

Les interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique : des mécanismes à l'importance clinique

Pharmacokinetic interactions: from mechanisms to clinical relevance

Amel Ahmane, Hocine Gacem, Karim Boulesbiaat, Meriem Boulelli

Département de Pharmacie.
Faculté de Médecine de Batna –
Algérie.

Correspondance à :

Dr. Amel AHMANE
a.ahmane@univ-batna2.dz

DOI: <https://doi.org/10.48087/BJMStf.2014.1209>

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

RÉSUMÉ

Parmi les différents types d'interactions médicamenteuses connues, celles relevant des processus pharmacocinétiques sont les plus complexes et les plus dangereuses. De la modification du pH digestif au déplacement de la liaison aux protéines plasmatiques et aux phénomènes d'induction et d'inhibitions ; les données actuelles permettent de définir, avec précision, les sites de l'interaction. Les enzymes impliquées dans le métabolisme, les transporteurs intervenant dans la diffusion tissulaire et dans l'excrétion des médicaments et les récepteurs nucléaires régulant l'expression de ces enzymes et transporteurs étant les déterminants clés qui doivent être définis pour chaque médicament. L'importance clinique d'une interaction pharmacocinétique est reliée à l'ampleur des modifications apportées aux concentrations des médicaments et aux propriétés pharmacologiques de ces derniers. Une bonne connaissance des propriétés pharmacocinétiques des médicaments et des mécanismes intervenant dans la genèse de ces interactions s'avère alors nécessaires pour pouvoir les prévenir et les éviter.

Mots clés : interactions, pharmacocinétique, induction, inhibition, transporteurs.

ABSTRACT

Among the various types of known drug interactions, those involving pharmacokinetic processes are more complex and dangerous. From digestive pH changes to plasma protein binding and induction or inhibition phenomena; current data used to define, with precision, the sites of interaction. The enzymes involved in metabolism, the transporters involved in tissue distribution and excretion of drugs and nuclear receptors that regulate the expression of these enzymes and transporters are keys determinants which should be defined for each drug. The clinical relevance of a pharmacokinetic interaction is related to the magnitude of changes in drug's concentrations and pharmacological properties of these. A good knowledge of the pharmacokinetic properties of drugs and the mechanisms involved in the genesis of these interactions is, then, needed to prevent and avoid theme.

Keywords: interactions, pharmacokinetic, induction, inhibition, transporters

المخلص

إن من بين الأنواع المختلفة من التفاعلات الدوائية المعروفة، تلك التي تنتج من الخصائص الحركية هي تعد أكثر تعقيدا وخطورة. فمن تعديل تحول الحموضة المعوية إلى تبدل الروابط بين بروتينات البلازما وظواهر الحث والتثبيط فإن المعطيات الحديثة تمكننا من التحديد بدقة موقع التفاعل. إن إنزيمات تفاعل الاستقلاب، والنواقل المشاركة في النفوذ إلى الأنسجة وإفراز الأدوية والمستقبلات النووية التي تنظم عمل هذه الإنزيمات والنواقل هي المحددات الرئيسية التي يجب معرفتها لكل دواء. إن الأهمية السريرية للتفاعلات الدوائية مرتبطة بحجم تغيرات تركيز الأدوية في الدم والخصائص الدوائية لهذه الأخيرة. إن المعرفة الجيدة لخصائص الحركية للأدوية والآليات التي تساهم في نشأة هذه التفاعلات، تبدو ضرورية للوقاية منها وتجنبها.

كلمات البحث: التفاعلات، الخصائص الحركية، الحث، التثبيط، النواقل

Pour citer l'article :

Ahmane A, Gacem H, Boulesbiaat K, et al. Les interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique : des mécanismes à l'importance clinique. *Batna J Med Sci* 2014;1(2):85-95. <https://doi.org/10.48087/BJMStf.2014.1209>

INTRODUCTION

Une interaction pharmacocinétique correspond à la modification du profil cinétique d'un médicament par un autre qui lui est associé conduisant à une modification de l'exposition systémique au médicament qui peut engendrer, à son tour, une modification de l'effet thérapeutique voir une apparition ou une majoration des effets toxiques. Les premiers rapports de ces interactions datent des années 1970 ; ils concernaient l'association digoxine-

quinidine [1]. Actuellement, les études des interactions pharmacocinétiques permettent une meilleure connaissance de celles-ci, grâce au développement de la pharmacocinétique moléculaire qui a permis d'identifier les déterminants moléculaires de ces interactions [1], ainsi leur prévention est devenue envisageable.

Les interactions pharmacocinétiques peuvent survenir durant tous les processus de la pharmacocinétique d'un médicament (absorption, distribution, métabolisme et

excrétion); elles se traduisent par des modifications des concentrations plasmatiques (augmentations ou diminutions) [1, 2]. Toutefois, les répercussions de telles interactions peuvent se manifester par des modifications des concentrations dans d'autres tissus ou liquides de l'organisme (SNC, LCR) sans altération des concentrations sanguines [1-3].

L'impact clinique d'une interaction pharmacocinétique dépend de l'importance de la modification des concentrations qu'elle engendre et de l'index thérapeutique des médicaments en question [1, 3-5]. Des situations extrêmes sont observées avec l'association rifampicine-itraconazole, par exemple, où les concentrations de l'itraconazole sont indétectables; à l'opposé, l'association ritonavir-saquinavir multiplie les concentrations du saquinavir par un facteur de 54 [1]. Il faut garder à l'esprit qu'un médicament peut être victime d'une interaction d'un côté et engendrer une interaction de l'autre côté [1, 2].

Cet article est une synthèse des données de la littérature concernant les différents mécanismes des interactions pharmacocinétiques et leur relative signification clinique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES EN PHASE D'ABSORPTION

Les interactions en phase d'absorption concernent tous les mécanismes mis en jeu avant que le médicament n'atteigne la circulation sanguine. Pour parler de ce genre d'interactions, il convient d'évoquer d'abord les mécanismes mis en jeu dans ce processus.

On parle d'absorption pour définir le passage du principe actif à partir de sa forme d'administration - ou forme galénique - vers la circulation générale. Ainsi, les produits directement administrés par voie systémique (Intraveineuse) ou par effraction de manière plus générale (rachi-anesthésie) ne sont pas concernés par la phase d'absorption. Le passage est essentiellement assuré par voie passive et conditionné par le pH; le pKa des molécules, la liposolubilité et la forme galénique. La vitesse de dissolution, le temps de vidange gastrique et le débit intestinal sont des facteurs limitant de l'absorption.

Les interactions en phase d'absorption ont, en finalité, la modification de la biodisponibilité d'un médicament par un autre ou une modification mutuelle, généralement une baisse mais pas systématiquement.

Pour revenir aux mécanismes, les principales causes des interactions médicamenteuses en phase d'absorption sont : (1) Ceux concernant une incompatibilité chimique ; (2) ceux concernant la modification du pH - notamment gastrique - ; (3) ceux modifiant la motilité du tube digestif ; et enfin (4) ceux impliquant la modification d'un mécanisme de transport particulier.

Interactions par incompatibilité chimique

L'incompatibilité chimique se manifeste à chaque fois que la structure chimique d'une substance active est modifiée par une autre ou un excipient présent dans la composition de sa forme galénique. Il s'agit le plus souvent de formation de complexes faiblement résorbés.

Les médicaments susceptibles de produire ce genre

d'interactions sont surtout les antiacides et pansements prescrits pour baisser l'acidité gastrique, notamment ceux contenant du calcium, susceptible de former des complexes insolubles avec les tétracyclines et les quinolones [6, 7]. On peut également citer l'exemple du raltegravir pour lequel, le passage à travers les membranes cellulaires est diminué par la prise de produits contenant des métaux divalents ou trivalents comme l'aluminium ou le magnésium [8]. Les résines chélatrices hypolipémiantes et certains antidotes entraînent également ce genre d'interactions. Il faut, en général, espacer les prises de médicaments interagissant ensemble [2].

Parfois, malgré la présence de cations divalents, l'interaction directe ne peut pas être mise en évidence, même si, sur le plan clinique, les concentrations du médicament sont diminuées en présence de ce dernier, on citera pour exemple le cas de l'association du gabapentin avec des antiacides à base de magnésium [9]; les concentrations plasmatiques du médicament sont diminuées de façon marquée en présence de magnésium et de moindre manière en présence d'oméprazole, ce qui suggère une action indépendante du pH.

Interactions par modification du pH

La modification du pH est une source d'interactions médicamenteuses à chaque fois que la biodisponibilité d'une molécule est pH dépendante, tout médicament susceptible de modifier le pH digestif, essentiellement gastrique, (antiacides et pansements gastriques) est susceptible de modifier la biodisponibilité du premier. Ceci dépend en fin de compte du degré d'ionisation du médicament concerné en fonction du pH. C'est le cas par exemple des patients traités par la lévothyroxine pour une hypothyroïdie et qui prennent en même temps un traitement contre l'ulcère à base d'oméprazole [10]. L'augmentation du pH gastrique induite par ce dernier entraîne une baisse cliniquement significative des concentrations plasmatiques de lévothyroxine nécessitant une augmentation des doses. Cette dernière voit également sa concentration diminuer lorsqu'elle est prise avec des antiacides calciques, de type carbonate de calcium. La baisse d'absorption dans ce cas est vraisemblablement liée à la modification du pH, tant la prise de médicaments contenant du calcium n'entraîne aucun changement significatif de ses concentrations [11].

Aussi, la modification du pH peut exposer certaines molécules au risque d'hydrolyse; c'est le cas des pénicillines orales qui sont hydrolysées à pH acide [2].

Interactions par modification de la motilité digestive

La vitesse du transit digestif des médicaments conditionne fortement leur taux d'absorption. Ainsi par exemple, l'accélération de la vidange gastrique par le metoclopramide augmente la vitesse d'absorption de la morphine prise par voie orale, l'effet de premier passage étant diminué par les quantités absorbées, les effets sédatifs de la morphine sont exacerbés [12]. Cette situation est d'autant plus probable de survenir lorsqu'il s'agit de traiter un patient cancéreux dont la maladie nécessite la prise simultanée de morphine pour la douleur et d'anti émétiques à cause des effets d'une potentielle chimiothérapie.

La modification du temps de vidange gastrique peut, en réalité, augmenter ou diminuer l'absorption par voie orale en fonction du lieu de résorption de la molécule avec un

éventuel retard dans l'obtention de l'effet. La vidange gastrique peut être accélérée par le métoclopramide, les anticholinestérasiques; et les bicarbonates de sodium et ralentie par l'isoniazide, la phénytoïne, les analgésiques centraux et les antidépresseurs tricycliques [2].

Il en est de même pour la modification de la mobilité intestinale; tous les laxatifs altèrent la résorption des médicaments pris par voie orale [2] alors que certains hypolipémiants risquent, en diminuant l'absorption des graisses, de réduire l'absorption de certaines vitamines ou hormones [2]. Notons, par ailleurs, que les vasodilatateurs et les vasoconstricteurs peuvent altérer l'irrigation intestinale.

Interaction par induction ou inhibition des transporteurs

Pour ce qui est des interactions impliquant un transporteur endogène, il existe des médicaments dont l'absorption dépend de transporteurs présents au niveau des cellules épithéliales de l'intestin grêle dont la Glycoprotéine P ou P-gp. Cette dernière est une protéine d'efflux qui fait partie des transporteurs de type ATPase et est codée par des gènes appelés gènes MDR (pour *multi drug resistance genes*) et est responsable du transport transmembranaire de nombreux médicaments dont notamment des antibiotiques comme la cyprofloxacin, l'érythromycine, les quinolones, à côté de médicaments anticancéreux comme le docetaxel, la daunorubicine, le paclitaxel entre autres inhibiteurs de protéase et antiémétiques [13]. Les médicaments dont le transport est dépendant de la P-gp sont dits substrats de la P-gp, ceux qui en modifient le fonctionnement sont dits inducteurs ou inhibiteurs, le tableau 1 liste certains substrats, inducteurs et inhibiteurs de ce transporteur [14].

Tableau 1. Quelques substrats, inducteurs et inhibiteurs de la Glycoprotéine-P [14]

Substrats de la P-gp	
Classe pharmaco thérapeutique	Substance
Opioides	Lopéramide, morphine
Antihypertenseurs	Aliskirene, carvedilol
Anticoagulants	Dabigatran
Glycosides cardiotoniques	Digitoxine
Immunosuppresseurs	Ciclosporine, tacrolimus,
Inhibiteurs de protéase	sirolimus
Statines	Indinavir, saquinavir
Antinéoplasiques	Atorvastatine, lovastatine, simvastatine
	Paclitaxel, anthracyclines, vincaalkaloids, etoposide, Imatinib
Inducteurs de la P-gp	
Anticonvulsivants	Carbamazépine, phénytoïne,
Antituberculeux	phénobarbital, primidone.
Antirétroviraux	Rifampicine
	Efavirenz
Inhibiteurs de la P-gp	
Antimycotiques	Itraconazole, kétoconazole
Inhibiteurs des canaux calciques	Diltiazem, felodipine, nicardipine, verapamil
Macrolides (antibiotiques)	Erythromycin, clarithromycine
Inhibiteurs de protéase	Indinavir, nelfinavir, ritonavir,
Immunosuppresseurs	saquinavir
Antiarythmiques	Ciclosporine
	Amiodarone, quinidinen, propafenone

En fonction des cas, la prise concomitante du substrat avec des inducteurs ou des inhibiteurs est susceptible d'augmenter l'absorption du substrat, et conséquemment sa concentration

plasmatique, ou de la réduire. C'est ainsi possible pour l'association de l'Indinavir avec l'Efavirenz dans le traitement de l'infection par le VIH, susceptible d'augmenter la concentration plasmatique du premier en inhibant la P-gp, engendrant l'accroissement de ses effets secondaires potentiels [15].

Les interactions en phase d'absorption peuvent facilement être surmontées, notamment en différant le moment de prise. Il est à noter toutefois que ce n'est pas toujours évident pour les patients de gérer la prise de plusieurs médicaments durant la journée, il reste préférable d'éviter de prescrire des médicaments susceptibles d'interférer au moment de l'absorption à chaque fois que c'est possible.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES EN PHASE DE DISTRIBUTION

Une fois résorbés, les médicaments passent dans la circulation systémique, à partir de laquelle ils sont distribués dans l'ensemble des tissus et organes de l'organisme. Au niveau de la circulation, les médicaments peuvent se dissoudre dans le milieu plasmatique ou se lier aux éléments figurés du sang, mais la majorité des substances médicamenteuses se retrouvent liées aux protéines plasmatiques, en particulier à l'albumine. Cette liaison protéique est variable d'un médicament à un autre; certains médicaments sont fortement liés aux protéines plasmatiques (>90%) [2, 3] alors que d'autres le sont faiblement (<20%) [2].

Seule la forme libre est celle qui possède une activité pharmacologique; elle peut diffuser dans les tissus alors que la fraction liée inactive, constitue une forme de réserve circulante; puisqu'elle est provisoirement protégée de la métabolisation et de l'excrétion, notamment si la substance possède un faible coefficient d'extraction (E: proportion éliminée lors d'un seul passage par l'organe d'élimination) [2, 3]. A chaque fois que des molécules libres diffusent dans les tissus, pour exercer leurs effets ou bien pour être métabolisées, des molécules liées sont libérées pour pouvoir diffuser, exercer leurs effets et être, à leur tour, métabolisées et excrétées. Ainsi la liaison protéique est réversible et il existe un équilibre entre la forme liée et la forme libre.

Interactions par déplacement de la liaison aux protéines plasmatiques

Selon la concentration et l'affinité pour les sites de fixation protéiques, un médicament peut très bien agir en compétition avec un autre et déplacer ce dernier de ses sites de fixation. Le médicament déplacé verra sa forme libre, et active, accrue [2, 3, 16]. Ainsi un médicament qui déplace la liaison de 99% à 98% augmentera la forme libre et active de 1% à 2%, on passera, alors, du simple au double. De même, un déplacement de 99% à 95% multiplie par 5 la fraction libre. Cependant, le déplacement ne semble augmenter la fraction libre, de façon significative, que si la molécule ait une distribution plutôt plasmatique que tissulaire, cela implique que les médicaments à faible volume de distribution (Vd) et, donc, fortement fixés seront affectés par ce type d'interactions [2, 3, 16]. Tolbutamide (liée à 96%, Vd = 10l), Warfarine (liée à 99%, Vd = 9l) et Phénytoïne (liée à 90%, Vd = 35l) en sont des exemples [3].

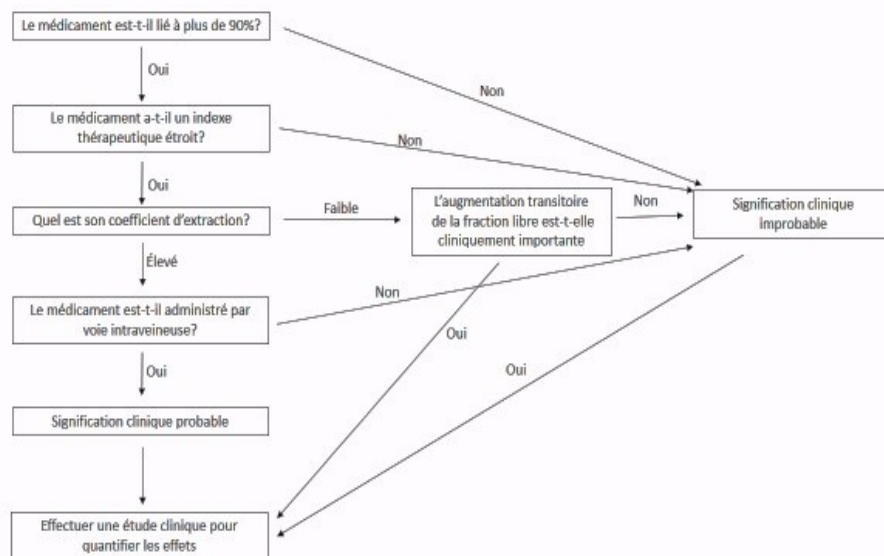


Figure 1. Algorithme pour la détermination de l'importance clinique des interactions par déplacement de la liaison protéique [5].

Aussi, l'importance clinique des interactions touchant la fixation protéique dépend de la clairance (Cl) et les molécules à faible coefficient d'extraction ne seront pas réellement affectées [2, 3] car pour ces substances, la clairance est indépendante de la liaison aux protéines plasmatiques ; elle ne dépend que du débit sanguin ; ainsi, toute augmentation de la forme active sera systématiquement éliminée [2,3]. La majorité des médicaments fortement fixés et sujets au déplacement protéique sont de cette catégorie (ex : Warfarine, méthotrexate, phénytoïnes, sulfonyle urée, acide valproïque), l'effet escompté est indépendant de la liaison protéique [3].

Pour ce type de médicaments (à faible E), un déplacement de la liaison protéique entraîne une augmentation transitoire de la fraction libre car celle-ci sera rapidement métabolisée, la conséquence d'une telle interaction n'est pas cliniquement significative puisqu'il existe un système compensatoire de clairance ; la réponse pharmacologique ne sera pas altérée [3, 5, 17]. Ainsi l'effet anticoagulant de la Warfarine n'est pas modifié par la brève élévation de la fraction libre, suite à son déplacement par l'acide trichloracétique (métabolite de l'hydrate de chloral) ; de plus, les complexes formés avec les facteurs de coagulation ont une demi-vie assez longue. De ce fait, aucune adaptation posologique n'est nécessaire [3].

En réalité, l'importance de ce type d'interaction a été surestimée [3, 17,18] car, si beaucoup de médicaments sont susceptibles d'être déplacés, les effets semblent, toujours, être compensés au niveau de l'organisme. Certaines interactions, imputées par le passé aux modifications de la fixation protéique, sont actuellement expliquées par l'intervention de plusieurs mécanismes à la fois et il est difficile de trouver un exemple d'interaction, cliniquement significative, due uniquement au déplacement protéique, le plus souvent il existe une association avec des mécanismes touchants au métabolisme [3, 5,17]. Le tableau 2 cite quelques interactions cliniquement significatives attribuées, par le passé, au déplacement de la liaison protéique [5, 19-21]. De plus, les études suggèrent que les interactions par déplacement de la fixation protéique sont d'autant plus importantes que les médicaments sont administrés par voie intraveineuse, qu'ils sont fortement extraits lors du métabolisme, qu'ils présentent une demi-vie courte [3] et/ou un indice thérapeutique étroit [1, 3, 5] ou encore un délai

d'action court [1]. Ainsi, un algorithme a été proposé, dans les travaux de P. E. Rolan [5], pour la détermination de l'importance clinique des potentielles interactions par déplacement de la liaison protéique (figure 1). Pour certains auteurs, il reste impossible d'appliquer de simples directives générales pour évaluer l'importance clinique de ces interactions [16], il faudra alors, procéder à l'analyse détaillée des effets en mesurant avec exactitude les concentrations en forme libre et en prenant en considération les notions de corrélation pharmacocinétique/ pharmacodynamie [16].

Tableau 2. Exemples d'interactions cliniquement significatives attribuées, par le passé, au déplacement de la liaison aux protéines plasmatiques.

Médicament en question	Médicament déplaçant	Autres mécanismes décrits
Warfarine	Phénylbutazone	Inhibition du métabolisme [5, 19]
	Clofibrate	Pharmacodynamique [5], inhibition
Tolbutamide	Sulfaméthoxazole	Du métabolisme [19]
	Phénylbutazone	Inhibition du métabolisme [5, 19]
Chlorpropamide	Salicylate	Inhibition du métabolisme [5, 19]
	Sulphaphénazole	Inhibition du métabolisme [5, 20]
Méthotrexate	Dicoumarol	Inhibition du métabolisme [5]
	Salicylates	Pharmacodynamique [5]
Phénytoïne	Valproate	Prolongement de la demi-vie [5]
		Prolongement de la demi-vie [5]
		Inhibition de l'excrétion rénale [5, 21]
		Inhibition du métabolisme [5]

Toutefois, la connaissance des altérations de la fixation protéique est très importante dans le monitoring thérapeutique des médicaments afin d'éviter les risques de

mal interprétation des modifications de concentrations observées [3, 5]. Ainsi, lors d'un traitement par la phénytoïne et si un médicament déplaçant celle-ci a été administré, la fraction libre de la phénytoïne augmente et sera rapidement éliminée par métabolisme de telle sorte à maintenir la fraction libre constante or la quantité globale de phénytoïne sera réduite. Dans le suivi thérapeutique de la phénytoïne et si la technique utilisée dose le taux de phénytoïne totale, les concentrations peuvent apparaître inférieures aux concentrations thérapeutiques et une augmentation de la dose semble être nécessaire alors qu'en réalité, aucune adaptation posologique ne doit être envisagée, celle-ci pouvant au contraire s'avérer dangereuse [3].

Les interactions entre médicaments acides faibles et bases faibles n'ont pas d'importance clinique puisque les sites de fixation ne sont pas les mêmes (albumine/ α 1-glycoprotéine acide) et les médicaments basiques ont un large Vd [3].

Interactions par induction ou inhibition du transport protéique

La distribution des médicaments au niveau de certains organes (cerveau, foie) est déterminée par l'activité des différents transporteurs (ces derniers sont également impliqués dans d'autres processus pharmacocinétiques tels que la résorption et l'élimination) [1, 22, 23]. Ces transporteurs assurent le passage des médicaments au travers des membranes par un mécanisme actif [1, 5]. Ils sont classés en deux groupes :

La famille des *ATP Binding Cassette (ABC)* qui sont des transporteurs d'efflux cellulaire comprenant la *glycoprotéine P (P-gp)*, la *Breast Cancer Resistance protein (BCRP)* et la *Multidrug Resistance protein (MRP1 et MRP2)* [1, 22, 23].

La famille des transporteurs *Solute Carrier (SLC)* impliqués à la fois dans l'influx et l'efflux et comprenant l'*organique anion transporting polypeptid 1B1 (OATP1B1)* responsable de l'influx hépatique des statines [1, 24] et l'*organic cation transporter (OCT1, OCT2)* dans le transport hépatique de la métformine, ainsi que d'autres *OCT* (impliqués dans la sécrétion rénale et : ou la résorption digestive des médicaments) [1, 25].

La *P-gp* est le transporteur le plus étudié, cette pompe à efflux, mise en évidence initialement lors des études de la résistance aux anticancéreux, est présente dans la barrière hémato méningée mais également dans les entérocytes, les hépatocytes, les cellules endothéliales et les cellules du tubule rénal proximal [1, 17, 23].

Les médicaments inhibiteurs de la *P-gp* sont capables de majorer le captage des médicaments dans le cerveau pouvant ainsi engendrer des effets bénéfiques ou au contraire des effets indésirables centraux [3, 17]. L'interaction par inhibition des transporteurs peut également être responsable de l'augmentation des concentrations sériques des médicaments (par inhibition des transporteurs hépatiques d'influx) alors que l'induction des transporteurs entrainera l'effet inverse [1]. Le mécanisme de l'inhibition de la *P-gp* est complexe ; il peut être du type compétitif ou alors résulter d'un blocage du transporteur [1]. Le tableau 3 [1, 25-30] cite quelques transporteurs avec leurs substrats, inhibiteurs, et inducteurs respectifs.

L'interaction avec ces transporteurs affecte bien la phase de distribution des médicaments dans la mesure où ils assurent

l'afflux du médicament à l'intérieur des organes et, donc leur diffusion, mais il est à noter que certains auteurs classent certaines de ces interactions (correspondant aux transporteurs hépatiques) comme relevant de la phase du métabolisme ; la finalité étant de mettre les substances à disposition des organes « métaboliseurs » [3].

Tableau 3. Exemples de transporteurs, leurs substrats, inducteurs et inhibiteurs [1].

Transporteur	Substrat	Inhibiteur	Inducteur	Références
MRP2	Etoposide	Ciclosporine	Rifampicine	[1, 26, 27]
BCRP	Methotrexate	Omeprazole, Pantoprazole	Rifampicine	[1, 27, 28]
OATP1B1	Rosuvastatine	Rifampicine		[1, 29, 30]
OCT1	Metformine	Rifampicine		[1, 25]

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES EN PHASE DE BIOTRANSFORMATION

Si quelques médicaments sont éliminés de l'organisme sous forme inchangée dans les urines, la plupart subissent des biotransformations dans le but de réduire leur liposolubilité et de faciliter leur excrétion rénale. La biotransformation des médicaments peut avoir lieu au niveau plasmatique, rénal, intestinal ou encore au niveau de la peau, mais la plus grande partie est assurée par les systèmes enzymatiques microsomaux des hépatocytes (enzymes des membranes plasmiques du réticulum endoplasmique).

Le métabolisme de médicaments fait appel à deux grands types de réactions : les réactions de phase I incluant l'oxydation, la réduction et l'hydrolyse qui transforment le médicament initial en une molécule plus polaire et les réactions de phase II qui correspondent à la conjugaison des médicaments à d'autres substances afin d'en donner des molécules, généralement, inactives.

La majorité des réactions d'oxydation phase I sont assurées par le système enzymatique des cytochromes P450 qui constitue une très grande famille comprenant plusieurs iso-enzymes dont une trentaine a été identifiée au niveau du foie chez l'homme [2, 3]. En pratique, seules quelques sous-familles spécifiques semblent être impliquées dans le métabolisme des médicaments, les plus importantes sont : CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4 [3, 17] ; les iso-enzymes CYP3A4 et CYP2D6 sont d'impliquées dans le métabolisme de plus de 50% des médicaments connus [17] (figure 2) [31, 32].

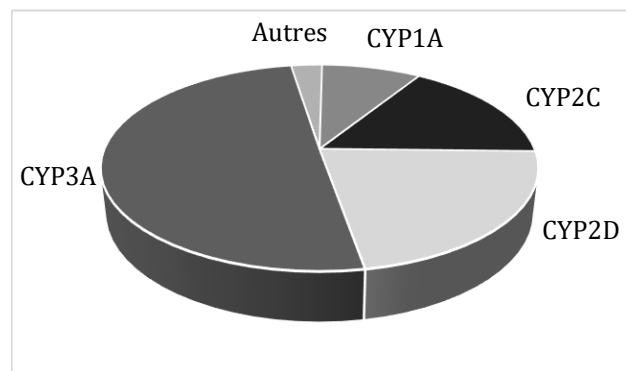


Figure 2. Proportions relatives des médicaments utilisés en cliniques et métabolisés par chacune des iso-enzymes du cytochrome P450 [31, 32].

Aussi, certaines réactions de phase I font intervenir les monoamines oxydases ou les hydrolases [2, 3]. Le tableau 3 indique les substances métabolisées par différents iso-

enzymes du cytochrome P450 ainsi que les inducteurs et les inhibiteurs de ces enzymes (liste non exhaustive). Les enzymes responsables des réactions de phase II sont moins bien connues, elles comprennent l'UDP-glucuronyltransférase (UGT), la méthyl transférase, la glutathion -S- transférase et la N-acétyl transférase (NAT) [1-3].

Il est admis depuis longtemps que les modifications du métabolisme par IAM peuvent être la conséquence d'une induction enzymatique, ou au contraire d'une inhibition enzymatique [1-3]. Mais il est, actuellement mis en évidence que le métabolisme peut être modifié par des interactions non enzymatiques par interférences avec les systèmes de transport trans-cellulaires des médicaments [1, 3] ou avec les récepteurs nucléaires contrôlant l'expression des enzymes et des transporteurs impliqués dans la phase de biotransformation de médicaments [1]. Les termes : induction enzymatique et inhibition enzymatique sont devenu restrictifs.

En général, l'augmentation des concentrations plasmatiques est en relation avec une inhibition enzymatique et/ou du transport membranaire par un médicament dit inhibiteur, alors que la diminution des concentrations plasmatiques est, plutôt, liée à une augmentation de l'expression des enzymes et des transporteurs par un médicament dit inducteur [1]. Certains médicaments sont à la fois inducteurs et inhibiteurs enzymatiques (les sites d'action étant différents), ils entraînent des variations multiphasiques, au cours du temps, des concentrations des médicaments qui leurs sont associés (exemple : rifampicine, ritonavir) [1].

Il ne faut pas perdre de vue qu'après résorption intestinale, les médicaments sont acheminés par la circulation portale vers le foie avant d'atteindre la circulation systémique et être distribués à l'ensemble des tissus et organes de l'organisme et que bon nombre de médicaments, notamment les substances hautement liposolubles, subissent une extraction lors de ce premier passage dans le foie ; ils y sont partiellement métabolisés. Des interactions entre médicaments peuvent avoir lieu, déjà, à ce stade et bien que la conséquence affecte la quantité biodisponible au niveau de la circulation générale et, donc, une altération de la fraction réellement résorbée, ces interactions sont plutôt classées dans la phase du métabolisme [3].

En effet, il existe des médicaments qui peuvent avoir un effet marqué sur ce premier passage soit en modifiant le débit sanguin hépatique (modification de la biodisponibilité du dofétilide en présence du vérapamil et majoration du risque de survenue de torsade de pointe) [3], soit en inhibant ou en induisant des isoenzymes du cytochrome P450 [2, 3]. Il est à noter que le premier passage peut être, également, affecté par des interactions type médicament/aliments [2, 3].

Phénomène d'induction

Certains médicaments augmentent l'activité des enzymes microsomales et conduisent à une augmentation du métabolisme et de l'élimination avec, généralement, une diminution de l'efficacité du médicament affecté [17]. Ce phénomène de stimulation enzymatique ou d'induction a été noté, par le passé, lors de l'utilisation des barbituriques dont l'effet hypnotique diminuait avec le temps, imposant une augmentation des doses [2, 3] ; les barbituriques, qui induisent leur propre métabolisme, sont ainsi des médicaments « auto-inducteurs ». Aussi les médicaments

métabolisés par le même type d'enzymes voient leur activité réduite lorsqu'ils sont associés aux barbituriques ; des doses supérieures sont, alors, nécessaires pour maintenir le même effet [2, 3]. Plusieurs médicaments peuvent être inducteurs enzymatiques et/ou auto-inducteurs (tableau 4) [3].

Tableau 4. Iso-enzymes du cytochrome P450 les plus incriminés dans le métabolisme des médicaments, quelques substrats, inhibiteurs et inducteurs [3].

Iso-enzyme du cytochrome P450	Substrat	Inhibiteur	Inducteur
CYP1A2	Théophylline Ropinirol Duloxétine Rasagiline Flecainide Tacrine Olanzapine Clozapine	Ciprofloxacine Refecoxib Enoxacine Ticlopidine Grepafloxacine Fluvoxamine	Barbituriques Phénytoïne
CYP2C9	Irbisartan Phénytoïne Losartan Celecoxib Nateglinide Statines* Diclofénac Warfarine Sulfonyl-urées*	Amiodarone Fluoxétine Fluconazole Ticlopidine Miconazole Zafirlukast Voriconazole Fluvastatine Sulfinpyrazone	Rifampicine
CYP2C19	Diazépam Moclobemide Omeprazole Phénytoïne Proguanil	Isoniazide Omeprazole Esomeprazole Ticlopidine Valdecoxib	Rifampicine
CYP2D6	Donepezil Tamoxifen Clozapine Despiramine Rispéridone Imipramine Carvedilol Nortriptyline Metoprolol Propranolol Flecainide Codeïne Dextrométhorph an Prpafénone	Amiodarone Dextropropoxy phene Duloxétine Propafénone Quinidine Ritonavir Fluoxétine Paroxétine Sertaline Terbinafine Valdecoxib	
CYP2E1			Isoniazide
CYP3A4	Paracétamol	Disulfiram	
	Amiodarone Anticholinestéras es* Antihistaminiqu es* Antinéoplasique s* Dérivés azolés* Benzodiazépine* Bromocriptine Bupirone Cabergoline Anticalciques* Carbamazépine Ciclosporine Corticostéroïdes * Delaviridine Disopyramide Eletriptan Epelrenone Dérivés ergotés	Dérivés azolés Delaviridine Diltiazem Macrolides Nicardipine Antiprotéases Fluoxétines Verapamil	Carbamazépine Dexaméthazone Efavirenz Nevirapine Phénobarbital Phénytoïne Rifabutine rifampicine

* Certaines molécules de ces familles sont des substrats du CYP3A4

La voie métabolique la plus touchée par le phénomène d'induction enzymatique est l'oxydation par les iso-enzymes du cytochrome P450 [2, 3]. Ainsi les taux sériques de ciclosporines sont sensiblement réduits en présence de

de greffe est certain [3, 33]. Les réactions de phase II peuvent également être induites ; la rifampicine, à titre d'exemple, induit la glucuroconjugaison de la zidovudine [3].

En réalité, le phénomène d'induction est associé à une action sur les récepteurs nucléaires pour activer la transcription de gènes codant pour les enzymes et les transporteurs, ce phénomène est progressif et peut prendre de 7 à 10 jours pour se développer [1, 5] ; le temps de produire les enzymes et les transporteurs induits [1]. L'interaction avec les récepteurs nucléaires implique une activation des récepteurs PXR et CAR qui à leurs tours interagissent avec d'autres entités pour activer la transcription des gènes [1]. L'augmentation de la transcription a été notée avec plusieurs iso enzymes : CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4 et plusieurs transporteurs : P-gp, BCRP et MRP2 [1, 34].

Un inducteur peut induire les transporteurs de l'influx hépatique et/ou les enzymes du métabolisme des médicaments mais aussi, les transporteurs au niveau intestinal ou rénale, pouvant être ainsi impliqué dans des interactions touchantes à plusieurs phases de la pharmacocinétique des médicaments (la rifampicine induit la P-gp intestinale et rénale) [3]. D'autres substances non médicamenteuses sont inductrices (certains insecticides, tabac fumé) [2, 3].

Phénomène d'inhibition

L'inhibition des enzymes du métabolisme est encore plus connue avec les médicaments ; la conséquence étant un risque d'accumulation du médicament dont le métabolisme est inhibé. À la différence de l'induction, qui se développe progressivement, l'inhibition opère plus rapidement (1 à 2 jours) [1, 17]. La voie métabolique la plus sensible à l'inhibition enzymatique est toujours celle des iso enzymes du cytochrome P450 responsables de l'oxydation mais les réactions de phase II peuvent également être inhibées [2, 3].

Ainsi, les taux sériques du sildénafil sont plus élevés après prise du ritonavir suite à l'inhibition du métabolisme par CYP3A4 du sildénafil ; le valpromide inhibe l'époxyde hydrolase et augmente les concentrations de carbamazépine qui voit également sa glucuroconjugaison inhibée par le valproate et les aminosalicyles inhibent la méthylation de l'azathioprine [3].

Bien évidemment, les médicaments peuvent inhiber des enzymes qui ne sont pas impliquées dans leur propre métabolisme tel est le cas de la quinidine, métabolisée par le CYP3A4 qui inhibe le CYP2D6 [1, 35]. De plus, un médicament peut inhiber une seule iso enzyme ou plusieurs à la fois et le pouvoir inhibiteur du médicament peut être renforcé par celui de ses métabolites [1, 2]. L'itraconazole et son métabolite, par exemple, inhibent tous les deux le CYP3A4 [1]. Il existe des inhibiteurs réversibles (dérivés azolés) et des inhibiteurs irréversibles (érythromycine, ritonavir, diltiazem) ces derniers auront une action plus longue puisque la synthèse de nouvelles enzymes sera nécessaire pour la reprise de l'activité métabolique [1].

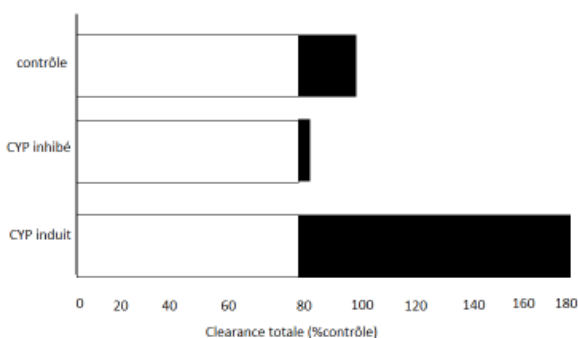
La *food and drug administration (FDA)* classe les inhibiteurs enzymatiques selon leur puissance déterminée en fonction de l'augmentation des concentrations plasmatiques du médicament, substrat de l'enzyme en question, qui lui est associé [1, 35].

L'inhibition du métabolisme peut être, aussi, la résultante

d'une inhibition des transporteurs assurant l'influx hépatique (la rifampicine inhibe les transporteurs OATP1B1) [1]. Une situation particulière peut se présenter dans le cas où l'inhibition touche un transporteur d'efflux telle que la P-gp, le médicament sera, alors, plus exposé au métabolisme [1] et la conséquence de l'inhibition dans ce cas pourrait être une diminution des concentrations. Les inhibiteurs des transporteurs sont encore moins étudiés que les inhibiteurs enzymatiques, mais l'on sait que la majorité des inhibiteurs des transporteurs sont également des inhibiteurs enzymatiques [1].

Impact clinique d'une induction ou d'une inhibition

L'inhibition se traduit par une augmentation de la concentration de la molécule mère et de la diminution de celle du métabolite alors que l'induction conduit aux effets inverses [1,3,17]. Or, l'activité thérapeutique d'un médicament peut reposer sur la molécule mère, le métabolite ou les deux à la fois. La connaissance du degré d'implication de la molécule mère et de ses métabolites dans la genèse de l'effet thérapeutique permettra de prévoir les conséquences cliniques de ces interactions. Une induction peut, ainsi majorer l'activité ou la toxicité si le métabolite est actif et une inhibition, dans ce cas est en défaveur de l'activité. Un exemple peut être cité dans ce contexte : l'efficacité du tamoxifène, actif par son métabolite (endoxifène), est réduite en cas d'association à la fluoxétine qui inhibe le métabolisme du tamoxifène via le CYP2D6 [1]. La figure 3 [34] illustre les conséquences de l'induction et de l'inhibition des cytochromes sur la clairance totale des médicaments [36].



Le contrôle représente un médicament dont le métabolisme par le cytochrome P450 représente 20% de sa clairance totale (barre noire)

Figure 3. Influence de la modification de la fraction métabolisée par le cytochrome P450 sur la clairance totale des médicaments adapté d'après 36

L'importance clinique d'une induction enzymatique dépend du médicament en question et de son dosage. Le développement de l'effet est assez lent et il peut persister aussi longtemps [3]. Ceci implique qu'une inhibition ne se manifeste que lorsque les médicaments sont pris de façon concomitante, alors que les effets d'une induction peuvent être observés même si la prise de l'inducteur est éloignée de plusieurs jours de celle des autres médicaments sensibles à son pouvoir inducteur. L'adaptation posologique est la solution pour pallier aux effets de l'induction enzymatique, elle doit être réalisée sous un bon monitoring thérapeutique tout en prenant le soin de revenir aux doses de départ après

l'arrêt du médicament inducteur afin d'éviter les risques d'un surdosage.

En règle générale, la connaissance d'une interaction médicamenteuse pharmacocinétique peut imposer, selon le contexte clinique, le terrain du patient et la disponibilité des molécules : la substitution du médicament responsable de l'interaction ; l'adaptation posologique et le suivi thérapeutique.

La signification clinique de l'inhibition dépend de l'importance de l'élévation des concentrations sériques ; ces dernières restant toujours dans l'intervalle thérapeutique, l'interaction n'est pas cliniquement importante [3]. Aussi, le risque est d'autant plus élevé que le médicament est à clairance métabolique prédominante et qu'il est métabolisé, de façon prépondérante, par une voie métabolique impliquant une seule iso enzyme, par rapport à un médicament dont la clairance est mixte et dont le métabolisme fait intervenir plusieurs enzymes et / ou iso enzymes [1, 2].

L'importance clinique de ces interactions tient, également, au type d'enzymes induites ou inhibées et de son importance dans le processus cinétique des médicaments [1] (cas d'iso enzymes peu impliquées dans le métabolisme des médicaments).

Cependant, certaines situations cliniques restent controversées car, en effet, certains individus peuvent se montrer particulièrement sensibles aux interactions altérant le métabolisme et développer des signes de toxicité alors que d'autre ne manifestent aucun symptôme suite à ces interactions. Ces divergences peuvent être, en partie, expliquées par le phénomène du « polymorphisme génétique » des iso enzymes du cytochrome P450. Ainsi, certains sujets possèdent des variantes d'iso enzymes ayant une activité inhabituelle soit plus lente ou plus rapide et on parlera de métaboliseurs lents et métaboliseurs rapides [2, 3, 17, 37]. L'exemple le plus étudié est celui du CYP2D6 pour lequel une petite proportion de la population est constituée de métaboliseurs lent (5 à 10% de la race blanche caucasienne, et 0 à 2% de la rase asiatique et noire) alors que la majorité de la population est constituée de métaboliseurs rapides [3]. Aussi, les iso-enzymes : CYP2C9 et CYP2C19 sont sujets au polymorphisme génétique alors que le CYP3A4 ne l'est pas [3].

Une induction enzymatique n'est pas toujours synonyme d'échec thérapeutique, ni l'inhibition est synonyme de surdosage. En fait, avec une excellente connaissance des mécanismes des interactions et une bonne évaluation du rapport risque/bénéfice, on pourrait tirer profits de certaines interactions [31]. Par exemple, des études ont montré que l'administration concomitante de propafénone et de quinidine dans la prévention des récurrences de fibrillation auriculaires s'est révélée plus efficace que l'administration de propafénone seule. Cela s'explique par le fait que la propafénone est plus active que son métabolite et que l'administration de quinidine inhibe le métabolisme de la propafénone, reproduisant, ainsi un phénotype de métaboliseur lent qui permet de maintenir de meilleures concentrations en propafénone [31].

En fait, certaines interactions, paraissant à effet délétère comme celles augmentant les concentrations plasmatiques, peuvent être recherchées en clinique dans le but d'augmenter l'exposition aux médicaments, de réduire la fréquence de prise et le cout de la thérapeutique, de limiter les effets

indésirables ou d'optimiser les effets thérapeutiques. À cet effet, certains médicaments inhibiteurs du métabolisme sont, même, directement inclus dans les formulations galéniques d'autre médicaments [1, 31].

Il faut, alors, distinguer entre les deux contextes d'interactions médicamenteuses : les interactions prévisibles modifiant la réponse pharmacologique et entraînant un surdosage ou un échec thérapeutique et les interactions prévisibles consistant en une modulation de la réponse pharmacologique par l'association de médicaments interagissant entre eux dans le but d'optimiser le profil pharmacocinétique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES EN PHASE D'EXCRÉTION

L'excrétion des médicaments se fait, le plus souvent et en grande partie, par voie rénale soit sous forme inchangée ou sous forme métabolisée. L'excrétion urinaire de chaque substance est la résultante de trois processus : sa filtration glomérulaire ; sa réabsorption et sa sécrétion tubulaires. Sont éliminés par filtration glomérulaire les médicaments (et/ou métabolites) non liés aux protéines plasmatiques et dont la taille est suffisamment faible pour traverser la membrane glomérulaire. Il s'agit d'un passage passif, sous la dépendance du gradient de concentration [37].

Les interactions médicamenteuses touchent les deux processus que sont la réabsorption et la sécrétion tubulaires. Ceci dit ; il ne faut pas garder à l'esprit que le déplacement de la fixation aux protéines plasmatiques a pour conséquence d'augmenter la fraction libre et, donc, éliminable par filtration glomérulaire. La clairance rénale du médicament est augmentée. Mais les répercussions cliniques sont mineures [2].

Modifications de la réabsorption tubulaire

La réabsorption tubulaire est un mécanisme passif siégeant tout le long du tubule, son importance dépend du degré d'ionisation et de la liposolubilité de la molécule, mais aussi du pH et du débit urinaires. Toute substance capable de modifier le pH urinaire peut, alors, influencer l'excrétion des acides faibles ou des bases faibles qui lui sont associés. En modifiant l'état d'ionisation des molécules, la réabsorption est modifiée, ainsi les acidifiants augmentent l'excrétion des bases faibles qui se trouvent ionisée et non réabsorbées et contrairement, les alcalinisants réduisent la réabsorption des acides faibles et favorisent leur élimination. Les bicarbonates de sodium, par exemple, augmentent le pH urinaire et l'hydrosolubilité des acides faibles comme l'aspirine et les barbituriques améliorant ainsi leur excrétion rénale [38].

Les répercussions cliniques de l'altération de la réabsorption sont plus ou moins modérées et les interactions à ce niveau concernent, surtout, les métabolites hydrophiles et souvent inactifs que les formes actives des médicaments ; l'adaptation de posologie n'est pas de routine mais il faut espacer les prises des médicaments qui risquent de modifier le pH urinaire, de celles des autres médicaments associés (aspirine, diurétiques thiazidiques, acétazolamide à titre d'exemple).

Par ailleurs, ce type d'interaction est exploité dans le traitement des intoxications médicamenteuses en accélérant l'excrétion rénale [2]. Nous pouvons citer l'exemple des protocoles d'hydratation alcaline après chimiothérapie au méthotrexate pour accélérer la décroissance des concentrations plasmatiques de ce dernier et limiter les effets médullaires.

Modifications de la sécrétion tubulaire

La sécrétion tubulaire est un mécanisme de transport actif impliquant des transporteurs différents selon la nature des médicaments [39]. De nombreux transporteurs ont été identifiés et caractérisés dans les cellules de l'épithélium tubulaire du néphron, et peuvent être regroupés en cinq familles : deux familles de transporteurs d'anions organiques (OAT et OATP), deux familles de pompes dépendant directement d'ATP (MDR et MRP) et une famille de transporteurs de cations organiques (OCT). Chacun de ces systèmes comprend plusieurs familles et sous-catégories, correspondant à des transporteurs pour lesquels les substrats ont des affinités variables. La sécrétion tubulaire est un phénomène saturable caractérisé par des « antagonismes », le plus souvent de type compétitif, entre substrats d'un même groupe de transporteurs, qui peuvent être à l'origine d'IAM [40].

Plusieurs sous-types de transporteurs des anions organiques contribuent à la sécrétion tubulaire des médicaments (OAT1 : adefovir, cidofovir, zidovudine, OAT2 : méthotrexate, fluorouracile, OAT3 : benzylpenicilline, certains diurétiques) [41], des IAM à ce niveau ont été rapportées telle que l'association méthotrexate/AINS où les AINS entrent en compétition avec le méthotrexate vis à vis du transporteur OAT2 ; effet auquel s'ajoute la diminution de filtration glomérulaire suite à l'action des AINS sur la synthèse de prostaglandines, sans oublier le déplacement de la liaison à l'albumine qui entraîne une augmentation de la fraction libre et active du méthotrexate sans pour autant qu'il n'y ait une compensation par l'élimination. L'introduction de ces médicaments chez un patient recevant du méthotrexate au long cours impose une adaptation de la posologie et des contrôles soigneux de la formule sanguine [40].

Certaines interactions sont recherchées comme celle du Probenécide/ Cidofovir ; En effet, en inhibant le transporteur OAT1, le probénécide diminuerait l'accumulation du cidofovir dans les cellules tubulaires rénales et réduirait, de ce fait, sa toxicité rénale [42]. Le probénécide inhibe également la sécrétion tubulaire des pénicillines [2].

Aussi, dans l'association Cilastatine/Imipénème, la cilastatine présente dans la formulation galénique du carbapénème inhibe la dihydropeptidase rénale (DHP-1) l'OAT3 du proximal inhibant ainsi la sécrétion rénale mais aussi le métabolisme rénal de l'imipénème et favorisant son élimination, par filtration glomérulaire, sous forme active [1].

Le nombre de médicaments cationiques substrats des transporteurs rénaux est moindre que celui des anioniques (OCT1 : metformine, OCT2 : cisplatine, oxaliplatine, famotidine, OCT3 : lidocaïne), et peu d'interactions notables surviennent en rapport avec ce transport. Citons à titre d'exemple la toxicité engendrée par la diminution de la

clairance du procainamide et de son métabolite actif N-acétylé constatée lors d'administration concomitante de quinidine, d'ofloxacine ou de triméthoprime. De manière similaire, le triméthoprime a occasionné des cas de confusion par augmentation des concentrations d'amantadine [40, 41]. Enfin, la P-glycoprotéine est présente également au niveau des tubules rénaux et des canalicules biliaires, elle favorise l'élimination rénale et biliaire des médicaments [43].

Parmi les nombreux substrats de la P-glycoprotéine, il n'y a qu'une petite minorité pour lesquels l'excrétion rénale représente la principale voie d'élimination de l'organisme. Le cas le plus notable est celui de la digoxine, régulièrement responsable d'intoxications à cause de son index thérapeutique étroit. L'augmentation des concentrations de la digoxine due à la diminution de son excrétion par la quinidine l'amiodarone et certains anticalciques est attribuée à une inhibition de la P-glycoprotéine rénale. L'existence d'autres interactions de ce type, avec la clarithromycine, la josamicyne, l'érythromycine a été postulée [40, 43, 44].

Contrairement aux inhibiteurs, l'association d'inducteurs de la P-glycoprotéine aux substrats de cette dernière est susceptible de diminuer leur concentration plasmatique comme l'association rifampicine/ digoxine [1].

Quel que soit le mécanisme mis en jeu, la modification de l'excrétion engendre une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques des médicaments pouvant affecter l'effet thérapeutique des médicaments. Ces interactions doivent être, en général, évitées ; certaines associations entraînant ce genre d'interactions sont, d'ailleurs, contre-indiquées et dans le cas contraire une adaptation posologique, un suivi thérapeutique et une surveillance des signes de toxicité s'avèrent nécessaires.

CONCLUSION

Les modifications de la pharmacocinétique des médicaments par IAM peuvent s'avérer dangereuses. Elles peuvent être imprévisibles causant de vrais aléas thérapeutiques et même dans le cas contraire, la prévisibilité de grand nombre de ces interactions est basée sur des méthodes d'extrapolation et non de mise en évidence réelle par des études cliniques. Ceci dit, il est tout à fait compréhensible que l'on ne puisse pas effectuer les études cliniques dans tous les cas.

La mise en évidence des déterminants pharmacocinétiques (transporteurs, enzymes et récepteurs nucléaires) constitue une grande avancée dans la connaissance des mécanismes des interactions pharmacocinétiques. La prévention de ces interactions est possible dès lors que les déterminants sont identifiés et que les risques sont évalués lors du développement des médicaments [1].

Toutefois, les IAM pharmacocinétiques peuvent impliquer plusieurs déterminants ; les niveaux d'action étant différents. Mais il reste difficile de déterminer l'importance d'un mécanisme par rapport à un autre puisque plusieurs mécanismes peuvent être mis en jeux par le même médicament [1].

Déclaration d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

- Levêque D, Lemachatti J, Nivoix Y, Coliat P, Santucci R, Ubeaud-Séquier G, Beretz L, Vinzio S. Mécanismes des interactions médicamenteuses d'origine pharmacocinétique. *la revue de médecine interne* 2010 ; 31 : 170-179.
- Le blanc PP, Aiache JM, Besner JG, Buri P, Lesne M et collaborateurs. *Traité de biopharmacie et de pharmacocinétique*. Montréal : Vigot ; 1990.
- Baxter K et al. General considerations and an outline survey of some basic interaction mechanisms, in *Stokley's Drug Interactions*, Eighth Edition. London: Pharmaceutical Press; 2008.
- David J. Greenblatt and Lisa L. von Moltke. *Drug-Drug Interactions: Clinical Perspectives*. In: Rodrigues A. D, dir. *Drug drug interactions*. New York: Informa Healthcare; 2008. p648.
- Rolan PE. Plasma protein binding displacement interactions-why are they still regarded as clinically important. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37: 125-128
- Brunton L, Parker K, Blumenthal D, Buxton L. *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and therapeutics*. New York: McGraw Hill; 2008; p. 74
- Athanassiadis M, Jacobsen N, Nassery K, Parashos P. The effect of calcium hydroxide on the antibiotic component of Odontopaste® and Ledermix® paste. *International Endodontic Journal*; 2013; 46:530-537
- Darreb M, Siccardi M, Murphy M, Piperakis M M, Khoo S H, Back D J, Owen A. Divalent Metals and pH Alter Raltegravir Disposition in Vitro. In: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. American Society for Microbiology (ASM); 2012; p. 3020-3026.
- Yagi T, Naito T, Mino Y, Umemura K, Kawakami J. Impact of Concomitant Antacid Administration on Gabapentin Plasma Exposure and Oral Bioavailability in Healthy Adult Subjects. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. Vol. 27(2). J-Stage. April 2012; p248-254
- Centanni M, Gargano L, Canettieri G, Viceconti N, Franchi A, DelleFave G, Annibale B. Thyroxine in Goiter, Helicobacter pylori Infection, and Chronic Gastritis. *The New England Journal of Medicine*; 2006; 354:1787-95.
- Zamfirescu I, Carlson H E. Absorption of Levothyroxine When Coadministered with Various Calcium Formulations. *Thyroid*. May 2011; 21(5): p483-486.
- Mozayani A, Raymon L P. *Handbook of Drug Interactions: A Clinical and Forensic Guide*. New Jersey: Humana Press; 2004; p. 135,252,253,305,379,385
- Shapiro L E, Knowles S R, Shear N H. Drug interactions. In: *Bolognia L, Jorizzo J L, Schaffer J V: Dermatology, Third Edition*. Elsevier; 2012; p2185-86.
- Cascorbi I. Drug Interactions—Principles, Examples and Clinical Consequences. *Dtsch Arztebl Int*; 2012; p550.
- Ramos-Sanchez E M, Goto H, Ferreira Rivero D H R, Thais M, De Souza F N, Moreira A, Monteiro, Gidlund M. In vivo assessment of antiretroviral therapy-associated side effects. vol 109. *Rio de Janeiro: MemInst Oswaldo Cruz*; 2014; 484-87
- Mullokanov E, Ahn J, Szalkiewicz A and Babayeva M. Protein Binding Drug-Drug Interaction between Warfarin and Tizoxanide in Human Plasma. *Austin J Pharmacol Ther*. 2014; 2 (7).3
- Drug interactions I: How they occur. *Bultin d'information. National Medicines Information Centre. St. Jame's Hospital. Dublin* 8.2008; 4(14). Disponible à l'URL: <http://www.nmic.ie> (Consulté le 21.10.14 à 10h.00)
- Benet LZ, Hoener B-A. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* (2002) 71, 115-121
- wells Ps, Holbrook AM, Crowther NR, Hirsh J. Interactions of warfarin with drugs and food. *Ann intern med* 1994 Nov1; 121(9): 676-83.
- Komatsu K, Ito K, Nakajima Y et al. Prediction of in vivo drug-drug interactions between tolbutamide and various sulfonamides in human based on in vitro experiments. *Drug metab dispos* 2000 Apr; 28(4): 475-81.
- Maeda A, Tsuruoka S, Kanai Y et al. Evaluation of the interaction between non-steroidal anti-inflammatory drugs and methotrexate using human organic transporter 3-transfected cells. *Eur J Pharmacol* 2008 Oct31 ; 596 (1-3) : 166-72.
- Giacomini KM, Sugiyama Y. Membrane transporters and drug response. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (Eds.). *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill; 2006: 41-70.
- Levêque D, Jehl F. P-glycoprotein and pharmacokinetics. *Anticancer Res* 1996; 15:331-6.
- Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80:565-81.
- Bachmakov I, Glaeser H, Fromm MF, König J. Interaction of oral antidiabetic drugs with hepatic uptake transporters. *Diabetes* 2008; 57:1463-9.
- Takano M, Yumoto R, Murakami T. Expression and function of efflux drug transporters in the intestine. *Pharmacol Ther* 2006; 109: 137-61.
- Jigorel E, Le Vee M, Boursier-Neyret C, Parmentier Y, Fardel O. Differential regulation of sinusoidal and canalicular hepatic drug transporter expression by xenobiotics activating drug-sensing receptors in primary human hepatocytes. *Drug Metab Dispos* 2006; 34:1756-63.
- Breedveld P, Zelcer N, Pluim D, Sönmezer Ö, Tibben MM, Beijnen JH, et al. Mechanism of the pharmacokinetic interaction between methotrexate and benzimidazoles: potential role for breast cancer resistance protein in clinical drug-drug interactions. *Cancer Res* 2004; 64: 5804-11.
- Kitamura S, Maeda K, Wang Y, Sugiyama Y. Involvement of multiple transporters in the hepatobiliary transport of rosuvastatin. *Drug Metab Dispos* 2008; 36:2014-23.
- Vavricka SR, Van Montfoort J, Ha HR, Meier PJ, Fattinger K. Interactions of rifamycin SV and rifampicin with organic anion uptake systems of human liver. *Hepatology* 2002; 36:164-72.
- Michaud V, Turgeon J. L'importance clinique des interactions médicamenteuses reliées aux isoenzymes du cytochrome P450 : de la fiction à la réalité. *Pharmactuel*. 2003 Mar; 2 (36) : 88-93
- Rendic S, Di Carlo FJ. Human cytochrome P450 enzymes: a status report summarizing their reactions, substrates, inducers, and inhibitors. *Drug Metab Rev* 1997; 29:413-580.
- Van Buren D, Wideman CA, Ried M, Gibbons S, Van Buren CT, Jarowenko M, Flechner SM, Frazier OH, Cooley DA, Kahan BD. The antagonistic effect of rifampicin upon cyclosporine bioavailability. *Transplant Proc*. 1984 Dec; 16(6) :1642-5
- Köhle C, Bock KW. Coordinate regulation of human drug-metabolizing enzymes, and conjugate transporters by the Ah receptor, pregnane X receptor and constitutive androstane receptor. *Biochem Pharmacol* 2009; 77:589-99.
- Huang SM, Temple R, Throckmorton DC, Lesko LJ. Drug interaction studies: study design, data analysis, and implications for dosing and labeling. *Clin Pharmacol Ther* 2007 ; 81:298-304.
- Clarke S E, Jones B C. Human Cytochromes P450 and Their Role in Metabolism-Based Drug-Drug Interactions. In: Rodrigues A. D, dir. *Drug drug interactions*. New York: Informa Healthcare; 2008. P.53-85.
- Cochat P, Dubourg L. Rein et médicaments. *EMC-Pédiatrie* 2004 ; 1 :171-185
- Corrie K, Hardman J. Mechanisms of drug interactions: Pharmacodynamics and pharmacokinetics. *Anaesthesia and intensive care medicine* 2011; 12:156-159

39. Launay V. Vacher, G. Deray. Modifications pharmacocinétiques au cours de l'insuffisance rénale. *oncologie* 2004 ;6: 283-286.
40. T. Buclin J. Biollaz J. Diézi. Transports rénaux de médicaments : mécanismes et potentiel d'interactions. *Revue médicale suisse* 2004 ;524.
41. Burckhardt G. Koepsell H. Organic Anion and Cation Transporters in Renal Elimination of Drugs. *Seldin and Giebisch's The Kidney* Fifth Edition 2013;72:2425,2455.
42. Servais A. Lechat P. Zahr N. Urien S. Aymard Gb. Jaudon M C. Deraya G. Isnard C. Effet de l'inhibition des transporteurs OAT1 et MRP2 sur la clairance de l'acidéfovur. *Néphrologie & Thérapeutique* 2005 ; 1 : 296–300
43. Cambonie G. Sabatier A. Guillaumont S. Masson F. Charbit J. Pidoux O. Hillaire-Buys D. Picaud J C. Digoxine-Josamycine : une interaction dangereuse chez l'enfant. *Archives de pédiatrie* 2006 ; 13 : 1118–1120
44. Lee C YW. Marcotte F. Giraldeau G. Koren G, Juneau M. Jean-Claude. Tardif Digoxin Toxicity Precipitated by Clarithromycin Use. *Canadian Journal of Cardiology*. 2011 ;27 : 870.e15– 870.e16

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « *l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna* »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans **BJMS** :

- Open access : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la relecture : des relecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter BatnaJMS@gmail.com ou connectez-vous sur le site de la revue : www.batnajms.com

