



# Pharmacodynamie

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

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

Relation **dose-concentration-effet**. (critères PK et PD) => prédire effet en fc° de dose et individu

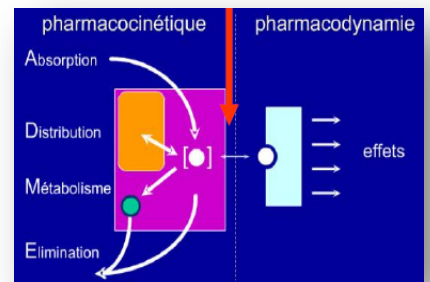
Aide à la détermination de **l'intervalle thérapeutique**

=> 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

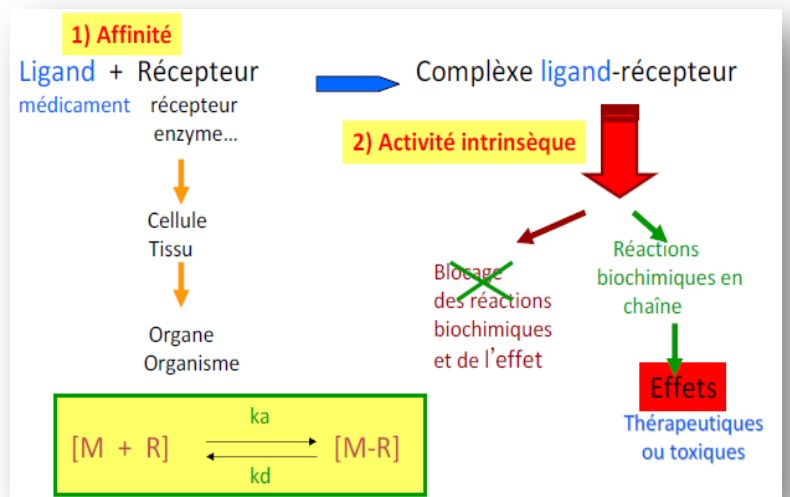


## I/ RELATION DOSE- C° - EFFET : INTERACTION MEDICAMENT RECEPTEUR :

**Affinité** = critère important.

Une fois le complexe ligand-récepteur mis en place, autre critère important :

=> activité **intrinsèque** = en fonction des caractéristiques pharmacologiques du mdc, différents effets.



## II/ MECANISMES D'ACTION DES MEDICAMENTS :

Interaction mdc/site d'action

=> effet **pharmacologique** + effets **indésirables**

Nécessité de :

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

\* **affinité** du M pour son site d'action = si le M repart trop vite, pas le temps d'exercer son activité

*NB : Mdc peut être déplacé du site de fixation par des M plus affins pour le récepteur.*

## A) Mécanismes de type substitutif :

= Apport d'une **substance nécessaire** à l'organisme

Défaut de <b>synthèse</b>	insuline chez le diabétique facteurs anti hémophiliques chez l'hémophile
Défaut <b>d'apport</b> = carences	vitamine D = rachitisme Vitamine B12 = anémie de Biermer
Défaut <b>physiologique de synthèse</b>	œstrogènes après la ménopause

## 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)
- ✓ anti-acides (Anti-H2, Inhibiteurs de la Pompe à Protons) et pansement gastrique = contre acidité gastrique  
=> action sur des **Rc** => action **mécanique** (tapissent la paroi)

## C) Médicaments à interaction physico-chimique :

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 :

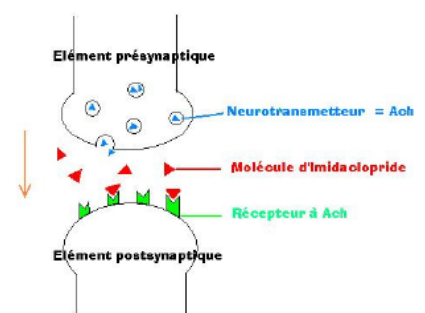
Médicaments **agonistes** et **antagonistes**.

Exemple au niveau du SNC : libération d'Acétylcholine dans la synapse, qui se fixe sur les récepteurs

Antagonistes = bloquent Rc post-synaptiques => ACh ne peut pas se fixer  
= inhiber transmission douleur

Agonistes = effet supplétif (se fixent sur les Rc et ont la même action que ACh).

Autres exemples : Béta-bloquants, Morphiniques = agonistes des récepteurs aux enképhalines.



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

Mdcs capables de **bloquer** les transporteurs : (ex = PGp) :

- diurétiques de l'anse => empêchent réabsorption de certains ions
- IPP (inhibiteurs de la pompe à protons)
- Bloqueurs des canaux calciques

## E) Interactions avec microorganismes :

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

- bactéries = antibiotiques
- virus = antiviraux
- parasites = antifongiques

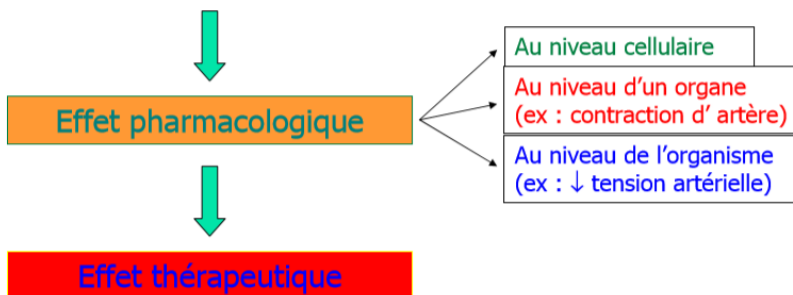
=> ttt des maladies infectieuses. On cible une **étape nécessaire** au dev de l'agent infectieux => bloque ou tue

Recherche de la spécificité d'action sur des sites spécifiques des agents pathogènes (enzymes, Rc).

ex : antirétroviral agit sur acides nucléiques virus (s'il agit sur les C humaines, altération ADN/ARN = cancers)

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

Interaction médicament – site d'action



Ex des antiplaquettaires :

Inhibition de l'agrégation plaquettaire

Diminution risque thromboses et embolie artérielle.

## V/ INTERACTIONS MEDICAMENT/RECEPTEUR :

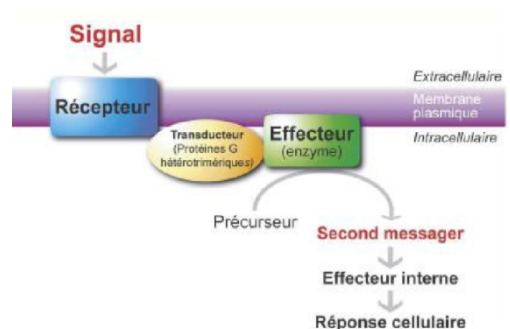
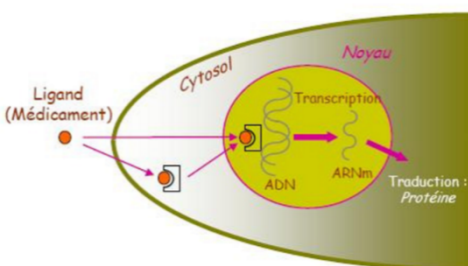
### A) Différents types de récepteurs :

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	A activité de canal ionique => passage ions	Couplés aux prots G => 2 <sup>nd</sup> messenger	Couplés à enzyme => influe sur un métab
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>

=> étudier liaisons à l'aide de radio ligands (liaison au Rc en fc° de la C° en radioligand).

Liaison totale = liaison spécifique + liaison non spécifique

### ❖ Réversibilité :

Liaison **souvent réversible** => M peut être libéré par Rc

**Etat d'équilibre** = tous les Rc sont occupés + présence de mdc libre qui peut remplacer 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 fc° du  $K_D$  et connaître intérêt possible des new M

## C) Effet pharmacologique :

- ❖ **Courbe dose-réponse** : Mesure de l'effet pharmacologique pour doses croissantes de ligand => comparer différentes molécules

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 :

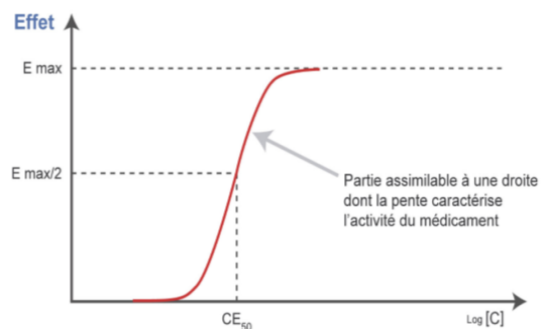
- Médicament peut avoir plsr effets
- Efficacité du M varie en fc° du site d'action et de son affinité pour les différents Rc

Effet **pharmacologique** = **proportionnel** au nombre de **récepteurs occupés** par le ligand. Relations :

- Intensité (=nb de M arrivant au Rc) des effets = proportionnelle à la Q de médicament au niveau du site d'action
- Effet max (= tous les Rc occupés)

### Paramètres essentiels : (++) :

- **$E_{max}$**  = 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)
- **$CE_{50}$**  = C° efficace 50 caractérisant **puissance** de la molécule qui dépend largement de affinité pour cible



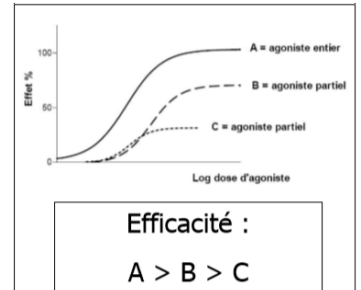
Si on administre Dose > dose maximale = pas d'amélioration de l'effet car liaison saturable => plateau  
=> risques d'aggravation ou d'effets indésirables

⇒ Déterminer relation entre posologie et effet thérapeutique / posologie et effet indésirable

❖ **Notion d'agoniste :**

Mdc qui provoque un **effet comparable** à celui du **médiateur naturel** après sa liaison sur le Rc.

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

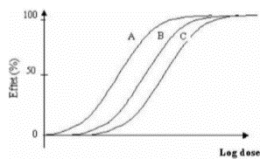


Il existe des agonistes :

- **Entier = pur** : très spécifique, se fixe sur un seul Rc et produit l'effet maximal
- **Partiel** : se fixent sur le même récepteur mais induisent un effet - important que agoniste naturel

**Puissance** = C° nécessaire pour obtenir un effet pharmaco (si C° faible, ligand puissant)

Plus l'affinité est importante, plus la puissance est importante.

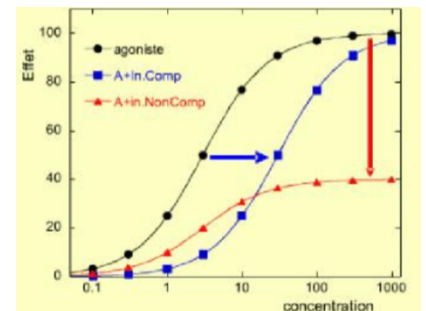


Ici A est le plus puissant car C° la + faible pour atteindre effet maximal.

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 pharmaco  
=> **bloque** l'action du médiateur endogène en l'empêchant de se fixer



**2 types** d'antagonistes :

<b>Antagoniste compétitif</b>	<b>Antagoniste non-compétitif</b>
<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 affiné que le M => M garde sa place	Antagonisme <b>insurmontable</b> (car pas le même site de liaison)
2 facteurs mis en jeu = C° 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° + élevées de M ⇒ Antagonisme <b>réversible/surmontable</b>	

Il existe des mdcs **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**

### ❖ Sélectivité :

Permet d'améliorer la spécificité.

Ligands n'ayant pas une spécificité absolue pour un Rc + activité sur ≠ types de Rc.

=> affinité + ou - importante pour un Rc donné

**Sélectivité d'un M pour 1 Rc** = fixation **prioritaire** sur un des Rc (affinité environ 100X supérieure pour ce Rc)  
ex : antirétroviraux sélectifs au Rc virologiques plutôt qu'aux Rc humains.

**Sélectivité de l'effet du M** = dose utilisée pour obtenir l'effet pharmaco est **100X inférieure** à dose qui entraîne effet secondaire néfaste.

### D) Variabilité de la réponse :

Inter individuelle ou intra individuelle => **effets bénéfiques ou indésirables**

Liée à :

- Etat physiologique (âge, grossesse)
- Etat pathologique (insuffisance rénale, hépatique)
- Interactions médicamenteuses
- Sensibilité réceptorielle individuelle
- Effets propres du M (tolérance et dépendance)

### ❖ Tolérance :

Tolérance = **diminution** de l'effet pharmacologique d'une dose de M lors de **l'administration répétée**.

Tolérance **croisée** => **même classe** pharmacologique

ex : analgésiques opioïdes (douleur), benzodiazépines (psychotropes)

Mécanisme = désensibilisation des Rc => perte d'efficacité au cours du temps

- Diminution du nb de Rc
- Découplage entre message Rc/effecteur

### ❖ Pharmacodépendance :

Pharmacodépendance = **usage répété et compulsif** d'un M pour le plaisir chimique qu'il procure ou éviter les effets désagréables de sa suppression. Ex : analgésique opioïdes, barbituriques, benzodiazépines.

Dépendance **physique** => syndrome de sevrage

Dépendance **psychique/chimique** => état compulsif

**3) Polymorphisme d'ordre pharmacologique :** = **variabilité** de la réponse à l'effet d'un M  
=> diminution de l'effet thérapeutique et risques d'effets indésirables

- D'ordre PK (gènes impliqués dans métabolisme des M)
- D'ordre PD (gènes codant pour des Rc)

Hyperthermie maligne = induite par les anesthésiques halogénés => mutation d'un Rc dans 50% des cas

Polymorphisme du gène du transporteur de sérotonine (=cible d'action de certains antidépresseurs)

=> mutation => modif de l'effet thérapeutique (réponse au ttt antidépresseur).

On peut avoir :

- Modif du profil PK = diverge selon les patients  
ex de la cispercatopurine
- Polymorphisme sur les Rc = différence de la sensibilité

=> Très difficile de traiter les patients, tester le M = important

❖ **Particularités pharmacodynamiques selon l'âge :**

**Petit enfant** => immaturité des organes cibles qui modifie la réponse pharmaco :

- Variation du nombre de Rc
- Altération du couplage récepteur-effecteur

Effets indésirables spécifiques liés aux phénomènes de maturation et de croissance :

Retard de croissance	corticoïdes
Epaississement des os longs et ossification des cartilages de conjugaison	fluoroquinolones et retinoïdes
Dyschromie et hyperplasie dentaire	tétracyclines

**Personnes âgées :**

- \* effets indésirables + fréquents
- \* hospitalisations + fréquentes souvent liées aux effets indésirables =>
- \* problèmes de PK et PD dus à l'âge
- \* automédication, mauvaise observance, poly médication, évaluation incorrecte du rapport bénéfice/risque

< 65 ans : 5%  
> 65 ans : 10%  
> 80 ans : 24%

**5) Modification pharmacodynamiques :**

Altérations des différents organes ou des systèmes de régulation de l'homéostasie :

∇ sensibilité barorécepteurs	Risque hypotension orthostatique avec neuroleptiques ou anti HTA
Altération régulation temp corporelle	Risque d'hyper/hypothermie
Altération régulation de la glycémie	
Altération innervation parasympathique	Anti cholinergiques déconseillés, risque occlusion intestinale et tachycardie
↗ sensibilité du SNC	↗ effets dépresseurs centraux des benzodiazépines

Altération des récepteurs et/ou des voies de signalisation :

- ↓ réponse aux β-bloquants (altération des voies de signalisation)
- ↓ nombre récepteurs dopaminergiques (↑ risque de syndrome pseudo-parkinsonien avec neuroleptiques)
- ↑ sensibilité aux analgésiques morphiniques

- **Limite inférieure** : dose induisant les effets thérapeutiques (ET)
- **Limite supérieure** : dose induisant les effets indésirables (EI)
- **Marge thérapeutique** : EI / ET
- **Marge thérapeutique faible** → **ajustement rigoureux de la dose**
- Exemples : anticoagulants, lithium, aminosides, digitaliques...