

**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

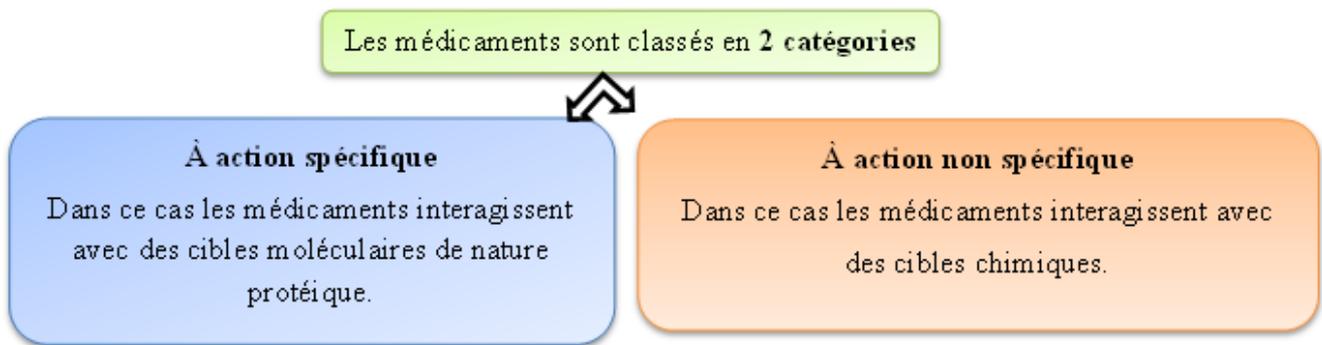
**1-Interactions médicamenteuses :** Elles peuvent être liées soit à la pharmacodynamie soit à la pharmacocinétique

- ⊕ **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.

**LES DIFERENTS TYPES D'INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES**

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

**2-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

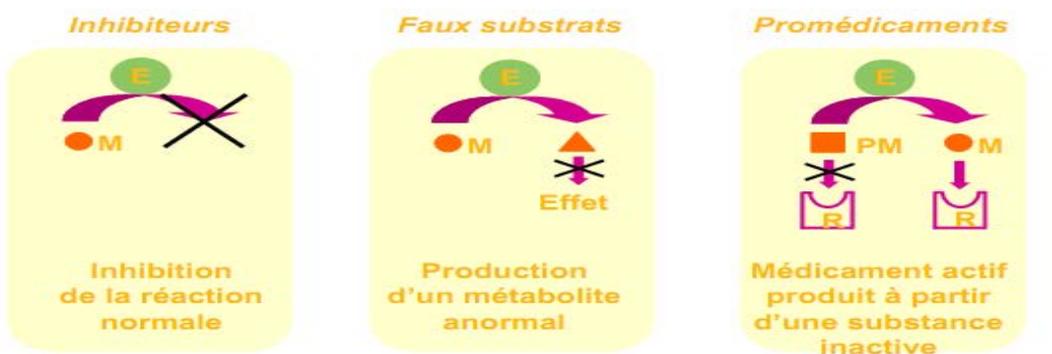
**2. Interaction avec le métabolisme d'une substance endogène**

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 échangent d'ions à contre-courant des gradients de concentrations

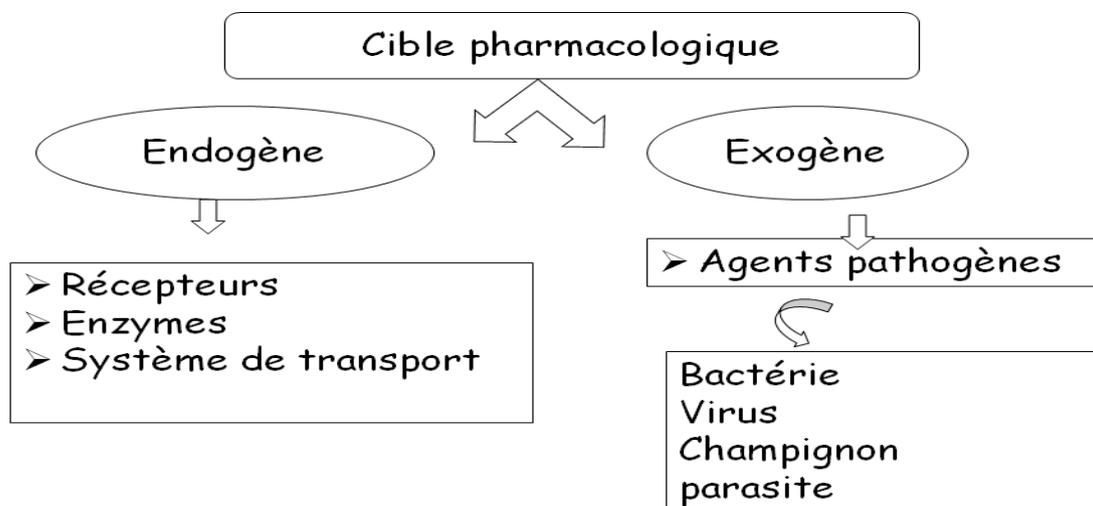
**Exemple:** \_ pompe Na/K ATPase\_ digitaliques

**5. Interaction avec des micro-organismes**

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

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

**3-Cible des médicaments :**



Les protéines cellulaires représentent la quasi-totalité des cibles des médicaments à action spécifique, selon leur rôle dans la cellule, on distingue :

- ☛ Les protéines cibles jouant le rôle de récepteur des médiateurs de l'organisme : dans ce cas la cible moléculaire d'un médicament est un récepteur qui peut être :
  - Localisé au niveau de la membrane cellulaire : récepteur membranaire.
  - Localisé à l'intérieure de la cellule : cytoplasmique ou nucléaire.
- ☛ Les protéines cibles assurant le passage transmembranaire d'un ion ou d'un métabolite : dans ce groupe on trouve les canaux et les pompes ioniques, qui sont dépourvue d'un rôle récepteur mais permettent le passage transmembranaire des ions.
- ☛ Les protéines cibles à rôle enzymatique : dans ce cas, la cible d'un médicament est une enzyme impliqué dans diverses voies métaboliques.

### **A) 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.

### **B) Les enzymes**

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

#### **Exemples :**

- 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.

### **C) 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 :** Digitaliques : ce sont les  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase. Ces canaux prennent un  $\text{Na}^+$  dans la cellule et rejettent un  $\text{K}^+$  à l'extérieur.

**D) Les récepteurs**

Il y en a 4 familles :

a. **Les récepteurs canaux** : ce sont des canaux couplés à des récepteurs.

**Exemples** : antiépileptiques, somnifères...

b. **Les récepteurs enzymes** : ce sont des récepteurs transmembranaires couplés à des enzymes.

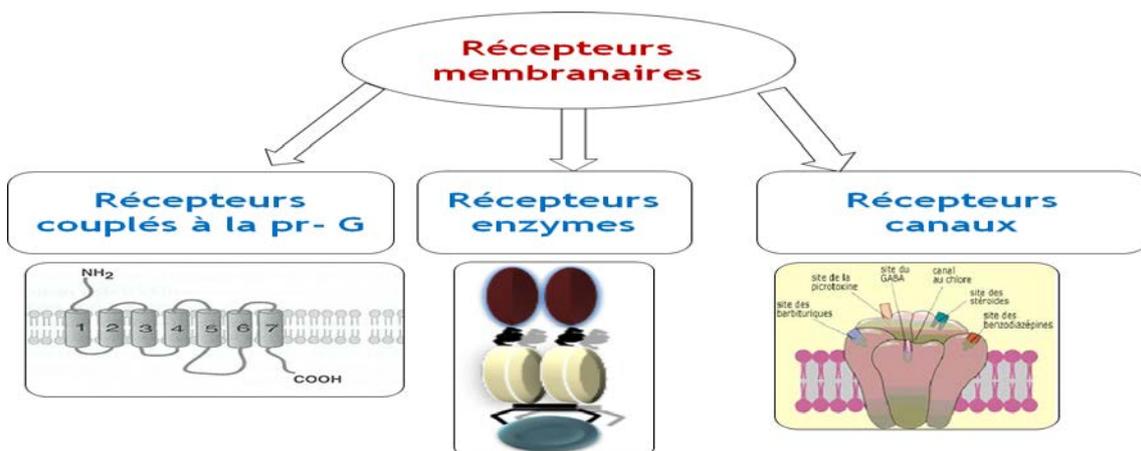
c. **Les récepteurs cytosoliques/nucléaires** : ce sont des récepteurs présents dans le noyau. Pour pouvoir entrer dans la cellule, les acteurs doivent être solubles dans le gras car les parois extracellulaires sont formées de triglycérides (du gras). Les corticoïdes sont des médicaments qui agissent sur le noyau et qui vont donc augmenter ou diminuer l'expression d'un gène.

d. **Les récepteurs couplés aux protéines G** :

\***Ligand** : Molécule qui se fixe sur une cible.

\***Agoniste** : Ligand qui entraîne une activation de la cible.

\***Antagoniste** : Ligand qui bloque l'activation de la cible.



**5-Les caractéristiques de l'interaction récepteur-ligand :**

<b>Affinité</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réciproque</li> <li>• <b>Puissance</b> de l'interaction</li> </ul>
<b>Réversibilité</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réversible</li> <li>• [L] augmente → fixation</li> <li>• [L] diminue → dissociation → interruption de l'effet</li> <li>• Déplaçable / L de structure chimique voisine et d'affinité &gt;</li> </ul>
<b>Spécificité</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Site spécifique qui reconnaît le L</li> <li>• <b>Complémentarité</b></li> </ul>
<b>Sélectivité</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interaction avec 1 seul sous type</li> <li>• Exp: β bloquants cardioselectifs: rec β1 adrenergiques</li> <li>• Certains recs possèdent une grande Stéréosélectivité (isomères)</li> <li>• Rec: Quinidine-L (antipaludique), Quinidine-D (antiarythmique), AD-L seul actif</li> </ul>
<b>Puissance</b>	Administration de faible quantité, plus le médicament est puissant

#### 4-Effets indésirables

##### 1-Définition :

Toute réaction nocive non recherchée qui apparaît aux doses normalement utilisées chez l'Homme.

##### 2-Réactions prévisibles :

Effets latéraux liés aux propriétés pharmacodynamiques du produit « side-effect ».

Exemples :

- Atteinte de la muqueuse gastrique par les AINS (inhibition de la synthèse des prostaglandines, protectrice de la muqueuse gastrique), c'est pour ça qu'en prescrivant des AINS, on prescrit des pansements gastriques, mais pas trop pour ne pas alcaliniser le contenu gastrique, qui peut entraîner une prolifération bactérienne, il faudrait donc mieux utiliser des prostaglandines synthétiques.

Aussi il faut utiliser modérément les AINS, surtout chez les sujets âgés car ils donnent des insuffisances rénales, et ce en diminuant la synthèse des prostaglandines, donc pas de vasodilatation, rein mal irrigué, et enfin l'insuffisance.

##### 3-Réaction imprévisibles :

Non liées aux propriétés pharmacodynamiques, généralement de survenu rare mais le risque létale est important. **Exemple :** réaction immuno-allergique. / Réaction d'allergie à la pénicilline.

On administre de la pénicilline à des allergiques à cette dernière, 5 ans après 50% ne le sont plus, 10 ans après 75%. Cette étude prend effet quand un patient est allergique, le germe qui est la cause de l'infection est sensible à la pénicilline et à un autre médicament X, si on ne peut pas utiliser l'X, alors on peut risquer avec la pénicilline. Si non il ne faut jamais donner de la pénicilline à un allergique.

##### 4-Facteurs favorisant les effets indésirables :

###### 4-1-Facteurs liés aux médicaments :

- Le caractère liposoluble de certains médicaments leur confère une durée de vie assez longue dans l'organisme → Risque d'accumulation.

Exemple : Fillette de 5ans présente démangeaisons (pique d'insecte) → Réaction Allergique.

1-Polaramine (antihistaminique) → 1h après éruption cutanée.

2-Dexaméthasone (corticoïde) → aggravation des poussées éruptives.

3-Hydrocortisone → atténuation de l'éruption

###### Facteurs physiologiques :

- l'âge : risque d'accumulation (insuffisance rénale, insuffisance hépatique).

- *Sexe* : étude épidémiologiques ont montrés que la fréquence des effets indésirables est plus élevée chez les femmes.

Facteurs génétiques :

- Déficitaire en G6PD qui va entraîner une anémie hémolytique (sulfamide, quinidim, primaquine)
- Allergie : chez les asthmatiques, il faut éviter tous les produits allergènes comme l'aspirine

Facteurs pathologiques :

- insuffisance cardiaque, ce qui entraîne un rein mal irrigué
- insuffisance rénale
- insuffisance hépatique.
- Syndrome nephrotique ; destruction de la membrane glomérulaire, et donc fuite des protides.

Facteurs extérieurs :

- habitudes de vie et environnement ; alcoolémie chronique entraîne une induction enzymatique. Aussi photosensibilisation.
- Association médicamenteuse.

**5-Facteurs de variation de l'activité des médicaments**

