

Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses sont définies comme toutes modifications (pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques) d'un médicament par un autre médicament pris simultanément. Des interactions s'observent aussi avec certains aliments ou avec la consommation d'alcool ou de tabac.

Les interactions significatives cliniquement sont celles qui modifient l'activité ou la toxicité du médicament et qui nécessitent une modification de la posologie ou une autre intervention (intervention médicale par exemple).

- On distingue 3 types d'interactions médicamenteuses:
 - **Les interactions de type pharmaceutique:** *Exemple: incompatibilité physicochimique lors du mélange dans un soluté de deux médicaments injectables.*
 - **Les interactions de type pharmacodynamique :** correspondent aux phénomènes d'addition, de synergie ou d'antagonisme d'activité de deux médicaments *Exemple : utilisation de deux antihypertenseurs.*
 - **Les interactions de type pharmacocinétique:** Correspondent aux modifications du profil cinétique d'un médicament (absorption, distribution, élimination) par un médicament associé.

1-Interactions pharmacocinétiques :

Les interactions de type pharmacocinétique se traduisent soit par une diminution, soit par une augmentation des concentrations du médicament. Les mécanismes de survenue mettent en jeu des protéines ou déterminants moléculaires. L'activation ou l'inhibition de ces déterminants par un médicament qualifié d'inducteur ou d'inhibiteur sera à l'origine des modifications cinétiques du médicament associé.

1-1-Déterminants moléculaires :

Les déterminants impliqués dans les processus cinétiques sont:

- ✓ des enzymes (CYP, enzymes de conjugaison, les glutathion-S-transférases),
- ✓ des transporteurs médicamenteux et des récepteurs nucléaires (tableau-1).

L'identification des déterminants moléculaires impliqués est très importante. Elle définit le risque d'un médicament à être victime d'une interaction cinétique et sa capacité à modifier la cinétique d'un médicament associé.

Tableau 1: Principaux déterminants moléculaires pharmacocinétiques

	Substrat	Inhibiteur	Inducteur	
Enzyme	CYP3A4 CYP3A5	Midazolam	Itraconazole, kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, atazanavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, aprépitant, vérapamil, diltiazem, érythromycine, clarithromycine, télichromycine	Rifampicine, phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, bosentan, millepertuis, rifabutine
	CYP2C9	Warfarine	Fluconazole, amiodarone, voriconazole	Rifampicine, phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, bosentan
	CYP2C19	Oméprazole	Fluvoxamine, oméprazole, voriconazole	Rifampicine, phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine
	CYP2C8	Répaglinide	Gemfibrozil	Rifampicine
	CYP2D6	Tamoxifène	Fluoxétine, paroxétine, quinidine	
	CYP2B6	Efavirenz	Clopidogrel, voriconazole	Rifampicine
	CYP1A2	Clozapine	Ciprofloxacine, fluvoxamine	Rifampicine, phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine
	UGT1A1	Irinotécan		Rifampicine
	UGT2B7	Gemfibrozil		
	GST	Busulfan		
Transporteur	P-gp	Digoxine	Quinidine, vérapamil, ciclosporine, quinidine, ritonavir, itraconazole,	Rifampicine, millepertuis
	MRP2	Étoposide	Ciclosporine	Rifampicine
	BCRP	Méthotrexate	Oméprazole, pantoprazole	Rifampicine
	OATP1B1	Rosuvastatine	Rifampicine	
	OCT1	Metformine	Répaglinide	
	OCT2	Cisplatine	Cimétidine	
	OAT1	Cidofovir	Probenécide	
	OAT3	Méthotrexate	Probenécide	
	PEPT1	Valacyclovir	Losartan	

NB :

Les transporteurs médicamenteux sont impliqués dans le passage actif des médicaments à travers une membrane cellulaire. Ils sont exprimés dans la membrane de cellules polarisées au niveau basal (transfert entre le sang et la cellule) et apical ou luminal (transport entre la cellule et la bile, l'urine ou la lumière digestive). Les transporteurs sont actuellement classés en deux catégories. Le transporteur le plus documenté est la P-glycoprotéine (P-gp).

1-2-Mécanismes des interactions pharmacocinétiques :

1-2-a-Augmentation des concentrations plasmatiques :

L'augmentation des concentrations plasmatiques d'un médicament par un médicament associé est liée:

- ✓ soit à un retard d'élimination,
- ✓ soit à une augmentation de l'absorption orale si la biodisponibilité est incomplète.

1-2-b-Diminution des concentrations plasmatiques :

La diminution des concentrations d'un médicament par un médicament associé traduit une baisse de l'absorption en cas d'administration orale ou une accélération de l'élimination. Elle est généralement associée à une augmentation d'expression d'enzymes et de transporteurs médicamenteux : **phénomène d'induction**.

2-Interactions pharmacodynamiques :

• **Notion d'additivité, d'antagonisme et de potentialisation:**

Les interactions médicamenteuses se manifestent de trois façons différentes :

• **Antagonisme :** il apparaît entre deux médicaments possédant des actions pharmacologiques identiques ou différentes, dont la prise simultanée entraîne l'inhibition totale ou partielle de l'activité de l'un des deux.

Exemple : association sympathomimétique et sympatholytique.

• **Potentialisation :** elle apparaît entre deux médicaments possédant des propriétés pharmacologiques différentes. L'intensité de l'activité de l'un des deux médicaments est supérieure à celle que l'on pourrait observer, pour une posologie identique, lors d'une administration isolée.

Exemple : l'effet sédatif de la codéine (antalgique, antitussif) est fortement augmenté s'il est associé à la prise d'alcool.

• **Synergie :** la synergie apparaît entre deux médicaments possédant des propriétés pharmacologiques semblables. L'action est augmentée en rapidité et en intensité ou en durée. On parle de :

- ✓ Synergie complète ou additive lorsque les effets s'additionnent ($A+B$).
- ✓ Synergie partielle lorsque l'action exercée est inférieure à la somme des deux actions ($<A+B$).
- ✓ Synergie potentialisatrice lorsque l'action observée est supérieure à la somme des deux actions ($>A+B$).

3-Classification :

Quelque soit leurs origines, les interactions médicamenteuses sont classées selon les risques encourus :

- ⚠ Association contre-indiquée : à ne jamais délivrer.
- ⚠ Association déconseillée : le risque existe, mais n'est pas fatal.
- ⚠ Association avec précautions d'emploi : nécessitant une surveillance.
- ⚠ Association à prendre en compte.

4-Conséquences des interactions médicamenteuses :

La polythérapie ainsi que la fréquence actuelle des associations présentent plus de risque d'apparition d'interactions. Ces dernières ne sont pas toutes significatives. Les interactions médicamenteuses sont d'une importance particulière pour les « médicaments à marge thérapeutique étroite ». Les variations de l'activité exercée par ces médicaments, ainsi que leurs effets indésirables, sont plus prononcés et peuvent apparaître avec de faible variation de concentration (plasmatique ou tissulaire)

Exemple : cardiotoniques, anticoagulants ...

Il faut, en pratique, tenir compte des interactions ayant une importance clinique significative.

➤ Médicaments à risque:

- Antiarythmiques (surtout amiodarone, diltiazem, vérapamil)
- Anticoagulants oraux (acénocoumarol, phenprocoumone)
- Antidépresseurs (tricycliques, ISRS, duloxétine, venlafaxine)
- Antiépileptiques (p.ex. carbamazépine, phénytoïne)
- Antifongiques azolés (p.ex. fluconazole)
- Antituberculeux (p.ex. rifampicine)
- Digoxine
- Immunosuppresseurs (p.ex. ciclosporine)
- Macrolides (p.ex. clarithromycine)
- Neuroleptiques (tous, y compris dompéridone et dropéridol)
- Quinolones (p.ex. lévofloxacine, ciprofloxacine)