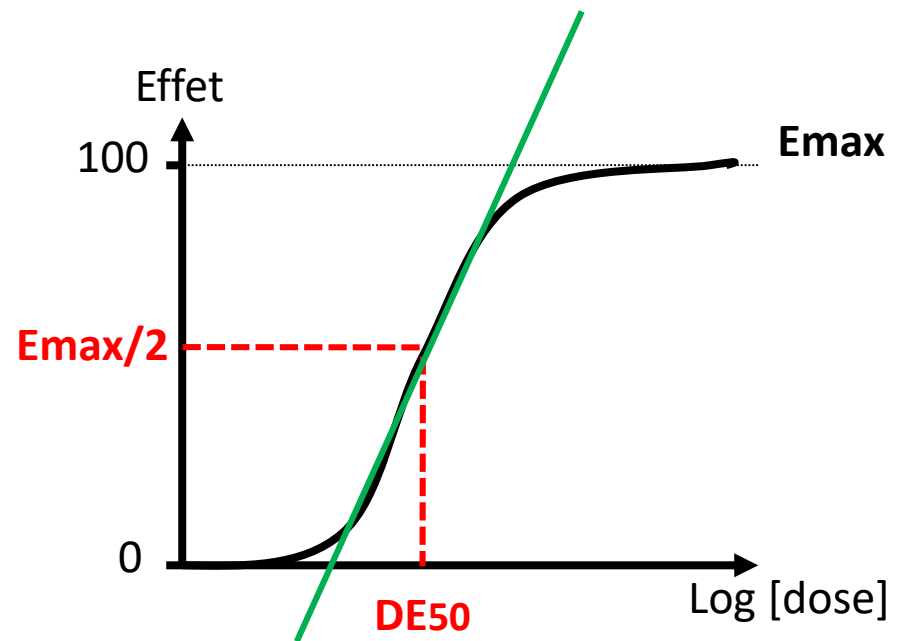
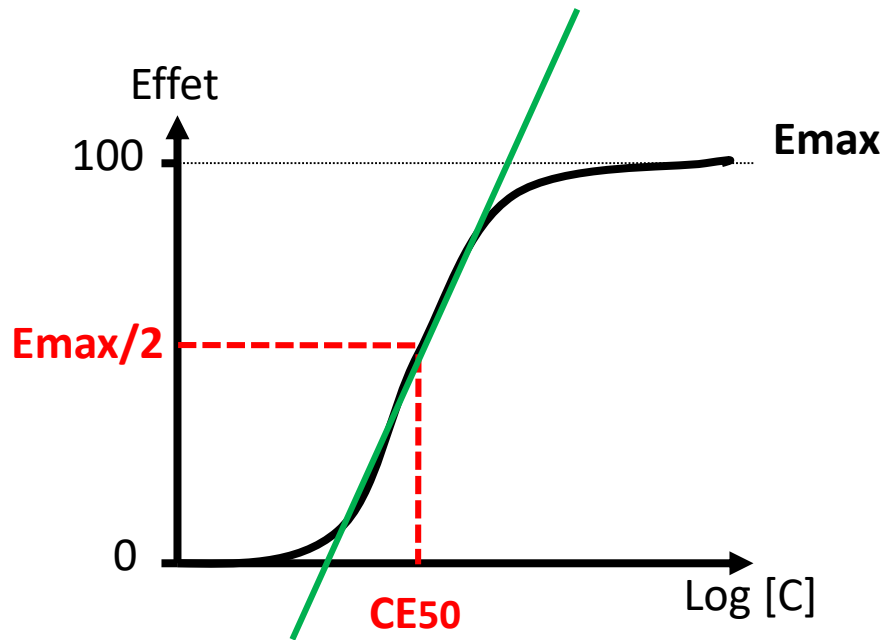
4. L'intervalle thérapeutique

3. La relation dose-effet

- La plupart des médicaments agissent sur des cibles définies dont la stimulation ou le blocage détermine une série d'évènements à l'origine d'un effet.
- On peut établir une relation concentration-effet à différents niveaux:
 - Au niveau d'un second messenger (AMPc, Ca²⁺...)
 - Au niveau d'une cellule ou d'un tissu
 - Au niveau d'un organe
 - Au niveau d'un organisme entier
 - Au niveau d'une population

3. La relation dose-effet

L'effet pharmacodynamique est proportionnel au % d'occupation de la cible



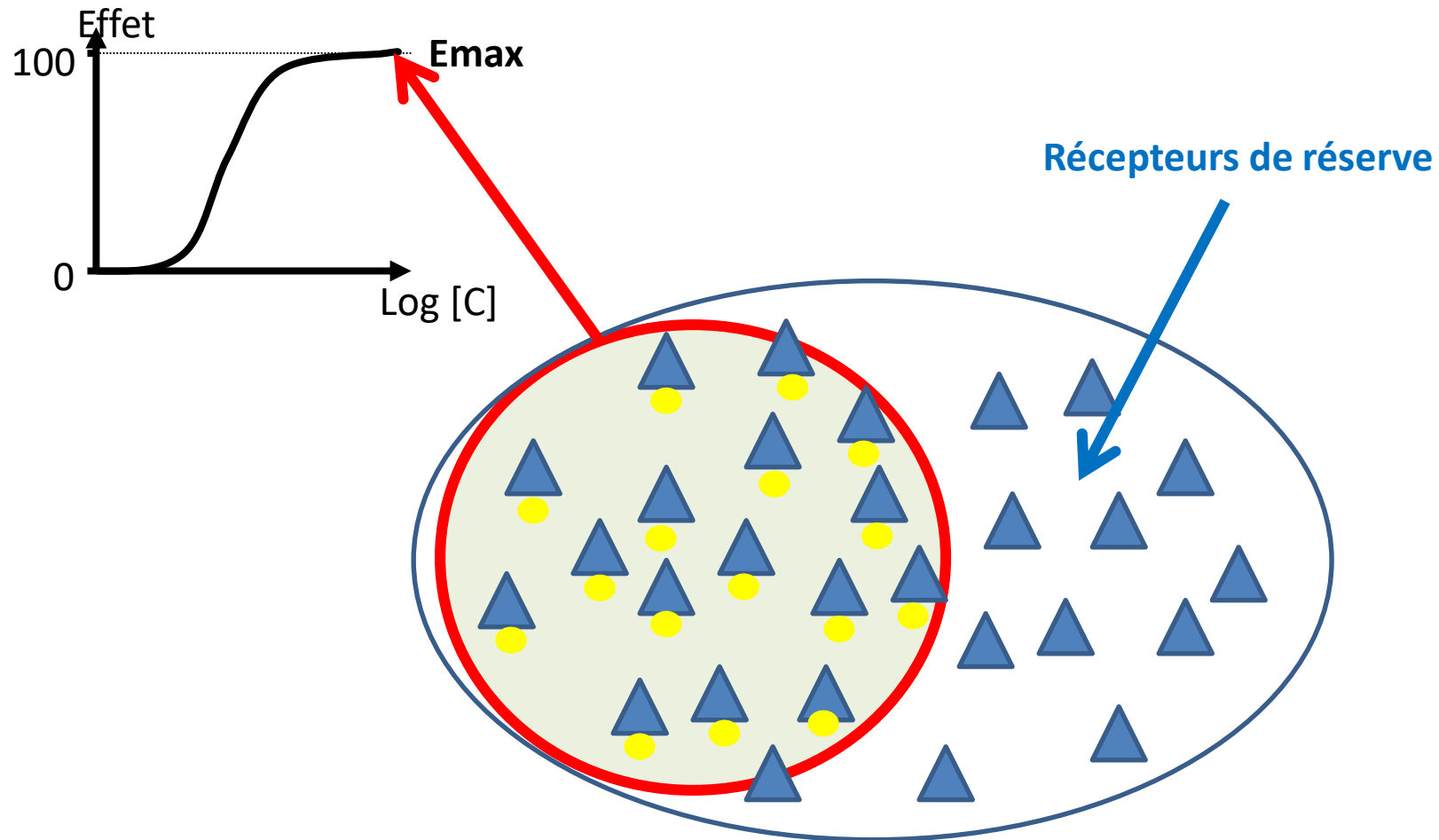
Emax/2: 50% de l'effet maximum du médicament

CE50 et/ou DE50 : puissance du médicament (concentration nécessaire pour atteindre Emax/2)

On utilise également la pCE50: si $CE50 = 10^{-9}M$, $pEC50 = 9$

3. La relation dose-effet

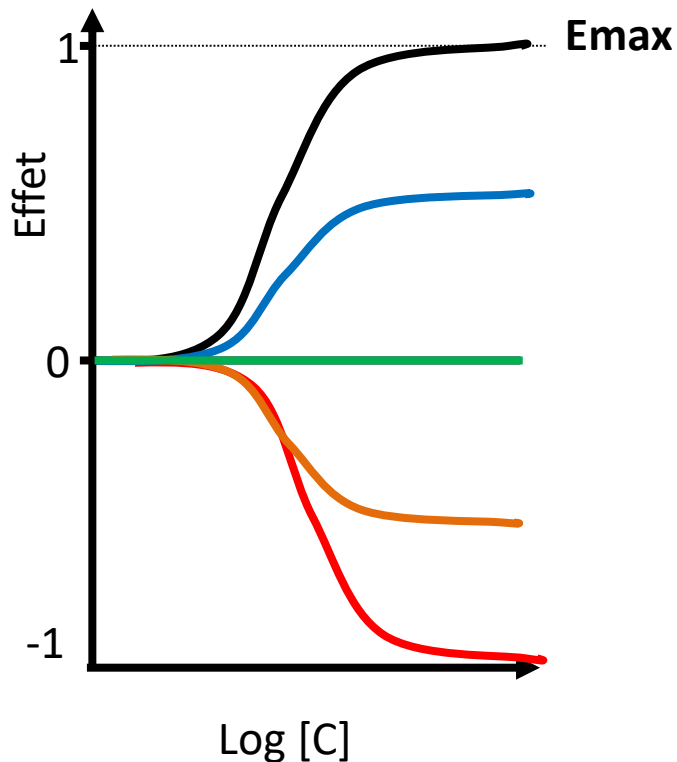
L'effet pharmacodynamique est proportionnel au % d'occupation de la cible: pas toujours vrai !!!!



3. La relation dose-effet

Tous les médicaments n'ont pas le même Emax pour une même cible

Pour les classer on utilise l'activité intrinsèque: Emax de la molécule la plus active (AI: 1)



- Agonistes entiers
- Agonistes partiels
- Antagonistes (compétitifs et non compétitifs)
- Agonistes inverses partiels
- Agonistes inverses entiers

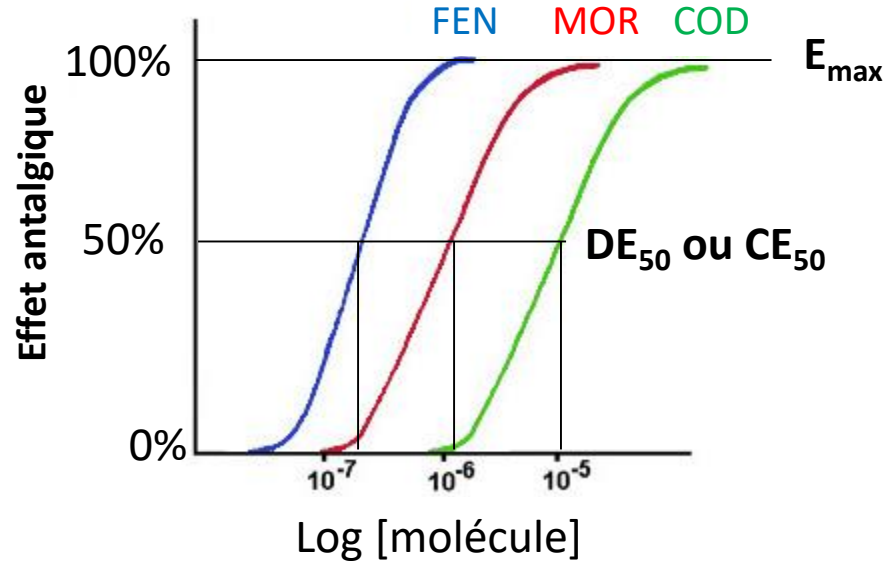
3. La relation dose-effet

Tous les médicaments n'ont pas le même E_{max} pour une même cible



Médicaments agonistes « entiers »: $AI = 1$

COD: codéine
NE : morphine
FEN: fentanyl

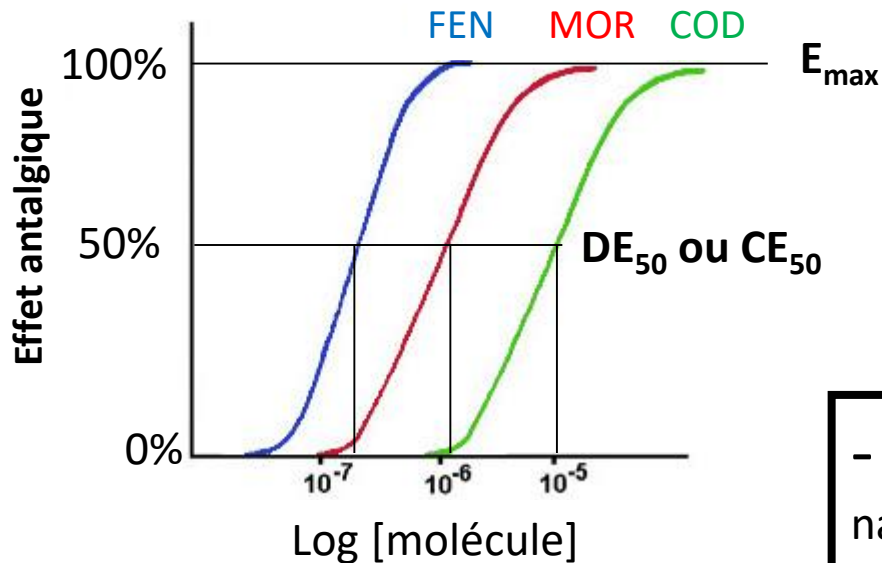


3. La relation dose-effet

Tous les médicaments n'ont pas le même E_{max} pour une même cible



Médicaments agonistes entiers / notion de puissance



A E_{max} identique, la CE₅₀/DE₅₀ peut varier

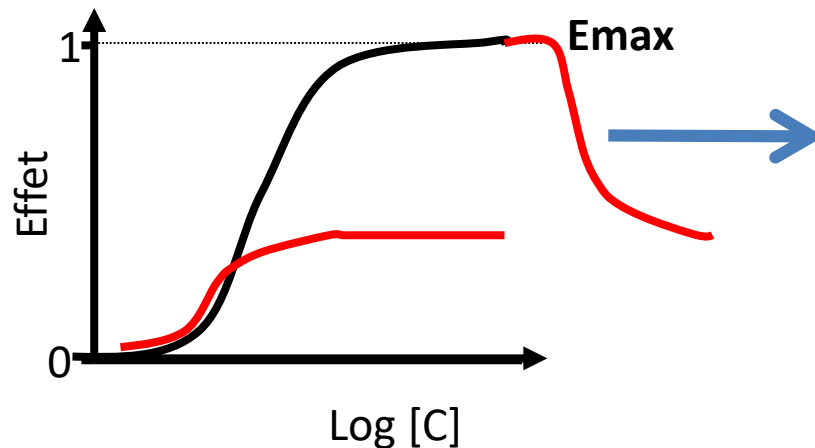
- AI: identique à l'agoniste naturel
- Puissance variable: plus ou la CE₅₀
DE₅₀ est faible, plus la puissance est grande

COD: codéine
NE : morphine
FEN: fentanyl

3. La relation dose-effet

Tous les médicaments n'ont pas le même Emax pour une même cible

➡ Médicaments agonistes « partiels »: $0 < AI < 1$



Agonistes partiels sont des antagonistes partiels

Exemple:

Morphine $AI = 1$

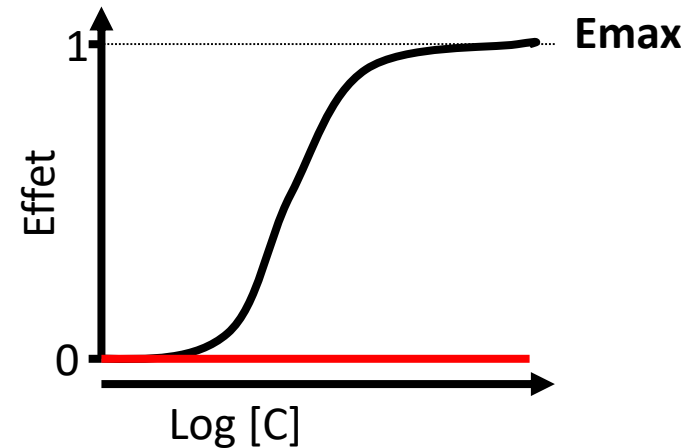
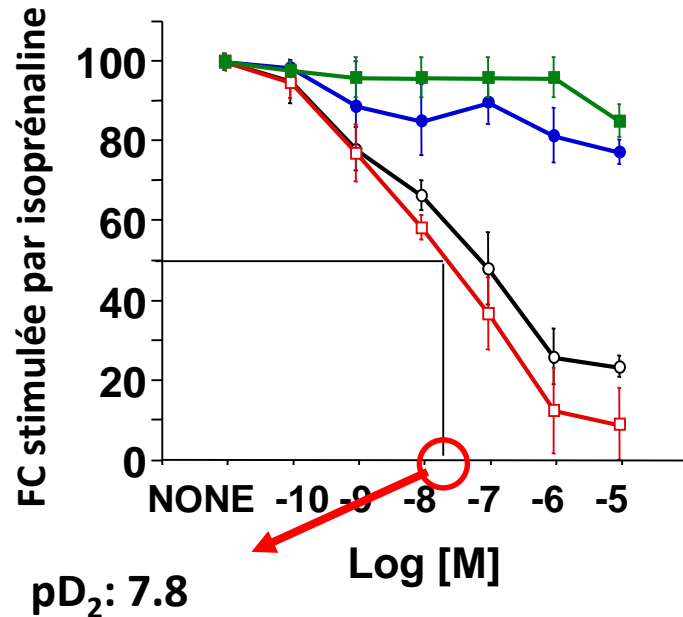
Buprénorphine: $AI = 0.3$

— Agoniste plein
— Agoniste partiel

3. La relation dose-effet

Tous les médicaments n'ont pas le même E_{max} pour une même cible

➡ Médicaments antagonistes « neutres »: $AI = 0$



$AI = 0$

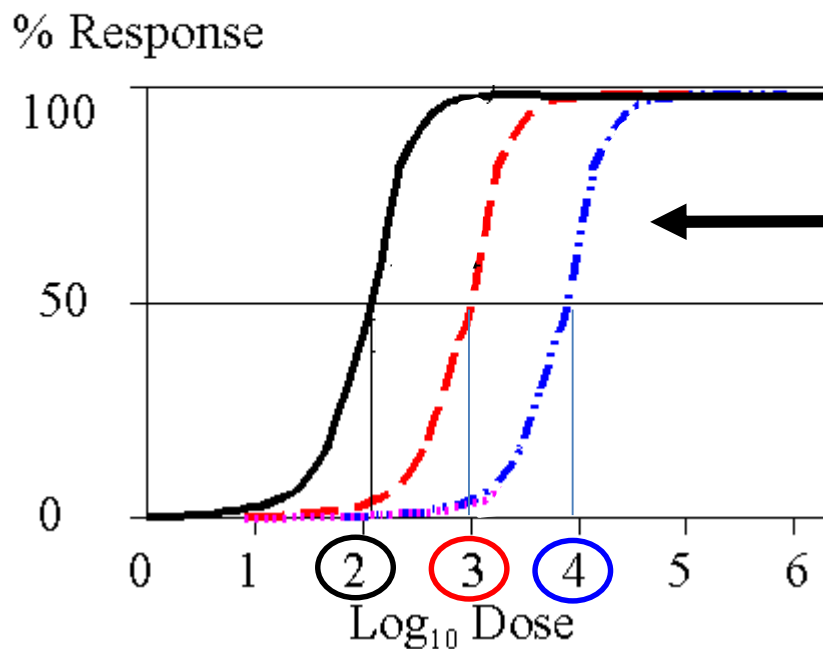
pD_2 : log (-) de la concentration d'antagoniste diminuant de 50% l'effet maximal de l'agoniste

3. La relation dose-effet

Tous les médicaments n'ont pas le même E_{max} pour une même cible

➡ Médicaments antagonistes « neutres »: $AI = 0$

Dose fixe d'un antagoniste
-- dose 0, - - dose 1, - . - dose 2
Dose croissante d'un agoniste (1 à 6)



Antagonisme compétitif peut être «surmonté»
par l'augmentation des doses de l'agoniste

3. La relation dose-effet

Tous les médicaments n'ont pas le même E_{max} pour une même cible

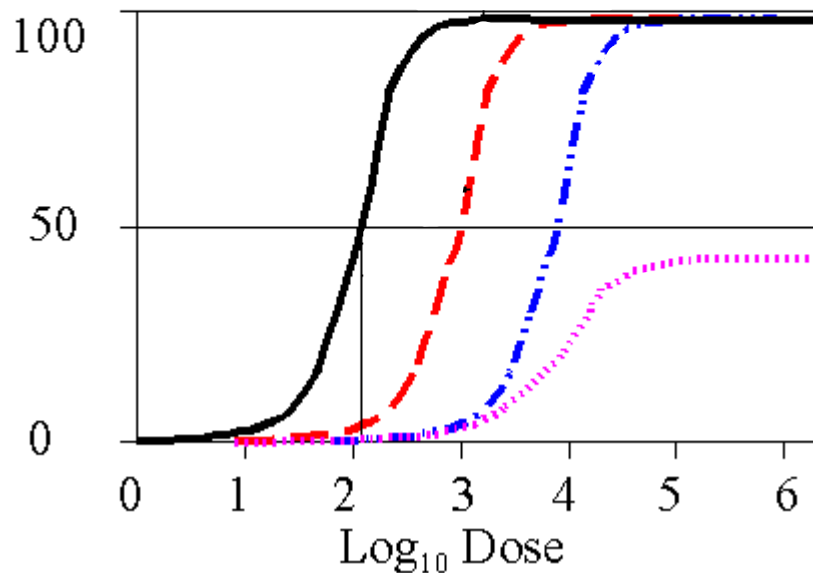
➡ Médicaments antagonistes « neutres »: $AI = 0$

Dose fixe d'un antagoniste

--- dose X

Dose croissante d'un agoniste (1 à 6)

% Response



Antagonisme insurmontable
est non compétitif

3. La relation dose-effet

Tous les médicaments n'ont pas le même Emax pour une même cible



Médicaments antagonistes « neutres »: $AI = 0$

pA₂:

Cologarithme de la concentration d'antagoniste pour laquelle il faut doubler la concentration d'agoniste pour obtenir le même effet qu'en absence d'antagoniste. Plus la pA₂ est élevée, plus l'affinité de l'antagoniste pour le récepteur est importante.

Ex: un antagoniste B [$10^{-8}M$, $10^{-7}M$, $10^{-6}M$] et un agoniste A (CE₅₀: $10^{-9}M$)

[B] (M)	CE ₅₀ de A (M)	Dose ratio (E _x / E)	log (dose ratio – 1)
-	10^{-9}	-	-
10^{-8}	10^{-8}	$10^{-8}/10^{-9} = 10$	log 9 = 0,95
10^{-7}	10^{-7}	$10^{-7}/10^{-9} = 100$	log 99 = 1,99
10^{-6}	10^{-6}	$10^{-6}/10^{-9} = 1000$	log 999 = 2,99

Ex: CE₅₀ de A en présence de \neq [C] de B

3. La relation dose-effet

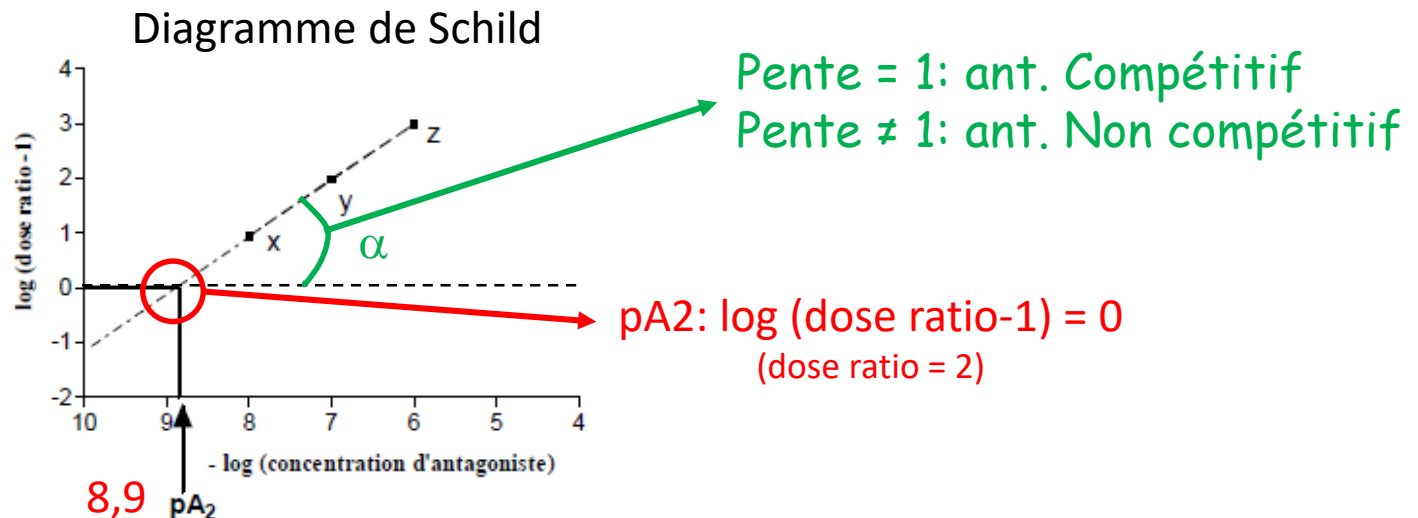
Tous les médicaments n'ont pas le même E_{max} pour une même cible

➡ Médicaments antagonistes « neutres »: $AI = 0$

pA_2 :

Cologarithme de la concentration d'antagoniste pour laquelle il faut doubler la concentration d'agoniste pour obtenir le même effet qu'en absence d'antagoniste. Plus la pA_2 est élevée, plus l'affinité de l'antagoniste pour le récepteur est importante.

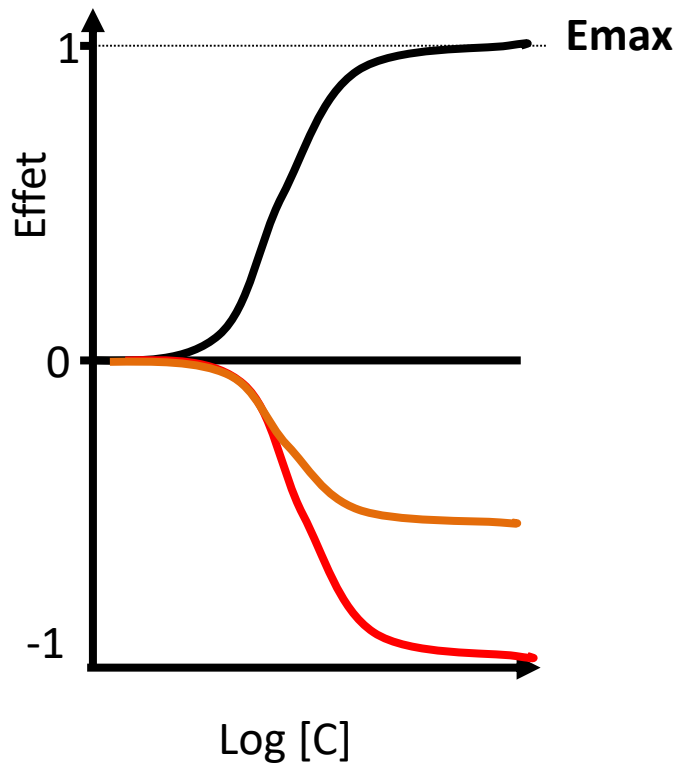
Ex: un antagoniste B [$10^{-8}M$, $10^{-7}M$, $10^{-6}M$] et un agoniste A (CE_{50} : $10^{-9}M$)



3. La relation dose-effet

Tous les médicaments n'ont pas le même E_{max} pour une même cible

➡ Médicaments agonistes « inverses »: $AI < 0$



$AI: < 0$!!!!!

Effets inverses de l'agoniste

Exemple:

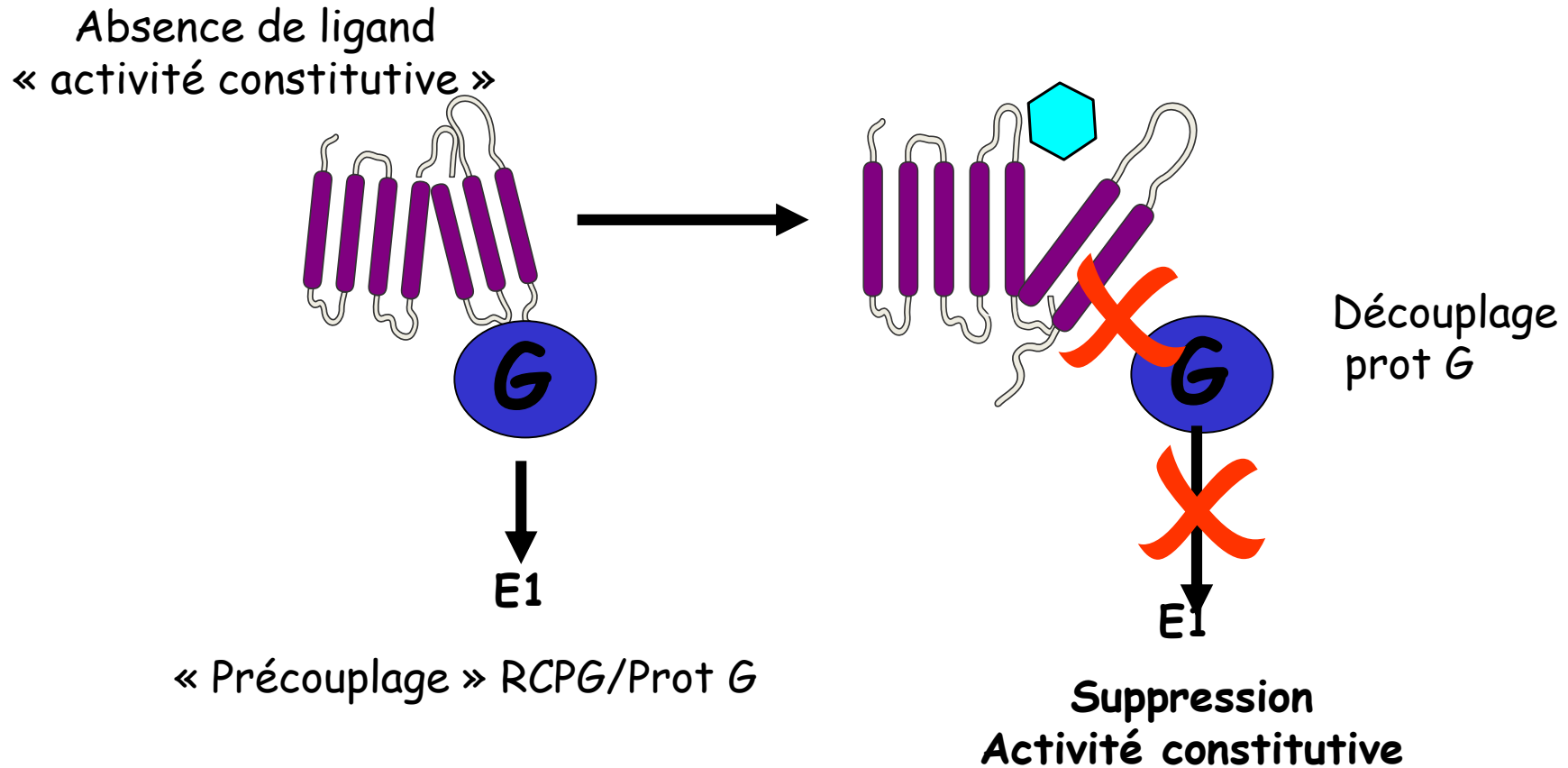
benzodiazépines: sédation

flumazénil : éveil (antidote)

3. La relation dose-effet

Tous les médicaments n'ont pas le même E_{max} pour une même cible

➡ Médicaments agonistes inverses: $AI = < 0$



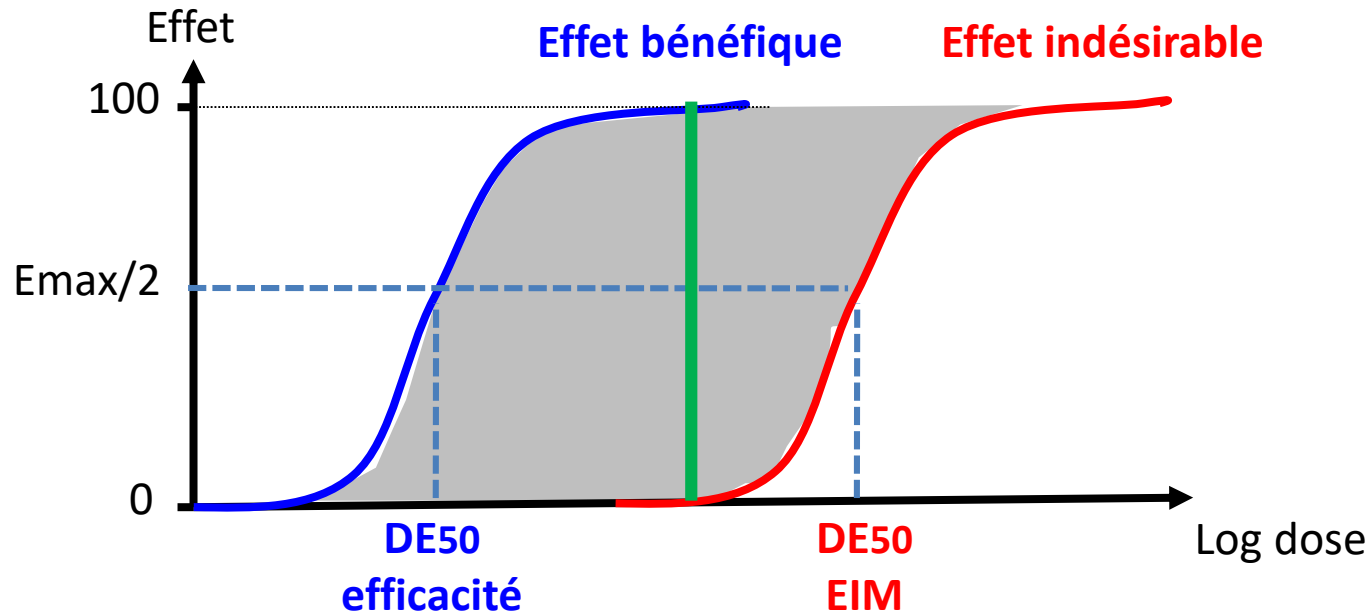
Quantification des effets du Médicament:

1. La caractérisation de l'interaction ligand-cible
2. L'activation des effecteurs primaires
3. La relation dose-effet
- 4. L'intervalle thérapeutique**

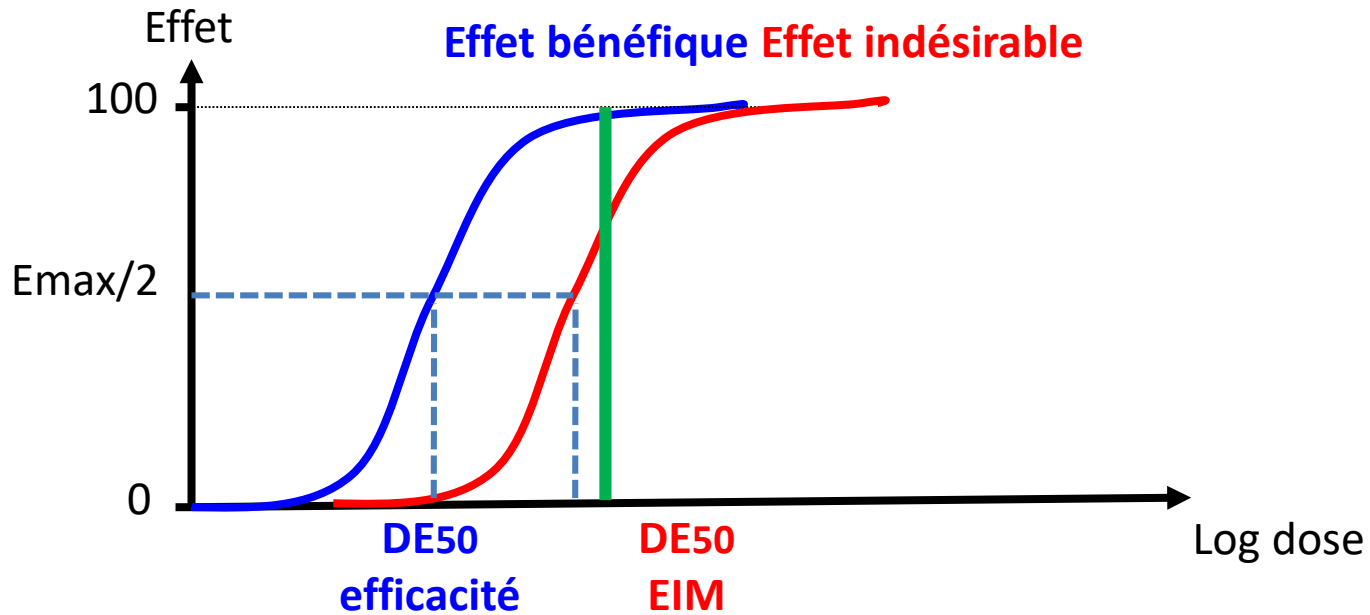
L'intervalle ou index thérapeutique

- L'administration d'un médicament a pour but d'atteindre un effet thérapeutique avec le moins d'effets indésirables possibles. On parle de rapport bénéfice-risque optimal.
- Pour établir le rapport bénéfice-risque optimal, il faut préciser:
 - La relation concentration-effet recherché
 - La relation concentration effet toxique

L'intervalle ou index thérapeutique



L'intervalle ou index thérapeutique



Cependant ne pas oublier que la plupart des
EIM graves ne sont pas dose-dépendants!