

Les interactions médicamenteuses

Dr KEDARI A
6ème Année médecine

Définition

Modification cliniquement significative des effets d'un médicaments lors de co-administration d'un autre médicament, d'aliment, d'alcool ou de tabac

C'est la 1ère cause d'iatrogénie médicamenteuse.

Conséquences des interactions

- Peuvent être bénéfiques ou néfastes :
 - 1) Interactions utiles
 - 2) Interactions indésirables

Les interactions utiles

Améliorer l'efficacité: association de plusieurs antituberculeux pour éviter la sélection des mutants résistants, plusieurs anti hypertenseurs pour améliorer le contrôle de TA

Réduire les effets indésirables: anti cholinergique pour réduire les troubles induits par les antipsychotiques, plusieurs anti hypertenseurs permet de réduire les doses et donc les effet indésirable propre à chaque médicament

Interactions indésirables

Contre-indication : Elle revêt un caractère absolu et ne doit pas être transgressée: AVK+ Ketokonazole: risque hémorragique

Association déconseillée Elle doit être le plus souvent évitée, sauf si nécessité. impose une surveillance étroite du patient.

Analgésique morphinique + alcool= sédation importante
Candesartan+ Amiloride= hyperkaliémie

Interaction indésirables

Précaution d'emploi L'association est possible dès lors que sont respectées certaines recommandations (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, biologique, etc...). **Exp:** **ACETAZOLAMIDE + CARBAMAZEPINE** = Surveillance clinique et, si besoin, contrôle des concentrations plasmatiques de carbamazépine et réduction éventuelle de sa posologie.

A prendre en compte Le risque d'interaction médicamenteuse existe, même s'il est trop faible; aucune recommandation pratique ne peut être proposée. Il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association. **Aspirine + GLUCOCORTICOÏDES**= risque hémorragique (mais faible).

Types d'interactions

Interactions pharmacocinétiques

Interactions pharmacodynamiques

Incompatibilités physicochimiques (n'est pas vraiment considéré comme une interaction)

Interactions pharmacocinétiques

- Surviennent à toutes les étapes du devenir du médicament dans l'organisme:
- Absorption
- Distribution
- Métabolisme
- Élimination

Interaction au niveau de la phase d'absorption

- Risque de modification de la biodisponibilité:
 - 1) Par modification du pH: le cas des antiacides qui réduisent l'absorption des AINS et des pénicillines administrées par voie orale
 - 2) Par formation de complexe (chélation):
Tetracycline et les ions Ca, Mg, Fe (ne jamais administré avec le lait)

Interaction au niveau de la phase d'absorption

- 3) Par adsorption: résines (cholestyramine) et charbon activé avec la plupart des médicaments
- 4) par modification de la vitesse de la vidange gastrique: accélérée avec le métopropramide ou bien réduite avec les opiacés et les anticholinergiques

Interaction au niveau de la phase d'absorption

- 5) par modification de la motilité intestinale: les laxatifs altèrent l'absorption de la plupart des médicaments
- 6) Inhibition du transport actif: acide folique avec la phénytoïne, acides aminés et α methyl dopa

Interaction au niveau de la phase de distribution

Augmentation de la forme libre par compétition entre deux médicaments ayant une forte affinité pour les protéines plasmatiques

- Association AINS + sulfamides hypoglycémiantes => hypoglycémie brutale
- Association fibrates + AVK => risque hémorragiques

Interaction au niveau de la phase du métabolisme

- Modification du métabolisme par induction, ou inhibition enzymatique. les conséquences sont en fonction de l'activité du médicament et du métabolite (échec thérapeutique ou bien effet toxique)
- Concerne essentiellement le CYP 450 mais aussi les enzymes de la conjugaison (UGT1)

Interaction au niveau de la phase du métabolisme

- inhibition enzymatique: immédiate

médicament inhibiteur enzymatique:

cimétidine, fluvoxamine, ciprofloxacine, ritonavir, fluoxétine, paroxétine, sertraline, acide valproïque....

peut être observé avec des aliments comme le jus de pamplemousse

Interaction au niveau de la phase du métabolisme

- Induction enzymatique: retardée et persiste après l'arrêt d'administration de l'inducteur

médicaments inducteurs enzymatiques:
carbamazépine, rifampicine, phénobarbital,
phénytoïne

Peut s'observer avec des produits non
médicamenteux: alcool, tabac, millepertuis

Interaction au niveau de la phase d'élimination

- Essentiellement lors de la réabsorption tubulaire par modification du pH:

Se fait par mécanisme passif et donc ne concerne que la forme non ionisée

L'élimination des acide faible est accrue lors de l'alcalinisation des urines (utilisée lors d'intoxication aux salicylés)

Interaction au niveau de la phase d'élimination

- La sécrétion tubulaire (transport actif): probénicide et pénicilline (interaction recherchée)
- La filtration glomérulaire: Les AINS diminuent la synthèse des prostaglandines et diminuent donc le débit de filtration glomérulaire.

Interactions pharmacodynamiques

- Soit $E(A)$ = effet du médicament A, $E(B)$ = effet du médicament B et $E(A+B)$ = effet de l'association de A et B
- Synergie : peut être soit:
 - 1) additive
 $E(AB) = E(A) + E(B)$
 - 2) renforçatrice (Potentialisation)
 $E(AB) > E(A) + E(B)$
- Diminution d'effet (antagonisme)
 $E(AB) < E(A) + E(B)$

La Synergie

- Les médicaments agissent sur des récepteurs différents mais dans le même sens d'action pharmacologique, elle permet :
- une meilleure prise en charge de la pathologie
- réduire les doses et donc les effets indésirables

Exp: B2mimétique et anticholinergique dans le traitement de l'asthme

diurétique et B bloquant dans le traitement de l'HTA

- Parfois responsable d'effet indésirable: plusieurs anti HTA et risque d'hypotension orthostatique

L'antagonisme

- Lorsqu'un médicament diminue ou supprime les effets d'un autre

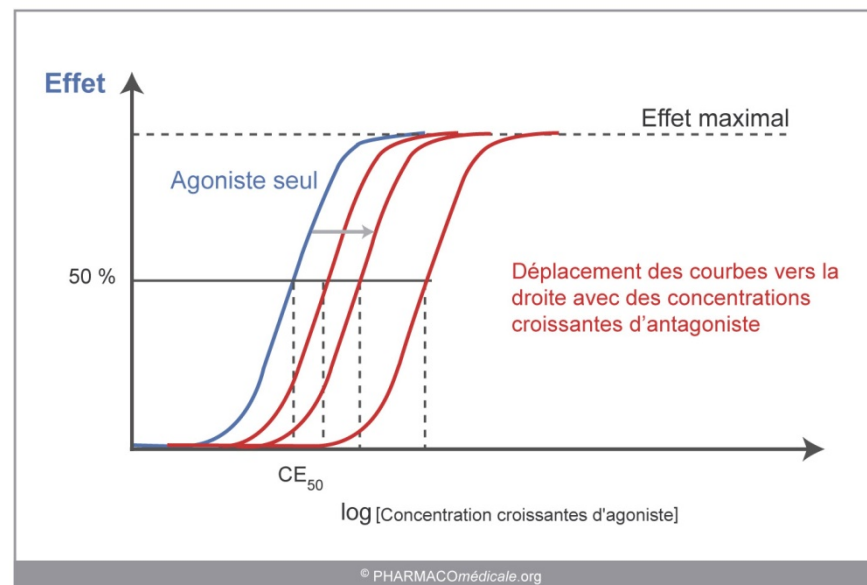
Antagonisme compétitif

Antagonisme non compétitif

Antagonisme fonctionnel

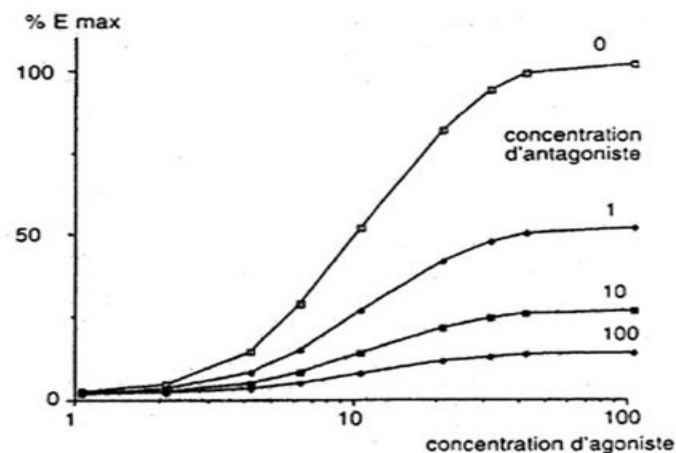
Antagonisme compétitif

- Agoniste et antagoniste occupent le même récepteur de manière réversible
- Exp: Dobutamine et Atenolol sur les récepteurs B1 cardiaques



Antagonisme non compétitif

- L'antagoniste se lie au niveau du récepteur sur un site distinct du site de liaison de l'agoniste (site allostérique), Exp : insensibilisation du récepteur nicotinique à l'acétylcholine en présence d'anesthésique locaux



Non compétitif

Antagonisme fonctionnel

- Modification d'un paramètre biologique dans un sens opposé

Le sympathique et le parasympathique (agoniste adrénergique et agoniste cholinergique)

Agoniste $\alpha 1$ et agoniste $\beta 2$

Les incompatibilités médicamenteuses

- *incompatibilités physico-chimiques*
- *Peuvent* entraîner une précipitation ou une coloration mais également des réactions chimiques invisibles

Ceftriaxone et sels de Ca^{++} (précipitation)

Anticorps monoclonaux et sérum glucosé
(dénaturation)

Merci

