

## CHAPITRE II : Pharmacodynamie

1. Mécanisme d'action des principes actifs
2. Quantification des effets : relations dose/effet
3. Interaction médicamenteuse et effets indésirables
4. Bioéquivalence

---

La pharmacodynamie étudie l'effet des médicaments sur l'organisme ainsi que leurs interactions (drogue/organisme) sur le plan moléculaire. Elle permet de définir le site d'action (cible du médicament).

### 1. Mécanisme d'action des principes actifs

Les médicaments agissent par des actions non spécifiques ou des actions spécifiques

#### 1.1. Actions non spécifiques

L'action est physique ou chimique sans affinité pour les récepteurs. La quantité de médicament nécessaire est importante.

##### 1.1.1. Action physique

- Adsorption de gaz (ballonnement). **Ex.** Charbon actif
- Laxatifs mécaniques par lubrification **Ex.** huile de paraffine
- Formation d'un gel surnageant à la surface du contenu gastrique, limitant les reflux **Ex.** Alginate (GAVISCON®).

##### 1.1.2. Action chimique

- Antiacides locaux : neutralisent l'excès d'HCl stomacal **Ex.** Hydroxyde d'Al ou de Mg (MAALOX®).
- L'EDTA : chélateur employé comme antidote d'intoxication par le plomb.

#### 1.2. Actions spécifiques

##### 1.2.1. Récepteurs et ligands

###### *a. Récepteur*

Les récepteurs sont des molécules protéiques fixées sur la membrane cellulaire ou intracellulaire, réagissant avec des molécules ligands endogènes (adrénaline, dopamine) ou exogènes (médicaments). Un même organe peut avoir des récepteurs différents dont la stimulation aura des effets physiologiques variés.

###### *b. Ligand*

Un ligand exogène (médicaments) doit ressembler aux ligands endogènes pour avoir une activité biologique. L'affinité du ligand pour le récepteur est liée à sa structure chimique et à sa

conformation dans l'espace (stéréochimie spatiale). Les liaisons entre le ligand et le récepteur sont transitoires car elles sont de faible énergie

### c. Types de ligand

**Agoniste** : il exerce sur le récepteur le même effet physiologique que le ligand endogène.

- *Agoniste direct* : le ligand se fixe sur le récepteur et provoque l'activité physiologique. **Ex.** PARLODEL agoniste dopaminergique utilisé pour arrêter la lactation.
- *Agoniste indirect (effet agoniste)* : la molécule favorise l'action du ligand endogène en augmentant sa libération ou en empêchant sa dégradation. **Ex.** IMAO dans le traitement de la dépression

**Antagoniste** : il s'oppose à l'effet physiologique observé lors de la stimulation du récepteur.

- *Antagoniste direct (compétitif)* : se fixe sur le récepteur mais ne provoque aucune activité intrinsèque. Il empêche le ligand endogène de s'y fixer.
- *Antagonistes indirects (effet antagoniste)* : empêche la libération du médiateur endogène. **Ex.** un antihistaminique qui empêche la dégranulation des mastocytes, inhibe la libération de l'histamine

### d. Propriétés d'une interaction ligand-récepteur

- Stéréospécifique
- Réversible
- De haute affinité
- Saturable
- Une réponse biologique est associée

### e. Liaison Récepteur-ligand

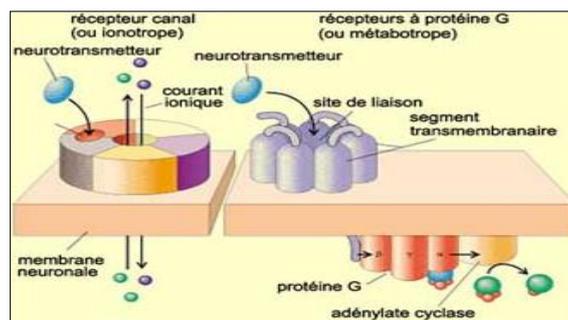
La liaison du ligand au récepteur déclenche une cascade d'évènement par l'intermédiaire de médiateurs secondaire aboutissant à une action.

#### Exemple de récepteurs couplés à la protéine G

Le récepteur  $\beta$  adrénergique est couplé à une protéine G. La fixation du ligand provoque un changement de conformation de la protéine G ce qui permet de transformer l'AMP en AMPc. Une forte concentration de l'AMPc permet d'ouvrir le canal calcique permettant l'entrée dans la cellule des ions  $Ca^{++}$ . Ceci augmente la force de contraction du muscle cardiaque.

#### Exemple de récepteurs liés à des canaux ioniques : la contraction

Le récepteur nicotinique au niveau de la plaque motrice. La fixation du ligand provoque l'ouverture directe d'un canal ionique permettant l'entrée du  $Na^+$  et la sortie de  $K^+$  provoquant ainsi la dépolarisation et la contraction musculaire.



### 1.2.2. Enzymes

Les enzymes sont des catalyseurs biologiques. Les enzymes sont à double spécificité : au substrat et à la réaction. Les médicaments agissent comme inhibiteurs enzymatiques.

#### a. Inhibiteurs compétitifs

Médicament → Antihypertenseur: captopril (LOPRIL)

Cible et fonction → enzyme de conversion de l'angiotensine I en angiotensine II → sécrétion d'aldostérone qui assure la rétention du Na<sup>+</sup> et de l'eau.

Action du PA → inhibition réversible de l'enzyme de conversion (IEC)

Effet pharmacologique → pas de sécrétion de prostaglandine et pas de rétention sodique → diminution de la pression artérielle.

#### b. Inhibiteurs non compétitifs

Médicament → Antihypertenseur: Aspirine (ASPEGIC)

Cible et fonction → la cyclooxygénase plaquettaire (COX) responsable de la formation de la thromboxane A<sub>2</sub> : agent de coagulation.

Action du PA → inhibition irréversible de la COX

Effet pharmacologique → Diminution de l'agrégation plaquettaire. Durée de l'inhibition jusqu'à l'apparition de nouvelles plaquettes.

### 1.2.3. Transports ioniques

Médicament → Diurétiques thiazidiques : furosémide (LASILIX).

Cible et fonction → co-transporteurs Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> : retour de ces ions dans le sang.

Action du PA → inhibition du co-transporteur.

Effet pharmacologique → Grande élimination de Na<sup>+</sup> et l'eau → diminution de la pression artérielle.

Médicament → Digitaliques pour l'insuffisance cardiaque.

Cible et fonction → Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase : sortie du Na<sup>+</sup> à l'extérieur de la cellule.

Action du PA → inhibition de la pompe.

Effet pharmacologique → Augmentation de la [Na<sup>+</sup>] intracellulaire → augmentation de la [Ca<sup>2+</sup>] intracellulaire → augmentation des contractions cardiaques.

### 1.2.4. Synthèse des macromolécules

#### a. Antibiotiques

La multiplication bactérienne est empêchée par action sur le métabolisme de la bactérie

Médicament → β-lactamines (amoxicilline, CLAMOXYL)

Cible et fonction → La transpeptidase bactérienne : synthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne

Action du PA → inhibition de la transpeptidase

Effet pharmacologique → déficience de la paroi bactérienne et entrée de l'eau dans le milieu intrabactérien → destruction de la cellule : action bactéricide

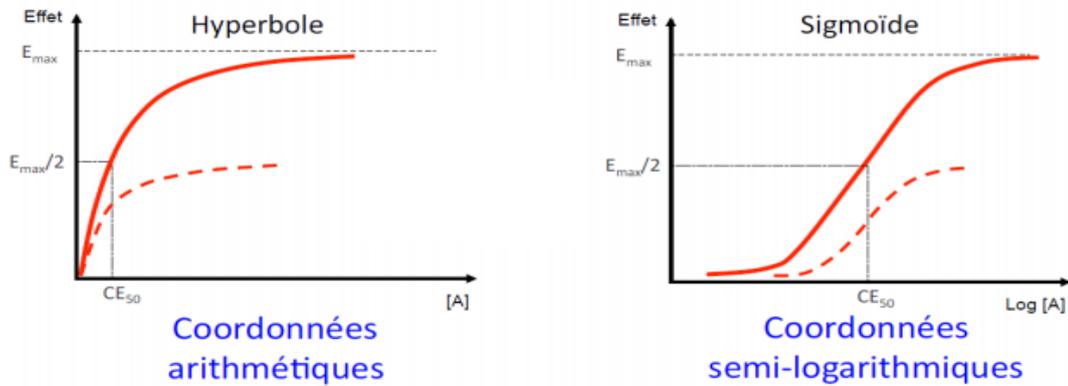
***b. Anticancéreux***

Les antimétabolites inhibent la réplication cellulaire :

- Intercalation sur l'ADN : Anthracyclines (DOXORUBICINE)
- Fixation d'un radical sur l'ADN : agents alkylants (ENDOXAN)
- Coupure de la molécule d'ADN : agents scindants (BLEOMYCINE BELLON)

## 2. Quantification des effets : relation dose/effet

### 2.1. Relation dose-effet



**La dose ou concentration efficace 50 ( $CE_{50}$  ou  $DE_{50}$ )** : la concentration de l'agoniste qui produit 50% de l'effet maximal. Elle caractérise l'affinité du ligand (agoniste) envers le récepteur.

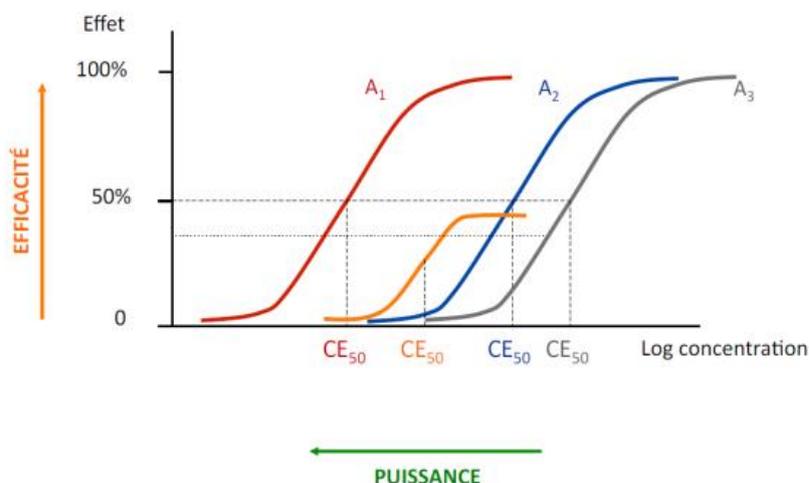
#### Caractéristique de la sigmoïde

Partie linéaire entre 20 et 80%

- **$E_{max}$**  : effet maximum (efficacité) de l'agoniste (occupation de la totalité des récepteurs)
- $\epsilon$  : activité intrinsèque
- **$CE_{50}$**  : concentration de l'agoniste qui produit 50% de l'effet maximal (occupation de la moitié des récepteurs)
- **$1/CE_{50}$**  : puissance de l'agoniste
- **Pente** : fonction du récepteur et de l'activité de l'agoniste

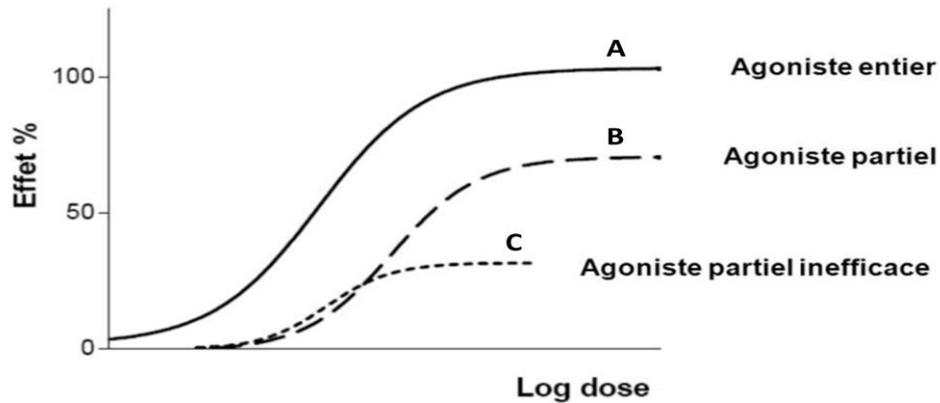
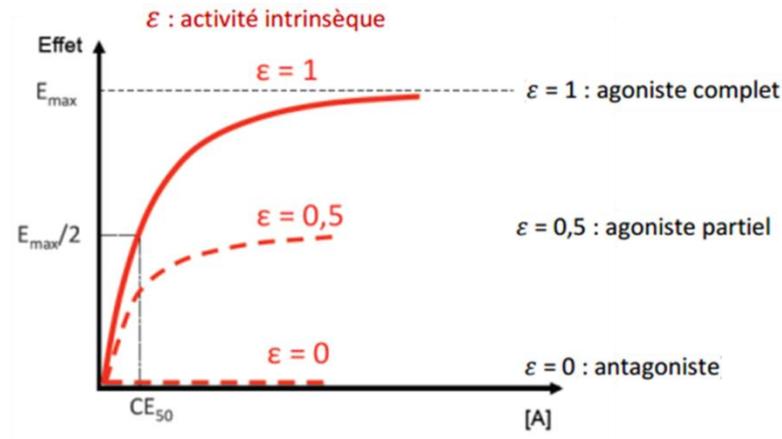
### 2.2. Puissance et efficacité

#### 2.2.1. Puissance



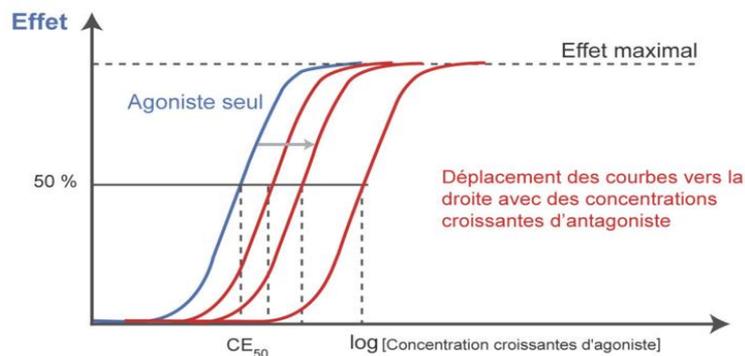
Plus le  $CE_{50}$  est faible, plus le médicament est puissant

## 2.2.2. Efficacité



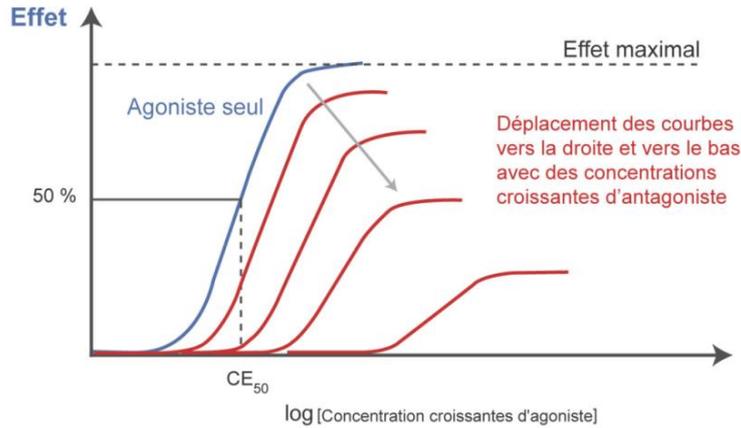
## 2.3. Antagonisme

### 2.3.1. Antagonisme compétitif



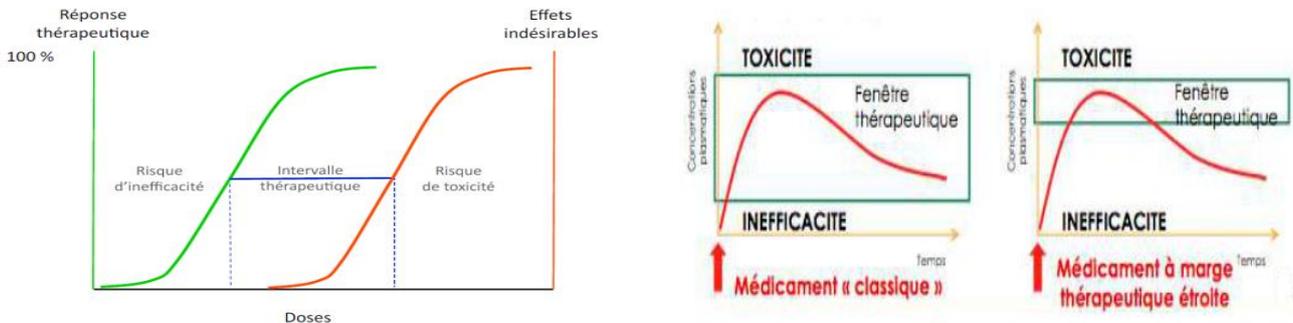
En présence d'antagoniste compétitif, il faut augmenter les doses du ligand pour obtenir le même effet qu'en son absence. C'est un antagonisme surmontable.

### 2.3.2. Antagonisme non compétitif



L'affinité du ligand pour son récepteur diminue ce qui diminue l'effet maximal et l'efficacité. C'est un antagonisme insurmontable.

## 2.4. Marge thérapeutique



Les médicaments à marge thérapeutique étroite sont les anticoagulants, les digitaliques, le lithium, la théophylline, les aminosides. Pour ce type de médicament, il faut un ajustement rigoureux de la dose et une surveillance du traitement par des dosages sanguins du médicament.

### 3. Interaction médicamenteuse et effets indésirables

#### 3.1. Définition

Une interaction médicamenteuse est une modification des effets pharmacologiques et/ou pharmacodynamiques d'un médicament résultant de la prise concomitante d'un autre médicament, d'un aliment ou autre.

#### 3.2. Origine

##### 3.2.1. Interactions/ incompatibilités galéniques

Interaction physico-chimique entre plusieurs PA ou PA et excipients. **Ex.** Furosémide (LASILIX) sous forme injectable ne doit pas être mélangé avec d'autres substances dans la même seringue car l'acidification du milieu provoque sa précipitation.

**NB.** Il faut tenir compte de ces incompatibilités lors de l'administration par IV.

##### 3.2.2. Interactions pharmacocinétiques

**a. Absorption :** la biodisponibilité peut être modifiée par un changement de la vitesse d'absorption ou de la quantité totale absorbée.

**b. Distribution :** Par compétition sur les sites de fixation protéiques, des substances peuvent déplacer d'autres (selon leurs affinités) d'où l'augmentation de la fraction libre dans le sang → augmentation de l'effet pharmacologique (risque de surdosage).

**c. Métabolisme :** sont des interactions qui apparaissent entre les PA métabolisés par les mêmes systèmes enzymatiques

**d. Elimination :** les interactions apparaissent au niveau des transporteurs protéiques (différence d'affinité des PA) lors de la sécrétion tubulaire active.

##### 3.2.3. Interactions pharmacodynamiques

- Interaction lors de l'administration simultanée de deux médicaments ayant des sites d'action identiques (deux agonistes, un agoniste et un antagoniste, deux antagonistes).

- Interaction lors de l'administration de deux médicaments, de mode d'action différent, mais d'effets pharmacologique identique ou opposé

#### 3.3. Types d'interaction médicamenteuse

**3.3.1. Antagonisme :** apparait entre deux médicaments dont la prise simultanée entraîne l'inhibition partielle ou totale de l'activité de l'un des deux. **Ex.** hyper et hypoglycémiant.

**Ex.** Un cas particulier de l'antagonisme est l'antidotisme qui concerne les substances qui s'opposent aux effets des produits toxiques.

**3.3.2. Potentialisation :** on dit que la substance B potentialise le médicament A quand elle augmente la rapidité, la durée ou l'intensité de ses effets. **Ex.** l'effet sédatif de la codéine est fortement augmenté par la prise associée de l'alcool.

**3.3.3. Synergie :** l'efficacité de l'association des deux médicaments est supérieure à celle de chacun d'eux pris séparément. On peut ainsi améliorer les résultats thérapeutiques tout en

diminuant les doses et les inconvénients des deux médicaments. **Ex.** Association de paracétamol et de tramadol.

### **3.4. Effet secondaire/ effet indésirable**

**3.4.1. Effet secondaire :** Effet prévisible lié au mode d'action du PA. **Ex.** Sédation provoquée par les antihistaminiques.

**3.4.2. Effet indésirable :** Effet inattendu défini par l'OMS comme « toute réaction nuisible, non recherchée se produisant fortuitement aux doses administrées chez l'homme ». **Ex.** Rupture du talon d'Achille avec les fluoroquinolones.

### **3.4.3. Conséquences des effets secondaire ou indésirable**

- Exagération des effets pharmacologiques par surcharge médicamenteuse. **Ex.** hémorragie provoquée par excès d'anticoagulant. **Ex.** hypoglycémie causée par un excès d'insuline.
- Toxicité non liée à l'activité pharmacologique principale qui apparait en post AMM. **Ex.** Rofécoxib (AINS) est retiré du marché en 2004 car il doublait le risque d'accidents cardiovasculaires (infarctus et AVC)

## 4. Bioéquivalence

### 4.1. Médicaments génériques

Les génériques sont des copies de médicaments **princeps** tombés dans le domaine public, contenant la **même quantité de principe actif** et présentés sous **la même forme pharmaceutique**. Ces médicaments doivent être **des équivalents thérapeutiques** aux produits princeps et sont de ce fait interchangeables. Ils doivent, en outre, présenter un avantage économique.

### 4.2. Biodisponibilité

La biodisponibilité est un paramètre pharmacocinétique très important dans le choix d'une voie d'administration, d'une forme pharmaceutique et d'un médicament de substitution.

Sa détermination est obligatoire dans le cas de :

- **Changement** : de formulation (excipient) ou de procédé de fabrication.
- **Substitution** : forme galénique / autre.
- **Commercialisation** : « Générique »

L'étude de biodisponibilité est utile pour sélectionner la meilleure forme pharmaceutique (même PA) et pour affirmer ou infirmer la bioéquivalence

### 4.3. Equivalence

#### **Equivalence Chimique :**

- Même PA
- Même quantité du PA (même voie)
- Formes pharmaceutiques différentes

#### **Equivalence Pharmaceutique :**

- Même PA
- Même teneur du PA (même voie)
- Excipients et/ou mécanismes de libération différents

#### **Equivalence Thérapeutique :**

- Equivalents chimiques ou Pharmaceutiques
- Même effet thérapeutique (même posologie et indication)

### 4.4. Bioéquivalence

« On entend par produits pharmaceutiques bioéquivalents, les équivalents pharmaceutiques ou les produits pharmaceutiques de substitution dont les vitesses et le taux d'absorption ne révèlent pas de différence importante lorsqu'ils sont administrés à la même dose molaire de la fraction thérapeutique dans des conditions thérapeutiques analogues que ce soit par administration unique ou par administration multiple ». FDA

#### **Conception d'une étude de bioéquivalence**

Une étude de bioéquivalence se fait selon les étapes suivantes :

**Réglementation :**

- Approbation des autorités
- Avis favorable du comité d'éthique
- Assurance

**Clinique :**

- Elaboration du protocole
- Recrutement et sélection des volontaires
- Administration des produits
- Prélèvements à différents temps

**Analytique :**

- Dosage du PA dans les prélèvements

**Pharmaceutique :**

- Tracé des courbes :  $[C]=f(\text{tps})$
- Paramètres pharmacocinétiques :  $AUC, C_{\max}, T_{\max}$

**Statistique :**

- Méthodes statistiques utilisées
- Nombre de volontaires à recruter pour l'essai
- Interprétation statistique des résultats

