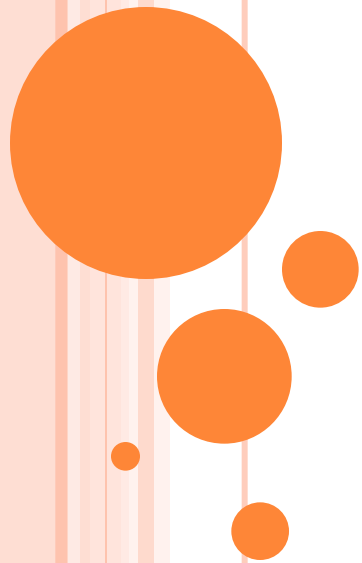


Présenté par Dr TALEB Nassima

LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES



INTRODUCTION

Définition :

Les interactions médicamenteuses sont des modifications de la pharmacodynamie et/ou de la pharmacocinétique cliniquement significative, (l'activité thérapeutique du médicament est suffisamment modifiée pour qu'une modification de la posologie ou une autre intervention médicale soit justifiée,) observée *in vivo*, des effets attendus d'un médicament lors de la coadministration d'un autre médicament, d'aliments, d'alcool ou de tabac.

Ces interactions peuvent être bénéfiques ou néfastes;



- **Contre indication:** Elle revêt un caractère absolu et ne doit pas être transgressée •
- **Association déconseillée:** Elle doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque, et impose une surveillance étroite du patient.
- **Précaution d'emploi:** C'est le cas le plus fréquent. L'association est possible dès lors que sont respectées, notamment en début de traitement, les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, biologique, ECG, etc...).
- **A prendre en compte:** Le risque d'interaction médicamenteuse existe, et correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables ; aucune recommandation pratique ne peut être proposée. Il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association.



LES CONSÉQUENCES

- **La synergie** : la somme des effets des deux médicaments est égale aux effets des deux médicaments pris seuls.
- **La potentialisation** : la somme des effets des deux médicaments est supérieure à leur simple addition.
- **L'antagonisme** : l'effet d'un médicament est diminué ou supprimé lors de l'administration du second médicament.



ADDITIVITÉ, D'ANTAGONISME, DE POTENTIALISATION

- Soit des médicaments antihypertenseurs **A, B, C, D, E, F** ; acceptons que la normalisation de la PA est obtenue avec la dose **(a)** de **A**, **(b)** de **B**, **(c)** de **C**,
- On combine **A** et **B** avec comme objectif de normaliser la PA, pour cela on choisit deux doses $a' = a/2$ et $b' = b/2$.
- Si $a' + b'$ \neq celui de **a** ou de **b**, \Rightarrow **A** et **B** ont des effets additifs.
- **L'intérêt**: diminuer les doses de **A** et de **B** afin de réduire leurs effets indésirables.

ADDITIVITÉ, D'ANTAGONISME, DE POTENTIALISATION

- Si l'effet de $c' + d' < c$ ou d \Rightarrow C et D sont **antagonistes** (pas d'intérêt thérapeutique et association à éviter).
- si l'effet de $e' + f' > e$ ou f \Rightarrow Il s'agit d'une **potentialisation** d'effet (association recherchée)



COMMENT CLASSER LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES?

- **Interactions pharmacocinétiques:**

c'est la modification de la relation entre la dose administrée et la concentration plasmatique de médicament actif.

- **Interactions pharmacodynamiques:**

c'est la modification de la relation entre la concentration plasmatique et l'effet clinique ou biologique du médicament.

- **Interactions physico-chimiques**



A decorative vertical bar on the left side of the slide, featuring a gradient from dark blue to light blue and several orange circles of varying sizes. The text is positioned to the right of this bar.

LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES PHARMACOCINETIQUES

- INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES

- Modification de la réponse pharmacologique entraînée par une modification des concentrations plasmatiques de l'un des deux médicaments.
- Surviennent à toutes les étapes du devenir du médicament dans l'organisme:
 - ❖ absorption,
 - ❖ distribution,
 - ❖ métabolisme
 - ❖ élimination



INTERACTIONS DE NATURE PHARMACOCINÉTIQUE

Résorption :

elles modifient soit la **quantité de médicament** résorbé soit sa **vitesse** de résorption.

Exemples:

- le pH : un médicament qui supprime l'acidité gastrique peut modifier la résorption d'un autre ;Le pH influence l'ionisation des acides faibles et des bases faibles qui sont absorbées sous forme non ionisée liposoluble.
les alcalinisants (protecteurs gastriques) s'opposent à la résorption des médicaments acides faibles pka entre 2,5 et 7,5 (anticoagulants oraux, AINS, barbituriques...) et facilitent celle des bases faibles.



INTERACTIONS DE NATURE PHARMACOCINÉTIQUE

Résorption :

Solubilisation d'un composé diffusible dans un liquide non résorbable : Lorsqu'on associe un médicament liposoluble (**Vitamines A, D, E, K**) + **Huile minérale utilisée comme laxative (huile de Paraffine)**



INTERACTIONS DE NATURE PHARMACOCINÉTIQUE

Résorption :

- Compétition entre deux médicaments au niveau du même système de transport ;
Certains médicaments traversent la barrière intestinale grâce à un ou plusieurs systèmes de transport situés dans l'épithélium (analogues des purines, pyrimidines, sucres, AA...)
Si on associe 2 pris en charge par le même système, ils entrent en compétition, d'où le ralentissement réciproque de leur absorption.
- **Exemple:** PHENYLALANINE alimentaire ralentit l'absorption de la L-DOPA chez les patients soumis à un régime hyperprotidique. Inhibition de la résorption de l'acide folique par la phénytoïne.

INTERACTIONS DE NATURE PHARMACOCINÉTIQUE

Résorption :

- *les liaisons chélatrices* : tétracyclines et sels de calcium ou de fer forment un composé insoluble non résorbé;



INTERACTIONS DE NATURE PHARMACOCINÉTIQUE

Résorption :

- *Péristaltisme intestinal* : Les substances qui dépriment le péristaltisme prolongent le temps de séjour des médicaments qui leur sont associés et facilitent leur résorption. Les agents accélérant le transit (laxatifs) diminuent la résorption d'un PA associé.

Exp: les anticholinergiques (exp: antidépresseurs tricycliques) augmentent la résorption du dicoumarol ou de la digoxine.



INTERACTIONS DE NATURE PHARMACOCINÉTIQUE

Résorption :

- *Vidange gastrique* : La muqueuse gastrique n'est pas le lieu privilégié de la résorption, alors que la muqueuse intestinale en constitue le site d'élection, il en résulte qu'un médicament retardant la vidange gastrique va différer la résorption d'un autre médicament associé, alors qu'un accélérateur de vidange gastrique va favoriser la résorption.
- **Exemple:** le métoclopramide facilite la résorption du paracétamol, du diazepam, du lithium, par contre la résorption de la digoxine en comprimé est abaissée, ce qui serait lié au fait que l'accélération de la vidange gastrique s'oppose à la dissolution.

INTERACTIONS DE NATURE PHARMACOCINÉTIQUE

Résorption :

- *Adsorption* : d'un médicament destiné à être résorbé par un autre non résorbable; antiacides insolubles (Kaolin, Phosphate de Ca^{2+} ...), le charbon actif et les résines échangeuses d'ions (cholestyramine).



INTERACTIONS DE NATURE PHARMACOCINÉTIQUE

DISTRIBUTION

Dès son passage dans le sang, le médicament circule sous forme libre et/ou liée réversiblement à certaines protéines plasmatiques et éléments figurés. Seule la forme libre est capable de diffuser hors du compartiment vasculaire et de gagner les tissus pour se fixer de façon réversible aux sites d'action (récepteurs) et à des sites de stockage. Les interactions médicamenteuses par modification de la distribution mettent en jeu, soit un déplacement du médicament de ses liaisons aux protéines plasmatiques, soit sa libération de ses sites de stockage tissulaires.

L'interaction ne se manifeste que si les **deux médicaments ont une forte affinité pour les protéines plasmatiques (liaison > 90%) ou tissulaires.**

INTERACTIONS DE NATURE PHARMACOCINÉTIQUE

Fixation protéique:

- Une défixation d'un médicament par un autre peut conduire à une élévation brutale de la fraction libre et donc à une augmentation des effets.
- Le produit qui a la plus forte affinité se fixe en priorité et majore la forme libre active du second produit .
- Exemple; Accidents hémorragiques chez des sujets équilibrés/une dose correcte d'un coumarinique (Warfarine, dicoumarol...) à qui on administre des antiinflammatoires ou des ATB fortement liés à l'albumine (ac. Tiénilique)

INTERACTIONS DE NATURE PHARMACOCINÉTIQUE

Métabolisme:

De nombreuses interactions se situent au niveau des cytochromes hépatocytaires (cytochromes P450),

- les médicaments **inducteurs** de ces enzymes (antiépipleptiques, anti-infectieux, éthanol, nicotine..) responsables d'une réduction de l'efficacité du produit initialement prescrit ;
- Les médicaments **inhibiteurs** enzymatiques responsables d'une exagération des effets pharmacologiques du produit au catabolisme ainsi ralenti (macrolides, les anti-H₂, le dextropropoxyphène).



INTERACTIONS DE NATURE PHARMACOCINÉTIQUE

- **Excrétion:**

L'excretion hépatique peut-être ralentie par diminution du débit sanguin dans la circulation porte-cave (bêta-bloqueurs ; anti-H₂, oméprazole..).

- Au niveau du tubule rénal, des interactions peuvent apparaître au niveau des transports actifs (exemple: interaction entre la pénicilline et le probénécide), ou à cause de modifications du pH ,Exp: Amphétamines (bases faibles) → effet ↑ par alcalinisation des urines
Barbituriques et salicylés (acides faibles) → excrétion facilitée par alcalinisation dans le traitement des intoxications

- La filtration glomérulaire est influencée par la modification du débit rénal et la fraction libre des médicament.



INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES

- Elle se définit comme une modification de l'effet pharmacologique d'un médicament lors de la co-prescription d'un autre médicament, ou de la combinaison d'effets pouvant additionner une toxicité, sans modification concomitante des concentrations plasmatiques des deux médicaments.



INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES

- **Action simultanée de deux médicaments sur une même fonction physiologique.**

Exemple:

- Propriétés bradycardisantes d'un antiarythmique et d'un bêtabloquant
- Cumul des propriétés anticholinergiques d'un antidépresseur et d'un antiparkinsonien
- Association insuline/glucagon



INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES

- **Action simultanée sur des fonctions physiologiques ayant des points d'interaction.**
- Exemple:
Association d'un AINS pouvant engendrer des lésions hémorragiques et d'un anticoagulant qui pérennise le saignement



INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES

- **Association AINS/ IEC: une association délétère!-risque d'insuffisance rénale**
- Les AINS inhibent la synthèse des prostaglandines nécessaires pour assurer un débit sanguin suffisant dans les artérioles rénales, faute de quoi la filtration glomérulaire chute. De même, les IEC inhibent la vasoconstriction abaissant la pression sanguine dans le glomérule rénal.



INTERACTIONS PHYSICO-CHIMIQUES

- Chélation (fer)
- Interaction avec l'alimentation

Ex : Quatre accidents graves, dont trois d'évolution mortelle chez des nouveaux-nés hospitalisés en réanimation à la suite de l'administration en perfusion veineuse de ceftriaxone(Rocéphine) dans une solution contenant des sels de calcium •

Explication : formation d'un précipité cristallin

