

Hello à tous ! c'est Anis, aka **ANiSM** sur le forum, bienvenue pour ce nouveau cours, qui fait suite à celui de Louis sur la pharmacocinétique. J'ai essayé d'écrire en grand et d'aérer un peu, bon courage l'équipe !

PHARMACOCINETIQUE 2 & PHARMACODYNAMIE

III) Métabolisme (ou Biotransformation)

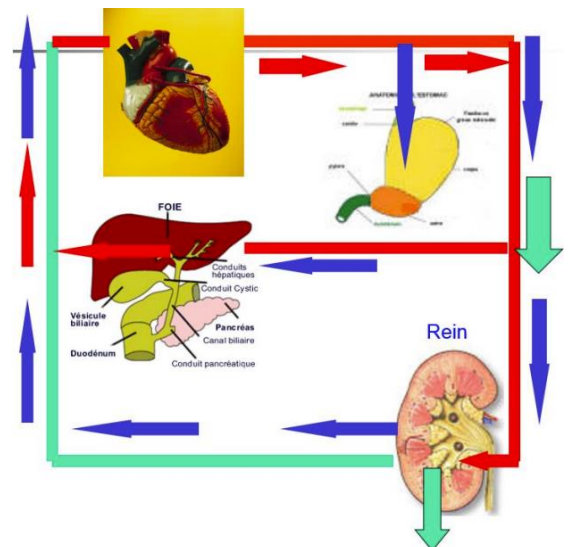
- ❖ Il faut savoir que le métabolisme précède l'élimination, mais qu'il peut être couplé à elle : par exemple, le métabolisme hépatique se qualifie aussi « **d'élimination hépatique** »



A) Ambivalence : métabolisme et élimination

1- Métabolisme et/ou élimination

- C'est l'ensemble des processus qui permettent aux produits administrés de quitter l'organisme.
 - ➔ Dans **l'excrétion** : le produit administré est éliminé sous **forme inchangée**.
Exemples : excrétion biliaire, urinaire, salivaire, dans le lait...
Vous l'aurez compris le produit est juste « excrété », il n'est pas modifié par l'organisme
 - ➔ Dans le **métabolisme** : l'ensemble des processus **modifie** les structures chimiques des produits administrés, essentiellement au niveau du **foie**, mais aussi intestins, poumons, sang, reins...



2- Paramètres essentiels pour quantifier les capacités d'élimination

- ❖ Parmi les paramètres qui nous aident au choix d'une posologie:
 - ➔ La **clairance** (CL), aide à préciser **la dose** car elle donne une idée de **la capacité d'élimination du produit** par l'organisme.
 - ➔ La **demi-vie d'élimination** ($T_{1/2}$), pour choisir le **rythme d'administration** (selon la relation concentration/effet). Le rythme d'administration sera aussi régulé par **l'aspect pharmacodynamique**. (Est-ce qu'on a besoin d'une dose élevée chaque jour ? Peut-on avoir des interruptions ?)

Même si ces deux paramètres donnent des indications différentes, ceux-ci restent **reliés**.

La clairance

On peut exprimer la clairance de **différentes manières**.

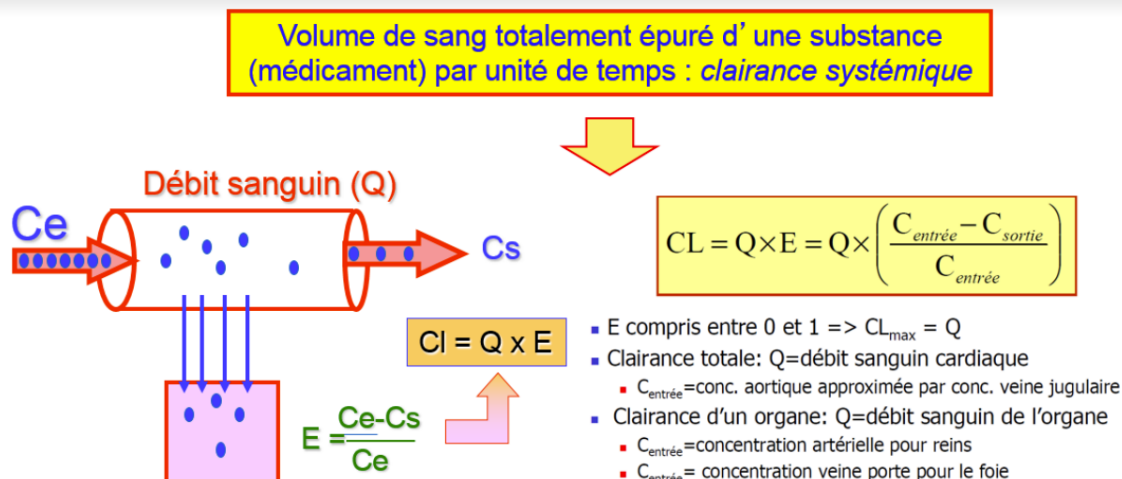
- Par **entité d'élimination** → L'organisme lui-même (Clairance totale, brute, systémique)
→ Un organe défini (Clairance hépatique : foie ; Clairance rénale)
- Par **mécanisme** → Clairance **métabolique** (souvent clairance **hépatique**) cf page 1
→ Clairance **d'excrétion / d'élimination** (rénale, biliaire)
- Clairance **sanguine** vs **plasmatique**

Clairance plasmatique = CL sanguine \times Ratio sang/plasma

Mais, quelle est la différence entre la clairance sanguine et la clairance plasmatique ?

Pour plus d'infos sur la différence entre sang et plasma, n'hésitez pas à checker vos cours de physiologie et à poser des questions à vos tuteurs !

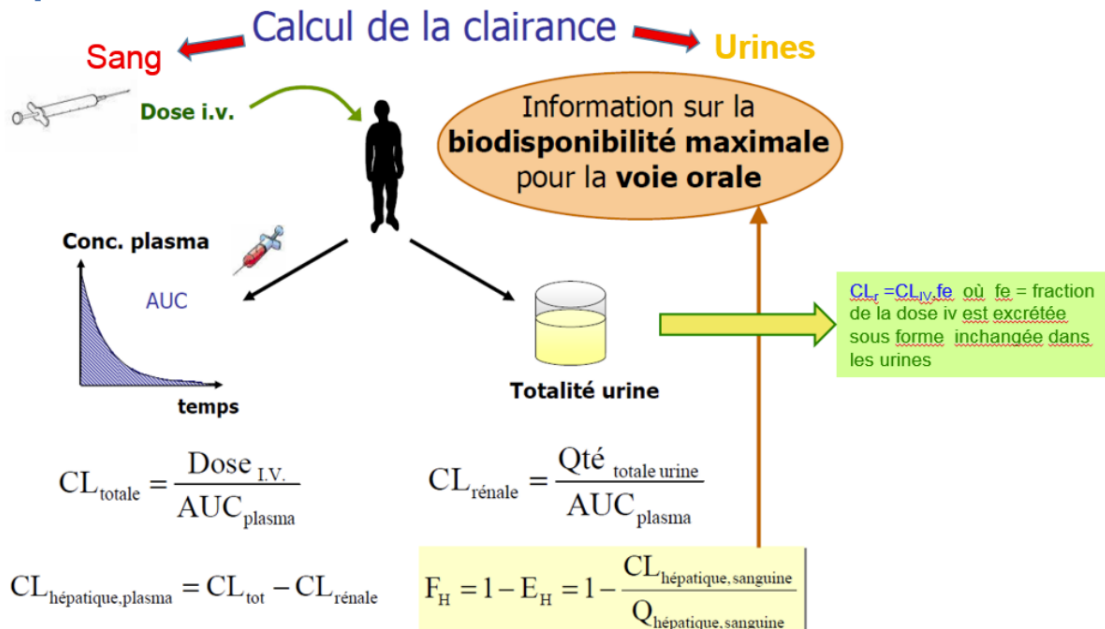
📌 Selon la molécule, le **ratio** des concentrations **dans le sang** par les concentrations dans le **plasma** peut varier. **Certaines substances**, comme les **immunosuppresseurs** ou le **tacrolimus** **pénètrent en grande quantité dans les érythrocytes**. Si on se base uniquement sur un dosage plasmatique, la **clairance plasmatique sera surestimée**. (Forcément, les érythrocytes (= Globules rouges) ne sont pas présents dans le plasma, mais dans le sang total. C'est ainsi que la clairance plasmatique est surestimée.)



Si une certaine quantité de médicament rentre, il en ressort moins : qu'une partie a été prélevée par l'organe dans lequel le sang est passé. On peut donc calculer le coefficient d'extraction E .

Image un peu compliquée au début, ici on nous montre comment calculer la **CL** (clairance) on multiplie **Q** (le débit sanguin) par **E** (qui se calcule en soustrayant la concentration du médicament à la sortie de la concentration du médicament à l'entrée, le tout divisé par la concentration à l'entrée)
Retenez juste ça pour le moment, pas besoin de s'attarder sur les détails !

Mesure d'une clairance



Autre schéma un peu compliqué, on va se focaliser sur le calcul des **clairances** (pour le moment, ne faites pas attention au calcul de F_H ce n'est pas le plus important)

On nous montre comment calculer la **CL totale**, la **CL rénale**, et la **CL hépatique, plasma**

Rappel : CL totale = CL rénale + CL hépatique

(AUC = aire sous la courbe, Dose IV = la dose du médicament introduite en injection intraveineuse)

❖ Généralement, le calcul de la clairance se fait **par le sang**, mais il est possible de le faire aussi **par les urines**.

➔ Cela donne une idée de la **clairance rénale**, même si ce n'est pas très précis.

- Si on donne un produit par **voie orale** : la biodisponibilité **n'est pas maximale**.
- **Par voie IV**, la biodisponibilité est **maximale** (pas d'interférence), on pourra calculer la **clairance systémique**. (volume de plasma totalement épuré d'une substance par unité de temps, donc représentative de tout l'organisme)

❖ Pour **connaître une clairance spécifique** : **clairance totale – clairance rénale**

Par exemple, si on sait que l'élimination se fait par le rein et le foie, si on enlève la clairance rénale on peut estimer la clairance hépatique.

B) Le métabolisme en lui-même

→ C'est l'ensemble des **biotransformations** que va subir le médicament

- ❖ Il ne concerne **pas** forcément **tous les médicaments**
- ❖ On a des modifications de la **structure chimique** (1^{ère} phase) (*on revoit ça*)
- ❖ Il transforme le produit actif en **métabolite(s) plus hydrosolubles**, éliminables dans les urines
- ❖ Réactions enzymatiques
- ❖ **Dans le foie principalement** (mais possible aussi dans les intestin, poumons, rein...)
- ❖ Concourt à l'élimination car le médicament en tant que tel disparaît de la circulation

Le métabolisme se fait en 2 étapes :

- 1) **Chimique** : La structure du produit actif est transformée en un métabolite + **hydrosoluble, + éliminable** grâce à des substitutions, ajouts, réactions enzymatiques etc...
- 2) **Conjugaison** : **Ne modifie pas la structure propre de la molécule mère** mais va accrocher une substance endogène qui va **solubiliser la molécule** et **inactiver le PA** (*produit actif*)

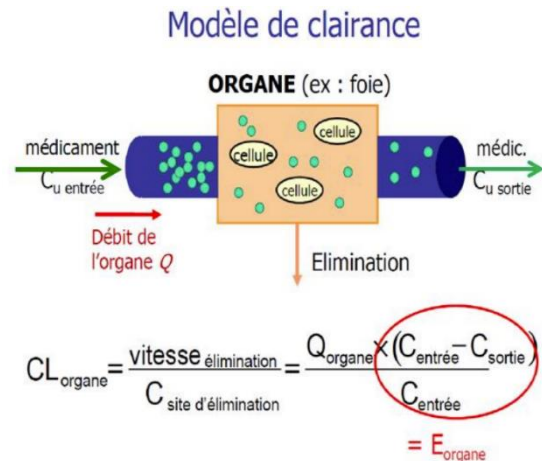
Très simple : - Dans le métabolisme chimique, on touche aux différentes fonctions et chaînes de la molécule en la modifiant, pour avoir un métabolite différent.

- Dans le métabolisme par conjugaison, le molécule reste **la même**, seulement on va lui accrocher une substance qui va la solubiliser !

1) Clairance hépatique

La clairance hépatique se décompose en deux :

- **clairance métabolique** : nécessite une biotransformation du PA par les hépatocytes pour devenir un métabolite
- **clairance biliaire** (pas besoin de métabolisme)



2) Biotransformations

a- Réactions mise en jeu

On distingue deux types de biotransformations :

❖ Réactions de phase I : **oxydation, réduction, hydrolyse** (*ce sont des réactions chimiques*)

→ création ou modification d'un groupement fonctionnel

❖ Réactions de phase II : **conjugaison** (acide glucuronique, acétyl, sulfates...) → Le médicament se lie à une molécule endogène (**+ hydrosoluble, - toxique**)

(on répète ce qu'on a vu dans la partie sur le métabolisme en deux étapes, j'espère que c'est bien compris !)

Ces réactions peuvent être **indépendantes ou couplées**. Si elles sont couplées, **la phase de fonctionnalisation est la 1ère phase de métabolisme** (*phase de fonctionnalisation = réactions de phase I*). Les métabolites obtenus pourront, **dans un second temps**, subir une **réaction de conjugaison**.

b- Mécanismes et objectifs

Généralement, ce sont les molécules **apolaires ou liposolubles** (*cf vos cours de physio*) qui vont subir des biotransformations (donnent des métabolites **polaires** éliminés plus facilement).

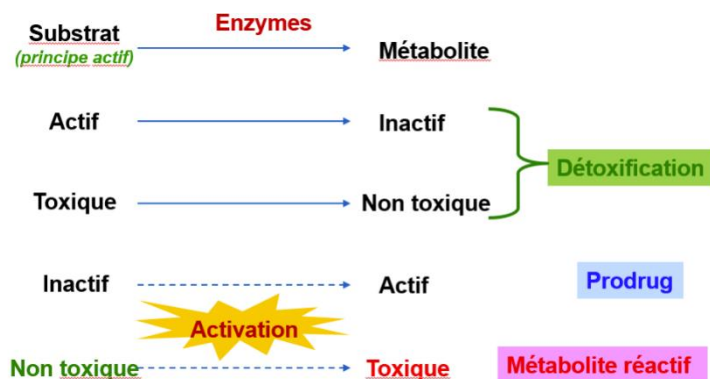
Si à la base c'est trop apolaire --> on transforme pour rendre la molécule + polaire

Qui dit + polaire --> dit + facilement éliminable.

Fonctionnalisation	Conjugaison
<u>dé-alkylation</u> = enlever un méthyl <u>réduction</u> = ajout d'H <u>oxydation</u> = ajout O à la place H ou O se fixe sur N, <u>hydrolyses</u> (estérases) = couper le lien entre un OH et autre chose.	La molécule ne change pas, (+++) mais vont se fixer différents substrats endogènes , - Cela va permettre de rendre le PA plus hydrosoluble - Cela permet de protéger la molécule mère.

(Toujours ici les deux phases de métabolisation avec quelques explications, je pense que là c'est bien compris mdr)

c- Conséquence du métabolisme sur les médicaments



❖ **Prodrug** : (ou promédicament) La molécule administrée ne devient active **qu'une fois métabolisée**.

- ➔ Permet de faciliter le passage du substrat vers les cellules de l'organisme
- ➔ Permet de protéger de certaines destructions lors de son trajet.

❖ **Métabolite réactif** : la molécule telle qu'on l'administre n'est pas toxique, mais **le devient lorsqu'il est biotransformé**.

Exemple : le paracétamol, dont le métabolite est très réactif et crée des cytolyses hépatiques lors de surdosages importants.

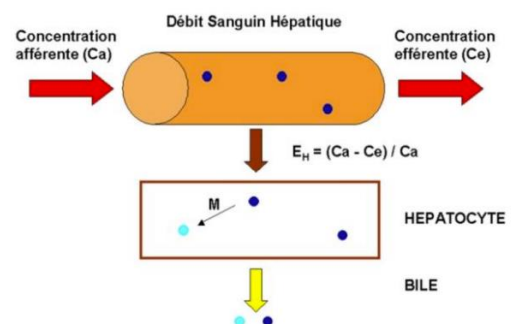
3) Paramètres influençant la clairance hépatique

La clairance hépatique va dépendre :

- **du débit sanguin hépatique (QH)**
- **de l'activité enzymatique hépatique (CL_{int} = clairance intrinsèque)**
- **De la fraction libre fu.**

❖ **L'équipement enzymatique** va varier entre les individus et leur santé.

❖ S'il y a une activité enzymatique importante on verra une élimination et de la molécule mère **et** du métabolite.



*On se focalise ici sur la clairance **hépatique** : de quoi dépend-elle ? Des 3 paramètres cités précédemment. On va développer un peu plus ça pour mieux comprendre.*

a- Notion de clairance intrinsèque

- C'est le reflet de la capacité des hépatocytes à **éliminer une substance en dehors de toute influence du débit sanguin hépatique**. *(car le débit sanguin hépatique permet l'amener plus ou moins de médicaments et donc de favoriser plus ou moins la clairance hépatique, donc on ne prend pas en compte ce paramètre pour exprimer pleinement la clairance intrinsèque).*

Elle dépend :

- Du **coefficient de partage** de la substance entre les hépatocytes et le sang
- De la **taille du foie**
- De la **somme des activités enzymatiques**

⊗ Si on a un débit sanguin relativement faible mais une forte capacité de clairance intrinsèque, la clairance hépatique sera donc **significative**.

⊗ Si on a un débit sanguin très important mais une clairance intrinsèque très faible, la clairance hépatique **n'augmentera pas**.

Donc on voit que la clairance intrinsèque, propre au foie joue un rôle majeur dans la clairance hépatique

b- Notion de coefficient d'extraction

Cette notion de coefficient d'extraction nous permettra de faire une classification des médicaments, ce qui est très utile lors d'une prescription.

Il faut savoir que le coefficient d'extraction ici va prendre en compte en plus **l'activité enzymatique intrinsèque**.

On rappelle que le Coeff d'extraction, c'est $E_H = (C_{\text{entrée}} - C_{\text{sortie}}) / C_{\text{entrée}}$

On a fait 3 catégories :

❖ Si $E > 0,7$: **extraction hépatique importante**

- La clairance hépatique **ne dépend que du débit sanguin** = facteur limitant, car la clairance intrinsèque est naturellement forte. Notre foie étant capable d'éliminer beaucoup De médicament, plus on en amène, plus il en élimine.

*Comment interpréter ça ? On a vu que la clairance hépatique dépendait de plusieurs paramètres, parmi eux la **clairance intrinsèque** et le **débit sanguin**. Si le coeff d'extraction est important, alors forcément l'activité enzymatique intrinsèque l'est aussi. Alors, la clairance hépatique totale dépendrait du débit sanguin (qui peut augmenter ou diminuer).*

❖ Si $0,3 < E < 0,7$: **extraction hépatique modérée**

❖ Si $E < 0,3$: **extraction hépatique faible**

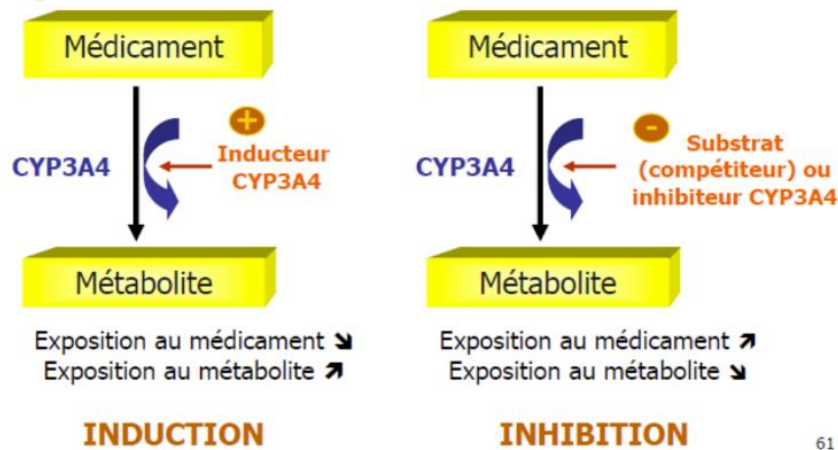
- La clairance hépatique dépend de la fraction libre et de la clairance intrinsèque

c- Facteurs influençant la clairance intrinsèque

- ❖ Modification du **débit sanguin hépatique** : Insuffisance cardiaque, shunt porto-cave, repas, médicaments (bétabloquants, vérapamil)
- ❖ Modification de la **clairance intrinsèque** : **Induction et Inhibition enzymatique** (*on en reparle dans la prochaine partie*). (Exemple : le pamplemousse), polymorphismes génétiques ; insuffisance hépato-cellulaire ; hypoxie ; âge
- ❖ Modification de la **fraction libre** : distribution
- ❖ Modification de la **clairance biliaire** : cholestase intra et extra-hépatique (blocage de la clairance biliaire, et donc de l'élimination du médicament).

d- Notion d'induction et d'inhibition enzymatique

Certains médicaments peuvent modifier l'activité enzymatique, en provoquant soit une **induction**, soit une **inhibition** des **cytochromes P450**, plus particulièrement 3A4 → responsables d'un maximum de biotransformations.



61

Induction

Inhibition

• Fonctionnement moléculaire

- On va augmenter la **synthèse protéique de cytochromes**

Si vous avez 10 cytochromes P450, et qu'en présence de médicaments inducteurs vous arrivez à 100 cytochromes, vous allez multiplier par 10 la capacité métabolique.

- L'exposition au médicament mère **diminue** alors que l'exposition aux métabolites (produits de la transformation du médicament) va **augmenter**.

- **Plusieurs jours pour avoir les effets** (le temps de synthétiser les protéines), mais après l'arrêt du médicament, il faudra attendre plusieurs jours pour que l'effet cesse.

• Fonctionnement physique

- On a un médicament qui est associé au premier médicament (celui qui normalement doit être biotransformé par les cytochromes). Ce 2e médicament est aussi substrat des mêmes cytochromes, mais **avec une forte affinité**. Le 2e médicament va venir se fixer sur les sites de biotransformation de ces cytochromes et va donc empêcher la biotransformation du premier médicament en occupant sa place.

- Donc l'exposition au premier médicament = substance mère **va augmenter** puisque celui-ci ne sera pas éliminé, et l'exposition aux métabolites va diminuer puisque ceux-ci ne seront pas formés.

- La durée correspondra au **temps de présence du 2e médicament dans l'organisme**. Quand on arrêtera l'administration du médicament, dans les heures qui suivent, le métabolisme reprendra normalement

e- Effet du polymorphisme génétique sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie d'un médicament

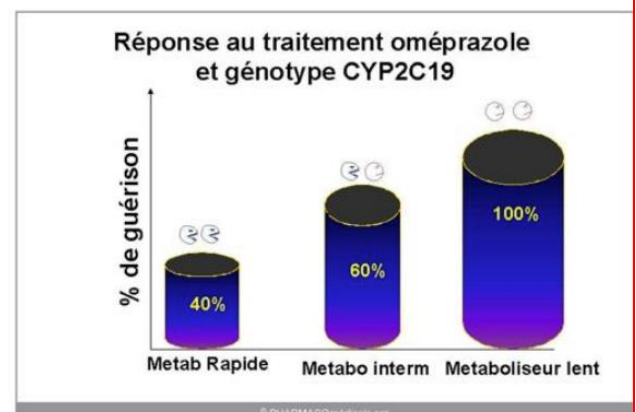
Exemple de l'oméprazole et CYP 2C19

Métabolisme de l'oméprazole avec le cytochrome 2C19

On a 3 catégories de patients :

- ❖ On retrouve tout d'abord la **pharmacocinétique normale**, des patients « normaux ».

- ❖ Les **métaboliseurs rapides** = extensifs : à la même dose, on a une **perte importante** de l'exposition du malade au médicament, car celui-ci a **été très métabolisé**. On pourra se permettre **d'augmenter les doses** afin de maximiser l'effet.



❖ **Les métaboliseurs lents** : à la même dose, vont avoir une exposition bien plus prolongée (conduisant à 100% de guérison, contrairement aux métaboliseurs rapides où cela est à 40%). Il faudra diminuer la dose, afin **d'éviter un phénomène d'inefficacité/de toxicité lié à un surdosage**.

Pharmacogénétique et posologie de la 6-mercaptopurine :

C'est un médicament anti-leucémique et immunosuppresseur. On l'utilisait dans les préventions de rejet de greffe.

- ➔ Chez la plupart des patients il n'y a pas de mutation sur les chromosomes, **ils pourront éliminer le produit normalement**.
- ➔ Chez des patients avec une mutation **hétérozygote**, cela ne change pas grand-chose, on a le même genre de posologie que chez les patients sans mutation.
- ➔ Chez les patients avec une mutation **homozygote**, on est dans l'obligation de diminuer drastiquement la posologie. À cause de la mutation, une dose normale provoquerait **une très grande toxicité**.

D'ailleurs, avant de donner ce médicament, on sera obligé de faire un phénotype pour être sûr de la dose à administrer et ne pas prendre de risque pour le patient.

4) Excrétion biliaire

Concerne surtout les molécules de **haut poids moléculaire**

- ❖ Touche toutes les molécules : aussi bien la molécule mère que le(s) métabolite(s)
- ❖ **Polarité, ionisation** favorisent cette voie
- ❖ Transport actif possible (saturable, induit ou inhibé)
- ❖ Interactions médicamenteuses possibles
- ❖ Participation éventuelle à un cycle entéro-hépatique * (favorise la réabsorption au niveau de l'intestin)

Si tu veux en savoir un peu plus sur le cycle entéro-hépatique, regarde ce post 😊 :

<https://www.carabinsnicois.fr/phpbb/viewtopic.php?f=2276&t=152289&p=679364&hilit=cycle+entero#p679364>

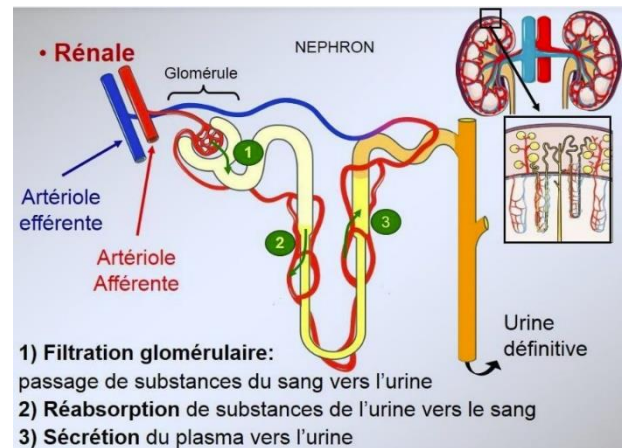
IV) Elimination

Avant d'attaquer à l'élimination, rappelons quelques concepts (*que vous voyez surtout en physiologie et en histologie du S2, désolé si ce n'est pas trop clair pour le moment 😊*)

Les reins sont les principaux organes d'élimination des médicaments et/ou de leurs métabolites.

Tout commence avec le sang, qui passe par les néphrons (unité fonctionnelle du rein), qui donne ensuite **l'urine** qui est éliminée par la suite.

L'unité de base qui permet l'élimination est le **néphron**. Son rôle c'est de récupérer à partir du sang qui passe au niveau du glomérule un certain nombre d'éléments. Il va former l'urine primitive puis l'urine définitive.



Il y a 3 étapes particulières au niveau de ce néphron :

1) **La filtration glomérulaire** : les substances vont être filtrées, et vont passer au niveau du glomérule dans **l'urine primitive** (*ce n'est pas encore l'urine définitive, plus tard certains éléments pourront être réabsorbés !*) avec des substances libres (= pas liées à une protéine): si le médicament peut passer, le médicament avec **une protéine qui est volumineuse ne pourra pas**.

2) **La réabsorption tubulaire** : Des substances qui vont de l'urine vers le sang (*comme dit dans l'étape d'avant, de l'urine primitive vers le sang, selon les besoins de l'organisme*). Une fois arrivée dans le tubule, la substance peut retourner dans le sang. Cela dépend de **ses propriétés physico-chimiques** : pKa, poids moléculaire, pH du milieu.

✍ *Cela est mis à profit par les urgentistes : on peut modifier le pH des urines, selon la molécule avec laquelle on a été intoxiqué.*

3) **La sécrétion** : concerne les molécules qui n'ont pas été ultrafiltrées. Elles vont shunter les 2 premières étapes et vont passer **des vaisseaux sanguins** (qui sont le long du néphron) à **l'urine définitive**.

1) Filtration glomérulaire

Le débit sanguin rénal étant important, cela permet de faire des comparaisons entre **le débit de filtration d'un médicament donné** et le **débit maximal théorique**. Cela permettra de **savoir dans quelle proportion un médicament est filtré**.

2) Réabsorption tubulaire

La réabsorption tubulaire est un processus non obligatoire pour un médicament.

- ❖ Elle Concerne les molécules qui ont été **déjà filtrées** (*forcément, pas possible de réabsorber une molécule qui n'a pas été filtrée précédemment du sang vers l'urine primitive*)
- ❖ Retour dans la circulation sanguine
- ❖ Diffusion passive

3) Sécrétion tubulaire

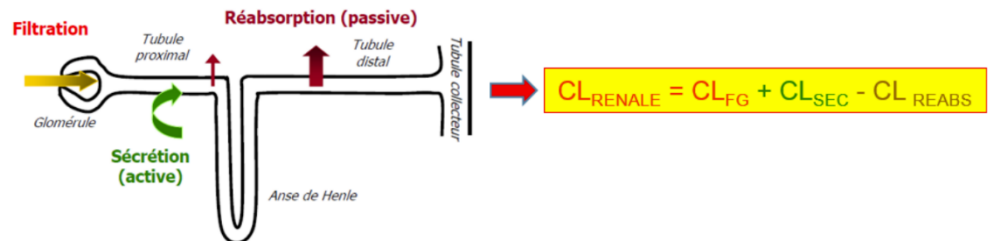
- ❖ Processus non obligatoire pour un médicament
- ❖ Concerne les molécules qui **n'ont pas (encore) été filtrées** ou qui ont été **réabsorbées**
- ❖ Transport **actif** via transporteurs (*qui dit actif, dit : [cf physio, encore une fois]*)
 - ➔ Saturation
 - ➔ Compétition
 - ➔ Risque d'interactions médicamenteuses

Ces interactions médicamenteuses peuvent être mises à profit notamment avec des médicaments s'éliminant rapidement par voie urinaire, dont on veut prolonger artificiellement la durée de rémanence dans l'organisme (Exemple : pénicilline).

4) Clairance rénale

Plusieurs paramètres influencent la clairance rénale, parmi eux le débit de filtration glomérulaire, la sécrétion tubulaire, la réabsorption tubulaire ou encore la variation de la fraction libre du médicament.

Petit schéma illustrant tout ça, je suis conscient que ce n'est pas facile pour le moment, surtout que c'est des notions de physio et d'histo du S2, mais ça va finir par venir !



Quelques calculs et formules

- ❖ La clairance systémique après IV se calcule selon:

$$Cl = \text{dose}_{IV} / ASC_{IV}$$

- ❖ Si le médicament est administré per os (*per os = par voie orale*)

$$Cl = F \times \text{dose}_{orale} / ASC_{orale}$$

- ❖ Importance relative de l'élimination rénale par rapport à l'élimination

totale ? $CL_{TOTALE} = CL_{RENALE} + CL_{HEPATIQUE} + CL_{AUTRES}$

Si certaines fonctions d'élimination sont perturbées, on devra **adapter la posologie** !

5) Demi-vie d'élimination

- C'est le temps nécessaire pour que, après l'administration d'un médicament, **sa concentration plasmatique diminue de moitié**. La demi-vie est exprimée en unité de temps et peut varier de quelques minutes à plusieurs semaines selon les médicaments.
-

On peut la calculer soit par :

- **Calcul graphique** (on regarde sur une courbe le temps qu'il faut pour que la concentration soit égale à la moitié de la concentration initiale)

- **Par résolution de l'équation suivante :**

$$C = C_0 \times \exp(-k_e \times t)$$

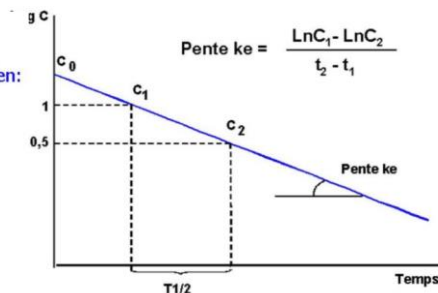
Pour $t = T_{1/2}$ et en passant en logarithme népérien:

$$\ln C_0/2 = \ln C_0 - (k_e \times T_{1/2})$$

$$k_e \times T_{1/2} = \ln 2$$

$$T_{1/2} = \ln 2 / k_e$$

$$T_{1/2} = 0,693 / k_e$$



Pris de la diapo de la ronéo de l'an dernier : en vrai osez des étapes du calcul, voire même du graphique pour le moment : retenez juste la **formule finale**, comme quoi la demi-vie d'élimination = 0,7 divisé par la **constante d'élimination (Ke)**.

+++

- La clairance joue sur la **dose**
- La demi-vie joue sur le **rythme d'administration**

De plus, la demi-vie est + facile à interpréter sous forme logarithmique que décimale, que ce soit par graphique ou dans les calculs.

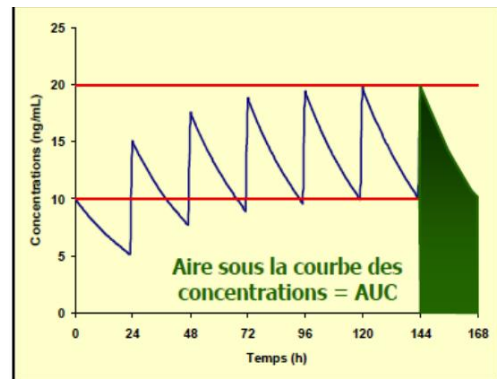
Petit rappel : Si $CL = K_e \times V_d$, et que $T_{1/2} = \ln 2 / K_e$, alors $T_{1/2} = (\ln 2 \times V_d) / CL$

Il faudra savoir jouer avec ces formules, selon si on vous demande de calculer la clairance, la demi-vie d'élimination, le volume de distribution ou la constante d'élimination !

- Il faut **5 demi-vies** pour atteindre l'état d'équilibre, (*nécessaire pour raisonner sur la bonne exposition d'un patient à un médicament.*)
- Quand on veut arrêter un traitement, il faut attendre **7 demi-vies après la dernière administration** pour considérer le médicament éliminé.
- La concentration à l'équilibre est **proportionnelle** à la dose administrée et au rythme d'administration.
- S'il y a une accumulation due à des prises répétées, il faut diminuer la dose administrée où espacer les prises.

Définition d'une exposition cible

- ❖ On définit l'exposition au médicament en calculant **l'aire sous la courbe** une fois à l'équilibre.
- ❖ Il faudra se trouver **dans la fenêtre d'intérêt** : c'est là où le médicament est efficace et a une **toxicité moindre**. La fenêtre d'intérêt s'appelle aussi **l'index thérapeutique**.

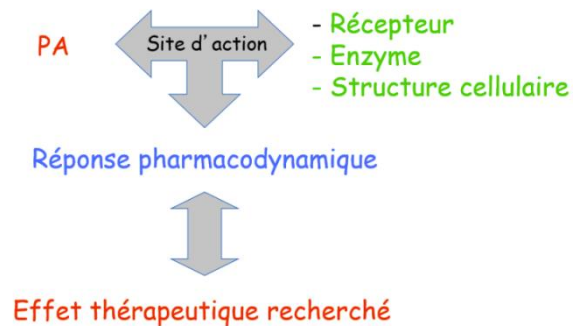


- Pour certains médicaments, l'index thérapeutique est très élevé : Il n'est donc pas difficile de connaître la posologie
- Pour d'autres médicaments (surtout ceux très efficaces dans des pathologies sévères) l'index thérapeutique est très étroit : il faudra faire très attention à la posologie.
- Si la fenêtre d'intérêt (index thérapeutique) est étroite, il suffit d'augmenter un peu trop la dose pour que ce soit **toxique** pour l'organisme, ou de la diminuer un peu pour que le mdc s'avère **inefficace**.*

Si on veut réadapter la posologie d'un patient, il faudra attendre **le plateau d'équilibre**. Vous l'aurez compris, celui-ci correspond à **5 demi-vies d'élimination**.

PHARMACODYNAMIE

- C'est l'étude des effets des **principes actifs** et de leurs **mécanisme d'action**.



A) Etude dose-réponse dans une population

- ❖ Si on fait une étude entre la dose et la réponse dans une population donnée, la majorité de la population se trouve au milieu de la courbe de Gauss.
 - ❖ A gauche de la courbe de Gauss, pour une même dose, on aura une **réponse faible**, un effet minimal, les individus résistants.
 - ❖ A droite de la courbe de Gauss, pour la même dose, on aura une **réponse extrême**, un effet maximal, les individus sensibles.
- Au sein d'une population on observera donc cette **variation de réponse** à un médicament, dépendant de la **sensibilité intrinsèque** de chacun.

B) Agoniste / Antagoniste

Le médicament (= clé) se fixe sur le récepteur (= serrure).

- Deux types d'actions:

- **Déclenchement ou stimulation** = on potentialise un phénomène physiologique : action agoniste (hormones, corticoïdes...)
- **Suppression ou dépression d'un phénomène physiologique**: action antagoniste (antihistaminiques, bêta-bloquants...)

Patient souffrant d'hypotension



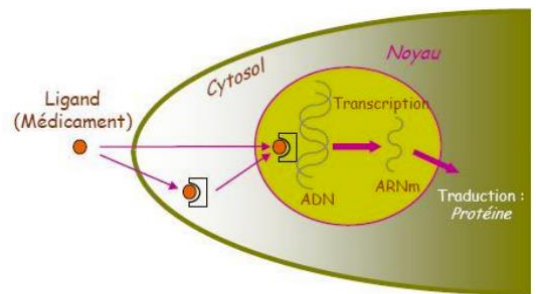
Patient souffrant d'hypertension



C) Différents types de récepteurs

1) Récepteurs nucléaires

- ➔ **Fixation sur l'ADN** après liaison avec le ligand
- ➔ **Modification de la synthèse de protéines**
(récepteurs des hormones thyroïdiennes, récepteurs aux hormones stéroïdiennes)



Représentation simplifiée de la modulation directe de la synthèse protéique

2) Récepteurs transmembranaires

- ❖ **À activité de canal ionique** : permettant un passage d'ions (**récepteur à l'acétylcholine**)
- ❖ **Couplés aux protéines G** : entraînant une induction de la production de second messagers (**récepteurs adrénergiques**)
- ❖ **Couplés à une enzyme** (**récepteur de l'insuline**)
(Vous étudierez ça de manière + détaillée en biocell 😊)

D) Liaison médicament – récepteur

Liaison spécifique :

- Liaison au récepteur avec une forte affinité
- Induit l'effet biologique
- Liaison saturable

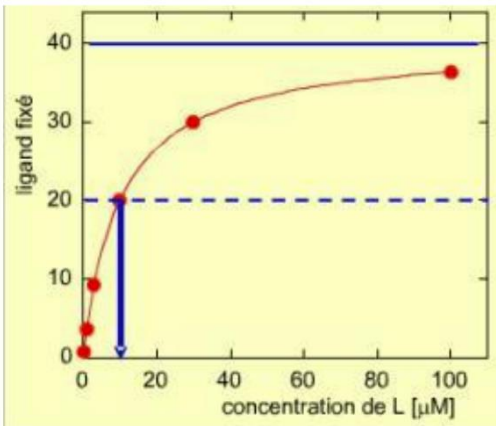
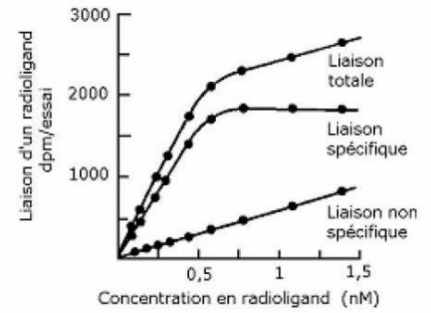
Liaison non spécifique :

- Liaison sur d'autres sites que le récepteur avec une faible affinité (ex : albumine) → Pas d'effet biologique
- Liaison non saturable (accumulation de médicament dans le tissu)

Dans certaines études on va regarder la concentration en radio ligand (*un ligand radioactif*) de par sa liaison.

On va obtenir 3 profils de courbe :

- 1) on a la **liaison totale** c'est-à-dire la liaison des deux ligands utilisés
- 2) la **liaison spécifique**
- 3) la **liaison non spécifique**



A l'équilibre à **constante de dissociation KD** :

- Concentration en ligand pour obtenir 50% d'occupation des récepteurs. + la quantité de ligands est faible pour atteindre 50 % d'occupation des récepteurs plus cela signifie qu'il est **puissant**.

- Utilisé pour **caractériser l'affinité du ligand** pour le récepteur.

- Plus KD est faible, **plus l'affinité du récepteur** pour le ligand est importante.

- Comparaison des ligands en fonction de KD (*ex : développement de nouveaux médicaments*)

- On la calcule à l'équilibre (*Vous avez un cours complet sur cette notion en biochimie, donc ne vous inquiétez pas si vous ne comprenez pas encore*)

V) Courbe dose – réponse

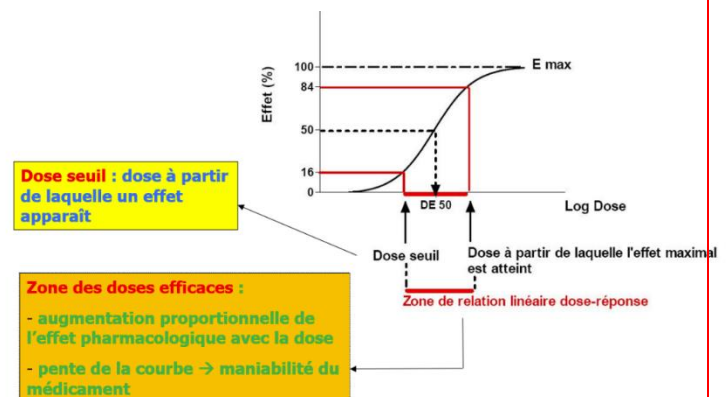
- ❖ La courbe dose-réponse est une courbe en **S**.

- ❖ On part d'aucun effet, puisque la dose est à 0 ou très faible, puis on augmente petit à petit jusqu'à atteindre un **effet maximal**.

- ❖ Plus **la pente de la courbe est faible** plus elle indique que le **médicament est maniable**.
(et donc que son **index thérapeutique est + large**)

- La zone des doses efficaces s'arrête à la **dose à partir de laquelle l'effet maximal est atteint**. Au-delà de cette dose **on sature**, et on risque d'aller vers des **effets toxiques**.

Si la dose administrée devient **supérieure** à la dose max, l'effet pharmacologique n'augmentera pas mais il y a un risque de survenue d'effets indésirables parfois **graves**.

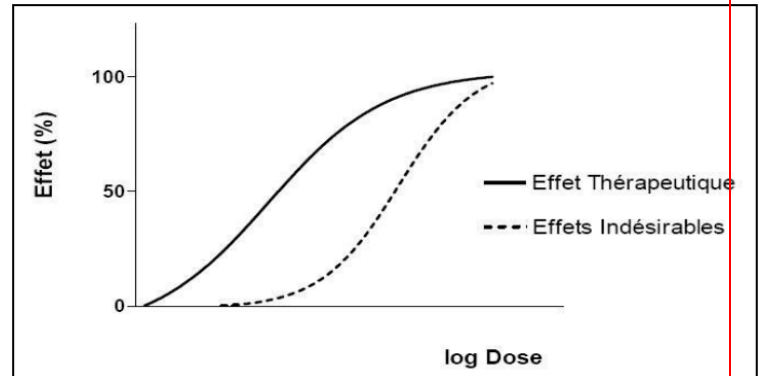


Utilisation de la courbe dose-effet en pharmacologie clinique

La courbe d'effet thérapeutique et la courbe des effets indésirables ont à peu près la même forme.

Entre les 2 on trouve **l'index thérapeutique**, cela permet de :

- Prévoir la relation entre **posologie** et **effet thérapeutique**
- Prévoir la relation entre **posologie** et **effets indésirables**



- ➔ Plus la distance entre les 2 courbes est **importante**, mieux le médicament est **toléré**.

1) Notion d'agoniste

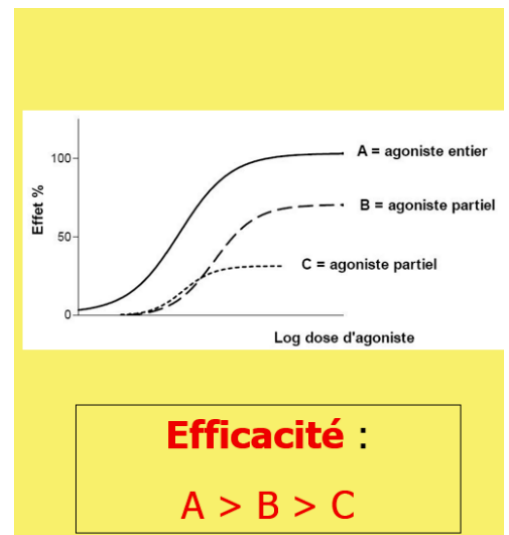
❖ Médicament qui provoque un effet **comparable à celui du médiateur naturel** après sa liaison au récepteur

❖ L'effet pharmacologique maximal obtenu est variable d'un agoniste à un autre (activité intrinsèque propre à chaque individu)

- module **l'efficacité** de l'agoniste

❖ **Agoniste entier ou pur** : produit l'effet maximal

❖ **Agoniste partiel** : effet inférieur à l'effet maximal



On observe 3 types de courbes :

- ➔ Le médicament A est le plus efficace, c'est un agoniste entier, il a 100 % d'efficacité.
- ➔ Le médicament B est moins puissant puisqu'il n'atteint pas les 100 % d'effet (que 60/70%)
- ➔ Le médicament C est le moins puissant puisqu'il n'atteint que 30 % d'efficacité ⇒ Les médicaments B et C sont donc des agonistes partiels.

➤ Puissance d'un agoniste :

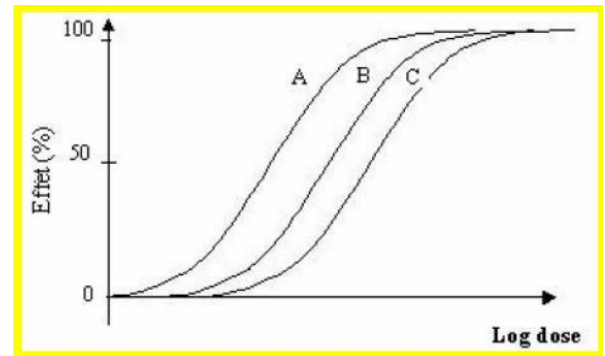
Plus la concentration pour obtenir l'effet pharmacologique est faible, plus le ligand a d'affinité pour le récepteur

Quand l'affinité $\uparrow \rightarrow$ la puissance \uparrow

Sur le schéma, A, B et C donnent l'effet maximal
 \rightarrow **même efficacité** (agonistes purs)

Mais c'est différent concernant la puissance,
car l'affinité de $A > B > C$:

Affinité : $A > B > C \rightarrow$ Puissance : $A > B > C$



2) Notion d'antagoniste

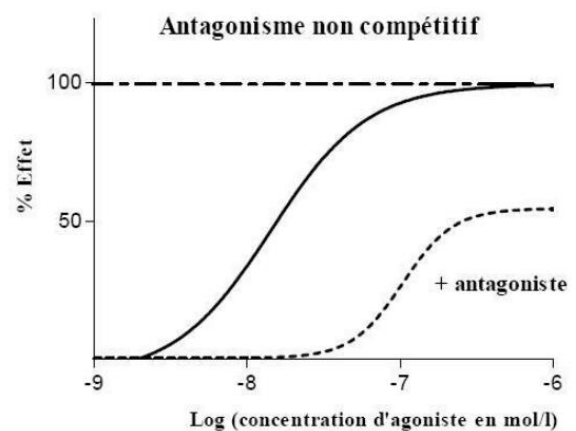
❖ Antagoniste non compétitif

Liaison au récepteur sur un autre site que l'agoniste

\rightarrow Diminution de l'affinité du récepteur pour l'agoniste

Diminution de l'effet maximal

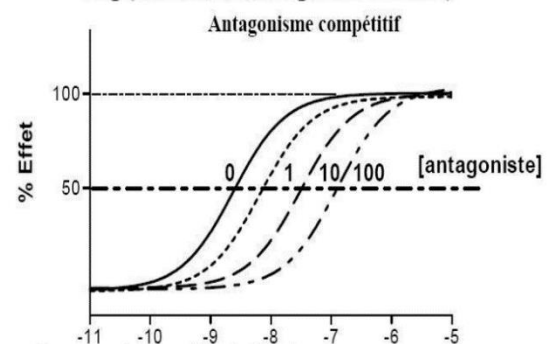
\rightarrow diminution de l'efficacité
 \rightarrow antagonisme **insurmontable**



❖ Antagoniste compétitif

Compétition entre l'agoniste et l'antagoniste pour la liaison sur le même site.

\rightarrow En présence d'antagoniste, il faut augmenter les doses de ligand pour obtenir le même effet qu'en son absence.



L'effet maximal peut toujours être obtenu à des **concentrations plus élevées**

\rightarrow Antagonisme **réversible** ou **surmontable**

Et c'en est fini de ce cours ! Il est assez long, j'en suis conscient. Pour ceux qui bossent la ronéo de l'an dernier vous l'aurez remarqué c'est une copie quasi parfaite de celle-ci.

Sinon ne vous inquiétez pas, même si ça vous semble compliqué au début ça finira par être acquis !

+++ N'hésitez pas à envoyer un MP pour toute **critique**, négative ou positive, c'est ma toute première fiche donc j'ai conscience que c'est loin d'être parfait !

Les dédis !

- Dédicace à la madre et au padre, sans lesquels rien n'aurait été possible <3
- Dédicace à Fifi, qui ne lira probablement jamais cette ronéo, on se voit très bientôt j'espère <3
- Dédi à mes cotuts incroyables, Romane et Louis, on va passer une super année je vous le dis
- Dédicace à Elise, Godzillaume et Oskour, le quatuor de choc
- Dédicace à toute la team de la BU virtuelle, de très belles connaissances !
- Dédi à Sam, Nina, Colin, Thibaud, Alexis, Adrien, Camille, Marianne, et tous ceux que j'oublie
- Dédi aux tuteurs de l'an dernier, tous juste incroyables, spécialement à Yanis aka Caninos
- Dédi aux chefs-tuts incroyables de cette année
- Dédi à ma fillotte Lou et aux futurs filleuls que je connais pas encore
- Dédi à tous les P1 de la Tut'rentrée, z'êtes incroyable je vous souhaite toute la réussite <3
- Dédi à Naruto parce que j'ai fini et c'est incroyable wsh, je veux appeler mon fils comme ça
- Rip à ma mise en page, ça devait faire 16 pages ça en fait 18 et demi, et certaines énumérations se font sur 2 pages différentes, grrr

Les Daltons <3

