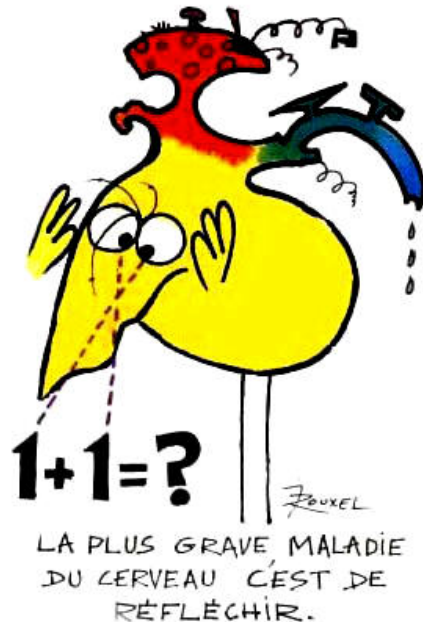


Face à un risque d'interaction: analyser et réagir!



Anne Spinewine

Pharmacien clinicien, Dr Sc Pharm
Cliniques Universitaires de Mont-
Godinne et Centre de Pharmacie
Clinique,
Université catholique de Louvain

Objectifs

- Au terme de cette formation, le pharmacien d'officine sera capable de:
 - Comprendre les mécanismes qui sous-tendent les interactions médicamenteuses
 - Utiliser les sources d'information de façon adaptée, avec un esprit critique
 - Réagir de façon appropriée en pratique quotidienne

Objectifs - remarques

- On souhaite se concentrer sur des interactions fréquemment rencontrées par le pharmacien d'officine, avec un impact clinique prévisible, importantes à pouvoir reconnaître/prendre en charge
- Malgré cette sélection, il est impossible de tout voir!
→ On donne des outils, et on les illustre avec les sélections faites
- Nous ne parlerons pas des interactions médicament-maladie

4 parties

1. Généralités: pour partir sur de bonnes bases
2. Les interactions pharmacocinétiques
3. Les interactions pharmacodynamiques
4. Exercices mixtes – mises en situation

Première partie: Généralités

- PK vs PD
- Est-ce fréquent?
- Quelles sont les situations à risque?
- Quelles sources consulter?
- Comment prévenir / gérer les interactions?

Mécanisme: PK versus PD

Pharmacocinétique (PK)

- PK: « Ce que l'organisme fait subir au médicament »
- A quel niveau?
 - Absorption
 - Distribution
 - Métabolisme
 - (Transport)
 - Elimination
- Pas de possibilité de généraliser à l'intérieur d'une même classe pharmacologique

Mécanisme: PK versus PD

Pharmacodynamique (PD)

- PD: « Ce que le médicament fait subir à l'organisme »
- Effet additif / synergique
 - $1+1 = 2$ (voire 3)
- Effet antagoniste
 - $1+1=0$
- Médicaments avec propriétés PD ou effets indésirables communs, complémentaires ou antagonistes vav d'un même système physiologique
- Possibilité de généraliser au sein d'une même classe

Epidémiologie

- Fréquence varie d'une étude à l'autre
 - 0.02% jusqu'à 40% des patients
- Peu de travaux ont examiné les interactions médicamenteuses de manière systématique et un nombre encore plus faible a établi un lien entre interactions et conséquences cliniques



med043 www.fotosearch.com



Epidémiologie

- Interactions potentielles: très fréquentes
- Interactions avec conséquences sévères: « rares »



- La rareté d'un événement ne doit pas faire perdre de vue la gravité potentielle des conséquences cliniques!
- C'est peut-être moins rare qu'on ne le croit...

Epidémiologie

- 186 patients admis dans un service de gériatrie aiguë
- Analyse détaillée du traitement prescrit le 1^{er} jour de l'admission par un pharmacien clinicien
- Interaction médicamenteuse (PK/PD) avec conséquence délétère pour le patient
 - 7.4% des prescriptions
 - 30% des patients

(Spinewine et al., JAGS 2009;55:658-65)

Facteurs de risque?

- Polymédication



- Médicaments

- Anticoagulants
- β -bloquants
- Hypolipémifiants
- Digitaliques
- Antiarythmiques
- AINS
- ...
- Antiépileptiques
- Antidépresseurs
- Sympathomimétiques
- AntiHIV
- Azolés
- Immunosupresseurs
- ...

Facteurs de risque?

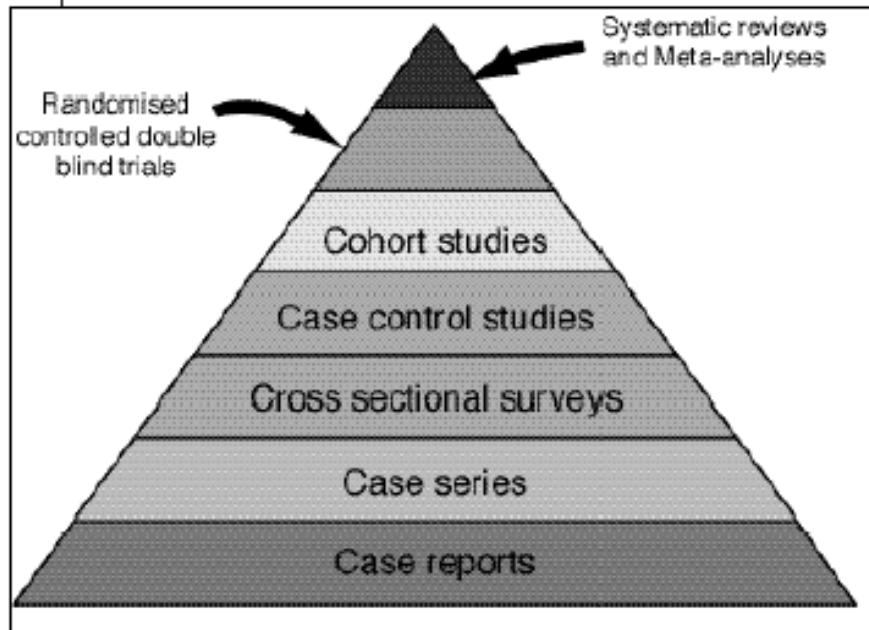
- Patients
 - Âgés
 - IR/IH/ID
 - Profil génétique



- Divers
 - Modification de traitement
 - Prescripteurs multiples
 - Médicament prescrit + MNSP

Sources d'information

- Quelle information chercher?
 - Mécanisme
 - Importance clinique / sévérité
 - Documentation



Sources d'information

- Publication d'interactions qui n'existent pas, qui ne sont pas confirmées ou qui sont contestées
 - Rapport de cas
 - Et ensuite, dans certaines situations:
 - Pas d'études à plus grandes échelles
 - Études de bonne qualité qui ne confirment pas ultérieurement le phénomène observé sur un individu.
 - → être « critique » quand l'information se base uniquement sur un ou quelques rapports de cas

Sources d'information

- Où chercher?
 - Connaissances personnelle et mémoire: essentiel mais insuffisant
 - Idéalement, si on veut faire une recherche approfondie, il faut utiliser plusieurs sources...
 - Ex: étude sur la recherche d'interactions entre chimiothérapies et autres médicaments pris par le patient (A Mouzon, certificat pharmacie clinique)

Où trouver de l'information?

- Notice scientifique: oui mais...
 - « Lisibilité » pas toujours évidente
 - Contenu parfois insuffisant:
 - 16% des interactions cliniquement significatives dans les bases de données sont absentes des RCP.
 - Pour 3 interactions /4, l'interaction est présente dans le RCP d'un des médicaments mais pas dans l'autre
 - Descriptions généralement moins précises et moins complètes dans le RCP que dans les bases de données.
 - (Bergk et al., Eur J Clin Pharmacol 2005;61:327-35)

Sporanox gélules 100mg – e-Compendium



EFFET DE L'ITRACONAZOLE SUR LE METABOLISME D'AUTRES MEDICAMENTS.

L'itraconazole peut inhiber le métabolisme des médicaments métabolisés par des enzymes de la famille **CYP3A**. Cela peut donner lieu à un renforcement et/ou une prolongation de leur action ainsi que de leurs effets secondaires. Après l'arrêt du traitement, les taux plasmatiques d'itraconazole diminuent progressivement, en fonction de la posologie et de la durée du traitement (voir rubrique "Propriétés pharmacologiques - Données pharmacocinétiques"). On doit donc tenir compte des autres médicaments utilisés sur lesquels l'itraconazole exerce un effet inhibiteur.

Des exemples sont:

Médicaments qui ne peuvent pas être utilisés pendant un traitement par l'itraconazole.

Terfénadine, mizolastine, cisapride, triazolam, midazolam oral, dofétilide, quinidine, pimozide, inhibiteurs de la HMG-CoA-réductase métabolisés par le CYP3A4, comme la simvastatine, l'atorvastatine et la lovastatine (voir rubrique "Contre-indications"). La prudence est de mise lorsque l'itraconazole est administré en même temps que des antagonistes calciques. Outre des éventuelles interactions pharmacocinétiques impliquant l'enzyme CYP3A4 qui métabolise le médicament, les antagonistes calciques peuvent avoir des effets inotropes négatifs qui peuvent s'additionner à ceux de l'itraconazole.

Médicaments dont les taux plasmatiques, l'action et les effets secondaires doivent être contrôlés. La posologie de ces médicaments doit éventuellement être réduite lorsqu'ils sont administrés en même temps que l'itraconazole: —

Anticoagulants oraux. — Inhibiteurs de la protéase du VIH, tels que le ritonavir, l'indinavir et le saquinavir. — Certains médicaments antitumoraux tels que les alcaloïdes de la pervenche, le busulfan, le docétaxel et le trimétrexate. — Antagonistes du calcium métabolisés par le CYP3A4, comme les dihydropyridines et le vérapamil. — Certains immunosuppresseurs: cyclosporine, tacrolimus et rapamycine (connue aussi sous le nom de sirolimus). — Autres: digoxine, carbamazépine, buspirone, alfentanil, alprazolam, brotizolam, midazolam administré par voie IV, rifabutine, méthylprednisolone, ébastine, réboxétine.

Aucune interaction n'a été constatée avec l'AZT (zidovudine) ni avec la fluvastatine.

On n'a observé aucun effet inducteur de l'itraconazole sur le métabolisme de l'éthinylestradiol et de la noréthistérone.

Des études *in vitro* ont démontré qu'il n'y avait pas d'interaction au niveau de la liaison aux protéines plasmatiques entre l'itraconazole et l'imipramine, le propranolol, le diazépam, l'indométhacine, le tolbutamide et la sulfaméthazine.

La terfénadine, la mizolastine, le cisapride, le dofétilide, la quinidine, le pimozide, les inhibiteurs de la HMG-CoA-réductase métabolisés par le CYP 3A4 tels que la simvastatine, l'atorvastatine et la lovastatine, le triazolam et le midazolam par voie orale sont contre-indiqués avec SporanoX.

Où trouver de l'information?

- **Systèmes d'alerte informatisés**
 - Pour
 - Permet de diminuer le nb de patients exposés à des interactions avec conséquences cliniques potentiellement sévères
 - Simultané à l'encodage de la prescription, automatique
 - Contre
 - Nombre excessif d'alertes inappropriées → risque que toutes les alertes soient ignorées
 - Interactions importantes non détectées
 - Mises à jour pas toujours fréquentes



Analyse d'interactions entre spécialités belges et/ou substances pharmaceutiques

Interaction entre Simvastatine Aktuapharma (c) 40mg et Sporanox (c) 100mg

Association contre-indiquée - conséquences graves vraisemblables

Effet pharmacologique

Augmentation du risque d'effets indésirables des statines - risque de myopathie et de blocage rénal

Type d'interaction

Interaction Pharmacocinétique (Probable / partiellement expliquée)

Mécanisme

Inhibition du catabolisme des statines

Mesures à prendre :


- La lovastatine, l'atorvastatine et la simvastatine ne doivent si possible pas être administrées au cours d'un traitement comportant un des antimycosiques azoliques concernés.
- Une interruption temporaire du traitement hypolipémiant peut être envisagée (sauf en cas de syndrome coronaire aigu).
- Dans tous les cas, le patient doit être averti du risque de myopathie et en connaître les symptômes (voir ci-dessus).
- Il faut s'attendre à une myopathie lorsque l'activité de la créatine-kinase augmente plus de 10 fois, c.à d. plus d'environ 700 U/l.
- Si on soupçonne une myopathie, l'administration de la statine doit être immédiatement interrompue.
- La fluvastatine et, sous réserve, la pravastatine, peuvent être des alternatives pour les statines.
- Le fluconazole peut, sous condition, constituer une alternative pour les antimycosiques étant donné le fait que celui-ci n'inhibe que faiblement le CYP3A4. Cependant, il interagit avec la fluvastatine (voir monographie " Statines - Fluconazole").

Commentaires :

- La myopathie est un effet secondaire rare des statines (fréquence de moins de 1 % en monothérapie).
- Cependant, la fréquence de cet effet secondaire s'élève lorsque les statines sont associées au gemfibrozil (5 %) ou à la ciclosporine (jusqu'à 30 %).
- Etant donné que cette interaction est dose-dépendante, elle n'apparaît pas en cas d'application dermique de l'antimycosique. Par contre, après application buccale de miconazole, on a mesuré des concentrations plasmatiques actives du point de vue de l'inhibition enzymatique. Il faut aussi tenir compte de cette interaction en cas d'application vaginale de miconazole.

Bibliographie :

- Cooper K.J. et al., Eur. J. Clin. Pharmacol. 58, 527-531 (2002)--Cooper K.J. et al., Clin.



Thesaurus des
Interactions
médicamenteuses

Mise à jour : juin 2009

Agence française
de sécurité sanitaire
des produits de santé



Quatre niveaux de contrainte sont définis :

Contre-indication

Elle revêt un caractère absolu et ne doit pas être transgressée

Association déconseillée

Elle doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque, et impose une surveillance étroite du patient.

Précaution d'emploi

C'est le cas le plus fréquent. L'association est possible dès lors que sont respectées, notamment en début de traitement, les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, biologique, ECG, etc...).

A prendre en compte

Le risque d'interaction médicamenteuse existe, et correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables ; aucune recommandation pratique ne peut être proposée. Il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association.

- A
- B
- C
- D
- E
- F
- G
- H
- I
- J
- K
- L
- M
- N
- O
- P
- Q
- R
- S
- T
- U
- V
- Y
- Z

ITRACONAZOLE

Voir aussi : antifongiques azolés - inhibiteurs puissants du CYP3A4

+ SIMVASTATINE

Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de la simvastatine).

CONTRE-INDICATION

Nature du risque

Niveau de contrainte

Conduite à tenir

(Pas de bibliographie)

En pratique clinique, la seule mention du niveau de contrainte par le pharmacien est insuffisante pour savoir comment réagir, et si nécessaire parvenir à faire modifier la prescription

Guide Prescrire



- Approche par pathologie
- Structure au sein d'une pathologie
 - Interactions médicament-maladie (« *des médicaments augmentent le risque* »)
 - Médicaments utilisés dans cette pathologie
 - Rappels métabolisme et effets secondaires
 - Interactions PD (« *addition d'effets indésirables* »,...)
 - Interactions PK
- Fiches pour résumer diverses informations importantes

Guide Prescrire



- Sources:
 - La Revue Prescrire – Martindale – Stockley
 - Pas de bibliographie précise pour chaque interaction

Guide Prescrire



2-6 Patients ayant une hyperlipidémie

2-6-1 Des médicaments entraînent une hyperlipidémie

2-6-2 Patients sous statine

- 2-6-2-1 Éléments du métabolisme des statines à prendre en compte
- 2-6-2-2 Profil d'effets indésirables des statines
- 2-6-2-3 Addition d'effets indésirables musculaires
- 2-6-2-4 Des médicaments diminuent l'élimination des statines
- 2-6-2-5 Les statines augmentent les effets d'autres médicaments
- 2-6-2-6 Inducteurs enzymatiques : effets des statines diminués

2-6-3 Patients sous fibrate

- 2-6-3-1 Éléments du métabolisme des fibrates à prendre en compte
- 2-6-3-2 Profil d'effets indésirables des fibrates
- 2-6-3-3 Addition d'effets indésirables musculaires avec les statines
- 2-6-3-4 Les fibrates augmentent les effets d'autres médicaments
- 2-6-3-5 Insuffisance rénale : effets indésirables des fibrates augmentés

2-6-4 Patients sous colestyramine

- 2-6-4-1 Éléments du métabolisme de la colestyramine à prendre en compte
- 2-6-4-2 Profil d'effets indésirables de la colestyramine
- 2-6-4-3 Diminution de l'absorption de médicaments par la colestyramine
- 2-6-4-4 Diminution accrue de l'absorption des vitamines liposolubles
- 2-6-4-5 Addition de risque de constipation et iléus
- 2-6-4-6 Acarbose : effets augmentés par la colestyramine

2-6-5 Patients sous ézétimibe

2-6-6 Patients sous acides gras oméga-3 polyinsaturés

2-6-7 Patients sous acide nicotinique



Mesure à prendre. Si l'association de *simvastatine* ou d'*atorvastatine* avec un médicament inhibiteur de l'isoenzyme CYP 3A4 est envisagée, mieux vaut informer le patient et choisir une alternative, ou bien choisir une statine qui n'est pas métabolisée par cette isoenzyme. Sinon, l'association doit être faite à dose lentement augmentée, avec une surveillance clinique et biologique de l'activité CPK sérique et de la créatinine plasmatique.

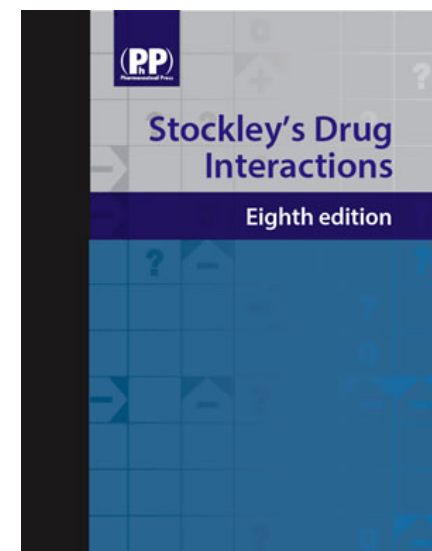


POINTS-CLÉS Patients ayant une hyperlipidémie

- Les œstroprogestatifs, les androgènes, les corticoïdes, etc. entraînent des dyslipidémies.
- Les patients ayant une hyperlipidémie traités par l'association statine + fibrate sont exposés à un risque accru de rhabdomyolyse.
- Chez les patients traités par fibrate, l'insuffisance rénale favorise la survenue d'atteintes musculaires dose-dépendantes.
- La *pravastatine* est la statine à privilégier chez les patients traités par un inducteur ou un inhibiteur enzymatique (patients épileptiques, patients infectés par le HIV, etc.).
- Pour rester dans la fourchette thérapeutique optimale, les activités

Stockley's drug interactions

- Structure
 - Index médicaments
 - Pour chaque interaction
 - Summary
 - Clinical evidence
 - Mechanism
 - Importance and management
 - References
- Mise à jour tous les 2 à 4 ans





- Tableau des principales interactions
- Tableau substrats, inducteurs et inhibiteurs des principales isoenzymes CYP

Autres sources

- Sources pour aider à réfléchir aux interactions médiées par le cytochrome P450



- SERVICES PUBLIQUES
Tableau P-450
- SERVICE MEMBRES
BLOG InterMED-Rx
Interactions N-N
Isoenzymes
Notions théoriques
- SERVICE VA
Interactions 2-2
Pathologies Spécifiques
- UTILITAIRES
Mon profil
Portail thérapeutique
Changer le mot de passe
Fermer la session

Tableau P-450

Dernière mise à jour: 2009/08/21 16:22:00

- Cliquez sur la pastille à gauche du substrat pour faire basculer le nom.
- Cliquez sur le substrat pour visionner les recherches actives et articles retenus.
- Note: ** indique que le produit est un pré-médicament

- Basculer vers le nom générique
- Basculer vers le nom commercial

Isoenzymes	Inhibiteurs	Substrats			Inducteurs
CYP1A2	<input type="checkbox"/> Anastrozole <input type="checkbox"/> Ciprofloxacine <input type="checkbox"/> Fluvoxamine <input type="checkbox"/> Interféron alfa-2b <input type="checkbox"/> Isoniazide <input type="checkbox"/> Méthoxsalen	<input type="checkbox"/> Amines aromatiques	<input type="checkbox"/> Cinacalcet <input type="checkbox"/> Clozapine <input type="checkbox"/> Duloxétine <input type="checkbox"/> Flutamide <input type="checkbox"/> Mexilétine <input type="checkbox"/> Olanzapine <input type="checkbox"/> Rasagiline <input type="checkbox"/> Tacrine <input type="checkbox"/> Trifluopérazine <input type="checkbox"/> Warfarine	<input type="checkbox"/> Acétaminophène <input type="checkbox"/> Aminophylline <input type="checkbox"/> Caféine <input type="checkbox"/> Clomipramine <input type="checkbox"/> Dacarbazine <input type="checkbox"/> Frovatriptan <input type="checkbox"/> Imipramine <input type="checkbox"/> Oxtriphylline <input type="checkbox"/> Pentazocine <input type="checkbox"/> Primaquine <input type="checkbox"/> Ropinirole <input type="checkbox"/> Théophylline <input type="checkbox"/> Tizanidine <input type="checkbox"/> Zolmitriptan	<input type="checkbox"/> Cuisson sur charbon de bois <input type="checkbox"/> Fumée de cigarettes <input type="checkbox"/> Mébendazole
CYP2B6	<input type="checkbox"/> Delavirdine <input type="checkbox"/> Orphénadrine <input type="checkbox"/> Ticlopidine	<input type="checkbox"/> Éfavirenz <input type="checkbox"/> Nelfinavir <input type="checkbox"/> Ritonavir	<input type="checkbox"/> Cyclophosphamide <input type="checkbox"/> Ifosfamide <input type="checkbox"/> Méthadone	<input type="checkbox"/> Bupropion <input type="checkbox"/> Flunarizine <input type="checkbox"/> Procarbazine	<input type="checkbox"/> Dexaméthasone <input type="checkbox"/> Doxylamine <input type="checkbox"/> Névirapine

HUG  
Hôpitaux Universitaires de Genève

Service de pharmacologie et toxicologie cliniques

Activités cliniques

Page d'accueil | Le service | **Activités cliniques** | Format

Pharmacologie clinique et pharmacovigilance

- mission
- contact et demande de consultations
- outils**
- PHARMA-FLASH
- COMED-INFO
- congrès
- liens

Douleur et soins palliatifs
Gérontopharmacologie
Psychopharmacologie

Recherche

Service de pharmacologie et toxicologie cliniques
Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4

Outils

- Table des interactions médicamenteuses et cytochromes P450 (janvier 2009)** 
- Outils en construction**
- Liste des médicaments de référence
- Médicaments provoquant une hémolyse chez les sujets déficients en G-6-PD 
- Opioides : doses initiales et durée d'action 
- Opioides : doses équianalgésiques 
- Porphyrie**
- Médicaments et QT long 
- Myasthénie et médicaments 
- Table des interactions médicamenteuses et P-glycoprotéine (avril 2004) 
- Thrombocytopénie médicamenteuse 
- Phytothérapie**
- Dopage**
- Abus de substances**
- Guidelines d'utilisation des vaccins

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET CYTOCHROMES P450

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	
acénocoumarol	■								finastéride									paclitaxel			■						■
acide méfénamique					■				flécaïnide						■			pantoprazole					■				■
acide valproïque				■	■				flunitrazéпам									paracétamol	■							■	■
alfentanil									fluoxétine					■				paroxétine									
alprazolam									flurbiprofène									phénobarbital									
amiodarone									flutamide	■								phenprocoumone								■	■
amitriptyline	■								fluvastatine									phénylbutazone									■
amlodipine									fluvoxamine	■								phénytoïne									■
amprénavir									galantamine									pioglitazone									■
aripiprazole									géfítinib									piroxicam									■
atorvastatine									gestodène									prednisolone									■
bisoprolol									glibenclamide									proguanil									■
bortézomib	■								gliclazide									prométhazine									■
bosentan				■					glimépiride									propafénone	■								■
bromocriptine									glipizide									propofol		■							■
bupivacaïne									granisétron									propranolol	■								■
buprénorphine									halofantrine									quétiapine									■
bupropion		■							halopéridol									quinidine									■
buspirone									halothane									quinine									■
caféine	■								hydrocodone									rabéprazole									■
carbamazépine	■								ibuprofène									réboxétine									■
carvédilol									ifosfamide									répaglinide									■
célécoxib									imatinib	■								rifabutine									■
chlorphéniramine									imipramine									rispéridone									■
chlorpromazine	■								indinavir									ritonavir									■
chlorzoxazone	■								indométacine									rivaroxaban									■
ciclosporine									irbésartan									rosiglitazone									■
citalopram									isradipine									saquinavir									■
clarithromycine									itraconazole									sertraline									■
clobazam									kétoconazole									sildénafil									■
clomipramine	■								lansoprazole									simvastatine									■
clonazéпам									lévomépromazine									sirolimus									■
clopidogrel	■	■							lidocaïne									sufentanil									■
clozapine	■								lopinavir									sulfaméthoxazole									■
cocaïne									loratadine									tacrolimus									■

Comment réagir?

- Dire ou ne rien dire?
 - Facteurs décisifs
 - Conséquence clinique (pertinence - gravité)
 - Niveau d'évidence (probabilité – bien démontré?)
 - Facteurs de risque présents?
 - Changement de traitement vs tx chronique
 - (Prescripteurs différents)
 - Présence d'une conséquence délétère
 - Avant de pouvoir décider: poser des questions au patient/référent

Avant d'appeler le MT



- Avant de téléphoner
 - Avoir obtenu suffisamment d'informations de la part du patient
 - Avoir préparé: Faits, proposition, explication – proposition alternative en cas de refus de la proposition initiale
 - Référence de « littérature » à mentionner
- Au téléphone
 - De façon succincte, identifier le patient, le problème, expliquer recommandation
 - Parler du problème du patient, et pas du problème de prescription
 - Poser des questions et montrer de l'intérêt pour le patient
 - Écoute, compréhension – rester centré sur le problème
 - Respecter les limites professionnelles

Comment prévenir?

- Vigilance

- Certaines associations (la plupart?) sont acceptables, à condition de pouvoir organiser la gestion des conséquences cliniques
 - Symptôme avant-coureurs
 - Surveillance clinique
 - Surveillance biologique
- } Demander /
informer le patient

- Modifications de traitement

- Changement de classe / molécule
- Changement de dose
- Changement d'horaire
- Suspension temporaire du médicament
- Changement de formulation / voie d'administration

Intervoting



- Gisèle prend de l'Elthyron 50ug le matin à jeûn, ainsi que du Calcium Sandoz 500mg 1 sachet matin et soir
- L'association de ces 2 médicaments risque de:
 1. Ralentir la vitesse d'absorption de l'Elthyron
 2. Diminuer la quantité d'Elthyron absorbée
 3. Modifier la distribution du calcium dans l'organisme
 4. Accélérer l'élimination de l'Elthyron

Deuxième partie:
Interactions
pharmacocinétiques

1. Interactions lors de l'absorption

- 2 conséquences possibles
 - Modification de la vitesse d'absorption
 - Modification de la quantité absorbée

Interaction		Conséquence	Mécanisme	Recommandation
Quinolones Tétracyclines Levothyroxine	Cations Al, Mg, Zn, Fe, Ca (yc anti-acides) - Strontium	Echec tx antibiotique	Complexation / chélation	- Séparation prise (2-4h) - Arrêt temporaire du tx
Kétoconazole	Anti-acide, Anti- H2, IPP		↓ dissolution	

1. Interactions lors de l'absorption

- Ces recommandations semblent si simples et si évidentes.
 - Et pourtant...
 - 30% des doses de lévofloxacine administrées par voie orale le sont simultanément avec des produits contenant des cations di- ou tri-valents
- (Barton et al., Control Hosp Epidemiol. 2005;26:93-9).

Intervoting



- Marguerite, 72 ans, qui a de l'ostéoporose, doit commencer un traitement à base d'alendronate (70mg/semaine), et de carbonate calcique 1.25g/j. Elle a l'habitude de prendre tous ses médicaments le matin (5 au total, 7 maintenant), ça lui permet de ne pas les oublier.
 1. Pas de souci. Vous lui expliquez les modalités d'administration de l'alendronate
 2. Elle doit absolument prendre son calcium le soir et pas le matin
 3. Elle peut continuer à prendre ses médicaments le matin, mais elle ne doit pas prendre le calcium le jour où elle prend l'alendronate.

Intervoting



- Acénocoumarol + AINS: risque hémorragique aggravé. Quel en est le mécanisme principal?
 1. PK: les AINS inhibent le métabolisme de l'acénocoumarol
 2. PK: il y a un déplacement de la liaison aux protéines, et donc + d'acénocoumarol actif (non lié) dans la circulation
 3. PD: effet additif des effets secondaires de chaque molécule

2. Interactions lors de la distribution

- Déplacement liaison protéique
- Forme libre vs forme liée



- D'autres phénomènes compensent souvent l'effet du déplacement de la liaison protéique
 - Métabolisme / élimination
- Pertinence clinique très limitée!



3. Interactions lors du métabolisme

Intervoting

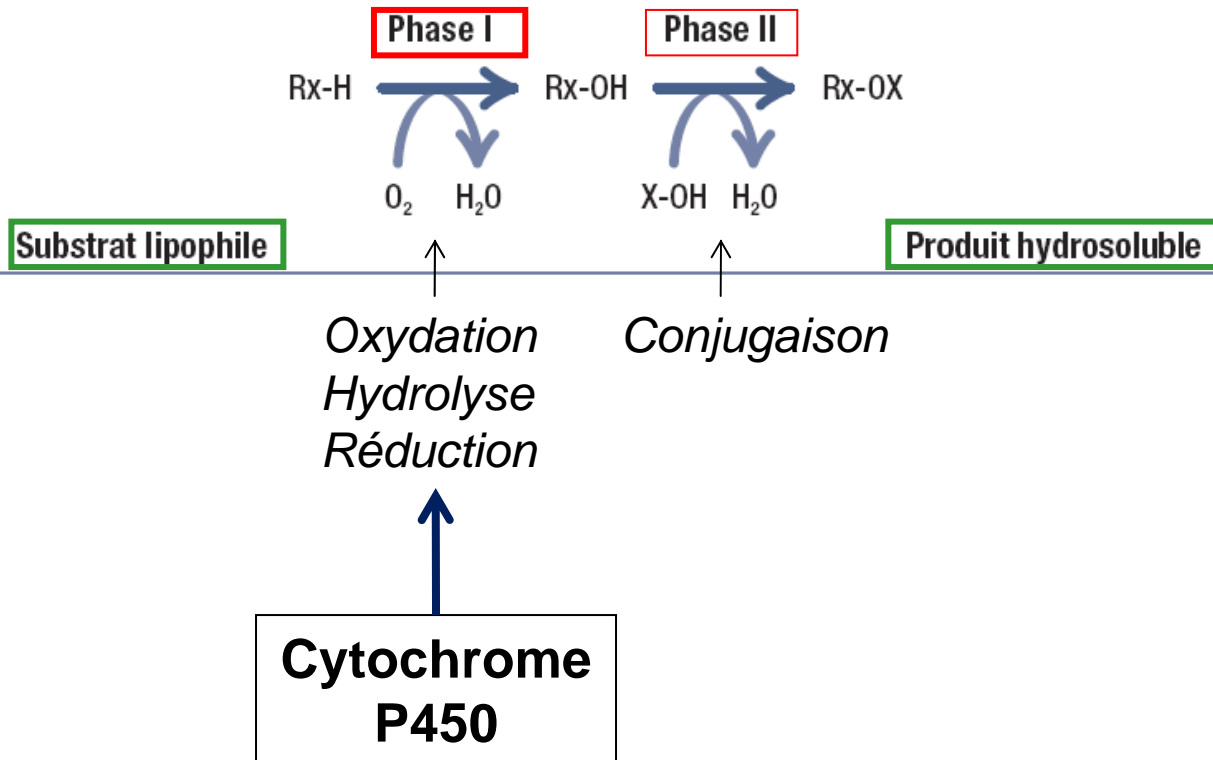


- A propos du cytochrome P450, une seule solution est vraie, laquelle?
 1. Il métabolise un nombre limité de médicaments
 2. Il a pour but de rendre les médicaments plus lipophiles.
 3. Les principales enzymes impliquées dans le métabolisme des médicaments sont les isoenzymes 1A2, 2D6, 2C9, 3A4.
 4. Chez l'homme, ces enzymes se retrouvent exclusivement dans le foie.

3. Interactions lors du métabolisme

FIGURE 1

a) Schéma général du métabolisme des médicaments



Responsable de la majorité des réactions de biotransformation des médicaments

FOIE + poumons, tractus GI, cerveau, peau

FIGURE 4

Classification des principaux cytochromes P450 humains intervenant dans le métabolisme des xénobiotiques et leurs degrés de similitude respectifs

Superfamille

Familles: > 40% d'homologie

1

2

3

Sous-familles: > 55% d'homologie

A B
1, 2 1

A B
6, 7 6

C
8, 9/10, 18, 19

D E F
6 1 1

A
3, 4, 5, 7

FIGURE 1 : Exemple de nomenclature du CYP 3A4

3 A 4

Type d'iso-enzyme : gène spécifique

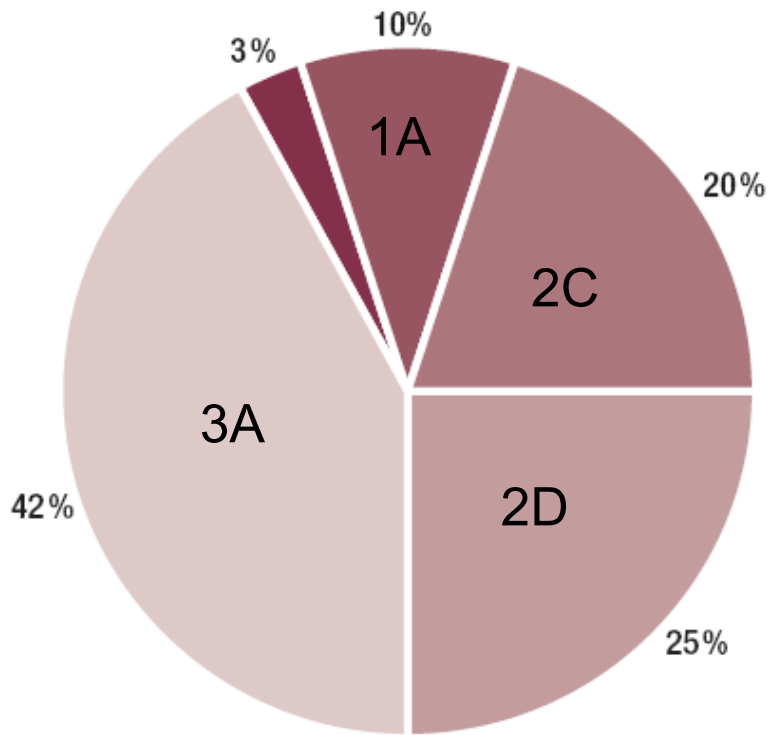
Sous-famille : 55% d'homologie protéique

Famille : 40% d'homologie protéique

CYP: abréviation pour désigner une isoenzyme

FIGURE 6

Proportions relatives des médicaments métabolisés par les diverses iso-enzymes du CYP450



CYP3A CYP2C
CYP2D CYP1A Autres

CYP	3A4
	2D6
	2C9/19
	1A2

Comme si on jouait à Pac-man...



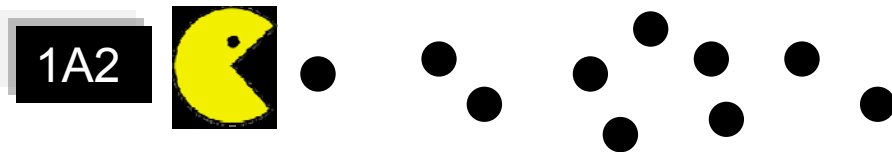
Ex: simvastatine



Ex: métoprolol



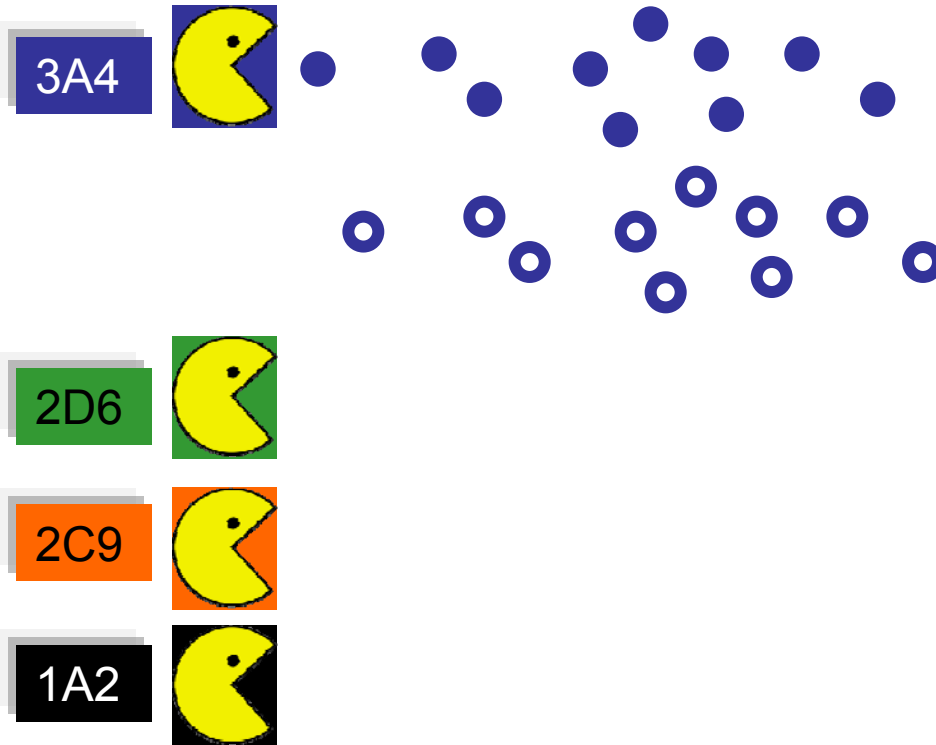
Ex: acénocoumarol



Ex: théophylline

Ex: Simvastatine + métoprolol → pas d'interaction médiée par le CYP450

Comme si on jouait à Pac-man...



Ex: simvastatine

Ex: sildénafil

2 substrats du même isoenzyme → phénomène de « compétition »; le gagnant dépendra de l'affinité pour l'enzyme, et des concentrations présentes (si affinité similaire)

Médicaments et CYPs

- Quand polymédication nécessaire:
- Choix judicieux = éviter la coadministration de substrats d'une même isoenzyme.
- Par exemple, sélectionner
 - Un antihypertenseur substrat du 1A2
 - Un antiangoreux substrat du 3A4
 - Un antipsychotique substrat du 2D6

Cytochrome P450

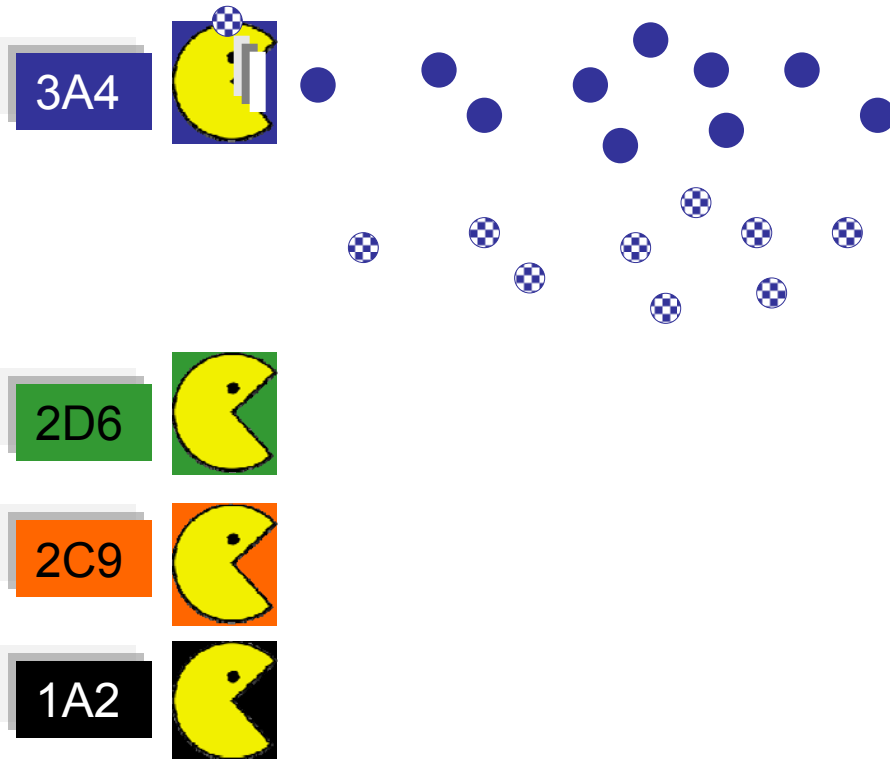
- Substrat
 - Molécule sur laquelle l'enzyme exerce son activité catalytique (= molécule qui a de l'affinité pour une enzyme et dont la structure chimique sera modifiée par cette dernière)
 - NB: Tous les substrats sont des inhibiteurs potentiels
- Inhibiteur
 - ↓ l'activité d'une isoenzyme
 - NB: Tous les inhibiteurs ne sont pas nécessairement des substrats
- Inducteur
 - ↑ l'activité d'une isoenzyme par une ↑ de la synthèse et donc de la quantité d'enzyme présente

Intervoting



- A propos des inhibiteurs du CYP450, une seule solution est vraie, laquelle?
 1. Les inhibiteurs diminuent l'efficacité d'un médicament donné en même temps
 2. L'inhibition met en général 2 à 3 semaines à se développer
 3. Lorsque l'on arrête l'inhibiteur, la situation « rentre dans l'ordre » après quelques jours
 4. Les médicaments suivants sont inhibiteurs: valproate, ciprofloxacine, itraconazole

Pac-man - inhibiteurs



Ex: alprazolam

Ex: clarithromycine

INHIBITEUR

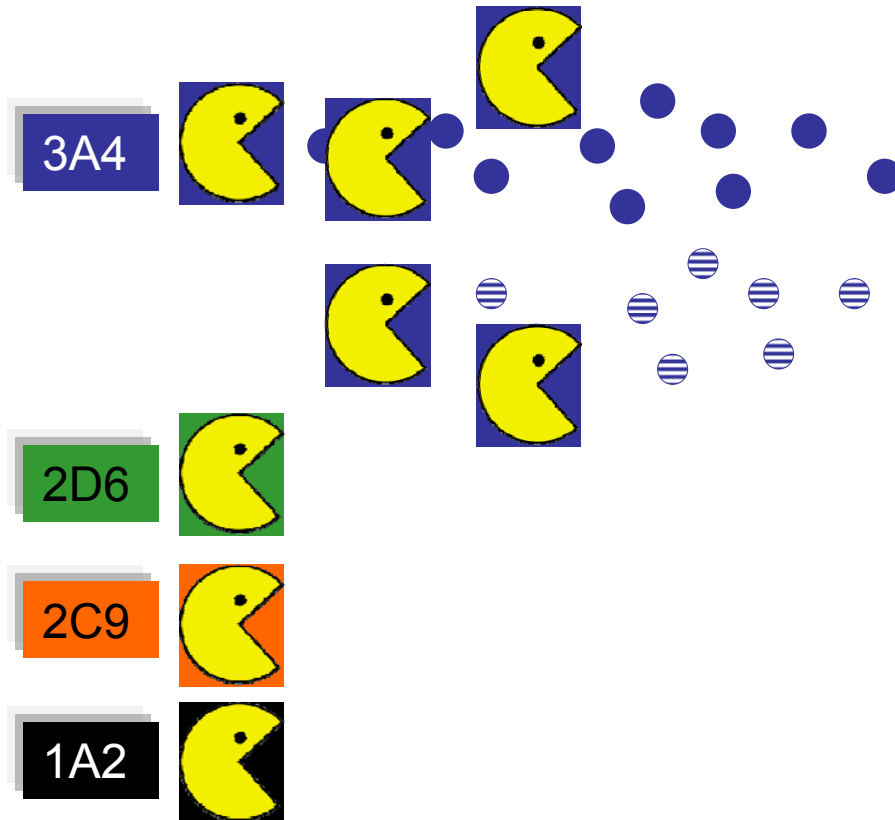
Inhibiteurs enzymatiques

- Mécanisme: inhibition par compétition (fixation au site d'action) ou allostérique (fixation ailleurs → modification de la conformation)
- Inhibiteurs en général spécifiques d'une isoenzyme
 - Sont souvent également substrats de cette isoenzyme
- Quand stop inhibiteur: retour à la « normale » (activité CYP) après 4 demi-vies

Inhibiteurs enzymatiques

- L'impact dépend de:
 - Autres voies d'élimination possibles?
 - Métabolite(s) actif(s)?
 - Concentrations d'inducteur

Pac-man - inducteurs



Ex: alprazolam

Ex: millepertuis

INDUCTEUR

Inducteurs enzymatiques

- Mécanisme: ↑ nombre d'enzymes
- Généralement pas spécifiques d'une isoenzyme particulière du CYP450
- Conséquence: ↓ efficacité médicament
 - ! Risque de surdosage à l'arrêt de l'inducteur
- Délai de « mise en route » et d' « arrêt »
 - 2 à 3 semaines
- Médicaments – tabac (1A2) – alcool
- Documentation moins bonne que pour les inhibiteurs

Intervoting



- Philippe prend du Tildiem depuis quelques années pour de l'angor. Son médecin traitant vient de lui prescrire du Zocor 20. Il vient chercher la première boîte à la pharmacie. L'interaction entre les 2 médicaments risque de:
 1. Provoquer de la tachycardie
 2. Provoquer de la bradycardie
 3. Provoquer une rhabdomyolyse
 4. Majorer l'hypercholestérolémie

- Inhibiteur + substrat CYP3A4
- Diltiazem + simvastatine
- ↑ Cp simvastatine
- ↑ efficacité / toxicité
rhabdomyolyse

- Grave? Oui
- Documenté? Oui (mais rare)
- Nouveau? Oui
- Alternatives? Oui



Le CYP3A4

- Métabolise plus de 50% des médicaments
- Localisation
 - Intestin grêle (!E1PH, faible biodisponibilité)
 - Foie
- NB: CYP3A5



Le CYP3A4

Inhibiteurs

- Diltiazem, vérapamil
- Amiodarone
- Clarithro, érythro
- Itraconazole, kétoconazole
- Jus de pamplemousse
- ...

Substrats

- Antagonistes calciques
- Alprazolam
- Simva-Atorvastatine
- Ciclosporine, tacrolimus
- Amiodarone
- Fentanyl
- Donepezil
- Montelukast
- Oxybutinine
- ...
- ...

Inducteurs

- Rifampicine
- Millepertuis
- Barbituriques
- Carbamazépine, phénytoïne, topiramate
- ...



Le CYP2D6

- Métabolise >20% des médicaments
- Localisation
 - Foie, cerveau
- Polymorphisme génétique
 - Métaboliseurs lents: 7% des Caucasiens
 - Métaboliseurs rapides: 90%
 - Métaboliseurs ultra-rapides: 1-7%
- Métabolisme de
 - Médicaments avec structure amine, amines endogènes



Le CYP2D6

Inhibiteurs

- Amiodarone
- Chloroquine
- Quinidine
- Terbinafine
- ...

Substrats

- ISRS
- Antidépresseurs tricycliques
- Métoprolol, ...
- Codéine, tramadol
- Haloperidol, risperidone, ...
- ...

Inducteurs



Le CYP2C9 et le CYP2C19

- Métabolisent 20% des médicaments
- Polymorphisme génétique

CYP2C9

Inhibiteurs

- Amiodarone
- Fluconazole
- Fluvastatine
- Fluvoxamine
- Métronidazole
- ...

Substrats

- Acenocoumarol
- Celecoxib
- Losartan, candésartan
- Ibuprofène, naproxène
- Acide valproïque
- Sulfamidés hypogl
- ...

Inducteurs

- Rifampicine
- Barbituriques
- Carbamazépine, phénytoïne
- ...

CYP2C19

Inhibiteurs

- ...

Substrats

- Clopidogrel
- IPPs
- ...

Inducteurs

- Rifampicine
- Barbituriques
- ...



Le CYP1A2

- Localisation: foie
- Modulation par facteurs environnementaux (tabac, aliments cuits sur charbon de bois, crucifères)

Isoenzymes	Inhibiteurs	Substrats			Inducteurs
CYP1A2	<ul style="list-style-type: none">■ Anastrozole■ Ciprofloxacine■ Fluvoxamine■ Interféron alfa-2b■ Isoniazide■ Méthoxsalen	<ul style="list-style-type: none">■ Amines aromatiques■ Warfarine	<ul style="list-style-type: none">■ Cinacalcet■ Clozapine■ Duloxétine■ Flutamide■ Mexilétine■ Olanzapine■ Rasagiline■ Tacrine■ Trifluopérazine	<ul style="list-style-type: none">■ Acétaminophène■ Aminophylline■ Caféine■ Clomipramine■ Dacarbazine■ Frovatriptan■ Imipramine■ Oxtriphylline■ Pentazocine■ Primaquine■ Ropinirole■ Théophylline■ Tizanidine■ Zolmitriptan	<ul style="list-style-type: none">■ Cuisson sur charbon de bois■ Fumée de cigarettes■ Mébendazole

Différences au sein d'une même classe

- Statines

- Atorva- / simva-: substrats CYP3A4
- Fluvastatine: substrat CYP 2C9 (3A4)
- Prava- / rosuva: peu/pas métabolisé par CYP450

Différences au sein d'une même classe

□ β -bloquants

- Carvedilol / Metoprolol / Nebivolol / Propranolol: substrats CYP2D6
- Bisoprolol: substrats CYP3A4
- Propranolol: substrat CYP1A2
- Atenolol / Sotalol: élimination rénale (pas hépatique)

Différences au sein d'une même classe

- IECA
 - IECA
 - Essentiellement éliminés par voie rénale – pas de CYP
- Sartans
 - Candesartan/Losartan/Olmesartan: sont des prodrogues
 - Losartan transformé en métabolite actif par le CYP2C9
 - Eprosartan/Irbesartan/Telmisartan/Valsartan: sont actifs
 - Irbesartan: substrat CYP2C9

Différences au sein d'une même classe

- Azolés

X	MÉDICAMENTS	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
<input checked="" type="checkbox"/>	Itraconazole							<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	Fluconazole				<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	Kétoconazole							<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	Miconazole				<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	Voriconazole				<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>

Différences au sein d'une même classe

- Macrolides

X	MÉDICAMENTS	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
<input checked="" type="checkbox"/>	Érythromycine							
<input checked="" type="checkbox"/>	Clarithromycine							
<input checked="" type="checkbox"/>	Azithromycine	NON P450*						
<input checked="" type="checkbox"/>	Télithromycine							

- Quinolones

! Spectres ≠ et indications ≠

X	MÉDICAMENTS	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
<input checked="" type="checkbox"/>	Ciprofloxacine							
<input checked="" type="checkbox"/>	Lévofloxacine	NON P450*						
<input checked="" type="checkbox"/>	Norfloxacine	NON P450*						
<input checked="" type="checkbox"/>	Moxifloxacine	NON P450*						
<input checked="" type="checkbox"/>	Ofloxacine	NON P450*						

Différences au sein d'une même classe

- Antidépresseurs

X	MÉDICAMENTS	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
<input checked="" type="checkbox"/>	Fluoxétine	✓			✓	✓	✓	
<input checked="" type="checkbox"/>	Paroxétine						✓	
<input checked="" type="checkbox"/>	Sertraline							✓
<input checked="" type="checkbox"/>	Citalopram					✓	✓	
<input checked="" type="checkbox"/>	Fluvoxamine	✓			✓			

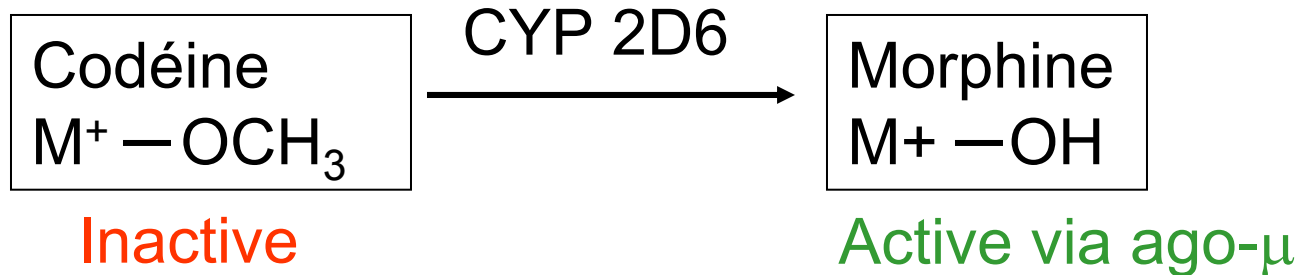
- Jean-Michel, 56 ans, vient chercher des médicaments pour son épouse. Il explique qu'il est venu la semaine dernière pour lui, pour chercher du Seroxat (nouveau traitement) en plus de son Logimat habituel (pour son hypertension). Il vous explique qu'il ne se sent pas bien. Il a froid, et son moral n'est vraiment pas meilleur. Il vous demande si ça peut être dû au Seroxat.
- Que faites-vous?

Intervoting



- Marie-Claire revient de l'hôpital, où elle a été soignée pour un infarctus du myocarde. Elle vous présente l'ordonnance faite par son cardiologue: Plavix 1x/j, Bisoprolol EG 5mg 1x/j, Coversyl 5mg 1x/j, Omeprazole 20mg 1x/j, Movicol 1x/j, Xanax 0.5mg 2x/j (avant son hospitalisation elle ne prenait que de l'aspirine et de l'amlodipine)
- Du point de vue des interactions médicamenteuses (PK), vous pensez:
 1. Qu'il n'y a aucune interaction
 2. Qu'il y a une interaction, et que le risque d'effets secondaires du Plavix sera augmenté
 3. Qu'il y a une interaction, et que l'efficacité du Plavix risque d'être diminuée

Le métabolite actif...



Si inhibiteur CYP2D6 → la substance active n'est pas synthétisée

Exemple: Françoise, qui prend du Prozac pour la dépression, et du Dafalgan codéine pour des douleurs chroniques, se plaint de ne quasi pas être soulagée par le Dafalgan codéine.

Le métabolite actif...

- Clopidogrel
 - Prodrogue
 - Métabolisé en partie par CYP2C19 avant d'être biologiquement actif
 - En association avec IPP (substrat CYP2C19)
 - Plavix devient inefficace



Une belle opportunité pour rationaliser l'utilisation des IPPs!

Interaction possible entre le clopidogrel et les inhibiteurs de la pompe à protons

Suite à un communiqué de la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine, les [Folia de février 2009](#) attiraient déjà l'attention sur le fait que certains médicaments, tels que les inhibiteurs de la pompe à protons, peuvent **diminuer l'efficacité du clopidogrel** (Plavix®. L'[Agence européenne des médicaments](#) (EMA) a publié récemment un avertissement concernant une interaction possible entre le clopidogrel et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP's) [via www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/32895609en.pdf], et repris sur le site de [l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé](#) via www.fagg-afmps.be/fr].

Deux études de cohorte rétrospectives suggèrent en effet que le clopidogrel pourrait être moins efficace chez les patients recevant un IPP.

- La **première étude** [*JAMA* 2009;301:937-44] ayant inclus 8.205 patients traités par du clopidogrel à la suite d'un syndrome coronarien aigu, a montré un risque accru de décès ou de réhospitalisation en raison d'un syndrome coronarien aigu (critère d'évaluation primaire combiné) chez les patients traités par le clopidogrel et un IPP (dans la plupart des cas l'oméprazole) par rapport aux patients traités uniquement par le clopidogrel (29,8% versus 20,8%). Il n'y avait par contre pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne la mortalité totale (critère d'évaluation secondaire).

- Les **résultats de l'étude Clopidogrel Medco Outcomes** [annoncés récemment mais pas encore publiés] suggèrent également la possibilité d'une interaction entre les IPP's et le clopidogrel. Dans cette étude ayant inclus 16.690 patients traités par le clopidogrel suite à la mise en place d'un stent, le risque d'évènements cardio-vasculaires était également plus élevé dans le groupe sous IPP que dans le groupe sans IPP (25,1% versus 17,9%), et ce sans qu'il n'y ait de différence significative entre les différents IPP's.

Cette diminution d'efficacité du clopidogrel pourrait peut-être s'expliquer entre autres par une interaction pharmacocinétique entre le clopidogrel et l'IPP au niveau du CYP2C19, principale enzyme responsable du métabolisme du clopidogrel sous sa forme active.

Jusqu'à présent, il n'est pas prouvé que d'autres médicaments diminuant l'acidité gastrique (tels que les antihistaminiques H2 et les antacides) influencent l'effet antiagrégant du clopidogrel.

Bien que les résultats d'études rétrospectives ne permettent pas de tirer des conclusions définitives, la prescription d'un IPP chez un patient sous clopidogrel ne semble pas être une bonne association.

Dans l'attente de nouvelles données, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA et son groupe de travail Pharmacovigilance (PhVWP) recommandent d'éviter autant que possible l'utilisation concomitante d'un IPP et de clopidogrel. **La notice du Plavix® sera adaptée dans ce sens.** En présence de symptômes gastriques chez des patients sous clopidogrel, il est probablement préférable d'administrer un antihistaminique H2 ou un antacide.

- Paul a trop de tension et prend du Vasexten
- Henri est bien régulier dans la prise de son Zocor
- Victor vient discrètement renouveler une boîte de Viagra
- Ces 3 hommes se présentent avec une prescription de Sporanox.

- Quel est le risque? Est-ce documenté? Faut-il réagir? Comment?

- **Barnidipine – itraconazole**

- Risque? OMI, hypotension
- Documenté? Oui
- Facteurs de risque?
- Patient seul peut être prévenu (risques + marche à suivre)

- **Sildénafil – itraconazole**

- Risque? Hypotension, érection douloureuse et prolongée (! Priapisme)
- Documenté? Information limitée
- → expliquer au patient, dire qu'une diminution de la dose avant la prochaine prise peut résoudre, proposer d'en parler à son médecin.

- Simvastatine – itraconazole
 - Risque? Rhabdomyolyse!
 - Documenté? Oui!
 - Différences démontrées dans plusieurs études
 - Itraconazole: Iova – simva > atorva > prava – rosuva > fluva
 - Interruption temporaire de la statine possible?
 - Oui/non fonction de l'indication!
 - Si arrêt contre-indiqué: switch pravastatine, ou ↓ dose
 - Le patient doit savoir: signes de myopathie, stop + médecin si apparition

4. Interactions lors de l'élimination

- Modification pH urinaire
- Modification excrétion tubulaire (rein)
- Modifications flux sanguin rénal
- Modifications excrétion biliaire

- Relativement peu de pertinence clinique

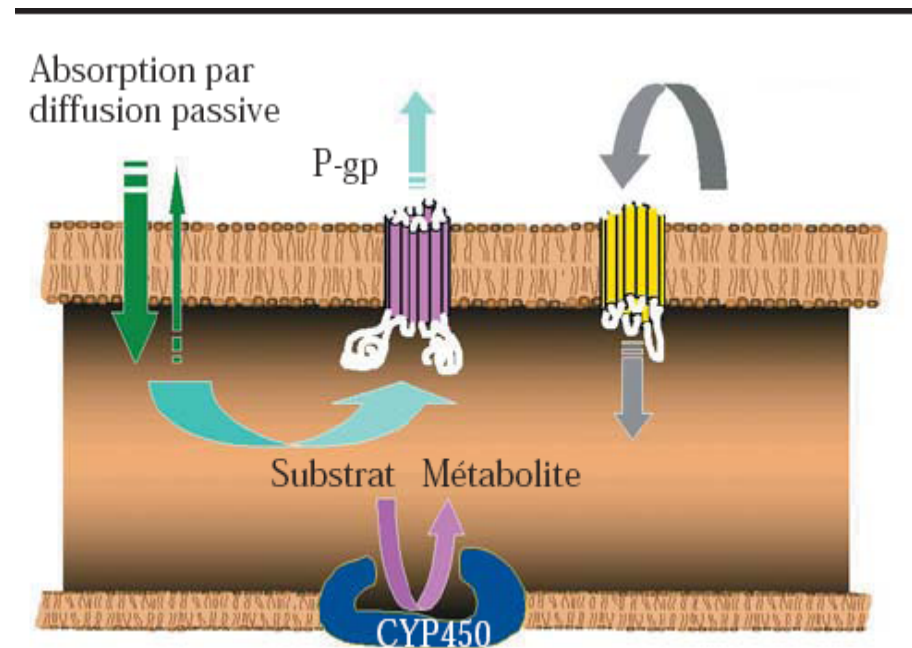
Intervoting



- La « PgP » c'est...
 1. La « plus grande parodie », rien à voir avec les interactions!
 2. Une pompe qui extrait les médicaments hors des cellules intestinales
 3. Un transporteur qui achemine les médicaments dans la circulation sanguine
 4. Un système enzymatique proche du cytochrome P450
 5. Un nouveau pac-man...

5. Les pompes – la PgP

- PgP: P-glycoprotéine
 - Protéine de la superfamille ABC
 - Gène MDR-1
 - MDR: multidrug resistance
 - Résistance croisée à plusieurs anticancéreux
- Protéine de transport
- Rôle: pompe d'efflux
 - Expulse les médicaments hors de la cellule



P-glycoprotéine

- Cellules épithéliales du TGI (jejunum, ileum, côlon)
 - ↓ absorption intestinale
 - Tubules rénaux
 - ↑ élimination rénale
 - Voies biliaires, BHE, placenta,...
- Fonction de « détoxification » des xénobiotiques de l'organisme

P-glycoprotéine

Inhibiteurs

- Diltiazem, vérapamil, nicard,...
- Amiodarone, quinidine, propafénone
- Atorvastatine
- Dipyridamole
- Clarithromycine
- Itraconazole, kétoconazole
- Ciclosporine
- ...

Substrats

- Anti-cancéreux
- Immunosuppr
- Lopéramide
- Colchicine
- Saquinavir
- Digoxine
- ...

Inducteurs

- Rifampicine
- Millepertuis
- Ritonavir, tripanavir
- ...

NB: Similitude avec CYP3A4 (substrats, inhibiteurs, distribution tissulaire)

Intervoting



- Eliane, 80 ans, que vous connaissez bien, se présente avec la prescription suivante
 - Lisinopril 10mg, Aldactone 50mg, Glurenorm
 - Delphi vous donne l'alerte suivante:
 - Risque d'hyperkaliémie – suivi du patient ou adaptation(s) exigés
-
- Il s'agit d'une interaction
 1. Pharmacocinétique
 2. Pharmacodynamique
 3. Pharmacocinétique et pharmacodynamique
 4. Ni l'un ni l'autre

Intervoting



1. Il s'agit d'une association formellement contre-indiquée car le risque est majeur
2. Le risque est variable, et dans la situation présente il y a plusieurs facteurs qui augmentent le risque d'hyperkaliémie
3. Le risque est variable, et dans la situation présente il n'y a pas de facteur particulier qui fait penser que le risque est d'hyperkaliémie est important

Intervoting



La première chose que vous faites:

- Vous délivrez les 2 médicaments
- Vous contactez le médecin pour signaler l'interaction et demander s'il souhaite modifier sa prescription
- Vous demandez des informations complémentaires en rapport avec l'historique du traitement et la réalisation d'une prise de sang
- Vous délivrez le médicament, expliquez brièvement et proposez à la patiente d'en parler à son médecin lors de la prochaine visite
- Vous expliquez à la patiente les symptômes associés à l'hyperkaliémie

Troisième partie: Interactions pharmacodynamiques

$$1+1=2$$

$$1+1=3$$

$$1+1=0$$

1. Hyperkaliémie et interactions

- Grave? Oui si hyperkaliémie sévère
- Démontré? Oui très bien
- Divers
 - Facteurs de risque: âge, diabète, insuffisance rénale, doses élevées
 - Dans l'insuffisance cardiaque, la dose journalière ne devrait pas dépasser 25mg/j
 - Un suivi de la kaliémie doit être fait après l'instauration du traitement

IECA + spironolactone et risque d'hyperkaliémie

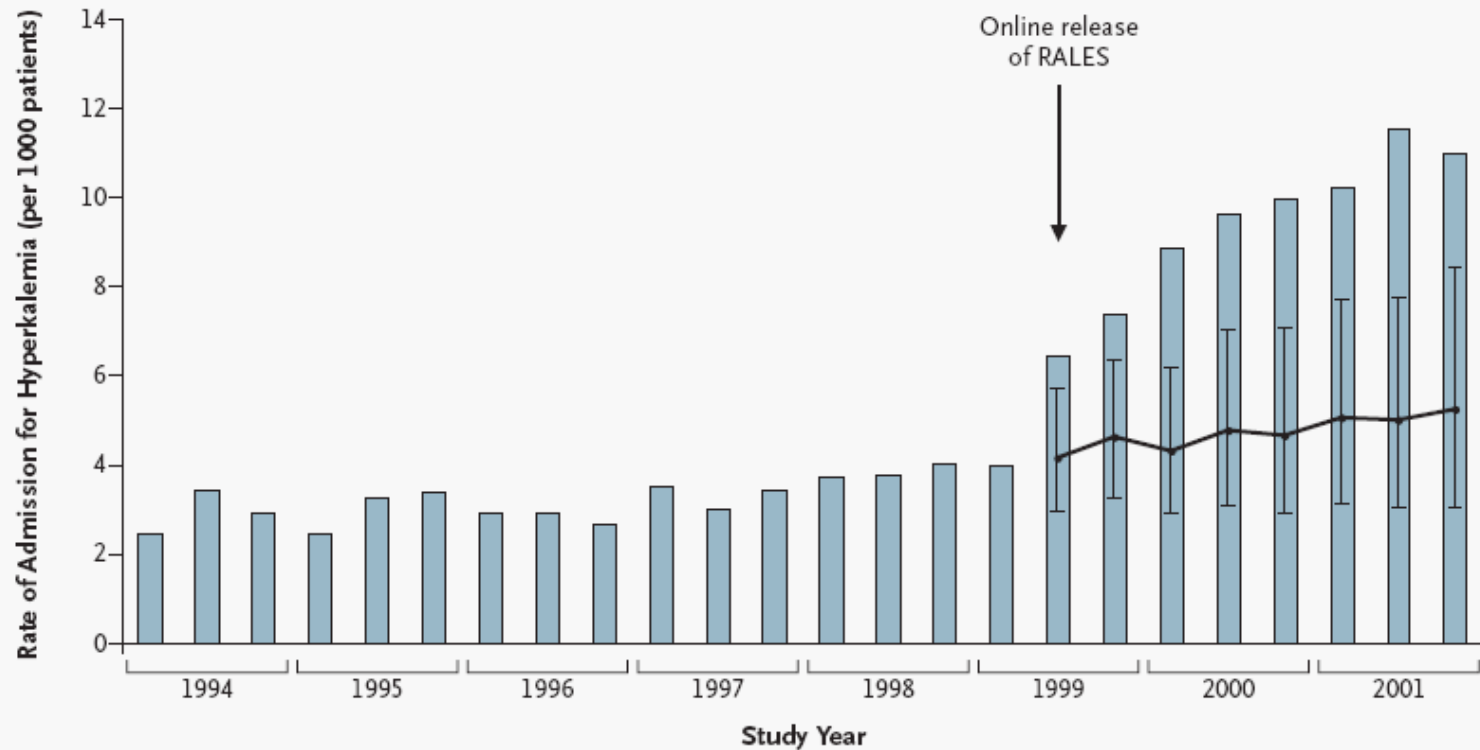


Figure 2. Rate of Hospital Admission for Hyperkalemia among Patients Recently Hospitalized for Heart Failure Who Were Receiving ACE Inhibitors.

Each bar shows the rate of hospital admission for hyperkalemia per 1000 patients during one four-month interval. The line beginning in the second interval of 1999 shows projected admission rates for hyperkalemia derived from interventional ARIMA models, with I bars representing the 95 percent confidence intervals.

1. Hyperkaliémie et interactions

- $K^+ > 5\text{mmol/l}$
- Conséquences
 - Troubles du rythme, arrêt cardiaque
 - Faiblesses musculaires, paralysie
- Symptômes d' « alerte » pour le pharmacien?
- Médicaments provoquant une hyperkaliémie
 - IECA / sartans
 - Diurétiques d'épargne potassique
 - Sels de potassium
 - AINS
 - Triméthoprime
 - Ciclosporine, tacrolimus, héparines, Epos, aliskirène drospirénone

1. Hyperkaliémie et interactions

- Mesures à prendre
 - S'assurer qu'un suivi biologique est effectué
 - Surtout si présence de facteurs de risque
 - Diabète
 - Insuffisance rénale
 - (acidose, traumatisme, brûlure, saignement GI, rhabdomyolyse,...)

2. Hémorragie et interactions

- Symptômes d' « alerte » pour le pharmacien?
 - Selles noires (en l'absence de prise de fer)
 - Perte de poids, nausées, vomissements, douleur épigastrique, (hématomes)
 - Une hémorragie GI peut survenir sans symptôme d'alerte préalable
- Facteurs de risque
 - Antécédent ulcère / hémorragie
 - Âge avancé
 - (alcool, tabac)
 - Médicaments

2. Hémorragie et interactions

- Associations: AINS/antiplaquettaires/anticoag +
 - Un 2^e AINS/antiplaquettaire/anticoagulant
 - ISRS
 - Glucocorticoïdes
 - Phytothérapie: les 3 G

2. Hémorragie et interactions

- Mesures à prendre
 - Si possible minimiser la dose et la durée de tx
 - Eviter piroxicam
 - Si pas d'autre facteur de risque
 - Informer le patient des symptômes d'alerte
 - Si autres facteurs de risque (+ symptôme d'alerte)
 - Contact médecin traitant
 - Antidépresseur non « sérotonine »
 - Proposer un comprimé enrobé ne sert pas à grand-chose...

2. Hémorragie et interactions

- Lucie, 83 ans, se présente à la pharmacie avec l'ordonnance suivante: Siprolexa 1x/j, Asaflow 80 1x/j
- Delphi donne une alerte et recommande « suivi du patient par prudence »
- Que faites-vous?

Grave? Oui

Documenté? Oui

Divers – facteurs de risque? !!!

âge « seul » → informer symptôme d'alerte

âge + symptôme d'alerte → contact MT / explication patiente

âge + antécédent hémorragie → contact MT / explication patiente

NB: avant contact MT: savoir si possible indication Asaflow/Siprolexa (+ durée)⁹⁶

Anticoagulants, antiplaquettaires et phytothérapie



3 G

3. Antagonismes pharmacologiques

- β -bloquant + β -agoniste

- Cholinomimétique et anticholinergique

- Agoniste + antagoniste dopaminergique

3. Antagonismes pharmacologiques

- Antihypertenseurs +
 - Comprimés effervescents
 - AINS, y compris les coxibs
 - Corticoïdes
 - Amphétaminiques: sibutramine, bupropion, méthylphénidate
 - Venlafaxine, duloxétine
 - Sympathomimétiques, vasoconstricteurs nasaux
 - Triptans
 - IMAO
 - Epo

Intervoting



Pierre, 82 ans, prend depuis 3 jours de l'Augmentin et Nortussine Mono pour une infection respiratoire. Son traitement chronique comprend: Citalopram, Lormetazepam, Fosavance, Pantomed, Cardioaspirine. Depuis hier son épouse s'inquiète car il tremble, devient plus agité, et a de nouveau de la température

Qu'est-ce que le pharmacien d'officine aurait pu faire pour éviter cette situation?

1. Proposer au médecin traitant un autre antibiotique
2. Ne pas délivrer le sirop Nortussine
3. Proposer au patient d'arrêter temporairement la Cardioaspirine
4. Proposer au patient d'arrêter temporairement le Pantomed



Pré-requis pour une bonne évaluation
des interactions médicamenteuses:

**Encoder les MNSP
au nom du patient!!!**

4. Syndrome sérotoninergique

- Définition

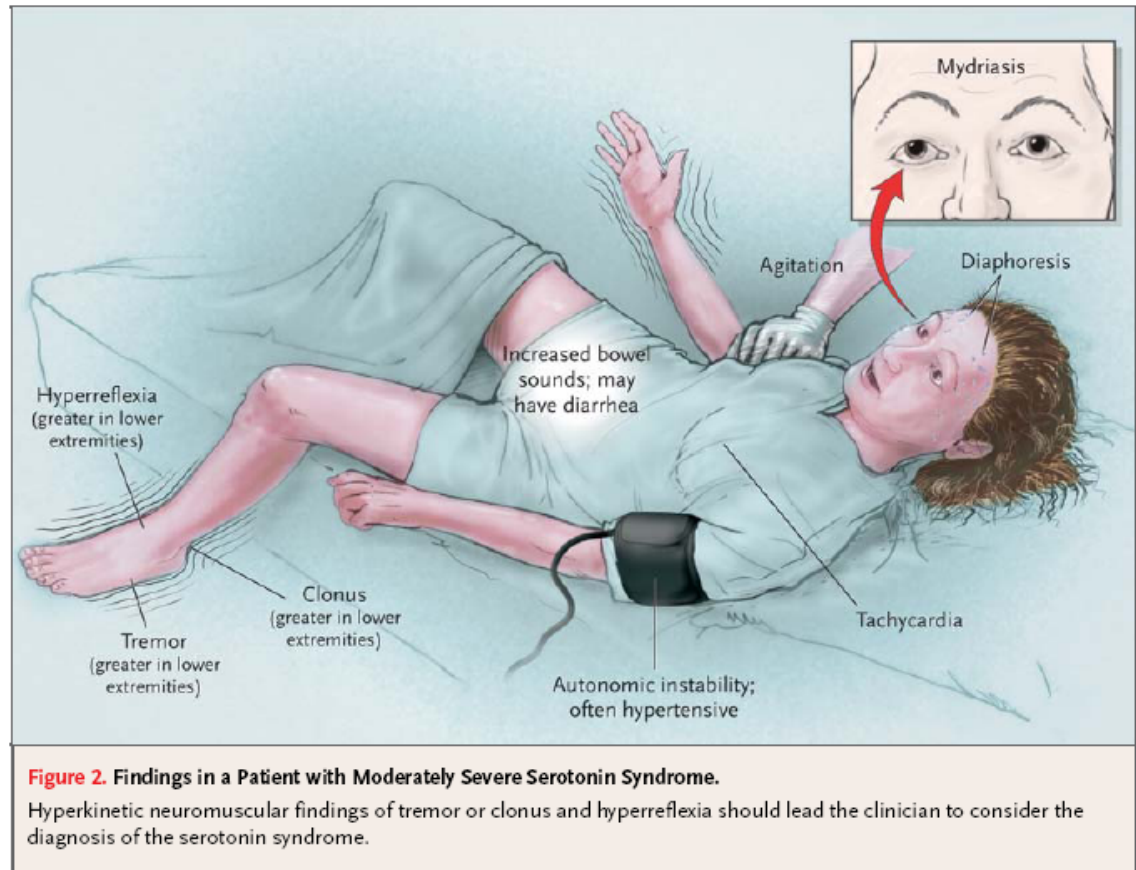
Excès de sérotonine au niveau cérébral

- Tableau clinique

- Rigidité musculaire
- Agitation
- Myoclonies, hyperréflexie
- Troubles du comportement
- Hyperthermie

- Complications

- CIVD
- Convulsions
- Coma
- Choc



4. Syndrome sérotoninergique

Drugs associated with the serotonin syndrome

Selective serotonin-reuptake inhibitors: sertraline, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and citalopram

Antidepressant drugs: trazodone, nefazodone, buspirone, clomipramine, and venlafaxine

Monoamine oxidase inhibitors: phenelzine, moclobemide, clorgiline, and isocarboxazid

Anticonvulsants: valproate

Analgesics: meperidine, fentanyl, tramadol, and pentazocine

Antiemetic agents: ondansetron, granisetron, and metoclopramide

Antimigraine drugs: sumatriptan

Bariatric medications: sibutramine

Antibiotics: linezolid (a monoamine oxidase inhibitor) and ritonavir (through inhibition of cytochrome P-450 enzyme isoform 3A4)

Over-the-counter cough and cold remedies: dextromethorphan

Drugs of abuse: methylenedioxymethamphetamine (MDMA, or “ecstasy”), lysergic acid diethylamide (LSD), 5-methoxydiisopropyltryptamine (“foxy methoxy”), Syrian rue (contains harmine and harmaline, both monoamine oxidase inhibitors)

Dietary supplements and herbal products: tryptophan, *Hypericum perforatum* (St. John’s wort), Panax ginseng (ginseng)

Other: lithium

4. Syndrome sérotoninergique

- Comment réagir?
 - En présence de symptômes
 - Urgence médicale! → contact MT + envoi patient
 - NB: diagnostic difficile à faire → référer en cas de suspicion
 - 2 médicaments prescrits, pas de symptôme
 - Rien?
 - MNSP
 - Éviter la délivrance chez un patient prenant un médicament prescrit qui augmente le risque

5. Intervalle QT

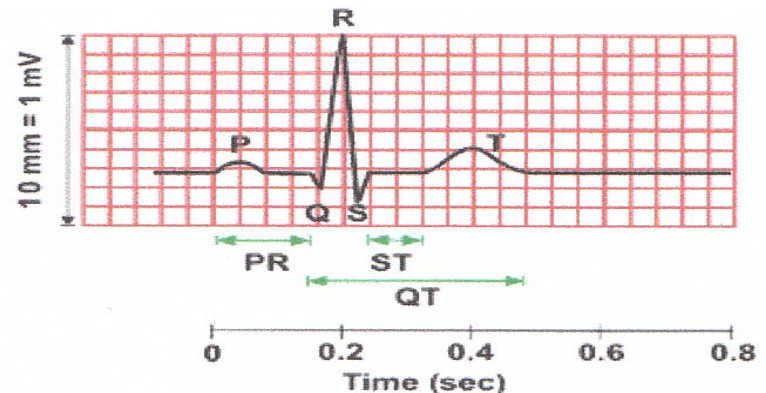
- **Définition:**

Prolongement de l'intervalle QT

⇒ Arythmies ventriculaires graves:

- torsades de pointe
- fibrillations ventriculaires

⇒ Syncope / Mort subite



P wave (0.08 - 0.10 s)

QRS (0.06 - 0.10 s)

P-R interval (0.12 - 0.20 s)

Q-T_c interval (≤ 0.44 s)*

$$*QT_c = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

Intervalle QT: facteurs de risque

- Bradycardie (ralentit la repolarisation)
- Sexe
 - Femmes >>> hommes
- Troubles électrolytiques
 - HypoK
 - HypoMg
- Interactions médicamenteuses
- Mutations génétiques: syndrome congénital

Intervalle QT: médicaments

Médicaments allongeant l'intervalle QT:

- Antihistaminiques : Terfénadine, Astémizole
- Antiarythmiques: Amiodarone, Sotalol, Quinidine, Procainamide...
- Antibiotiques : Erythromycine , Clarithromycine, moxifloxacin,...
- Antifongiques : Kétoconazole, Itraconazole...
- Antiémétiques : Cisapride, Dompéridone...
- Antipsychotiques : Haloperidol, Thioridazine, Risperidone, Pimozide, Clozapine, Olanzapine , Quétiapine...
- Antidépresseurs: venlafaxine, citalopram,...
- Antipaludéens: Chloroquine...
- Autres: Méthadone, Sildénafil ...

Pour plus d'informations: <http://www.qtdrugs.org>

- Listes des médicaments induisant un allongement de l'intervalle QT remise à jour régulièrement.
- Classification : Risque certain, possible, conditionnel

Intervalle QT: comment réagir

- Facteurs à prendre en compte
 - Information sur l'interaction (documentation)
 - Présence de facteurs de risque
- Questions à poser au patient
 - Un ECG a-t-il été réalisé (mesure de l'intervalle QT et recherche de bradycardie)? Prise de sang (K-Mg)?
 - Si non → proposer

Quatrième partie: Exercices

Exercices

3 étapes

1. Réfléchir

1. Interactions PK

2. Interactions PD

2. Consulter les sources d'information

3. Réagir