

LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

I- INTRODUCTION :

Les interactions médicamenteuses "IM", avec leurs avantages et inconvénients, ont été favorisées par :

- ✓ La mise sur le marché de produits de plus en plus actifs, donc plus agressifs.
- ✓ La prescription de plusieurs médicaments chez le même malade.
- ✓ Le développement de la pharmacocinétique.

Les études statistiques de la prescription médicamenteuse révèlent une moyenne de 3 spécialités, avec parfois plusieurs produits actifs pour chaque spécialité.

Les affections chroniques, nécessitant des traitements de longue durée, rendent la polyprescription obligatoire.

Avec cette polyprescription, le nombre d'interférences augmente d'une manière géométrique.

Ex: Diabétique Hypertendu qui fait un IDM: 2 ou 3 Antihypertenseurs + 1 ou 2 antidiabétiques + Anticoagulant + somnifère + Anticonstipant (automédication.)

II- TYPES D'ASSOCIATIONS :

- A- Les associations fixées d'avance: Rejetées scientifiquement du fait de la grande variation individuelle.
- B- Les associations fixées par le médecin: Le choix de l'association et le rapport des doses revient au 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.
- C- Les associations fortuites: C'est l'automédication alors que le malade est déjà sous traitement (Ex: Aspirine® + Cure d'Anticoagulants.) Les interférences vont soit vers l'inhibition, soit vers la potentialisation, exposant le malade à une diminution ou une augmentation de l'activité thérapeutique, donc à un sous-dosage ou un surdosage.

III- NIVEAUX D'ACTION DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES (MÉCANISMES - IMPACTS D'ACTION):

A- INTERACTIONS DIRECTES DANS LE MÉLANGE DE SOLUTÉ EN PERFUSION:

- 1. L'inactivation par le solvant, liée :
 - ✓ Le pH: Ex: Solutés glucosés (pH acide) (inactifs) → β Lactamines et les Céphalosporines.
 - ✓ L'instabilité en solution aqueuse: Ex: Pénicillines.

211

- 2. L'inactivation entre 2 médicaments, avec ou sans précipitation:
 - ✓ Sans précipitation: Ex: Pénicillines, Aminosides ou Tétracycline.
 - ✓ Avec précipitation: Par modification de la polarité.
- 3. L'interaction directe entre acides et bases: Ex: Protamines et Héparine (acide.)
- 4. L'inactivation par fixation d'un médicament sur l'autre: Ex: Hydrolysât de protéines (fixe) → Digitaliques et Tétracyclines.
- 5. L'inactivation par photo-oxydation de substances très réductrices: Ex: Tétracyclines.

B- INTERACTIONS AU NIVEAU DE LA RÉSORPTION DIGESTIVE:

Par inhibition ou accélération, soit d'un médicament sur un autre, soit d'une transformation métabolique d'un médicament dans l'intestin.

Ex:

- ❖ Cholestyramine (fixe et retarde l'absorption digestive) → Aspirine®, Thyroxine et Morphine.
- ❖ Phénobarbital (inhibe l'absorption digestive) → Griséofulvine. Lipides (accélère l'absorption digestive) → Griséofulvine.
- ❖ Métoclopramide (accélère l'absorption digestive) → Alcool. Caféine (accélère l'absorption digestive) → Ergotamine.

Les mécanismes sont :

- 1- La modification du pH gastrique ou intestinal: Ex: Antiacides.
- 2- La modification de la motilité gastro-intestinale: Ex: Laxatifs et Antispasmodiques.
- 3- La chélation: Ex: Tétracyclines, Mg, Al et Fe.
- 4- L'adsorption: Ex: Charbon et Kaolin.
- 5- La fixation sur résine: Ex: Médicaments à caractère acide (fixent) → Cholestyramine.
- 6- Mécanismes inconnus: Ex: Phénobarbital et Griséofulvine.
- 7- Biotransformation par certains enzymes...

C- INTERACTIONS PAR COMPÉTITION AU NIVEAU DES PROTÉINES PLASMATIQUES:

Le fait de délier un médicament des protéines augmente sa forme libre et donc potentialise son effet et augmente sa toxicité. Ce fait peut à l'inverse diminuer l'action en accélérant son élimination.

Ex:

- ❖ Les médicaments à caractère acide et liposoluble sont souvent fortement liés aux protéines.
- ❖ Les médicaments à caractère basique sont peu liés aux protéines plasmatiques, sauf la Phéntoune.

La compétition s'applique aux médicaments acides utilisés à fortes doses, très fortement liés aux protéines, d'élimination lente avec une marge thérapeutique étroite.

- ❖ AINS, Anticoagulant (AVK) et l'Albumine :

Albumine + AINS + Anticoagulant = Concentration plasmatique de l'Anticoagulant \uparrow

→ Risque d'hémorragie

- ❖ AINS, Sulfamide (ADO) et l'Albumine :

Albumine + AINS = Concentration plasmatique du Sulfamide \uparrow → Risque d'hypoglycémie

Il faut donc penser aux IM chez le diabétique et le cardiaque sous Anticoagulant, surtout que les AINS sont largement utilisés.

D- INTERACTIONS PAR COMPÉTITION AU NIVEAU DES RÉCEPTEURS CELLULAIRES:

Cette interaction est parfois utilisée exprès.

Ex:

- ❖ β bloquant (bloquent l'effet) → Catécholamines et inhibiteurs de l'Angiotensine II dans l'HTA.
- ❖ Antifolique: Méthotrexate (bloquent l'incorporation cellulaire) → Acide folique.
- ❖ Vitamine K (bloque par antagonisme compétitif) → Antivitamine K (traitement du surdosage aux AVK)

Parfois, il y a effet additif

Ex: Curarisants → Aminoglycosides.

Tranquillisants → Hypnotiques.

E- INTERACTIONS PAR INDUCTION OU INHIBITION ENZYMATIQUE DE LA BIOTRANSFORMATION MÉDICAMENTEUSE:

Un médicament peut stimuler ou inhiber la dégradation d'un autre médicament et ainsi, respectivement, inhiber ou augmenter son action thérapeutique.

Cette action est liée aux enzymes microsomaux du réticulum endoplasmique hépatocytaire (Cytochrome P450 et ALA synthétase) responsables de la métabolisation des médicaments. Cette action est lente à s'installer et demande quelques jours à quelques semaines.

Ces inducteurs sont des médicaments liposolubles, à demi vie longue et d'élimination lente avec une concentration hépatique. Ex: Anticonvulsivants (Phenobarbital) et Antibiotiques (Rifampicine et Griseofulvine.)

Les effets thérapeutiques ou toxiques du produit induit sont diminués. Cependant, les métabolites peuvent être plus toxiques.

Le médicament induit doit

- 1- Faire partie des médicaments qui subissent une transformation métabolique intense.
- 2- Être métabolisé en métabolites inactifs.

Ex:

- ❖ Rifampicine (induit) → INH ☒ Devient plus toxique = ictère.
- ❖ Phénobarbital (induit) → Pilule ☒ Dégradation importante = risque de grossesse.
- ❖ Phénobarbital (induit) → Glycuronyl-transférase ☒ Diminution de l'ictère dans la maladie de Gilbert.
- ❖ Phénobarbital et Tegretol® (induit) → ALA synthétase → Crise douloureuse dans la porphyrie.

F- INTERACTION PAR COMPÉTITION AU NIVEAU DE L'EXCRÉTION MÉDICAMENTEUSE:

Se fait soit par :

- 1- Accélération:

Ex: Alcalinisants (accélèrent l'élimination) → Barbituriques (traitement de l'intoxication au Gardéna®.)

- 2- Blocage:

Ex:

- ❖ Probenécide (bloque l'élimination) → Pénicilline.
- ❖ Diurétiques (bloquent l'élimination) → Acide urique.

IV- CONCLUSION :

La pathologie chronique impose une polymédication qui augmente le risque d'IM.

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