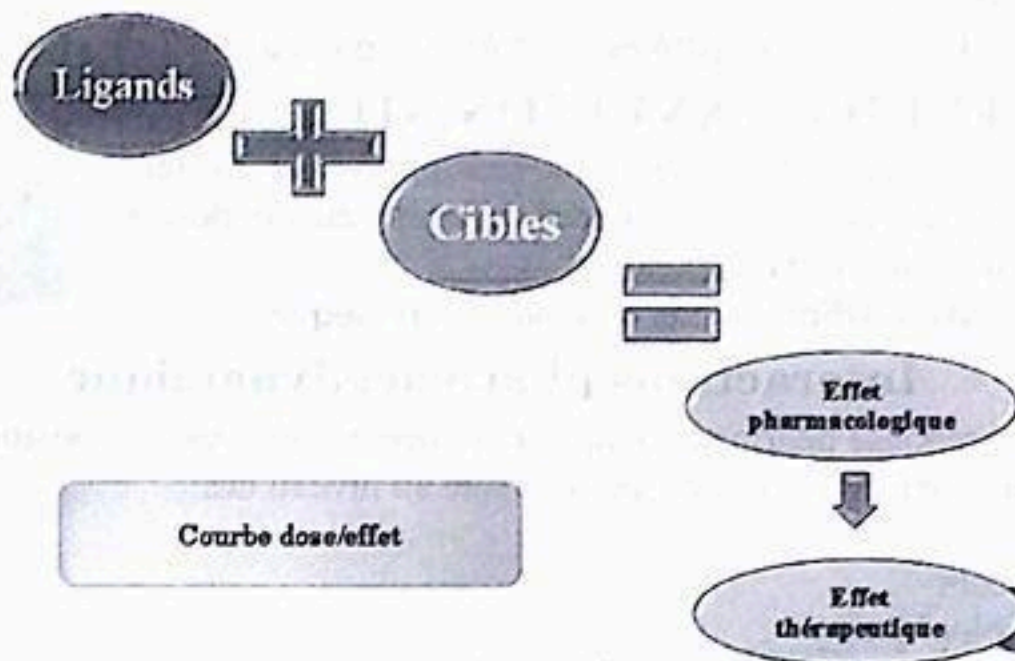


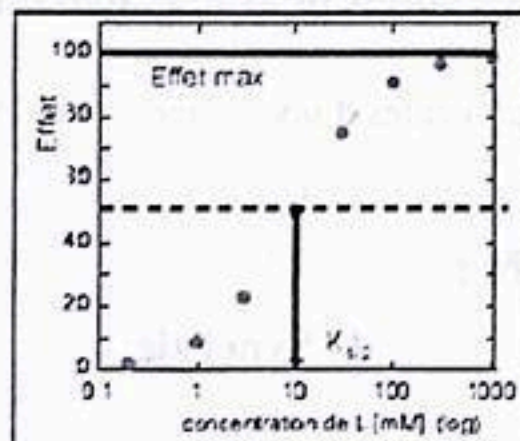
Interactions médicamenteuses en phase pharmacodynamique

Présenté par : Dr A.AYADI

a) INTRODUCTION



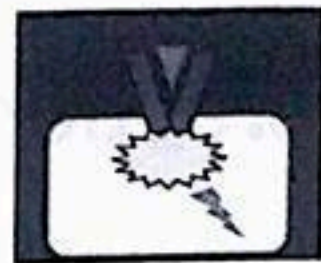
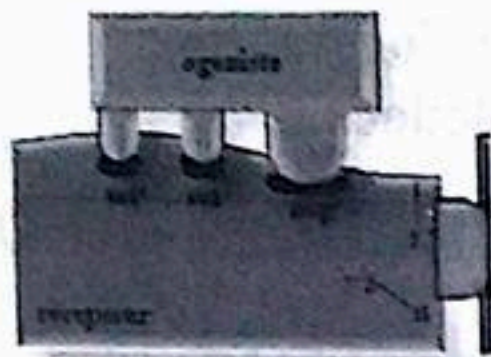
COURBE DOSE-EFFET:



EFFET D'UN AGONISTE

Toute substance qui en se fixant sur un récepteur entraîne sa stimulation
Analogue d'un médiateur chimique endogène capable de provoquer une effet après interaction avec son récepteur spécifique.

Agoniste : Affinité et une activité intrinsèque



L'affinité:

○Reflète l'aptitude du médicament ou de l'agoniste à se fixer sur son récepteur.

L'activité intrinsèque ou l'efficacité

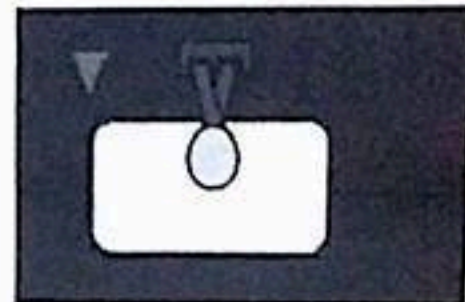
Il s'agit de l'intensité de l'effet:

E_{max} = effet dont l'intensité ne peut être dépassée

EFFET D'UN ANTAGONISTE

Substance qui se lie à un récepteur spécifique sans provoquer d'effet mais peut ainsi bloquer l'action du médiateur endogène en s'opposant à la liaison du médiateur à son récepteur.

Antagoniste = Affinité + pas d'activité intrinsèque



Interactions pharmacodynamique

Modification de la réponse pharmacologique à un médicament par l'association à un autre médicament; suite à une action directe ou indirecte au niveau des:

- Récepteurs.
- Systèmes effecteurs
- Fonctions Physiologiques

Sans modifications des concentrations plasmatiques des médicaments en cause.

Interactions pharmacodynamique

- Résultent du mécanisme d'action.
- Sont communes à toutes les molécules d'une même classe pharmacologique.
- Souvent prévisibles.
- Fréquentes.

b) CLASSIFICATION :

1) Synergie:

- a. Synergie additive complète.
- b. Synergie additive partielle.
- c. Synergie potentialisatrice

2) Potentialisation

3) Antagonisme

- a. Antagonisme compétitif
- b. Antagonisme non compétitif
- c. Antagonisme fonctionnel ou physiologique

1) SYNERGIE:

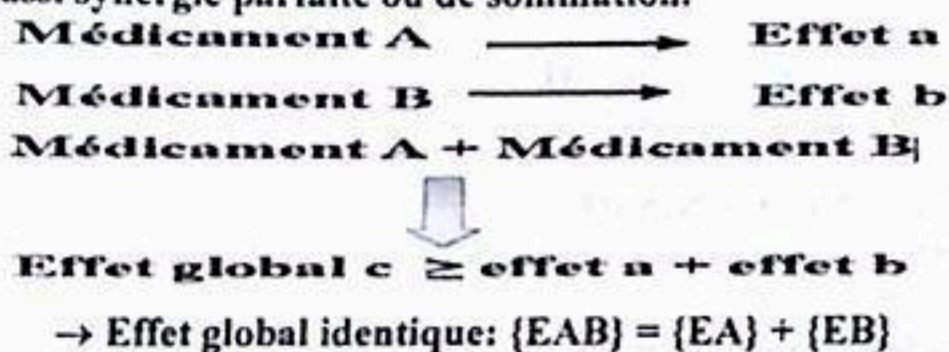
On a une synergie quand l'action d'un médicament A est augmentée en rapidité, en intensité ou en durée par l'administration simultanée d'un médicament B ayant une activité pharmacologique identique.

1.1 NATURE DE LA SYNERGIE:

a) Synergie additive complète :

Quand les effets des 2 médicaments s'ajoutent totalement et l'action observée est égale à la somme des 2 actions partielles.

- Elle est dite aussi synergie parfaite ou de sommation.



Ex:

Association de deux diurétiques dans la même spécialité : Furosémide et spironolactone (Adalix®)

Association Salbutamol / Terbutaline (B2 mimétique).

c) Synergie additive partielle :

d) Synergie potentialisatrice:

- Effet global supérieur: $\{EAB\} > \{EA\} + \{EB\}$

- Directe : (Ex: salbutamol Béta 2 sympathomimétique et théophylline par augmentation d'AMPc → broncho dilatation).

- Indirecte : suppression d'effet antagoniste

Ex: Noradrénaline (tachycardie) et atropine qui antagonise l'effet bradycardisant.

1.2. MÉCANISME DE LA SYNERGIE a) Via des récepteurs identiques:

Ex: Salbutamol / Terbutaline.

b) Via des récepteurs différents

Ex: - Furosémide + spironolactone

→ Effet antihypertenseur majoré

- Théophylline + Salbutamol

→ Effet bronchodilatateur majoré

c) Via des mécanismes différents complémentaires:

Ex: Pénicilline + aminoside (Gentamicine)

d) Via des mécanismes indirects:

- Le médicament B supprime une action antagoniste du médicament A.

2) POTENTIALISATION

C'est quand l'action d'un médicament A est augmentée en rapidité, en durée ou en intensité par l'administration simultanée d'un médicament B ayant une activité pharmacologique différente.

Ex: Potentialisation des effets digitaliques par les médicaments hypokaliémiant (diurétiques, laxatifs stimulants...).

3) ANTAGONISME:

□ Il ya antagonisme quand l'activité d'un médicament A est **diminuée** ou **annulée** par l'administration simultanée d'un médicament B

- Si diminuée → Antagonisme partiel
- Si annulée → Antagonisme total

3.1. NATURE DE L'ANTAGONISME

□ **Antagonisme partiel:** l'effet global de l'association est inférieur à celui de l'un ou l'autre des médicaments pris séparément.

Ex: L-dopa + **métoclopramide** (antiémétique antagoniste des récepteurs dopaminergiques)
→ réduction de l'activité de L-dopa d'où le risque d'aggravation de la maladie de parkinson.

- Conduite a tenir: utiliser la **dompéridone** comme antiémétique

□ **Antagonisme total:** lorsque les effets des 2 médicaments se compensent totalement (neutralisation de l'effet).

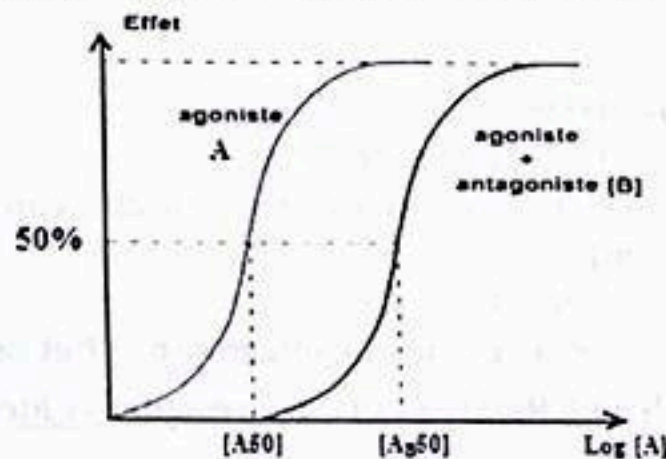
→ l'effet global est nul

- Dans la pratique courante, cette association est utilisée surtout en toxicologie pour annuler les effets toxiques d'un des produits (**antidote**)

3.2) MÉCANISME DE L'ANTAGONISME

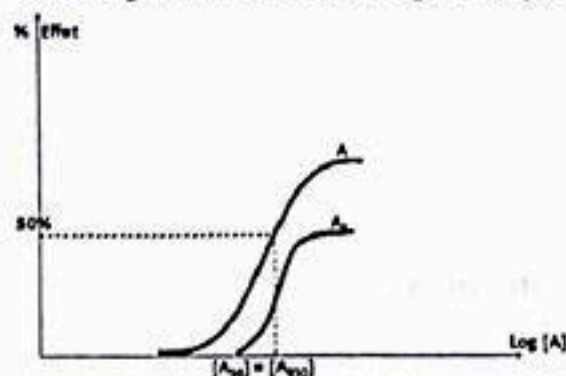
1) **Antagonisme compétitif réversible:**

- Via les mêmes sites des récepteurs
- L'affinité de l'agoniste pour son récepteur est diminuée
 - Surmontable par augmentation de la concentration de l'agoniste



2) **Antagonisme non compétitif**

- Via des sites récepteurs différents
- L'affinité de l'agoniste pour son récepteur n'est pas modifiée
- N'est pas surmontable par augmentation de la concentration de l'agoniste.



3) **Antagonisme fonctionnel ou physiologique :**

- Deux médicaments liés à des récepteurs différents exercent des effets opposés suite à une modification d'un paramètre physiologique.

Exemple: AINS (□ PG) et antihypertenseurs
Les AINS diminuent l'effet des antihypertenseurs

III. CONSÉQUENCES DES INTERACTIONS

□ Synergie:

→ Désirée

- Permet de diminuer les posologies de chacun des médicaments associés
 - □ Effet thérapeutique avec ↓ effets indésirables
 - Thérapie antibactérienne: élargir le spectre antibactérien et prévenir l'émergence de résistances
- Indésirable: ↑ des effets indésirables

□ Antagonisme:

→ Désirée:

- Antidote en cas d'intoxication
- Contrecarrer un effet secondaire d'un autre médicament

→ Indésirable:

- Diminution d'efficacité: AINS + antihypertenseurs
- Lévodopa + Métoprolol

IV. GESTION DES INTERACTIONS

- Anticipation possible sur la base des connaissances des effets pharmacologiques
- Éviter les médicaments à risque
- Surveillance des paramètres cliniques ou biologiques:
 - Captopril + Spironolactone: surveiller le K
 - β bloquants + hypoglycémiant: surveiller la glycémie