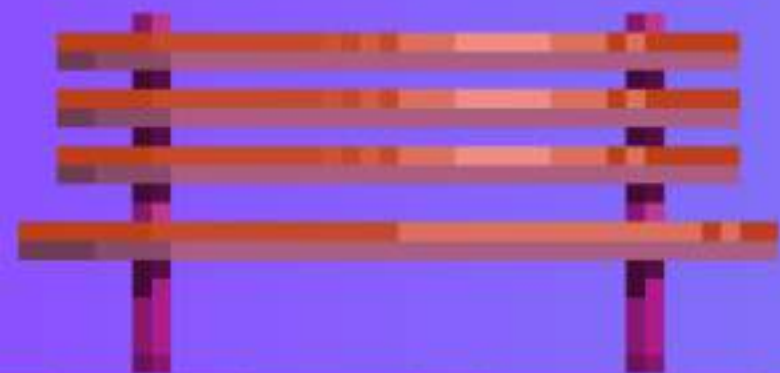
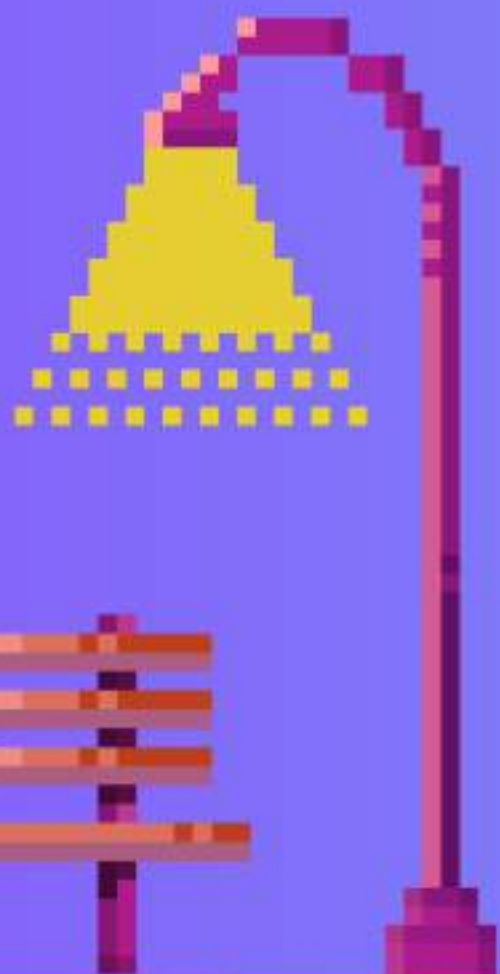




WII TUT'

# Pharmacodynamie



C'est parti



# Sommaire

Intro

Intéraction médicament - récepteur

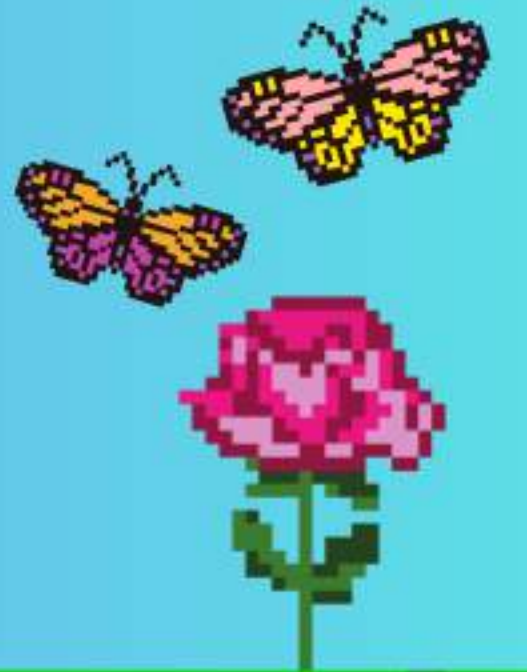
Liaison médicaments - récepteurs

Récepteur et variabilité de la réponse pharmacologique

Variabilité de la réponse

Toxicologie des PA

Suivant



## Intro :



Pharmacocinétique = impact du corps sur le médicament

Pharmacodynamie = impact du médicament sur le corps

Pharmacodynamie = l'étude des effets des principes actifs et leurs mécanismes d'action au niveaux du corps humain.

Les effets peuvent différer d'un individu à l'autre à cause de variation pharmacodynamique, pharmacocinétique ou l'apparition de réponses inhabituelles.

Ces variations sont à prendre en compte et à quantifier pour adapter la posologie car elles impactent la réponse thérapeutique.

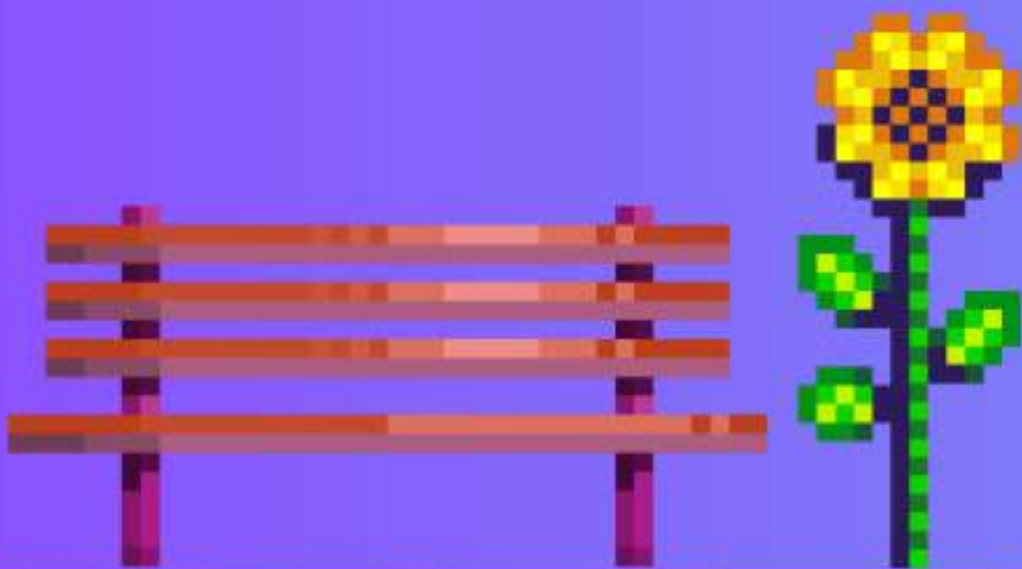




# Agoniste / Antagoniste

Agoniste : **Déclenche** ou **stimule** ,  
**potentialise** un phénomène physiologique  
ex: hormones , corticoïdes

Antagoniste : **supprime** ou **déprime** un  
phénomène physiologique  
ex: bêta - bloquants , anti-histaminiques



# AGONISTE // ANTAGONISTE

Patient souffrant d'hypotension



Tension artérielle trop faible



Le médicament devra stimuler la TA  
⇒ ↑ le phénomène physiologique



Utilisation d'un agoniste

Patient souffrant d'hypertension



Tension artérielle trop élevée



Le médicament devra abaisser la TA  
⇒ ↓ le phénomène physiologique



Utilisation d'antagoniste

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR





## INTÉRACTIONS MÉDICAMENTS.- RÉCEPTEURS :

Tout PA a différents sites d'actions : **Enzymes , Récepteurs ,structure cellulaire**

Récepteurs: protéines **membraneuse** ou **intracellulaire** .

La fixation entraine une réaction en chaîne =

**Liaison => Amplification => Effecteur => Réponse Biologique .**

2 types principaux :

-**Rc nucléaires (noyau+ cytosol)** = modification de la synthèse des protéines

-**Rc transmembranaires : plusieurs types**

=>couplée à un canal ionique

=> couplée à une protéine G

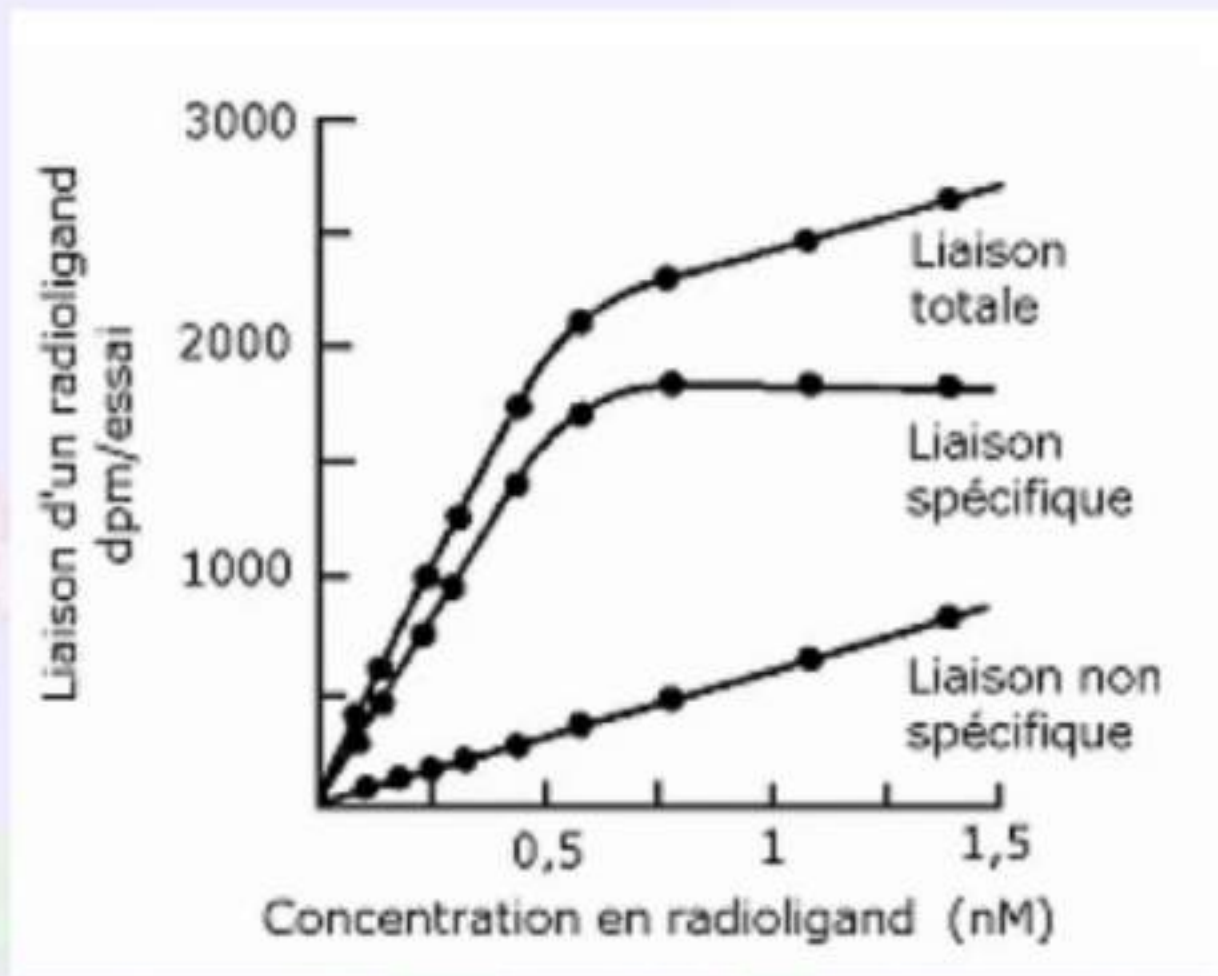
=>couplée à une enzyme

## ✘ Caractéristiques de la liaison médicament / récepteurs

Différents types de liaisons :

Liaison spécifique : - **Induit un effet biologique** , **Saturable** , **Spécifique**

Liaison non spécifique : **PAS d'effet biologique** , **non saturable** , **non spécifique**



Lorsque le médicament se lie au récepteur = il peut y avoir une **association** ou une **dissociation** = **réversible**



À l'équilibre => **KD la constante de Dissociation** = concentration pour obtenir **50% des récepteurs occupés**


=> définit l'affinité ligand/récepteur

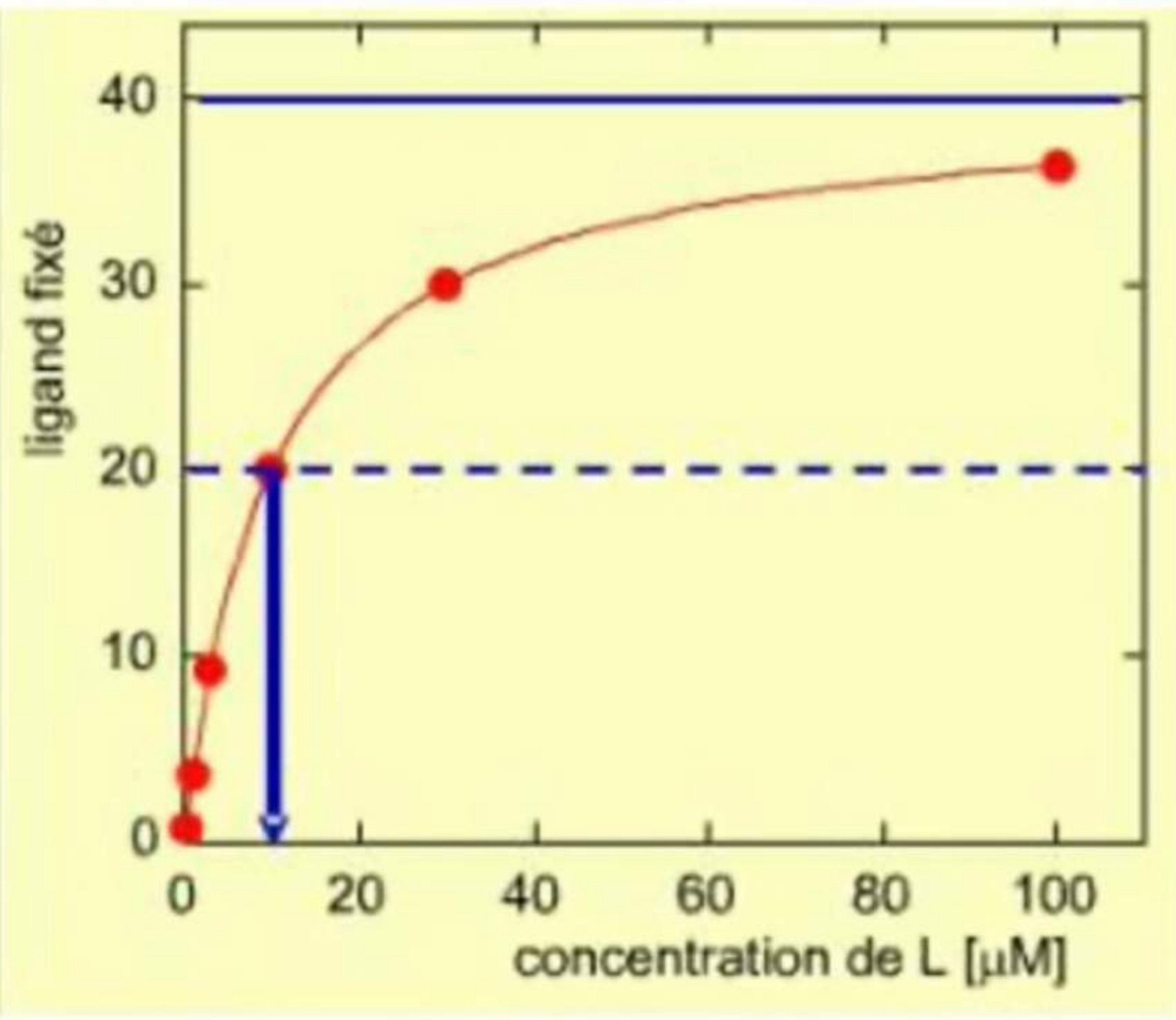
=> + KD est faible = + l'affinité est grande

=> sert à comparer les ligands entre eux pour faire de nouveaux médicaments

Pour le définir

=> on prend la moitié du taux maximal de fixation et on le divise par 2 puis on trouve la concentration correspondante







## ☒ Récepteur et variabilité de la réponse pharmacologique

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

Le nombre de Rc varie :

**diminution** = **Down regulation**

**augmentation** = **Up régulation**

Modification d'origines **génétiques ou non**

Modification de **l'efficacité** du couplage Rc / effecteurs

**Tolérance** peut se mettre en place



# Courbe Dose -réponse

Lors de la fixation du médicament sur le récepteur = **relation dose - action**

= la courbe décrit la relation entre la dose et l'effet

Permet de :

=> **quantifier les effets pharmacologiques**

=> **définir une dose thérapeutique**

=> **comparer les molécules**

Sur la courbe : => **plusieurs effets** 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** ++

On peut déduire plusieurs doses :

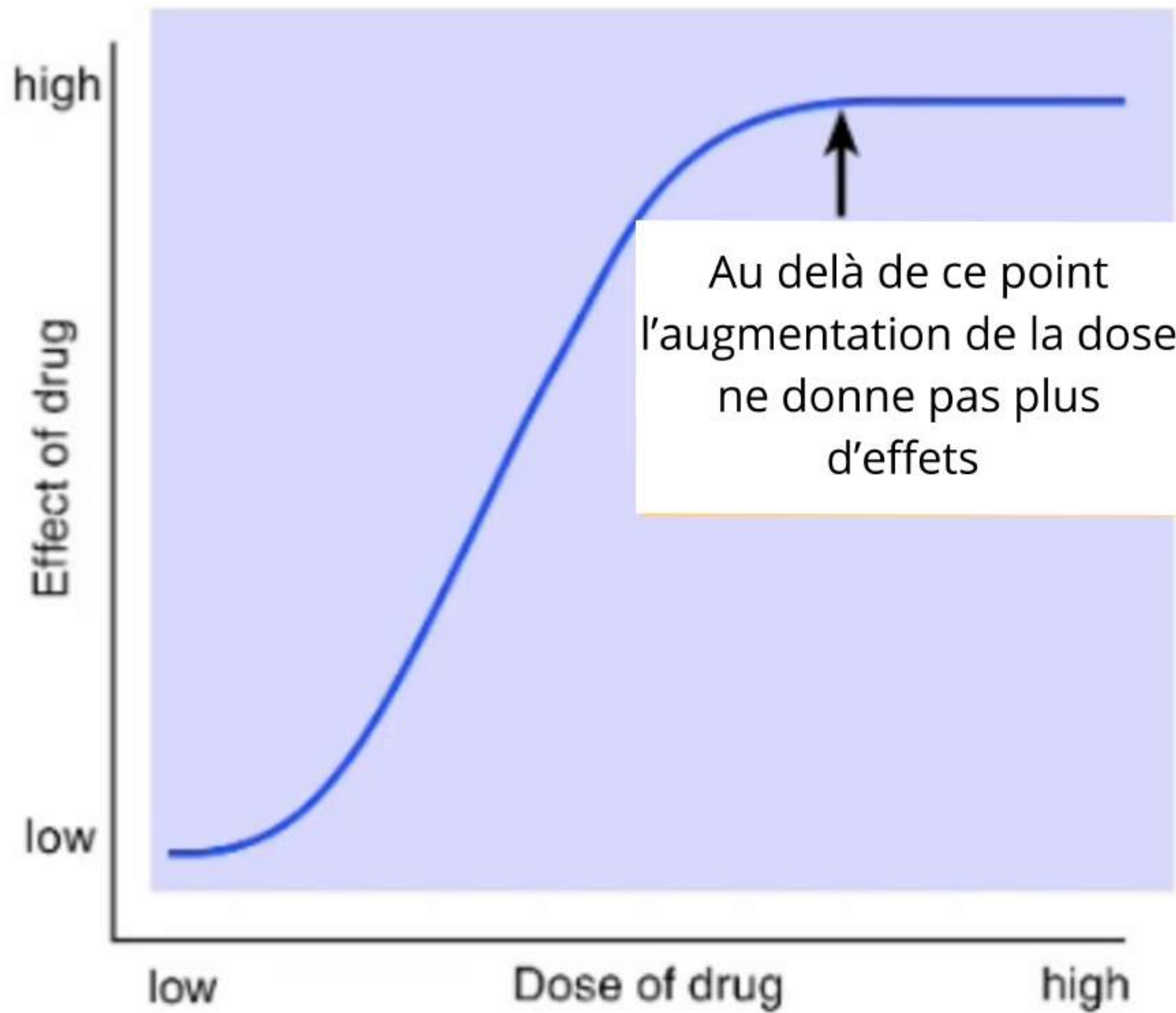
**DE 50** = dose avec **50% des effets**

**E<sub>max</sub>** = **effet maximal** du médicament où on **risque d'augmenter les effets indésirables**

**Dose seuil** : dose où on observe les *premiers effets*

=> permettent de **définir un intervalle thérapeutique**





# Les Agonistes :

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

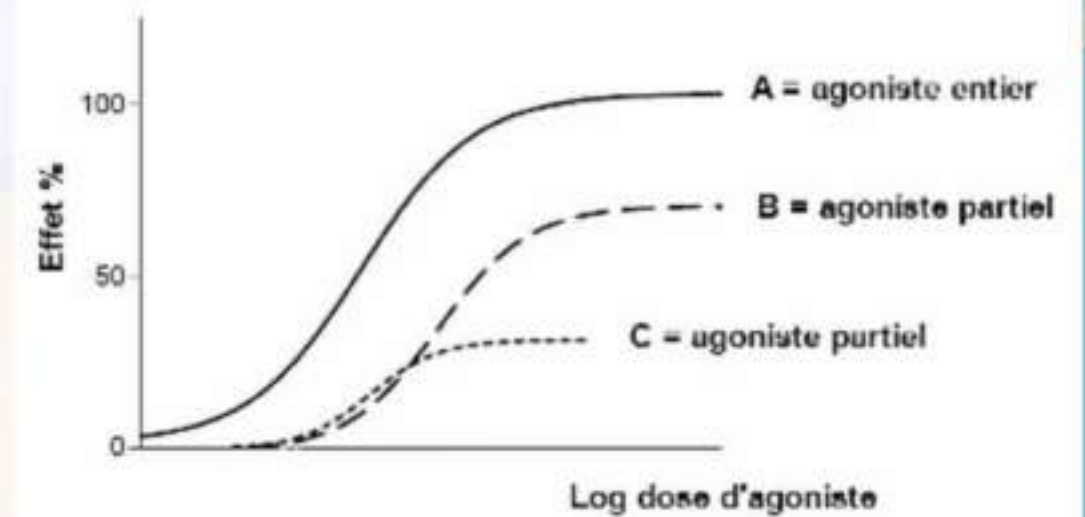
L'effet max est **variable** en fonction de l'agoniste

- Agoniste **pur/ entier** = **100 % maximal**

- Agoniste **partiel** = effet max < effet max de l'agoniste **entier**

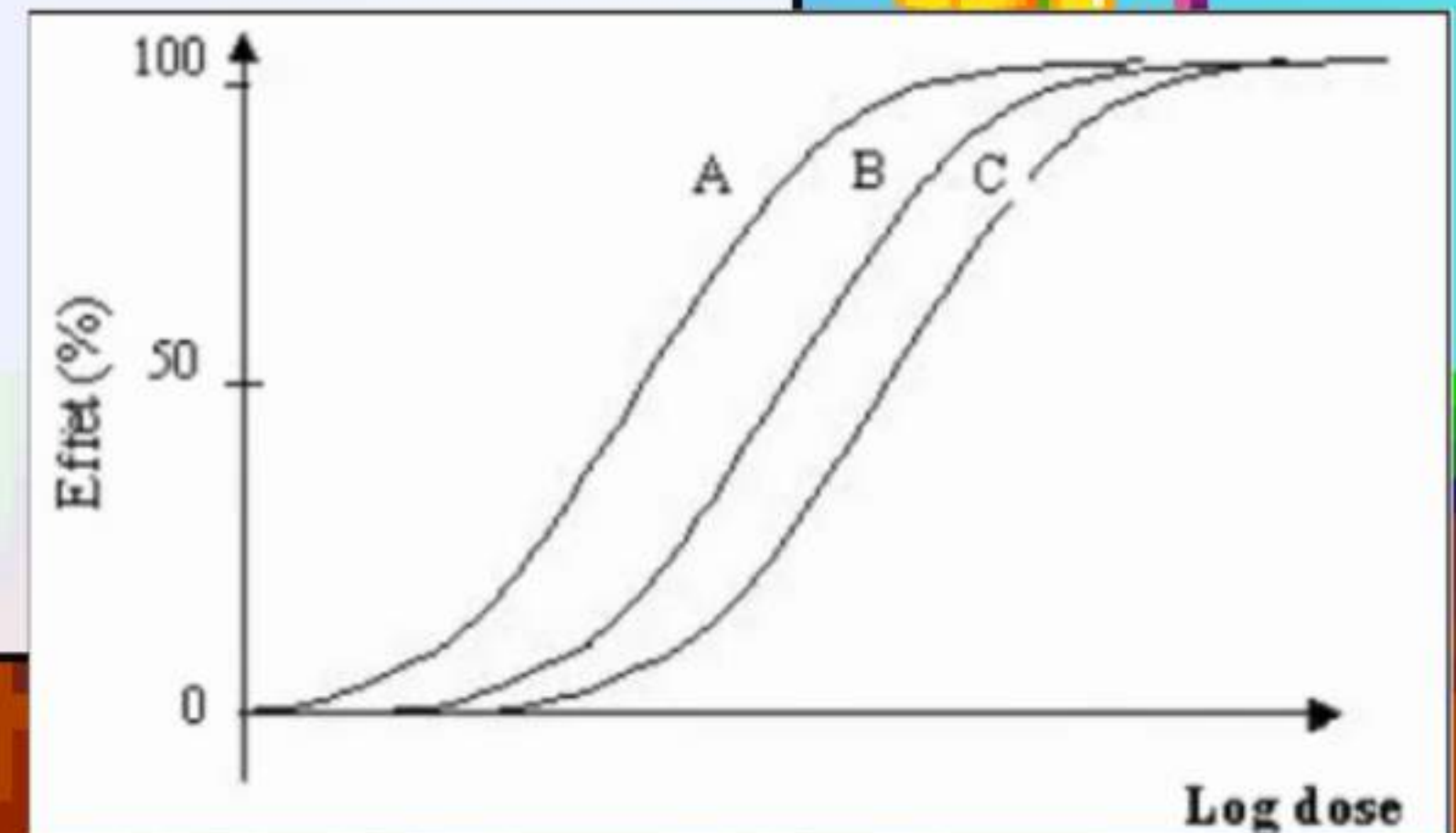
La **puissance** est déterminée par son **effet** et **l'affinité** avec le Rc

+ La puissance est élevée = + affinité est élevée



**Efficacité :**

**A > B > C**



# ✕ Antagonistes

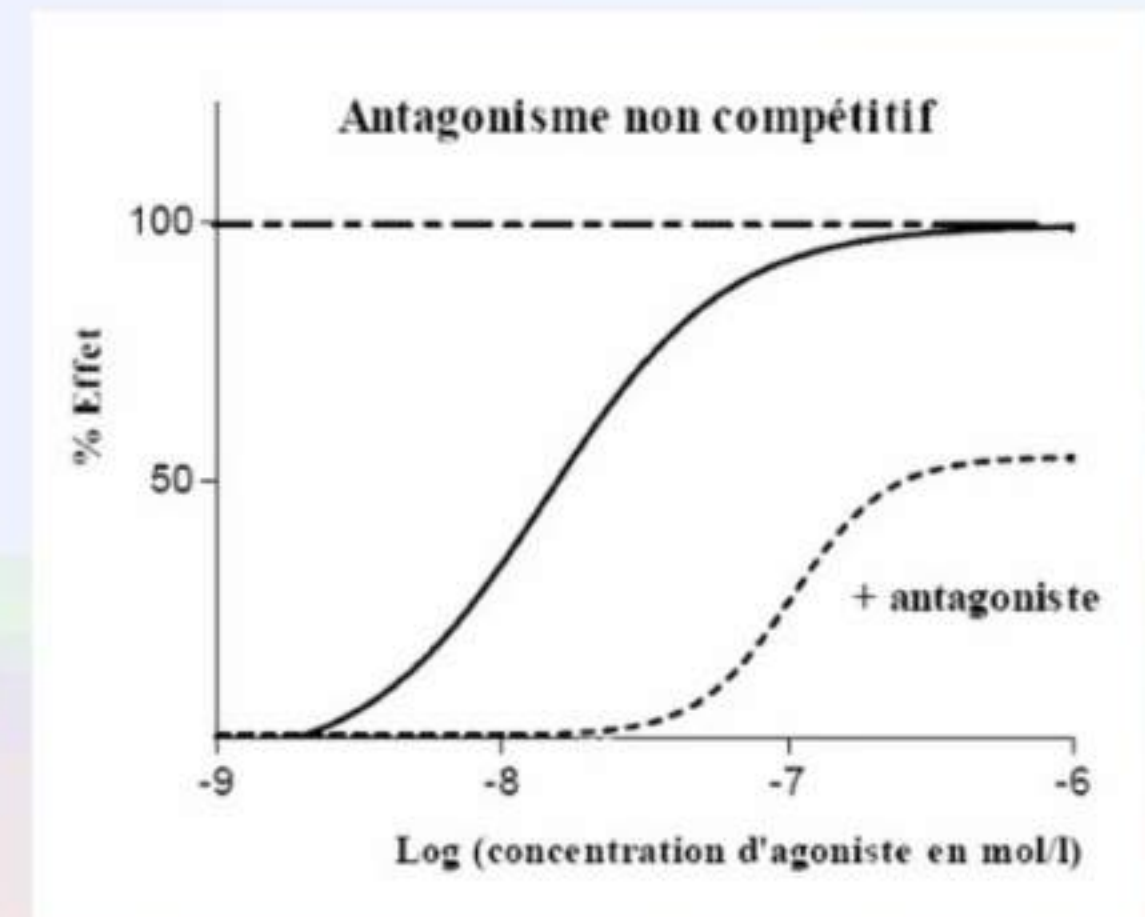
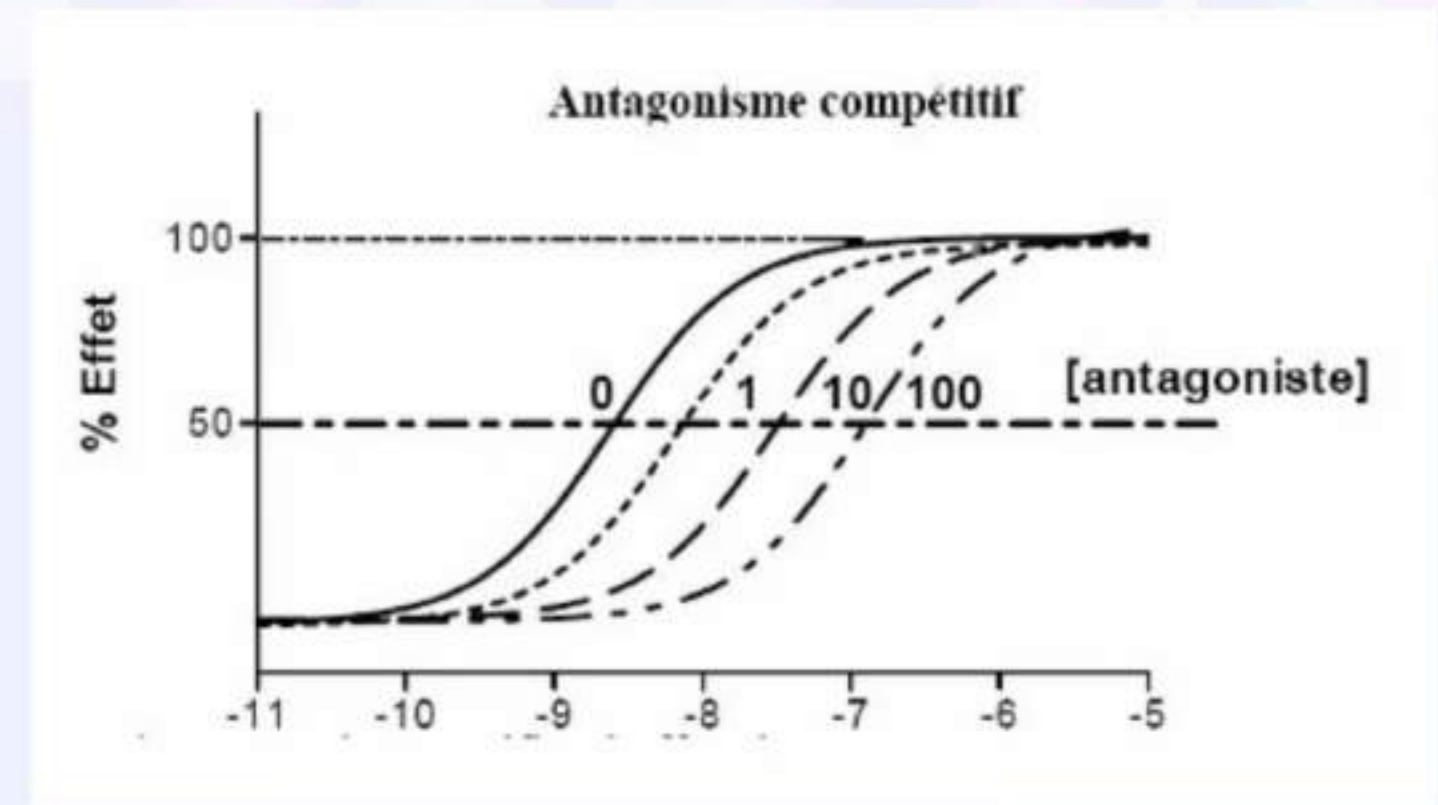
Substance qui se lie à un récepteur spécifique **sans provoquer d'effet** mais qui **bloque l'action** du médiateur endogène ( empêche sa liaison au récepteur).

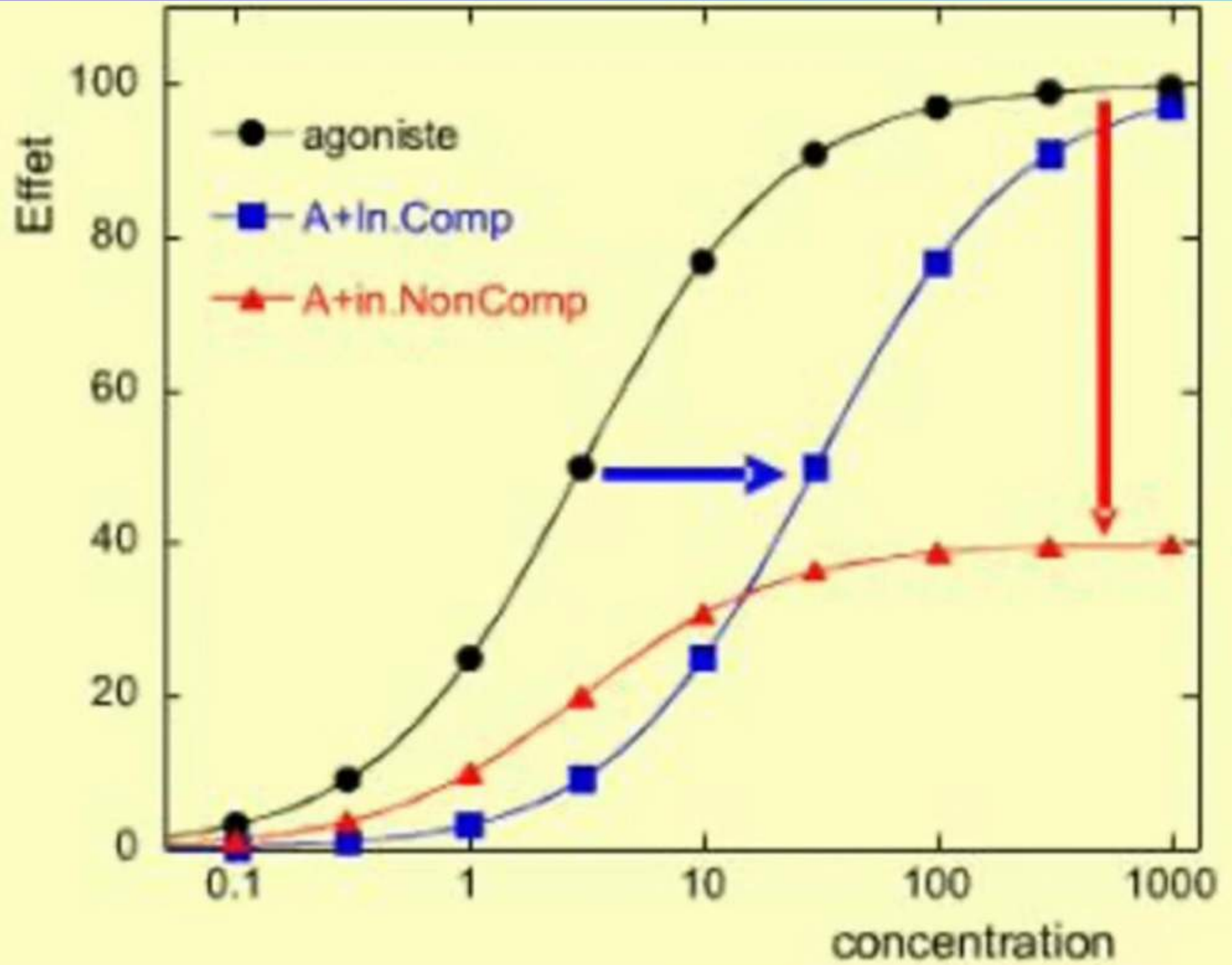
2 types :

-**compétitif** = sur le **même site** que l'agoniste = **compétition** , Emax **toujours atteignable** , **réversible**

-**non compétitif** = fixation sur un **site différent** , Emax **non atteignable** (= diminution de l'efficacité) , **irréversible**

**Agoniste - Antagoniste** = médicament qui a les **deux rôles** ; agoniste **partiel** ou **antagoniste**







# Sélectivité



Souvent pas spécificité absolue => effets indésirables  
Sélectivité avec un récepteur : **l'affinité** pour le récepteur est **100 fois supérieure** 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**.

Tous les sujets ne **répondent pas de la même manière** à un traitement. C'est basé sur des **différences inter-individuelles** ; associée à la **toxicité**.

Due à des variabilités **pharmacocinétique** , **dynamique** ou **idiosyncratique** ( d'origine **génétique** ou **immunologique** )

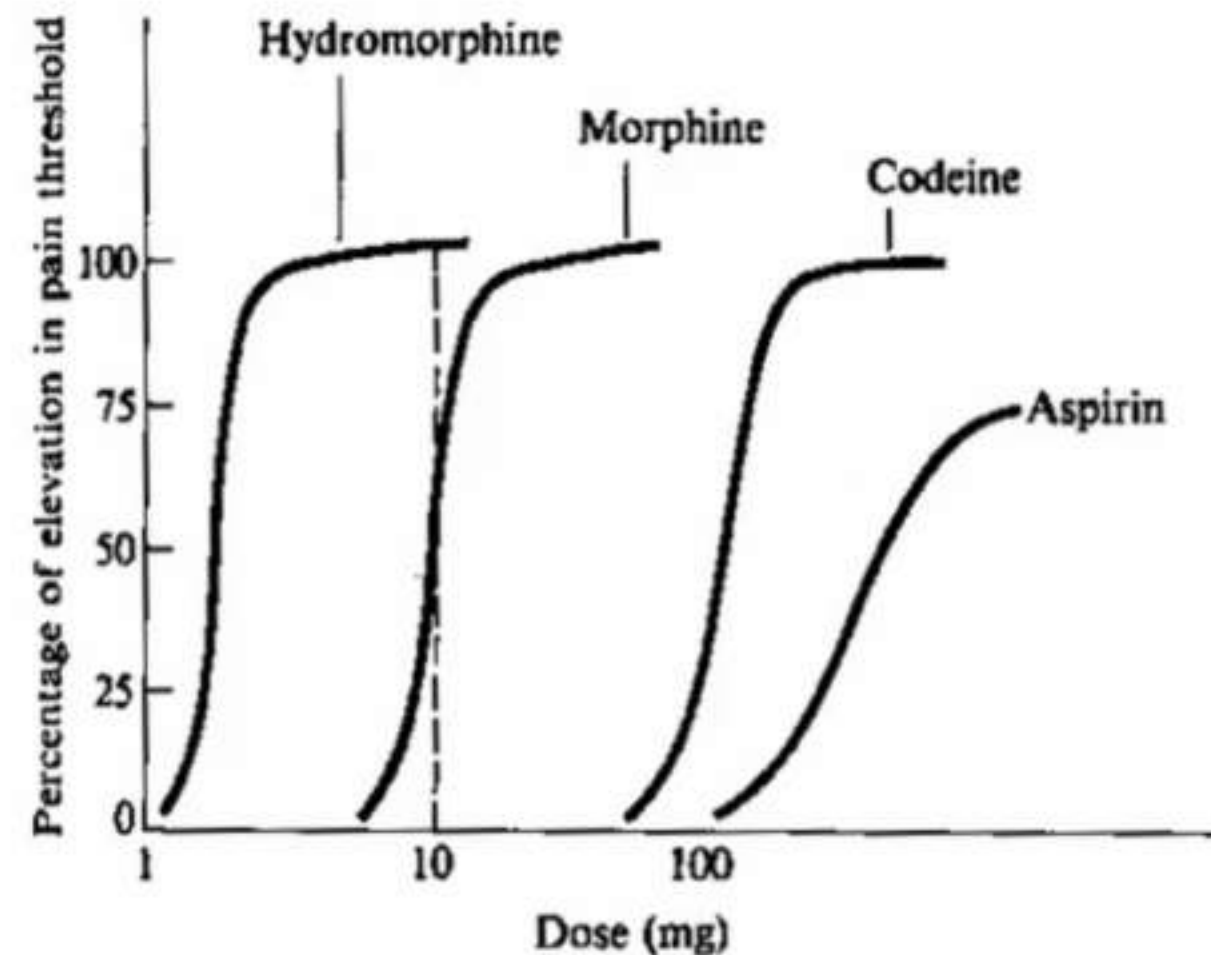
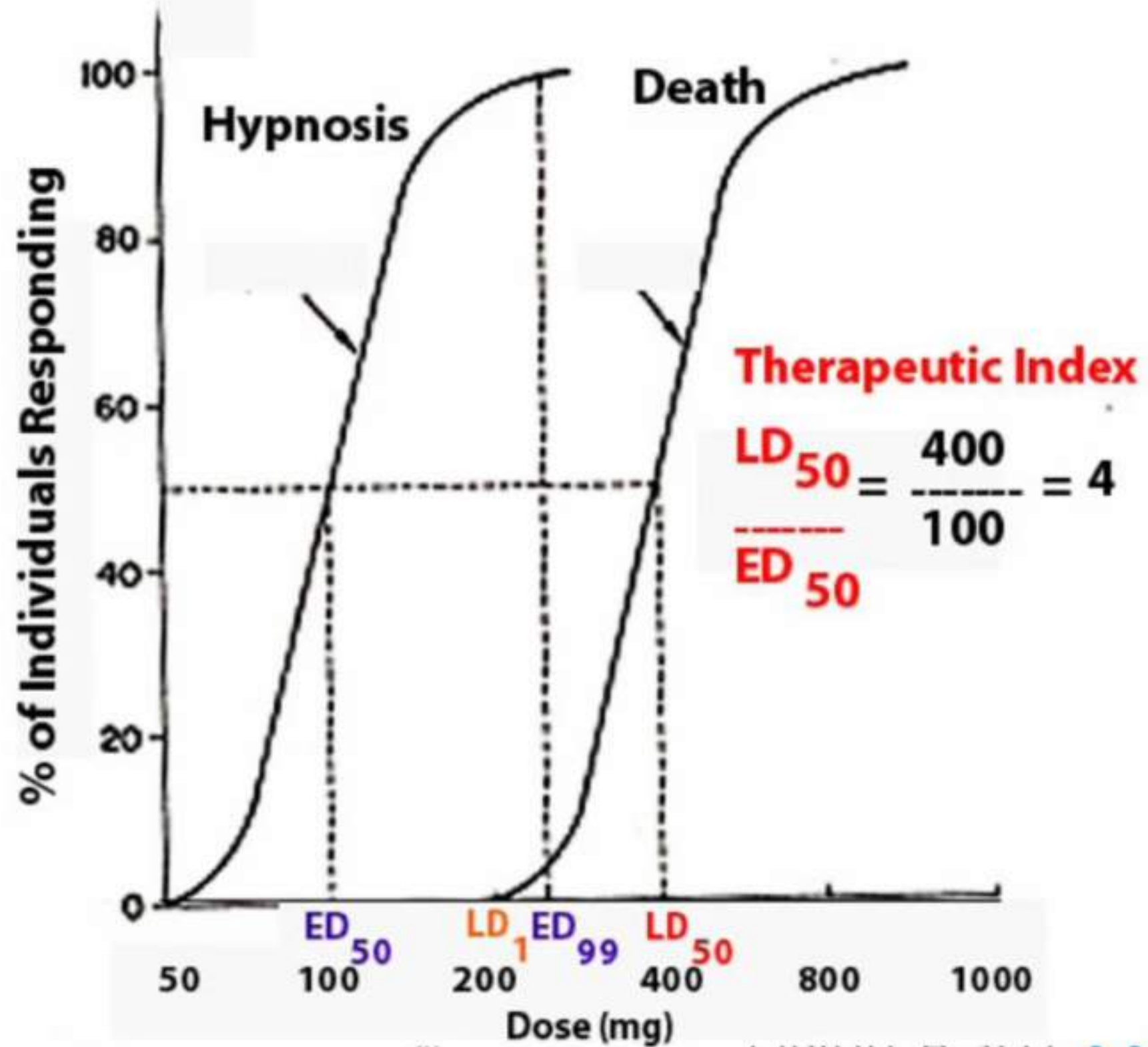
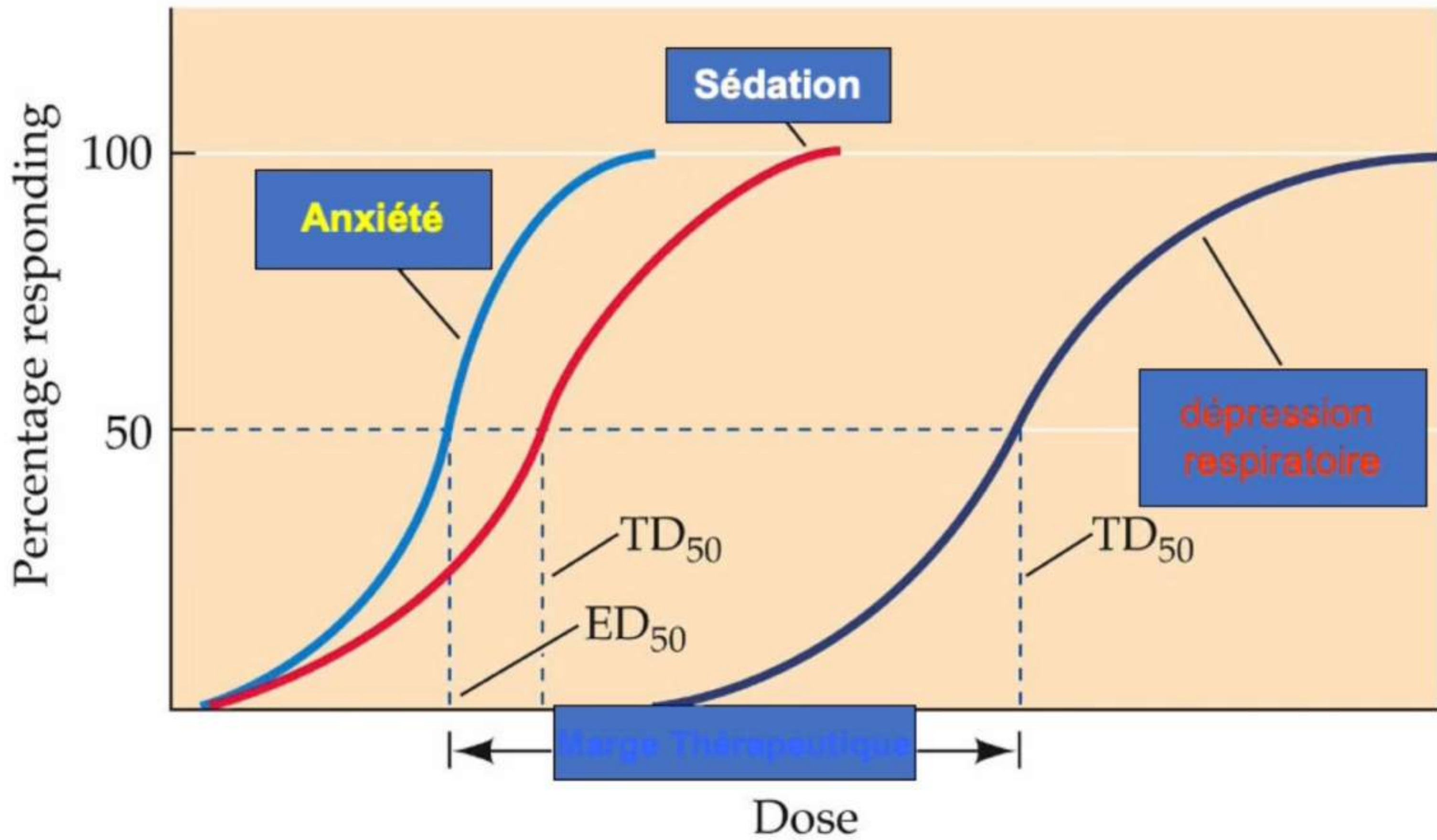


FIGURE 7 DOSE-RESPONSE RELATIONSHIPS FOR FOUR ANALGESIC AGENTS. Each curve represents the increase in pain threshold as a function of the dose. The pain threshold is the magnitude of painful stimulus required to elicit a response. (From Levine, 1973.)

On observe que pour obtenir un effet hypnotique chez 50% des patients il faut une dose de 100 mg, mais si l'on double celle-ci (200 mg) on observe 1% de décès dans la population des patients traités. L'obtention d'un effet hypnotique chez 99% des patients fait courir le risque de 2 à 3% de décès.







## Variabilité de la réponse pharmacologique

Les variabilités de la réponse à un traitement vont être dues à des **variabilités inter ou intra-individuelles**= conséquence **bénéfique** ou **indésirable** .

Ils peuvent être liés à :

- **sensibilités réceptorielles individuelles**
- **effets du médicaments**
- **interactions médicaments / environnements**
- **associations médicamenteuses**
- **état physiologie / pathologique**

**Tolérance** :C'est la diminution de l'effet pharmacologique d'un médicament après **l'administration répétée** de ce traitement. Pour retrouver **l'effet initial** = on **augmente la dose** . Tolérance dès la première dose = **tachyphylaxie**.

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

**Dépendance / pharmacodépendance** : 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. Essentiellement les **psychotropes** mais existe pour d'autres médicaments, Prédomine lors d'une **exposition prolongée** , Nécessité d'un **arrêt progressif**



# Toxicologie des PA

**Effets toxiques aigus** = dose administrée **une fois**

**effets toxiques chroniques** = dose administrée lors d'une **administration répétée**

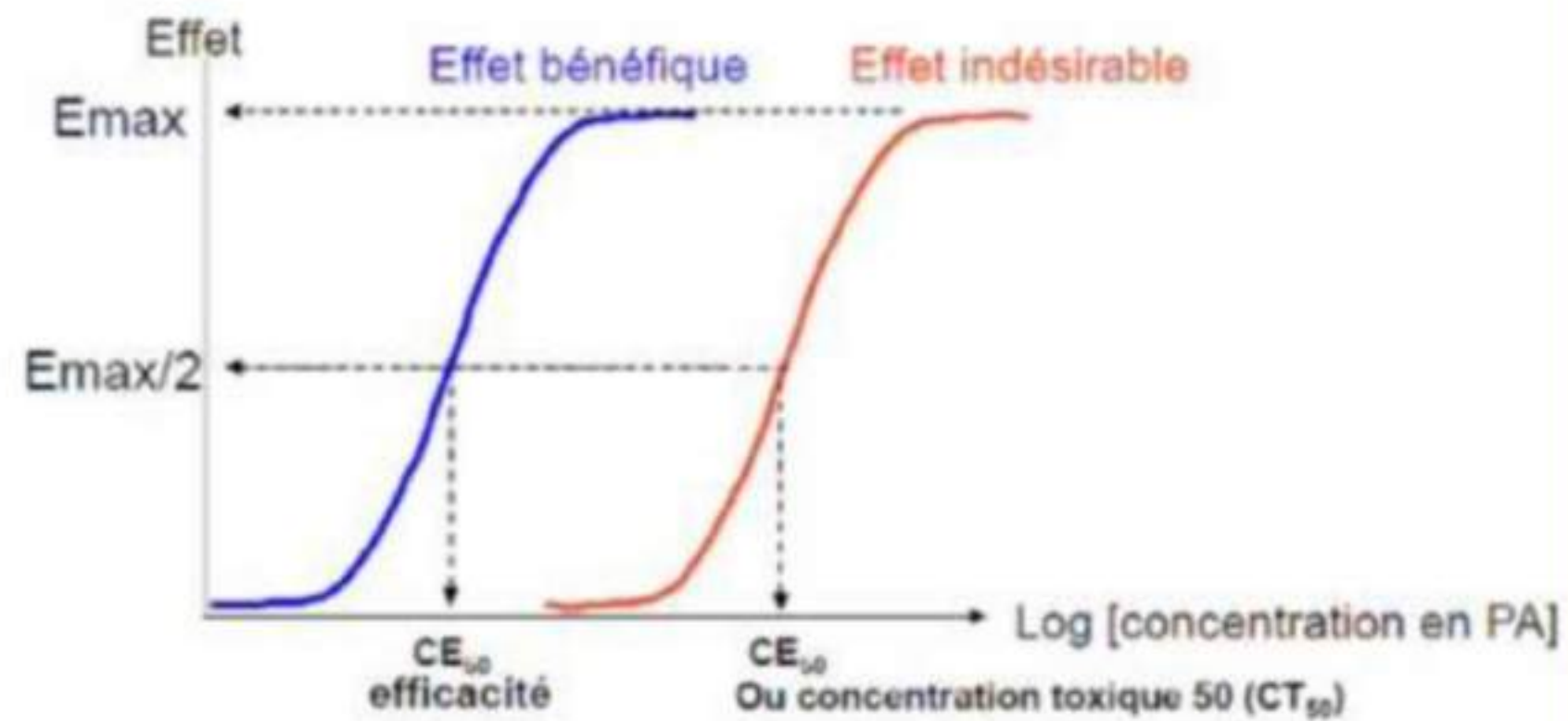
**effets toxiques cumulés** = apparaît pendant une **exposition répétée** conduisant à une **accumulation dans l'organisme** ou lors d'une **exposition à plusieurs PA**

## Index thérapeutique

**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**.

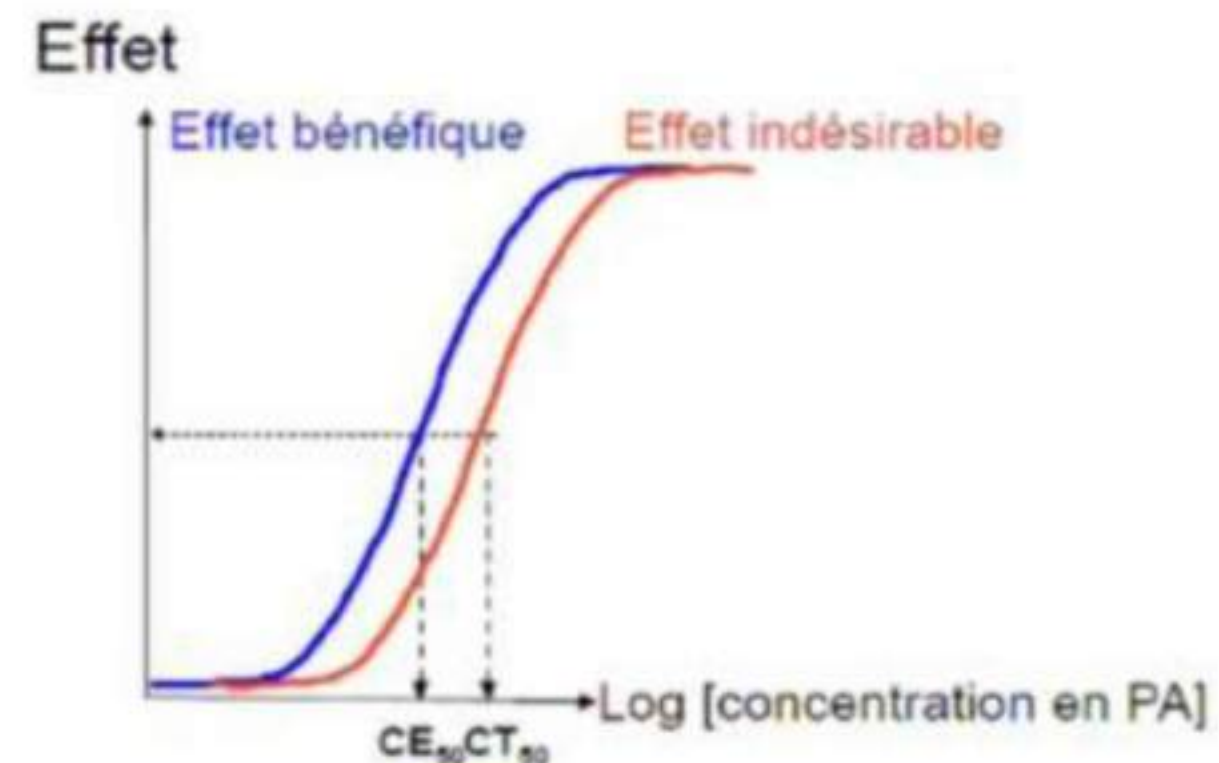
Sert pour les médicaments à **marge thérapeutique étroite** ex: immunosuppresseurs





Risque d'inefficacité	intervalle / index thérapeutique	risque accru de toxicité
-----------------------	----------------------------------	--------------------------

concentrations plasmatiques



Risque d'inefficacité

risque accru de toxicité

Index (ou marge) thérapeutique



Ces médicaments doivent faire l'objet d'un **suivi thérapeutique pharmacologique**, cad d'un suivi de leurs concentrations plasmatiques (ou sanguines).

Merci pour votre attention !!

