

## Introduction

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

### I. Définition d'une interaction médicamenteuse

C'est une modification **cliniquement significative**, observée **in vivo**, de la pharmacocinétique et/ou de la pharmacodynamie d'un médicament lors de la **co-administration** d'un autre médicament, d'aliment, d'alcool, ou de tabac.

### II. Principaux objectifs thérapeutiques des associations bénéfiques

- **Améliorer l'efficacité thérapeutique** : exp : l'association de plusieurs antituberculeux afin de limiter la survenue de bacilles mutants, et de raccourcir la durée du traitement.
- **Améliorer le rapport bénéfice/risque** : exp : l'association de deux antihypertenseurs permet en réduisant la posologie de chacun de conserver la même efficacité thérapeutique tout en diminuant le risque d'effets indésirables.
- **Diminuer les effets indésirables** : exp : les antiparkinsoniens anticholinergiques sont utilisés pour corriger certains troubles induits par les neuroleptiques.

Les associations néfastes aboutissent à une augmentation de la fréquence et/ou la gravité des effets indésirables ou à une diminution des effets pharmacologiques (échec thérapeutique).

### III. Les niveaux de gravité des interactions médicamenteuses néfastes

**III.1. Les associations contre-indiquées** : dangereuses, il s'agit de contre indication absolue, donnent naissance à des accidents graves et inévitables. Exp : Cisapride + Macrolides ; miconazole + Anticoagulants Anti-Vitamine K (AVK) ; phénylbutazone et AVK.

**III.2. Les associations déconseillées** : il s'agit d'une contre-indication relative. L'association doit être de préférence évitée. Exp : contraceptifs oestroprogestatifs + médicament inducteurs enzymatiques.

**III.3. Les associations nécessitant des précautions d'emploi** : l'association est possible en respectant les recommandations (contrôle biologique plus fréquent, adaptation posologique, respect d'horaires particuliers de la prise d'un médicament par rapport à un autre, progressivité des doses ou de l'interruption thérapeutique...).

**III.4. Les associations à prendre en compte** : aucune conduite à suivre, ne pouvant être préconisées, il revient au praticien de se déterminer sur l'opportunité de prescrire. Exp : **les substances dont les effets anticholinergiques s'ajoutent.**

### IV. Les mécanismes des interactions médicamenteuses

#### IV.1. Les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques

L'interaction implique une, parfois plusieurs étapes du système A, D, M, E. Le résultat de modifications pharmacocinétiques d'un médicament se traduit par une modification de sa concentration plasmatique.

##### IV.1.1. Interactions modifiantes l'absorption

###### IV.1.1.1. Modification des facteurs physicochimiques

###### A. Les variations du pH gastroduodéal

↑ pH gastroduodéal => absorption des acides faibles diminue. Les alcalinisants (carbonate de sodium, antiacides, antiulcéreux diminuent la résorption des médicaments acides faibles (Anti-inflammatoire Non Stéroïdiens (AINS), AVK, pénicilline orale, tétracyclines...).

↓ pH gastroduodéal => absorption des bases faibles diminue. Les acidifiants (acide citrique, acide tartrique) diminuent la résorption des bases faibles (Benzodiazépines (BZD)).

## Les interactions médicamenteuses

### B. La formation de complexes (chélation)

La co-administration de 2 médicaments per os peut former un complexe insoluble faiblement absorbé. Ex : 1. les tétracyclines forment un complexe avec les ions :  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$  et  $\text{Al}^{3+}$  qui entrent dans la composition de nombreux médicaments antiacides ou dans les produits laitiers. 2. La cholestyramine (hypolipémiant, résine échangeuse d'ions) et AVK. 3. Clindamycine et SMECTA® : barrière physique gastroduodénal => diminution de l'absorption.

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

### C. L'adsorption

C'est l'adsorption d'un médicament par un autre non résorbable => ↓ Absorption. Exemple d'adsorbants : kaolin, charbon actif... le charbon actif adsorbe les gaz intestinaux en cas de ballonnement, il peut fixer d'autres médicaments associés (topiques intestinaux) qui agissent localement.

#### IV.1.1.2. Modification des facteurs physiologiques

##### A. Modification de la Vidange gastrique (VG)

L'augmentation de la VG favorise la résorption (métoclopramide augmente la VG du paracétamol).

La diminution de la VG réduit la résorption (Morphiniques).

##### B. Modification de la motilité intestinale

Les médicaments qui accélèrent le péristaltisme (laxatifs), diminuent le temps de contact du médicament avec l'intestin donc diminuent leur absorption. Les médicaments qui dépriment le péristaltisme prolongent le tps de séjour des médicaments qui leurs associés et facilitent leur résorption (antidiarrhéiques : Loperamide IMODIUM®).

##### C. Modification du débit sanguin intestinal

Le débit sanguin intestinal est un facteur limitant la résorption des médicaments très lipophiles. Les vasodilatateurs augmentent le débit sanguin intestinal, les vasoconstricteurs diminuent le flux sanguin intestinal.

#### IV.1.2. Interactions modifiant la distribution

Les interactions qui se produisent au niveau plasmatique sont les plus fréquentes.

L'interaction médicamenteuse s'observe lors de l'administration simultanée ou successive de deux médicaments à forte affinité pour les protéines plasmatiques, le médicament qui a la plus forte affinité déplace le deuxième médicament de ses sites de fixation protéiques entraînant l'augmentation de sa fraction libre avec risque d'apparition d'effets indésirables voire toxiques.

Exemple de médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques : AVK (acénocoumarol), AINS (phénylbutazone, indométacine, salicylates), Méthotrexate (MTX), pénicillines, phénytoïne.

Les médicaments les plus sensibles aux déplacements possèdent une forte liaison aux protéines plasmatiques, un caractère acide faible et un volume de distribution faible.

Molécules déplacées	Molécules déplaçantes	Effets
<b>Warfarine (AVK)</b>	<b>Clofibrate</b> AINS (Acide méfénamique, acide nalidixique, phénylbutazone)	<b>Hémorragie</b>
Acénocoumarol (AVK)	Clofibrate	Hémorragie
<b>Méthotrexate</b>	Sulfamides AINS	<b>Insuffisance rénale</b>

## Les interactions médicamenteuses

### IV.1.3. Interactions modifiant le métabolisme

C'est la cause la plus fréquente d'interaction pharmacocinétiques parce que la plus part des médicaments sont éliminés par métabolisme.

Le CYP450 joue un rôle prépondérant : plusieurs isoenzymes interviennent dans le métabolisme de la plus part des médicaments (CYP3A4). Une isoenzyme métabolise des médicaments différents, un même médicament est métabolisé par plusieurs isoenzymes (paracétamol CYP 450 2E1, 1A2, 3A4).

Les isoenzymes peuvent être inhibés ou induites par des médicaments ou des aliments ce qui peut donner lieu à des interactions médicamenteuses.

#### IV.1.3.1. L'induction enzymatique

L'inducteur est une substance stimulant l'activité des enzymes qui interviennent dans le métabolisme en augmentant la synthèse des enzymes microsomiales hépatiques.

Principaux inducteurs enzymatiques :

Classe	Molécules impliquées
Anticonvulsivants	<b>Phénobarbital</b> <b>Carbamazépine</b> <b>Phénytoïne</b> primidone
Antifongiques	<b>Griséofulvine</b>
Antirétroviraux	Efavirenz Névirapine
Antiprotéases	Ritonavir, Nélfinavir
Rifamycines	Rifabutine, <b>Rifampicine</b>
Divers	Corticoïdes, Modafinil, Bupropion
Phytothérapie	<b>Millepertuis</b>
Autres	<b>Alcool (chronique), Tabac</b>

Exemple : Patient sous contraception orale nécessitant un traitement par Rifampicine => induction du CYP3A4 responsable de la biotransformation de l'éthinyl-œstradiol en métabolite inactif.

#### IV.1.3.2. L'inhibition enzymatique

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

Ex : interactions avec les statines : Simvastatine (kétoconazole, érythromycine, diltiazem, itraconazole, jus de pamplemousse) : augmentation du taux plasmatique des statines => rhabdomyolyse.

Les principaux inhibiteurs enzymatiques :

Classe	Molécules impliquées
Antifongiques imidazolés	<b>Kétoconazole, Fluconazole, Itraconazole, Miconazole</b>
Anticonvulsivants	<b>Valproate de sodium</b>
Antirétroviraux	Delavirdine
Antiprotéases	Ritonavir, Nelfinavir, Indinavir, Saquinavir, Amprénavir
Autres anti-infectieux	Fluoroquinolones, chloramphénicol, isoniazide, Métronidazole, <b>Macrolides (sauf la spiramycine)</b>
Antidépresseurs IRS	<b>Fluoxétine, Paroxétine, Fluvoxamine</b>
Divers	<b>Cimétidine</b> , inhibiteurs calciques ( <b>diltiazem, Varapamil</b> , Nicardipine)
Aliments	<b>Jus de pamplemousse</b>

---

**Les interactions médicamenteuses**

---

**IV.1.4. Interactions modifiant l'excrétion**

Ce type d'interaction influence principalement la vitesse d'élimination se traduisant par une modification de la clairance et de la demi-vie.

Aucune interaction clinique n'est connue lors de la filtration glomérulaire.

**IV.1.4.1. Au niveau de la réabsorption tubulaire**

Modification du pH urinaire : augmentation de l'élimination des acides faibles par alcalinisation des urines. Ex: traitement de l'intoxication au phénobarbital par alcalinisation des urines (bicarbonate de sodium).

De même l'acidification des urines favorise l'élimination des bases faibles.

**IV.1.4.2. Au niveau de la sécrétion tubulaire**

Compétition au niveau des transporteurs (Probenécide + pénicilline G).

**V.2. Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques****V.2.1. Définition**

L'interaction pharmacodynamique est la modification de l'effet pharmacologique d'un médicament par un autre sans perturbation de sa cinétique. Elle résulte d'interférences entre les médicaments « ou leurs métabolites » au niveau des récepteurs ou des systèmes de transduction du signal.

L'interaction pharmacodynamique peut se traduire par :

- Une augmentation de l'effet : synergie. Elle peut être additive ou potentialisatrice.
- Une diminution de l'effet : antagonisme. Il peut être moléculaire ou fonctionnel.

**V.2.2. La synergie**

L'effet obtenu par l'association des deux substances est supérieur ou égal à la somme des effets individuels.

Effet global  $c \geq$  effet a + effet b.

**V.2.2.1. La synergie additive ou parfaite**

Se produit lorsque les molécules ciblent les mêmes récepteurs au niveau cellulaire.

Effet global  $c =$  effet a + effet b. Exemple : salbutamol + terbutaline (bronchodilatateurs).

**V.2.2.2. La synergie potentialisatrice ou renforçatrice**

L'effet des deux médicaments administrés simultanément est supérieur à la somme des effets des médicaments administrés séparément. Effet global  $c >$  effet a + effet b.

Exemple : deux antihypertenseurs : un  $\beta$  bloquant (diminue l'activité cardiaque) + un inhibiteur calcique (s'oppose à la vasoconstriction). L'effet global est la diminution significative de la pression artérielle.

**V.2.3. L'antagonisme**

Opposition de l'effet des molécules administrées au même temps ou suppression de l'effet d'une molécule par une autre. Il existe : l'antagonisme moléculaire : compétitif réversible et non compétitif et l'antagonisme fonctionnel.

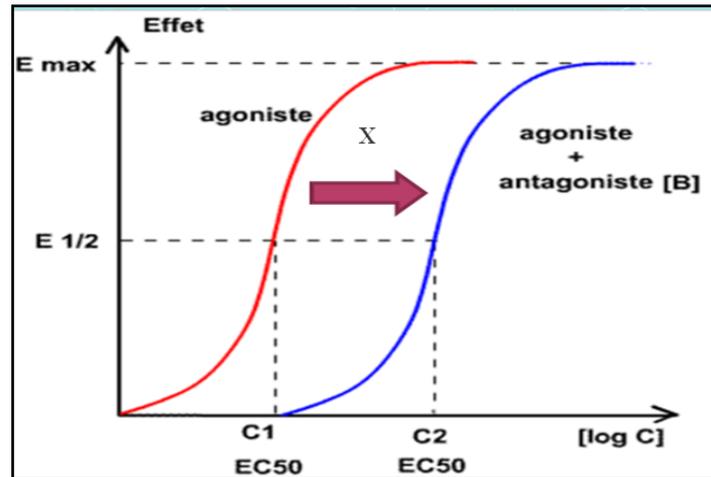
**V.2.3.1. L'antagonisme compétitif réversible**

La molécule médicamenteuse et son antagoniste ont la même cible cellulaire (sur le même site du récepteur).

L'antagoniste n'entraîne pas de réponse en se fixant sur la cible, sa fixation est réversible.

## Les interactions médicamenteuses

L'antagonisme est dit réversible ou surmontable car l'augmentation de la concentration de l'agoniste entraîne l'effet pharmacologique recherché.



Un agoniste est caractérisé par :

- L'efficacité ( $\alpha$ ) : c'est la capacité intrinsèque de l'agoniste à donner une réponse. Un agoniste parfait peut donner 100% d'effet ( $\alpha=1$ ).
- L'affinité : évaluée par la  $PD_2$  qui est le logarithme négatif de la concentration molaire de l'agoniste qui donne 50% de l'effet maximal ( $[A50]$  ou  $[CE50]$ ). Elle permet de comparer les agonistes selon leur puissance.
- $PD_2 = -\log [A50]$

$[A50] \downarrow \rightarrow PD_2 \uparrow \rightarrow$  Agoniste puissant

Dans l'antagonisme compétitif réversible :

L'efficacité de l'agoniste en présence de l'antagoniste reste la même en augmentant la concentration de l'agoniste: l'effet maximal est le même.

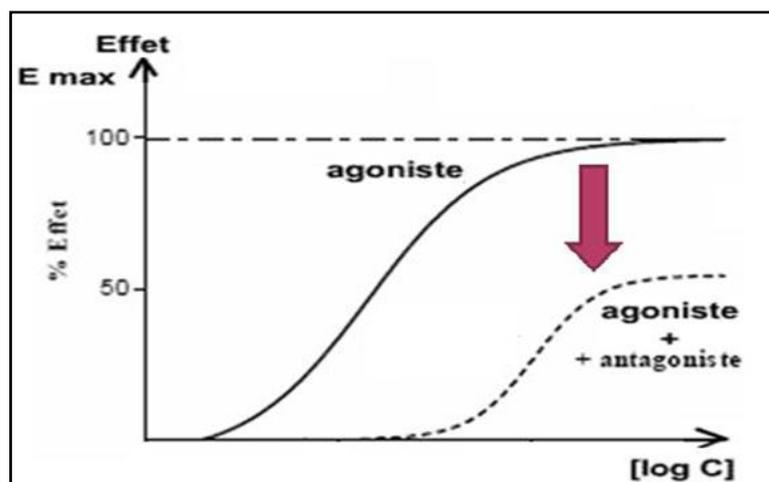
$[A50] \uparrow \rightarrow PD_2 \downarrow \rightarrow$  l'affinité de l'agoniste pour le récepteur diminue  $\rightarrow$  la puissance de l'agoniste diminue.

Pour l'antagoniste  $\alpha = 0$ .

La courbe est déplacée vers la droite d'un facteur x.

### V.2.3.2. L'antagonisme non compétitif

L'agoniste et l'antagoniste se fixent sur le même récepteur mais au niveau de sites différents. Cette interaction n'est pas surmontable par une forte concentration en agoniste.



---

**Les interactions médicamenteuses**

---

Dans l'antagonisme non compétitif, l'efficacité de l'agoniste diminue → l'effet maximal diminue.

$[A_{50}] \uparrow \rightarrow PD_{2} \downarrow \rightarrow$  l'affinité de l'agoniste pour le récepteur diminue → la puissance de l'agoniste diminue.

**V.2.3.3. L'antagonisme fonctionnel**

2 molécules ciblant la même fonction de l'organisme mais dans des directions opposées.

Exemple :  $\beta$  bloquants non cardiosélectifs (propranolol) en bloquant les récepteurs  $\beta_2$  bronchiques, il s'oppose à la dilatation des bronches +  $\beta_2$  agoniste (salbutamol) entraîne une bronchodilatation.

**V.2.4. Interactions pharmacodynamiques sont-elles recherchées ou néfastes ?**

Une synergie additive ou potentialisatrice peut être recherchée pour renforcer l'effet thérapeutique. Au contraire, elle peut être à l'origine d'une majoration des effets indésirables voire toxiques. Exemple : ne pas associer des médicaments néphrotoxiques, hypokaliémisants, déprimeurs du système nerveux central....

L'antagonisme est plutôt considéré comme une interaction néfaste, mais il peut être recherché dans le but de neutraliser les effets indésirables (antidote, ex : Flumazénil antagoniste compétitif réversible utilisé en cas de surdosage en benzodiazépines).