

Les interactions médicamenteuses

Définition:

Interaction médicamenteuse:

L'effet d'un médicament est augmenté ou diminué par la présence d'un autre médicament, de nourriture, de boisson ...

I. Interactions physico-chimiques:

Réaction physico-chimique entre deux médicaments mélangés dans une seringue ou une perfusion
→ inactivation, coloration, formation de précipité...

II. Interactions biologiques:

La grande majorité des interactions peuvent être classées en deux grandes catégories :

- Interactions pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisme, élimination).
- Interactions pharmacodynamiques.

1. Interaction pharmacocinétiques:

A) Absorption :

❖ Mécanisme direct:

Formation de complexes mal résorbés dans l'intestin. Ex:

- Tétracyclines avec les ions Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe.
- Chélation des fluoroquinolones (CIPROXINE, NAROXINE) par Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe, Al → par des antiacides (ALUCOL, RENINE).

Administer l'antibiotique 2-3 heures avant ou après l'antiacide ou le complément de fer...

❖ Mécanisme indirect:

- Les laxatifs, qui accélèrent le transit intestinal, les anticholinergiques qui le ralentissent, modifient la durée de contact d'un autre médicament ingéré en même temps, avec la muqueuse.
- Les alcalinisant qui élèvent le pH gastrique, diminuent l'absorption des acides faibles (Aspirine) par l'estomac.

pH acide → diminue l'absorption des bases organiques faibles.

B) Distribution :

- Interactions dues à la liaison aux protéines plasmatiques :

Une partie du médicament peut être plus ou moins fortement liée à des protéines plasmatiques (Albumine) : Ex: **SINTROM** > 99% des molécules sont liées.

Seule la partie libre peut exercer un effet pharmacologique.

Le Sintrom peut être déplacé de ses sites de liaison : → augmentation de la fraction libre du médicament et effet anticoagulant augmenté.

Les substances à caractère acide sont fortement liés à l'albumine et sont capables de déplacer d'autres substances administrées en même temps de leur site de liaison → risque de surdosage particulièrement dangereux si l'index thérapeutique est étroit Ex : Digoxine.

Ex de substance à caractère acide : anticoagulants coumariniques, sulfamides, salicylates, méthotrèxate, anti-inflammatoires non stéroïdiens...

C) Métabolisme :

- Inhibition de CYP₄₅₀ :

Ce type d'interaction a le plus souvent des conséquences fâcheuses :

- Augmentation du taux sanguin du médicament dont la dégradation est freinée → apparition d'effets toxiques.

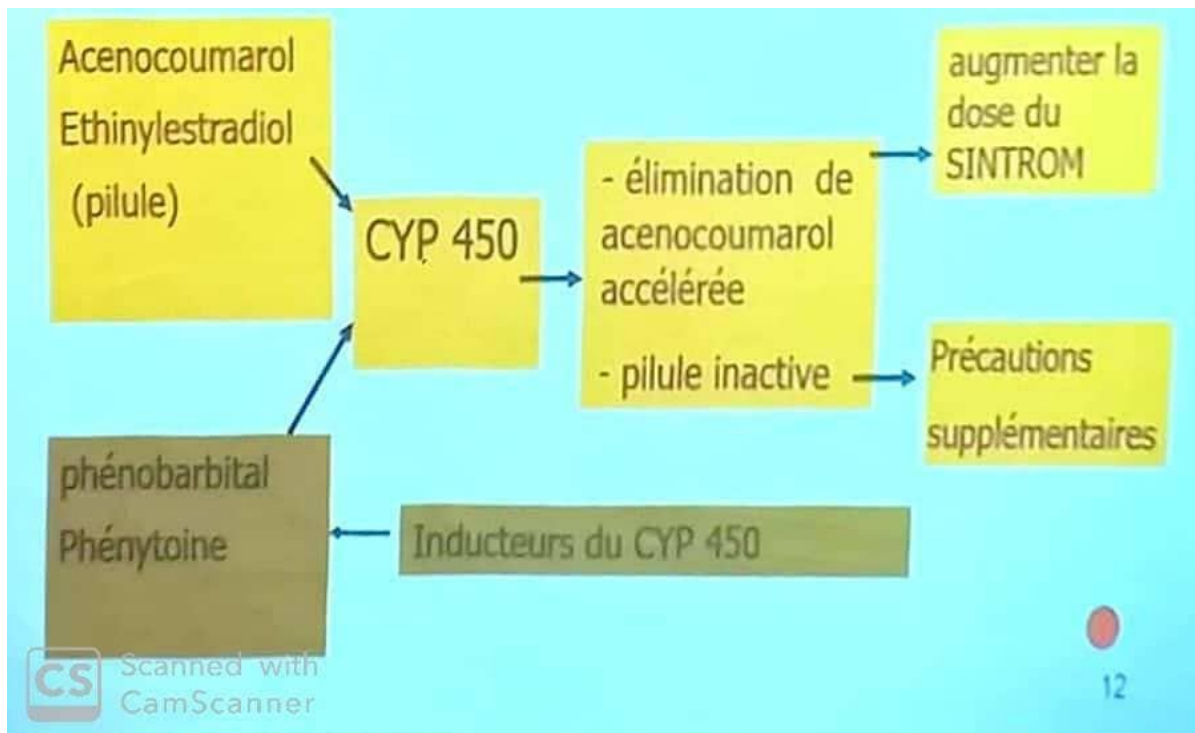
Ex: Certains macrolides inhibent la transformation de la carbamazépine → risque de troubles neurologiques.

- Inhibiteurs enzymatiques :

- Antifongiques : Kétonazole, Fluconazole ...
- Certains macrolides : érythromycine.
- Inhibiteurs calciques.
- Jus de pamplemousse.
- Cimétidine.
- Antiviraux : Atanavir, Ritonavir ...
- Corticoïdes à forte dose.

- Induction du cytochrome P₄₅₀ :

Ex: Interactions avec phénobarbital:



Résumé: induction du CYP:

L'élimination des substances du CYP est accélérée, en présence d'inducteurs enzymatiques → augmentation de l'activité enzymatique (induction).

Si le traitement inducteur est stoppé, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (> 2 semaines), les doses de substrat doivent être abaissées pour éviter d'atteindre des doses toxiques.

D) Elimination:

Changement du pH urinaire:

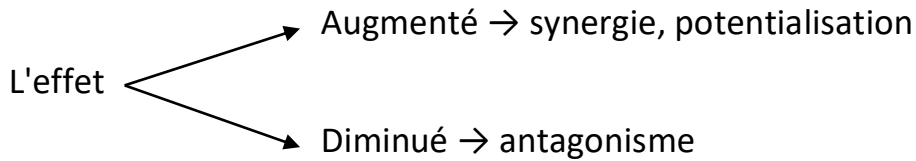
- Urine alcaline → administration de bicarbonate :
Augmentation de l'élimination des substances acides : salicylate, barbituriques.
- Urine acide → administration de chlorure d'ammonium :
Augmentation de l'élimination des substances basiques : opiacés.
- Utilisé parfois en cas d'intoxication

Compétition au niveau des sites d'excrétion: peut aboutir à une accumulation :

- Probenecide bloque la sécrétion tubulaire de nombreuses substances acides : Salicylate, Pénicilline → élimination rénale diminuée.

2. Interactions pharmacodynamiques:

Des interactions qui interviennent au niveau des récepteurs, l'effet global obtenu est quantitatif.

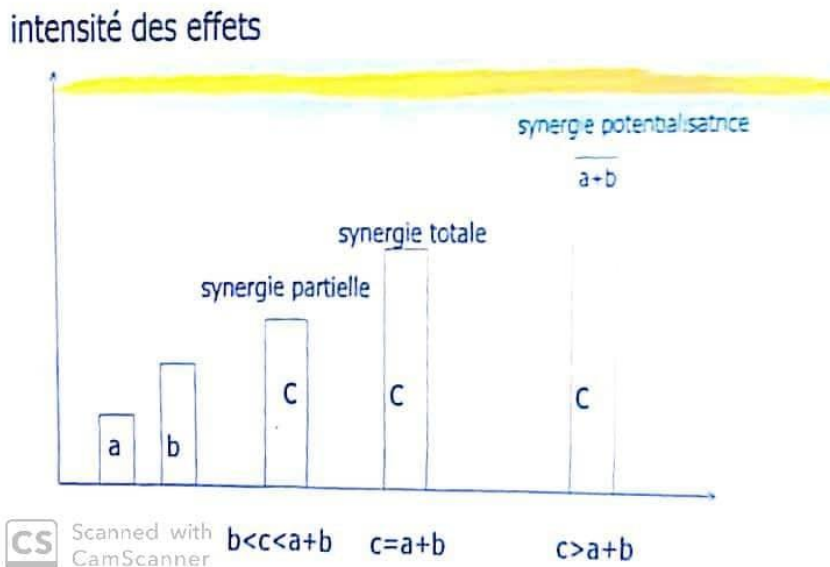


A) Synergie :

Lorsque deux médicaments ont des effets qui vont dans le même sens, l'effet obtenu est supérieur à la somme des effets élémentaires.

On décrit des:

- synergies partielles.
- synergies additives.
- synergies potentialisatrices.



Synergie partielle:

Deux médicaments agissent par le même mécanisme d'action (mêmes récepteurs).

Ex: deux parasympathomimétiques agissant sur les récepteurs muscariniques.

Synergie additive ou totale:

Deux médicaments agissent sur des récepteurs différents (mécanismes d'action différents).

Ex: Aspirine et Antivitamine K.

Aspirine (antiagrégant plaquettaire).

Antivitamine K (inhibition de la synthèse des facteurs de coagulation vitamine K).

Synergie potentialisatrice:

Les effets de deux médicaments s'exaltent mutuellement.

Ex: Adrénaline et Atropine.

Adrénaline (sympathomimétique) :

- Augmente le rythme cardiaque.
- Augmente la tension.

Atropine (parasympatholytique) :

- Augmente la fréquence cardiaque, utilisé dans les cas extrême (Bradycardie extrême).

B) Antagonisme :

Lorsque l'effet de l'association est inférieur à celui du plus actif des composants utilisés.

Il peut être total ou partiel:

- Antagonisme total:

Deux médicaments possèdent des effets opposés. Ex: Sympatholytique et sympathomimétique.

- Antagonisme partiel:

Ex: Pénicilline + Tétracycline.

La pénicilline agit sur la phase de division cellulaire des bactéries en bloquant la synthèse des parois cellulaires.

Son effet sera en partie inhibé si la division cellulaire est ralentie par une tétracycline.

C) Potentialisation :

Les effets augmentés appartiennent tous et uniquement à la même substance potentialisée.

Ex: Clofibrate et Antivitamine K (dérivé de la coumarine).

Le clofibrate n'a pas d'effet anticoagulant propre mais il majore l'effet anticoagulant de ces substances en augmentant considérablement le risque de surdosage → Hémorragie.

Cas particulier interaction médicament-alcool éthylique:

L'éthanol:

- Pris d'une façon régulière → inducteur enzymatique.
- Pris à dose massive → inhibiteur de certaines biotransformations.

Potentialisation des effets sédatifs

- Du point de vue pharmacologique, l'éthanol est un dépresseur du système nerveux central qui induit somnolence et sédation à forte dose, il peut entraîner le coma (coma éthylique). Cette dépression centrale est précédée par une phase d'euphorie et d'excitation psychomotrice définissant l'ébriété.

- L'éthanol potentialise l'action pharmacodynamique de certains dépresseurs du SNC (valium).
- Ses effets seraient augmentés par de nombreux psychotropes.

Facteurs influençant les interactions médicamenteuses:

• Dose:

L'interaction de deux substances actives n'est importante qu'au-delà d'une certaine dose absorbée.

Ex: Administration de fortes doses de bicarbonate de Na⁺ pour élever le pH urinaire et modifier l'excrétion de certains médicaments administrés en même temps.

• Voie d'administration:

Certaines interactions n'ont lieu que dans le tube digestif, si l'un des deux médicaments est administré par une autre voie → toute interaction est évitée.

• Chronologie d'administration:

Un certain espacement dans l'absorption de deux médicaments empêche leur interaction.

• Nature des médicaments associés:

Eviter de prescrire deux médicaments possédant la même potentialité toxique.

Ex: deux aminosides → ototoxicité (Gentamycine et Streptomycine).

Conclusion:

- Une interaction médicamenteuse peut être voulue pour favoriser les effets thérapeutiques mais le plus souvent elle apparaît fortuite et généralement fâcheuse.
- Certaines interactions connues sont évitables.
- Possibilités si l'interaction est inévitable:
 - Augmenter les contrôles (ECG, STP ...).