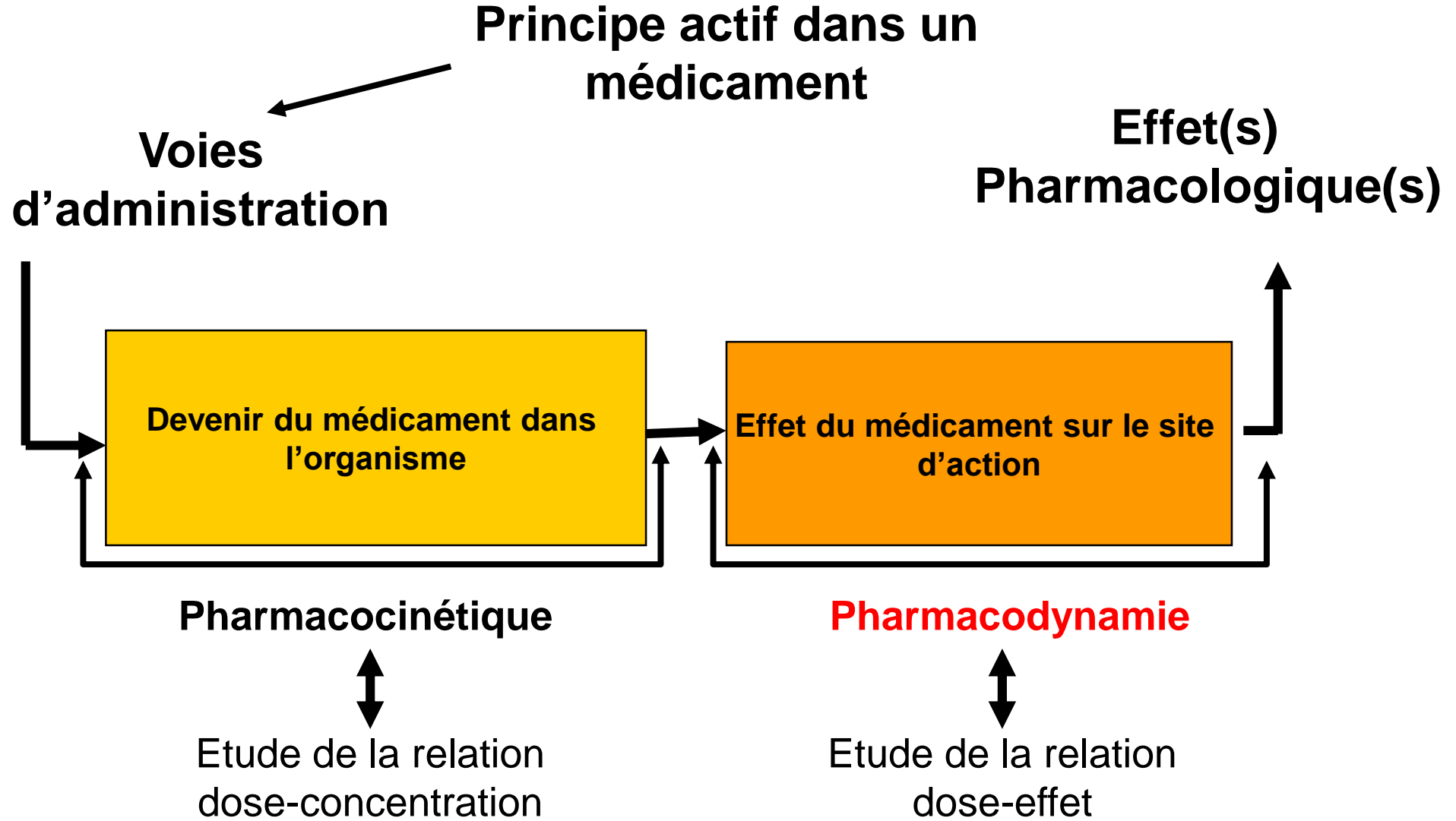


UE 6 - Pharmacologie

Chapitre 1 : **Aspects Pharmacodynamiques**

Professeur Françoise STANKE-LABESQUE



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 :**

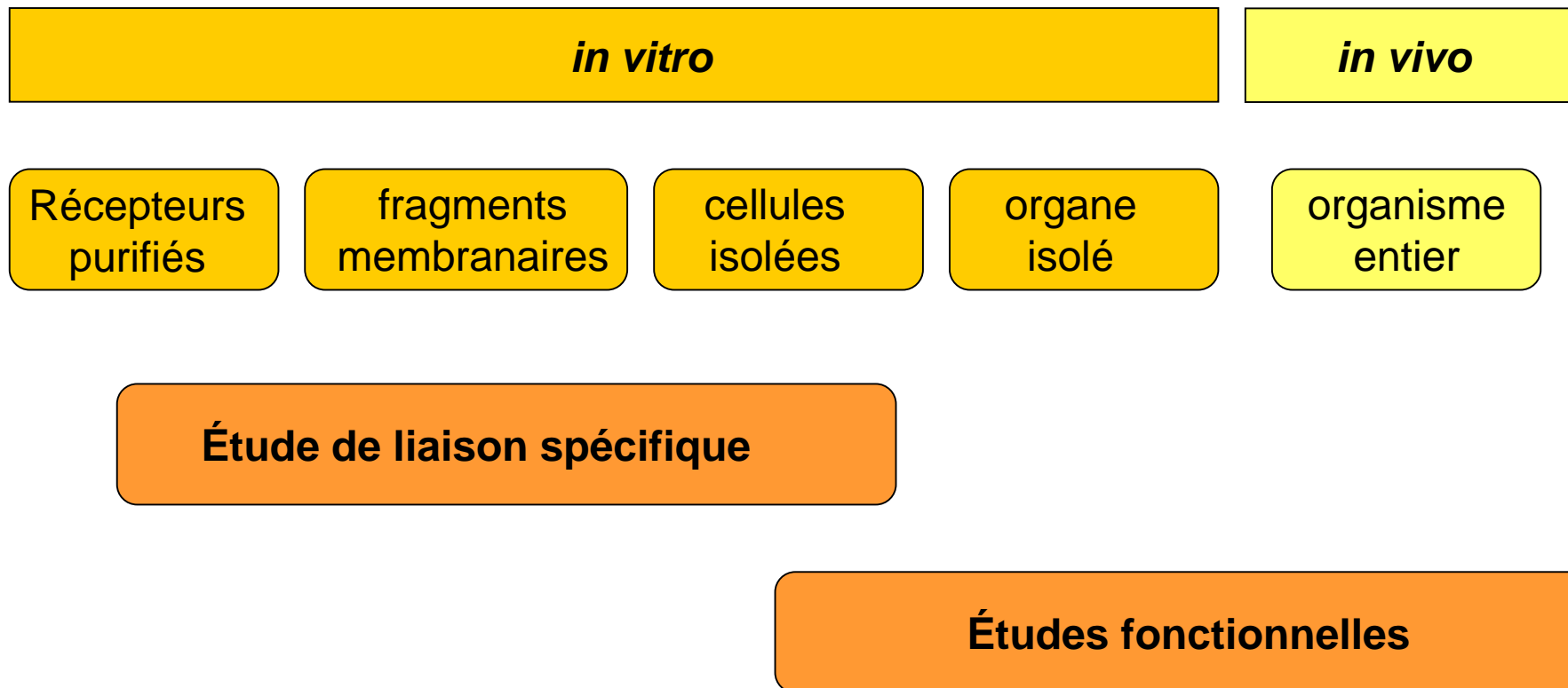
- ✓ Evaluation de la relation concentration-effet ou relation pharmacocinétique-pharmacodynamique
- ✓ Détermination de l'intervalle thérapeutique

Objectifs/Plan du cours

Connaître :

- La notion d'affinité d'un ligand pour son récepteur
- les relations doses-effets ou concentrations-effets
 - les 2 types de réponses pharmacodynamiques : qualitative ou quantitative
 - la quantification de la relation dose-effet
 - La notion d'agoniste et d'antagoniste
- La notion de marge thérapeutique
- La notion de toxicité

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

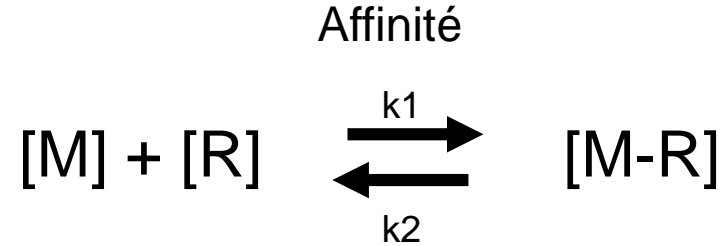


Aspects Pharmacologiques

***Notion d'affinité d'un ligand pour son
récepteur***

Affinité et modèle de la loi d'action de masse

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



[M] = concentration en médicament

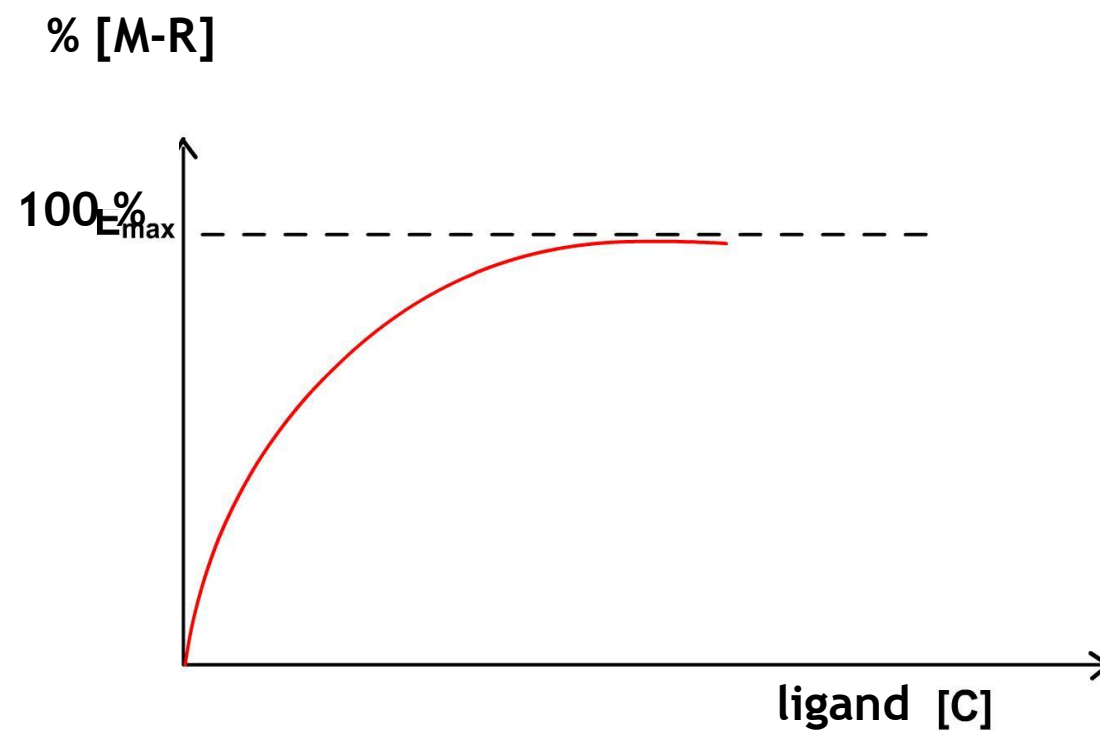
[R] = concentration en récepteur

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

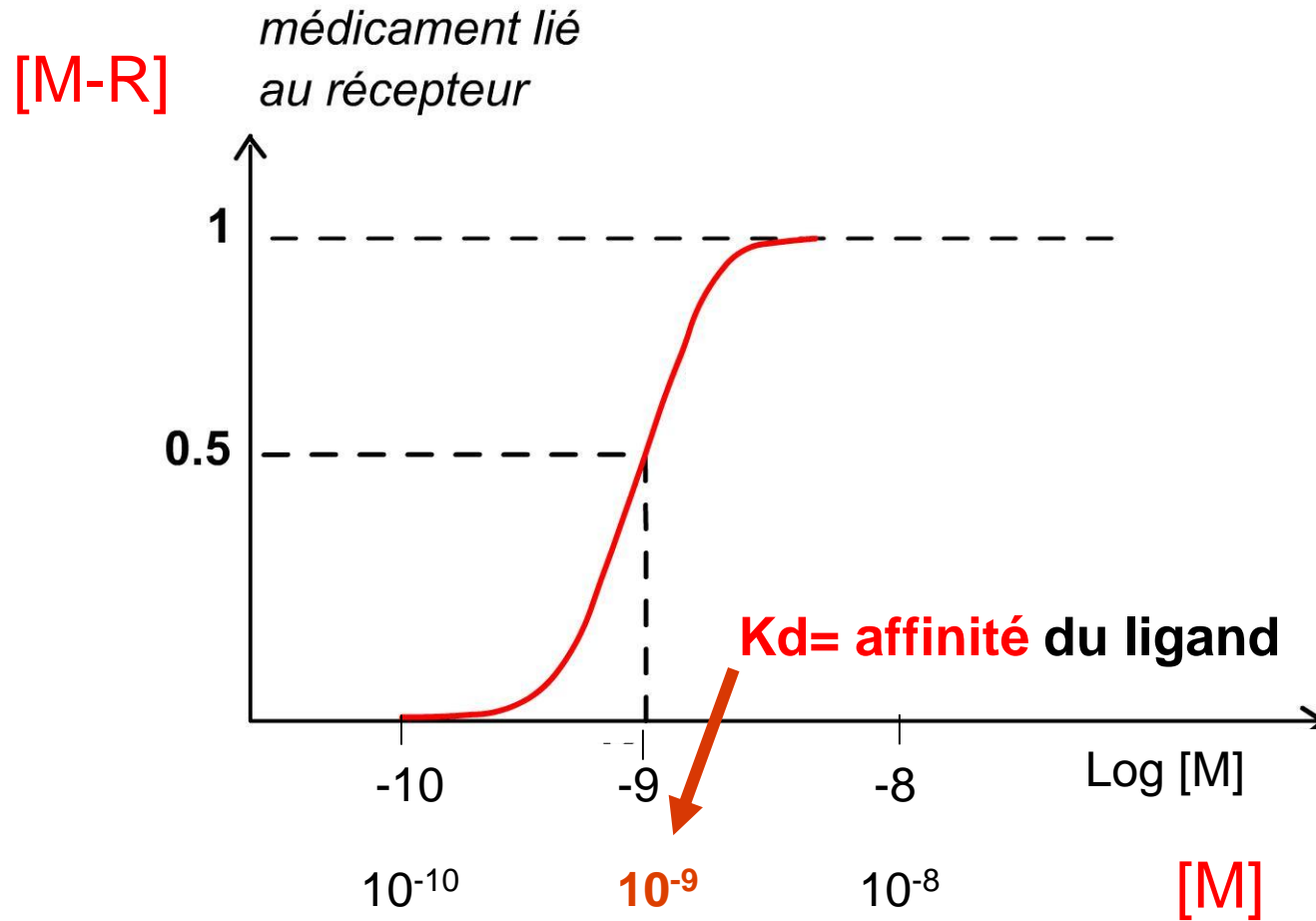
k1 = constante cinétique d'association

k2 = constante cinétique de dissociation

Etudes de liaisons



Notion de constante d'affinité



K_d : concentration de ligand nécessaire pour occuper 50 % des récepteurs

= constante caractérisant l'**affinité** du principe actif pour son récepteur,
plus K_d est faible, plus l'affinité est élevée

Objectifs/Plan du cours

Connaître :

- La notion d'affinité d'un ligand pour son récepteur
- Les relations doses-effets ou concentration-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

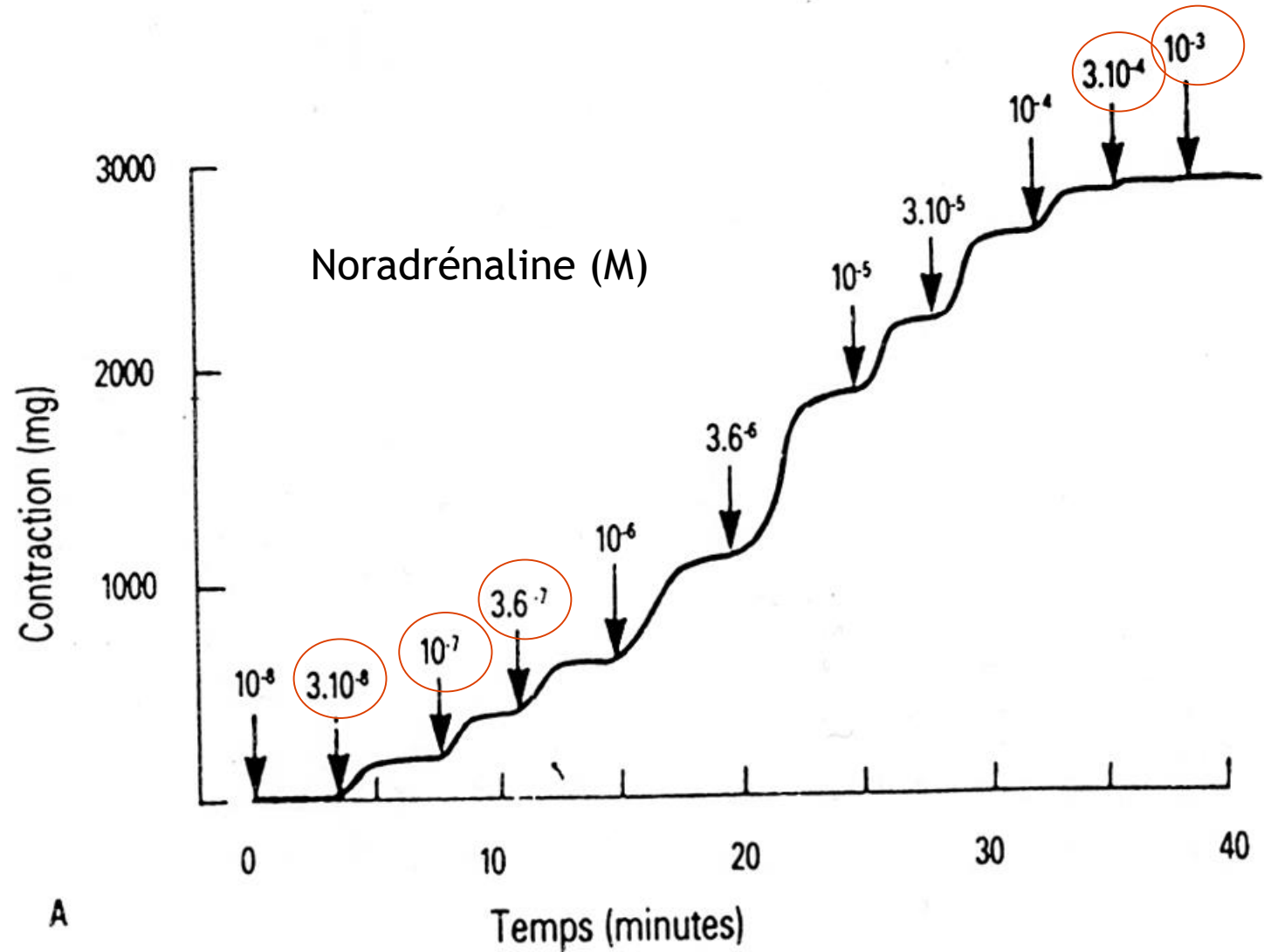
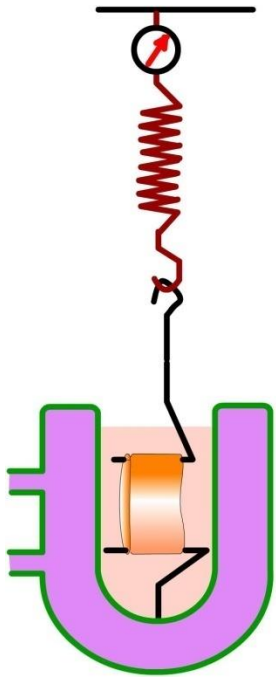
Aspects Pharmacologiques

***Relations concentrations (ou doses) -
effets***

Le type de réponse étudiée

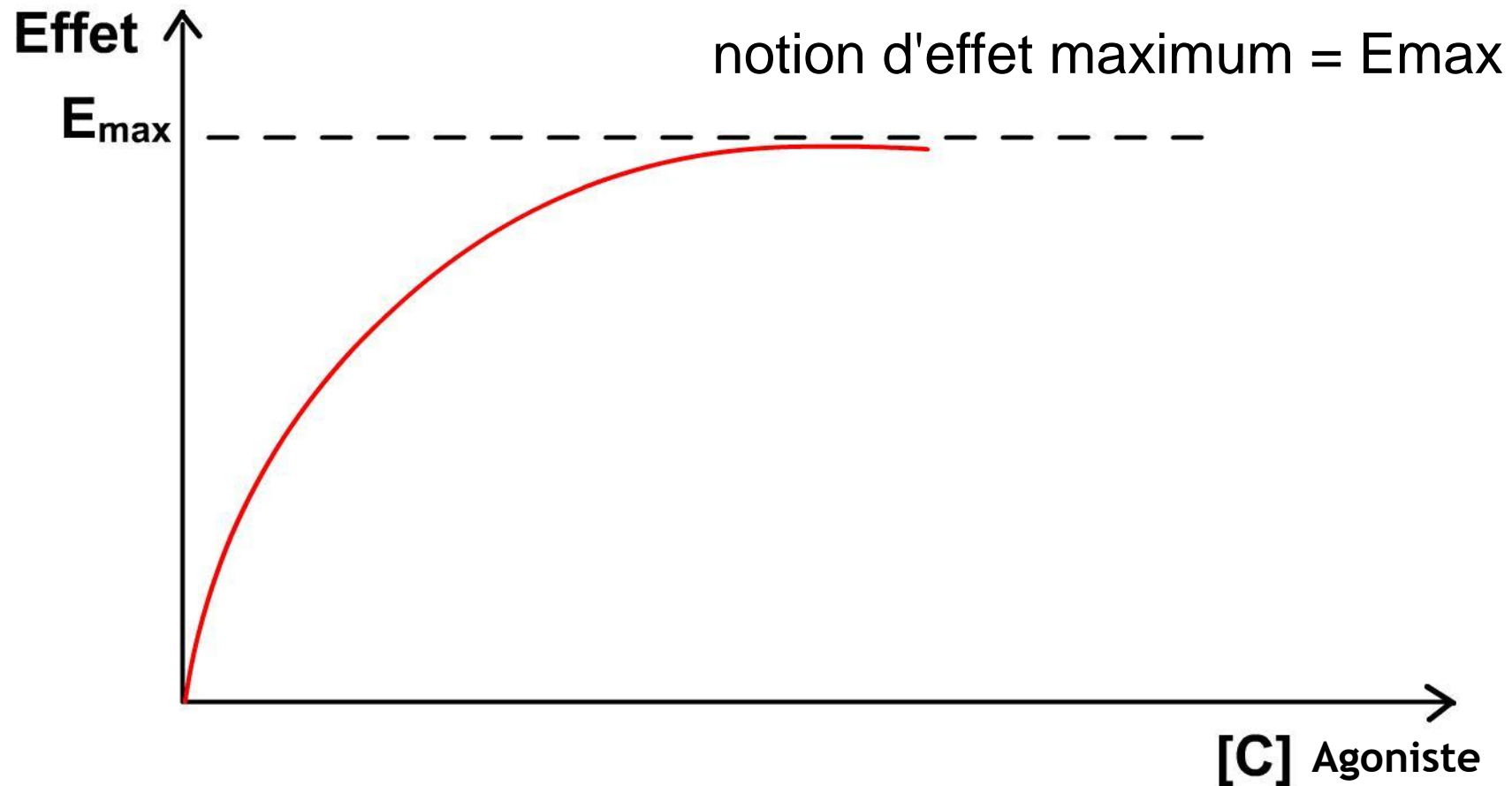
- La réponse étudiée peut être
 - *quantitative* (mesure de l'intensité de l'effet en fonction de la dose)
 - *qualitative* (ou binaire), cad succès ou échec, mort ou survie)

Réponses quantitatives



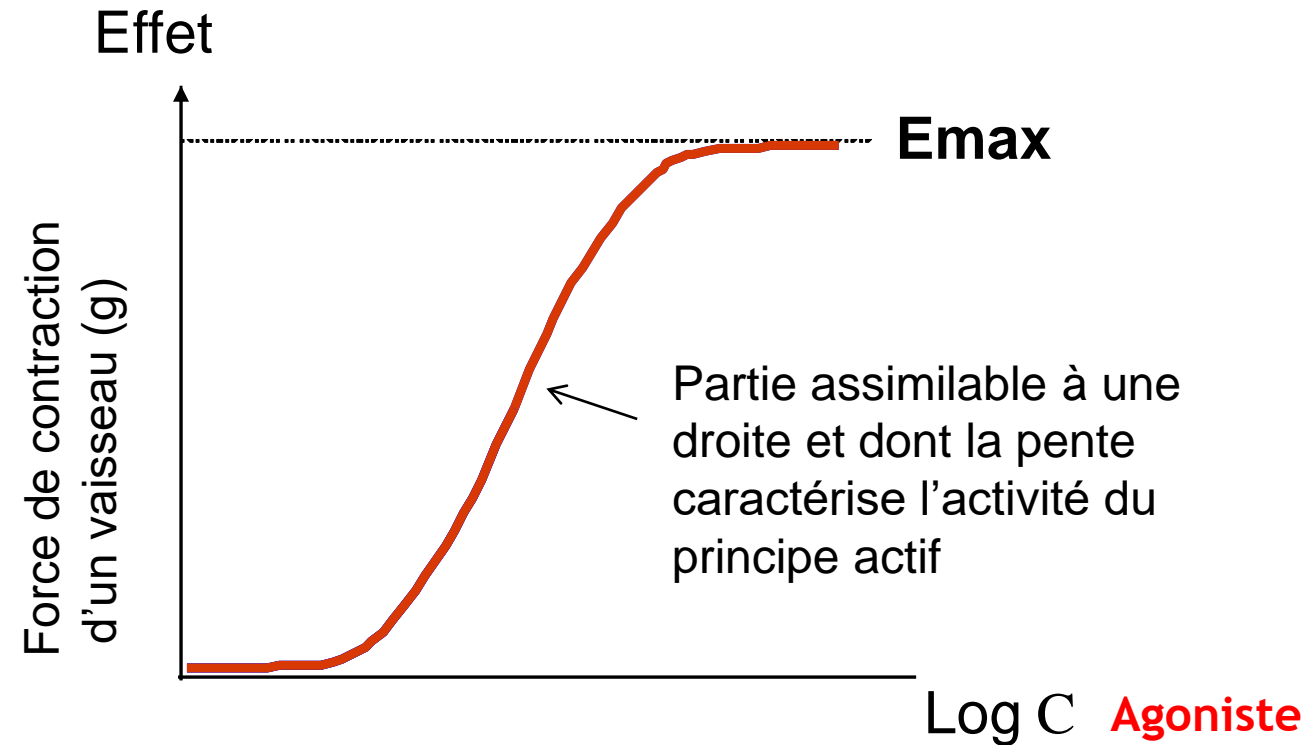
Relation concentration/effet

Représentation graphique



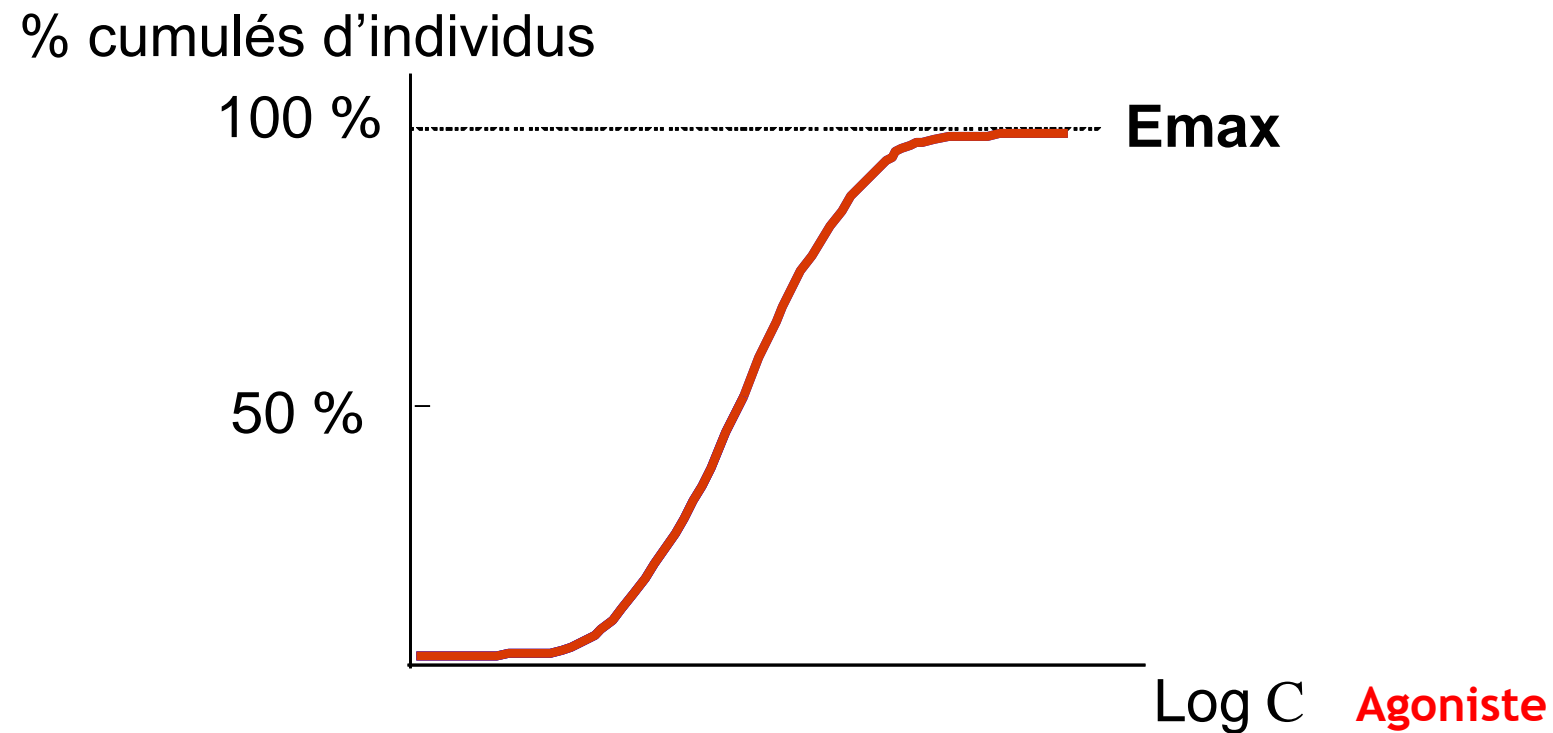
Relation concentration-effet

Représentation graphique (réponse quantitative)



Relation concentration-effet

Représentation graphique (réponse qualitative)



Objectifs/Plan du cours

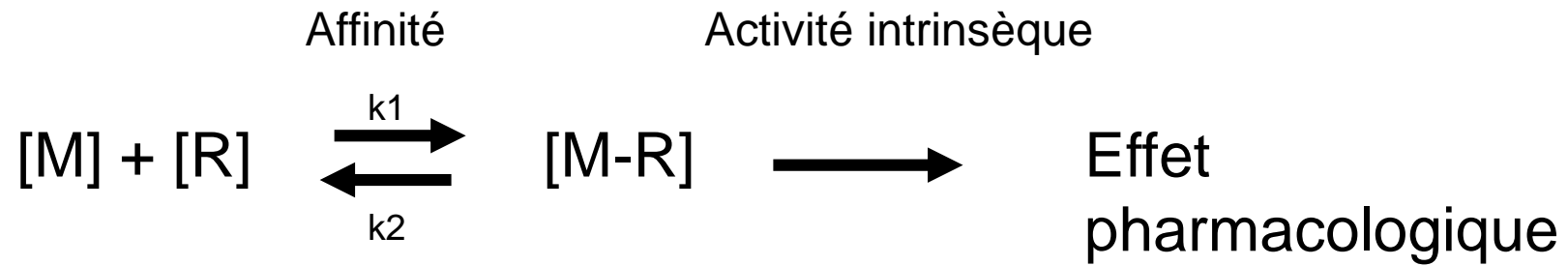
Connaître :

- La notion d'affinité d'un ligand pour son récepteur
- les relations doses-effets ou concentration-effets
 - les 2 types de réponses pharmacodynamiques : qualitative ou quantitative
 - la quantification de la relation dose-effet
 - la notion d'agoniste et d'antagoniste
- La notion de marge thérapeutique
- La notion de toxicité

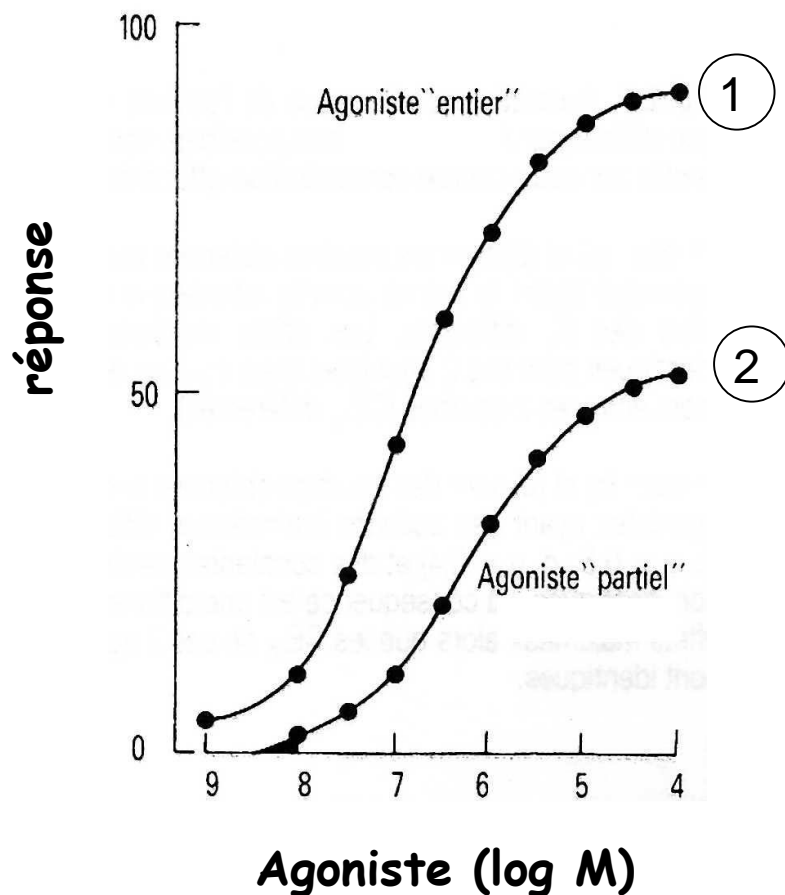
Aspects Pharmacologiques

***Principaux paramètres
pharmacodynamiques***

Notion d'activité intrinsèque



Activité intrinsèque d'un agoniste

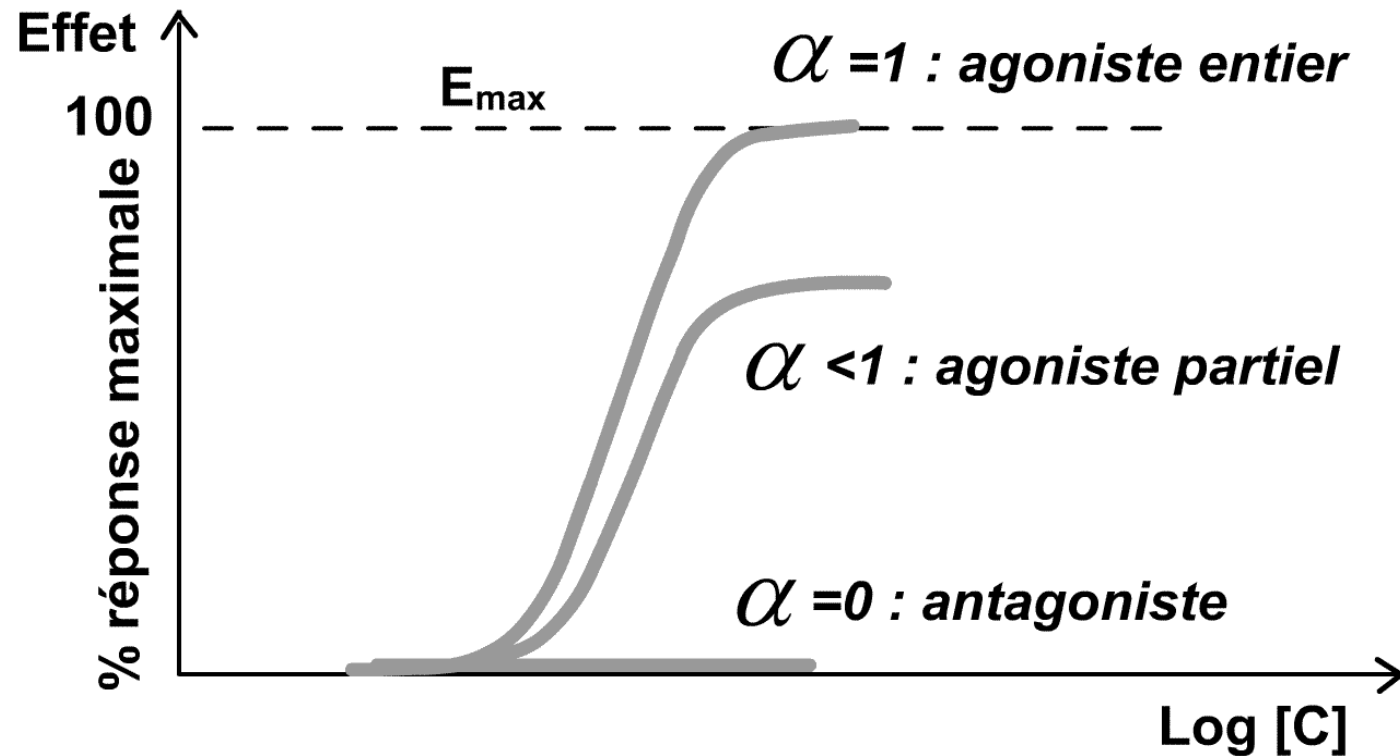


Réponse 100% : effet « complet »
Activité intrinsèque = 1

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

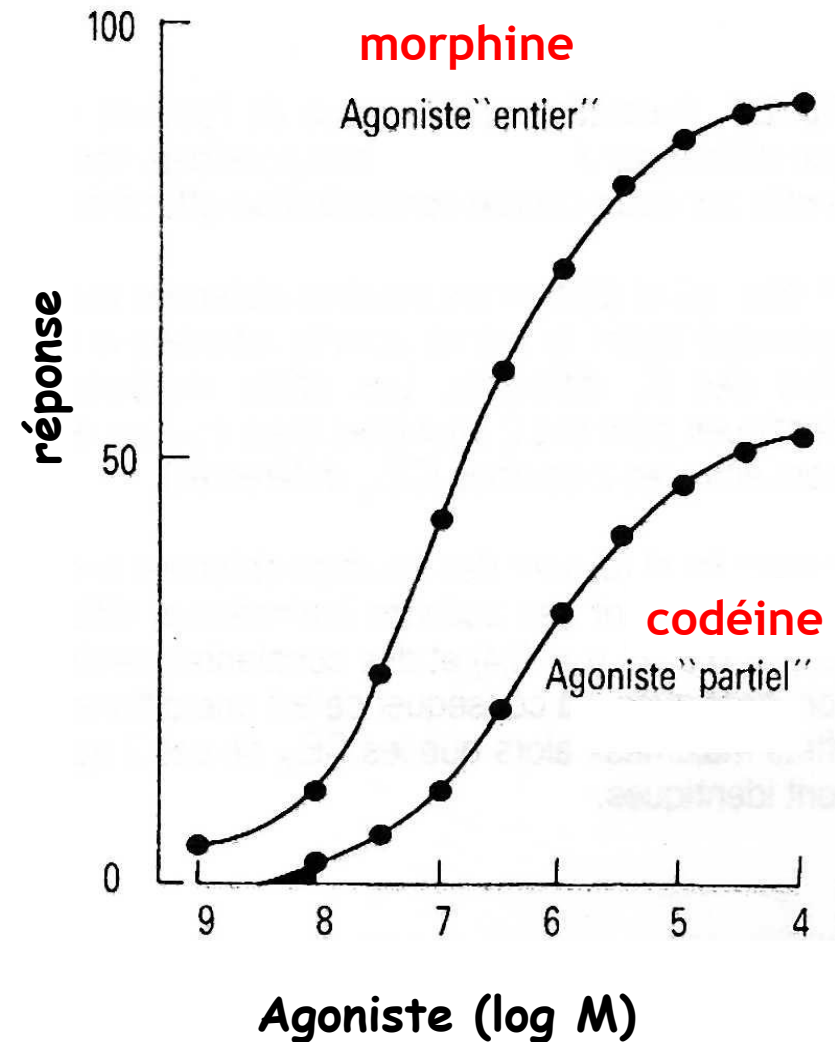
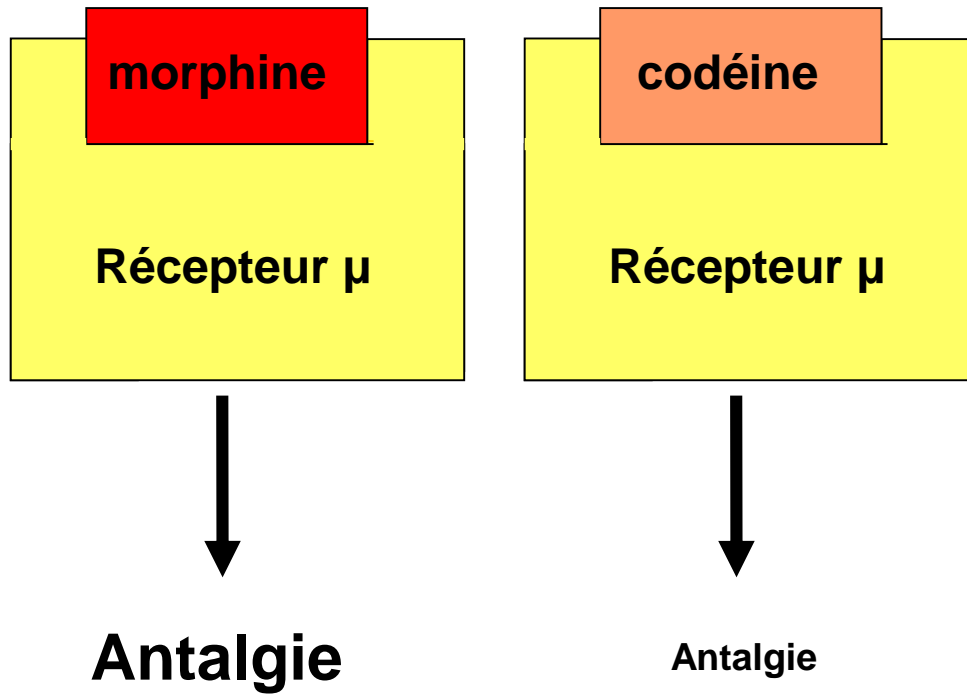
Activité intrinsèque : capacité du ligand à produire un effet plus ou moins important en se liant au récepteur.

Les différents types de ligands



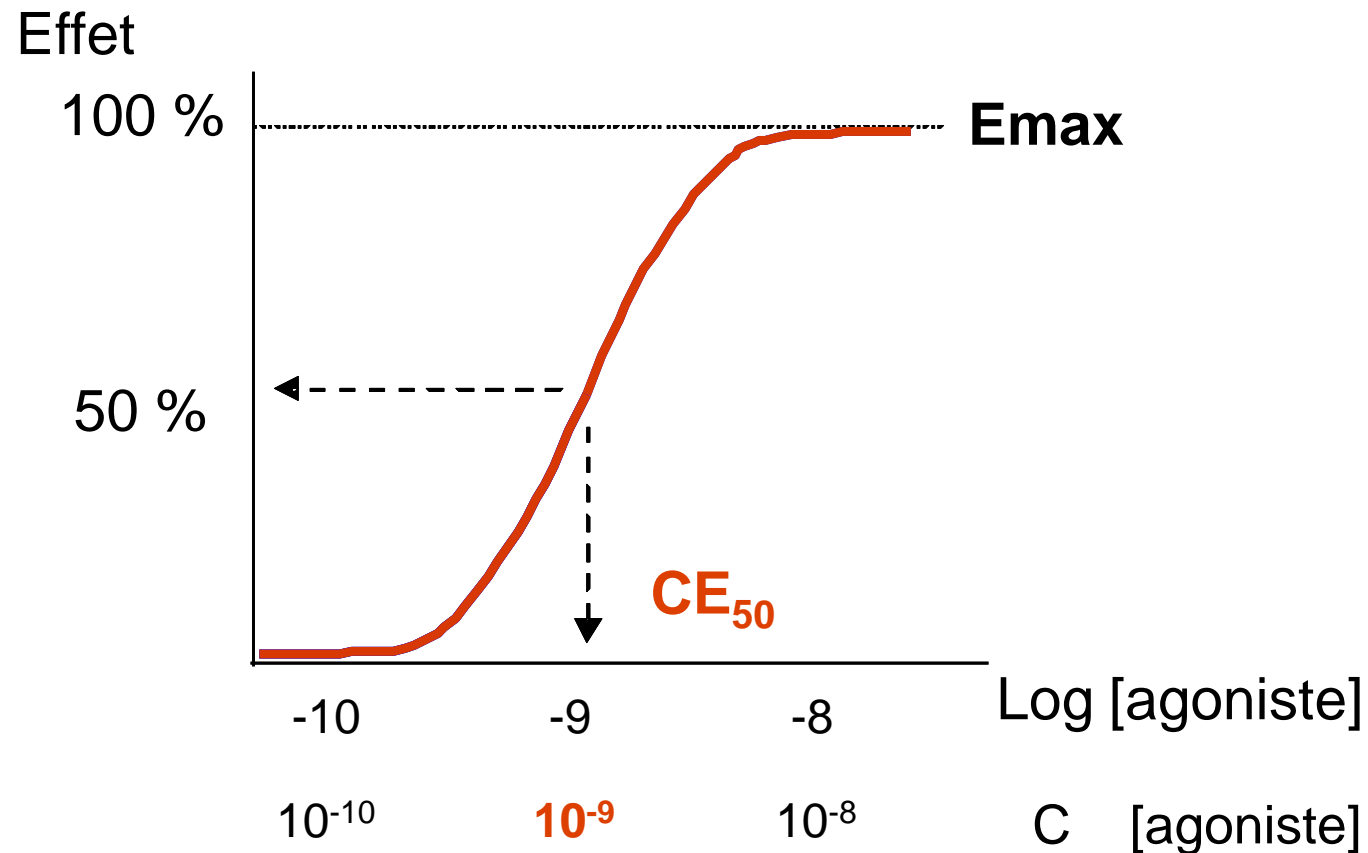
L'activité intrinsèque permet de définir des agonistes entiers, partiels, et des antagonistes.

Notion d'agoniste entier - agoniste partiel



Notion de concentration efficace 50

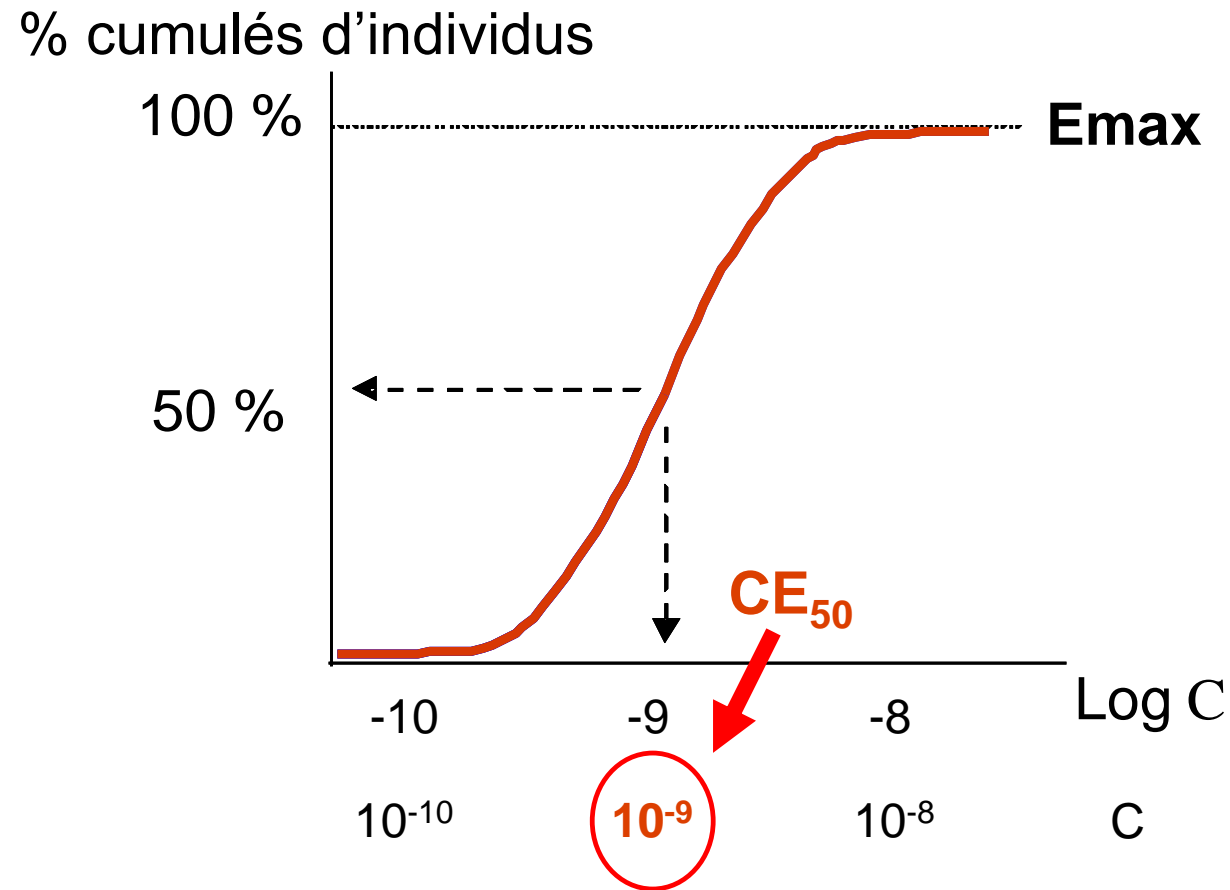
Réponse quantitative



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

Notion de concentration efficace 50

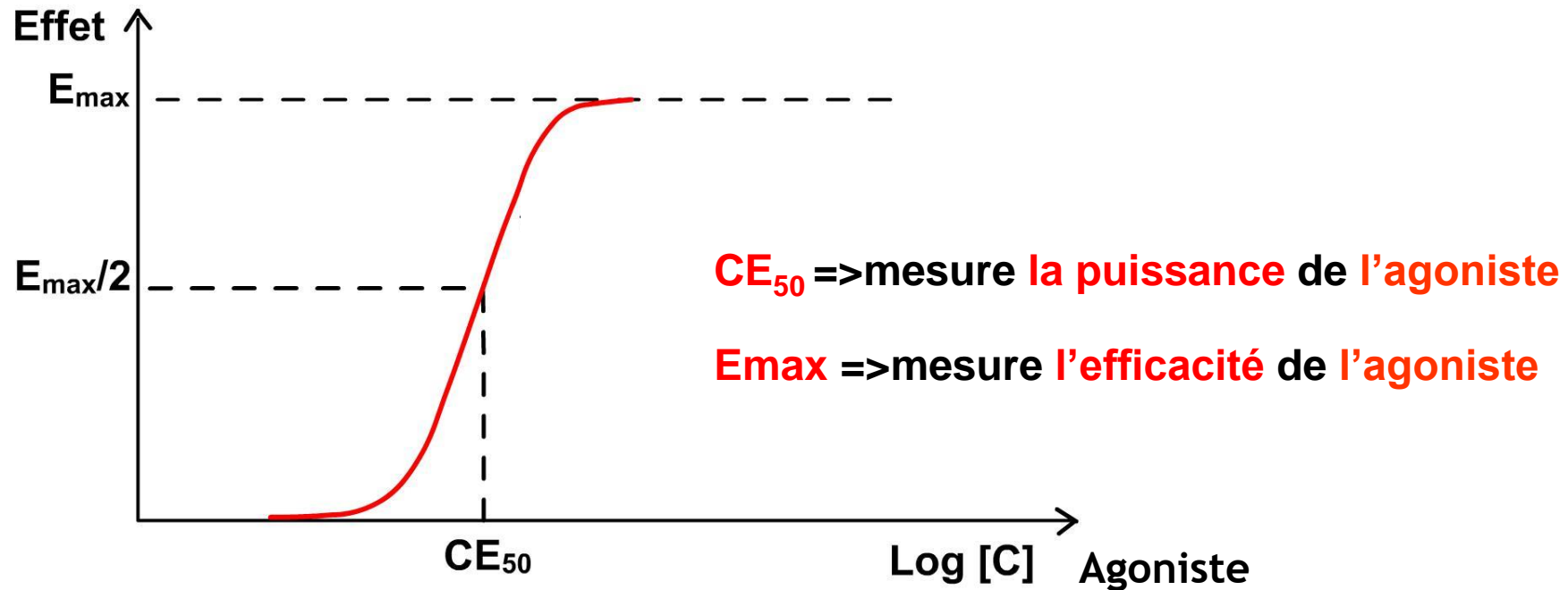
Réponse qualitative



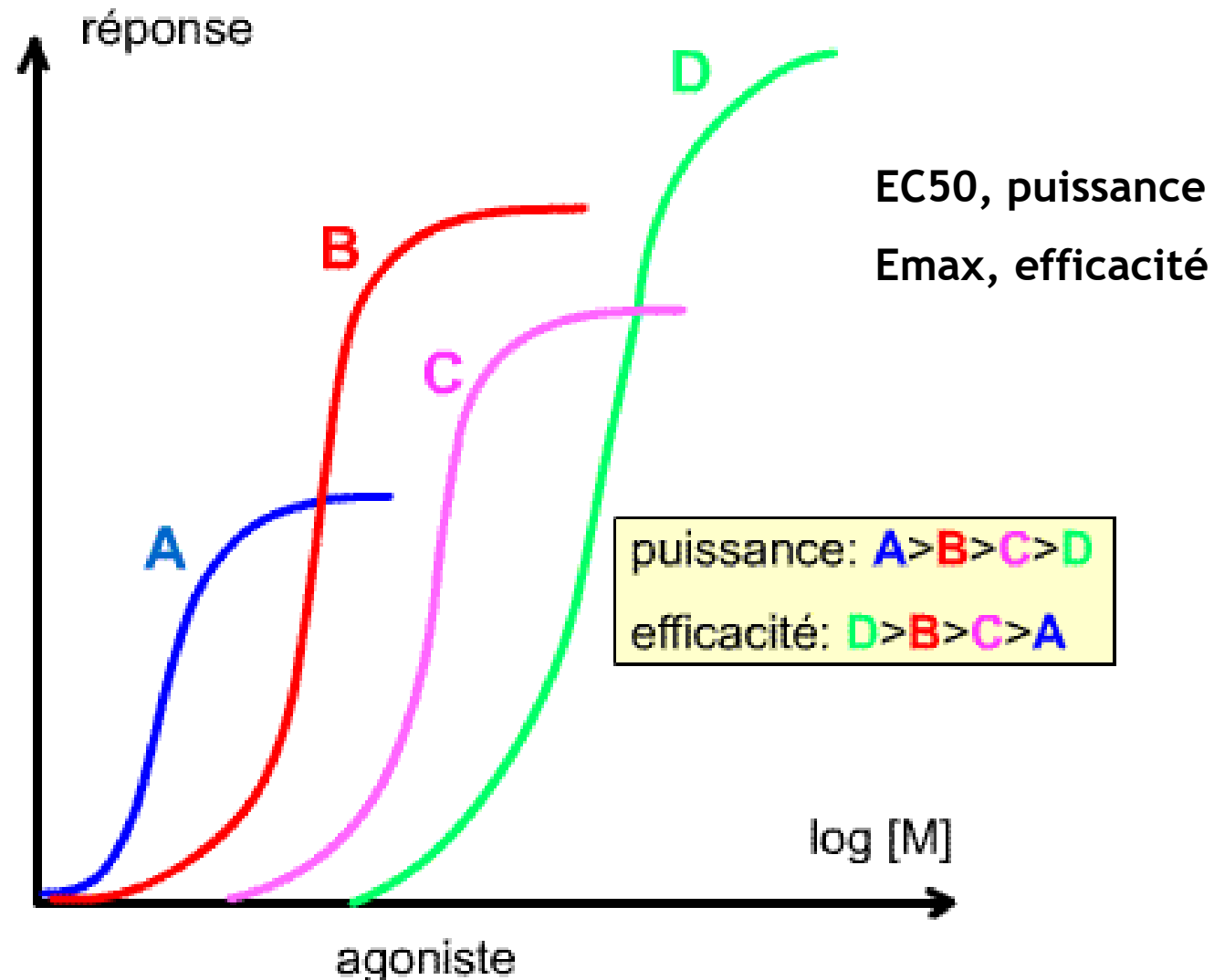
CE_{50} : concentration en PA qui induit l'effet chez 50 % des individus

Principaux paramètres pharmacodynamiques

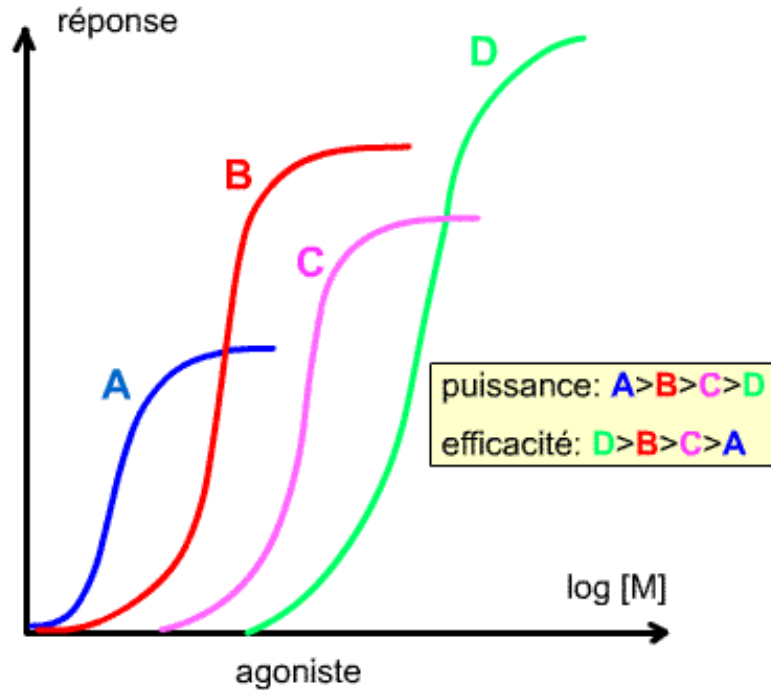
En résumé et à retenir



Comparaison de puissance et d'efficacité de plusieurs ligands agonistes



Comparaison de puissance et d'efficacité de plusieurs ligands agonistes



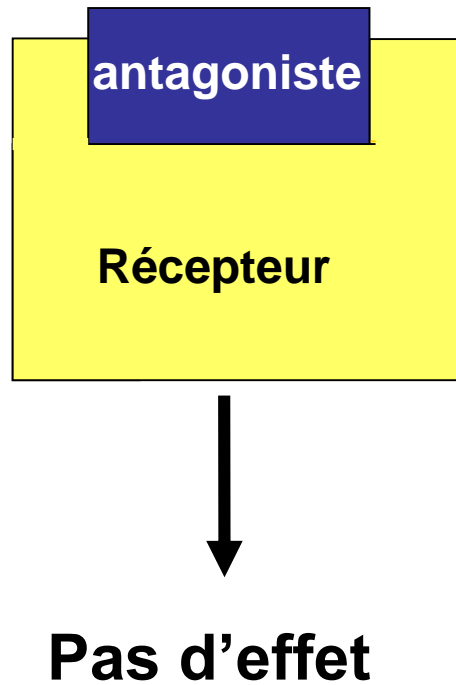
EC₅₀, puissance

E_{max}, efficacité

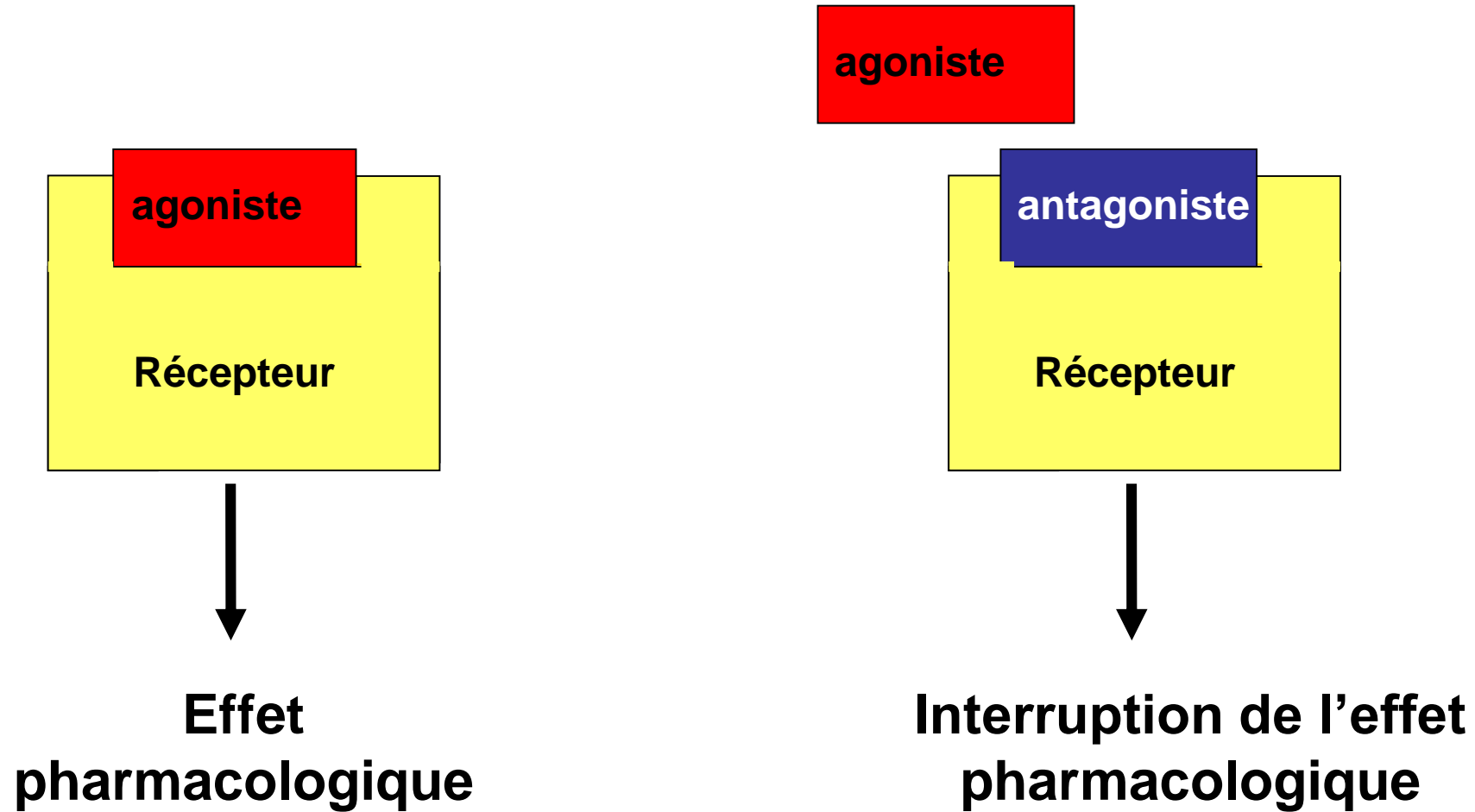


Intérêt lors du screening
pharmacologique pré-
clinique

Notion d'antagoniste

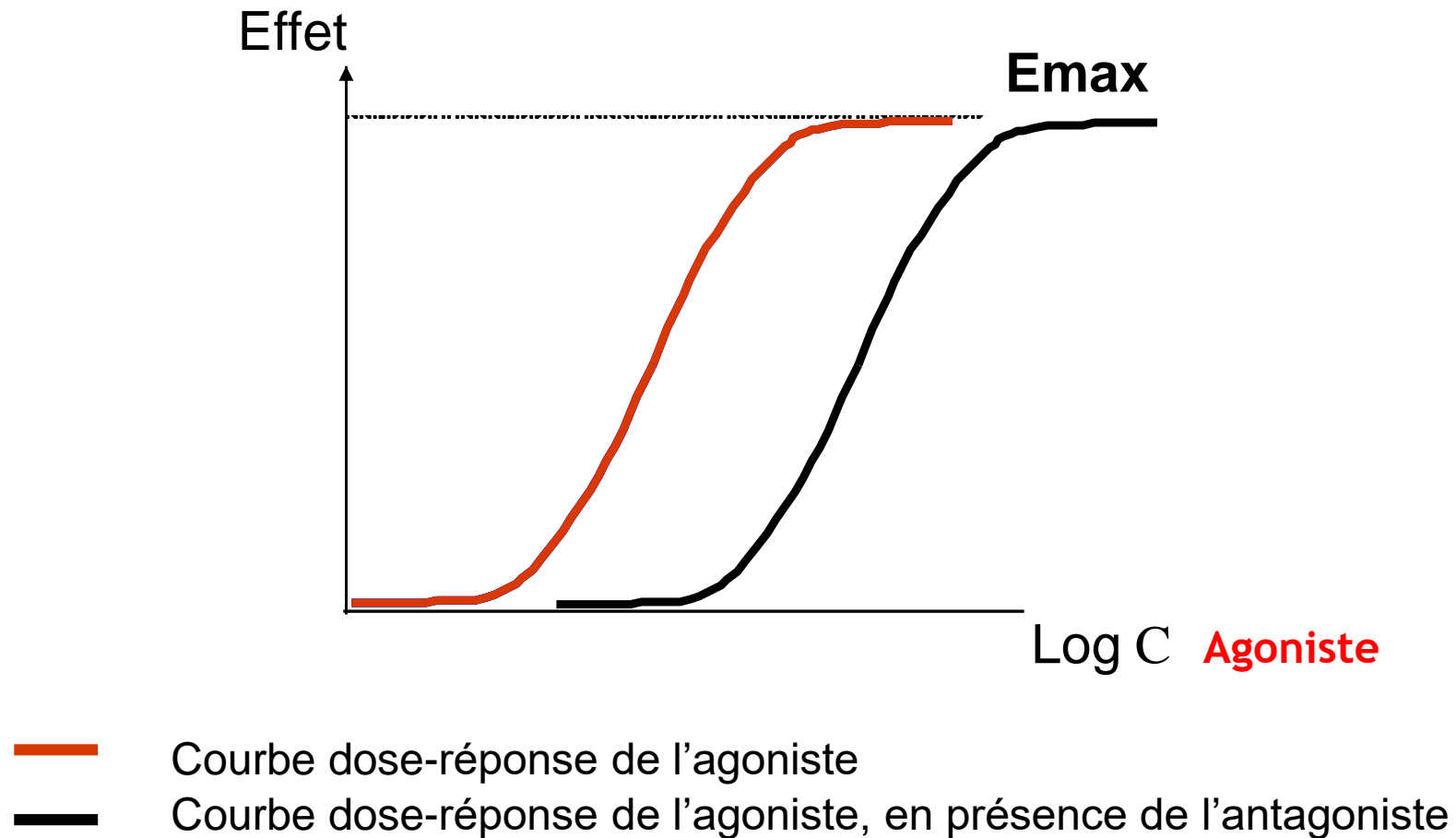


Notion d'antagoniste compétitif

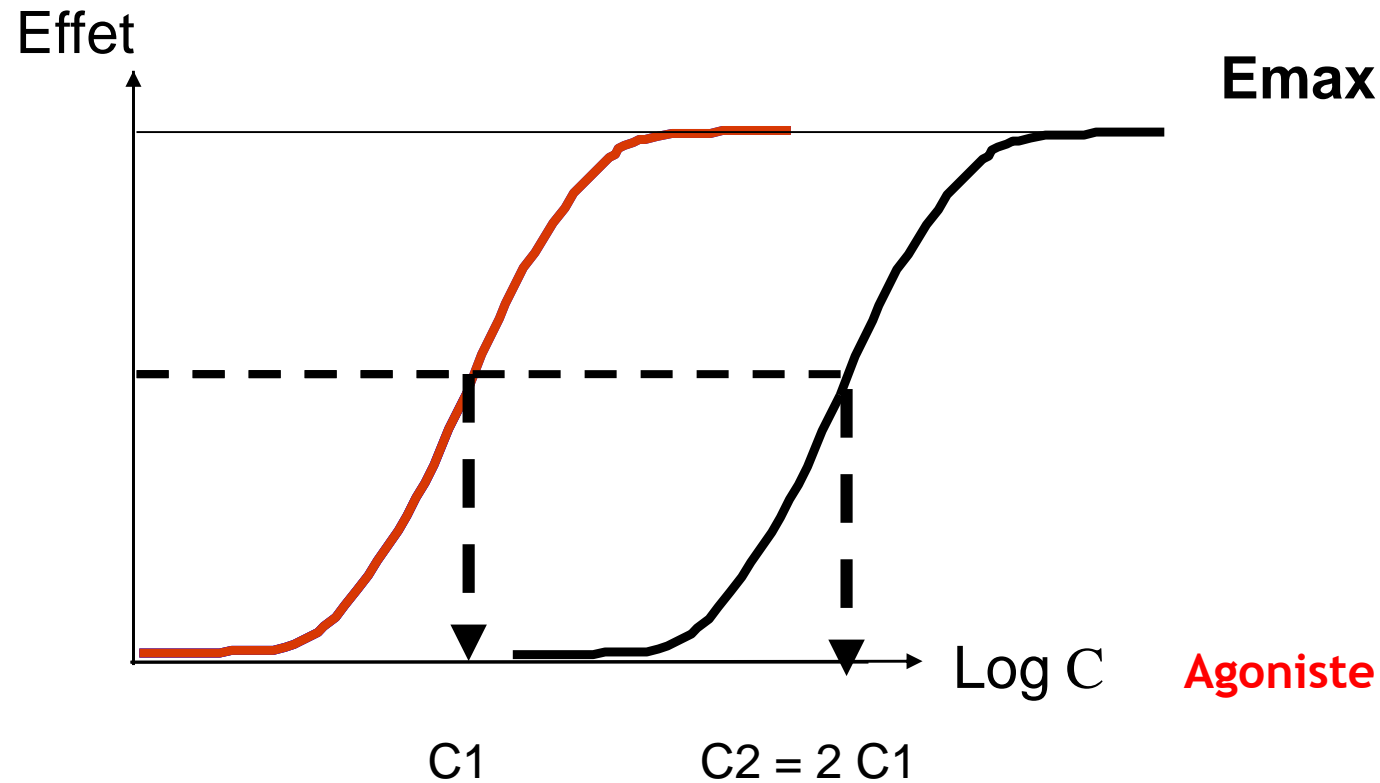


Antagoniste compétitif

Représentation graphique



Quantification de la puissance d'un antagoniste compétitif



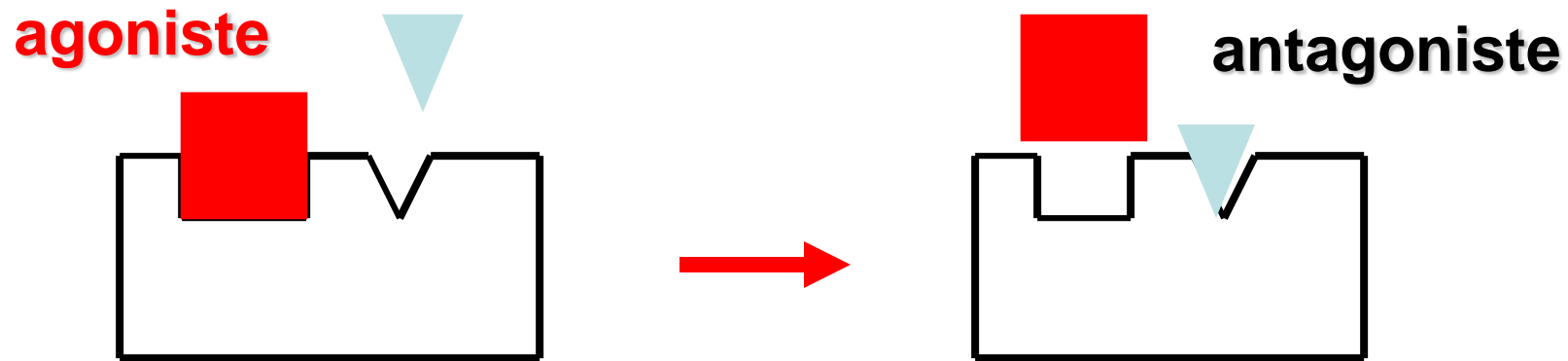
$pA_2 = -\log$ (concentration d'antagoniste qui nécessite le doublement de la dose d'agoniste pour produire le même effet)

Quantification de la puissance d'un antagoniste compétitif

	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

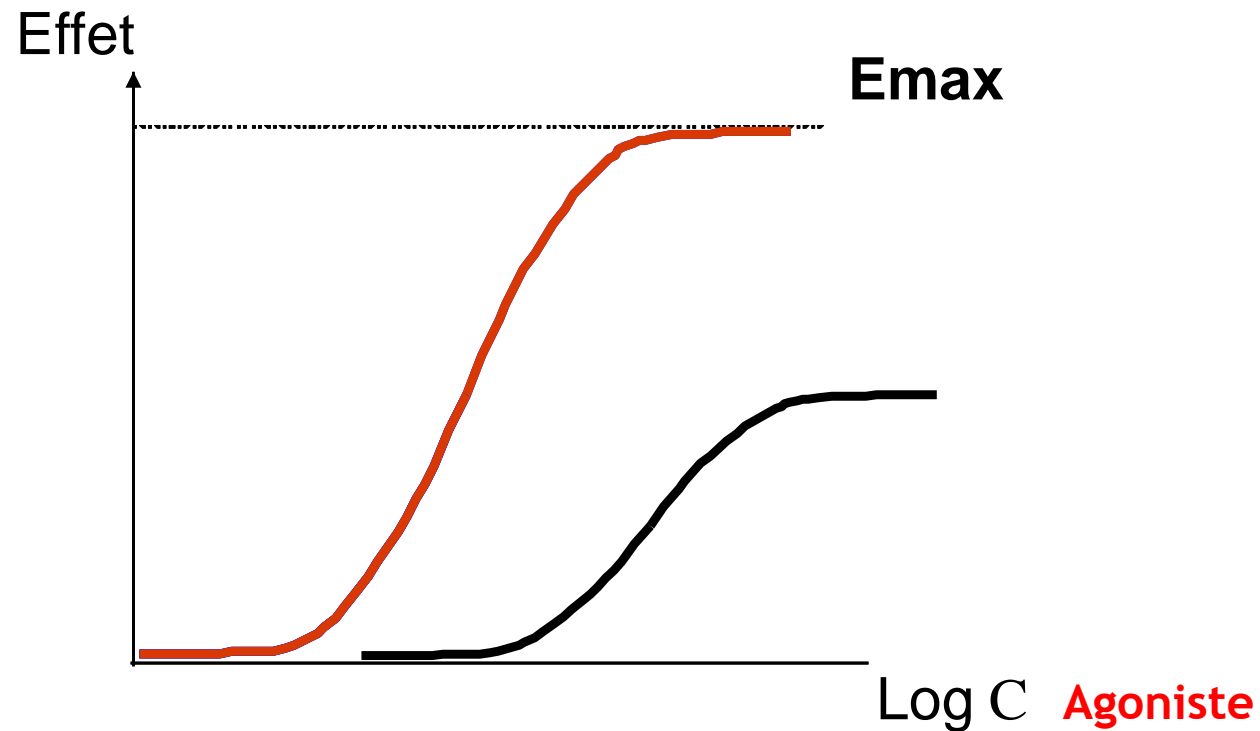
Antagonisme non compétitif



- Fixation de l'antagoniste sur un site de liaison distinct du site de liaison de l'agoniste
- Modification conformationnelle du récepteur
- Baisse de l'occupation des récepteurs par l'agoniste
- Baisse de l' E_{max}

Antagoniste non compétitif

Représentation graphique



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

Objectifs/Plan du cours

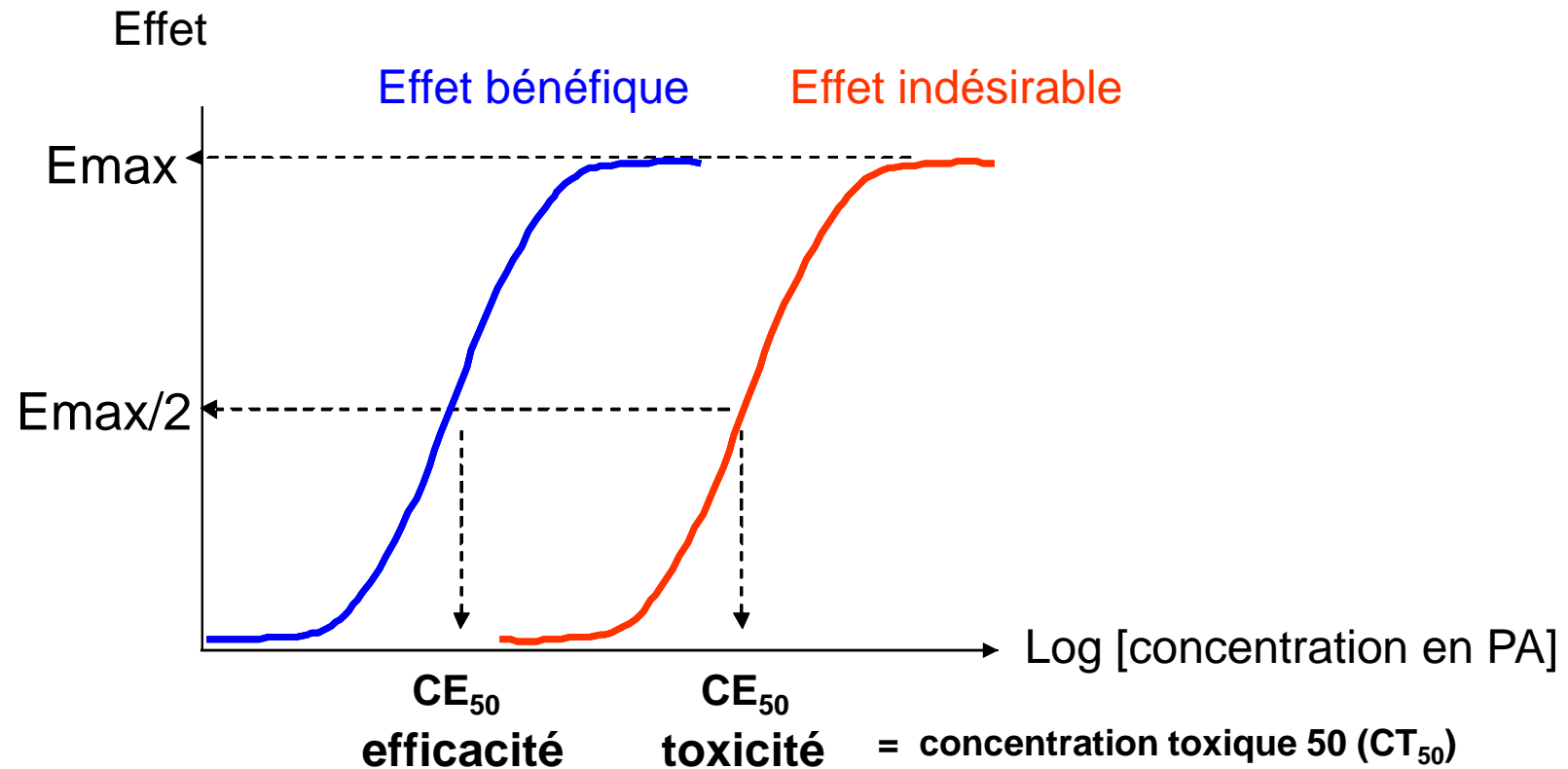
Connaître :

- La notion d'affinité d'un ligand pour son récepteur
- Les relations doses-effets ou concentration-effets
 - les 2 types de réponses pharmacodynamiques : qualitative ou quantitative
 - la quantification de la relation dose-effet
 - la notion d'agoniste et d'antagoniste
- La notion de marge thérapeutique
- La notion de toxicité

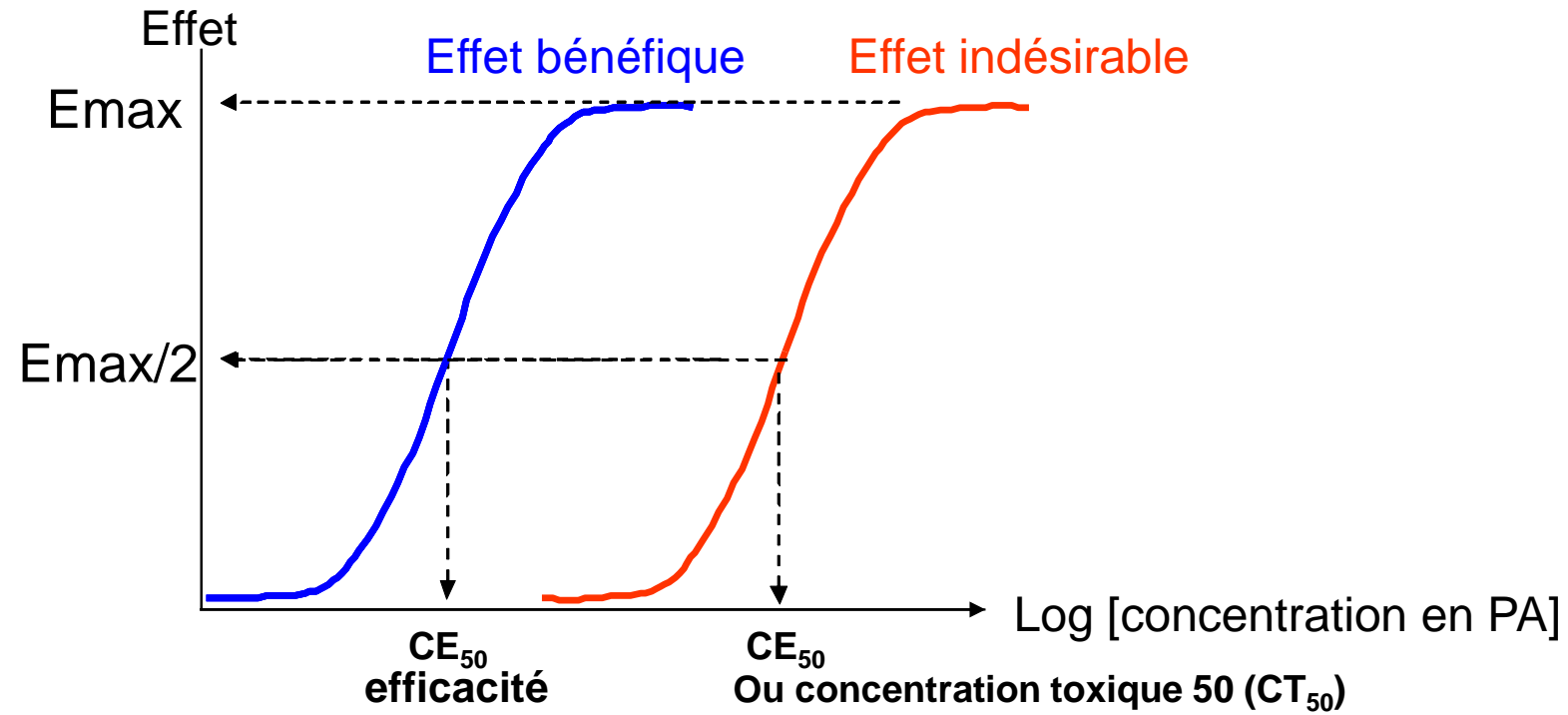
Aspects Pharmacologiques

***Notion de marge
thérapeutique***

Notion de marge thérapeutique



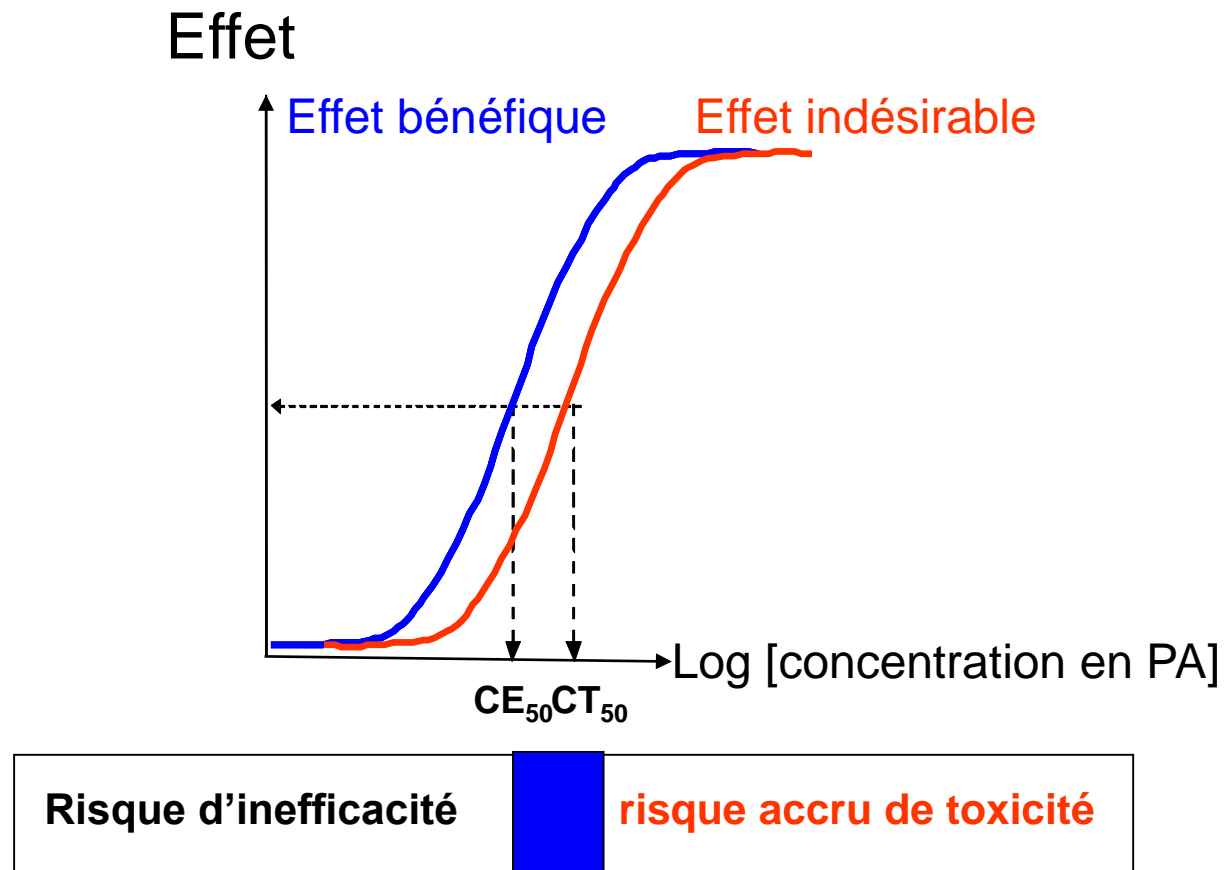
Notion de marge thérapeutique



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 :

- La notion d'affinité d'un ligand pour son récepteur
- Les relations doses-effets ou concentration-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

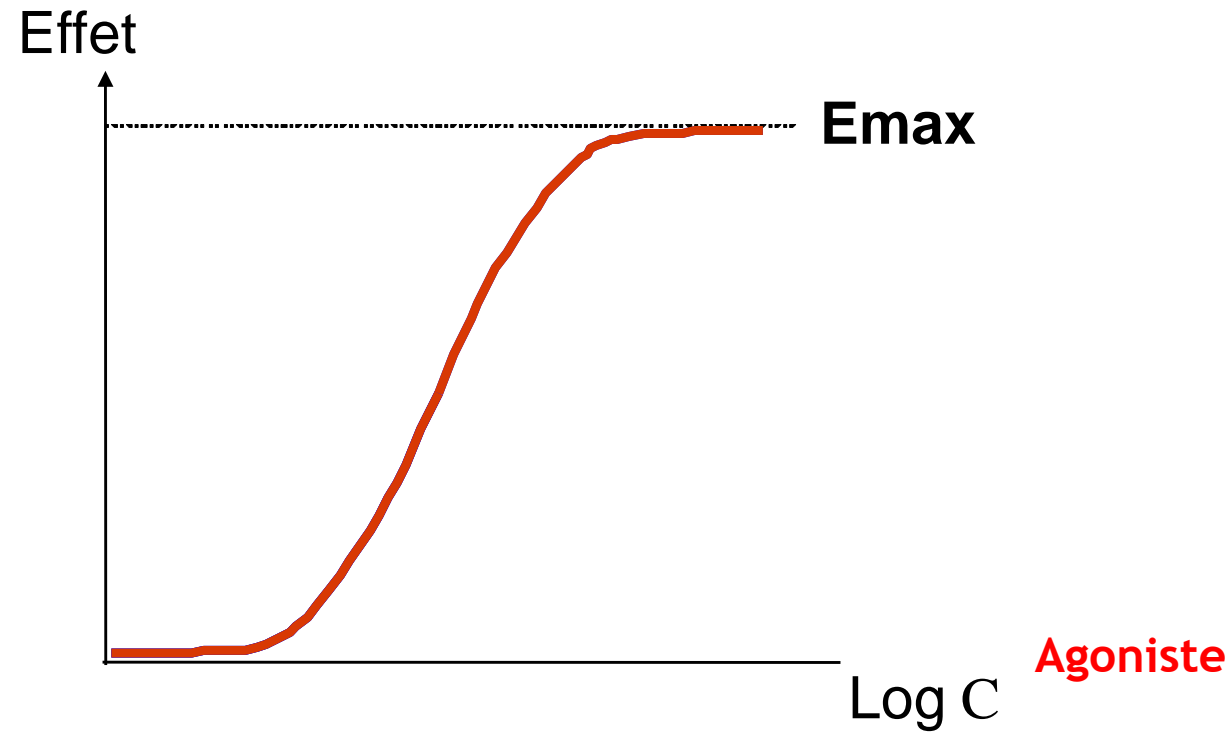
Aspects Pharmacologiques

***Notion de toxicité
des médicaments***

Toxicologie des principes actifs

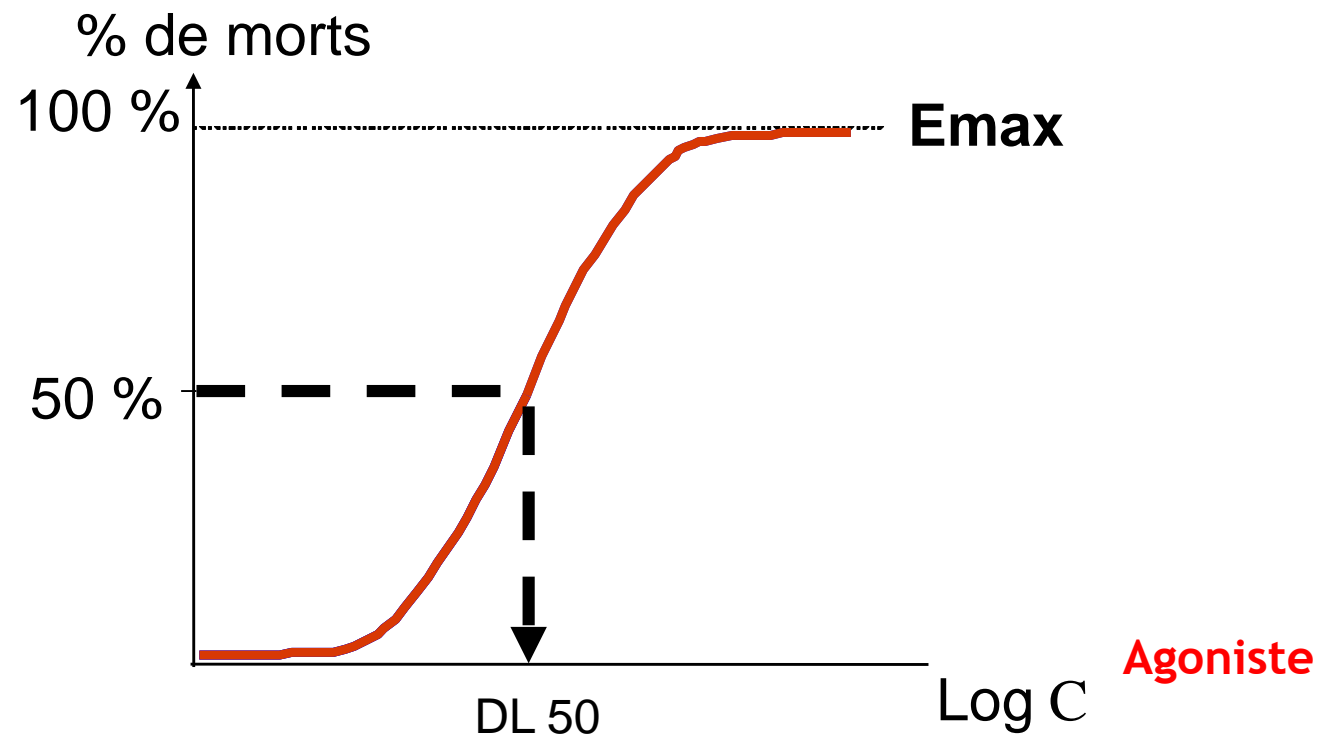
- Effets toxiques aigus
 - se manifestent lorsque **une dose** est administrée **une fois**
- Effets toxiques chroniques
 - se manifestent lors d'une ***exposition répétée à un PA***
- Effets toxiques cumulés
 - Se manifestent lors
 - d'une ***exposition répétée*** à un PA conduisant à son **accumulation** 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 ce document relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle. Tous les droits de reproduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Ce document est interdit 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 Grenoble Alpes (UGA).

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits en Première Année Commune aux Etudes de Santé (PACES) à l'Université Grenoble Alpes, et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.