

Faculté de médecine UC3.

6<sup>ème</sup> année : Module thérapeutique.

Dr Touati. F Médecine interne.

## Les interactions médicamenteuses.

### Plan du cours

**I/ Introduction-Définition** des interactions médicamenteuses (Im)

Rappel des conditions Im

**II/ Mécanismes des Im :**

II/1- Im pharmacodynamique : a- mécanisme antagoniste

b- mécanisme synergique

II/2- Im pharmacocinétique : Absorption

Métabolisme : Les inhibiteurs enzymatiques

Les inducteurs

Interactions et CYP

Transport

Elimination

II/3- Im pharmaceutique :

**III/ Exemples pratiques d'Im**

**IV/ Situations à risque**

**V/ Im médicaments – aliments**

**VI/ Conséquences pratiques et recommandations**

**V/ Conclusion**

**ANNEXES**

### Objectifs du cours :

- Comprendre les mécanismes des interactions médicamenteuses
- Savoir identifier une Im (notamment les Im cachées)
- Prévoir la survenue d'une Im et apprendre à la gérer.

Pré-requis: connaissance en pharmacologie

### I/Introduction- Définition :

Les interactions médicamenteuses (Im) sont fréquentes et potentiellement mortelles. Ce problème se pose au quotidien lors de chaque prescription, d'où l'intérêt d'en comprendre les mécanismes pour pouvoir les détecter et les éviter

**Définition** : On parle d'interaction médicamenteuse (**I m**) lorsque l'administration simultanée ou successive de  $\geq 2$  médicaments, conduit à potentialiser (synergie) ou à opposer (antagonisme) les effets désirés ou indésirables d'au moins un de ces médicaments.

→ Modification qualitative ou quantitative d'un médicament par un autre.

Une Im nécessite  $\geq 2$  médicaments (M), M et aliment, M et préparation à base de plantes médicinales.

Certaines I m sont à l'origine de conséquences cliniques graves : surdosage, majoration des effets indésirables ou échec thérapeutique...

Rappel des conditions de prescription : Toute prescription médicamenteuse est soumise à 4 niveaux de contrainte :

**La contre-indication** : revêt un caractère absolu, elle ne doit pas être transgressée.

**L'association déconseillée** : qui doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice /risque, elle impose une surveillance étroite du patient.

**Précaution d'emploi** : c'est le cas le plus fréquent ; association possible à condition de respecter en début de traitement les recommandations simples pour éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, horaires différents, bilan biologique, ECG, surveillance clinique...)

**A prendre en compte** : le risque d'**I m** existe, il correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables, dans ce cas aucune recommandation ne peut-être proposée et il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association.

## **II/Mécanismes des interactions :**

### **1/Mécanismes pharmacodynamiques :**

La réponse à un médicament M est modifiée lorsqu'on l'associe à un second médicament, au niveau des récepteurs, des systèmes effecteurs ou des fonctions physiologiques, sans modification des concentrations plasmatiques du premier médicament.

2 situations :

**a/Mécanisme antagoniste** : l'effet des médicaments M1 et M2 est opposé.

Exp. La L-Dopa associée à certains antiémétiques (Métoclopramide) → aggravation des signes parkinsoniens, en particulier akinésie et hypertonie, le médicament M2 empêche M1 de se fixer d'agir

**b/Mécanisme synergique** : l'effet des deux médicaments est potentialisé (> additif)

Exp : les rétroviraux anti HIV aux cours du traitement du SIDA, les antihypertenseurs, antalgiques

### **2/ Mécanismes pharmacocinétiques :**

Les perturbations du devenir de certains médicaments (dès leur administration → élimination) dans l'organisme sont très variables d'un individu à l'autre et peuvent survenir à toutes les étapes de leurs transformations.

**a- Absorption** : ce sont surtout des « précaution d'emploi »

Modification de la biodisponibilité d'un médicament soit par modification de la vitesse d'absorption ou de la quantité totale absorbée : diminution de la résorption (respecter d'un délai de 2 H avant ou attendre 6h après la prise de ces pansements ou chélateurs).

**Les chélateurs** : *Cholestyramine* fixe et retarde l'absorption digestive de la Thyroxine.

Résines chélatrices, charbons: chélation (formation de complexes insolubles) :

**La modification du pH gastrique ou intestinal**: Ex: Antiacides entrave l'absorption de nombreux médicaments : AVK ; AINS ; tétracycline ; Fer. ....

•**La modification de la motilité gastro-intestinale** : perturbe la durée de présence d'un médicament au niveau des muqueuses donc modifient les quantités résorbées :

- **Les Laxatifs, l'érythromycine accélèrent le transit gastro-intestinal**

- **le Métoclopramide** : accélère la vidange gastrique.

- **L'atropine** ralentit, la vidange gastrique

- **les antispasmodiques** ralentissent le transit gastro-intestinal.

### **b-Transport** :

\* Le médicament circule dans le sang soit sous forme liée aux protéines plasmatiques (transport et diffusion) ou sous forme libre (active).

➤ Certains médicaments, fortement fixés sur les protéines peuvent être déplacés de leur site de fixation par un médicament M2, ce qui entraîne un risque de surdosage.

Exp : - Anticoagulants oraux + Miconazole → le risque d'hémorragie.

AINS et Sulfamides : taux plasmatique de sulfamides augmente → hypoglycémie.

\*Transport cellulaire perturbé : la glycoprotéine P (P-gp) située dans la membrane polarisée des entérocytes, des hépatocytes et des cellules rénales joue un rôle de « pompe » permettant le passage d'une molécule pharmaceutique de part et d'autre des membranes. La P-gp et CYP3A4 travaillent synergiquement.

**La P-gp est la source d'une grande variabilité interindividuelle d'ordre pharmacocinétique car elle présente plusieurs propriétés :**

- 1) Son expression intestinale est variable d'un individu à l'autre car elle est en partie génétiquement déterminée.
- 2) Elle peut être inhibée par de nombreux médicaments qui sont la plupart du temps des inhibiteurs du CYP3A4
- 3) Elle peut être induite par des inducteurs communs au CYP3A4.

**c- Métabolisme :** le devenir du M est perturbé par les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques. C'est la conséquence de la modification de l'activité des enzymes du cytochrome P450 sous l'effet de certains M ou substances

\***Les inhibiteurs enzymatiques :** sont spécifiques d'une ou plusieurs enzymes.

Un médicament inhibiteur enzymatique M2 peut diminuer le métabolisme hépatique d'un médicament M1 → augmentation des concentrations plasmatiques de M1 → un surdosage et augmentation d'effets indésirables.

Exp d'inhibiteurs : Jus de pamplemousse, antifongiques azolés, les macrolides ; les antiprotéases

Exemple d'Im : - Alcaloïdes de l'ergot de seigle (Dihydroergotamine ergotamine) + macrolides (tous sauf Spiramycine) ergotisme, nécrose des extrémités....

-Cisapride + antifongiques azolés (fluconazole, kétoconazole, miconazole) : troubles du rythme ventriculaire. Cisapride + macrolides (tous sauf spiramycine) torsade de pointes.

\***les inducteurs enzymatiques :** ils accélèrent le métabolisme d'autres médicaments et diminuent ainsi de leurs effets= sous dosage. Exp d'inducteurs : Rifampicine, Carbamazépine, Dexaméthasone, Phénobarbital, Phénytoïne , Millepertuis

\* Noter que le résultat des Im diffère **dans les cas ou le métabolite est lui-même actif dans ce cas les inhibiteurs et les inducteurs auront l'effet inverse**

### **Interactions médicamenteuses et cytochromes :**

Les cytochromes P450 (CYP) sont des enzymes ubiquitaires intervenant dans le métabolisme de substrats endogènes ou exogènes, notamment médicamenteux. Ils se répartissent en familles (CYP1-2-3) et sous-familles (CYP1A -2C -2D -3A).

Parmi ces sous-familles, les principaux CYP impliqués dans le métabolisme des médicaments sont les suivants : CYP1A2, CYP2C8, CYP2D6, **CYP3A4**.

Le métabolisme des médicaments, principalement hépatique fait intervenir plusieurs CYP.

Chez l'homme, le CYP3A4 est quantitativement le plus important : il représente 30 % du contenu hépatique en CYP et est également présent au niveau de l'intestin grêle (entérocytes).

Environ 60% des médicaments métabolisés le sont par l'intermédiaire du CYP3A4.

#### ✓ **Modifications d'activité des CYP:**

**a/Augmentation de l'activité des CYP :** Le fait de substances inductrices, majorant la synthèse et l'activité des CYP

- Alcool (en prise chronique), Tabac.
- Millepertuis (plante médicinale).
- Certains médicaments, principalement des anti-infectieux et des antiépileptiques

**b/Diminution de l'activité des CYP :** Substances inhibitrices, principalement médicamenteuses :

- Antifongiques azolés, macrolides,
- inhibiteurs de protéases, antagonistes des canaux calciques.
- **Jus de pamplemousse**

### **d- Elimination :**

L'élimination rénale d'un médicament M1 peut être modifiée par un médicament M2 :

Modification du pH urinaire, compétition pour le transport actif, sécrétion tubulaire,

Exp. Méthotrexate (15mg/J) et Aspirine (>3g/j) : risque d'aplasie médullaire.

### **II/3- Mécanisme pharmaceutique :** incompatibilité physico-chimique

• Dans le mélange de soluté en perfusion : L'inactivation par le solvant, liée :

**1-Le pH:** Ex: Solutés glucosés (pH acide) inactivent les β Lactamines et les Céphalosporines.

**2-L'instabilité en solution aqueuse:** Ex: Pénicillines.

L'inactivation entre 2 médicaments : - soit *sans précipitation*: Ex: Pénicillines, Aminosides ou Tétracycline. Ou avec *précipitation*.

### **III/ Exemple pratique d'Im :**

Une même famille de médicament peut associer des **Im** dues à plusieurs mécanismes

- ✓ **Les Sulfamides** (antidiabétiques oraux, ATB).
- **Majoration** de l'effet hypoglycémiant : dangereuse !!!

- \* Le Miconazole per os et le Fluconazole ou par les médicaments ayant une forte affinité pour les protéines plasmatiques (AINS, diurétiques et antibactériens,...),
- \* Par une réduction de l'élimination rénale ou hépatique induite par les salicylés, la phénylbutazone, le probénécide, l'allopurinol ou le clofibrate ;
- \* Par l'ingestion aiguë d'alcool.
- \* Par les  $\beta$ -bloquants qui peuvent masquer les signes adrénergiques d'hypoglycémie.

➤ **Diminution** de l'effet hypoglycémiant par:

- \*Les glucocorticoïdes, \*Les  $\beta$ -mimétiques,
- \*Les inducteurs enzymatiques : phénobarbital, rifampicine...

✓ **Les anti vitamines K** : Les Ms susceptibles d'interagir avec les AVK sont très nombreux.

Si un autre traitement doit être débuté, modifié ou supprimé, il est nécessaire d'effectuer un contrôle de l'INR 3 à 4 jours après chaque modification et d'adapter la posologie de l'AVK en conséquence. Les Im sont liées au mécanisme pharmacologique des M associés (antiagrégants plaquettaires, etc.) ou pharmacocinétique (métabolisme) : **Augmentation** de l'activité anticoagulante des AVK sous sulfamides hypoglycémiant Im par mécanisme pharmacocinétique au niveau du transport.

**Sont contre-indiqués** : l'acide acétylsalicylique à forte dose, les AINS pyrazolés, le miconazole (voie générale et gel buccal), le millepertuis, etc.

**Sont déconseillés** : l'acide acétylsalicylique à faible dose, les AINS y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX 2, le chloramphénicol (voie générale).

**Nécessitent des précautions d'emploi** : l'allopurinol, l'aminoglutéthimide, l'amiodarone, les androgènes, les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, le bosentan, la carbamazépine, certaines céphalosporines, la cimétidine, le cisapride, la cholestyramine.....

✓ Autres : Attention AINS et aspirine.

Statines – Risque majoré rhabdomyolyse si association puissant inhibiteur enzymatique (certains macrolides: clarythromycine , erythromycine sauf la spiramycine) acide fusidique, jus de pamplemousse, azolés).

Inhibiteurs calciques et prescriptions inhibiteurs enzymatiques puissants (macrolides..) : attention sujets âgés

Contraception hormonale – Attention aux inducteurs enzymatiques.

Tuberculose – Attention rifampicine (+) toute la durée du traitement

#### **IV/ Les situations à risque d'Im : A rechercher**

**1/Poly médication** : le risque augmente avec le nombre de substance.

Intérêt d'une hiérarchisation des objectifs thérapeutiques avec une réévaluation régulière des bénéfices /risques : maladies chroniques : HTA, diabète....

**2/Patients âgés** : les poly pathologies fréquentes chez les sujets âgés augmentent le risque d'Im à cause du terrain (**insuffisance rénale latente**, à évaluer **AVANT** toute prescription (Formule MDRD) et à surveiller), augmentation de la sensibilité aux effets indésirables et de leur conséquences (chute avec risque de fracture ....)

**3/L'insuffisance rénale, insuffisance hépatique:**

Lors de la prescription on doit tenir compte de toutes les affections susceptibles de modifier les paramètres pharmacocinétiques (métabolisme et / ou élimination).

**Évaluer la fonction rénale AVANT toute prescription et la surveiller régulièrement.**

**4/ Anesthésie et chirurgie programmée :**

Certains médicaments sont arrêtés quelques jours avant le geste.

**5/ les patients dénutris, transplantés, les cancéreux, traitement au long cours...**

(Etude : 205 patients la prévalence d'Im potentielle est de 13% en cas d'association de 2 médicaments et de 82% dans une ordonnance de 7 médicaments).

**6/ Automédication** : souvent ignoré par le médecin et le pharmacien : anamnèse thérapeutique.

**7/ Association fixe** : notamment chez les malades chroniques.

#### **V/ Interactions médicaments-aliments :**

Parfois l'I m se produit suite à l'association d'un M à un aliment, à des plantes médicinales ou des compléments alimentaires entraînant soit :

Modification des concentrations plasmatiques, de l'efficacité ou de toxicité du médicament.

\* C'est le cas des AVK (Sintrom®, Previscan®) associés à des aliments riches en vitamines K

Exp : choux, épinards, céleri qui vont diminuer l'effet des AVK.

\* Etre prudent avec certains compléments alimentaires dits « naturels » car comporte des extraits de plantes avec risque d'Im.

\* Plus de 85 médicaments peuvent interagir avec le pamplemousse en raison d'une inhibition de ce dernier de leur métabolisme intestinal (CYP) avec comme conséquences une majoration de leurs concentrations plasmatiques et un risque accru d'évènements indésirables graves.

Cette Im dépend du délai entre la prise du médicament et de ce fruit ou de son jus

(200 mL) : < 4 h → risque maximal,

10h → risque de 50%,

24H → risque 25 %,

3 jours → annuler complètement ce risque.

Ex : d'I m Pamplemousse et M

- Simvastatine ou Atorvastatine : augmente leur concentration de 300-900% : risque de rhabdomyolyse, Ce n'est pas un effet de classe.

- Certains immunosuppresseurs : ciclosporine.

- La Carbamazépine

## **VI/Conséquences pratiques des Im :**

**1 - Au moment de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament, les principales voies métaboliques et les CYP impliqués doivent être identifiés "Propriétés pharmacocinétiques".**

**2 - En cas de prescription d'une association médicamenteuse, il convient de vérifier la présence d'inducteurs ou d'inhibiteurs** parmi les autres médicaments

**3 - Dans certains cas, pour contrebalancer l'effet de l'interaction, il est recommandé de modifier la posologie** du médicament associé à un inducteur ou à un inhibiteur.

**4 - L'adaptation posologique préconisée peut parfois être guidée :**

- Par la mesure des concentrations plasmatiques du médicament associé, en cas de médicaments à marge thérapeutique étroite : immunosuppresseurs, anticonvulsivants...
- Par le suivi d'autres paramètres : anticoagulants oraux : INR, anti arythmiques : ECG.

**5 - L'arrêt d'un inducteur ou d'un inhibiteur doit s'accompagner :**

- D'un retour à la posologie initiale du médicament associé avec un suivi rigoureux.

### **Recommandations en cas d'Im :**

- Remplacement du M associé par une substance ayant un effet thérapeutique comparable.

- Si l'association est inévitable, il faut :

- Informer le patient des risques et effets indésirables.
- Mettre en place une surveillance renforcée clinique et / ou biologique.

### **VI/Conclusion :**

La « dangerosité » possible des Im impose une bonne connaissance de leurs mécanismes et une bonne réflexion avant de rajouter un médicament dans une ordonnance.

En mesurant les bénéfices et risques encourus par le patient il faut toujours « **penser interactions** » d'où l'importance de l'interrogatoire thérapeutique (médicaments prescrits, automédication, phytothérapie...).

Eviter de prescrire **sans le savoir** et **sans surveillance** des médicaments à risque d'Im majeure.

Enfin informer les patients du risque d'interaction, des précautions, des effets indésirables, permet d'assurer une meilleure observance et efficacité du traitement.

**Toute prescription pluri médicamenteuse multiplie les Im et l'iatrogénie**

## Annexes

### 1-Interaction pharmacodynamiques : Exemples d'association formellement contre-indiqués

mécanisme	médicaments	risque	alternative
Antagonisme	<ul style="list-style-type: none"> <li>L-DOPA (Modopar®, Sinemet®) + antiémétiques (métoclopramide : Primpéran®, Anausin®, métopimazine : Vogalène®)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>aggravation de la maladie de Parkinson</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>utiliser la dompéridone (Motilium®, Peridys®) comme antiémétique (ne passe pas la barrière hémoméningée)</li> </ul>
Synergie	<ul style="list-style-type: none"> <li>fibrate + fibrate (fénofibrate : Lipanthyl®, bézafibrate : Béfizal®, gemfibrozil : Lipur®, etc.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>rhabdomyolyse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ne pas associer deux fibrates</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>ergotamine ou dihydroergotamine + triptans (sumatriptan : Imigrane®, zolmitriptan : Zomig®, naratriptan : Naramig®, etc.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>hypertension artérielle, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pas d'association de deux médicaments très vasoconstricteurs : respecter un intervalle de 24 h entre les deux traitements</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>IMAO (iproniazide : Marsilid®, moclobémide : Moclamine®, sélégiline : Déprenyl®, linézolide : Zyvoxid®) + tramadol : Topalgic®, etc.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>syndrome sérotoninergique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>utiliser un autre antalgique opiacé (codéine, d-propoxyphène, etc.)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>tétracyclines + rétinoïdes (isotrétinoïne : Roaccutane® et génériques, acitrétine : Soriatane®)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>hypertension intracrânienne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>utiliser une autre classe d'antibiotiques</li> </ul>

### 2-Interaction pharmacocinétique :

mécanisme	médicaments	risque	alternative
Compétition au niveau des protéines	<ul style="list-style-type: none"> <li>anticoagulants oraux + aspirine (<math>\geq 3g/24h^*</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>hémorragie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>utiliser du paracétamol</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>anticoagulants oraux + miconazole (Daktarin®)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>hémorragie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>utiliser un autre antifongique</li> </ul>
Métabolisme hépatique	<ul style="list-style-type: none"> <li>dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine, méthysergide + macrolides (tous sauf spiramycine : Rovamycine®)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nécrose des extrémités</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>utiliser une autre classe d'antibiotique</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>cisapride (Prépuksid®) + macrolides (tous sauf spiramycine per os : Rovamycine®)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>torsade de pointes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>utiliser une autre classe d'antibiotique ou arrêt temporaire du cisapride</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>cisapride + antifongiques (flucanazole : Triflucan®, itraconazole : Sporanox®, kétoconazole : Nizoral®, miconazole : Daktarin®)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>torsade de pointes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>utiliser un autre antifongique ou arrêt temporaire du cisapride</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>atorvastatine : Tahor®, simvastatine : Zocor®, Lodalès® + antifongiques azolés (itra-, kétoconazole)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>rhabdomyolyse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>utiliser d'autres antifongiques ou d'autres statines ou interrompre provisoirement la statine</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>anticoagulants oraux + miconazole (Daktarin®)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>hémorragie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>utiliser un autre antifongique</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>sulfamides hypoglycémiant + miconazole (Daktarin®)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>hypoglycémie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>utiliser un autre antifongique</li> </ul>
Élimination rénale	<ul style="list-style-type: none"> <li>méthotrexate (<math>&gt;15mg/semaine</math>) + aspirine <math>\geq 3g/j</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>augmentation du risque d'aplasie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>utiliser du paracétamol</li> </ul>

\* association déconseillée à posologie inférieure