



# *Interactions médicamenteuses: quels outils et comment les utiliser*

*Ateliers du 3 juin 2009*

*Dr Yves-Cédric COTTIER, interniste FMH à Versoix*

*Dr François GIRARDIN, interniste et pharmacologue FMH aux HUG*

# OBJECTIFS

1. Effets indésirables (EI) évitables liés aux interactions (IA)
2. Situation en médecine e 1<sup>er</sup> recours
3. Outils: utilisation et limites
4. Exemples: 3 situations cliniques
5. Pharmacodynamie et facteurs de risque

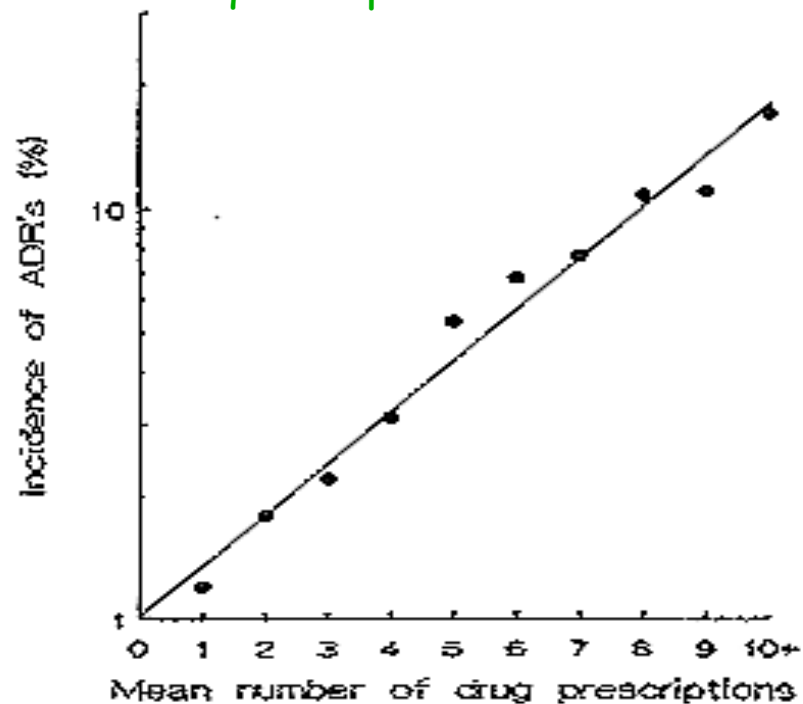
# Effets indésirables médicamenteux

- Nombre important d'hospitalisations et décès
  - 4,6% des hospitalisations en 1994 aux USA (1,55 mio)
  - 106'000 décès aux USA en 1994
  - Entre la 4<sup>ème</sup> et la 6<sup>ème</sup> cause de décès aux USA

Lazarou et al. JAMA 1998 (15) 279 1200-05

# Facteurs de risque d'effet indésirable

Risque triplé si > 4 médicaments



Incidence of ADR's (on logarithmic scale) stratified by number of drug prescriptions administered during hospitalization to each patient. Chi-square in  $2 \times 10$  table = 349,  $P < 0.0001$ .

*Carbonin P. JAGS  
1991*

Drug groups most commonly associated with preventable drug-related admissions relating to adverse drug reactions and overtreatment, undertreatment and problems with patient adherence

Drug group	All preventable drug-related admissions, no. (%) (n = 1406)	Adverse drug reactions and overtreatment no. (%) (n = 1263)	Patient adherence problems no. (%) (n = 98)	Undertreatment no. (%) (n = 45)
Antiplatelets (including aspirin when used as an antiplatelet)	225 (16.0)	219 (17.3)	2 (2.0)	4 (8.9)
Diuretics	223 (15.9)	202 (16.0)	20 (20.4)	3 (2.2)
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	155 (11.0)	151 (12.0)	4 (4.1)	0
Anticoagulants	117 (8.3)	113 (8.9)	4 (4.1)	0
Opioid analgesics	69 (4.9)	68 (5.4)	1 (1.0)	0
β-Blockers	65 (4.6)	56 (4.4)	4 (4.1)	5 (11.1)
Drugs affecting the renin–angiotensin system (e.g. angiotensin converting enzyme inhibitors)	62 (4.4)	58 (4.6)	4 (4.1)	0
Drugs used in diabetes	49 (3.5)	40 (3.2)	9 (9.2)	0
Positive inotropes	45 (3.2)	41 (3.2)	3 (3.1)	1 (2.2)
Corticosteroids	44 (3.1)	41 (3.2)	2 (2.0)	1 (2.2)
Antidepressant	42 (3.0)	41 (3.2)	1 (1.0)	0
Calcium channel blockers	39 (2.8)	34 (2.7)	1 (1.0)	4 (8.9)
Antiepileptics	32 (2.3)	11 (0.9)	8 (8.2)	13 (28.9)
Nitrates	24 (1.7)	15 (1.2)	5 (5.1)	4 (8.9)
Inhaled corticosteroids	8 (0.6)	0	7 (7.1)	1 (2.2)
Potassium channel activators	7 (0.5)	1 (0.1)	2 (2.1)	4 (8.9)
Anti-asthmatics*	5 (0.4)	0	5 (5.1)	0
Total	1211 (86.1)	1091 (86.4)	82 (83.7)	40 (88.9)

\*Inhaled and oral bronchodilators and corticosteroids and other antiasthmatic drugs.

# Causes des effets indésirables médicamenteux évitables

- 4% des hospitalisations.
  - Problème observance (33,3%)
  - Problème prescription (30,6%)
  - Problème monitoring (22,2%)

>50%

Howard RL, British Journal of Clinical Pharmacology 2006

# Prévalence des EI en médecine premier recours

18-25% dans la communauté

28% améliorable

63% médecin ne reconnaît pas le problème

37% le patient ne le mentionne pas

Gandhi TK, NEJM 2003, Gandhi TK, Journal of General Internal Medicine 2000

# Expériences SMPR ( 1980, 1997, 2000-2001)

- Constats:
  - Acte prescrire très répandu
    - 2 médicaments/ patient
  - Hétérogénéité dans la prescription
    - 180 à 280 substances différentes
  - Interactions médicamenteuses  
potentiellement indésirables : ~ 25%



# Pointage: consultations sans RDV (CAU: voie orange)

~ 25% des prescription avec risque

Médicament prescrit avec prescription antérieure

- p ex: AINS avec IEC

2 médicaments prescrits à la voie orange

- p ex: AINS avec sympathicomimétique chez patient avec HTA

Interaction présente dans la liste des médicaments du patients, non-détecté

- p ex:  $\beta$ -bloquant avec ADO

## Définition d'une interaction (IA)

- Modification quantifiable de la **concentration** ou de **l'effet clinique** d'un médicament en raison de la prise d'une autre substance (médic, toxique, aliment, herbe).

## Dépistage d'une interaction: outils

- De tête ou manuellement: carte CYP P450 (service pharmacologie, HUG)
  - + rapide, ordi pas néc., peu encombrante
  - Ø pharmacocinétique, mise à jour 1x/an
- Logiciels on-line p.ex. MIDAPI (HUG), ePocrates, Lexi-Comp (UpToDate, payant!)
  - + mise à jour, explication, IA globales
  - ordi néc., pas les mêmes nom/DCI

## Calcul d'une interaction: outils

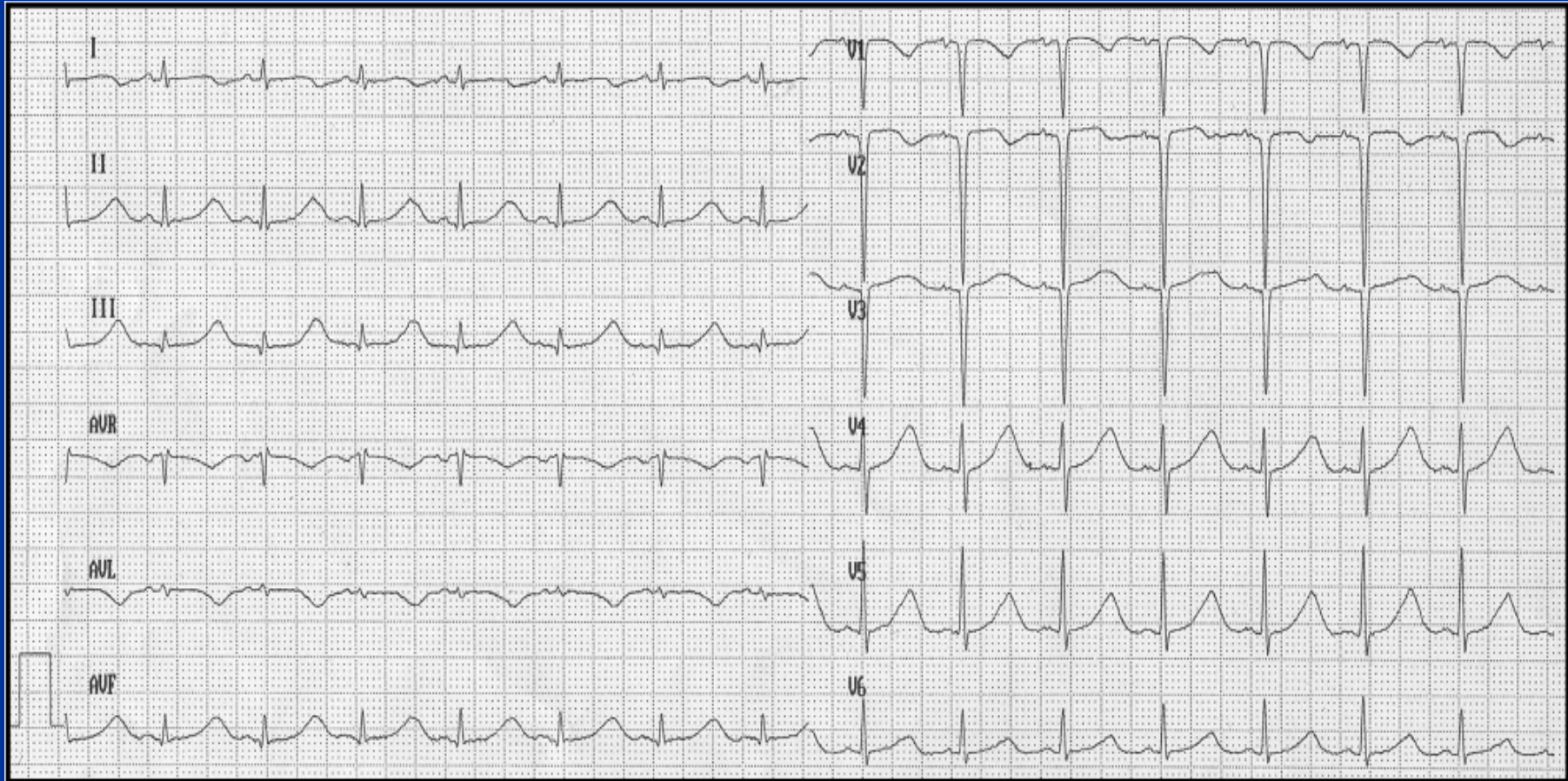
1. Carte CYP (pharmacologie clinique)
2. Logiciel ePocrates ([www.epocrates.com](http://www.epocrates.com))
3. Logiciel pharmacologie clinique  
([www.pharmacoclin.ch](http://www.pharmacoclin.ch) MIDAPI des HUG)
4. Lexi-Comp (UpTDate, payant!):  
[www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

## Situation clinique I

- Patiente ex-toxicomane de 35 ans, sous substitution méthadone 60mg/j.
- Allergie: pénicilline.
- Pneumonie atypique sans critère de gravité -> Clarithromycine 2x 500mg/j

Existe-t-il une interaction, si oui de quel type?

Aucun symptôme mais ECG est effectué




**L'adjonction de clarithromycine prolonge encore le QT  
Risque: Torsade de pointes**



Drug Lookup:  Browse: **Rx** [Alt Meds](#)  
 Select formulary: No Formulary Selected [Edit Formulary List](#)

Product Tour | Help



Detailed disease content  
Epocrates Online under the  
"Disease" tab

Classes	Drug Names
All Drugs	# A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z
Allergy/Cold/ENT	2-PAM (common name)
Analgesics	3TC (common name)
Anesthesia	8-MOP
Antimicrobials	A-200 Pynrate
Asthma/COPD/Pulm	A/B Otic
Cardiovascular	abacavir
Dermatologic	abacavir/lamivudine
Emergency	abacavir/lamivudine/zidovudine
Endocrine/Metabolism	abatacept
Gastrointestinal	Abbokinase

close

**Access Epocrates Info On the Go**

Get answers in your pocket with our award-winning handheld software.



[Browse Mobile Products](#)

[Have Feedback?](#)

Welcome, girardin. [Not you?](#)

Epocrates Online drug and disease reference provides:

- Access to extensive disease database
- Dosing for 3,300+ brand and generic drugs.

### Ajout de ligne par substance

No de Ligne	Substance	Action
1	CLARITHROMYCINE	Retirer
2	METHADONE CHLORHYDRATE	Retirer
Ajout ligne		Calcul

Résultat du calcul :

- Le métabolisme de [CLARITHROMYCINE](#) emprunte la même voie principale d'élimination que [METHADONE CHLORHYDRATE](#), via le CYP 3A4
- Le métabolisme de [METHADONE CHLORHYDRATE](#) est inhibé sur la voie du CYP 3A4/5 par [CLARITHROMYCINE](#) et une surveillance des effets et un ajustement de la posologie

[Avez-vous besoin d'aide ?](#)

### Recherche et ajout de ligne(s) par produit

Nom produit:

contenant substance :

Recherche

Résultat de la recherche de produits :

	Nom	Commentaire	Pays
--	-----	-------------	------



er Edition Affichage Favoris Outils ?

Précédente → Recherche Favoris

se <http://www.utdol.com/crlsq/interact/frameset.jsp> OK

ris

jouter... Organiser...

iens

AMIS Plus, Acute Myocardial Inf...

PubMed Home

Périodiques online

Carte Languedoc-Roussillon car...

The New England Journal of Me...

**LEXI-COMP** **ON-LINE™** **Lexi-Interact™**

Lookup

Enter item name to lookup.

Analyze New List

[Clarithromycin](#)

[Methadone](#)

- Display complete list of interactions for an individual item by clicking item name.
- Add another item(s) [Lookup] to Analyze for potential interactions between items in the list.
- Remove item from the list by clicking the check mark next to the item name.

## Lexi-Comp Online™ Interaction Analysis

[Customize Analysis](#)

Only interactions at or above the selected [risk rating](#) will be displayed.


View interaction detail by clicking on link.

**Clarithromycin**  
[D] [Methadone](#) (CYP3A4 Substrates)

**Methadone**  
[D] [Clarithromycin](#) (CYP3A4 Inhibitors (Strong))

**Date** November 5, 2007

**Disclaimer** Readers are advised that decisions regarding drug therapy must be based on the independent judgment of the clinician, changing information about a drug (eg, as reflected in the literature and manufacturer's most current product information), and changing medical practices.

 Copyright © 1978-2007 Lexi-Comp Inc. All Rights Reserved

Internet

## Situation clinique II

- Patient transplanté rénal de 53 ans, sous immuno-suppression de prednisone 20mg/j et cyclosporine.
- En raison de migraines résistantes, le neurologue instaure une prophylaxie de topiramate 2x 50mg/j.

Existe-t-il une interaction, si oui de quel type?

En tant que médecin référant, devez-vous intervenir?

## Situation clinique III

- Patient de 84 ans, en BSH mais avec arthrose aux genoux + hanche D, HTA traitée par lisinopril 20mg/j et paracétamol 1g en R.
- En raison de douleurs ostéo-articulaires plus importantes, de l'ac. méfénamique 2x 500mg/j est introduite.

De quel type d'interaction s'agit-il?

Peut-on la détecter avec tous les outils?

# Interaction pharmaco-dynamique (PD)

- PD: influence l'effet clinique sans modification concentration au site d'action :
  - interaction au niveau des récepteurs ou des mécanismes d'action communs
  - modification des rapports physiopathologiques
  - grande variation interindividuelle (polymorphisme, âge, fct résid. organe)
  - pas détectable avec tous les outils !

# Interactions dynamiques: plus effet plus difficile à anticiper

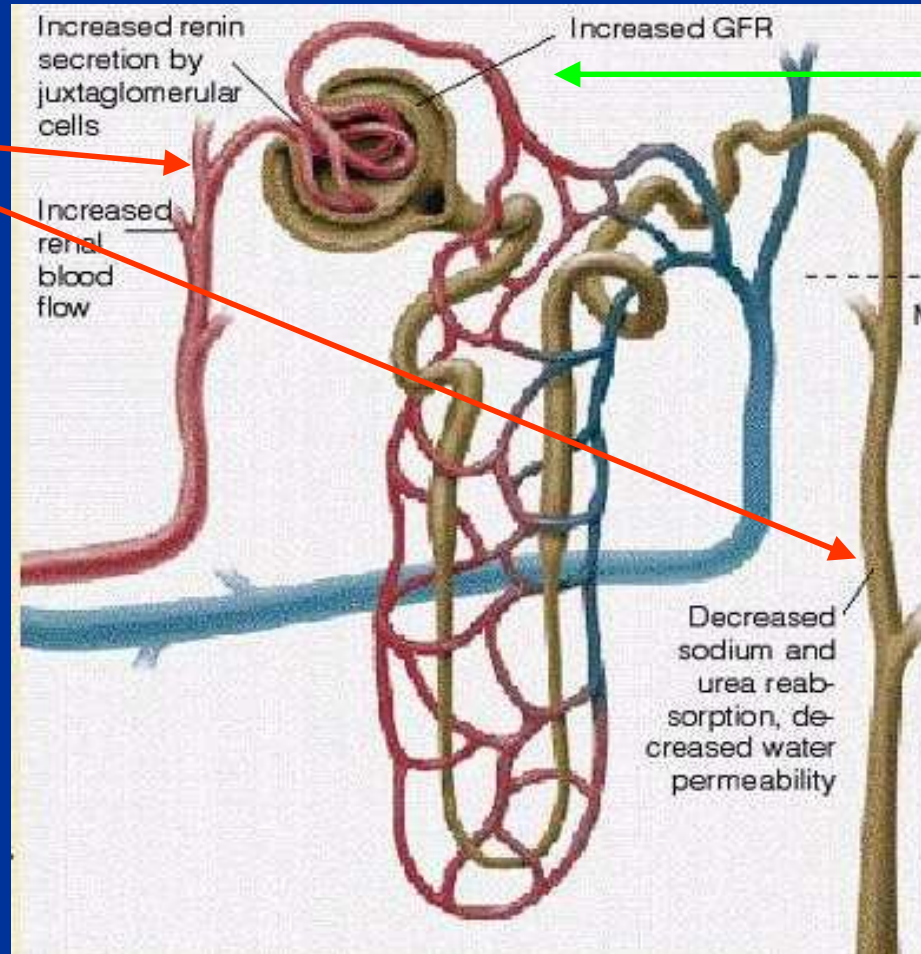
- Cumulatif (IEC/sartan/aliskirène + AINS avec IRA; syn. sérotoninergique)
- Antagoniste (opiacés + naloxone)
- Synergique (clarithromycine + méthadone: risque ↑ TdP; spironolactone + IEC: hyperkaliémie )

# Exemple: PG et Rein

**AINS**

**Vasodilatation ↓**  
(artériole rén. aff.)

**Rétention hydro-sodée**



**IEC**

**Vasoconstriction compens.** ↓

**Baisse pression et filtr. glomérul.**

**IRA**

# Facteurs de risques d'interactions significatives et d'effets indésirables

## Médicaments à risques

Substrat d'enzyme ou de transporteur unique

Puissance élevée, doses faibles

Clairance  $\uparrow$  (first pass)

Marge thérapeutique  $\leftrightarrow$

## Patients à risques

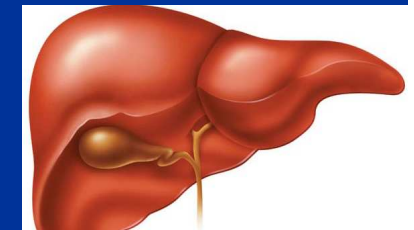
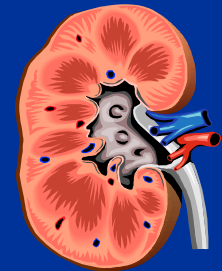
Polymédication  
(x3 si >4 drugs)

Trouble cognitif

Trouble neurol.

Polypathologie

## Pathologies



# Messages clés

- EI médicamenteux sont fréquents et sous-estimés en médecine de 1<sup>er</sup> recours.
- Les IA sont une cause fréquente d'EI et il sont prévisibles
- Outils pour détecter les IA:
  - Carte de cytochromes (IA pharmacocinétiques)
  - Logiciel gratuit: ePocrates (base), MIDAPI
  - Logiciel payant: Lexi-Interact (Uptodate)
- Revoir la prescription régulièrement et simplification maximale