

# Pharmacodynamie



**Pharmacodynamie** = étude des effets du **médicament sur l'organisme**.

=> relations entre le médicament et ses cibles pharmacologiques (Rc)

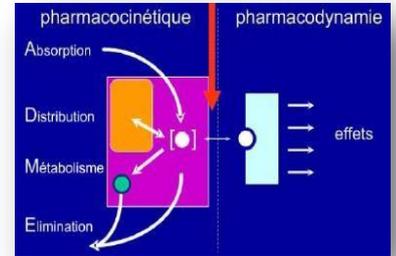
-Relation **dose-concentration-effet**. (critères PK et PD) => prédire **l'effet** à un moment donné en fonction de la dose et de l'individu.

Effets → pharmacologiques OU toxiques

-Aide à la détermination de **l'intervalle thérapeutique** => définir **schéma posologique** adapté au malade.

-Etude de PK et PD = indispensable pour les médicaments à faible index thérapeutique avec effets indésirables significatifs.

-Modifications de l'effet d'un médicament par d'autres ou par divers facteurs physiopathologiques font partie de la pharmacodynamie => Etude des **interactions** médicamenteuses



## I/ RELATION DOSE- C° - EFFET : INTERACTION MEDICAMENT RECEPTEUR :

**1) Affinité** = critère important.

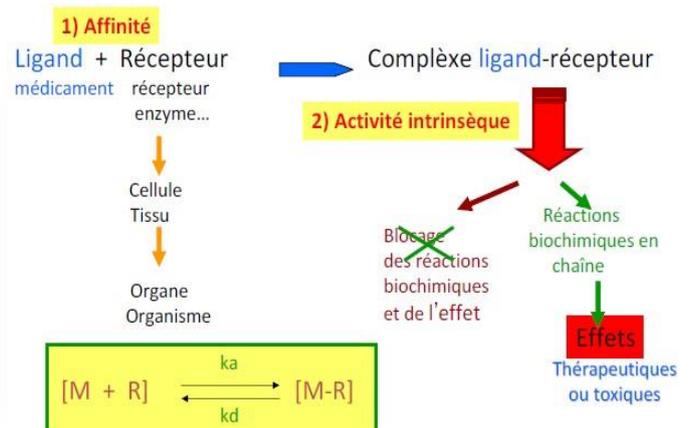
Avec la mise en place du complexe ligand-récepteur

2) => **Activité intrinsèque** = en fonction des caractéristiques pharmacologiques du mdc, différents effets.

**Effet placebo** : observation d'un effet thérapeutique significatif avec une substance inerte ou en dose insuffisante

Mdc sur le site d'action voulu → **réponse pharmacologique**

Mdc sur les autres sites → **réponse toxique**



## II/ MECANISMES D'ACTION DES MEDICAMENTS :

Interaction mdc-site d'action => effet pharmacologique + effets indésirables

On a besoin de :

\* reconnaissance mutuelle du mdc et Rc (**clé-serrure**) = proximité structurale, physicochimique => fixation

\* **affinité** du M pour son site d'action = plus l'affinité est forte plus l'action pharmacologique est importante

### A) Mécanismes de type substitutif : = Apport d'une substance nécessaire à l'organisme

Défaut de <b>synthèse</b>	Insuline (diabète), facteurs anti hémophiliques, œstrogènes (ménopause)
Défaut <b>d'apport</b> = carences	vitamine D = rachitisme / Vitamine B12 = anémie de Biermer

## B) Médicaments à interaction physicochimique : =Ne font pas toujours appel à des récepteurs.

- ✓ action osmotique des laxatifs osmotiques pour les constipés (↗ de la pompe à eau dans l'intestin)
- ✓ antiacides (Anti-H2, Inhibiteurs de la Pompe à Protons) et pansement gastrique = contre acidité gastrique  
=> action sur des **Rc** => action **mécanique** (tapissent la paroi)

## C) Interaction avec le métabolisme d'une substance endogène :

Interaction avec des **substances** normalement retrouvées dans l'**organisme**.

### ❖ Action sur les enzymes :

**Blocage** ou **stimulation** de la **synthèse** ou dégradation. Mécanismes :

- **Inhibition** (inhibiteurs de l'enzyme de conversion IEC ou les AVK)
- **faux substrats**, leurres = mdc ressemblant à substance endogène normalement pris en charge par l'enzyme, qui agit sur le leurre => pas d'effet pharmaco
- **pro-médicaments** : interaction métabolique souhaitée, mdc introduits sous formes inactives et activés par métabolisme (ex = azathioprine, anticancéreux)

### ❖ Action directe sur les récepteurs des substances endogènes (cibles):

**Agonistes** = effet supplétif, le mdc se fixe sur les Rc et a la même action que la molécule endogène)

**Antagonistes** = obstacle à la fixation de la molécule Exemples : Béta-bloquants, Morphiniques

→ **Tout ça permis grâce à l'analogie de structure !**

## D) Interaction avec canaux membranaires ou systèmes de transports ioniques transmembranaires :

Médicaments modifiant l'entrée ou la sortie à travers la membrane :

+ Diurétiques de l'anse +IPP (inhibiteurs de la pompe à protons) + Bloqueurs des canaux calciques

## E) Interactions avec des récepteurs aux agents infectieux (micro-organismes) :

M qui interagissent avec des **récepteurs étrangers** à l'organisme :

x bactéries = antibiotiques

x virus = antiviraux

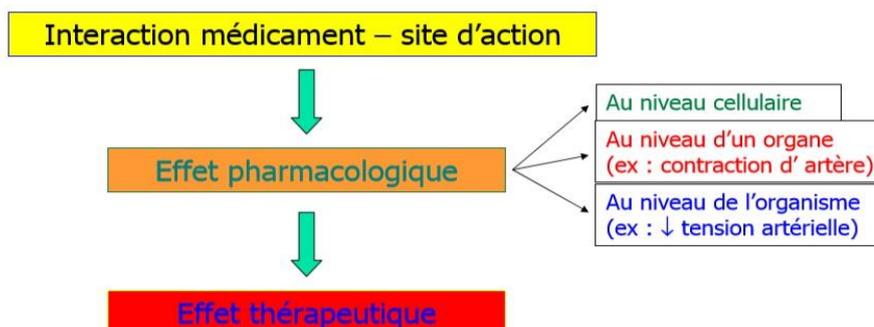
x parasites = antifongiques

=> ttt des maladies infectieuses.

On cible une **étape nécessaire** au dev de l'agent infectieux ou un site spécifique de l'agent infectieux

Ex : antirétroviral agit sur acides nucléiques virus (sur les C humaines, altération ADN/ARN = cancers)

## IV/ DE L'EFFET PHARMACOLOGIQUE A L'EFFET THERAPEUTIQUE :



Ex des antiplaquettaires :

Inhibition de l'agrégation plaquettaire

Diminution risque thromboses et embolie artérielle.

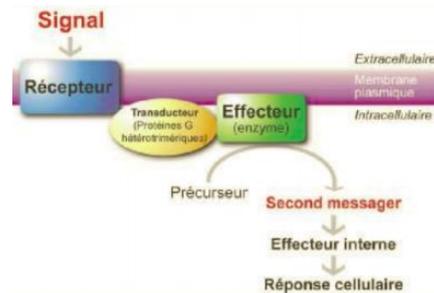
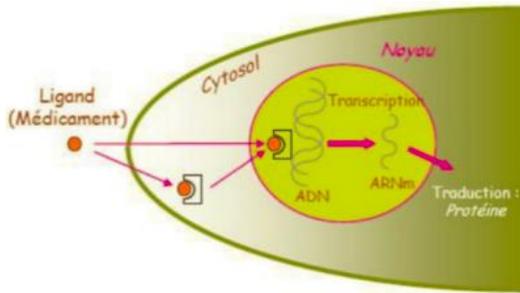
## V/ INTERACTIONS MEDICAMENT/RECEPTEUR :

A) Différents types de récepteurs : (def : Rc = Prot membranaires, intracellulaires)

Liaison → Amplificateur → Effecteur → Réponse biologique

En général, on nomme le Rc à partir de leur ligand usuel : ( $\beta$  adrénergiques / Dopaminergiques => dopamine)

Récepteurs nucléaires	Récepteurs transmembranaires		
Fixation sur l'ADN après la liaison avec ligand => modification synthèse protéines	Activité de canal ionique => passage ions	Couplés aux prots G => 2 <sup>nd</sup> messenger	Couplés à une enzyme => influence le métabolisme
Ex : Rc aux hormones thyroïdiennes, stéroïdiennes	Ex : Rc à l'Acétycholine	Rc adrénergiques	Ex : Rc à l'insuline



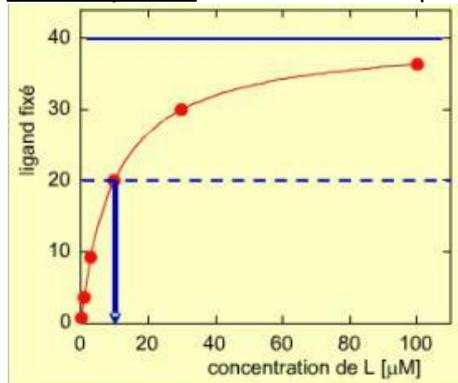
## B) Caractéristiques de la liaison du M au récepteur :

### ❖ Spécificité :

LIAISON SPECIFIQUE	LIAISON NON-SPECIFIQUE
Forte affinité	Liaison sur <b>d'autres sites</b> que le récepteur avec une faible affinité (ex : albumine)
Induction d'un <b>effet biologique</b>	<b>Pas d'effet biologique</b>
Liaison <b>saturable</b>	Liaison <b>non saturable</b>
<b>Compétition</b> entre les molécules	<b>Pas de vraie compétition</b>
<b>Recherchée</b> pour l'effet thérapeutique	<b>Evitée</b>

### ❖ Réversibilité :

Etat d'équilibre = Tous les Rc occupés + mdc libre qui remplace une molécule qui se détache



**Constante de dissociation ( $K_D$ )** = C° de ligand nécessaire pour obtenir 50% de l'occupation des Rc

⇒ Caractrise **affinité** du ligand pour Rc (plus affinité grande, +  $K_D$  est faible)

⇒ Comparer les ligands entre eux en fonction du  $K_D$  (ex développement de nouveaux médicaments)

## C) Effet pharmacologique :

❖ **Courbe dose-réponse** : Mesure de l'effet pharmacologique pour doses croissantes de ligand

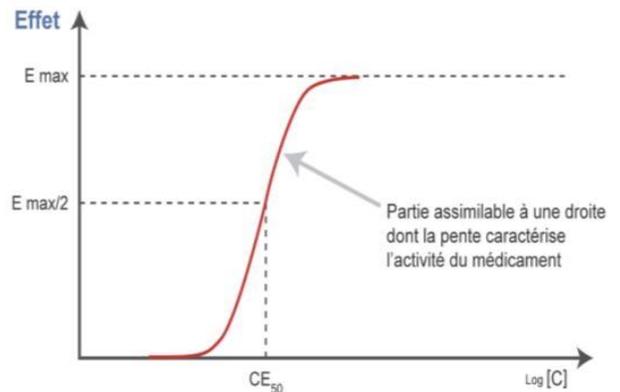
Aspect de la **courbe en S** :

- Phase sans effet
- Effet démarre et augmente
- $E_{MAX}$  = niveau d'effet maximal

Paramètres souvent calculés à partir de la **partie linéaire**.

Tenir compte :

- Médicament peut avoir **plusieurs effets**
- Efficacité du M varie en  $F_c^\circ$  **du site d'action** et de son **affinité** pour les différents  $R_c$

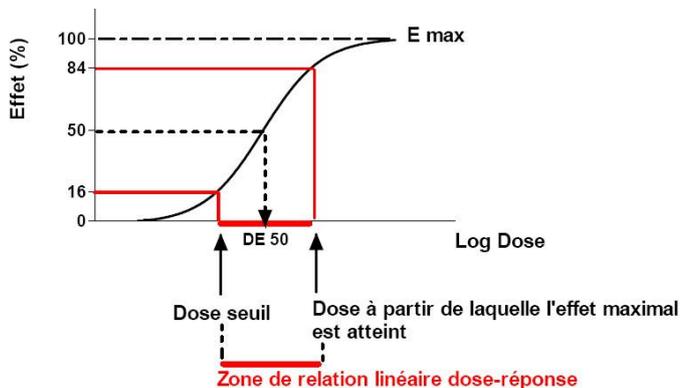


Effet **pharmacodynamique** = **proportionnel** au nombre de **récepteurs occupés** par le ligand !

- L'intensité des effets est proportionnelle à la quantité de médicament au niveau du site d'action
- L'effet maximum est observé lorsque tous les  $R_c$  sont occupés

## Paramètres essentiels : (++) :

- **Emax** = effet max → **efficacité** du M sur sa cible
- $E_{max}/2$  = dose/ $C^\circ$  permettant d'obtenir la moitié de l'efficacité maximale
- **Pente** = partie médiane et linéaire = caractéristique de l'**activité** du M (comparer M entre eux)
- **CE<sub>50</sub>** =  $C^\circ$  efficace 50 caractérisant **puissance** de la molécule qui dépend largement de l'affinité pour cible
- Si **Dose > dose maximale** = pas d'amélioration de l'effet car liaison saturable => plateau MAIS risques d'aggravation ou d'effets indésirables
- ⇨ Déterminer **relation** entre posologie et effet thérapeutique / posologie et effet indésirable



**Dose seuil** = dose à partir de laquelle on obtient un effet

**Zone des doses efficaces** où l'effet démarre, correspond à la portion linéaire de la courbe → augmentation proportionnelle de l'effet avec la dose

**Dose maximale** à partir de laquelle on atteint  $E_{max}$

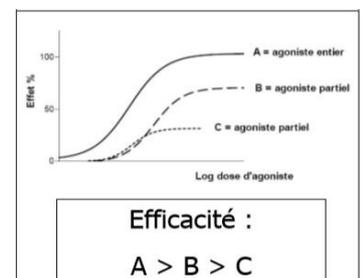
## ❖ Notion d'agoniste :

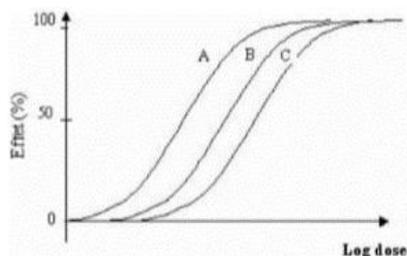
→ Effet comparable à celui du **médiateur naturel** après sa liaison sur le  $R_c$ .

→ Effet pharmacologique **maximal** obtenu = **variable** d'un agoniste à un autre selon l'activité intrinsèques de l'agoniste => on parle d'**efficacité spécifique**

→ **Agoniste Entier = pur** : très spécifique, sur un seul  $R_c$  et produit l'effet maximal

→ **Agoniste Partiel** : sur le même récepteur mais induisent un effet - important que agoniste naturel





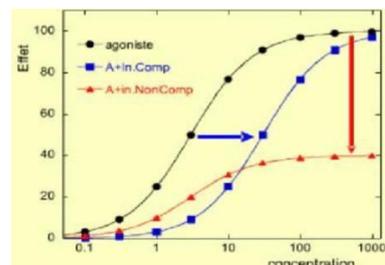
→ **Puissance** =  $C^{\circ}$  nécessaire pour obtenir un effet pharmaco (si  $C^{\circ}$  faible, ligand puissant)  
**Plus l'affinité est importante, plus la puissance est importante.** Ici A est le plus puissant car  $C^{\circ}$  la + faible pour atteindre effet maximal.

Ils ont la même efficacité mais pas la même puissance.

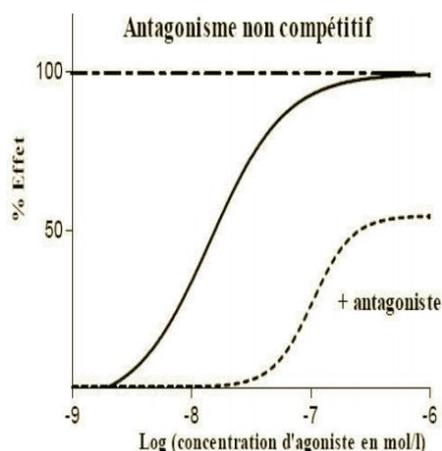
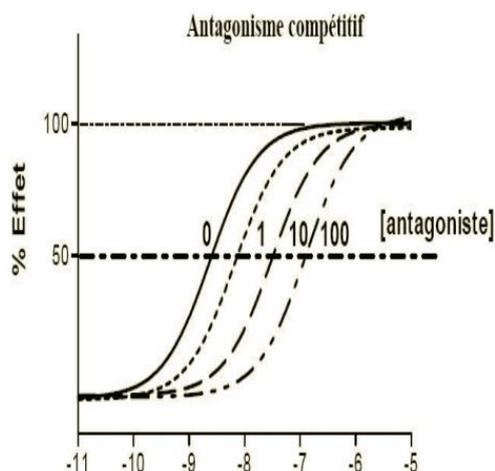
**Notion d'antagoniste :**

Substance qui se lie sur un Rc spécifique **sans provoquer** d'effet pharmacologique mais qui **bloque** l'action du médiateur endogène en l'empêchant de se fixer

→ **2 types** d'antagonistes :



<u>Antagoniste compétitif</u>	<u>Antagoniste non-compétitif</u>
<b>Même site</b> de liaison que le médiateur endogène	<b>Autre site</b> de liaison du Rc => modifient sa <b>conforma°</b>
<b>Compétition</b>	<b>Diminution de l'affinité</b> du Rc pour l'agoniste
⇒ Antagoniste en faible quantité par rapport au M = peu de chances de se fixer	Diminution de l'effet max => diminution de l'efficacité
Si Antagoniste moins affin que le M => M garde sa place	Antagonisme <b>insurmontable</b> (car pas le même site de liaison)
2 facteurs mis en jeu = $C^{\circ}$ et puissance de l'antagoniste	
En présence d'antagoniste, il faut <b>augmenter les doses</b> de ligand pour même effet qu'en absence	
Effet maximal peut tjrs être obtenu à $C^{\circ}$ + élevées de M ⇒ Antagonisme <b>réversible/surmontable</b>	



Il existe des médicaments **à la fois** agonistes et antagonistes :

- en l'**absence** ou faible quantité du médiateur endogène = rôle **d'agoniste partiel**
- en **présence** du médiateur endogène ou d'un agoniste entier = rôle **d'antagoniste**