

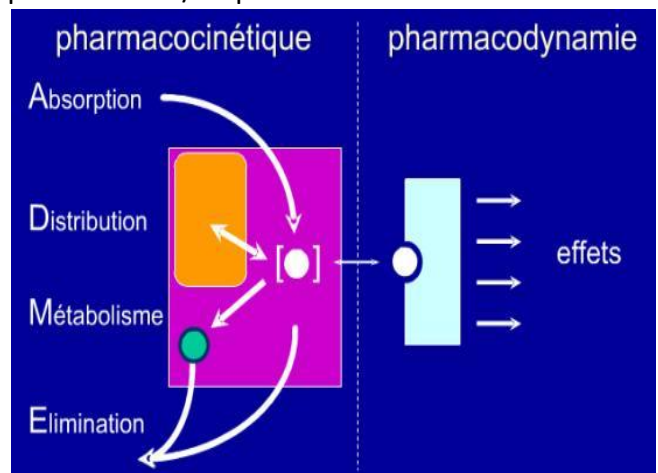
Interactions médicamenteuses

Introduction

- L'interaction médicamenteuse correspond à la modification de l'effet d'un médicament par l'administration simultanée ou successive d'un autre
- La modification peut concerner : l'intensité, la durée ou le délai de l'apparition de l'effet
- La poly-prescription augmente le nombre d'interférences d'une manière géométrique

Types d'associations

- **Associations fixées par le médecin** : en principe, il faut éviter, autant que possible, d'administrer à la fois et par une seule indication plus de 3 drogues de catégories différentes.
- **Associations fortuites** : c'est l'automédication
- **Additivité** : effet de $(A+B) = \text{effet de A} + \text{effet de B}$
- **Antagonisme** : effet de $(A+B) < \text{effet de A} + \text{effet de B}$. L'effet des deux médicaments M1 et M2 est opposé
- **Synergie** (ou potentialisation) : effet de $(A+B) > \text{effet de A} + \text{effet de B}$. La somme des effets des deux médicaments est supérieure à leur simple addition
- **Interactions utiles** : additivité et synergie → augmentation de l'effet thérapeutique. Permet de diminuer les posologies de chacun des médicaments associés pour obtenir l'effet thérapeutique → augmentation de la sécurité d'utilisation et du rapport bénéfice/risque
- **Interactions indésirables** :
 - Interactions pharmacocinétiques
 - Interactions pharmacodynamiques
 - Incompatibilités médicamenteuses



Épidémiologie

- La prévalence des interactions médicamenteuses délétère se situe autour de 10% des cas de la pharmacovigilance
- Le taux de mortalité et la durée d'hospitalisation croît de manière exponentielle avec le nombre de médicament prescrits
- Le sujet âgé ou poly pathologique sont les plus exposés

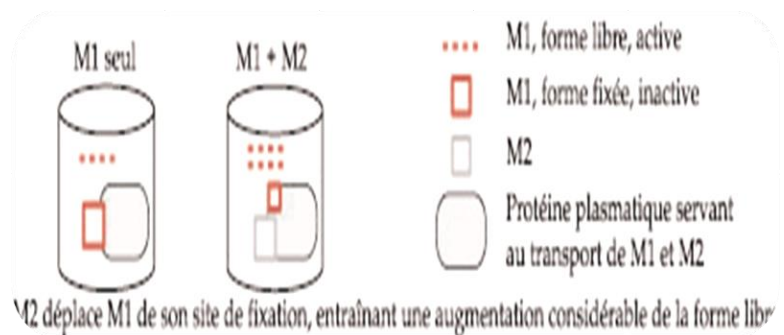
Interactions de nature pharmaceutique

- **Inactivation par le solvant** : liée :
 - pH : sérum glucosé isotonique + β -Lactamine ou Céphalosporine
 - Instabilité en solution aqueuse : Pénicilline
- **Inactivation entre 2 médicaments** : Pénicillines, Aminosides ou Tétracycline
- **Interaction directe entre acides et bases** : Protamines et Héparine (acide)
- **Inactivation par fixation d'un médicament sur l'autre** : Digitaliques et Tétracyclines

Interactions de nature pharmacocinétique

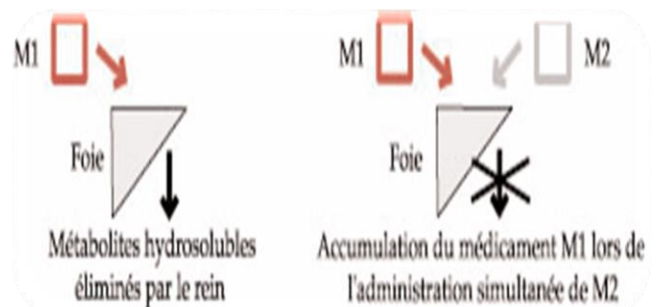
- C'est la modification de la relation entre la dose administrée et la concentration plasmatique de médicament actif
- Peuvent toucher chacune des différentes étapes du devenir du médicament dans l'organisme :
 - **Interactions au niveau de la résorption digestive** : diminution de la quantité absorbée : médicament < concentration thérapeutique
 - **Facteurs d'interaction** :
 - ✓ **pH** : la modification de l'acidité gastrique peut modifier l'absorption d'un autre médicament (antiacides)
 - ✓ **Motilité gastro-intestinale** : vidange gastrique retardée (morphinique, Atropine, antispasmodique) ou accélérée (Métoclopramide, laxatif, Érythromycine)
 - ✓ **Formation de complexes** : Tétracyclines et sels de calcium ou de fer
 - ✓ **Fixation sur résine** : cholestyramine
 - ✓ **Bol alimentaire** : absorption diminuée par la prise d'aliments

- **Au niveau des protéines plasmatiques** : 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



- **Métabolisation** :

- **Inducteurs enzymatiques** : un médicament inducteur enzymatique M2 peut augmenter le métabolisme hépatique d'un médicament M1, entraînant une baisse des concentrations plasmatiques de M1, aboutissant à une inefficacité
- **Inhibiteurs enzymatiques** : un médicament inhibiteur enzymatique M2 peut diminuer le métabolisme hépatique d'un médicament M1, entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de M1, réalisant ainsi un surdosage



Inhibiteurs	Inducteurs
<ul style="list-style-type: none"> • Antiarythmiques : Amiodarone (Cordarone®), Quinidine (Quinimax®) • Antifongiques : Fluconazole (Triflucan®), Itraconazole (Sporanox®), Kétoconazole (Nizoral®), Miconazole (Daktarin®) • Antiprotéases : Amprénavir (Agenérase®), Indinavir (Crixivan®), Nelfinavir (Viracept®), Ritonavir (Norvir®, Kalétra®), Enoxacine (Enoxor®) • Inhibiteurs calciques : Diltiazem (Tildiem®), Vérapamil (Isoptine®) • Macrolides : Clarithromycine (Zeclar®), Érythromycine, Josamycine (Josacine®)... • Autres : jus de pamplemousse 	<ul style="list-style-type: none"> • Anticonvulsivants : Carbamazépine (Tégretol®), Phénobarbital (Gardéнал®), Phénytoïne (Di-Hydan®) • Antifongique : Griséofulvine (Griséfuline®) • Antirétroviraux : Efavirenz (Sustiva®), Névirapine (Viramune®) • Rifamycines : Rifabutine (Ansaticpine®), Rifampicine (Rifadine®) • Autres : alcool (consommation excessive chronique), tabac, millepertuis

- **Au niveau de l'excrétion** : l'élimination rénale d'un médicament M1 peut être modifiée par un médicament M2 : modification du pH urinaire, excrétion tubulaire (corticoïdes + AINS), compétition pour le transport actif

Interactions de nature pharmacodynamique

- Ces interactions surviennent à la suite d'une action directe ou indirecte au niveau d'un récepteur, d'un système de transduction et/ou au niveau des systèmes effecteurs eux même sans modification des concentrations plasmatiques des produits en cause

Mécanisme	Médicaments	Risque	Alternative
Antagonisme	L-DOPA (Modopar [®] , Sinemet [®]) + antiémétiques (Métopimazine : Vogalène [®] ; Primpéran [®] , Anausin [®] ; Métoclopramide : Primpéran [®] , Anausin [®] ; Métopimazine : Vogalène [®])	Aggravation de la maladie de Parkinson	Utiliser la Domperidone (Motilium [®] , Peridys [®]) comme antiémétique (ne passe pas la barrière hémoméningée)
Synergie	Fibrate + fibrate (fénofibrate : Lipanthyl [®] ; Bézafibrate : Béfizal [®] ; Gemfibrozil : Lipur [®])	Rhabdomyolyse	Ne pas associer deux fibrates
	Ergotamine ou Di-hydro-ergotamine + triptans (Sumatriptan : Imigrane [®] ; Zolmitriptan : Zomig [®] ; Naratriptan : Naramig [®])	Hypertension artérielle, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral	Pas d'association de deux médicaments très vasoconstricteurs : respecter un intervalle de 24h entre les deux traitements
	IMAO (Iproniazide : Marsilid [®] ; Moclobémide : Moclamine [®] ; Sélégiline : Déprenyl [®] ; linézolide : Zyvoxid [®]) + Tramadol (Topalgic)	Syndrome sérotoninergique	Utiliser un autre antalgique opiacé (codéine, d-propoxyphène)
	Tétracyclines + rétinoïdes (Isotrétinoïne : Roaccutane [®] et génériques ; Acitrétine : Soriatane [®])	Hypertension intracrânienne	Utiliser une autre classe d'antibiotiques

- Les interactions médicamenteuses sont classées en fonction de la gravité :
 - **Contre-indication** : ABSOLU
 - **Association déconseillée** : évitée de préférence, sinon mesures adaptées (surveillance +++)
 - **Précautions d'emploi** : association possible en respectant les recommandations (cas le plus général)
 - **À prendre en compte** : destinée à attirer l'attention, pas de préconisation de conduite à suivre
- Attention à la durée d'action des médicaments quand on arrête un médicament avant d'en instaurer un autre qui ne doit pas être associé

Prévention

En cas d'exacerbation de l'effet : interroger le patient sur co-prescriptions, rechercher automédication, prise de produits de phytothérapie, en cas d'induction enzymatique, concomitance, des prises non nécessaire, molécules à index thérapeutique étroit

Conclusion

Le praticien doit toujours penser au risque d'interaction, surtout les plus courantes pour éviter les accidents