

Pharmaco G – Interactions médicamenteuses

Marge thérapeutique étroite : AOD, digitaliques, anticonvulsivants, immunosuppresseurs, lithium

Interactions pharmacocinétiques

Induction enzymatique (ciclosporine, gemfibrozil) => diminue concentrations

Inhibition enzymatique (rifampicine, millepertuis) => augmente concentrations

Modification de absorption :

Par réaction chimique :

- Antiacides modifient pH gastrique : *IPP diminuent absorption de Rilpivirine (Association contre-indiquée)*
- Pansements gastriques créent « barrière physique »
- Formation de complexes insolubles avec certains ions (tétracyclines de sels de calcium) :
 - *Complexation de Ciprofloxacine avec sels de fer/calciu/magnésium => prendre fluoroquinolones et tétracyclines à distance (é-4h) de ces sels*
 - *Complexation du Dolutegravir avec suppléments vitaminés => à prendre également à distance*

Influence de l'alimentation :

- Bol alimentaire augmente pH gastrique, modifie vidange gastrique et péristaltisme intestinal, stimule sécrétion biliaire

Effets de la prise alimentaire sur la résorption digestive			
Réduite	Retardée	Pas Modifiée	Augmentée
Ampicilline	Acetaminophene	Chlorpropamide	Carbamazepine
Aspirine	Aspirine	Ethambutol	Diazepam
Captopril	Cephalosporines	Oxazepam	Dicoumarol
Ethanol	Sulfonamides	Phenazone	Griseofulvine
Penicillines	Digoxine	Propoxyphène	Metoprolol
Tétracyclines	Indoprofène	Tolbutamide	Propranolol
Warfarine	Valproate		

- Suivre recommandations d'administration pendant ou en dehors des repas figurant dans RCP

Par action au niveau des cytochromes :

- Inhibiteurs du CYP3A4 et jus de pamplemousse réduisent métabolisme intestinal de certains médicaments => augmentation de leur biodisponibilité et du risque de toxicité
- Eviter de prendre jus de pamplemousse dans les 2h précédant prise de certains médicaments

Par action au niveau des transporteurs :

- Les 2 plus importants transporteurs d'efflux : Pgp et BCRP. Limitent pénétration des médicaments à travers l'épithélium digestif
- Si un médicament est substrat de ces transporteurs
 - Si inhibition Pgp et BCRP => augmentation du passage intestinal => augmentation des concentrations circulantes et de la biodisponibilité
 - Si activation => effets inverses
- *Cas de la digoxine en présence de Kaletra*
- Inhibiteurs du CYP3A4 inhibent généralement également Pgp => majoration possible de la toxicité des médicaments substrats de Pgp par inhibition de ce transporteur

Au niveau du métabolisme :

Médicament inducteur

- => Augmentation de la synthèse d'enzymes => diminution des concentrations plasmatiques du produit parent
- Induction enzymatique est : non immédiate, saturable, d'intensité variable d'un sujet à l'autre, réversible à l'arrêt du Tt
- Principaux inducteurs : antiépileptiques (phénobarbital, carbamazépine), anti-infectieux (rifampicine, éfavirenz), millepertuis, alcool, tabac
- *Ex : induction voriconazole par rifampicine ; alprazolam par millepertuis (inducteur du CYP3A4)*

Médicament inhibiteur

- => Augmentation des concentrations plasmatiques, augmentation de l'effet
- *Ex : cisapride et torsades de pointe, statines et rhabdomyolyse*
- Inhibition enzymatique est : rapide, parfois recherchée (boost par le ritonavir)
- Principaux inhibiteurs enzymatiques du CYP3A : amiodarone, diltiazem, vérapamil, antifongiques, certains ATB, certains antirétroviraux (ritonavir), jus de pamplemousse

Modification du transport hépatique :

- Pénétration dans hépatocyte assurée par : OATP. Si inhibition de ces transporteurs => augmentation des concentrations du médicament
Ex : CI statine + ciclosporine car majoration de la toxicité de la statine
- Efflux de l'hépatocyte assuré par Pgp et BCRP. Si inhibition de ces transporteurs => augmentation des concentrations du médicament par diminution de l'excrétion biliaire
Ex : inhibition BSEP par ciclosporine, glitazone, rifampicine, érythromycine => possibilité de cholestase

Au niveau de l'élimination urinaire

Par modification du pH

- Concerne médicaments réabsorbés au niveau du tubule rénal
- Médicament ionisés sont moins réabsorbés donc davantage éliminés
- *Ex : methotrexate moins éliminé si urines acides (car médicament alcalin)*

Par action au niveau des transporteurs

- Concerne médicaments éliminés au moins en partie par sécrétion tubulaire

	OCT et OAT	Pgp et BCRP
Rôle	Pénétration : sang vers rein	Élimination : rein vers urine
Si inhibition	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminution captage par tubule (peut diminuer la néphrotoxicité) ▪ Augmentation des concentrations plasmatiques 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminution élimination urinaire ▪ Augmentation de la concentration dans le tubule rénal (peut augmenter la néphrotoxicité)

- *Ex :*
 - Benzylpenicilline est inhibiteur des OAT. Acyclovir est un substrat de OAT => majoration de l'effet de Acyclovir si association avec benzylpenicilline
 - Cisplatine a toxicité rénale en s'accumulant dans la cellule tubulaire rénale. Cimétidine inhibe OCT2 => Association des 2 permet réduction de la néphrotoxicité de la Cisplatine sans modifier son efficacité

Interactions pharmacodynamiques

- Au niveau des mécanismes d'action des médicaments
- Entraînent changement des effets du médicament sans modification de ses paramètres pharmacocinétiques
- Effets :
 - Antagoniste : Effet A > effet A + effet B
 - Synergique :
 - Additif : effet (A+B) = effet A + effet B
 - Potentialisateur : effet (A + B) > effet A + effet B
- Peuvent être liées à :
 - Des actions simultanées sur les mêmes récepteurs : antagoniste : neuroleptiques + agonistes dopaminergiques => réduction effet dopaminergique
 - Des effets sur une même fonction physiologique :
 - Synergique : AVK et AINS => majoration risque hémorragique ; analgésiques morphiniques et dépresseurs du SNC => majoration de l'effet dépresseur central
 - Antagoniste : IEC et AINS => réduction des effets anti-hypertenseurs des IEC
 - Des modifications de l'équilibre ionique : diurétiques hypokaliémiants + autres médicaments hypokaliémiants => risque majoration hypokaliémie ; diurétiques hypokaliémiants + digitaliques => potentialisation des effets des digitaliques et majoration de leur toxicité cardiaque

Interactions physico-chimiques

- Dues à des réactions d'oxydo-réduction, de décomposition chimique, de complexation, hydrolyse...
- Conséquences : précipitation, risque de formation de dérivés toxiques
=> Diminution d'efficacité ou apparition d'une toxicité
- Le plus souvent : incompatibilités entre produits injectables.
- Ex : *ceftriaxone et sels de calcium => précipitation de ceftriaxone*