

Les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques

I. Définition de interactions médicamenteuses:

Toute 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.

II. Gradation du risque des interactions médicamenteuses : 4 niveaux:

1. **A prendre en compte** : dont les conséquences cliniques sont incertaines (fréquence et gravité du risque faibles), Le risque existe et correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables.
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 – phénylbutazone)

III. 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, avec :

- ◆ 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

Les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques ne sont pas forcément délétère, Se produisent aux points clés du devenir d'un médicament dans l'organisme (en phase d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion)

III.1. Les interactions médicamenteuses en phase d'absorption :

1.1. Modification des facteurs physicochimiques du médicaments:

a. Les variations du pH:

Élévation du pH gastroduodéal : → ↓ de l'absorption des acides faibles (↓ de la fraction non ionisée)

Ex: Bicarbonate de sodium-tétracycline. Cimetidine-tétracycline

Conséquence : Diminution de F, AUC, Cmax, demi-vie inchangée → Inefficacité

b. Les phénomènes de complexation et de chélation:

- ~ Formation d'un composé insoluble non résorbé → ↓ absorption
- ~ Résines chélatrices : questran[®].
- ~ Sels de fer, de calcium, de magnésium, d'aluminium

Ex :

Tétracycline-sulfate ferreux

Tétracycline- hydroxyde d'aluminium et de magnésium

c. Pansements gastriques : (Kaolin, Smecta[®]...). Barrière physique gastro- duodénale

Ex : la clindamycine (ATB) – Smecta[®]

d. 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

1.2. Les variations de la vidange gastrique :

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

1.3. Modification du transit intestinal :

Ralentisseurs du transit intestinal: loperamide IMODIUM®,
stimulation motricité intestinale: métopropramide
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

III.2. Les interactions médicamenteuses en phase de distribution : Interactio au niveau plasmatique:

Déplacement de l'un des 2 médicaments de son site de fixation proteique. 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 proteique
- Caractère acide
- Un Vd faible

Liste des médicaments fortement fixés aux protéines plasmatiques

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

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

III.3. Les interactions médicamenteuses en phase de 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

a. **Inducteurs enzymatique**

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

Ex :

Exemple de la contraception orale

- Patiente sous contraception orale nécessitant un traitement par rifampicine (inducteur enzymatique)
- ➔ Induction du CYP 3A4 responsable de la biotransformation de l'éthinyl-oestradiol en métabolite inactif !

b. **Inhibition enzymatique:**

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

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

III.4. Les interactions médicamenteuses en phase d'excrétion

- ❖ La filtration glomérulaire (n'est pas concerné par les interactions)
- ❖ **Réabsorption tubulaire:**
 - L'alcalinisation des urines augmente l'élimination des médicaments acides faibles. **Ex: Bicarbonate de sodium-phénobarbital**
 - L'acidification des urines augmente l'élimination des bases faibles
- ❖ **Sécrétion tubulaire:**

Concerne les acides faibles par compétition sur les transporteurs (Probénicide / pénic G)