

Mlle FERREIRA Marie
Bât 24, 4^{ème} étage

Cours :

FONDAMENTAUX DE PHARMACOLOGIE
Pharmacodynamie



FONDAMENTAUX DE PHARMACOLOGIE

Pharmacodynamie

I. Notions de base en pharmacodynamie

I-1. Définition

I-2. Principales cibles des médicaments

I-3. Les différents niveaux d'observation du modèle pharmacodynamique

II. Etude de l'interaction ligand-récepteur

II-1. Propriétés de l'interaction ligand-récepteur

Loi d'action de masse
Critère de réversibilité
Critère d'affinité
Critère de saturabilité

II-2. 1 site / 1 ligand

Vitesse de la réaction
Expérience de cinétique d'association (*représentation graphique, représentation linéaire*)
Expérience de cinétique de dissociation (*représentation graphique, représentation linéaire*)
Expérience de saturation (*notion de K_d , notion de B_0 , notion de fraction de récepteurs occupés, représentation semi-logarithmique, représentation linéaire / de scatchard*)

II-3. 2 ligands / 1 site

Expérience de compétition
Expérience de saturation

II-4. 1 ligand / 2 sites

Expérience de saturation (*représentation semi-logarithmique, e représentation de scatchard*)
Coefficient de Hill

II-5. Expériences de saturation de la liaison à l'équilibre

Principe
Protocole expérimental

II-6. Expériences de compétition

Protocole expérimental

II-7. Différents types de ligands

Ligands radioactifs
Ligands fluorescents

III. Etude de la relation dose-réponse

III-1. Propriétés du ligand

Agoniste
Antagoniste
Agonistes inverses
Critère de stéréospécificité

III-2. Représentation graphique

Représentation semi-logarithmique
Réponses quantitatives ou graduelles

III-3. Notions de puissance et d'efficacité

III-4. Courbe dose-réponse d'un agoniste en présence d'un antagoniste compétitif

III-5. Courbe dose-réponse d'un agoniste en présence de concentration croissante d'antagoniste compétitif

III-6. Courbe dose-réponse d'un agoniste en présence d'un antagoniste non compétitif

III-7. Courbe dose-réponse d'un agoniste inverse

III-8. Quantification de la puissance d'un antagoniste compétitif

Représentation de Schild

III-9. Courbes dose-liaison et dose-réponse d'un agoniste à différentes étapes de la cascade de transduction conduisant à un effet biologique

III-10. Modulation de la réponse consécutive à l'occupation d'un récepteur

IV. Sélectivité

V. Développement du médicament

V-1. Qu'est-ce qu'un médicament ?

V-2. Composition d'un médicament

V-3. Développement d'un médicament

VI. Interactions médicamenteuses positives entre deux substances

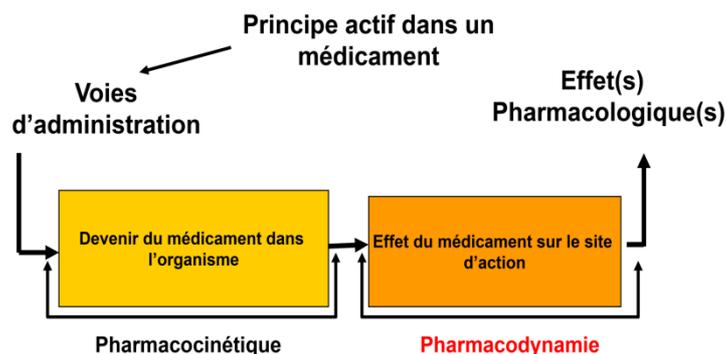


Figure 1 : En pharmacologie, on distingue - la **pharmacocinétique** (ce que le corps "fait" au médicament) et la **pharmacodynamie** (ce que le médicament "fait" au corps).

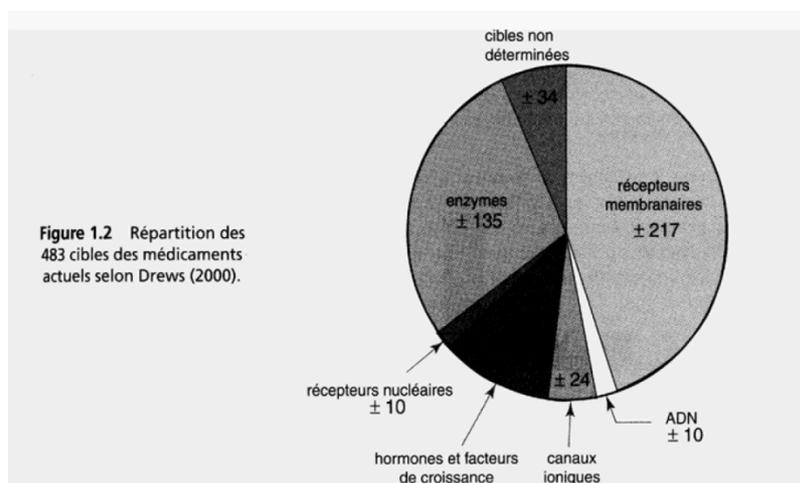


Figure 2 : Principales cibles des médicaments - L'effet d'un médicament est lié à l'interaction du médicament avec son site d'action, qui est généralement un récepteur mais qui peut aussi être une enzyme, une protéine de transport, un canal ionique ou un élément non encore identifié.

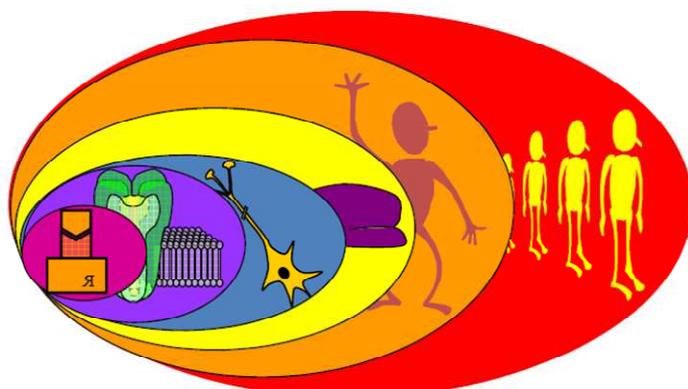


Figure 3 : Les différents niveaux d'observation du modèle pharmacodynamique - Moléculaire, système sub-cellulaire, cellulaire, tissu in vitro ou organe isolé, organe in situ, individu, groupe. Pour le médecin prescripteur, le niveau d'observation pertinent est celui du patient.

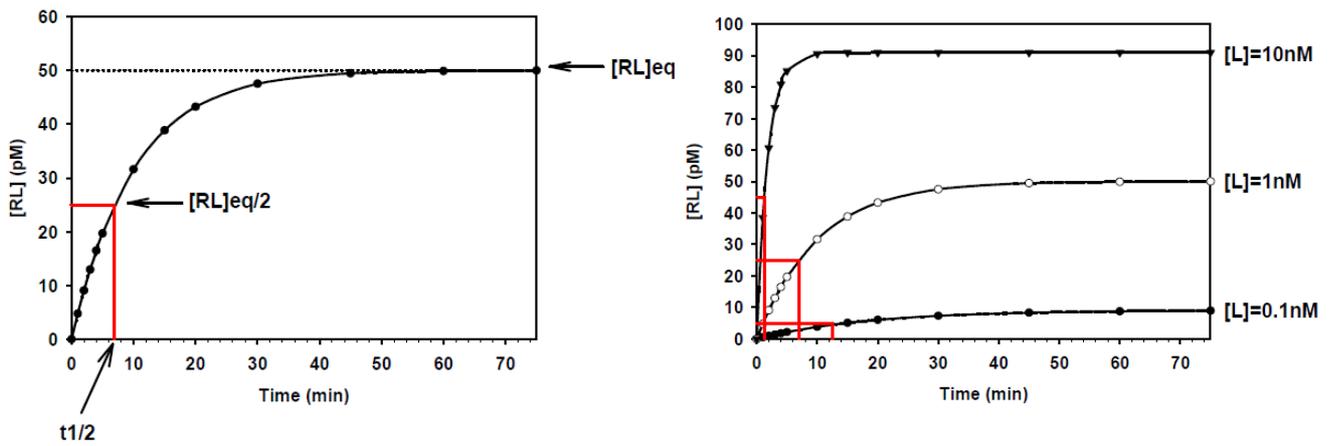


Figure 4 : Représentation graphique de la cinétique d'association.

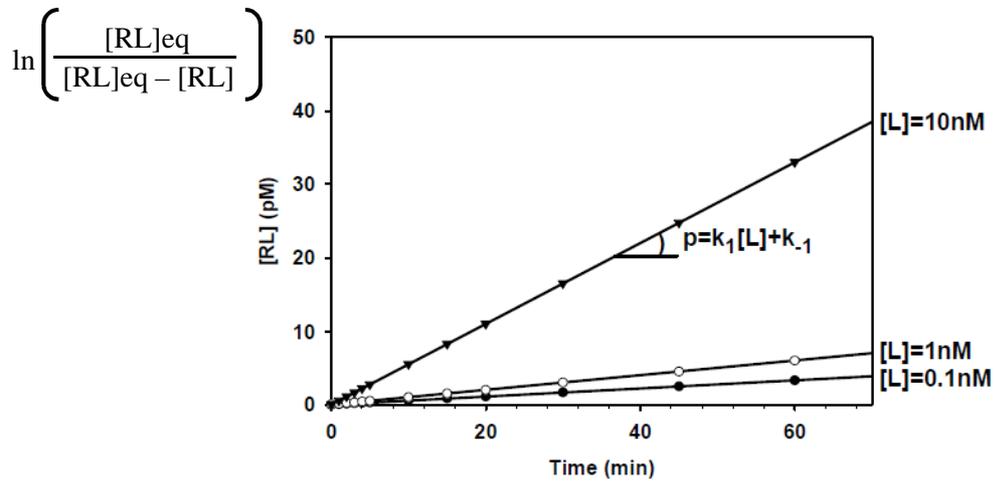


Figure 5 : Représentation linéaire de la cinétique d'association.

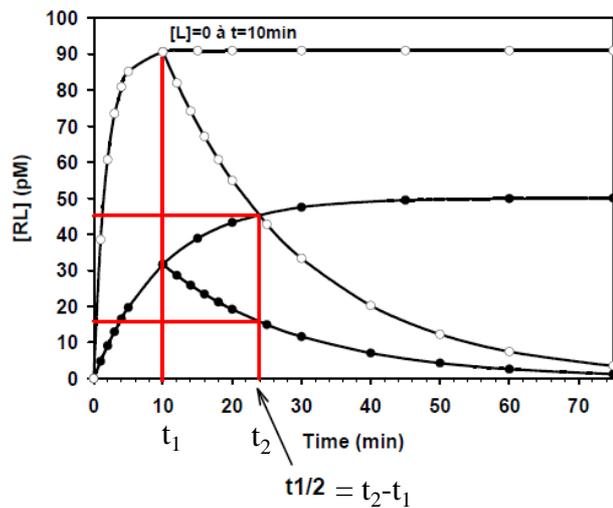


Figure 6 : Représentation graphique de la cinétique de dissociation.

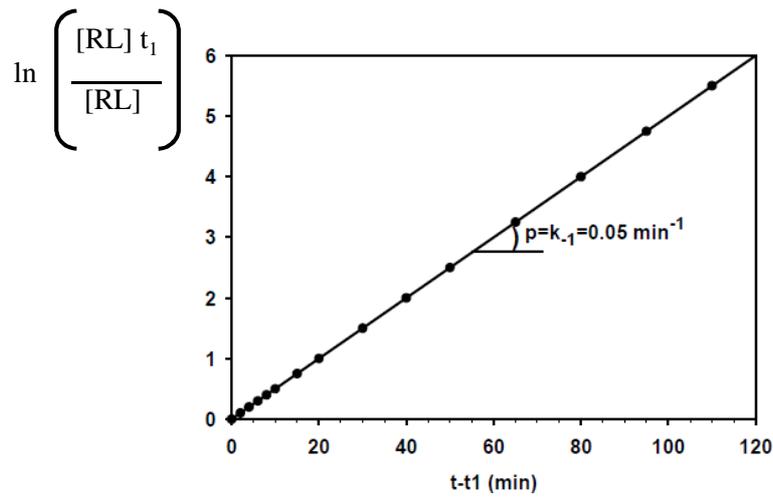


Figure 7 : Représentation linéaire de la cinétique de dissociation.

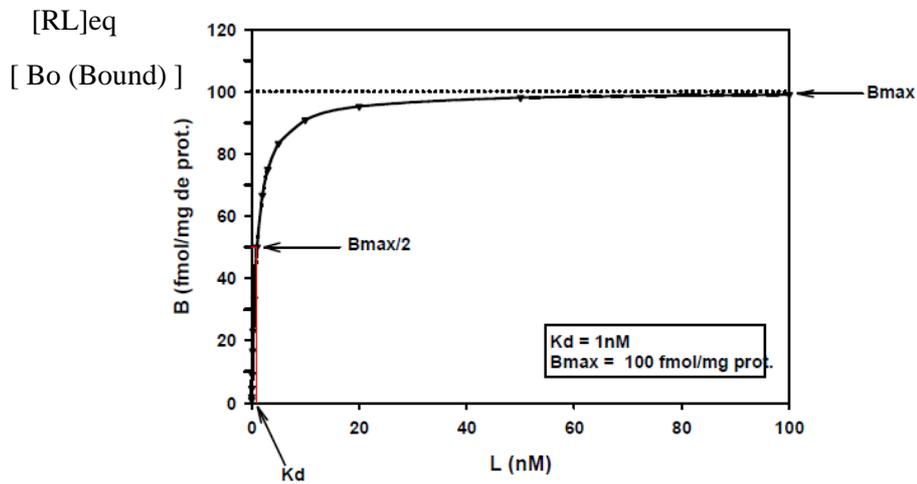


Figure 8 : Représentation graphique d'une expérience de saturation.

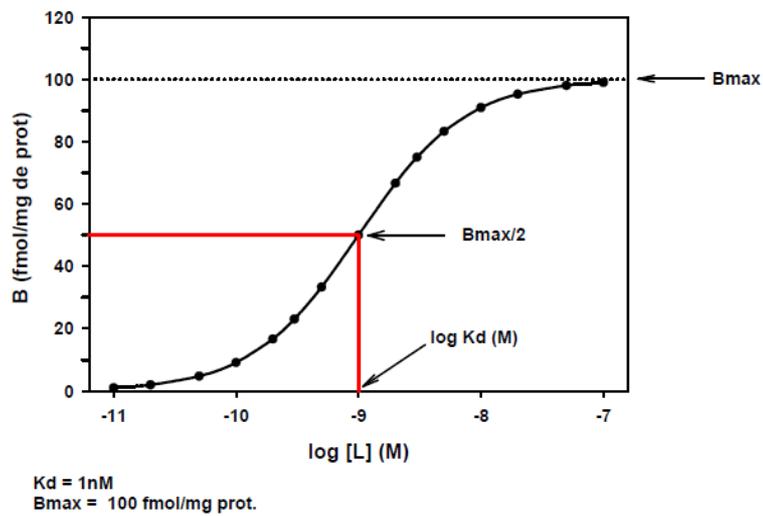


Figure 9 : Représentation semi-logarithmique d'une expérience de saturation.

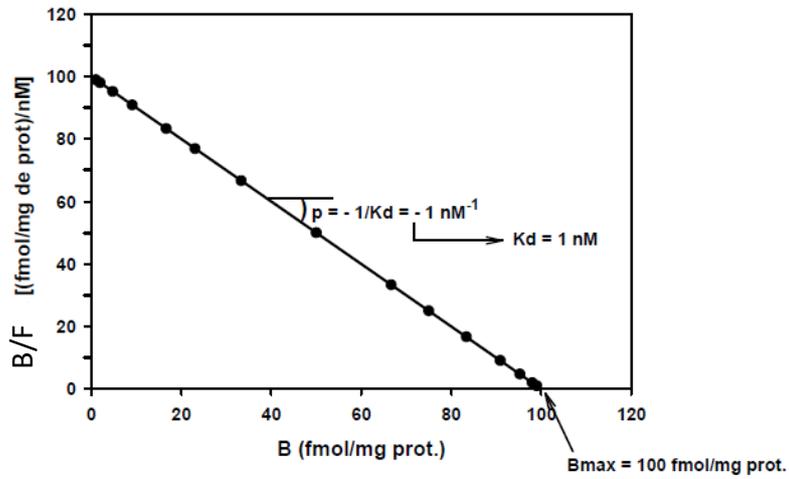
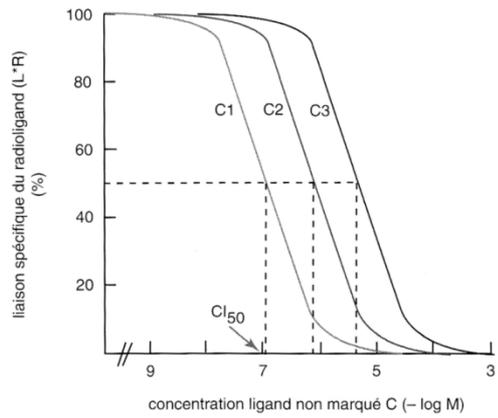
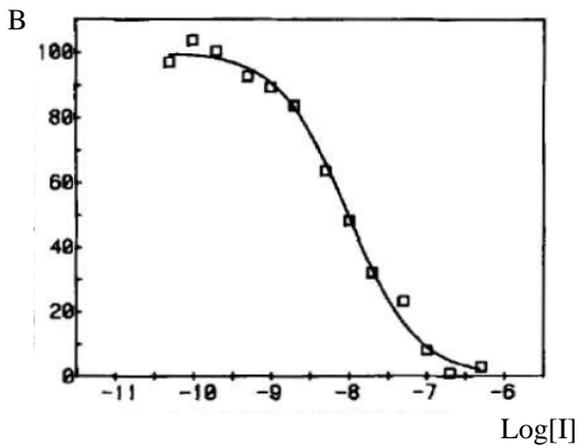


Figure 10 : Représentation linéaire d'une expérience de saturation - représentation de scatchard.



Courbes de compétition entre un ligand marqué et divers ligands non marqués C1, C2, et C3. Comparaison des CI_{50} .

$$k_i = \frac{IC_{50}}{1 + ([L^*]/k_d)}$$

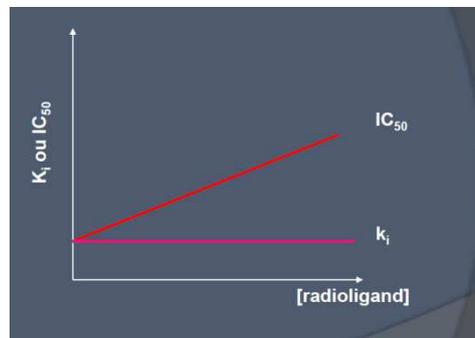
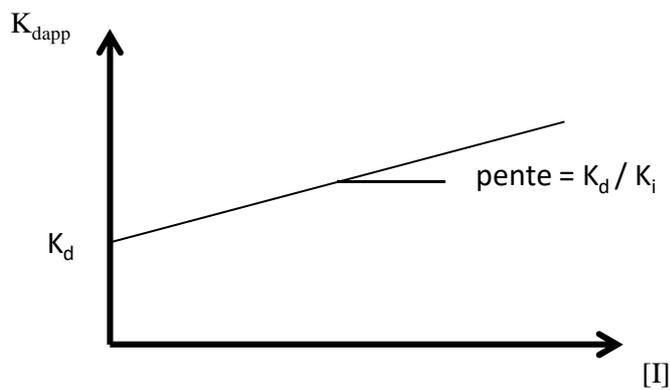
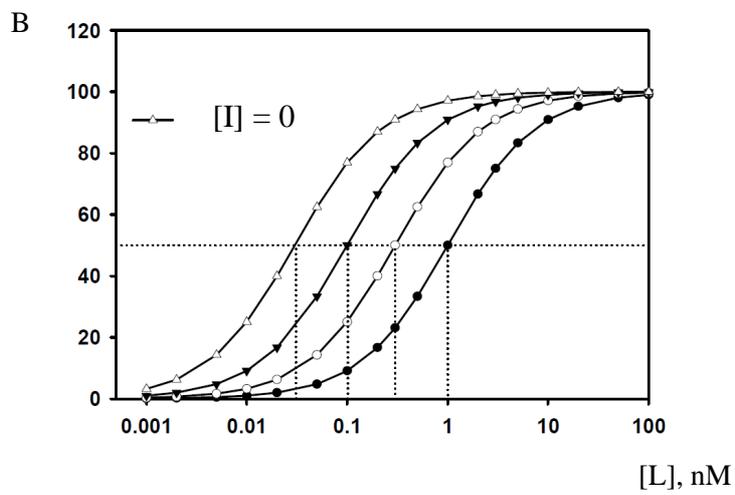


Figure 11 : Expériences de compétition.



$$\frac{[LR]}{[L]} = - \frac{1}{K_{D \text{ app}}} [LR] + \frac{B_{\text{max}}}{K_{D \text{ app}}}$$

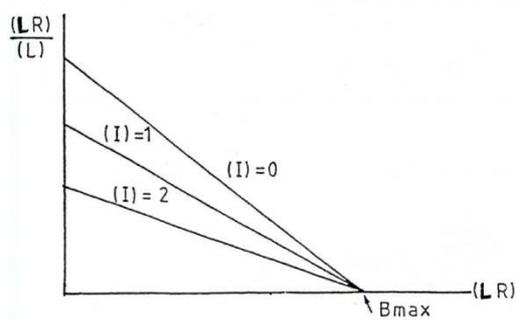
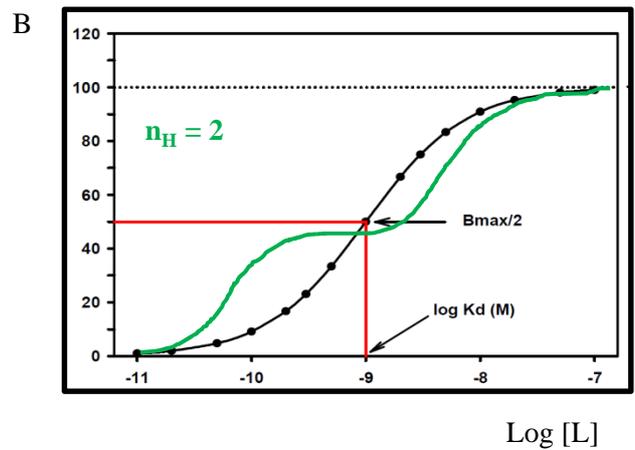
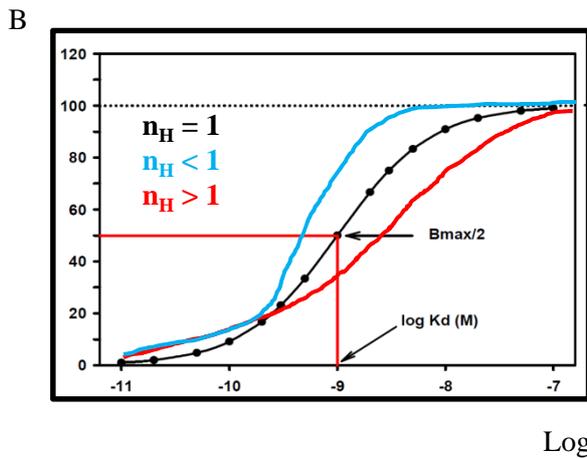


Figure 12 : Expériences de saturation en présence de différentes concentrations de ligand compétiteur I.



Représentations de Scatchard
Coopérativité positive, nulle et négative

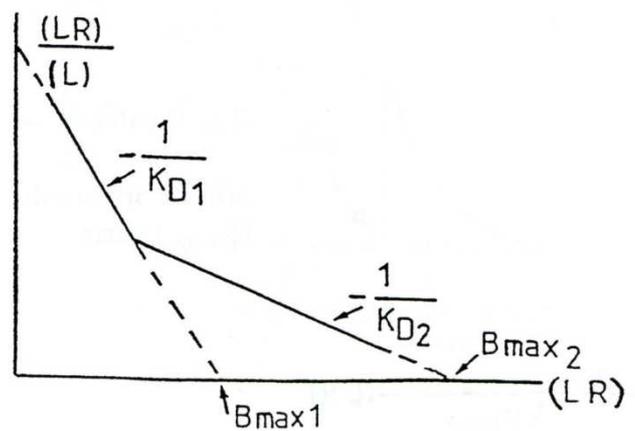
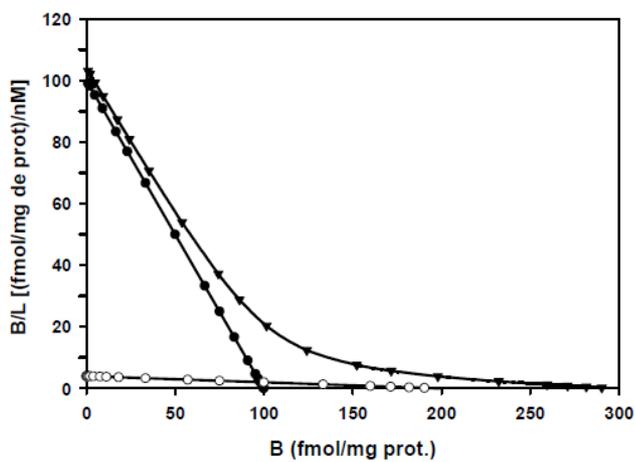
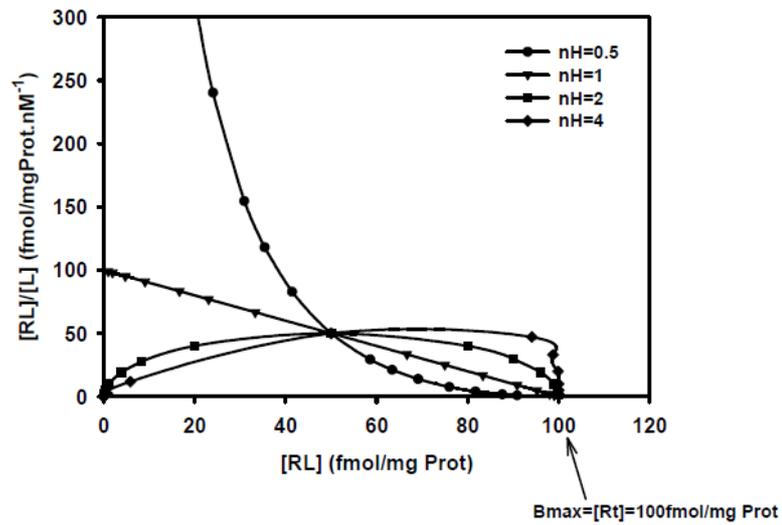


Figure 13 : Expériences de saturation en présence de 2 sites de liaisons.

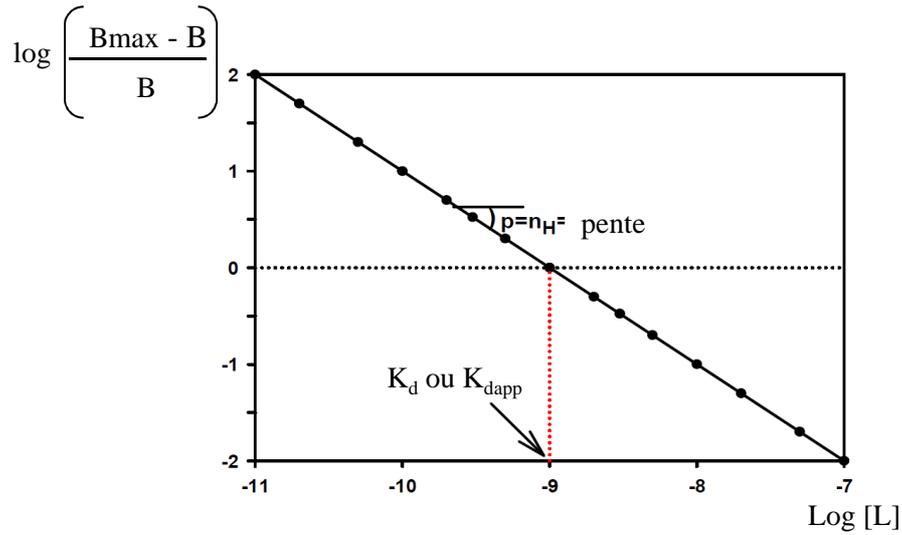
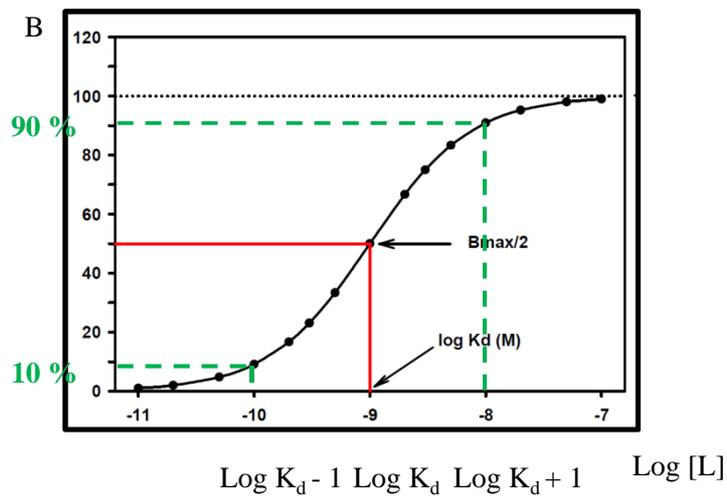
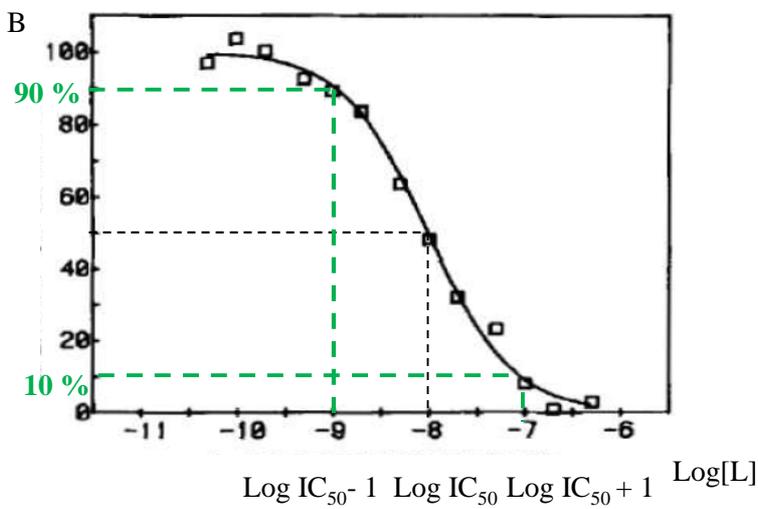


Figure 14 : Représentation de Hill.



Expérience de saturation



Expérience de compétition

Figure 15 : Détermination graphique du nombre de Hill.

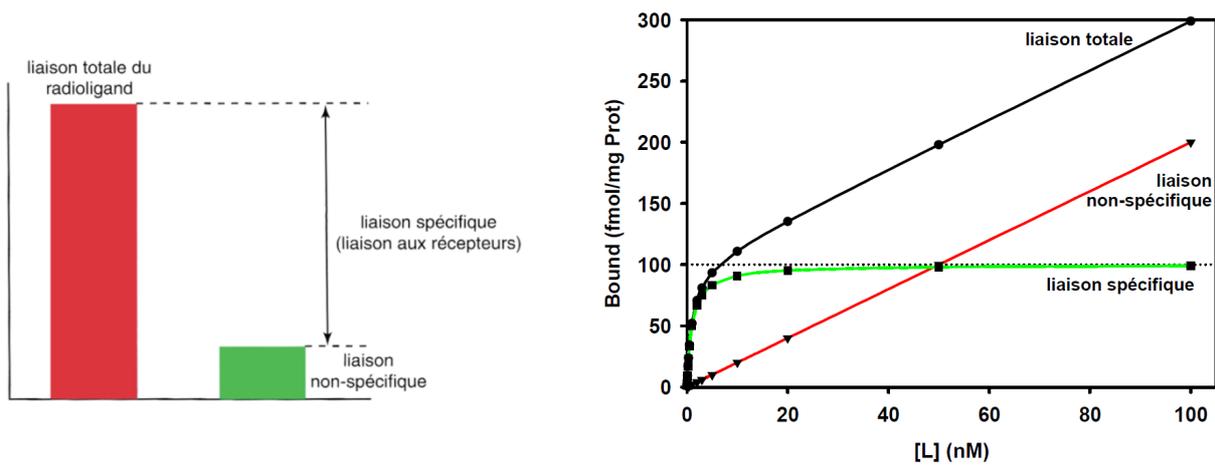


Figure 17 : Calcul de la liaison spécifique d'un ligand.

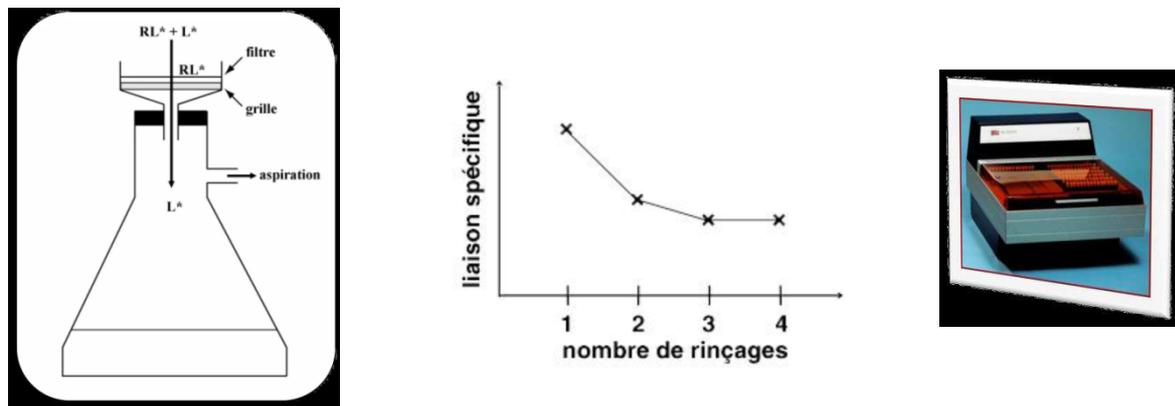


Figure 18 : Protocole expérimental des expériences de liaison - filtre et appareil de comptage de la radioactivité.

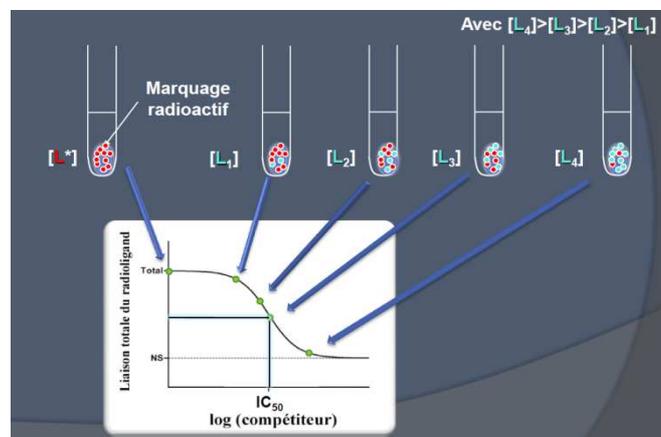


Figure 19 : Principe des expériences de compétition - L (ligand radioactif) et L (ligand froid).



Figure 20 : Autoradiographie - coupes à congélation d'organes entiers et des ligands radioactifs.

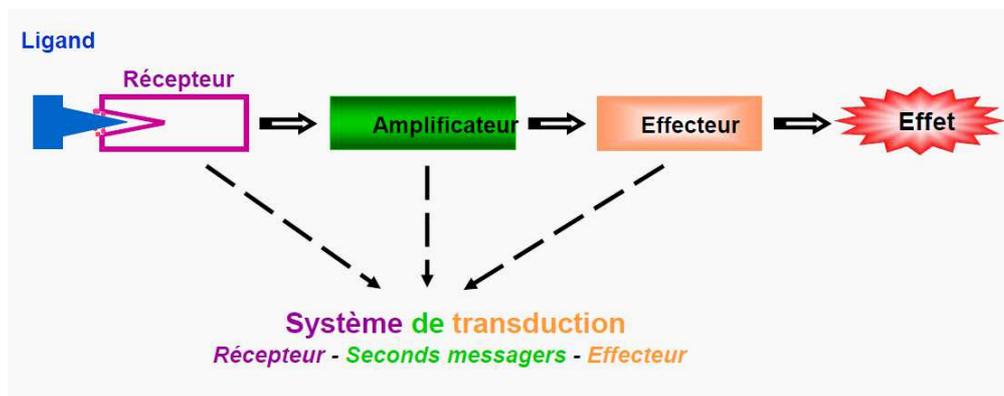


Figure 21 : Différentes étapes du système de transduction.

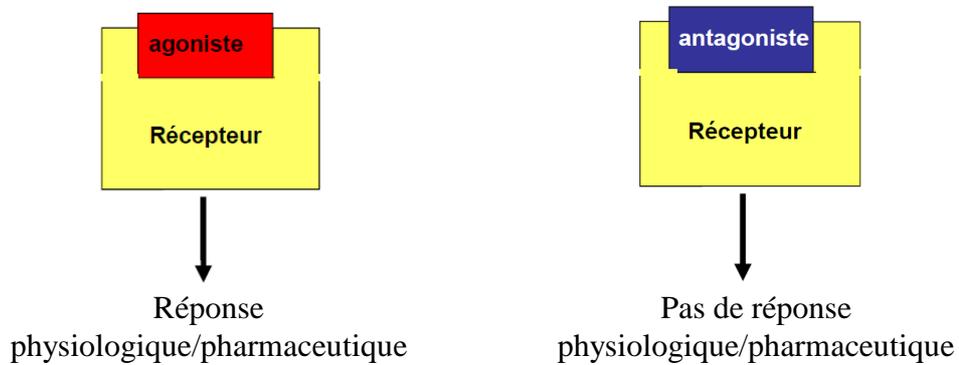


Figure 22 : Notion d'agoniste et d'antagoniste.

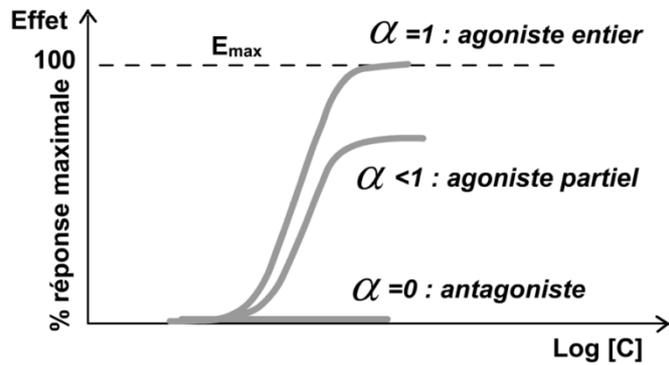


Figure 23 : Représentation graphique de la relation dose-réponse obtenue avec un agoniste entier, un agoniste partiel et un antagoniste.

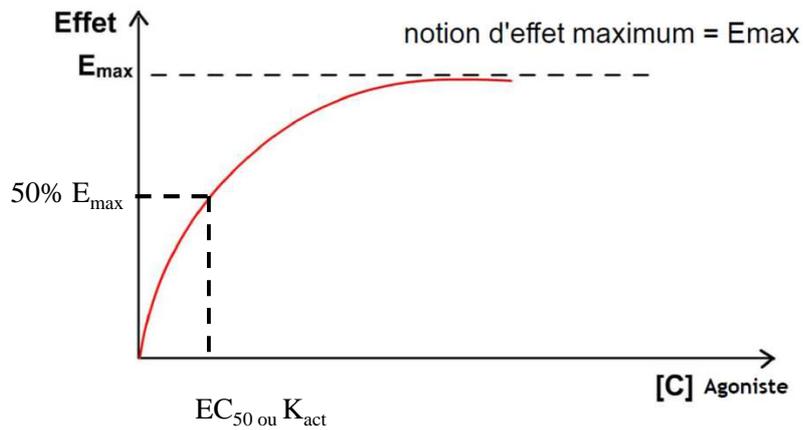


Figure 24 : Représentation graphique de la relation dose-réponse d'un agoniste.

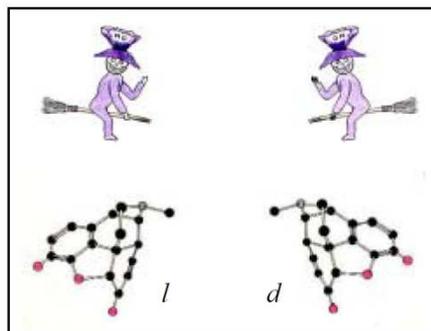


Figure 25 : Critère de stéréospécificité - pour la plupart des molécules et des médicaments, seul un isomère est actif, l'autre ne l'est pratiquement pas.

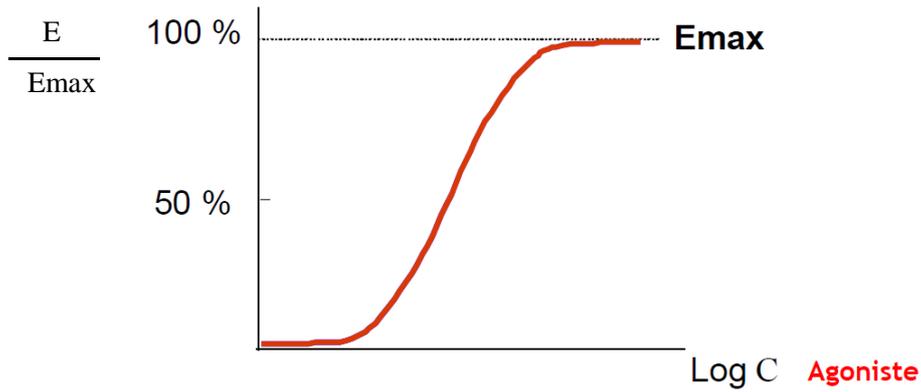


Figure 26 : Représentation semi-logarithmique de la relation dose-réponse d'un agoniste.

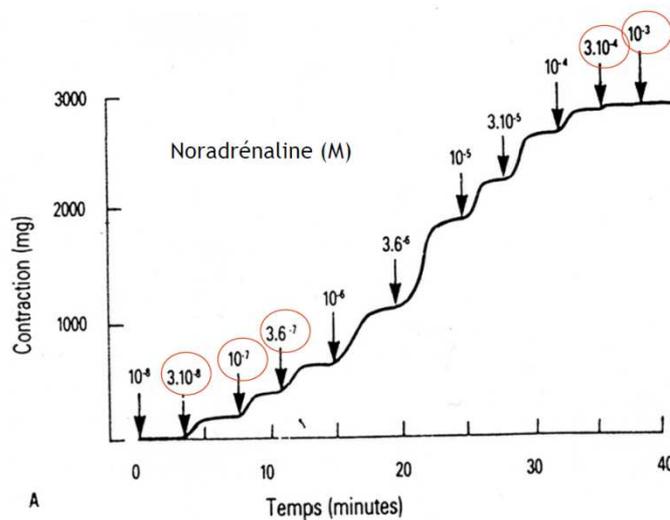


Figure 27 : Réponses quantitatives ou graduelles - mesure de l'intensité de l'effet en fonction de la dose d'agoniste.

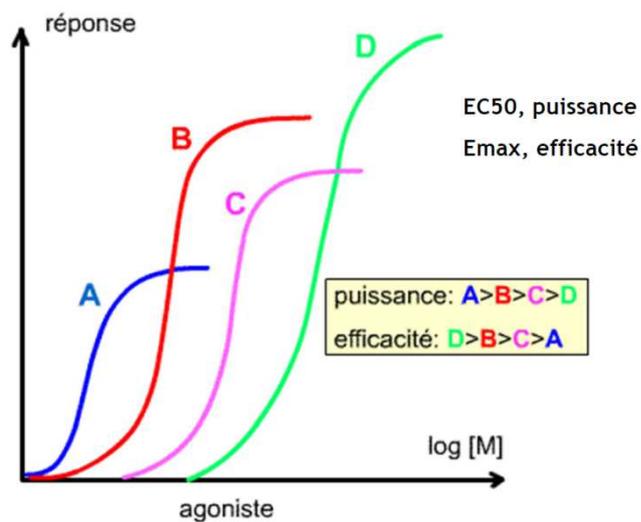


Figure 28 : Comparaison de puissance et d'efficacité de plusieurs ligands agonistes.

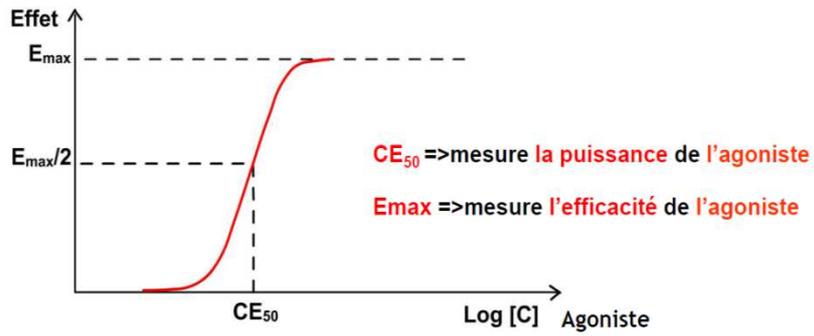


Figure 29 : Notions de puissance et d'efficacité.

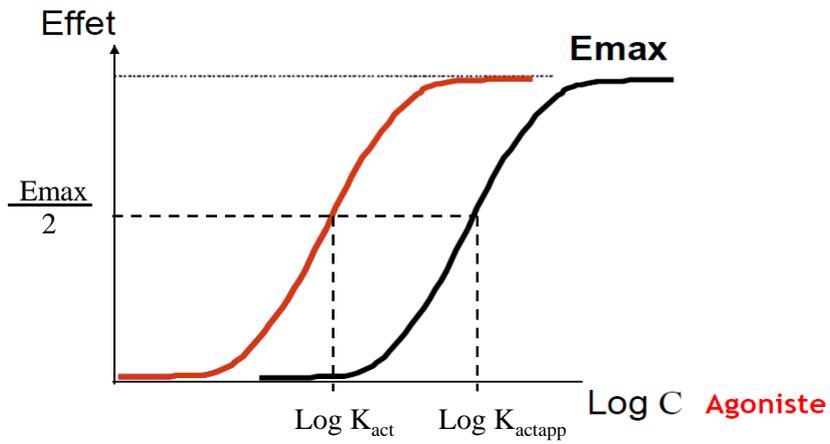


Figure 30 : Représentation graphique de la relation dose-réponse d'un agoniste en présence ou non d'un antagoniste compétitif.

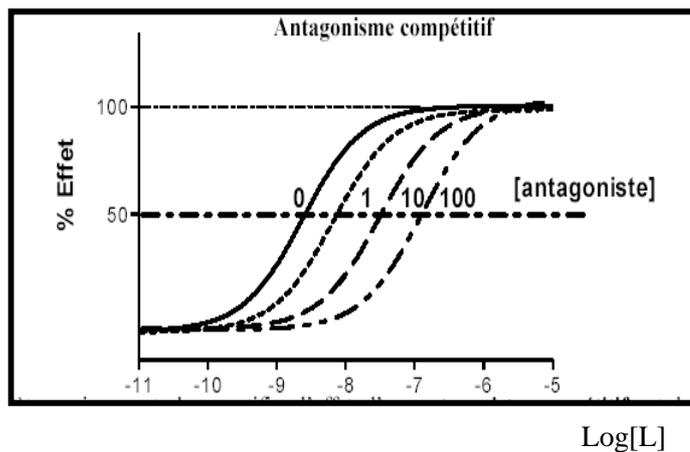


Figure 31 : Représentation graphique de la relation dose-réponse d'un agoniste en présence de concentrations croissantes d'antagoniste compétitif.

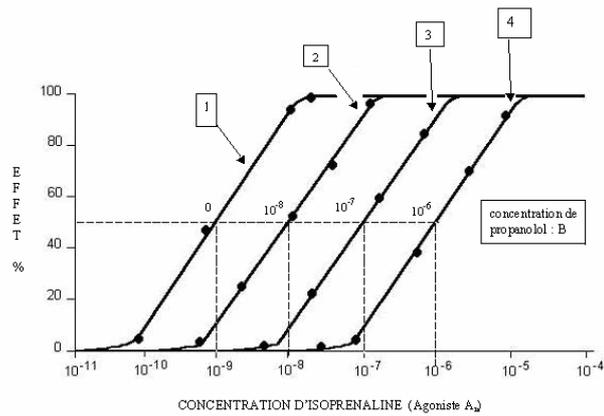


Figure 32 : Quantification de la puissance d'un antagoniste compétitif - représentation de Schild.

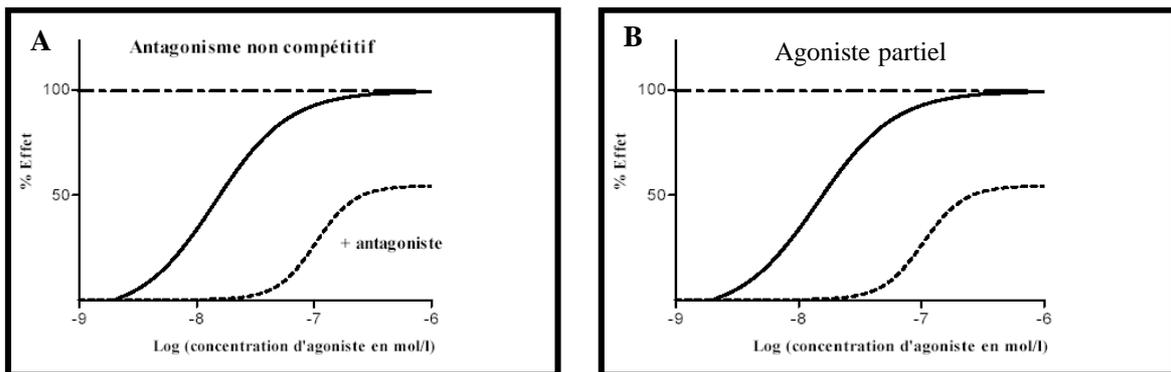


Figure 33 : Représentation graphique de la relation dose-réponse d'un agoniste en présence ou non d'un antagoniste non compétitif (A) ou d'un agoniste partiel (B).

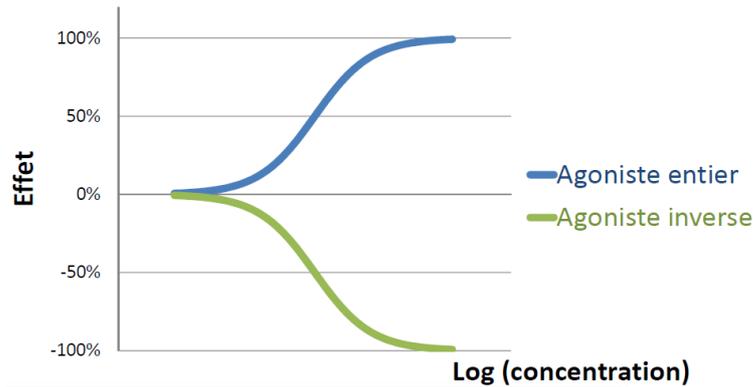


Figure 34 : Représentation graphique de la relation dose-réponse d'un agoniste entier et d'un agoniste inverse.

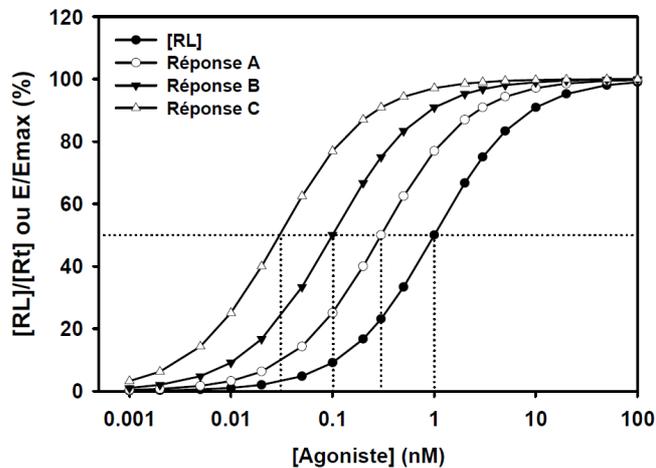


Figure 35 : Courbe dose-liaison et dose-réponse d'un agoniste à différentes étapes de la cascade de transduction conduisant à un effet biologique.

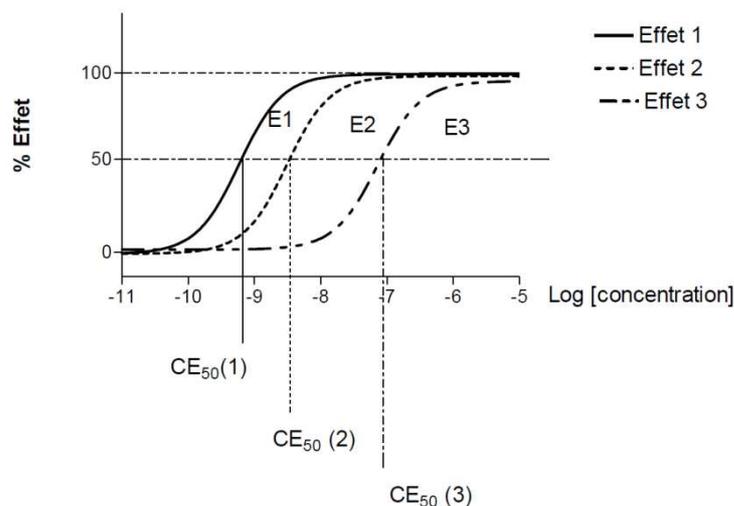


Figure 36 : Notion de sélectivité - La sélectivité de l'effet d'un médicament pour l'effet E1 vis à vis de l'effet E2 correspond au rapport des EC_{50} : $R = EC_{50}(\text{pour E2}) / EC_{50}(\text{pour E1})$. On considère que le médicament est sélectif pour E1 vis à vis de E2 si $R > 100$.

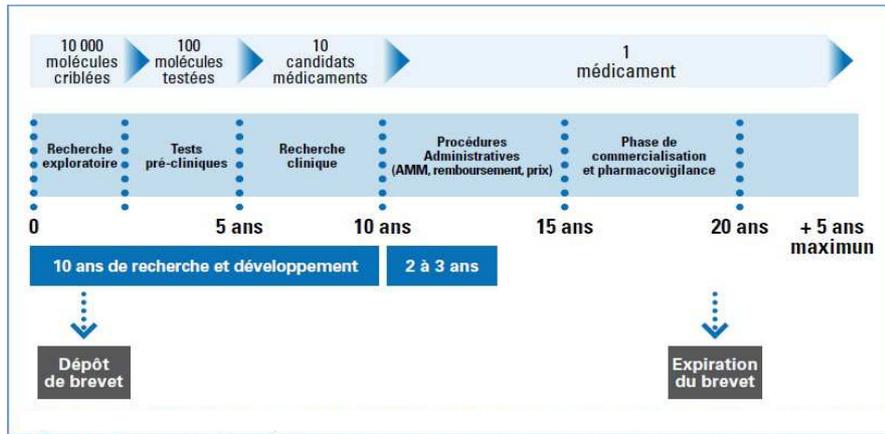
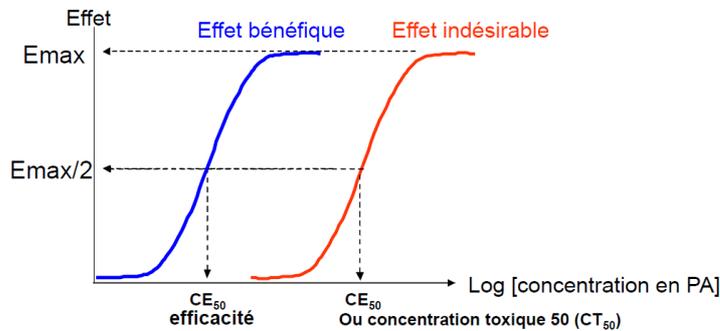
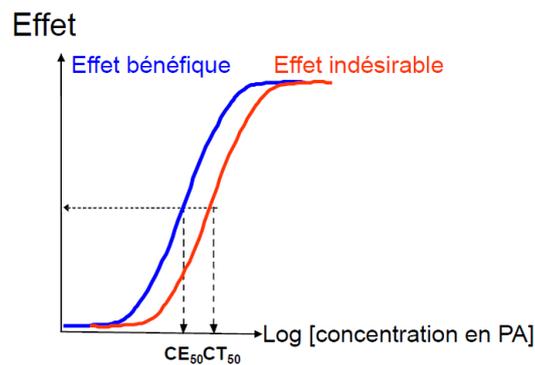


Figure 37 : Différentes étapes de la vie d'un médicament de la recherche à la commercialisation.



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

concentrations plasmatiques



Risque d'inefficacité	risque accru de toxicité
-----------------------	--------------------------

Index (ou marge) thérapeutique

Figure 38 : Notion de toxicité - effets bénéfique et indésirable (notion de marge ou index thérapeutique).

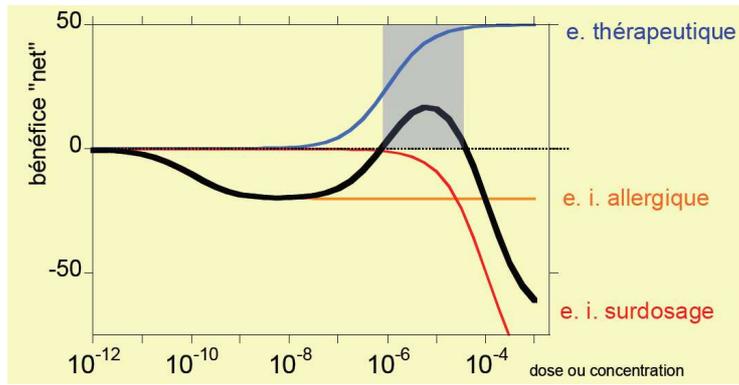


Figure 39 : Représentation de la fenêtre thérapeutique utile (en gris).

Evaluation du cours à rendre à la fin :
/ 5

Points positifs :

Points négatifs :