

## Plan

1. Généralités
2. Interactions en phase pharmacocinétique
  - 2.1. Interactions médicamenteuses par phase
    - 2.1.1. Absorption
    - 2.1.2. Distribution
    - 2.1.3. Métabolisme
    - 2.1.4. Elimination
  - 2.2. Facteurs d'influence
  - 2.3. Prise en charge
3. Interactions en phase pharmacodynamique
  - 3.1. Classification
    - 3.1.1. Synergie
    - 3.1.2. Addition
    - 3.1.3. Potentialisation
    - 3.1.4. Antagonisme moléculaire
    - 3.1.5. Compétitif
    - 3.1.6. Non compétitif
    - 3.1.7. Antagonisme fonctionnel

## 1. Généralités

### 1.1. Interactions médicamenteuses

- On parle d'interactions médicamenteuses lorsque l'action d'un médicament est modifiée par un autre ou que la modification est mutuelle
- Ces interactions ont des mécanismes divers qui changent en fonction des associations impliquées
- Les interactions médicamenteuses ne sont pas les seules interactions ayant une importance clinique

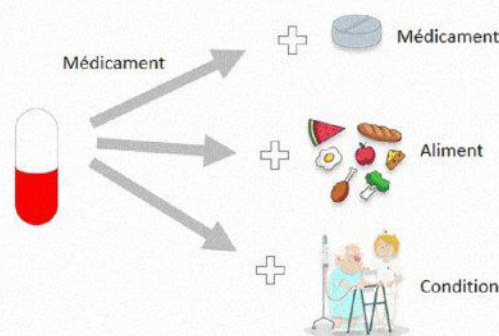


Figure 1 Différentes interactions impliquant un médicament

- Les interactions peuvent être recherchées sur le plan clinique, elles ne sont pas systématiquement nocives.

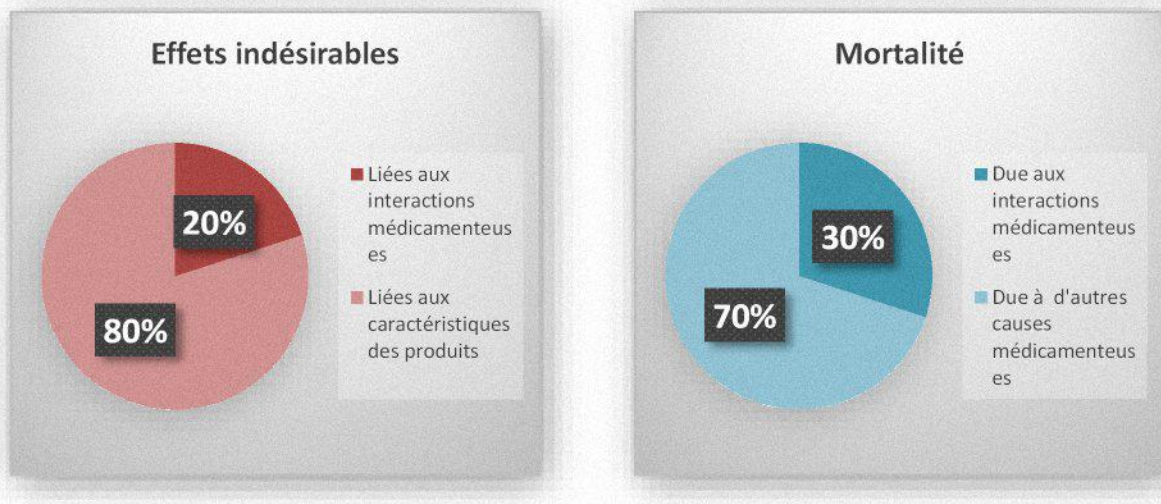


Figure 2 Fréquence des effets indésirables et mortalité due aux médicaments

### 1.2. Types d'interactions

- On distingue
- Celles affectant le parcours du médicament dans l'organisme sans lien avec son effet : interaction pharmacocinétique
- Celles affectant l'action au niveau de la cible sans lien avec son parcours : interaction pharmacodynamique
- Une combinaison de médicament peut présenter les deux types

## 2. Interactions en phase pharmacocinétique

- Ces interactions impliquent une modification quantitative au niveau des quatre principales phases de la pharmacocinétique
- La conséquence est une augmentation ou une diminution de la quantité de médicament disponible in-situ

### 2.1. Interactions médicamenteuses par phase

#### 2.1.1. Absorption

- La voie orale est la voie présentant statistiquement le plus d'interactions
- La possibilité pour plusieurs médicaments de se trouver au même lieu, au même moment y est importante
- Selon le lieu, différents mécanismes sont mis en jeu :
  - Soit une diminution de la quantité résorbée
  - Soit une action sur la motilité du tractus gastro-intestinal
- Les excipients sont souvent une source négligée d'interactions médicamenteuses à ce niveau

### Modification de la fraction résorbable

- Par interaction chimique :
  - Formation de complexes insolubles (Tétracyclines + pansements gastriques contenant du  $\text{Ca}^{2+}$ )
  - Modification du pH gastrique par les antisécrétoires ou les pansements (Oméprazole), modifiant l'ionisation des médicaments acides/bases
- Par interaction physique
  - Adsorption de médicaments sur du charbon activé (Tous), de la cholestyramine (Hormones) ou le kaolin (Digoxine, chloroquine)
  - Solubilisation dans des produits non résorbables (Huile de paraffine + Vitamines liposolubles)

### Modification de la motilité du tractus gastro-intestinal

- Au niveau de l'estomac :
  - Accélération de la vidange gastrique : Métoclopramide ; Anticholinergiques ; Bicarbonate
  - Ralentissement de la vidange gastrique : Isoniazide ; Phénytoïne ; Opioïdes ; Tricycliques
- Au niveau de l'intestin
  - Accélération du transit =  $\searrow$  du temps de contact =  $\searrow$  concentrations : Laxatifs
  - Ralentissement du transit =  $\nearrow$  du temps de contact =  $\nearrow$  concentrations : Opioïdes (incluant antitussifs)

#### 2.1.2. Distribution

- L'interaction intervient principalement au niveau du plasma
- Se résume à une compétition au niveau des protéines de transport plasmatiques

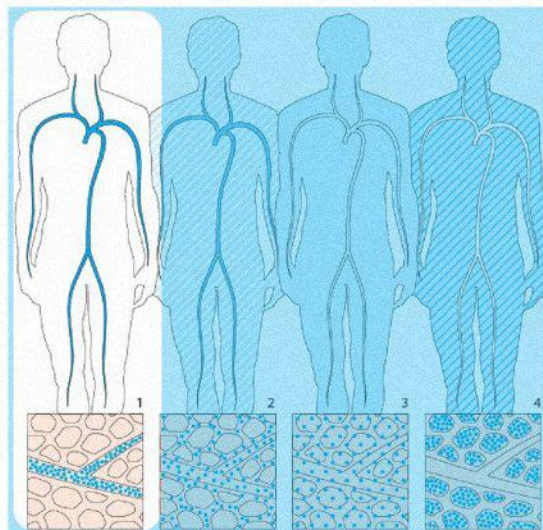


Figure 3 Partie de la distribution concernée par les interactions médicamenteuses

- La fixation au niveau des protéines plasmatique se fait en fonction de l'affinité
- Les médicaments acides faibles (AINS, AVK, Sulfamides) ont en général une forte affinité aux protéines plasmatiques,
- Ils déplacent les autres médicaments
- Médicament déplacé =  $\nearrow$  forme libre =  $\nearrow$  potentielle de l'effet
  
- Le déplacement n'a d'effet clinique que si l'élimination est également perturbée
- Si ce n'est pas le cas, l'élimination de l'organisme s'adapte à la nouvelle fraction libre et nouvel équilibre s'établit.
- Les effets toxiques sont rencontrés pendant la phase d'adaptation ou quand l'élimination est perturbée par le médicament ou toute autre cause.

### 2.1.3. Métabolisme

- Les interactions au niveau du métabolisme sont de loin les plus fréquentes et les plus importantes (Environ 50% des interactions rencontrées)
- Elles se basent essentiellement sur les notions d'*inducteur* et *inhibiteur enzymatique*
  
- Le centre du métabolisme enzymatique hépatique est le complexe enzymatique CYP450
- Certains médicaments *stimulent* la synthèse des enzymes = *inducteurs*
- D'autres au contraire, *diminuent* l'action des enzymes en la détournant ou la bloquant = *inhibiteurs*
- Les médicaments dont le métabolisme dépend de ces enzymes voient leurs concentrations et demi-vies modifiées
  
- Les conséquences du métabolisme modifié dépendent des cas de figure

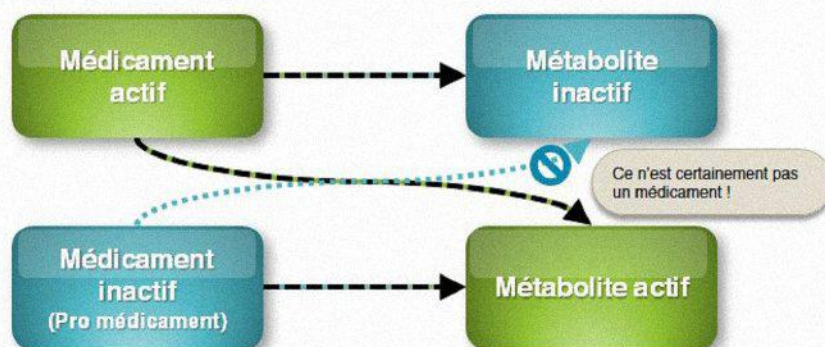


Figure 4 Différentes possibilités pour les interactions impliquant le métabolisme

## Interactions médicamenteuses

Tableau 1 Exemples de médicaments et produits inducteurs enzymatiques

Médicament induisant l'action enzymatique	Médicaments dont le métabolisme est affecté
Phénobarbital	Warfarine
Rifampicine	Contraceptifs oraux
Griséofulvine	Corticostéroïdes
Phénytoïne	Ciclosporine
Ethanol	Tous les médicaments listés à gauche sont également affectés
Carbamazépine	

Tableau 2 Exemples de médicaments inhibiteurs enzymatiques

Médicament inhibant l'action enzymatique	Médicaments dont le métabolisme est affecté
Allopurinol	Mércaptopurine, azathioprine
Chloramphénicol	Phénytoïne
Cimétidine	Amiodarone, phénytoïne, péthidine
Ciprofloxacine	Théophylline
Corticostéroïdes	Antidépresseurs tricycliques, cyclophosphamide
Disulfirame	Warfarine
Erythromycine	Ciclosporine, théophylline
Inhibiteurs de la monoamino-oxydase	Péthidine
Ritonavir	Saquinavir

### Exemple de l'influence d'un inducteur

- L'administration de Rifampicine (600mg pendant quelques jours) réduit le T<sub>1/2</sub> de la Warfarine de 47h à 18h (A)
- La conséquence est une baisse des concentrations plasmatiques avec comme résultat, une diminution dans l'intensité et dans le temps du temps de prothrombine (B)

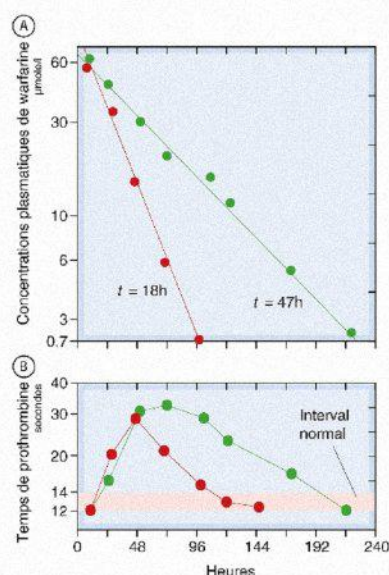


Figure 5 Modification de la cinétique de la rifampicine par la warfarine

## Interactions médicamenteuses

### 2.1.4. Elimination

- L'élimination (plus exactement, l'excrétion) d'un médicament peut être affectée par un de ces trois mécanismes :
  - ↗ de la forme libre donc filtrable (voir distribution)
  - Modification du flux / pH urinaire
  - Inhibition de la sécrétion tubulaire
- La conséquence est une modification de la quantité excrétée par le rein

#### Réduction de l'excrétion :

- Augmentation des concentrations Plasmatiques
- Effets toxiques semblables au surdosage
- Accumulation de médicament

#### Augmentation de l'excrétion :

- Diminution de la demi-vie dans le corps
- Diminution de la durée d'action
- Baisse des concentrations (sous le seuil thérapeutique)

#### Modification du pH urinaire :

- La modification du pH urinaire concerne les molécules dont l'ionisation est pH dépendante : acides et bases faibles
- La forme non ionisée des molécules est susceptible d'être réabsorbée
- La forme ionisée des molécules est éliminée dans les urines

Tableau 3 Influence du pH sur les médicaments acides et bases faibles

Acides faibles	Bases faibles
↑ ionisés à pH > 3	↑ ionisés à pH < 6
↓ ionisés à pH < 3	↓ ionisés à pH > 10
• Forte élimination dans urines alcalines	• Forte élimination dans urines acides
• Faible élimination dans urines acides	• Faible élimination dans urines alcalines

- Inhibition de la sécrétion tubulaire
  - Elle concerne les médicaments activement sécrétés dans les urines par le rein
  - Cette sécrétion se fait par des transporteurs actifs spécialisés
  - L'inhibition se fait par compétition pour le même transporteur
- Dans le tableau 4, des exemples de certains médicaments dont la sécrétion rénale est modifiée (inhibée)
- Les médicaments affectés sont pour la plupart à index thérapeutique faible

Tableau 4 Exemples de médicaments inhibant la sécrétion tubulaire

Médicament en cause	Médicament affecté
Probénécide	
Sulfinpyrazone	
Phénylbutazone	Pénicilline
Sulfamides	Azidothymidine
Acide acétylsalicylique	Indométacine
Diurétiques thiazidiques	
Indométacine	
Vérapamil	
Amiodarone	Digoxine
Quinidine	
Indométacine	Furosémide
Acide acétylsalicylique	Méthotrexate
AINS	

### 2.2. Facteurs d'influence

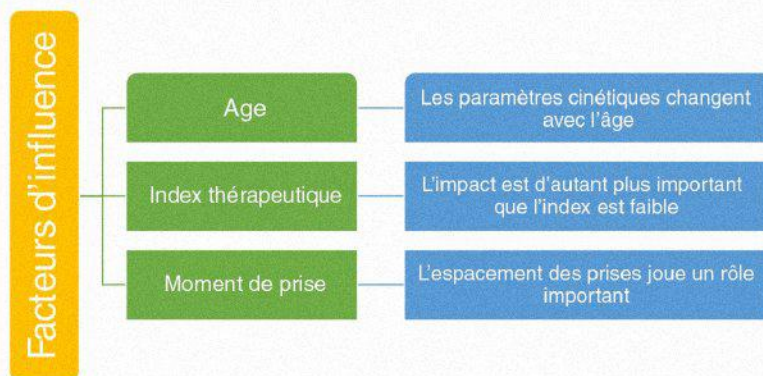


Figure 6 Facteurs influençant les interactions médicamenteuses en phase cinétique

### 2.3. Prise en charge

- La base de gestion des interactions est **LA BIBLIOGRAPHIE**
- Il existe des recueils recensant toutes les interactions connues (pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques)
- On peut également s'aider de la notice du médicament (est souvent limitée en informations)
- Quand il est impossible d'éviter la rencontre des deux médicaments, conseiller le patient d'espacer les prises (en tenant compte des demi vies, entre autres)
- Parfois, les interactions peuvent être bénéfiques et exploitables
- Pour les patients traités avec des maladies chroniques, leur déconseiller l'automédication

### 3. Interactions en phase pharmacodynamique

#### 3.1. Définition

- Quand la **réponse** d'un patient à un médicament se trouve **changée** par l'administration d'un autre sans en modifier la cinétique, on parle d'interaction en phase pharmacodynamique
- Le changement peut être à sens unique ou mutuel
- La connaissance du mécanisme d'action des molécules entrant en jeu permet dans une certaine mesure de prédire le résultat de telles interactions
- La plupart sont documentées et potentiellement prévisibles
- Les accidents thérapeutiques sont souvent dus à la **négligence / méconnaissance / automédication**

#### 3.2. Facteurs favorisants

- Relatifs aux patients :
  - Âge avancé, jeune, état du patient, maladies multiples
  - Traitements multiples
- Relatifs aux molécules :
  - Médicaments à index thérapeutique étroit

#### 3.3. Classification

- Selon le cas, il existe :
  - Une **synergie** : produits agissant dans le même sens
  - Un **antagonisme** : produits agissant dans des sens opposés ou dont l'un annule les effets de l'autre

##### 3.3.1. Synergie

- Les molécules administrées ensemble entraînent le même effet
- Le résultat est supérieur ou égal à la somme des effets individuels

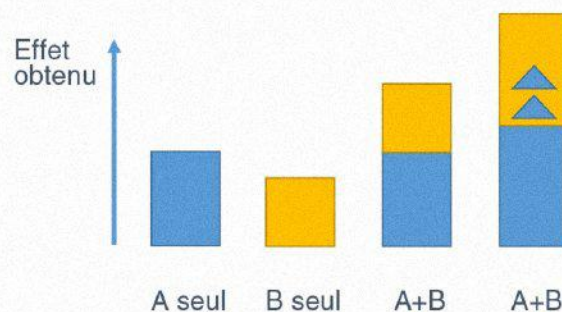


Figure 7 Conséquences de la synergie



### 3.3.1.1. Addition

#### Synergie additive

- Se produit lorsque les molécules ciblent les mêmes récepteurs au niveau cellulaire
- Se dit également synergie parfaite

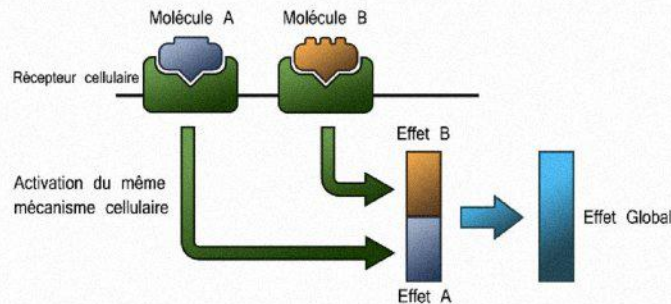


Figure 8 Synergie additive au niveau du même récepteur

#### Exemple :

- L'association de deux molécules sédatives comme les barbituriques (Ciblent le récepteur GABA) et les benzodiazépines (Même cible)
- Les deux entraînent une diminution de la transmission nerveuse au niveau du SNC

### 3.3.1.2. Potentialisation

#### Synergie potentialisatrice

- Intervient lorsque l'administration d'un second médicament favorise les effets du premier
- Peut être directe ou indirecte
- Elle peut être à sens unique ou mutuelle

#### Synergie potentialisatrice directe

- Dans ce cas, les cibles et les mécanismes moléculaires différent, mais la réponse au niveau cellulaire est la même

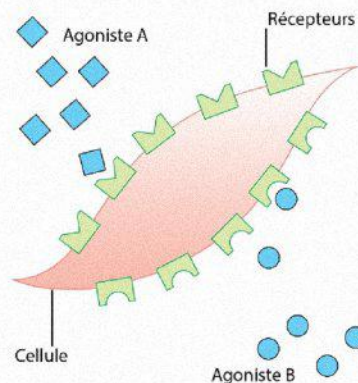


Figure 9 Potentialisation via des récepteurs différents sur la même cellule

### Exemple :

Antihypertenseur de type  $\beta$  bloquant (Diminue l'activité cardiaque)

+

Antagoniste calcique (s'oppose à la vasoconstriction et diminue l'activité cardiaque)

=

L'effet est la diminution marquée de la tension artérielle

### Synergie potentialisatrice indirecte :

- Dans ce cas, la seconde molécule potentialisatrice supprime une fonction qui tend à diminuer l'effet de la première molécule
- La première molécule voit son effet augmenté dans le temps et / ou dans l'intensité

### Exemple :

- Suppression de la recapture de la sérotonine par les ISRS dans le traitement de la dépression
- Inhibition de la monoaminoxidase dans le traitement de la psychose
- Conséquence : Syndrome sérotoninergique

### 3.3.2. Antagonisme

- Opposition de l'effet de molécules administrées en même temps ou suppression de l'effet d'une molécule par une autre
- Il en existe trois types :
  - Compétitif réversible
  - Non compétitif
  - Antagonisme fonctionnel

#### 3.3.2.1. Compétitif

- La molécule médicamenteuse et son antagoniste ont la même cible cellulaire
- L'antagoniste n'entraîne pas de réponse en se fixant sur la cible, sa fixation est réversible

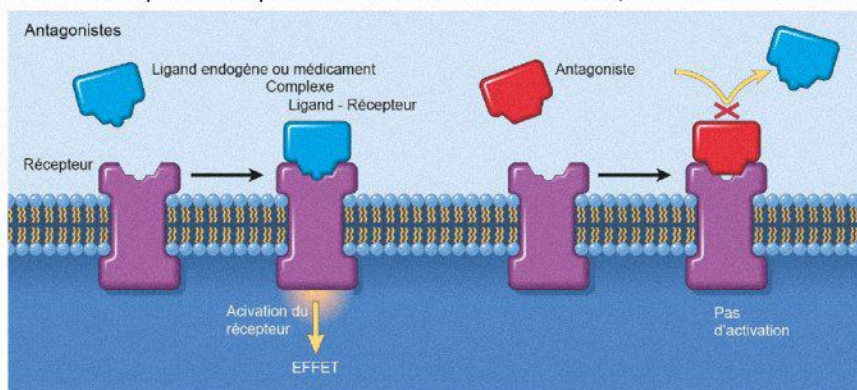


Figure 10 Action de l'antagoniste au niveau du récepteur

**Antagonisme compétitif**

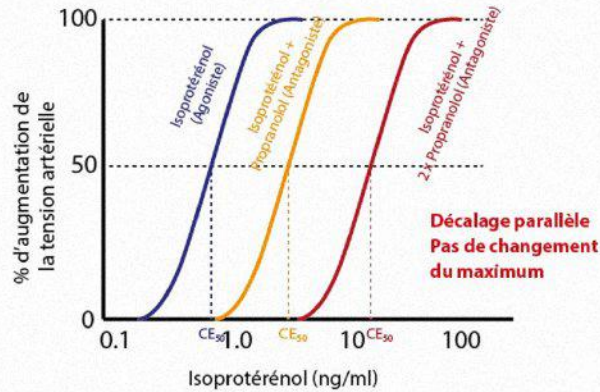


Figure 11 Conséquence de la présence de l'antagoniste sur la courbe dose réponse (Dans cet exemple un agoniste et un antagoniste des récepteurs  $\beta$  sympathiques)

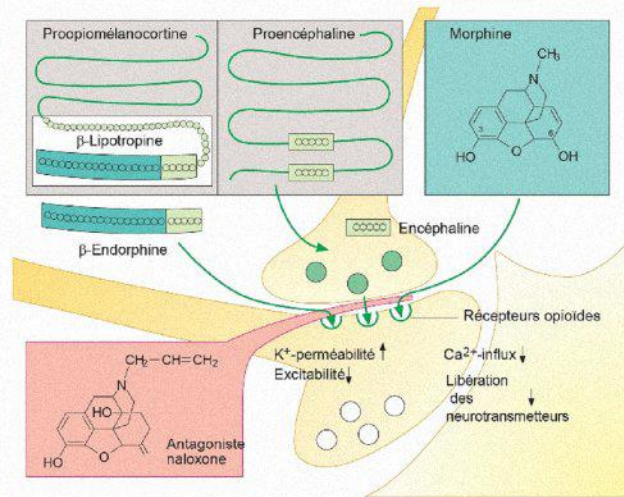


Figure 12 Agoniste opioïdes endogènes et exogène et leur antagoniste (naloxone)

**3.3.2.2. Antagonisme non compétitif**

- Diminution de l'action de la molécule en agissant sur une des composantes de la réaction qu'elle induit / interférence sur son site d'action
- La stimulation maximale des cibles cellulaires de l'agoniste n'entraîne plus la réponse maximale attendue par la présence de l'agoniste seul

### Antagonisme non compétitif

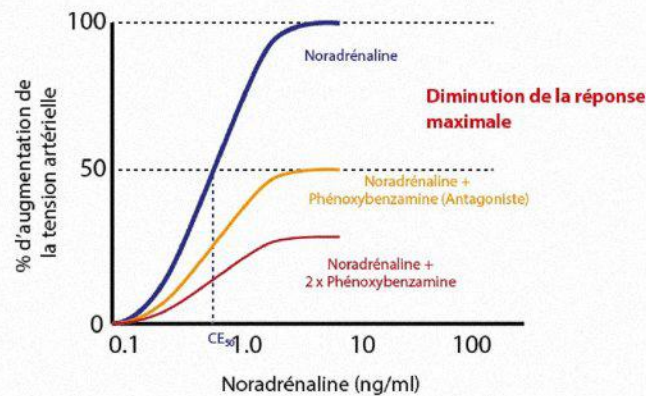


Figure 13 Courbe dose effet pour un antagonisme non compétitif

- L'antagoniste peut également modifier la cible de façon à diminuer la réponse au premier médicament
- L'antagoniste dans ce cas modifie la structure de la cible de l'agoniste et ainsi, diminue l'affinité et la réactivité

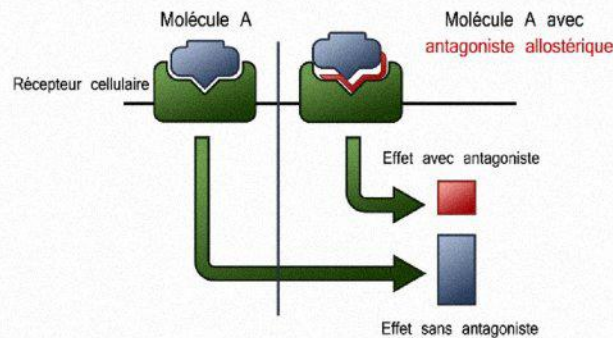


Figure 14 Antagonisme allostérique au niveau du récepteur

#### 3.3.2.3. Antagonisme fonctionnel

- Deux molécules ciblant la même fonction de l'organisme mais dans des directions opposées
- Exemples :**
- Théophylline + Sédatif
  - Bêta bloquant pour le cœur + Bêta agoniste pour l'asthme