



# Pharmacodynamie

Etudiants IFSI 1<sup>ère</sup> année

17 décembre 2019

Noémie PEGOUD

Pharmacien

Service Pharmacie - CHPM



# Pharmacodynamie : définition

La pharmacodynamie : qui étudie le mécanisme d'action des médicaments  
= Action du médicament sur l'organisme

☞ Cela regroupe :

- Mécanismes d'action des médicaments

- les cibles pharmacologiques
- les actions au niveau cellulaire, organique
- spécificité et sélectivité : effets recherchés, effets indésirables

- Quantification des effets des médicaments

Relier l'intensité d'un effet avec la concentration du principe actif



# Activité des médicaments

# Activité des médicaments

Les médicaments peuvent avoir un effet :

- **Curatif** avec guérison de la pathologie  
*Exemple : médicament antibiotique*

ou

- **Symptomatique**

Les médicaments ne permettent que de soulager ou de réduire certains symptômes, ou de suppléer une fonction organique déficiente.

*Exemple : insuline dans le traitement du diabète*

# Pharmacodynamie

- Comprendre les mécanismes d'action des médicaments permet de :
  - comprendre les mécanismes physiopathologiques en cause dans les différentes maladies
  - améliorer leurs modalités d'administration
  - prévenir les effets indésirables
  - ouvrir les voies du développement des nouveaux médicaments

# Mécanismes d'action des médicaments principales catégories

- ☛ Interaction avec bactéries/virus/parasites/champignons
- ☛ Remplacement d'une substance nécessaire à l'organisme
- ☛ Interaction avec le métabolisme d'une substance endogène
- ☛ Reproduction directe ou indirecte des effets d'une substance naturelle
- ☛ Antagonisme direct ou indirect des effets d'une substance naturelle

# Interaction avec bactéries/virus/parasites/champignons

- Les médicaments concernés sont des toxiques pour ces agents mais idéalement ne doivent pas altérer les fonctions de l'hôte
- Modes d'action des antibactériens :
  - Antibiotique inhibant la synthèse de la paroi bactérienne
  - Antibiotique inhibant la synthèse de l'ADN ou de l'ARNm bactérien
  - Antibiotique inhibant la synthèse des protéines bactériennes
- Les antibactériens peuvent être :
  - bactéricides (destruction des bactéries)
  - ou
  - bactériostatiques (blocage du développement bactérien)

# Remplacement d'une substance nécessaire à l'organisme

- ☞ Cela concerne les maladies par carence exogène ou endogène
- ☞ Cela consiste à apporter à l'organisme l'élément nutritif ou physiologique déficient
  - **Défaut de synthèse :**  
Exemples : traitement du diabète par l'insuline, traitement de l'hémophilie par des facteurs antihémophiliques, traitement de l'hypothyroïdie par la thyroxine
  - **Défaut d'apport :**  
Exemples : traitement du rachitisme par la vitamine D

# Interaction avec le métabolisme d'une substance endogène

- Le blocage ou la stimulation de la synthèse ou de la dégradation d'une substance endogène sont souvent mis en jeu dans les mécanismes d'action des médicaments
  - Inhibition de la synthèse du cholestérol par inhibition de la HMG-CoA réductase : mécanisme d'action des statines, traitement de l'hypercholestérolémie

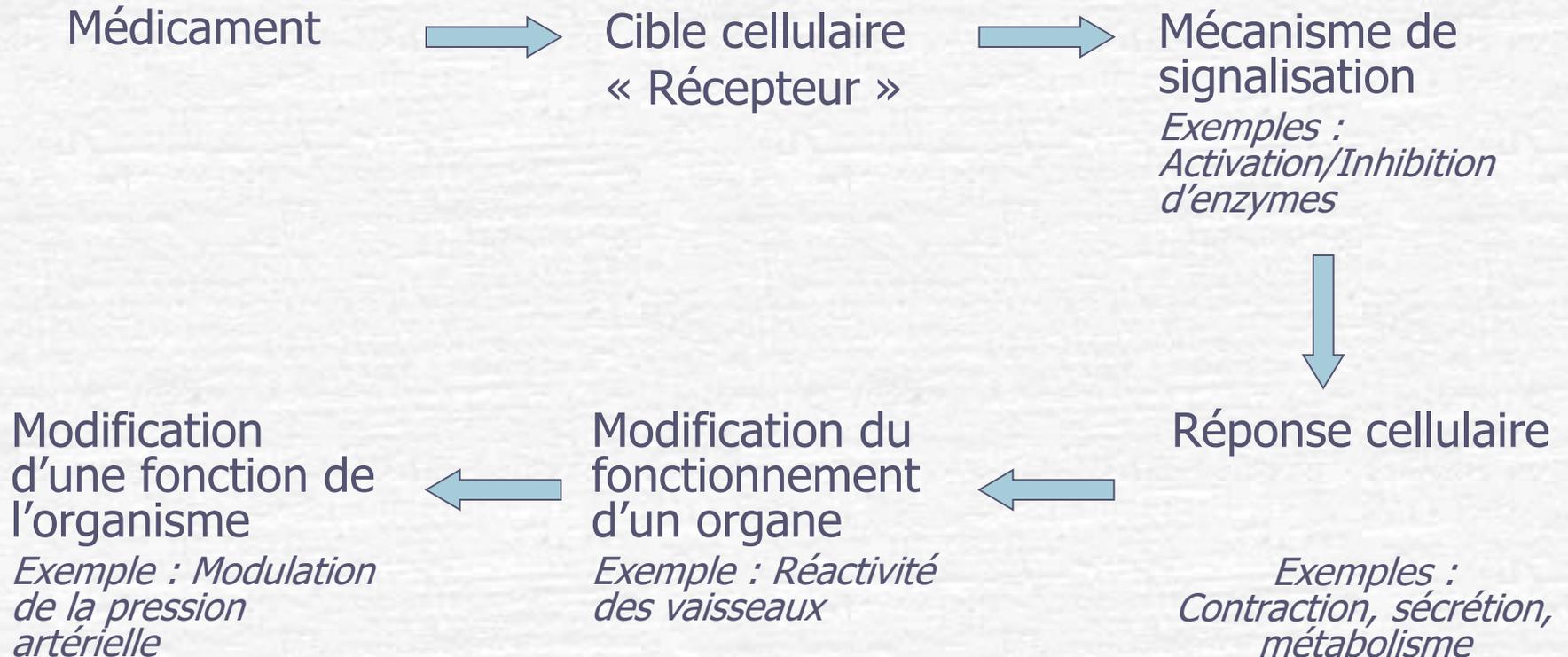
# Reproduction directe ou indirecte des effets d'une substance naturelle

- Le médicament dit « mimétique » a une structure identique ou proche d'une substance naturelle.
- Il reproduit ou stimule une fonction cellulaire ou organique, ou encore la transmission d'un influx nerveux au niveau du système nerveux central (SNC) ou autonome (SNA)

# Antagonisme direct ou indirect des effets d'une substance naturelle

- Le médicament dit « lytique » exerce un blocage partiel ou complet d'une fonction cellulaire ou organique en se fixant sur des récepteurs spécifiques

# Notion de récepteur



# Notion de récepteur

- ☛ Pour comprendre l'effet thérapeutique d'un médicament, il est nécessaire de connaître sa cible moléculaire et les mécanismes biochimiques qui engendrent la réponse de la cellule.
- ☛ L'effet du médicament est initié en général par une liaison à une macromolécule de l'organisme ou cible moléculaire.
- ☛ La liaison du médicament modifie les propriétés de la cible moléculaire. Il en résulte une réaction ou réponse de la cellule.  
Exemples : activité contractile (cellules des muscles squelettiques, du muscle cardiaque, des muscles lisses)  
                  activité sécrétoire (cellules sécrétrices endocrines)...

# Notion de récepteur

- Le médicament modifie ainsi le fonctionnement d'un ensemble de cellules.  
Cela se traduit par la réaction globale d'un organe avec modification d'une fonction de l'organisme perturbée dans la pathologie en cause.
- Exemple : Certains diabètes sont dues à une sécrétion insuffisante d'insuline par les cellules b des îlots de Langerhans du pancréas.  
Les antidiabétiques se lient à une protéine à la surface de ces cellules.  
La réponse cellulaire va être une sécrétion d'insuline qui va favoriser l'entrée de glucose dans tous les organes avec pour conséquence globale une diminution du glucose dans le sang (baisse de la glycémie).

# Notion de récepteur

- Les médicaments possèdent une étroite sélectivité d'action qui leur permet de limiter leurs effets à une fonction déterminée d'un organisme vivant.
- La démonstration de l'existence des récepteurs a reposé, avant qu'il soit possible de les marquer, puis de les isoler, sur le raisonnement suivant :
  - Les substances biologiquement actives agissent :
    - À doses très faibles (concentration de l'ordre du ng/mL ou du pg/mL)
    - D'une manière très sélective (effets caractéristiques d'une substance)
  - Cela suppose donc l'existence de « sites » d'action privilégiés et caractéristiques

# Spécificité / Sélectivité

## ☛ **Spécificité :**

Si un médicament est spécifique, l'effet thérapeutique est la résultante d'un seul mécanisme d'action

## ☛ **Sélectivité :**

Souvent, une molécule n'a pas de spécificité absolue, son activité peut s'étendre à différents récepteurs mais avec des affinités plus élevées pour un récepteur donné que pour les autres.

On parle de molécule sélective pour tel ou tel type de récepteur.

# Notion de récepteur

- De nombreux récepteurs existent à l'état naturel et sont simulés ou inhibés par des substances endogènes
- Les médicaments peuvent se fixer sur ces récepteurs en y exerçant un effet :
  - Agoniste ou stimulant ou mimétique (activation du récepteur ou induction de l'effet)
- Ou
  - Antagoniste ou inhibiteur ou bloquant ou lytique (blocage du récepteur ou inhibition de l'effet)

# Notion de récepteur

## Exemple des bêtabloquants

- Le propranolol est le « chef de file » des médicaments bêtabloquants  
Il peut bloquer les récepteurs  $\beta_1$  et  $\beta_2$  du système nerveux sympathique situés au niveau cardiaque et bronchique
- Activation « normale » des récepteurs  $\beta_1$  et  $\beta_2$  = stimulation cardiaque et bronchodilatation
- Action du « propranolol » bêtabloquant
  - = ralentissement de la fréquence cardiaque, du débit cardiaque et de la conduction intracardiaque
    - Médicament utilisé comme antiangoreux et antiarythmique
  - = tendance à la bronchoconstriction
    - Médicament contre indiqué si asthme

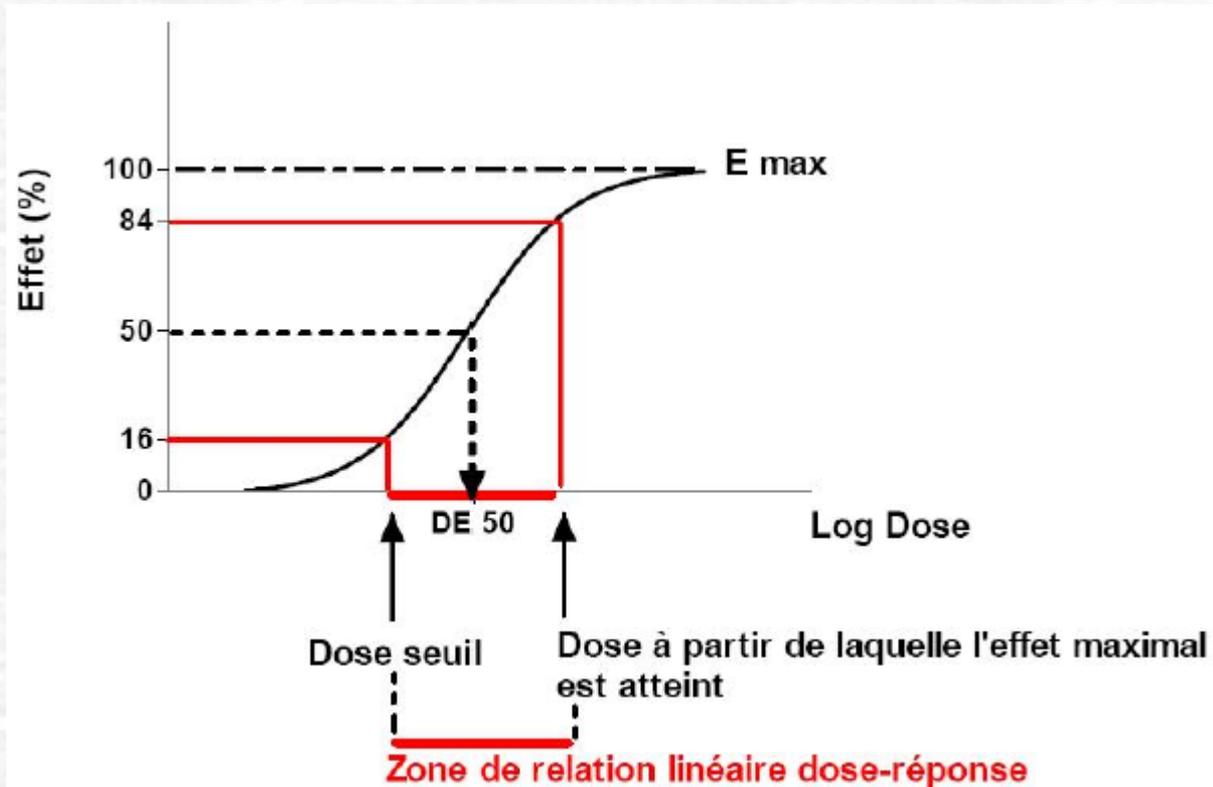
# Notion de récepteur

- Attention, la stimulation d'un récepteur n'entraîne pas nécessairement l'activation d'un système ou d'une fonction métabolique, mais aussi parfois son inhibition
- Exemple : la stimulation des récepteurs GABAergiques (récepteurs au GABA) a une action d'inhibition et de régulation au niveau du système nerveux central (SNC).  
Certains médicaments antiépileptiques stimulent les récepteurs GABAergiques.

# Aspects quantitatifs : courbe effet-dose

- ☞ La recherche de la relation effet-dose d'une molécule est indispensable pour quantifier l'importance de l'effet pharmacologique et pour comparer entre elles différentes molécules.
- ☞ L'effet pharmacologique est mesuré pour des doses croissantes de la substance à étudier.
- ☞ L'effet peut être mesuré
  - sur des modèles in vivo (chez l'Homme ou chez l'animal)
  - ou
  - sur des modèles ex vivo (organes isolés)

# Aspects quantitatifs : courbe effet-dose



# Aspects quantitatifs : courbe effet-dose

Permet de déterminer 2 paramètres importants :

- Dose seuil : à partir de laquelle un effet apparaît

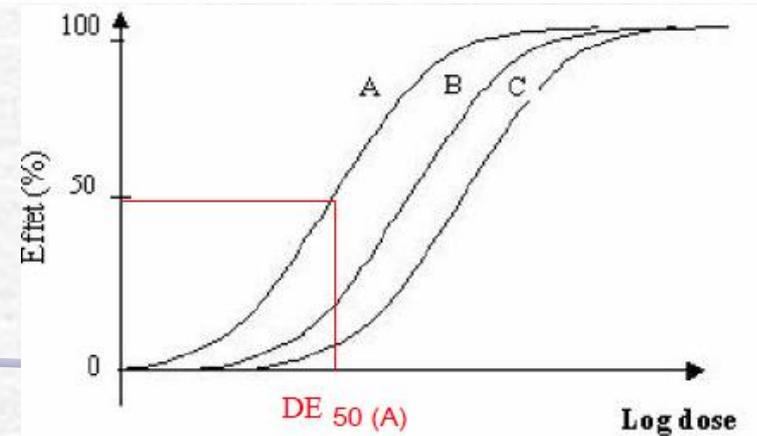
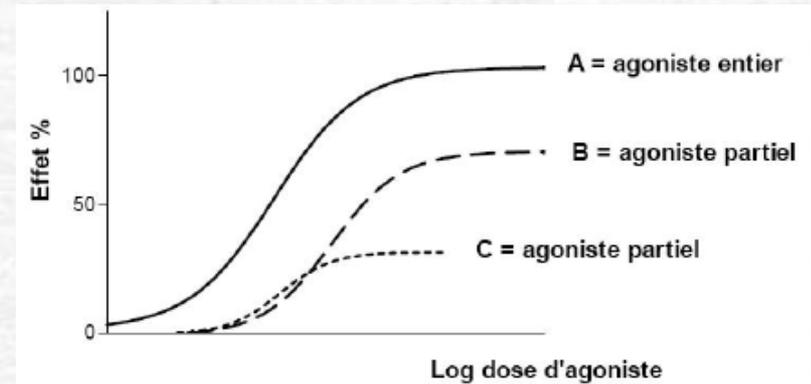
- Dose à partir de laquelle l'effet maximal est atteint

Si la dose est supérieure :

- pas d'augmentation de l'effet pharmacologique (liaison saturable, plateau atteint)
- risque de survenue ou d'aggravation d'effet indésirable

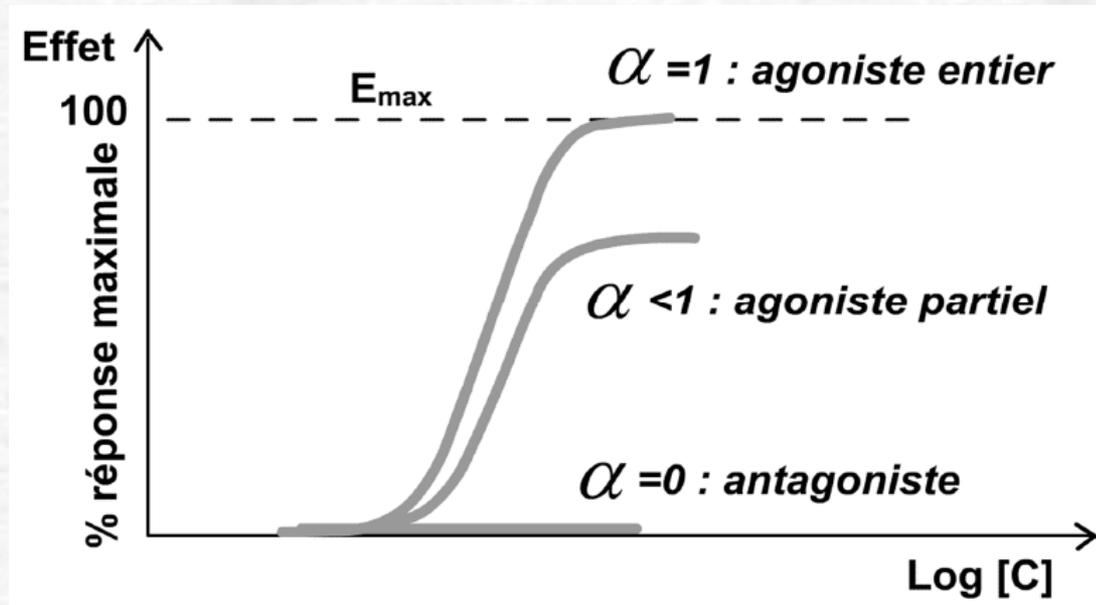
# Agonistes

- ☞ L'effet est comparable à celui du médiateur naturel après sa liaison au récepteur
- ☞ L'effet pharmacologique maximal est variable
  - Agoniste pur : produit l'effet maximal
  - Agoniste partiel : effet < effet maximal
- ☞ Plus la concentration pour obtenir l'effet pharmacologique est faible, plus la molécule a d'affinité pour le récepteur.



# Antagoniste

- Substance qui se lie à un récepteur spécifique sans provoquer d'effet mais qui bloque l'action du médiateur endogène.



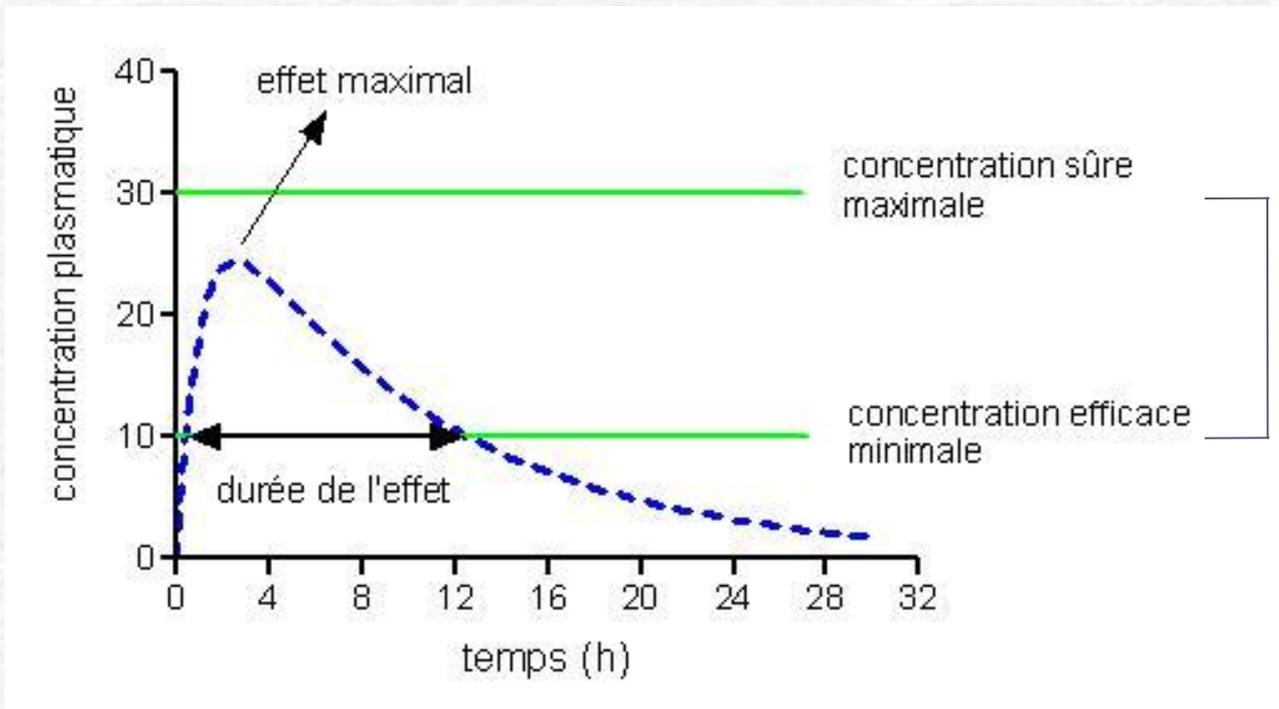
# Marge thérapeutique

- Un médicament est efficace si sa concentration est efficace au niveau de son site d'action
- La marge thérapeutique tient compte de :
  - La dose induisant les effets indésirables (EI)
  - La dose induisant les effets thérapeutiques (ET)Marge thérapeutique = dose EI / dose ET
- Si la marge thérapeutique est faible ou étroite, la dose toxique est proche de la dose efficace

Il est nécessaire d'ajuster la dose :

Surveillance du traitement, dosages sanguins du médicament, détection des sujets à risque, métaboliseurs lents, insuffisants rénaux, insuffisants hépatiques...

# Marge thérapeutique



Marge  
thérapeutique

# Modulation des effets des médicaments dans le temps

- ☞ L'administration d'un médicament dans l'organisme induit une perturbation de celui-ci.
- ☞ L'organisme peut mettre en œuvre des processus de contre-régulation qui vont tendre à réduire l'effet des médicaments au cours du temps
- ☞ Plusieurs mécanismes régulateurs peuvent entrer en jeu :
  - Au niveau de l'organisme entier : régulations neuro-hormonales  
Exemple : lors de l'utilisation de corticoïdes au long cours par voie systémique, diminution ou arrêt de la production physiologique de corticoïdes
  - Au niveau des récepteurs : phénomènes de désensibilisation ou d'hypersensibilisations  
Exemples : variation du nombre de récepteurs, phénomènes possibles de rebond à l'arrêt du traitement (betabloquants)

A decorative horizontal band at the top of the slide, featuring a light blue background with several dark blue, wavy, brush-stroke-like lines. A similar, thinner decorative line is located at the bottom of the slide.

# Toxicité des médicaments

# Effets secondaires – Effets indésirables

- ☞ Effets indésirables : ce sont des effets non souhaités se développant plus ou moins rapidement, parallèlement à l'effet pharmacologique recherché.
- ☞ Ces effets peuvent être connus, plus ou moins souvent observés et prévisibles.
- ☞ Certains effets peuvent être inattendus, imprévisibles et semblent le plus souvent liés à l'état du patient et à ses caractéristiques physiopathologiques.

# Effets indésirables

- Exemple d'un effet indésirable prévisible :  
Somnolence après administration d'un médicament antihistaminique  
(traitement de l'allergie)
  
- Exemple d'un effet indésirable imprévisible :  
Allergie à un médicament

# Fréquence des effets indésirables

- ☞ Une terminologie officielle pour l'estimation de la fréquence des effets indésirables a été adoptée par l'OMS en 1999
- ☞ Elle donne les équivalences suivantes (en % de sujets exposés au médicament) :
  - Très fréquent  $\geq 10\%$
  - Fréquent  $\geq 1\%$  et  $< 10\%$
  - Non fréquents  $\geq 0,1\%$  et  $< 1\%$
  - Rares  $< 10^{-3}$
  - Très rares  $< 10^{-4}$

# Pharmacovigilance

- ☛ L'observation, l'analyse et la recherche des effets secondaires ou indésirables relèvent du domaine de la **pharmacovigilance**
- ☛ Elle repose sur les obligations de signalement par les professionnels de santé et les industriels du médicament (Code de la Santé Publique)
- ☛ Dès qu'un professionnel de santé constate un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament, qu'il l'ait ou non prescrit, il est tenu d'en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance dont il dépend ou au correspondant pharmacovigilance de l'établissement de santé où il exerce.

# Fréquence des effets indésirables

Il est parfois possible de corrélérer la fréquence d'apparition des effets secondaires ou indésirables à certains facteurs particuliers au traitement instauré ou au patient :

- Posologie utilisée
- Associations médicamenteuses
- Voie d'administration
- Administration antérieure d'un médicament similaire
- Âge, sexe, facteurs génétiques du patient
- Insuffisance rénale ou insuffisance hépatique...

# Effet « nocebo »

# Effet « placebo »

- ☞ Certains produits sans activité pharmacologique (substances inertes) peuvent avoir :
  - Un effet placebo = effet thérapeutique
  - Un effet nocebo = des effets indésirables

# Toxicités

## ☞ Toxicité aiguë :

Se manifeste rapidement voire immédiatement après une prise unique ou à court terme après plusieurs prises rapprochées

## ☞ Toxicité chronique :

Se manifeste à retardement après administration répétée et prolongée d'un médicament

Exemples :

- irritation ou ulcération digestive après administration répétée d'antiinflammatoires
- toxicité cardiaque de certains médicaments anticancéreux (nécessité de ne pas dépasser une certaine dose totale cumulée)

# Toxicités

## ☞ **Risque tératogène :**

Il s'agit du risque de malformations chez le fœtus après administration de certains médicaments chez la femme enceinte.

On parle de médicaments tératogènes. Pour tous les nouveaux médicaments, on recherche un possible effet tératogène avant leur mise sur le marché.

Exemples :

- Isotrétinoïne (ex Roaccutane) utilisé dans le traitement de l'acné sévère
- Thalidomide utilisé dans les années 60 comme hypnotique, aujourd'hui avec d'autres indications très limitées

## ☞ **Risque mutagène :**

Il s'agit de la modification des caractères génétiques sous l'influence des médicaments.

## ☞ **Risque cancérigène :**

Certains médicaments peuvent favoriser l'apparition ou accélérer le développement d'un cancer.

# Pharmacodépendance

- ☞ Toxicomanie = Dépendance aux drogues
- ☞ Pharmacodépendance = Dépendance aux médicaments
- ☞ Le patient est incapable d'en contrôler l'usage.
- ☞ La dépendance est souvent de 2 types :
  - Dépendance psychique : liée à la sensation de « plaisir » à consommer le toxique
  - Dépendance physique : habitude de l'organisme à recevoir le produit, ce qui entraîne des manifestations physiques de sevrage à tout arrêt du produit

# Pharmacodépendance

- ☞ S'accompagne parfois du problème de tolérance :  
Il est nécessaire d'augmenter régulièrement les doses du produit pour conserver le même « effet »
- ☞ De nombreux médicaments peuvent être à l'origine de pharmacodépendance :
  - Benzodiazépines utilisées comme anxiolytiques ou hypnotiques
  - Triptans utilisés pour le traitement de la migraine



# Interactions médicamenteuses



# Définition

- On parle **d'interaction médicamenteuse** lorsque l'administration de deux médicaments ou plus, conduit à potentialiser ou à réduire les effets d'au moins un de ces médicaments.
- Les conséquences cliniques sont en rapport avec les effets des médicaments impliqués :
  - soit par excès des effets thérapeutiques ou des effets indésirables
  - soit par perte d'efficacité
- Le risque d'effets indésirables par interactions médicamenteuses augmente avec le nombre de médicaments pris par le patient
- Certaines associations à risque d'interactions sont acceptables, à condition qu'un bénéfice soit démontré, et que l'on puisse assurer la gestion des conséquences cliniques.

# Catégories d'interactions

## Synergie

Interaction entre 2 médicaments présentant une activité pharmacologique identique.

L'intensité de l'activité de l'association est supérieure à celle que l'on pourrait obtenir avec l'un des médicaments administré seul.

## Potentialisation

Interaction entre 2 médicaments dont l'activité pharmacologique est différente.

L'intensité de l'activité de l'un des 2 médicaments est supérieure à celle que l'on pourrait observer, pour une posologie identique, lors d'une administration isolée.

## Antagonisme

Interaction entre 2 médicaments dont l'activité pharmacologique est identique ou différente.

Cela entraîne l'inhibition partielle ou complète de l'action de l'un des médicaments.

Principe utilisé pour le traitement de certaines intoxications médicamenteuses par des antidotes

# Origines des interactions médicamenteuses

- ☛ **Les interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique**  
produisent des perturbations du devenir dans l'organisme d'un ou plusieurs médicaments concernés.
- ☛ **Les interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique**  
se produisent entre des médicaments ayant des propriétés thérapeutiques analogues ou des effets indésirables complémentaires, analogues ou antagonistes vis-à-vis d'un même système physiologique.
- ☛ **Les incompatibilités médicamenteuses**  
résultent d'une incompatibilité de nature physico-chimique entre substances

# Interactions pharmacocinétiques

- Se manifestent lors de l'absorption, de la distribution, du métabolisme ou de l'élimination du médicament
- Il en résulte une augmentation ou une diminution de la concentration plasmatique ou tissulaire du médicament.
- Il s'agit surtout d'une modification de l'intensité de l'activité pharmacologique.

# Interactions pharmacodynamiques

- Se manifestent au niveau de l'organe cible et plus précisément au niveau des sites d'action des médicaments
- Il est possible d'observer :
  - Une modification de l'intensité
  - Une modification de la nature de l'effet pharmacologique recherché

# Interactions pharmacodynamiques

## Exemples de mécanismes :

- Effet synergique de 2 médicaments agissant sur le même récepteur
- Compétition entre un agoniste et un antagoniste vis-à-vis d'un même récepteur
- Antagonisme physiologique entre 2 médicaments à l'action opposée (exemple : hypoglycémiant et hyperglycémiant)

# Incompatibilités médicamenteuses

- ☞ A ne pas confondre avec interactions médicamenteuses !
- ☞ Résultent d'une incompatibilité de nature physico-chimique entre plusieurs principes actifs ou entre un principe actif et un excipient.
- ☞ Ces incompatibilités ont une importance particulière lors de l'administration des médicaments par voie injectable, notamment en perfusion  
Exemples : formation de précipités
- ☞ Toujours éviter dans la mesure du possible des « mélanges » de médicaments injectables, sinon, s'assurer de la compatibilité des produits entre eux.

# Conséquences des interactions médicamenteuses

- Attention aux médicaments à marge thérapeutique étroite !  
Dans ce cas, une faible variation des concentrations plasmatiques ou tissulaires peut modifier de façon sensible l'activité de ces médicaments
- Plus on associe de médicaments entre eux, plus on multiplie le risque d'interactions médicamenteuses.
- Les 4 niveaux d'interactions médicamenteuses :
  - Associations contre-indiquées
  - Associations déconseillées
  - Associations avec précaution d'emploi
  - Associations à prendre en compte



# Base de données Theriaque

[www.theriaque.org](http://www.theriaque.org)



Thériaque - Windows Internet Explorer

http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch\_simple.php

Fichier Edition Affichage Favoris Outils ?

Favoris Sites suggérés Galerie de composants W...

Thériaque

Mise à jour de la base le 16/01/2014

Nom d'utilisateur Mot de passe  Mémoriser OK  

ACCUEIL LISTING RECOMMANDATIONS ANALYSE INFORMATIONS UTILES ACTUALITES NOS OFFRES QUI SOMMES-NOUS



Saisissez une spécialité, une substance active,  
une classe pharmacothérapeutique,  
un critère clinique, un générique...  
pour accéder à une information complète

RECHERCHE SIMPLE RECHERCHE AVANCÉE

Afficher les spécialités supprimées (NSFP)

Sélectionnez un mode de recherche Recherche rapide

Précisez votre recherche Médicament ou substance active

VEUILLEZ VOUS CONNECTER

Inscription



### S'INSCRIRE EST GRATUIT ET FACILE!

L'enregistrement fournit un accès instantané à la banque de données Thériaque sur tous les médicaments disponibles en France.

Le formulaire suivant vous permet de vous identifier. Nous vous garantissons la confidentialité des informations fournies. Elles sont utilisées à des seules fins statistiques.

Merci d'y répondre. Le système vous permet de choisir un identifiant et un code d'accès, merci de bien les noter pour vos interrogations futures !

*Nom :	<input type="text"/>
*Prénom :	<input type="text"/>
*E-mail :	<input type="text"/>
*Adresse professionnelle :	<input type="text"/>
*Code postal :	<input type="text"/>
*Ville :	<input type="text"/>
*Pays :	choisissez un pays <input type="text"/>
*Mon identifiant : a-z A-Z et 0-9	<input type="text"/>
*Mon code d'accès :	<input type="text"/>
*Confirmation de mon code d'accès :	<input type="text"/>
profession	Chargé de communication <input type="text"/>



**ACCUEIL**

LISTING

RECOMMANDATIONS

ANALYSE

INFORMATIONS UTILES

ACTUALITES

NOS OFFRES

QUI SOMMES-NOUS

↑  
Recherche  
monographie  
médicament



Saisissez **une spécialité, une substance active,  
une classe pharmacothérapeutique,  
un critère clinique, un générique...**  
pour accéder à une information complète

**RECHERCHE SIMPLE** RECHERCHE AVANCÉE

Afficher les spécialités supprimées (NSFP)

Sélectionnez un mode de recherche

Recherche rapide

Précisez votre recherche

Médicament ou substance active



## Détection d'interactions médicamenteuses



# thériaque

**ANALYSE** INTERACTION (IN)COMPATIBILITÉ

Détecter les interactions médicamenteuses  
cliniquement significatives et analyser l'ordonnance  
en fonction du terrain physiopathologique du patient.

**NB:** vous n'êtes pas obligé de rentrer le profil du  
patient  
vous pouvez directement saisir la spécialité  
prescrite.  
seuls les critères avec une \* sont obligatoires

Afficher les spécialités supprimées (NSFP)

Profil patient activé  Oui  Non

Tranche d'age\* ▼

Sexe\* ▼

Tranche d'age\* ▼

Sexe\* ▼

Allergie

Pathologie ▼

Apport alimentaire  
significatif

Spécialité(s) prescrite(s)

Analyser