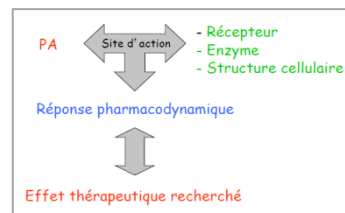


I. GENERALITES SUR LA PHARMACODYNAMIE (namie)

C'est l'étude des effets des PA et de leurs mécanismes d'action.

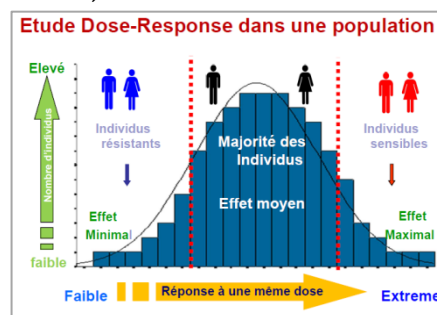
- La phase de **pharmacodynamie** concerne les effets des mdc sur leurs cibles et donc sur l'organisme. On étudie les mécanismes d'actions ainsi que la **relation dose-concentration-effet**.
- Le principe actif arrive au niveau du site d'action (un Rc, une enzyme...) et cela entraîne la réponse **pharmacodynamique** et donc l'effet thérapeutique !



Selon les individus, la réponse à une même dose varie, c'est la variabilité interindividuelle. → La réponse est inhérente c-à-d propre à chaque personne.

Il existe 3 types d'individus :

- Les individus résistants : réponse **faible**
- Majorité des individus : réponse **normale**
- Individus hypersensibles : réponse **forte/exagérée**



Le fonctionnement de la **PD** repose sur le concept de **clé/serrure** = mdc se fixant sur le récepteur ! On peut alors avoir **2 types d'action** :

ACTION

Déclenchement ou stimulation, potentialisation d'un phénomène physiologique

Ex : **hormones, corticoïdes**

→ Patient souffrant d'hypotension (TA faible) → on lui donne un mdc stimulant la TA donc on **↑ le phénomène physio !**

AGONISTE.

ACTION

Suppression ou dépression d'un phénomène physiologique

Ex : **anti-histaminiques, β-bloquants..**

→ Patient souffrant d'hypertension (TA trop forte) → on lui donne un mdc qui devra **↓ la TA** donc qui **↓ le phénomène physio !**

ANTAGONISTE.

II. DIFFERENTS TYPES DE RECEPTEURS

A) INTERACTION MDC-RC

- Cette interaction dépend des **différents types de récepteurs** et des **caractéristiques de la liaison** du mdc au récepteur (celle-ci étant souvent réversible)
- L'effet pharmacologique d'un mdc sur un récepteur peut être étudié grâce : à une **courbe dose-réponse**, aux **agonistes et antagonistes**, à la **sélectivité**, à la **variabilité de la réponse PD**, la **notion de marge thérapeutique**. (vus dans la partie II)

B) LES DIFFERENTS TYPES DE RECEPTEURS

- ❖ Les récepteurs sont des **protéines membranaires ou intracellulaires**. Sur ce récepteur on a : **Liaison → Amplificateur → Effecteur → Réponse biologique**. La dénomination des Rc se fait à partir de leur ligand usuel (Rc β-adrénergiques, Rc dopaminergiques....)
- ❖ **Récepteurs nucléaires** (noyau ou cytosol). On a la fixation sur l'ADN après liaison avec le ligand qui va alors modifier de la synthèse de protéines. Exemples des récepteurs des hormones thyroïdiennes, récepteurs aux hormones stéroïdiennes
- ❖ Récepteurs **transmembranaires** :
 - **A activité canal ionique** : passage d'ions (Rc à l'Acétylcholine)
 - **Couplés aux protéines G** : induction de la production de 2nd messager (Rc adrénérgiques)
 - **Couplés à une enzyme** (Rc de l'insuline)

III. LIAISON MEDICAMENT RECEPTEUR

A) LIAISON SPECIFIQUE ET NON SPECIFIQUE

- ❖ **LIAISON SPECIFIQUE.** Liaison au rc avec *une forte affinité*. Induit l'effet *biologique*. Liaison SATURABLE !
- ❖ **LIAISON NON SPECIFIQUE.** Liaison sur *d'autres sites* que le rc avec une *faible affinité* (ex : albumine). Pas d'effet biologique. Liaison NON SATURABLE !

B) CONSTANTE DE DISSOCIATION K_D

- A l'équilibre, la constante de dissociation est utilisée pour caractériser l'affinité du ligand pour le récepteur.
- C'est la *concentration en ligand pour obtenir 50% de l'occupation des récepteurs +++* ! Plus K_D est *faible*, plus l'affinité du récepteur est *importante* !
→ on compare donc des ligands en fonction de K_D (ex : développement de nouveaux mdc)

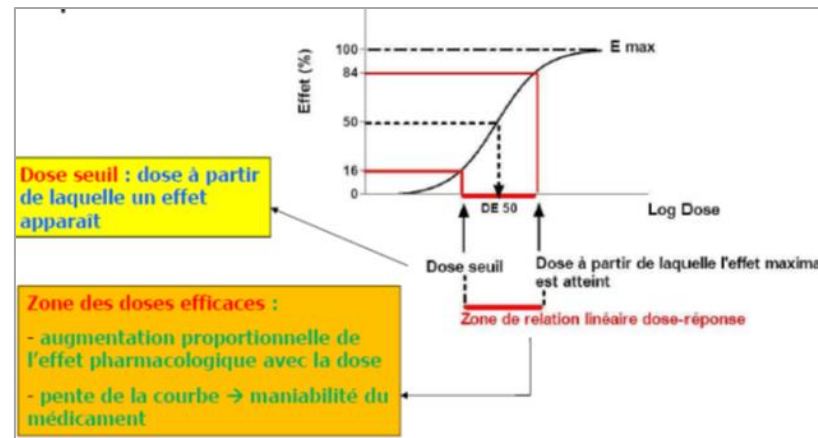
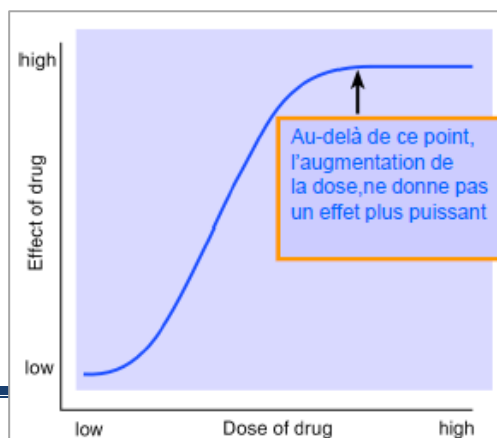
C) COURBE DOSE-REPONSE (= DOSE-EFFET ou DOSE ACTION)

- Elle mesure de l'**effet pharmacologique** pour des doses croissantes de ligand
- Elle prend en compte l'importance de l'effet pharmacologique et la comparaison de l'effet entre différentes molécules !

La courbe dose-réponse décrit la relation entre une **dose d'un médicament** et son/ses **effet(s) pharmacologique(s)**.

Pour une même drogue, on peut avoir **plusieurs** effets **possibles** !

Un médicament peut avoir une efficacité variable selon : son **site d'action** et son **affinité pour les récepteurs**. L'efficacité d'un mdc doit être mise en balance avec sa toxicité.



Quand la dose de médicament est **SUPERIEURE** à la **dose effet max** : l'effet pharmacologique n'augmente plus. La liaison étant saturable, on atteint un plateau !

A ce stade, on augmente le risque de survenue ou d'aggravation d'effets indésirables !

On va donc utiliser la courbe dose-effet en pharmacologie clinique (thérapeutique) pour :

- Prévoir la relation entre **posologie** et **effet thérapeutique**
- Prévoir la relation entre **posologie** et **effets indésirables**

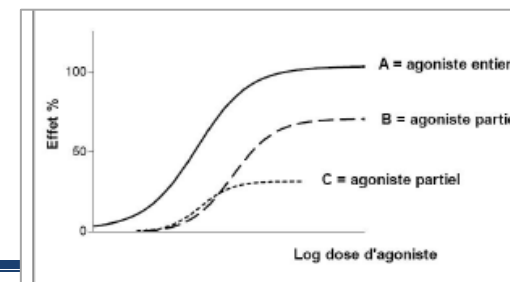
1) Notion d'agoniste

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

EFFICACITE D'UN AGONISTE

L'effet pharmacologique maximal obtenu est variable d'un agoniste à un autre : cela dépend de l'**activité intrinsèque** = **EFFET MAXIMALE** = **EFFICACITE DE L'AGONISTE**

- **Agoniste entier ou pur** : produire l'effet maximal
- **Agoniste partiel** : effet < effet maximal
- **EFFICACITE : A > B > C**



PUISSANCE D'UN AGONISTE

Plus la **concentration** pour obtenir l'effet pharmacologique est **faible**, plus le ligand a **d'affinité** pour le récepteur. Si l'**affinité** d'un médicament pour son récepteur augmente, la puissance de l'agoniste augmente aussi !

A, B et C donnent l'effet maximal (100%), ils ont donc tous les trois la même efficacité (agonistes purs). **MAIS l'affinité n'est pas la même !**

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

UNE EFFICACITE IDENTIQUE ENTRE 2 AGONISTES N'INDUIT PAS UNE AFFINITE IDENTIQUE AU RECEPTEUR !

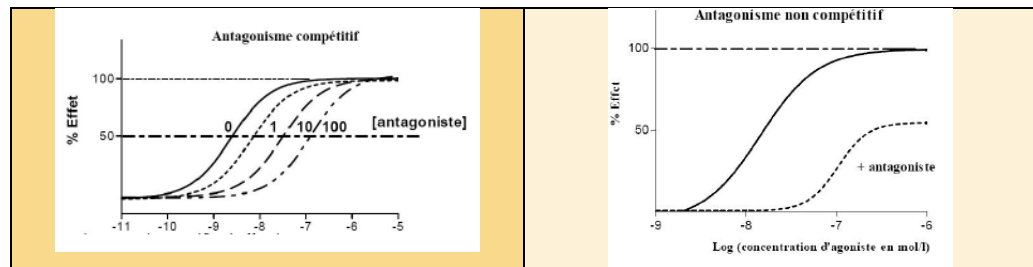
2) Notion d'antagoniste

C'est une substance qui se lie à un Rc spécifique **sans provoquer d'effet** MAIS qui **BLOQUE** l'action du médiateur endogène (*empêche sa liaison au récepteur*).

2 types d'antagonistes :

- **Antagoniste compétitif** : se lie sur le **même site** que le médiateur endogène (compétition pour la liaison sur le même site)
- **Antagoniste non compétitif** : se lie sur **un autre site** du récepteur que le médiateur endogène

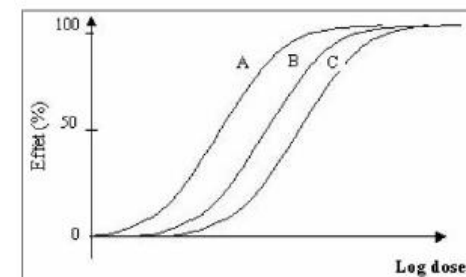
Antagoniste compétitif	Antagoniste non compétitif
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Il est en compétition avec l'agoniste pour la liaison sur le même site ❖ En présence d'antagoniste, il faut augmenter les doses de ligand pour obtenir le même effet qu'en son absence ❖ L'effet maximal peut quand même être obtenu à des concentrations plus élevées 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ 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
ANTAGONISME REVERSIBLE OU SURMONTABLE	ANTAGONISME IRREVERSIBLE ET INSURMONTABLE



3) Notion d'agoniste-antagoniste (eh oui les deux maggle)

Ils ont une **double potentialité** d'agoniste ET d'antagoniste :

- ❖ **En absence du médiateur endogène** (ou quantité très faible) → il prend le rôle d'agoniste **PARTIEL**
- ❖ **En présence du médiateur endogène ou d'agoniste entier** → il prend le rôle d'antagoniste



Exemple : Buprénorphine (TEMGESIC), Nalbuphine

- ➔ **Liaison aux récepteurs opioïdes → effet antalgique**
- ➔ **En présence de morphine → déplace la morphine des récepteurs (effet antagoniste). On a une diminution de l'efficacité de la morphine et un risque de syndrome de sevrage en cas de dépendance aux opiacés.**



D) SELECTIVITE

Médicament → action ciblée → effet spécifique → utilité thérapeutique

- ❖ **Rarement de spécificité absolue** pour un seul type de récepteur
- ❖ Activité sur =/= types de récepteurs avec une affinité plus élevée pour un récepteur donné

Sélectivité d'un médicament pour un récepteur	Sélectivité de l'effet du médicament
Affinité pour ce récepteur est 100 > à l'affinité pour les autres récepteurs	Dose pour obtenir l'effet pharmacologique = 100x > à la dose qui entraîne un effet secondaire néfaste

E) 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** et est associée à la toxicité.

Cette variabilité est probablement due :

- ❖ **Facteurs PK qui influencent les C° d'un PA** dans différents sites de l'organisme
- ❖ **Facteurs PD qui correspondent à une réponse variable** pour une même concentration
- ❖ **Réponses inhabituelles de type idiosyncratiques**, déterminées génétiquement ou bien allergiques, avec des réponses médiées par voie immuno

F) VARIABILITE DE LA REPONSE (non traité)

G) TOLERANCE (non traité)

On vous mettra tout à jour si il le traite cette année, mais bon pour la tut'entrée ça vous suffira bieeeeen amplement !

Bisous les amis, la pharmaco est avec vous, donnez tout pour accomplir ce que vous voulez <3

TEAM HAS

