

Relation dose - effet / concentration - effet

Cours de Pharmacologie PCEM2

Vincent Lévy

CIC Hôpital Saint Louis, INSERM U717

Historique

XIXième siècle (tissus animaux)

- Médicament et tissus : action tissus spécifique (intensité - nature)
- Notion de récepteur Langley (1852-1926), Ehrlich (1854 - 1905)

?

- Médicament \Rightarrow Récepteur
- Réponse oui \approx non (enzyme - tampon - laxatifs mécaniques - gaz anesthésique)

Notion de récepteur

- Récepteur (R) = protéine - serrure + système de transduction
- Médicament : substance se fixant sur R + action
 - Agoniste
 - Antagoniste
 - Agoniste partiel
 - Agoniste inverse



Définitions

- **Agoniste** : réponse cellulaire par modification conformation moléculaire
- **Antagoniste** : fixation **sans** réponse cellulaire
- **Agoniste partiel** : réponse cellulaire sub-maximale par modification conformation moléculaire

Réponse(s)

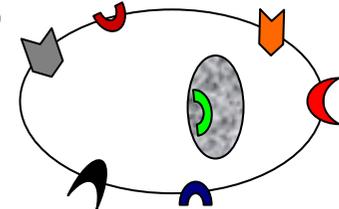
Concentration médicament \leftrightarrow réponse tissulaire

\leftrightarrow = transduction

- étapes biophysiques
- étapes biochimiques
- réponse tissulaire \neq réponse moléculaire

Réponse \Leftrightarrow courbes dose-réponse

- 1 cellule = plusieurs types de récepteurs



- Nombre de récepteur **variable** fonction de :
 - utilisation chronique du médicament
 - pathologie
- Règles :
 - *La réponse tissulaire aux agonistes est proportionnelle au produit des doses de l'agoniste et du nombre de récepteur*
 - *Les antagonistes réduisent le nombre de récepteurs disponibles, à un niveau qui ne dépend pas beaucoup de la quantité présente d'agoniste*

Liaison ligand récepteur

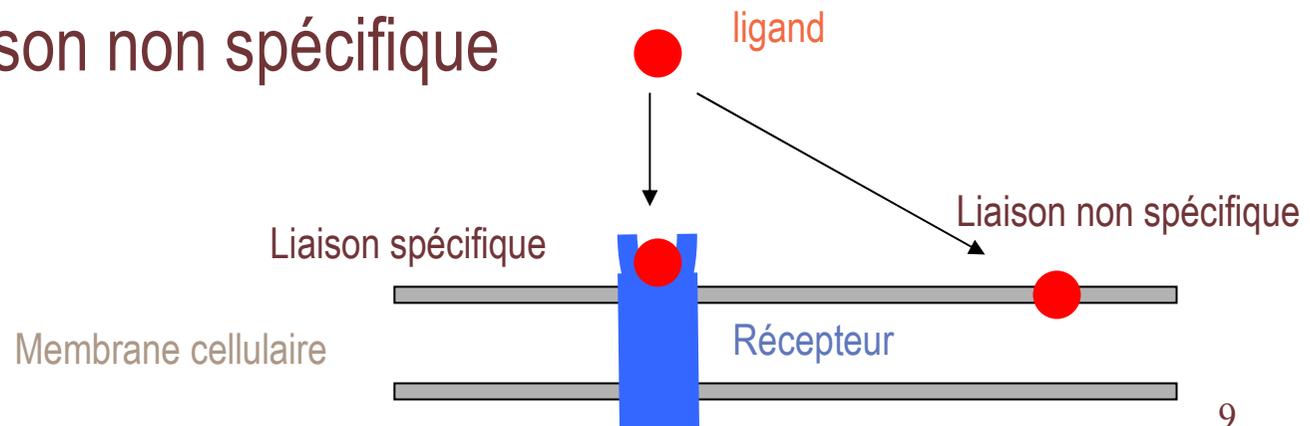
- Rencontre aléatoire L et R
- Liaison réversible
 - à l'équilibre $K_L [LR] = [L] [R]$ où
 - [L] = concentration du ligand
 - [R] = concentration du récepteur
 - [LR] = concentration du complexe ligand-récepteur
 - K_L = **constante de dissociation** = f(physique(T°), nature chimique des substances en interaction)
 - K_L = rapport de constante de liaison et de non liaison
 - $[LR] + [R] = [R_t] = \text{cste}$ (nbre de récepteur limité)

Liaison ligand récepteur (2)

- On montre que :
 - $[LR] = [L] [R_t] / (K_L + [L])$
- En effet
 - $[LR] = [L] [R] / K_L$, or $[R] = [R_t] / (1 + [L] / K_L)$ donc
 - $[LR] = [L] ([R_t] / (1 + [L] / K_L)) / K_L$ ce qui peut s'écrire
 - $[LR] = ([L] / K_L) ([R_t] / (1 + [L] / K_L))$ soit
 - $[LR] = ([L] [R_t] / K_L) / ((K_L + [L]) / K_L)$
 - $[LR] = [L] [R_t] / (K_L + [L])$
 - Par ailleurs $K_L = [L]$ lorsque $[LR] = R_t / 2$

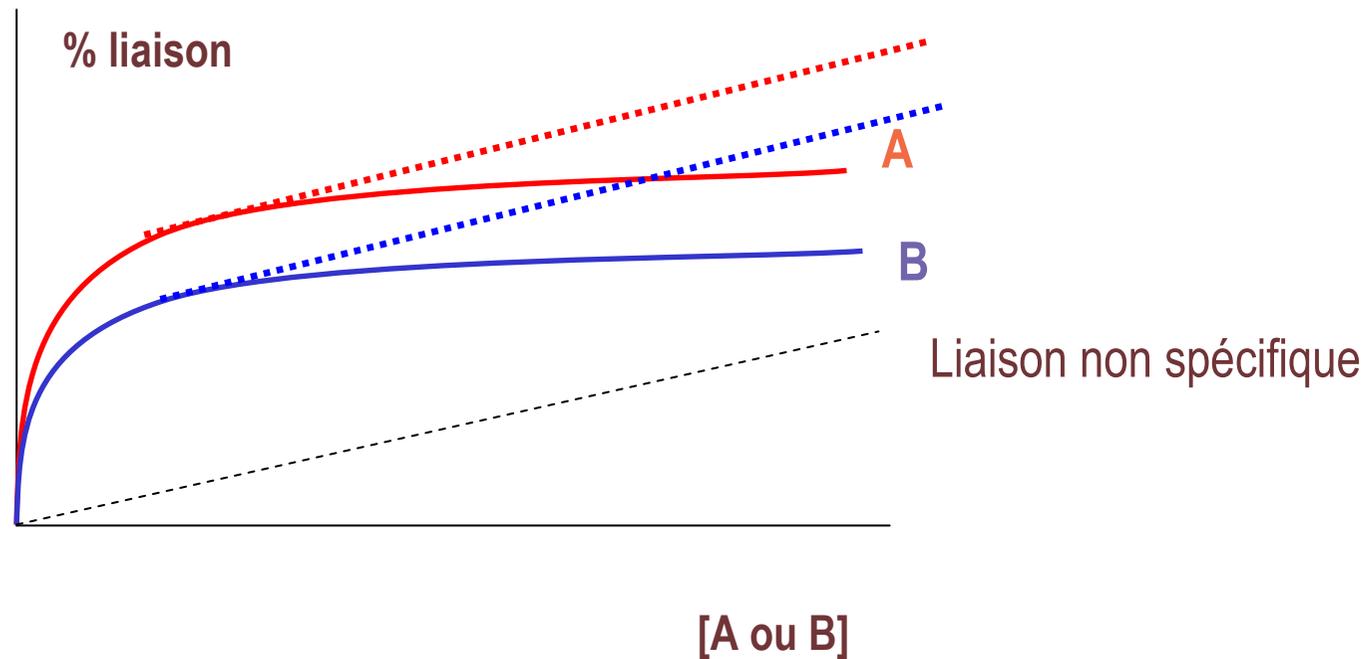
En pratique

- Échantillons (tissus ou récepteur purifiés) mis en présence de L^*
- Risque n°1 : existence de plus d'une espèce de site de liaison dans la préparation
- Autre : liaison non spécifique



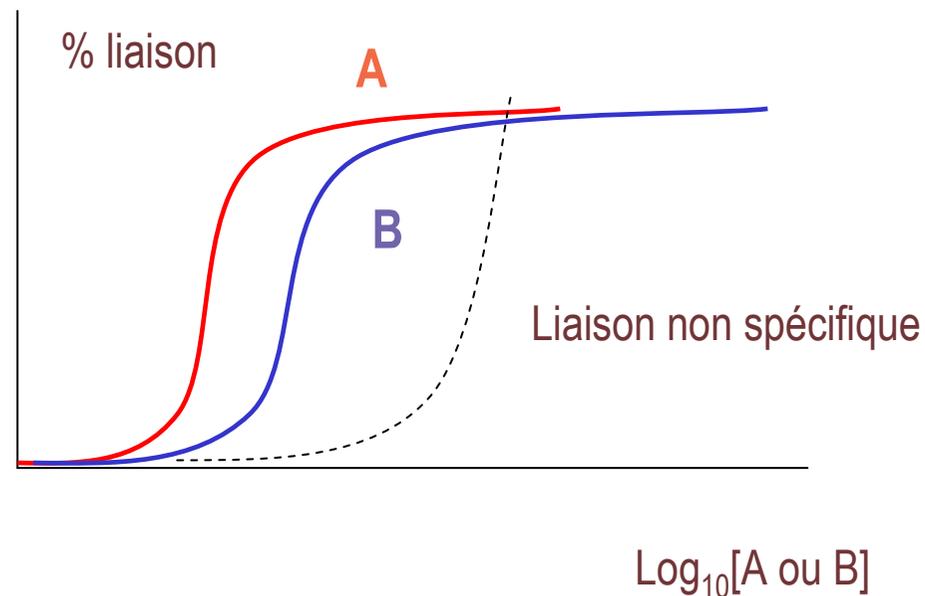
Représentation liaison et courbe dose - réponse

- Exemple de 2 ligands ayant 2 $K_L \neq$



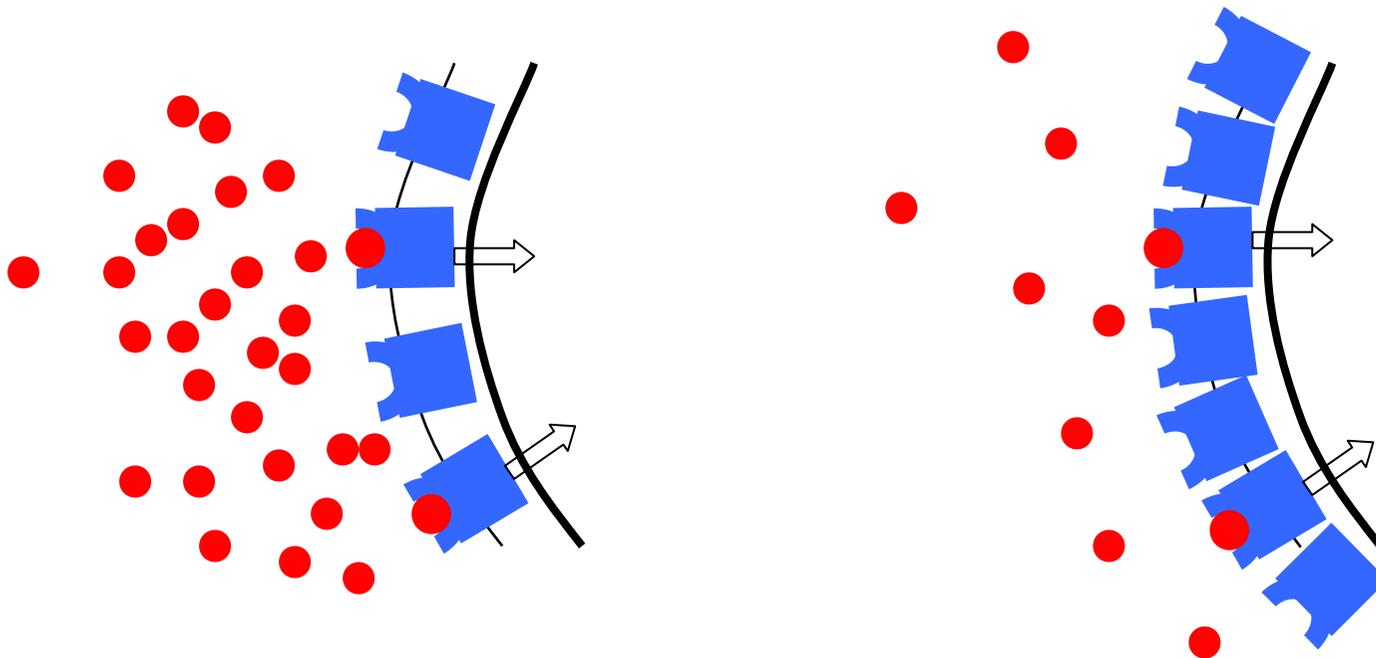
Représentation liaison et courbe-réponse (2)

- En gal 1/2 logarithmique
- Aspect sigmoïde
- + complexe si $>$ ligand car 2 c^{stes} de dissociation



Notion de récepteur de réserve

- Observation : l'effet maximal d'un ligand peut être obtenu même si sa concentration n'entraîne pas l'occupation de la totalité des récepteurs



Agonistes complets / partiels

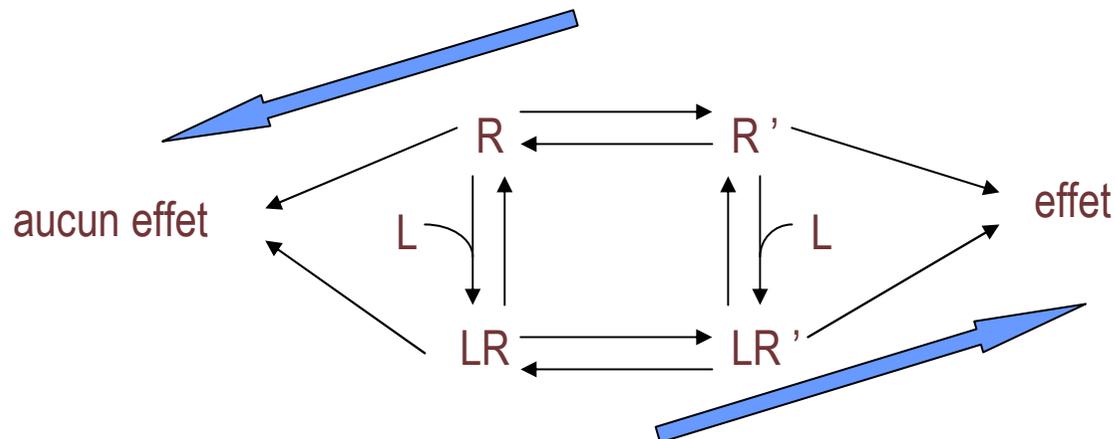
- Occupation de tous les récepteurs \Rightarrow effet pharmacologique maximal

Oui : agoniste *complet*

Non : agoniste *partiel* (courbe concentration effet = AC + antagoniste compétitif)

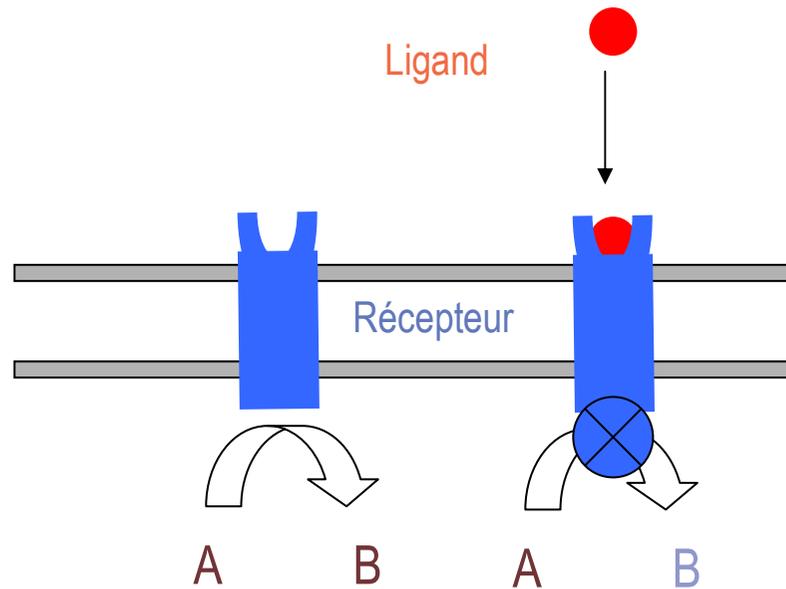
explication moléculaire ?

{
•R : récepteur
•R' récepteur activé

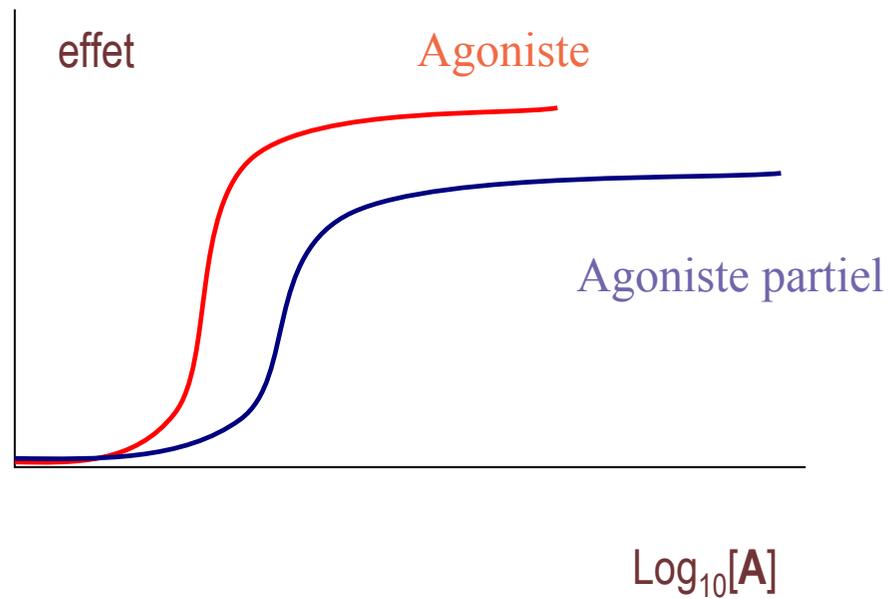


Agonistes inverses

- Fixation d'un agoniste sur un récepteur spontanément activé (entraînant sa désactivation)



Courbe dose - effet agoniste partiel



AGONISTE

Agoniste

Complet

Partiel

Inverse

ANTAGONISTE

Antagoniste fixation sans activation

Compétitif

Non compétitif

Incompétitif

Reversible

Irreversible (donc non compétitive)

Antagonistes (1)

- Antagoniste : fixation sans activation
- Effets : empêchement des agonistes
- Mécanisme : réversible ou non \Rightarrow 2 types d'antagonistes

1) Antagonistes réversibles

2) Antagonistes irréversibles



Courbe dose réponse très \neq
 \neq dans le traitement des maladies

Antagonistes (1bis)

- Antagoniste : fixation sans activation
- Effets : empêchement des agonistes
- Mécanisme : 2 types d'antagonistes
 - 1) interaction directe avec le même site que le récepteur **compétitif**
 - 2) interaction avec autre site
 - Uniquement en l'absence de l'agoniste = **non compétitif**
 - Même si l'agoniste est déjà fixé = **incompétitif**
- les 2 pouvant (théoriquement) être réversibles ou irréversibles

Antagonistes (2)

- Antagonistes compétitifs

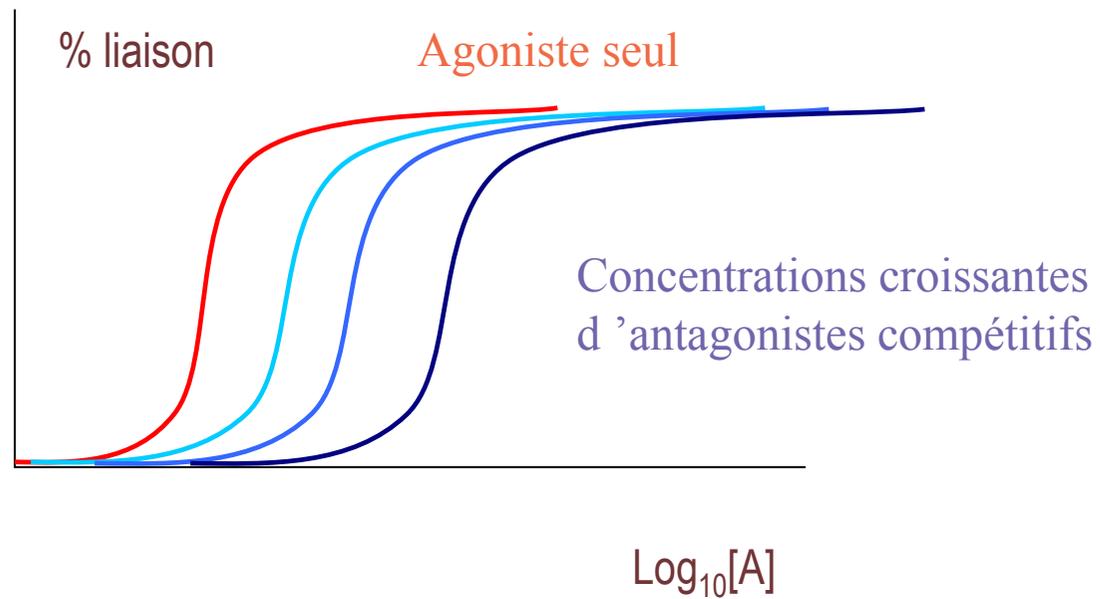
En présence d'une concentration fixe d'agoniste, l'↑ de la concentration d'antagoniste compétitif inhibe progressivement l'agoniste jusqu'à annulation de l'effet.

⇒ Déplacement de la courbe concentration-effet à D

- [I] la concentration d'antagoniste
- C la concentration d'agoniste pour produire un effet donné
- C' la concentration d'agoniste pour produire le même effet en présence de l'antagoniste
- K₁ la constante de dissociation de l'antagoniste

$$C'/C = 1 + [I]/K_1$$

Antagonistes compétitifs



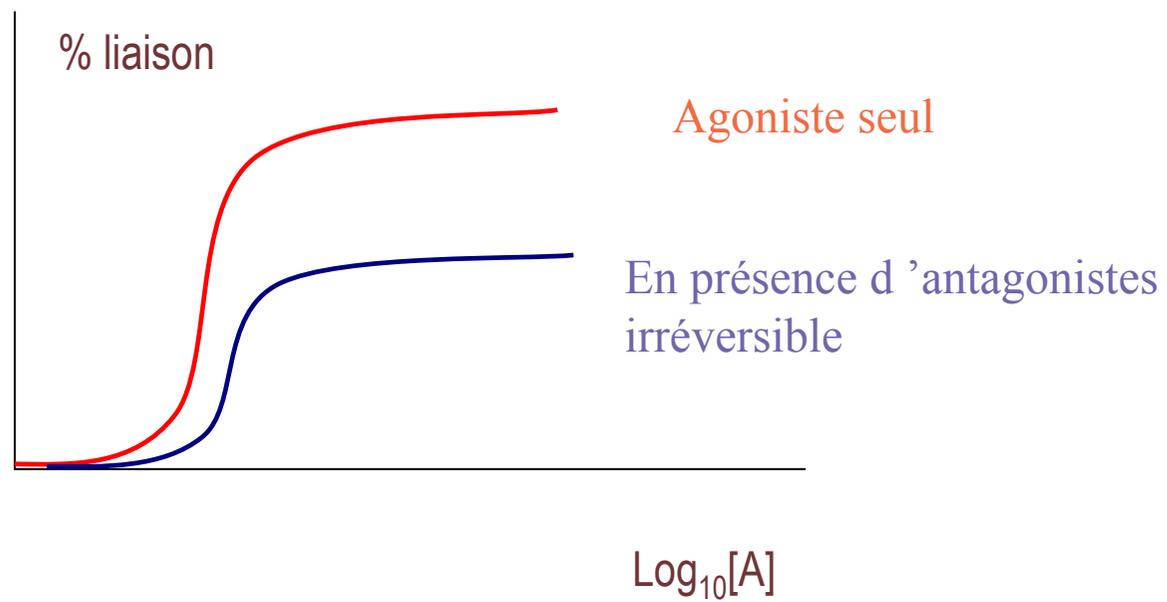
Antagonistes (3)

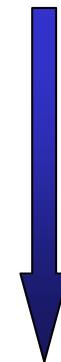
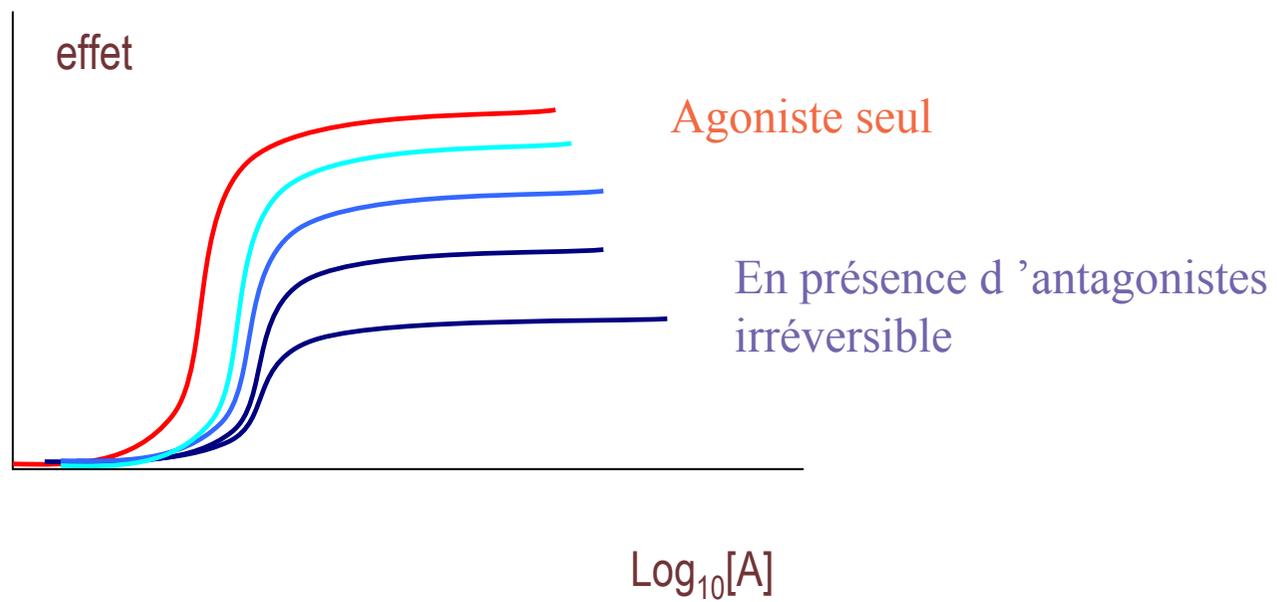
- Antagonistes irréversibles

Mécanismes : affinité +++ ou liaison covalente

Conséquences : pas d 'effet maximal de l 'agoniste (pas de déplacement de la courbe concentration effet à D)

Durée d 'action \approx indépendante de \vec{v} d ' élimination (1/2 vie du récepteur)





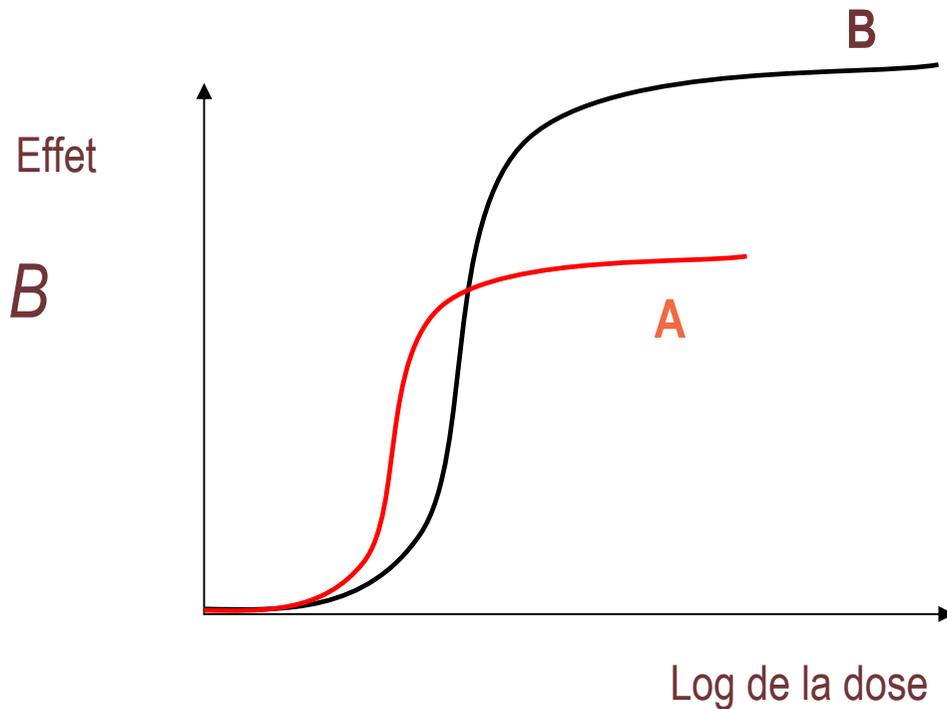
Relation dose - effet Clinique

- Malade \neq « système » idéal
- Médecin = choix du médicament ayant rapport coût/bénéfice le + faible (bénéfice maximal pour effets secondaires minimum)
- Choix \Rightarrow connaissance de
 - Puissance pharmacologique
 - Activité maximale

Puissance pharmacologique (1)

- **Définition** : concentration (ou dose de médicament) donnant 50% de son effet maximal

puissance A > puissance B



Puissance pharmacologique (2)

- La puissance dépend

Affinité

Couplage -système de transduction - effecteur - réponse



Il faut distinguer puissance et activité

- L 'activité dépend

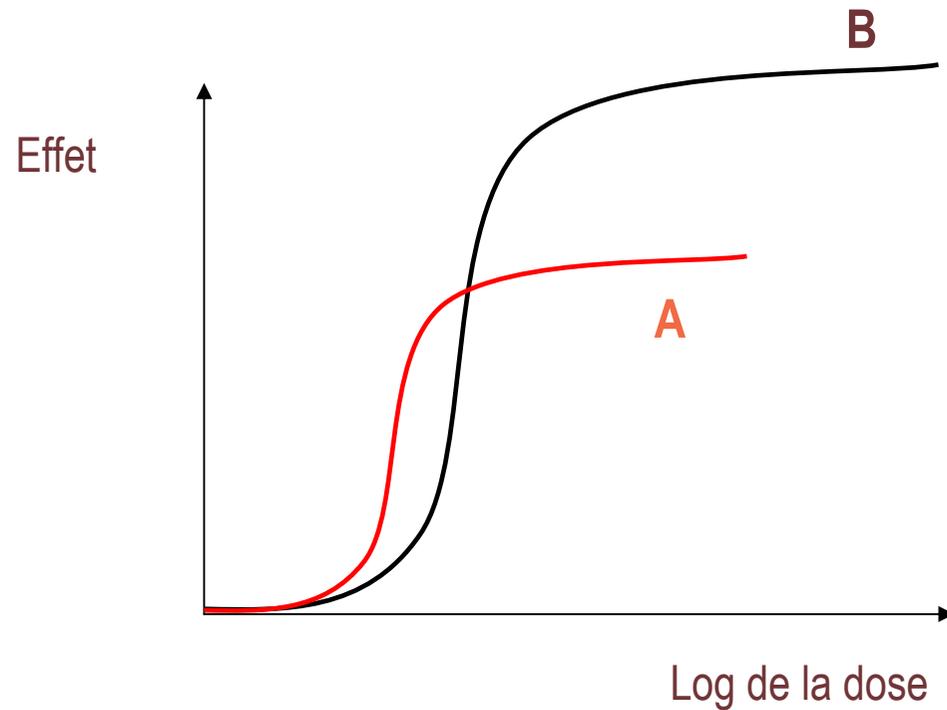
Activité maximale

Capacité à atteindre les récepteurs (voie d 'administration, résorption, distribution, élimination, site d 'action)

Activité maximale

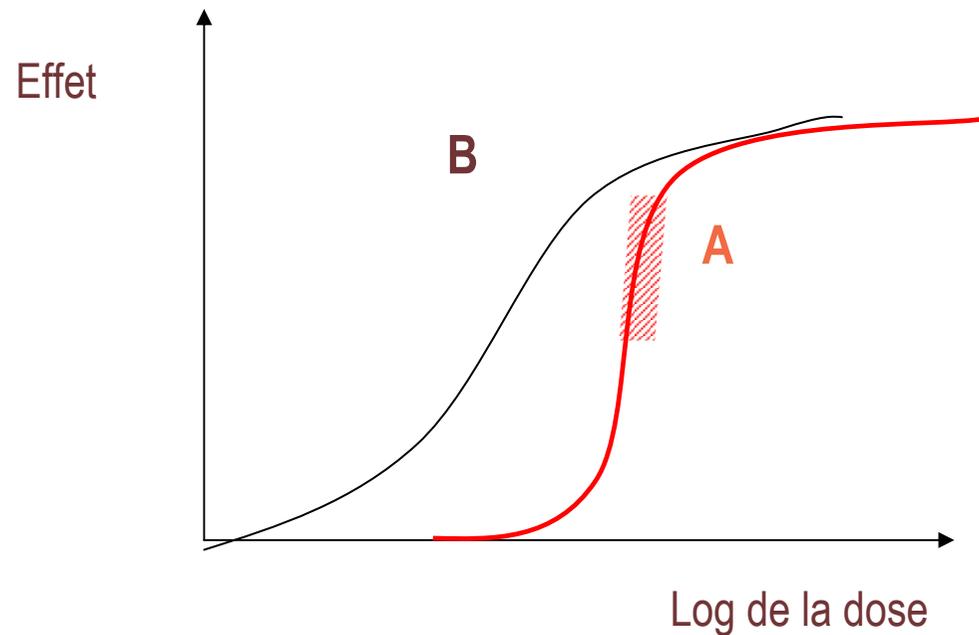
- Limite de la relation dose - effet sur l'axe des effets

Activité maximale $A < B$



Formes des courbes dose -effet

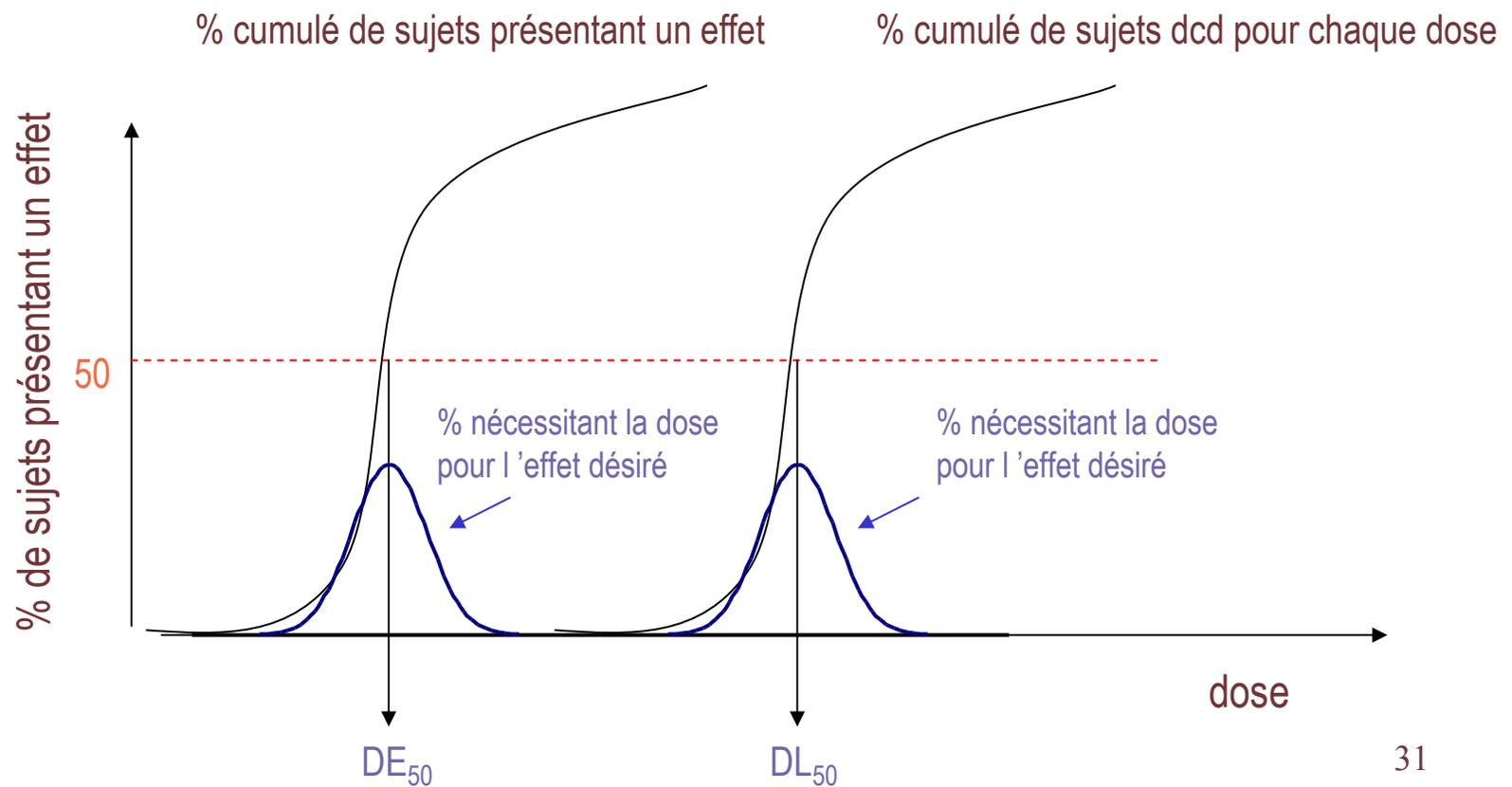
- **A** = danger potentiel si la courbe est très rectiligne
-  Zone d'effet indésirable



Courbe dose - effet qualitatif (1)

- Limites des courbes précédentes (quantitatif)
 - Si effet pharmacologique 1/0 (tout/rien) par ex : prévention arythmies, convulsion, décès
 - Car variabilité inter-individuelles
- Études de l'effet chez un grand nombre d'animaux (de patients)

Courbe dose - effet qualitatif (2)



- DE_{50} : dose médiane efficace = dose produisant un effet pharmacologique chez 50% des animaux
- DL_{50} : dose létale médiane = dose tuant 50% d'un groupe d'animaux
- DL_{50}/DE_{50} : index thérapeutique \approx estimation de l'utilité d'un médicament

Conclusion intermédiaire

- Informations complémentaires des 2 types de courbes

Quantitatif → efficacité maximale

Qualitatif → sélectivité

Variabilité de la sensibilité aux médicaments (1)

- Occasionnellement réponse inhabituelle (idiosyncrasique)
 - génétique (métabolisme médicament)
 - immunologique (allergie)
- Plus communément : hypo/hyper réactif
- 4 mécanismes généraux contribuant à la variation de sensibilité à un médicament (chez un malade ou un groupe de malades)

Variabilité de la sensibilité aux médicaments (2)

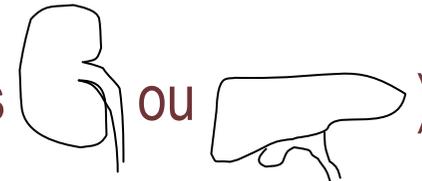
- 1) Modification de [médicament] atteignant le récepteur
- 2) Variation de [ligand endogène]
- 3) Modification du nombre ou de la fonction des récepteurs
- 4) changement dans les composants de l'effet en aval du récepteur

Variabilité de la sensibilité aux médicaments (3)

- Modification de [médicament] atteignant le récepteur

2ndaire aux \neq pharmacocinétiques (cf infra)

prévision partielles (pds - âge - sexe - fonctions



Intérêt des mesures de concentration sanguines répétées

Variabilité de la sensibilité aux médicaments (4)

- Variation de concentration d'un ligand endogène

++ impliqué pour la variabilité des réponses aux antagonistes

ex : propranolol = antagoniste adréno-récepteur β

↓ f (cardiaque) si phéochromocytome (catécholamine endogène ↑)

f (cardiaque) ↔ si marathonnier

Variabilité de la sensibilité aux médicaments (5)

- Modification du nombre ou de la fonction des récepteurs

non parfaitement étayé chez l'homme

Mécanismes (valables pour agoniste et antagonistes)

Par autres récepteurs (H thyroïdienne $\uparrow \Rightarrow$ adrénorécepteurs \uparrow (rat))

Down regulation : fixation agoniste \Rightarrow \downarrow récepteurs

Mécanismes contribuant à tachyphylaxie / tolérance et aux phénomènes de rebond à l'arrêt du traitement

Ex : Antagoniste \uparrow nbre de récepteurs avec inhibition de l'effet de l'agoniste endogène. Si arrêt de l'antagoniste effet rebond +++

Variabilité de la sensibilité aux médicaments (6)

- Changement dans les composants de l'effet en aval du récepteur



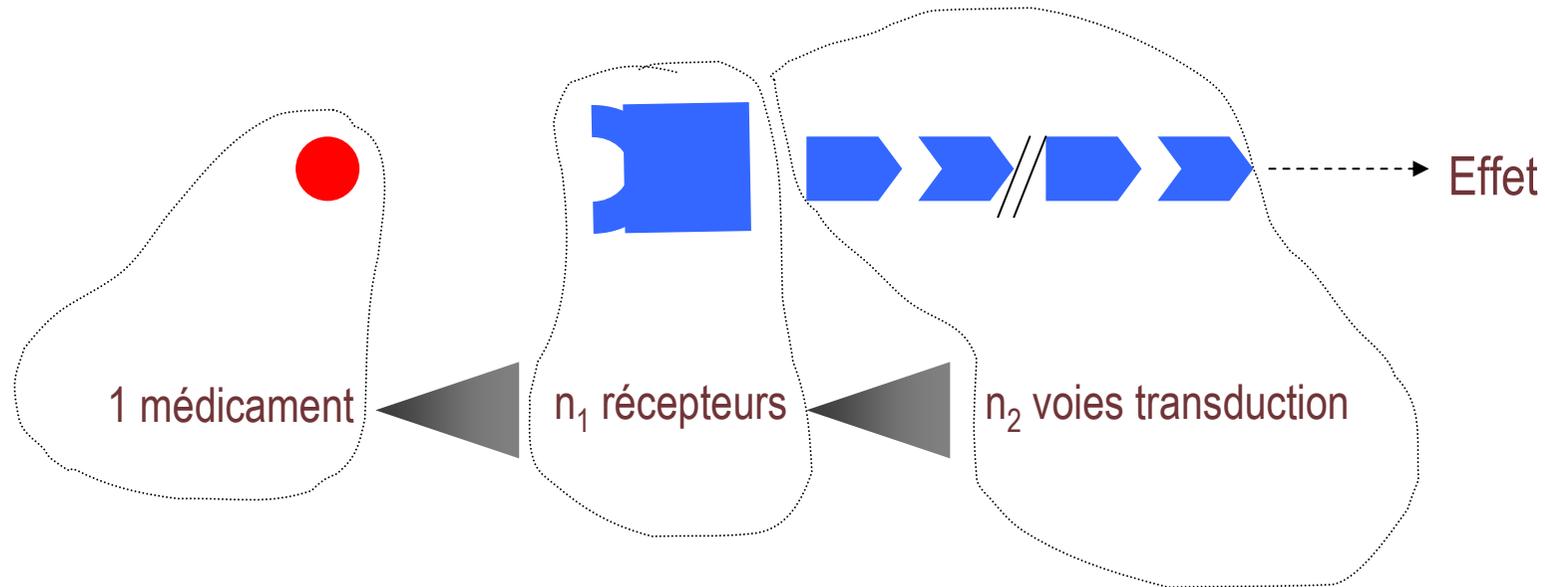
La plus importante classe de mécanismes causant des variations de sensibilité aux médicaments

Processus biochimique / régulation physiologique

- âge
- état général (OMS)
- mécanisme physiopathologique de la maladie
- gravité de la maladie

Sélectivité clinique (1)

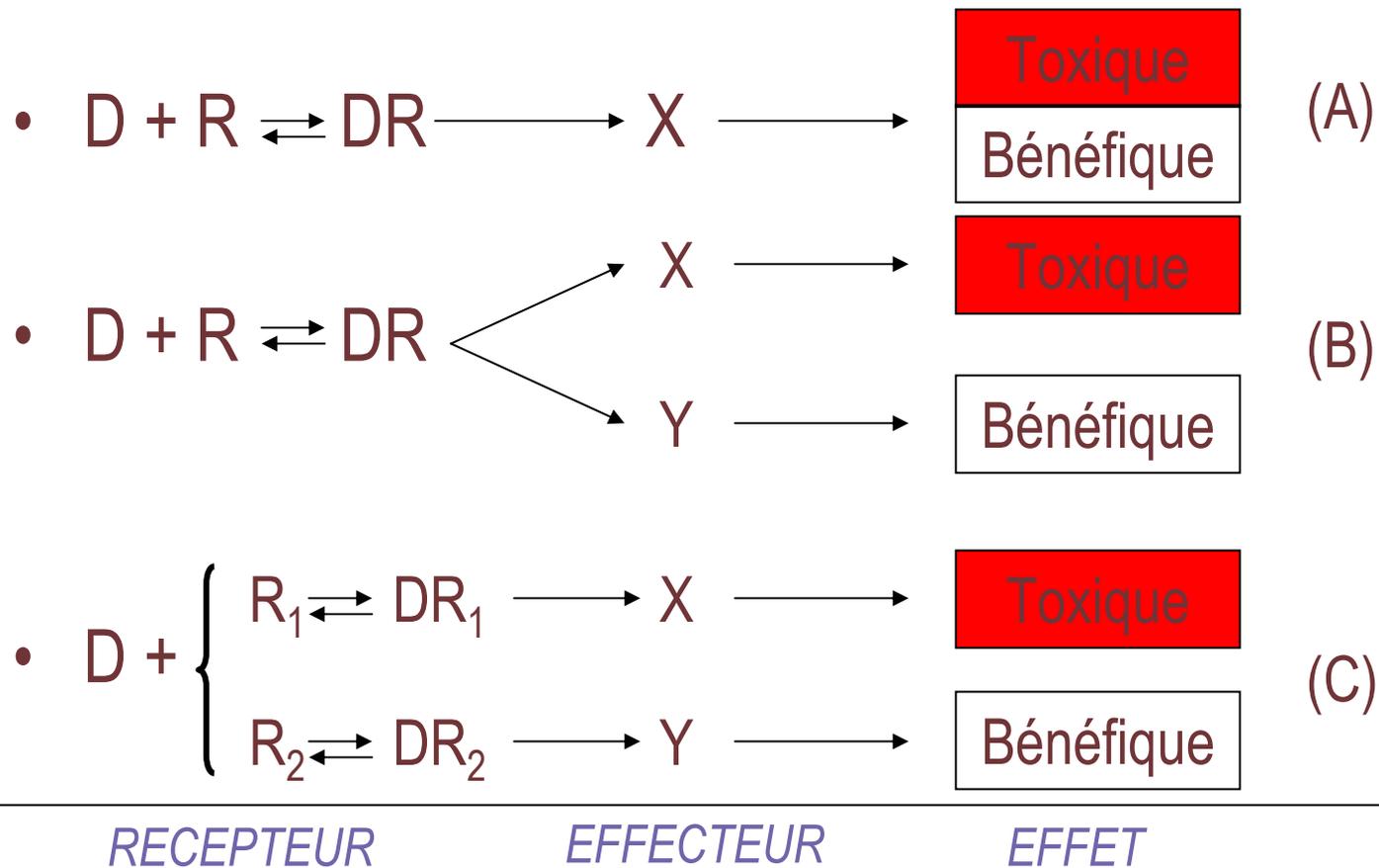
- Aucun médicament ne cause un unique effet spécifique*



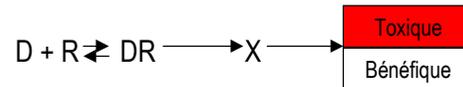
- Un médicament est \pm sélectif
 - ↗ Effets thérapeutiques
 - ↘ Effets toxiques

Sélectivité clinique (2)

Mécanismes de la sélectivité

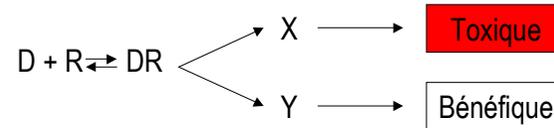


Mécanisme de sélectivité (A)



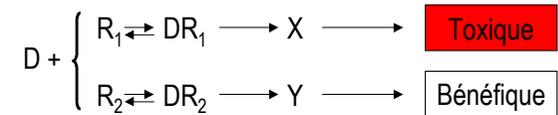
- Toxicité médicamenteuse grave = prolongement pharmacologique direct de l'effet du médicament (AVK, insuline...) \Rightarrow surveillance / adaptation
 - \Rightarrow ajout médicament
 - \Rightarrow suppression (!)

Mécanisme de sélectivité (B)



- Effet bénéfiques et toxiques par le même récepteur mais dans tissus \neq ou voies effectrices \neq
- Ex : MTX action sur cellules néoplasique + MO + 
Digitaliques troubles digestifs
Corticoïdes : catabolisme prt - troubles Ψ
- Stratégies : administration DME
médicaments adjoints
sélectivité « anatomique » (aérosol p.e)

Mécanisme de sélectivité (C)



- Effets bénéfiques et toxique dus à \neq récepteurs
- Intérêt des nouveaux médicaments à la sélectivité améliorée
- Ex : Anti H1 / H2
Agonistes adrénergiques α et β

Conclusion

- Connaissance et analyse des interactions L/R base de la compréhension mode d'action des médicaments
- Étape suivante: nature et fonctionnement du récepteur (transduction du signal)
- Modèle in vitro puis animaux indispensables
- Ne « remplacent » pas l'essai chez l'homme...