

Pharmacodynamie

La pharmacodynamie c'est l'étude :

- des **effets** des Principes actifs
- des **mécanismes d'action** de ces PA

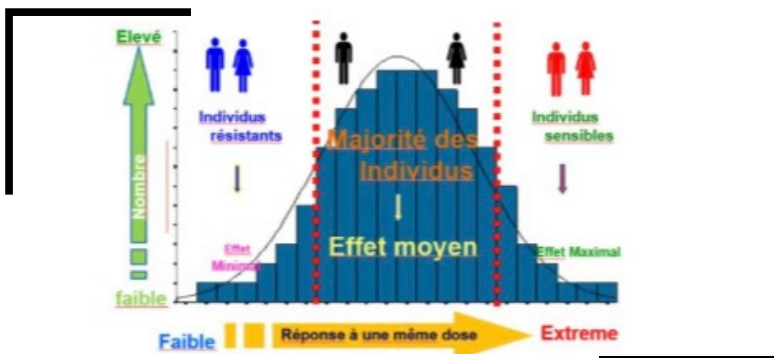
1. Etude Dose-Réponse dans une population

→ Variabilité pharmacodynamique

(variabilité de la réponse à un mdc au sein d'une pop pour une dose donnée)

on la modélise sur une courbe de Gauss

- **Au centre** de la courbe : On retrouve l'**effet moyen escompté**, cet effet concerne la majorité de la population
- **A gauche** de la courbe : réponse faible donc **effet minimum** → individus résistants
- **A droite** de la courbe : Réponse forte donc **effet maximum** → individus hypersensibles



Cette variabilité de réponse est liée à la sensibilité intrinsèque de chacun (propre à chacun)

2. Agoniste / Antagoniste

Une fois que le médicament (clé) se fixe sur le récepteur (serrure), deux types d'actions envisageables :

- **Déclenchement/stimulation** : il y a potentialisation d'un phénomène physiologique → elle est **agoniste**.



- **Suppression /dépression** : L'action ira à l'encontre du processus physiologique → elle est **antagoniste**



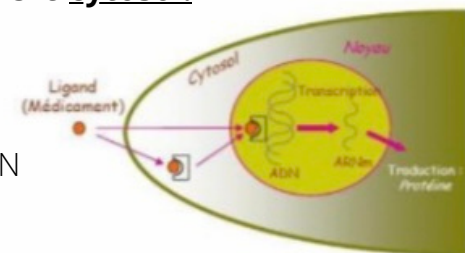
Ainsi pour que le médicament fasse effet il suivra le schéma suivant :

Liaison → Amplificateur → Effecteur → Réponse biologique

3. Différents types de récepteurs

A) Récepteurs nucléaires

- Ils sont situés dans le **noyau** (*Récepteurs nucléaires*) mais aussi dans le **cytosol**.
Le ligand (mdc) va se lier à son récepteur qui se trouve ;
- déjà dans le noyau → se lie directement à l'ADN
- dans le cytosol → traverse la membrane nucléaire pour se lier à l'ADN
- Une fois lié à l'ADN le ligand va Modifier la synthèse des protéines



Représentation simplifiée de la modulation directe de la synthèse protéique

B) Récepteurs Transmembranaires (à travers la membrane)

- **A activité de canal ionique**, qui permet le passage d'ions
Exemple : Rc à l'acétylcholine
- **Couplés aux protéines G**, permettant l'induction de seconds messagers
Exemple : Rc adrénérgiques
- **Couplés à une enzyme**
Exemple : Rc de l'insuline

Vous verrez tout ça en détail dans le cours sur cibles et mécanismes

4. Liaison médicament-récepteur

→ Il existe deux types de liaisons :

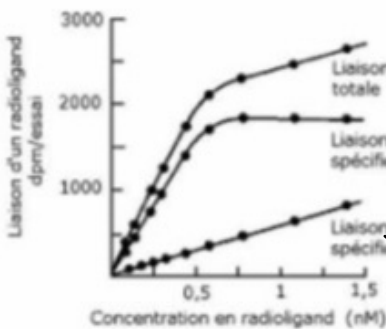
Liaison spécifique :

- Liaison au récepteur avec une forte affinité
- Induit l'effet biologique
- Liaison saturable

Liaison non spécifique :

- Liaison sur d'autres sites que le récepteur avec une faible affinité (ex : albumine)
- Pas d'effet biologique mais **possible toxicité** ⚠
- Liaison non saturable (accumulation de médicament dans le tissu)

→ Au cours de certaines études, on va observer la concentration en radio-ligands en fonction de sa liaison. on obtiendra trois profils de courbes différents :



- **La liaison totale** : la somme des types de liaison du radio-ligand
- **La liaison spécifique** : **saturable** = on atteint un plateau
- **La liaison non spécifique** : **non saturable** = linéaire

→ A l'équilibre, on peut déterminer la constante de dissociation **KD** .

Mais c quoi ça encore jamy?

- **KD c'est : la concentration en ligand nécessaire pour obtenir 50% d'occupation des récepteurs +++.**

Si a dose de médicament nécessaire pour atteindre cette dose est faible cela signifie que l'affinité du ligand pour son récepteur est élevée (le mdc se fixe facilement au récepteur pas besoin de bcp de molécules) et que par conséquent le médicament est "puissant".

Donc moins il faut de (dose) de médicament pour atteindre KD plus le médicament est considéré comme puissant.

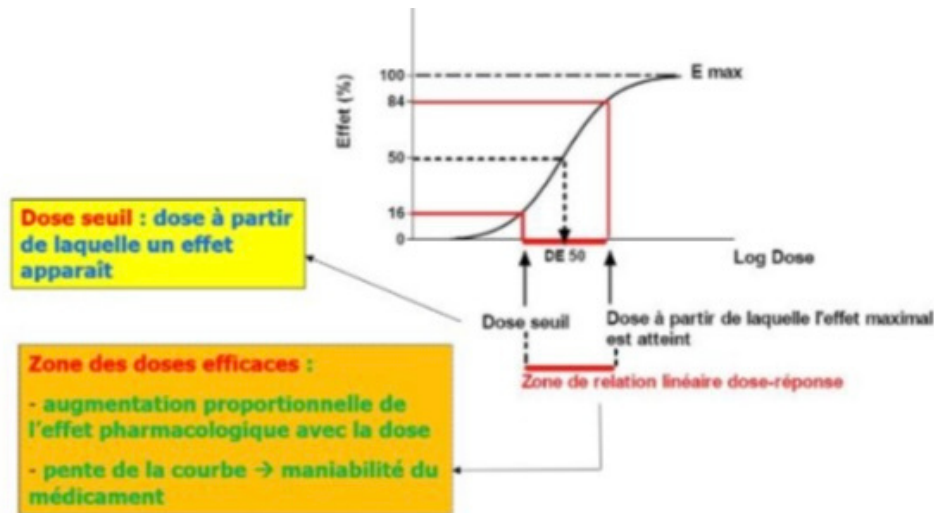
- Utilisée pour caractériser **l'affinité du ligand** pour le Rc
- Plus KD est faible, plus l'affinité du Rc pour le ligand est importante

Là si vous avez pas compris je casse un mur

5. Courbe Dose - Réponse

Cette courbe mesure l'**effet pharmacologique** pour des doses croissantes de ligand :

- C'est une **courbe en S**,
- On part du bas, là où la concentration est si faible qu'il n'y a pas d'effets puis on augmente les doses jusqu'à obtenir l'**effet maximal**.



On va mesurer grâce à cette courbe plusieurs paramètres :

- **Dose seuil** : dose à partir de laquelle un effet pharmaco apparaît
- **Zone des doses efficaces** :
 - Augmentation *proportionnelle* de l'effet pharmacologique avec la dose
 - Pente de la courbe (zone dose-dépendante) : la forme donne des informations sur la **maniabilité du médicament** (plus la pente est faible, plus le médicament est maniable).
- **E_{max}** : effet maximum
- **DE50** : c'est la **Dose Efficace 50**, la dose qui donne **50% de l'effet maximum**. Elle permet de comparer les molécules entre elles : *plus la DE50 est faible et plus le médicament est efficace.*

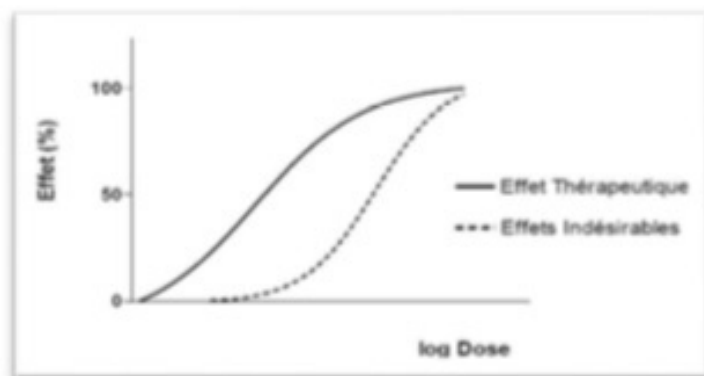
Lorsque la dose de mdc dépasse la dose correspondant à l'effet maximal il y aura :

- **Pas d'augmentation de l'effet pharmacologique**, la *liaison est saturable* et *l'effet max est atteint*
- Un risque de **survenue** voire **aggravation** des **effets indésirables**

Utilité de la courbe **dose-effet** en pharmacologie thérapeutique, elle permet de :

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

Plus la distance entre les 2 courbes est importante (index thérapeutique), plus le médicament est toléré.



A) Notion d'agoniste

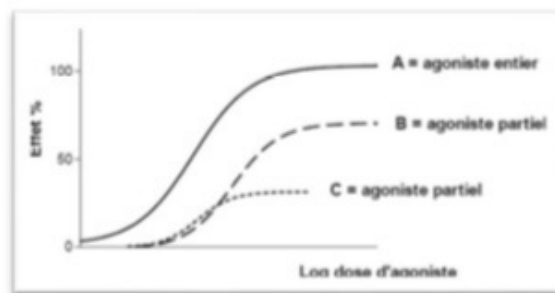
Médicament qui provoque un **effet comparable à celui du médiateur naturel** après sa liaison au récepteur

L'effet pharmacologique maximal obtenu est variable d'un agoniste à un autre (*variabilité intrinsèque des hépatocytes vue en pharmacocinétique on parle alors d'efficacité de l'agoniste*)

Efficacité de l'agoniste :

- ✓ **Agoniste entier ou pur** : produit l'effet maximal
- ✓ **Agoniste partiel** : son effet est inférieur à l'effet maximal

On observe 3 types de courbes :



→ Le **médicament A est le plus efficace**, c'est un agoniste entier, il a 100 % d'efficacité.

→ Le **médicament B est moins puissant** puisqu'il n'atteint pas les 100 % d'effet (que 60/70%)

→ Le **médicament C est le moins puissant** puisqu'il n'atteint que 30 % d'efficacité ⇒ Les médicaments B et C sont donc des agonistes partiels.

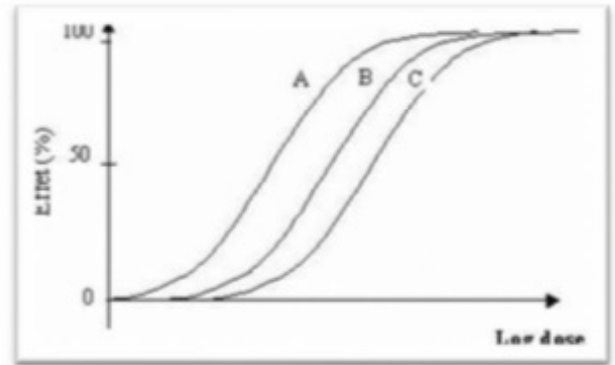
merci ANIS

La **puissance (=affinité)** d'un agoniste :

✓ Plus la **concentration** pour obtenir l'effet pharmacologique est **faible**, plus le **ligand a d'affinité = puissance pour le récepteur**

✓ Si **l'affinité augmente, la puissance augmente**

Ici : A, B et C donnent l'effet maximal = même efficacité (agonistes purs), mais n'ont pas la même puissance.



- **Affinité : $A > B > C$ → Puissance : $A > B > C$**
- **même efficacité (agonistes purs)**

B) Notion d'antagoniste

Un antagoniste est une substance qui se lie à un récepteur spécifique sans provoquer d'effet mais qui bloque l'action du médiateur endogène +++

Il existe deux types :

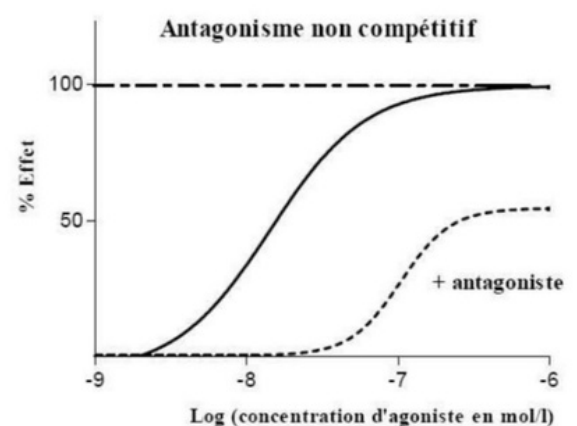
Antagoniste non compétitif

✓ 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**



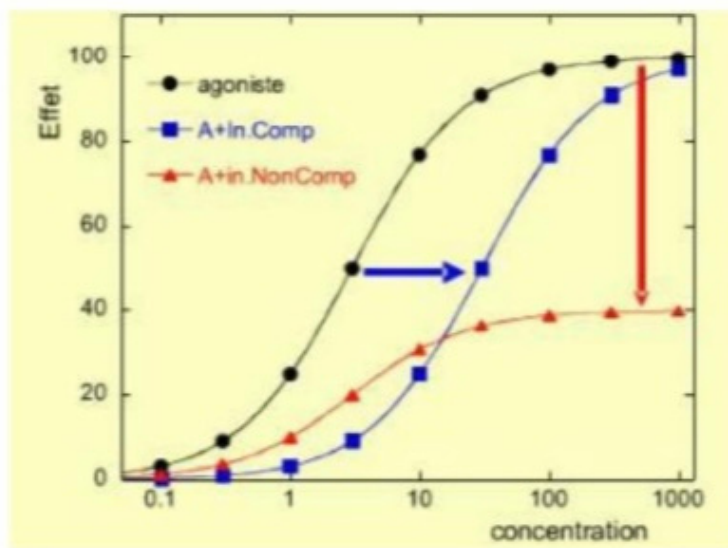
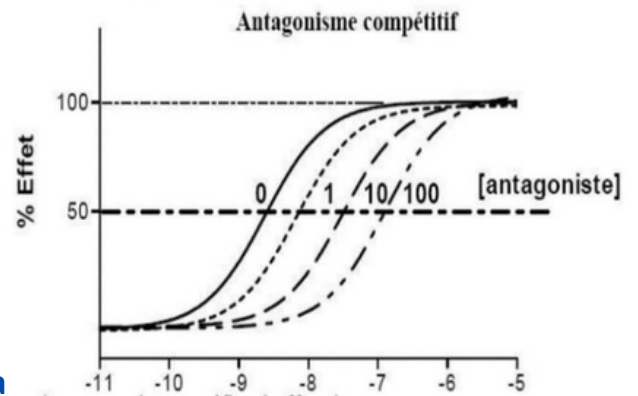
Antagoniste compétitif :

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

✓ L'effet maximal peut toujours être obtenu à des concentrations plus élevées → Antagonisme

réversible ou surmontable

càd que si on augmente les doses de mdc on arrivera quand même à atteindre l'effet max recherché



Petit récapitulatif des différents antagonistes :

- en noir nous avons un agoniste qui agit de façon normale donc aucun antagoniste ne vient réduire son action. Il atteint donc son effet maximal pour une dose de médicament faible.

- En bleu nous faisons face à une agoniste donc l'action est limitée par un antagoniste **compétitif**, ainsi pour des doses de médicaments plus élevées le médicament finit par atteindre son effet max néanmoins. → il est **surmontable**, réversible

- En rouge, finalement, l'agoniste est bloqué par un antagoniste **Non compétitif** c'est à dire que même pour des doses plus élevées le médicament n'atteindra jamais son effet maximum.

→ Il est **insurmontable**

Si vous n'avez pas compris levez la main, lol je vous vois pas de toute façon breffff envoyez moi un mess sur le fofo si vous captez aps

Voilà voilà c'est tout pour ce cours oui vous êtes tristes mais ne pleurez pas y en aura plein d'autres croyez moi.

Comme je l'ai répété plusieurs fois en amphitheâtre la pharmacocinétique et la dynamique sont considérées comme les cours les plus compliqués en pharmacologie donc si vous les bossez bien ça devrait bien se passer pour tout le reste.

Bon les dédicaces c'est les mêmes hein je vous les mets à la fin comme ça vous pouvez ne pas les imprimer mdr.

Dédi à mes parents, ma sœur cette incroyable goat 🐐 (elle m'a forcée).

Dédi à mon chien même si c'est pas le couteau le plus aiguisé du tiroir, il a graille une de mes langues (il est bad à l'aise).

Dédi à mes magnifiques fillotes Amélie, Kamilla et Mélanie je vais essayer de pas vous terroriser promis.

Dédi à Ghait wesh le meilleur (seul ?) las3, on vous entend pas assez alors que vous êtes des monstres.

Pas dédicace à Noé,

othmane non plus d'ailleurs

Dédi à Molka ma jum's du tut

Dédi à Dina la big vlogueuse et Inaam d'ailleurs je vais voir le film de diam's juste après.

Dédi à Diam's.

Dédi à la dame aigrie d'Intermarché et au chat de Charlotte

ah oui et dédicace à mes cotutsssss Alaya et Nath quelle team sérieux.

et dédicace à vous qui lisez la dernière page sûrement avant d'avoir appris le cours, vous êtes hypers courageux de vous être lancés dans cette aventure c'est le moment de tout donner jusqu'au bout vous ne pourrez qu'être fiers de vous. Vous méritez tous votre place sans exception ne l'oubliez jamais et pas bcp de personnes seraient capables de faire ce que vous faites.

Si vous avez la moindre question direction le forum et pour d'autres conseils envoyez moi un message sur Facebook.

Et dédicace à Oskour parce que c'est un génie de l'ombre et qu'on lui donne pas assez de crédit.

Bref force à vous emoji flamme



