

Les Interactions Médicamenteuses

Maîtriser la Complexité pour la
Sécurité du Patient

Dr S. Behloul

Université des sciences de la santé, Faculté de
Pharmacie, Laboratoire de pharmacologie

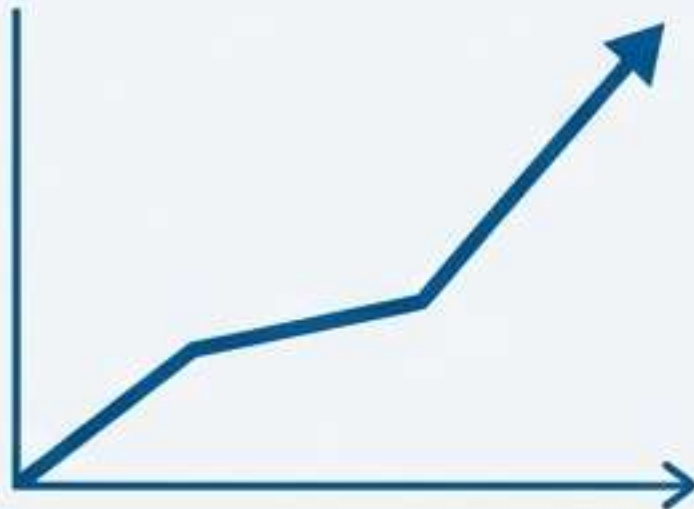
3^{ème} année médecine dentaire

Année universitaire 2025-2026

Introduction - Le Contexte Clinique

La compréhension des interactions médicamenteuses est devenue un impératif clinique en raison de plusieurs facteurs convergents :

Polymédication



Prescription de multiples médicaments à un même patient.

Vieillessement de la population



Les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir plusieurs pathologies et de prendre plusieurs médicaments.

Émergence de pathologies complexes



La gestion de maladies chroniques ou multiples nécessite souvent des schémas thérapeutiques complexes.

Définition - De Quoi Parle-t-on ?

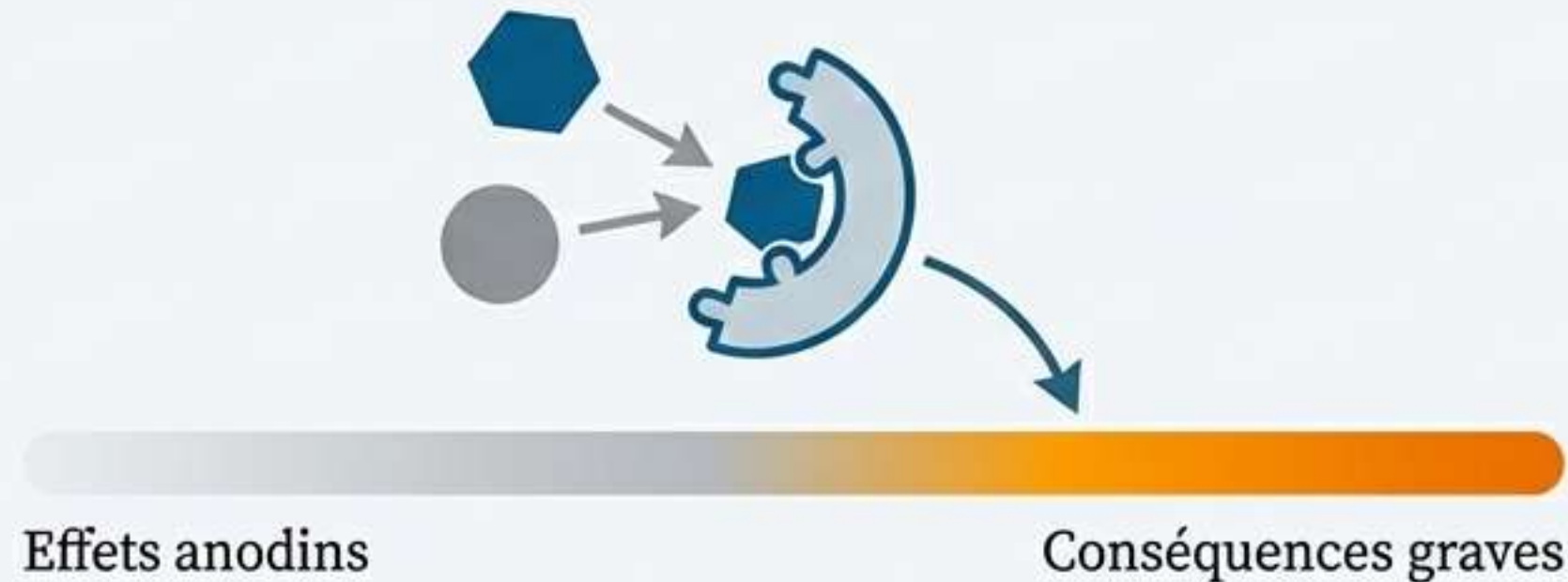
On parle d'interaction médicamenteuse quand l'administration simultanée chez l'homme de deux médicaments, ou plus, conduit à potentialiser ou à opposer les effets désirés ou indésirables d'au moins un de ces médicaments. [Q3]

**INTERACTION
MÉDICAMENTEUSE**

≠

**INCOMPATIBILITÉ
PHYSICO-CHIMIQUE**

(qui est une réaction physico-chimique)



La Pertinence Clinique - Quand s'Inquiéter ?

Pour être retenue, une interaction doit avoir une traduction clinique significative, décrite ou potentiellement grave, c'est-à-dire susceptible de :

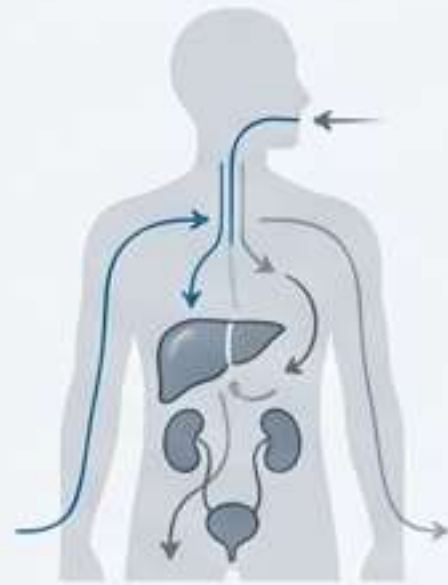
- ↑ ⚠ Provoquer ou majorer des effets indésirables.
- ☠ Provoquer une toxicité.
- ↓ 🛡 Entraîner, par réduction de l'activité, une moindre efficacité des traitements.

Implication Clinique : Ceci va nécessiter : modification de la posologie, arrêt du traitement ou une autre intervention médicale. [Q1]

Les Deux Grandes Scènes d'Interaction

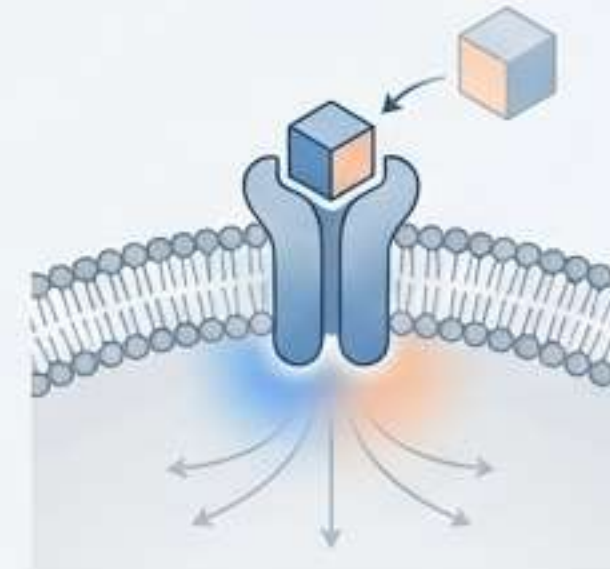
Interactions Pharmacocinétiques (PK)

Modification des concentrations du médicament.
C'est "ce que l'organisme fait au médicament".



Interactions Pharmacodynamiques (PD)

Modification de l'effet du médicament à concentration égale. C'est "ce que le médicament fait à l'organisme".



Dualité des Conséquences :



Interactions Indésirables

À éviter (contre-indication, association déconseillée).



Interactions Souhaitées (Bénéfiques)

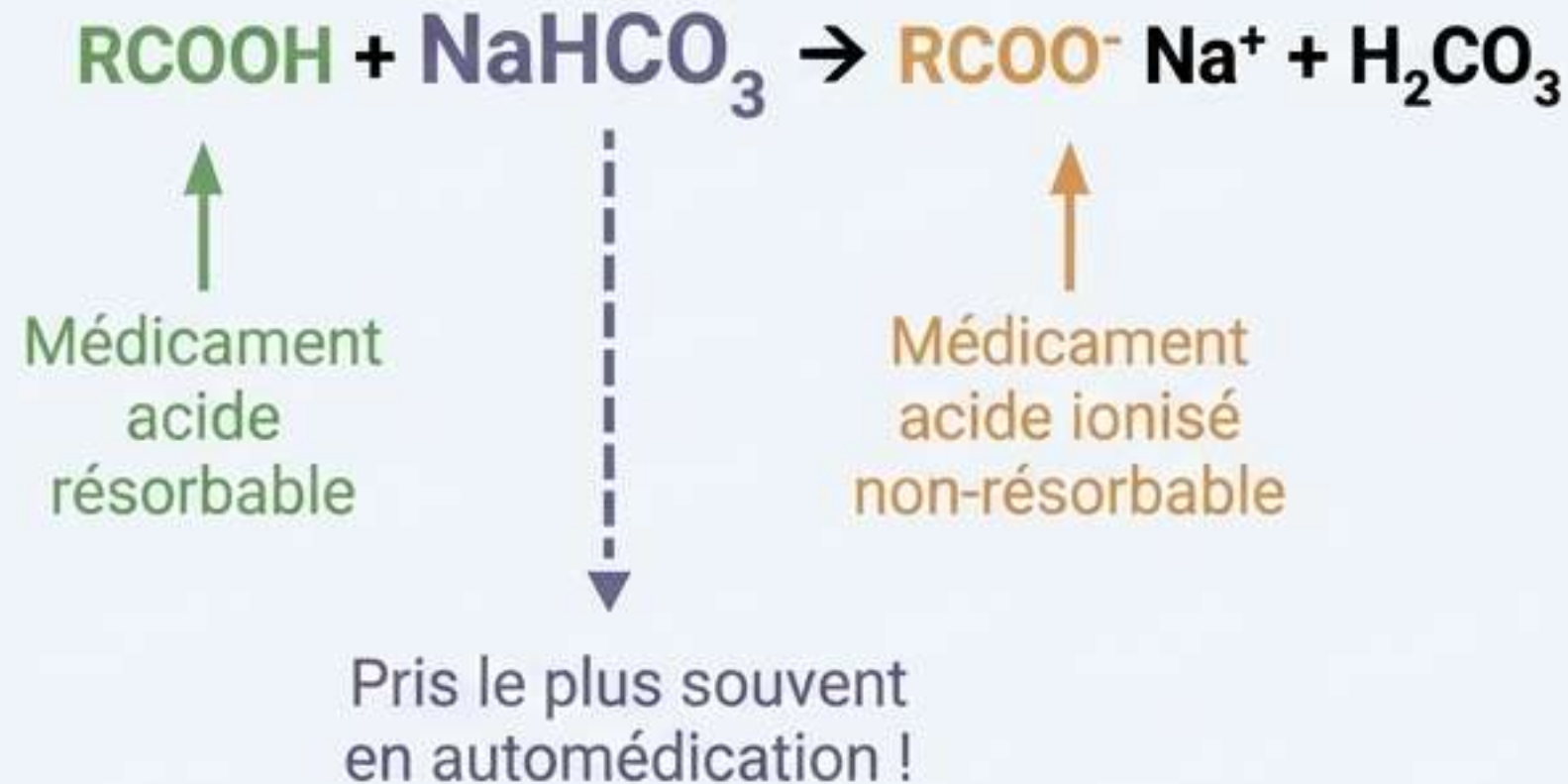
Certaines interactions sont recherchées pour améliorer l'efficacité thérapeutique (ex: association de plusieurs antituberculeux), renforcer un effet (ex: anti-VIH), ou améliorer la tolérance (ex: association de deux antihypertenseurs à faibles posologies). [Q5, Q7]

Interactions PK : Phase d'Absorption - La Porte d'Entrée

Modification du pH gastrique

Une modification du pH peut altérer la solubilité ou l'état d'ionisation des médicaments.

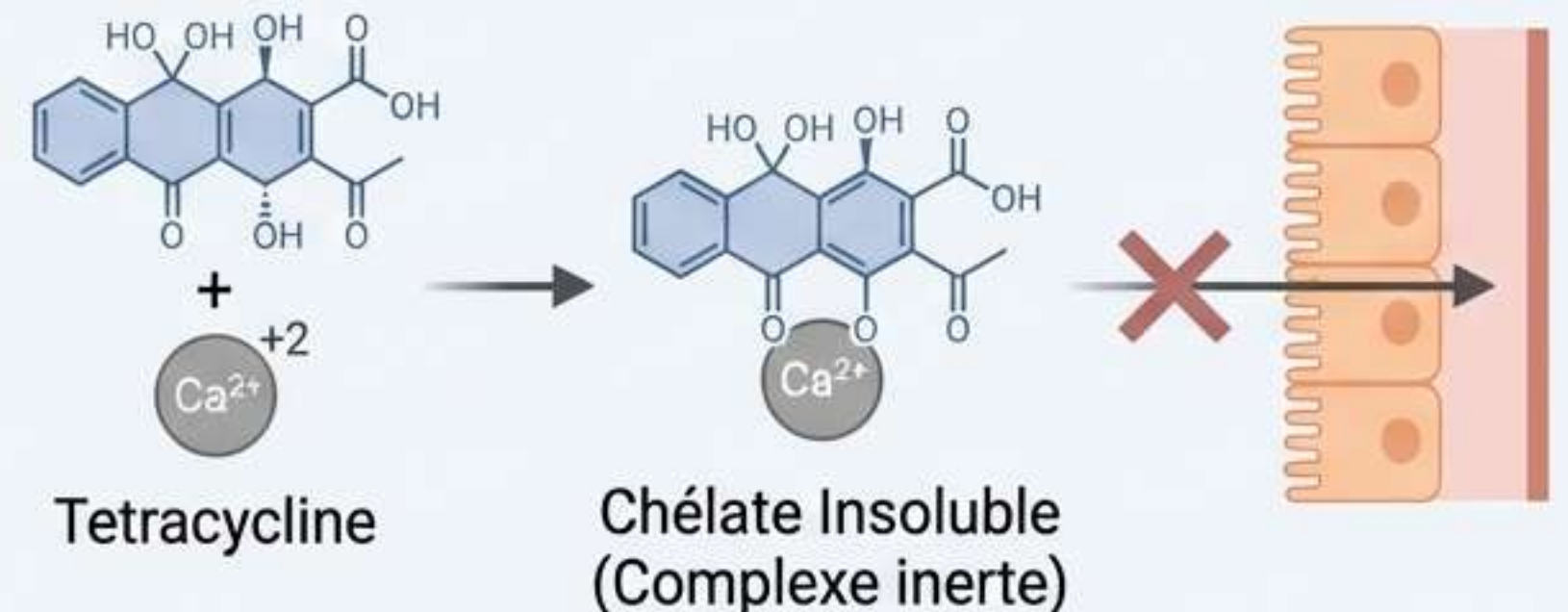
L'Oméprazole (augmente le pH) diminue la dissolution et la biodisponibilité du Kétoconazole (qui nécessite un pH acide).



Chélation et Adsorption

Formation de complexes non résorbables qui réduisent l'absorption.

**Exemple classique :* Les antiacides (contenant Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+}) et les Tétracyclines forment des chélates insolubles.
Conséquence : diminution significative de la biodisponibilité des tétracyclines. Il faut espacer les prises de deux heures. [Q2]



Interactions PK : Absorption (suite) et Distribution

Phase d'Absorption : Mécanisme 3

Compétition pour un transporteur actif intestinal :

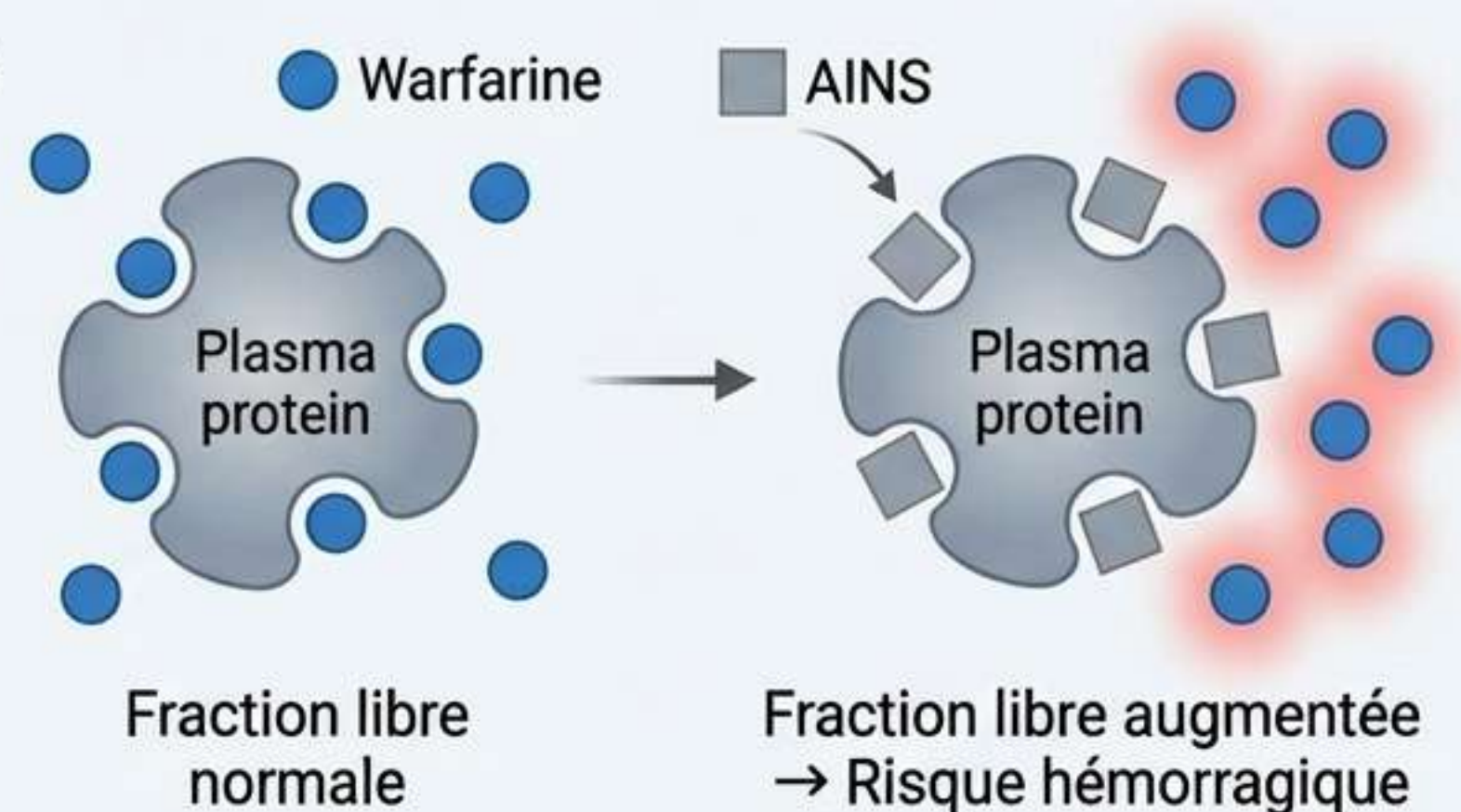
**Exemple :* La phénylalanine (issue des aliments) entre en compétition avec la L-Dopa au niveau de son transporteur d'acides aminés, ce qui diminue la quantité de L-Dopa absorbée et peut mener à une inefficacité thérapeutique. Il s'agit d'une interaction d'ordre pharmacocinétique. [Q6, Q9]

Phase de Distribution : Mécanisme 4

Compétition pour la liaison aux protéines plasmatiques :

Un médicament (M2) fortement lié aux protéines peut déplacer un autre médicament (M1). Cela augmente la fraction libre et active de M1, exacerbant ses effets.

**Exemple clinique majeur :* Les AINS (M2) déplacent la warfarine (anticoagulant, M1) de ses sites de liaison, augmentant sa concentration libre et entraînant un risque majeur d'accident hémorragique.



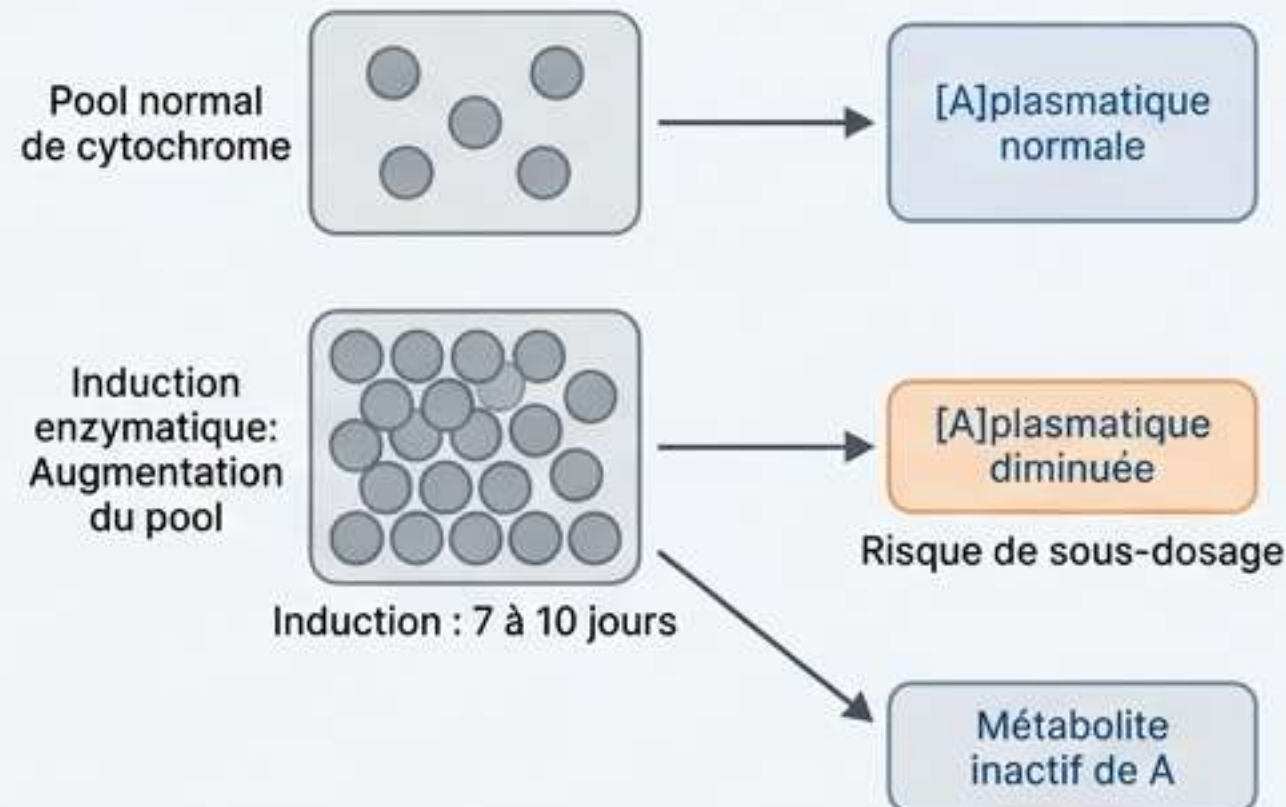
Interactions PK : Phase de Métabolisme - L'Usine Hépatique (CYP450)

Induction Enzymatique

- **Mécanisme** : Augmentation du *nombre* d'enzymes (ex: CYP450).

Apparition : Effet retardé, nécessite 7 à 10 jours.

Conséquence : Métabolisme accéléré → diminution de la concentration du médicament → **risque de sous-dosage et d'inefficacité**.

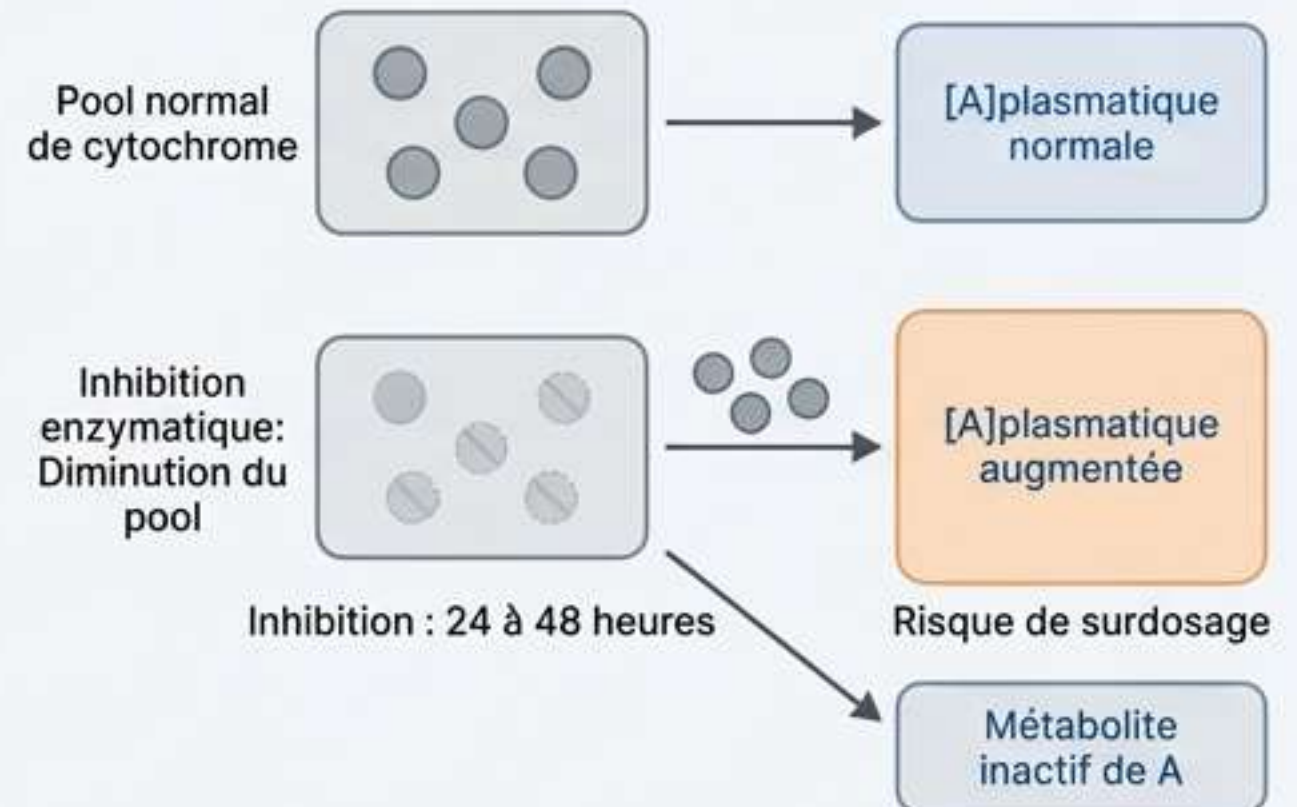


Inhibition Enzymatique

- **Mécanisme** : Diminution du *nombre* d'enzymes fonctionnelles.

Apparition : Effet rapide, survient en 24 à 48 heures.

Conséquence : Métabolisme ralenti → augmentation de la concentration du médicament → **risque de surdosage et de toxicité**.



Métabolisme - L'Exception des Pro-drogues et Exemples Clés

Le cas particulier des pro-drogues

Une pro-drogue est un médicament inactif qui doit être métabolisé pour devenir actif.

Pour les pro-drogues, les conséquences de l'induction et de l'inhibition sont **inversées** :

- **Induction** → Augmentation de l'activation → Risque de surdosage / toxicité.
- **Inhibition** → Diminution de l'activation → Risque d'inefficacité thérapeutique.

Exemples à retenir

Inducteurs enzymatiques puissants	
	Anti-infectieux : Rifampicine
	Antiépileptiques : Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne

Inhibiteurs enzymatiques importants	
	Anti-infectieux : Macrolides
	Antifongiques azolés : Kétoconazole, Fluconazole

Interactions PK : Phase d'Excrétion - La Voie de Sortie

Mécanisme 1 : Compétition pour la sécrétion tubulaire active

- Des médicaments utilisant les mêmes transporteurs rénaux (ex: OAT, OCT) peuvent entrer en compétition, réduisant l'élimination de l'un d'eux.

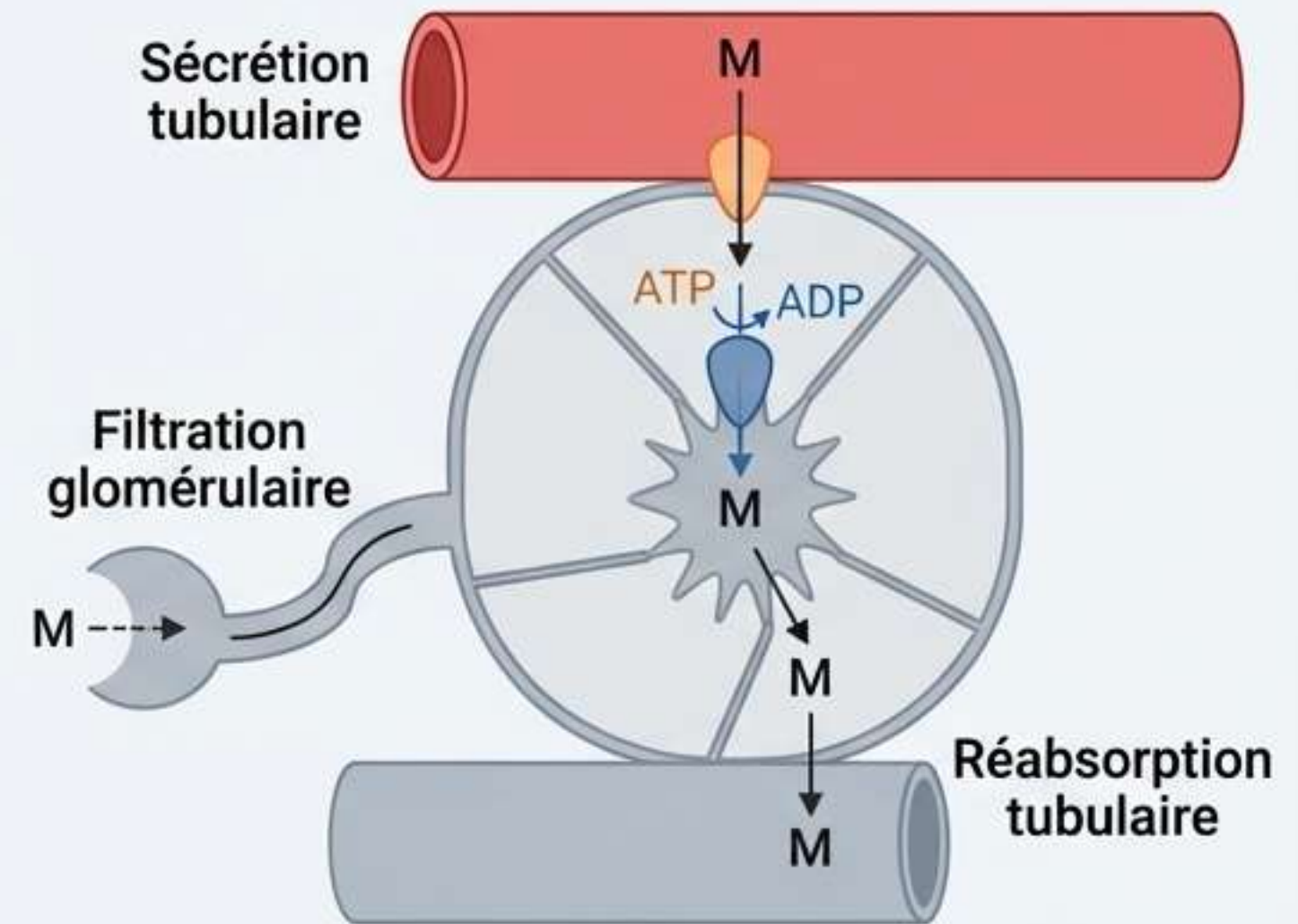
⚠ Exemple dangereux : Les **AINS** réduisent l'**excrétion** du **Méthotrexate** → Risque de toxicité grave du méthotrexate.

✅ Exemple bénéfique (recherché) : Le **Probénécide** diminue l'**excrétion** de la **Pénicilline** → Augmentation de la demi-vie et de l'efficacité de la pénicilline.

Mécanisme 2 : Modification du pH urinaire

- Ce principe est utilisé pour traiter les intoxications médicamenteuses en accélérant l'excrétion rénale.

Exemple : L'alcalinisation des urines (avec des bicarbonates) augmente l'élimination des acides faibles comme les barbituriques.



Interactions Pharmacodynamiques : Le Champ de Bataille

Définition Fondamentale :

Modification de l'effet d'un médicament **sans altérer ses concentrations plasmatiques.**

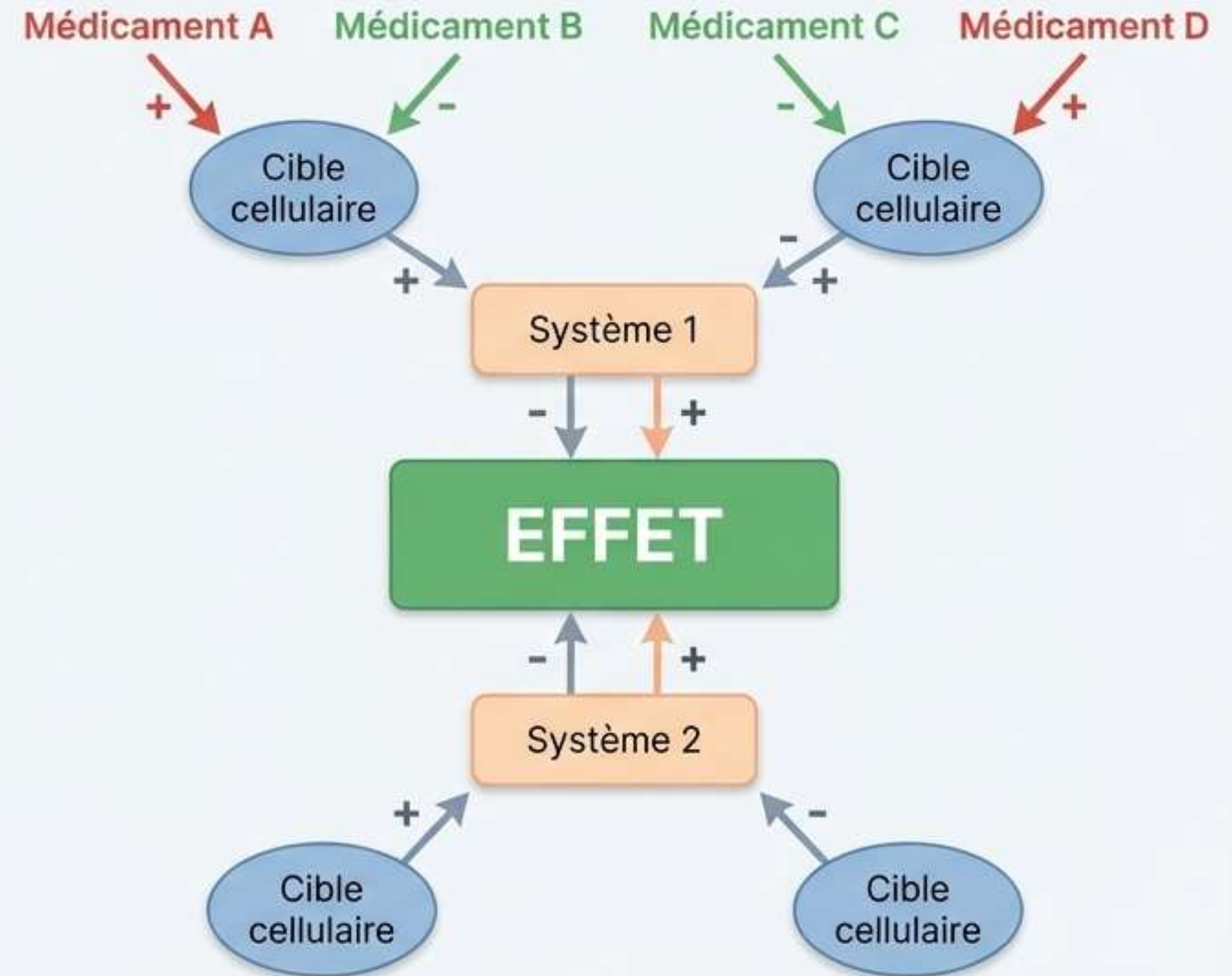
Lieu de l'interaction :

L'interaction a lieu directement au niveau de la cible :

- * Récepteurs
- * Systèmes effecteurs
- * Fonctions physiologiques

Introduction des concepts clés :

- * Antagonisme
- * Synergie / Addition d'effets

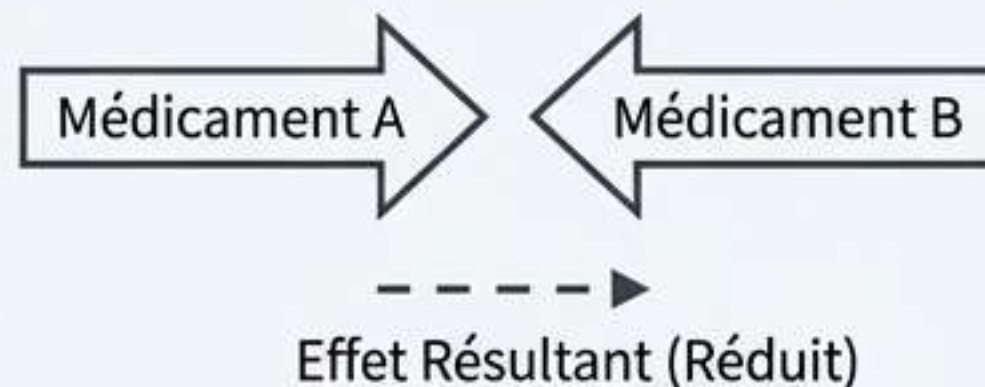


Antagonisme vs. Synergie : Des Forces Opposées ou Alliées

Antagonisme

- Deux médicaments exercent des effets pharmacologiques opposés.

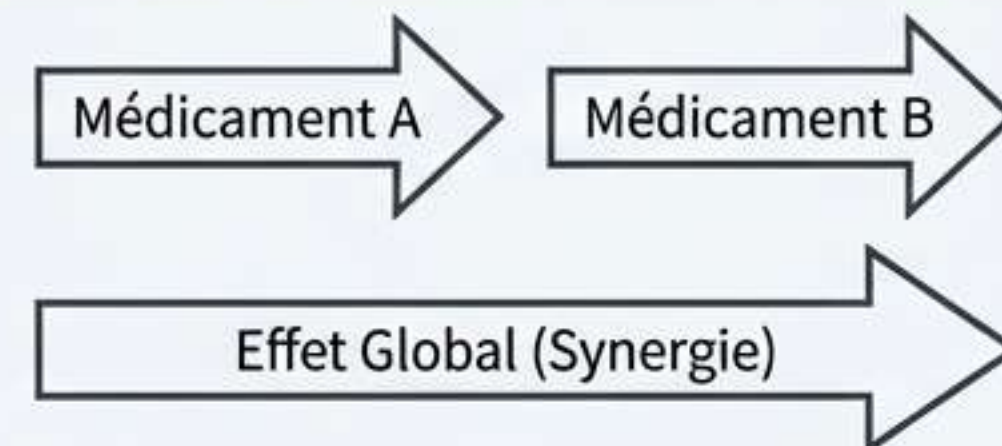
L'interaction peut conduire à une diminution de l'efficacité thérapeutique d'un des médicaments. [Q10]



Synergie

- Deux médicaments exercent des effets similaires.
 - **Définition stricte** : L'effet global (c) est supérieur à la somme des effets individuels de chaque médicament ($c > \text{effet a} + \text{effet b}$). [Q4]

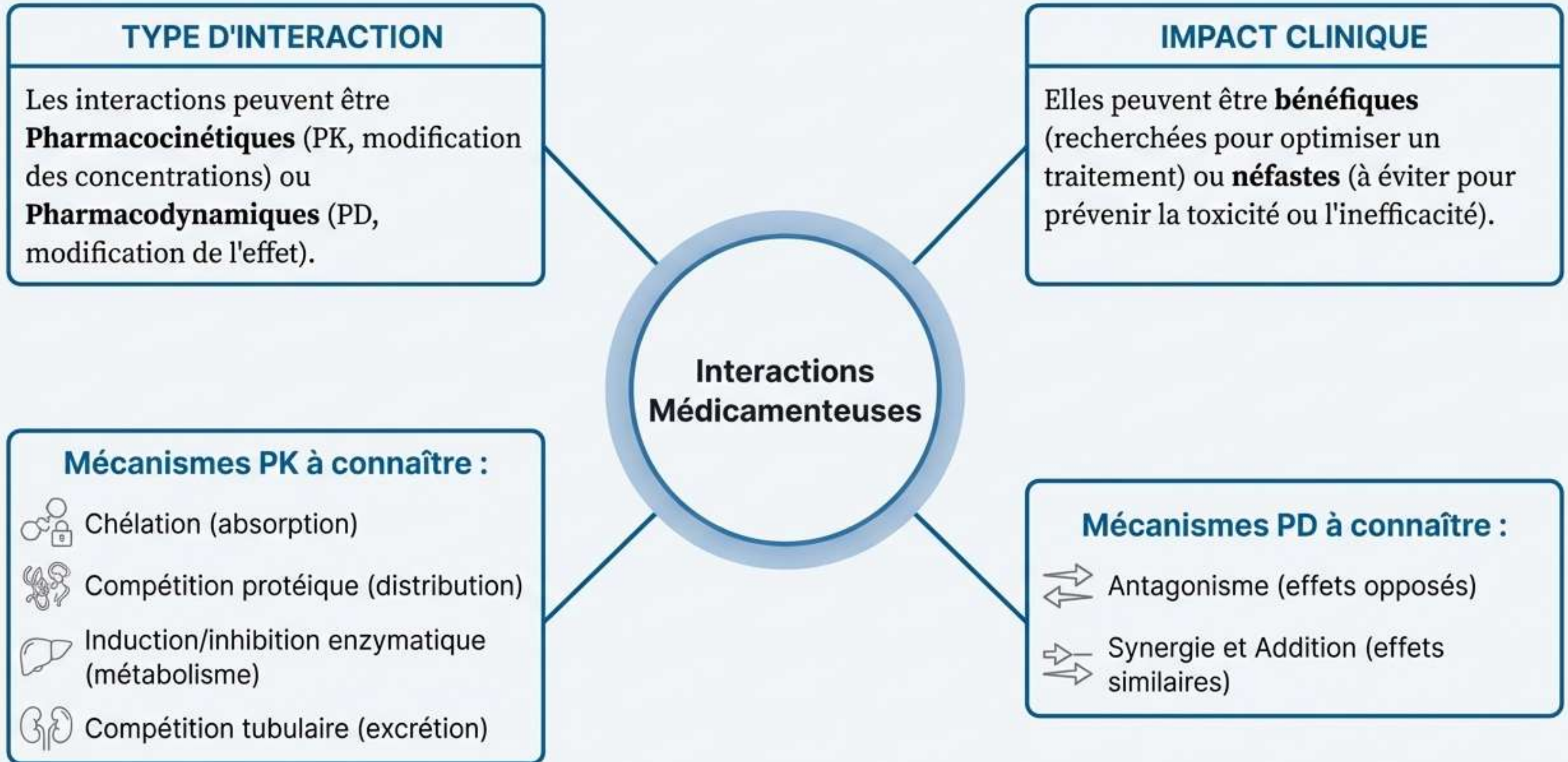
À ne pas confondre avec l'Addition d'effets : où l'effet global est simplement égal à la somme des effets individuels ($c = \text{effet a} + \text{effet b}$).



Exemples Cliniques d'Interactions Pharmacodynamiques

Interaction	Mécanisme	Conséquence Clinique
Salbutamol (agoniste β_2) + Propranolol (β -bloquant) [Q8]	Antagonisme compétitif sur le même récepteur (β_2 -adrénergique).	Diminution de l'effet bronchodilatateur du salbutamol.
Anticoagulants (anti-vit K) + AINS	Synergie sur deux systèmes distincts : inhibition de la coagulation (AVK) et de l'agrégation plaquettaire (AINS).	Augmentation majeure du risque hémorragique.
Antihistaminiques + Antiparkinsoniens anticholinergiques	Addition d'effets indésirables parasympatholytiques (antagonisme des récepteurs cholinergiques).	Majoration des effets : sécheresse buccale, constipation, troubles visuels, etc.

Synthèse - Les Points à Retenir





Conclusion - Votre Responsabilité en tant que Prescripteur

“Le danger de ces associations (toxicité, inefficacité) et leur mécanisme cinétique et/ou dynamique doivent donc être connus de l'odontologiste, afin que ses prescriptions ne mettent pas en péril la vie de ses patients et n'engagent pas sa responsabilité morale et médico-légale.”