

I. GENERALITES SUR LA PHARMACODYNAMIE (namie)

Du grec *pharmacon* : remède, poison & *dynamis* : force, action. C'est une branche de la pharmacologie qui étudie les effets sur les êtres vivants, de toute molécule chimique, quelle qu'en soit l'origine (naturelle ou synthétique).

- La phase de **pharmacodynamie** concerne les effets des mdc (PA) et de leurs mécanismes d'action sur leurs cibles, 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 càd 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**

ACTION AGONISTE

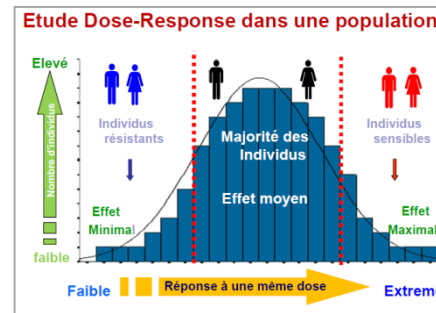
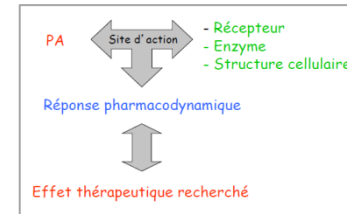
Déclenchement ou stimulation, potentialisation d'un phénomène physiologique

Ex : **hormones, corticoïdes**

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

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** :

L'effet d'un médicament est lié à l'interaction du mdc avec son site d'action : **récepteur, enzyme, protéine de transport, canal ionique.**



II. RECEPTEURS : CIBLE N°1 DES MEDICAMENTS (NEW)

♡♡♡

On observe que les médicaments les plus efficaces agissent à **des doses très faibles**.

Les concentrations sanguines en PA mesurées sont alors généralement comprises entre quelques **microgrammes** et quelques **nanogrammes** par mL.

L'action d'un PA à une concentration aussi faible doit donc pouvoir s'exercer au niveau des **sites privilégiés** = les **récepteurs** !

Définition des récepteurs

Molécule ou + généralement un groupement de molécules **protéiques** qui appartient à la **structure cellulaire** et qui possède une configuration spatiale **particulière** lui permettant de fixer une **substance**, le **ligand**, **biologiquement active**, cad montrant une **activité intrinsèque**.

Un récepteur devra ainsi être activé par des **messagers ou stimuli** d'origine **extra** pour engendrer un effet **physiologique (ou pathologique)** au niveau de la cellule.

Les protéines réceptrices sont localisées dans différentes structures cellulaires : **la membrane plasmique, le cytosol ou le noyau**

En résumé, les récepteurs possèdent **2 fonctions étroitement liées** :

- ❖ **La reconnaissance du ligand.** Elle met tout particulièrement en jeu les propriétés d'affinité et de spécificité
- ❖ **La transduction du signal.** La transformation de l'interaction du ligand et de son récepteur en un signal qui se traduit par une réponse biologique

REMARQUE → RECEPTEUR ≠/≠ ACCEPTEUR

Les 2 termes sont **proches** mais **non équivalents**. On parlera simplement d'« **accepteur** » lorsque la structure concernée fixe seulement une molécule **sans entraîner d'effet biologique**.

C'est le cas pour les sites de fixation à **des protéines de transporteurs** (ex : **transporteur du glucose**) **OU** pour des sites de fixation sur des **protéines plasmiques** (ex : **albumine**)

Caractéristiques des récepteurs

Pour qu'un site de fixation cellulaire d'une substance active puisse être reconnu comme un **récepteur**, il faut qu'il présente un certain nombre de caractéristiques.

Malgré leur diversité, tous les **récepteurs** partagent ces caractéristiques communes concernant leur site de liaison.

A) SPECIFICITE

Un récepteur possède une capacité de liaison **à un ligand spécifique**.

La spécificité repose sur la **conformation spatiale** et sur les **propriétés physicochimiques** du ligand. Ainsi, une molécule pourra se fixer **uniquement à certains sous-types de récepteurs** et non aux autres sous-types.

Ex: (existence de récepteurs β_1 noradrenergiques au niveau du myocarde et β_2 au niveau des poumons parmi les récepteurs β noradrenergiques)

B) REPONSE CARACTERISTIQUE

La fixation d'un ligand spécifique sur le rc doit déclencher **une réponse physiologique caractéristique, proportionnelle** à la **quantité de ligand fixé**.

C) SATURATION

Le **nombre de rc**, même variable selon les cellules concernées, est **déterminé**. Même dans le cas d'un excès de ligand, **si tous les sites de liaison sont liés à une molécule de ligand** → **impossible** d'obtenir un effet biologique **plus important ++ -->** On parle de sites de liaisons **saturables** !

D) AFFINITE

✚ L'affinité est le paramètre qui est **lié à l'énergie de la liaison** mise en jeu au cours de l'interactions ligand-Rc. Elle détermine la **capacité de fixation du ligand au Rc**.

✚ L'affinité est caractérisée par la constante de dissociation à l'équilibre (KD) correspondant à la C° de ligand qui occupe à l'équilibre 50% des sites récepteurs (ou concentration de ligand nécessaire pour saturer 50% des récepteurs)

✚ De façon synthétique, on peut dire qu'une **durée courte d'association** du ligand à son récepteur caractérise un **ligand à faible affinité** pour son récepteur.

✚ Une **longue durée d'association** caractérise au contraire une **forte affinité**.

Donc pour occuper le maximum de récepteurs pendant une durée donnée :

- ✓ Un ligand de **faible affinité** doit donc être présent en **plus forte concentration**, de l'ordre du nanomolaire (nM)
- ✓ Pour un **ligand de forte affinité**, une **plus faible concentration** de l'ordre du **picomolaire** (pM) suffira pour la même durée d'association.

E) REVERSIBILITE

La **réversibilité** de la liaison ligand-récepteur tient **aux types de liaison** mis en jeu lors de la fixation du ligand à son récepteur.

L'interaction ne fait généralement pas intervenir des liaisons covalentes, **non favorables à la réversibilité**.

- ✓ Ce sont donc des **liaisons « faibles » de nature électrostatique**, des interactions **hydrophobes**, des liaisons **hydrogène** et interactions de **Van der Waals**.

Caractéristique physique d'une liaison

- ✓ L'équation la plus simple décrivant l'association d'un ligand (L) à son récepteur (R) est donc la suivante : **$R + L \leftrightarrow RL$**
- ✓ La réversibilité par **libération de l'interaction ligand-récepteur** est une caractéristique importante pour **ne pas prolonger la réponse cellulaire**

F) MODIFICATION DE LA CONFORMATION DU RECEPTEUR

✚ **La liaison du ligand au récepteur induit un changement conformationnel du récepteur** → Ce signal active le récepteur

✚ L'ensemble de ces événements spatio-temporels qui découleront de cette activation du récepteur définissent **une voie de signalisation intracellulaire**

✚ Les voies de signalisation intracellulaires sont extrêmement **variées**. Elles sont parfois **très courtes** → *c'est le cas des voies faisant intervenir l'ouverture de canaux ioniques*

✚ En général, les voies de signalisation sont constituées **de longues cascades d'interactions protéiques**.

La **modification du comportement** de la cellule cible est une **conséquence** de la mise en jeu de **la voie de signalisation**.

III. MECANISMES D'ACTION DES MEDICAMENTS

- C'est une interaction qui se passe entre le **médicament et son site d'action** : ce phénomène va provoquer un **effet pharmacologique**, mais aussi des **effets indésirables éventuels**.
- On a donc une **reconnaissance mutuelle** des deux protagonistes (*médicament & site d'action*) et une **affinité** du médicament pour son site d'action qui permet cette **interaction**.

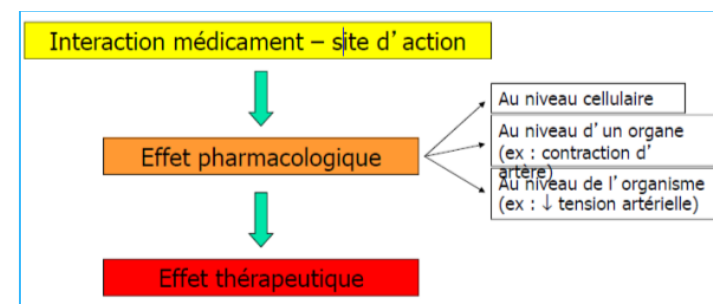
Il existe différents types d'interaction :

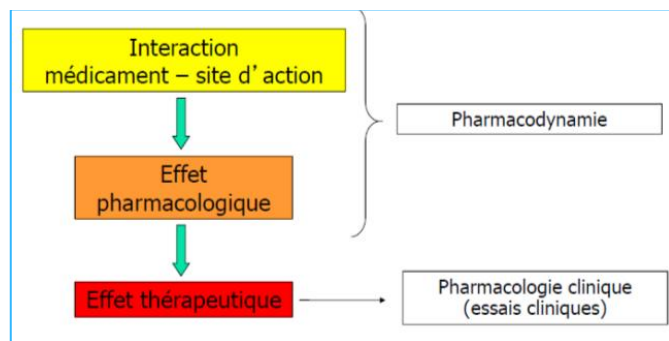
Interaction physico-chimique	Action osmotiques des laxatifs osmotiques Anti-acides, pansements gastriques..
Interaction avec le métabolisme d'une substance endogène	Blocage ou stimulation de la synthèse ou de la dégradation Exemple: inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensite I (IEC), Anti-vitamine K...
Interaction avec les cibles des substances endogènes	→ Développement d'agonistes ou d'antagonistes Exemples: β -bloquants, Morphiniques (agonistes des Rc aux enképhalines)...
Interaction avec les canaux membranaires ou des systèmes de transport ionique trans-membranaire	Exemples: diurétiques de l'anse, inhibiteurs de la pompe à protons(IPP), bloqueurs des canaux calciques...

IV. EFFET PHARMACOLOGIQUE ET EFFET THERAPEUTIQUE

Réponse aux médicaments

- ❖ Effet **pharmacodynamique**. Modification **mesurable et reproductible, fonctionnelle ou organique**, provoquée par un médicament dans un système biologique appelé « **effecteur** » → réservé à **l'action du médicament aux niveaux élémentaires** (comme des molécules ou cellules)
→ Support du mécanisme d'action du PA
- ❖ **Réponse pharmacologique**. Modification, **fonctionnelle ou organique**, provoquée par un mdc dans un organisme
- ❖ **L'effet pharmacodynamique principal** est responsable de la **réponse** dans la mesure où il constitue le **mécanisme d'action** qui aboutit aux **modifications** de l'organisme qui nous intéressent
- ❖ **Effet thérapeutique** = effet **clinique** = impact d'un médicament *sur un état pathologique*
- ❖ L'effet **thérapeutique** découle évidemment de l'effet **pharmacodynamique principal** et de la **réponse de l'organisme**





- Couplés à une enzyme (Rc de l'insuline)

V. INTERACTION 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 !

A) 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 messenger (Rc adrénérgiques)

VI. EFFET PHARMACOLOGIQUE ♡

A) 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 +++ !**

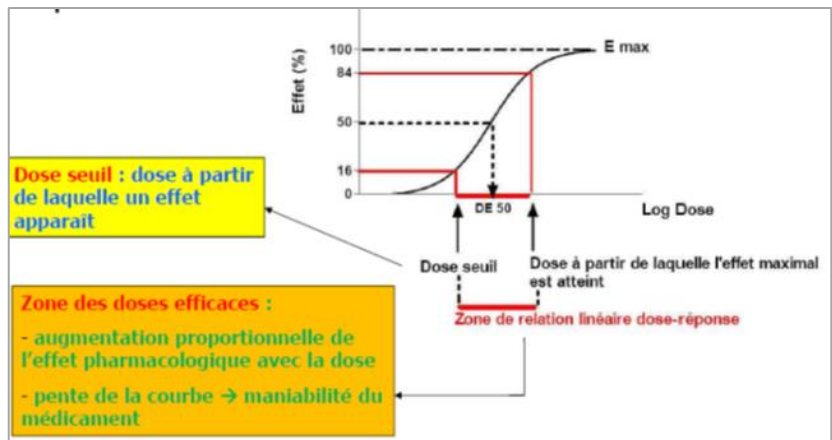
Plus K_D est **faible**, plus l'affinité du récepteur est **importante** ! →

on compare donc des ligands en fonction de K_D (ex : développement de nouveaux mdc)

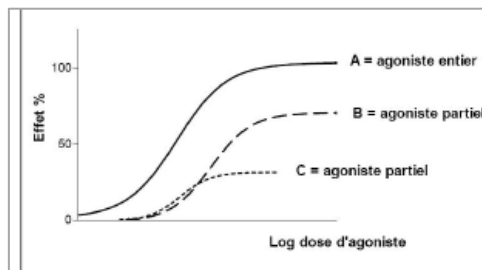
B) COURBE DOSE-REPONSE (= DOSE-EFFET ou DOSE ACTION) ♡

- 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**

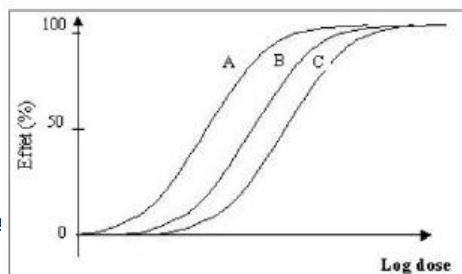
1) Notion d'agoniste ♥

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 !**
Au-delà de la l'effet maximal, une augmentation de la dose ne donne pas un effet plus puissant

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

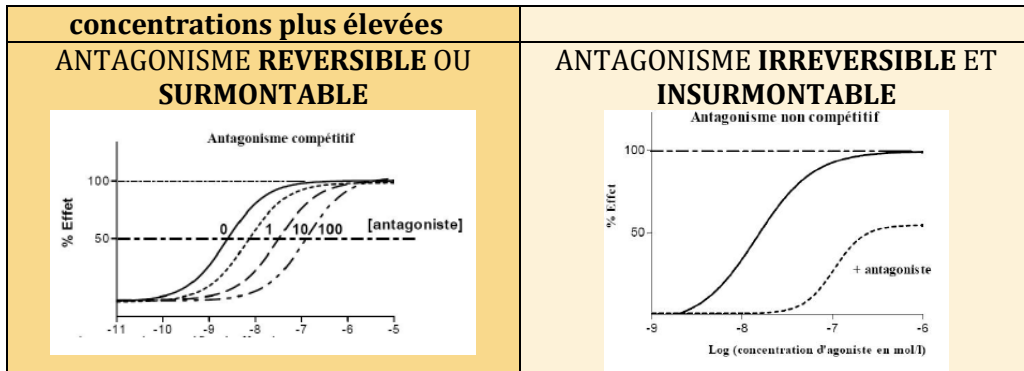
UNE EFFICACITE IDENTIQUE ENTRE 2 AGONISTES N'INDUIT PAS UNE AFFINITE IDENTIQUE AU RECEPTEUR !

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
❖ Il est en compétition avec l'agoniste pour la liaison sur le même site	❖ Liaison au récepteur sur un autre site que l'agoniste → Diminution de l'affinité du récepteur pour l'agoniste
❖ En présence d'antagoniste, il faut augmenter les doses de ligand pour obtenir le même effet qu'en son absence	❖ Diminution de l'effet maximal : → Diminution de l'efficacité → Antagonisme insurmontable
❖ L'effet maximal peut quand même être obtenu à des	



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

B) 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

Alors ce cours a un peu changé cette année. La nouvelle partie ce sont les 3 premières pages. Il a pas eu le temps de tout évoquer, donc j'ai mis un cœur ♥ pour les parties qu'il a traité en cours, et en gris c'est ce qui n'est plus dans sa diapo (mais j'ai préféré vous le laissez on sait jamais). Sinon, toute la diapo est dans cette fiche ! C'est pas très compliqué, donc lisez bien tout quand même ça aide à la compréhension ! Bon courage les moldus ♥