

SECTION V

ITEM 1.2.3

Absorption – Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses traitées dans cette fiche concernent l'absorption orale, celles-ci étant les plus intenses et les plus fréquentes.

Certains médicaments subissent une modification de leur phase d'absorption induite par les médicaments associés selon différents mécanismes présentés ci-dessous. Ces effets ont pour conséquence une variation du coefficient de biodisponibilité F (voir description de F dans la [section V-3](#). Biodisponibilité) associée à une variation de l'exposition (ASC).

MODIFICATION DU PH GASTRIQUE

Les médicaments neutralisant l'acidité gastrique comme les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP; ex. : oméprazole, pantoprazole...) et les anti-histaminiques de type 2 (anti-H2; ex. : cimétidine...) modifient l'ionisation et donc la solubilisation des médicaments. À titre d'exemple, la prise d'IPP avec la rilpivirine (antirétroviral), médicament base faible, conduit à une diminution de la fraction résorbée (F_{abs}) de la rilpivirine associée à une diminution de son exposition (ASC) de l'ordre de 40 %. Cela justifie de ne pas associer d'IPP à la rilpivirine.

EFFET PRODUIT PAR LES TOPIQUES GASTRO-INTESTINAUX

L'exemple emblématique est celui de la coadministration d'un topique gastro-intestinal (ex. : diosmectite, anti-acides à base de sels d'aluminium ou de magnésium). En raison de son mécanisme d'action, ce dernier tapisse dans un premier temps la paroi gastrique puis la paroi intestinale, limitant ainsi la résorption intestinale de tout médicament coadministré. Cela a pour conséquence une forte diminution de la F_{abs} des médicaments, associée à une forte diminution (parfois proche de 100 %) de l'exposition (ASC). La seule option possible pour éviter cette interaction est d'espacer d'au moins deux heures la prise du topique gastrique par rapport à la prise du médicament associé.

CHÉLATION

Les tétracyclines, les fluoroquinolones ou encore les biphosphonates sont chélatés en cas d'association avec des ions divalents (ex. : sels de fer, sels de calcium, chélateurs du phosphate) conduisant à la formation de complexes insolubles non résorbables. Ainsi, la F_{abs} de ces médicaments est diminuée ainsi que leur ASC. À l'image de ce qui est recommandé avec les topiques gastro-intestinaux, la prise du chélateur doit être espacée d'au moins deux heures par rapport à celle de ces médicaments.

ADSORPTION

La *cholestyramine* est une résine échangeuse d'anions. En présence des acides biliaires, pour lesquels elle possède une forte affinité, elle forme des complexes insolubles et non résorbables conduisant à une inhibition de leur cycle entérohépatique. De

fait, les acides biliaires se retrouvent piégés dans la lumière intestinale et éliminés dans les fèces. C'est par ce même mécanisme que la cholestyramine joue le rôle d'hypocholestérolémiant. La cholestyramine peut diminuer l'absorption orale d'autres médicaments, en particulier ceux qui contiennent des acides biliaires (ex. : acide chénodésoxycholique indiqué dans le traitement des anomalies congénitales de la synthèse des acides biliaires) réduisant leur F_{abs} ainsi que leur ASC. Elle peut aussi fixer un large panel de médicaments dont certains présentent une marge thérapeutique étroite comme les anti-vitamines K (AVK), la digoxine ou encore la lévothyroxine. Un délai de deux heures doit être respecté entre la prise de cholestyramine et celle des médicaments associés.

Un médicament pour lequel cet effet adsorbant est volontairement recherché, tout particulièrement en cas d'intoxication par voie orale, est le charbon actif. Son effet fortement adsorbant permet de piéger les médicaments dans la lumière gastro-intestinale et empêcher leur résorption intestinale. Les complexes formés avec le charbon actif sont alors éliminés dans les selles lorsqu'ils sont majoritairement présents dans l'intestin grêle et/ou aspirés lors des lavages gastriques lorsqu'ils sont encore localisés au niveau de l'estomac (c'est-à-dire lorsque l'intoxication est assez récente).

MODIFICATION DE LA MOTILITÉ INTESTINALE

Le péristaltisme intestinal est un facteur important dans la résorption des médicaments car il facilite les contacts entre la paroi et le contenu de la lumière intestinale. En cas d'administrations de laxatifs stimulants (ex. : bisacodyl) ou d'antiémétiques prokinétiques (ex. : métoclopramide), le péristaltisme est augmenté. À l'inverse, en cas d'administration de spasmolytiques directs (ex. : phloroglucinol) ou de dérivés opiacés (ex. : lopéramide), la motricité intestinale est réduite. Mais cette interaction ne s'accompagne pas habituellement d'une modification de F . En effet, T_{max} est modifié sans variation significative de l'ASC.

EFFET DE PREMIER PASSAGE ET TRANSPORTEURS

Certains médicaments sont substrats de systèmes enzymatiques de phase I et de phase II présents dans les entérocytes et/ou dans les hépatocytes. Ils subissent alors un EPP intestinal et/ou hépatique (voir [fiche 1.2.1. Absorption – Voies d'administration](#)). Toutefois, l'EPP hépatique est habituellement plus intense en raison d'une quantité d'enzymes plus importante. Pour d'autres médicaments, ces EPP sont négligeables, voire inexistantes.

Pour un médicament donné subissant un EPP, la coprescription de certains médicaments, que ces derniers soient administrés par voie orale ou par voie intravasculaire, peut conduire à une modification de l'EPP subi par le médicament d'intérêt avec pour conséquence une modification de son coefficient de biodisponibilité F et donc de l'exposition (ASC).

Outre la présence des systèmes enzymatiques évoqués ci-dessus, des transporteurs d'influx (c'est-à-dire qui facilitent l'entrée d'une substance dans la cellule) et d'efflux (c'est-à-dire qui facilitent la sortie d'une substance hors de la cellule) sont présents au niveau de la membrane des entérocytes et des hépatocytes. Les transporteurs d'efflux situés sur la face apicale des entérocytes (ex. : P-gp) peuvent limiter la quantité de médicaments parvenant jusqu'au compartiment sanguin mésentérique (c'est-à-dire la veine porte), lorsque ce dernier est substrat de ces transporteurs. Ces transporteurs d'efflux, tout particulièrement la P-gp, jouent un rôle complémentaire à celui des cytochromes P540 présents dans les entérocytes, en particulier le CYP3A4. En effet, de nombreux médicaments substrats de la P-gp sont également substrats du CYP3A4.

Une des interactions médicamenteuses volontairement recherchée dans la stratégie thérapeutique des patients porteurs du virus de l'immunodéficience humaine (VIH+) implique le ritonavir. Le ritonavir modifie la pharmacocinétique de certains antirétroviraux dont les inhibiteurs de protéase (IP) virale (ex. : darunavir, atazanavir) pour lesquels le coefficient de biodisponibilité reste modeste (ex. : $F < 40\%$ pour le darunavir) lorsqu'ils sont administrés seuls (c'est-à-dire sans ritonavir) alors que le coefficient de biodisponibilité augmente fortement en présence du ritonavir. Cela s'explique par la forte affinité du ritonavir à la fois pour la P-gp et le CYP3A4 dont sont également substrats les IP, positionnant le ritonavir comme un puissant inhibiteur compétitif de la P-gp et du CYP3A4 localisés aussi bien au niveau des entérocytes que des hépatocytes. Ainsi, la coadministration de ritonavir permet d'augmenter le coefficient de biodisponibilité et l'ASC des IP associés, et donc d'atteindre une exposition efficace avec un schéma posologique adapté à une administration quotidienne au long cours du traitement antirétroviral. Cet effet a valu au ritonavir l'appellation de « booster pharmacocinétique ».

Outre le ritonavir, d'autres médicaments sont de puissants inhibiteurs des cytochromes P450 dont le CYP3A4; les plus

connus étant les antifongiques azolés (ex. : itraconazole, posaconazole, voriconazole) et certains macrolides (ex. : érythromycine, clarithromycine). Contrairement à l'exemple du ritonavir dans lequel l'interaction médicamenteuse est recherchée, la coprescription d'un antifongique azolé ou d'un macrolide peut conduire, d'une part, à des expositions trop importantes et, d'autre part, à de nombreux effets indésirables. Dans le cas où leur coprescription ne peut pas être évitée, des ajustements de la dose des médicaments « victimes » de l'interaction médicamenteuse sont réalisés. Un autre exemple montrant l'effet préjudiciable d'une inhibition de l'EPP intestinal et/ou hépatique concerne les prodrogues (ou promédicaments). Les prodrogues nécessitent une biotransformation permettant de libérer la forme pharmacologiquement active du médicament, rendant cette étape indispensable à l'obtention de l'effet thérapeutique. Un exemple connu est celui du clopidogrel (anti-agrégant plaquettaire) nécessitant l'action du CYP2C19 pour être actif. À l'inverse, la rifampicine (antibiotique utilisé le plus souvent comme antituberculeux) ou encore l'hyperforine retrouvée dans le *millepertuis* (plante utilisée en phytothérapie pour ses vertus antidépressives) ont pour effet d'augmenter l'expression, via l'activation du récepteur nucléaire PXR (*Pregnane X Receptor*), de la P-gp et du CYP3A4 (entre autres) aussi bien au niveau des entérocytes que des hépatocytes. La conséquence de cette synthèse protéique induite en présence de ces substances est une diminution du coefficient de biodisponibilité de l'IP mais aussi de son ASC. Contrairement à l'effet inhibiteur compétitif du ritonavir, qui est « immédiat », la rifampicine nécessite plusieurs jours d'administration avant que l'expression protéique ait atteint son maximum (c'est-à-dire une quinzaine de jours).

Cet effet inhibiteur et inducteur peut également impacter la phase d'élimination de certains médicaments avec pour conséquence une variation de la clairance d'élimination et de la demi-vie d'élimination (voir [fiche 1.2.7. Biotransformation – Interactions médicamenteuses](#)).