

PHARMACODYNAMIE

Coucou les petits potes, tada c'est la ronéo en fiche, avec rajout d'infos utiles à la compréhension. Ce cours est pas du tout compliqué ni piégeux en vrai, bâchez le bien et partez pas trop loin, à +

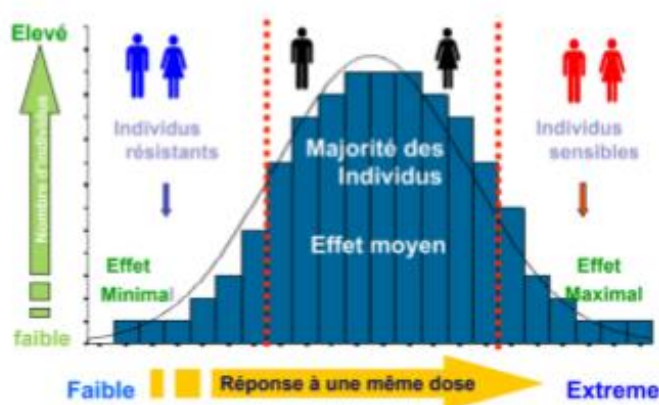
La pharmacodynamie c'est la 2^e branche de la pharmacologie (la 1^{ère} étant la pharmacocinétique hein vous avez suivi).

Définition de la pharmacodynamie : L'étude des effets du médicament et de son mécanisme d'action (en gros c'est l'effet du médicament sur l'organisme)

Le principe actif (PA) va sur son **site d'action**, il se fixe sur des récepteurs/enzymes et autres structures cellulaires, c'est cette liaison qui permet d'obtenir une **réponse pharmacodynamique**, cette réponse qui entraîne l'**effet thérapeutique** (le goal final).

Comme vous le savez, l'étude de l'effet d'un médicament se fait pendant les essais cliniques. Le problème des essais cliniques, c'est qu'ils sont faits sur un échantillon de personnes choisies selon des critères, on exclut les personnes âgées, les femmes enceintes, les enfants, les pluri pathologiques... Du coup dans la population générale, donc tout le monde sans sélection, les réponses de chacun au médicament peuvent être très différentes.

Tout ça fait que quand on fait des études dose-réponse sur la population, chaque individu étant unique, les réponses peuvent être très différentes pour la même dose de médicament.



On aura dans la même population :

- + des patients à réponse faible (le traitement leur fait peu/pas d'effet, ils sont qualifiés de résistants au traitement)
- + des patients à réponse moyenne (la majorité, effet efficace et pas toxique, le top)
- + des patients très sensibles (le ttt chez eux provoque des effets toxiques, qui peuvent être dangereux)

L'objectif de la pharmacodynamie c'est de comprendre ce que l'on administre et la réponse que l'on obtient ++++

On sait qu'il existe des variabilités pharmacocinétiques (insuffisance rénale, interactions médicamenteuses...) qui modulent les concentrations de médicament qu'on retrouve dans le sang, mais il existe aussi des variabilités pharmacodynamiques : les effets des concentrations de médicament dans l'organisme peuvent varier pour diverses raisons (parce que tous les individus sont uniques, *vous commencez à connaître la chanson*).

De ce fait, on doit adapter les posologies (= dose + rythme) à chaque patient, surtout pour les médicaments à index thérapeutique étroit (ceux pour lesquels une petite augmentation de concentration change très vite l'effet thérapeutique en effet toxique #pasouf 😞).

On doit aussi faire attention au fait qu'un individu est **constamment en évolution**, et donc que les effets d'un même médicament à une même dose peuvent être différents avec le temps, suite d'une adaptation du patient au traitement, d'une modification de la sensibilité du récepteur, interaction entre médicament et environnement, ou de modifications physiologiques (perte/gain de poids par exemple). En fait on doit constamment revoir notre posologie en fonction du patient (*vous me direz que c'est logique, mais c'est super important parce que ça crée une médecine personnalisée qui doit bcp plus se démocratiser*).

Fonctionnement :

Bon clairement ce cours est pas non plus très précis à ce sujet, je vous conseille la fiche de Quentin sur les cibles pour + d'infos si vous êtes curieux (et pour le concept clé/serrure vous voyez ça en bioch, pensez à faire des liens entre les matières), mais ici on va juste rester sur du basique.

Le principe est simple : une clé (le médicament) va dans une serrure (le récepteur ~~wow quelle surprise~~).

On distingue 2 types d'action :

- ✚ Agoniste : déclenchement, stimulation ou même potentialisation d'un phénomène physiologique (hormones, corticoïdes...)
- ✚ Antagoniste : suppression, dépression d'un phénomène physio (antihistaminiques, β -bloquants...)

Exemple tout simple et tout con : si un patient souffre d'**hypotension**, on utilise un agoniste pour stimuler la tension (et la remonter du coup), et si il souffre d'**hypertension** on utilise un antagoniste pour abaisser la tension.

En PD (=pharmacodynamie *je l'ai assez écrit je pense qu'on peut passer à l'abréviation*) vous l'avez compris on étudie les interactions médicament-récepteur, et du coup on doit tenir compte des différents **types de récepteurs** et des **caractéristiques de la liaison** du médicament au récepteur. Et on fait ça en étudiant plusieurs facteurs :

- ✚ Les courbes doses-réponses
- ✚ Les agonistes/antagonistes
- ✚ La sélectivité
- ✚ La variabilité de réponse pharmacodynamique
- ✚ La notion de marge thérapeutique

Les types de récepteurs :

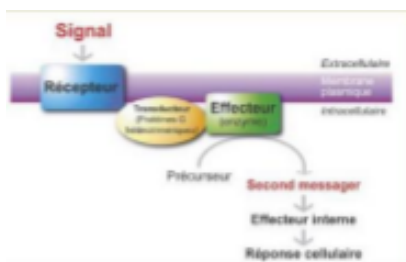
C'est surtout là que se recoupent le cours de pd et celui de cibles, je vous met les infos importantes en pd mais si vous avez la fiche de Quentin sous les yeux ça peut vous aider

Globalement tous les récepteurs sont de différents types mais de même nature : des protéines installées dans la membrane cellulaire ou à l'intérieur de la cellule. La liaison du médicament sur ces récepteurs va généralement conduire à l'amplification d'un phénomène physiologique, ce qui se traduit en réponse biologique adaptée à la stimulation que l'on aura provoqué (*alooooors c'est un peu compliqué comme formulation pour juste dire : si on met bcp de médicament, on stimule beaucoup et du coup on aura une réponse puissante, et si on met pas bcp de médicament, on stimule peu et on aura une réponse moins puissante.*
 Nb : des fois peu de médicament ça donne une grosse réponse hein, tout dépend des caractéristiques de base du médicament, quand je dis bcp c'est subjectif et à adapter au médicament)

On suit le schéma suivant : **Liaison → Amplificateur → Effecteur → Réponse biologique**

Les récepteurs peuvent être β -adrénergiques (fixent l'adrénaline) ou dopaminergiques (fixent la dopamine).

- ✚ **Récepteurs nucléaires** : à l'intérieur de la cellule (cytosol ou noyau), fixation sur l'ADN après liaison avec le ligand → modification de la synthèse des protéines que cet ADN code (ex : hormones thyroïdiennes, rc hormones stéroïdiennes)



- ✚ **Récepteurs transmembranaires** : de plusieurs types :
 - a) A activité canal ionique (passage d'ions entre le milieu extracellulaire et intracellulaire type rc à l'acétylcholine),
 - b) Couplés aux protéines G (production 2nd messenger type rc adrénergiques)
 - c) Couplés à une enzyme (type insuline)

Les types de liaisons :

- ✚ **Liaison spécifique** : liaison de **forte affinité**, **saturable** et qui induit un **effet biologique**
- ✚ **Liaison non spécifique** : liaison de **faible affinité** (ex : albumine), **non saturable** et qui n'induit **pas d'effet biologique**

Les liaisons médicament-rc sont souvent réversibles et atteignent un certain niveau d'équilibre, qui nous permet d'introduire le concept de constante de dissociation K_D . C'est un outil de comparaison des ligands.

K_D c'est la concentration en ligand pour obtenir 50% de l'occupation des récepteurs. Elle est utilisée pour caractériser l'affinité du ligand à son rc. K_D est faible, + l'affinité pour le rc est importante. +++ (en gras en rouge et en souligné, donc c'est un peu important)

En fait c'est logique : s'il faut moins de ligand pour occuper le même pourcentage du récepteur alors ce ligand s'est lié en majorité à ce récepteur par rapport aux autres, l'affinité est donc plus grande

Il y a des facteurs de variabilités avec des sensibilités réceptorielles individuelles :

- ✚ \searrow du nombre de récepteurs (\rightarrow résistance au traitement), la cellule est trop stimulée par un agoniste, selon elle c'est pas normal, elle va \searrow le nbr de rc à sa surface pour éviter ça : c'est la **down régulation**.
- ✚ \nearrow du nombre de pompe d'efflux (désensibilisation au ttt qui peut être génétique ou acquise), c'est encore pour se protéger, la cellule va faire ressortir le médicament : c'est l'**up régulation**

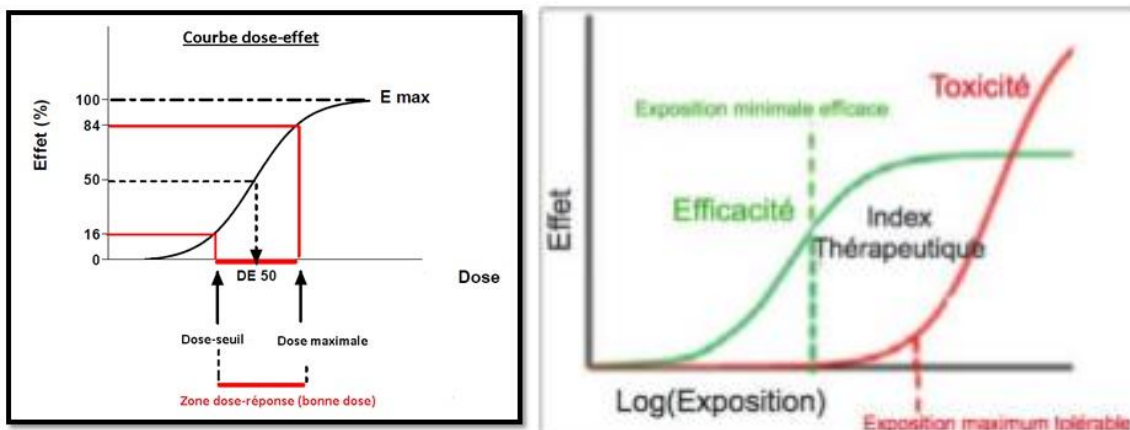
Maintenant on aborde ma partie préférée perso : les courbes doses-réponses 😊

Alors ces cadeaux du ciel qu'en est-il : en gros on va prendre en compte la dose et cette fois ci voir l'effet qu'elle provoque (*le vrai but d'un médicament soyons d'accord, tout le reste c'est de la paperasse de docteur le patient s'en fiche un peu*). Ca va nous permettre de **quantifier l'effet pharmacologique** quand on \nearrow ou qu'on \searrow les doses/concentrations de médicament.

Vous le voyez bien là, à dose très faible on a pas vraiment d'effet, quand les doses augmentent l'effet aussi (de manière linéaire, vous sentez le qcm arriver ?) jusqu'à un :

- ✚ **maximum = plateau** (au dessus c'est juste plus toxique, pas plus efficace) en passant par une
- ✚ **dose seuil** = dose à partir de laquelle on commence à observer une réponse et par une
- ✚ **dose efficace 50** = dose qui permet d'obtenir 50% de l'effet observé

ces définitions c'est par cœur, c'est des points, c'est facile, apprenez les sinon vous aurez à faire à moi



Plus la pente est faible, plus le médicament est maniable : checkez les abscisses, si la pente est faible, on peut beaucoup changer la concentration en médicament sans trop changer l'effet, ce qui est super pratique et nous permet d'éviter de passer trop vite d'effet pharmaco à effet toxique (*ce qui est le cas avec une pente raide, à peine de concentration en plus et boum vous rejoignez papa johnny* 😞).

Les courbes ont un intérêt aussi pour illustrer la notion d'**agoniste/antagoniste**

Notion d'agoniste :

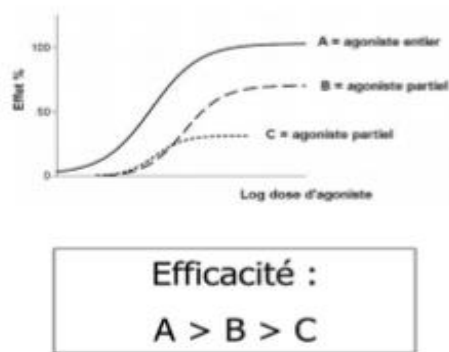
Définition : Un médicament agoniste est un médicament qui va provoquer un effet qui sera le même que celui du médiateur naturel : le médicament agoniste va reproduire l'effet du médiateur naturel lors de sa liaison sur le récepteur +++

L'effet obtenu est variable d'un agoniste à un autre (*vous vous doutez que même si c'est pour traiter la même chose, 2 médicaments différents vont avoir des effets différents*).

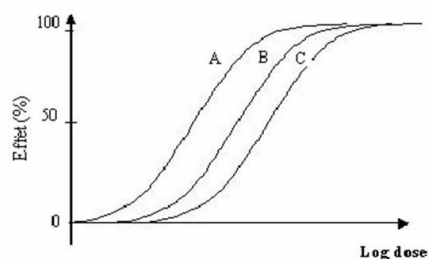
C'est l'**efficacité** de l'agoniste. Il peut être :

- + entier/pur : produit l'effet maximum (la totalité de l'effet qu'on aurait obtenu avec le substrat naturel)
- + partiel : effet inférieur à l'effet de l'agoniste pur

On applique ça, et ça nous donne les superbes courbes qu'on a vu juste au-dessus :



A noter qu'il n'y a pas que l'efficacité qui compte, il y a aussi la puissance : en effet plus la concentration pour obtenir l'effet pharmacologique est faible, plus le ligand a d'affinité pour le récepteur. **Si l'affinité augmente, la puissance augmente.**



Donc la en fait ce que vous pouvez voir, c'est que les courbes donnent le même effet maximal et ont donc la même efficacité. Par contre, affinité : $A > B > C$, et donc puissance : $A > B > C$ 😊

Notion d'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)

Aparté spécial tutrice : j'ai récemment pitché un qcm là-dessus à dridri, disant qu'un antagoniste ne provoque pas d'effet, et il a ronchonné parce qu'il y a une nuance à connaître : un antagoniste n'entraîne pas d'effet intrinsèque (dans la cellule), car il bloque l'arrivée de l'endogène sans le remplacer par quoi que ce soit, y'a juste rien qui rentre. Cependant, cela provoquera quand même un effet sur le corps. Je vous illustre ça : un β -bloquant va bloquer les rc β (donc pas d'action intrinsèque dans la cellule), mais va avoir comme conséquence d'entraîner une bradycardie, ce qui est un effet physio. Donc, l'antagoniste provoque un effet sur le corps, mais pas directement sur la cellule. Vous avez suivi ? J'espère, sinon → fofo les ptits potes. Reprenons je vous prie :

Il y a 2 types d'antagonistes :

- ✚ **Compétitif** : se lie sur le **même site** que le médiateur endogène (d'où la compétition t'y as compris). Pour le contrer, il faut \nearrow les doses de ligand, l'effet maximal peut toujours être obtenu à des concentrations plus élevées, il est donc **surmontable = réversible**
- ✚ **Non compétitif** : se lie à un **autre récepteur**, \searrow l'affinité du récepteur pour l'agoniste, \searrow l'effet maximal et donc l'efficacité aussi. Il est **insurmontable** (oui oui c'est un peu dla bioch oui, en pharma on est multi tâches)

Certains médicaments ont la double potentialité : ils sont agonistes et antagonistes. En l'absence du médiateur endogène (ou quand y'en a pas beaucoup en tout cas), ils agissent en agoniste partiel pour le remplacer. Si le médiateur ou un agoniste pur est présent, ils deviennent antagoniste (ex : le Buprénorphine)

La sélectivité :

La suite est logique : médicament → action ciblée → effet spécifique → utilité thérapeutique

Souvent la spécificité n'est pas absolue, ce qui induit qu'un médicament peut avoir plusieurs activités (*c'est pas non spécifique, c'est juste que c'est spécifique de pls rc*). De même les affinités peuvent être variables.

On considère qu'un médicament est **sélectif** pour un rc quand il a une affinité pour celui-ci qui est **100x supérieure** à son affinité pour les autres rc ++++++

L'autre sélectivité est celle de l'effet du médicament : la dose pour obtenir l'effet pharmacologique est **100x inférieure** à la dose qui entraîne un effet secondaire néfaste +++

vous êtes mignons, vous avez vu ce que j'ai souligné et mis en gras et en rouge, je l'ai pas fais pour des prunes je vais le faire tomber de sûr vous pourrez pas dire que vous saviez pas

Je vous reprends tout ça : une dose trop faible sera inefficace, une dose un peu plus importante donnera l'effet recherché, et une dose trop importante sera à l'origine d'effets toxiques. On joue en pharma avec ce qu'on appelle la **marge thérapeutique**, là où on a l'effet, entre trop peu et trop de médicament.

Certains médicaments ont un index (=marge hein c'est la même) thérapeutique étroit : il suffit de faibles modifications de la posologie pour passer de l'efficacité à la toxicité : ces médicaments font l'objet d'un **suivi pharmacologique**.

Variabilité de la réponse :

Il existe des différences inter individuelles de réponses à un même traitement. Chaque personne réagit différemment. Cela peut être dû à :

- + Des facteurs pharmacocinétiques : influence les concentrations du PA et les sites d'actions dans l'organisme
- + Des facteurs pharmacodynamiques : 1 concentration = plusieurs effets
- + Des réponses inhabituelles, idiosyncratiques : déterminées génétiquement, allergies, immunologie

Il existe aussi une variabilité intra-individuelle liée à :

- + Etat physiologique (grossesse, âge)
- + Etat pathologique (insuffisance rénale, hépatique)
- + Les interactions médicamenteuses
- + Sensibilité individuelle
- + Les effets propres du médicament (tolérance et dépendance)

On va finir avec 2 defs à bien connaître :

Tolérance : diminution de l'effet pharmacologique d'une dose de médicament lors de l'**administration répétée**. Si on veut retrouver la même efficacité qu'au départ, on doit ↗ la dose. La tolérance peut être croisée entre médicaments de même classe pharmacologique.

Le mécanisme de la tolérance est une **désensibilisation** des récepteurs soit par **diminution du nombre** de récepteurs soit par **découplage** récepteur-effecteur ++++++++ (c'est bon y'a assez de + ?)

Dépendance : après avoir reçu un traitement pendant une certaine durée, celui-ci a modifié la régulation au niveau physiologique de l'organisme (via une sensation de plaisir/soulagement à la prise), et à l'arrêt de la prise : syndrome de sevrage.

Pour la dépendance, l'arrêt du traitement doit se faire progressivement. Le patient a tendance à prendre des doses de plus en plus fortes sans avis médical, on tombe dans le mésusage du médicament (coucou le cours de luciiiie).

Encore des dédis déso : à mes guillaumes, sophie pour qui la langue française n'a pas assez de mots pour expliquer comme je l'aime, côme qui me manque atrocement, mes fillottes (défonchez tout c'est votre année), la superbe team du tutorat (sérieusement vous avez vu comme la pharmaco est belle ???), les beautés de pharma, et dédi à toi qui a été assez courageux pour lire mes conneries. La bise