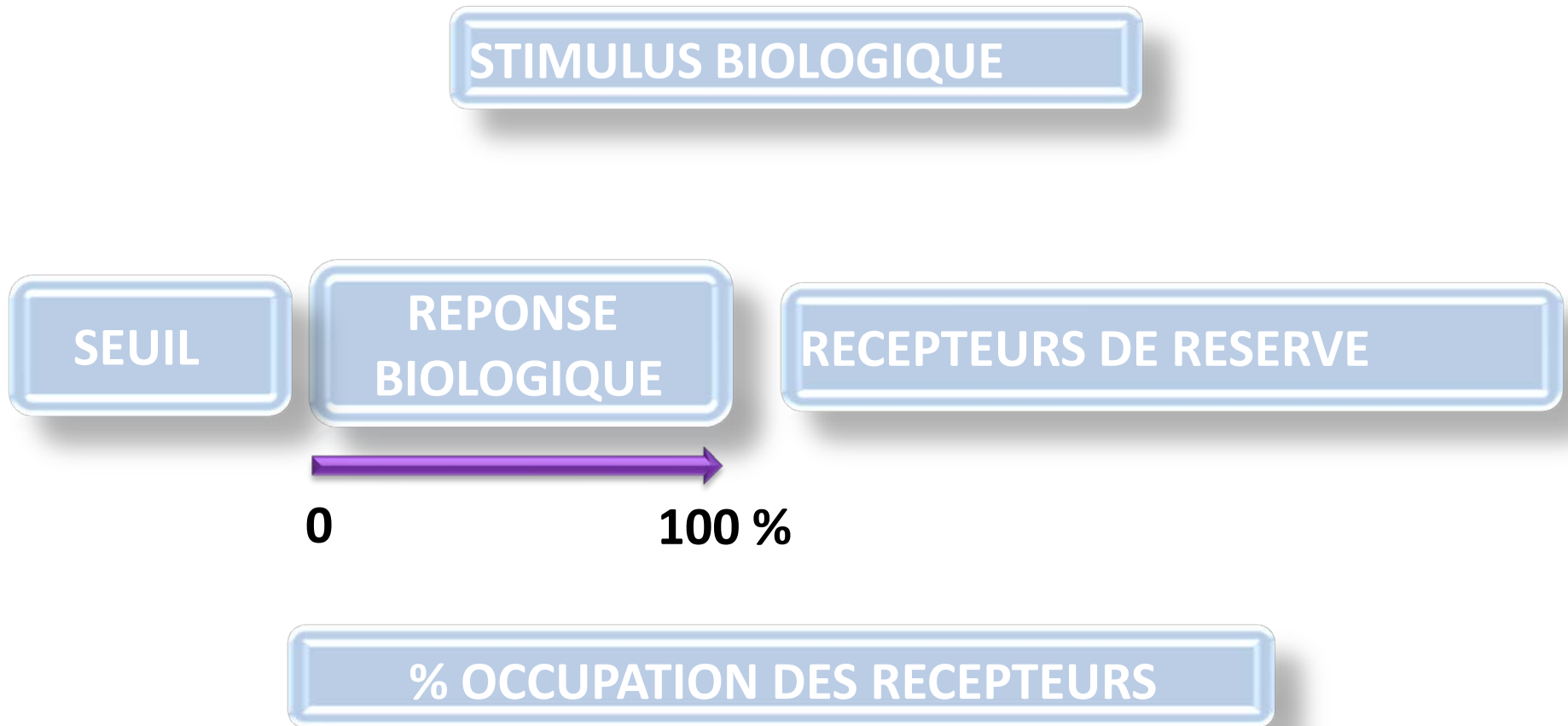


**PHARMACOLOGIE GENERALE
BLG121**

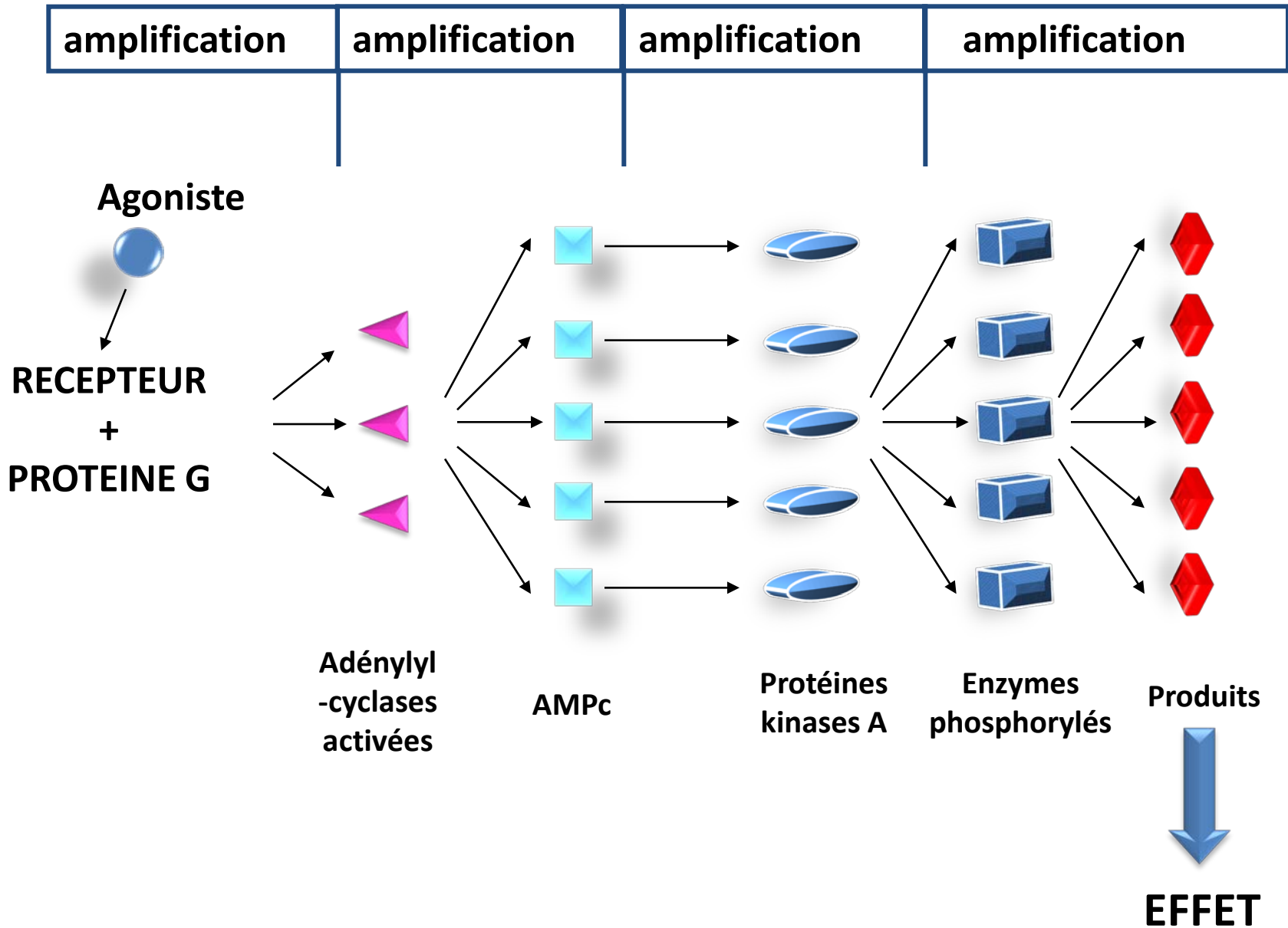
**Interactions médicamenteuses
Et
Effet PLACEBO
Cours du 27-29 Octobre 2011**

O. Hennebert
CNAM, PARIS
olivier.hennebert@cnam.fr

L'évolution de la théorie d'occupation des récepteurs (1)



□ L'évolution de la théorie d'occupation des récepteurs (2)



Les interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses sont des modifications de la pharmacodynamie et/ou de la pharmacocinétique d'un médicament résultant de la prise concomitante d'un traitement médicamenteux, d'un aliment ou de consommation d'alcool ou de tabac.

Deux médicaments n'ayant pas les mêmes effets pharmacologiques

A  Effet X (intensité X)

B  Aucun effet X

A' + B  Effet X

Avec A' : dose de A qui donne l'effet X

$$R = \frac{A'}{A}$$

Si $R=1$: indépendance

Si $R < 1$: potentialisation (non réciproque)

Si $R > 1$: antagonisme

Les interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses sont des modifications de la pharmacodynamie et/ou de la pharmacocinétique d'un médicament résultant de la prise concomitante d'un traitement médicamenteux, d'un aliment ou de consommation d'alcool ou de tabac.

Deux médicaments ayant les mêmes effets pharmacologiques

A  Effet A (intensité A)

B  Effet B (intensité B)

A' + B'  Effet A'B'

Effet A'B' = Effet A + Effet B : additivité



L'intérêt d'une telle association est de diminuer les doses respectives de A et de B afin de réduire leurs effets indésirables.

Effet A'B' > Effet A + Effet B : synergie



Une telle association est recherchée car elle permet de diminuer de manière significative les posologies et de s'éloigner largement des doses ayant des effets indésirables.

Effet A'B' < Effet A + Effet B : antagonisme

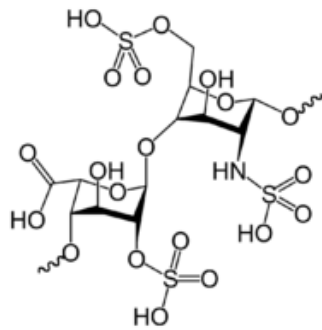


pas d'intérêt thérapeutique et doit donc être évitée.

Les interactions médicamenteuses

Les mécanismes des interactions médicamenteuses

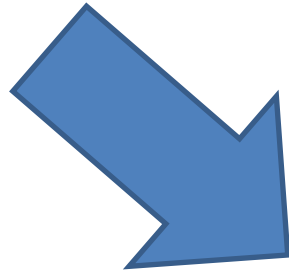
Interactions chimiques



héparine

+ protamine

polypeptide polycationique (charges +) comportant environ 67% d'arginine

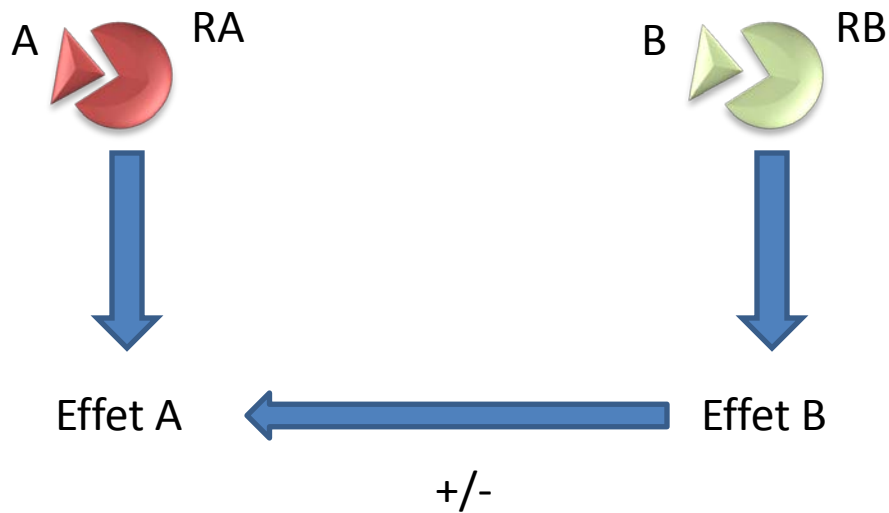


Précipité (neutralise l'effet anticoagulant de l'héparine)

Les interactions médicamenteuses

Les mécanismes des interactions médicamenteuses

Interactions physiologiques (pharmacodynamie)



Les deux substances A et B agissent sur des fonctions physiologiques différentes dont les effets s'ajoutent ou se contrarient

Les interactions médicamenteuses

Les mécanismes des interactions médicamenteuses

Interactions physiologiques (pharmacodynamie)

Exemples de potentialisation (parfois indirecte)

- l'adrénaline (A) provoque une hypertension ; celle-ci est limitée par un réflexe vagal qui entraîne une bradycardie ; l'atropine (B) bloque le pneumogastrique (ou nerf vague)

➡ accroissement de l'hypertension et potentialisation de l'adrénaline.

- analgésiques morphiniques (A) et dépresseurs du système nerveux central (B) (barbituriques, antidépresseurs sédatifs, benzodiazépines...)

➡ effet dépresseur central majoré.

Les interactions médicamenteuses

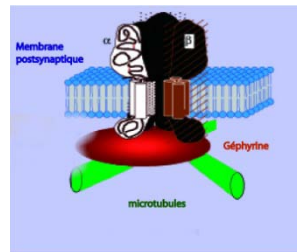
Les mécanismes des interactions médicamenteuses

Interactions physiologiques (pharmacodynamie)

Exemple d'antagonisme

la strychnine (A) provoque des convulsions en agissant sur la moelle épinière ;
les curares (B) les suppriment en paralysant les muscles striés.

La strychnine est un puissant antagoniste compétitif des récepteurs à la glycine.

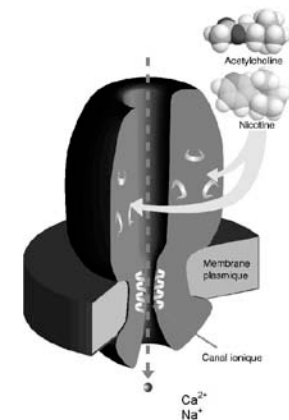
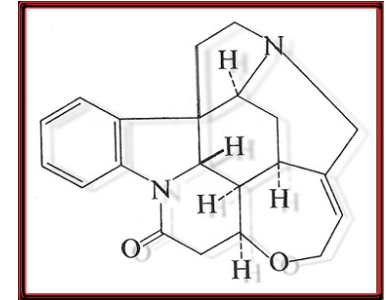


Les curares inhibent l'effet des récepteurs de l'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire



D-tubocurarine

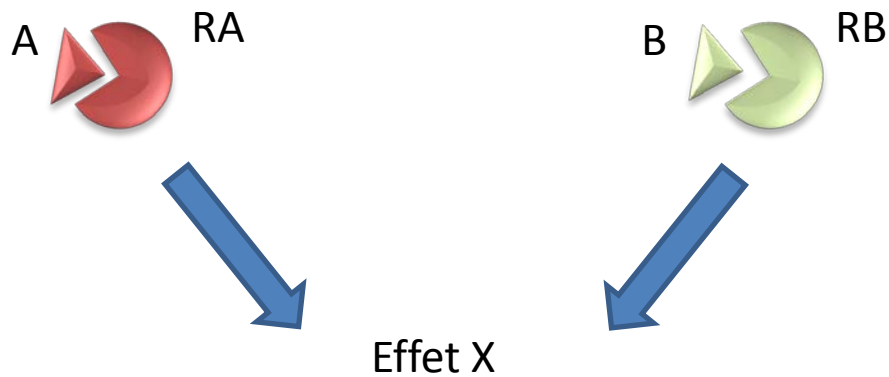
extrait de la noix vomique, fruit du Strychnos nux-vomica



Les interactions médicamenteuses

Les mécanismes des interactions médicamenteuses

Interactions physiologiques (pharmacodynamie)



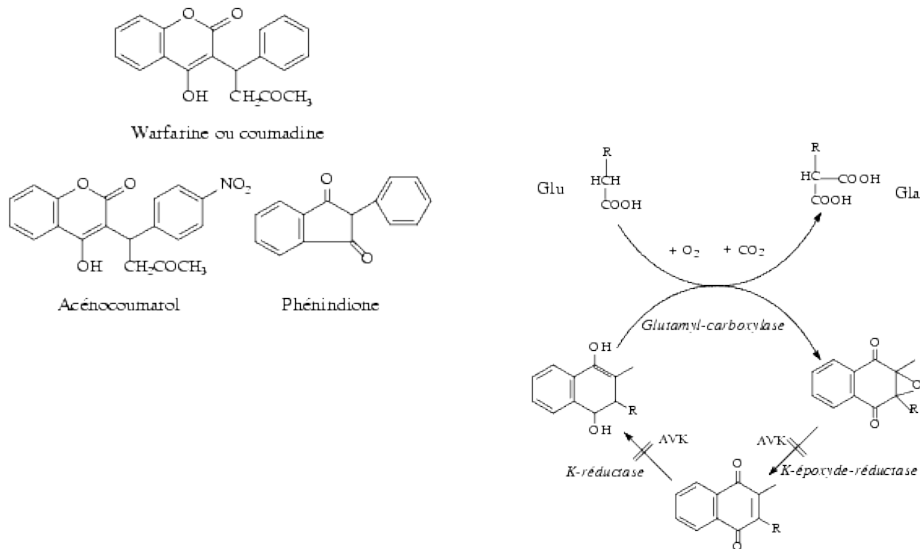
Les deux substances A et B agissent sur une fonction physiologique identique

Les interactions médicamenteuses

Les mécanismes des interactions médicamenteuses

Interactions physiologiques (pharmacodynamie)

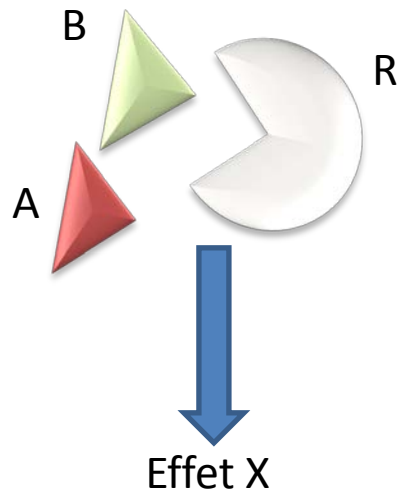
antivitamines K et antiagrégants plaquettaires : augmentation du risque hémorragique



Les interactions médicamenteuses

Les mécanismes des interactions médicamenteuses

Interactions sur des mêmes récepteurs ou des voies de signalisation communes



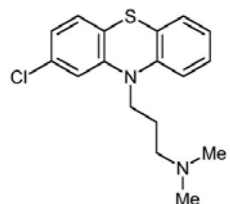
Les deux substances A et B agissent sur les mêmes récepteurs

Les interactions médicamenteuses

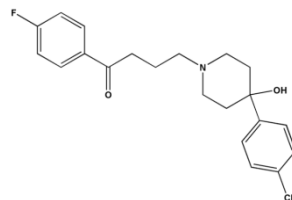
Les mécanismes des interactions médicamenteuses

Interactions sur des mêmes récepteurs ou des voies de signalisation communes

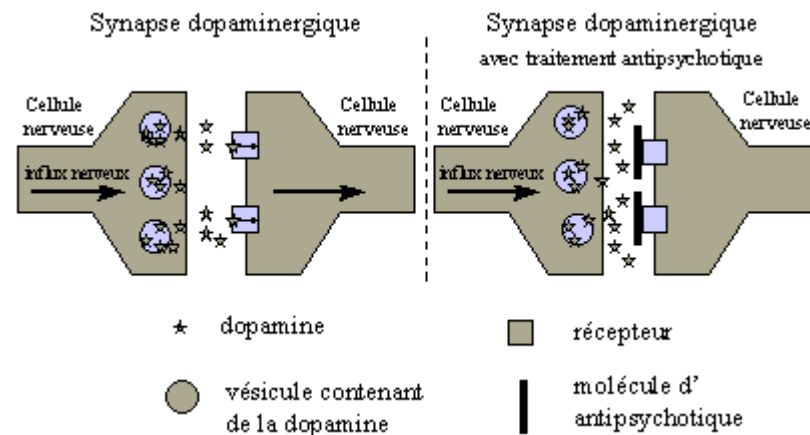
neuroleptiques (sauf la clozapine) et agonistes dopaminergiques ou L-Dopa : antagonisme pharmacologique au niveau des récepteurs dopaminergiques D2



chlorpromazine



halopéridol

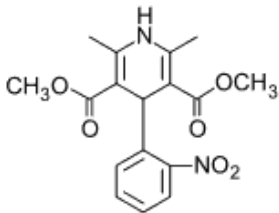


Les interactions médicamenteuses

Les mécanismes des interactions médicamenteuses

Interactions sur des mêmes récepteurs ou des voies de signalisation communes

les inhibiteurs calciques (représentés par le diltiazem, le vérapamil, la nifédipine) qui ont des indications thérapeutiques différentes mais une même cible pharmacologique : le canal Ca^{2+} voltage-dépendant.



nifédipine

- Effets cardiaques (inotrope négatif)
- Effets vasculaires (vasodilatation)
- Effets sur les fibres lisses (relaxation)
- Effets neurologiques: (antiépileptique)
(analgésique)

Effet placebo : réalité pharmacologique ou « psychique » ?

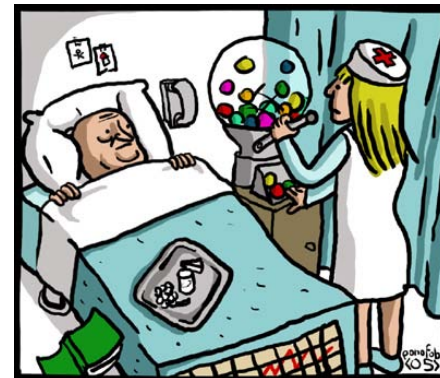
Effet pharmacologique	Effet placebo
Réponse fonctionnelle dépendant de la nature de la substance	Réponse indépendante de la nature de la substance et de ses propriétés physico-chimiques
Lié à une interaction chimique ou physique	Lié à l'intervention de phénomènes psychiques (individuels)
Reproductible	Non reproductible
Spécifique	Non spécifique
Dose dépendant	Dose indépendant

L'effet placebo (« je plairai ») ne peut donc s'observer que chez un être humain et non dans un système biologique. On devrait donc parler de réponse placebo et non d'effet placebo. Il n'a de sens qu'en thérapeutique.

Effet placebo : réalité pharmacologique ou « psychique »?

EFFET PLACEBO \neq LE PLACEBO

substance, préparation ou spécialité pharmaceutique, dépourvue de tout effet pharmacodynamique mais présentée comme possédant des propriétés thérapeutiques ou plus généralement ne possédant pas les propriétés pharmacologiques correspondant aux propriétés thérapeutiques présentées comme siennes.

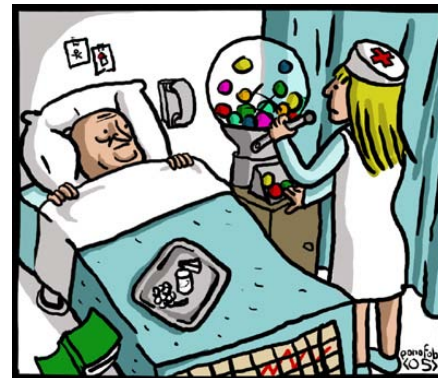


Effet placebo : réalité pharmacologique ou « psychique »?

L'effet placebo influence des troubles où le psychisme prend part, qu'ils constituent tout ou partie de la pathologie.



- amélioration de troubles morbides de caractère psychique ou subjectif :*
- sensations (douleur, faim, fatigue, etc.),
 - perturbations de l'humeur (morosité, anxiété, etc.),
 - troubles psychosomatiques (asthme, ulcère gastro-duodéal, etc.).
- Peut se traduire par un état de bien-être, voire d'euphorie.



Effet placebo : réalité pharmacologique ou « psychique » ?

l'effet placebo peut se manifester sous forme de troubles morbides ; on parle alors d'effet nocebo. Sa fréquence est très élevée (de 19 à 25% des patients)

- somnolence, fatigue, troubles digestifs, difficulté à se concentrer, céphalées, bouffées de chaleur, insomnie ou hypersomnie, tremblements, congestion nasale, agitation, anorexie, irritabilité, etc.
- phénomènes psychosomatiques (crise d'asthme, etc.)

L'effet nocebo peut dans certains cas, être extrêmement puissant en raison du pouvoir prêté au produit et se rapprocher des « sorts » ou des envoûtements.

En pratique, l'effet nocebo peut avoir des conséquences graves en influençant l'observance du traitement.



Effet placebo : réalité pharmacologique ou « psychique » ?

Théorie du conditionnement
pavlovien

Théorie de la suggestion

Théorie de la dissonance
cognitive



Hypothèse neurobiochimique
Action des endorphines

Effet placebo : réalité pharmacologique ou « psychique »?

L'effet placebo est lié à l'administration du médicament et non au médicament lui-même.

Théories cognitives :

-phénomènes de suggestion (de séduction) et d'autosuggestion. Par suggestion, on entend « l'influence affective d'un homme sur un autre, par des paroles ou des actes tendant à diriger ses impressions dans une direction donnée ». Cette influence peut s'exercer à travers des supports matériels (publicité).

- en Sciences Humaines, on décrit sous le nom de prophéties autoréalisatrices « des assertions qui induisent des comportements de nature à les valider ». Selon la confiance qu'ils placent dans une thérapeutique, le comportement du médecin et du malade peut contribuer à créer les conditions nécessaires au succès du traitement.

Effet placebo : réalité pharmacologique ou « psychique »?

L'effet placebo est lié à l'administration du médicament et non au médicament lui-même.

Conditionnement :

Parfois, l'effet placebo peut s'expliquer par un réflexe conditionné ; il résulte de la répétition de circonstances (injection, etc.) que le malade pense devoir influencer d'une manière favorable les phénomènes morbides qu'il présente.

La réduction de l'anxiété est présente chez tout malade.

ces phénomènes d'origine psychique s'accompagnent au niveau cérébral de la mise en jeu de circuits neuronaux et de neurotransmetteurs.

Effet placebo : réalité pharmacologique ou « psychique » ?

Facteurs conditionnants

- personnalité
 - placebo-sensible
 - placebo-resistant
- confiance du malade dans le médicament
- confiance du médecin dans la prescription
- relation médecin-malade
- conditionnement
 - dragées vertes
 - dragées rouges
- rituel de la prise
- voie d'administration
 - Voies parentérales
 - Voies orales
- nouveauté du traitement



Effet placebo : réalité pharmacologique ou « psychique »?

Toute administration de médicament comportant un effet placebo, le problème est de savoir si l'effet observé est dû à un effet pharmacodynamique ou à un effet placebo, et le cas échéant, dans quelle proportion.

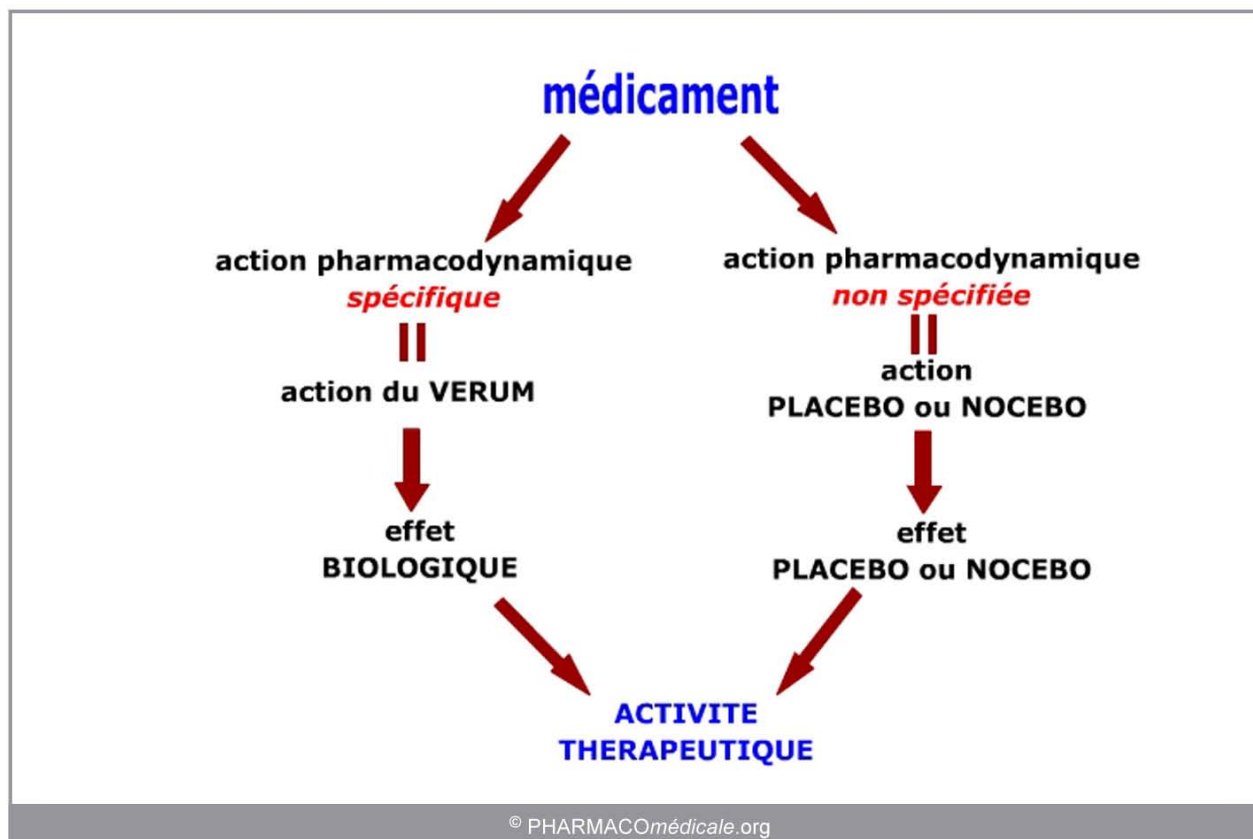
On neutralise l'effet placebo en constituant deux groupes de patients :

- le premier reçoit le médicament complet (le « *verum* »),
 - le second le médicament dépourvu de principe actif (« le placebo »)
- groupe A : effet observé = effet pharmacodynamique + effet placebo
- groupe B : effet observé = effet placebo
- donc, groupe A - groupe B = effet pharmacodynamique.

Technique du double aveugle ou double insu
et
placebo dont l'apparence est en tout point semblable
à celle du médicament



Effet placebo : réalité pharmacologique ou « psychique »?



La connotation péjorative liée au mot « placebo » est stupide.
« placebo is a strong medicine »

Effet placebo : réalité pharmacologique ou « psychique » ?

