

# PHARMACODYNAMIE : effet du médicament sur l'organisme

Elise Rochais – pharmacien CHU  
Nantes – IFSI 1ère année  
[elise.rochais@chu-nantes.fr](mailto:elise.rochais@chu-nantes.fr)

# Introduction

- Pharmacologie : science du médicament
  - Pharmacodynamie
  - Pharmacocinétique
  - Pharmacologie clinique...
- Pharmacodynamie (grec : «pharmacon» + «dynamis») : « puissance pour agir »

# Pharmacodynamie: définition



- **Action du médicament sur l'organisme**
- Etude des mécanismes d'action
- Etude des réponses physiologiques

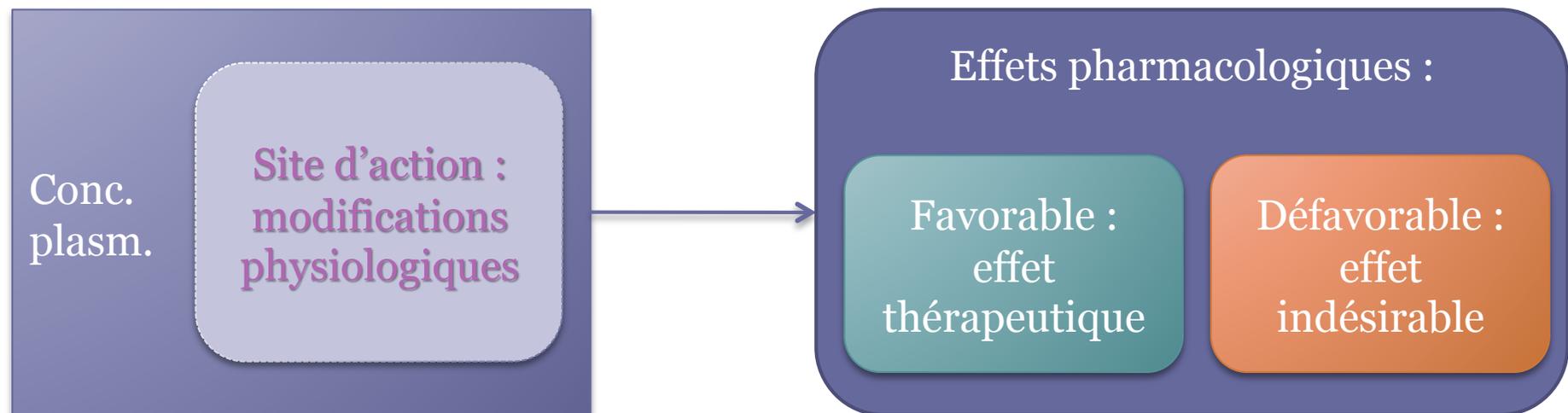
# Rappel

- Définition médicament (art. L5111-1 du CSP):

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés **curatives ou préventives** à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de **restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques** en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »

# Effets des médicaments

- Effet pharmacologique : conséquences biologiques de l'introduction du médicament
- Effet thérapeutique : amélioration de l'état de santé du patient en rapport avec l'utilisation du médicament



# Classifications des médicaments

- Principale classification = ATC « Classification Anatomique Thérapeutique et Chimique » (OMS)
- Classification pharmaco thérapeutique (Vidal,...)
- Une lettre (groupe anatomique) + 4 niveaux (sous-groupes)

Classe(s) pharmacothérapeutique(s) :  
HYPOGLYCEMIANT ORAL

Classe(s) ATC (source Thériaque d'après l'OMS) :  
VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME : A  
MÉDICAMENTS DU DIABÈTE : A10  
ANTIDIABÉTIQUES, INSULINES EXCLUES : A10B  
BIGUANIDES : A10BA  
METFORMINE : A10BA02

- **Dénomination commune internationale (DCI)**

Ex : metformine = DCI, utilisée pour les génériques

Glucophage® = nom de spécialité/princeps

# Objectif thérapeutique

- Action préventive

## **Prévention de la maladie**

Ex : vaccins, traitement antirétroviral après exposition au VIH (AES), prophylaxie du paludisme...

- Action symptomatique

## **Traitement des symptômes d'une maladie**

Ex : antitussifs, antipyrétiques, antalgiques, antidiarrhéiques,...

- Action curative

## **Traitement de la cause de la maladie**

Ex : antibiotiques, anticancéreux,...

# Mécanismes d'action

## Introduction

# Mécanismes d'action

- Ensemble des phénomènes qui modifient des fonctions de l'organisme suite à l'introduction du médicament
- Parfois le point commun d'une classe pharmacologique

Ex : bêtabloquants, inhibiteurs de la pompe à protons, triptans,...

# Spécificité de la cible

- **ACTION NON SPECIFIQUE** : effets dus à leurs propriétés physico-chimiques, pas d'interaction entre le médicament et un organe/tissu/site cellulaire spécifique
- **ACTION SPECIFIQUE** : effets dus aux conséquences d'une interaction entre le médicament et une cible particulière

# Types de cibles

- Action physico-chimique
- Action sur une cible de l'organisme :
  - Récepteurs (agonisme, antagonisme)
  - Enzyme
  - Transporteur
- Action sur un organisme (virus, bactérie, champignon...)
- ...

Mécanismes d'action nombreux,  
complexes et pas tous connus

# Mécanismes d'action :

I- Action non spécifique

# Action non spécifique

- **Barrière physique** : alginates (Gaviscon®) tapisse la muqueuse stomacale
- **Lubrification** : acide hyaluronique (sécheresse oculaire), huile de paraffine Lansoyl® (constipation),...
- **Adsorption** : fixation de gaz et liquides sur surface solide

Ex : Charbon (Carbolevure®), argile (Smecta®),...

- **Neutralisation** :

Ex : antiacides Maalox®, Rennie®, Phosphalugel®, Polysilane®

# Action non spécifique

- **Complexation** : interaction chimique entre ions et molécules

Ex : **Antidotes**

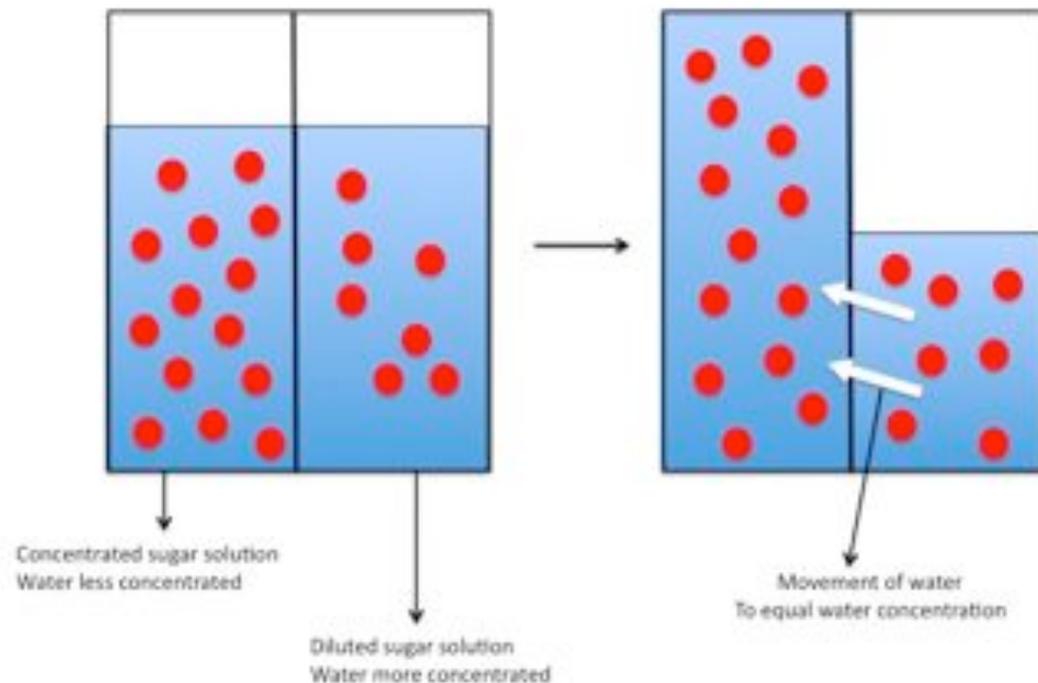
- EDTA et analogues: intoxication métaux lourds (Pb, Hg), cardioprotection par fixation des ions métalliques (Cardioxane®), intox au cyanure (Kelocyanor®)
- Dimercaprol : intoxication métaux lourds (As, Hg, Au)

**Résines échangeuses d'ions**

- Hypocholestérolémiant : colestyramine (Questran®) = fixe les ac biliaires (forme d'élimination du cholestérol), inhibe cycle entéro-hép.
- Hypokaliémiant et hypophosphatémiant : polystyrene sulfonate (Kayexalate®)

# Action non spécifique

- **Effet osmotique** : mouvement d'eau entre deux milieu séparé par une membrane semi-perméable (laisse passer  $H_2O$ , pas les grosses molécules par ex)



# Effet osmotique

- **Diurétiques (↗ sécrétion urinaire) osmotiques :**  
Ex : mannitol  
Pas réabsorbés par le tube rénal (ne passe pas la membrane au niveau tubulaire)
  - ⇒ Eau éliminée avec le mannitol ↗
- **Laxatifs osmotiques :** lactulose, macrogol/PEG (Forlax®), Duphalac®, Transipeg®)
  - ⇒ Hyperhydratation du contenu intestinal
- **Substituts du plasma sanguin :** albumine = protéine endogène. En cas d'hypovolémie (hémorragie, oedèmes, ascite...) : maintien de la pression oncotique (due aux protéines)
  - ⇒ Maintien du volume vasculaire

# Mécanismes d'action :

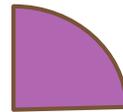
## II- Action spécifique

# Objectif thérapeutique (1)

- Remplacer une substance endogène
- Objectif : pallier au déficit d'une substance endogène
- **Médicament = substance endogène**
  - Défaut de synthèse : Insuline, Facteurs anti-hémophiliques...
  - *Défaut physiologique de synthèse : Oestrogènes après la ménopause*
  - Défaut d'apport : Vitamine D, Vitamine B12...
  - Défaut d'absorption : Vit B12 et anémie de Biermer,...

# Ex : malabsorption vitamine B12

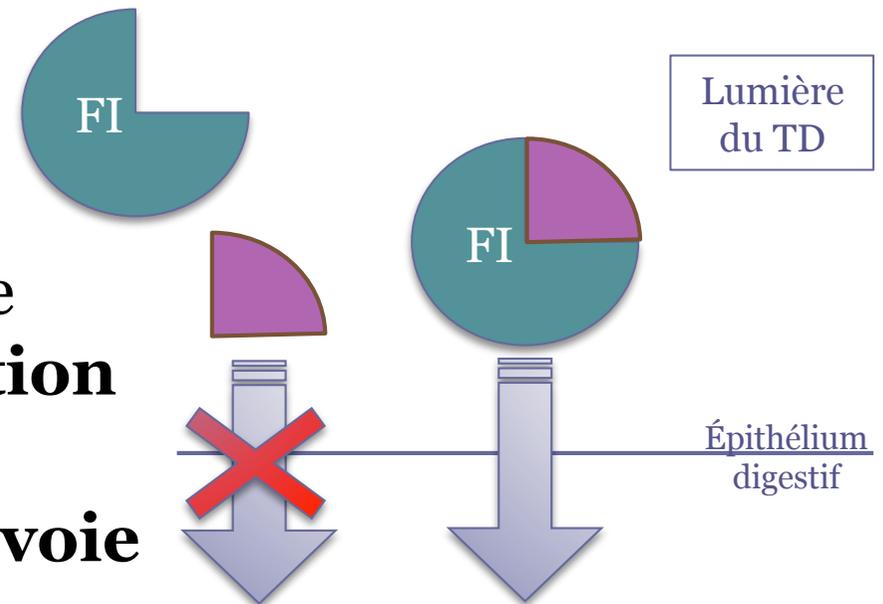
- Vitamine B12 :



Facteur intrinsèque (FI) : transporteur de la vitamine B12, permet son absorption au niveau iléal

Défaut de sécrétion du FI par la muqueuse gastrique (anémie de Biermer) ⇒ **défaut d'absorption de la vitamine B12.**

- Traitement = vitamine B12 par **voie injectable (IM)**



# Objectif thérapeutique (2)

- Modifier le métabolisme d'une substance endogène : **action sur les enzymes**
  - Substance endogène produite en trop faible/ grande quantité
    - Cholestérol (produit par le foie + apport aliments)
  - Substance responsable d'un effet délétère (dans un contexte physiopathologique)
    - Angiotensine II (hypertension artérielle)
    - Vitamine K (synthèse facteurs de la coagulation)

## Objectif thérapeutique (3)

- Objectif : jouer le rôle de la substance endogène (agonisme) ou au contraire empêcher l'action physiologique produit par la substance endogène
- Concept de liaison entre le médicament (Ligand) une cible (Récepteur)

Liaison Ligand-Récepteur

# Effet pharmacologique : notion de tissu cible

- Muscle : contraction, relaxation
- Glande : sécrétion, tarissement
- Croissance cellulaire : blocage (antimitotique)
- Métabolisme : anabolique / catabolique

- **Effet sur tissu cible en fonction de la localisation des récepteurs cibles**

Ex : Récepteurs adrénergiques (Adrénaline/Noradrénaline):

Récepteurs bêta1 présents au niveau cardiaque

Récepteurs bêta2 présents au niveau pulmonaire, utérus...

**Tableau récapitulatif des effets de la stimulation des récepteurs du système sympathique et para-sympathique (d'après Katzung)**

Organe	Effet sympathique		Effet parasymphatique	
	Action	Récepteur	Action	Récepteur
Œil				
Iris				
Muscle radial	Contracte	$\alpha_1$		
Muscle circulaire			Contracte	$M_3$
Muscle ciliaire	[Relâche]	$\beta$	Contracte	$M_3$
Cœur				
Nœud sinusal	Accélère	$\beta_1, \beta_2$	Ralentit	$M_2$
Foyer arythmogènes ectopiques	Accélère	$\beta_1, \beta_2$		
Contractilité	Augmente	$\beta_1, \beta_2$	Diminue (oreillette)	$M_2$
Vaisseaux sanguins				
Peaux, vaisseaux splanchniques	Contracte	$\alpha$		
Vaisseaux des muscles squelettiques	Relâche	$\beta_2$		
	[Contracte]	$\alpha$		
	Relâche	$M_3$	Libère de l'EDRF	
Endothélium				$M_3$
Muscle lisse bronchiolaire	Relâche	$\beta_2$	Contracte	$M_3$
Tractus gastro-intestinal				
Muscle lisse				
Parois	Relâche	$\alpha_2, \beta_2$	Contracte	$M_3$
Sphincters	Contracte	$\alpha_1$	Relâche	$M_3$
Sécrétion			Augmente	$M_3$
Plexus myentérique			Active	$M_1$
Muscle lisse génito-urinaire				
Paroi vésicale	Relâche	$\beta_2$	Contracte	$M_3$
Sphincter	Contracte	$\alpha_1$	Relâche	$M_3$
Utérus gravide	Relâche	$\beta_2$		
	Contracte	$\alpha$	Contracte	$M_3$
Pénis, vésicules séminales	Ejaculation	$\alpha$	Erection	$M$
Peau				
Muscle lisse pilo-moteur	Contracte	$\alpha$		
Glandes sudoripares				
Thermo-régulatrices	Augmente	$M$		
Apocrines (stress)	Augmente	$\alpha$		
Fonctions métaboliques				
Foie	Néoglucogenèse	$\beta_2, \alpha$		
Foie	Glycogénolyse	$\beta_2, \alpha$		
Cellules graisseuses	Lipolyse	$\beta_3$		
Rein	Libération de rénine	$\beta_1$		
Terminaisons nerveuses autonomes				
Sympathiques			Diminue la libération de norépinéphrine (NE)	$M$
Parasympathiques	Diminue la libération d'acétylcholine	$\alpha$		

# Mécanismes d'action :

II- Action spécifique :

**II-1 Cible = récepteurs cellulaires**

# Interaction Ligand-Récepteur

- Ligand (L): substance d'origine naturelle (hormone, neurotransmetteurs) ou synthétique (**médicament**) pouvant se lier à un récepteur
- Récepteur (R): composant membranaire de la cellule permettant à celle-ci de recevoir des signaux extra- cellulaires

Liaison Ligand-Récepteur

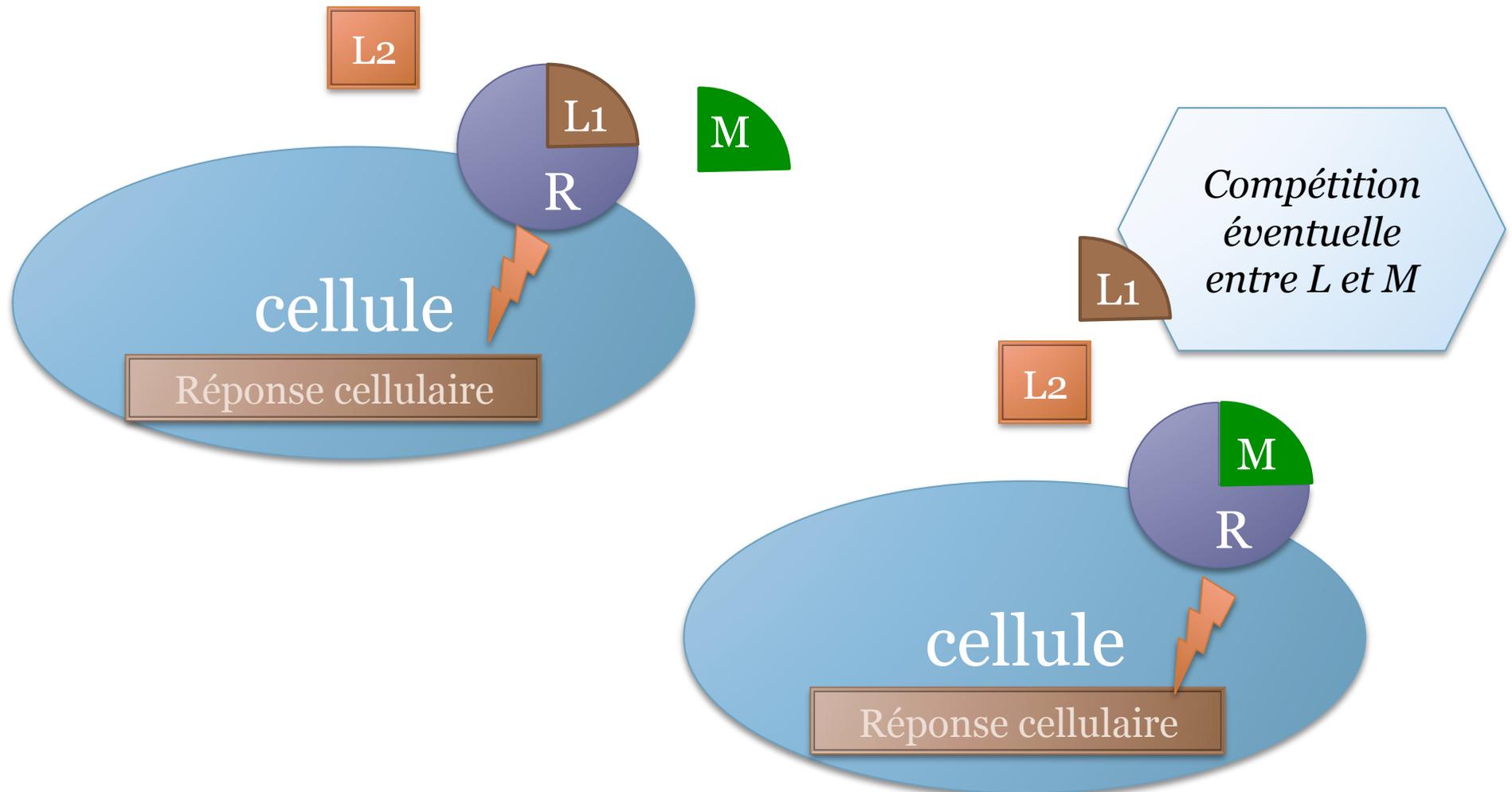
- Concept « clé-serrure » :

Liaison L-R ⇔ **signal intracellulaire**

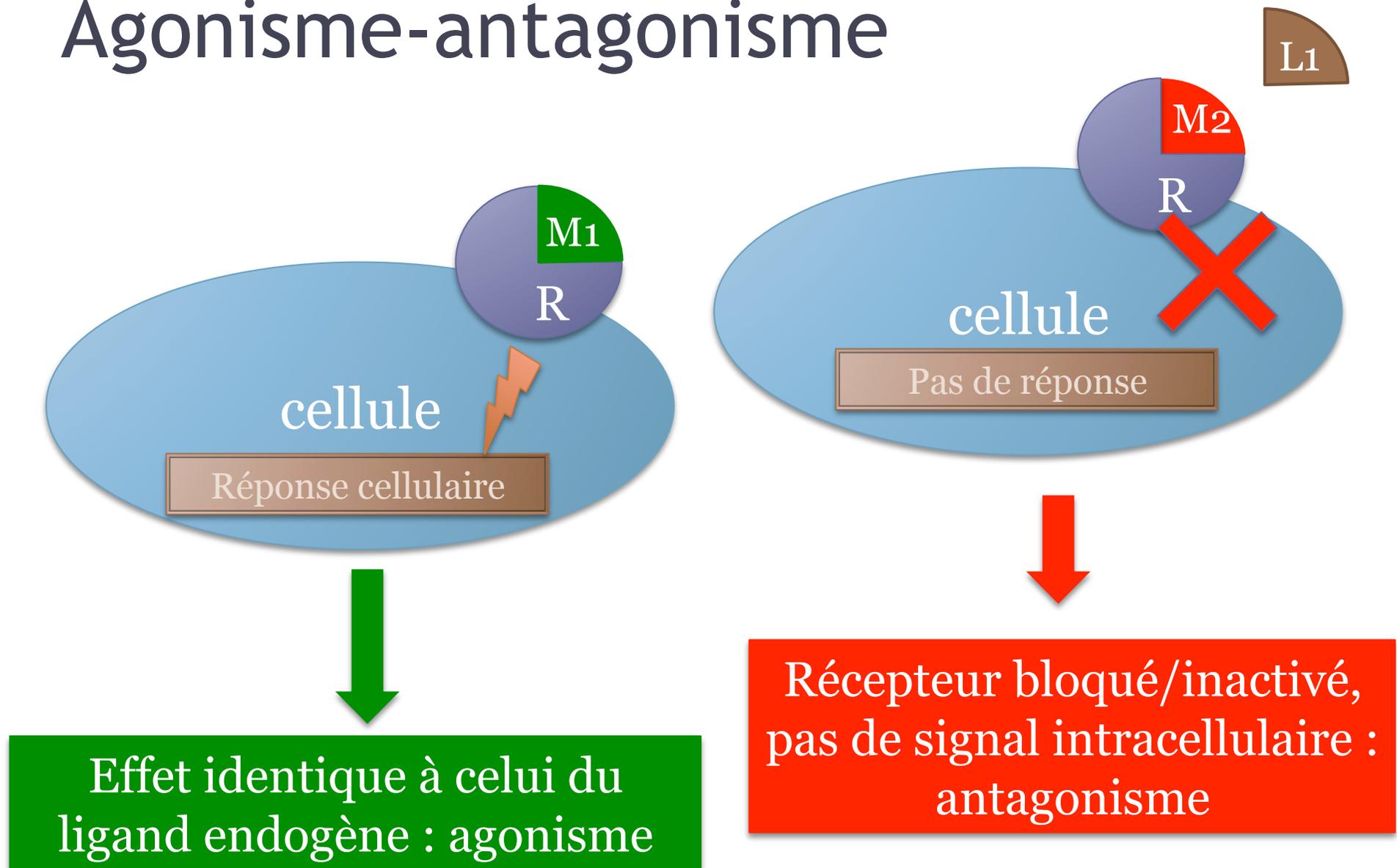
⇔ **effet physiologique/pharmacologique**



# Liaison L-R : clé-serrure



# Agonisme-antagonisme



# Exemples d'agonisme

Bêta-2 stimulants : salbutamol (Ventoline®),  
Salbumol®)

- **R bêta-adrénergiques** (*Ligands endogènes = Adrénaline/Noradrénaline*) **de type 2** : localisés au niveau des vaisseaux, des bronches et de l'utérus
- « Stimulant » = agonisme
- Action du L endogène : relaxation des fibres musculaires lisses dans les tissus
- ⇒ Action du M : **Bronchodilatation, tocolyse** (contractions utérines)

# Exemples d'agonisme

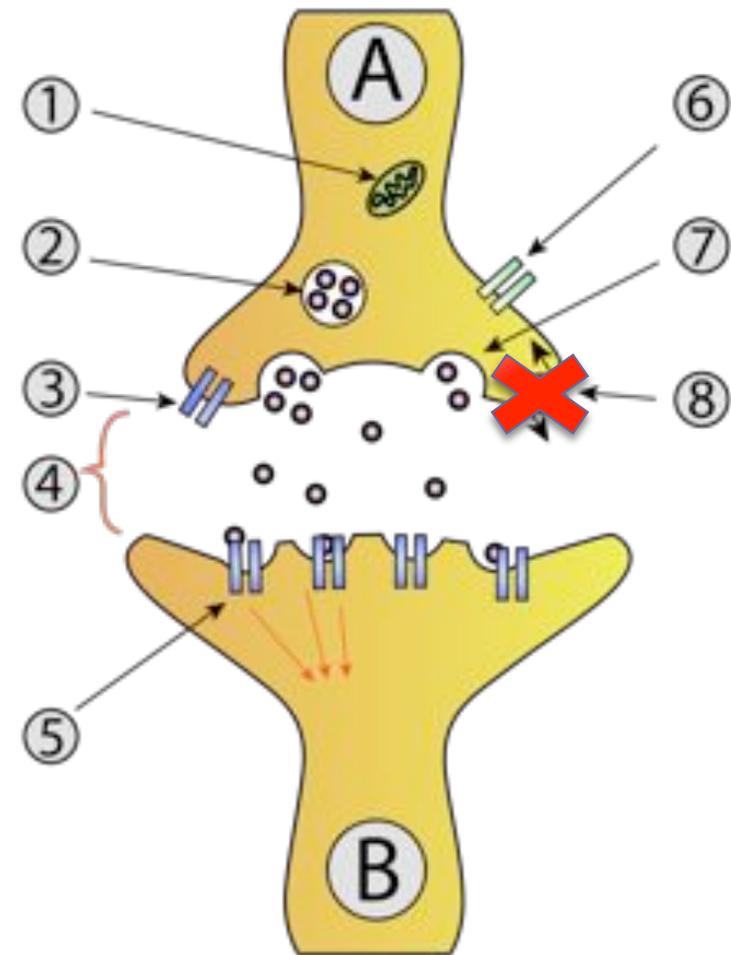
Triptans : zolmitriptan (Zomig®) etc.

- Récepteurs sérotoninergiques (5HT<sub>1</sub>) au niveau cérébral
  - Agonisme (L endogène = sérotonine)
  - Action de la sérotonine : vasoconstriction (vasodilatation = un des phénomènes impliqués dans la migraine)
- ⇒ Action du M : **vasoconstriction (phase initiale de la migraine)**

# Exemples d'antagonisme

Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine : paroxétine (Deroxat®), fluoxétine (prozac®), (es)citalopram (Seropram®), Seroplex®)

- Transmission sérotoninergique au niveau neuronal avec phénomène de recapture de la sérotonine après le signal (8)
- Antagonisme (L endogène = sérotonine)
- Action de la sérotonine :  
⇒ Action du M : **inhibition recapture**



# Exemples d'antagonisme

Bêta-bloquants : bisoprolol, propranolol...

- R bêta-adrénergiques (*Ligands endogènes* = *Adrénaline/Noradrénaline*) de type 1 : localisés au niveau du myocarde muscle cardiaque)
- « Bloquant » = antagonisme
- Action du L endogène : contraction du myocarde
- ⇒ Action du M : relaxation cellules du myocarde d'où ralentissement rythme cardiaque, diminution volume d'éjection systolique etc.

# Exemples d'antagonisme

- Anticorps anti HER2 : trastuzumab (Herceptin®)
  - Se fixe au récepteur EGF (Epidermal Growth factor) de type 2 : HER2
  - Antagonisme (blocage du signal) : pas d'action intra-cellulaire = pas de transcription du gène de croissance dans la cellule tumorale
- ⇒ Inhibition prolifération des cellules tumorales

# Caractéristiques de la liaison L-R

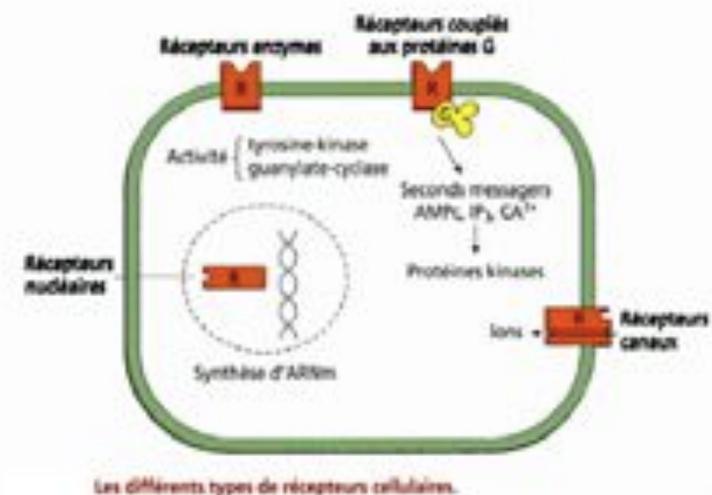
- **Spécificité** : complémentarité entre la cible et le ligand
- **Saturabilité** : selon les R mis en jeu et le type de liaison
- **Affinité/sélectivité** (force de liaison) : + le ligand est affin/sélectif, - il sera déplacé par une autre molécule

Ex : alcool = antidote du méthanol par déplacement de la liaison

- **Réversibilité** : selon type de liaison, le plus souvent de faible énergie = réversibilité

# Localisation des récepteurs

- Membranaires : > 40% des récepteurs cibles de médicaments
  - Ligands **hydrophiles** (ne passent pas la membrane cytoplasmique des cellules)
  - Étape de transduction du signal indispensable
- Cytoplasmiques
- Nucléaires
  - Ligands **lipophiles**

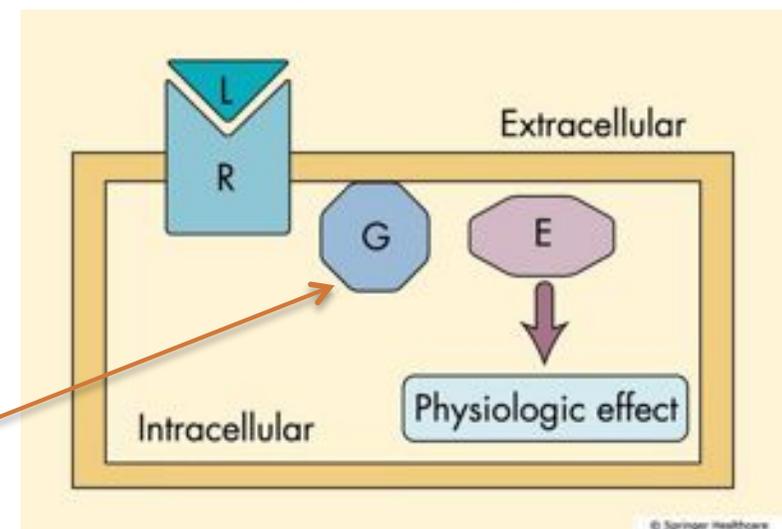


# Différents types de R membranaires

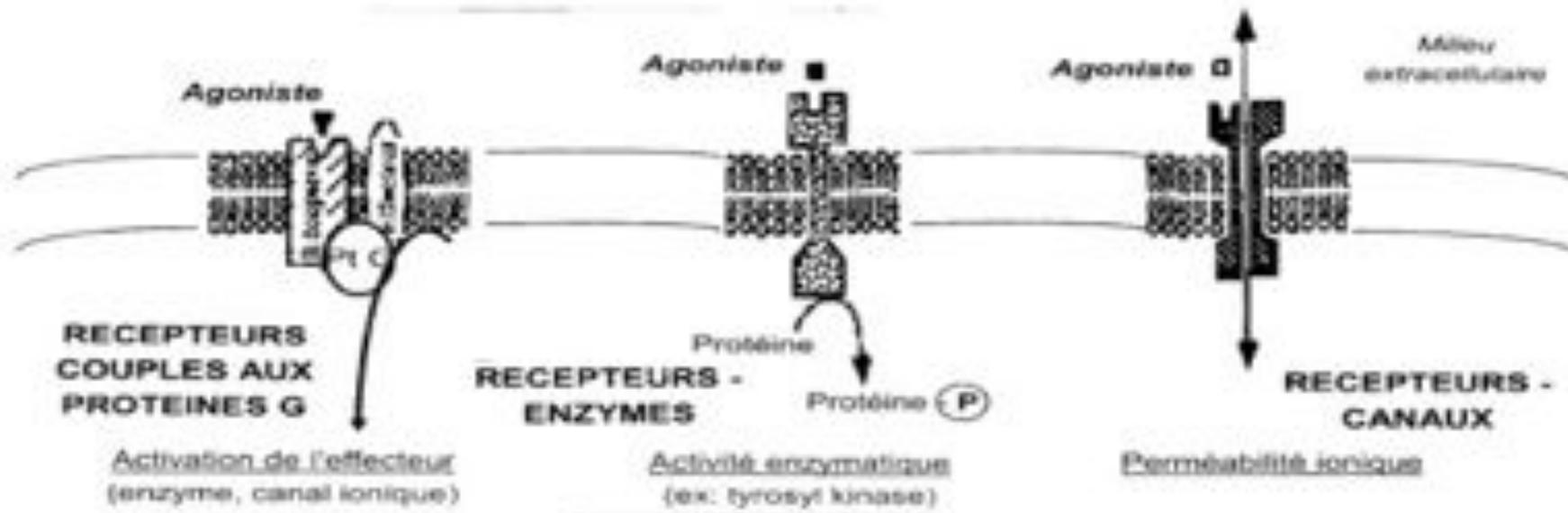
En fonction de la voie de transduction du signal :

- Récepteurs-enzymes : à activité protéine-kinase principalement
  - Seconds messagers cytoplasmiques : AMP cyclique ( $AMP_C$ ) et calcium  $Ca^{2+}$
- Récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) :  
*récepteurs bêta adrénergiques*
- Récepteurs-canaux  
*récepteurs nicotiniques*

Voie de transduction  
du signal (ici une  
protéine G)



# Récepteurs membranaires



- Effet cytoplasmique (action sur la synthèse protéique, entrée/sortie d'ions...)
- Effet nucléaire (action sur l'ADN, sa réplication, sa transcription en ARN)

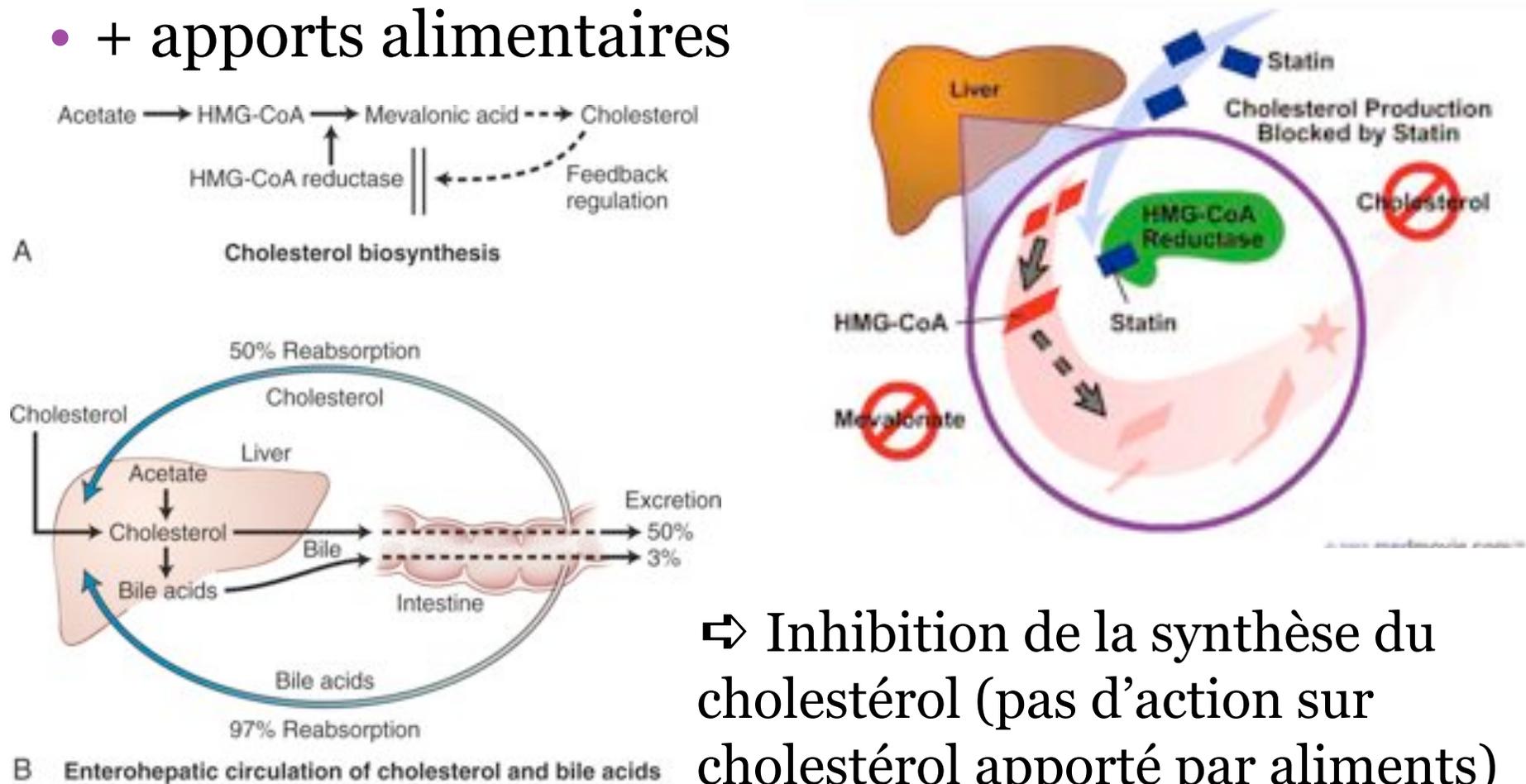
# Mécanismes d'action :

II- Action spécifique :

**II-2 Cible = enzymes**

# Métabolisme du cholestérol

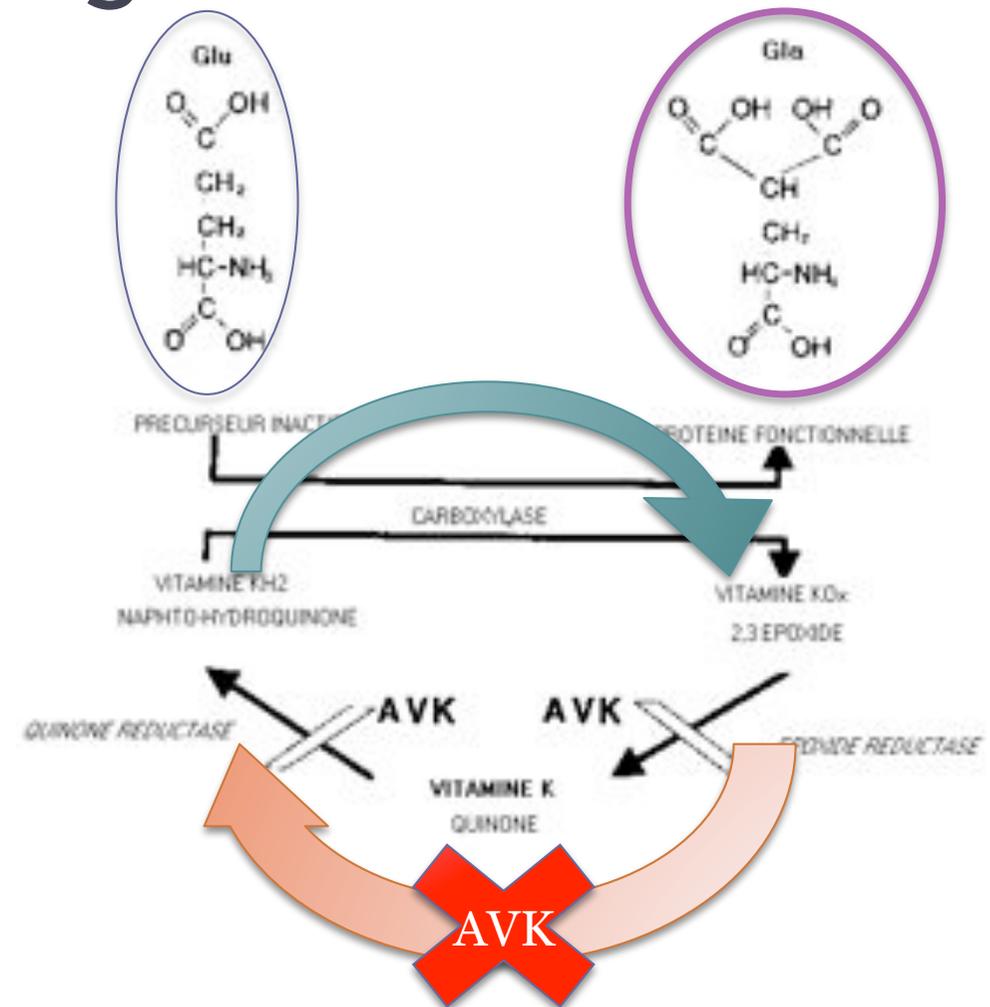
- Synthèse cholestérol au niveau du foie
- + apports alimentaires



# Facteurs de la coagulation

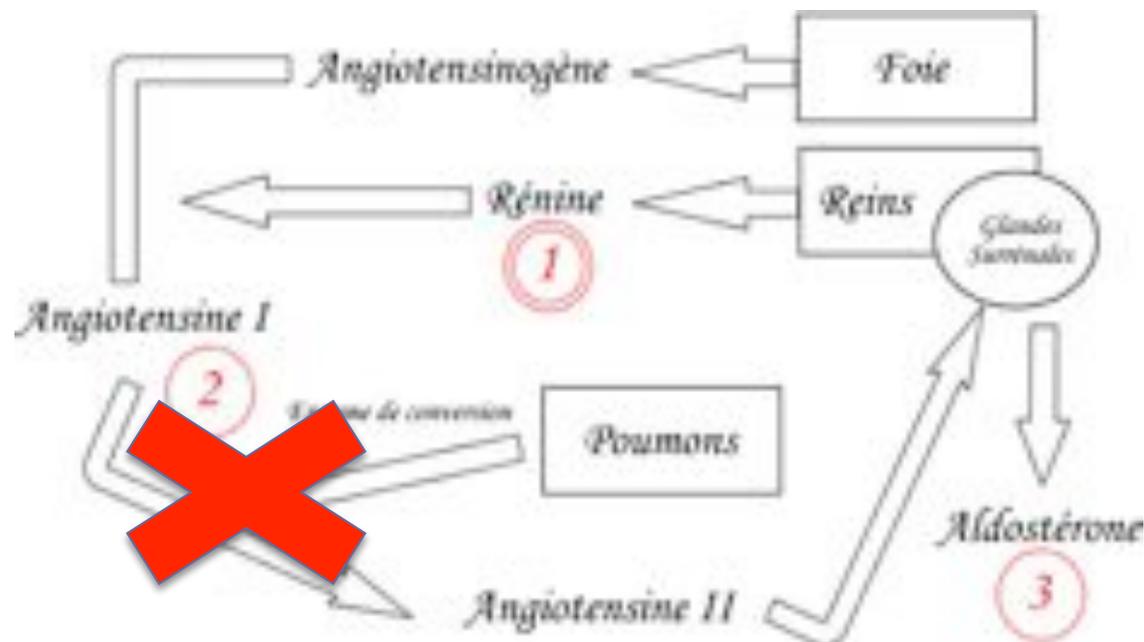
- Synthèse des facteurs vitamine K-dépendants :
- Certains facteurs de la coagulation ont besoin de vitamine K pour être synthétisés

⇒ Inhibition du cycle de réduction de la vitamine K



# Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

- Système rénine-angiotensine-aldostérone : régulation de l'homéostasie hydro-sodée
- IEC (enalapril, captopril,... -pril) : antihypertenseurs
- Angiotensine II : vasoconstriction, sécrétion aldostérone



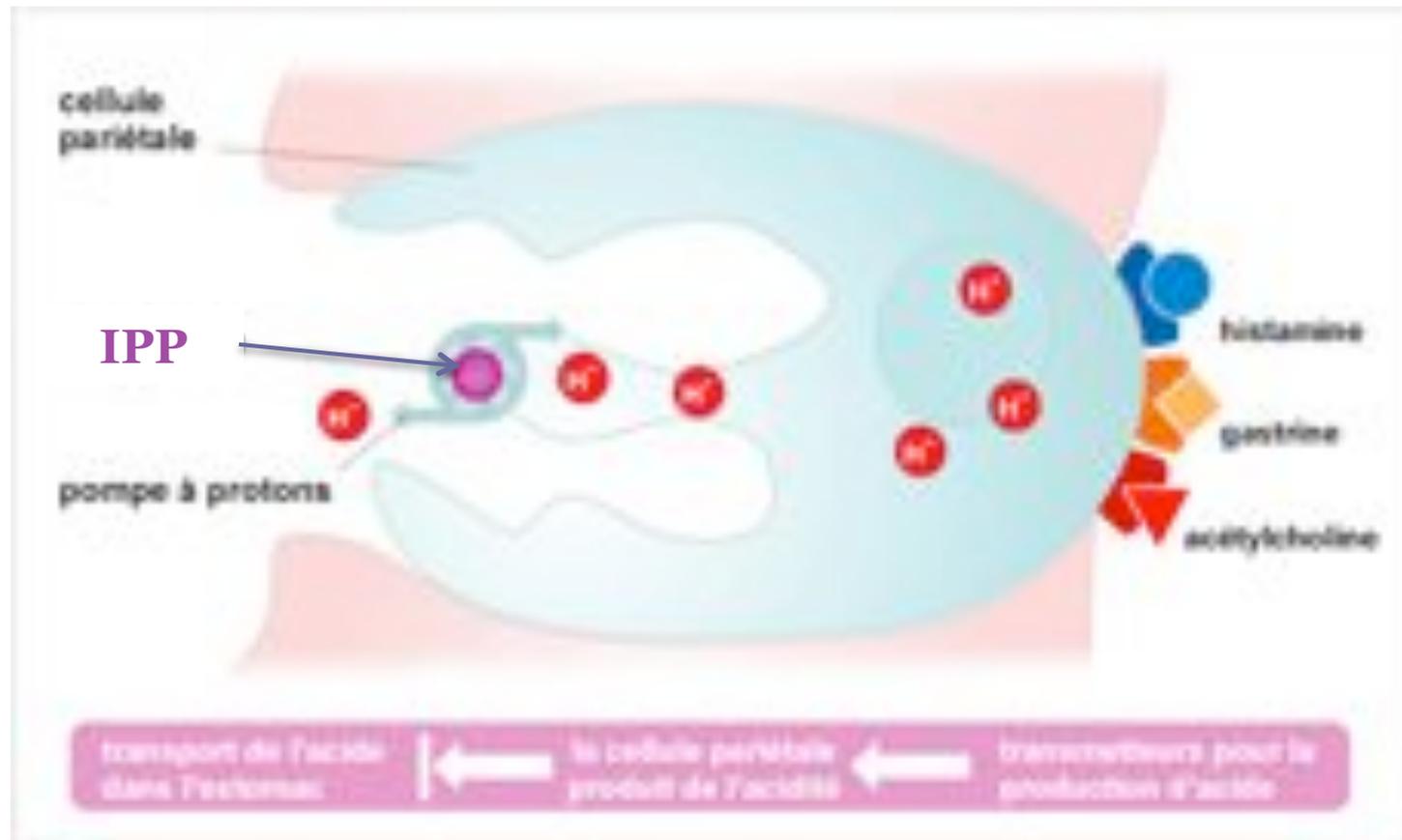
# Mécanismes d'action :

II- Action spécifique :

**II-3 Cible = transporteurs**

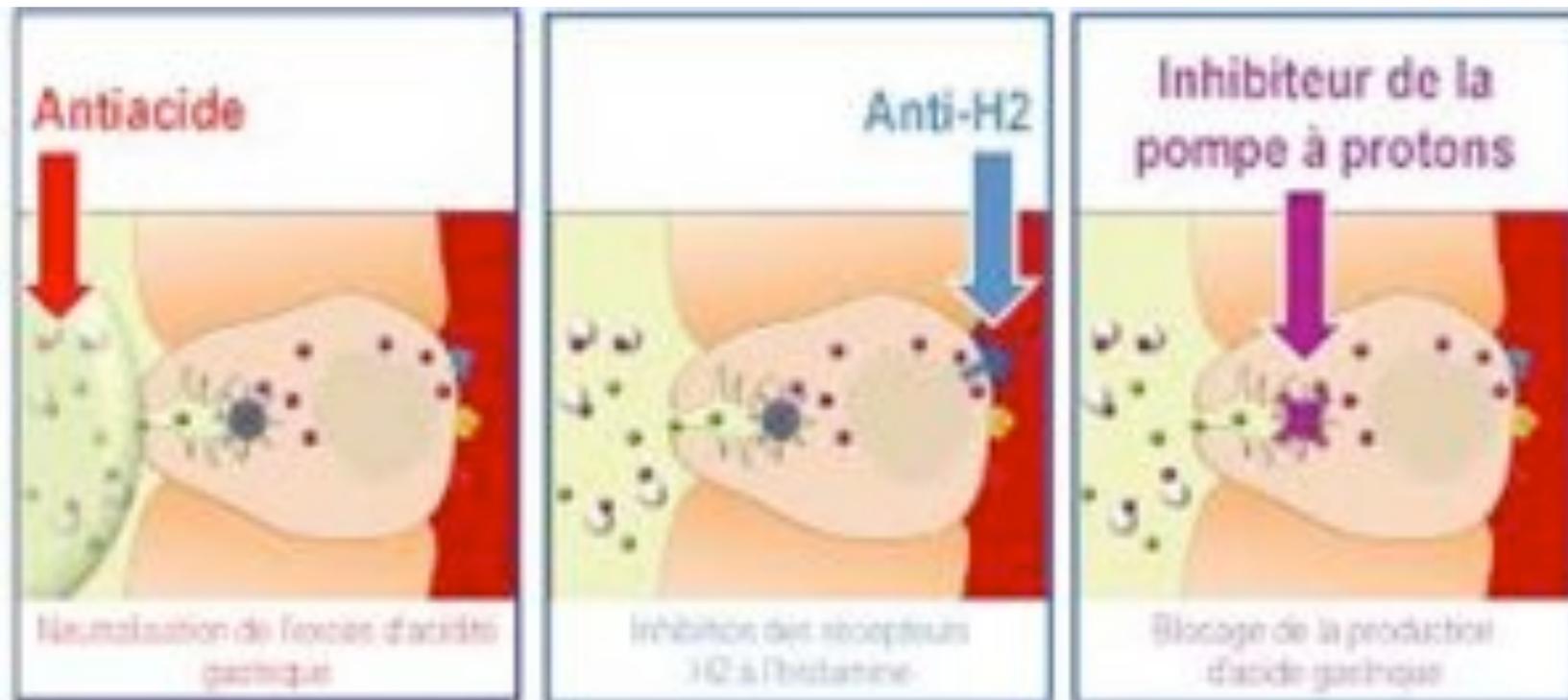
# Inhibiteurs de la pompe à protons

- Ompérazole (Mopral®), esomaprézole (Inexium®), ...



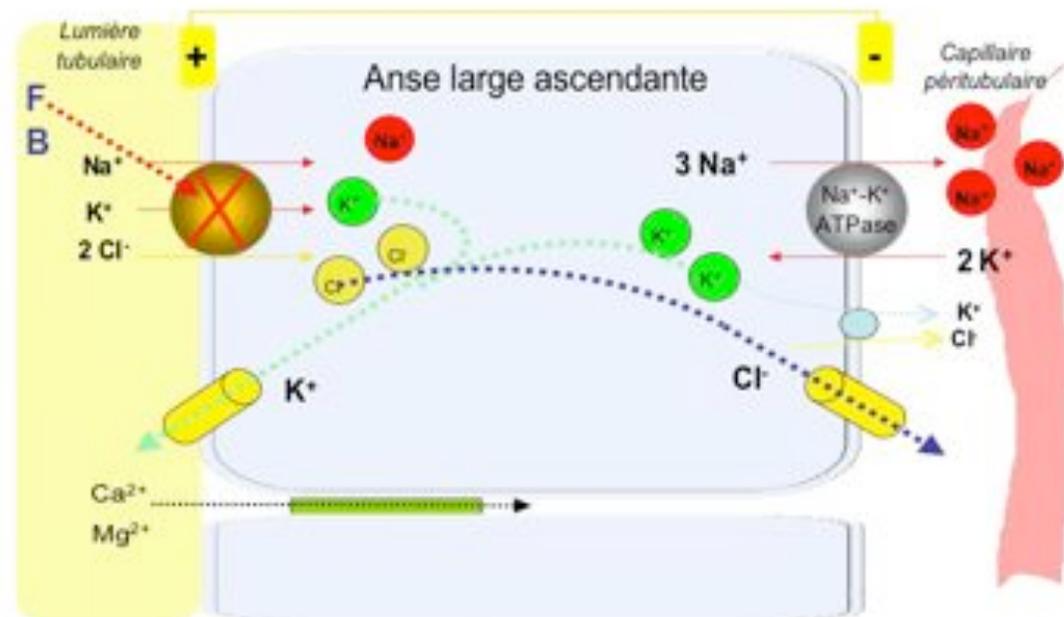
# Comparaison mécanismes d'action

- Traitement du reflux gastro-oesophagien ou de l'ulcère gastro-duodéal :

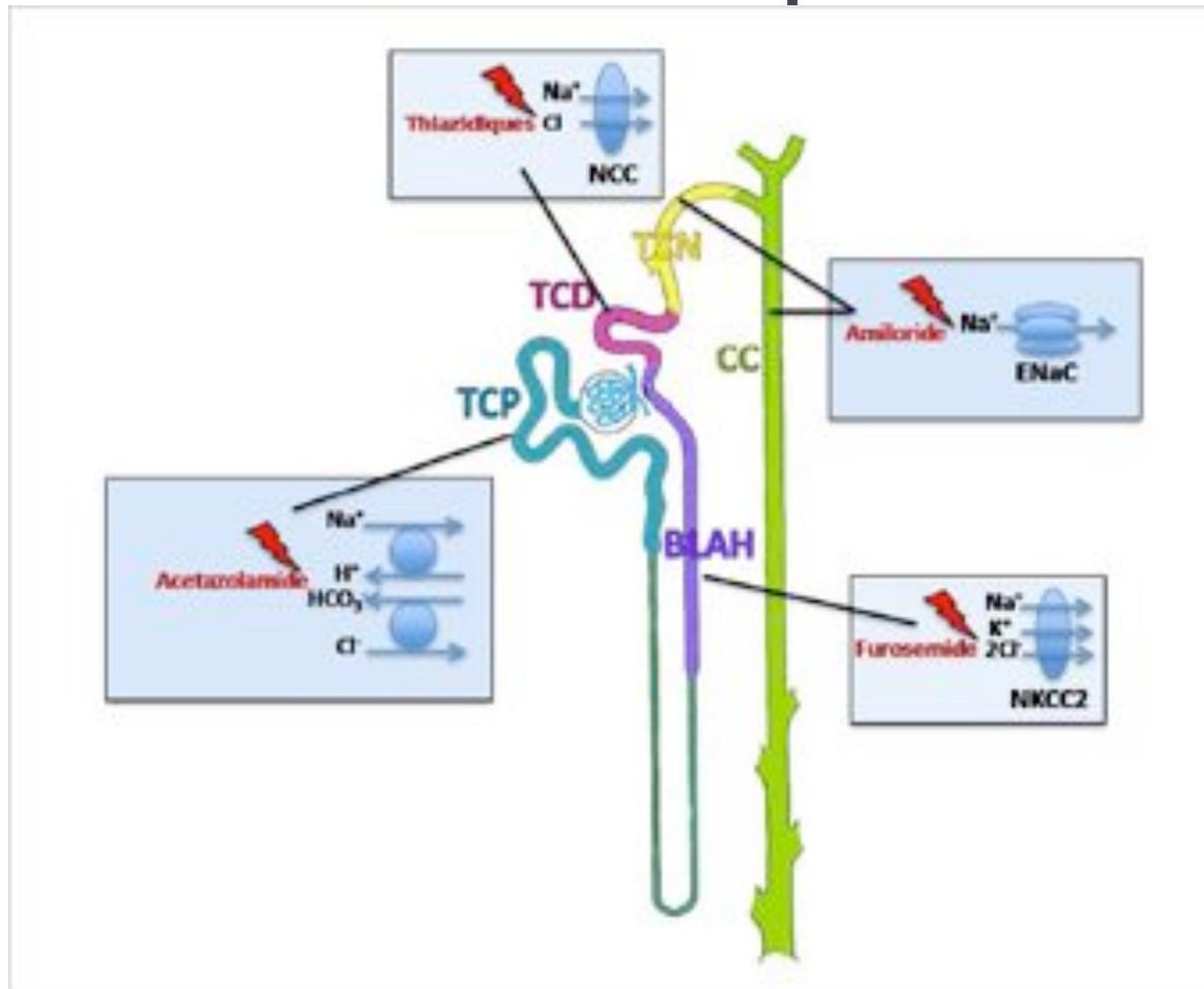


# Diurétiques de l'anse et thiazidiques

- Inhibition directe de la réabsorption des ions  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  et  $\text{Cl}^-$  par blocage du transporteur
- Diurétiques de l'anse : furosémide (Lasilix®)
- Thiazidiques : hydrochlorothiazide



# Cible des diurétiques



⇒ **Action anti-HTA, diminution oedèmes**

# Mécanismes d'action :

III- Action spécifique sur les micro organismes

# Micro-organismes

- Organismes vivants
  - Bactéries
  - Virus
  - Champignons
- Pathogènes/commensaux (non pathogène = flore)
- 2 modes d'actions
  - Détruire l'agent pathogène : *-cide/ « -cidie »*
  - Empêcher son développement : *-statique*

# Destruction de l'agent pathogène

- Antibiotiques bactéricides :
  - Bêtalactamines (amoxicilline,...)
  - Aminosides (gentamicine, amikacine...)
  - Glycopeptides (vancomycine, teicoplanine)
  - ...
- Antifongiques fongicides :
  - Famille des echinocandine : Caspofungine (Cancidas)
  - Amphotéricine B (Ambisome, Fungizone, Abelcet)
  - ...

# Inhibition du développement

- Cyclines : antibiotiques **bactériostatiques**
  - Macrolides : antibiotiques **bactériostatiques**
  - Anti-rétroviraux : antiviraux tous **virostatiques**, non virucides
- ⇒ **pas de disparition complète du virus**, qui peut rester présent (latent) sans entraîner forcément des signes manifestes de la pathologie.

# Effets indésirables :

## I- Définition, pharmacovigilance

# Effets indésirables

- Définition: réaction nocive et non voulue se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme ou résultant du mésusage du médicament
- Parfois source de découverte d'un nouveau médicament
- Risque accepté => Bénéfice /Risque
- Caractéristiques : Gravité/Fréquence

# Effets indésirables

- **Effet indésirable inattendu** : dont nature ou gravité ne concorde pas avec informations contenues dans la brochure de l'investigateur (pour un produit expérimental non autorisé) ou dans la notice jointe au RCP (médicament avec AMM)
- **Effet indésirable grave – entraînant** :
  - le décès
  - La mise en jeu du pronostic vital
  - Une hospitalisation (ou prolongation de celle-ci)
  - Une invalidité ou une incapacité significative (handicap/incapacité important ou durable)
  - Une anomalie ou une malformation congénitale (médicaments pris pendant grossesse)

# Fréquence

- Défini par les études clinique (avant commercialisation) et par la pharmacovigilance (après commercialisation)
- Echelle :
  - Très fréquent : 10%
  - Fréquent : 1% et <10%
  - Non Fréquent : 0,1% et < 1%
  - Rare <10<sup>-3</sup>
  - Très rare < 10<sup>-4</sup>

# Gravité

- Dépend parfois de l'état pathologique du patient avant l'effet indésirable
- Notion de réversibilité de l'effet
- Echelle:
  - Simple inconfort (céphalée, nausée, vomissement)
  - Altération organique ou fonctionnelle réversible jusqu'à hospitalisation (thrombopénie, leucopénie, hausse glycémie)
  - Altérations irréversibles avec séquelles (diminution FEVG)
  - Décès (syndrome de Lyell)

# Mécanisme

- Effet pharmacologique principal

Ex : hypoglycémie et hypoglycémiant oraux ou insuline, anticancéreux (destruction cellules tumorales et cellules saines)

- Effet lié à une autre propriété pharmacologique du médicament

Ex : sédation due aux antihistaminiques (R-H1), AINS et ulcère estomac

- Effet non lié à une propriété pharmacologique connue du médicament (agranulocytoses, hépatite fulminante...)

# Pharmacovigilance

- Surveillance des médicaments et prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré
- Recueil basé sur la **notification spontanée des effets indésirables** par :
  - les professionnels de santé (obligatoire)
  - les patients et associations agréées de patients
  - les industriels
- Organisation :
  - Nationale : département PV à ANSM
  - Régionale: CRPV centre régional de pharmacovigilance
  - Locale : correspondant de PV

# Formulaire CERFA ANSM



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE



## DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150

Art. L 5121-20 et R 5121-150 à R 5121-196 du Code de la Santé publique

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV et l'ANSM veilleront à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de compiler d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

DECLARATION A ADRESSER AU  
CRPV

<b>Patient traité</b> Nom (3 premières lettres) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Prénom (première lettre) <input type="text"/> Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M Département de résidence <input type="text"/> <input type="text"/>		Date de naissance <input type="text"/> ou Age <input type="text"/> Poids <input type="text"/> Taille <input type="text"/>		S'il s'agit d'un nouveau-né, les produits ont été pris : <input type="checkbox"/> par le nouveau-né <input type="checkbox"/> lors de l'allaitement <input type="checkbox"/> par la mère durant sa grossesse. <input type="checkbox"/> Trimestre de grossesse : inscrie 1, 2, ou 3		Cachet du Praticien déclarant  ou  du Médecin désigné par le patient	
Antécédents / Facteurs favorisants :							

Produits						
	Nom	Voie	Posologie	Début	Fin	Indication
1						
2						
3						

# Pharmacodépendance : définitions

- Tolérance ou accoutumance :
  - Phénomène d'adaptation de l'organisme
  - Progressif (suite à des prises répétées)
  - Diminution de l'effet biologique
  - Nécessite une augmentation des doses pour obtenir les mêmes effets
  - Risque : surdosage/overdose
  - Origines diverses :
    - Augmentation des systèmes inactivateurs
    - Baisse du nombre, de la sensibilité des récepteurs
  - Ex: benzodiazépines, opiacés

# Pharmacodépendance : définitions

- Dépendance :
  - Etat de besoin
  - Psychique (angoisse en cas de privation = manque)
  - Physique (impliquant des modifications biologiques organiques, responsable d'un sevrage en cas d'arrêt brutal)
- Toxicomanie : Usage habituel et excessif lié à un besoin insurmontable (contrainte)
  - Dépendance psychique et/ou physique
  - Augmentation des doses (tolérance)
  - Interruption brusque : syndrome de sevrage

# Variabilités pharmacodynamiques

# Causes de variabilité

- Médicament :

Effets propres du médicament (tolérance, dépendance)

Associations médicamenteuses : effet d'un médicament sur un autre

- Environnement :

Interactions entre médicaments et environnement (alimentation, alcool, tabac...)

Ex : alcool et dépresseurs du système nerveux central

Pilule oestro-progestative et tabac

# Le patient

- Physiologie
  - Age ( ↗ sensibilité de certains tissus, ex : cerveau et psychotropes chez la PA)
  - Sexe (récepteurs hormonaux)
  - Grossesse/allaitement (effets du médicament sur le bébé)
- Pathologies intriquées
  - Implication dans la survenue des effets indésirables notamment
  - Par addition d'effets (synergie), antagonisme...

# Polymorphisme génétique

= différence entre individus sur différents acteurs de la réponse pharmacologique :

- Certaines enzymes
- Certains récepteurs (nombre, sensibilité,...)

→ A l'origine de variations interindividuelles



# Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques

# Définition

- Interaction entre 2 médicaments ou plus, pouvant entraîner des effets indésirables pour le patient (diminution ou augmentation de l'effet d'un ou des médicaments)
- Sans modification des concentrations plasmatiques (= pharmacocinétique)
  - Par effet sur un récepteur, un système effecteur (enzymes...) identiques
  - Par effet sur des voies pharmacologiques différentes

# IM pharmacodynamiques

- Action simultanée de deux médicaments sur une même fonction physiologique :
  - Pas le même mécanisme d'action

## Exemples :

- Antivitamines K et antiagrégants plaquettaires : augmentation du risque hémorragique
- ⇒ **Addition d'effets**
- Analgésiques morphiniques et dépresseurs du système nerveux central (barbituriques, antidépresseurs sédatifs, neuroleptiques, benzodiazépines...) : effet dépresseur central majoré.

# IM pharmacodynamiques

- Actions simultanées sur des mêmes récepteurs ou des voies de signalisation intracellulaires communes :

- Mécanisme d'action similaire

## Exemples :

- Neuroleptiques (antagonistes dopaminergiques) et agonistes dopaminergiques ou L-Dopa : action simultanée au niveau des récepteurs dopaminergiques

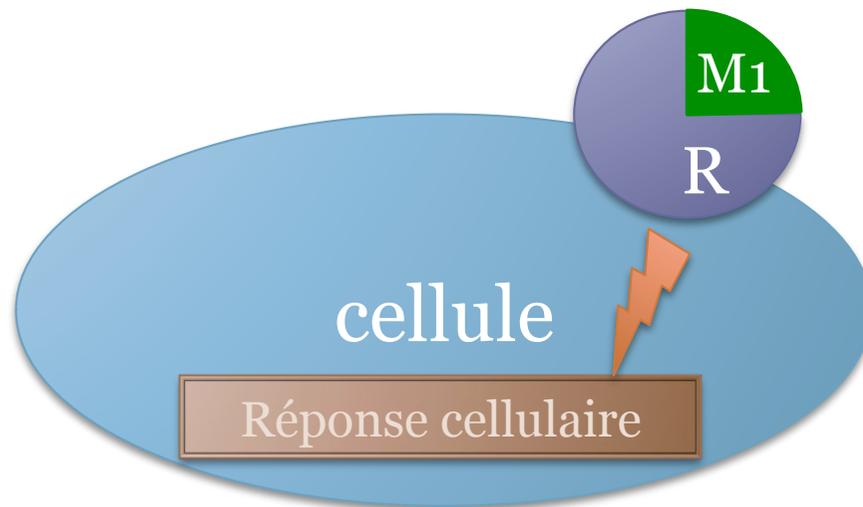
⇒ **EFFET OPPOSE**

- Inhibiteurs calciques (diltiazem, diltiazem, nifédipine): même cible pharmacologique (canal Ca<sup>2+</sup> voltage-dépendant)

⇒ **EFFET IDENTIQUE**

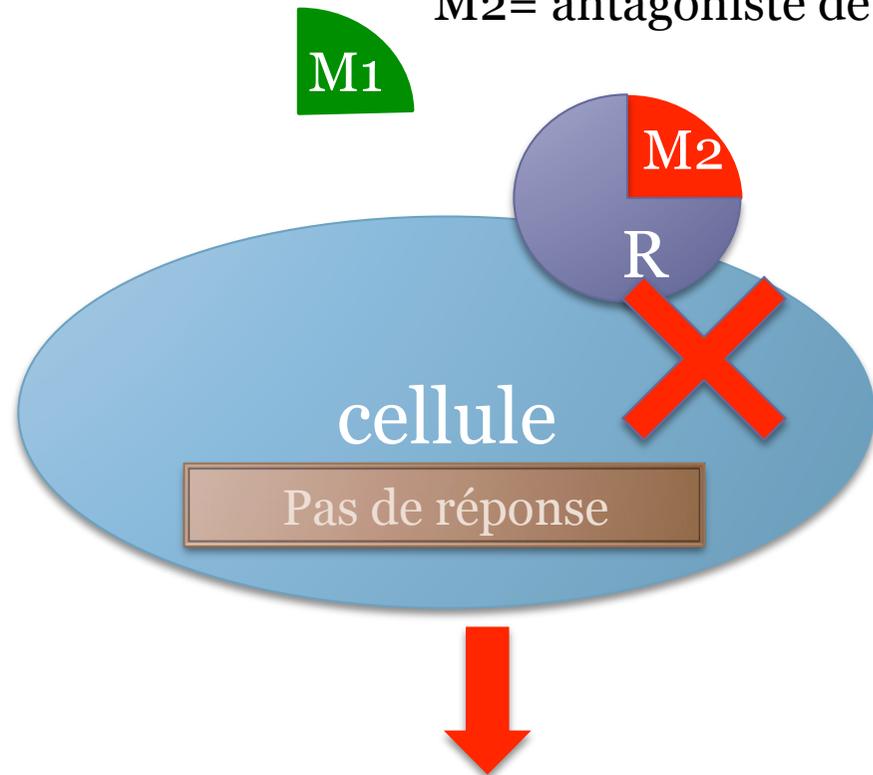
# Antagonisme

M1 = agoniste de R



Effet pharmacologique de M1

M2 = antagoniste de R



En présence de M2 :  
Récepteur bloqué/inactivé,  
M1 ne peut plus se fixer  
donc pas de signal  
intracellulaire : antagonisme

# IM pharmacodynamiques

- Modifications de l'équilibre ionique :

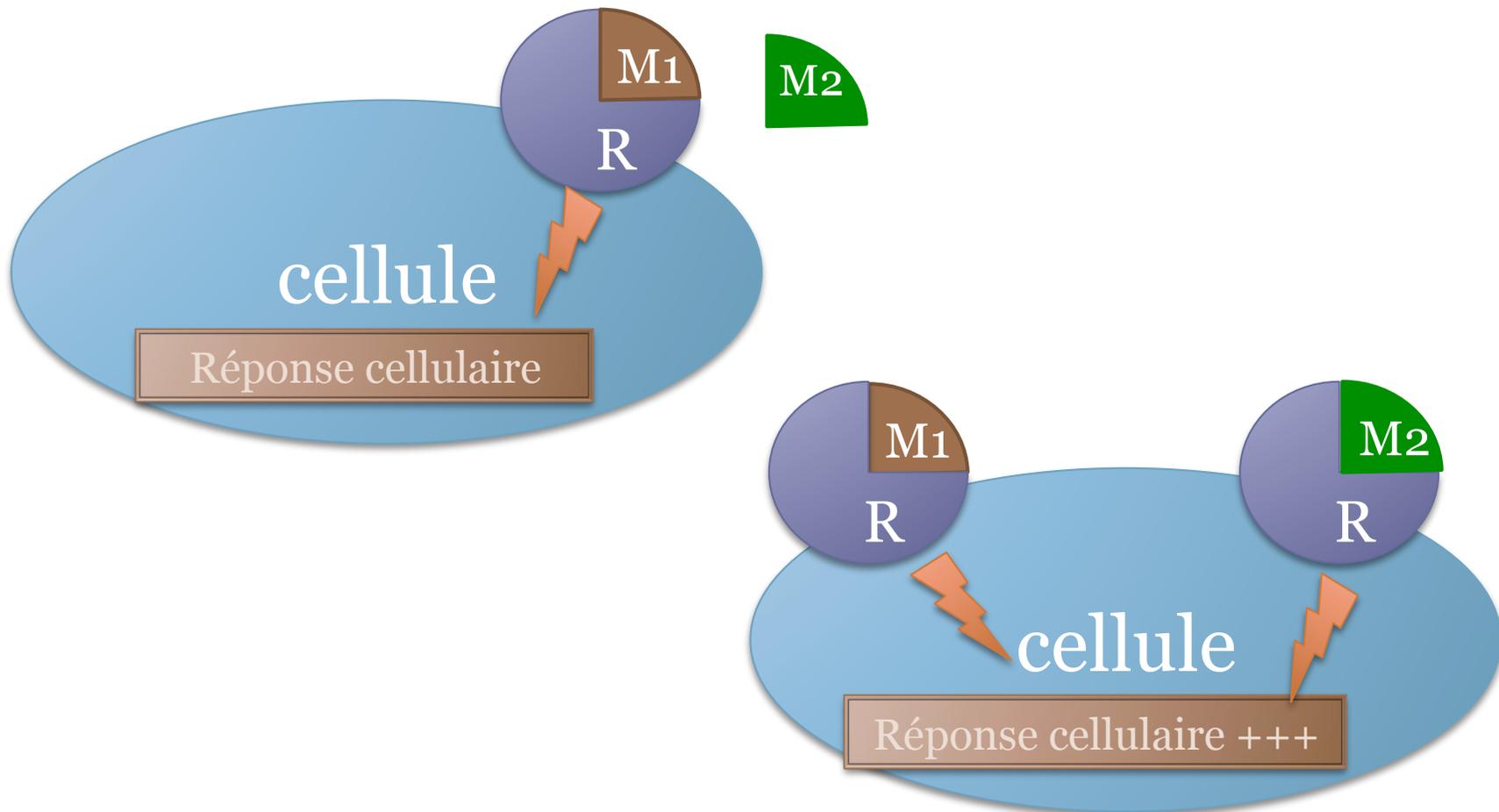
## Exemples :

- Diurétiques hypokaliémiants + autres hypokaliémiants : risque majoré d'hypokaliémie
- Médicaments hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants, laxatifs stimulants...) + digoxine : toxicité de la digoxine majorée par l'hypokaliémie

# Synergie

- Potentialisation de l'effet d'un médicament par un autre
- Recherché (augmentation de l'effet thérapeutique) : antibiotiques
- Ou non (responsable d'effets indésirables)
- Effet de  $(A+B) > \text{Effet de } A + \text{Effet de } B$

# Synergie



# Synergie antibiotique



# Cas pratiques

# Agonisme/antagonisme

# Fentanyl

- **PHARMACODYNAMIE** Classe pharmacothérapeutique : opioïdes; dérivés de la phénylpipéridine, code ATC : N02AB03
- Le fentanyl est un analgésique opioïde qui interagit principalement sur les récepteurs  $\mu$ . Ses principaux effets thérapeutiques sont analgésiques et sédatifs.
- La concentration minimale efficace de fentanyl et la concentration provoquant des réactions indésirables augmentent avec le développement d'une accoutumance.

# Classe ATC

- code ATC : N02AB03
- N SYSTEME NERVEUX
- N02 ANALGESIQUES
- N02A OPIOIDES
- N02AB03  
DERIVES DE LA PHENYLPIPERIDINE  
(FENTANYL)

# Methadone

- PHARMACODYNAMIE
- Médicaments utilisés dans la dépendance aux opiacés (code ATC : N07BC02).
- La méthadone est un **agoniste des récepteurs opiacés** qui agit principalement sur les **récepteurs  $\mu$** . Comme les autres opiacés, elle possède des propriétés analgésiques et antitussives et entraîne un syndrome de dépendance pharmacologique. Cependant, ses propriétés euphorisantes sont faibles.

# Naloxone

- **PHARMACODYNAMIE** Classe pharmacothérapeutique: ANTIDOTES. Code ATC: V03AB15.
- **Antagoniste pur et spécifique des morphinomimétiques** sans effet agoniste.
- Lorsque la naloxone est injectée à des sujets ayant reçu des morphinomimétiques, la naloxone antagonise leurs effets (dépression respiratoire, myosis, analgésie).
- **Par contre, lorsqu'elle est administrée seule, elle est dépourvue de propriétés pharmacologiques propres.**

# Naloxone

- **INDICATIONS**
- Traitement des dépressions respiratoires secondaires aux morphinomimétiques en fin d'intervention chirurgicale à but thérapeutique ou diagnostique.
- Diagnostic différentiel des comas toxiques
- Traitement des intoxications secondaires à des morphinomimétiques

# Buprénorphine

- **SUBUTEX 0,4 mg cp sublingual**

**INDICATIONS** Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique.

# Agoniste/antagoniste ?

- **PHARMACODYNAMIE** Classe pharmacothérapeutique : médicament utilisé dans la dépendance aux opiacés (code ATC : N07BC01).
- La buprénorphine est un agoniste-antagoniste morphinique et se fixe au niveau des récepteurs cérébraux  $\mu$  et kappa. Son activité dans le traitement de substitution des opioïdes est attribuée à sa liaison lentement réversible aux récepteurs  $\mu$  qui minimiserait de façon prolongée le besoin des toxicomanes en stupéfiants.

# Traduction?

- Agoniste/antagoniste ou agoniste partiel :
- Forte affinité aux récepteurs opioïdes
- Agoniste partielle des récepteurs  $\mu$
- Et antagoniste des récepteurs  $\kappa$
- Très forte affinité pour les récepteurs  $\mu$  (> morphine)
- MAIS activité stimulante intrinsèque plus faible que celle de la morphine donc efficacité maximale moindre

- **INTERACTIONS Interactions médicamenteuses :**

**Contre-indiquées :**

Méthadone : diminution de l'effet de la méthadone par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

- Analgésiques morphiniques de palier III : chez les patients utilisant des analgésiques de palier III, une diminution de l'effet antalgique du morphinique peut être observée, par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

# Spécificité, effets indésirables

# Olanzapine

- **PHARMACODYNAMIE Groupe pharmacothérapeutique:antipsychotique, ATC codeN05AH03.**
- L'olanzapine est un agent antipsychotique, un traitement antimaniaque et thymorégulateur avec un large profil pharmacologique sur un certain nombre de récepteurs.
- Dans les études précliniques, l'olanzapine a montré une affinité pour certains récepteurs tels que les récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>6</sub>, dopaminergiques D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, muscariniques cholinergiques m<sub>1</sub>-m<sub>5</sub>, alpha<sub>1</sub> adrénergiques et les récepteurs histaminiques H<sub>1</sub>.

# Ses effets indésirables

- R dopaminergiques : Vertiges, parkinsonisme, dyskinésie
- R muscariniques cholinergiques m1-m5 : Effets anticholinergiques légers et transitoires tels que constipation et bouche sèche
- R alpha adrénergiques : hypotension orthostatique
- R histaminiques : somnolence
- ...

# Associations médicamenteuses :

## Potentialisation des effets

# Carbidopa + Levodopa (Sinemet)

- **PHARMACODYNAMIE** Le déficit en dopamine dans les noyaux gris centraux est la principale anomalie biochimique de la maladie de Parkinson. La lévodopa apportée par voie digestive, puis sanguine, passe dans le tissu cérébral et par sa transformation en dopamine vient pallier ce déficit.
- La carbidopa, inhibiteur de la décarboxylase périphérique, permet une réduction de la quantité de lévodopa ingérée pour un effet thérapeutique équivalent ou supérieur. **La décarboxylation périphérique étant inhibée**, cette efficacité est obtenue de façon plus rapide et s'accompagne d'une diminution des effets secondaires périphériques (nausées, hypotension orthostatique).

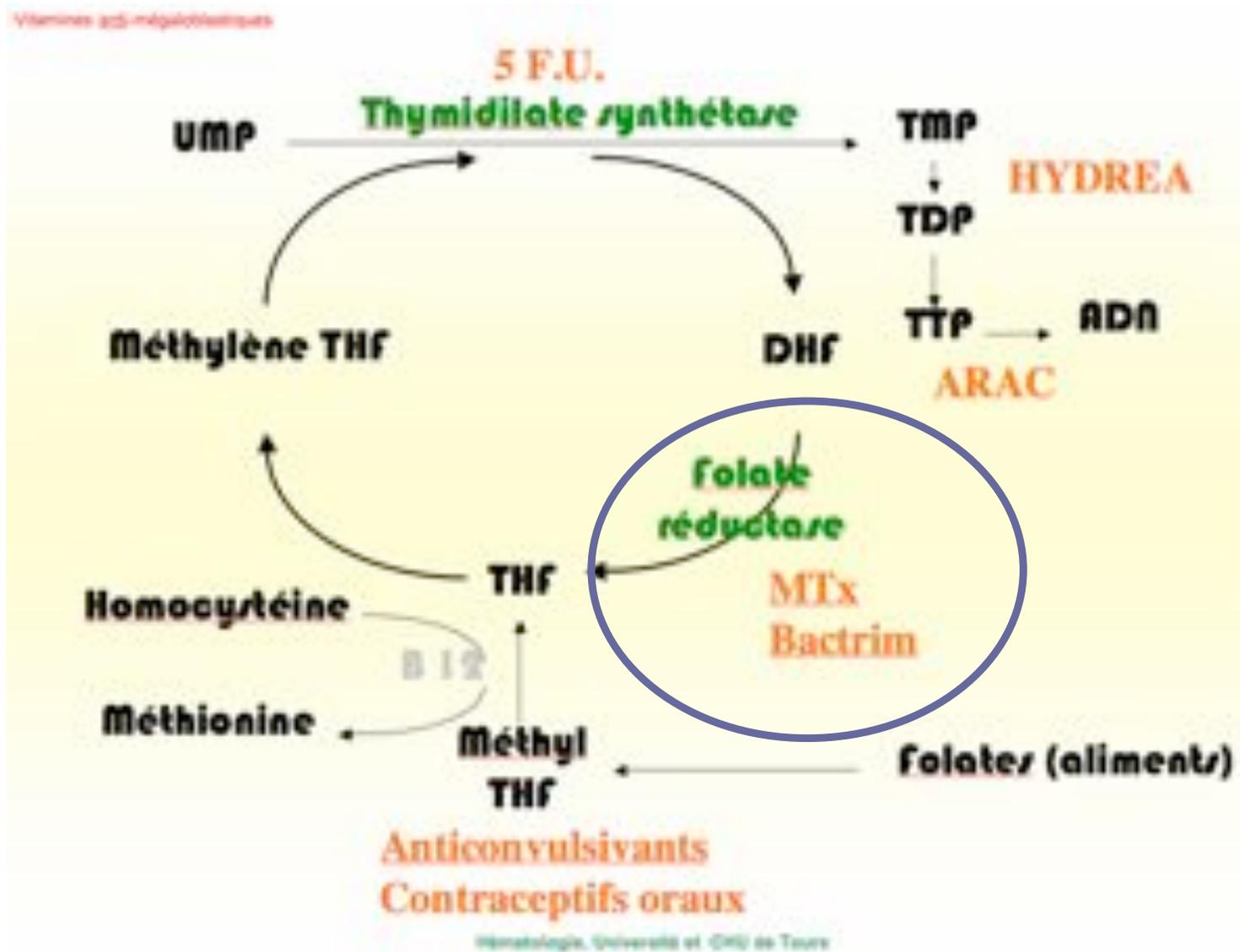
# Traduction ?

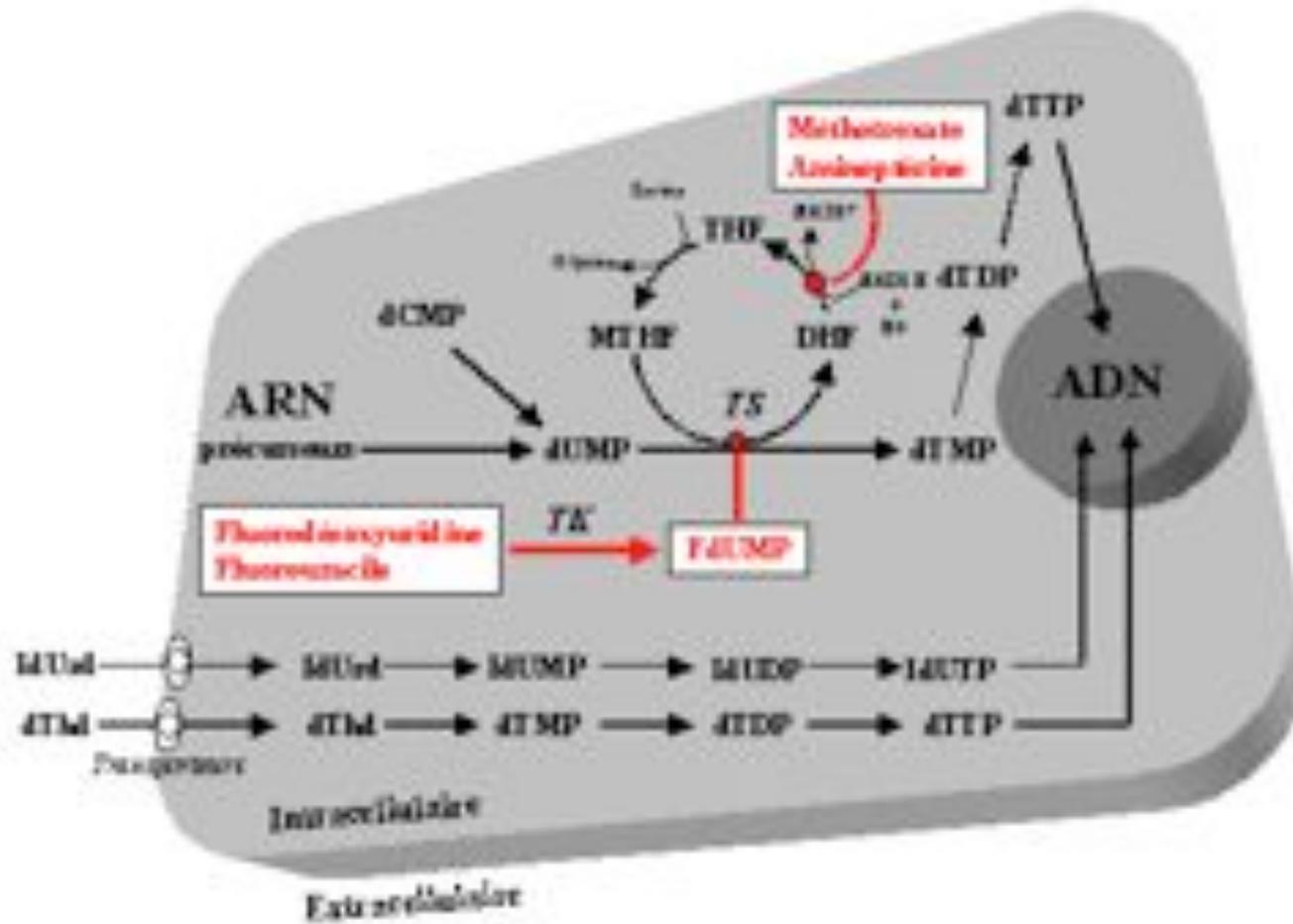
- Deux principes actifs dans un médicament
- 2 modes d'action différents mais complémentaires
- Potentialisation de l'effet de la lévodopa (inhibition de sa destruction) par la carbidopa

# Action sur une enzyme

# Méthotrexate

- **PHARMACODYNAMIE ANTINEOPLASIQUE**, Code ATC: **L01BA01**.
- Le méthotrexate (antineoplasique cytostatique) appartient au groupe des antifolates. Il agit comme antimétabolite.
- Le principal mode d'action du méthotrexate est d'être un inhibiteur compétitif de l'enzyme dihydrofolate-réductase. Cette enzyme permet de réduire l'acide dihydrofolique en différents acides tétrahydrofoliques. Cette étape est nécessaire à la synthèse de l'ADN.
- Le méthotrexate inhibant ainsi la synthèse de l'ADN entraîne l'inhibition de la prolifération cellulaire. Ainsi s'expliquent, au moins partiellement, son effet antineoplasique et une partie de ses effets secondaires.
- Le méthotrexate est également un inhibiteur de la thymidilate synthétase.





# Précautions d'emploi

- Supplémentation en acide folique:
- Une carence en folates peut augmenter la toxicité du méthotrexate.
- Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis, une supplémentation en acide folique ou en acide folinique pourrait réduire la toxicité du méthotrexate telle que les symptômes gastro-intestinaux, une stomatite, une alopécie, et une augmentation des enzymes hépatiques.
- Une supplémentation en acide folique, à une dose  $\geq 5$  mg / semaine, est recommandée lors d'un traitement par méthotrexate (même à faible dose).
- Quel que soit le schéma d'administration de l'acide folique choisi, l'acide folique ne doit pas être pris le jour de l'administration hebdomadaire de méthotrexate.

## Interaction pharmacodynamique

mécanisme	médicaments	risque	alternative
<b>Antagonisme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L-DOPA (Madopar®), Sinemet®) + anticholinergiques (butiroxipranolol : Primpéranol®, Amanatol®, méthopimazine : Vogalène®)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aggravation de la maladie de Parkinson</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• utiliser la domipridone (Motilium®, Peridyl®) comme anticholinergique (ne passe pas la barrière hémato-encéphalique)</li> </ul>
<b>Synergie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fibrates + fibrates (fibrate : Lipantivyl®, bezafibrate : Béfoal®, gemfibrozil : Lipcar®, etc.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rhabdomyolyse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ne pas associer deux fibrates</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ergotamine ou dihydroergotamine + triptans (sumatriptan : Imigran®, zolmitriptan : Zomig®, naratriptan : Naramig®, etc.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hypertension artérielle, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pas d'association de deux médicaments très vasoconstricteurs : respecter un intervalle de 24 h entre les deux traitements</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MAO (iproniazide : Marsal®, mofébézole : Moxlamine®, sélegiline : Dépressyl®, lisdexédale : Zyvonex®) + tramadol : Topalgic®, etc.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• syndrome sérotoninergique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• utiliser un autre analgésique opioïde (codéine, dipropoxyphène, etc.)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tétracyclines + rifamides (iso-rifampine : Rivaactane® et génériques, acriflavine : Soriatane®)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hypertension intracrânienne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• utiliser une autre classe d'antibiotiques</li> </ul>