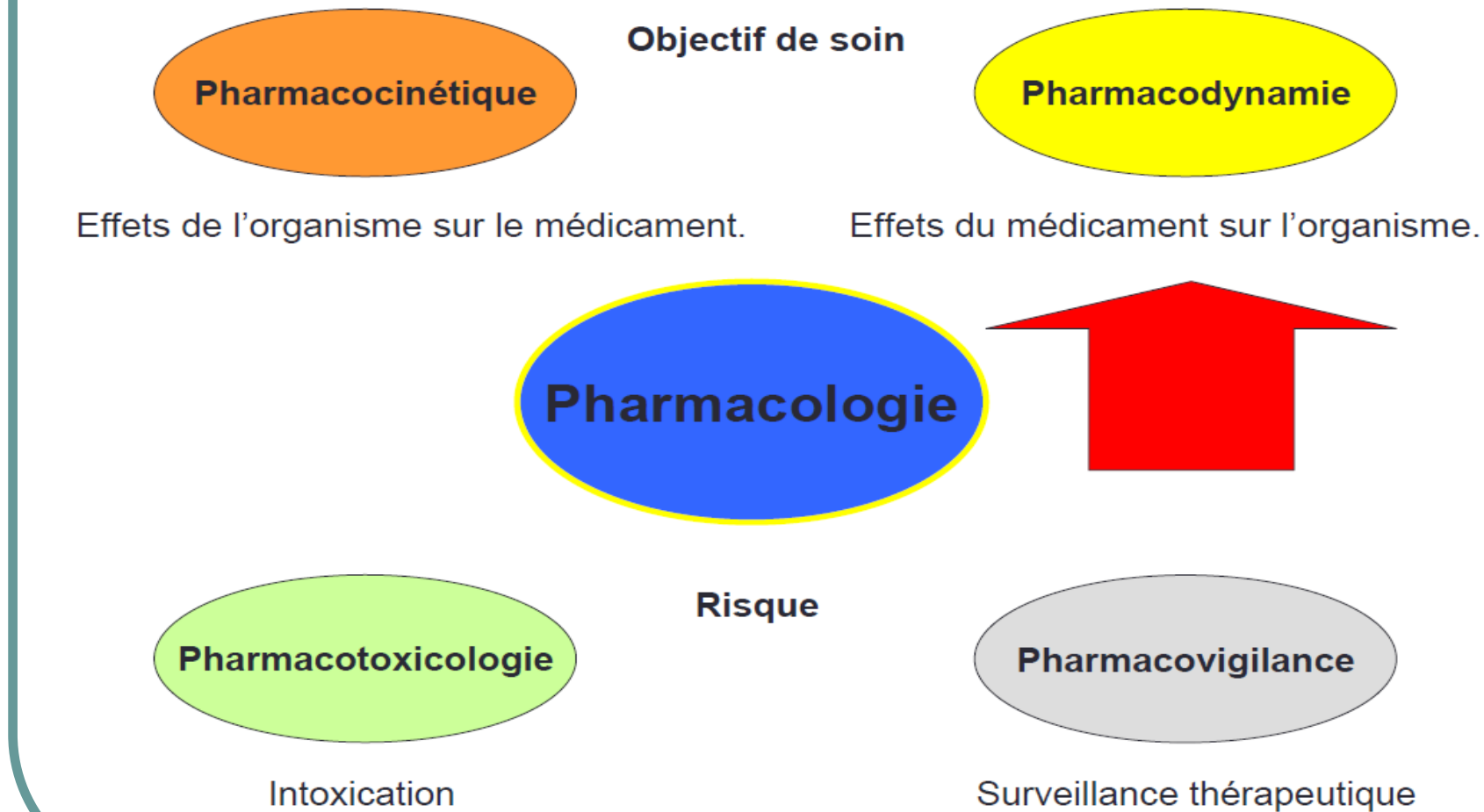


PHARMACODYNAMIE

Cours IFSI 2014 S1

Claire-Hélène RIEGER-HENRY
Interne en Pharmacie
CH de Sélestat

Introduction



Plan

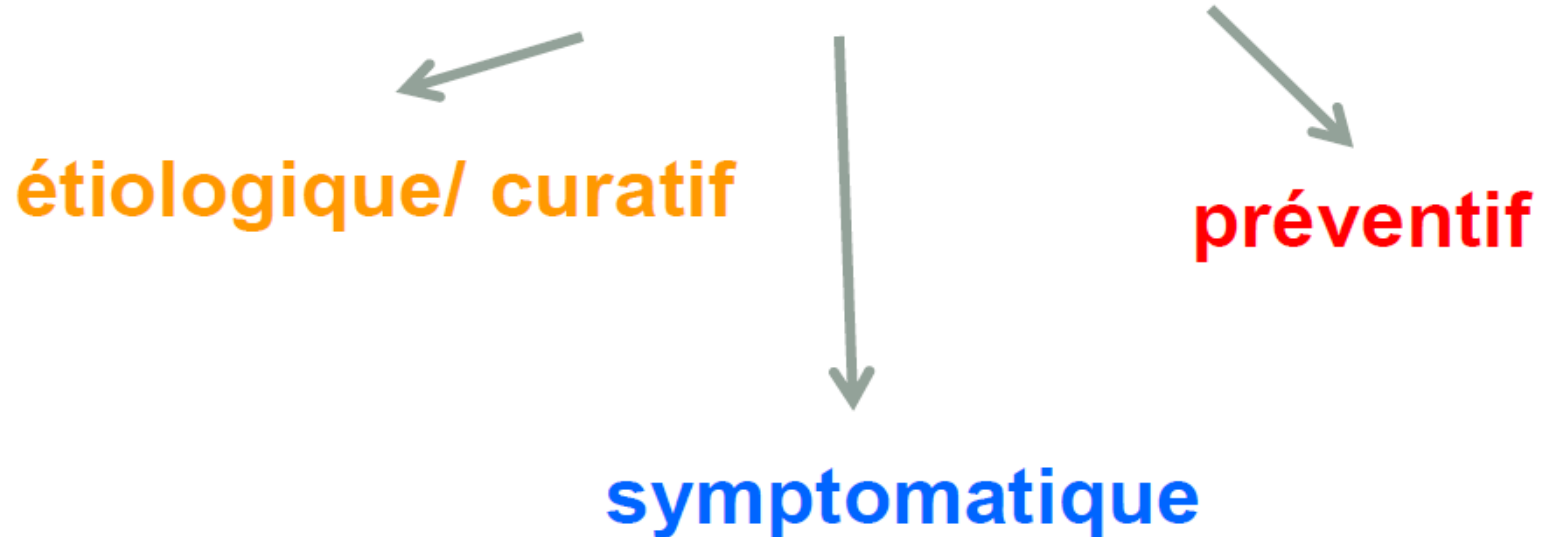
- I. Place des thérapeutiques médicamenteuses
- II. Bases de pharmacodynamie
- III. Mécanismes d'action des médicaments
- IV. Bases pharmacodynamiques des effets indésirables et des associations médicamenteuses

I. Place des thérapeutiques médicamenteuses

Objectif de soin

Objectif de soin

- Manifestations de la maladie = symptômes
- Traitements pour diminuer les symptômes :



étiologique/ curatif

préventif

symptomatique

Médicament

Effets biologiques (*in vivo*)

=

Effets thérapeutiques

Effets indésirables (iatrogénicité)

Effets toxiques

Répartition dans l'organisme

Exemple (1/2)

Exemple : Skénan®

Principe actif : morphine

Analgésique opioïde (N02AA01 : système nerveux central).

Action sur le système nerveux central :

La morphine est dotée d'une **action analgésique dose-dépendante**. Elle peut agir sur le comportement psychomoteur et provoquer, selon les doses et le terrain, **sédation ou excitation**. Sur les centres respiratoires et celui de la toux, la morphine exerce, dès les doses thérapeutiques, une action dépressive. Les effets **dépresseurs respiratoires** de la morphine s'atténuent en cas d'administration chronique. La triple action sur le centre du **vomissement**, éventuellement sur le centre cochléovestibulaire ainsi que sur la vidange gastrique, lui confère des propriétés émétisantes variables. La morphine provoque enfin un **myosis** d'origine centrale.

Action sur le muscle lisse :

La morphine **diminue le tonus et le péristaltisme** des fibres longitudinales et augmente le tonus des fibres circulaires, ce qui provoque un spasme des sphincters (pylore, valvule iléo-cæcale, sphincter anal, sphincter d'Oddi, sphincter vésical).

Exemple (2/2)

Exemple : Skénan®

Principe actif : morphine

Analgésique opioïde (N02AA01 : système nerveux central).

Action sur le système nerveux central

La morphine

peut

doses

celui

action

s'atté

centr

ainsi

émét

centr

nte. Elle

elon les

spiratoires et

iques, une

morphine

sur le

vestibulaire

s d'origine

Une molécule

Plusieurs effets
biologiques

Action sur l'intestin

La morphine diminue le tonus et le péristaltisme des fibres longitudinales et augmente le tonus des fibres circulaires, ce qui provoque un spasme des sphincters (pylore, valvule iléo-cæcale, sphincter anal, sphincter d'Oddi, sphincter vésical).

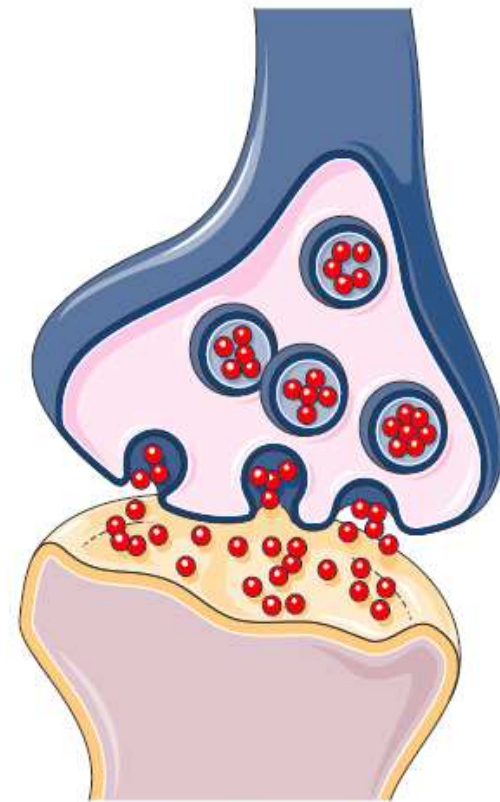
II. Bases de pharmacodynamie

Modifications des fonctions cellulaires par les médicaments

Rappel : les fonctions cellulaires

Les cellules sont organisées au sein de tissus ou organes et communiquent entre elles localement ou bien à distance :

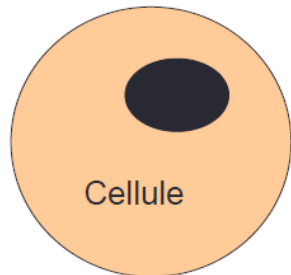
- Neurotransmetteurs
- Hormones et autacoïdes
- Facteurs de croissance
- Messagers du système immunitaire



Servier Medical Art

Objectif d'un médicament

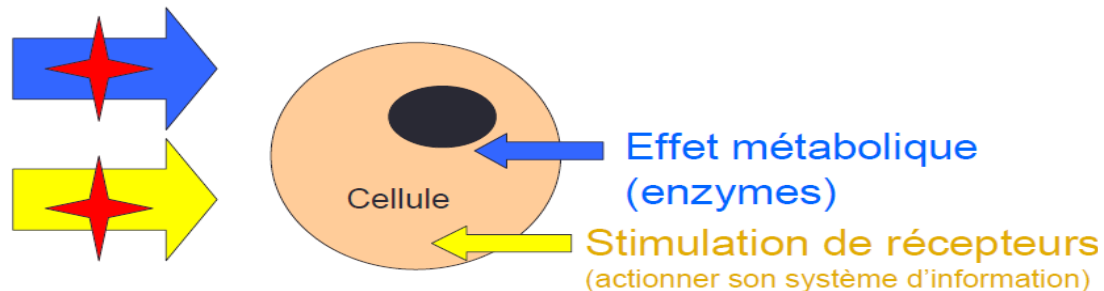
- = agir sur le fonctionnement cellulaire !



- Contracter
- Relaxer
- Sécréter
- Véhiculer un message ...

- Comment ?

1. Agir directement sur elle.



2. Agir sur un système modulateur

Exemples d'actions du médicament

Effet sur la fréquence cardiaque :

beta-bloquants diminuent FC

Effet sur la sécrétion d'insuline :

sulfamides hypoglycémiants stimulent sécrétion d'insuline (cellules beta du pancréas)

Effet sur les poumons :

agonistes beta-2 adrénergiques stimulent relaxation des muscles lisses bronchiques

Effet sur la pression artérielle :

adrénaline contracte les vaisseaux et engendre une augmentation de pression artérielle

Pharmacodynamie (1/4)

- Définition
 - Etude de l'action exercée par les médicaments sur l'organisme
 - En particulier du mode / mécanisme d'action
- Action du médicament → Effet pharmacologique
- L'interaction entre le médicament et son site d'action implique une reconnaissance mutuelle des 2 protagonistes
 - Le médicament doit avoir une certaine affinité pour son site d'action

Pharmacodynamie (2/4)

- L'effet d'un médicament est lié à l'interaction du médicament avec son site d'action :
 - Récepteur
 - Enzyme
 - Protéine de transport
 - Canal ionique
 - Élément non encore identifié
- Grande majorité des récepteurs = protéines
 - Rôle physiologique = être le récepteur d'un médiateur endogène (hormones, neurotransmetteur)

Pharmacodynamie (3/4)

- Interaction du médicament avec son site d'action
 - ⇒ Via des mécanismes de signalisation intracellulaire
 - ⇒ Entraîne un effet pharmacologique quantifiable au niveau de la cellule / d'un organe / de l'organisme entier
- Effet pharmacologique est suivi généralement d'un effet thérapeutique
 - Exemple : antiagrégants plaquettaires
 - Effet pharmacologique : inhibition de agrégation plaquettaire
 - Effet thérapeutique : diminution du risque de thrombose et d'embolie artérielle

Pharmacodynamie (4/4)

- Comprendre les mécanismes d'action, c'est :
 - Analyser et comprendre les mécanismes physiopathologiques en cause
 - Mieux prévenir les effets indésirables
 - Ouvrir les voies du développement des nouveaux médicaments
- Plusieurs catégories de mécanismes d'action

Divers mécanismes d'action

- Remplacement d'une substance nécessaire à l'organisme
 - Défaut de synthèse (insuline, dopamine...)
 - Défaut d'apport (vitamine D, vitamine B12...)
 - Défaut physiologique de synthèse (œstrogènes à la ménopause)
- Interaction avec le métabolisme d'une substance endogène
 - Blocage / stimulation de la synthèse / dégradation d'une substance endogène
- Interaction avec les cibles des substances endogènes (récepteur membranaire...)
 - Développement des agonistes / antagonistes
- Interaction avec les canaux membranaires ou des systèmes de transport ioniques
- Interaction avec des bactéries / virus / parasites / champignons
 - Inhibition de synthèse d'un constituant indispensable à leur développement ou à leur survie

III. Mécanismes d'action des médicaments

Bases de pharmacodynamie

Vue générale

Mécanismes **non spécifiques**
(pas d'interaction avec une
cible précise)

Mécanismes **spécifiques**
(interaction avec une cible
précise)

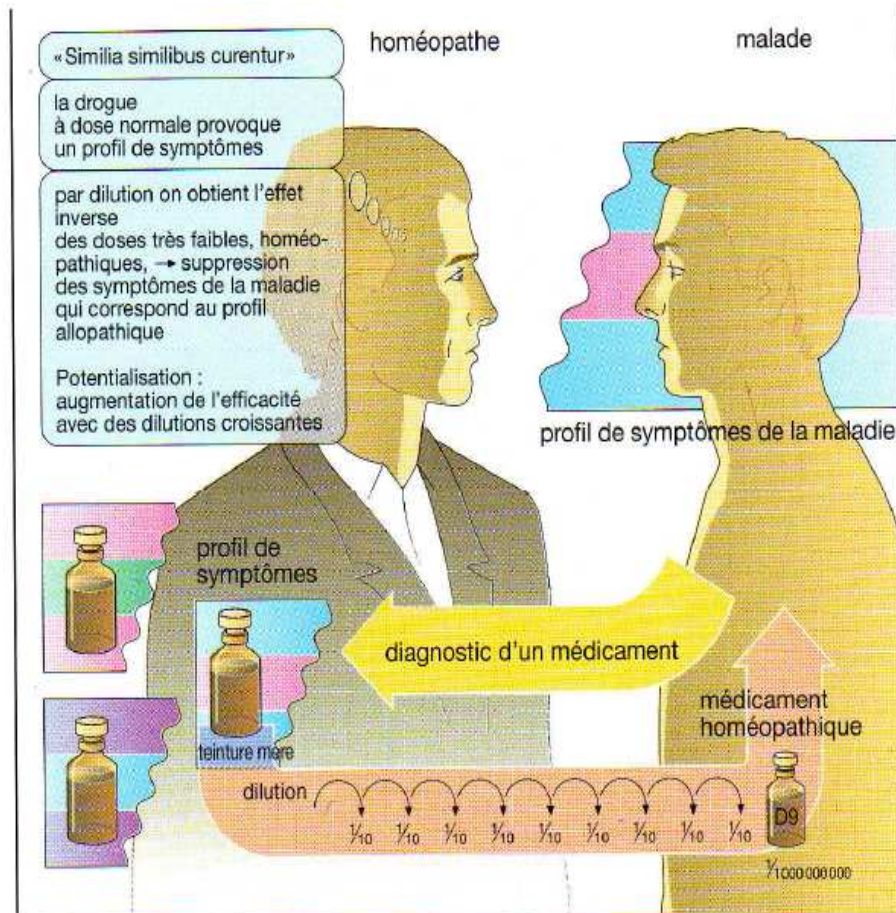
A retenir pour l'IDE

Une même molécule
(médicament) peut présenter
des effets aspécifiques ou
spécifiques

Les deux types d'effets
peuvent être **bénéfiques** ou
délétères

Mécanismes non spécifiques (1/2)

- Effet placebo !
 - = médicament sans principe actif
 - Ex : homéopathie
- ⇒ L'effet placebo est lié à l'administration du médicament et non au médicament lui-même



B. Homéopathie : présentation et mode d'emploi

Mécanismes non spécifiques (2/2)

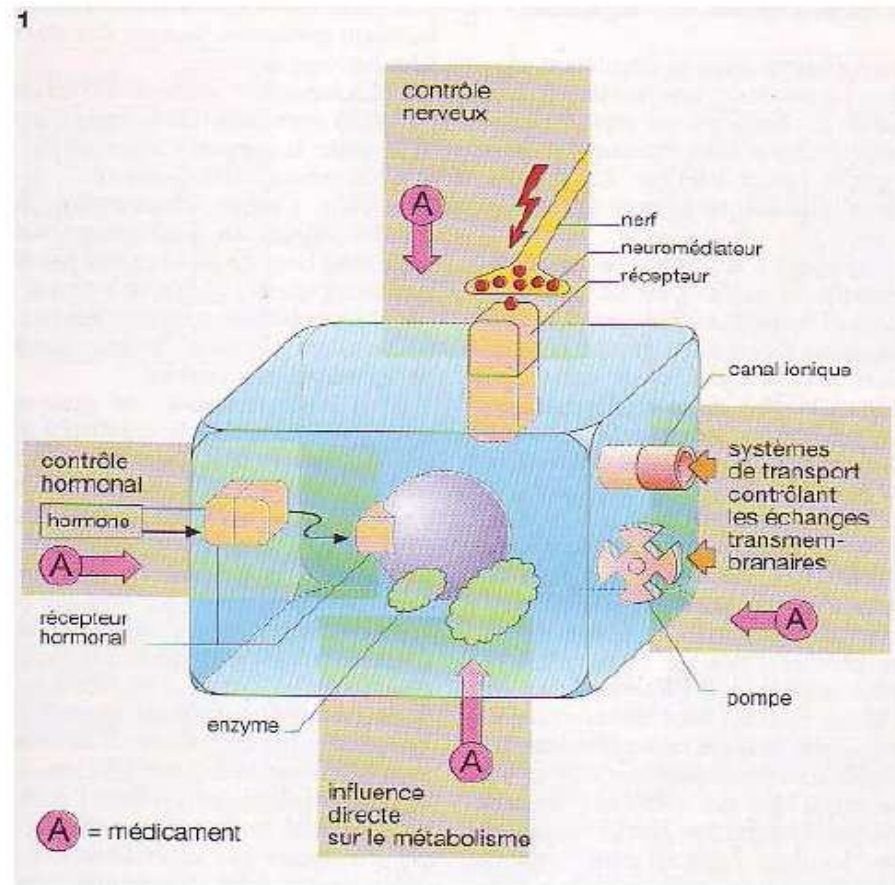
- Interaction physico-chimique
 - Action de lest
 - Laxatifs de lest dans le traitement de la constipation (mucilages : Spagulax®)
 - Effet de barrière
 - Pansements digestifs antireflux (alginates : Gaviscon®)
 - Pansements digestifs diarrhées (silicates, argiles : Actapulgate®, Smecta® => interagit avec glycoprotéines du mucus !)
 - Effet d'échange d'ions
 - Résines hypokaliémiantes (fixe K⁺ contre Na⁺ : polystyrène de sodium Kayexalate®)
 - Effet de chélation, complexation
 - Résines chélatrices des sels biliaires hypocholestérolémiantes (cholestyramine Questran®)
 - Produit de contraste
 - Examen radiologique du tube digestif (baryum Micropaque®)

Mécanismes spécifiques

- Structures sur lesquelles les médicaments agissent = « **cibles** »

Principes actifs agissant sur une **cible moléculaire**

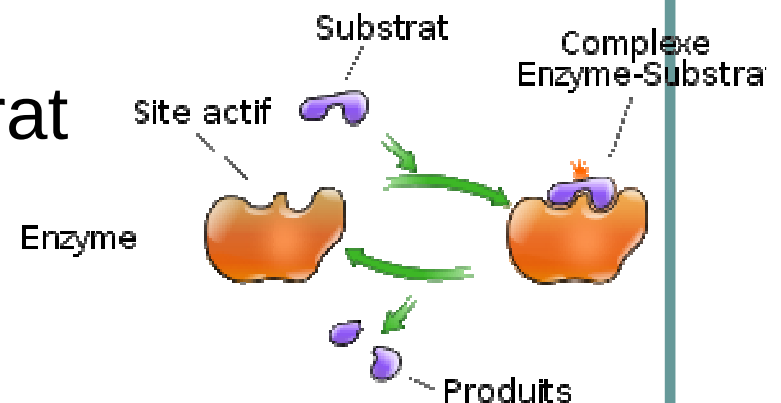
- Au niveau membranaire
 - Récepteur membranaire, canal ionique, pompe, transporteur, enzyme
- Au niveau intracellulaire
 - Récepteur nucléaire, ADN, ARN, enzyme



Cette fixation est spécifique du médicament, elle dépend étroitement de sa structure et de ses propriétés chimiques

Cible protéique : enzyme (1/3)

- Enzyme = protéine capable de faciliter la production d'un métabolite à partir d'un substrat
- Médicament
 - Peut activer / inhiber le fonctionnement d'une enzyme
 - ⇒ **activateur / inhibiteur enzymatique**
 - Action réversible / irréversible



Inhibiteurs



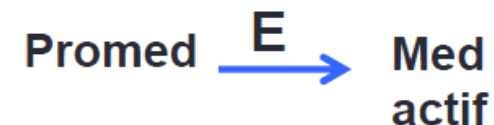
Inhibition de la
réaction
normale

Faux substrats



Production d'un
métabolite
anormal

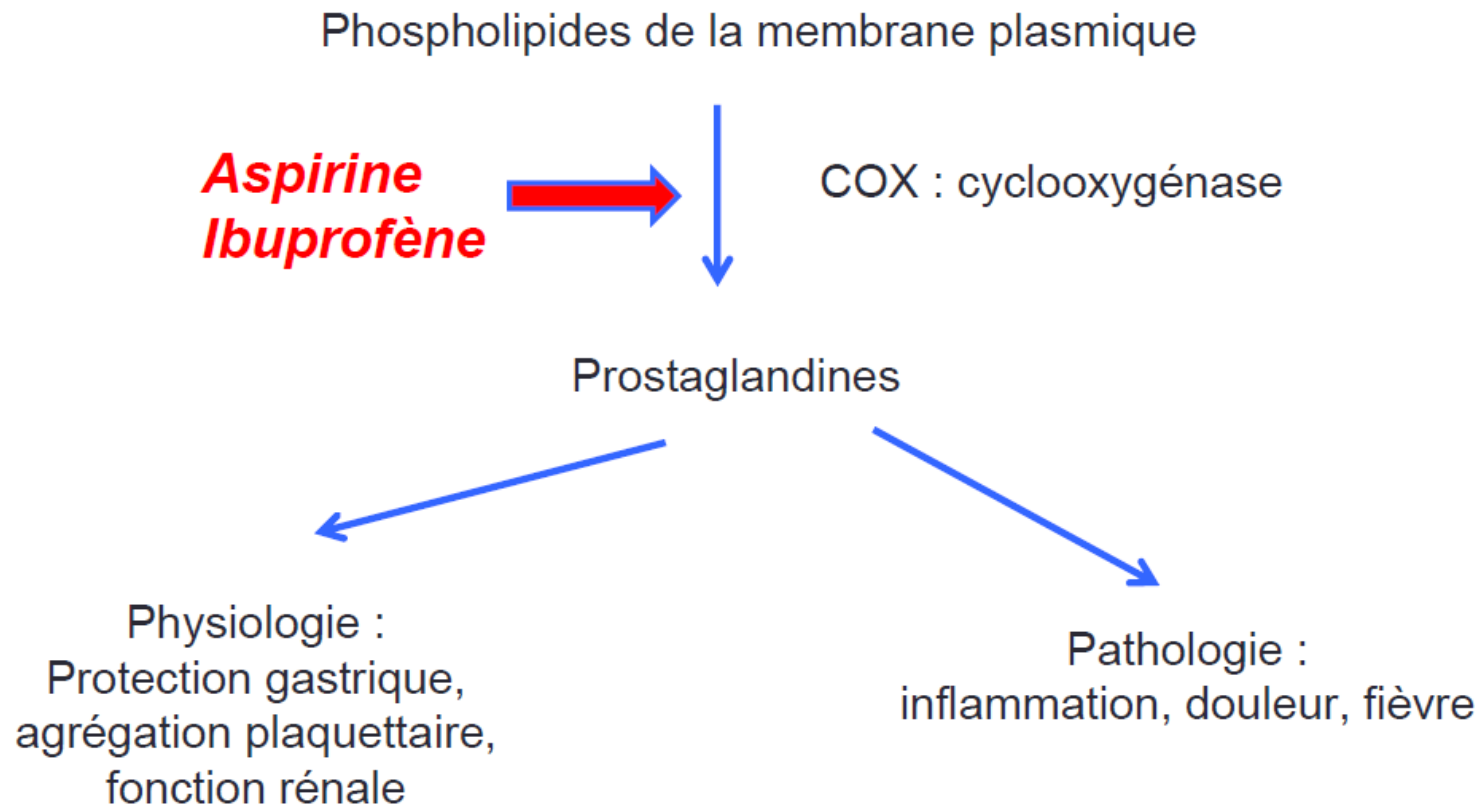
Promédicaments



Médicament actif
produit à partir
d'une substance
inactive

Cible protéique : enzyme (2/3)

- Inhibiteurs :



Cible protéique : enzyme (3/3)

- Faux substrats :

- Ex : méthotrexate (Novatrex®)

- Indications : polyarthrite rhumatoïde et psoriasis

- Mécanisme d'action : analogue de l'acide folique

- Faux substrat qui va prendre la place de l'acide folique et empêcher sa transformation en tétrahydrofolate par la dihydrofolate réductase

- Va perturber la synthèse des bases puriques (adénine et guanine) et d'une base pyrimidique (thymidine)

- ⇒ Va perturber la prolifération cellulaire

- Pro-médicaments :

- Ex : molsidomine (Corvasal®)

- Indication : traitement de l'angor

- Mécanisme d'action : transformation de la molsidomine au niveau du foie en son métabolite actif = SIN1

- Métabolite est un donneur de NO

- ⇒ Vasodilatation

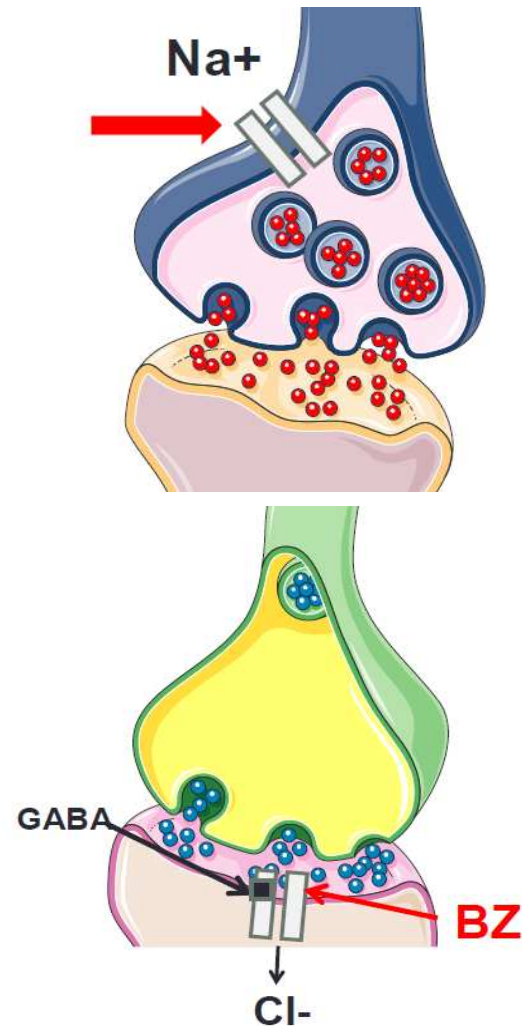
Cible protéique : canal ionique

- Canal ionique : activateur / inhibiteur / modulateur

Traitement de **épilepsie** par valproate de sodium qui est un **inhibiteur** des canaux Na^+ présynaptiques (pas de dépolarisation) d'où diminution de la libération des acides aminés excitateurs comme glutamate d'où diminution des crises.

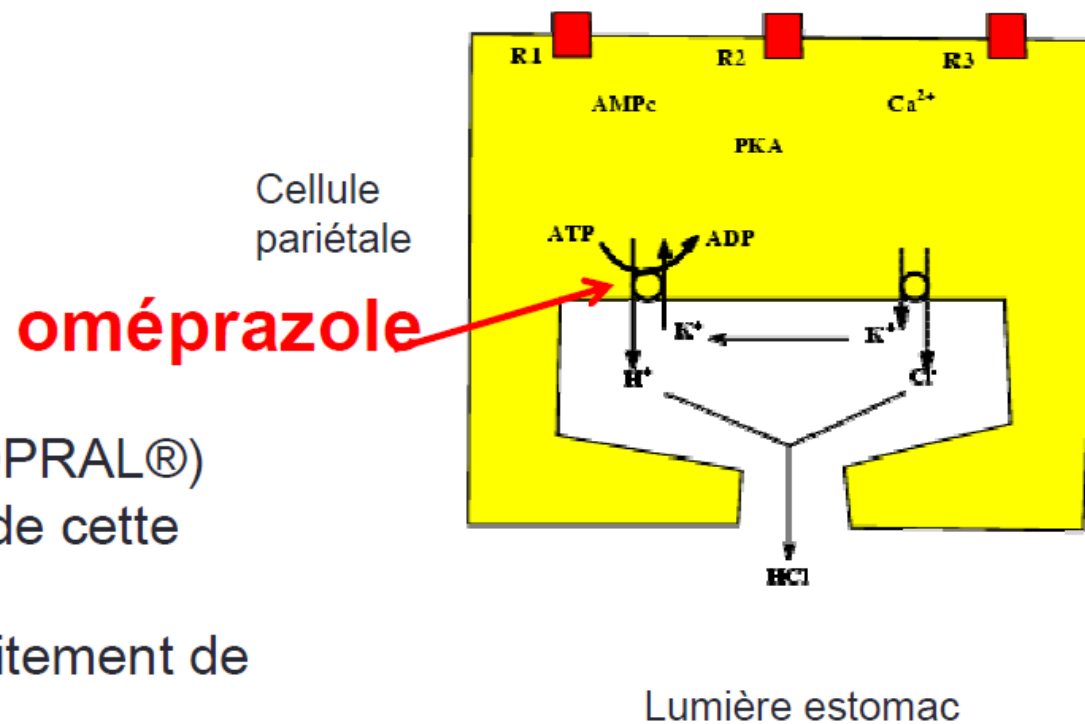
Ex des **benzodiazépines** (BZ), qui **potentialisent** ouverture des récepteurs canaux Cl^- activés par la liaison du GABA, d'où inhibition de activité du neurone post-synaptique.

Traitement de l'anxiété, anticonvulsivant, hypnotique, myorelaxant.



Cible protéique : pompe

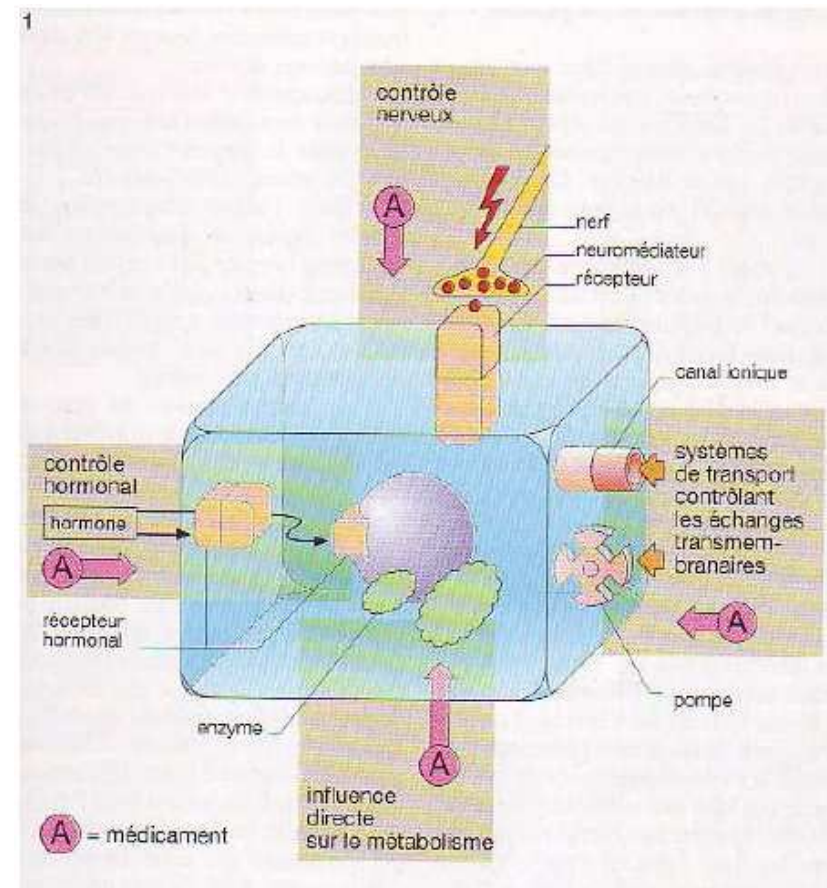
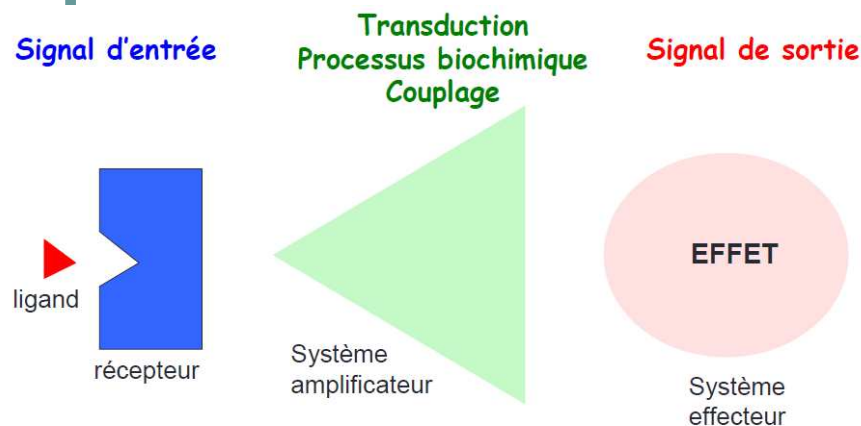
- Pompe à protons H^+/K^+ ATPase



Oméprazole (MOPRAL®)
est un inhibiteur de cette
pompe
Utilisé pour le traitement de
l'ulcère, RGO

Cible protéique : récepteur (1/10)

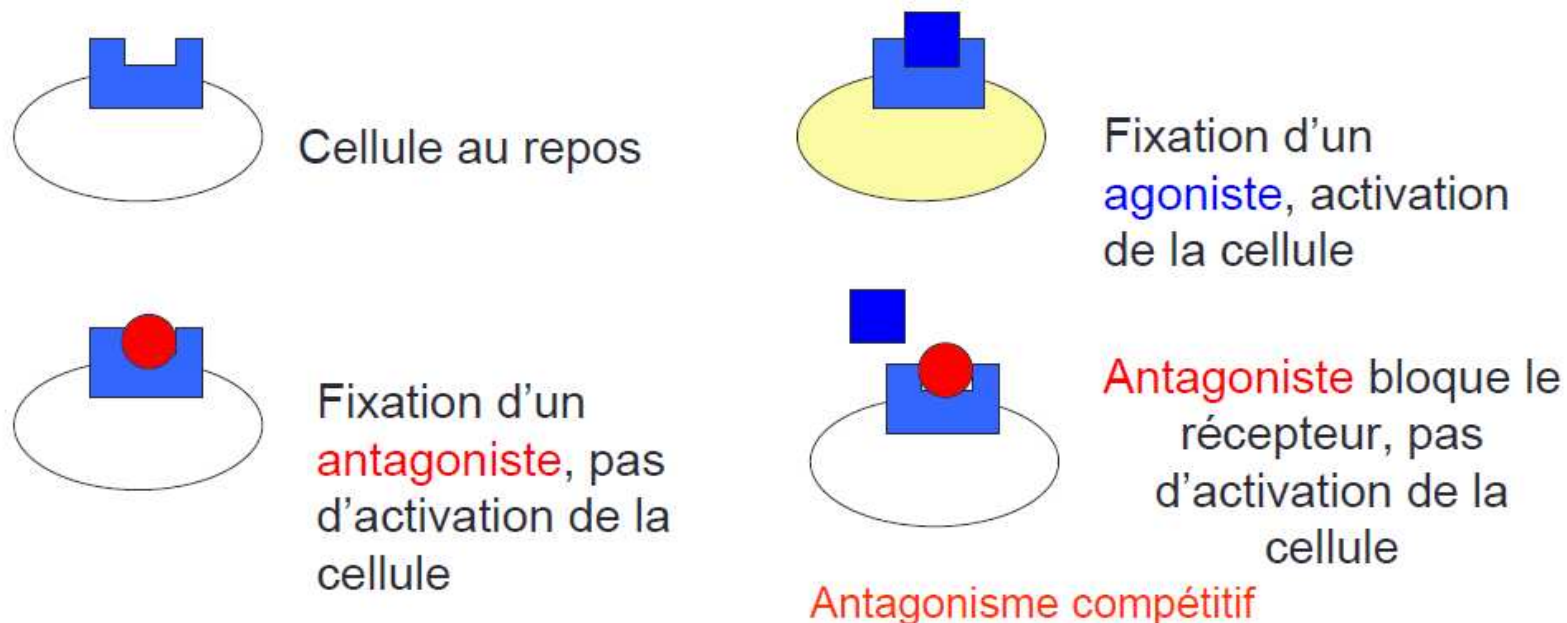
- Récepteur = protéine membranaire / intracellulaire capable de reconnaître et de fixer de façon spécifique des médiateurs endogènes / exogènes
 - Transmission de l'information
 - Membrane plasmique est très riche en cibles potentielles
 - Médiateur = « ligand »
 - Médicament est un ligand !



Cible protéique : récepteur (2/10)

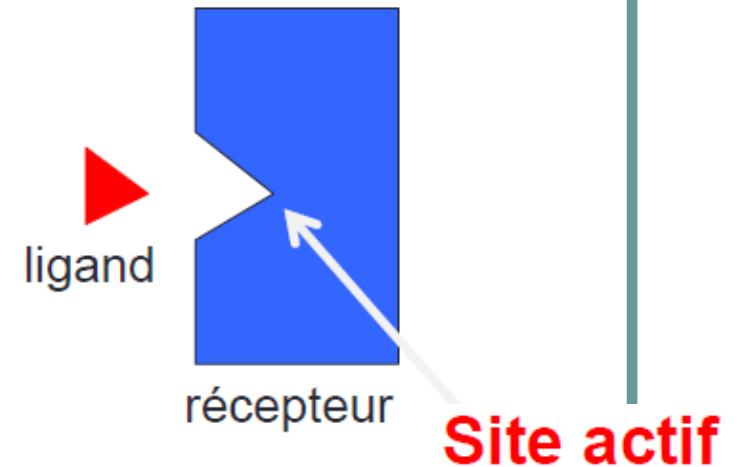
- « **agoniste** » = substance qui se fixe sur le récepteur et entraînant sa stimulation
- « **antagoniste** » = se lie au récepteur mais n'entraîne pas d'effet

⇒ Empêche l'effet de l'agoniste



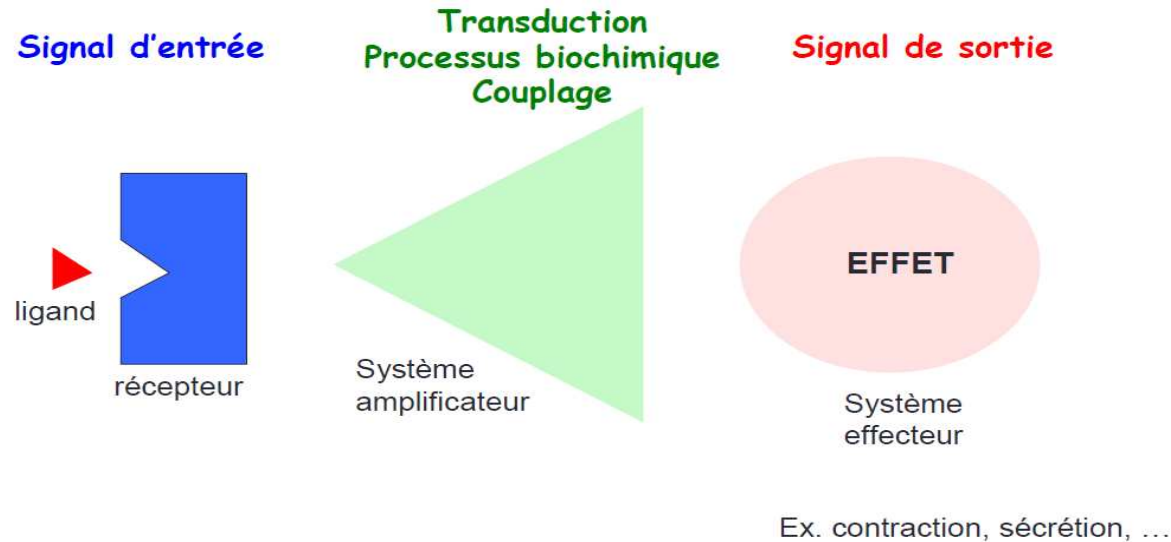
Cible protéique : récepteur (3/10)

- Liaison entre agoniste et récepteur
 - Forces de faible intensité
 - Au niveau du site actif
 - **Saturabilité** du récepteur
 - Nombre défini de récepteurs occupés
 - **Réversibilité** de la liaison
 - **Affinité** doit être élevée
 - **Stéréospécificité** de l'association
 - Structures de l'agoniste et du site actif se correspondent
 - Site actif = serrure
 - Principe actif = clé
 - Site actif + principe actif = clé dans la serrure
 - **Effet pharmacologique**
 - Doit être obtenu avec des concentrations compatibles avec l'affinité



Cible protéique : récepteur (4/10)

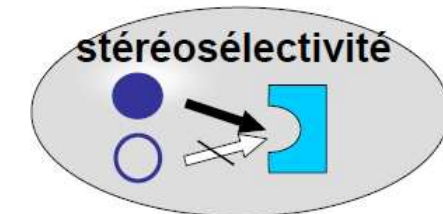
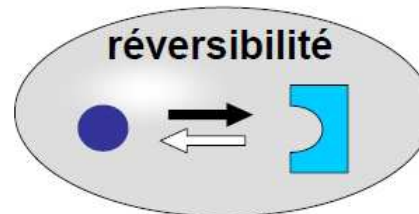
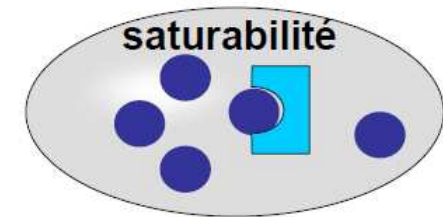
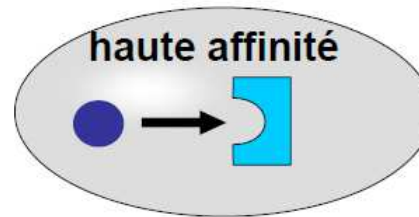
- Fixation entraîne la modification structurale du récepteur qui est le point de départ du stimulus (= signal d'entrée)



- Notion d'**affinité** et de **spécificité**
 - Médicaments / ligands endogènes se fixent sur un type de récepteur bien précis et ne se fixent normalement pas sur un récepteur qui n'a pas la structure adéquate (« mauvaise clé dans mauvaise serrure »)
 - ⇒ **Spécificité d'action des ligands endogènes**
 - ⇒ **Spécificité d'action des médicaments sur leur cible**

Cible protéique : récepteur (5/10)

- Critères de liaison spécifique



- Sélectivité => effet spécifique

- Pour qu'un médicament ait une utilité thérapeutique, il faut que son action soit ciblée et limitée à un mécanisme biologique précis
- Souvent une molécule n'a pas de spécificité absolue pour un mécanisme biologique
 - Action sur différents récepteurs mais avec des affinités plus élevées pour un récepteur donné que pour les autres
 - On parlera de molécules sélective pour tel ou tel récepteur

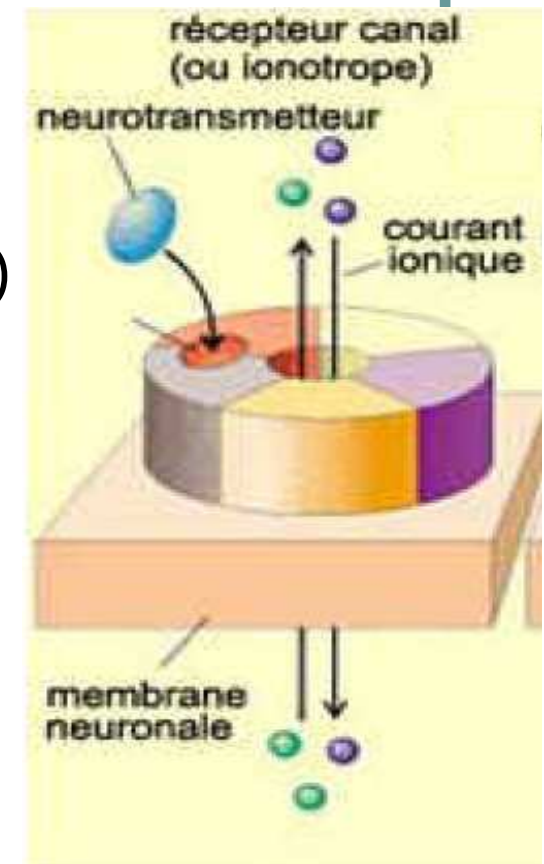
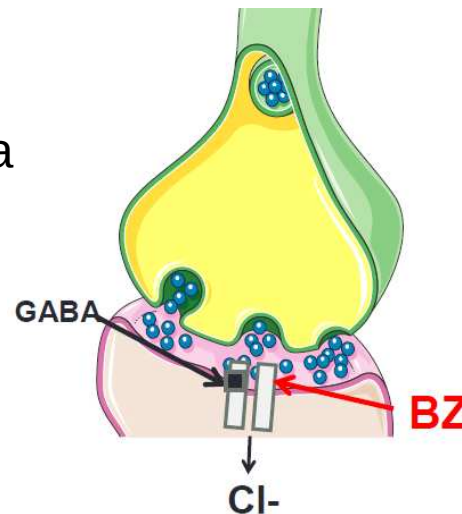
Cible protéique : récepteur (6/10)

- Les grands types de récepteurs
 - Classement en différentes grandes familles qui diffèrent en termes de structure moléculaire et de mécanismes de traduction du stimulus (couplage)

Type	1	2	3	4
Localisation	Membrane	Membrane	Membrane	Noyau
Effecteur	Canal	Canal ou enzyme	Enzyme	Transcription de gènes
Couplage	Direct	Protéine G	Direct	Via ADN
Exemples	<i>MEDIATEUR RAPIDE</i> - R nicotinique - R GABA	<i>MEDIATEUR LENT</i> - R muscarinique - R adrénergique - Hormone	<i>FACTEUR DE CROISSANCE</i> - R de l'insuline - R des cytokines ANF	<i>HORMONE</i> - R des stéroïdes et des hormones thyroïdiennes - Vitamine D - Acide rétinoïque

Cible protéique : récepteur (7/10)

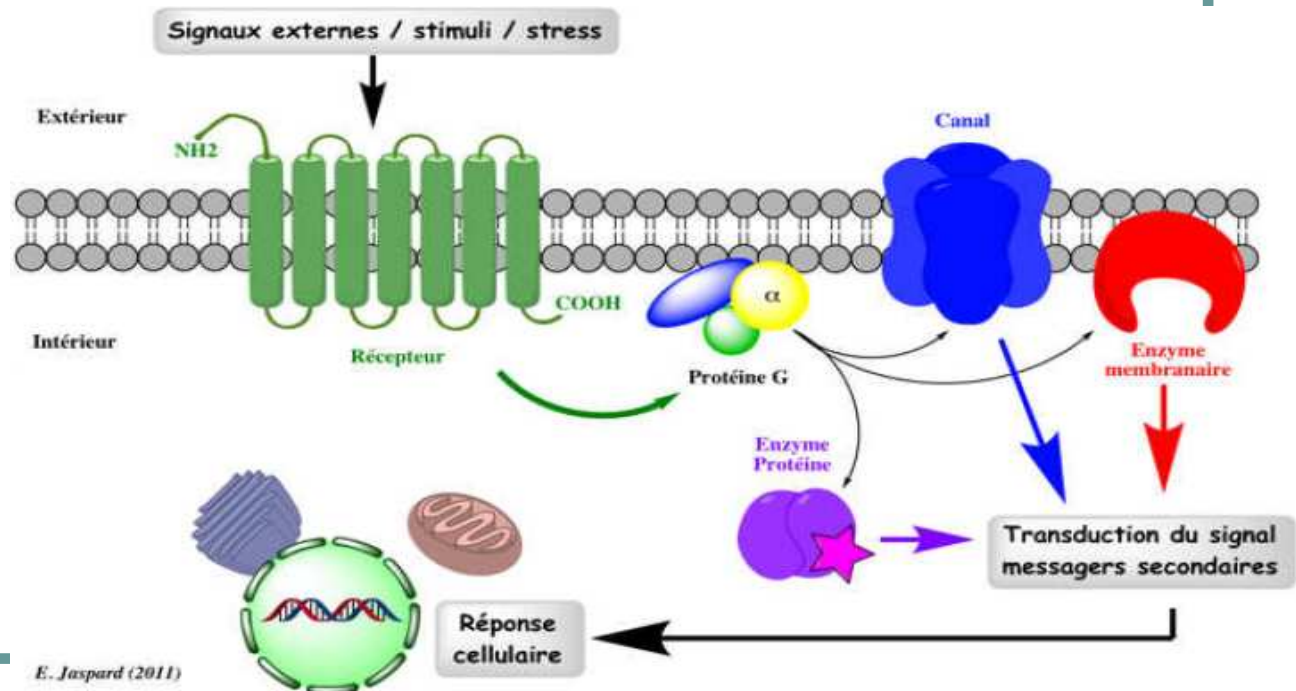
- Type 1 : récepteur canal
 - Localisation membranaire
 - Couplage direct
 - Médiateurs rapides (entrée / sortie ions)
 - Effecteur = canal lui-même
- Ex : récepteur GABA
 - Entrée d'ions Cl^-
 - ⇒ hyperpolarisation de la cellule
 - ⇒ freinage de la transmission nerveuse
 - Ex médicament : benzodiazépines



Cible protéique : récepteur (8/10)

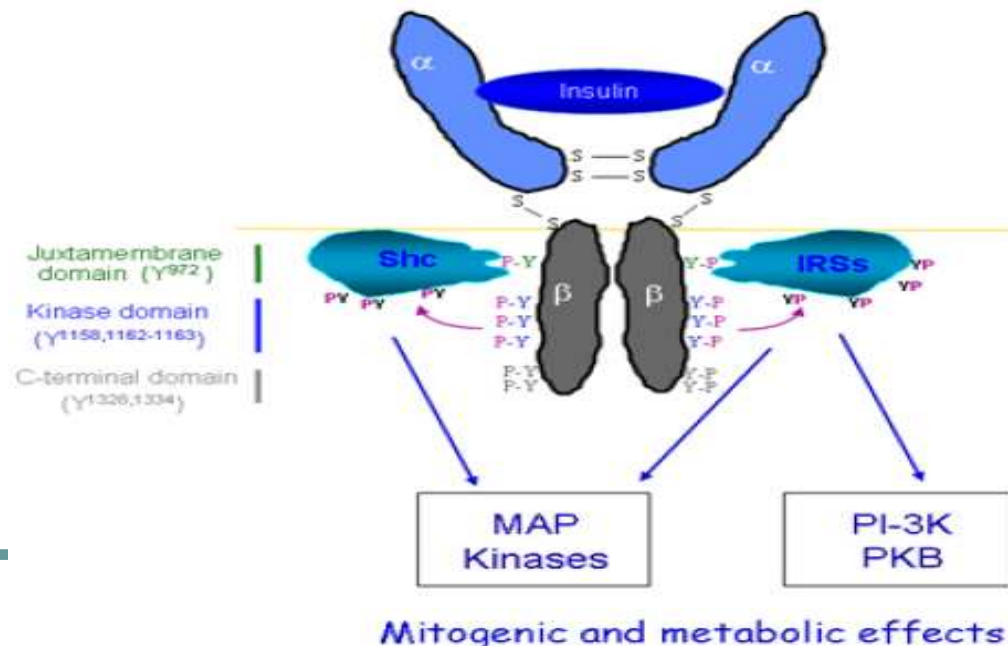
- Type 2 : récepteur couplé à une protéine G
 - Localisation membranaire
 - Couplage indirect : intermédiaire protéine G
 - Médiateurs lents
 - Effecteur = canal ou enzyme

- Ex : récepteur muscarinique M2
 - Sur le cœur
 - Effet inotrope négatif



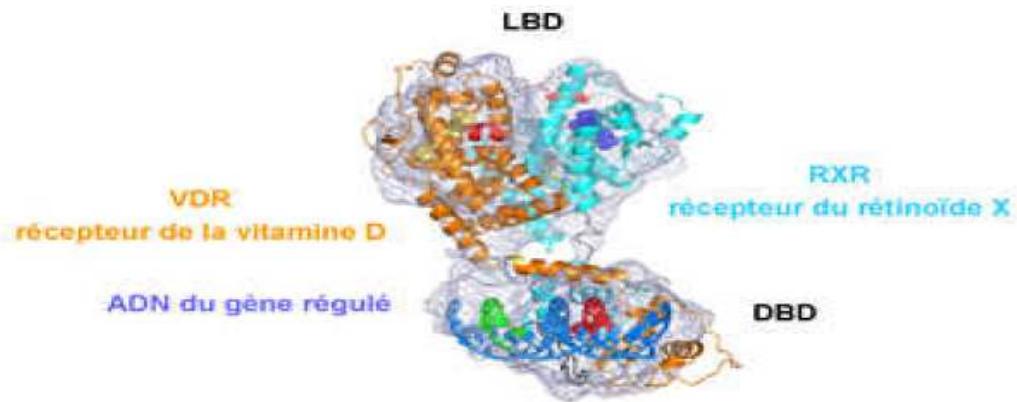
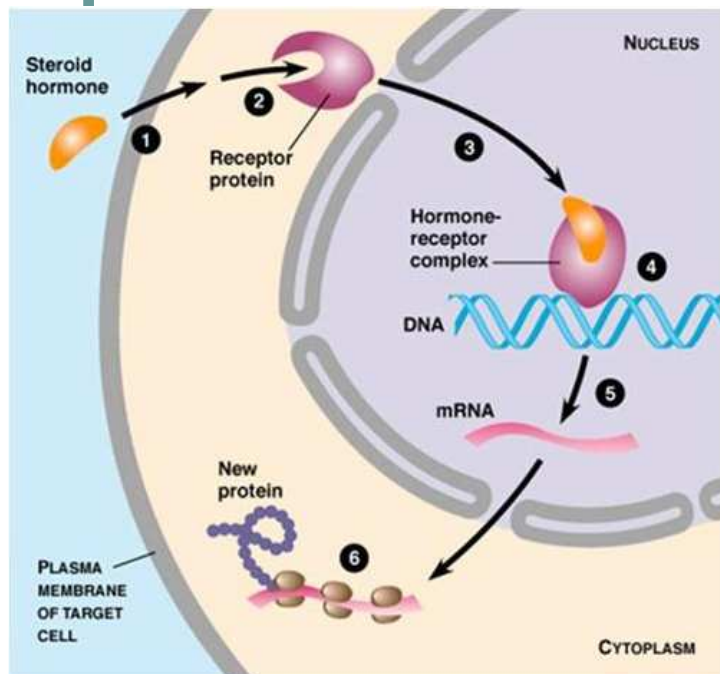
Cible protéique : récepteur (9/10)

- Type 3 : récepteur enzyme
 - Localisation membranaire
 - Couplage direct
 - Enzyme produit elle-même ses seconds messagers
 - Effecteur = récepteur enzyme elle-même
 - Ex : récepteur de l'insuline



Cible protéique : récepteur (10/10)

- Type 4 : récepteur nucléaire
 - Localisation : cytoplasme / noyau
 - Couplage via ADN
 - Effecteur = machinerie de transcription des gènes
 - Ex : récepteur de la vitamine D
 - Ex : récepteur des hormones sexuelles / thyroïdiennes / stéroïdiennes

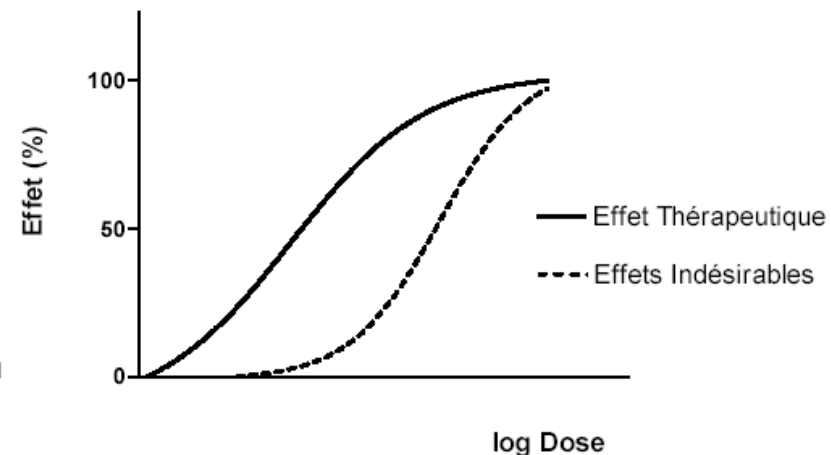
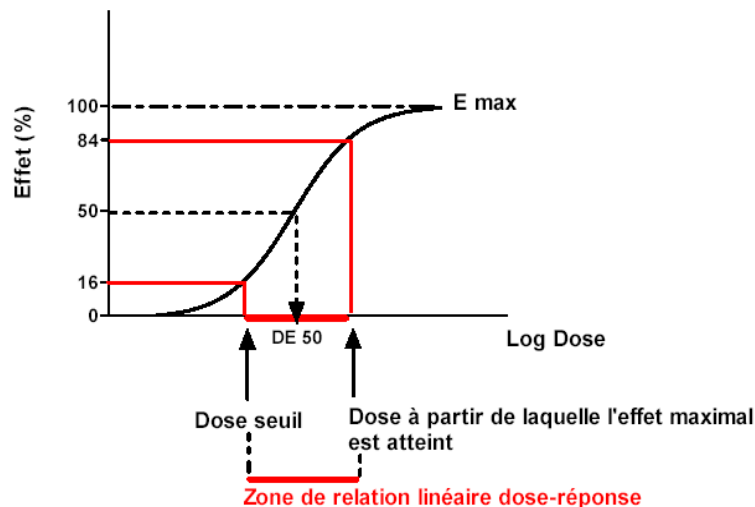


© IGBMC (CNRS / Inserm / Université de Strasbourg)
Aperçu de l'architecture 3D de deux récepteurs, le VDR (récepteur de la vitamine D) et son partenaire RXR (récepteur du rétinoïde X, un dérivé de la vitamine A), après reconstruction 3D à partir des images des particules individuelles. Le filet mauve représente la carte 3D expérimentale obtenue par cryo-ME. Les sites de liaison spécifiques sur le fragment d'ADN (ou DNA en anglais) sont indiqués en vert et rouge, les domaines de liaison de l'ADN (DBD) et de liaison du ligand (LBD) sont indiqués.

Courbe dose-réponse

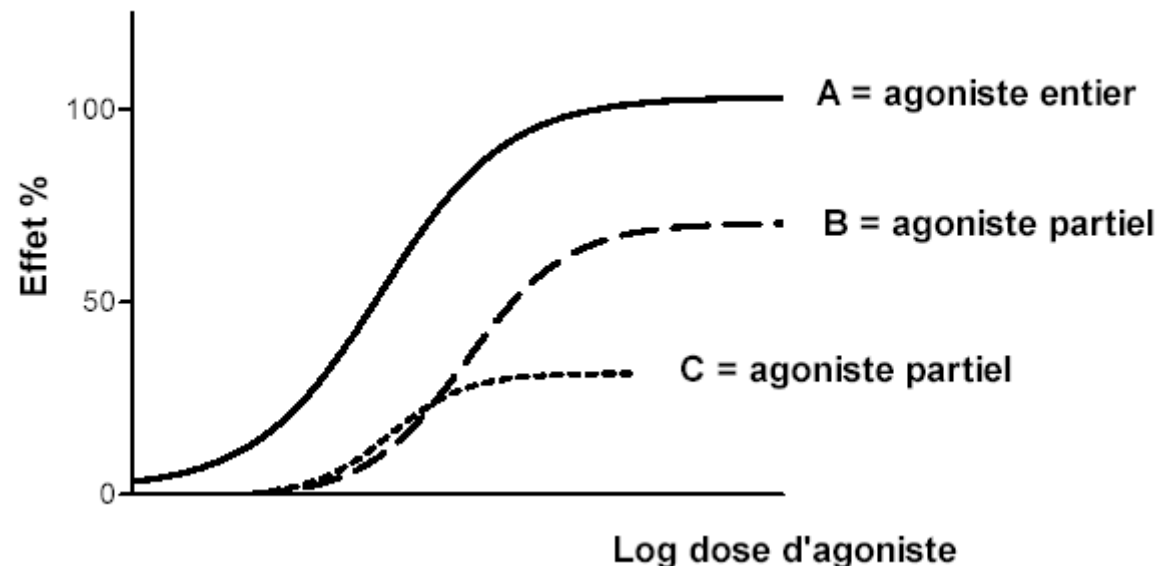
- Donnée de base en pharmacologie
 - Obtenir une information quantitative sur l'importance de l'effet pharmacologique qui est :
 - Mesuré pour des doses croissantes de la substance à étudier
 - Sur des modèles in vivo (homme ou animal) / ex vivo (organes isolés)
 - Comparer entre elles différentes molécules
 - Décrire la relation entre posologie et effet thérapeutique / effets indésirables (s'ils sont dose-dépendants)
- Définition d'une **dose seuil**
 - Dose à partir de laquelle un effet apparaît
- Définition d'une **dose à partir de laquelle l'effet maximal est atteint**
- Si dose > dose provoquant effet maximal => plateau de l'effet est atteint
 - ↑ de dose n'entraîne pas de l'effet pharmacologique
 - ↑ de dose expose à la survenue ou l'aggravation d'effets indésirables

↑ proportionnelle de
l'effet pharmacologique
pour toute ↑ de dose



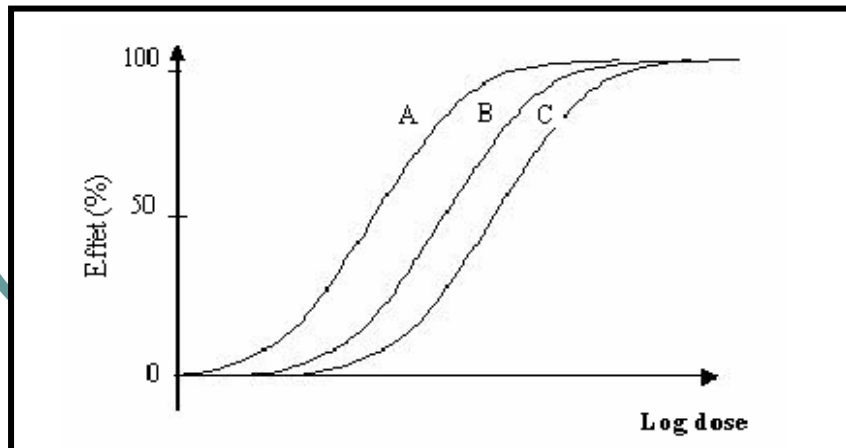
Agoniste (1/3)

- Définition
 - = médicament qui provoque (après sa liaison à un récepteur spécifique) un effet comparable à celui du médiateur naturel
⇒ effet mimétique
- La réponse de l'agoniste tient compte d'un facteur propre à chaque agoniste = activité intrinsèque
 - Agoniste entier / pur : peut produire effet maximal
 - Agoniste partiel : ne peut pas produire cet effet maximal



Agoniste (2/3)

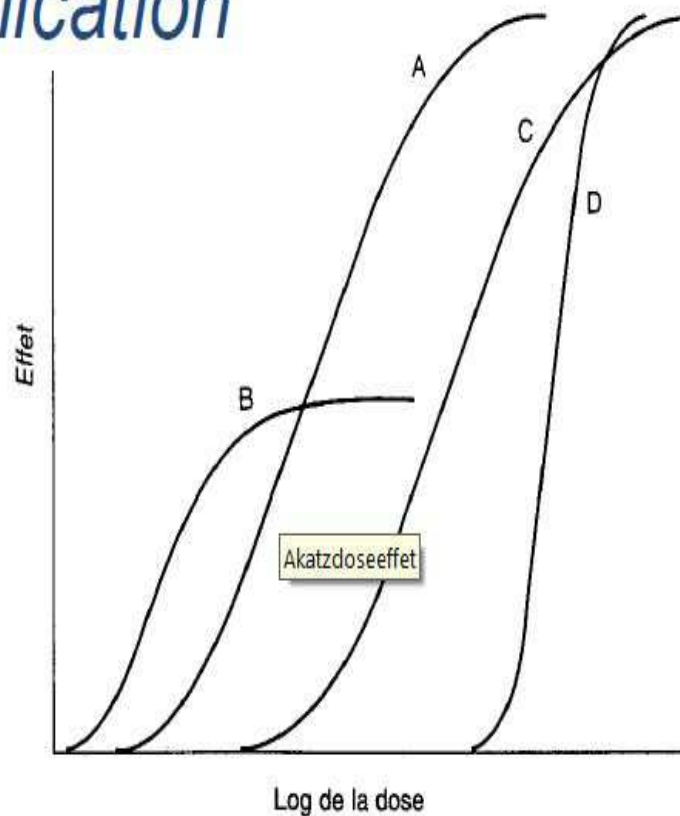
- La courbe dose réponse d'un agoniste permet de définir
 - **Efficacité**
 - Effet maximal = $E_{\max}$: hauteur du plateau
 - Dépend de l'activité intrinsèque de l'agoniste
 - **DE50** (dose efficace 50) :
 - Dose d'agoniste qui permet d'obtenir 50% de son effet maximum
 - Permet de quantifier l'effet d'un agoniste
 - Caractérise la puissance de l'agoniste
 - Plus la DE50 est faible, plus l'agoniste est puissant
- La comparaison des courbes dose-effet obtenues pour plusieurs agonistes d'un même récepteur permet de les classer en comparant leur puissance et leur efficacité



- A est plus puissant que B et C
- A, B et C ont la même efficacité (effet max identique)
- A, B et C sont des agonistes entiers

Agoniste (3/3)

Application



Efficacité : $A=C=D \gg B$

Puissance : $B > A > C > D$

Furosémide plus efficace que le cyclothiazide

Cyclothiazide plus puissant que le furosémide

Figure A : Efficacité (exemple)

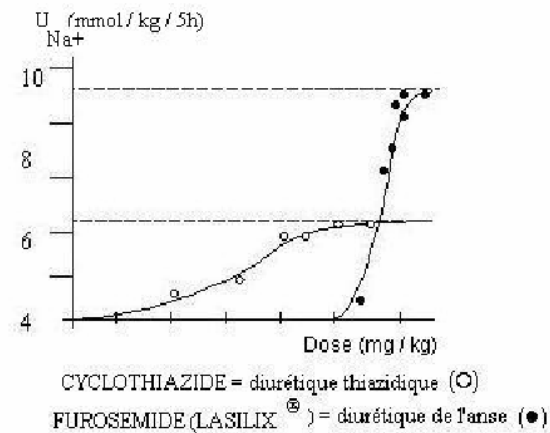
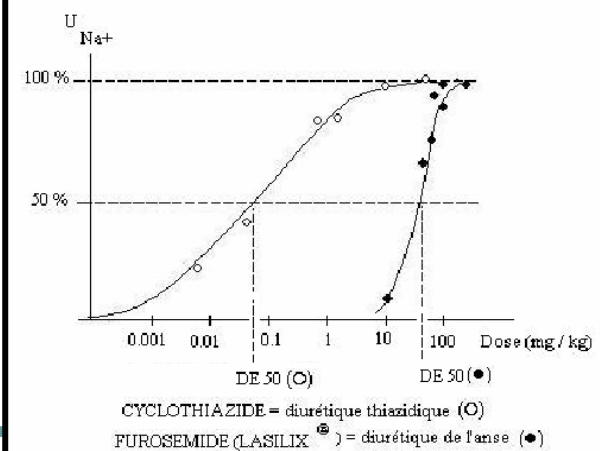
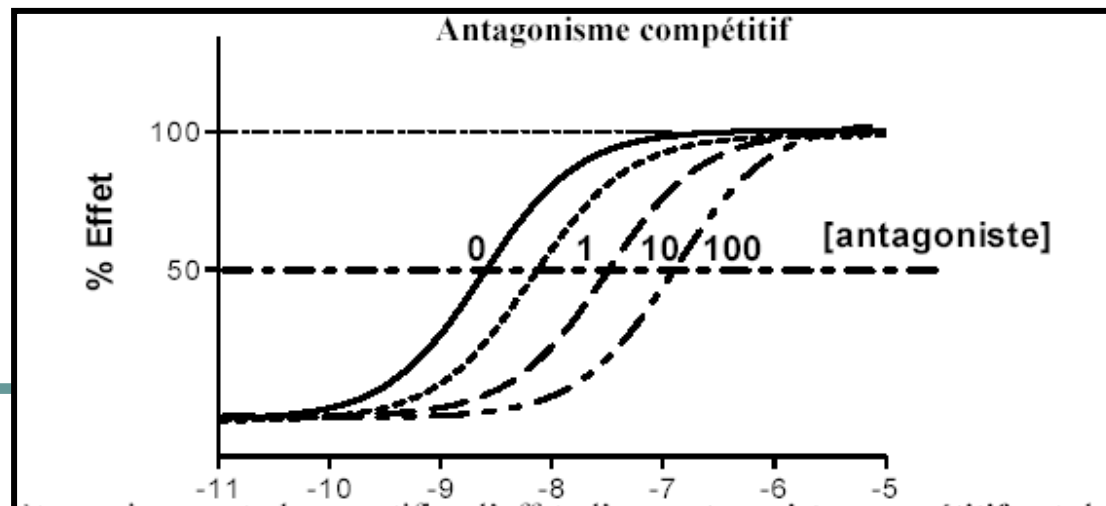


Figure B : Puissance (exemple)



Antagonistes (1/2)

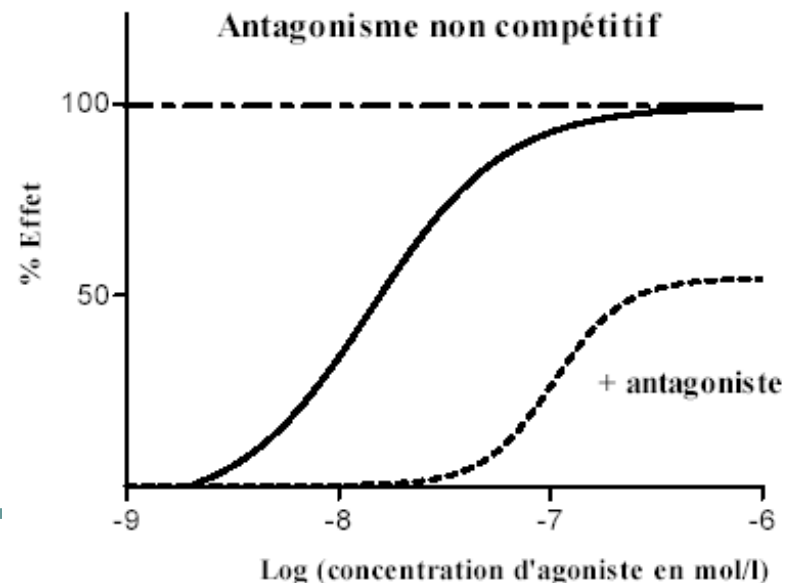
- Définition
 - Substance qui se lie à un récepteur spécifique sans provoquer d'effet mais qui peut ainsi bloquer l'action du médiateur endogène en s'opposant à la liaison du médiateur à son récepteur
- Deux types d'antagonistes
 - Antagonistes compétitifs : se lie sur le même site que le récepteur endogène
 - Antagonistes non compétitifs : se lie à un autre site du récepteur
- Antagonistes compétitifs
 - Compétition entre l'agoniste et l'antagoniste vis-à-vis du même site d'action
 - En présence de l'antagoniste, il est nécessaire d'augmenter la dose d'agoniste pour obtenir la même réponse qu'en son absence
 - Les courbe dose-réponses sont déplacées (vers la droite) vers des concentrations d'agoniste plus élevées
 - L'effet maximal est toujours obtenu mais avec une concentration d'agoniste plus élevée
 - L'antagonisme est **surmontable** ou **réversible**



Antagonistes (2/2)

- **Antagonistes non compétitifs**

- Se lie au niveau du récepteur sur un site distinct du site de liaison de l'agoniste et entraîne des modifications conformationnelles du récepteur avec une diminution de l'affinité du récepteur pour son agoniste
- Association antagoniste – récepteur pratiquement irréversible
- Diminution de l'efficacité de l'agoniste
- L'antagonisme est **insurmontable**



Agoniste partiel

- Un agoniste partiel pour un récepteur a un effet maximal inférieur à celui d'un agoniste entier
 - Double potentialité d'agoniste et d'antagoniste
 - Lorsque le médiateur endogène est absent ou présent en quantité très faible au niveau du récepteur, l'agoniste partiel va se lier au récepteur et exercer son effet d'agoniste partiel
 - Lorsque le médiateur endogène est en concentration plus élevée ou si un agoniste entier est présent, l'agoniste partiel est en compétition avec ces substances. Si l'agoniste partiel a une affinité suffisante pour déplacer le médiateur endogène ou l'agoniste entier, il va agir en tant qu'antagoniste
 - Ex : pentazocine
 - Agoniste partiel des récepteurs opioïdes μ quand utilisée seule : analgésique morphinique
 - Antagoniste en présence de morphine : elle déplace la morphine des récepteurs opioïdes μ et elle induit des symptômes de type syndrome de sevrage de la morphine

Variabilité de la réponse pharmacodynamique

- Les effets pharmacologiques d'un médicament peuvent varier d'un individu à l'autre ou chez un même individu, indépendamment de la dose ou de la pharmacocinétique
- Concerne aussi bien les effets bénéfiques que les effets indésirables
- Peut être liée à :
 - État physiologique : âge, grossesse
 - État pathologique : insuffisance rénale, insuffisance respiratoire...
 - Interaction médicamenteuse
 - Polymorphisme de certains récepteurs
 - Effet propre du médicament : tolérance, dépendance

Tolérance

- Définition :
 - La tolérance correspond à la diminution de l'effet pharmacologique d'une dose de médicament lors de l'administration répétée de cette même dose
 - Pour retrouver l'effet de la dose initiale, il est nécessaire d'augmenter la dose administrée
- Tolérance croisée
 - La tolérance produite par l'administration d'un médicament peut entraîner aussi une tolérance aux effets d'autres médicaments appartenant à la même classe pharmacologique
- Tolérance partielle
 - La tolérance à un médicament peut se développer pour tous ses effets pharmacologiques ou seulement pour une partie de ses effets
- Principales classes thérapeutiques entraînant une tolérance
 - Analgésiques opioïdes : chlorhydrate de morphine, sulfate de morphine, fentanyl...
 - Benzodiazépines : alprazolam, bromazepam, clobazam...
 - $\alpha 1$ agonistes : pseudoéphédrine, phénylpropanolamine...
 - $\beta 2$ agonistes : salbutamol, terbutaline, fénotérol
 - Dérivés nitrés : trinitrine, dinitrate d'isosorbide...

Pharmacodépendance

- = usage répété / compulsif d'un médicament ou d'un produit non médicamenteux pour le plaisir chimique qu'il procure ou pour éviter les effets désagréables de sa suppression (syndrome de sevrage)
 - Dépendance physique
 - Se caractérise par l'apparition de troubles physique lors du sevrage du médicament ou lors de l'administration d'un antagoniste du médicament
 - Dépendance psychique
 - Correspond à l'apparition d'un état compulsif poussant à prendre le médicament pour avoir des sensations de plaisirs
 - Plusieurs médicaments agissant sur le système nerveux central entraînent un phénomène de dépendances lors de leurs usage chronique
 - Analgésiques opioïdes, barbituriques, benzodiazépines

IV. Bases pharmacodynamiques des effets indésirables et des associations médicamenteuses

De l'effet thérapeutique aux effets
indésirables

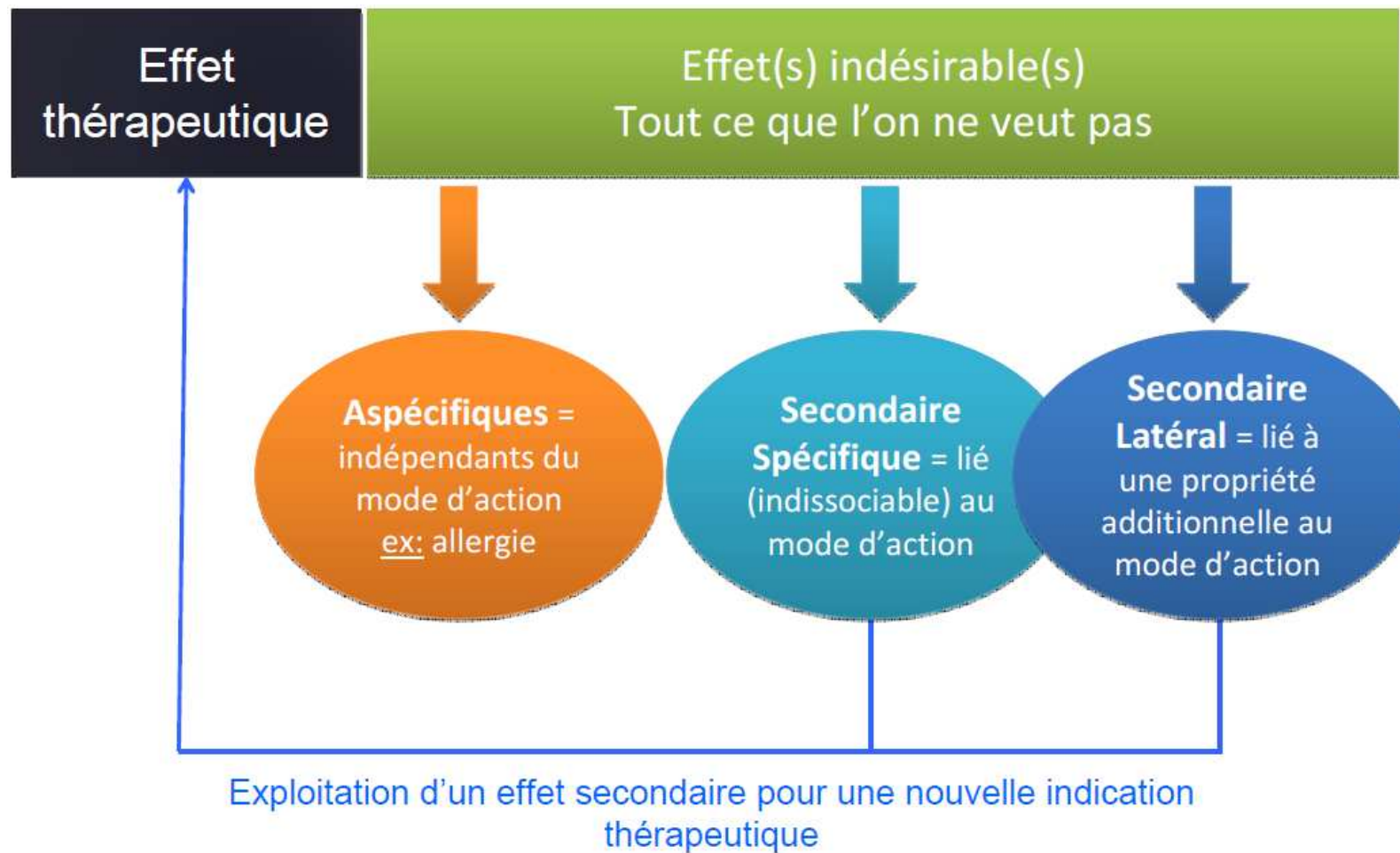
Effets indésirables / secondaires des médicaments (1/3)

- La prise de tout médicament comporte un risque
 - ⇒ Le réduire
 - ⇒ Études avant et après commercialisation, précautions d'emploi, dépistage, information...
 - ⇒ Le risque zéro n'existe pas
 - ⇒ **Effets indésirables (EI), iatrogenèse**
- Effets indésirables pharmacodynamiques
 - Conséquences délétères associées aux effets pharmacodynamiques recherchés et propres à la molécules
 - Aux doses normalement utilisées / mésusage
 - **Surveillance des effets indésirables des médicaments = pharmacovigilance**

A retenir pour l'IDE

Quand un **effet indésirable** est du au **mode d'action thérapeutique du médicament**, il est commun à tous les médicaments de la même famille. On parle « **d'effet classe** ».

Effets indésirables / secondaires des médicaments (2/3)



Exemples : EI lié à l'effet principal du médicament (1/2)

- Inévitable ! (effet classe)
- Ex 1 : antimétoprotiques = médicaments anticancéreux
 - Blocage de la division cellulaire
 - Touche les cellules néoplasiques + les cellules saines en division rapide
 - Cellules de la muqueuse digestive => diarrhées
 - Cellules sanguines => neutropénie
 - Phanères => alopecie
- Ex 2 : anti-vitamines K (Préviscan®) = anticoagulant
 - Médicament à marge thérapeutique étroite
 - Risque hémorragique important en cas de surdosage ou de lésion préexistante pouvant saigner

Exemples : EI lié à l'effet principal du médicament (2/2)

- Ex 3 : métoclopramide (Pimpéran®) = antiémétique
 - Antagoniste des récepteurs à la dopamine
 - Syndrome extrapyramidal : mouvements anormaux de la tête et du cou
 - Risque majoré chez l'enfant => précautions d'emploi !

ANSM : depuis le 9 février 2012

Pimpéran® Nourrissons et Enfants 2,6mg/ml solution buvable et Pimpéran® Enfants 2,6mg/ml solution buvable sont retirés du marché
La présentation des autres formes est modifiée afin de les réserver à l'adulte
Réévaluation en cours au niveau Européen chez l'adulte, **particulièrement chez le sujet âgé.**

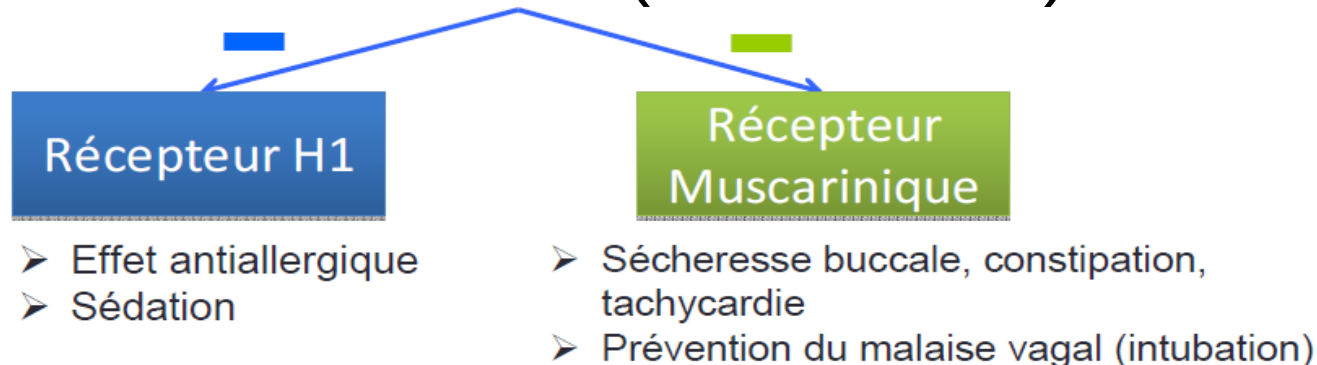
- Ex 4 : dompéridone (Motilium®) = antiémétique
 - Antagoniste des récepteurs à la dopamine
 - EI particulier : stimule la lactation
 - Mais EI cardiaque !

Mise en garde sur les risques liés à l'utilisation **hors AMM** de la dompéridone dans la **stimulation de la lactation**
Le RCP en vigueur précise que la **dompéridone ne doit pas être utilisée au cours de l'allaitement**, qui est en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (**augmentation du risque d'arythmies ventriculaires graves et de mort subite**)
Ces risques sont à prendre en compte chez la femme allaitante et potentiellement chez le nouveau-né allaité.

La galactorrhée (production de lait par les glandes mammaires) est un des effets secondaires de la dompéridone. Cet effet indésirable s'explique par son action antagoniste de la dopamine neurotransmetteur qui inhibe, au niveau de l'hypophyse, la sécrétion de prolactine, hormone déclenchant la lactation.

Exemples : EI lié à l'effet latéral du médicament

- Peut être diminué en changeant de forme galénique ou en modifiant la molécule
- Ex 5 : alimémazine (Théralène®)



- Peut être exploité
 - Développement d'un effet latéral comme indication thérapeutique
- Ex 6 : topiramate (Epitomax®)
 - Traitement épilepsie, migraine... voire surpoids !

Effets indésirables / secondaires des médicaments (3/3)

Pour conclure A retenir pour l'IDE

- ❑ Si on connaît la **famille** et la **classe** (mode d'action pharmacodynamique) auxquelles appartient un médicament on en peut **prévoir les secondaires** (bases de la surveillance et des conseils aux patients)
- ❑ Pour réduire certains effets secondaires, on préfère souvent des médicaments avec un mode d'action (une cible) très spécifique

Interactions pharmacodynamiques (1/2)

- Interaction médicamenteuse (IM) = modification de l'effet d'un médicament consécutive à l'administration concomitante d'un autre médicament
 - Bénéfique => recherchée
 - Ex : combinaison fixe d'un œstrogène et d'un progestatif comme contraceptif
 - Délétère / dangereuse => à éviter !
 - Parfois inévitable (polypathologie et combinaisons thérapeutiques)

Interactions pharmacodynamiques (2/2)

Pharmacocinétiques

A D M E

Pharmacodynamiques

Fonctionnelles: cibles
moléculaires différentes mais effet
biologique identique

Moléculaires
2 médicaments se fixant sur la
même cible moléculaire

- Réponse à un médicament modifiée quand on associe un 2^{ème} médicament
- Sans modification des concentrations plasmatiques du 1^{er} médicament
- Se manifeste par des répercussions sur les effets thérapeutiques ou indésirables

El générés par les IM (1/2)

- 0,6% d'hospitalisations secondaires à une IM, presque 5% chez les plus de 70 ans
- Première cause d'hospitalisation suite à une IM = saignements !
- Produits à risques : anticoagulants oraux et AINS
- Pour qu'une IM soit retenue :
 - Traduction clinique significative, décrite ou potentiellement grave, c'est-à-dire susceptible de provoquer ou majorer des effets indésirables, ou d'entraîner, par réduction de l'activité, une moindre efficacité des traitements
- Conséquences cliniques des IM peuvent se manifester lors de l'arrêt de l'un des médicaments
 - Interaction est équilibrée avec le reste du traitement
 - Si un médicament est arrêté => risque d'apparition d'effets secondaires
 - Ex : association de diurétiques hypo- et hyperkaliémiants avec stabilisation de la kaliémie
 - Arrêt de l'un des 2 diurétiques => déséquilibre de la kaliémie
- Certaines IM acceptables si contrôle des conséquences cliniques

El générés par les IM (2/2)

A retenir pour l'IDE

Les interactions médicamenteuses peuvent se manifester:

- ☐ À l'introduction d'un nouveau médicament
- ☐ Lors de l'arrêt d'un médicament pris avec d'autres
- ☐ Sont favorisées par l'automédication

Elles peuvent être recherchées par le prescripteur (interaction bénéfique)

Elles sont parfois dangereuses (iatrogenèse)

Classification des IM

- 4 niveaux de contrainte définis
 - Contre-indication (CI)
 - Caractère absolu et ne doit pas être transgressée (risque mortel)
 - Association déconseillée (AD)
 - Doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque, impose une surveillance étroite du patient
 - Précaution d'emploi (PE)
 - Le cas le plus fréquent, association est possible si respect des recommandations simples (surtout en début de traitement) permettant d'éviter la survenue de l'IM => adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique / biologique, ECG...
 - A prendre en compte (APC)
 - Risque d'IM existe et correspond le plus souvent à une addition d'EI, aucune recommandation pratique ne peut être proposée, il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association
- ⇒ La grande majorité des IM délétères proviennent d'interactions pharmacocinétiques

Exemple : IM fonctionnelle favorable

- **Recherchée et exploitée en thérapeutique**
 - Principe des associations fixes
- Ex : traitement HTA par diurétique + inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)

Médicament: Co-RENITEC®	Effet sur la pression artérielle	Effet indésirable (kaliémie)
hydrochlorothiazide (diurétique)	BAISSE	hypo kaliémie
énalapril (IEC)	BAISSE	hyper kaliémie

Addition des effets
thérapeutiques

Soustraction de l'effet
indésirable

Exemple : IM fonctionnelle défavorable

- **À éviter**
- Ex : traitement HTA + association d'un vasoconstricteur

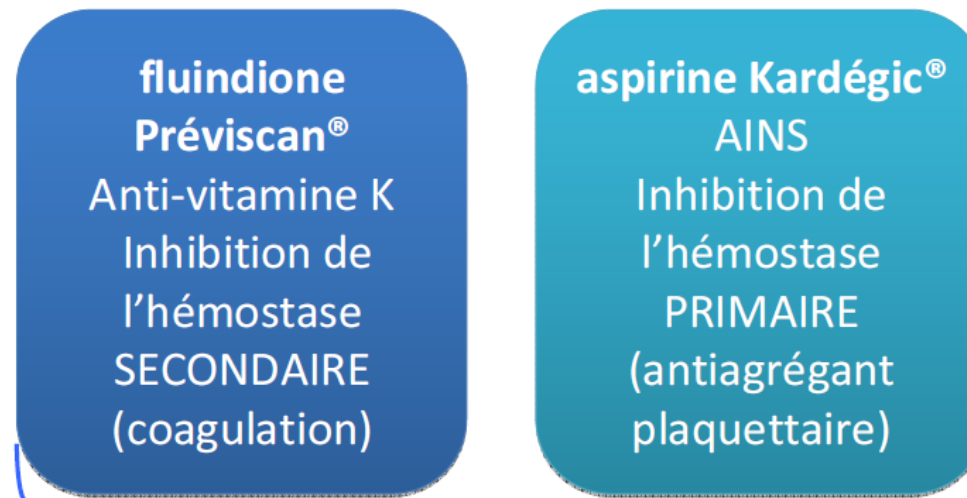
Traitement antihypertenseur	Effet sur la pression artérielle
Amlodipine AMLOR® Périndopril COVERSYL® Losartan COZAAR* Aténolol TENORMINE® ...	BAISSE

Réduction de l'efficacité du traitement antihypertenseur →

Traitement	Effet sur la pression artérielle
Kétoprofène PROFENID® (AINS) Oxymétazoline ATURGYL® (rhume) Dihydroergotamine DHE® (migraine) Pseudoéphédrine RHINADVIL® (rhume)	AUGMENTATION

Exemple : IM fonctionnelle risquée

- À réaliser sous contrôle
- Ex : association de 2 antithrombotiques chez des malades à haut risque thrombotique (prothèse valvulaire, angor instable...)



ADDITIVITE antithrombotique – ADDITIVITE sur le risque hémorragique

Exemple : IM fonctionnelle avec antidote

Traitement du
diabète de
type 1

Insuline

+

Récepteur de
l'insuline

- Réduction de l'hyperglycémie (traitement)
- Hypoglycémie (risque)

Glucagon Glucagen®

+

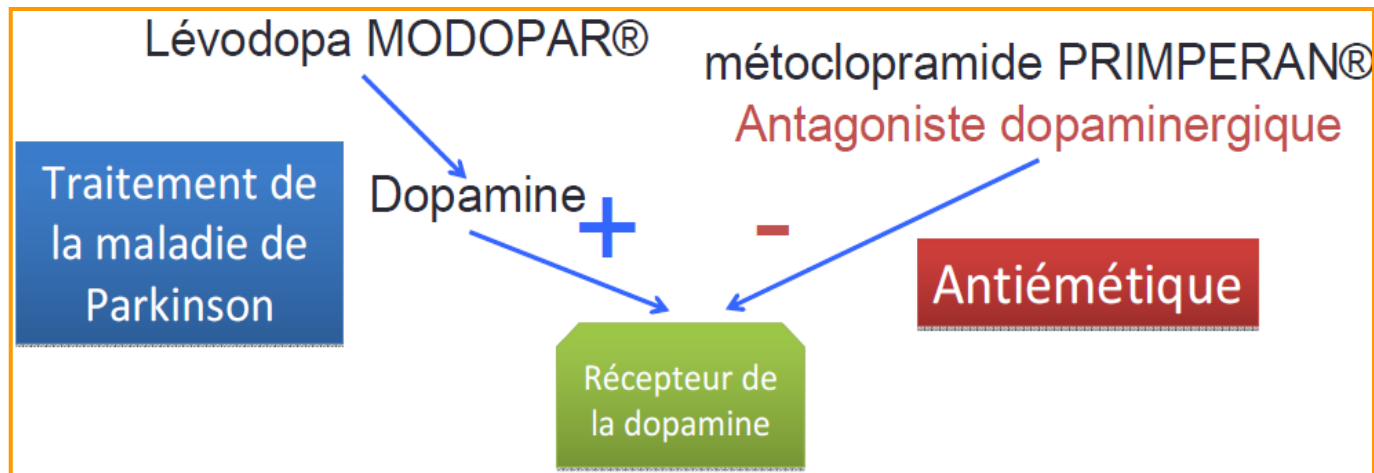
Récepteur du
glucagon

- Hyperglycémiant (traitement des hypoglycémies sévères sous insuline)

Exemple : IM moléculaire (1/2)

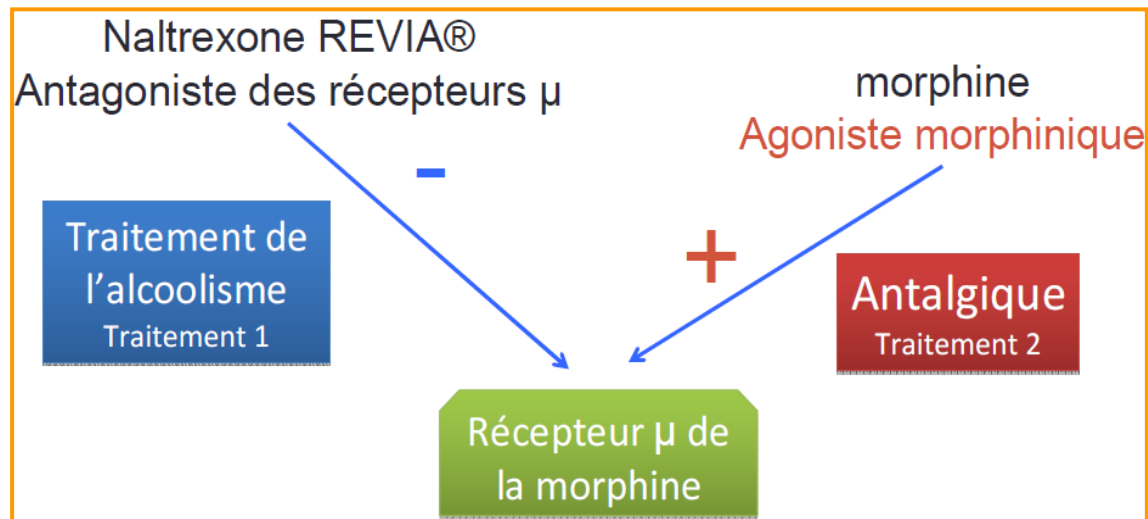
- Ne jamais associer 2 médicaments ayant la même action sur la même cible (2 AINS, 2 antidépresseurs, 2 anxiolytiques...)
 - ⇒ Inutile et risque toxique !
- Ne jamais associer 2 médicament ayant une action opposée (antagonisme) sur la même cible (sauf cas particulier : antidote)

Ex 1 :



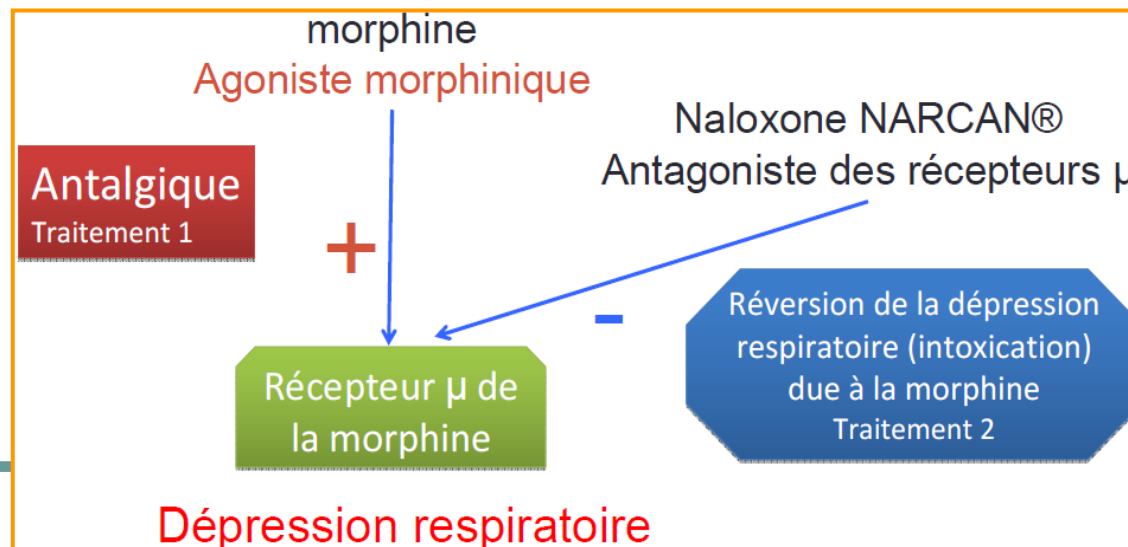
Exemple : IM moléculaire (2/2)

Ex 2 :



DEFAVORABLE

Ex 3 :



FAVORABLE