

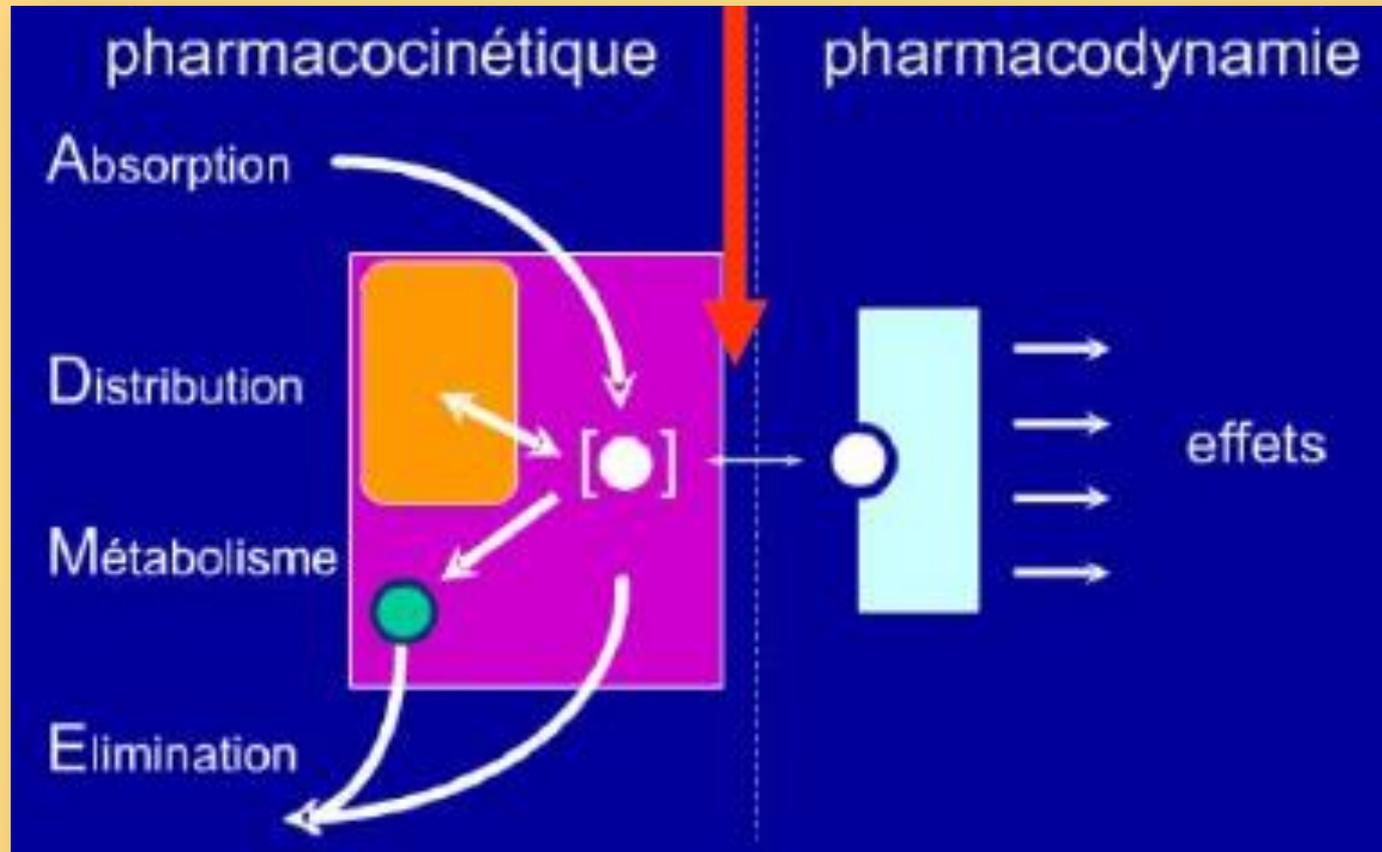
Pharmacodynamie



“ La pharmaco, c’est rigolo ”

Définition

- Relation Dose/concentration/effet
- Action du médicament sur l'organisme
- déterminer l'intervalle thérapeutique
- adapter la posologie



Interactions médicament-récepteur

1) Affinité

Ligand + Récepteur
médicament récepteur
enzyme...

Cellule
Tissu
Organe
Organisme

Complète ligand-récepteur

2) Activité intrinsèque

~~Blocage
des réactions
biochimiques
et de l'effet~~

Réactions
biochimiques en
chaîne

Effets

Thérapeutiques
ou toxiques



Les mécanismes d'action du médicament

- Nécessité :
 - reconnaissance mutuelle du médicament et du récepteur.
 - affinité du médicament pour son site d'action.

A) Type substitutif : apport d'une substance nécessaire à l'organisme

– Défaut de synthèse

- Insuline chez le diabétique
- Facteurs antihémophiliques chez l'hémophile...

– Défaut d'apport

- Vitamine D (rachitisme)
- Vitamine B12 (anémie de Biermer)...

– Défaut physiologique de synthèse

- Oestrogènes après la ménopause...

B) Les médicaments à interaction physico-chimique

- Pas toujours appel à des récepteurs
- Exemples :
 - laxatifs osmotiques
 - anti acides et pansements gastriques

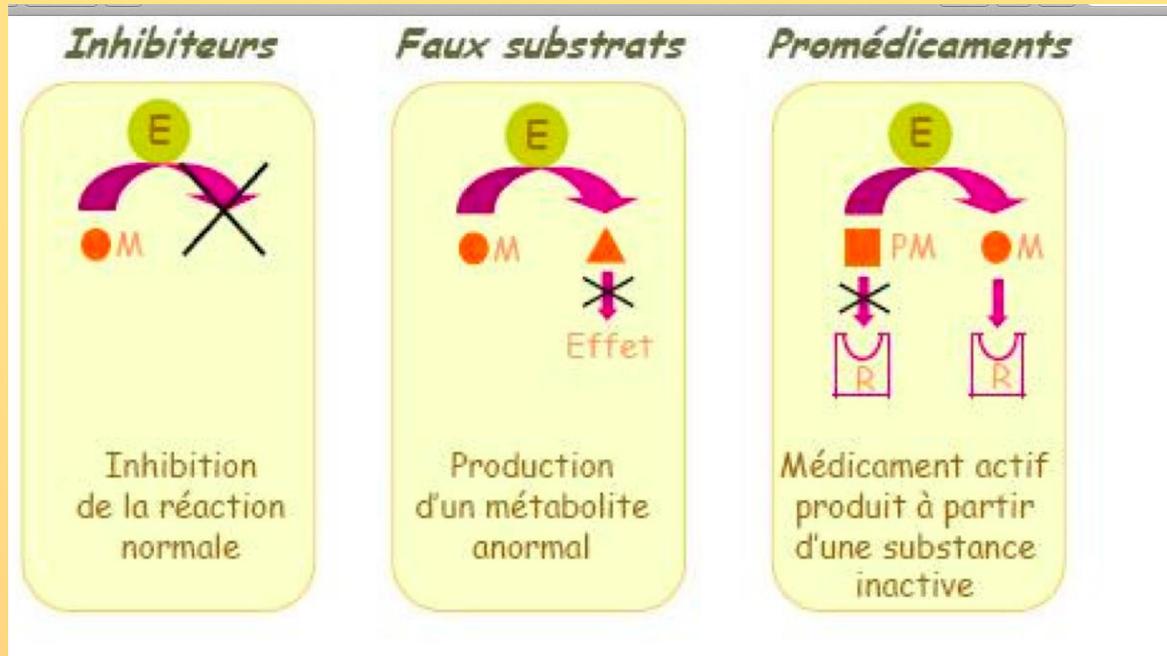


C) Médicaments à interaction avec le métabolisme

d'une substance endogène

1) Action sur les enzymes

Ils bloquent ou stimulent la synthèse ou la dégradation des substances endogènes

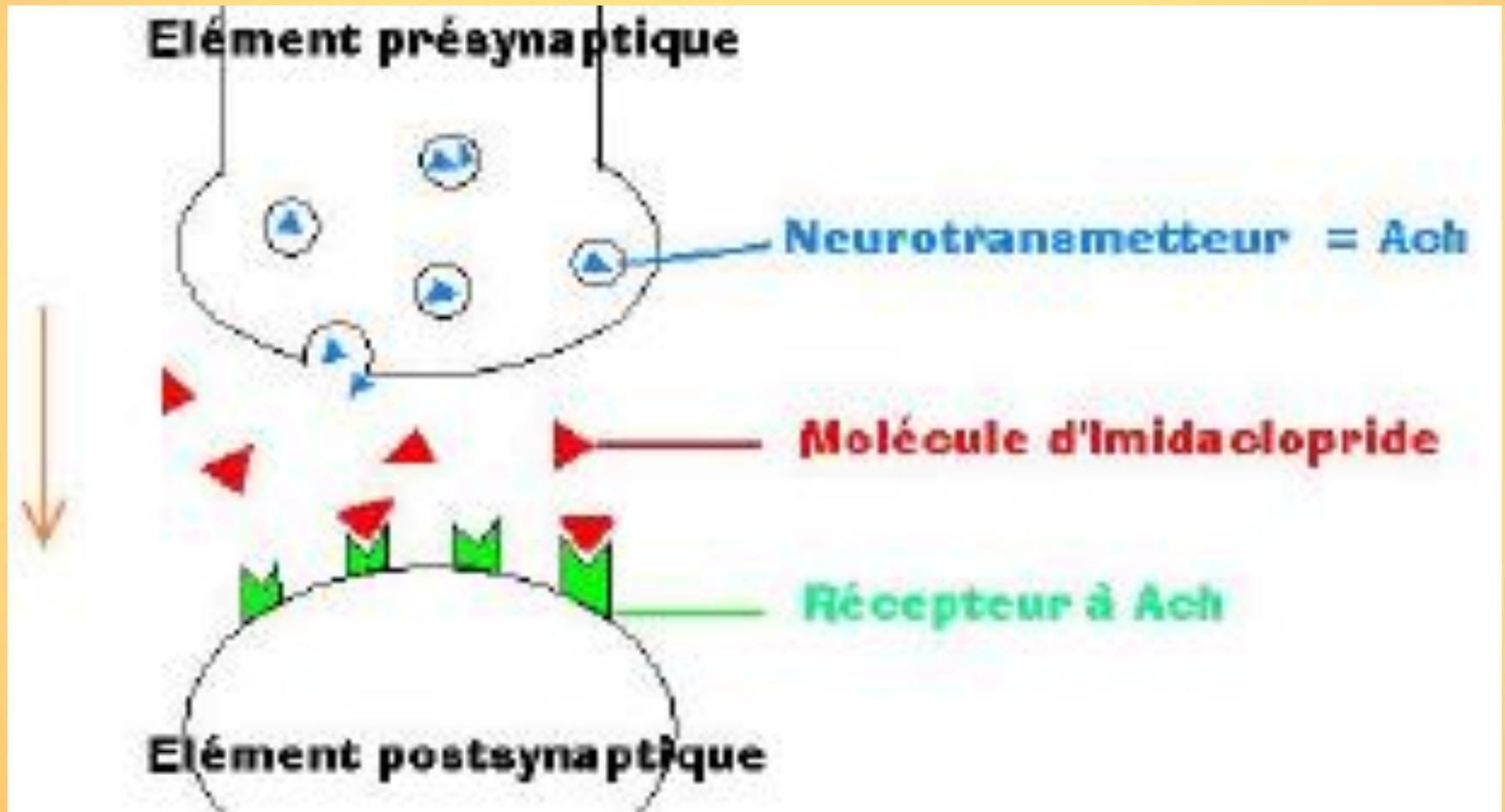


2) Action indirecte sur les Rc des substances endogènes

- Antagonistes:
bloquent les récepteurs

- Agonistes :
se fixent sur les même récepteurs et ont le même type d'action.

Ex: le SNC



D) Les médicaments à interaction avec les canaux membranaires ou les systèmes de transport ionique transmembranaire

- Exemple
 - Diurétique de l'anse
 - IPP
 - Bloqueurs des canaux calciques

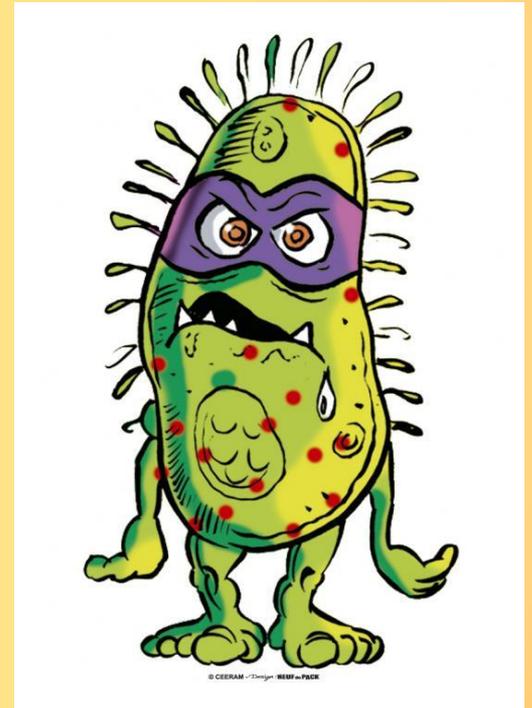
E) Les médicaments à interactions avec des micro-organismes

-bactéries: antibiotiques

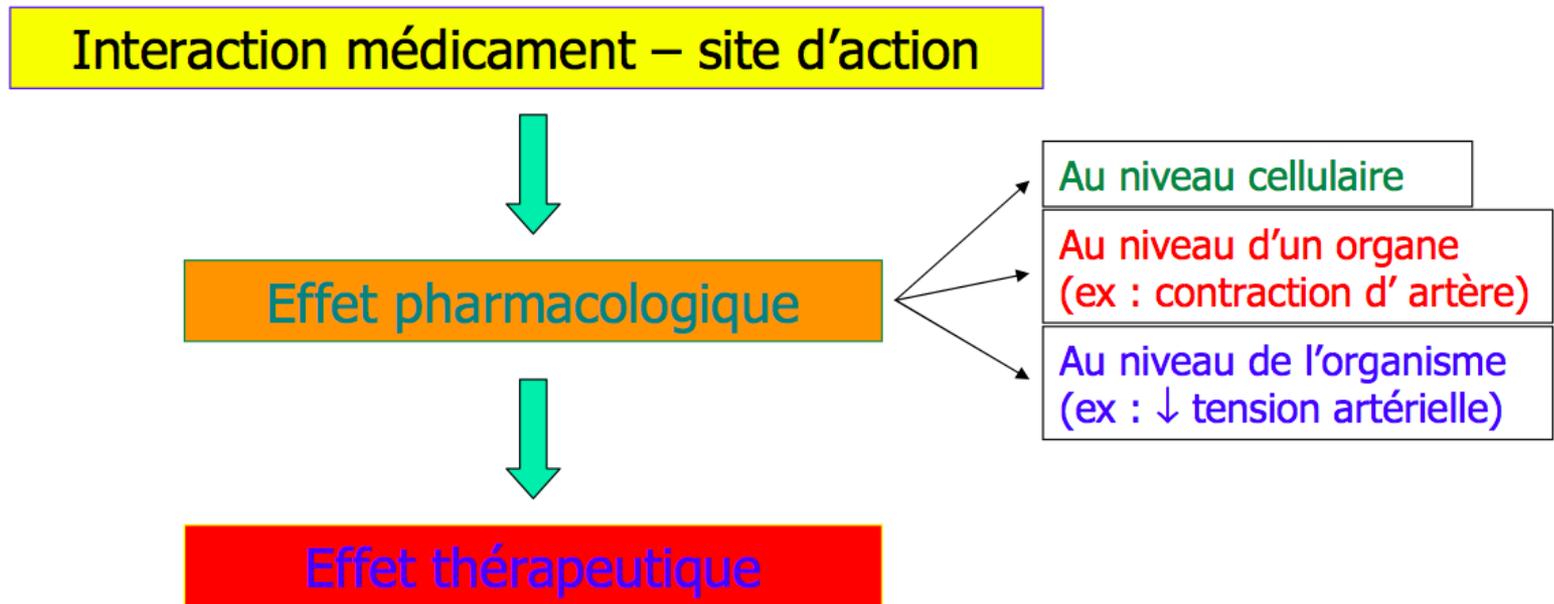
-virus: antiviraux

-parasites: antifongiques

- **Importance de la spécificité**



IV. De l'effet pharmacologique à l'effet thérapeutique



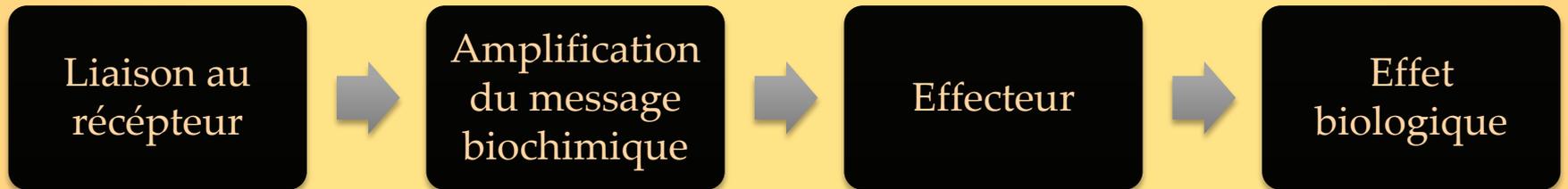
V. Pharmacodynamie.

A) interaction médicament-récepteur

1) Les différents types de récepteurs

- Membranaires
- Intracellulaires

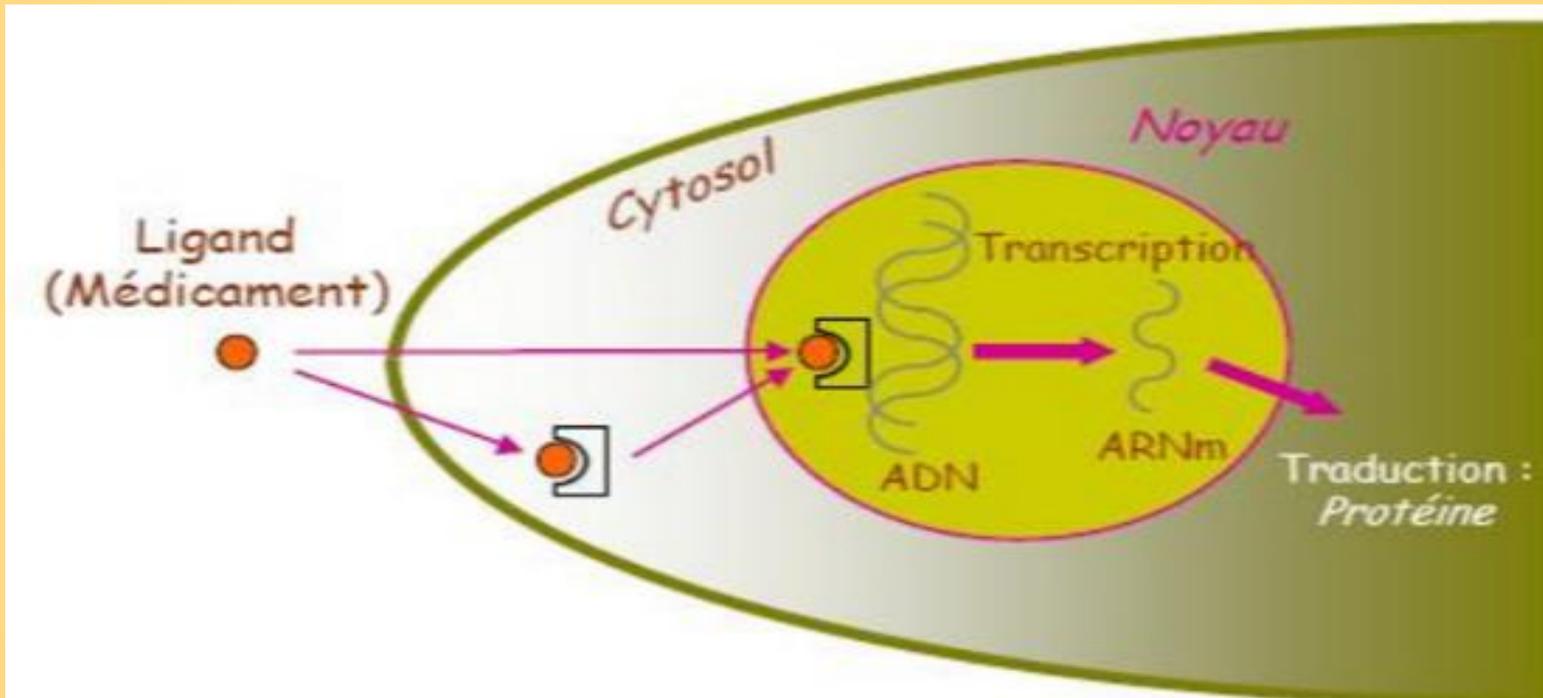
Séquence des effets



Rc nucléaires

- Noyau ou cytosol
- Fixation sur l'ADN après la liaison avec le ligand qui aboutit à une modification de la synthèse des protéines.
- Ex: - Rc aux hormones thyroïdiennes
- Rc aux hormones stéroïdiennes

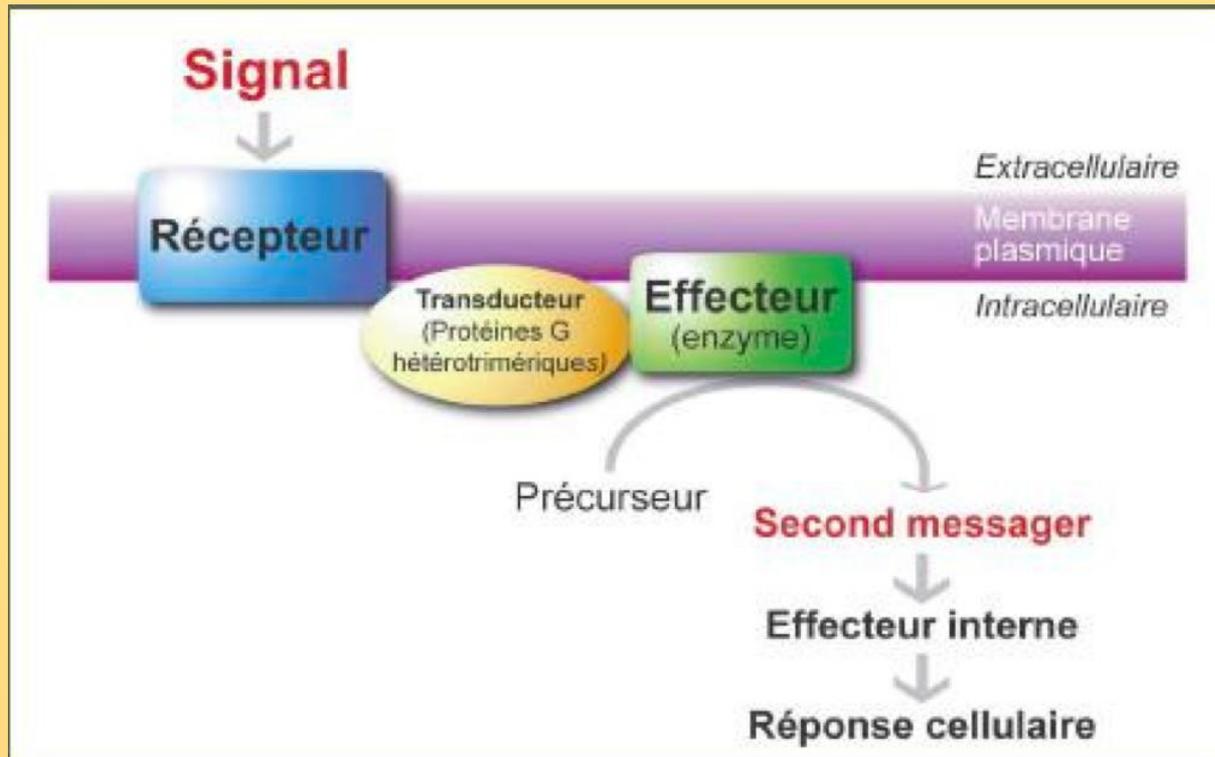
Rc nucléaires



Rc transmembranaires

Canal ionique	Couplés aux protéines G	Couplés à une enzyme
Ex: Rc à l'acétyl choline	Rc adrénérgique	Rc à l'insuline

Rc transmembranaires



2) Caractéristiques de la liaison du médicament au récepteur

a) la spécificité

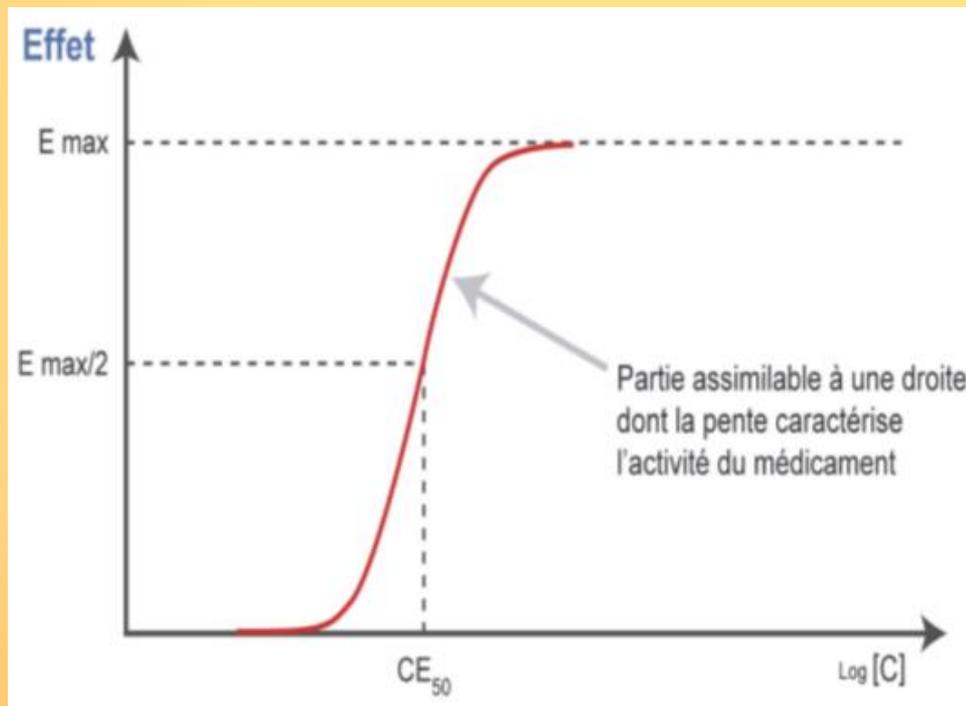
Liaison spécifique	Liaison non spécifique
Forte affinité	Liaison sur d'autres sites que le R_c => faible affinité
Effet biologique	Pas d'effet biologique
Liaison saturable	Liaison non saturable

B) La réversibilité

- La liaison est souvent réversible
- A l'état d'équilibre tous les Rc sont occupés
- La constante de dissociation K_d correspond à la concentration de ligand nécessaire pour obtenir 50% de l'occupation des Rc.
- Plus l'affinité est grande, plus K_d est faible.

B) L'effet pharmacologique

- 1) Les courbes dose-réponse



E_{max} = l'efficacité

La pente = l'activité

CE_{50} = puissance

- Un médicament peut avoir plusieurs effets
- L'efficacité du médicament varie en fonction du site d'action et de son affinité pour les différents récepteurs
- L'effet pharmacodynamique est proportionnel au nombre de récepteurs occupés par le ligand



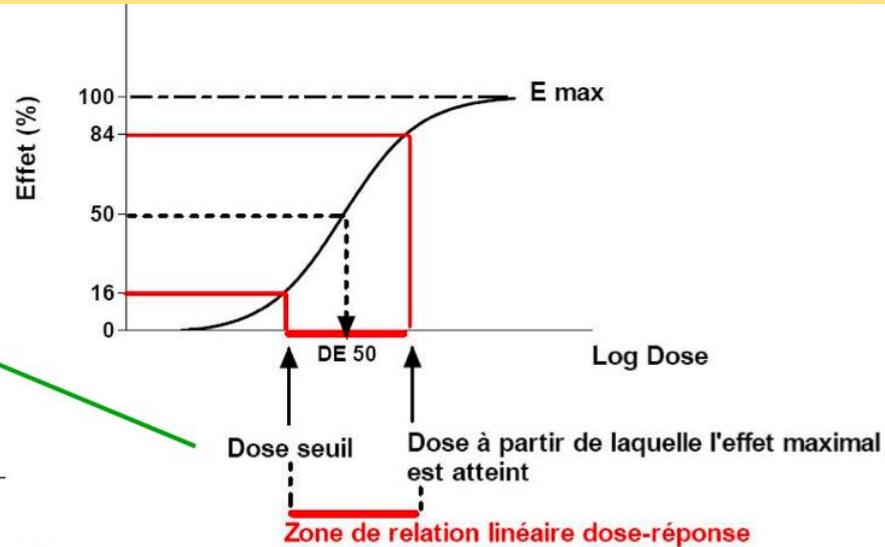
Si l'on administre une dose supérieur à la dose d'effet maximale:

- pas d'amélioration de l'effet pharmacologique
- augmentation des effets indésirables

Dose seuil : dose à partir de laquelle un effet apparaît

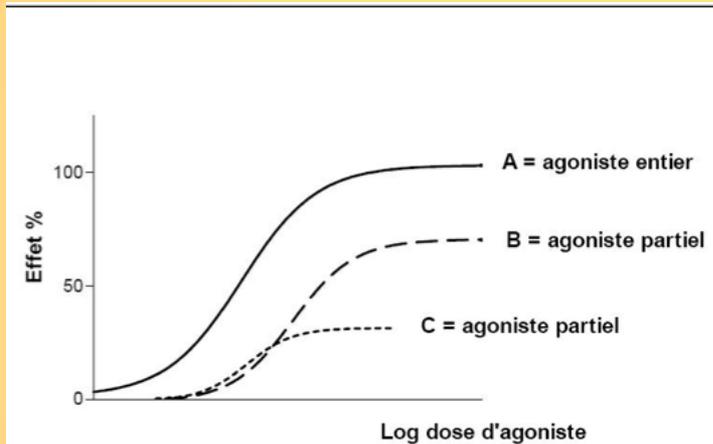
Zone des doses efficaces :

- augmentation proportionnelle de l'effet pharmacologique avec la dose
- pente de la courbe → maniabilité du médicament



2) La notion d'agoniste

A) Efficacité :



Efficacité :

$A > B > C$

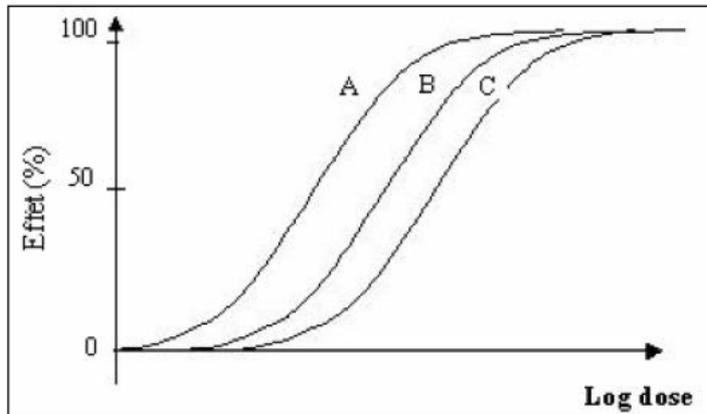
Agoniste entier :

- très spécifique
- se fixe sur un seul R_c
- effet maximal

Agoniste partiel :

- se fixe sur le même R_c
- effet moins important que l'agoniste naturel

B) La puissance



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

Affinité : $A > B > C$



Puissance : $A > B > C$

Plus la concentration nécessaire pour obtenir l'effet pharmacologique est faible, plus le ligand a d'affinité pour le récepteur et plus il est puissant.

3) La notion d'antagoniste .

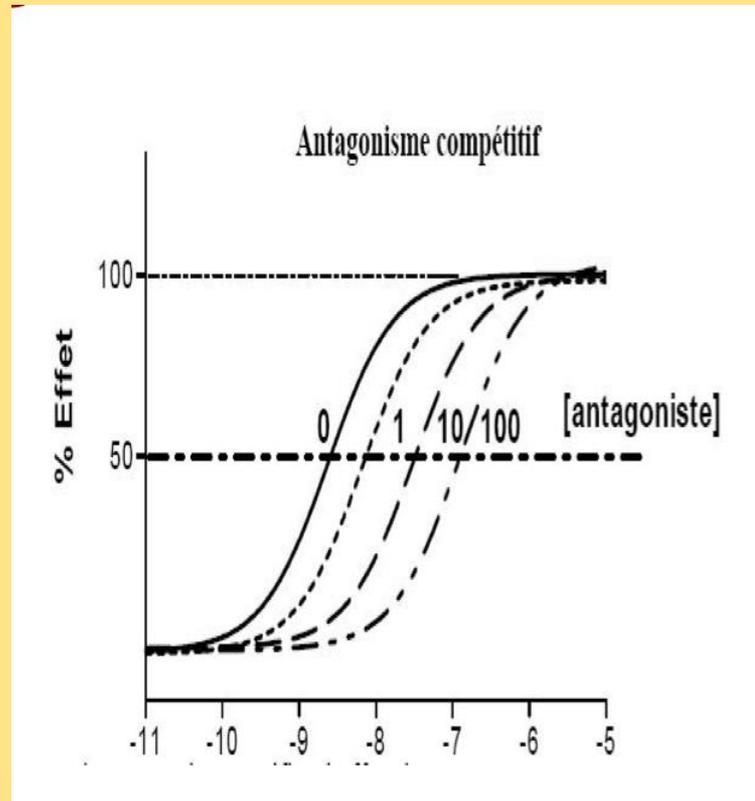
C'est une substance qui se lie sur un **Rc sans provoquer d'effet pharmacologique**, mais qui **bloque l'action du médiateur endogène**.



Antagonistes compétitifs

- Se lie sur le même site que le médiateur endogène.
- Compétition entre l'agoniste et l'antagoniste pour la liaison sur le même site.
- En présence d'antagoniste, il faut augmenter les doses de ligand pour obtenir le même effet qu'en son absence.
- Antagonisme réversible ou surmontable.

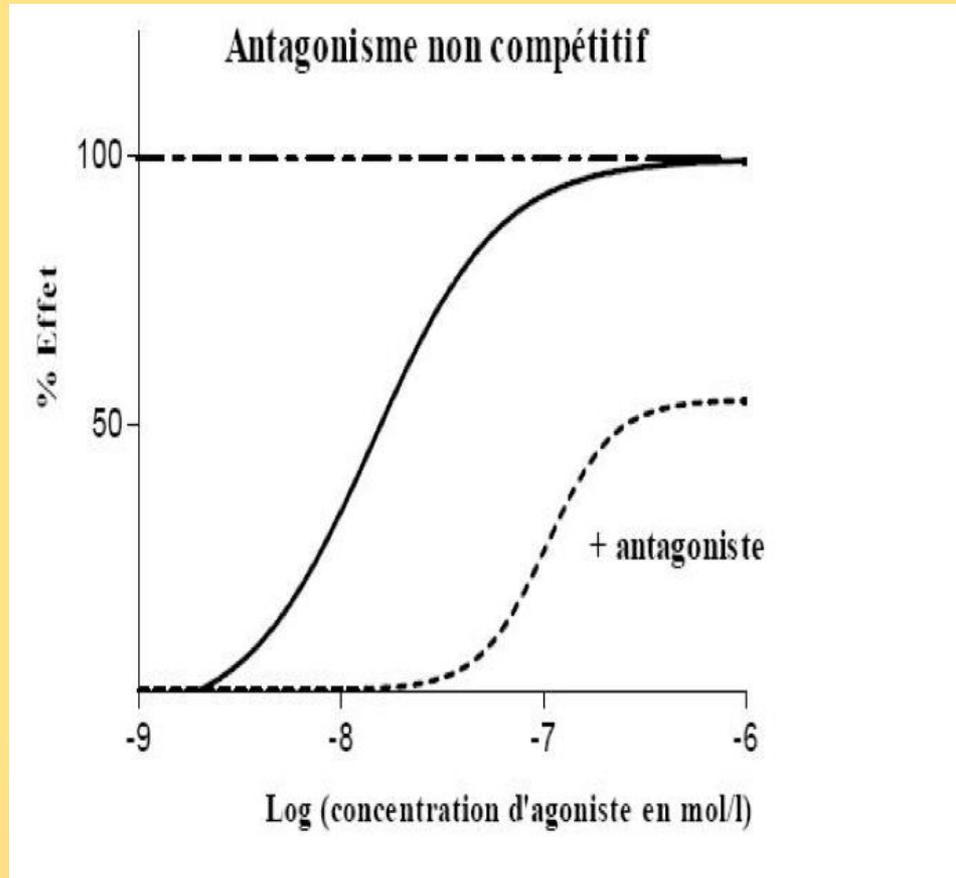
Antagoniste compétitif



Antagoniste non compétitif

- Ils se lient sur un autre site du Rc.
- Ils modifient la conformation du Rc => diminution de l'affinité du Rc pour l'agoniste
- Diminution de l'effet maximal
 - => diminution de l'efficacité
 - => antagonisme insurmontable

Antagoniste non compétitif



- Il existe des médicaments qui sont à la fois agonistes et antagonistes.
- En absence du médiateur endogène , le médicament à le rôle **d'agoniste partiel**.
- En présence du médiateur endogène ou d'un agoniste entier, le médicament joue le rôle d'**antagoniste**.



4) La sélectivité

- La sélectivité permet d'améliorer la spécificité.
- Souvent, pas de spécificité absolue pour un seul type de Rc.
- Activité sur différents type de Rc avec une affinité plus élevée pour un Rc donné.

- Sélectivité d'un médicament pour un Rc si l'affinité pour ce Rc est 100 fois supérieure à l'affinité pour les autres Rc
- Sélectivité de l'effet du médicament si la dose pour obtenir l'effet pharmacologique est au moins 100 fois inférieure à la dose qui entraîne un effet secondaire néfaste.

5) Variabilité de la réponse.

- Variabilité inter ou intra-individuelle
 - =>effets bénéfiques
 - => ou effets indésirables
- Peut être liée.
 - à l'état physiologique
 - à l'état pathologique
 - aux interactions médicamenteuses
 - à la sensibilité réceptionnelle individuelle
 - aux effets propres du médicaments (tolérance et dépendence)

A) Tolérance.

- Diminution de l'effet pharmacologique d'une dose de médicament lors d'une administration répétée.
- La tolérance peut être croisée pour différentes molécules de la même famille pharmacologique.



- C'est un mécanisme de désensibilisation des Rc avec:

-Une diminution du nombre de Rc.

-Un découplage entre le message rc-effecteur.

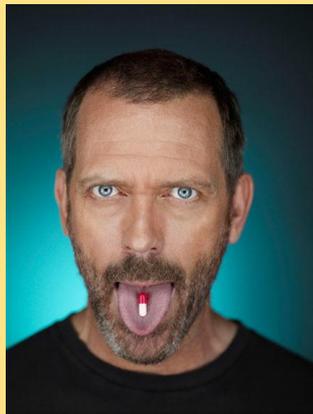


Perte d'efficacité

Ex: mdcs contre la douleur et psychotropes.

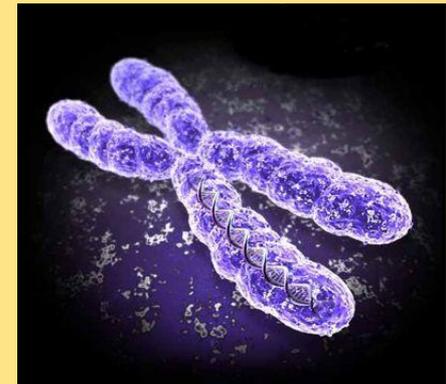
b) La pharmacodépendance.

- Usage **répété**, compulsif d'un médicament pour le plaisir chimique qu'il procure ou pour éviter les effets désagréable de sa suppression (syndrome de sevrage)
- Dépendance physique => syndrome de sevrage.
- Dépendance psychique/chimique => état compulsif



C)Pharmaco génétique

- **Polymorphisme génétique => variabilité de la réponse à l'effet d'un médicament.**
 - d'ordre pharmacocinétique (gène du métabolisme des mdcs)
 - d'ordre pharmacodynamique (gène codant pour des Rc)
- **Modification possible:**
 - De l'effet thérapeutique
 - De la survenue d'effets indésirables
- **Expression du génotype = phénotype**



Polymorphisme d'ordre pharmacocinétique

- Acétylation des médicaments
- Risques:
 - diminution de l'effet thérapeutique
 - risque d'effet indésirable



Polymorphisme d'ordre pharmacodynamique.

- Hyperthermie maligne induite par des anesthésiques halogénés => mutation des Rc dans 50 % des cas
- Polymorphisme du gène du transporteur de sérotonine=> variation de l'effet thérapeutique de certains antidépresseurs.

d) Particularité pharmacodynamique selon l'âge.

Le petit enfant:

- **Immaturité des organes cibles
=> modification de l'effet pharmacologique:**

-variation du nombre de Rc

-altération du couplage Rc-effecteur



- **Effets indésirables spécifiques liés aux phénomènes de maturation et de croissance:**
 - Retard de croissance dus aux corticoïdes
 - Epaissement des os longs et ossification des cartilages de conjugaison induits par des fluoroquinolones et les rétinoïdes
 - Dyschromie et hypoplasie dentaire liées aux tétracyclines

Les Personnes âgées

- Effets indésirables plus fréquents
- Hospitalisations plus fréquentes et souvent liées à des effets indésirables médicamenteux
- Cause:
 - modifications PK et PD dus à l'âge.
 - Automédication, observance incorrecte , polymédication
 - évaluation incorrecte du rapport bénéfice/risque
 - altération de certains organes ou des systèmes de régulation de l'homéostasie.
 - altération des Rc ou des voies de signalisation.

fin

