

Faculté de médecine de Constantine

Les interactions médicamenteuses

Dr Gharbi-Douaoui

Introduction

La prescription **simultanée** de plusieurs médicaments peut donner lieu à des **interactions médicamenteuses** parfois **bénéfiques**, d'autres fois **néfastes**.

Modification **cliniquement significative**, observée in vivo, des effets attendus d'un médicament lors de la co-administration d'un autre médicament, d'aliments, d'alcool ou de tabac.

Ce 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.

Gradation des interactions médicamenteuses:

4 niveaux:

1. A prendre en compte :

Le risque existe et correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables. Aucune recommandation spécifique à évaluer par le médecin.(anticoagulant-clopidogrel)

2. Précaution d'emploi :

Cas le plus fréquent. Association possible mais en respectant les recommandations (adaptation de posologie, surveillance renforcée..)

3. Association déconseillée :

Elle doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque et impose une surveillance étroite du patient.(Bromocriptine-ergotamine)

4. Contre indication :

Le risque que l'on fait courir au patient est tel qu'il ne faut pas prescrire l'association médicamenteuse incriminée (anticoagulant oraux – phenylbutazone)

III- Les différents types d'interactions médicamenteuses

* **Incompatibilité** : Neutralisation du médicament avant l'administration ou l'absorption du médicament

* **Les interactions en phase pharmacocinétique** : Au cours de laquelle un médicament va modifier la PK d'un autre médicament.

* **Les interactions en phase pharmacodynamique** : L'activité d'un médicament va amplifier (synergie) ou s'opposer (antagonisme) à la PD d'un autre médicament

VI -Les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques

Le devenir d'un médicament dans l'organisme est modifié par celui qui est lui associé
→ variation des concentrations sanguines du médicaments.

- Augmentation ou diminution de l'effet thérapeutique.
- Réactions indésirables plus nombreuses.
- Apparition de phénomène de toxicités
- Sont à risque surtout pour les médicaments à index thérapeutique étroit

Pas forcément délétères:

Interaction non prévue: modification de la réponse

pharmacologique (surdosage /échappement) → Accident Thérapeutique.

Interaction prévue: association volontaire de médicaments:

interagissant entre eux afin d'optimiser le profil pharmacocinétique → Modulation.

1/ Les interactions en phase d'absorption : se produisent aux points clés du devenir du médicament

Modification des facteurs physicochimiques du médicaments:

- ✓ Variation de l'ionisation du médicament par modification du pH gastro-intestinal.
- ✓ La formation de complexe non résorbé
- ✓ L'adsorption
- ✓ Solubilisation d'un composé diffusible dans un liquide non résorbable

Modification des facteurs physiologiques

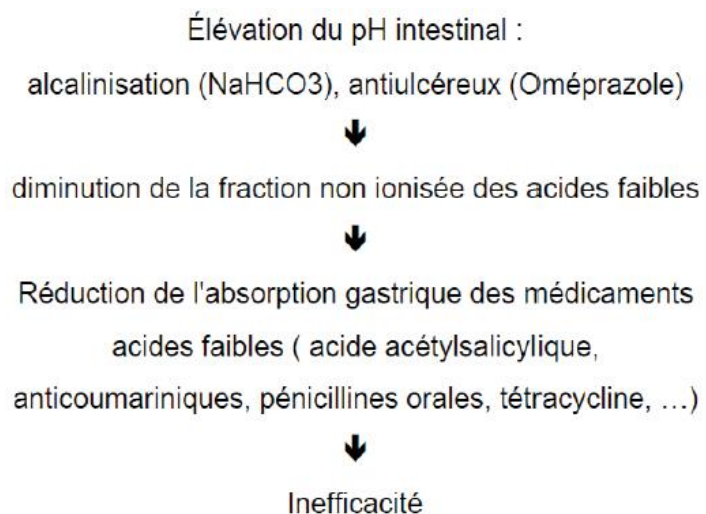
- ◆ Vidange gastrique
- ◆ Flux sanguin intestinal

a. Les variations des pH : elevation du pH

Gastroduodéal conduit à la diminution de L'absorption des acides faibles et par diminution de la fraction non ionisée.

Ex : Bicarbonates de sodium-tétracycline
Cimétidine-tétracycline

Conséquences : Diminution de F , AUC , Cmax
, la demi-vie inchangée : inefficacité



b. Les phénomènes de complexation et de chélation :

Formation d'un composé insoluble non résorbé ↓ absorption

Ex :

Tétracycline-sulfate ferreux

Tétracycline- hydroxyde d'aluminium et de magnésium

Hypolipémiants (résines chélatrices : questran®).

Sels de fer, de calcium, de magnésium, d'aluminium....

Pansements gastriques : (Kaolin, Smectac...). Barrière physique gastro- duodenale

Ex : la clindamycine (ATB) – Smectac

De façon générale, respecter un délai de 2 h
entre la prise d'un pansement gastrique et
d'une forme orale.

C. Adsorption :

Le charbon active adsorbe les gaz intestinaux en cas de ballonnement, il peut aussi fixer d'autres médicaments associés (topiques intestinaux) qui agissent localement

Modification des facteurs physiologiques

a. Les variations de la vidange gastrique :

Augmentation	Diminution
<ul style="list-style-type: none">● Métoclopramide● Réserpine● Bicarbonate de sodium	<ul style="list-style-type: none">● Anticholinergiques● Analgésiques centraux● Isoniazide● Phénytoïne● Hydroxyde d'aluminium● Hydroxyde de magnésium

b. Modification du transit intestinal :

Ralentisseurs du transit intestinal: loperamide IMODIUM®,

stimulation motricité intestinale: métoclopramide

PRIMPERAN® ou anti émétiques



Augmentation du temps de contact du médicament dans
l'intestin



Accélération de la résorption de certains médicaments



Toxicité

→ peu de répercussion clinique apparente

2/ Modification de la distribution :

A. Interaction au niveau plasmatique:

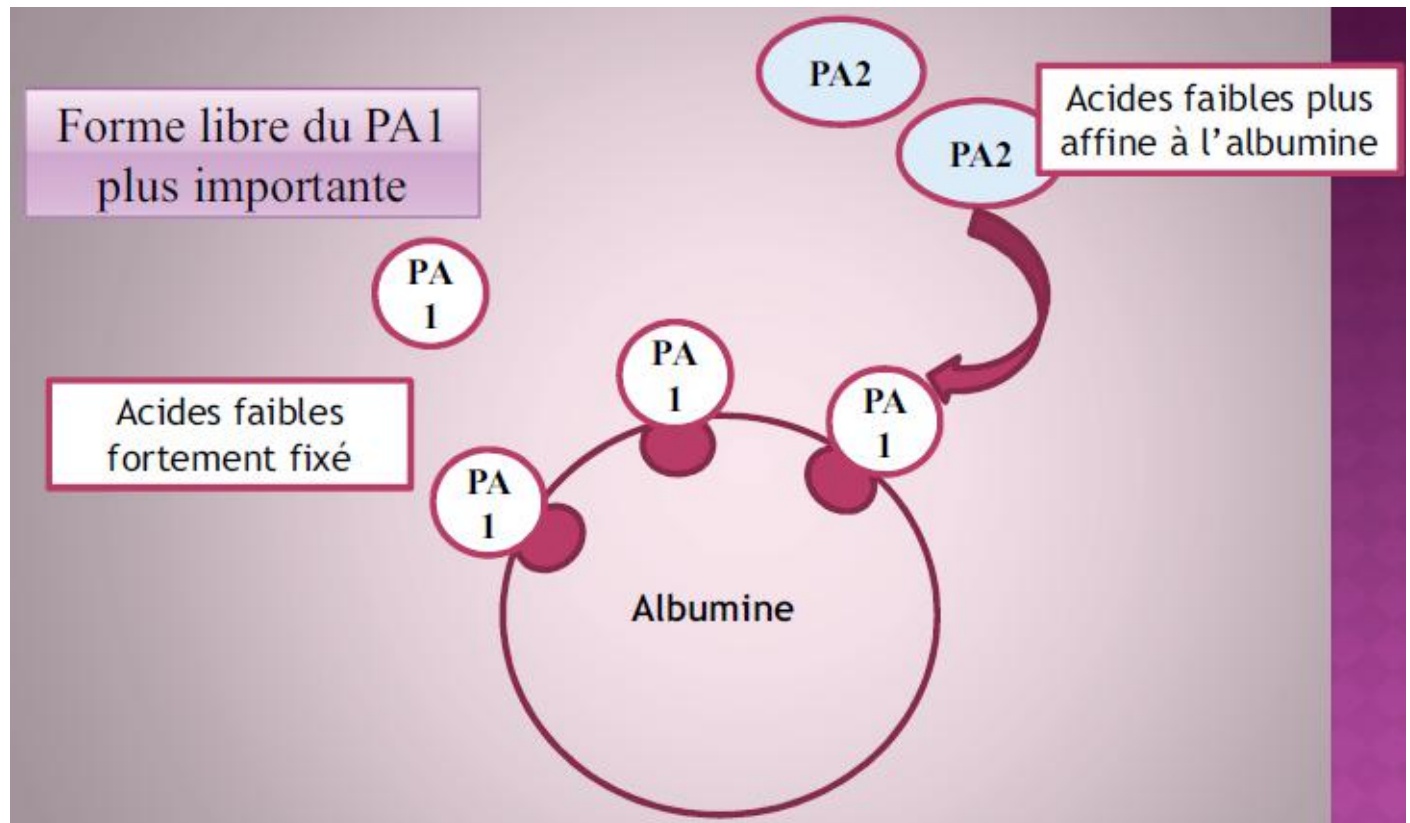
Déplacement de l'un des 2 médicaments de son site de fixation protéique

Le produit qui a la plus forte affinité se fixe en priorité et majore la forme libre active du second produit

Les plus sensibles sont les médicaments ayant:

- ✓ **Forte liaison protéique**
- ✓ **Caractère acide**
- ✓ **Un Vd faible**

Les interactions médicamenteuses :



Les interactions aux niveaux plasmatiques:

Les médicaments les plus fixés aux protéines plasmatiques

- Anticoagulants coumariniques
- Phénylbutazone
- Méthotrexate
- Salicylates
- Phénytoïne
- Pénicillines
- Indométacine

Interactions au niveau plasmatique :

molécules		effets
déplacées	déplaçantes	
Warfarine	clofibrate acide méfénamique acide nalidixique phénylbutazone	hémorragie
acenocoumarine	clofibrate	hémorragie
tolbutamide	sulfaphénazole salicylés	collapsus hypoglycémique
MTX	sulfamides AINS	insuffisance rénale
antidépresseurs tricycliques	phénytoïne	neurotoxicité
acide valproïque	phénytoïne	neurotoxicité

3/ Modification du métabolisme:

- ✓ Cause la plus fréquente d'interaction PK
- ✓ Rôle prépondérant du cytochrome P450:
 - CYP 3A, 2D6 et 2C : interviennent dans le métabolisme de la plupart des médicaments
 - CYP3A : > 50 % des médicaments (CYP3A4)
- ✓ Possibilité d'induction/inhibition

Conséquences :

Fonction de : activité ou inactivité des métabolites

Toxicité des dérivés

Exemple de la contraception orale :

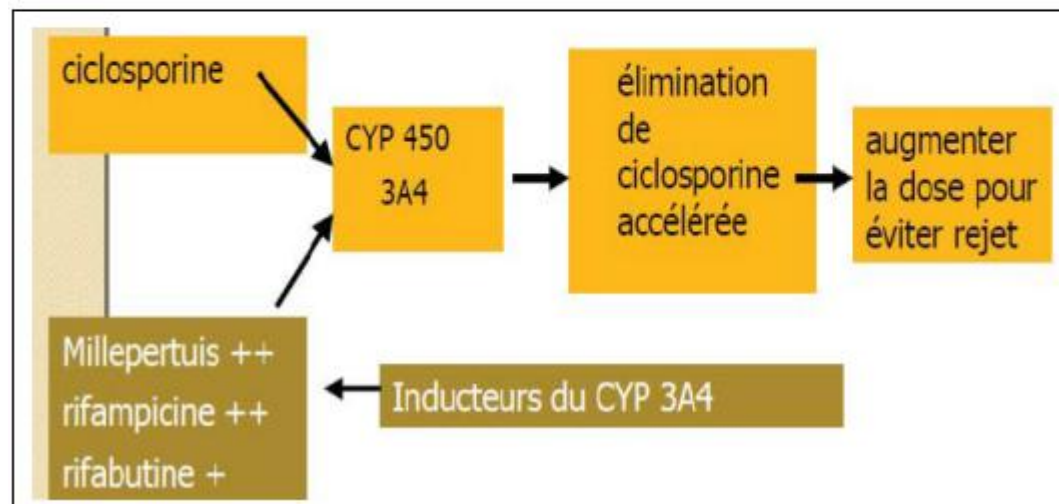
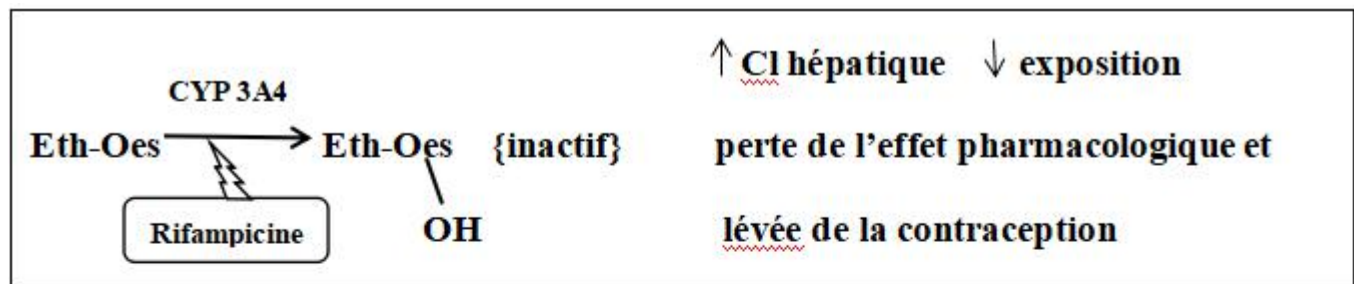
Patient sous traitement contraceptif oral

Nécessitant un traitement par rifampicine

(inducteur enzymatique)

Induction du CYP 3A4 responsable de la biotransformation de l'éthinyl-oestradiol en métabolite inactif

Inducteurs enzymatique	Substances affectées
Rifampicine	Contraceptifs oraux Digoxine
Phénobarbital	Anticoagulants coumariniques Contraceptifs oraux

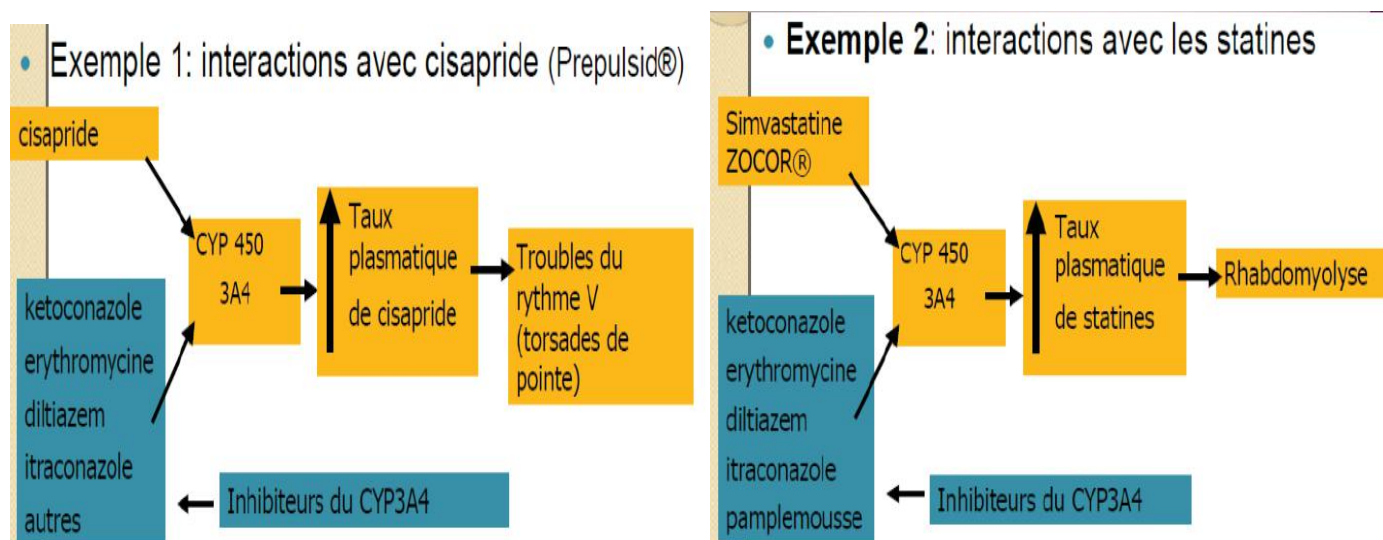


Inhibiteur enzymatique :

Ralentissement du métabolisme suite à l'inhibition des systèmes enzymatiques.

Classe	Molécules impliquées
Antiinfectieux	Antifongiques: Kétoconazole, Fluconazole, Itraconazole, Miconazole INNTI antirétroviraux: Delavirdine Antiprotéases: Ritonavir, Nelfinavir, Indinavir, Saquinavir, Amprénavir Quinolones 2 ^e Génération, FluoroQuinolones Chloramphénicol, isoniazide, Métronidazole Macrolides (sauf Spiramycine)
Antidépresseurs	Fluoxétine, Fluvoxamine, Paroxétine
Divers	Cimétidine, inhibiteurs calciques (diltiazem, Vérapamil, Nicardipine)
Aliments	Jus de Pamplemousse

Inhibition enzymatique:



Cas clinique 01 :

Un malade est traité en continu par un médicament M1 métabolisé par CYP 3A4. Pour un problème intercurrent, il reçoit un autre médicament M2, **inducteur enzymatique** du CYP 3A4.

Cas clinique 02 :

Un malade est traité en continu par un médicament M1 métabolisé par CYP 3A4. Pour un problème intercurrent, il reçoit un autre médicament M2, **inhibiteur enzymatique** du CYP2D6.

Cas clinique 03 :

Un malade est traité en continu par un médicament M1 métabolisé par CYP 3A4. Pour un problème intercurrent, il reçoit un autre médicament M2, présentant une **affinité plus élevée pour cette enzyme**.

4/ Modification de l'élimination :

Filtration glomérulaire (n'est pas concernée par les interactions)

Réabsorption tubulaire:

- L'alcalinisation des urines augmente l'élimination des médicaments acides faibles. **Ex: Bicarbonate de sodiumphénobarbital**
- L'acidification des urines augmente l'élimination des bases faibles.

Sécrétion tubulaire:

Concerne les acides faibles par compétition sur les transporteurs (Probenicide / pénicilline G)

