

**Pharmacodynamie**

La pharmacodynamie étudie les effets pharmacologiques des médicaments et leurs modes d'action. L'effet d'un médicament résulte d'une interaction du médicament avec son site d'action :

- Modifications biochimiques ou biophysiques et une chaîne d'événements biologiques
- Effet pharmacologique
- Effet thérapeutique

**1-Interactions médicamenteuses :** Elles peuvent être liées soit à la pharmacodynamie soit à la pharmacocinétique

- **Synergie :** c'est l'augmentation de l'effet thérapeutique de deux médicaments pris conjointement, exemple paracétamol plus codéine, exemple IEC plus diurétique entraînent une diminution de la PA.
- **Potentialisation :** c'est l'augmentation de l'effet thérapeutique, elle concerne une des deux molécules, exemple benzodiazépines plus alcool, anti-vitamine K plus hypoglycémiant
- **Antagonisme :** c'est la diminution de l'effet thérapeutique de deux médicaments pris conjointement, exemple barbituriques plus pilule, tétracycline plus fer.

**2- Les différents types d'interactions médicamenteuses :**

PHARMACODYNAMIE	PHARMACOCINETIQUE
Elles ont lieu au niveau du site d'action	Absorption, exemple pansement gastrique
Exemple Récepteur et médicaments antagonistes soit par inhibition compétitive soit par inhibition non compétitive, exemples bêta bloquants en cardiologie	Distribution : accidents de défixation
Exemple cyclines plus rétinoïdes entraînent un risque d'hypertension artérielle	Métabolisme : inducteur enzymatique ; exemple barbiturique plus pilule ; inhibiteur enzymatique exemple macrolides plus théophylline
AINS plus antivitamine K entraînent un risque hémorragique.	Elimination ; fonction rénale augmentée exemple diurétiques, fonction hépatique modifiée

### 3-Mécanismes d'actions

**A-Médicaments à action non spécifique :** Pas d'interaction avec site cellulaire ou un organe spécifique et changement des propriétés physico-chimiques autour de la cellule.

- Exemples:** -Anti-acides (Hydroxyde d'Al+ hydroxyde de Mg MAALOX®)  
 -Mannitol: diurétique osmotique      \_ Huile de paraffine: laxatif

### B. Médicaments à action spécifique

**1. Remplacement** d'une substance endogène ou apport d'une substance nécessaire à l'organisme (endogène).

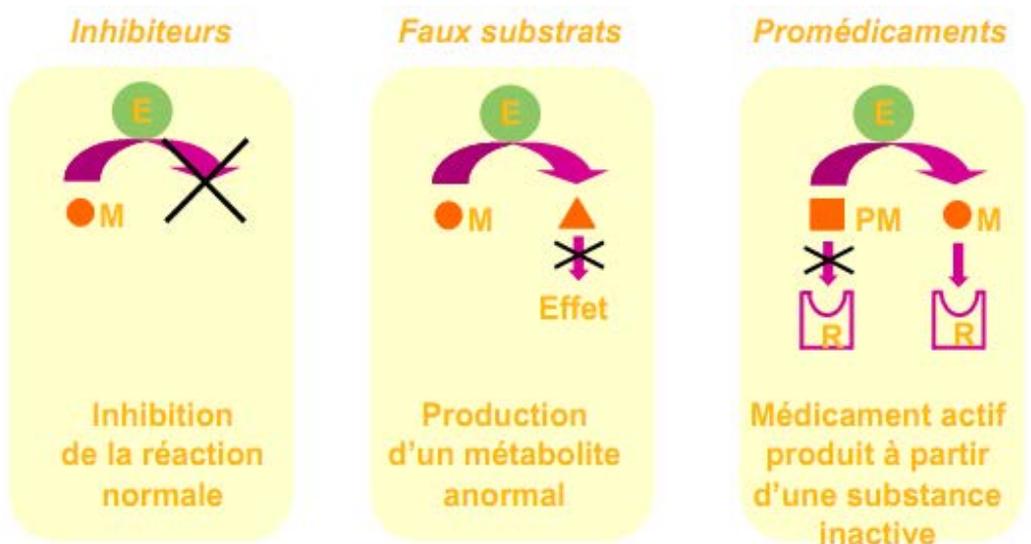
- **Défaut de synthèse :** \_ Insuline, \_ Facteurs anti-hémophiliques
- **Défaut d'apport :** \_ Vitamine D, \_ Vitamine B12

### 2. Interaction avec le métabolisme d'une substance endogène

Le métabolisme désigne les transformations chimiques que subissent les médicaments dans l'organisme pour donner naissance à des métabolites.

- Blocage ou stimulation de la synthèse d'une substance endogène
- Blocage ou stimulation de la dégradation d'une substance endogène
- Réaction intra-cellulaire ou extra-cellulaire

\* **Exemples** d'inhibition: \_ IEC: inhibition de la synthèse de l'angiotensine II à partir de l'angiotensine I      \_\*AVK: inhibition des vitamines K réductases



Relations directes entre les médicaments et les enzymes  
 (E : enzymes ; M : médicament ; PM : promédicament ; R : récepteur)

### 3. Interaction avec les cibles des substances endogènes

Concept de «ligand» et de «récepteur» :



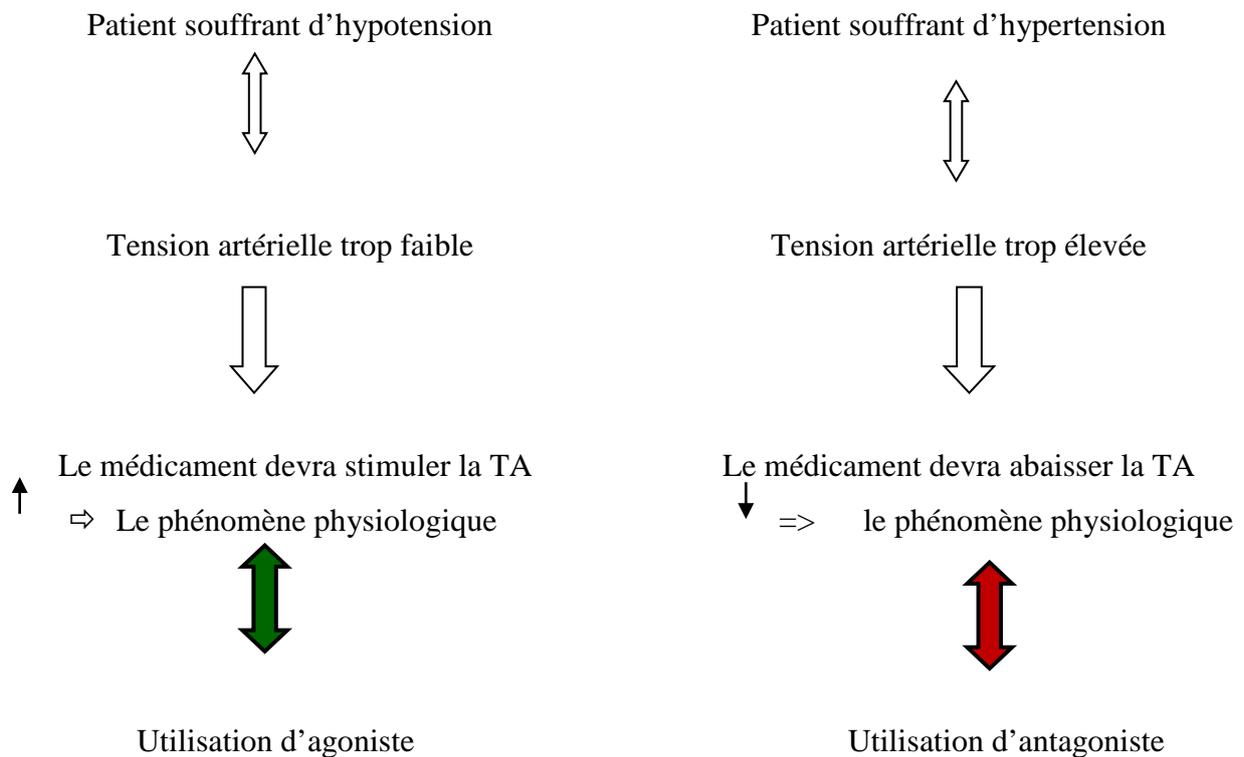
Action pharmacodynamique\_ effet thérapeutique :

☉ Interaction entre médicament et une cible protéique:

- Récepteur membranaire
- Enzyme
- Canal ionique

• Agoniste : analogue d'un médiateur chimique endogène **capable** de provoquer une activité intrinsèque après interaction avec son récepteur spécifique.  $A + R \leftrightarrow A-R \rightarrow \text{Action pharmaco.} \rightarrow \text{Effet pharmaco.}$

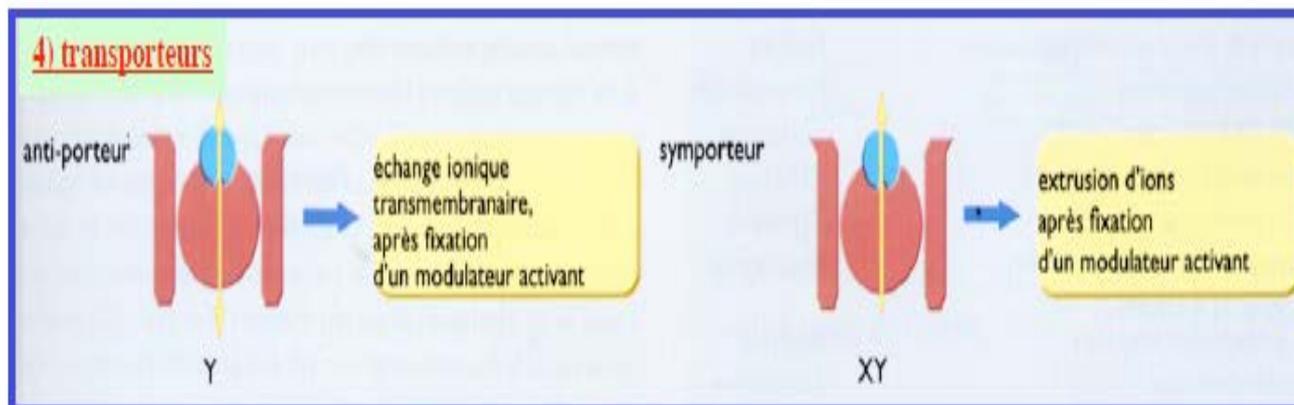
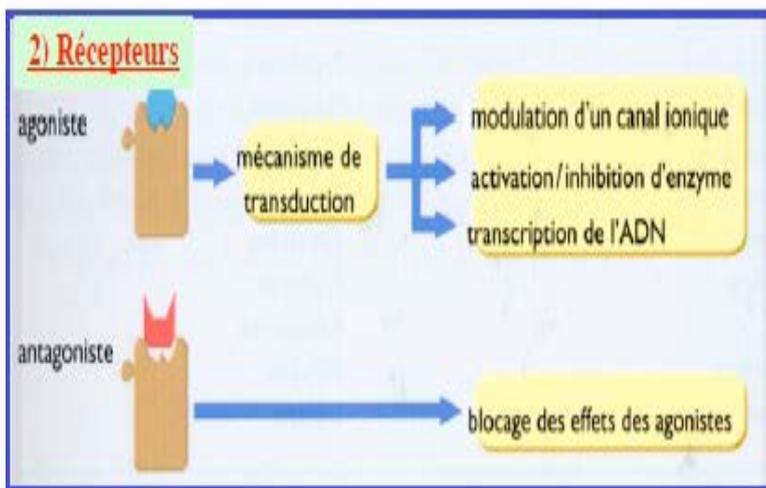
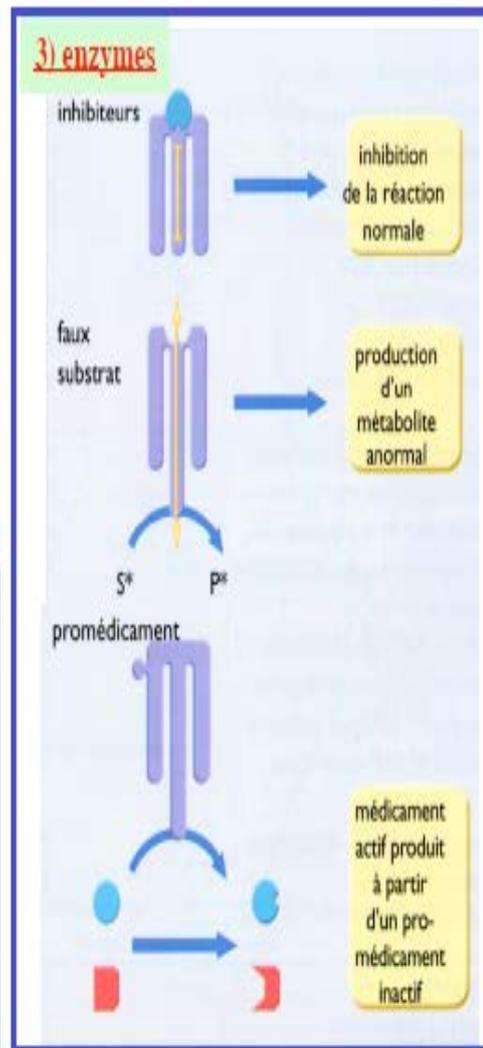
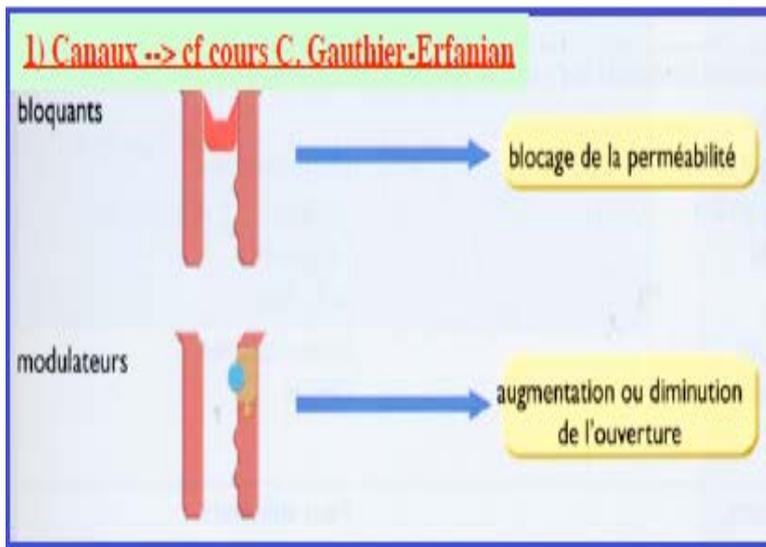
• Antagoniste : analogue d'un médiateur chimique endogène **incapable** de provoquer une activité intrinsèque après interaction avec son récepteur spécifique. Il ne possède donc pas d'action propre. Son effet pharmacologique est le résultat d'une opposition à l'action d'un médiateur chimique endogène ou d'un agoniste.  $A' + R \leftrightarrow A'-R$



### 4. Interaction avec les canaux membranaires ou des systèmes de transport ionique transmembranaire

Pompes ioniques: structures protéiques qui assurent des échantent d'ions à contre-courant des gradients de concentrations

**Exemple:** \_ pompe Na/K ATPase\_ digitaliques



**5. Interaction avec des micro-organismes (Agents pathogènes)**

Inhibition de la synthèse d'un constituant indispensable à leur développement ou à leur survie

**Exemples:** \_ Béta-lactamines: inhibition synthèse paroi bactérienne

## Les cibles des médicaments

### 1) Les canaux ioniques

En général ce sont des protéines qui traversent une membrane (plasmique le plus souvent), du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire. Ces protéines sont tubulaires et en laissent passer qu'un seul type d'ion. Les médicaments agissent sur ces canaux. Ils peuvent les maintenir ouverts ou fermés.

#### **Exemples :**

- Les anticalciques. Ils empêchent le calcium de passer dans les muscles. Il ne peut plus se contracter.
- Les analgésiques locaux bloquent les canaux sodiques. L'information nerveuse ne passe plus.

### 2) Les enzymes

Ce sont des substances qui transforment la structure chimique de certaines molécules. Il existe des médicaments pour inhiber des enzymes.

#### **Exemples :**

- En cancérologie : la cytarabine bloque la synthèse d'ADN polymérisé, donc la synthèse de l'ARN n'a pas lieu. C'est un effet désirable dans les cellules tumorales, mais pas dans les autres.
- En infectiologie : les enzymes sont spécifiques aux bactéries, aux virus et aux champignons. Il existe des médicaments qui inhibent ces enzymes. Ce sont les antibiotiques, les antiviraux et les antifongiques.

### 3) Les transporteurs

Ce sont des protéines transmembranaires favorisant le transport d'ions ou de substances diverses (médicaments par exemple), de part et d'autre des membranes (plasmiques le plus souvent). Souvent ils ont besoin d'énergie sous forme d'ATP. On les appelle des transporteurs ATP-dépendants.

#### **Exemples :**

- Oméprazole : ce sont les  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase. Ces canaux échangent un  $\text{Na}^+$  dans la avec un  $\text{H}^+$ . On les appelle des pompes à proton. Ce sont ces canaux entre autres qui régulent le pH gastrique.

### 4) Les récepteurs

Il y en a 4 familles :

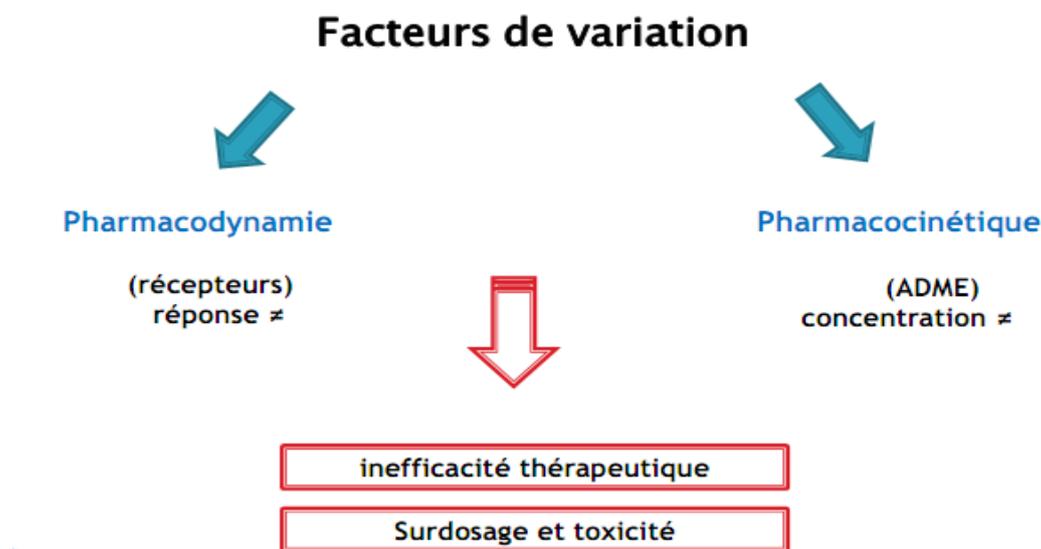
- Les récepteurs canaux : ce sont des canaux couplés à des récepteurs.

Exemples : antiépileptiques, somnifères...

- Les récepteurs enzymes : ce sont des récepteurs transmembranaires couplés à des enzymes.
- Les récepteurs cytosoliques/nucléaires : ce sont des récepteurs présents dans le noyau. Les corticoïdes sont des médicaments qui agissent sur le noyau et qui vont donc augmenter ou diminuer l'expression d'un gène.
- Les récepteurs couplés aux protéines G

**Facteurs modifiants la réponse pharmacologique**

❖ La réponse aux médicaments est variable d'un individu à l'autre, à la fois en terme d'efficacité ou de tolérance. Cette variabilité est due à des différences d'ordre pharmacocinétique et pharmacodynamique .on distingue les Facteurs liés au sujet, Facteurs liés au médicament et Autres.



Facteurs de variation	
<b>Facteurs endogènes</b>	<b>Facteurs exogènes</b>
Etats physiologiques	Facteurs Médicamenteux
Etats pathologiques	Facteurs environnementaux

**I. Facteurs endogènes**

**A- Etats physiologiques :** Age, Grossesse, Sexe, Poids et facteurs génétiques

**B- Etats pathologiques :** Insuffisance hépatique, Insuffisance rénale, Insuffisance cardiaque, Obésité pathologique

**II. Facteurs exogènes**

**A- Facteurs médicamenteux :** Chronopharmacologie, Administration réitérée d'un seul médicament et Interactions médicamenteuses

**B-Facteurs environnementaux :** Alimentation, Tabac et Alcool

## La Pharmacogénétique

### 1-Définition :

La **pharmacogénétique** est l'étude de l'influence de la variabilité du génome dans la réponse aux médicaments. On la distingue aujourd'hui de la pharmacogénomique qui, d'un point de vue plus vaste, étudie non pas les modifications de séquence de notre génome mais le profil d'expression de nos gènes impliqués dans la susceptibilité aux maladies, et la réponse aux médicaments au niveau d'une cellule, d'un tissu, d'un individu ou d'une population.

La **pharmacogénomique** a pour objet l'étude des effets des médicaments sur le génome humain. Il est cependant fréquent que les deux termes soient utilisés indistinctement ».

### 2-Causes de variabilité :

La variabilité interindividuelle peut être liée à

- des états physiologiques particuliers : nouveau-nés, femmes enceintes, grand âge, sexe,...
- des comorbidités : insuffisance rénale, insuffisance hépatique
- des facteurs environnementaux : tabagisme, alimentation, Adhésion au traitement, ....
- des facteurs génétiques

### 3-Characterisation du métabolisme individuel :

- **Phénotype** : Prise d'un médicament En l'absence de toute altération métabolique ou interaction médicamenteuse Détermination du rapport médicament /métabolite.
- **Génotype** : Prise de sang Réalisé dans les populations à risque (enfants..) Simple si les modifications génotypiques sont connues.

### 4-Influence du génotype :

De nombreux polymorphismes (du grec ancien = « différent » et (morphos) = « forme ») génétiques sont décrits, ils affectent les gènes.

- des transporteurs des médicaments : P-glycoprotéine
- des enzymes responsables du métabolisme des médicaments : cytochromes P450, glucuronyl transférase
- des enzymes ou récepteurs cibles : vitamine K époxyde réductase, récepteurs opioïdiques

Concernant le métabolisme des médicaments, les polymorphismes génétiques s'expriment chez les individus sous la forme de différents phénotypes. Par exemple pour le cytochrome P450 2D6, la majorité des individus présentent un métabolisme rapide (activité enzymatique normale), ce sont des métaboliseurs

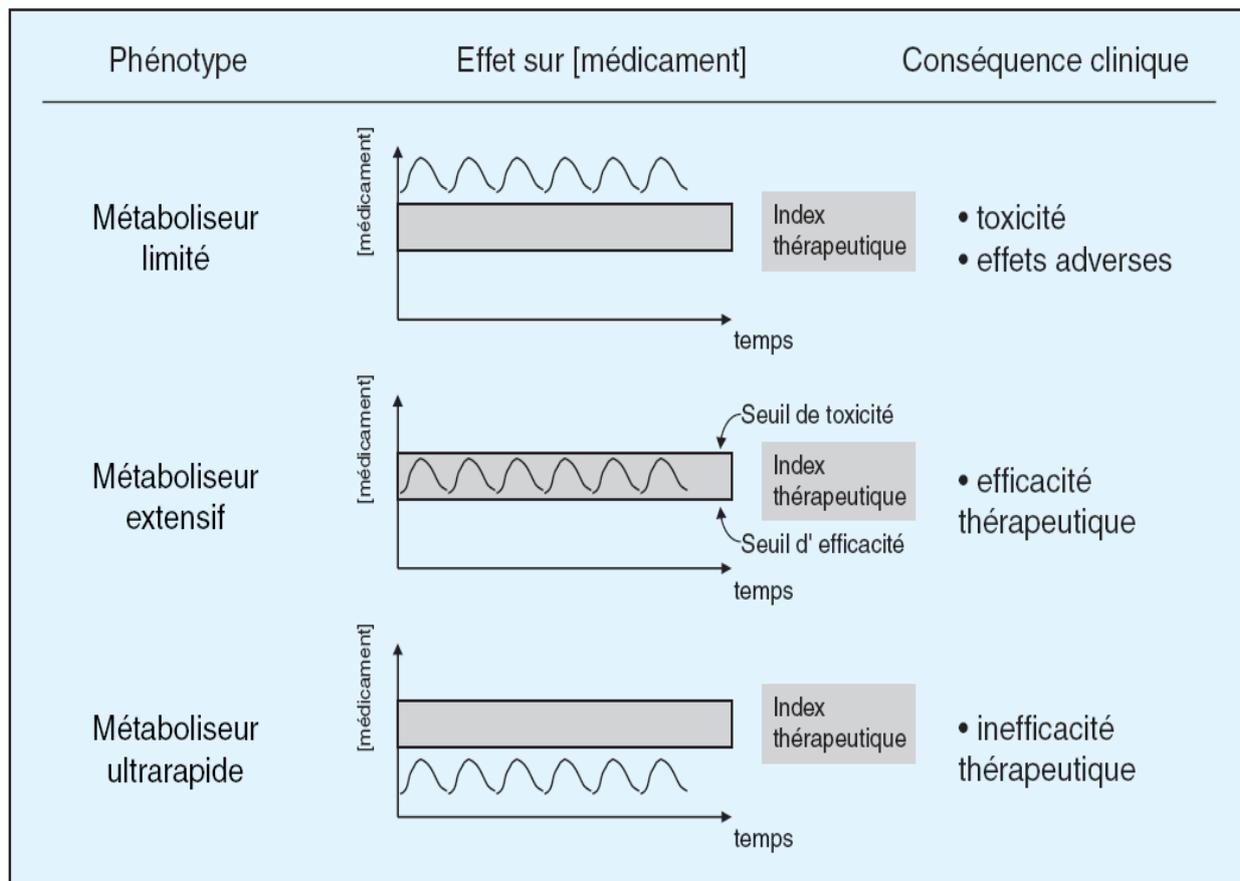
rapides. Certains individus qui présentent un métabolisme lent (défaut ou absence d'activité de l'enzyme) sont métaboliseurs lents. À l'inverse certains autres individus présentant un métabolisme ultra-rapide (activité enzymatique excessive) sont des métaboliseurs ultrarapides.

### 5-Polymorphismes génétiques

Différence de la séquence d'ADN à une position donnée (gène), pour des individus d'une même espèce. Un gène est dit polymorphe lorsqu'il existe, dans une population, sous plusieurs formes chez au moins 1% des individus.

#### 5-1-Conséquences des polymorphismes

La plupart de ces polymorphismes sont « muets »=> Pas de conséquences sur les fonctions cellulaires. Certains polymorphismes peuvent toucher des gènes que l'on sait, ou que l'on suppose, être impliqué dans la cancérogenèse. Les polymorphismes peuvent ainsi jouer un rôle dans : la prédisposition aux cancers, la progression tumorale, la réponse aux agents thérapeutiques.



- **NB.** Polymorphisme ≠ mutation