



PHARMACODYNAMIE

Petite (enfin pas trop petite) mais fiche vraiment sympa, prenez votre temps pour la lire y'a pleins de nouvelles notions intéressantes.. Régalez-vous !! <33

1 – Introduction :

Petit Rappel :

Pharmacocinétique = ce que fait l'organisme sur le médicament

Pharmacodynamie = l'effet du médicament sur l'organisme

La **pharmacodynamie** est l'étude des **effets des principes actifs (PA)** et de leur **mécanisme d'action** au niveau du corps humain. Un PA (quel qu'il soit) va avoir différents sites d'actions :

- * Récepteur
- * Enzyme
- * Structure cellulaire

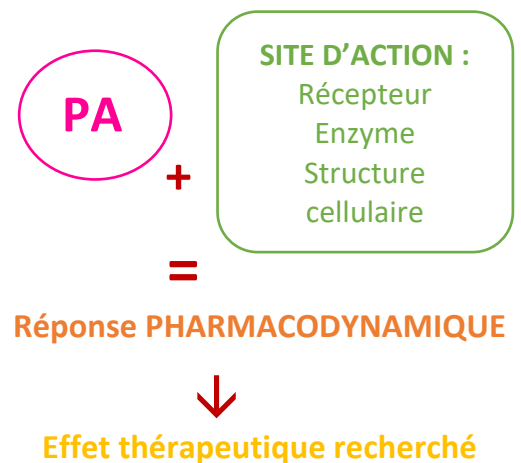
En fonction de sa fixation on va pouvoir avoir une **réponse pharmacodynamique** et donc obtenir l'**effet thérapeutique recherché**

Les effets pharmacologiques d'un méd peuvent **varier** d'un individu à l'autre pour des raisons liées :

- × A la **modification** de la **pharmacocinétique** ou de la **pharmacodynamie** (aussi bien pour les effets bénéfiques qu'indésirables)
- × Lors de l'apparition d'une réponse inhabituelle au méd (idiosyncrasie)
= caractère individuel

Les sources de la variabilité pharmacodynamiques sont multiples :

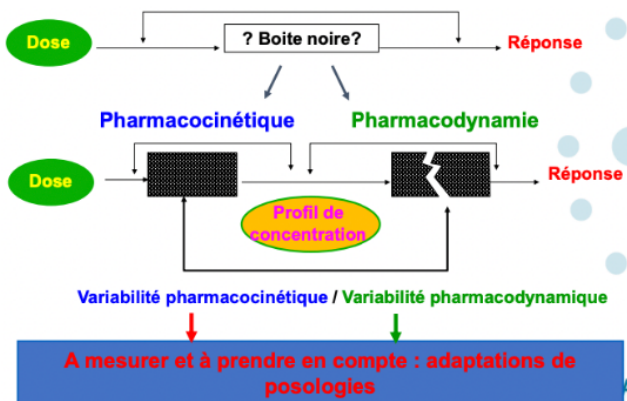
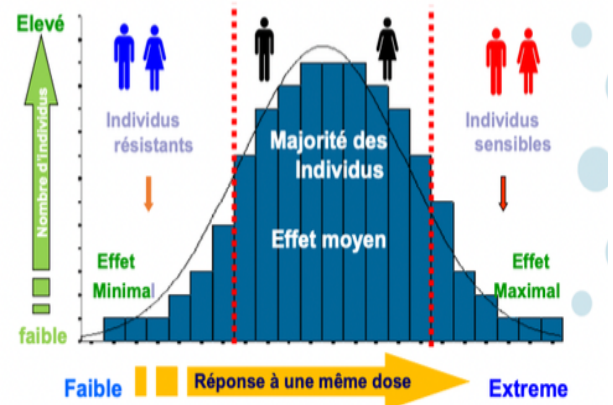
- × Liées à des **sensibilités réceptorielles individuelles** (génétique ou non)
- × Aux **effets propres des méd** (tolérance, dépendance)
- × Aux **interactions entre méd et environnement**
- × À l'**état physiologique** (âge, grossesse)
- × **Pathologique** (insuff rénale, hépatique, cardiaque ; patho endocrinienne)



2 – Étude dose-réponse dans une population

→ Différentes réponses obtenues pour une même dose

- On observe généralement un **effet MOYEN** du médicament dans la population, cad que la majorité des individus vont y réagir « normalement »
- Une minorité de personnes vont avoir un **effet minimal**, on dit qu'elles sont résistantes au médicament
- Une autre minorité de personnes va avoir un **effet maximal**, ce sont des personnes sensibles au médicament



- Ces variations seront à **quantifier** afin d'adapter la **posologie individuelle** du patient pour qu'il ait l'**effet escompté** sans risquer une **surexposition au méd** ou aux **récepteurs** = **effets indésirables (EI)** ++

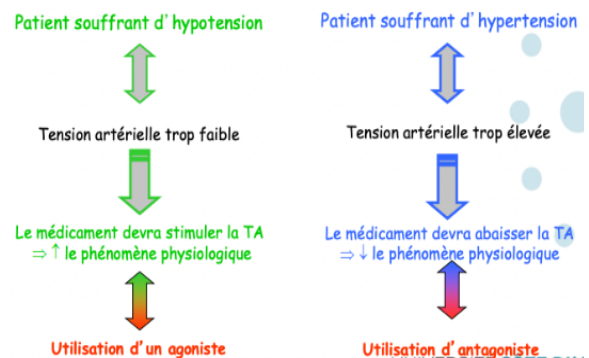
→ Relation Dose – Exposition – Effet

Lorsqu'un patient prend un méd on va avoir une réponse (okkkkkk jusque là logique)

- On prend comme exemple Clem, notre patiente. Sur son traitement, elle se trompe de dosage (ou pas on le saura jamais) : cette **dose inconnue = boîte noire**
- Or on sait qu'on peut avoir des variations au niveau **pharmacocinétique (PC)** et/ou **pharmacodynamique (PD)** (ADME, expression des molécules...)
- Ces variations vont impacter la réponse thérapeutique du méd qu'elles soient **PC** ou **PD**.
- + On peut résumer le fonctionnement d'un méd comme **la clé (=méd)** qui se mettrait dans **une serrure (= récepteur)**

→ 2 types d'actions : AGONISTE/ANTAGONISTE

- Déclenchement/stimulation/potentialisation** d'un phénomène physiologique = **action agoniste** (ex : hormones ; corticoïdes..)
- Suppression/dépression** d'un phénomène physiologique = **action antagoniste** (ex : antihistaminique : en cas de crise vont inhiber la sécrétion d'histaminiques par les basophiles et donc inhiber l'allergie ; bêtabloquants)



3 - Interaction médicament – récepteur (Rc)

(vous reverrez ça plus précisément dans le cours cible et mécanisme pour votre plus grand bonheur)

→ Différents types de récepteurs

Un Rc = **protéine membranaire ou intracellulaire**

Lorsque la liaison méd – Rc se forme, il y a une amplification en cascade qui provoque la **libération d'effecteur** et donc d'une **réponse biologique**

Ça donne : **Liaison méd – Rc → Amplificateur → Effecteur → Réponse biologique +++**

○ Récepteurs NUCLÉAIRE

(noyau + cytosol) ++

Il s'agit d'un Rc Intracellulaire
(ex : cortisone)

On a : **Liaison ligand → fixation sur l'ADN → Modification de la synthèse des protéines** → transcription de l'ADN en ARN → production de protéines**

** = modification de la transcription, augmentation ou diminution de la synthèse

○ Récepteurs TRANSMEMBRANAIRES

Ils peuvent être couplés :

⇒ **À l'activité ionique** = passage d'ions (ex : Rc à l'acétylcholine, elle va se fixer sur son Rc pour permettre l'ouverture de canaux et ainsi créer une dépolarisation – utilisé en cardiovasculaire)

⇒ **Aux protéines G** (Gs, Gi, Gq) = induction de la production de 2nd messagers (ex : Rc adrénérique, provoque une réaction en chaîne jusqu'à la réponse cellulaire)

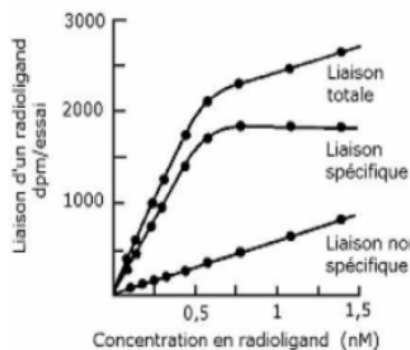
⇒ **À une enzyme** = va activer le mécanisme d'un médicament (ex : Rc de l'insuline)

4 – Liaison Médicament – Récepteur

Il existe **2 types** de liaisons :

★ Liaison SPÉCIFIQUE :

> Le médicament va avoir une **forte affinité** pour son Rc
> **Induit** l'effet biologique
> Liaison **saturable**
(obtention d'un plateau au bout d'une certaine concentration)



★ Liaison NON spécifique :

> Liaison sur **d'autres sites** que le Rc avec une **faible affinité**
(ex : albumine)
> **PAS** d'effet biologique
> Liaison **NON saturable**
(réponse **proportionnelle** à la concentration du médicament)

Lorsque le médicament se met sur son Rc, il peut y avoir association ou dissociation.

À l'équilibre, la **constante de dissociation Kd** = Concentration en ligand pour obtenir 50% de l'occupation des Rc :

- Utilisé pour **caractériser l'AFFINITÉ du ligand/agoniste** pour le Rc
- **+ Kd est faible + l'affinité Rc et ligand est importante**
- **Comparaison** des ligands en fonction des Kd (ex : développement des nouveaux médicaments) ++
- Pour déterminer la constante d'affinité on se place (sur une courbe dose-réponse) à 50% d'effets = KD50, on a alors la concentration du méd qui va produire 50% d'effet

5 – Récepteurs et variabilité de la réponse Pharmacologique

La sensibilité réceptorielle est individuelle = **variation de la sensibilité entre les individus**

- ☺ Chaque personne a un nombre de Rc bien particulier qui peut être réguler en fonction de l'environnement, etc : Diminution du nombre de Rc « **down régulation** » ; « **up régulation** » pour les augmentations de Rc
- ☺ Modification de l'efficacité du couplage des récepteurs aux mécanismes effecteurs (Ex : désensibilisation par phosphorylation des Rc → participent à la variabilité PD)
- ☺ Parfois à force d'être exposé à un médicament comme la Benzodiazépine, on crée une **tolérance** : l'effet du méd va diminuer alors que le patient aura pris la même dose habituelle → créer une **inactivation des Rc** pour éviter d'avoir une surstimulation continue
- ☺ Modification génétique ou non

→ Courbe Dose – Réponse :

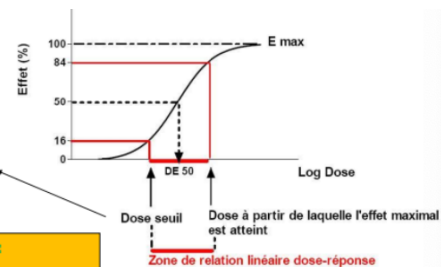
On peut avoir des relations entre **dose – effet** ou **dose – action** : ça se mesure par l'activation et la production de l'effet pharmacologique en fonction des doses croissantes de ligands.

Cela permet :

- ✓ De **quantifier l'effet pharmacologique**
- ✓ De définir une **dose thérapeutique** à partir de laquelle on va comparer différentes molécules qui ont le **même effet thérapeutique (+ ou – efficace)**

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



On va s'intéresser à la courbe **dose – réponse** qui va décrire la relation entre une dose de médicaments et ses effets produits :

- ✓ Plusieurs effets par drogue sont possibles
- ✓ Un méd peut avoir une efficacité variable selon son **site d'action** et son **affinité pour ses Rc ++**
- ✓ L'efficacité d'un méd doit être mise en balance avec sa toxicité ++

Pour une dose faible de méd on a une réponse faible et pour une légère **variation de la posologie**, l'effet **augmente** de façon importante jusqu'à un **plateau**. Au-delà de ce plateau, quel que soit la dose administrée on aura une **saturation des Rc** = **PAS + d'effet thérapeutique**.

On peut déterminer la **DE50** = dose qui **produit 50% de l'effet**, pour ensuite trouver un intervalle thérapeutique (zone des doses efficaces) pour éviter de donner une dose trop forte et arriver à **E_{max}** = **effet maximal du médicament** où l'on risque d'augmenter également **les effets indésirables**.

La **dose seuil** = dose à partir de laquelle un effet apparaît

→ Notion d'Agoniste :

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

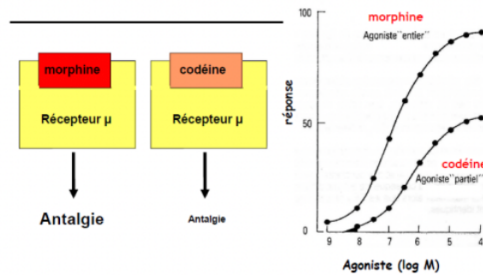
L'effet pharmacologique maximal obtenu est variable d'un agoniste à un autre (activité intrinsèque) : **efficacité de l'agoniste**

☼ **Agoniste pur/entier** = produit l'effet maximal

☼ **Agoniste partiel** = effet < effet maximal

Donc : **Agoniste entier > Agoniste partiel A > Agoniste partiel B**

Notion d'agoniste entier-partiel

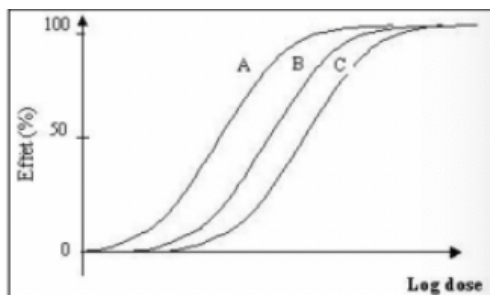


Lorsqu'un agoniste est entier (morphine) il va se fixer sur le Rc et on va avoir une antalgie (= un effet) à 100%.

Lorsqu'un agoniste partiel vient se fixer sur le Rc (codéine), l'effet est beaucoup moins important que pour celui d'un agoniste entier.

Pour avoir des concentrations équivalentes on va avoir des **doses beaucoup + importantes** !!

La **puissance** d'un agoniste est caractérisée par l'effet qu'il produit ET par son affinité au Rc
Pour déterminer son affinité regardons la courbe :



Ici on a un **Emax** qui est le même entre les méd (A,B,C) au bout d'un certain temps et d'une certaine dose on aura le même effet

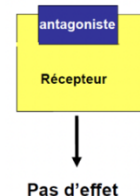
⇒ **+ le méd est décalé vers la gauche + il aura une affinité importante** au Rc et donc une **puissance d'action + importante** (pour atteindre Emax avec C on a une dose beaucoup + importante que pour A et B)

Donc : **Affinité A>B>C = Puissance A>B>C**

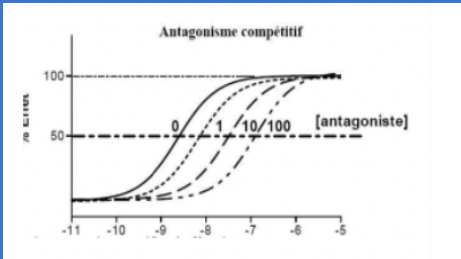
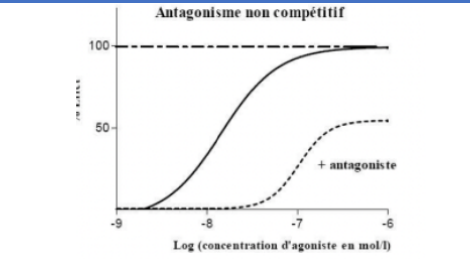
→ Notion d'Antagoniste :

= 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.

On décrit 2 types d'antagonistes :

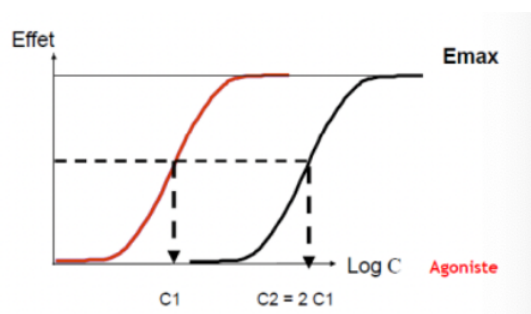


	Antagoniste compétitif	Antagoniste NON compétitif
Liaison	Se lie <u>sur le même site</u> que le médiateur endogène = compétition entre l'agoniste et l'antagoniste pour le même site de liaison → interruption de l'effet pharmacologique	Se lie à <u>un autre site</u> du Rc : (il ne va pas empêcher l'agoniste de se fixer sur son Rc), MAIS il va aussi → interrompre l'effet pharmacologique : diminution de l'affinité du Rc pour l'agoniste
Effet maximal ?	Effet max peut toujours être atteint par augmentation des doses en ligand (concentration)	Diminution de l'effet max = diminution de l'efficacité

DONC	Antagonisme RÉVERSIBLE = SURMONTABLE	Antagonisme INSURMONTABLE
Illustration		

→ Puissance d'un antagoniste :

Pour déterminer la puissance d'un antagoniste on calcul :



- **pA2 = -log** (concentration d'antagoniste qui nécessite le **doublement de la dose d'agoniste** pour produire le même effet)

La puissance du méd A a sa sigmoïde qui est beaucoup + décalée vers la gauche : pour obtenir Emax on doit lui administrer des doses beaucoup moins importante que le méd B

→ Médicament agoniste – antagoniste : (qui porte deux casquettes mêmes ?? chelou = méd qui ont la « double casquette » l'expression ma fois)

- ⚙ **Double potentialité** d'agoniste et d'antagoniste
- ⚙ En ABSENCE du médiateur endogène (ou quantité très faible) = **Agoniste partiel**
- ⚙ En PRÉSENCE du médiateur endogène (ou agonsite entier) = **Antagoniste**

Exemple : Buprénorphine (TEMGESIC) et Nalbuphine = méd antalgiques de la famille des opioïdes. Lorsqu'elles sont en présence de morphine : effet antagoniste = elles vont déplacer la morphine des Rc et antagoniser son effet. On a alors diminution de l'efficacité de la morphine et risque de syndrome de sevrage en cas de dépendance aux opiacés (ce qui n'est pas votre cas j'espère)

→ Sélectivité :

Un méd à une **action ciblée** avec un **effet spécifique** dans un intérêt thérapeutique :

Donc : **Médicament** → **action ciblée** → **action spécifique** → **utilité thérapeutique**

MAIS, on a **PAS de spécialité absolue** pour un seul Rc (pour ça que les effets indésirables existent). De plus, on a une activité sur différents types de Rc avec une affinité + élevée pour un méd donné :

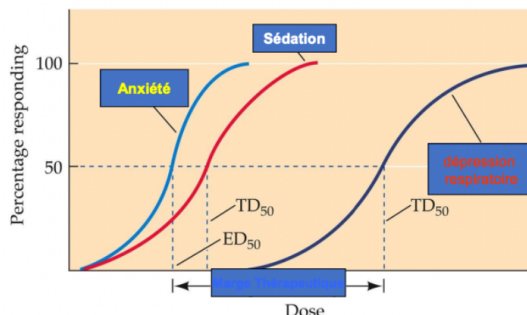
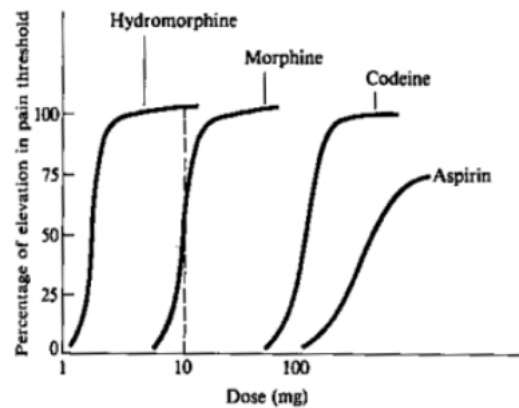
- 🕒 **Sélectivité d'un méd pour un Rc** : affinité pour ce Rc 100 fois supérieure à l'affinité pour les autres Rc.
- 🕒 **Sélectivité de l'effet du méd** : la dose pour obtenir l'effet pharmacologique et 100 fois inférieure à la dose qui entraîne un effet secondaire néfaste.

Exemple : morphine et fentanyl : le fentanyl est beaucoup + liposoluble et traverse plus facilement les barrières. Il a donc une sélectivité + importante au niveau du Rc. Il sera administré à des doses bien plus faible que la morphine pour provoquer le même effet thérapeutique.

→ Courbe dose – effet

On observe une augmentation du seuil de tolérance à la douleur selon l'antalgique utilisé. Ici l'hydromorphone a un **effet plus rapide à faible dose** de méd par rapport à la morphine ou à l'aspirine.

Petit + : On administre une dose de codéine **10 fois supérieure** à une dose de morphine pour obtenir le même effet antalgique



Ce graphique montre les divergences entre **différents effets thérapeutiques**

On peut avoir pour les Benzodiazépines un **effet anxiolytique** (diminution du stress) à une certaine dose MAIS lorsque cette dose est **plus forte** s'ajoute un **effet sédatif** à l'effet anxiolytique (et si on augmente encore la dose ces deux effets augmentent).

À **très forte augmentation**, un troisième effet apparaît : une **dépression respiratoire**.

Il est donc important de calculer la dose qui permet d'obtenir 50% des effets (DE50) (->seuil bas) ; ainsi que la dose qui permet d'avoir le moins d'EI (->seuil haut)

→ Estimation de l'index thérapeutique :

L'indice thérapeutique d'un méd va représenter **la balance bénéfice risque** de son utilisation+++

Exemple : On voit que pour obtenir un effet hypnotique chez 50% des patients il faut une dose de 100mg, mais si on double celle-ci (200mg) 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 décès de 2 à 3%

→ Rapport efficacité toxicité :

Tous les sujets ne répondent **PAS** de la même manière à une drogue, cette variabilité est basée sur des différences inter individuelles + est associés à la toxicité. Elle est probablement due :

- ✦ A des facteurs **PC** qui influencent les concentrations d'un PA dans différents sites de l'organisme
- ✦ À des facteurs **PD** qui correspondent à une réponse variable pour une même concentration
- ✦ À des réponses inhabituelles de type **idiosyncrasique**, déterminée génétiquement ou bien allergiques avec des réponses médiées par voie immunologique (ex : certaines personnes vont être très sensibles à un méd anti rétroviral, du fait de l'expression d'un marqueur génétique HLAB5701 = méd contre indiqué pour ces personnes)
(pas cool ce machin)

6 – Variabilité de la réponse

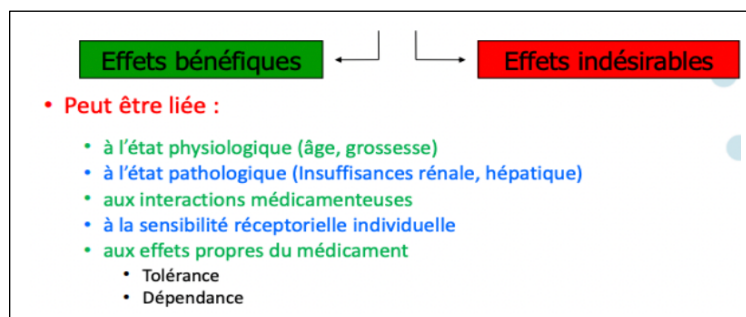
TOLÉRANCE :

- « **Diminution de l'effet pharmacologique d'un méd** lors de l'administration répétée de ce méd
- « Pour retrouver l'effet observé lors de la première administration, il est nécessaire d'augmenter la dose administrée
- « Lorsque la tolérance apparaît, elle vient très rapidement dès les premières doses on a PAS de tachyphylaxie (= immunisation rapide contre l'action d'une dose mortelle de poison par inoculation préalable d'une dose non mortelle du même poison)

TOLÉRANCE COISÉE :

= pour 2 méd différents, un méd peut **induire la tolérance d'un autre méd** (ex : + un patient va être exposé aux opioïdes + on va avoir une tolérance qui va s'installer : on se rend compte que tous les opioïdes ne vont plus fonctionner sur ce patient = désensibilisation des Rc en cas de surstimulation)

✦ **Tolérance croisée → même classe pharmacologique**



DÉPENDANCE :

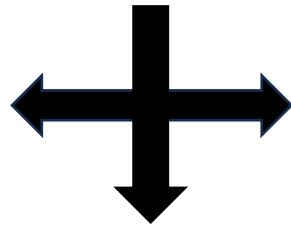
- « Peut exister pour de nombreux méd autres que des psychotropes (béta bloquant, anti angoreux de type trinitrine et apparentés, corticoïdes...)
- « Chez les patients ayant reçu un **traitement prolongé** ce qui peut provoquer des **modifications de boucles de régulation** (ex : axe corticotrope)
- « En conséquence, l'arrêt du traitement devra être **progressif** afin de permettre la réactivation physiologique des boucles de régulation

PHARMACODÉPENDANCE :

- « Elle concerne essentiellement **les psychotropes**, elle est définie comme **l'usage répété compulsif d'un méd ou un produit non méd** pour la sensation de plaisir qu'il procure ou pour éviter les effets désagréables de sa suppression = **sevrage**
Exemple : Lorsque le patient veut arrêter les opioïdes après avoir été longtemps exposé, on voit une dépendance et au moment d'arrêter il y a le syndrome de sevrage qui se met en place que ce soit pour un usage des opioïdes (héroïne) ou thérapeutique (morphine) → sevrage physique ET psychique
- « Dans le cas de l'usage de méd : ils sont l'objet d'abus (escalade de doses) de mésusages et de détournement, ils sont fréquemment associés à **d'autres substances psychoactives** pour la recherche de sensations nouvelles ou plus intenses et/ou pour tenter d'échapper au signe de sevrage et autres effets de fin de dose.

7 – Toxicologie des PA

Effets toxiques aigus : se manifeste lorsqu'une dose est administrée **UNE fois** (on prend le méd et on a un effet indésirable)

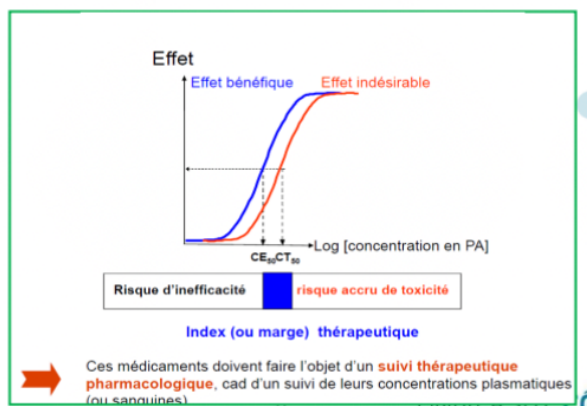


Effets toxiques cumulés : se manifeste lors : d'une exposition **répétée à UN PA** conduisant à son accumulation dans l'organisme ou lors d'une **exposition à PLUSIEURS PA** qui présente la même toxicité

Effets toxiques chroniques : se manifeste lors d'une exposition **répétée à un PA**

→ Notion d'index thérapeutique :

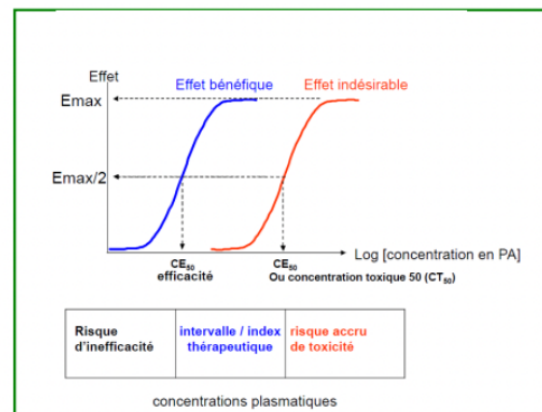
Comme pour l'indice thérapeutique concernant les doses, on peut établir un **index thérapeutique** concernant **les concentrations sanguines d'un méd** : on regarde la **CE50** (et pas la DE50) = concentration qui permet d'obtenir 50% de l'effet du méd (on peut aussi s'en servir pour obtenir 50% de l'effet indésirable)



Si on se met en dessous de la CE50 : risque d'efficacité trop peu important chez le patient

Si on se met au niveau de la CE50 : bénéfice beaucoup + important MAIS risque d'apparition de toxicité

On définit l'index thérapeutique en essayant de **maximiser l'effet thérapeutique** tout en **minimisant l'effet indésirable** ++



CT 50 = concentration qui provoque **50% de la toxicité**

Lorsque les méd ont une marge thérapeutique dite **étroite**, on détermine un **intervalle** via la **CE50** et la **CT50** puis on met en place ce que l'on appelle : **le suivi thérapeutique pharmacologique**. On suit leur concentration plasmatique ou sanguine de manière fréquente et importante pour essayer **d'anticiper l'apparition d'effets indésirables**.

Ex : Immunosuppresseurs qui sont des méd à marges thérapeutique étroites : si on prend une dose de 5mg de tacrolimus on va être dans la zone thérapeutique alors que si on prend une dose de 5,5mg on se retrouve avec une concentration en dehors de l'intervalle thérapeutique → **risque de toxicité important**

✨ EHHHHH C'EST LA FIN DE CETTE SUPER FICHE !!! ✨

(Oui je me prends une page juste pour moi c'est mérité)

Cette fiche je la trouve vraiment cool et intéressante, ce sera quand même à vous d'en juger après lecture...

Dans tous les cas vous pouvez pas dire qu'elle vous démoralise j'ai mis trop de couleurs dessus pour ça 😓

Mais du coup foncez la lire vous serez pas déçu !! 😊

(En vrai je viens de me rendre compte c'est hyper débile de dire ça si vous lisez ça vous avez sûrement déjà lu la fiche, je suis pas le vin le mieux conservé de la cave) 🙄💋🙄

Mais j'ai mes supers raisons, d'ailleurs je m'auto dédi parce que sahh quelle plaisir de finir sa fiche à 9h du mat avec presque 4h de sommeil et presque pas une gueule de bois 😭

J'espère que le format vous plaît (je dis ça sur chaque fiche en mode ba tranquille personne rôle c'est qu'elles sont sympas alors que si y faut vous les trouvez ultra moches (bad triste pour moi) 🙄). Du coup dite moi (un jour quand même) si vous aimez mes fiches un peu, beaucoup, passionnément ? À la foliiiiie !!!? <3333 (si c'est pas du tout envisagez le mensonge svp sinon je vais pleurer)

PLACE AUX DÉDIIIIIIIII

Dédi à Gregooosss et Yasmineeeee, vous êtes bcp trop incrrrr, des marraines en or 🙌

Dédi to THE maman juste la meilleure, ça fait trop longtemps que j'ai pas mangé un vrai plat je vais revenir vous parasiter 😊, et dédi to THE padre aussi off couuuurse, merci de m'écouter pleurer au tel sans raccroché pck je sais pas gérer mes émotions ❤️❤️ je vous aime <33

Dédi à la personne la plus chelou mais aussi la plus drôle de cette planète, tu es le gruyère de mes pates 🙌 (bientôt les 1 an de coloc va falloir fêter ça oh)

Et dédi pour tout le monde parce que vous êtes tous mes petits wrap ranch et que J'ADORE les petits wraps (miam)

(mini dédi pck je dois aller rattraper 6h de sommeil) 🙄🙄