

Pharmacie Pharmacotox

Quantification des effets des médicaments

Date : 01/03/2019

Heure : H1

Prof. : Bousquet-Melou

T : Sabatié ; Sala ; Deiber ; Solas

C : Mallaval ; Mancier

Table des matières

Objectifs	1
I) La relation concentration/effet	1
1) La courbe hyperbolique de la relation concentration/effets	2
2) Description du modèle Emax	2
3) Notion de sensibilité	3
4) La sensibilité dépend de l'effet mesuré : exemple des AINS	4
5) Notion d'index thérapeutique et impact sur la sélectivité et la sécurité	5
6) Modèle à effet fixé	6
II) Relation concentration effet pour les antagonistes	7
Conclusion	8

Objectifs

Quantification des effets des médicaments:

- relier l'intensité d'un effet avec la concentration du principe actif
- déterminer la gamme des concentrations associée à un effet

Le but est de définir une fenêtre thérapeutique pour avoir les effets désirés.

Quantification des processus ADME (Administration, Distribution, Métabolisme et Excretion) :

- relier la quantité de principe actif administré/ingéré aux concentrations sanguines et tissulaires, afin de déterminer les doses externes qui conduisent à une exposition donnée.

I- La relation concentration effet

2 types de notions :

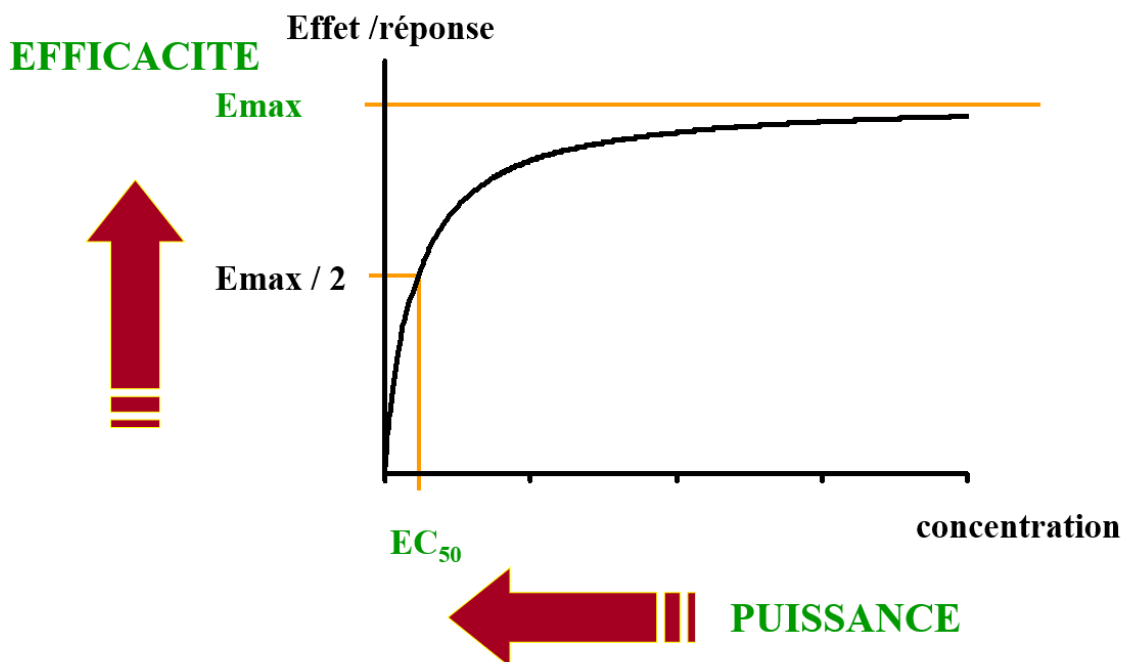
-On relie la concentration avec l'**intensité** de l'effet.

-On regarde un effet de manière **qualitative**, et on définit une probabilité d'observer cet effet en fonction de la concentration.

1) La courbe hyperbolique de l'effet/concentration d'une substance active

Lorsque l'on mesure expérimentalement l'évolution de l'intensité d'un effet en fonction de la concentration d'une substance active, on observe souvent qu'elle peut être décrite par une **courbe hyperbolique**. Ce modèle permet de décrire en continu comment se produit le processus de l'effet du médicament en fonction de sa concentration.

Quand on augmente la concentration des substances actives, on augmente l'intensité des effets, jusqu'à arriver à un maximum : lorsque les cellules répondent au maximum de leurs capacités. Lorsque l'action passe par la liaison du principe actif à un récepteur : la courbe du nombre de liaisons par rapport à la concentration est aussi de forme hyperbolique.



Pour décrire cette courbe, on définit des paramètres :

- **Emax** : c'est l'effet maximal que le médicament peut provoquer. Cela décrit l'**efficacité**. Une substance qui déclenche une réponse maximale plus élevée sera plus efficace.
- **EC50** : c'est la concentration pour laquelle on obtient la moitié de l'effet maximal. Cela décrit la **puissance**. Plus le EC50 est faible, plus la puissance est élevée.

2) Description du modèle Emax

En s'appuyant sur l'hyperbole décrite précédemment, avec les mêmes paramètres **Emax** et **EC50**, on généralise par la relation suivante de l'effet E :

$$E = \frac{E_{\max} \cdot C}{EC_{50} + C}$$

Quand la concentration C est très forte, l'effet tend vers le maximum.

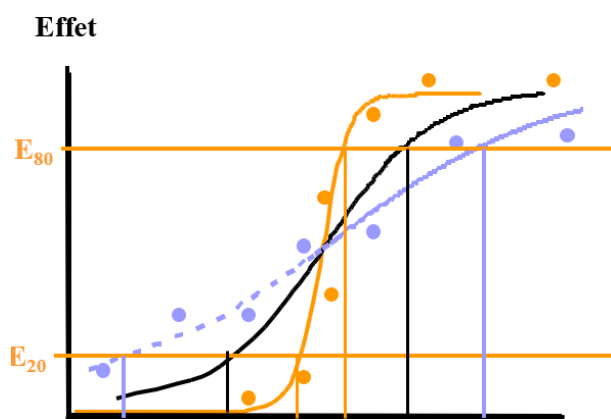
Si on passe en effet en fonction log des concentration, on obtient une sigmoïde (mais c'est exactement la même chose).

On peut aller étudier différentes courbes sur le site suivant: http://www.icp.org.nz/icp_t7.html

3) Notion de sensibilité

Dans la pratique, on peut avoir des médicaments qui produisent le même effet, avec la même intensité maximale et la même EC₅₀, mais les courbes sont différentes! Il faut les décrire avec un autre paramètre pour les différencier, et ce paramètre permet d'introduire la notion de **sensibilité**.

La sensibilité de la relation concentration-effet est décrite par l'amplitude de la gamme de concentration qui doit être franchie pour passer d'une efficacité de 20% à une efficacité de 80%. On dit que plus cette gamme de concentrations est étroite, plus le modèle est **sensible**.



Voici 3 courbes de EC₅₀ et de E_{max} identiques. Pourtant, les courbes sont différentes. En traçant les droites E₂₀ et E₈₀, on lit en abscisse les concentrations nécessaires pour être dans la gamme. La distance entre les deux concentrations lues pour la courbe orange (déso Cogo) est très faible; c'est le modèle le plus sensible.

En revanche, la distance entre les deux concentrations lues pour la courbe bleue est très grande; c'est le modèle le moins sensible.

Pour adapter ce modèle au modèle E_{max}, il suffit d'ajouter des exposants "n": c'est le "n de Hill".

$$E = \frac{E_{\max} \cdot C^n}{EC_{50}^n + C^n}$$

n=1 : hyperbole du modèle E_{max} vu plus haut.

n<1 : courbe supérieure au modèle E_{max} avant l'EC₅₀ et inférieure après (courbe bleue) : système peu sensible.

n>1 : courbe inférieure au modèle E_{max} avant l'EC₅₀ et supérieure après (courbe orange) : système très sensible.

n>5 : la courbe est très pentue, monte presque à la verticale ; cela décrit une action en "tout ou rien".

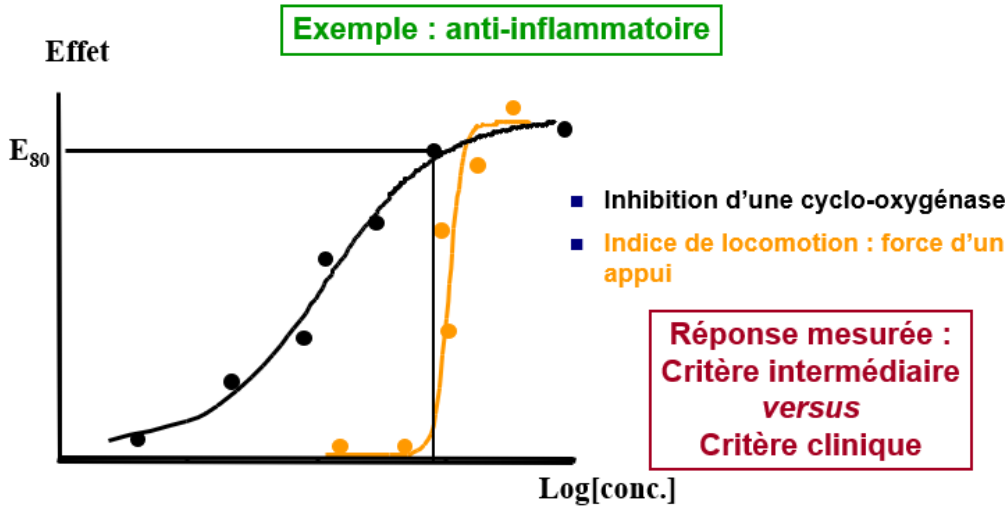
n représente la sensibilité de la relation concentration-effet.

4) La sensibilité dépend de l'effet mesuré : exemple des AINS

2 types de réponses pharmacodynamiques pruites par l'AINS peuvent être mesurées :

- **Critère biochimique** = Effet : inhibition d'une cyclo-oxygénase (ouvre tes cours de bioch)
- **Critère clinique** = Effet: soulagement de la douleur

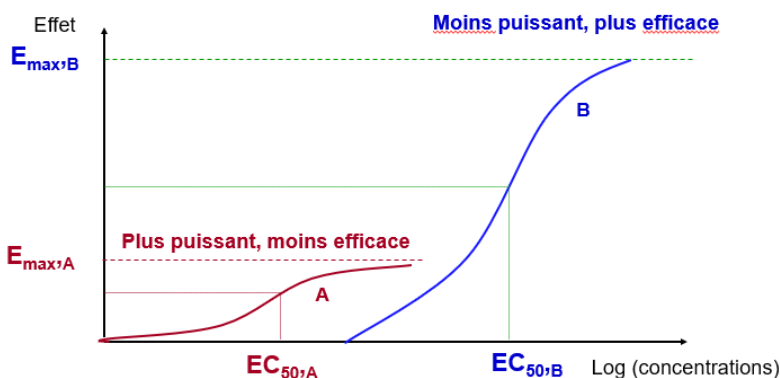
Sensibilité : influence du critère pharmacodynamique



La sensibilité de la réponse n'est pas la même selon le critère mesuré. La courbe du critère clinique, très pentue, est très sensible: c'est pratiquement une **loi du tout ou rien**. Lorsque le patient aura fait l'expérience d'un douleur lorsqu'il appuie la jambe, il arrêtera de prendre appui (force d'appui nulle). Quand il reçoit l'AINS en traitement, la molécule agit en inhibant la COX (courbe noire) mais la reprise d'appui (courbe orange) ne va pas suivre de manière parallèle l'inhibition de la COX. Lorsque l'AINS inhibe la COX à plus de 80%, alors le patient va expérimenter une douleur beaucoup plus faible (ou une absence de douleur) qui va le conduire à prendre un appui dont il va rapidement augmenter l'intensité. Pour résumer le "tout ou rien" : zéro appui quand douleur trop forte /appui total quand douleur supportable .

Petite question qui résume: Mieux vaut-il prescrire un médicament plus efficace ou plus puissant ?

■ Efficacité et puissance



Le rouge ou le bleu (encore désolé Cogo)?

Ici les courbes correspondent à l'effet bénéfique (thérapeutique)

→ D'abord c'est L'EFFICACITE qu'on recherche : une intensité forte de l'effet bénéfique. Donc on choisira le médicament bleu.

→ Ce choix sera ré-évalué en fonction des effets indésirables.

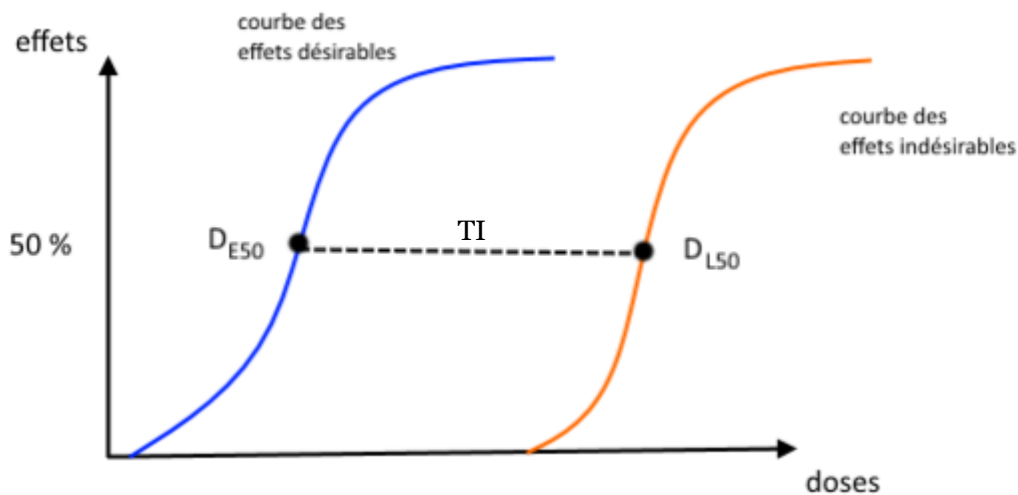
→ Si le rouge avait la même efficacité que le bleu, alors on choisirait le rouge car il est plus PUISSANT.

Remarque: Même si pour certains médicaments la concentration pour obtenir un effet est faible si la substance est vite éliminée il faudra en prescrire beaucoup pour obtenir cette (petite) concentration.

5) Notion d'index thérapeutique et impact sur la sélectivité et la sécurité

La sensibilité a un impact sur la sélectivité, sur la sécurité de l'emploi et sur la maniabilité (la facilité à gérer le médicament par le prescripteur).

Lorsqu'on étudie l'effet d'une substance en fonction de sa concentration, en termes d'effet bénéfique, il faut aussi savoir qu'on peut étudier les **effets indésirables** en fonction de cette même concentration. On obtient alors deux courbes:



Index thérapeutique = mesure de l'écartement entre la courbe des effets thérapeutiques (ou désirés) et la courbe des effets indésirables.

Plus l'espace est grand, plus l'index est grand. Les mesures sont faites en prenant la dose à 50 % d'effets, et on obtient donc DT_{50} (on va raisonner en DT pour dose toxique, plutôt qu'en dose létale) et DE_{50} , respectivement, la dose pour laquelle on a 50 % des effets indésirables, et la dose pour laquelle on a 50 % des patients ayant eu l'effet thérapeutique. On peut alors déterminer l'index thérapeutique qui correspond au rapport DT_{50} / DE_{50} .

Il correspond à la distance TI sur le schéma. Lorsque l'on administre un médicament, il faut prendre en compte cet index thérapeutique pour ne pas tomber trop vite dans les effets indésirables.

Mais pas seulement! Il faut aussi regarder, lorsqu'on est à 99% d'effets bénéfiques, combien d'effets indésirables sont correspondants.

Les deux médicaments A et B ont la même efficacité (E_{max} identiques) et la même puissance ($EC_{50} = 1$) mais leur index thérapeutique est différent : celui de B est plus grand. La dose idéale est celle pour laquelle les effets bénéfiques sont maximaux tandis que les effets indésirables sont minimaux.

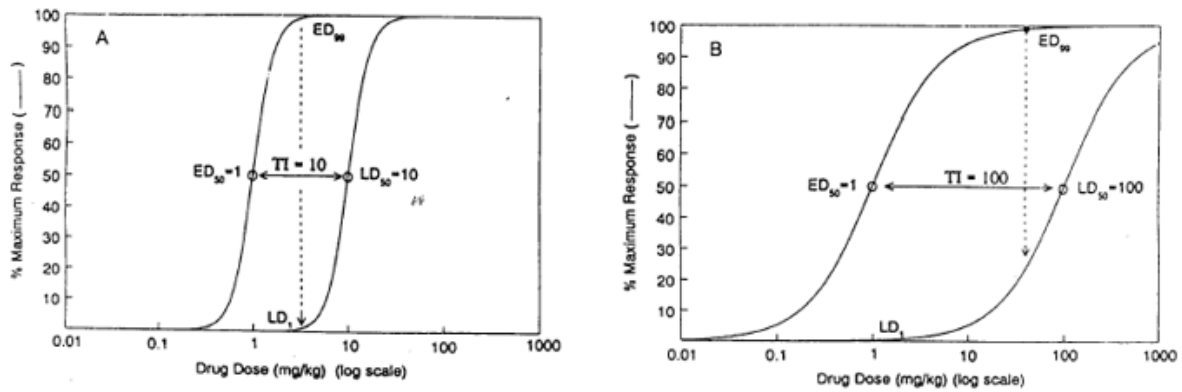
Pour une dose produisant 99% d'effets bénéfiques (ED_{99}) on a :

- Médicament A : peu d'effets indésirables (1%)
- Médicament B : 20% d'effets indésirables

Donc la marge thérapeutique du médicament A est meilleure que celle du médicament B.

Ensuite cela peut être discuté en fonction de la gravité des effets indésirables :

- s'il sont bénins (par exemple, nausées facilement traitées avec un anti-vomitif) le médicament B pourra aussi être prescrit,
- s'ils sont plus graves, alors il faut privilégier le médicament A.

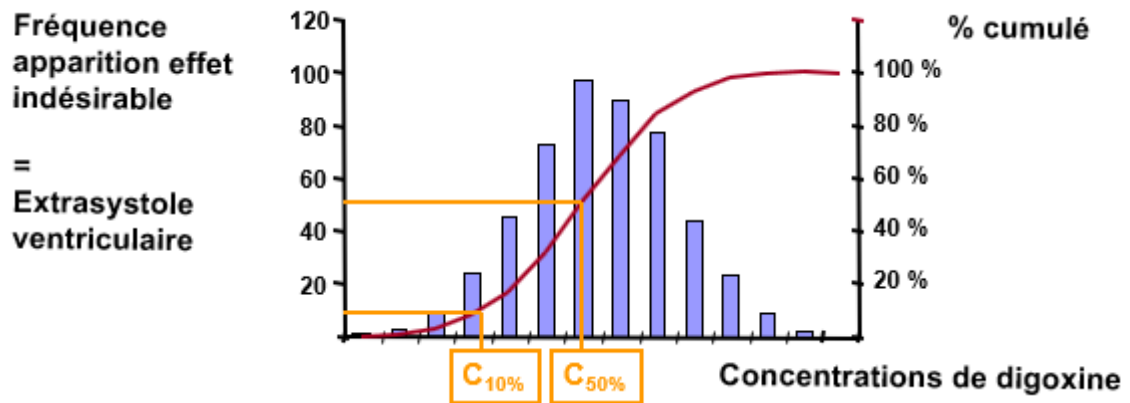


6) Modèle à effet fixé

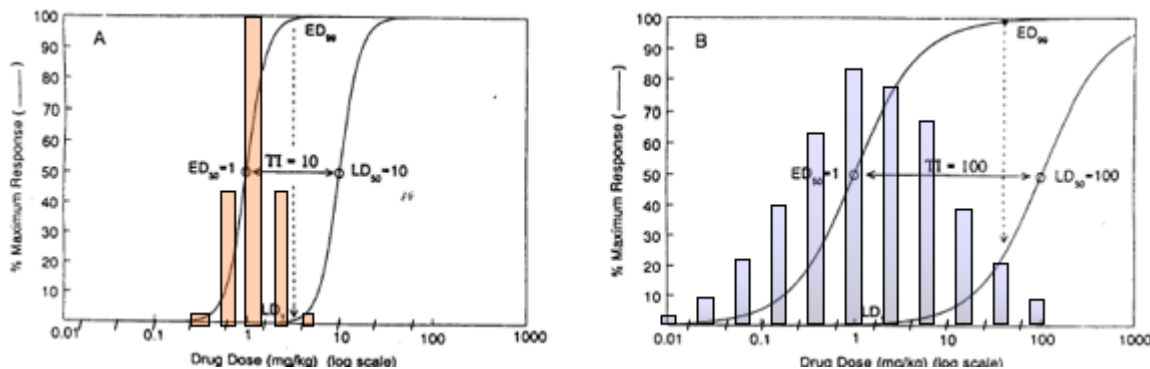
On s'intéresse maintenant à la relation entre la concentration et la probabilité de survenu d'un effet prédéfini. Par nature on distingue des effets qualitatifs (ex. apparition d'une extrasystole) et des effets quantitatifs (ex. nombre de battements cardiaques par minute).

La **concentration seuil** est la concentration à partir de laquelle l'effet survient. Elle varie selon l'individu il y a donc une distribution des concentrations seuils au sein de la population. On peut représenter cette répartition par un diagramme en bâtons. Par la suite, on peut établir des pourcentages cumulés croissants et ainsi déterminer le pourcentage de patient répondant pour une concentration donnée.

Ex. utilisation de la digoxine (famille des digitaliques) et apparition d'extrasystoles (effet indésirable). On détermine alors la concentration seuil maximale à ne pas dépasser selon la gravité de l'effet secondaire : par exemple est-ce que le prescripteur accepte qu'il survienne chez max 10% des patients traités ou max 50% (s'il est moins grave, plus facile à gérer). Ce choix donnera des bornes supérieures de la fenêtre thérapeutique plus ou moins élevée, et donc des fenêtree thérapeutiques plus ou moins larges.



On peut alors interpréter les courbes des médicaments A et B comme des courbes de pourcentages cumulés croissants et remonter à la distribution dans la population. Ainsi la différence entre A et B s'explique par la variabilité de réponse au sein de la population : courbe de B plus étalée (réponse plus variable) que celle de A (réponse moins variable).



La variabilité est plus grande pour le médicament B, il faudra aller plus loin pour atteindre les hypo-répondeurs mais à ces concentrations une part non négligeable de la population présente les effets indésirables. Concrètement le médicament A est préférable (certes fenêtre thérapeutique petite mais quasi aucun effets indésirables).

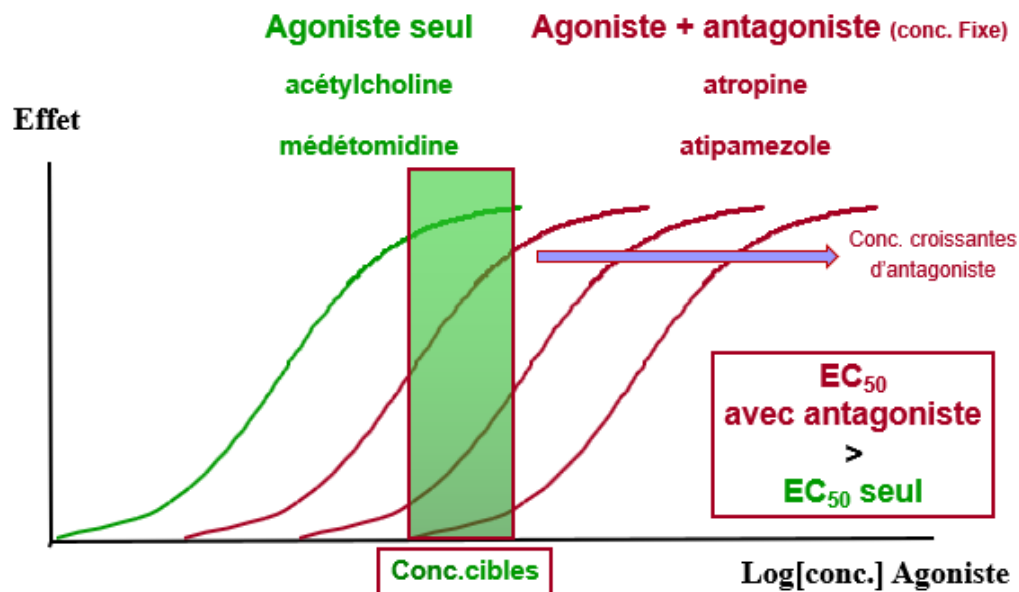
II. Relation concentration – effets pour des antagonistes.

- Antagoniste seul (face au récepteur) : inhibition de l'activité biologique uniquement si elle était présente au départ (sinon on ne verra aucun effet).
- Antagoniste compétitif : le produit rentre en compétition avec la substance (hormone ou neuromédiateur endogène) qui produit l'effet. Sur les courbes suivantes : en vert, effet de l'agoniste seul et en rouge on ajoute des concentrations de plus en plus élevées d'antagonistes. Cela décale la courbe vers la droite. **L'efficacité maximale est conservée** mais la **puissance diminuée** (EC_{50} plus grand).

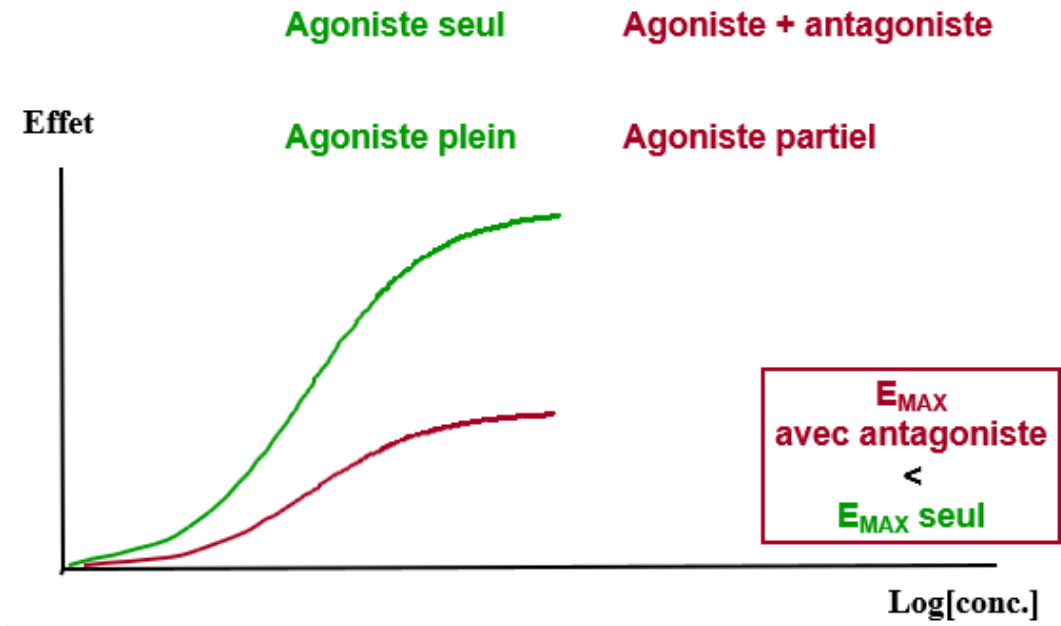
L'atropine est un antagoniste des récepteurs muscariniques à l'Ach.

La médétomidine est un agent sédatif (DOMITOR) et l'atipamézole son antidote (ANTISEDAN).

Avec des conc. sanguines de médétomidine qui produisent une sédation complète (partie de la courbe verte dans le rectangle), il suffit d'injecter l'atipamézole pour obtenir le réveil instantané de l'animal (partie basse de la 3ème courbe rouge dans le rectangle).



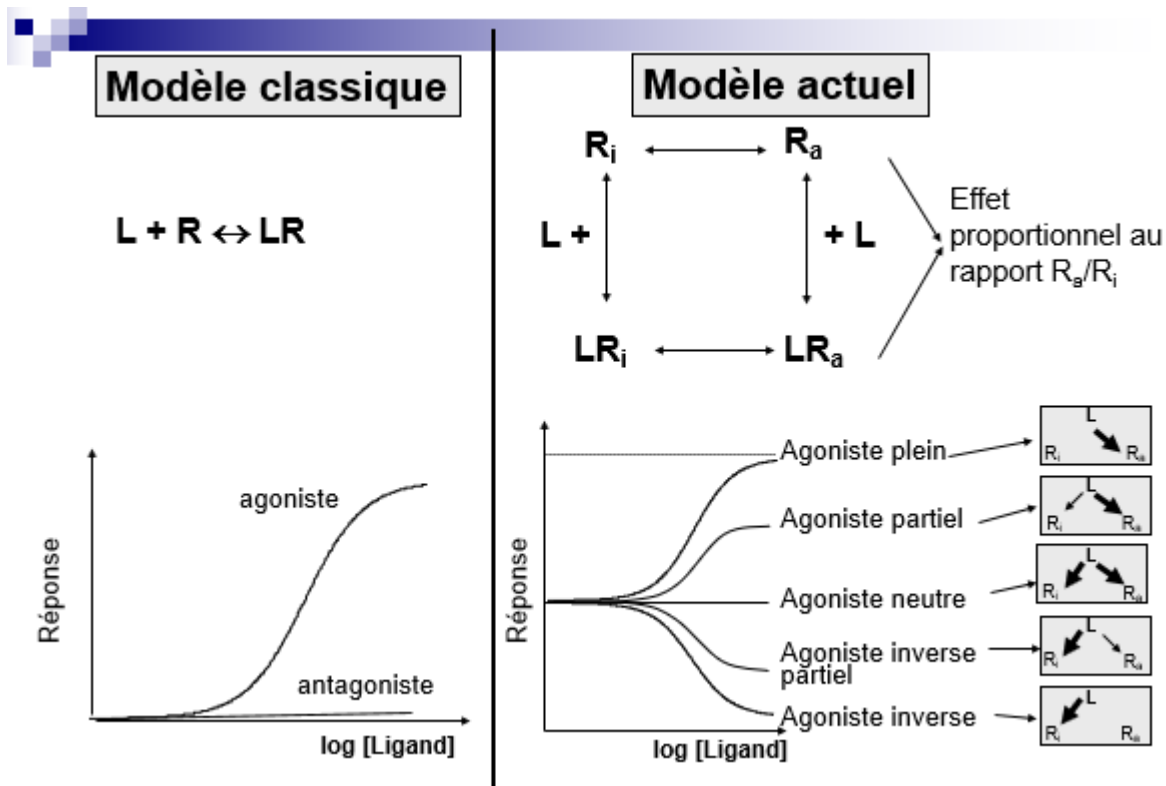
- Antagoniste non compétitif :
 Courbe verte produite par un agoniste seul, appel **agoniste plein** s'il proxosue la réponse **mazimale possidle du s{st³me}**
Fourde rouge diminution de l'efficacité *Gmaz+ maispuissance inchangée *GE72+0
/ odtenue suand on aloute un antagoniste R_p, M, R, M, Q
R, Q, Q, L, Q, agoniste **partiel.**



Conclusion

In fine, la compréhension de ces relations sert à établir la fenêtre thérapeutique qui permettra de calculer des doses.

Pour aller plus loin = ça ne tombera pas au partiel



Les différentes formes d'un récepteur (actif ou inactif) sont en équilibre. L'ajout d'agoniste ou d'antagoniste déplace l'équilibre vers l'une ou l'autre. Un agoniste plein stabilise uniquement la forme active, un agoniste partiel stabilise en majorité (mais pas 100%) de la forme active, un neutre stabilise autant les deux formes... etc. L'étude de ces modèles plus fins se fait surtout en médecine humaine.