



PHARMACODYNAMIE



Petit mot

Coucou la team !! Bienvenue sur l'un de mes cours préférés en Pharmacow donc j'espère qu'il vous plaira. Ce cours tombe TOUT LE TEMPS (rip si vous l'aimez pas :))

donc bossez le bien je vous surveille #lameuffaitpeur.

Il fait partie des gros cours de notre magnifique matière alors on s'accroche

Mes remarques sont de cette couleur ;)



Sommaire

I- Introduction

II- Étude dose réponse dans la population

III- Interaction médicament-récepteur (Rc)

IV- Liaison Médicament - Récepteur

V- Récepteurs et variabilité de la réponse pharmacologique

VI- Variabilité de la réponse

VII- Toxicologie des PA



Introduction

Tut' Rappel :

➡ **Pharmacocinétique** = impacte du corps sur le médicament

➡ **Pharmacodynamie** = impacte du médicament sur le corps



On parle pendant tout le cours de la **Pharmacodynamie** mais c'est quoi ?

Ceux qui ont la réf vous êtes des cons

★ Définition :

La **Pharmacodynamie** est l'étude des effets des principes actifs et de leurs mécanismes d'action au niveau du corps humain.

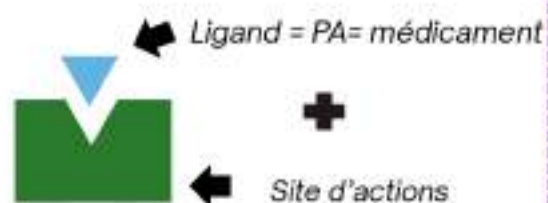
Tout PA possède plusieurs sites d'actions :

- Enzymes
- Récepteurs
- Structure cellulaires



En fonction de sa fixation cela va nous donner une réponse Pharmacodynamie et ensuite l'effet thérapeutique recherché !!

Petit schéma :



Les **effets pharmacologiques** d'un médicament diffèrent d'un individu à l'autre et au sein du même individu.

Pourquoi ? De nombreuses raisons sont liées à ces variations d'effets:

- ◆ Des modifications de la **Pharmacodynamie** ou de la **pharmacocinétique** (ce qui peut être bénéfique ou non !).

- ◆ Ou l'apparition de **réponses inhabituelles** au médicament = l'idiosyncrasie .

(L'idiosyncrasie quésaco? C'est une prédisposition de l'organisme qui vas faire qu'un individu vas réagir de manière personnelle face aux interactions avec des agents extérieurs.

Ex: ce pourquoi je suis allergique au pollen et mon amie non.)



Il peut y avoir des variations au niveaux de la **pharmacocinétique** (pendant les étapes ADME) mais aussi au niveau de la **Pharmacodynamie** qu'on verra après !

➔ Les variations vont impacter la **réponse thérapeutique**

La boîte noire sur le schéma représente toutes les incertitudes qui entourent la prise du médicament (= les variations pharmacodynamiques , cinétique , la dose exacte ingérée)

Toutes ces variabilités sont à **quantifier** puis à prendre en compte pour **adapter individuellement la posologie** afin d'avoir l'effet escompté en évitant une **surexposition** et une **surstimulation** qui causerait des effets secondaires.

C.Fonctionnement agoniste/antagoniste

Le médicament agit comme **une clef qui s'insère dans une serrure** = il se fixe sur un récepteur qui lui est **spécifique**.

Il peut mettre en places 2 types d'actions :



Agoniste / Antagoniste

+ Déclenchement ou stimulation
+ Potentialisation d'un phénomène physiologique
ex : **hormones , corticoïdes**

- Suppression
- Dépression d'un phénomène physiologique
ex : **bêta-bloquants , anti-histaminiques**

Exemple : traitement de la tension



-Patient avec de l'hypotension= on a besoin de l'augmenter => on **stimule** la TA => **AGONISTE**

-Patient avec de l'hypertension = on a besoin de baisser la tension => on **déprime** la TA => **ANTAGONISTE**

Interactions médicament-récepteur

A. Les différents types récepteurs

Un récepteur = une protéine **membranaire** ou **intracellulaire**

La fixation entre le ligand et le récepteur permet une réaction en chaîne.

++ Liaison => Amplification => Effecteur => Réponse biologique ++

Ex: bêta -adrénergiques , dopaminergiques

Rc nucléaires:

(noyau+ cytosol) ++

Fixation sur des **protéines intracellulaires**



Modification de la **synthèse des protéines**

(Modifie la transcription , augmente ou diminue la synthèse)

Ex: Rc hormones thyroïdiennes

Rc transmembranaires :

-couplé à un **canal ionique** :

=> régule le passage des ions

ex: Rc **acétylcholine** pour les traitements en cardiovasculaire



-couplé à **une Protéine G** :

=> induction ou non de la production de seconds messagers pour provoquer une réaction en chaîne

ex: Rc **adrénergiques**



-couplé à **une enzyme** :

=> active le mécanisme du médicament en activant le PA

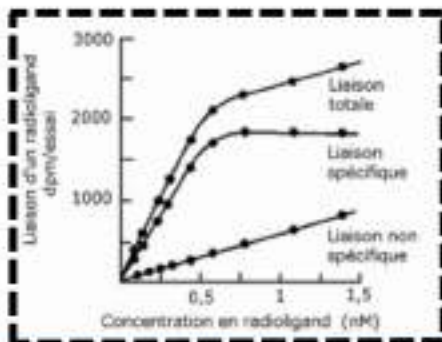
ex: **Insuline**



Caractéristiques de la liaison du médicament au récepteur

Liaison spécifiques :

- **Induit** un effet Biologique
- **Saturable** (= fait un plateau à une certaine dose ; pas de liaison en plus)
- **spécifique**



Liaisons non spécifiques :

- Pas d'effet biologique
 - **Non saturable**
 - Non spécifique, **faible affinité**
- ex: **albumine**



Quand le médicament se lie au récepteur, il peut y avoir une **association** ou une **dissociation** (= liaison réversible).

++

À l'équilibre = la **constante de dissociation K_d** est la concentration pour obtenir **50% des récepteurs occupés**.

++

★ Sert à définir **l'affinité** ligand / récepteur

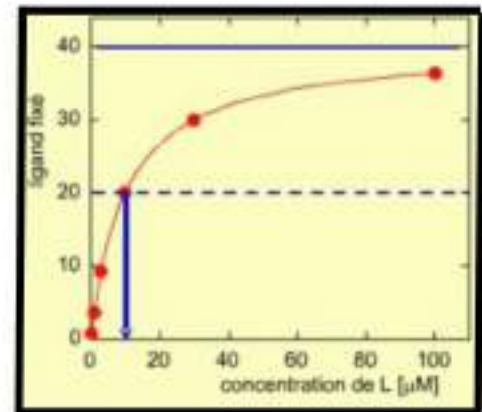
★ Plus K_d est **faible** + l'affinité ligand / récepteur est **HAUTE!!** ++

★ Cela nous sert à *comparer les ligands* en fonction de K_d
=> permet de développer de nouveaux médicaments ++



Pour la déterminer on prend **la moitié du taux de fixation maximale** des ligands et on regarde la concentration qui correspond :

(=> ici le taux maximal de fixation est de 40 on prends la moitié = 20 et on regarde sur le graphique la concentration correspondante)



Récepteurs et variabilité de la réponse pharmacologique

Sensibilité réceptorielles individuelles = Sensibilités **différentes** en fonction de **chaque individu**

◆ Le nombre de récepteurs peut varier :
=> **diminution** du nombre de récepteurs : " **down regulation** "
=> **augmentation** du nombre de récepteurs : " **up regulation** "

◆ Les Modifications sont d'origine génétique ou non.

◆ Modification de **l'efficacité** du couplage des récepteurs aux mécanismes effecteurs. (ex: désensibilisation par phosphorylation des récepteurs)
À force de prise **la tolérance** peut se mettre en place => l'effet du médicament **diminue** à la **même dose habituelle** ; Il y a une **inactivation des Rc** pour éviter une **surstimulation** (Courant chez les Benzodiazépine par exemple)

(Lorsque qu'un médicament est dans le corps ce mets en place une production de récepteurs pour combler le nombre élevé de ligands , à un certain moment la production de récepteurs s'arrête ce qui explique la diminution d'effets)

Courbe Dose-Réponse

Lorsqu'un médicament va se fixer sur son récepteur, On peut avoir des relations entre **dose - effet** ou **dose - action** ; ça se mesure par l'activation et la production de l'effet pharmacologique en fonction des doses croissantes de ligands.



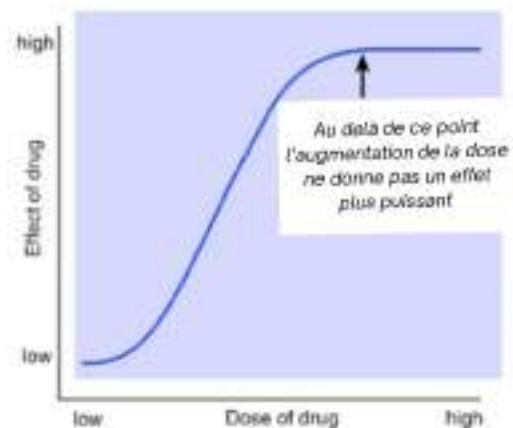
Mais à quoi ça sert ?

- => quantifier les **effets pharmacologiques**
- => définir une **dose thérapeutique**
- => permet de **comparer les molécules**

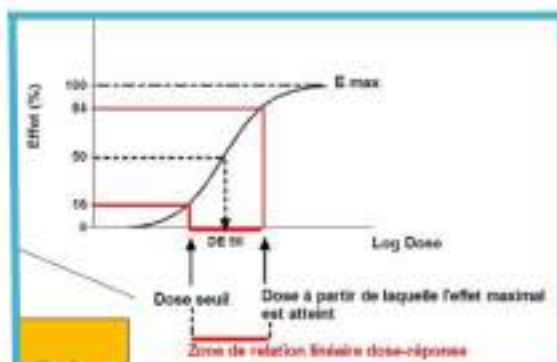
Et oui Jamie elle est super importante cette courbe !!

La courbe dose- réponse décrit la relation entre **la dose** et **les effets pharmacologiques** :

- Plusieurs effets par drogues sont possibles
- Un traitement peut avoir une **efficacité variable** selon son site d'action ou son affinité ++
- L'efficacité doit être mise en balance avec la **toxicité** ++



Lorsqu'on met une **dose faible** il y a des **effets faibles** , mais plus on augmente la dose plus l'effet monte rapidement puis proportionnellement jusqu'à un plateau où peut importe la dose il n'y aura pas un effet plus important ,peu importe la dose administrée. Les Rc sont saturés (ce qui n'est pas idéal car les effets toxiques eux augmentent sans avantage pour le patient)



On peut déduire plusieurs doses:

La **De 50** : est la dose qui produit **50% des effets** Elle permet de déduire un intervalle thérapeutique (zone des doses efficaces) pour éviter de donner une dose trop faible ou trop forte.

E_{max} = effet maximal du médicament où l'on risque d'augmenter également les effets indésirables.



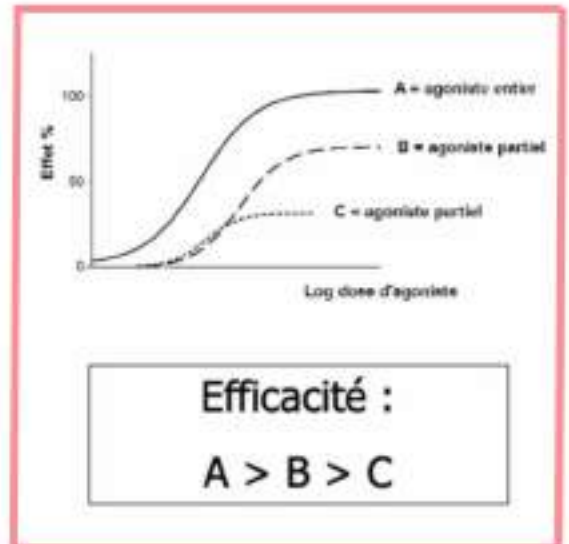
La **dose seuil** = dose à partir duquel on constate **des effets**

Agoniste

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

L'**effet maximal** est variable en fonction des agonistes (\Rightarrow activité intrinsèque = **propre à la molécule**)

- **Agoniste pur/ entier** = effet à 100%, maximal (ex: morphinique)
- **Agoniste partiel** = effet < effet maximal (ex: codéine)



Pour avoir un effet similaire pour l'agoniste partiel par rapport à l'agoniste entier il faudrait une dose beaucoup plus importante

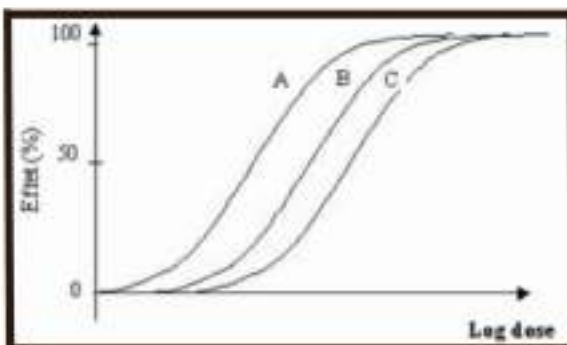
++ Donc Agoniste entier A > Agoniste partiel B > Agoniste partiel C ++

L'effet de l'Agoniste entier vas presque à 100%, alors que les effets des agonistes partiels sont beaucoup plus bas

La puissance d'un ligand est déterminée par son **effet** et **l'affinité** qu'il a avec le Rc. Plus la concentration pour avoir un effet est faible, plus l'affinité est élevée ainsi que la puissance.

Pour la déterminer, on regarde le graphique et la courbe la + à gauche représente la molécule avec la puissance la plus élevée.

↑ Puissance = ↑ Affinité



++ Donc pour la puissance = $A > B > C$ et l'affinité : $A > B > C$ ++

Et oui car la molécule A est celle qui a la dose la plus faible qui permet d'avoir des effets, c'est pour ça qu'on prends la courbe la + à gauche !

Allez la team on s'accroche, on peut le faire :)

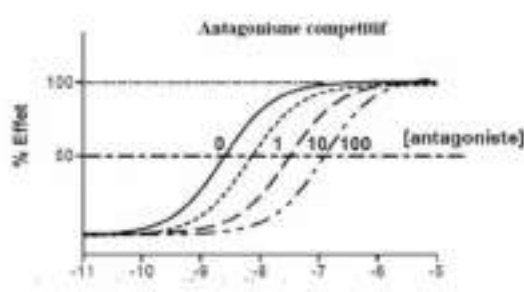
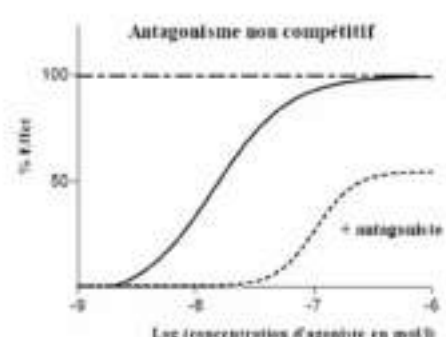


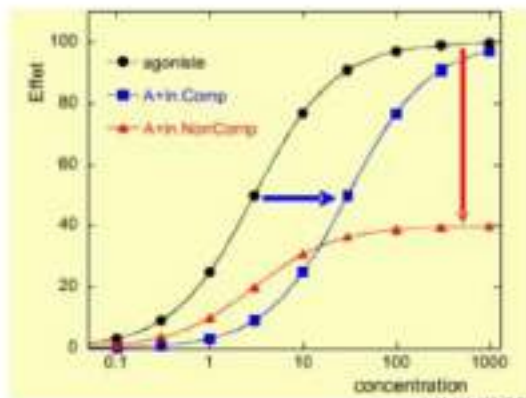
POV: vous quand vous aurez tous les points aux qcms

Antagoniste

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

Il y a 2 types d'antagonistes:

	Antagoniste compétitif	Antagoniste non compétitif
Liaison	Ce lie sur le même site que le médiateur endogène ; Compétition entre <u>l'agoniste</u> et <u>l'antagoniste</u> pour le même site .	Ce lie sur un autre site => diminution de l'affinité du récepteur pour l'agoniste.
Effet maximal	Peut toujours être atteint en augmentant la dose du ligand.	Diminution de l'effet max = diminution de l'efficacité
Donc	Antagonisme réversible ou surmontable	Antagonisme Insurmontable
Exemple	 <p>Antagonisme compétitif</p> <p>Effet max est toujours atteint sur le graphique avec une baisse de l'efficacité si on ne met pas une dose suffisante de ligands (courbe qui se décale vers la droite)</p>	 <p>Antagonisme non compétitif</p> <p>Avec l'antagoniste l'Effet maximal n'est plus atteint, la courbe est décalée vers le bas et la droite = moins de puissance et d'efficacité</p>



-**Courbe noir** = courbe dose-réponse sans un antagoniste

-**courbe bleue** = courbe dose réponse avec un **antagoniste compétitif** ; la courbe est décalée vers **la droite** car il faut une quantité **plus élevée** de ligand pour atteindre l'effet maximal

-**courbe rouge** = courbe dose réponse avec un **antagoniste non compétitif** ; la courbe est décalée vers **la droite et le bas** car l'effet max ne peut pas être atteint.

Agoniste - Antagoniste

C'est un type de médicaments qui peut **avoir les deux rôles** .

Quand il n'y a pas de médiateurs naturels , la molécule est seule face aux récepteurs = Elle devient un **agoniste partiel** . Mais quand il y a le médiateur endogène ou un agoniste entier alors la molécule prend le rôle d'un **antagoniste** .

Ex: Buprénorphine (TEMGESIC) et Nalbuphine

liaison aux récepteurs d'opioïdes => agoniste qui a un effet antalgique
 en présence de morphine => la molécule déplace les morphiniques des récepteurs = antagoniste ; diminue l'efficacité de la morphine
 => *peut causer des syndrome de sevrage en cas de dépendance*



Sélectivité

Médicament => action ciblée => effet spécifique => utilité thérapeutique

Souvent le médicament **n'a pas une spécificité absolue** pour un type de récepteurs ;

Ce qui explique pourquoi certains médicaments ont des **effets indésirables** car le médicament va aller **préférentiellement** sur un type de récepteurs pour avoir l'effet thérapeutique mais peut se fixer sur des récepteurs similaires qui donneront des effets indésirables .

Sélectivité avec un récepteur : l'affinité pour le récepteur est **100 fois supérieur** par rapport à celle des autres récepteurs

Sélectivité de l'effet : La dose pour obtenir l'effet thérapeutique est **100 fois inférieur** à la dose qui donne des effets secondaires.

Ex : morphine et fentanyl = La morphine se fixe sur des récepteurs des opioïdes et le fentanyl a une sélectivité beaucoup plus importante, il est administrée à une dose beaucoup plus faible que la morphine pour produire le même effets

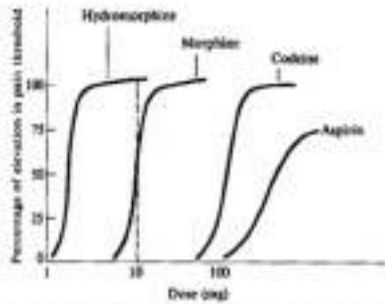
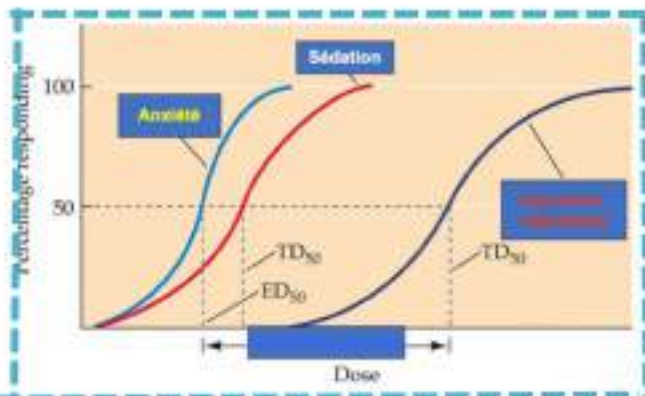
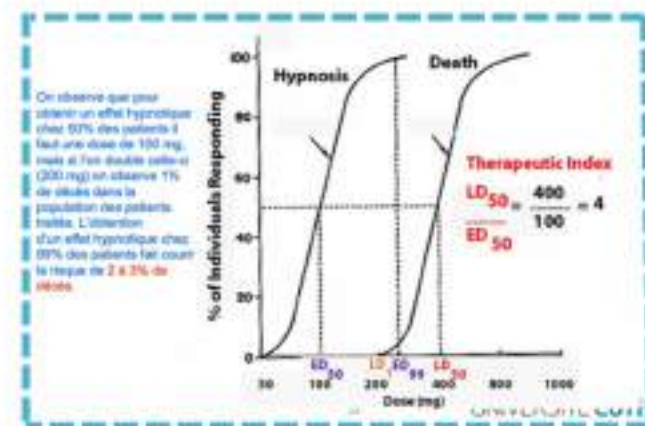


FIGURE 1 DOSE-RESPONSE RELATIONSHIPS FOR FOUR ANALGESIC AGENTS. Each curve represents the increase in pain threshold as a function of the dose. The pain threshold is the magnitude of painful stimulus required to elicit a response. (From Levine, 1975.)

L'hydromorphine a des effets beaucoup plus élevés pour des faibles doses par rapport à la morphine ou la codéine. Il faut une dose de 10 fois supérieure pour avoir le même effet.



Pour les benzodiazépines, certaines doses permettent un effet anxiolytique et le stress va diminuer en fonction de la dose ; mais si il y a une dose encore plus importante il peut s'ajouter un effet sédatif. Cependant si on augmente encore alors il y a une détresse respiratoire. Tout ça sert à déterminer une marge thérapeutique => on calcul la Dose 50 et la dose avec le moins d'effets désirables pour savoir à partir de quand la dose devient toxique



La ED 50 est de 100 mg ; si on double la dose alors il y a une apparition de **1% de décès** si on veut des effets pour **99% des patients**. On accepte le risque de 1% de décès ce qui nous donne l'intervalle thérapeutique avec le rapport entre la **dose létal chez 50%** des patients et la **dose thérapeutique chez 50%** des patients. Pour l'intervalle thérapeutique on a toujours un **rapport bénéfice risque**.

Rapport efficacité- toxicité

Tous les sujets ne répondent **pas de la même manière** à un traitement. Cette variabilité est basée sur les **différences inter-individuelles** et est associée à la **toxicité**.

Cette variabilité est probablement due :

- À des variabilités **pharmacocinétiques** : elles influencent la **concentration d'un PA** dans l'organisme
- À des variabilités **pharmacodynamiques** : qui correspond à des **réponses variables** pour une même concentration (comme avec la courbe de Gauss)
- À des réponses inhabituelles de type **idiosyncrasique**: Ces réponses sont déterminées **génétiquement** ou de manière **immunologique** comme avec les allergies.

Ex: certaines personnes vont être très sensibles à un anti rétro viral à cause de l'expression d'un marqueur génétique HLAB5701 => ce médicament est alors contre indiqué pour cette personne

Variabilité de la réponse pharmacologique

Les variabilités de la réponse à un traitement vont être dues à des variabilités inter ou intra individuelles (**on fait que de le répéter j'espère vous l'avez retenue**). Cela peut avoir des conséquences bénéfiques ou indésirables.

Ces variabilités peuvent être liées à :

- liées à des **sensibilités réceptorielles individuelles** (génétiques ou non);
- aux **effets du médicament** lui même (la tolérance chez certains tt au fur et à mesure ex: benzodiazépines ou la dépendance ex: morphiniques);
- aux **interactions entre médicaments et l'environnement**;
- aux **associations médicamenteuses** ;
- l'**état physiologique** du patient (âge , grossesse) ou **pathologique** (insuffisance rénale, hépatique, cardiaque, pathologies endocriniennes,...)

La **tolérance** :

C'est la **diminution de l'effet pharmacologique** d'un médicament après l'administration **répétée** de ce traitement. Pour retrouver l'effet de la première administration , il est nécessaire **d'augmenter la dose administrée**.

Lorsque la tolérance apparaît dès les premières doses => **tachyphylaxie**.

Il y a également la **tolérance croisée** :

C'est lorsque pour **2 médicaments différents**, l'un **induit** une tolérance pour l'**autre** également .

ex: plus le patient est exposé à la morphine , plus on va avoir une tolérance qui s'installe. On observe que le patient va avoir également une tolérance aux opioïdes qui ne fonctionnent plus sur lui.

La tolérance croisée concerne des médicaments de même classe pharmacologique .

La dépendance / pharmacodépendance :

Elle concerne essentiellement les **psychotropes** mais **existe pour d'autres médicaments** (ex: corticoïdes , bêta-bloquants,...)

Elle prédomine chez des patients ayant été exposés sur une **période prolongée** (ce qui inactive des boucles de régulation) . Lors de l'arrêt du traitement il faudra donc être **progressif** pour permettre la réactivation des boucles de régulation.

La définition est **l'usage répété compulsif** d'un médicament ou d'un produit non Médicamenteux pour la **sensation de plaisir** qu'il procure ou pour éviter les **effets désagréables** de sa suppression (*syndrome de sevrage*).

Toxicologie des PA

Les **effets toxiques aigus** se manifestent lorsqu'une dose est administrée **une fois**.

Les **effets toxiques chroniques** se manifestent lors d'une **exposition répétée** à un principe actif

Il existe aussi les **effets toxiques cumulés** qui se manifestent lors d'une **exposition répétée** à un principe actif conduisant à son **accumulation dans l'organisme**, ou lors d'une **exposition à plusieurs principes actifs** présentant la même toxicité.

Index thérapeutique

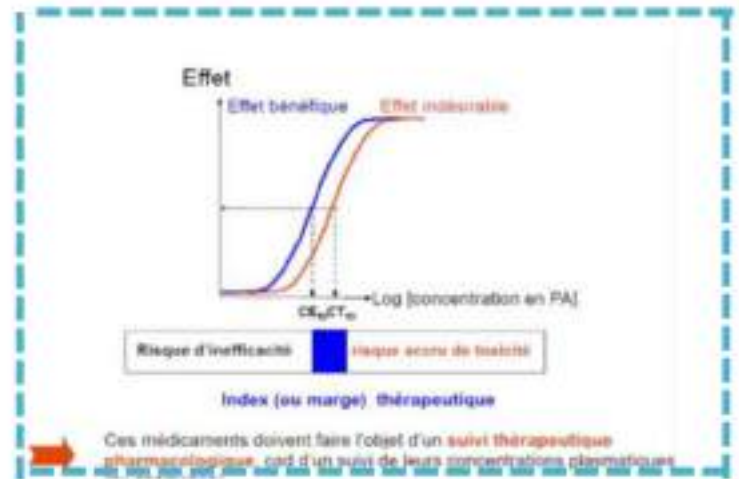
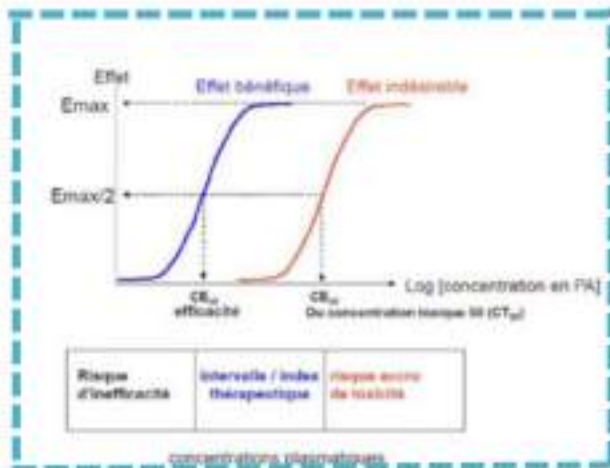
Comme pour l'index thérapeutique déterminé à partir des doses, on peut aussi établir un index thérapeutique en se basant sur les **concentrations sanguines** d'un médicament.

Au lieu de regarder la DE50, on regarde la **CE50** (= concentration qui permet d'obtenir 50% de l'effet du médicament).

On définit l'index thérapeutique en essayant de **maximiser l'effet thérapeutique** tout en **minimisant l'effet indésirable**.

EX: Les immunosuppresseurs sont des médicaments à **marge thérapeutique étroite**: si on prend une dose de 5 mg de tacrolimus on va être dans la zone thérapeutique alors que si on prend une dose ,de 5,5 mg on se retrouve avec une concentration en dehors de l'intervalle thérapeutique, on a donc un **risque de toxicité important!**





Si on met en dessous de **CE50**, l'effet n'est pas suffisant.

Si on met au niveau de **CE50**, l'efficacité est beaucoup plus importante **Mais** on observe un **risque d'apparition de toxicité**



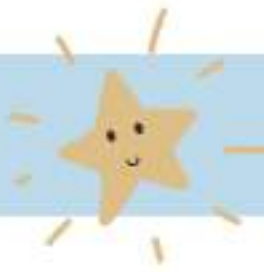
CT 50 = concentration qui provoque 50% de la toxicité

Lorsque les médicament ont une **marge thérapeutique dite étroite**, on détermine un intervalle via la **CE50** et la **CT50** puis on met en place ce que l'on appelle : le **suivi thérapeutique pharmacologique**, on suit leur concentration plasmatique ou sanguine de manière **fréquente** et **importante** pour essayer d'anticiper l'apparition d'effets indésirables.



Finn!

Bravo d'avoir fini cette fiche, vous pouvez prendre une petite pause bien méritée. C'est un des cours les plus importants de notre matière donc si vous avez des questions n'hésitez pas je répons avec plaisir !
Aller on continue et vous allez tout casser



Dédicaces



- Dédi à mes copines sans qui ma p1 aurait été beaucoup plus difficile à surmonter , trop contente de vous avoir et j'espère encore plein d'aventures (et des randonnées ttc)
- Dédi à Julie et à Claire qui vont dead leurs années j'en suis sûr !!
- Dédi à la BU de valrose à qui je dois un loyer tellement j'y ai passé des heures!
- Dédi à mes acolytes de La BU (Anael, Manon et Mélissa) sans qui les journées Bu auraient été bien longues
- Dédi à Basile , pour m'avoir nourrie les soirs où j'avais plus rien à graille (ça c'est vraiment la frappe) .
- Dédi à la voile et aux monos parce que c'est le meilleur sport du monde.
- Dédi au tutorat avec tous les tuteurs géniaux avec qui on va passer une trop bonne année !
- Dédi aux pins parce que trouve ça jolie.
- Pas Dédi à la SNCF qui sait pas arriver à l'heure avec le train

Et Dédi à vous les P1 qui bossez comme des fous , on croit en vous en n'oubliez jamais votre but , de sauver des vies et ça je trouve que c'est le plus belle objectif! On oublie pas de s'hydrater et de prendre des pauses et si jamais ça va pas mes messages vous sont ouverts !!



Et dédi aux plages tut et à mes copains de danse hihi