

3/ Pharmacodynamie

Domaine de la pharmacologie qui s'intéresse à:

- la nature de la réponse pharmacologique et
- la mesure de l'intensité de la réponse

I. Mécanismes d'action

Non spécifique

Changement physique ou chimique autour de la cellule

- lotion anti-UV: coup de soleil
- huile de paraffine: constipation
- anti-acide: ulcère gastrique

Types d'actions spécifiques

Substitution

- remplacement d'une substance nécessaire à l'organisme (défaut de synthèse, défaut d'apport ou défaut physiologique de synthèse)

Inhibition du métabolisme

- le métabolisme désigne les transformations chimiques que subissent les médicaments dans l'organisme pour donner naissance à des métabolites, qui peuvent être inactifs, actifs ou toxiques
- les transformations métaboliques des médicaments se situent surtout au niveau hépatique
- il peut y avoir inhibition d'une substance endogène ou d'un autre médicament

Interaction avec les canaux et les transporteurs ioniques

- effet sur un canal (inhibiteur du courant sodique, ex: anesthésiques locaux)
- effet sur une pompe (inhibiteur de la pompe à protons, ex: traitement de l'ulcère gastrique)

Interaction avec des exo-biotiques

- ou comment neutraliser le parasite sans malmener l'autre
- inhibition de synthèse d'un constituant indispensable à leur développement ou à leur survie

Interaction avec un récepteur (principal mécanisme d'action des médicaments)

- fixation sur des protéines spécifiques
- la liaison ligand-récepteur est spécifique (substance = ligand)

II. Récepteurs

Conditions

Il existe un ligand capable de l'activer (agoniste)

Il existe un autre ligand capable de le bloquer (antagoniste)

La liaison ligand-récepteur est saturable et spécifique

La liaison agoniste-récepteur entraîne une réponse

Types de récepteurs

Récepteurs couplés aux protéines G

Récepteurs enzymes

Récepteurs canaux

Récepteurs nucléaires

Caractérisation des récepteurs

La constante de dissociation (K_d) est la concentration nécessaire pour occuper 50% des récepteurs, sa courbe de liaison est une hyperbole

L'affinité est la capacité d'un médicament à se fixer sur un récepteur, elle est égale à l'inverse de la constante de dissociation ($1/K_d$)

Plus le K_d est élevé plus l'affinité est faible, moins le ligand a de chance d'être sélectif

L'affinité d'un médicament pour un récepteur est d'autant plus grande que la concentration nécessaire pour obtenir la réponse de l'effecteur est faible

III. Les ligands

Agonistes

Substance qui se lie à un récepteur et produit un effet biologique qui reproduit celui du ligand endogène

Ils se distinguent par leurs activités intrinsèques et leurs puissances

Activité intrinsèque = proportion de l'effet maximal que cet agoniste peut atteindre

L'efficacité d'une substance est caractérisée par l'effet maximal qu'elle induit et dépend donc de son activité

Agoniste partiel

- agoniste dont l'activité intrinsèque est inférieure à 1
- son efficacité est inférieure à celle d'un agoniste entier

Sélectivité

Une substance est dite sélective pour un récepteur si elle présente une affinité plus élevée pour ce récepteur par rapport aux autres récepteurs (plus faible K_d)

Si elle induit un effet donné sur ce récepteur à une dose ou une concentration plus faible que les doses nécessaires pour agir sur les autres récepteurs

La sélectivité disparaît avec l'augmentation des doses de concentration

Antagonistes

Substance qui bloque le récepteur en se fixant soit au niveau du site d'action de la substance endogène (compétitif), soit au niveau d'un site différent (non compétitif)

Types d'antagonistes

- compétitifs: modifie la réponse du récepteur par compétition sur le site avec l'agoniste
- non compétitifs: modifie la réponse du récepteur sans l'occuper
- irréversibles: (aussi non compétitif) entraîne une destruction fonctionnelle du récepteur

IV. Relations dose-effet

Variabilité des réponses

Les sujets ne répondent pas tous de la même façon

Marge thérapeutique

C'est le rapport entre les doses provoquant des effets indésirables et les doses thérapeutiques

Index thérapeutique

Index étroit ou marge thérapeutique faible impose:

- ajustements rigoureux de la dose si marge thérapeutique faible
- surveillance du traitement
- détection des sujets à risque (insuffisants rénaux, hépatiques)
- dosages sanguins du médicament

V. A retenir

Récepteurs

Responsables de la sélectivité d'action des médicaments

Intermédiaires dans l'action des agonistes et des antagonistes

Déterminent les relations quantitatives entre la dose / concentration d'un médicament et ses effets pharmacologiques

Agonistes

Un médicament est d'autant plus efficace, in vitro, que son affinité pour un récepteur est grande et que son activité intrinsèque est élevée

Un médicament est agoniste vis-à-vis d'un récepteur quand il permet l'activation du récepteur (changement de conformation) ce qui produit une réponse cellulaire et un effet mesurable et antagonisable

Un agoniste partiel induit un effet inférieur à celui observé avec un agoniste total

Antagonisme compétitif

Réversible et surmontable