

Les interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique

Pharmacodynamic drug interactions

Hocine Gacem, Amel Ahmane

Département de Pharmacie.
Faculté de Médecine de Batna –
Algérie.

Correspondance à :
Hocine GACEM
h.gacem@univ-batna2.dz

DOI: <https://doi.org/10.48087/BJMStf.2014.1210>

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

RÉSUMÉ

Les interactions pharmacodynamiques se manifestent par une modification de l'effet pharmacologique au niveau du site d'action. Il peut s'agir d'une synergie d'action, d'une potentialisation ou d'un antagonisme. Les interactions pharmacodynamiques sont, à priori, prévisibles et évitables puisque les mécanismes d'action des médicaments sont préalablement définis, l'interaction médicament-cible et systématiquement décrite et les différents effecteurs et systèmes de transduction du signal sont mis en évidence. Toute fois la pluralité des cibles moléculaires d'un même médicament doit être prise en considération lors de la prescription. La diffusion large de l'information pharmacologique et l'actualisation permanente des connaissances sont alors deux outils qui permettent de gérer ce genre d'interactions.

Mots clés : interactions, récepteurs, synergie, potentialisation, antagonisme.

ABSTRACT

Pharmacodynamic interactions are manifested by a change in pharmacological effect at the site of action. There may be a synergistic action, a potentiation or antagonism. Pharmacodynamic interactions are predictable and preventable since the mechanisms of drug action are defined in advance, the interaction drug-target is systematically described and various effectors and signal transduction systems are highlighted. Any time the plurality of molecular targets of the same drug should be considered when prescribing. The wide diffusion of the pharmacological information and the updating of knowledge are then two tools to manage this kind of interaction.

Keywords: interactions, receptors, synergy, potentiation, antagonism

المخلص

تتجلى التفاعلات الدوائية في تغيير التأثير الدوائي في موقع التفاعل. وقد يكون هذه التفاعلات بالتداوب أو التقوية أو التضاد. وتبدو التفاعلات الدوائية من الوهلة الأولى يمكن التنبؤ بها والوقاية منها لأن آليات عمل الأدوية محددة سلفاً، والتفاعل دواء-هدف معروف ومختلف الفاعلين في تحويل الإشارة محدد ين. وفي أي حال يجب الأخذ بعين الاعتبار تعدد الأهداف الجزيئية للدواء الواحد عند وصف الدواء للمريض. إن التوافر الواسع للمعلومة الدوائية والتحديث المستمر للمعرفة نوعان من الأدوات للتعامل مع مثل هذه التفاعلات.

كلمات البحث: التفاعلات، مستقبلات، التداوب، التقوية، التضاد.

INTRODUCTION

Atteindre les objectifs thérapeutiques nécessite, souvent, la prescription de plusieurs médicaments ; la monothérapie se révélant peu efficace pour traiter des maladies chroniques ou des pathologies associées (HTA, diabète, cancers, SIDA...). La décision et le choix de la polythérapie sont basés, en partie, sur les propriétés pharmacologiques des médicaments afin d'optimiser l'efficacité, le problème qui se pose alors est le risque de survenue d'interactions médicamenteuses.

En effet, la co-administration de deux ou plusieurs médicaments peut, bien évidemment, conduire à la modification de l'effet d'un ou de plusieurs médicaments de l'association. On parle d'interactions pharmacodynamiques lorsque celles-ci se manifestent au niveau du

site d'action du médicament et se traduisent par une modification de la réponse pharmacologique à un ou à plusieurs médicaments sans qu'il y ait, une altération des concentrations plasmatiques des médicaments au niveau des sites d'action. Les modifications engendrées par les IAM pharmacodynamiques peuvent être qualitatives ou quantitatives ; ainsi, l'intensité des effets, et/ou leur durée et/ou leur nature peuvent être affectés [1].

Les IAM pharmacodynamiques surviennent lorsque les médicaments associés présentent des propriétés ou des effets communs, complémentaires ou opposés vis-à-vis d'un système physiologique donné [1-4]. Plusieurs exemples peuvent être cités : les statines et les fibrates ayant tous les deux des effets musculaires [1] ; les antiarythmiques et les bêta bloquants tous deux actifs sur la conduction cardiaque [1, 4] ; les antidépresseurs

Pour citer l'article :

Gacem H, Ahmane A. Les interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique. *Batna J Med Sci* 2014;1(2):96-99. <https://doi.org/10.48087/BJMStf.2014.1210>

tricycliques et les antispasmodiques urinaires possédant tous les deux des propriétés atropiniques [1, 4, 5].

MECANISMES DES INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES

Contrairement aux IAM pharmacocinétiques, établir une classification des interactions pharmacodynamiques n'est pas aussi évident en pratique [2]. L'interférence peut être observée au niveau des récepteurs, des systèmes effecteurs, des systèmes de transduction du signal, des transporteurs ou des fonctions physiologiques. Néanmoins, deux grands mécanismes sont notés :

1. Mécanismes directs impliquant une action franche sur les récepteurs [2, 3], il peut s'agir soit d'une synergie ou d'une potentialisation où les effets sont renforcés, soit d'un antagonisme où les effets sont réduits voir annulés. Les récepteurs affectés peuvent être du même type ou de types différents.
2. Mécanismes indirects par interférence avec les processus physiologiques [2], avec des systèmes de transport cellulaires ou avec la composition du milieu interne (équilibre ionique par exemple : médicaments hypokaliémiants) [3].

Interactions par synergie d'action

La synergie peut avoir lieu entre deux médicaments ayant la même activité pharmacologique [1] et agissant sur le même récepteur, elle concerne les effets communs aux différents médicaments de l'association [3, 6-8] et conduit, le plus souvent, à un effet supérieur, en intensité, que celui obtenu par l'utilisation de chacun des médicaments séparément.

La synergie correspond à l'addition des effets des médicaments co-administrés qui peut, aussi bien, concerner les effets thérapeutiques recherchés que les effets indésirables ; parfois elle peut être observée uniquement au niveau des effets toxiques (nephrotoxicité par effet additionné des aminosides et de la vancomycine) [1, 2].

Par ailleurs, la synergie est dite additive, partielle ou renforçatrice selon que l'effet escompté de l'association des différents médicaments soit égal, inférieur ou supérieur aux effets de l'un ou l'autre des médicaments administrés séparément [3].

Il est à noter que l'augmentation des effets indésirables résulte, dans certains cas, d'une action sur des récepteurs différents. Cela est possible quand les médicaments, prescrits généralement pour des indications différentes, interfèrent avec plusieurs récepteurs différents aboutissant au même profil d'effets indésirables [3] (addition des effets sédatifs par action adrénolytique α_1 et antihistaminique H1 [9]). Il est cependant clair que la définition de la synergie, donnée plus haut, exclue cette dernière situation malgré l'existence d'une addition des effets ; cela nous remet devant la difficulté relative d'établir une classification catégorique des IAM pharmacodynamiques [2].

Plusieurs exemples d'associations synergiques peuvent être cités telle que l'association du sumatriptant et du méthysergide dans le traitement de la migraine qui est

accompagnée d'un risque de survenue de vasospasmes coronaires suite à l'action de ces deux médicaments sur les récepteurs sérotoninergiques 5HT_{1D} (le sumatriptant étant agoniste de ces récepteurs et le méthysergide agoniste partiel) [1, 3, 5]. Les prises de ces médicaments doivent être espacées d'au moins 24 heures [3].

Les effets analgésiques de la morphine et de l'oxycodone sont également synergiques [10]. Aussi, l'utilisation de certains antipsychotiques (à composante anticholinergique : phénothiazines) avec les antiparkinsoniens antimuscariniques entraîne une addition des effets anticholinergiques [1, 2, 9, 11].

Interactions par potentialisation des effets

On parle de potentialisation lorsque l'intensité de l'effet de l'un des médicaments est augmentée par un autre médicament utilisé dans l'association thérapeutique [3] ; elle est supérieure à ce qu'elle aurait pu être si ce médicament avait été administré seul. C'est une interaction entre deux médicaments à activités pharmacologiques différentes [1]. Il s'agit de mécanismes différents avec des récepteurs différents aboutissant aux mêmes types d'effets, on parle alors de sommation des effets et non d'addition [10].

Dans ce contexte, on peut citer l'exemple de la potentialisation des effets sérotoninergiques par l'association de fluoxétine et d'élitriptan [3], le premier étant inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine (IRSS) et le second agoniste des récepteurs 5HT post synaptiques. L'association de ces deux médicaments peut être responsable de syndrome sérotoninergique [3] et il s'agit, bien là, d'une potentialisation des effets principaux des deux médicaments. Il en est de même lorsque, des IRSS sont associés à certains antalgiques centraux tels que tramadol et dextrométorphan [1, 4, 5, 10, 12].

Aussi, l'association d'antidépresseurs tricycliques qui inhibent la recapture de la noradrénaline et d'antidépresseurs inhibiteurs de la monoamineoxydase qui bloquent la dégradation du même neurotransmetteur conduit à une potentialisation des effets adrénérgiques [1, 4, 13].

L'association de β bloquants aux anticalciques type vérapamil, aux digitaliques ou à certains antiarythmiques majore la bradycardie, le risque de bloc auriculo-ventriculaire et de torsades de pointes [1, 4, 14] ; ces médicaments affectent tous, par des mécanismes différents, la conduction cardiaque.

Une autre interaction par potentialisation est connue avec l'association d'anticoagulants oraux et d'antiagrégants plaquettaires et qui expose au risque hémorragique [1, 5, 15].

En réalité, les termes addition, sommation, synergie et potentialisation sont utilisés de façon confondue pour décrire une augmentation de l'effet d'origine pharmacodynamique. Ils sont même parfois considérés comme synonymes [2], ce qui nous renvoie, encore une fois, vers les problèmes que pose la classification des IAM pharmacodynamiques.

Interaction par antagonisme

L'antagonisme correspond à une interaction entre deux médicaments à activités pharmacologiques identiques ou différentes [1] aboutissant à l'inhibition complète ou partielle

de l'effet de l'un des deux médicaments [1-3]. L'effet de l'association est, dans ce cas, inférieur à celui du médicament le plus actif (s'il avait été administré seul) [3].

L'antagonisme partiel portant sur une partie des effets, peut constituer une interaction favorable recherchée dans le but de corriger certains effets indésirables. L'insuline corrige, ainsi, l'hyperglycémie d'origine adrénérurgique sans s'opposer à tous les effets de l'adrénaline [10]. Quand il est total, par contre, il est à éviter à moins qu'il ne s'agisse de traitement d'une intoxication médicamenteuse [1, 3], la naloxone, par exemple neutralise tous les effets de la morphine (notion d'antidote) [10].

Selon le niveau d'action, on distingue différents types d'antagonismes :

L'antagonisme compétitif : où agoniste et antagoniste se fixent sur les mêmes sites des mêmes récepteurs. Ayant la même affinité, les deux médicaments agissent en compétition mais l'antagoniste est, dans ce cas, dépourvu d'activité intrinsèque, la résultante est une annulation des effets de l'agoniste [2, 3, 6, 7], ce type d'antagonisme est, dans la plupart des cas, réversible et surmontable par une forte concentration en agoniste. Expérimentalement, l'analyse de la courbe doses/ effet montre une altération de la puissance de l'agoniste et non de son efficacité puisqu'il n'y a pas de modification de l'effet maximal mais plutôt un déplacement de la courbe vers des valeurs de concentrations plus élevées (figure 1)

Citons l'exemple de la clonidine : antihypertenseur central agoniste des récepteurs α_2 et la mirtazapine : antidépresseur antagoniste des récepteurs α_2 . L'association de ces deux substances diminue l'effet antihypertenseur et donc, l'efficacité de la clonidine [3], la même interaction est observée avec l'association clonidine /imipraminiques [1].

L'antagonisme non compétitif : où agoniste et antagoniste se fixent sur le même récepteur mais au niveau de sites différents [10]. Cette interaction est non surmontable par une forte concentration en agoniste et l'analyse de la courbe doses/effet révèle une réduction de l'efficacité et de la puissance de l'agoniste (une diminution de l'effet maximal et un décalage de la courbe vers des concentrations plus élevées) (figure 1).

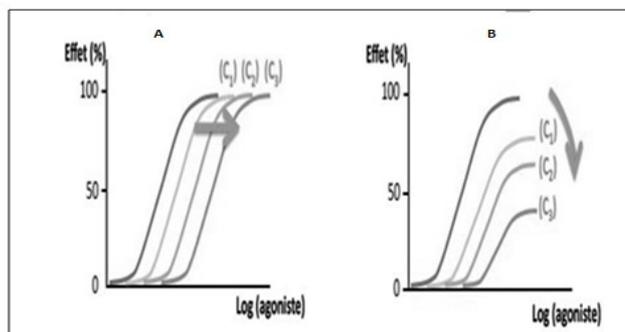


Figure 1. Représentations graphiques d'un antagonisme compétitif (A) et non compétitif (B).

L'antagonisme fonctionnel : qui correspond à l'interaction des médicaments sur des récepteurs bien distincts, avec des mécanismes différents mais qui entraîne des effets opposés.

Tableau 1. Exemples d'interactions pharmacodynamiques [1, 2, 4, 5, 10, 14]

Médicament 1	Médicament 2	Résultat de l'interaction
Augmentation des effets : synergie, sommation ou potentialisation		
Bronchodilatateur β_2 mimétiques	Médicaments hypokaliémants	Hypokaliémie
Dépresseurs du SNC Benzodiazépines Opioides centraux	Alcool ou autres dépresseurs du SNC Anesthésiques Benzodiazépines	Incoordination psychomotrice, diminution de la vigilance, sédation, stupeur, dépression respiratoire, coma, mort.
Amiodarone Méthadone	Disopyramide Médicaments allongeant l'intervalle QT	Allongement de l'intervalle QT, BAV, torsades de pointe QT
Aminosides	Ciclosporine ou cisplatine	Majoration de la néphrotoxicité
Aminosides	Curarissants	Renforcement du blocage neuromusculaire et allongement du délai de récupération
IEC ou ARA II	Diurétiques d'épargne potassique	Hyperkaliémie
Sildénafil	Dérivés nitrés	Hypotension, syncope par vasodilatation excessive
Sulfamides hypoglycémants	β bloquants non sélectifs	Hypoglycémie
Imipramine	Antispasmodiques Anticholinergiques	Effets atropiniques
Diminution des effets : antagonisme		
AINS	IEC et diurétiques de l'anse	Diminution de l'effet antihypertenseur
Anticoagulants oraux	Vitamine K	Diminution de l'effet anticoagulant
Glucocorticoïdes	Antidiabétiques	Diminution de l'effet hypoglycémiant
Tacrine	L.Dopa	Diminution de l'effet antiparkinsonien

Ce type d'antagonisme est observé avec la terbutaline qui relâche le muscle utérin via une action β_2 mimétique et l'ocytocine qui contracte le même muscle via ses récepteurs spécifiques [16]. Aussi l'association d'anticholinestérasiques type donepezil ou rivastigmine, par exemple, aux anticholinergiques correspond à un antagonisme fonctionnel [3], les premiers favorisent l'action de l'acétylcholine en inhibant sa dégradation alors que les derniers antagonisent les récepteurs muscariniques.

Il faut souligner que certaines associations engendrent des interactions mixtes ; c'est le cas de l'association de la cocaïne à l'héroïne qui est recherchée par les toxicomanes. En effet, les effets euphorisants des deux substances s'additionnent tandis que l'effet stimulant de la cocaïne (responsable des réactions anxieuses) est antagonisé par l'héroïne [10]. Aussi, il existe des interactions, apparemment d'ordre pharmacodynamique, dont le mécanisme exact est non encore élucidé [17]. Le tableau 1 (page précédente) liste d'autres exemples d'interactions pharmacodynamiques souvent rencontrées et pouvant poser de sérieux problèmes à la thérapeutique [2, 4, 5, 10, 14].

CONCLUSION

Une synergie ou une potentialisation peuvent être recherchées pour renforcer l'effet thérapeutique. Au contraire, elles peuvent être à l'origine de la majoration des effets indésirables, voir toxiques. De même, si l'antagonisme est, plutôt, considéré comme une interaction néfaste, il peut être recherché dans le but de neutraliser les effets indésirables. Les IAM pharmacodynamiques mettent en jeu les propriétés pharmacologiques des médicaments ; une bonne connaissance de ces dernières permettrait de les éviter. En effet, les IAM pharmacodynamiques sont plus prévisibles que les IAM pharmacocinétiques.

Déclaration d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

1. Talbert. Willoquet. Gervais. Guide de pharmaco Clinique. Wolters Kluwer France. 2013.
2. Baxter K et al. General considerations and an outline survey of some basic interaction mechanisms, in Stokley's Drug Interactions, Eighth Edition. London: Pharmaceutical Press; 2008.
3. Mathieu N. Interactions médicamenteuses : de la théorie à la réalité. [Thèse]. Pharmacie : Nancy 1 ; 2008. 147 p.
4. Scheen A J. Interactions médicamenteuses : de la théorie à la pratique. Rev Med Liege 2006; 61 : 5-6 : 471-482
5. Taegtmeier A B. Interactions médicamenteuses. Bulletin des médecins suisses. 2014;95: 38.
6. Allain H, Bentue-Ferrer D. Interactions médicamenteuses : Principes et mécanismes. Pharma : l'info pratique des pharmaciens d'officine 2006;13:55-58.
7. Bourin M, Jolliet P. Pharmacologie générale et pratique. 3ème édition. Paris : Ellips-Marketing 1999. 142p.
8. Dorosz P. Guide pratique des interactions médicamenteuses. 5ème édition. Paris : Maloine 1997. 456p.
9. Bartois G. la qualité des prescriptions des correcteurs anticholinergiques associés aux antipsychotiques. [Thèse]. Pharmacie : Lorraine ;2012. 215p
10. Ben Amar M. La polyconsommation des psychotropes et les principales interactions pharmacologiques associées. Quebeque ; 2004.
11. Le syndrome atropinique en bref. Interactions médicamenteuses : comprendre et décider. Tiré de Rev Prescrire : 2011 ; 31 (338suppl.interactions médicamenteuses) : 441.
12. Coulombe A, Thiffault R. Cas clinique : le syndrome sérotoninergique secondaire à l'association du tramadol et des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine. Pharmactuel. Janv 2008 ; 41(1) : 30-35.
13. Pitchot W. Scantamburlo G. Ansseau M. les antidépresseurs tricycliques et les IMAO ont-ils encore une place dans le traitement de la dépression. Rev Med Liège. Mar 2011 ; 66(3) : 144-52.
14. Hreiche R. Turgeon J. Interactions médicamenteuses et risque de torsades de pointes. Pharmactuel. Juil 2005 ; 38(3) : 134-139.
15. Bon usage des antivitamin K (AVK). Rapport de l'ansm. Mise à jour ; juillet 2012 disponible à l'URL : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6d550a9311848623e57d311cc0ebacbe.pdf. (Consulté le 05 novembre à 09h.30).
16. Borgetl.Morin N. Weber S. Tocolytiques et menace d'accouchement prématuré, évaluation clinique. Dossier du CNHIM. Mai 2002, XXIII, 3.
17. Nies A S. Spielberg S P.principes des thérapeutiques in Goodman and Gilman; les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments. Mc Graw-Hill. England ; 1996. P52.

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « *l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna* »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans **BJMS** :

- Open access : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la relecture : des relecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter BatnaJMS@gmail.com
ou connectez-vous sur le site de la revue : www.batnajms.com

