


**ASPECT QUANTITATIF DE LA PHARMACOCINETIQUE**
**Principaux paramètres**

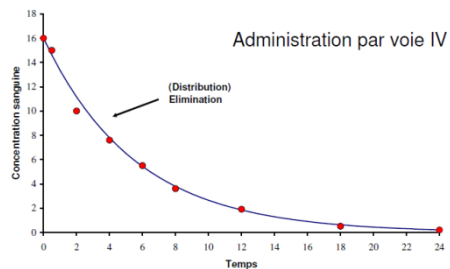
- Paramètre PK : variables quantitativement reflétant le devenir des mdc
- Déterminés expérimentalement après administration du mdc :
  - Administration d'une dose
  - Mesure des c° sanguines du mdc au cours du temps

→ La voie IV est la voie de référence pour étudier les paramètres PK

→ Si on utilise une autre voie que IV, il faut tenir compte de la **biodisponibilité**, sinon les paramètres PK seront faussés (surestimation du Vd et de la Clearance)

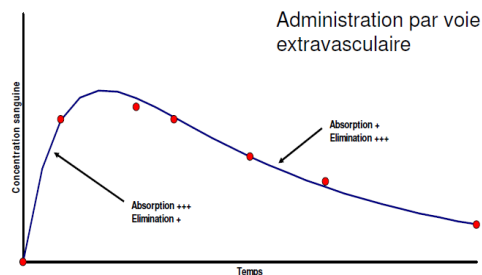
**Aspects des courbes expérimentales**

Evolution de la c° du mdc dans le sang au cours du temps :

**Administration par voie IV rapide :**


Décroissance continue et régulière des concentrations.

Elle montre l'élimination et la distribution du médicament

**Administration par voie extravasculaire**


**1<sup>ère</sup> phase : ABSORPTION + élimination**  
(à partir du moment où le mdc est dans le sang)

Plus la biodisponibilité est ↑, plus la courbe sera pentue jusqu'à la Cmax

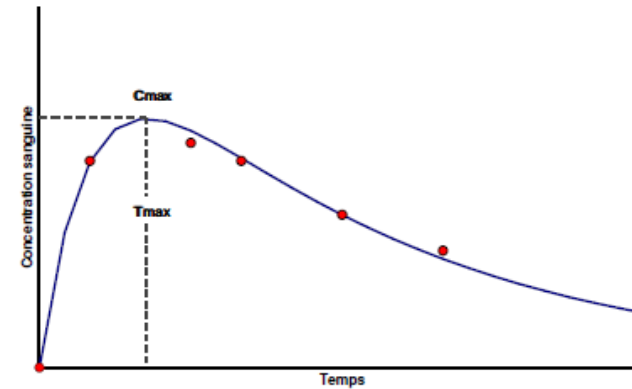
**2<sup>ème</sup> phase : ELIMINATION + absorption**  
(très faible).

Les c° ↓ progressivement  
Possibilité d'une composante de distribution en partie gommée par la durée de la phase d'absorption

→ ces courbes sont difficiles à interpréter, il faut les transformées en semi-logarithme

**A/ PARAMETRES REFLETANT L'ABSORPTION**

On détermine 2 paramètres par lecture graphique :



**Cmax** : point le plus haut de la courbe

**Tmax** : temps qu'il faut pour atteindre Cmax

Dans le calcul de la biodisponibilité, on retrouve 3 paramètres essentiels :

- **Cmax**
- **Tmax**
- **AUC** (surface sous la courbe) : meilleur témoin de l'exposition d'un patient au mdc. Plus la surface est importante, plus le patient sera exposé au mdc.

→ AUC : n'est pas déterminé graphiquement ( ? à confirmer par le prof). Il est défini par les points expérimentaux des dosages du mdc par rapport à l'axe du temps.

Ces 3 paramètres servent à la définition de la Bioéquivalence :

**Bioéquivalence** = permet de comparer 2 formes ≠ du même mdc ou 2 formes identiques (princeps/générique)

→ Pour qu'un générique soit valable, il doit être bioéquivalent au princeps : le rapport entre ces 3 paramètres du princeps et du générique doit être compris dans l'intervalle [0,8 – 1,25]

**BIODISPONIBILITE SIMPLE ou RELATIVE**

= comparaison de l'AUC de 2 voies d'absorption

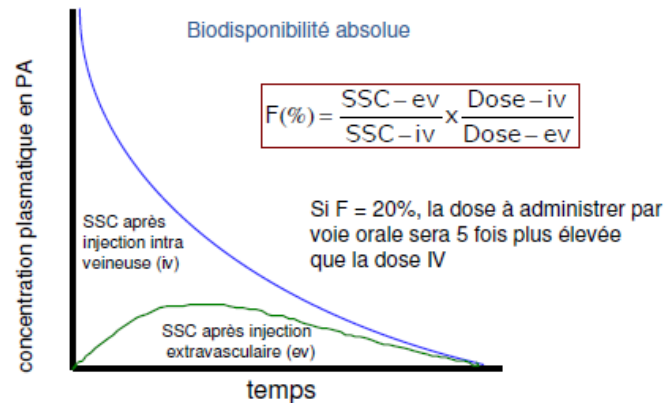
$$\text{Biodisponibilité} = \frac{\text{AUC test}}{\text{AUC référence}}$$

Dans certains cas, il n'est pas possible d'utiliser la même dose de mdc pour les 2 administrations.  
On utilise alors un facteur correctif tenant compte de la dose utilisée :

$$F = \frac{\text{AUC}_{\text{test}}}{\text{AUC}_{\text{réf.}}} \times \frac{\text{D}_{\text{réf.}}}{\text{D}_{\text{test}}}$$

**BIODISPONIBILITE ABSOLUE**

Elle est faite par comparaison de l'AUC de la voie IV à une autre voie d'administration

**B/ PARAMETRES REFLETANT LA DISTRIBUTION**◆ Le volume de distribution (L/kg)

Il est déterminé de 2 façons :

- **Administration IV** : on prend directement la concentration  $C_0$  à la fin de l'administration
- **Administration non IV** : on fait une extrapolation qui permet d'estimer la concentration théorique à  $t_0$ .

C'est un facteur de proportionnalité entre la quantité de mdc présent dans l'organisme au

temps  $t$  ( $A_t$ ) et la concentration ( $C_t$ ) :  $V_d = A_t / C_t$

Son calcul est simple en cas d'injection IV unique (il est plus complexe dans les autres situations) :

$$V_d = \frac{\text{Dose injectée}}{C_0}$$

Le volume de distribution est comparé au volume aqueux de l'organisme.

On peut classer les mdc selon leur  $V_d$  :

<b>Vd faible</b>	<20-30L
<b>Vd moyen</b>	Aux alentours de 40L = eau extracellulaire
<b>Vd élevé</b>	>100L Correspond au moins à l'eau intracellulaire

**Modèle pharmacocinétique :**

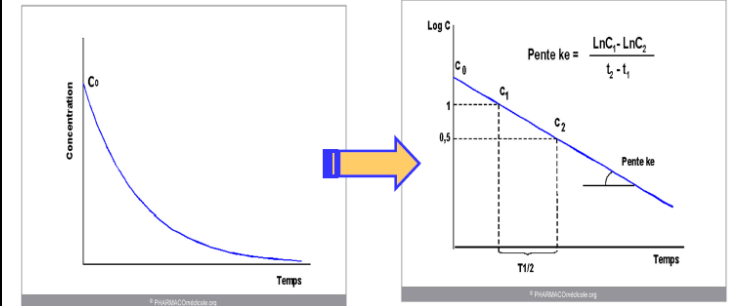
Pour calculer les paramètres PK, on utilise des modèles (on transforme les données décimales en données semi-logarithmiques). On retrouve une droite.

Le modèle pharmacocinétique est une représentation mathématique de la réalité Biologique. Il permet de réaliser des adaptations posologiques.

## Modalités de calcul

**Décroissance mono-exponentielle (modèle monocompartimental ouvert)**

La totalité de la quantité injectée se dilue instantanément dans un espace homogène et le seul processus apparent correspond à la phase d'élimination

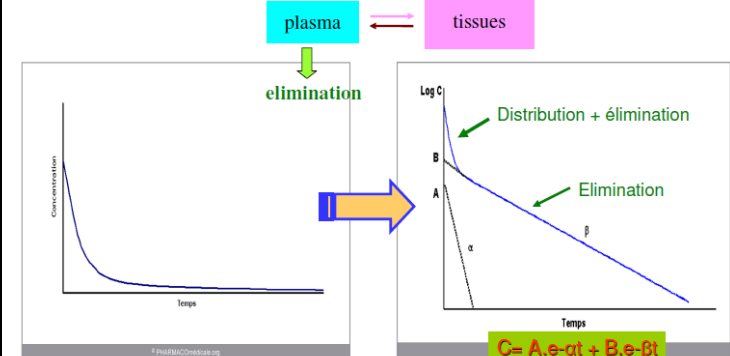


$$C = C_0 e^{-kt}$$

On modélise la courbe grâce à l'équation :  $C = C_0 e^{-kt}$   
(avec  $k$  = pente = cte d'élimination)

**Décroissance pluri-exponentielle (modèle bi ou tricompartimental)**

La quantité injectée subit simultanément une diffusion vers le(s) compartiment(s) périphérique(s) et une élimination. Lorsque les échanges entre compartiment central et périphérique(s) sont terminés (phase alpha), apparaît la phase d'élimination pure (phase beta ou gamma selon le nombre de phase)



Phase initiale (pente  $\alpha$ ) : partie de la courbe la plus pentue car on retrouve distribution + élimination simultanément

Phase d'élimination pure (pente  $\beta$ ) : pente beaucoup moins forte

A travers ce modèle on peut trouver 2 demies vies :

- **Demie vie de distribution  $T_{1/2} = \ln 2 / \alpha$**
- **Demie vie d'élimination  $T_{1/2} = \ln 2 / \beta$**

→ l'erreur à ne pas faire c'est de prendre en compte ces 2 périodes ( $\alpha$  et  $\beta$ ) pour calculer la demi vie d'élimination

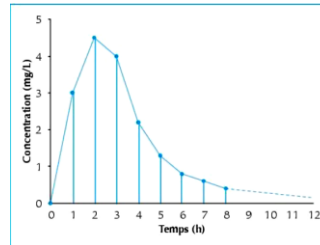
→ on parle de **modèle « ouvert »** car l'élimination est retrouvée dès le début

### ◆ Clairance

cf fiche 2

Il existe 2 méthodes pour calculer la surface sous la courbe SSC (AUC) :

- Méthode informatique : ensemble des **c° en fonction du temps** ( $SSC = \int C \cdot dt$ )
- Méthode informatique ou manuelle : **la méthode des trapèzes**. (la courbe est découpée en trapèze et on les additionne pr aboutir à la surface de l'ensemble de la courbe)



La clairance a un lien direct avec le Vd : **CL = ke.Vd**

### ◆ Temps de demi vie

= temps nécessaire pr **diviser par 2 les c°** plasmatiques lorsque **l'équilibre de distribution est atteint**

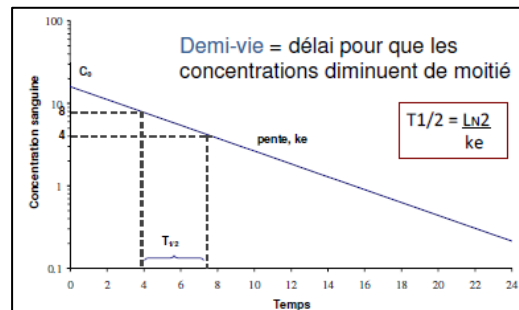
$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{ke}$$

☞ il ne faut pas oublier d'exprimer les c° en **semi log** pour déterminer graphiquement la pente : constante d'élimination

La demi vie va déterminer le temps nécessaire pr éliminer le mdc.

C'est un paramètre composite qui dépende de ♥ :

- Du **Vd** (plus le mdc est distribué, plus il faudra de temps pr l'éliminer)
- de la **CL** (plus les capacités d'épuration sont grandes, moins il faudra de temps pr éliminer)



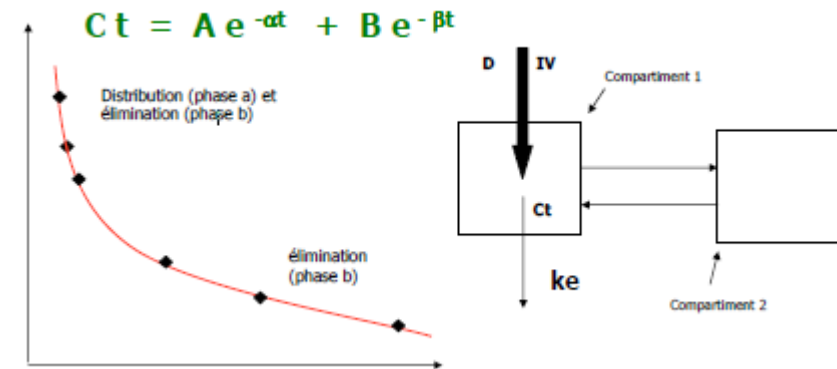
$$T_{1/2} = \frac{\ln 2 \times Vd}{CL}$$

Relation demi vie/clairance :

Demie vie	Clairance
Paramètre temporel	Capacité d'épurer le mdc de l'organisme
Détermine le rythme d'administration	Détermine la dose de mdc

Rappel : posologie = dose + rythme

Pour un système bicompartimental :



L'équation de la courbe est alors de type bi-exponentielle et où les coefficients  $\alpha$  et  $\beta$  sont les pentes des phases de distribution et d'élimination. Il leur correspond

Une demi-vie de distribution	$T_{1/2}(\alpha) = 0,693/\alpha$
Une demi-vie d'élimination	$T_{1/2}(\beta) = 0,693/\beta$

Modalité de calcul :

Par résolution d'équation	$T_{1/2} = \ln 2 / ke$ (syst monocompartimental)
	$C = C_0 \times \exp(-k_e \times t)$
	Pour $t = T_{1/2}$ et en passant en logarithme népérien:
	$\ln C_0/2 = \ln C_0 - (k_e \times T_{1/2})$
	$k_e \times T_{1/2} = \ln 2$ $T_{1/2} = \ln 2 / k_e$ $T_{1/2} = 0,693 / k_e$

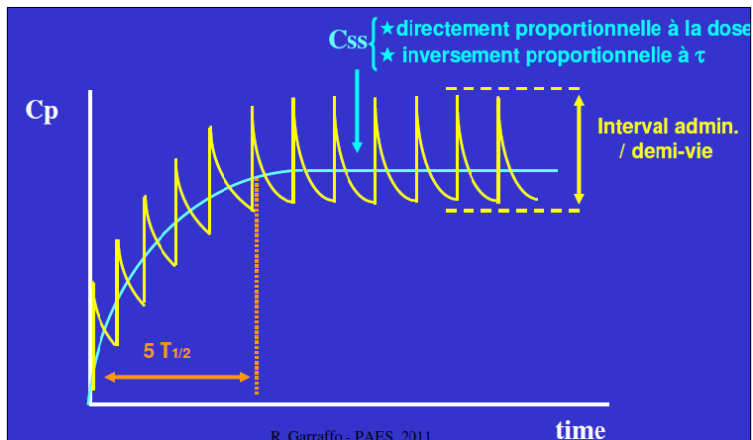
### Par analyse graphique

En déterminant sur l'axe des ordonnées l'intervalle de temps écoulé entre la concentration et la concentration  $C/2$ .

Il est impératif de tracer cette courbe en échelle semi-logarithmique afin de vérifier l'alignement des points expérimentaux dans la dernière phase.

### ◆ Administration en dose répétée

- Le plus souvent, les mdc sont administrés de manière répétée
- La connaissance des paramètres pharmacocinétique (déterminés par l'expérimentation chez l'H) permet de définir le **schéma posologique approprié**
  - Dose (pour une voie d'administration donnée)
  - Intervalle d'administration



Par définition, à l'état d'équilibre  $\Rightarrow$  vitesse d'apport de médicament = vitesse de sortie

$$\overline{C}_{ss} \cdot CL = \frac{F \cdot D_M^{oral}}{\tau}$$

$$\frac{F \cdot D_M^{oral}}{\tau} \quad \text{vitesse d'administration}$$

$$\overline{C}_{ss} \quad \text{Conc. à l'équilibre (C}_{ss})$$

$$\overline{C}_{ss} = \frac{F \cdot D_M^{oral}}{\tau \cdot CL}$$

$\tau$  = intervalle d'administration  
 $F$  = Biodisponibilité (1 si IV)  
 $CL$  = clairance systémique

- au bout de **5 demi vies**, **97%** de la dose a été éliminé,
- au bout de **7 demi Vies**, **99%** de la dose a été éliminé

### Pendant la perfusion :

- L'état d'équilibre** (97%) est atteint au bout de 5 demie-vies
- La concentration à l'état d'équilibre est directement proportionnelle :
  - A la vitesse de perfusion
  - A la demi-vie
  - Au volume de distribution (erreur surement ! à vérifier avec le pr Garraffo !)

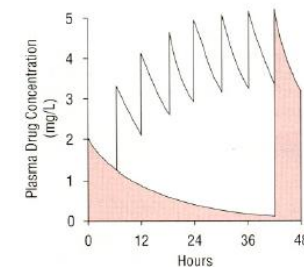
### Détermination de la posologie :

Le délai d'arrivée à l'équilibre est indépendant de la dose et du rythme d'administration. Par contre, la concentration à l'équilibre est :

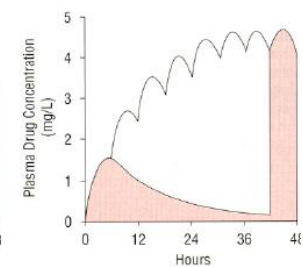
- Proportionnelle à la **dose**
- Inversement proportionnelle au **délai d'administration  $\tau$**

### Pour calculer la concentration d'équilibre :

#### Après administration IV



#### Après administration per os



$$\overline{C}_{ss} = \frac{D_M^{iv}}{\tau \cdot CL}$$

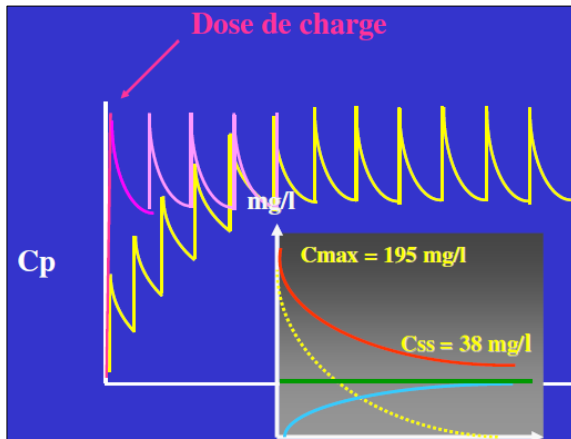
$$\overline{C}_{ss} = \frac{F \cdot D_M^{oral}}{\tau \cdot CL}$$

On détermine les concentrations nécessaires à l'organisme pr que le mdc soit efficace. Elles dépendent de la **pharmacodynamie** du médicament :

- Certains doivent être à une forte  $c^\circ$  durant une courte durée
- Certains doivent être en  $c^\circ$  plus faible, sur une longue période

La surface sous la courbe de la première administration doit être égale à la surface sous la courbe lors de l'état d'équilibre.

### ◆ Dose de charge



$$Dc = C_{ss} \times Vd$$

Prise en charge du patient en 2 temps :

On administre une **dose de charge** plus importante que les doses normales.

Puis on fait une administration normale par la suite (pour éviter l'apparition d'une toxicité) = **dose d'entretien**.

L'utilisation de la dose de charge se justifie dans les cas suivant

- **Demie vie très longue** : liaison aux protéines saturable, on entretient donc la fraction libre de médicament avec une posologie normale
- **Effet de premier passage hépatique** important
- **Antibiotiques** : éviter la résistance des bactéries aux antibiotiques avec une exposition trop longue du mdc.

La dose de charge permet d'éviter une **efficacité insuffisante** au début du traitement.

### ◆ Utilisation pratique en clinique

L'objectif de la PK = équilibrer l'organisme au médicament

La **cinétique** doit surtout être connue après administrations chroniques afin :

- D'obtenir une efficacité thérapeutique rapidement
- De maintenir en permanence une concentration plasmatique active
- D'éviter les phénomènes d'accumulation

Il est important de faire la **différence entre les paramètres PK à doses répétées et à dose unique**. A dose répétée, il faut toujours avoir les paramètres à l'état d'équilibre pour déterminer :

- Le **délai** où le mdc est efficace
- Le **maintien de la dose** nécessaire dans l'organisme
- La limite de la **toxicité** liée à l'exposition quantitative du mdc (≠ toxicité allergique)

Ces données permettent de déterminer :

- La **dose** de mdc à prescrire
- D'évaluer la **fréquence des prises** : cette fréquence est évaluée de telle sorte qu'à un instant donné, la quantité de mdc injecté = quantité de mdc éliminé

⇒ **Etat d'équilibre ou Steady State**

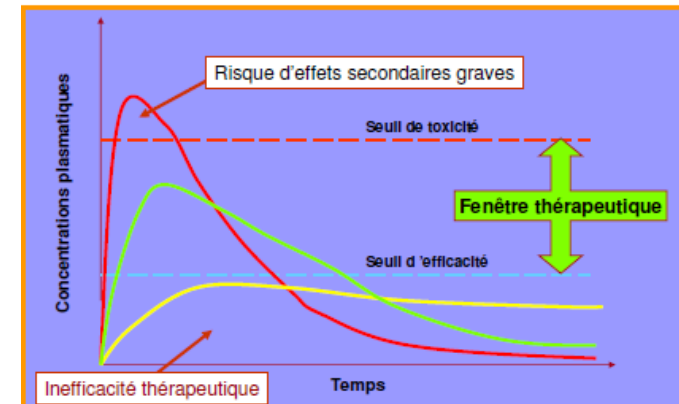
### ◆ Exposition cible

**Zone thérapeutique** : C° cibles

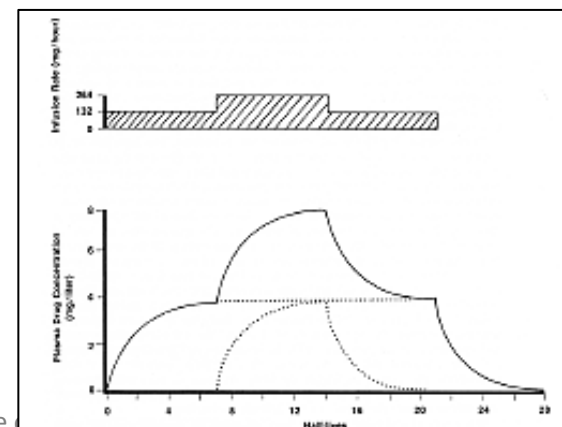
→ Beaucoup de mdc ont un **index thérapeutique faible**.

**Exposition cible** = surface sous la courbe cible. La posologie est définie en fonction de l'exposition que l'on souhaite

**Fenêtre thérapeutique** : on cherche à obtenir une concentration entre le seuil de la zone d'inefficacité thérapeutique et le seuil de la zone de risques d'Effets secondaires graves



### ◆ Changement de posologie



Dans cet exemple, on a augmenté la posologie du traitement en cours de route.

On constate alors qu'il faudra toujours 5 t<sub>1/2</sub> pour retrouver un état d'équilibre

### ◆ Fluctuations de concentration

Fluctuation des concentrations (FC) entre Cmax et Cmin

$$FC = \frac{C_{\max} - C_{\min}}{C_{\max}}$$

Dépend des valeurs relatives entre  $\tau$  et  $t_{1/2}$  :

$\tau = t_{1/2}$	FC = 50 %
$\tau < t_{1/2}$	FC < 50 %
$\tau > t_{1/2}$	FC > 50 %

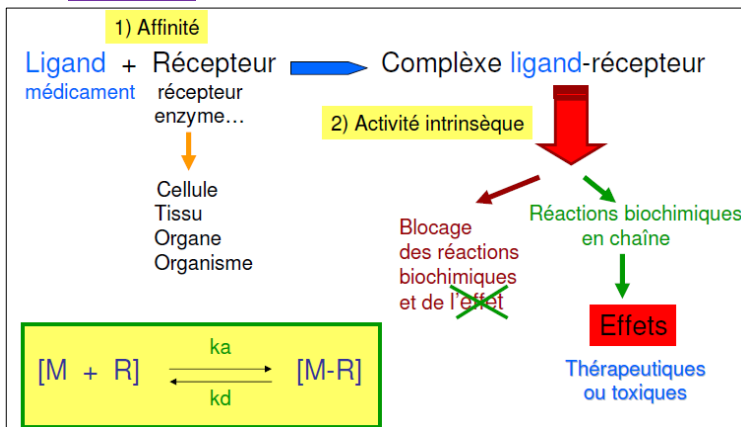
## II/ PHARMACODYNAMIE

Etude de l'effet d'un mdc sur l'organisme. On étudie les relations du mdc et ses cibles pharmacologiques (ses récepteurs)

- évaluation de la **relation c° -effet** (pharmacoc-pharmacod) afin de prédire l'effet à un moment donné en fonction de la dose et de l'individu
- aide à la détermination de **l'intervalle thérapeutique**, indispensable pr déterminer un **schéma posologique** adapté au malade

Les modifications de l'effet d'un mdc par d'autres ou par divers facteurs physiopathologiques font partie de la pharmacodynamie  
→ étude des interactions médicamenteuses

### ◆ Généralités



La relation dose effet étudie l'Interaction mdc-récepteur

Critères importants :

- **Affinité** du ligand pr son Rc
- **Activité intrinsèque** du mdc

## A/ MECANISMES D'ACTION DES MEDICAMENTS

**Interaction mdc-site d'action → effet pharmacologique (+EI =effets indésirable)**

Importance de :

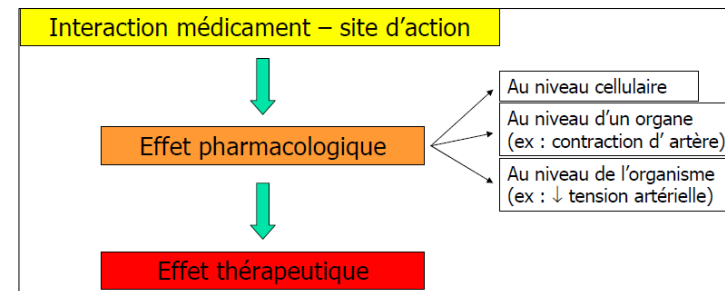
- La reconnaissance mutuelle des deux protagonistes
- L'affinité du mdc pr son site d'action

### ◆ Médicaments de type substitutif

Apport d'une substance nécessaire à l'organisme mais que l'organisme ne possède pas en quantité suffisante :

<b>Défaut de synthèse</b>	Insuline chez les diabétiques Facteurs antihémophiliques chez les hémophiles
<b>Défaut d'apport</b>	vitD (rachitisme) vitB12 (anémie de Biermer)
<b>Défaut physiologique de synthèse</b>	Œstrogènes après la ménopause

### ◆ Les médicaments à interaction physico-chimique



Ils ne font pas toujours appel à des Rc.

Exemples :

- Action osmotiques des **laxatifs osmotiques** pr la constipation
- **Anti-acides** (anti-H2, IPP) [→ agissent sur des Rc] , **pansements gastriques** [n'interagissent pas avec des Rc]qui luttent contre l'acidité gastrique.



### ◆ Les médicaments à interaction avec le métabolisme d'une substance endogène

<b>Action sur les Enzymes</b>	<p>Ils bloquent ou stimulent la synthèse ou la dégradation des subs endogènes.</p> <p>Avec des mécanismes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>D'inhibition</b> (IEC : inhibiteur E de conversion, AVK : antivitK)</li> <li>- <b>De faux substrats</b> : Ø d'effet pharmacologique</li> <li>- <b>De pro-mdc</b> : interaction métabolique souhaitée (azathioprine, anti-cancéreux)</li> </ul>
<b>Action directe sur les Rc des substances endogènes</b>	<p>Développement des mdc <b>antagonistes</b> ou <b>agonistes</b>.</p> <p>Exemples :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mdc antagonistes ou agonistes de l'acétyl choline au niveau du SNC</li> <li>- Bbloquants, morphiniques = agonistes des Rc enképhalines</li> </ul>

### ◆ Les mdc à interaction avec les canaux membranaires ou les systèmes de transport ionique transmembranaire

Exemples :

- Les **diurétiques de l'anse** : empêche la réabsorption de certains ions (tubules rénaux)
- Les **IPP** (inhibiteur de pompe à proton)
- Les **bloqueurs des canaux calciques**

### ◆ Les médicaments à interaction avec des microorganismes

Les récepteurs sont étrangers à l'organisme :

- Des bactéries (**antibiotiques**)
- Des virus (**antiviraux**)
- Des parasites (**antifongiques**)

Ttt maladies infectieuses ++

On recherche essentiellement la **spécificité** de la cible pour une action sur des sites spécifiques des agents pathogènes.

## B/ INTERACTION MEDICAMENT-RECEPTEUR

### ◆ Les différents types de Rc

Ils sont soit membranaires, soit intracellulaires.

Séquence des effets :

**Liaison au Rc → amplification du message biochimique → effecteur → Effet biologique**

En général, on dénomme les Rc à partir de leur ligand usuel (ex : Rc adrénergiques, Rc dopaminergiques, ect ...)

<b>Récepteurs nucléaires</b>	<p>Fixation sur l'ADN après la liaison avec le ligand qui aboutit à une modification de la synthèse des p°</p> <p>Exemples : Rc des h° thyroïdiennes, Rc des h° stéroïdiennes</p>
<b>Récepteurs transmembranaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>A activité de canal ionique</b> : passage d'ions (ex : Rc à m'acétyl choline)</li> <li>▪ <b>Couplés aux p°G</b> : production de 2<sup>nd</sup> messagers (ex : Rc adrénergiques)</li> <li>▪ <b>Couplés à une enzyme</b> : influence sur un métabolisme particulier (ex : Rc à l'insuline)</li> </ul>

### ◆ Les caractéristiques de la liaison d'un mdc au Rc

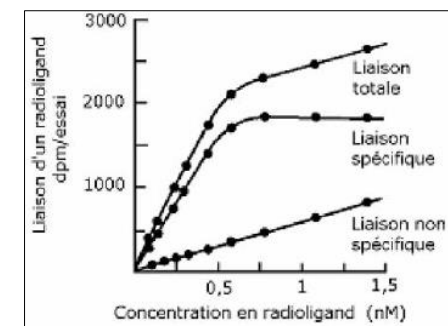
#### ➔ Spécificité

<b>liaison spécifique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Liaison au rc avec une <b>forte affinité</b></li> <li>- Induit l'effet biologique</li> <li>- Liaison <b>saturable</b></li> </ul>
<b>liaison non spécifique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Liaison sur d'autres sites que le rc avec une <b>faible affinité</b> (ex : albumine)</li> <li>- Pas d'effet biologique</li> <li>- Liaison <b>non saturable</b></li> </ul>

→ en fonction des courbes on peut définir si le mdc à une liaison spécifique ou non spécifique

→ on étudie ces liaisons en utilisant des **radioligands**

→ **liaison totale** = liaison spécifique + liaison non spécifique



### ➔ Réversibilité

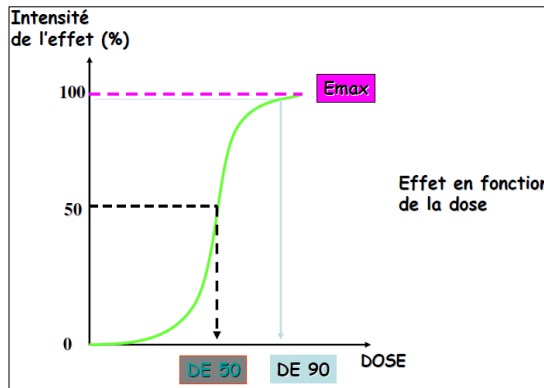
La liaison est souvent réversible.

à l'équilibre → **constante de dissociation  $K_d$**

- $C^\circ$  nécessaires en ligand pr obtenir 50% de l'occupation des  $R_c$
- Utilisé pr caractériser l'**affinité** du ligand pr le  $R_c$
- Plus le  $K_d$  est faible, plus l'affinité du  $R_c$  pr le ligand est importante
- Comparaison des ligands en fonction de  $K_d$  (ex : dvlpt de nvx mdc)

## C/ CARACTERISTIQUES DE LA LIAISON D'UN MDC AU RECEPTEUR

### ◆ Relation dose – effet (ou dose – action ou dose - réponse)



**Mesure de l'effet pharmacologique pour des doses croissantes de ligand**

→ comparaison de l'effet entre différentes molécules

Aspect typique de la **courbe en S** se traduisant par :

- Une phase où il n'y a pas d'effet pharmacologique
- L'effet pharmacologique démarre à partir d'une  $c^\circ$  donnée et  $\uparrow$  rapidement
- Atteinte d'un niveau maximal d'effet :  $E_{max}$

♥ Les paramètres pharmacologiques sont calculés à partir de la **portion de la droite linéaire** où l'on distingue bien la dose/ $c^\circ$  avec l'effet pharmacologique.

Mais :

- un mdc peut avoir **plusieurs effets**
- **son efficacité** peut varier selon son site d'action et son affinité pr les  $R_c$

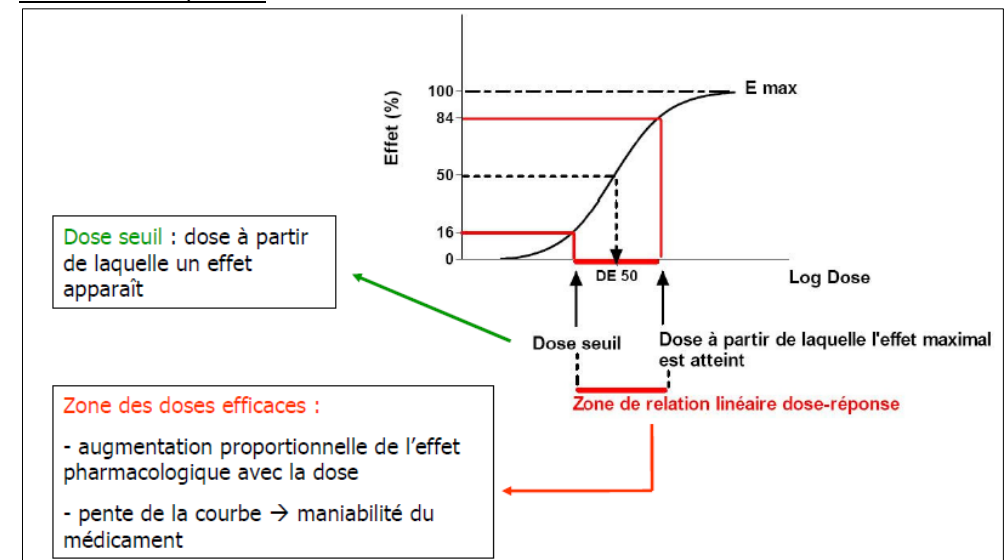
Effet pharmacologique **est proportionnel au nb de  $R_c$  occupés**. Ainsi :

- L'**intensité** des effets est en générale proportionnelle à la quantité de mdc au site d'action
- L'**effet maximum** est observé quand tous les  $R_c$  sont occupés

Principaux paramètres :

<b><math>E_{max}</math></b>	Effet maximal Représente l' <b>efficacité</b> du mdc sur sa cible $E_{max}/2$ = dose ou $c^\circ$ qui permet d'obtenir la moitié de l'efficacité maximale
<b><math>CE_{50}</math></b>	« $c^\circ$ efficace 50 » <b>Puissance</b> qui dépend largement de son affinité pr la cible
<b>La pente</b>	Partie médiane et linéaire de la sigmoïde Une des caractéristiques de l' <b>Activité</b> du mdc

Courbe dose-réponse :



Si la dose > dose où l'effet est maximum :

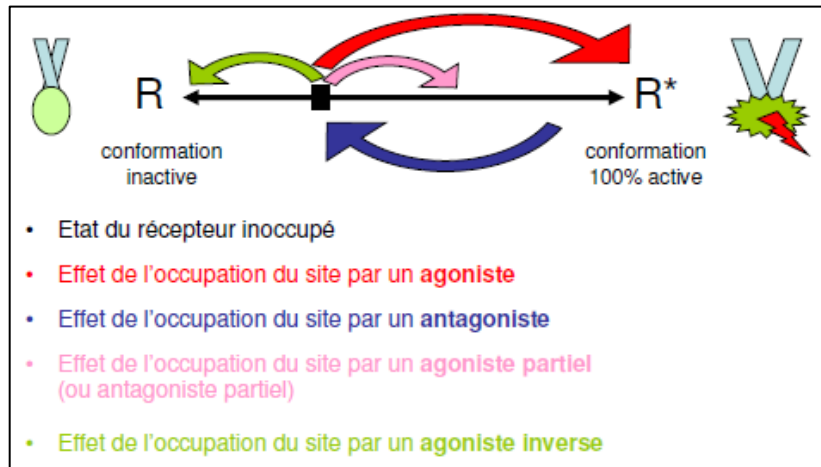
- Pas d' $\uparrow$  de l'effet pharmacologique. Liaison **saturable** = plateau atteint
- Risque de survenue ou d'aggravation d'effets indésirables

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

- prévoir la relation entre posologie et effet thérapeutique
- prévoir la relation posologie et EI

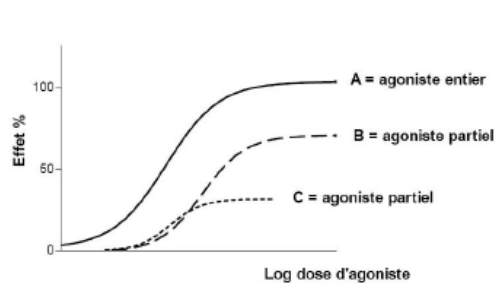


## ◆ Antagonistes et agonistes



## ➔ Agoniste

= mdc qui provoque un **effet comparable à celui du médiateur naturel** après sa liaison au Rc

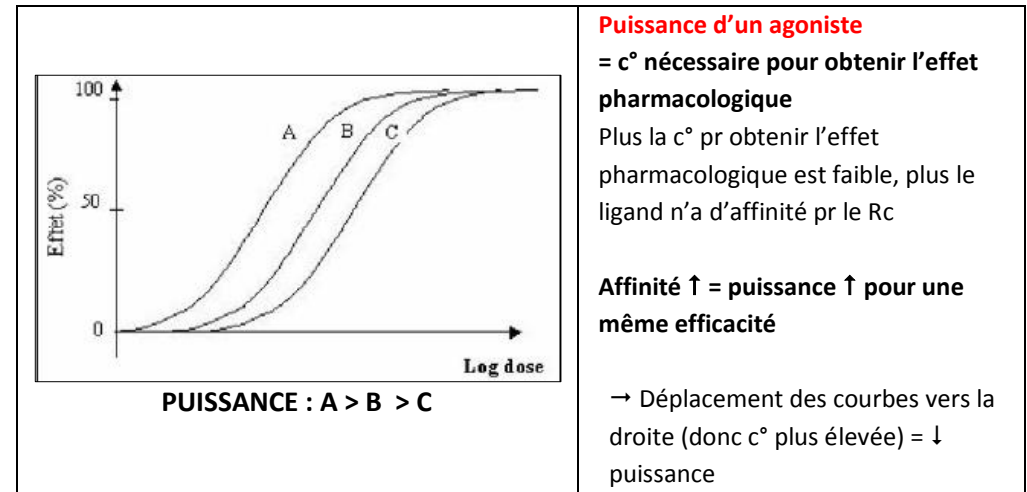


Efficacité :  
 $A > B > C$

L'effet pharmacologique maximal est variable selon l'agoniste utilisé, selon les caractéristiques intrinsèques de l'agoniste.

= **efficacité spécifique de l'agoniste**

- **Agoniste entier (ou pur)** : produit l'Emax
- **Agoniste partiel** : ne peut pas aller jusqu'à Emax ♥



## ➔ Antagoniste

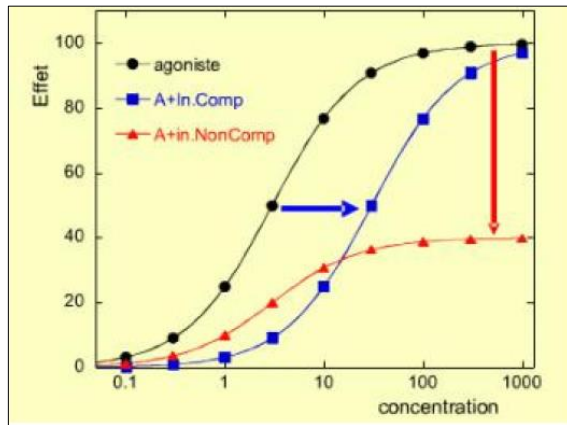
= substance qui se lie à un Rc spécifique **sans provoquer d'effet** mais qui **bloque l'action du médiateur endogène** (empêche sa liaison au Rc)

### ANTAGONISTE COMPETITIF

- Compétition entre l'agoniste/antagoniste pr la liaison sur le **même site**
  - il y a 2 facteurs qui sont mis en jeu : la concentration et la puissance de l'antagoniste :  
→ si l'antagoniste est en très **faible quantité** par rapport à l'agoniste naturel, il se fixera moins au Rc  
→ si l'antagoniste est **moins affiné** que l'agoniste naturel, il se fixera moins au Rc
  - En présence d'antagoniste, il faut  **$\uparrow$  les doses de ligand** pr obtenir le même effet qu'en son absence
  - L'effet maximal peut tjrs être obtenu à des  $c^{\circ}$  plus élevées
- **antagonisme réversible ou surmontable**

### ANTAGONISTE NON COMPETITIF

- Se lie à un **autre site du Rc** que l'agoniste
  - $\downarrow$  de l'affinité du Rc pr l'agoniste (modification de la conformation)
  - Diminution de l'effet maximal qui diminuera l'efficacité
- **antagonisme insurmontable**



Double potentialité de médicaments pouvant être à la fois agoniste et antagonistes

- En l'absence du médiateur endogène (ou quantité très faible) = **agoniste partiel**
- En présence du médiateur endogène ou d'un agoniste entier = **antagoniste**

Ex : Buprénorphine (TEMGESIC) – Nalbuphine

- Liaison aux Rc opioïdes  $\mu$  = effet antalgique
- En présence de morphine = déplace la morphine des Rc (effet antagoniste)  
→ diminution de l'efficacité de la morphine  
→ risque de syndrome de sevrage en cas de dépendance aux opiacés

#### ◆ Sélectivité

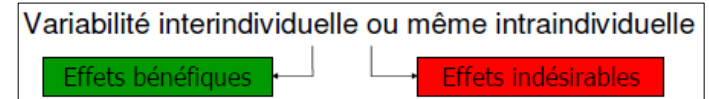
Mdc → action ciblée → effet spécifique → utilité thérapeutique

La sélectivité permet d'améliorer la **spécificité**.

Elle se retrouve pour les médicaments n'ayant **pas une spécificité absolue** pour un Rc et qui auront une **activité sur ≠ Rc**. Leur affinité sera plus ou moins importante pr un Rc donné.

<b>Sélectivité d'un mdc pr un Rc</b>	= fixation prioritaire sur un Rc Affinité pr ce Rc est <b>100 fois supérieure</b> à l'affinité pr les autres Rc <i>Ex : antirétroviraux sélectifs aux Rc virologiques plutôt que sur les Rc humains.</i>
<b>Sélectivité de l'effet du mdc</b>	La dose pr obtenir l'effet pharmacologique est <b>100 fois inférieure</b> à la dose qui entraîne un effet secondaire néfaste

#### d/ VARIABILITE DE LA REPONSE



Peut être liée :

- A l'état physiologique (âge, grossesse)
- A l'état pathologique (insuffisance rénale et hépatique)
- Aux interactions médicamenteuses
- A la sensibilité réceptorielle individuelle
- Aux effets propres du mdc

#### ◆ Effets propres du médicament

<b>tolérance</b>	= <b>diminution de l'effet pharmacologique en répétant la même dose pdt un certain temps</b> - <u>Tolérance croisée</u> : même famille pharmacologique - <u>Mécanisme</u> de désensibilisation des Rc (↓ du nb de Rc ou découplage Rc-effecteur) - <u>Résultat</u> : perte d'efficacité au cours du temps <i>Ex : analgésiques opioïdes (ttt douleur), benzodiazépines (psychotrope)...</i>
<b>Pharmaco-dépendance</b>	= <b>usage répété, compulsif d'un mdc pr le plaisir chimique qu'il procure ou pour éviter les effets désagréables de sa suppression</b> (syndrome de sevrage) que l'on retrouve chez les toxicomanes → <u>dépendance physique</u> : syndrome de sevrage → <u>dépendance psychique/chimique</u> : état compulsif <i>Ex : analgésiques opioïdes, barbituriques, benzodiazépines</i>

#### ◆ Pharmacogénétique

Le polymorphisme génétique permet la **variabilité de la réponse** à l'effet d'un médicament. Il peut entraîner à la fois une variabilité

- **D'ordre Pharmacocinétique** : gènes impliqués dans le métabolisme des mdc
- **D'ordre Pharmacodynamique** : gènes codant pr des Rc

On a alors une modification possible :

- De l'effet thérapeutique
- De la survenue d'EI

*NB : expression du génotype = phénotype*

<b>D'ordre pharmacocinétique</b>	<b>Acétylation</b> des médicaments Risques : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ↓ de l'effet thérapeutique</li> <li>▪ Risques d'EI</li> </ul>
<b>D'ordre pharmacodynamique</b>	<b>Hyperthermie maligne</b> Maladie induite par les halogénés qui peut survenir lorsqu'il y a des mutations d'un Rc dans 50% des cas  <b>Polymorphisme du gène du transporteur de la sérotonine</b> <b>Sérotonine</b> = cible d'action de certaines antidépresseurs Mutation de ce gène entraînant la modification de l'effet thérapeutique, de la réponse au ttt antidépresseur.  Ect...

#### ◆ Particularités pharmacodynamiques : petit enfant

L'immaturation de l'organe cible peut entraîner la modification de l'effet pharmacologique :

- Variation du nb de Rc
- Altération du couplage récepteur-effecteur

Les effets indésirables spécifiques liés aux phénomènes de maturation et de croissance :

- Retard de croissance dus aux **corticoïdes**
- Epaississement des os long et ossification des cartilages de conjugaison induits par les **fluoroquinolones** et les **rétinoïdes**
- Dyschromie et hypoplasie dentaire liées aux **tétracyclines**

#### ◆ Médicament chez la personne âgée

Effets indésirables très fréquents ++

Fréquences des hospitalisations liées à un EI médicamenteux :

< 65 ans	5%
> 65 ans	10%
> 80 ans	24%

Causes :

- Modifications PK et PD dues à l'âge
- Automédication, observance incorrecte, polymédication
- Evaluation incorrecte du rapport bénéfice risque

On retrouve aussi **des altérations de certains organes** et/ou des **systèmes de régulation de l'homéostasie** :

- ↓ sensibilité barorécepteurs (risque hypotension orthostatique avec neuroleptiques ou antiHTA)
- Altération de la régulation de la température corporelle (risque d'hyper/hypothermie)
- Altération de la régulation de la glycémie
- Altération de l'innervation parasympathique (anti-cholinergiques déconseillés ; risque d'occlusion intestinale, tachycardie ...)
- ↑ de la sensibilité du SNC (↑ effets déprimeurs centraux des benzodiazépines)

On a aussi des **altérations des Rc et/ou des voies de signalisation** :

- ↓ réponse aux βbloquants (altération des voies de signalisation)
- ↓ nombre de Rc dopaminergiques (↑ risque de syndrome pseudo parkinsonien avec les neuroleptiques)
- ↑ sensibilité aux analgésiques morphiniques

#### CONCLUSION

