

Pharmacodynamie (4)

1 – Introduction

La PD est l'étude de l'**effet d'un médicament sur l'organisme** et des **interactions médicamenteuses** (*étude des cibles, des récepteurs*) qui permet d'évaluer la relation **dose-concentration-effet**, de déterminer l'**intervalle thérapeutique** et le **schéma posologique** adapté au malade.

1- Mécanismes d'actions des médicaments :

On étudie l'interaction du médicament avec son **site d'action**, son **effet pharmacologique** et éventuellement ses **effets indésirables**. Deux paramètres entrent en compte pour déterminer l'interaction médicament-récepteur : l'**affinité** du ligand pour son récepteur, l'**activité intrinsèque** du médicament. Les médicaments peuvent agir suivant différents mécanismes :

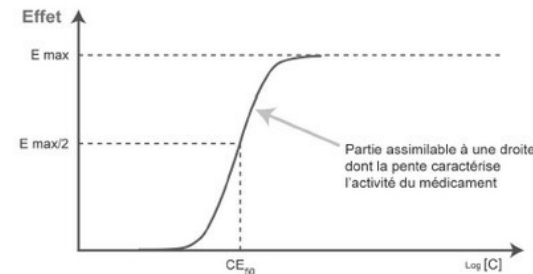
- ✓ **Médicaments de types substitutifs (agonistes)** : Actifs car il apportent une **substance nécessaire à l'organisme**. Cas d'un défaut de synthèse (*insuline, facteurs anti-hémophiles*), défaut d'apport ou carence (*vitamine D et B12*), défaut physiologique de synthèse (*oestrogènes*).
- ✓ **Physico-chimiques** : Ne font pas toujours appel à des récepteurs (*laxatifs, anti-acides, pansements gastriques*).
- ✓ **Métabolisme d'une substance endogène** : Blocage ou stimulation de la **synthèse** ou de la **dégradation** (*EIC, anti-vit K, azathioprine*). Inhibition, faux substrats et leurres, promédicaments.
- ✓ **Cibles des substances endogènes** : Développement d'**agoniste** (*morphiniques*) ou d'**antagonistes** (*β-bloquants*).
- ✓ **Canaux membranaires ou les systèmes de transport** : Médicaments qui bloque les transporteurs (*P-gP, pompe à protons, bloqueurs des canaux calciques*) ;
- ✓ **Micro-organismes** : Action sur des sites spécifiques des **agents pathogènes** (*antibiotiques qui doivent être très spécifiques*).

2- Caractéristiques de l'interaction médicament-récepteur :

La liaison médicament-récepteur est en général **réversible**. **A l'état d'équilibre tous les récepteurs sont occupés** → la **constante de dissociation K_d** correspond à la concentration en ligand pour **occuper 50% des récepteurs** (*plus K_d est petit, plus l'affinité est grande, moins la dose nécessaire est importante*). Si la liaison est **non spécifique**, elle est non saturable, de faible affinité et ne possède pas d'effet biologique. Si la liaison est **spécifique**, elle est saturable, possède une forte affinité et induit l'effet.

3- Effet pharmacologique :

Courbe dose-réponse (courbe en S) : Mesure de l'intensité de l'effet pharmacologique pour des doses croissantes de ligand. Un médicament peut avoir **plusieurs effets**, son **efficacité** peut varier selon son site d'action et son affinité pour les différents récepteurs. L'effet pharmacologique est **proportionnel au nombre de récepteurs occupés**, ainsi l'**intensité** des effets est en général **proportionnelle à la quantité de médicaments au site d'action** et l'effet maximum est observé lorsque tous les récepteurs sont occupés.



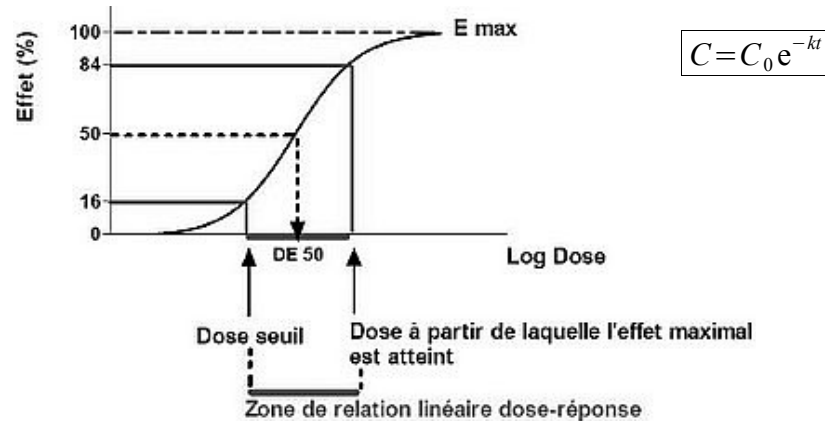
Les paramètres quantitatifs sont calculés à partir de la portion de droite linéaire de la courbe :

- ✓ **E_{max}** : **Efficacité** maximum du médicament.
- ✓ **Pente** : **Activité** du médicament, partir linéaire de la sigmoïde, **maniableté** du médicament.
- ✓ **CE_{50}** : Concentration efficace, **concentration** entraînant **50% d' E_{max}** → **puissance** qui dépend de l'affinité (*varient dans le même sens*).

CE_{50} : Plus la concentration efficace 50 est faible, plus la puissance sera grande.

Zone thérapeutique :

- ✓ **Dose seuil** : Dose à partir de laquelle un **effet significatif** apparaît.
- ✓ **Zone des dose efficaces** : **Zone linéaire** de la courbe dose-réponse (*maniabilité du médicament*), se situe entre la dose seuil et la dose à partir de laquelle l'effet max est atteint. Dans cette zone, on a une **augmentation proportionnelle de l'effet avec la dose**.



Si l'on administre une dose supérieure à la dose maximale, l'effet pharmacologique n'est pas amélioré (*liaison saturable*), par contre le risque de survenue ou d'aggravation d'effet indésirable augmente.

Cette courbe permet de prévoir la relation entre **posologie**, **effet thérapeutique** et **effets indésirables**.

4- Différents types de récepteurs :

Les récepteurs sont nommés en fonction du nom de leur ligand usuel. Il existe les :

- ✓ **Récepteurs nucléaires** : situés à l'intérieur du cytosol de la cellule, se **fixent sur l'ADN** après liaison avec un ligand → modification de la synthèse des protéines.
- ✓ **Récepteurs transmembranaires** : agissent au niveau des **canaux ioniques** en modulant l'entrée et la sortie des ions, généralement couplés à des **protéines G** qui produisent des seconds messagers ou à une enzyme.

Liaisons médicament-récepteur → amplification du message biochimique → effecteur → effet/réponse biologique

5- Agonistes et antagonistes :

Agoniste : Substance qui provoque un **effet comparable à celui du ligand naturel** après fixation sur le récepteur. Il y a 2 paramètres à prendre en compte :

Efficacité	Puissance (<i>affinité</i>)
<p>Efficacité A > B > C</p>	<p>A, B et C donnent l'effet maximal → même efficacité = agonistes purs</p>
<p>Effet pharmacologique maximal obtenu. Il est variable d'un agoniste à un autre :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Agoniste entier (pur) : Reproduit l'effet max. - Agoniste partiel : Produit un effet qui est inférieur à l'effet maximal. 	<p>Concentration nécessaire pour obtenir l'effet pharmacologique.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Concentration est faible → affinité de l'agoniste pour le récepteur élevée et puissance élevée. - Molécule la plus puissante : courbe est la plus décalée vers la gauche.

Antagoniste : Substance qui se lie à un récepteur sans provoquer d'effet mais qui **bloque l'action du médiateur endogène**.

- ✓ **Compétitif, réversible ou surmontable** : Compétition entre agoniste et 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. L'**effet max** peut être obtenu à des **concentrations plus élevées**.
- ✓ **Non compétitif, insurmontable** : Liaison au récepteur sur un **autre site** (*autres récepteurs*) que l'agoniste qui provoque une **diminution de l'affinité** pour l'agoniste. Diminution de l'effet maximal et de l'efficacité.

⚠ Il peut exister des **médicaments qui sont à la fois agoniste et antagoniste**.

En absence du médiateur naturel on a un **agoniste** partiel. En présence d'un médiateur endogène ou d'agoniste entier on a un **antagoniste**.

6- Sélectivité :

Activité sur différents types de récepteurs avec une affinité plus élevée pour un récepteur donné, permet d'améliorer la spécificité. Un médicament est :

- ✓ **Sélectif d'un récepteur** : **affinité 100 fois supérieure** à celle pour les autres récepteurs.
- ✓ **Sélectif de l'effet** : **dose associée 100 fois inférieure** à celle entraînant un effet secondaire néfaste.

7- Sources de variabilité de la réponse inter/intra-individuelle :

Facteur	Cause/Conséquence
Etat physiologique, grossesse, âge ...	<ul style="list-style-type: none"> - Nouveau-né : immaturité des organes et effets indésirables spécifiques liés aux phénomènes de maturation et de croissance. Variation du nombre de récepteur et altération du couplage rc-effecteur. - Personne âgées : effet indésirables plus fréquents à cause de modifications PK et PD, de l'automédication, de la polymédication, de l'observance incorrecte et de l'évaluation incorrecte du rapport bénéfice/risque. Altérations organes/homéostasie (↘ de la sensibilité des barorecepteurs, ↗ de la sensibilité du SNC), altération des récepteurs et voies de signalisation (↘ de réponse aux β-bloquants et aux rc dopaminergiques, ↗ de la sensibilité aux analgésiques morphiniques).
Pharmacogénétique, Polymorphisme	<ul style="list-style-type: none"> - Pharmacocinétique : enzymes métaboliques (CYP), transporteurs (P-gp sujette au polymorphisme génétique, acétylation). Risque de diminution de l'effet thérapeutique et d'effets indésirables. - Pharmacodynamie : récepteurs, enzymes et protéines des processus post-stimulus (<i>hyperthermie maligne, polymorphisme du transporteur de la sérotonine</i>). Modification possible de l'effet thérapeutique et de la survenue d'effet indésirables.

Tolérance : Diminution de l'effet d'une dose de mdt lors d'une administration répétée → **désensibilité des récepteurs** (*découplage rc-effecteur, nb de rc*).

Tolérance croisée lorsqu'il s'agit de la même classe pharmacologique.

Pharmacodépendance : Usage **répété, compulsif** d'un médicament pour le plaisir qu'il procure ou pour éviter les effets désagréables de sa suppression :

- ✓ **Physique** : syndrome de **sevrage**.
- ✓ **Psychique** : état **compulsif**.