

# **Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques**



---

## **Principes généraux et mécanismes**

15ème Journée Régionale de pharmacovigilance



# définition

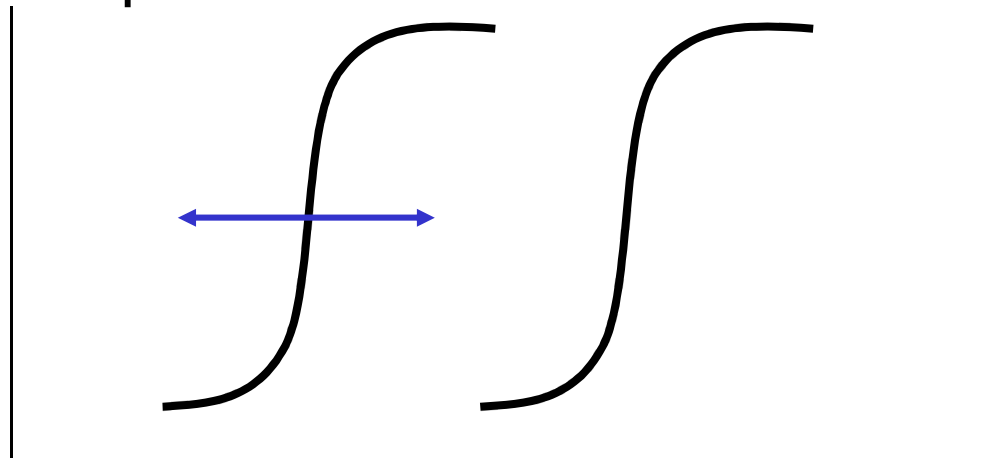
---

- Interactions qui résultent de la modification par un médicament de la réponse de l'organisme à un autre médicament, cette modification se situant
  - au niveau de son mécanisme d'action
  - Au niveau de deux systèmes différents régulant le même effet
  - et/ou des systèmes de régulation mis en jeu par l'organisme
- Les plus fréquentes des interactions médicamenteuses

# Mécanismes généraux des interactions pharmacodynamiques (I)

D'abord, **synergie et d'antagonisme compétitifs**

Ce type de mécanisme peut être apprécié par l'évolution de la courbe dose-action d'une substance en l'absence ou en présence de la substance présentant un antagonisme ou une synergie de nature compétitive (pouvant être représentés par ma modification de la relation dose-effet).



# Mécanismes des interactions pharmacodynamiques (II)



- Elles sont en pratique courante en fait pour la plupart liées à des mécanismes non compétitifs
  - Récepteurs différents ex : récepteurs adrénergiques et cholinergiques
  - Modifications indirectes de la réponse à un médicament
    - Ex hypokaliémie (diurétiques, laxatifs...) et médicaments allongeant le QT, digitaliques...
    - Association de médicaments diminuant la vigilance
    - AINS qui diminuent la synthèse des Pg et anti-hypertenseurs



# Conséquences des interactions pharmacodynamiques (I)

---

- Les associations favorables

Elles sont créées délibérément en thérapeutique et répondent à plusieurs objectifs.

***a) Améliorer l'efficacité thérapeutique***

A titre d'exemple :

- Association de plusieurs antituberculeux qui permet de limiter la survenue de B.K. mutants et de raccourcir la durée du traitement.
- Association de 2 antihypertenseurs quand l'effet d'un seul est insuffisant pour contrôler l'hypertension (polythérapie versus monothérapie).
- Synergie bactéricide de 2 antibactériens (élargir le spectre et prévenir l'émergence de résistances)

Attention : associer 2 médicaments sur la base de considérations théoriques peut être hasardeux. ***Le bénéfice d'une association doit être démontré par des études cliniques appropriées.***



# Conséquences pratiques des interactions (II)

---

## ***b) Diminuer un effet indésirable*** (*notion de médicament correcteur*)

Un exemple : les antiparkinsoniens anticholinergiques sont utilisés pour corriger certains troubles neurologiques induits par les neuroleptiques.

MAIS une telle association ne doit pas être systématique.

Les effets anticholinergiques (constipation, bouche sèche, troubles de l'accommodation, confusion) vont s'ajouter aux propriétés anticholinergiques de certains neuroleptiques. On dit aussi que leur emploi favoriserait, à long terme, la survenue de dyskinésies tardives, complication au long cours des neuroleptiques.

## ***c) Antagoniser un surdosage***

# Associations synergiques

On parle de synergie lorsque deux médicaments ont des effets qui vont dans le même sens:

- **synergie additive** (encore appelée « synergie compétitive ») deux médicaments ayant la même action sur la même cible pharmacologique (même récepteur, système enzymatique...)

- **potentialisation** ( ou « synergie renforçatrice ») réalisée par des effets différents.

Ex -risque d'*hypoTA sévère* en cas d'association de **sildénafil** (Viagra) qui inhibe la phosphodiesterase V (→ non dégradation du GMPc) + **dérivés nitrés** qui ↑ la guanylate cyclase, association contre-indiquée ++++++

-risque *hémorragique* et associations de médicaments ayant des effets ≠ sur la coagulation (AVK ou AOD + anti-agrégants)

-↑ du risque *hémorragique* des AVK par les antibiotiques qui altèrent la flore microbienne intestinale productrice de vitamine K

-rétinoïdes + tétracyclines: majoration du risque d' hypertension intracrânienne = C-I



# Associations de 2 médicaments ayant des propriétés pharmacologiques communes et des indications thérapeutiques tout à fait ≠

---

## ■ Exemples

- Syndromes sérotoninergiques et ISRS + tramadol
- Hypotension artérielle orthostatique sous alpha-bloquants à visée prostatique + alpha-bloquants à visée anti-hypertensive





# Associations antagonistes

---

On observe un antagonisme lorsque l'effet de l'association est inférieur à celui du plus actif des composants utilisés seuls.

L'antagonisme peut être total ou partiel. Dans le premier cas, il s'agit de substances qui possèdent des effets opposés.

Peut mis à profit pour s'opposer à l'effet principal d'un médicament en cas de surdosage (ex flumazénil – Anexate – en cas de surdosage en benzodiazépines)

# Exemples d'associations antagonistes par effets opposés sur les mêmes récepteurs

---

- Neuroleptiques y compris « neuroleptiques cachés » comme anti-émétiques (antagonistes dopaminergiques) et dopathérapie
- Diminution de l'effet bronchodilatateur du salbutamol (béta2 stimulant) lors de l'association à un bêta-bloquant
- Nalméfène (Selincro<sup>®</sup>) antagoniste récepteurs opioïdes  $\mu$  et  $\delta$  et agoniste partiel  $\kappa$  et agoniste opioïde (méthadone, buprénorphine) risque de syndrome de sevrage +++



# Une question à savoir se poser: bénéfices ou risques des interactions pharmacodynamiques

---

- Potentialisation et antagonisme peuvent concerner des effets différents
  - Ex furosémide + spironolactone
    - Effets synergiques sur la déplétion sodée, la baisse de PA
    - Effets antagonistes sur la kaliurèse
  - Bénéfice en fonction du rapport de dose entre les deux constituants de l'association (cf ALDALIX)