

Pharmacodynamie



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

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

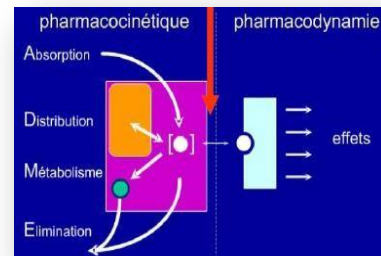
-Relation **dose-concentration-effet**. (critères PK et PD) => prédire l'**effet** à un moment donné en fonction de la dose et de l'individu.

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.

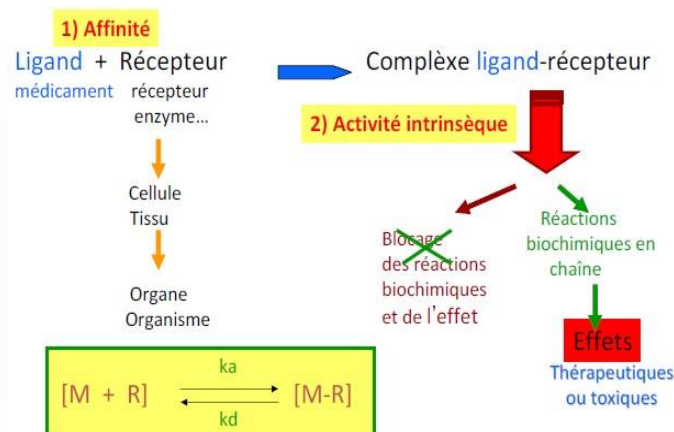
Avec la mise en place du complexe ligand-récepteur

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 synthèse | Insuline (diabète), facteurs anti hémophiliques, œstrogènes (ménopause) |
| Défaut d'apport = 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 : Bétabloquants, 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

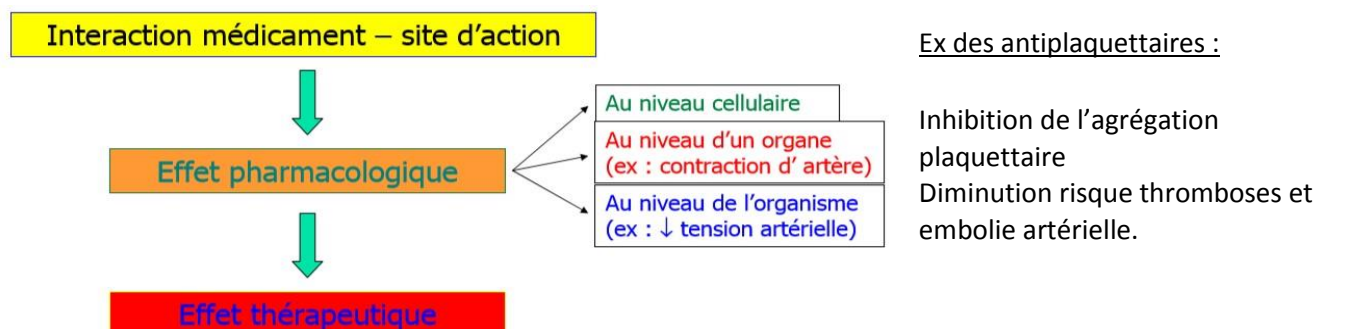
x parasites = antifongiques

=> 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 :



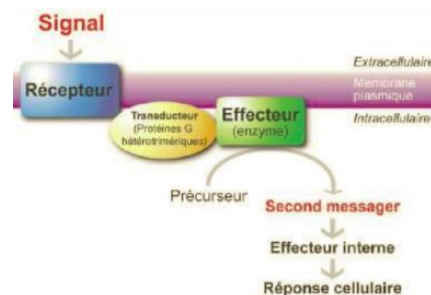
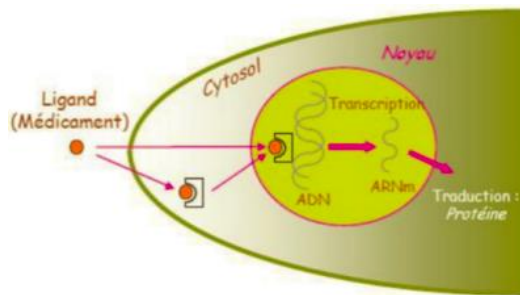
V/ INTERACTIONS MEDICAMENT/RECEPTEUR :

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 : (β 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 nd 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 |



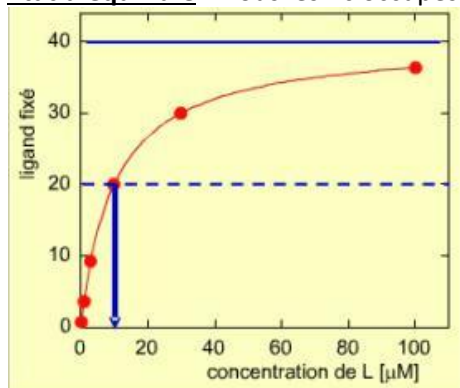
B) Caractéristiques de la liaison du M au récepteur :

❖ Spécificité :

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

❖ 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

⇒ Caractérise **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

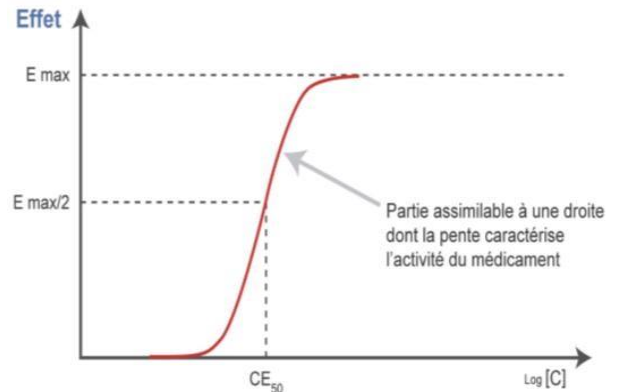
Aspect de la **courbe en S** :

- 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° du **site d'action** et de son **affinité** pour les différents R_c

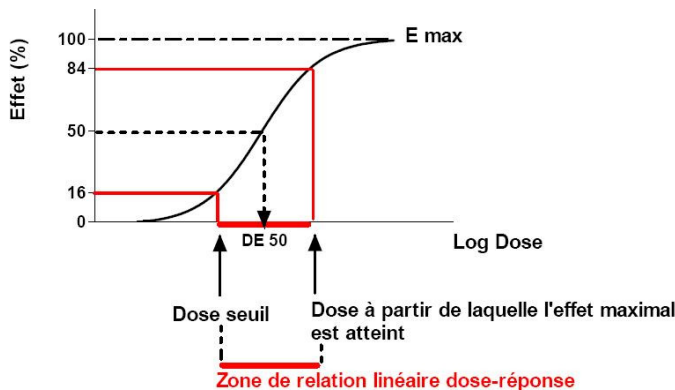


Effet **pharmacodynamique** = **proportionnel** au nombre de **récepteurs occupés** par le ligand !

- 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° permettant d'obtenir la moitié de l'efficacité maximale
- **Pente** = partie médiane et linéaire = caractéristique de l'**activité** du M (comparer M entre eux)
- **CE₅₀** = C° 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}

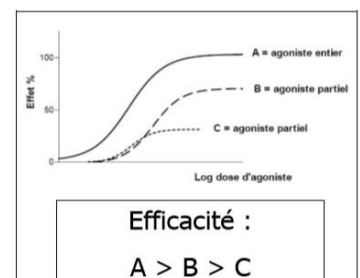
❖ Notion d'agoniste :

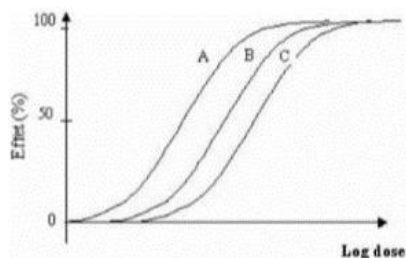
→ Effet comparable à celui du **médiateur naturel** après sa liaison sur le R_c .

→ 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^0 nécessaire pour obtenir un effet pharmaco (si C^0 faible, ligand puissant)

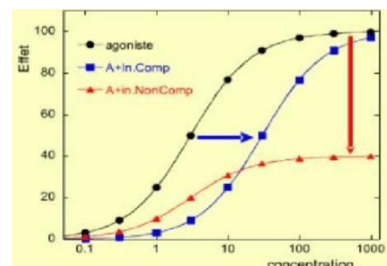
Plus l'affinité est importante, plus la puissance est importante. Ici A est le plus puissant car C^0 la + faible pour atteindre effet maximal.

Ils ont la même efficacité mais pas la même puissance.

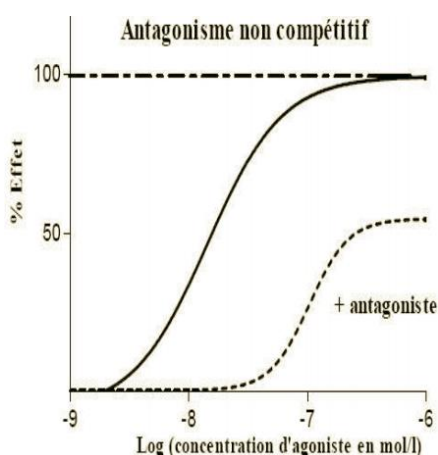
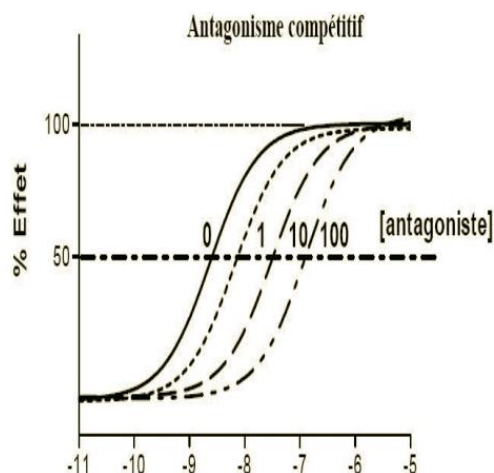
Notion d'antagoniste :

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 :



| Antagoniste compétitif | Antagoniste non-compétitif |
|---|---|
| Même site de liaison que le médiateur endogène | Autre site de liaison du Rc => modifie sa conforma° |
| Compétition | Diminution de l'affinité 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 insurmontable (car pas le même site de liaison) |
| 2 facteurs mis en jeu = C^0 et puissance de l'antagoniste | |
| En présence d'antagoniste, il faut augmenter les doses de ligand pour même effet qu'en absence | |
| Effet maximal peut tjrs être obtenu à C^0 + élevées de M ⇒ Antagonisme réversible/surmontable | |



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**