

## **INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES EN PHASE PHARMACOCINETIQUE**

### **I/- INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :**

#### **DEFINITION :**

Les interactions médicamenteuses sont des modifications de la **pharmacodynamie** et/ou de la **pharmacocinétique cliniquement significative** 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**.

Cliniquement significative, si l'intensité et/ou la durée des variations pharmacologiques qu'elle entraîne :

- Sont suffisantes pour modifier le rapport bénéfice/risque pour le patient.
- Nécessite une adaptation posologique.

#### **LES INTERACTIONS RECHERCHEES :**

- Augmenter le rapport bénéfice/risque (association de deux médicaments ayant ma même indication thérapeutique et des effets indésirables différents.
- Antagoniser un effet toxique : antidote.
- Diminuer le cout du traitement.
- Diminuer la fréquence de prise.

#### **TYPE D'INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :**

**1/- Interaction pharmaceutique :** Interaction physicochimique entre deux principes actifs ou entre un PA et un excipient, observés lors du mélange de solutions dans une même seringue.

**2/- Interaction pharmacocinétique :** Un médicament va modifier la pharmacocinétique d'un autre médicament entraînant une variation des concentrations sanguines du médicament.

**3/- Interaction pharmacodynamique :** Un médicament va modifier la pharmacodynamie d'un autre médicament sans modifier la concentration plasmatique du premier médicament.

## **CONSEQUENCES D'UNE INTERACTION MEDICAMENTEUSE :**

**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.

## **II/- INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES EN PHASE PHARMACOCINETIQUE :**

### **1/- DEFINITION :**

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

### **2/- INTERACTIONS AU COURS DE L'ETAPE D'ABSORPTION :**

Sont observés lors de l'emploi de la voie orale. Elles peuvent se traduire par une variation de la vitesse d'absorption et ou la quantité absorbée d'où altération de la biodisponibilité

#### **2.1/- Mécanismes de modification de l'absorption d'un médicament par un autre :**

**2.1.1/- Variation de la forme diffusible du médicament :** Les mécanismes sont surtout de nature physicochimique.

##### **2.1.1.1/- Variation de l'ionisation d'un médicament par modification du *ph gastro intestinal* :**

Un médicament qui entraîne une élévation du pH gastrique est susceptible de réduire l'absorption des médicaments acides faibles.

$\uparrow \text{pH} \rightarrow \downarrow \text{absorption} \rightarrow \downarrow \text{biodisponibilité} \rightarrow \downarrow C_{\text{max}}$   
 $\rightarrow \text{Inefficacité thérapeutique}$

**Exp :** les antiulcéreux (omeprazole), antisecretoire acide (ranitidine).

### **2.1.1.2/- Création d'une barrière physique gastro-intestinale :**

Les pansements digestifs représentent une véritable barrière physique tapissant la lumière gastrique et une partie du duodénum, empêchant l'absorption des médicaments associés. Exp : (hydroxyde d'aluminium).

$\downarrow \text{absorption} \rightarrow \downarrow \text{biodisponibilité}$   
 $\rightarrow \text{Inefficacité thérapeutique}$

**Remarque :** Respecter un délai de deux heures entre la prise d'un pansement gastrique et une autre forme orale.

### **2.1.1.3/- Solubilisation d'un composé diffusible dans un liquide non résorbable :**

Association de médicaments liposolubles (vit ADEK) avec une huile minérale utilisée comme laxatif diminue l'absorption

### **2.1.1.4/- Formation de complexes non résorbés :**

- Tétracyclines et sels de calcium ou de fer forment des composés insolubles non résorbés.
- Fluoroquinolone et sels de calcium.
- Sels de calcium et fer.

**Remarque :** Toujours respecter un délai de deux heures.

### **2.1.2/- Modification du transit gastro – intestinale :**

#### **2.1.2.1/- Vidange gastrique :**

Un médicament qui accélère la vidange gastrique comme l'antiémétique type metoclopramide augmentent le temps de contact du médicament avec la muqueuse intestinale augmentation de l'absorption des médicaments associés.

$\uparrow \text{absorption} \rightarrow \uparrow \text{biodisponibilité}$   
 $\rightarrow \text{risque de toxicité}$

**2.1.2.2/- Péristaltisme intestinale :**

- Un médicament ralentissant le transit intestinal comme les anti diarrhéiques type loperamide augmentent le temps de contact du médicament avec muqueuse intestinale augmentant l'absorption des médicaments associés.
- Médicaments qui accélèrent le transit intestinal comme les laxatifs réduisent l'absorption de l'autre médicament particulier ceux a délitement entérique ralentit.

**3/- INTERACTIONS AU COURS DE L'ETAPE DE DISTRIBUTION :**



↑ **Forme libre** → ↑ **activité**  
 ↓ **Forme libre** → ↓ **activité**

Médicament	Risque
Anticoagulants oraux + aspirine	<b>hémorragie</b>
Anticoagulants oraux + miconazole	<b>hémorragie</b>

Exemple	Protéine	Affinité	Sites	Saturation
<b>Acides faibles :</b> AVK AINS Sulfamides fibrates	Albumine	élevée	+	possible
<b>Bases faibles :</b> B Bloquants antidépresseurs	α-1Glycoprot ac Lipoprotéine gammaglobuline	faible	+++	Peu probable

#### 4/- INTERACTIONS AU COURS DE L'ETAPE DU METABOLISME :

- Détoxification des médicaments :
- Principale source d'interaction.
- Variabilité très importante.
- Induit et/ou inhibé !

Effet	Molécule mère	Métabolite
Induction	Effet diminué	Effet augmenté
Inhibition	Effet augmenté	Effet diminué

#### Cytochrome P540 :

- Superfamille d'isoenzymes.
- Situées dans le foie +++ , mais aussi dans autres tissus (rein, cerveau, lymphocytes...).
- Métabolisme oxydatif (médicaments, xénobiotiques, produits endogènes (acides gras, prostaglandines, stéroïdes)).
- CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4.
  - o Inhibition = compétition au niveau de l'enzyme.
  - o Induction = stimule la synthèse de l'enzyme.

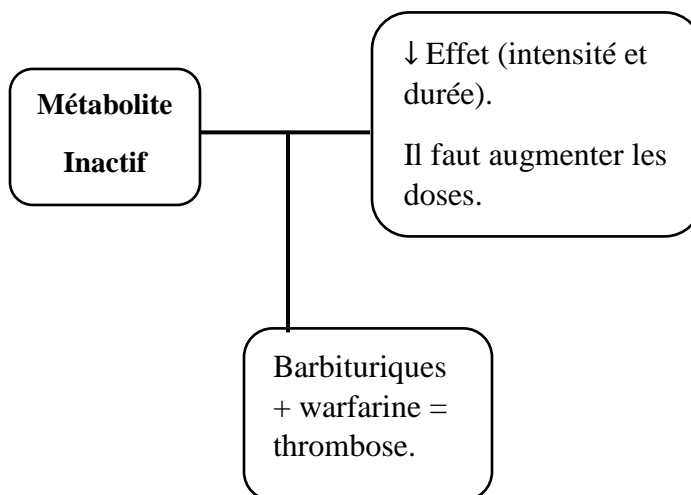
#### 4.1/- Inhibition enzymatique :

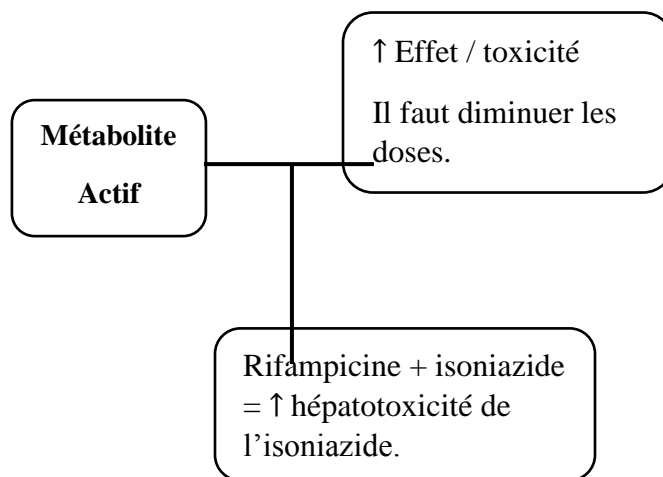


**Principaux inhibiteurs :**

<b>Classe</b>	<b>Molécules impliquées</b>
<b>Anti-infectieux</b>	<b>Antifongiques :</b> kétoconazole, fluconazole ; <b>Antirétroviraux :</b> delavirdine ; <b>Anti protéases :</b> ritonavir, nelfinavir ; <b>Quinolones 2<sup>ème</sup> génération ;</b> <b>Chloramphénicol ;</b> <b>Isoniazide ;</b> <b>Métronidazole ;</b> <b>Macrolides (sauf spiramycine).</b>
<b>Anti dépresseurs</b>	<b>Fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine.</b>
<b>Divers</b>	<b>Cimétidine, inhibiteurs calciques (diltiazem, vérapamil, nicardipine).</b>
<b>Aliments</b>	<b>Jus de pamplemousse.</b>

**4.2/- Induction enzymatique :**

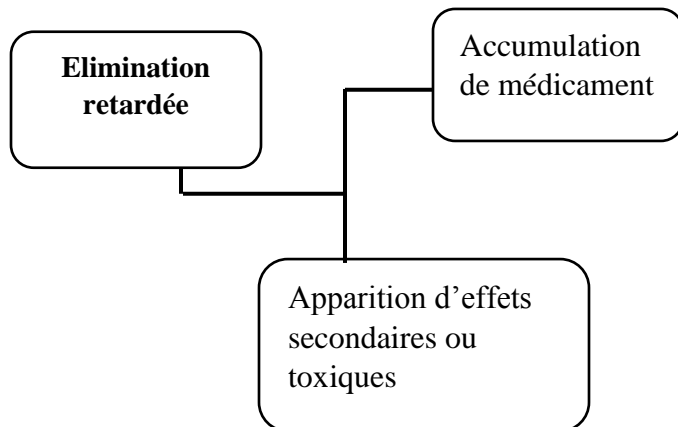
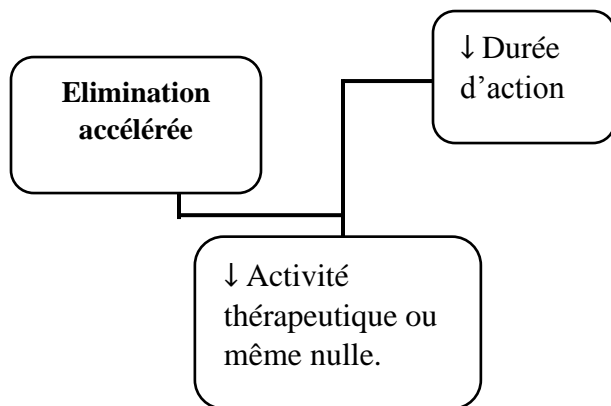




**Principaux inducteurs enzymatiques :**

Classe	Molécules impliquées
<b>Anti-infectieux</b>	<b>Rifampicine, rifabutine ; Antiviraux ; Antiprotéases ; Antifongiques : griséafulvine.</b>
<b>Anticonvulsivants</b>	<b>Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne.</b>
<b>Divers</b>	<b>Corticoides, Modafinil, Bupropion</b>
<b>Phytothérapie</b>	<b>Millepertuis</b>
<b>Autres</b>	<b>Tabac, Alcool</b>

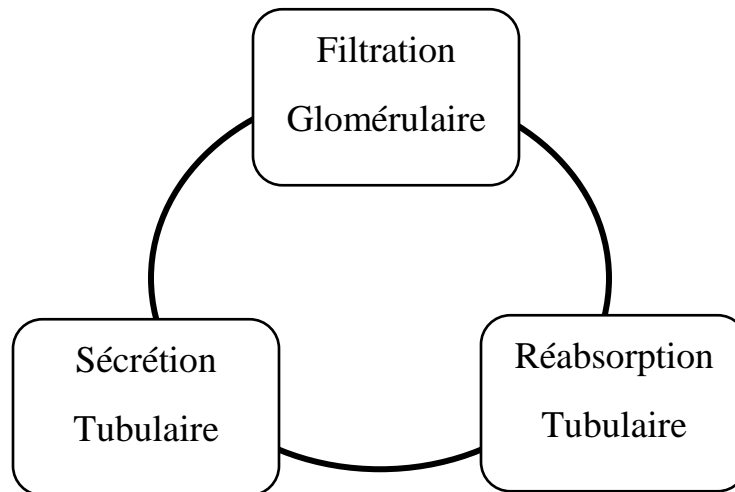
### 5/- INTERACTIONS AU COURS DE L'ETAPE DE L'ELIMINATION :



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



**Mécanisme : Elimination :**



**1/- Filtration glomérulaire :**

**Modification de la fixation protéique**



**Déplacement de l'équilibre libre\lié**



**Augmentation de la fraction active\toxique**



**Augmentation de la clairance rénale**

## 2/- Réabsorption tubulaire :

