

**RONEO N°7 : PHARMACODYNAMIE**

Date et heure : 02/10

Professeur : DR DESTERE

Nombre de pages :15

Ronéiste : tramtram <3 (relu par Claire BARA)

Corporation des Carabins Niçois

UFR Médecine
28, av. de Valombrose
06107 Nice Cedex 2

<http://carabinsnicois.fr/>
roneo.c2n@gmail.com



La médicale
assure les professionnels de santé



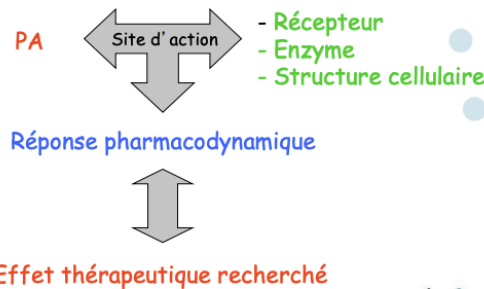
BNP PARIBAS

Coucou les bebew nouveau cours de pharmaco prenez votre thé/café et on y vaaaaa !! Le prof a changé donc attention aux nouvelles notions ⚠

INTRODUCTION

Pharmacodynamie

Étude des effets des PA et de leurs mécanismes d'action



<3 Rappel :

Pharmacocinétique :
sur le médicament

Pharmacodynamie : l'effet du médicament sur l'organisme

(PA) = principe actif (mdc) = médicament (Rc) = Récepteurs

ce que fait l'organisme

La pharmacodynamie c'est l'étude des effets des principes actifs (PA) et de leur mécanisme d'action au niveau du corps humain.

Donc pour un PA quel qu'il soit il va avoir différents sites d'action :

- Récepteur
- Enzyme
- Structure cellulaire

→ En fonction de sa fixation on va pouvoir avoir une réponse pharmacodynamique et donc l'effet thérapeutique recherché.

Les effets pharmacologiques d'un médicament peuvent varier d'un individu à l'autre pour des raisons liées :

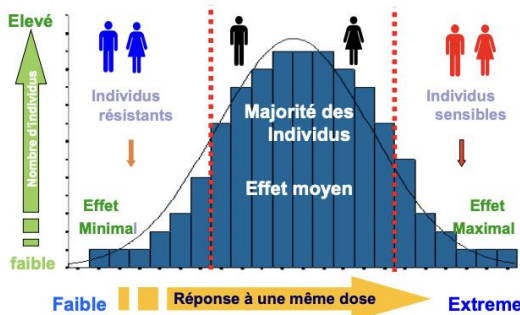
- À la modification de la pharmacocinétique ou de la pharmacodynamie (aussi bien pour les effets bénéfiques qu'indésirables)
- Lors de l'apparition d'une réponse inhabituelle au médicament (idiosyncrasie).

Les sources de la variabilité pharmacodynamiques sont multiples :

- Liées à des sensibilités réceptorielles individuelles (génétique ou pas)
- Aux effets propres aux médicaments (tolérance, dépendance)
- Aux interactions entre médicaments et environnement
- Aux associations médicamenteuses
- À l'état physiologique (âge, grossesse)
- Pathologique (insuffisance rénale, hépatique, cardiaque, patho endocrinienne)

II- ETUDE DOSE REPONSE DANS UNE POPULATION

Etude Dose-Response dans une population



L'effet qu'on va observer pour un médicament est un **effet moyen** dans la population càd que la majorité des individus vont obtenir cet effet.

Une minorité de personnes vont avoir un effet minimal on dit qu'ils sont **résistants** au mdc.

Une partie (minorité) va avoir un effet maximal on dit qu'ils sont **sensibles** au mdc.

→ La différence de réponse est obtenue pour une même dose.

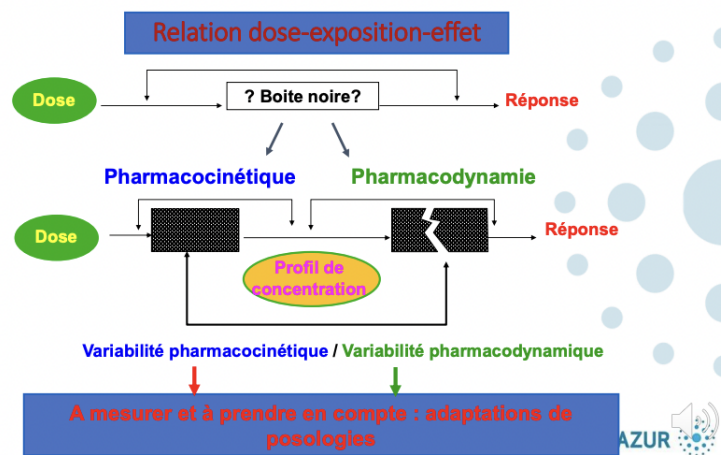
A-RELATION DOSE EXPOSITION EFFET

(nouveau ++)

- Lorsqu'un patient prend un mdc on va avoir une réponse.

Certains patients se disent « *je vais prendre un mc à n'importe quelle dose* » cette dose est considérée comme une boîte noire (c'est simpliste de résumer les choses ainsi).

→ Or on a vu que l'on pouvait avoir des variations au niveau de la pharmacocinétique, pharmacodynamie de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'expression des molécules.



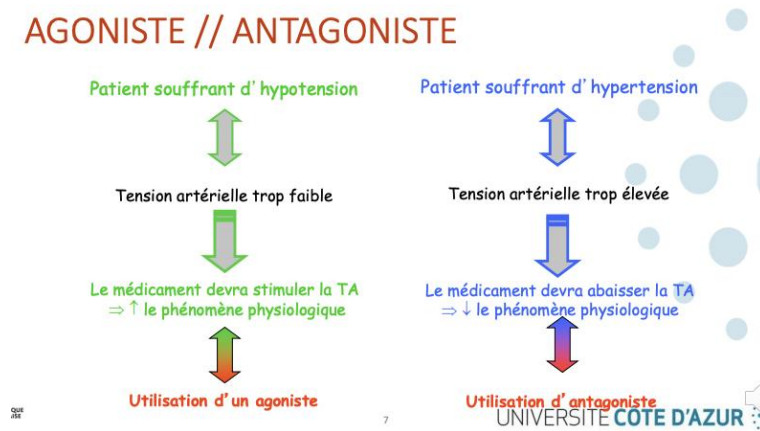
- Ces variations vont impacter la réponse thérapeutique du médicament qu'elles soient pharmacocinétique ou pharmacodynamique elles seront **à quantifier** afin de les prendre en compte pour adapter la posologie individuelle du patient pour qu'il ait l'effet escompté sans avoir une surexposition au mdc ou une surexposition aux récepteurs → et donc **des effets indésirables** ++
- On peut résumer le fonctionnement d'un médicament comme la clé (mdc) qui se mettrait dans une serrure (récepteur)

2 types d'actions :

- Déclenchement/stimulation/potentialisation d'un phénomène physiologique : **ACTION AGONISTE** ex : hormones, corticoïdes ...
- Suppression/dépression d'un phénomène physiologique : **ACTION ANTAGONISTE** ex : antihistaminique (qui en cas de crise vont venir inhiber la sécrétion d'histaminiques par les basophiles et venir inhiber l'allergie), bêtabloquants

B- AGONISTE / ANTAGONISTE

il lit le diapo



III- INTERACTION MEDICAMENT RECEPTEUR

(Rc) = Récepteurs

DIFFERENTS TYPES DE RECEPTEURS

Un récepteur est une protéine membranaire ou intracellulaire (+)

Lorsque la liaison qui va se former entre son mdc et son Rc on va avoir une amplification en cascade qui va provoquer la libération d'effecteur et donc une réponse biologique.

On peut avoir des Rc bêta adrénergique ou dopaminergique.

En gros :

Liaison → Amplificateur → Effecteur → Réponse biologique

RECEPTEURS NUCLEAIRE (noyau, cytosol)

C'est un Rc INTRACELLULAIRE (*ex-cortisone*)

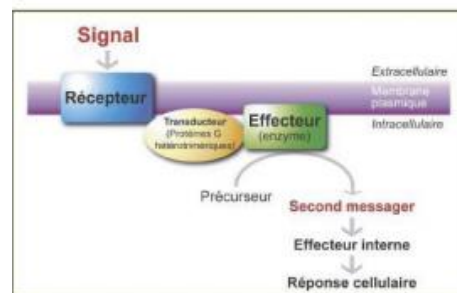
Liaison ligand → fixation sur l'ADN → modification de la synthèse des protéines* → transcription de l'ADN en ARN → production de protéines

*Modification de la transcription, augmentation ou diminution de la synthèse.

RC TRANSMEMBRANAIRES

Ils peuvent être couplés :

- A l'activité ionique :
→ Passage d'ions *ex Rc* à l'acétylcholine (elle va aller se fixer sur son Rc et va permettre l'ouverture de canaux pour créer une dépolarisation – utilisé en cardiovasculaire)
- Couplé aux protéines G (Gs, Gi ou Gq)
→ Induction de la production du 2nd messagers *ex Rc adrénergique* (provoque une réaction en chaîne jusqu'à la réponse cellulaire)
- Couplé à une enzyme
→ Va activer le mécanisme d'un médicament *ex Rc de l'insuline*



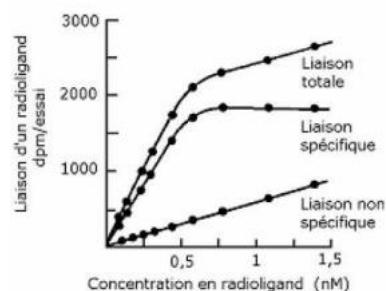
IV -LIAISON MEDICAMENT - RECEPTEUR

Il existe 2 types de liaisons :

« Liaison spécifique :

- Médicament va avoir **une forte affinité** pour son Rc
- **Induit l'effet biologique**
- Liaison **saturable**

☹ Le souci de cette liaison spécifique c'est qu'elle est **SATURABLE** (on atteint un plateau au bout d'une certaine concentration > cf schéma)



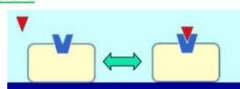
« Liaison NON spécifique :

- Liaison sur d'autres sites que le Rc avec **une faible affinité** (ex-albumine)
- **PAS** d'effet biologique
- Liaison **NON** saturable

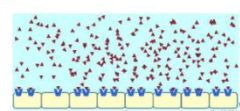
☺ Réponse proportionnelle à la concentration du médicament

Liaison médicament-récepteur

• Liaison **réversible**



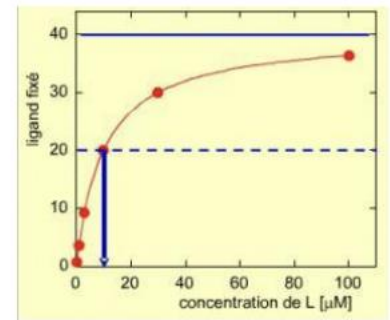
• État d'équilibre



Le mdc va se mettre sur son Rc, il peut y avoir association OU dissociation

A l'équilibre → La constante de dissociation K_d :

- Concentration en ligand pour obtenir 50% de l'occupation des R_c
- Utilisé pour caractériser l'**AFFINITE** du ligand pour le R_c ++
- Plus K_d est faible plus l'affinité du R_c pour le ligand est importante
- Comparaison des ligands en fonction de K_d (*ex : développement des nouveaux médicaments*) ++

**V- R_c ET VARIABILITE DE LA REPONSE PHARMACOLOGIQUE**

Sensibilité réceptorielles individuelles (variation de la sensibilité entre les individus)

- Diminution du nombre de récepteur « down régulation » et les augmentations « up régulation » : chaque personne a un nombre de R_c bien particulier qui peut être réguler en fonction de l'environnement etc..

Désolée pour l'explication bancale mais le prof le dit comme ça ☹

- Modification de l'efficacité du couplage des récepteurs aux mécanismes effecteurs : Désensibilisation par phosphorylation des R_c → participent à la variabilité de la pharmacodynamique

« Parfois à force d'être exposé à un médicament comme la Benzodiazépine on crée une tolérance et donc l'effet du mdc va diminuer alors que le patient aura pris la même dose habituelle.

→ Cela crée une inactivation des R_c pour éviter d'avoir une surstimulation continue

- Modification génétique ou non

COURBE DOSE REPONSE

On peut avoir des relations entre **dose-effet** ou **dose-action** : ça va se mesurer par l'activation et la production de l'effet pharmacologique en fonction des doses croissantes de ligands.

Ça permet :

→ DE QUANTIFIER L'EFFET PHARMACOLOGIQUE ++

→ Définir une dose thérapeutique à partir desquelles on va comparer différentes molécules qui ont le même effet thérapeutique (+ou- efficace)

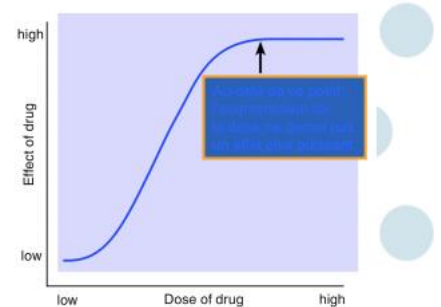
On va s'intéresser donc à la courbe dose-réponse qui va décrire la relation entre une dose de médicaments et ses effets produits.

« Plusieurs effets par drogue sont possibles

« Un médicament peut avoir une efficacité variable selon :

- Son site d'action
- Son affinité pour ses R_c

« L'efficacité d'un mdc doit être mise en balance avec sa toxicité ++



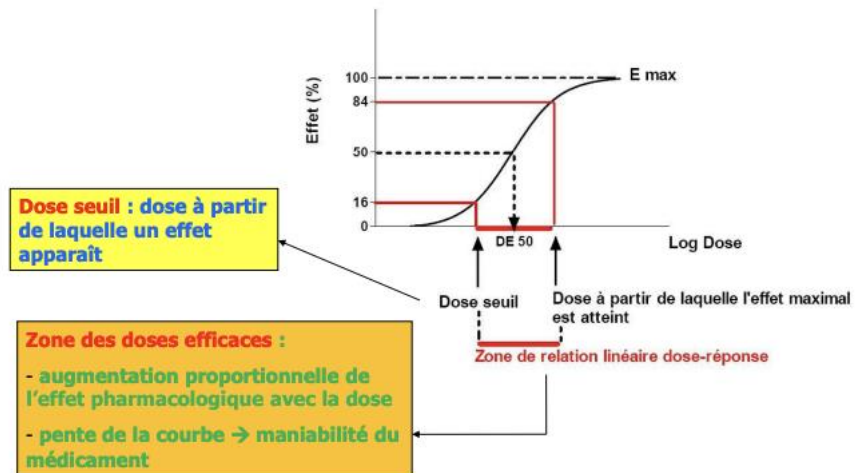
On voit sur la courbe que pour une dose faible de mdc on a une réponse faible et pour une légère variation de la posologie on va voir un effet qui va augmenter de façon importante jusqu'à un plateau, après le plateau quel que soit la dose administrée on aura une saturation des Rc. (cf page avant le schéma)

On peut déterminer **DE 50** = la dose qui va produire 50% de l'effet

En fonction de ça on va pouvoir déterminer une intervalle thérapeutique → on va éviter de donner une dose trop forte car on va arriver E max (effet maximal du mdc) et donc augmenter les effets indésirables.

La dose seuil = dose à partir de laquelle un effet apparaît, ici à 16. (cf schéma)

Courbe dose-réponse



NOTION D'AGONISTE

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

« L'effet pharmacologique maximal obtenu et variable d'un agoniste à un autre (activité intrinsèque)

→ **Efficacité de l'agoniste**

« Agoniste entier ou pur → **produit l'effet maximal**

« Agoniste partiel → **effet < effet maximal**

En gros :

Agoniste entier > agoniste partiel a > agoniste partiel b

La puissance d'un agoniste est caractérisée par l'effet qu'il produit ET par son affinité au Rc.

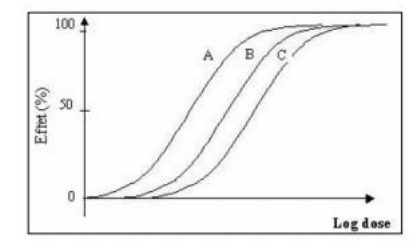
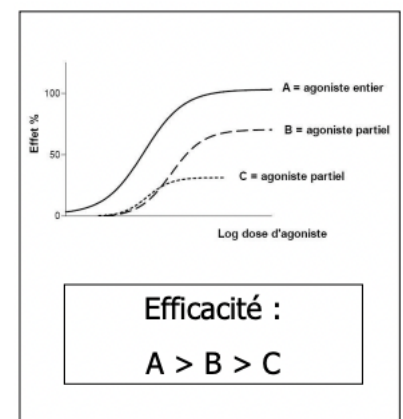
Pour déterminer son affinité regardons la courbe :

Ici on a un E max qui est LE MEME entre les mdc (A,B,C) au bout d'un certain temps et d'une certaine dose on aura le MEME effet ++

« ⚠ + un mdc est décalé vers la gauche + il aura une affinité importante au Rc et donc il aura une puissance d'action + importante.

Pour atteindre Emax avec la courbe C on a une dose bcp + importante que pour le mdc B et A.

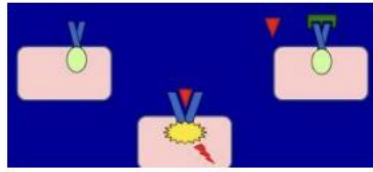
Affinité de $A > B > C$ → Puissance $A > B > C$



NOTION D'ANTAGONISTE

Définition :

- Substance qui se lie à un récepteur spécifique sans provoquer d'effet mais qui bloque l'action du médiateur endogène (empêche sa liaison au récepteur)



ex les Bêtabloquants (empêche le ligand naturel de se mettre à sa place)

2 types d'antagonistes :

- Antagonistes compétitifs : se lie sur le même site que le médiateur endogène (compétition pour la liaison sur le site même)
- Antagonistes NON compétitifs : se lie à un autre site du Rc

Antagonistes compétitifs :

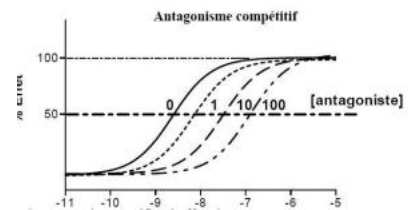
« Compétition entre l'agoniste et l'antagoniste pour la liaison sur le même site

« 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 élevées

(Un équilibre va se faire et comme on a beaucoup plus de mdc que d'antagonistes, on a beaucoup plus de chances que le médicament se fixe sur son récepteur).

- antagonisme réversible ou surmontable ++



Antagonistes NON compétitifs :

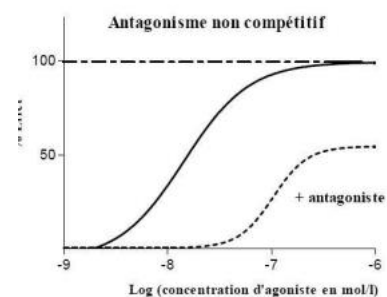
« Liaison au récepteur sur un autre site que l'agoniste

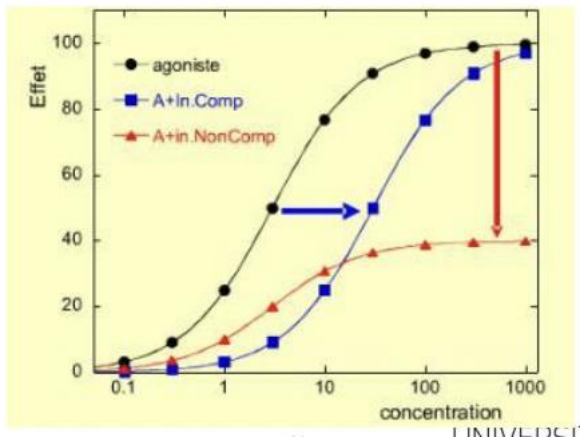
- Diminution de l'affinité du récepteur pour l'agoniste

« Diminution de l'effet maximal

- Diminution de l'efficacité
- Antagonisme insurmontable ++

Décalage de la courbe vers la droite et vers le bas qui est - important que la courbe sur l'antagoniste compétitif





NOIR (petit rond) : agoniste physiologique
 BLEU (carré) agoniste + antagoniste compétitif
 ROUGE (triangle) : agoniste + antagoniste NON compétitif

MEDICAMENT AGONISTE-ANTAGONISTE

Ce sont des médicaments qui ont la double casquette :

« Double potentialité d'agoniste et d'antagoniste

« En absence du médiateur endogène (ou quantité très faible) → agoniste partiel

« En présence du médiateur endogène (ou d'un agoniste entier) → antagoniste

Ex : Buprénorphine (TEMGESIC) et Nalbuphine

→ Médicaments antalgiques de la famille des opioïdes.

Lorsqu'elles sont seules dans le corps humain ces molécules vont se fixer aux récepteurs opioïdes pour pouvoir provoquer l'effet antalgique.

MAIS lorsqu'elles sont en présence de morphines (opioïde de référence) on va avoir un effet antagoniste de la Buprénorphine et Nalbuphine → elles vont déplacer la morphine des récepteurs et antagoniser l'effet de la morphine.

DONC diminution de l'efficacité de la morphine et risque de syndrome de sevrage en cas de dépendance aux opiacés.

SELECTIVITE

Un médicament à une action ciblée avec un effet spécifique dans un intérêt thérapeutique :

Médicament → action ciblée → action spécifique → utilité thérapeutique

« PAS de spécialité absolue pour un seul type de récepteur (c'est pour ça que certains médicaments ont des effets indésirables -> les Rc vont aller se mettre sur UN Rc qui produira l'effet thérapeutique mais ils peuvent aussi se placer sur d'autres récepteurs qui eux donneront des effets indésirables)

« Activité sur différents types de récepteurs avec une affinité plus élevée pour un **médicament** donné (errata diapo) :

Sélectivité d'un médicament pour un récepteur :

→ Affinité pour se récepteur **100 fois supérieure** à l'affinité pour les autres récepteurs

Sélectivité de l'effet du médicament :

→ La dose pour obtenir l'effet pharmacologique et **100 fois inférieure** à la dose qui entraîne un effet secondaire néfaste

ex Morphine et fentanyl. Fentanyl beaucoup plus liposoluble et traverse plus facilement va avoir une sélectivité plus importante au niveau du récepteur.

Le fentanyl sera administré à des doses beaucoup plus faibles que la morphine pour provoquer le même effet thérapeutique.

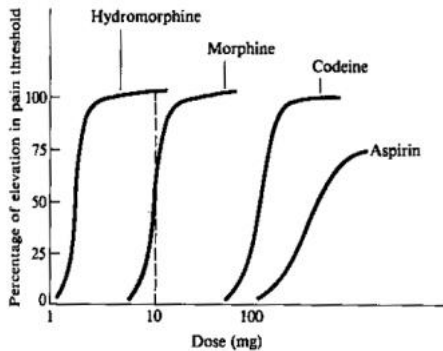


FIGURE 7 DOSE-RESPONSE RELATIONSHIPS FOR FOUR ANALGESIC AGENTS. Each curve represents the increase in pain threshold as a function of the dose. The pain threshold is the magnitude of painful stimulus required to elicit

Courbe dose-effet

→ Augmentation du seuil de tolérance à la douleur selon l'antalgique utilisée

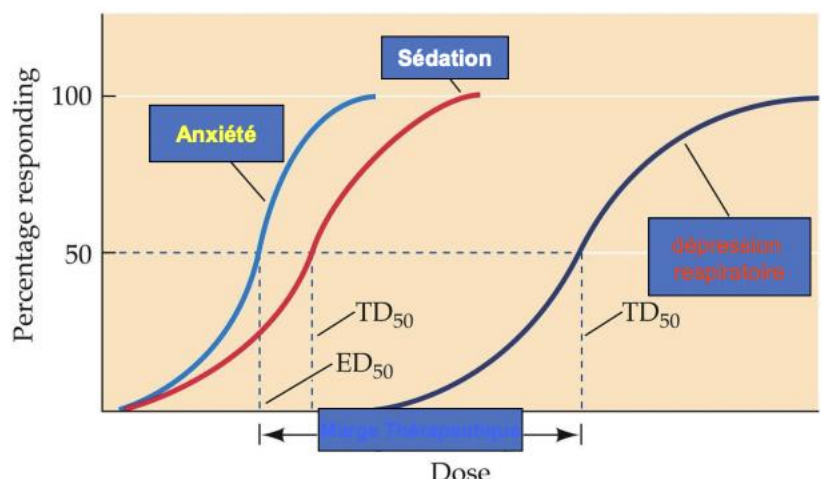
On voit sur le schéma que l'hydromorphone a un effet plus rapide à faible dose de mdc par rapport à la morphine ou à l'aspirine etc..

«fun fact : pour obtenir le même effet antalgique entre la morphine et la codéine on donner des doses 10 fois supérieures de codéine par rapport à la morphine ++

Ce graphique montre les différences entre différents effets thérapeutiques.

On peut avoir pour les *benzodiazépines* à une certaine dose un effet anxiolytique (lorsque le patient va en prendre son stress va diminuer en fonction de la dose administrée) MAIS lorsque la dose est plus forte on devra ajouter un effet sédatif à l'effet anxiolytique et plus on augmente la dose plus ces 2 effets augmentent ++

Et quand la dose est encore plus importante on peut avoir un 3e effet : une dépression respiratoire



→ on doit donc calculer la dose qui permet d'obtenir 50% de l'effet (DE50) : **seuil bas**

→ on doit calculer la dose qui permet d'avoir le moins d'effets indésirables : **seuil haut**

ESTIMATION DE L'INDEX THERAPEUTIQUE

On observe que pour obtenir un effet hypnotique chez 50% des patients il faut une dose de 100 mg mais si on **double** celle-ci (200mg) on observe 1% de décès dans la population des patients traités. L'obtention d'un effet hypnotique chez 99% des patients fait courir le risque de décès de 2 à 3%.

→ L'indice thérapeutique d'un médicament va représenter la balance bénéfice risque de son utilisation ++

RAPPORT EFFICACITE TOXICITE

« Tous les sujets ne répondent PAS de la même manière à une drogue, cette variabilité est basée sur des différences Inter individuelles + est associée à la toxicité.

Cette variabilité est probablement due :

- A des **facteurs pharmacocinétique** qui influencent les concentrations d'un principe actif dans différents sites de l'organisme.
- A des **facteurs pharmacodynamique** qui correspondent à une réponse variable pour une même concentration
- A des réponses inhabituelles de **type idiosyncratique**, déterminée génétiquement ou bien allergiques avec des réponses médiées par voie immunologique
(ex : certaines personnes vont être très sensibles à un médicament anti rétroviral, du fait de l'expression d'un marqueur génétique HLAB5701 (*osef*) → médicament contre-indiqué pour ces personnes).

VI - VARIABILITE DE LA REPONSE

Variabilité de la réponse

Diapo ++

Variabilité interindividuelle ou même intraindividuelle

Effets bénéfiques

Effets indésirables

• **Peut être liée :**

- à l'état physiologique (âge, grossesse)
- à l'état pathologique (insuffisances rénale, hépatique)
- aux interactions médicamenteuses
- à la sensibilité réceptorielle individuelle
- aux effets propres du médicament
 - Tolérance
 - Dépendance

Tolérance :

- Diminution de l'effet pharmacologique d'un médicament lors de l'administration répétée de ce médicament
- Pour retrouver l'effet observé lors de la première administration, il est nécessaire d'augmenter la dose administrée
- Lorsque la tolérance apparaît, elle apparaît très rapidement dès les premières doses on n'a PAS de **tachyphylaxie**

(*def Le Robert : **tachyphylaxie** = immunisation rapide contre l'action d'une dose mortelle de poison par inoculation préalable d'une dose non mortelle du même poison*)

Tolérance croisée = pour 2 médicaments différents, un médicament peut induire la tolérance d'un autre médicament. (*ex morphine : + un patient va être exposé aux opioïdes + on va avoir une tolérance qui va s'installer → on se rend compte que tous les opioïdes ne vont plus fonctionner sur ce patient → désensibilisation des récepteurs en cas de surstimulation*)

Tolérance croisée → même classe pharmacologique

Dépendance :

- Peut exister pour de nombreux médicaments autres que des *psychotropes* (*bêta-bloquant, anti angoreux de type trinitrine et apparentés, bêta-bloquant stimulant inhalé, corticoïdes...*)
- Chez les patients ayant reçu un traitement prolongé ce qui peut provoquer **des modifications de boucles de régulation** (*ex : axe corticotrope*)
- En conséquence, l'arrêt du traitement devra être **progressif** afin de permettre la réactivation physiologique des boucles de régulation

Pharmacodépendance :

- Elle concerne essentiellement **les psychotropes** elle est définie comme l'usage répété compulsif d'un médicament ou d'un produit non médicamenteux pour la sensation de plaisir qu'il procure ou pour éviter les effets désagréables de sa suppression il est synonyme de **sevrage** ++

« Encore une fois cas des opioïdes quand le patient veut les arrêter après avoir longtemps été exposé on voit une dépendance et au moment d'arrêter il y a le syndrome de **sevrage** qui se met en place que ce soit pour un usage des opioïdes (héroïne) ou thérapeutiques (morphine) → sevrage physique ET psychique ++

- Dans le cas de l'usage de médicaments : ils sont l'objet **d'abus** (escalade de doses) de **mésusages** et de **détournement** → ils sont fréquemment associés à d'autres substances psychoactives pour la recherche de sensations nouvelles ou plus intenses et/ou pour tenter d'échapper au signe de **sevrage** et autres effets de fin de dose.

VII - toxicologie des principes actifs**Effets toxiques aigus :**

- Se manifeste lorsqu'une dose est administrée UNE fois (on prend le médicament et on a un effet indésirable)

Effets toxiques chroniques :

- se manifeste lors d'une exposition répétée à un principe actif

Effets toxiques cumulés :

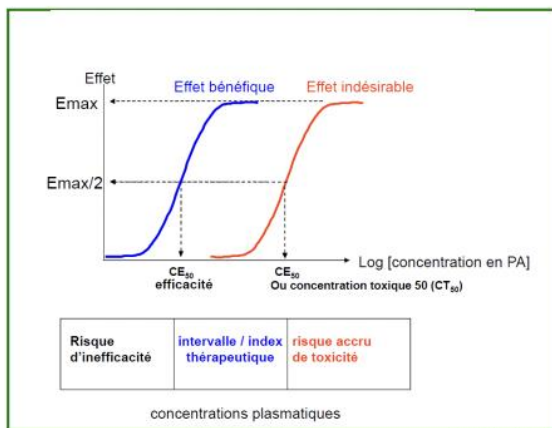
- Se manifeste lors :
 - D'une **exposition répétée** à UN principe actif conduisant à son accumulation dans l'organisme
 - Lors d'une exposition à **PLUSIEURS** principes actifs qui présente la même toxicité

Notion d'index thérapeutique

Comme pour tout à l'heure avec l'indice thérapeutique concernant les **doses** on va pouvoir établir un index thérapeutique concernant **les concentrations sanguines d'un mdc** ⚠ au lieu de regarder la DE50 on va regarder la **CE50** ⚠ ++

CE50 : concentration qui permet d'obtenir 50% de l'effet du médicament (on la regarde aussi pour obtenir 50% de l'effet indésirable)

Notion d'Index Thérapeutique (I)

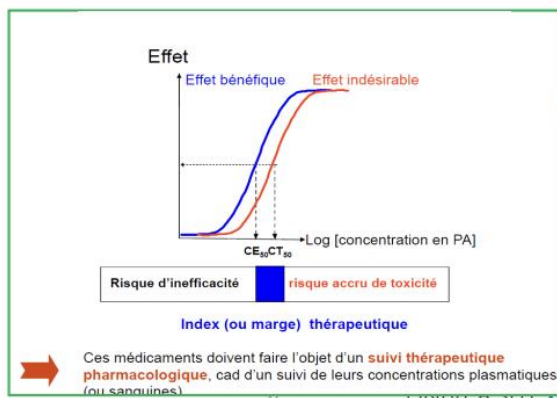


Si on se met en dessous de la CE_{50} (CE_{10} sur le schéma) = on va avoir un risque d'efficacité trop peu important chez le patient (*Courbe de gauche*)

Si on se met au niveau de la CE_{50} on va avoir un bénéfice beaucoup plus important MAIS avec le risque de voir l'apparition de toxicité (*Courbe de droite*)

On définit l'index thérapeutique en essayant de maximiser l'effet thérapeutique tout en minimisant l'effet indésirable ++

Notion d'Index Thérapeutique (II)



CT 50 = concentration qui provoque 50% de la toxicité

Lorsque des médicaments ont une marge thérapeutique dite **étroite**

On va déterminer un intervalle via la CE_{50} et la CT_{50} puis on va mettre en place ce que l'on appelle : **le suivi thérapeutique pharmacologique**.

On va suivre leur concentration plasmatique où sanguine de manière fréquente et importante pour essayer d'anticiper et de monitorer l'apparition d'effets indésirables.

*Ex : immunosuppresseurs qui sont des médicaments à **marge thérapeutiques étroites** : si on prend une dose de 5mg de tacrolimus on va être dans la zone thérapeutique alors que si on prend une dose de 5,5 mg on se retrouve avec une concentration qui est en dehors de l'intervalle thérapeutique → risque de toxicité important ++*

NOTION D'ANTAGONISTE

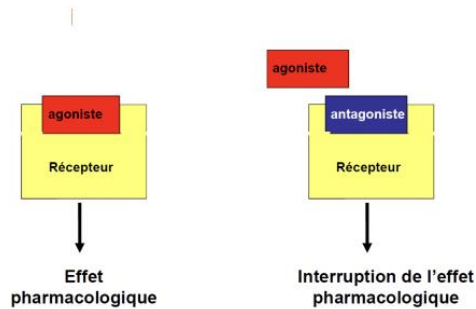


Le prof récapitule ++ : l'antagoniste va aller se fixer au niveau du récepteur et on n'aura PAS la production d'effets.

Pas d'effet

ANTAGONISTE COMPETITIF

Notion d'antagoniste compétitif



L'agoniste va aller se mettre sur son récepteur, et lorsque **l'antagoniste compétitif** va aller venir se fixer sur le récepteur il va **empêcher** l'agoniste d'aller se fixer sur son Rc → **interruption de l'effet pharmacologique ++**

Lorsqu'un antagoniste est NON compétitif il va se fixer sur une autre partie du récepteur (il ne va pas empêcher l'agoniste d'aller se fixer sur son récepteur) MAIS il va aussi → **interrompre l'effet pharmacologique +**

PUISSANCE D'UN ANTAGONISTE

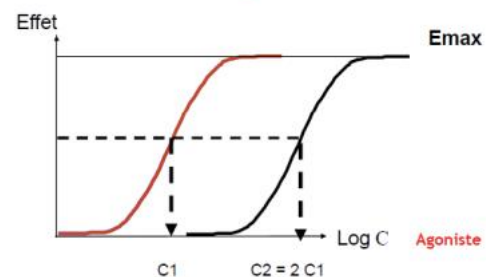
Pour déterminer la puissance d'un antagoniste calcule :

$pA_2 = -\log$ (concentration d'antagoniste qui nécessite le doublement de la dose d'agoniste pour produire le même effet)

La puissance du médicament A (courbe de gauche) a sa sigmoïde qui est bcp plus décalée vers la gauche :

Pour obtenir Emax on doit lui administrer des doses bcp moins importante que le mdc B (courbe de droite).

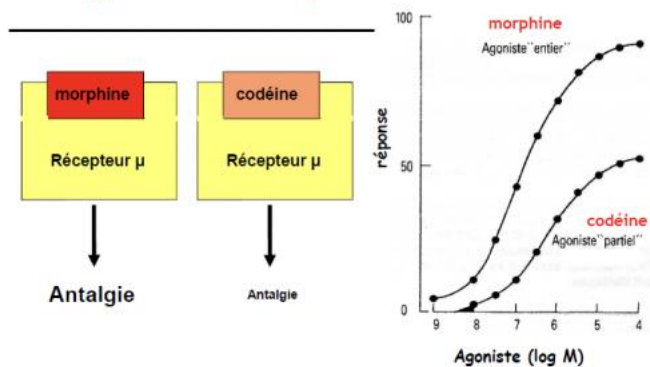
Quantification de la puissance d'un antagoniste



$pA_2 = -\log$ (concentration d'antagoniste qui nécessite le doublement de la dose d'agoniste pour produire le même effet)

NOTION D'AGONISTE ENTIER PARTIEL

Notion d'agoniste entier-partiel



Lorsqu'un **agoniste est entier**

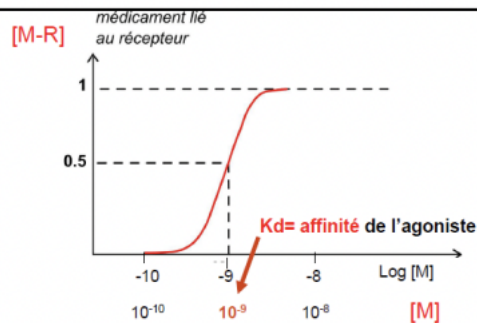
(Morphine) il va venir se fixer sur le Rc et on va avoir une antalgie (un effet) à 100%.

Lorsqu'un **agoniste partiel** vient se fixer sur le Rc (Codéine) → l'effet est bcp – important que pour celui d'un agoniste entier

Courbe : pour avoir des concentrations équivalentes on va avoir des doses beaucoup plus importantes.

NOTION DE CONSTANCE D'AFFINITE

Notion de constante d'affinité



Kd : concentration d'agoniste nécessaire pour occuper 50 % des récepteurs
 = constante caractérisant l'**affinité** du médicament pour son récepteur,
 plus Kd est faible, plus l'affinité est élevée

Kd= affinité de l'agoniste ou concentration de agonistes nécessaire pour occuper 50% des Rc

Pour déterminer la constante d'affinité on va se placer à 50% d'effets soit **KD50** ; grâce à sa on détermine la concentration du mdc qui va produire 50% de l'effet.

Cette constante caractérise l'affinité d'un médicament pour son récepteur ++

Plus le Kd est faible (décalée vers la gauche) plus l'affinité du mdc pour le Rc va être élevée.++

47

L'UNIVERSITÉ CÔT

FINITO PIPO