

LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

I-INTRODUCTION :

- La pharmacologie renseigne généralement sur l'effet d'un médicament isolé.
- 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 *décal* de l'apparition de l'effet.
- La prescription simultanée de plusieurs médicaments peut donner lieu à des *interactions médicamenteuses* parfois bénéfiques, d'autres fois néfastes.
- En pratique thérapeutique : Les affections chroniques, nécessitant des traitements de longue durée, rendent la *poly prescription* obligatoire ce qui augmente le nombre d'interférences d'une manière géométrique.

II- TYPES D'ASSOCIATIONS :

- Les différents types d'associations sont :
- Les associations *fixées par le médecin*: En principe, il faut éviter, autant que possible, d'administrer à la fois et pour une seule indication plus de 3 drogues de catégories différentes.
- *Les associations fortuites*: C'est l'**automédication**
- Les interactions médicamenteuses sont le résultat d'une co-administration avec n'importe quel autre xénobiotique (médicament, alcool, alimentation homéopathie...) dont les conséquences :
- 1. **Synergie additive** : les effets des deux médicaments s'ajoutent arithmétiquement
- 2. **Potentialisation** la somme des effets des deux médicaments est supérieure à leur simple addition
- 3. **Antagonisme** : l'effet d'un médicament est diminué ou supprimé lors de l'administration du second médicament

III – EPIDEMIOLOGIE

- La prévalence des interactions médicamenteuse 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 est le plus exposé.

IV- MECANISMES DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES INDESIRABLES

1- INTERACTIONS DE NATURE PHARMACEUTIQUE :

- 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*: Par modification de la polarité.

2- INTERACTIONS DE NATURE PHARMACOCINETIQUE :

- Toutes les étapes du devenir d'un médicament dans l'organisme peuvent a priori être le siège d'une interaction ou d'un parasitage

a. INTERACTIONS AU NIVEAU DE LA RÉSORPTION DIGESTIVE

Les chélateurs : *Cholestyramine* fixe et retarde l'absorption digestive de la Thyroxine ; AINS et sulfamide , tétracyclines et sels de calcium ou de fer forment un composé insoluble non résorbé

- **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 Métopropramide** : accélère la vidange gastrique.
 - L'**atropine** ralentit, la vidange gastrique
 - **les antispasmodiques** ralentissent le transit gastro-intestinal

b. INTERACTIONS PAR COMPÉTITION AU NIVEAU DES PROTÉINES PLASMATIQUES:

- rappelons que les médicaments sont en règle transportés par les protéines plasmatiques (fixation) mais que seul la fraction libre est responsable de l'activité pharmacologique
- une défixation d'un médicament par un autre peut conduire à une élévation brutale de la fraction libre et donc potentialise son effet et augmente sa toxicité:

- AINS + Anticoagulant : le taux plasmatique de l'Anticoagulant $\uparrow\uparrow$ → Risque d'hémorragie
- AINS + Sulfamide (ADO) : le taux plasmatique du Sulfamide $\uparrow\uparrow$ → Risque d'hypoglycémie.

c- INTERACTIONS AU NIVEAU DU METABOLISME:

- 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 (quelques jours à quelques semaines)
- **les médicaments inducteurs enzymatiques** : accélèrent le métabolisme ce qui *réduit l'effet thérapeutique* :
 - rifampicine induit le métabolisme des contraceptifs oraux et de la digitoxine
 - le phénobarbital induit le métabolisme des AVK et de la phénytoïne.

- **Les médicaments inhibiteurs enzymatiques** ralentissent le métabolisme ce qui favorise l'effet thérapeutique avec *risque de toxicité* :
 - les macrolides inhibent le métabolisme de la théophylline et de la digoxine
 - l'isoniazide inhibent le métabolisme ketoconazole et de la warfarine

d. INTERACTIONS AU NIVEAU DE L'EXCRETION

- ***l'excrétion hépatique*** peut être ralentie par diminution du débit sanguin dans la circulation porte-cave (B-bloquant, antiH2 : omeprazole)
- ***L'élimination rénale*** d'un médicament peut être modifiée par un 2^{ème} médicament par :
 - *modification du pH urinaire* (le phénobarbital est éliminé si PH est alcalin),
 - *compétition pour le transport actif* (sulfamides + pénicilline),
 - *sécrétion tubulaire* (probenecide et la quinidine inhibent la sécrétion tubulaire de la pénicilline et de la digoxine respectivement ,
 - la réabsorption tubulaire de Lithium est augmentée par un régime désodé, par les AINS, y compris les inhibiteurs de COX2, par les IEC, par les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II)

3. INTERACTION 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 :

neuroleptiques (sauf la clozapine) et agonistes dopaminergiques ou L-Dopa : antagonisme pharmacologique au niveau des récepteurs dopaminergiques

- cardioglycosides + médicaments hypokaliemiants = cardiotoxicite
- analgésiques morphiniques et dépresseurs du système nerveux central (barbituriques, antidépresseurs sédatifs, neuroleptiques, benzodiazépines...) : effet dépresseur central majoré.

CONCLUSION.

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

Dr : GUERZA. O

REFERENCES :

- 1.C. Abbara, B. Lelièvre, D. Bourneau-Martin, B. Diquet. Interactions médicamenteuses en pratique quotidienne. EMC - AKOS (Traité de Médecine) 2013;9(1):1-5 [Article 1-0130].
- 2.C. Loichot et M. Grima« Interactions médicamenteuses », Module de Pharmacologie Générale Faculté de Médecine de Strasbourg DCEM1 2005/2006 - Mise à jour : septembre 2004
- 3 www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/Pharmacovigilance/CRPV1/interactions.html

ANNEXES : Récapitulatif de quelques associations formellement contre-indiquéeswww.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/Pharmacovigilance/CRPV1/interactions.html**Interaction pharmacodynamique**

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

Interaction pharmacocinétique

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