

La Pharmacodynamie



I) Introduction

Définition : Etude des **effets des PA** et de leurs mécanismes d'action sur l'organisme

(*≠ Pharmacocinétique : étude du devenir du médicament dans l'organisme*)

Liaison Principe actif-récepteur > **Réponse** pharmacodynamique > **Effet** thérapeutique recherché

Etude dose-réponse dans une population

Type d'individus	Résistant	Normal (majorité des individus)	Hypersensible
Effet	Minimal	Moyen	Maximal

→ Obtention d'une relation **dose-concentration-effet**

II) Fonctionnement

Le médicament (= clé) se fixe sur le récepteur (= serrure)

Type d'action	Agoniste	Antagoniste
Effet sur un phénomène physiologique	Déclenchement, stimulation, potentialisation	Suppression ou dépression
Exemples de mdcs	Hormones, corticoïdes...	Anti-histaminiques, bêta-bloquants...
Exemple d'indications	Chez un patient hypotendu	Chez un patient hypertendu

1) Interaction médicament-récepteur

Protéines membranaires ou intracellulaires	-Schéma de réponse : Liaison → Amplificateur → Effecteur → Réponse biologique -Dénomination : à partir de leur ligand usuel -Exemples : Rc Beta-adrénergiques → ligand l'adrénaline // Rc dopaminergiques → la dopamine
Récepteurs nucléaires	-Localisation au repos : dans le noyau ou le cytosol (ATT) -Schéma de réponse : liaison avec le ligand → fixation sur l'ADN → modification de la synthèse des protéines
Récepteurs transmembranaires	-Récepteur à activité de canal ionique → permet passage d'ions -Rc couplé aux protéines G → L'activation + production d'un 2 nd messager -Rc couplé à activité enzymatique

Caractéristiques de la liaison du médicament au récepteur

Type de liaison	Spécifique	Non spécifique
Saturable ?	Oui	Non
Affinité	Forte	Aucune
Effet biologique ?	Oui	Non (mais possible toxicité !)

La constante de dissociation (K_D)

Définition : Concentration en ligand pour obtenir 50% des récepteurs occupés.

- Utilisé pour caractériser l'**affinité** du ligand pour le récepteur.

Plus K_D est faible, plus l'affinité du récepteur pour le ligand est importante

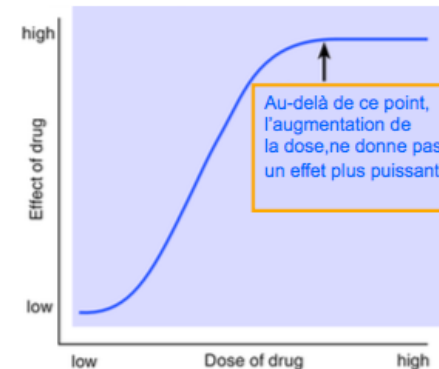
-> Comparaison des ligands en fonction de K_D -> dvl't de nouveaux mdc...

2) Courbe dose-réponse = dose-action = dose effet

Définition : Mesure de l'effet pharmacologique pour des doses croissantes de ligand.

- ➔ Importance de l'effet pharmacologique
- ➔ Comparaison de l'effet entre différentes molécules

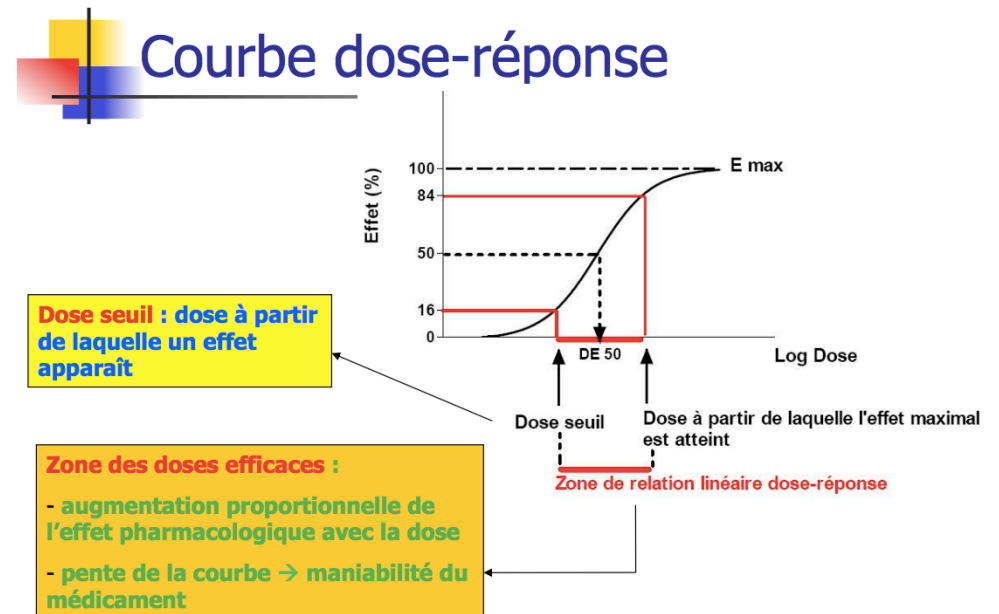
- Décrit la **relation** entre une **dose** d'un mdc et son(es) effet(s) pharmacologique(s) (*1 seul effet -> rare*)
- Efficacité variable selon :
 - Le site d'action
 - L'affinité du mdc pour ses récepteurs



- **Pente** = zone dose-dépendante

- **Zone de plateau** = zone de stabilité de l'effet thérapeutique ; risque de toxicité

Définitions :



- **Dose seuil** = dose à partir de laquelle on obtient un effet

- **Emax** = Effet maximum

- **DE50 = Dose efficace 50** = dose qui donne 50% de l'Emax → permet de comparer des molécules entre elle → + la DE50 est faible, + le mdc va être efficace

Utilisation de la courbe dose-effet en pharmacologie clinique (thérapeutique)

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

3) Notions d'agonistes et d'antagonistes

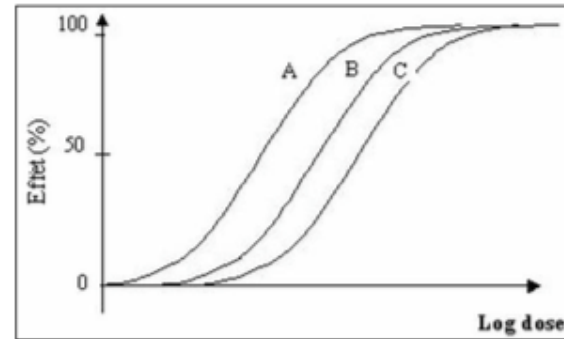
a) Agonistes

Définition : Mdc ayant un effet **comparable** à celui du **médiateur naturel** au récepteur.

Deux types d'agonistes :

- **Agoniste entier/pur** : production de l'effet **maximal**
- **Agoniste partiel** : production d'un effet **moindre** que le maximal

Puissance d'un agoniste



- + la concentration pour obtenir l'effet pharmacologique est faible, + le ligand a d'affinité pour le récepteur
- + Affinité ↑ et + Puissance ↑

- A, B et C donnent l'**effet maximal même efficacité (agonistes purs)**

- Affinité : **A > B > C**

- Puissance : **A > B > C**

b) Antagonistes

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

Deux types d'antagonistes :

- **Antagoniste compétitif** :

- Compétition entre l'agoniste et l'antagoniste → liaison sur **le même site**
- Présence d'antagoniste → augmentation des doses de ligand → même effet qu'en son absence (courbe décalée vers la droite)
- L'effet max → être obtenu à des concentrations plus élevées
> **antagonisme réversible ou surmontable**

- Antagoniste non compétitif :

- Liaison à un **autre site** du Rc
- Diminution de l'affinité du récepteur pour l'agoniste
- Diminution de l'effet maximal
- Diminution de l'efficacité > **antagonisme insurmontable**

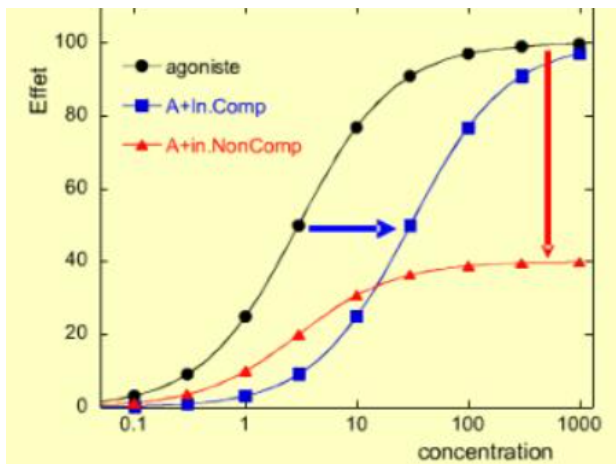
c) Agoniste-antagoniste

Définition : Double potentialité d'agoniste et d'antagoniste

→ En **absence** (faible quantité) du médiateur endogène : **agoniste partiel**

→ En **présence** du médiateur endogène ou d'un agoniste entier : **antagoniste**

Schéma récap'



4) Sélectivité

Mdc -> action ciblée -> effet spécifique -> utilité thérapeutique

Définition : Activité sur différents types de Rc avec une **affinité plus élevée pour un Rc donné**

- **Mdc sélectif pour un Rc** : Affinité pour ce récepteur est **100 fois supérieure** à l'affinité pour les autres récepteurs
- **Effet sélectif du mdc** : **facteur 100** entre la dose donnant un effet pharmacologique et celle donnant un effet secondaire

5) Index /zone thérapeutique

Définition : gamme de concentration pour laquelle le mdc aura un **maximum d'efficacité** pour un **minimum de toxicité**

- En dessous de l'IT :
INEFFICACITE THERAPEUTIQUE

- Au dessus de l'IT :
EFFET INDESIRABLE GRAVE



III) Variabilité de la réponse

Rapport efficacité-toxicité : réponse différente à une même dose de mdc selon les sujets -> différences **inter-individuelles** et associées à la **toxicité**

Causes de la variabilité :

- **Facteurs pharmacocinétiques** (concentrations de PA selon les sites)
- **Facteurs pharmacodynamiques** (réponse variable pour une même concentration)
- **Réponses inhabituelles** (idiosyncratiques)
- **Variabilité inter/intra-individuelle** (effets bénéfiques, indésirables)

Différences intra-individuelles liées

- État physiologique (âge, grossesse)
- État pathologique (Insuffisances rénale, hépatique)
- Interactions médicamenteuses
- Sensibilité réceptorielle individuelle
- Effets propres du médicament
- Tolérance
- Dépendance

IV) Tolérance

Définition : Diminution de l'effet pharmacologique d'une dose de mdc lors de l'administration **répétée**

- Tolérance croisée : même classe pharmacologique
- Mécanisme : **désensibilisation** des Rc (par diminution du nombre ou découplage effecteur-récepteur)

Voilà cette fiche est terminée, j'espère qu'elle vous a plu ! Insistez vraiment sur notions d'agoniste et d'antagoniste +++ (ça tombe souvent au concours)

Bisous à mes fillots, aux P1 de Monteb' et au « Placenta Niçois », bon courage à vous tous !

