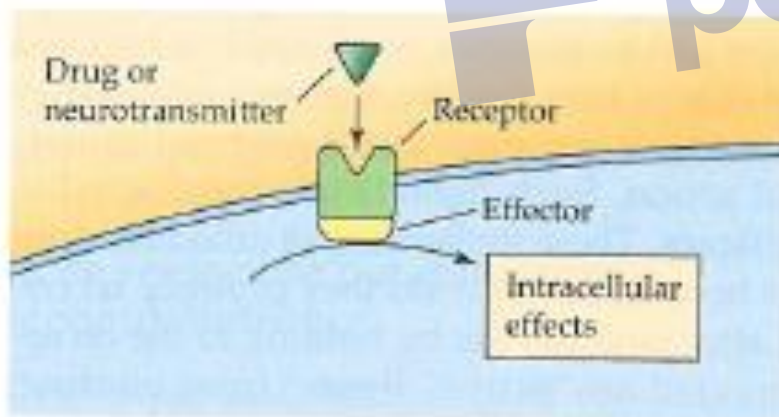


# Pharmacologie concepts de base

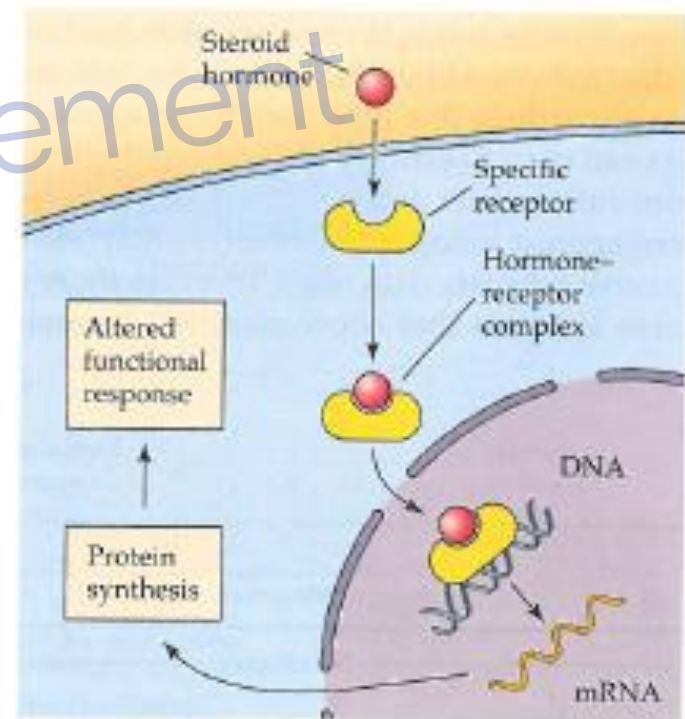
## Pharmacodynamique

(mécanismes d'interaction d'un médicament avec sa cible cellulaire)

Tous les médicaments produisent leur action en agissant sur des récepteurs cellulaires



Au niveau de la membrane cellulaire



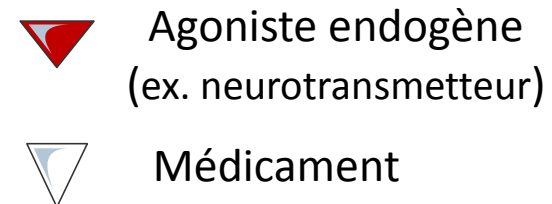
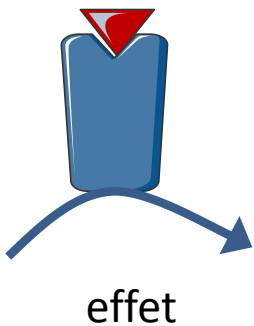
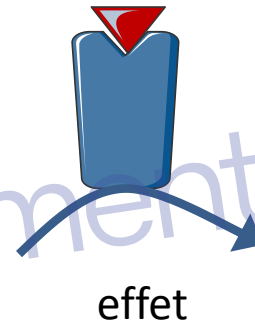
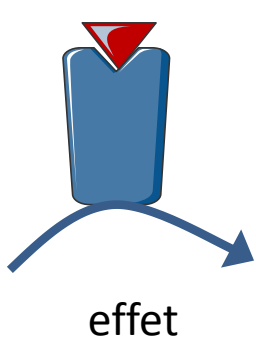
Dans le cytoplasme

# Pharmacologie concepts de base

Retirer le filigrane maintenant

## Pharmacodynamique

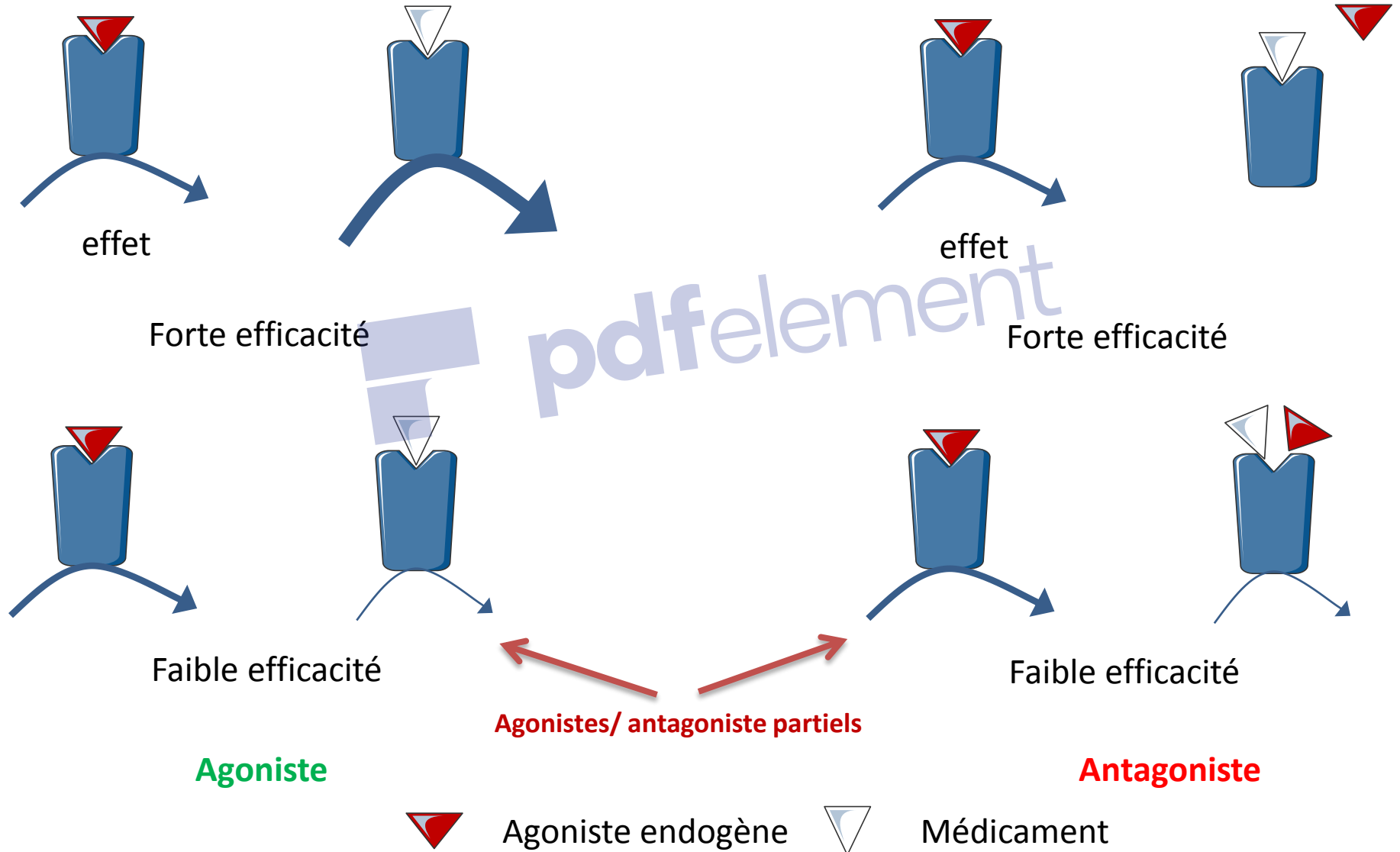
(mécanismes d'interaction d'un médicament avec sa cible cellulaire)



# Pharmacologie concepts de base

## Efficacité

(mesure de la capacité d'une substance de produire un effet)



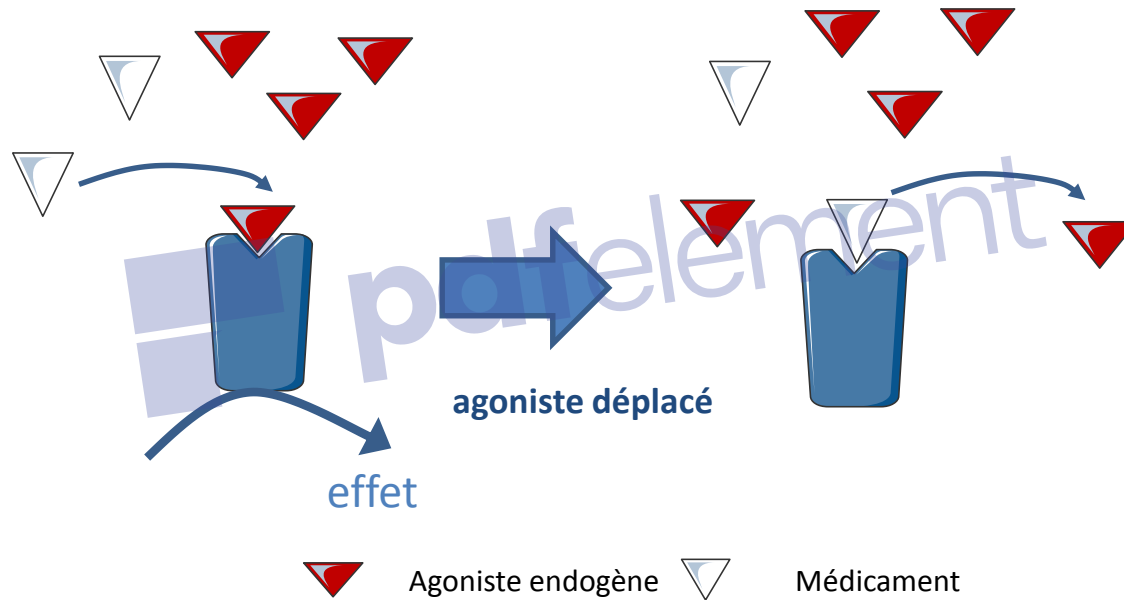
# Pharmacologie concepts de base

## Pharmacodynamique

Retirer le filigrane maintenant

### Antagonistes compétitifs

(liaison au même site que l'agoniste endogène)



**La liaison au récepteur est en fonction de la concentration relative médicament / agoniste endogène et de leur affinité (voir la suite)**

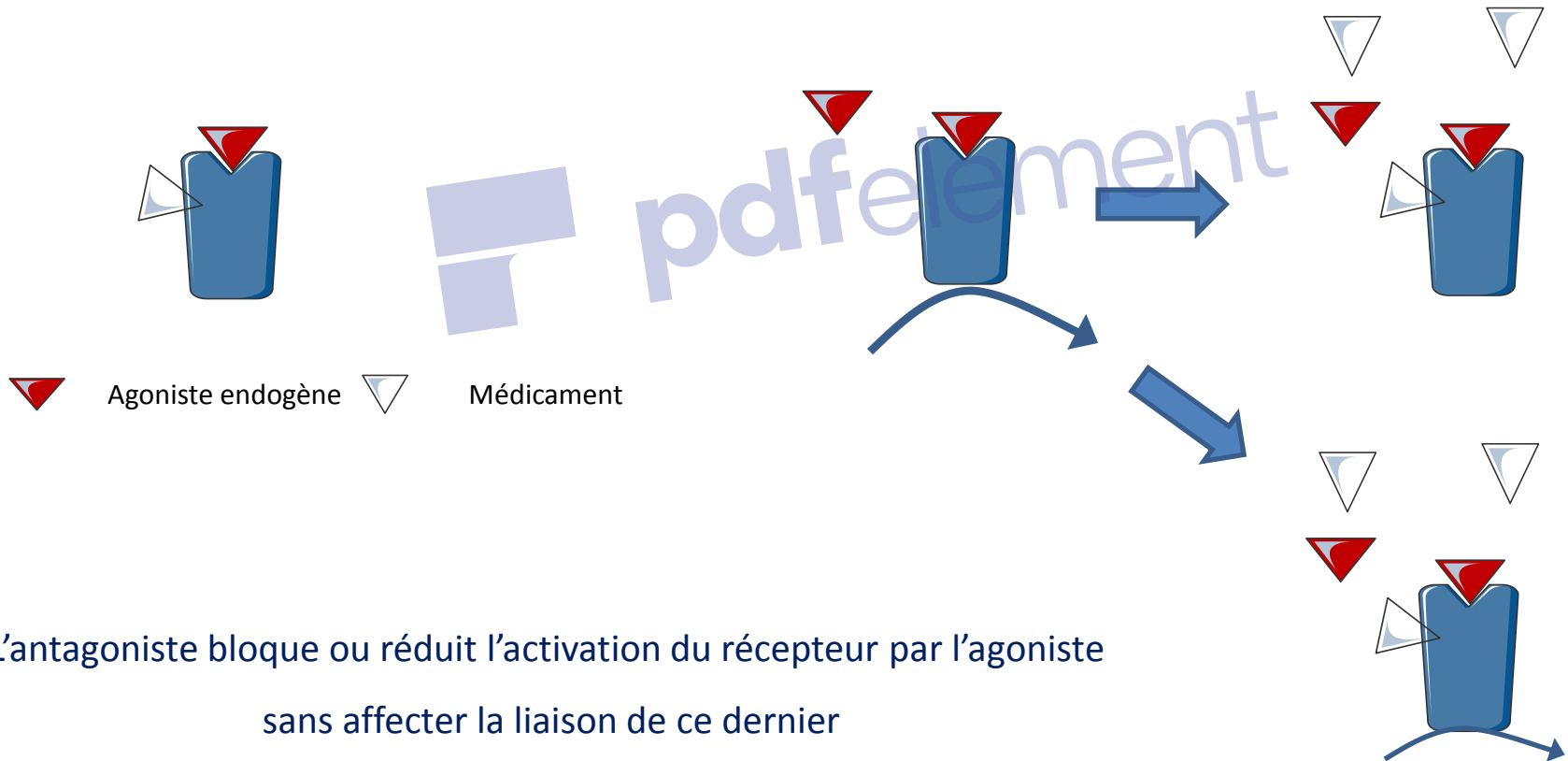
# Pharmacologie concepts de base

## Pharmacodynamique

Retirer le filigrane maintenant

### Antagonistes non compétitifs

(liaison à un site différent de ce qui lie l'agoniste endogène)



L'antagoniste bloque ou réduit l'activation du récepteur par l'agoniste sans affecter la liaison de ce dernier ( modification allostérique du récepteur)

Diminution d'efficacité de l'agoniste

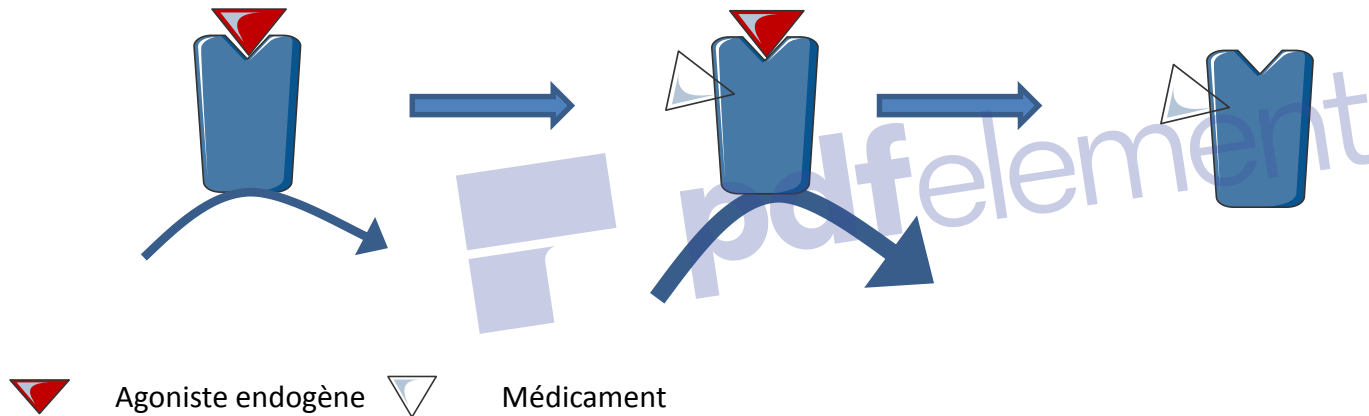
# Pharmacologie concepts de base

## Pharmacodynamique

Retirer le filigrane maintenant

### Agonistes allostériques

(liaison à un site différent de ce qui lie l'agoniste endogène)



Augmente l'efficacité de l'agoniste endogène

Pas d'effet en absence d'agoniste

# Pharmacologie concepts de base

## Pharmacodynamique

Retirer le filigrane maintenant

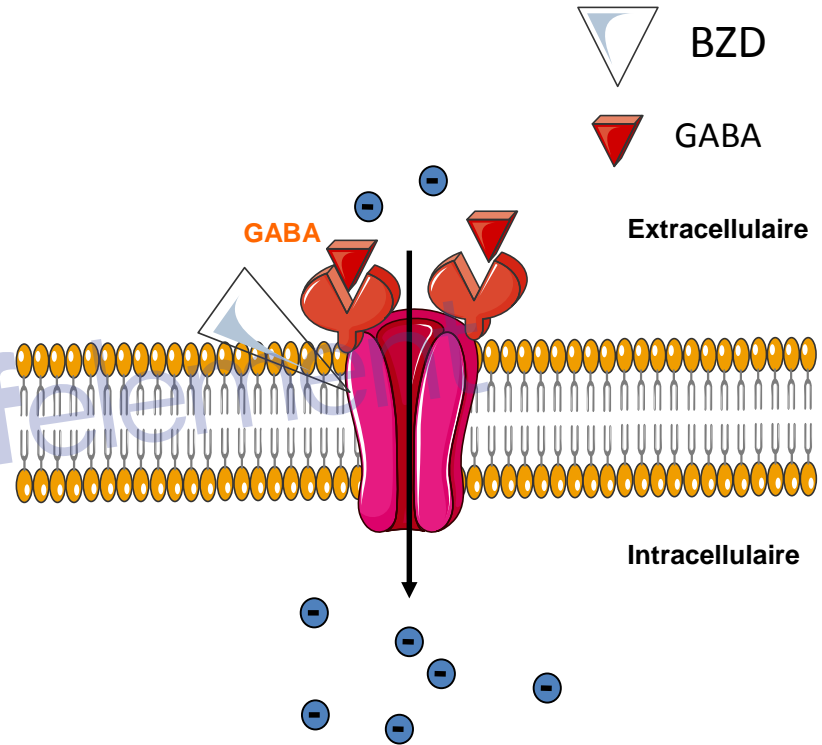
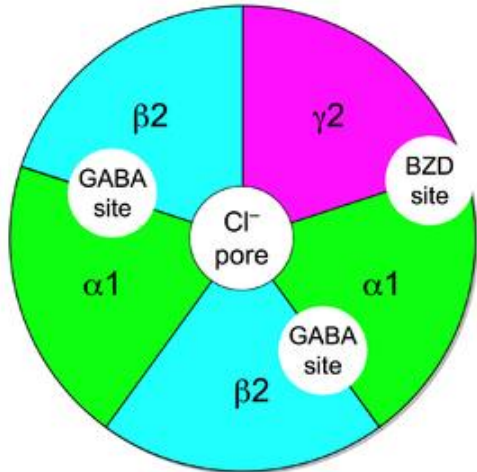
### Agonistes allostériques

(liaison à un site différent de ce qui lie l'agoniste endogène)

#### Exemple : le récepteur $GABA_A$

▼ Agoniste endogène      Médicament

Il est perméable aux ions  $Cl^-$  qui produisent une hyperpolarisation du potentiel de membrane (action inhibitrice)



Les benzodiazépines (BZD) augmentent la perméabilité du récepteur  $GABA_A$

Effet sédatif (ex diazépam « Valium ») et antiépileptique

# Pharmacologie concepts de base

## Pharmacodynamique

**Affinité = capacité d'un médicament de se lier à un récepteur**

Pour des agonistes compétitifs qui ont la même concentration



affinité  > affinité 

affinité  < affinité 

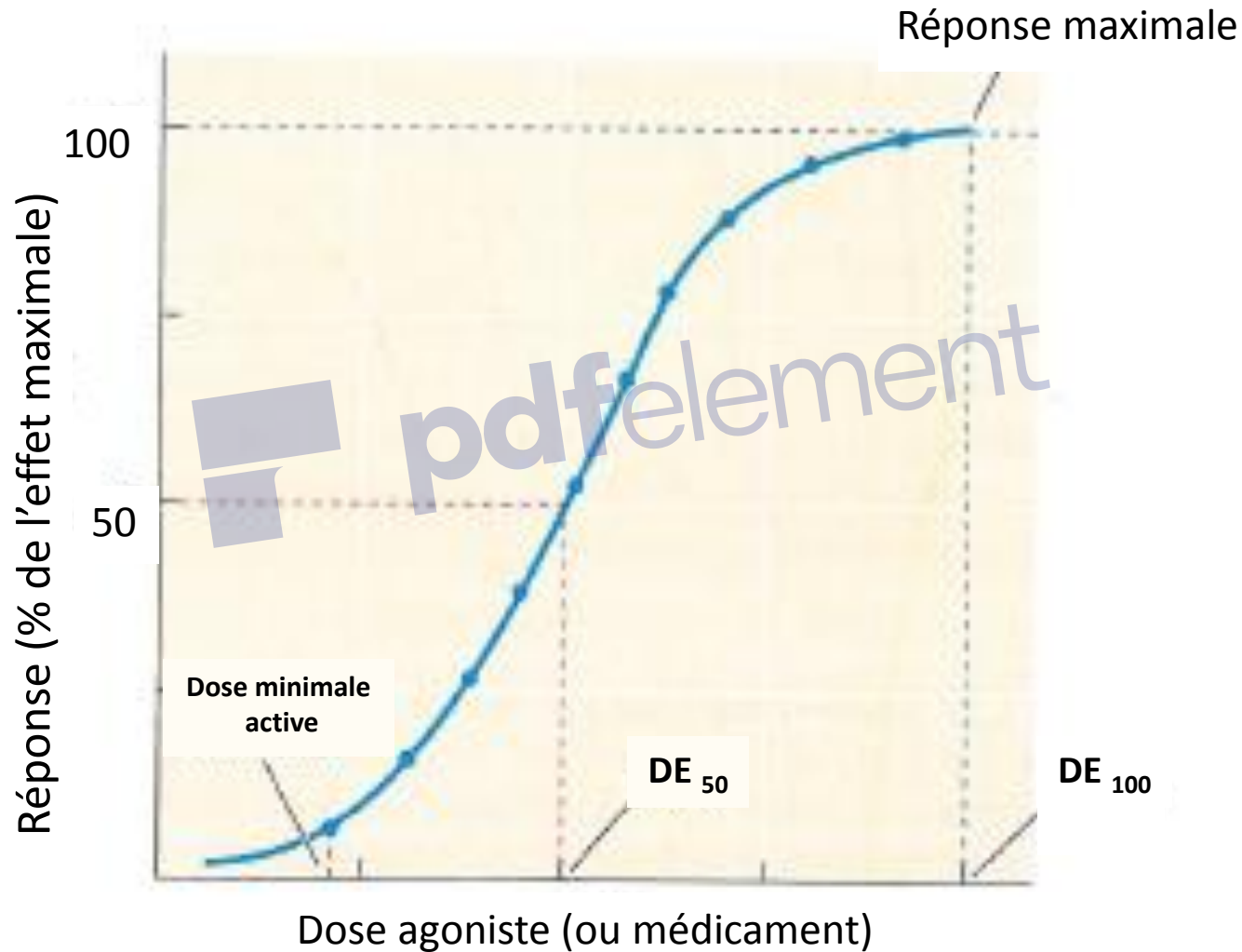


# Pharmacologie concepts de base

## Pharmacodynamique

### Courbe dose-réponse

Retirer le filigrane maintenant



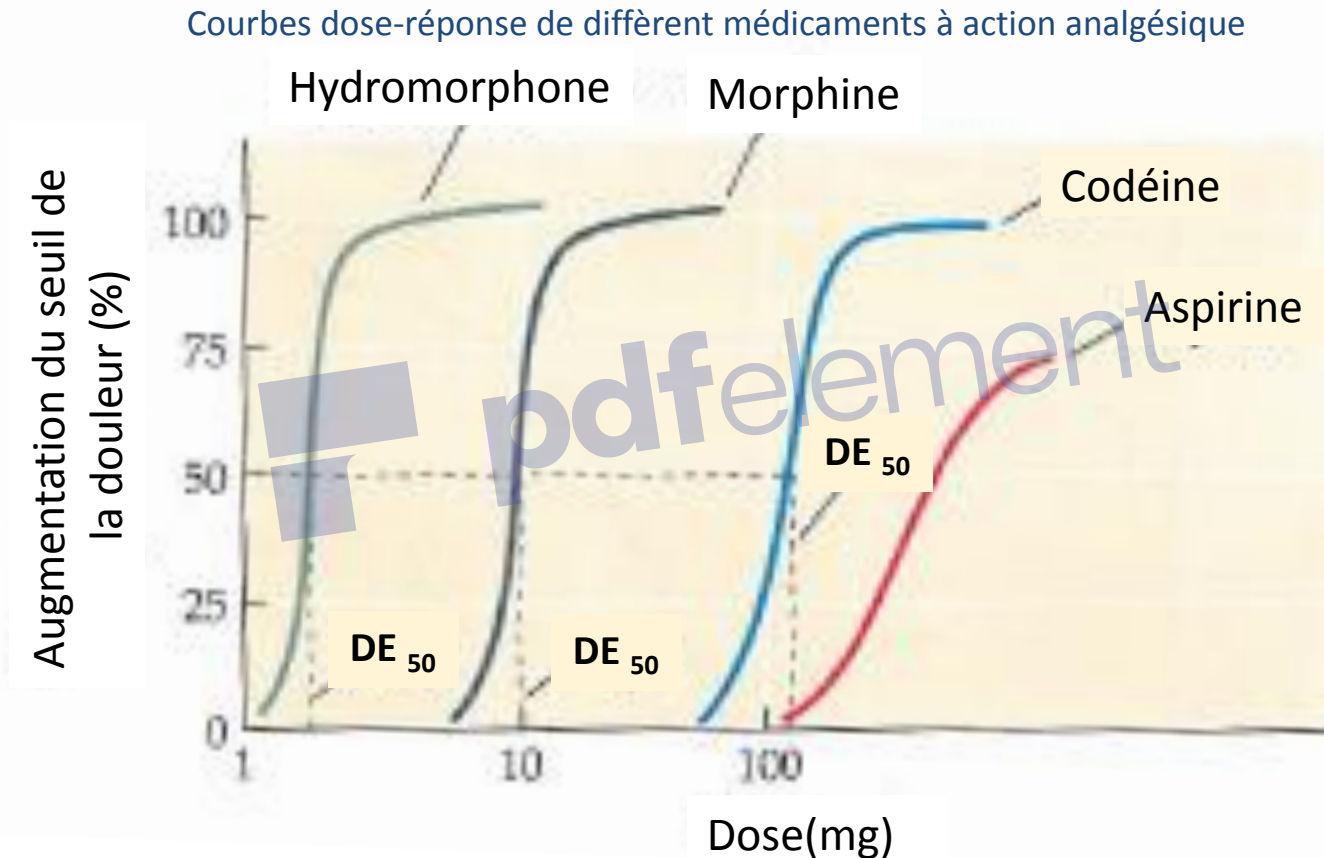
$DE_{50}$  = dose efficace médiane ( la dose qui produit 50% de la réponse maximale) est un indice de la **puissance** de l'agoniste

# Pharmacologie concepts de base

## Pharmacodynamique

Retirer le filigrane maintenant

Les courbes dose-réponse permettent de comparer l'action de différents médicaments



La **puissance** des opioïdes augmente mais leur efficacité reste la même

L'aspirine a une **puissance** et une efficacité réduites par rapport aux opioïdes

# Pharmacologie concepts de base

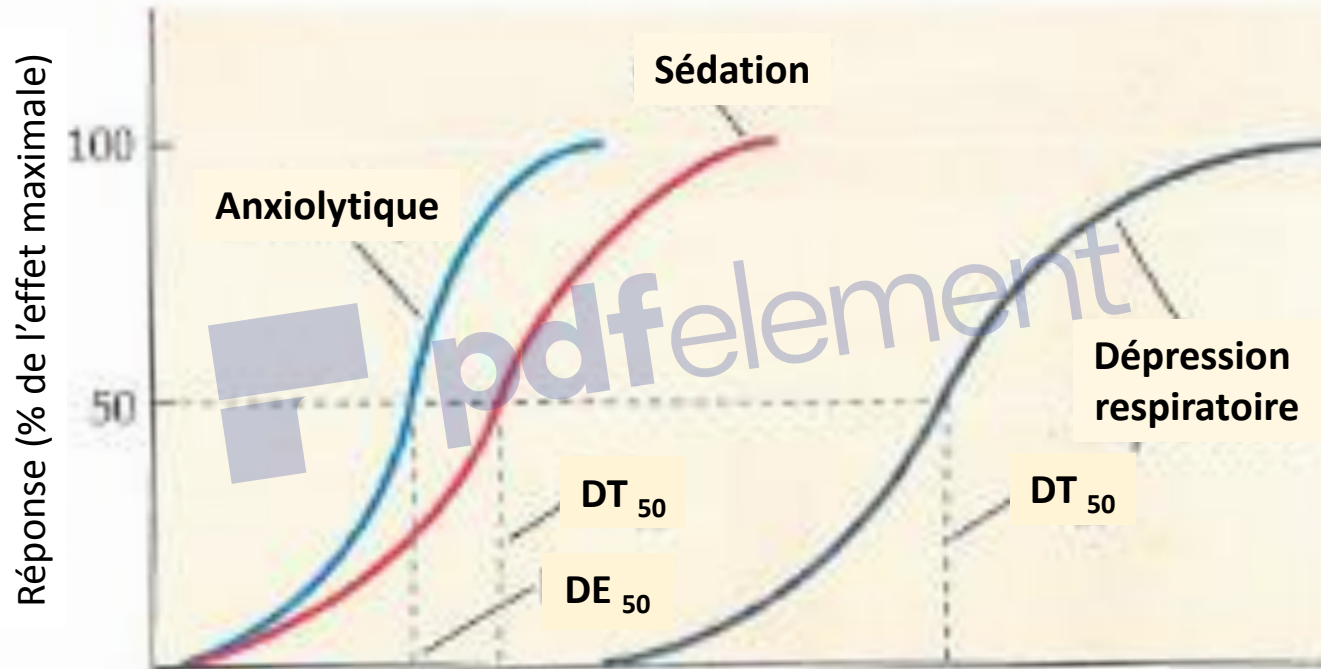
## Pharmacodynamique

Retirer le filigrane maintenant

Les courbes dose-réponse permettent d'évaluer le rapport bénéfices/risques d'un médicament

**Index thérapeutique (IT)** : mesure du rapport bénéfices/risques pour un médicament donné

### La drogue X a trois effets



Marge de sécurité  
sédation

Dose

Effet thérapeutique : anxiolytique

$$IT = DT_{50} / DE_{50}$$

Effets toxiques: **sédation**, dépression respiratoire DT= Dose toxique

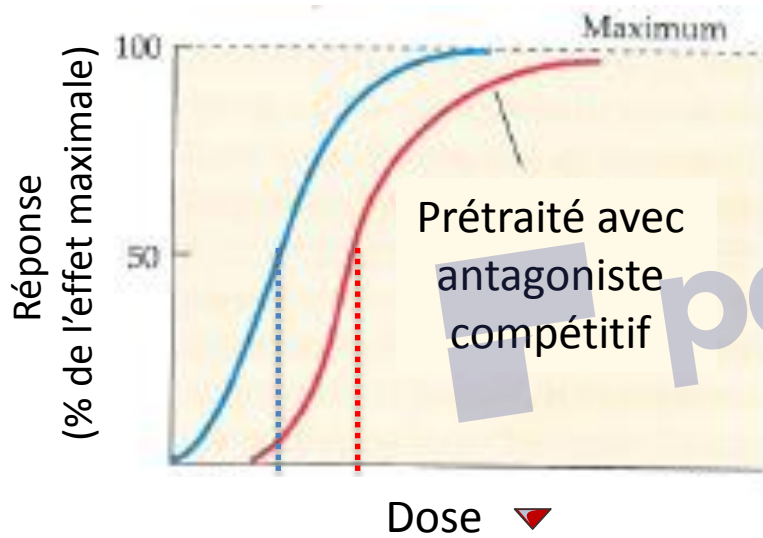
# Pharmacologie concepts de base

## Pharmacodynamique

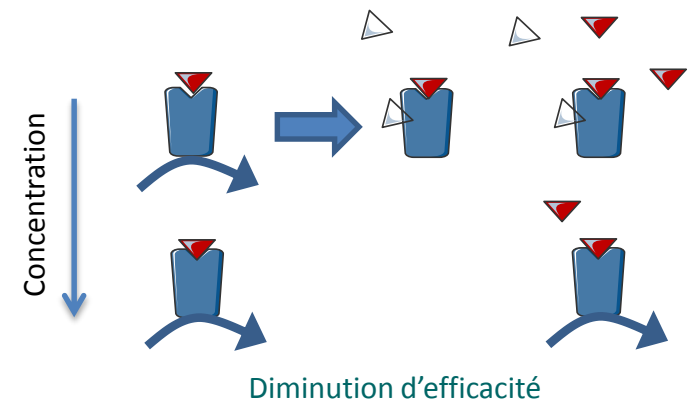
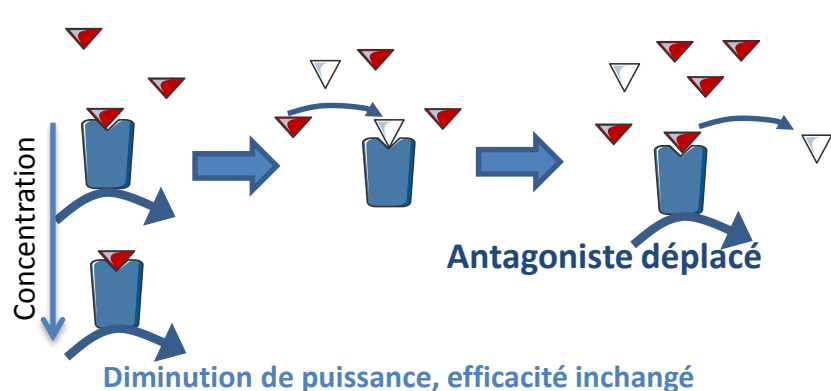
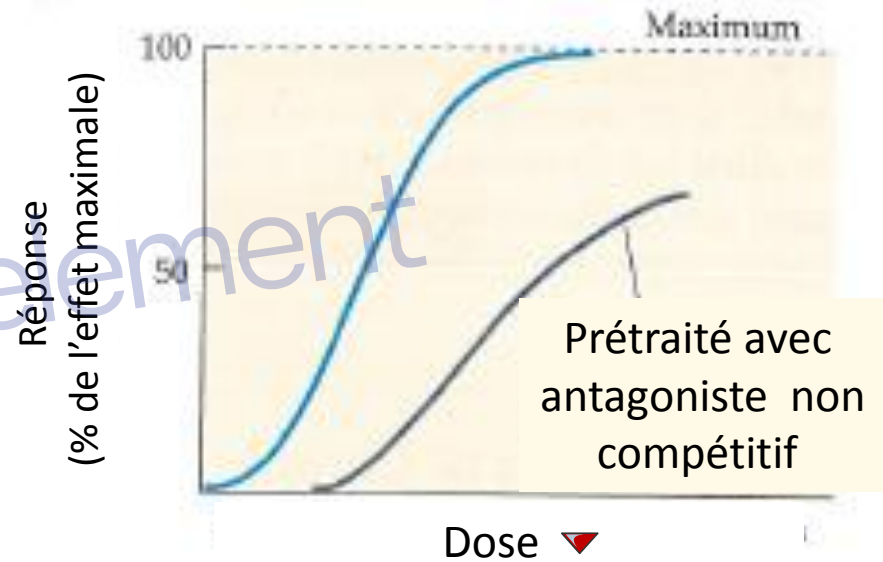
Retirer le filigrane maintenant

### Modification de la courbe dose-réponse par les antagonistes

#### Antagoniste compétitif



#### Antagoniste non-compétitif



# Pharmacologie concepts de base

## Pharmacodynamique

Retirer le filigrane maintenant

Modifications de la réponse d'un médicament par son utilisation répétée

### Tolérance

Diminution de la réponse au médicament

Dépende du médicament, de sa dose et/ou de la fréquence d'administration

Tolérance aiguë : est produite par une seule administration (ex alcool)

### Sensibilisation (potentialisation)

Augmentation de la réponse au médicament

Pas tous les effets physiologiques d'un médicament donné sont modifiés de la même manière

**Exemple** : barbituriques (dépresseurs)

L'utilisation chronique: diminue les effet thérapeutique ( sédative et anti-anxiogène)

augmente les effets collatéraux (dépression respiratoire)

# Pharmacologie concepts de base

## Pharmacodynamique

Retirer le filigrane maintenant

Modifications de la réponse d'un médicament par son utilisation répétée

**Tolérance métabolique:** Réduction de la biodisponibilité du médicament  
( ex augmentation des enzymes de dégradation)

**Tolérance pharmacodynamique:** Modification de l'action à niveau cellulaire  
( ex. diminution des récepteurs activables)

**Tolérance/sensibilisation comportementale:**

Dépende du contexte dans le quel le médicament est administré  
ou des mécanismes compensatoires cérébrales

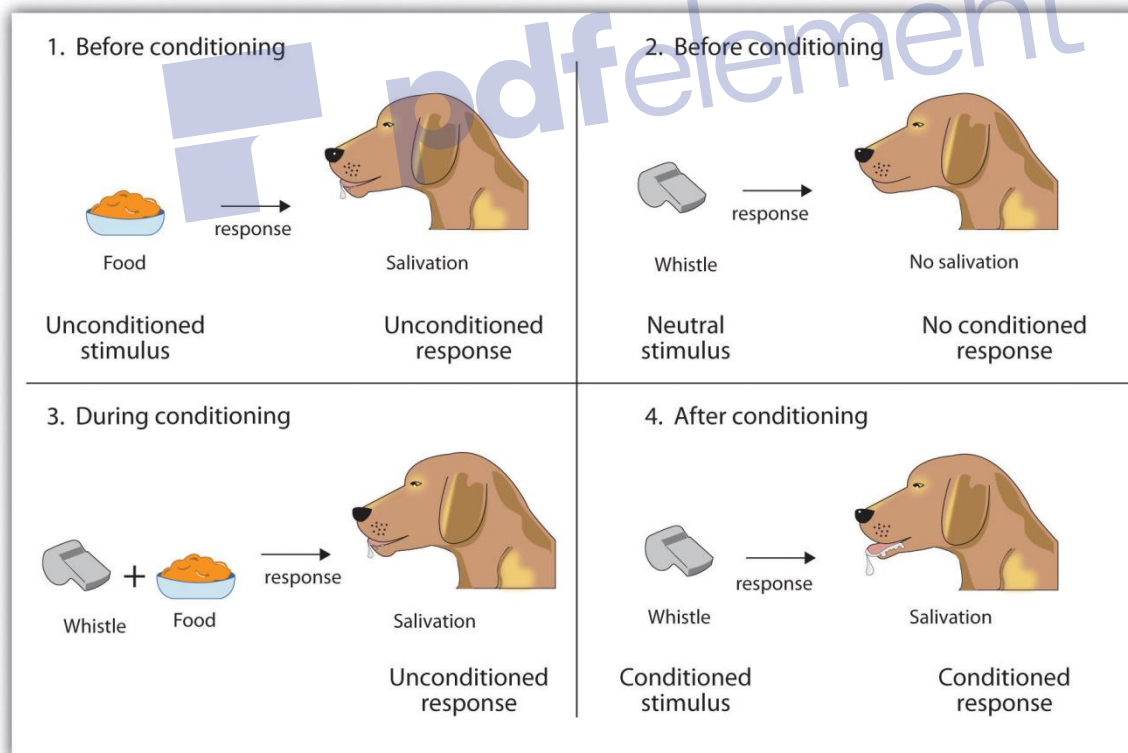
# Pharmacologie concepts de base

## Pharmacodynamique

### Sensibilisation comportementale

#### Conditionnement classique:

Association d'un stimulus qui **ne produit pas une réponse comportementale** avec un stimulus qui **produit une réponse comportementale**



# Pharmacologie concepts de base

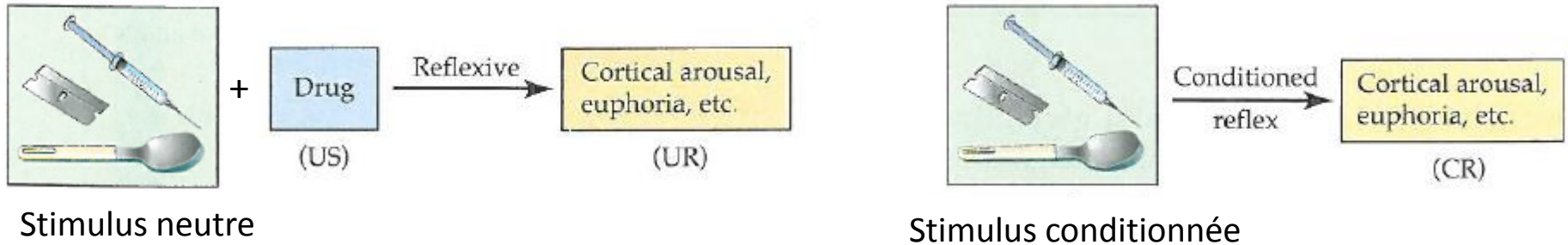
## Pharmacodynamique

Retirer le filigrane maintenant

### Sensibilisation comportementale



Contexte dans le quel le médicament est administré  
Stimulus neutre



Le contexte produit/augmente la réponse au médicament



**Neuropharmacologie:** effet des médicaments sur le système nerveux

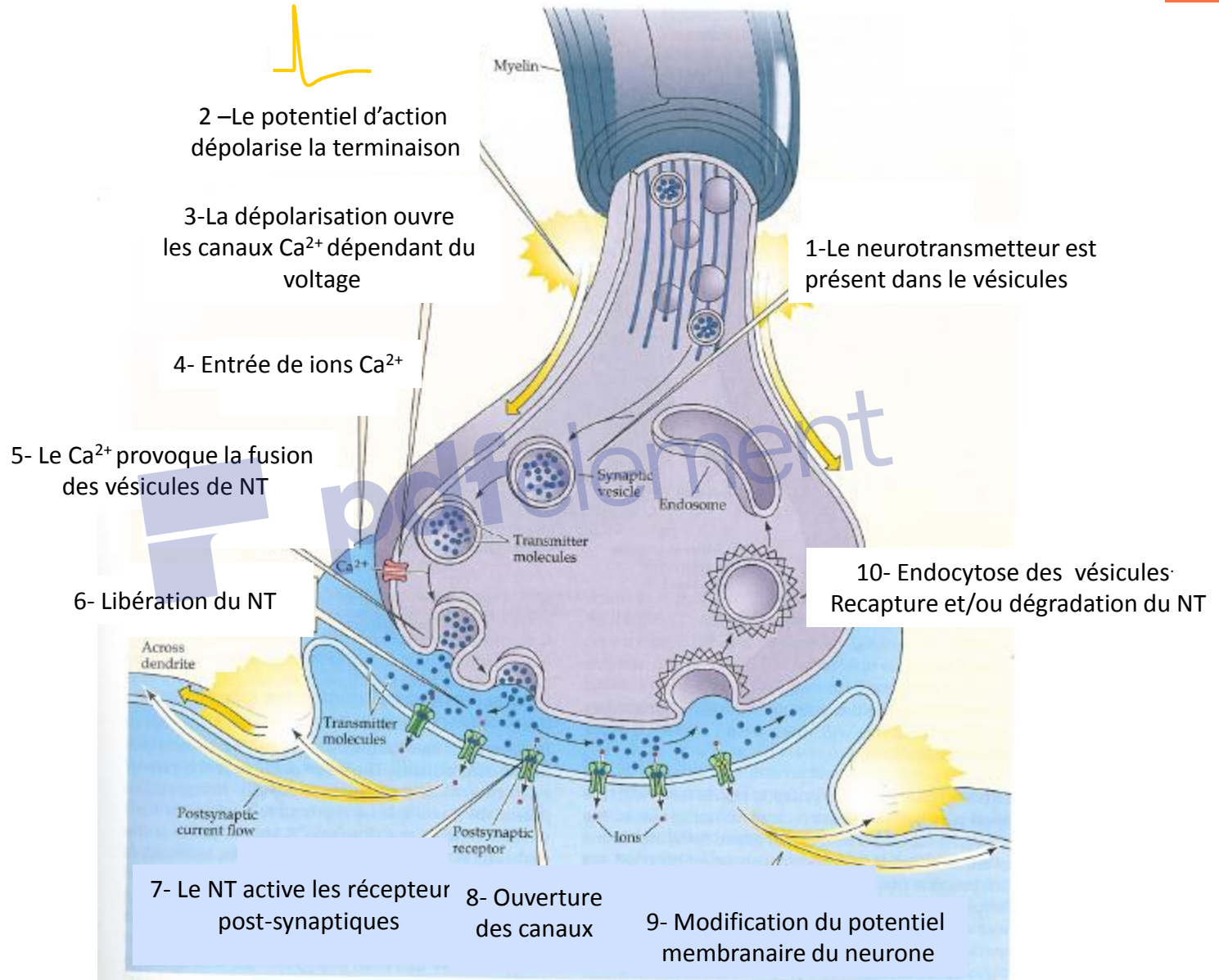
**Une des cibles principales des médicaments à action neuropharmacologique est**

**la synapse**



# Neuro pharmacologie

## La synapse:



# Neuropharmacologie

## Action des drogues



Augmentation de la transmission synaptique

[Retirer le filigrane maintenant](#)



Réduction de la transmission synaptique

Précurseurs des NT

Inhibiteurs de la synthèse des NT

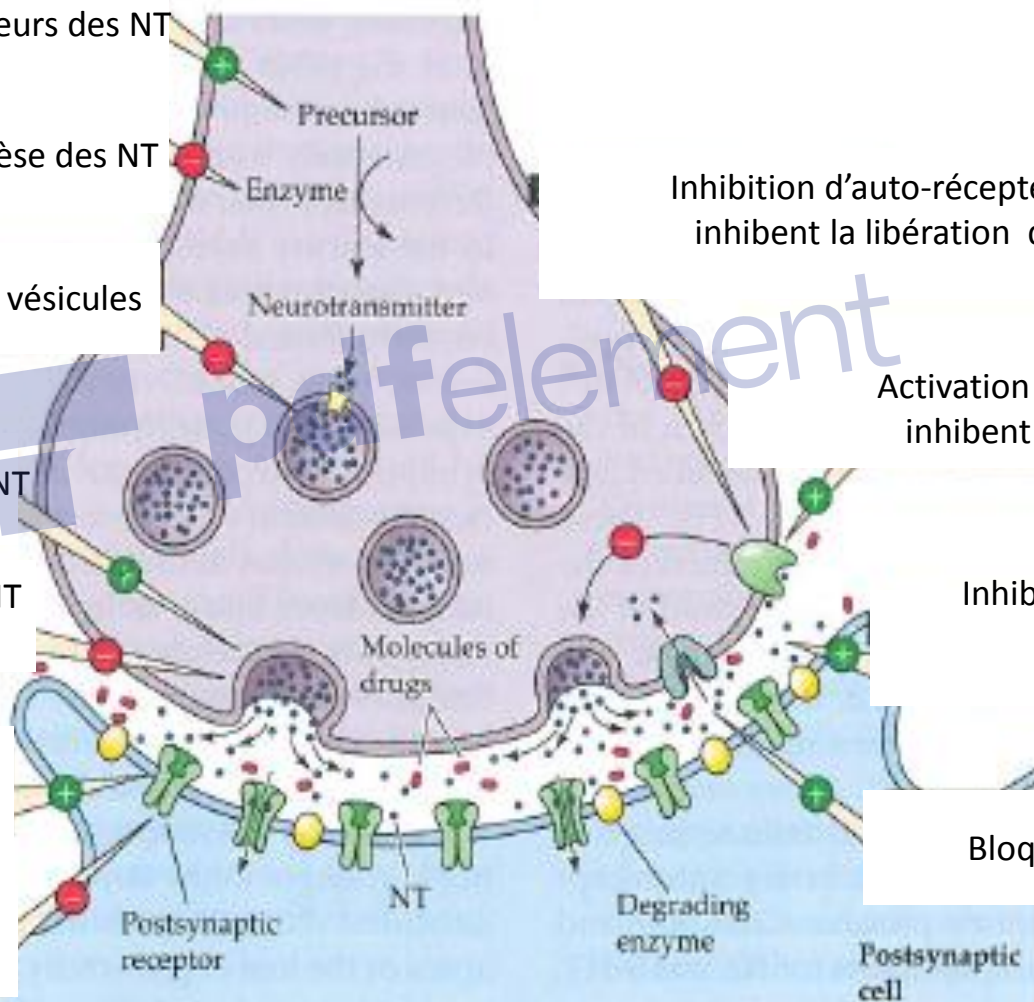
Bloqueurs du remplissage de vésicules

Inhibition d'auto-récepteurs qui inhibent la libération du NT

Activation d'auto-récepteurs qui inhibent la libération du NT

Inhibiteurs de la dégradation du NT

Bloqueurs de la recapture du NT



Stimulateurs de la libération du NT

Inhibiteurs de la libération du NT

Stimulateurs des récepteurs

Inhibiteurs des récepteurs

Postsynaptic receptor

NT

Degrading enzyme

Postsynaptic cell

Molecules of drugs

# Neuropharmacologie

## Synapse excitatrice

## Synapse inhibitrice

**NT:** Glutamate,  
noradrénaline, acétylcholine

Acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA)

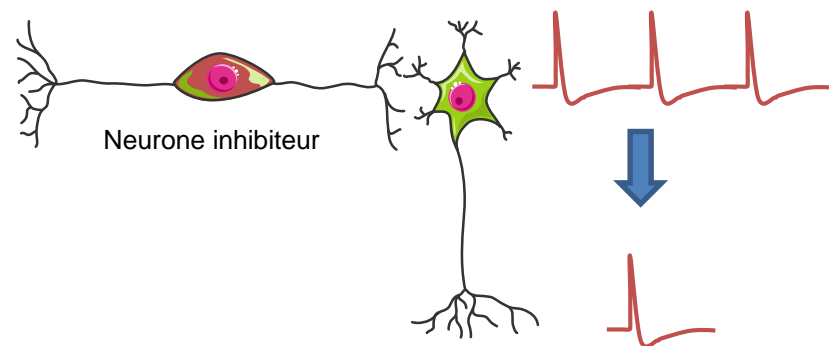
**Mécanismes:** Ouverture de canaux perméables  
aux cations ( $\text{Na}^+$   $\text{Ca}^{2+}$ )

Ouverture de canaux perméables  
aux anions ( $\text{Cl}^-$ )

## Effets:



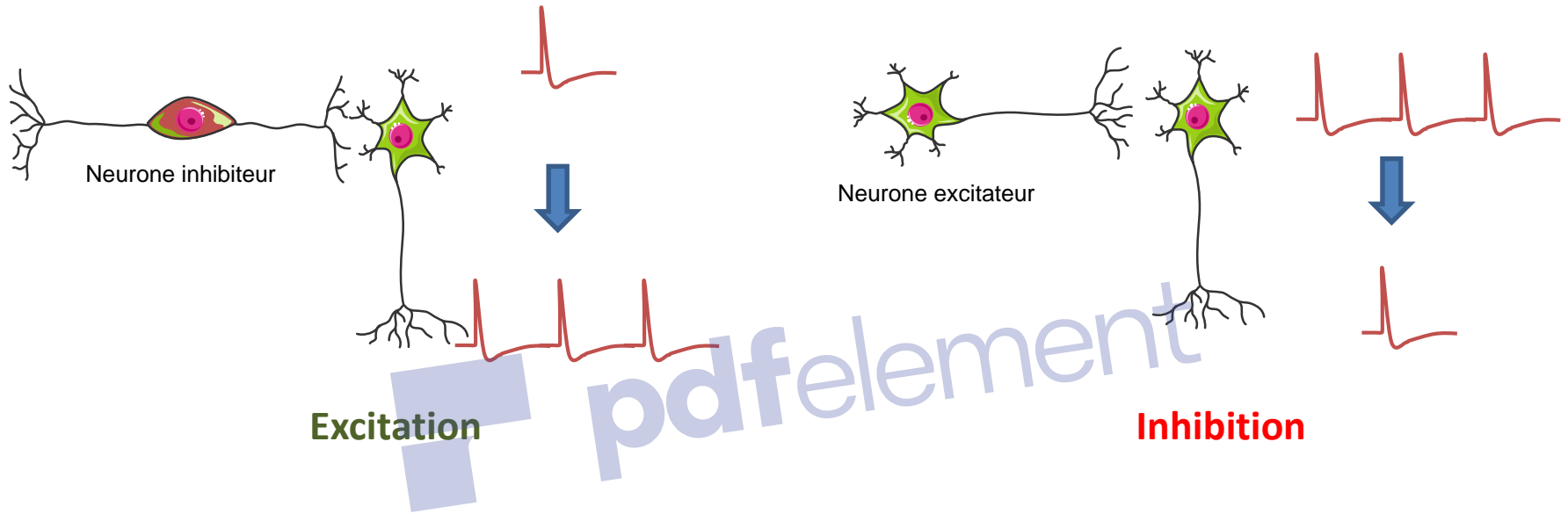
**Excitation**



**Inhibition**

# Neuropharmacologie

Ex un médicament qui réduit la transmission synaptique

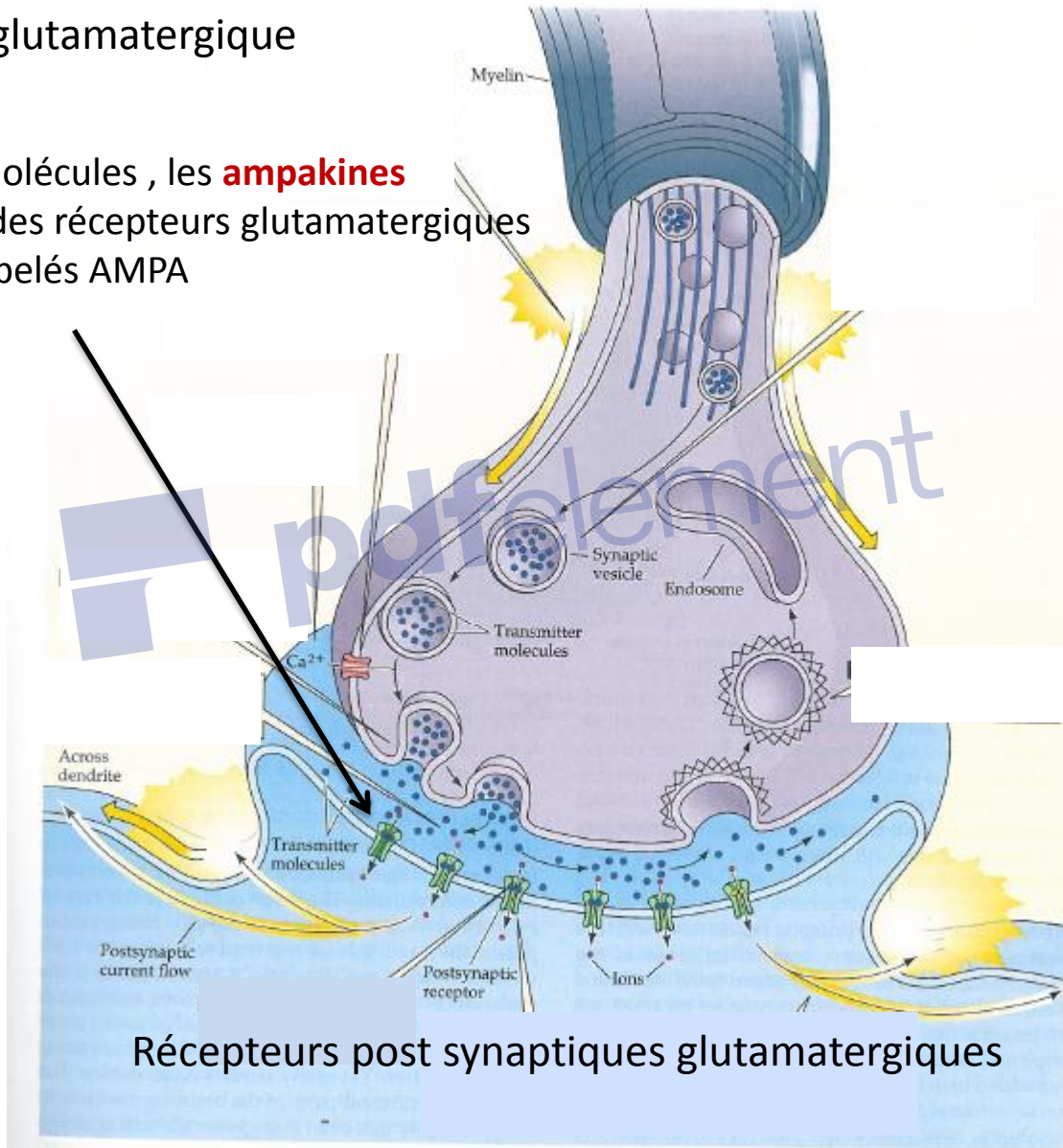


**L'effet fonctionnel d'une drogue qui agit au niveau synaptique dépend du type de synapse**

# Neuropharmacologie

**Exemple:** synapse glutamatergique

Une classe de molécules, les **ampakines** favorisent l'activation des récepteurs glutamatergiques appelés AMPA



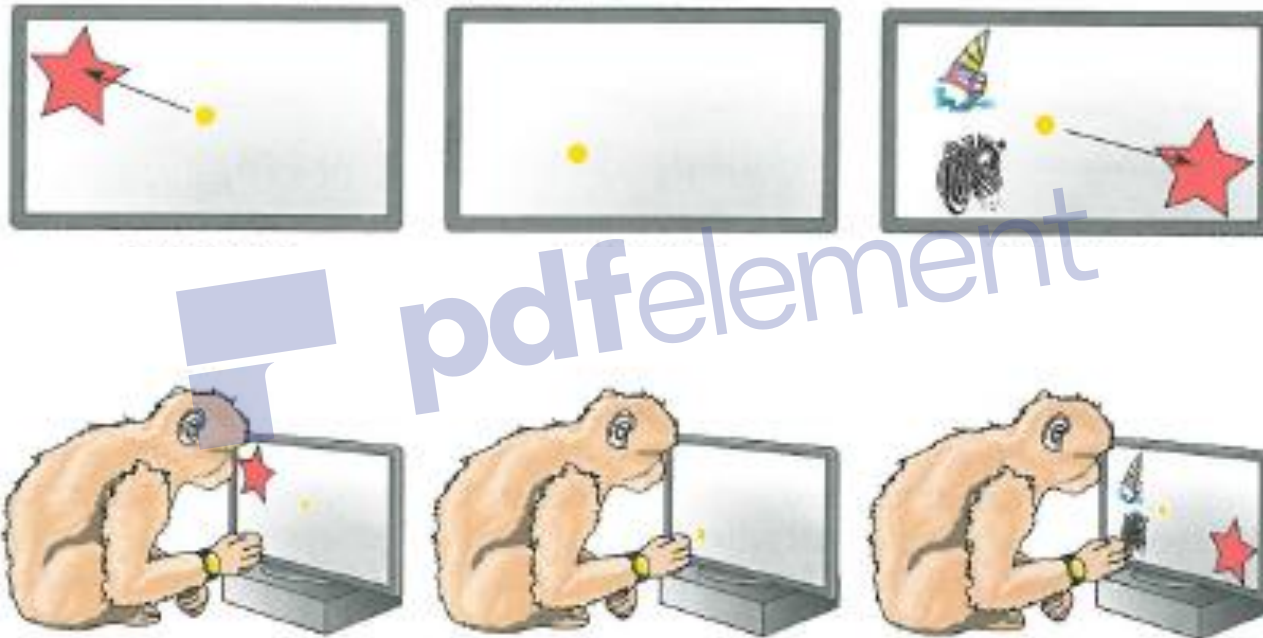
Récepteurs post synaptiques glutamatergiques



# Neuropharmacologie

L'administration de l'ampakine (Cx7171) (intraveineuse) augmente les performances de mémoire chez le singe

Écran d'ordinateur



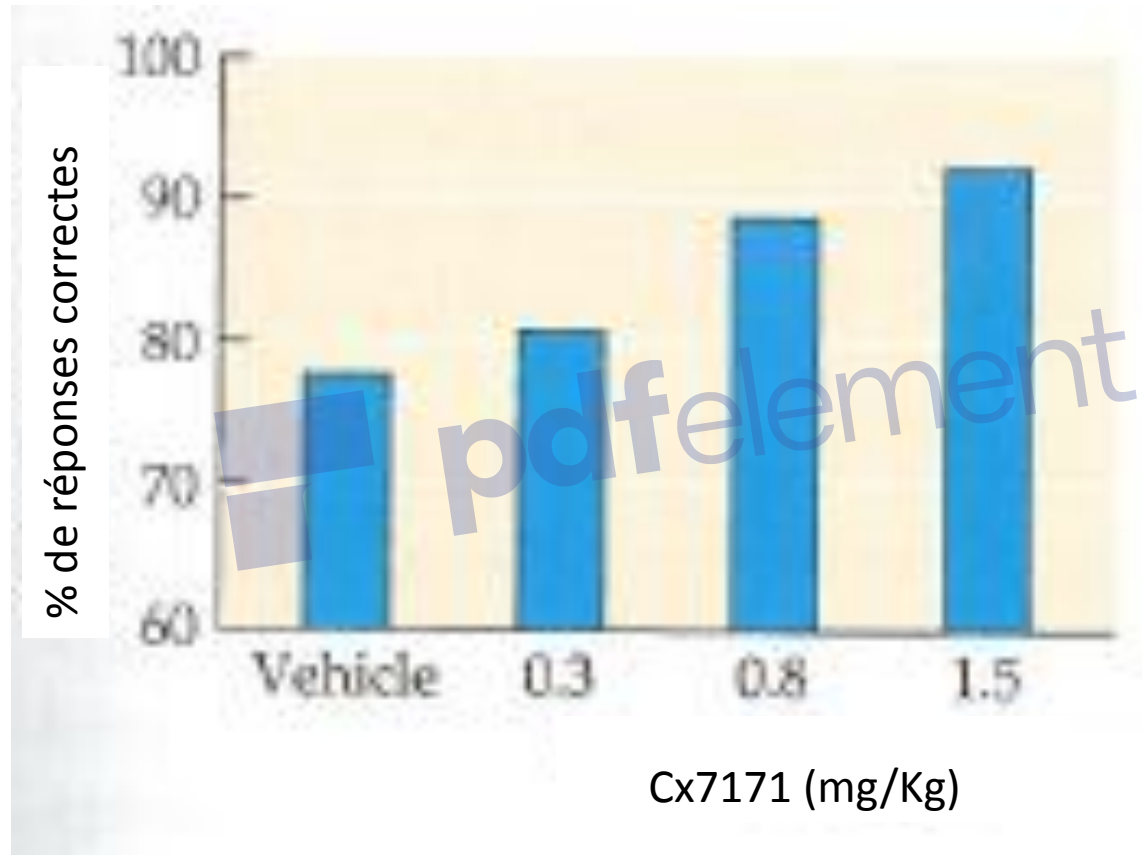
Le singe apprend à déplacer le curseur jaune sur une cible (ex. étoile)

La cible disparaît pour un certain temps ( le singe doit garder en mémoire la cible)

En présence d'autres objets le singe doit se rappeler et indiquer la cible ( en déplacer le curseur)

# Neuropharmacologie

La performance mnésique chez le singe augmente avec la dose d'ampakine.



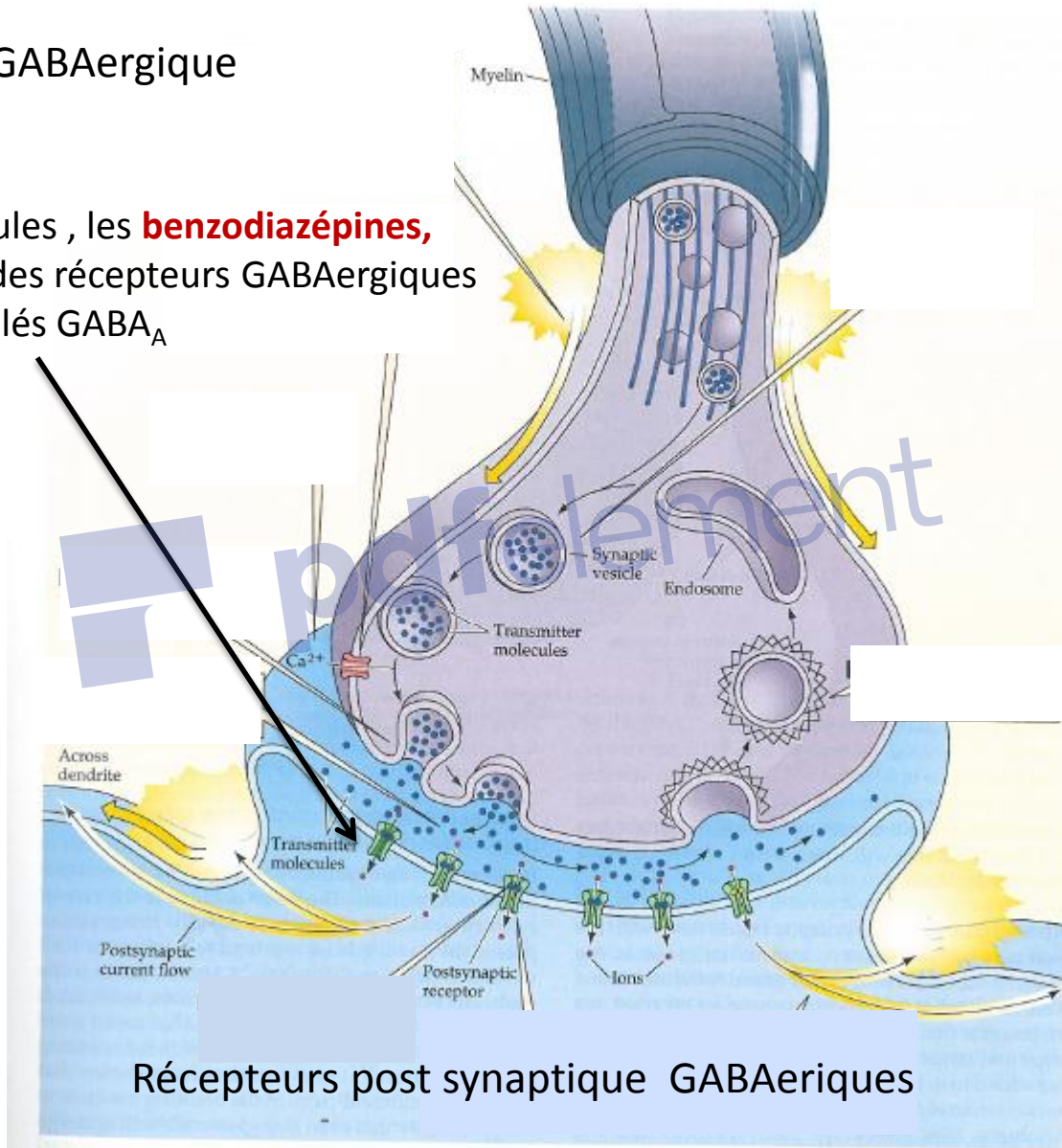
**Selon plusieurs études cliniques, les ampakines n'ont pas d'effet chez les humains**



# Neuropharmacologie

**Exemple:** synapse GABAergique

Une classe de molécules, les **benzodiazépines**, favorisent l'activation des récepteurs GABAergiques appelés GABA<sub>A</sub>



Récepteurs post synaptique GABAeriques

**L'administration des benzodiazépines a un effet sédatif et antiépileptique**

# Psychopharmacologie

Retirer le filigrane maintenant

Science qui étudie les substances pharmacologiques qui agissent sur les sensations et l'humeur

(Substances psychoactives ou psychotropes)

**Utilisation religieuse:** Enthéogènes (genèse d'une inspiration divine)

Ex. peyotl

Effet hallucinogène

Principe active mescaline

(Activateur du récepteur 5HT<sub>2</sub>)



Ex. éthanol

Effet dépresseur

Récepteur GABA<sub>A</sub> ↑

Récepteur nACh ↑

Récepteur NMDA ↓

**Utilisation récréative**



**Utilisation thérapeutique**

Ex fluoxétine (Prozac)

Anti-dépresseur

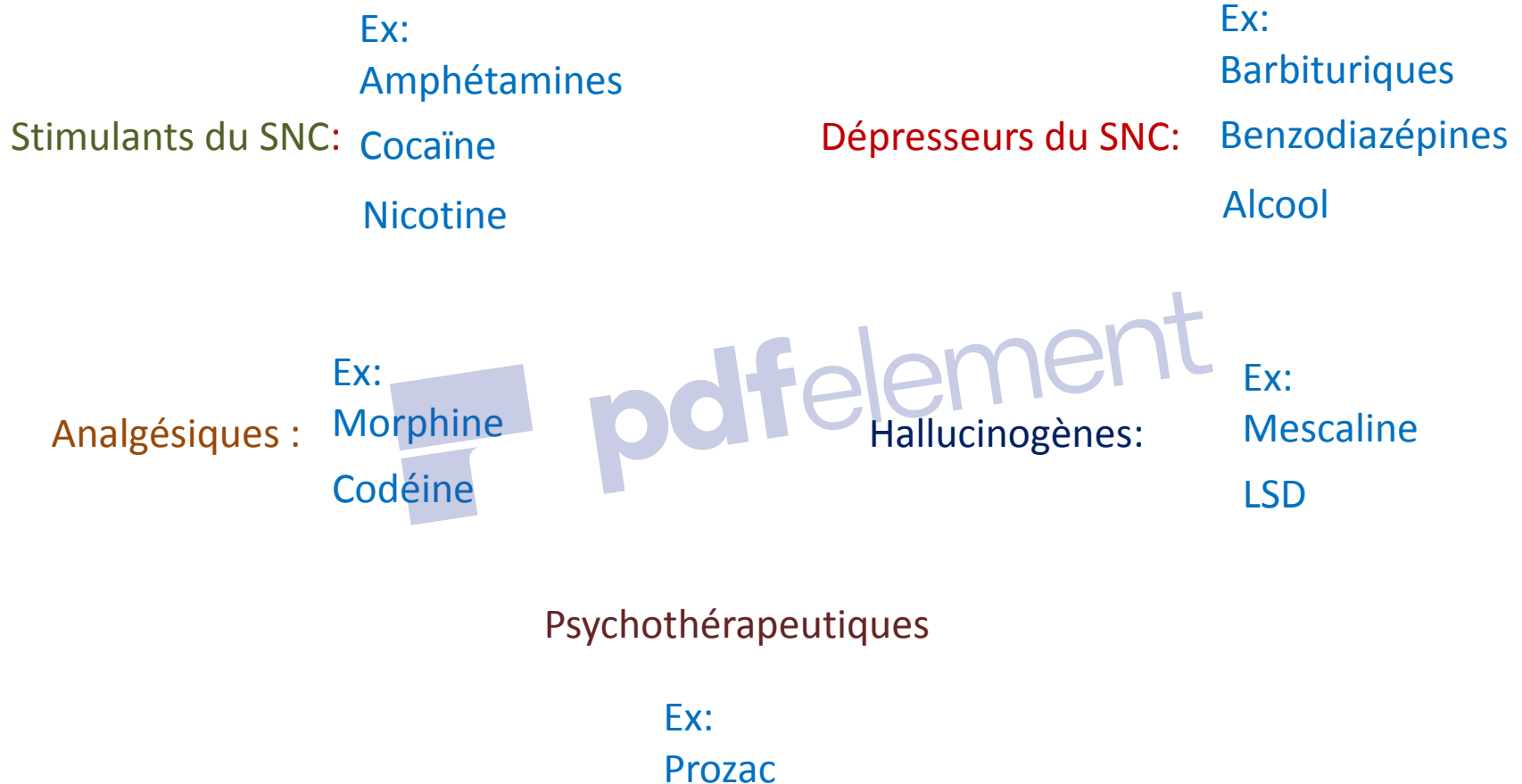
Bloque la recapture de sérotonine



# Psychopharmacologie

## Catégorie des drogues psychoactives

Retirer le filigrane maintenant



SNC= système nerveux centrale

# Psychopharmacologie

## Catégorie des drogues psychoactives

Retirer le filigrane maintenant

Les psychotropes agissent en modifiant le **tonus psychique**

### Tonus psychique:

Vigilance (attention/capacité de perception)

préfixe **noo**

Humeur (disposition affective et émotionnelle)

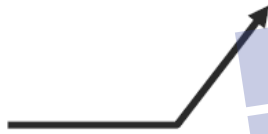
préfixe **thymo**

# Psychopharmacologie

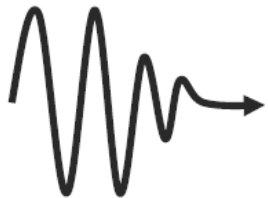
## Psychotropes



Qui diminue le tonus psychique = psycholeptique



Qui augmente le tonus psychique = psycho-analeptique



Qui normalise le tonus psychique = psycho-isoletique



Qui perturbe le tonus psychique = psychodysleptique

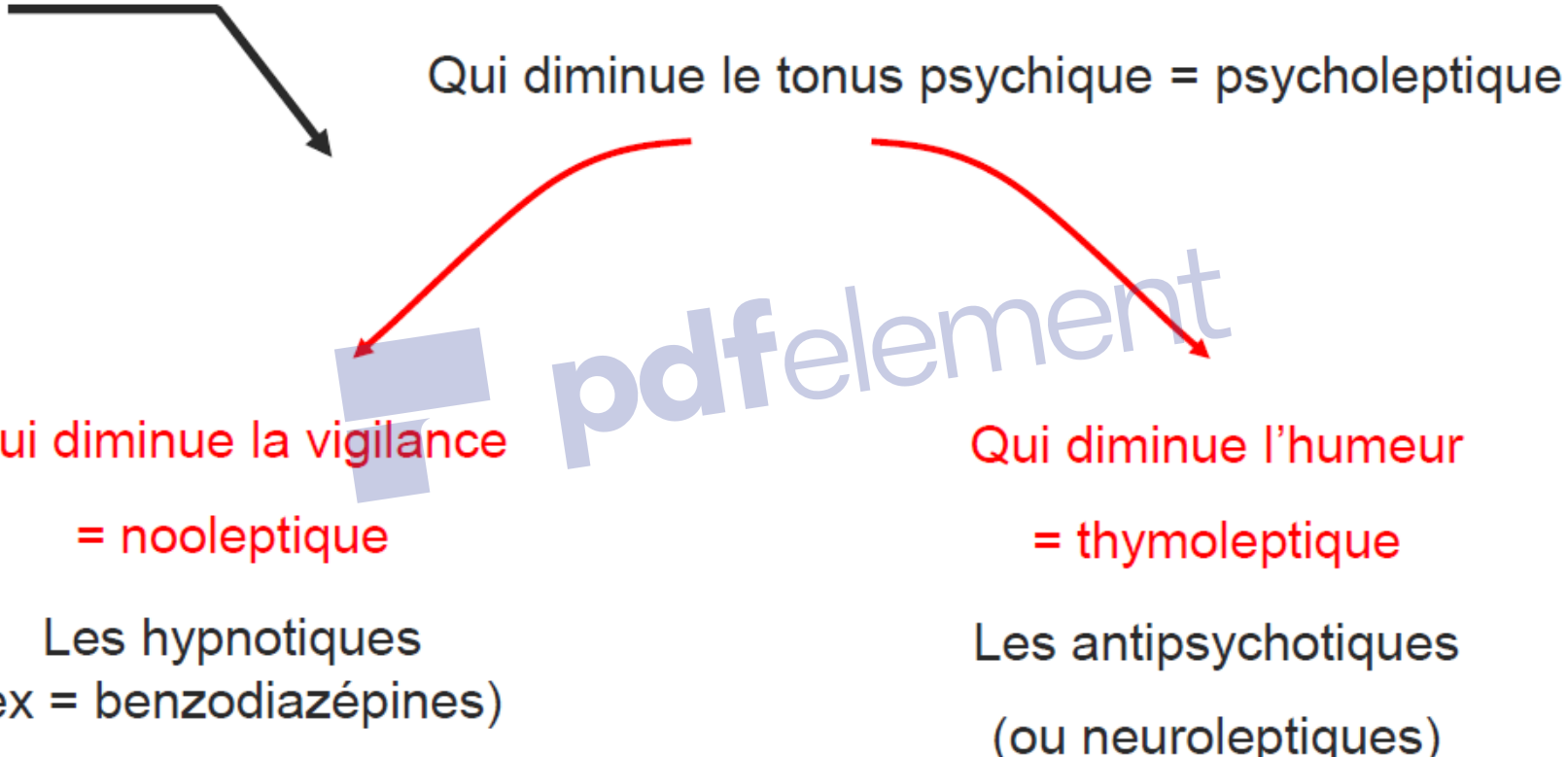
# Psychopharmacologie

Psychotropes

Vigilance : préfixe **noo**

Humeur : préfixe **thymo**

Qui diminue le tonus psychique = psycholeptique



Qui diminue la vigilance  
= nooleptique

Les hypnotiques  
(ex = benzodiazépines)

Qui diminue l'humeur  
= thymoleptique

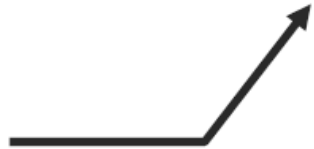
Les antipsychotiques  
(ou neuroleptiques)

# Psychopharmacologie

Psychotropes

Vigilance : préfixe **noo**

Humeur : préfixe **thymo**



Qui augmente le tonus psychique = psycho-analeptique



Qui augmente la vigilance

= noo-analeptique

Les psychostimulants  
(ex = amphétamines)

Qui augmente l'humeur

= thymo-analeptique

Les antidépresseurs

# Psychopharmacologie

Psychotropes

Vigilance : préfixe **noo**

Humeur : préfixe **thymo**



Qui normalise le tonus psychique = psycho-isoletptique



pdfelement

Qui normalise l'humeur

= normothymique

TTT troubles bipolaires de l'humeur

(ex : Lithium)



# Psychopharmacologie

Psychotropes

Vigilance : préfixe **noo**

Humeur : préfixe **thymo**



Qui perturbe le tonus psychique = psychodysléptique



pdfelement



Les hallucinogènes (LSD)

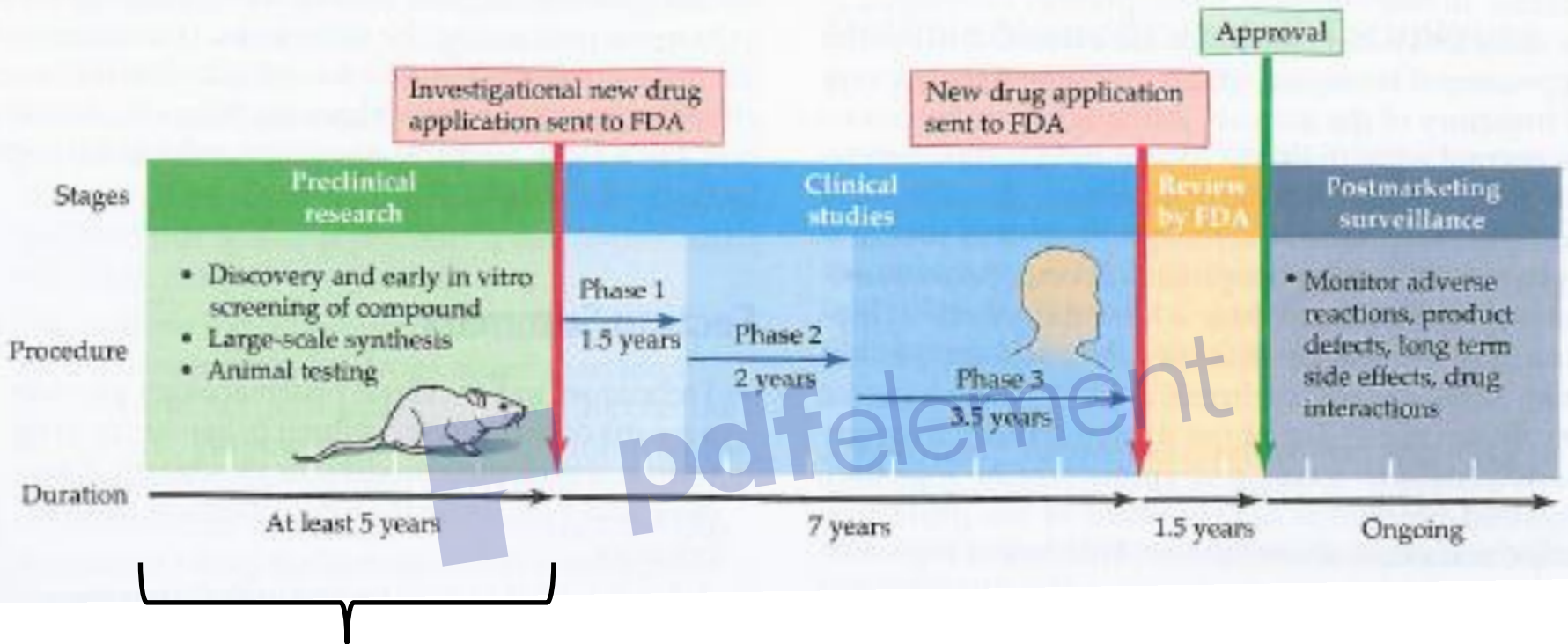
Les enivrants (alcool)

Les stupéfiants (héroïne)

# Psychopharmacologie

Retirer le filigrane maintenant

## Recherche clinique



**Comment on évalue l'efficacité d'une drogue psychotrope sur des modèles animaux ?**

Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM)

# Psychopharmacologie

Méthodes de recherche chez les animaux dans la phase de recherche préclinique

**Leur objectif principal est d'évaluer l'action d'une substance psychoactive**

**en se basant:**

**-sur l'évaluation du comportement animal**

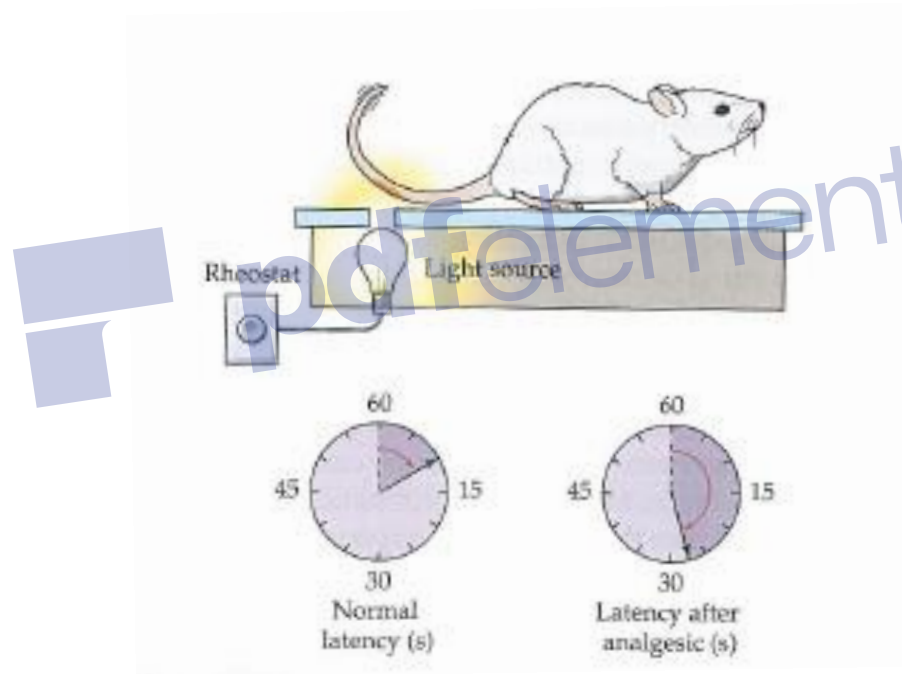
**-sur des mesures biochimiques du liquide cébrospinal**

**-sur des mesures histo-immunochimiques et biomoléculaires**

# Psychopharmacologie

Méthodes de recherche chez les animaux dans la phase de recherche préclinique

Analgésiques :



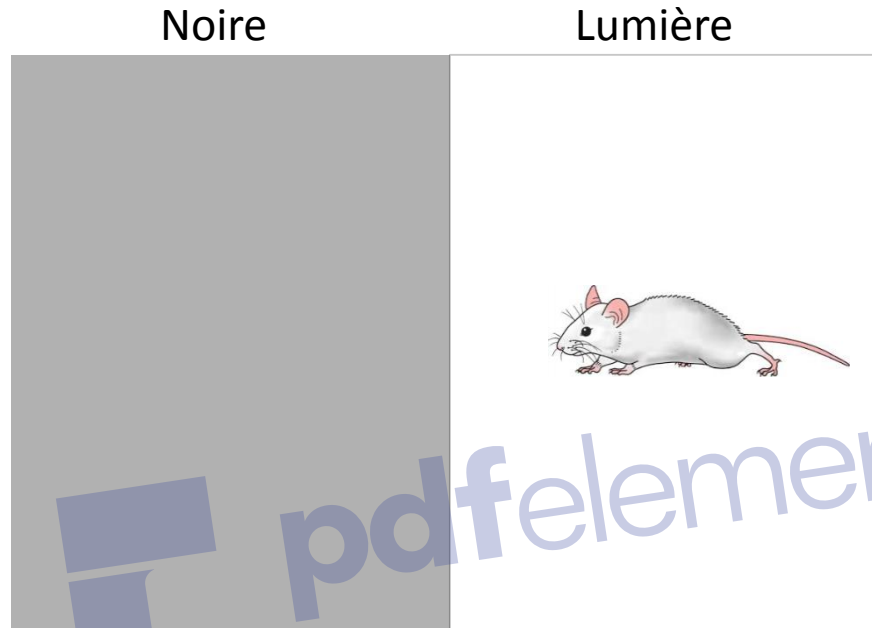
Test du retrait de la queue

# Psychopharmacologie

Méthodes de recherche chez les animaux dans la phase de recherche préclinique

Retirer le filigrane maintenant

Dépresseurs du SNC:



Light-dark crossing task

Les rats sont rassurés quand se trouvent dans l'obscurité.

Le rapport entre le temps passé dans le côté sombre (Ts) et le côté clair (Tc) de la boîte est utilisé comme mesure d'anxiété

Si une substance a une action anxiolytique produit une réduction de Ts/Tc

# Psychopharmacologie

Retirer le filigrane maintenant

Méthodes de recherche chez les animaux dans la phase de recherche préclinique

Psychothérapeutiques



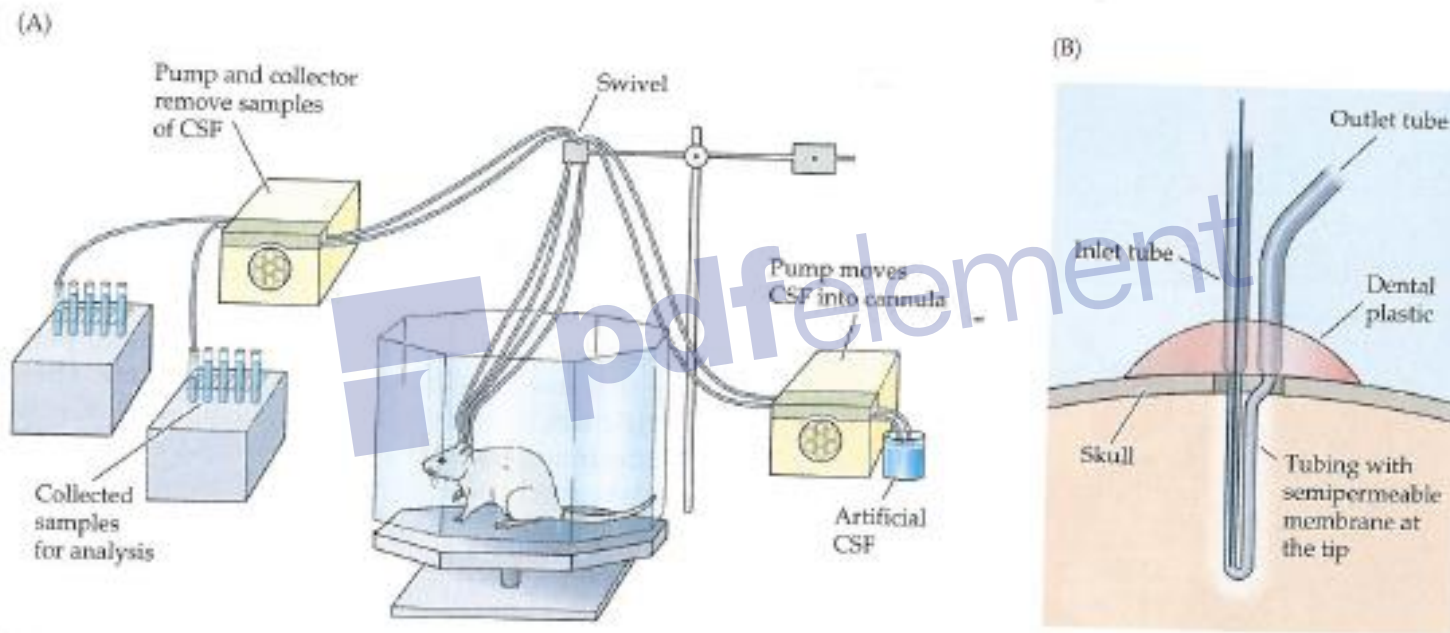
Test de la nage forcée  
(modèle dépression)

Une substance antidépressive est censée augmenter le temps pendant lequel le rat nage  
avant de couler

# Psychopharmacologie

Méthodes de recherche chez les animaux dans la phase de recherche préclinique

## Mesures biochimiques

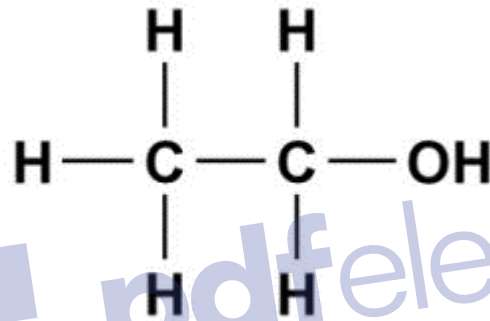


## Microdialyse

Permet de détecter des petits volumes de liquide cérébro-spinal

Utile pour le dosage de neurotransmetteur

## Alcool éthylique



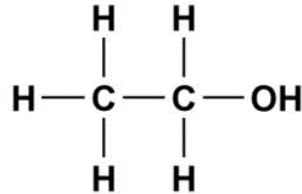
Psychotrope dépresseur à action sédatrice-hypnotique  
(nooleptique)



## Alcool éthylique

### Pharmacocinétique:

Molécule non ionisée



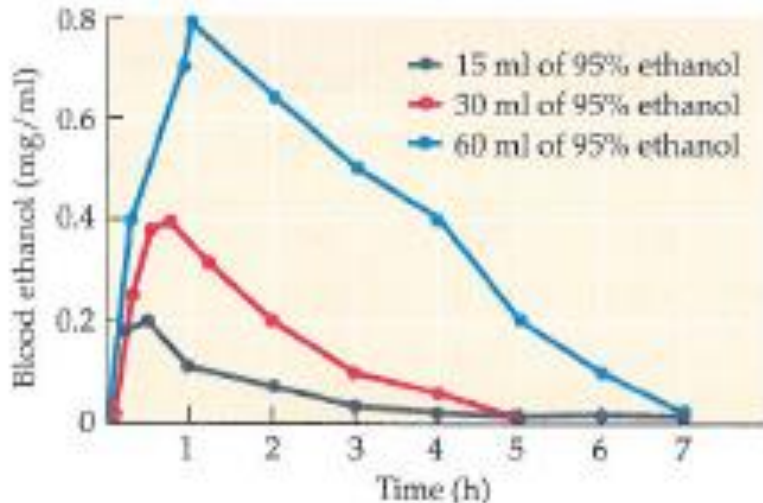
Absorbée dans: estomac 10% ;intestin 90%

Facteurs qui affecte l'absorption:

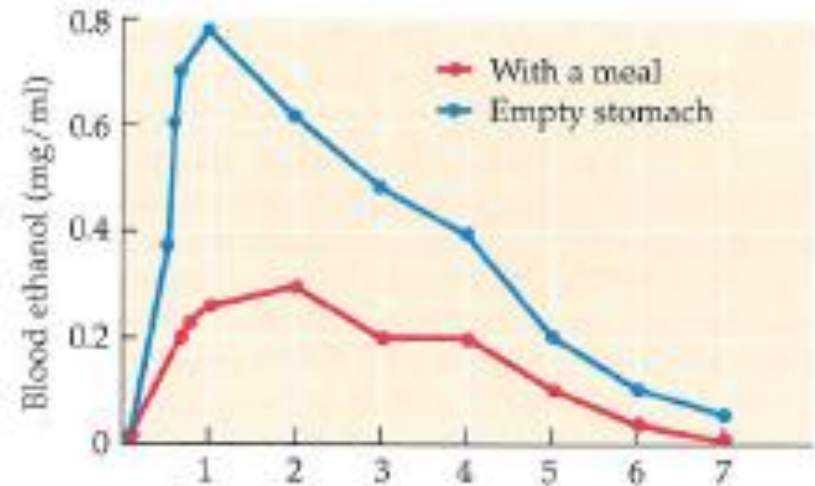
Dose

Présence de nourriture dans l'estomac

(A) Different oral doses



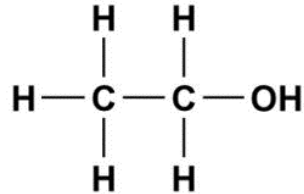
(B) Full or empty stomach



## Alcool éthylique

### Pharmacocinétique:

Molécule non ionisé



Absorbée dans: estomac 10% ;intestin 90%

Facteurs qui affecte l'absorption:

Présence de Alcool déshydrogénase dan le fluide gastrique

Cet enzyme est plus active dans les hommes que dans les femmes

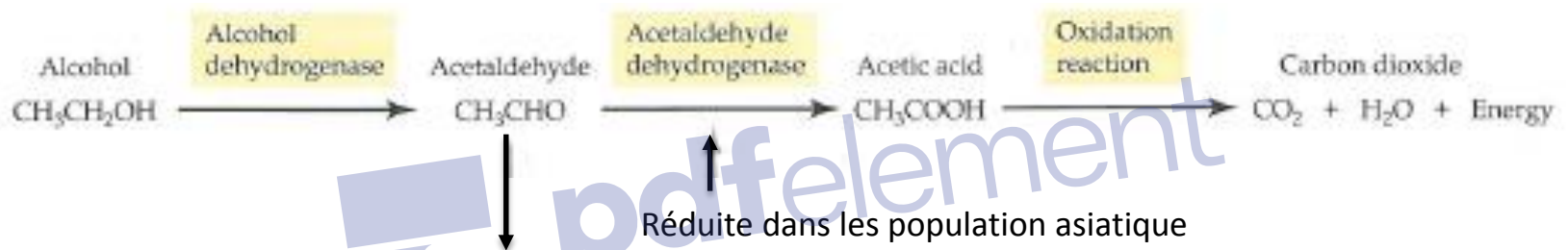
L'aspirine agit comme inhibiteur de Alcool déshydrogénase

La présence de lait semblerait diminuer l'absorption d'alcool.

## Alcool éthylique

### Pharmacocinétique:

Métabolisme: 95 % au niveau du foie, 5% excrétion pulmonaire



Effets toxiques:

Nausée,

Migraine

Augmentation fréquence cardiaque

CYP450 2E1 qui participe aussi au métabolisme d'autres médicaments

# Psychopharmacologie

## Alcool éthylique

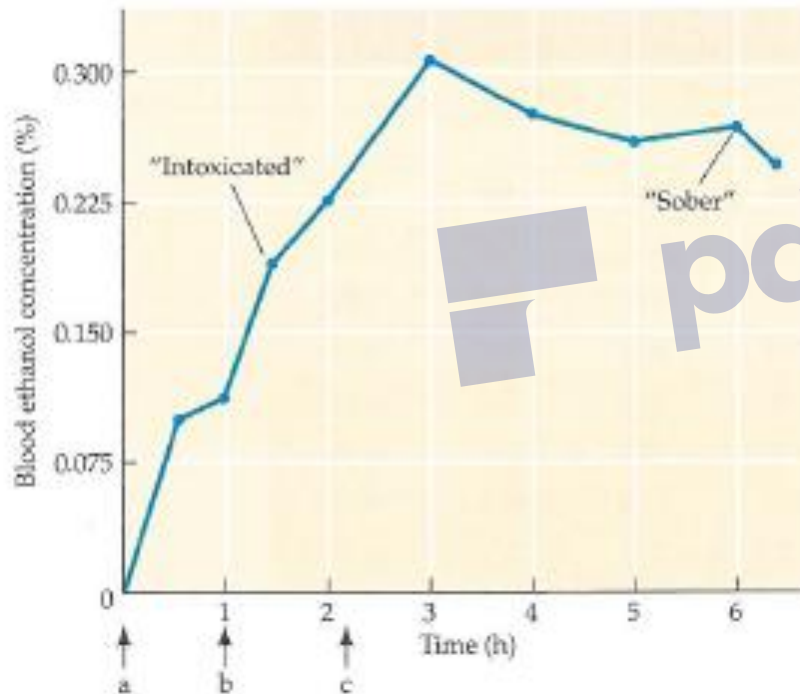
Retirer le filigrane maintenant

### Pharmacodynamique:

### Tolérance

#### Tolérance aiguë

(A) Acute tolerance



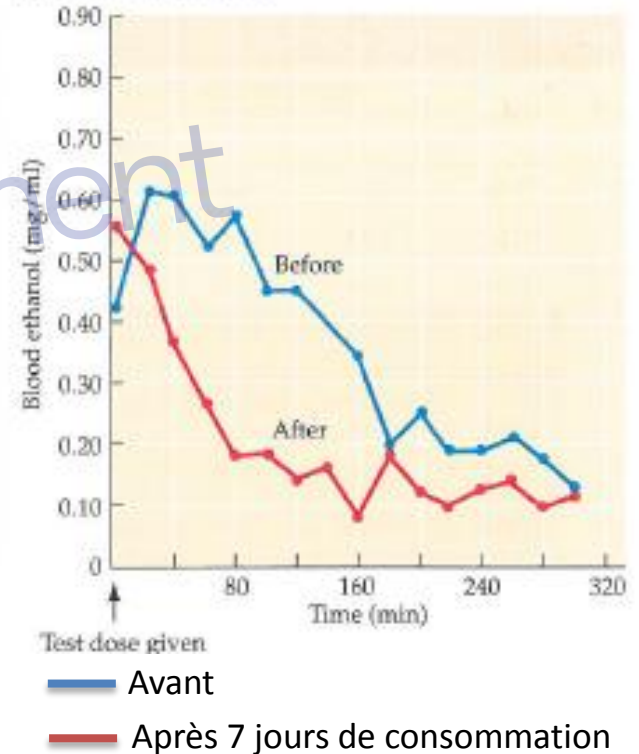
Certains des effets physico-physiques se terminent bien que le niveau reste élevé

La personne a l'impression d'être sobre, mais certaines de ses capacités physico-physiques restent altérées

(ex. ses performances de conduite sont plus faibles que pendant la période d'intoxication)

#### Tolérance métabolique

(B) Metabolic tolerance



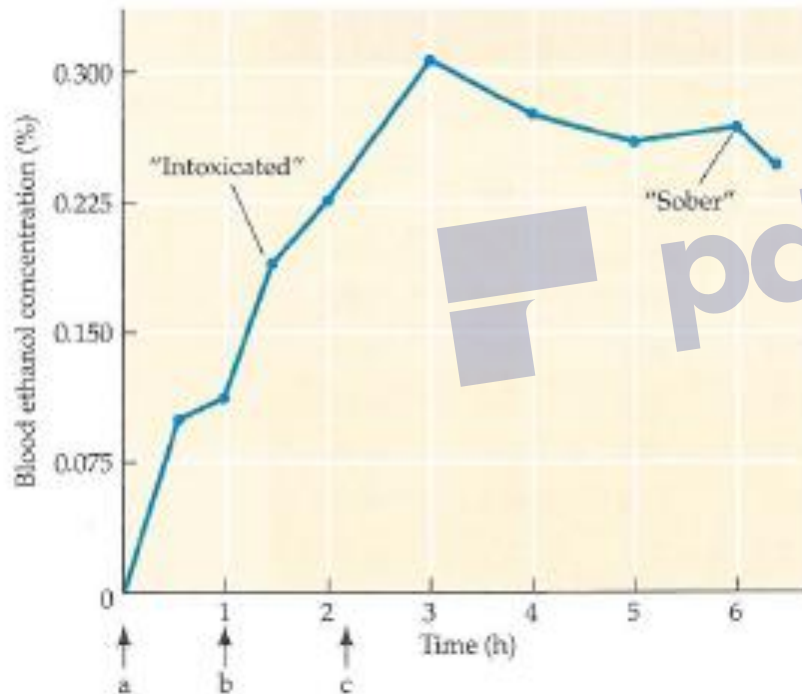
↑ CYP450 2E1

### Pharmacodynamique:

### Tolérance

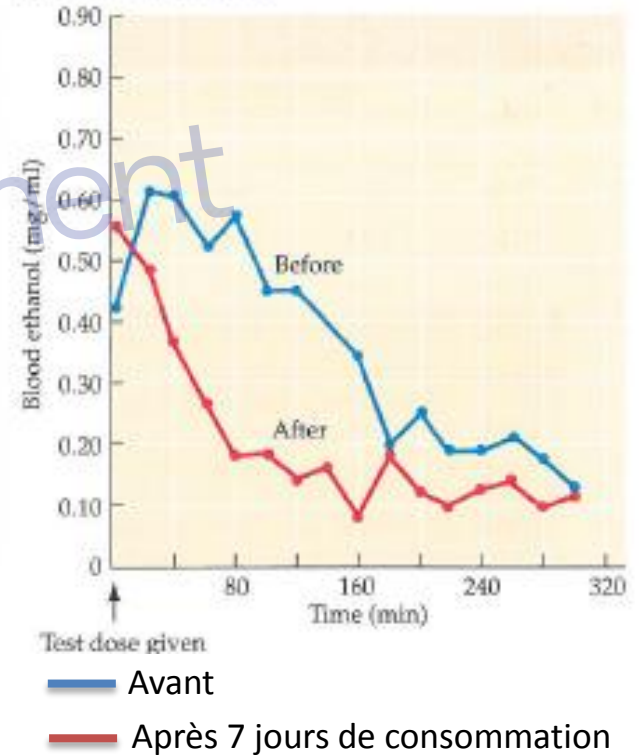
#### Tolérance aiguë

(A) Acute tolerance



#### Tolérance métabolique

(B) Metabolic tolerance



Tolérance comportementale: (ex. apprendre à marcher droit malgré l'ivresse)

Effet comportementales aiguës: Pour une personne de ~ 60 Kg

BAC	Effects on behavior	ml de vin/h
0.02–0.03	Minimal effects; slight relaxation; mild mood elevation	~ 140
0.05–0.06	Decreased alertness; relaxed inhibitions; mildly impaired judgment	~ 280
0.08–0.10	Loss of motor coordination; slower reaction times; less caution	~ 420
0.14–0.16	Major impairment of mental and physical control; slurred speech; exaggerated emotions; blurred vision; serious loss of judgment; large increases in reaction time	~ 840
0.20–0.25	Staggering; inability to walk or dress without help; tears or rage with little provocation; mental confusion; double vision	~ 1300
0.30	Conscious but in a stupor; unaware of surroundings	~ 2100
0.45	Coma; lethal for 50% of the population	~ 3500

BAC: Blood Alcohol Content (Alcoolémie) % du volume totale de sang ou g/l

Effet comportementales chroniques :

Déficits de mémoire

Apathie

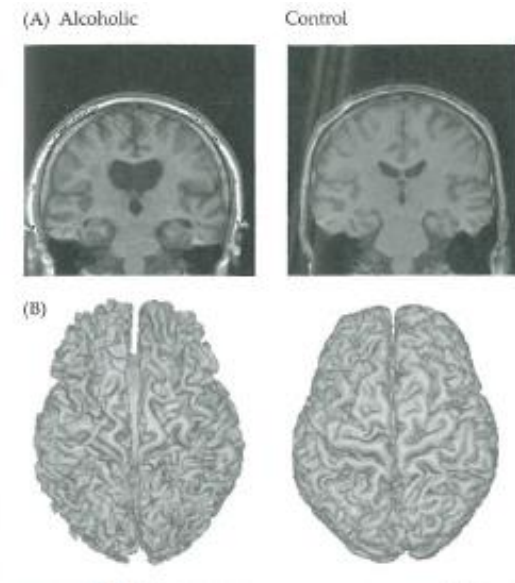
Dysfonction des fonctions exécutives ( habilité dans la formulations des stratégies et prise de décision)

Ataxie et incoordination motrice

Causes:

Dégénération neuronale (perte de volume cérébrale)

En partie due à une alimentation déficitaire (Ex. Vitamine B1)

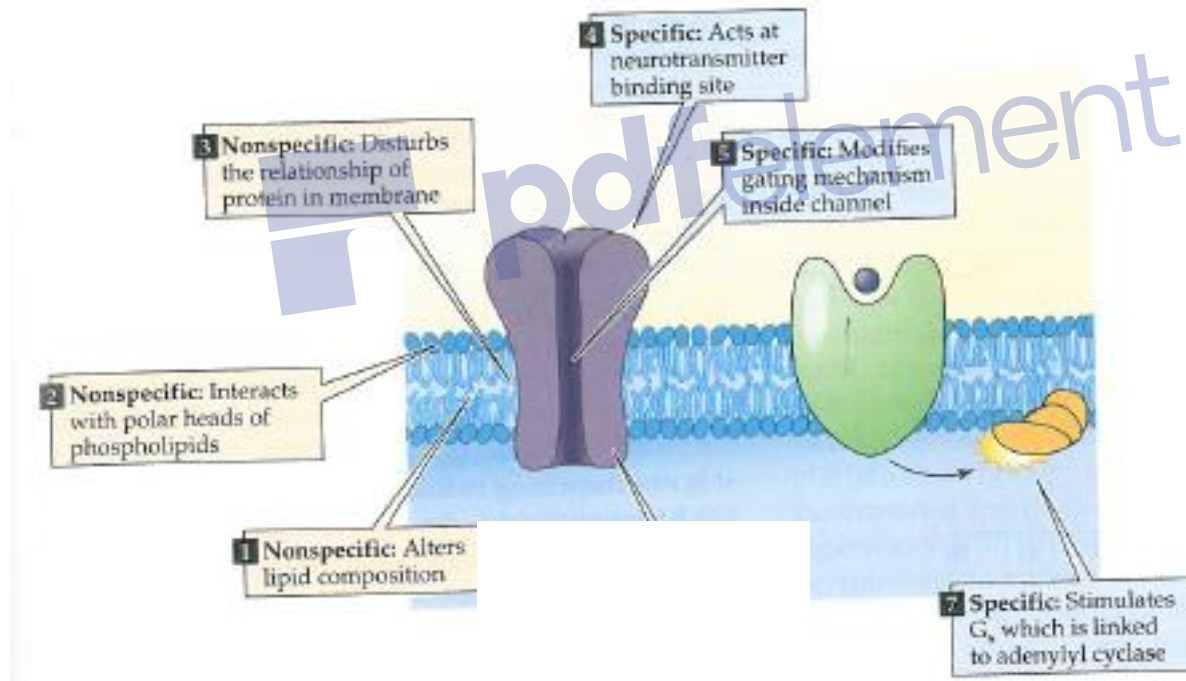




# Psychopharmacologie

## Alcool éthylique

Effet cellulaires (neuronales):





# Psychopharmacologie

## Alcool éthylique

Retirer le filigrane maintenant

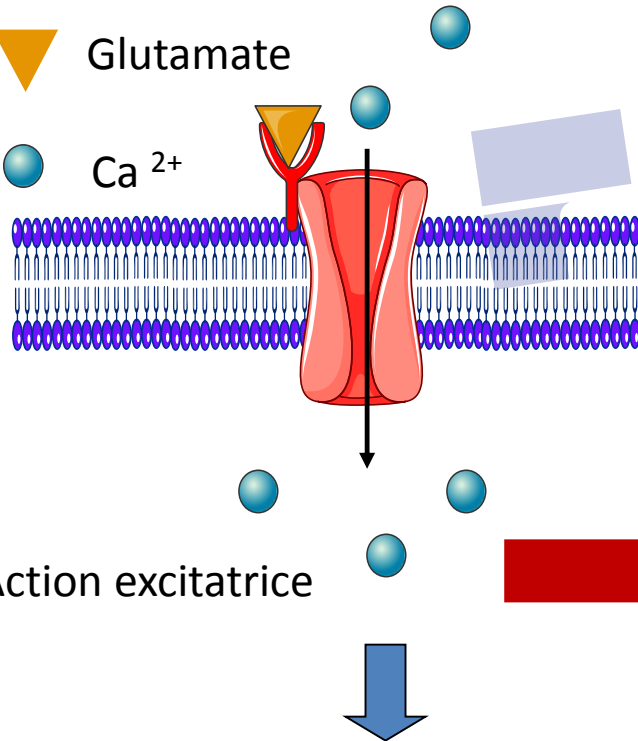
Effet cellulaires (neuronales):

### Transmission glutamatergique

Récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate)

Glutamate

Ca<sup>2+</sup>



Action excitatrice

Cytotoxicité (toxicité cellulaire)

### Effet aigues de l'alcool:

Antagoniste de récepteurs NMDA

Réduction de la libération de glutamate



Déficit de mémoire

(amnésie des événements pendant la phase d'intoxication)

### Effet chroniques de l'alcool:

Surexpression des récepteurs NMDA



Morte neuronale



Mémoire

Plasticité synaptique (modification de l'efficacité de la transmission synaptique)

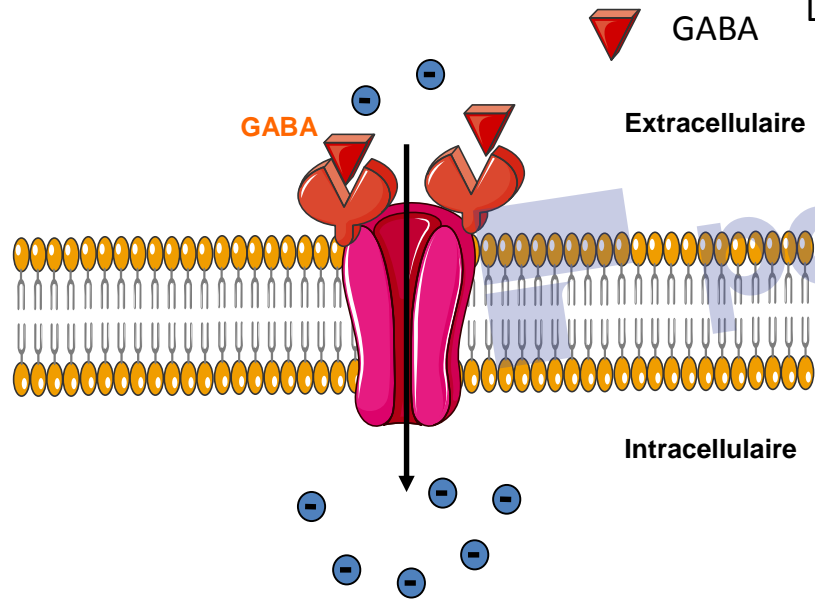
# Psychopharmacologie

## Alcool éthylique

Retirer le filigrane maintenant

Effet cellulaires (neuronales):

### Transmission GABAergique



Action inhibitrice

### Effet aigues de l'alcool:

Augmentation de l'hyperpolarisation produite par le GABA

Les effets sont similaires à ceux produits par les benzodiazépines

Les antagonistes GABAergiques réduisent les effets produits par l'alcool



Effets sédatifs et relaxants

### Effet chroniques de l'alcool:

Augmentation de la transmission GABAergique

Réduction des effets produits par les benzodiazépines



Hyperexcitabilité, tremblement

Crises épileptiques **Lors de l'abstinence**

**TABLE 10.3** Role of Selected Neurotransmitters in Cellular and Behavioral Effects of Alcohol

Neurotransmitter	Acute cellular effects	Chronic cellular effects	Behavioral effects
Glutamate	Receptor antagonism and reduces release	—	Memory loss
	—	Up-regulation of receptors and rebound increase in release	Rebound hyperexcitability of the abstinence syndrome
GABA	—	Extreme hyperexcitability and massive $Ca^{2+}$ influx (rebound)	Brain damage
	Acutely enhances GABA-induced $Cl^-$ influx to hyperpolarize	—	Sedative effects: anxiety reduction, sedation, incoordination, memory impairment
	—	Neuroadaptive decrease in GABA function without change in receptor number	Tolerance and signs of hyperexcitability during withdrawal (seizures, tremors)

# Psychopharmacologie

## Dépression

### ■ Pathologie psychiatrique hétérogène

### ■ Troubles psychiques :

- → dégradation de l'humeur
  - Tristesse intense / Désespoir / Pensées pessimistes
  - Dévalorisation de soi
  - Idée suicidaire
  - Anhédonie
- → ralentissement psychomoteur
  - Problème de concentration / Perte de motivation / Ralentissement cérébral
- Anxiété

### ■ Troubles physiques

- Insomnie (ou hypersomnie)
- Altération de l'appétit
- Diminution de la libido



# Epidémiologie de la dépression

## ■ Données épidémiologiques

- 3 millions de Français → 5%
- Sur 12 mois → 8%
- Sur une vie → 19%

## ■ Facteurs de risque :

- Sexe : 2 femmes pour 1 homme
- Adolescence
- Familial : susceptibilité génétique, enfance
- Environnement : évènement traumatisant, vie professionnelle

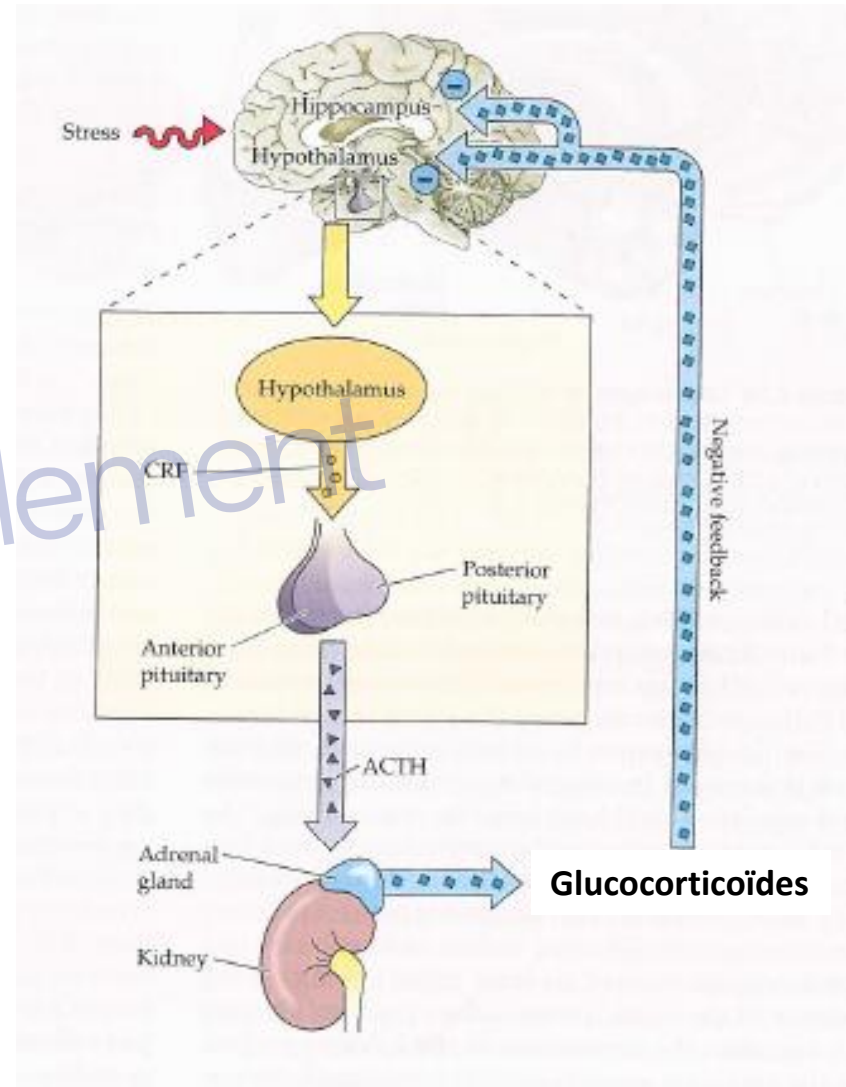
# Dépression

Comorbidité avec anxiété et stress

Axe HPA :  
(Hypothalamus, Pituitary gland, Adrenal gland )

CRF( Corticotropin Releasing Factor)

ACTH (Adrenocorticotropic hormone)



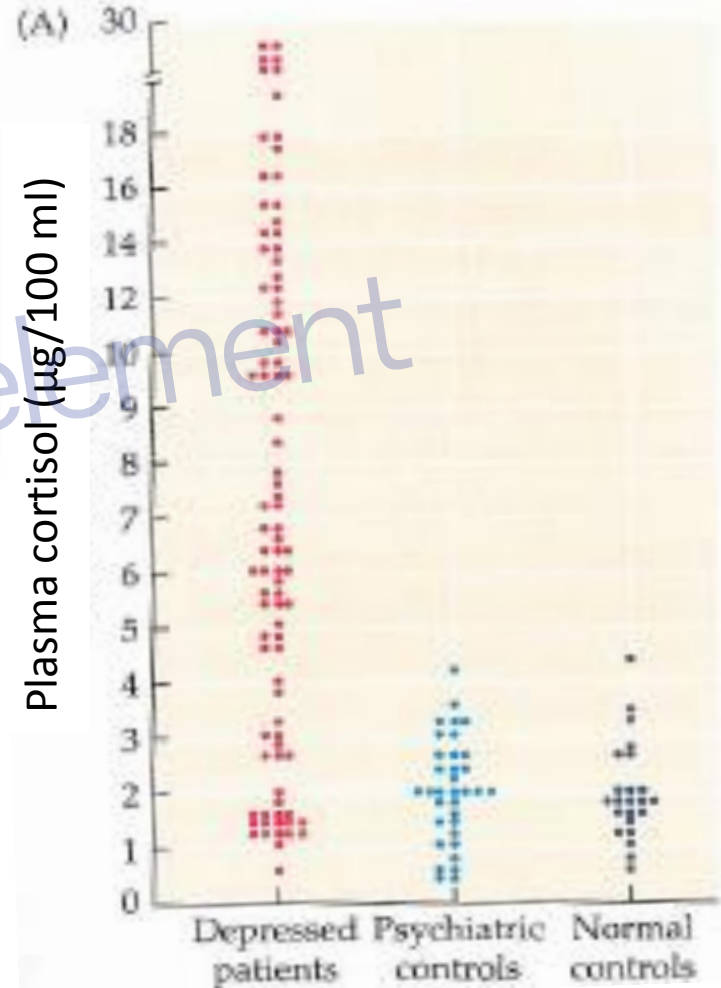
# Dépression

Comorbidité avec anxiété et stress

La concentration plasmatique de cortisol est augmenté dans le patients déprimé

Une hyperproduction de CRF

Le médicaments antidépressive diminuent la production de CRF





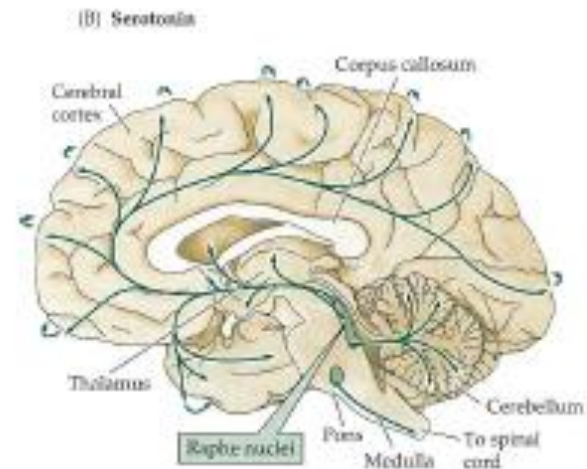
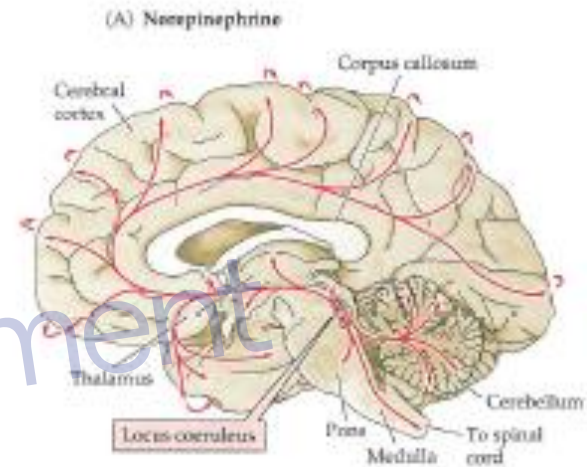
# Dépression causes biologiques

Hypothèse: réduction de la transmission synaptique des monoamines

Dopamine (DA)

Noradrénaline (NA)

Sérotonine (5HT)





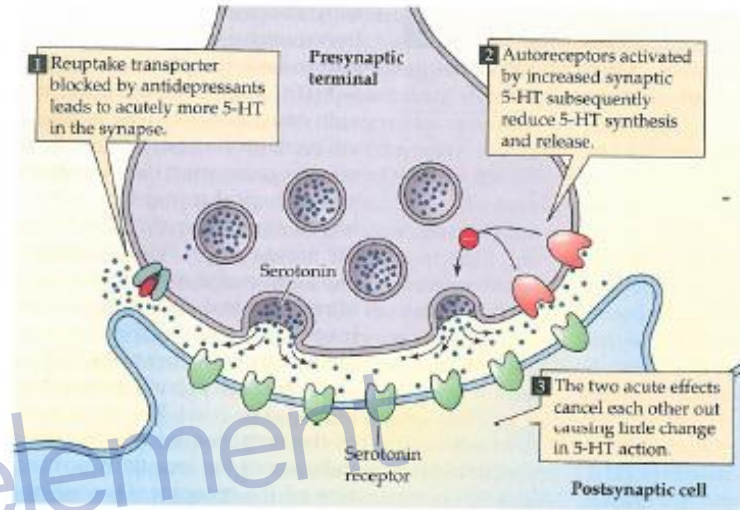
# Dépression causes biologiques

Les antidépresseurs nécessitent  
plusieurs semaines d'administration  
avant d'être efficaces

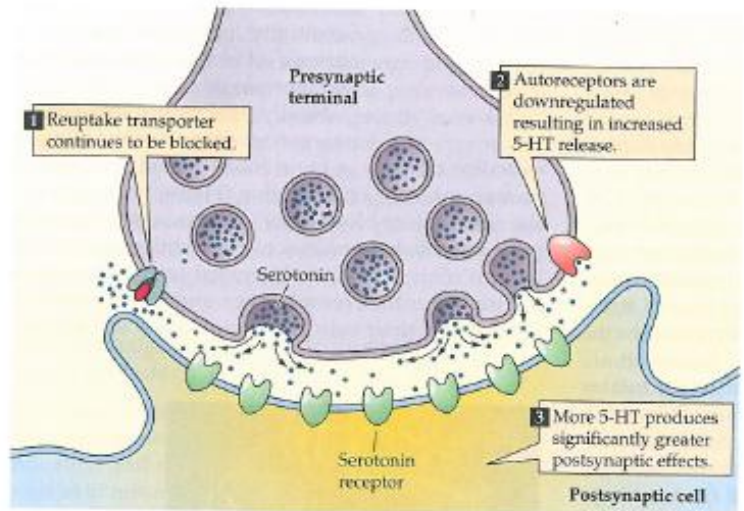
Hypothèse:

Des phénomènes de tolérance doit se mettre en  
lace pour augmenter la quantité des monoamines  
libéré.

(A) Acute effects of antidepressants



(B) Chronic effects of antidepressants



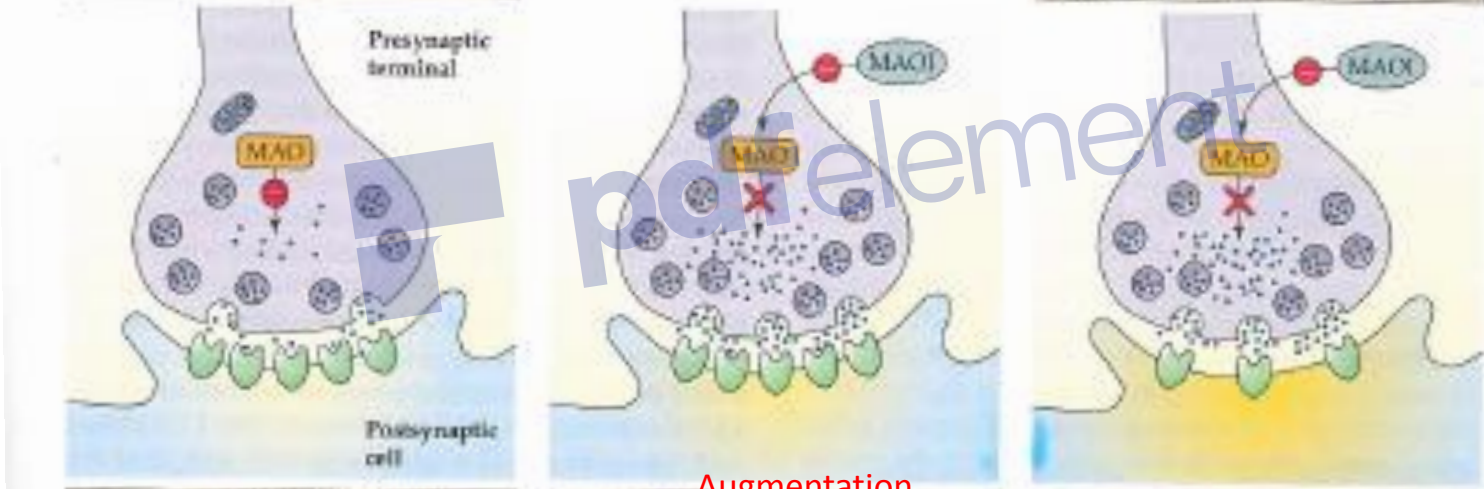
# Dépression causes biologiques

## Effets chronique des inhibiteurs des MAO

### Antagonistes of monoamine oxydase (MAO)

Libération augmenté

Libération augmenté



Augmentation  
transmission  
synaptique

Diminution des récepteurs  
postsynaptiques