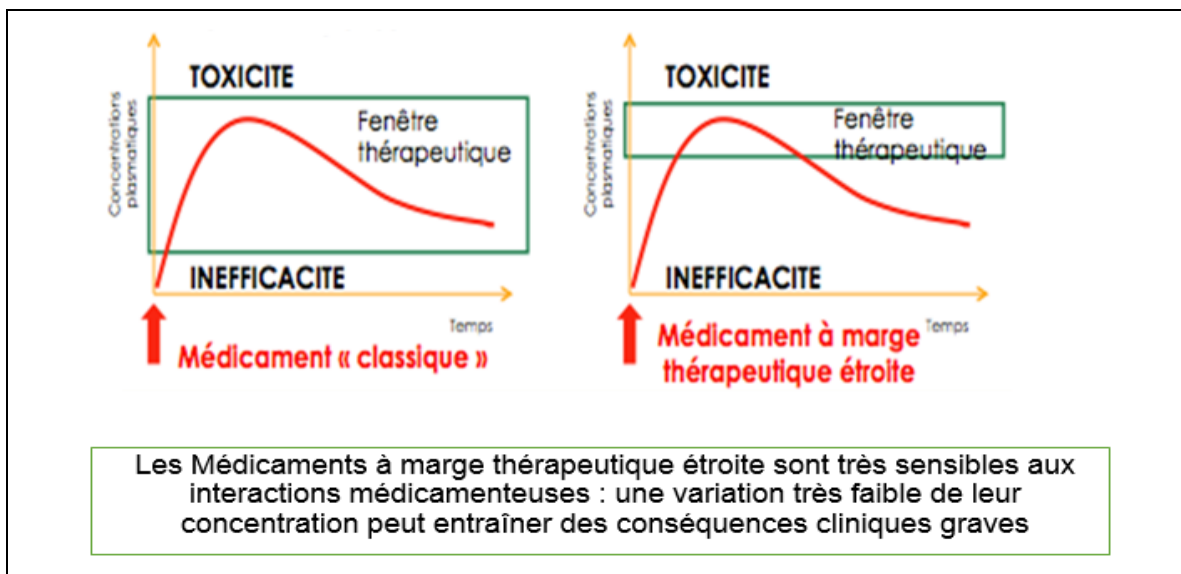
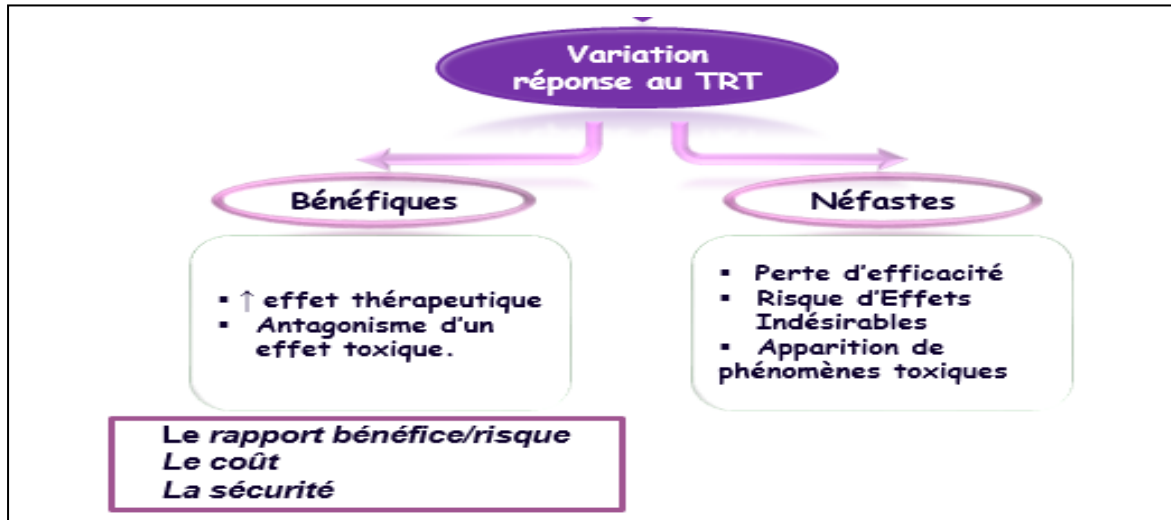


## I. Définition

C'est la **modification des effets d'un médicament** résultant de la prise concomitante d'un traitement médicamenteux, d'un aliment ou de consommation d'alcool ou de tabac.

## II. Conséquences cliniques des IM



## III. Facteurs de risque :

- Polymédication (nombre de médicaments).
- Caractéristiques du médicament (marge thérapeutique, dose, durée de traitement, monitoring clinique ou suivi thérapeutique pharmacologique, interaction avec Cyt P450, variabilité inter-individuelle, disponibilité des informations).
- Caractéristiques du patient (âge, fonctions rénale et hépatique, affection/morbidité).

## IV. Types et Mécanismes des interactions

Deux (02) types d'interactions :

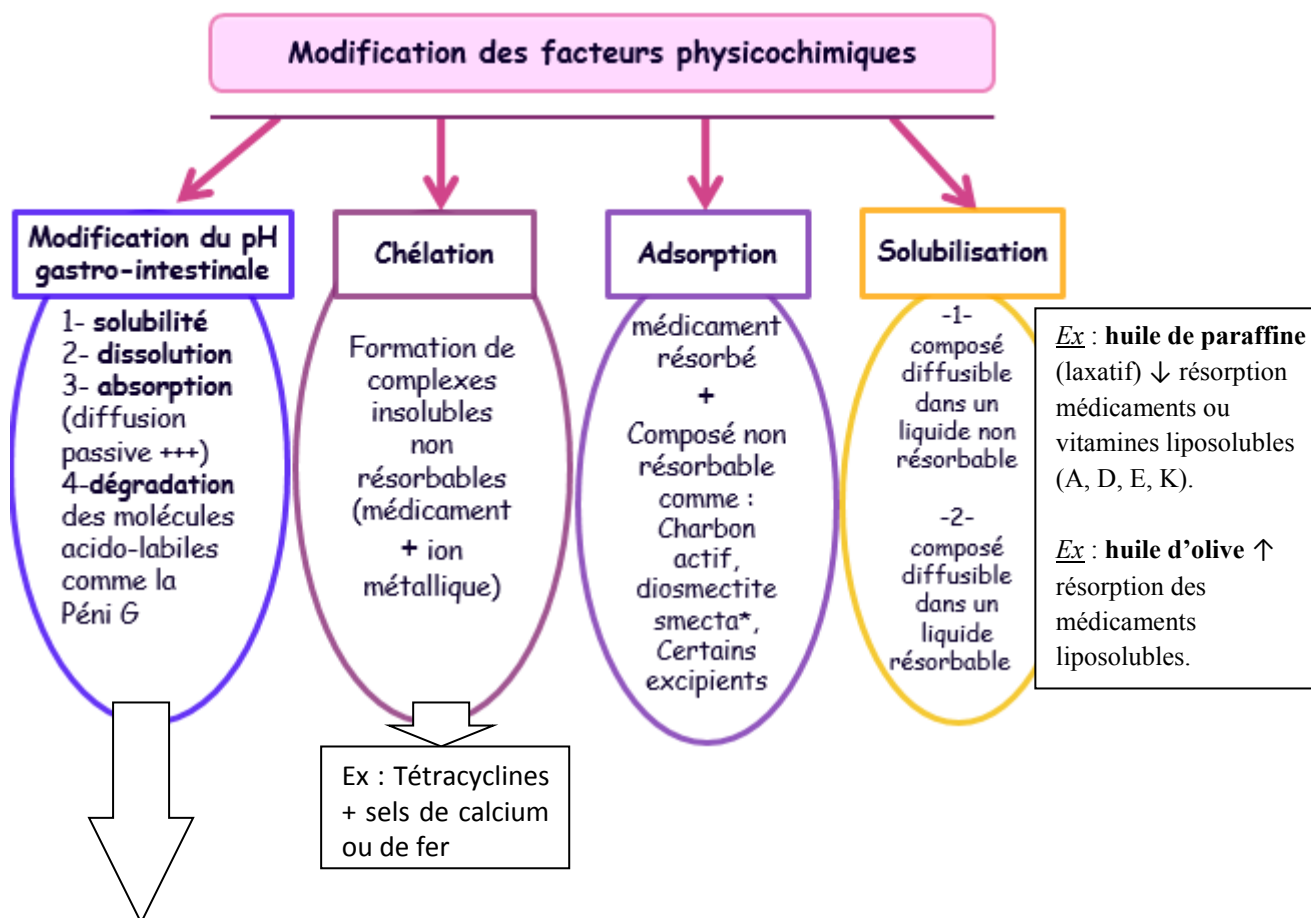
- ☐ Pharmacocinétiques
  - ☐ Pharmacodynamiques
- } se produisent *in vivo*

## 1/ Interactions pharmacocinétiques :

Modification de la pharmacocinétique d'un médicament par un autre pris simultanément →  
↑ ou ↓ de sa concentration.

### A. En phase de Résorption

- Voie orale +++
- Elles vont **modifier** soit la **quantité** de médicament **résorbé** soit sa **vitesse de résorption**.
- Mécanisme :  
1/



Modification de la solubilité, la dissolution et l'absorption par modification de l'état d'ionisation des médicaments.

Ex :

**L'alcalinisation** (par prise de bicarbonate de sodium, antiacides) →

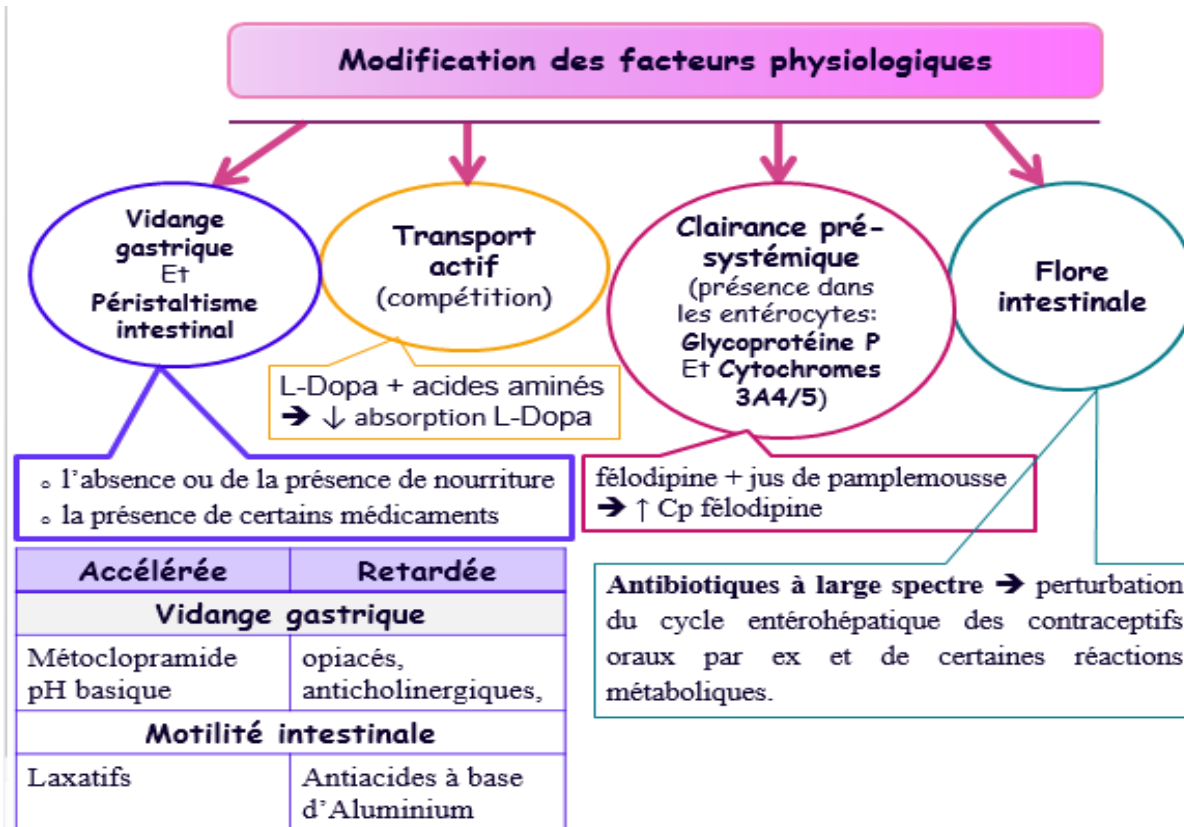
- ↓ résorption stomacale des acides faibles (AVK, AINS) ;
- favorise la résorption des principes actifs acido-labiles (ex : pénicilline).

**L'acidification** (par prise d'acide citrique, acide tartrique) →

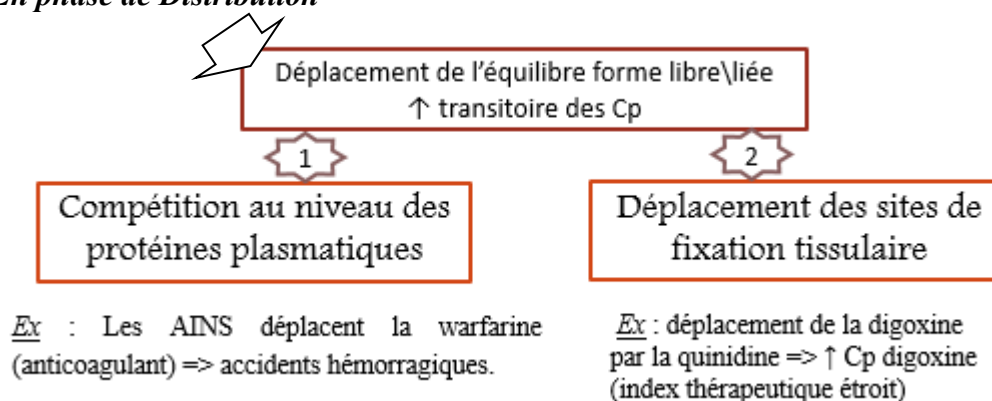
- ↑ résorption stomacale des acides faibles ;
- dégradation (hydrolyse) des principes actifs acido-labiles.

**NB :** Pour certains médicaments gastro-résistants (ayant une forme galénique qui résiste au pH acide de l'estomac => sont absorbés au niveau de l'intestin), si le pH gastrique augmente, ces formes peuvent être déjà résorbées au niveau gastrique, avec pour conséquence un risque d'augmentation du Cmax et une diminution du Tmax.

2/



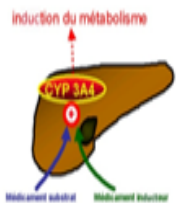
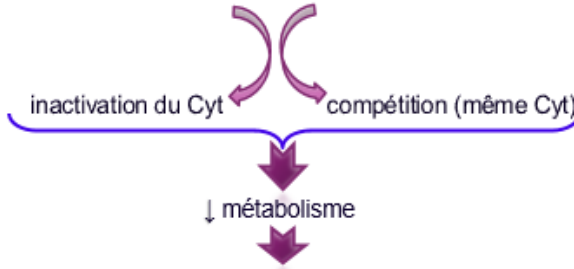
### B. En phase de Distribution



La probabilité d'interaction au niveau des protéines plasmatiques augmente fortement avec des médicaments présentant les caractéristiques suivantes :

- fortement fixés aux protéines plasmatiques > 90%
- forte affinité pour les protéines
- faible index thérapeutique
- faible volume de distribution
- coefficient d'extraction hépatique élevé.

### C. En phase du Métabolisme → Cytochrome P450

| 1- <u>Induction enzymatique</u>                                                                                                                                                                                                                                     | 2- <u>Inhibition enzymatique</u>                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>substances inductrices → ↑ synthèse et activité enzymes</p>  <p>↑ métabolisme</p> <p>↓ <math>\frac{1}{2}</math> vie et Cp du produit métabolisé</p> <p>↓ efficacité (perte)</p> | <p>substances inhibitrices</p>  <p>↓ métabolisme</p> <p>↑ <math>\frac{1}{2}</math> vie et Cp du produit au métabolisme ralenti</p> <p>↑ effets / surdosage / <b>Toxicité</b></p> |
| <p>Installation progressive et lente<br/>Max ≈ dizaine de jours<br/>Disparition progressive à l'arrêt de l'inducteur</p>                                                                                                                                            | <p>Apparition immédiate / effet rapide<br/>Disparition à l'arrêt de l'inhibiteur (<math>t_{1/2}</math>)<br/>1 seul Cytochrome</p>                                                                                                                                  |
| <p><u>inducteurs enzymatiques</u> : <b>anticonvulsivants</b><br/>(Carbamazépine, Phénobarbital),<br/><b>Rifampicine</b>, <b>Alcool</b> (consommation<br/>excessive chronique), <b>Tabac</b>.</p>                                                                    | <p><u>inhibiteurs enzymatiques</u> : <b>antifongiques</b><br/>(Kétoconazole), <b>IMAO</b>, Indinavir,<br/>Clarithromycine, <b>Erythromycine</b>, <b>jus de<br/>pamplemousse</b>, <b>alcool</b> (prise unique).</p>                                                 |
| <p><u>Ex</u>: rifampicine + contraceptif oraux →<br/>échec de la contraception et grossesse.</p>                                                                                                                                                                    | <p>Ex : potentialisation des effets des<br/>anesthésiques généraux par les IMAO.</p>                                                                                                                                                                               |

### D. En phase d'Excrétion rénale

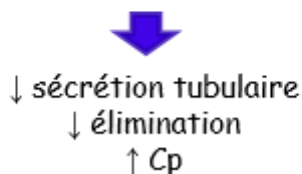
#### 1. Modification du Débit de la filtration glomérulaire

Pas concernés par d'éventuelles interactions toutefois de nombreux médicaments peuvent modifier la perfusion rénale. Ex : AINS,  $\beta$  bloquants.

#### 2. Compétition au niveau de la sécrétion tubulaire active :

Transport actif pour les acides ex : AINS, sulfamides, probénécide, pénicilline, méthotrexate, etc.  
Transport actif pour les bases ex : cimétidine, ranitidine, etc.

Même transporteur => compétition



Ex : probénécide + pénicilline G => ↓ sécrétion tubulaire de pénicilline et ↑ de ses concentrations plasmatiques.

**NB :**

- Ce type de mécanisme peut être recherché pour prolonger la durée d'effet d'un médicament à action brève.
- Il peut aussi augmenter le risque d'accumulation et la toxicité des médicaments à index thérapeutique étroit.

**3. Modification de la réabsorption tubulaire par modification du pH urinaire**

→ Modification de l'état d'ionisation des médicaments →

**Urine alcaline** par administration simultanée de bicarbonate ou d'antiacides ou de diurétiques thiazidiques => ↑ élimination des substances acides (salicylate, barbituriques)

**Urine acide** par administration de chlorure d'ammonium ou d'acide ascorbique => ↑ élimination des substances basiques (opiacés)

**Utilisé parfois en cas d'intoxication**

Ex : Traitement des intoxications barbituriques et salicyliques par alcalinisation des urines.

Traitement des intoxications aux amphétamines par acidification des urines.

**4. Compétition au niveau du Processus actif de la réabsorption tubulaire**

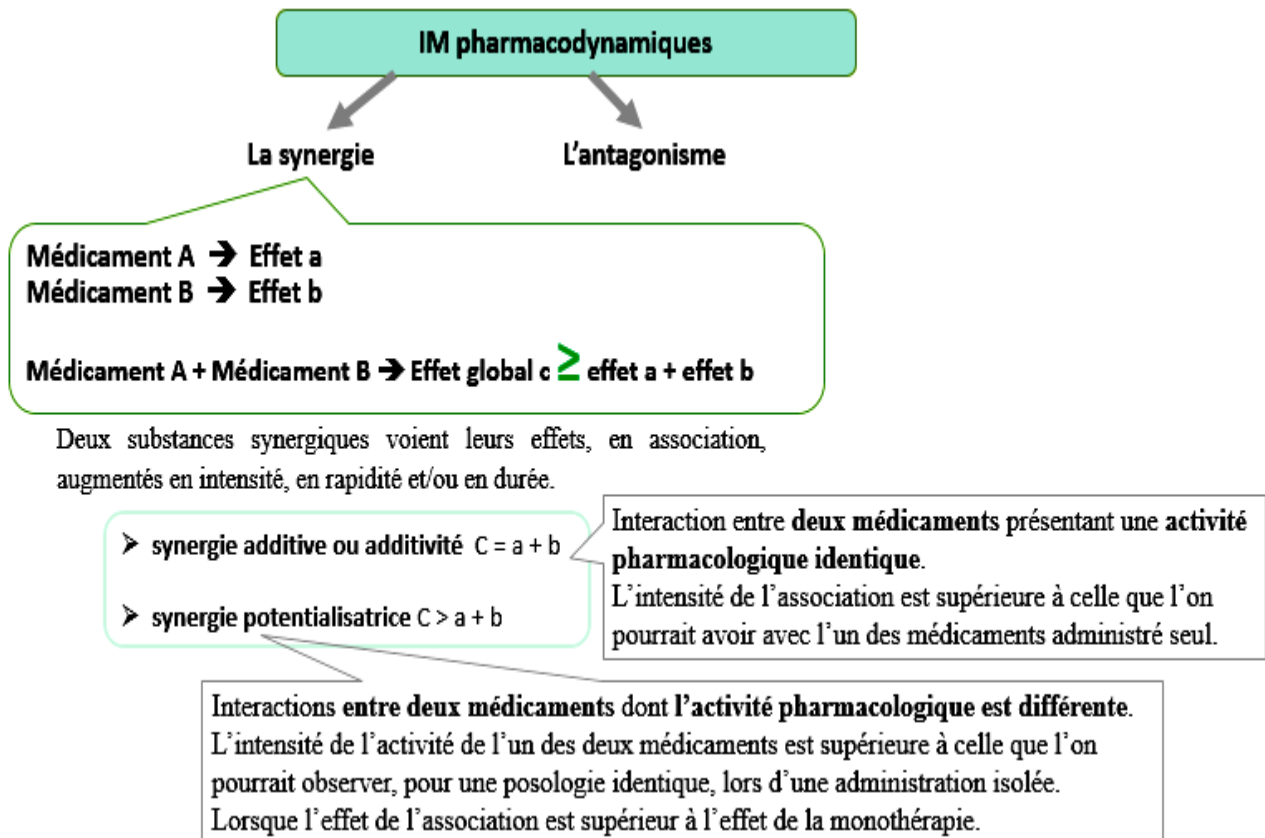
Certains ions peuvent être réabsorbé activement et par le même mécanisme.

Ex : le lithium est excrété par le même mécanisme que celui du sodium.

La **réabsorption tubulaire de Li** est **augmentée par** un régime désodé, les **AINS** et les **diurétiques** ce qui majore sa concentration plasmatique avec un risque de toxicité du fait de sa faible marge thérapeutique.

## 2/ Interactions pharmacodynamique :

L'interaction a lieu au niveau des sites d'action du médicament de façon directe ou indirecte au niveau d'un récepteur ou d'une fonction entraînant une diminution ou une potentialisation d'effets thérapeutiques ou d'effets indésirables.

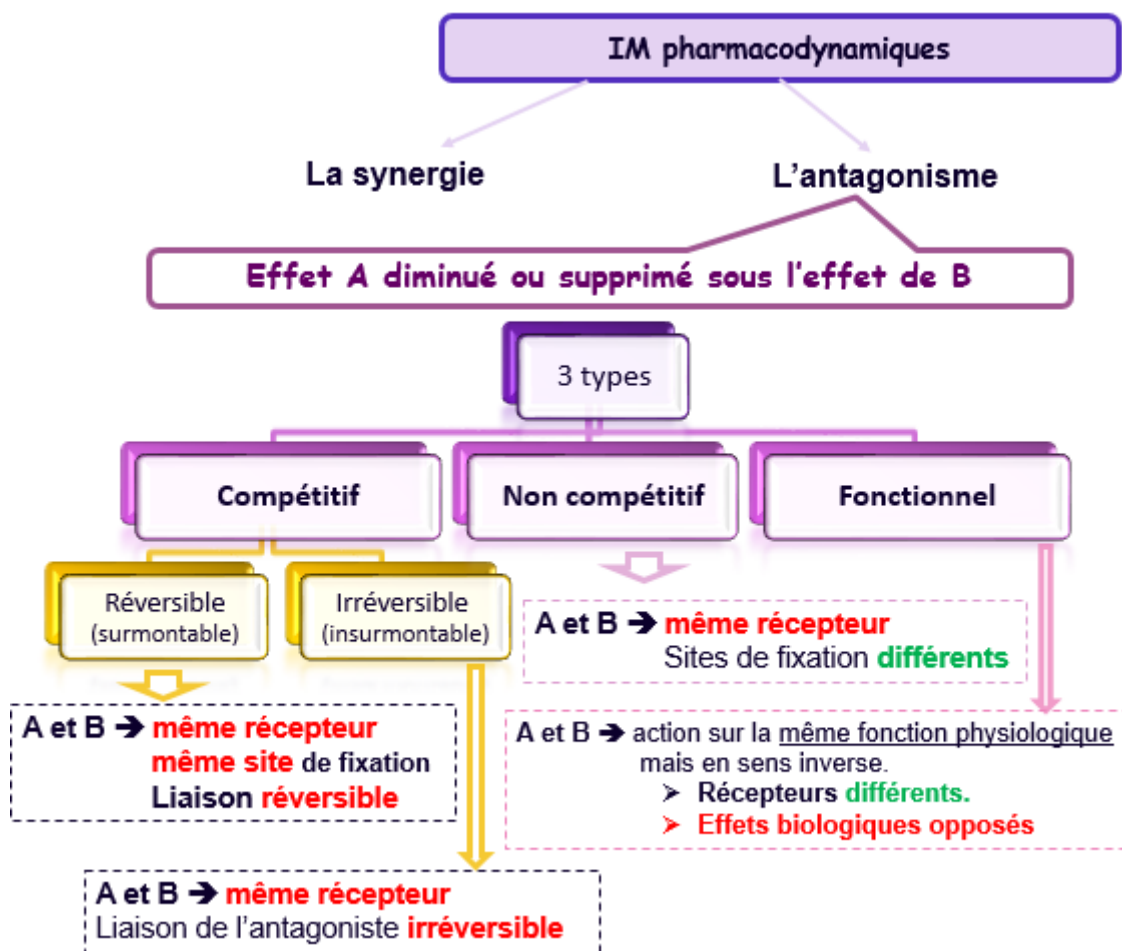


Exemples :

**Additivité** : salbutamol + térbutaline → bronchodilatation par stimulation des récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques des bronches (traitement de l'asthme).

**Potentialisation** :

- **Potentialisation directe** : med A et B agissent dans le même sens mais mécanismes d'action différents  
Ex : trithérapie antituberculeuse : isoniazide + rifampicine + éthambutol.
- **Potentialisation indirecte** : med B supprime un effet antagoniste d'une fonction de A  
Ex : adrénaline (sympathomimétique) + atropine (parasympholytique) → l'action hypertensive de l'adrénaline est accrue par l'atropine.



Note : L'agoniste est caractérisé par son affinité et son activité intrinsèque, alors que l'antagoniste se fixe sur le récepteur (possède une affinité) mais n'entraîne aucune modification cellulaire (absence d'activité intrinsèque).

#### Antagonisme non compétitif : Mécanisme

- ❑ Modification de la fixation de l'agoniste sur son récepteur, par occupation d'un site allostérique différent.
- ❑ Modification du processus métabolique de l'effet.
- ❑ Blocage de la transmission du message intracellulaire de l'agoniste

#### Exemples :

- **Antagonisme compétitif réversible** :  
Dopamine = stimulant des récepteurs  $\beta_1$  cardiaque.  
Acébutolol (antagoniste) = bloquant des récepteurs  $\beta_1$  cardiaque.
- **Antagonisme compétitif irréversible** :  
Phénoxybenzamine bloque les récepteurs  $\alpha$  adrénergiques de façon irréversible.
- **Antagonisme fonctionnel** :  
Insuline (hypoglycémie) / glucagon (hyperglycémie).



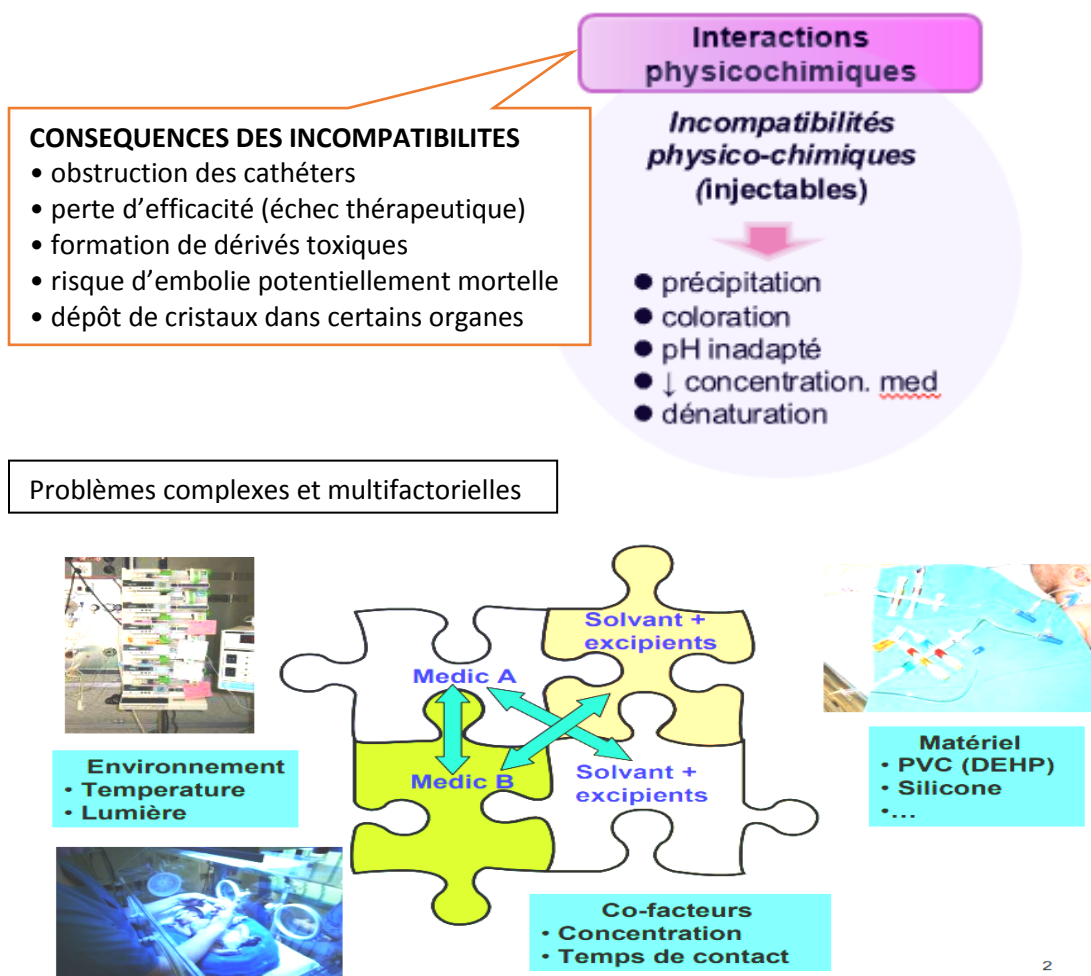
## V. Gradation du risque d'interaction médicamenteuse : 04 niveaux

- ❖ **Nécessitant des Précautions d'emploi** : l'association possible en respectant les recommandations brièvement décrites.
- ❖ **A prendre en compte** : dont les conséquences cliniques sont incertaines (fréquence et gravité du risque faibles). En pratique, prescrire un autre médicament n'exposant pas à ce risque d'interaction.
- ❖ **Association déconseillée** : dont les conséquences sont certaines (parfois graves) → de préférence à éviter mais qui dans certaines circonstances cliniques, ne peuvent être évitées et nécessitent, donc, une surveillance particulière.
- ❖ **Contre indiquée** : met en jeu la vie du patient et conduit à une contre-indication absolue → association ne pas prescrire. En pratique, prescrire un autre médicament de la même classe (ou d'une autre classe) n'exposant pas à ce risque d'interaction.

### Incompatibilités Physicochimiques

Neutralisation du médicament **survenant avant** son **administration** ou **avant** la phase d'absorption

Le terme « incompatibilité » doit être distingué du terme « interaction ».





Exemple :

Précipitation de la forme acide ou basique d'un sel, consécutive à un changement de pH

- **furosémide sodique (pH 8-9,3) + midazolam HCl (pH 3)**  
↓ **précipitation de furosémide acide (peu soluble) et/ou de midazolam base (peu soluble)**
- **furosémide sodique (pH 8-9,3) + ciprofloxacine (pH 3,9)**  
↓ **précipitation de furosémide acide (peu soluble) et/ou de ciprofloxacine (peu soluble)**

## A RETENIR

### TOUJOURS PASSER SEULS:

→ **Sang et dérivés**: agglutination, hémolyse

### ATTENTION AVEC:

- Médicaments **acides** (pH<7) et **basiques** (pH>7): ne pas mélanger!
- Solvants: **G5% acide** (pH 4.5-6), **NaCl 0.9% neutre** (pH 7-7.5)
- **Nutrition parentérale** (compatibilités doc site internet)

### REDUIRE TEMPS DE CONTACT:

→ Connecter en Y **près du patient** (pas de prolongateur)

## CHOIX DES SOLUTIONS POUR PERFUSION

solutions de glucose 5%    **pH = 4,0 - 4,5**

solutions de NaCl 0,9%    **pH = 7,0 - 7,5**

- **aciclovir, phénytoïne, furosémide**

→ dans du NaCl 0.9%

- **amiodarone, amphotéricine**

→ dans du Glucose 5%