

PHARMACOLOGIE CLINIQUE 2014

II/III :

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Hilda Brandstätter
Scheherazade Fischberg
16 avril 2014



INTERACTION DÉFINITION GÉNÉRALE :

Administration simultanée de deux médicaments ou plus

⇒ **Potentialise**

⇒ **Oppose**

Effets **désirés ou indésirables** d'au moins un des médicaments

Revue Prescrire, Le guide 2014

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES CONSÉQUENCES :

- 4-7% hospitalisations en urgences
Wasserfallen. Eur J Med.2001;12:442
- 1% toutes les admissions à l'hôpital
Pirmohamed. BMJ 2004;329:15
- ↓ Qualité de vie
- Impact sur la relation thérapeutique
- ↑ Coûts
- Retrait de certains médicaments du marché

EX DE MÉDICAMENTS RETIRÉS DU MARCHÉ :

Retiré	Année Approuvé	Médicament	Indication	Risque
1998	1997	Mibefradil	HTA, angor	IA , torsades de pointes
1998	1997	Bromfenac	AINS	Hépatite fulminante
1998	1985	Terfénadine	Antihistaminique	IA , torsades de pointes
1999	1988	Astémizole	Antihistaminique	IA , torsades de pointes
1999	1997	Grepafloxacine	Antibiotique	IA , torsades de pointes
2000	2000	Alosetron	Colon spastique	Colite ischémique
2000	1993	Cisapride	Pyrosis	IA , torsades de pointes
2000	1997	Troglitazone	Diabète	Hépatite fulminante
2001	1997	Cérvastatine	Hypolipémiant	IA , rhabdomyolyse
2001	1999	Rapacuronium	Anesthésie	Bronchospasme
2004	1999	Rofecoxib	AINS	Infarctus
2006	2004	melagatran	Anticoagulant	Hépatite

IA: interaction médicamenteuse

Huang SM, et al. J Clin Pharmacol 2004;44:559

Slide courtesy of Dr M.Besson

FACTEURS DE RISQUES

⇒ INTERACTION CLINIQUEMENT SIGNIFICATIVE :

MÉDICAMENT :	PATIENT :	PATHOLOGIE :
Système enzymatique / transporteur	Polymédication ⇒ Hiérarchiser les prbl. ⇒ Réévaluer les ttt fréqmt. ⇒ Informer le pt.	Insuffisance rénale
Puissance élevée, doses faibles	Troubles cognitifs	Insuffisance cardiaque
Clearance élevée, 1 ^{er} passage hépatique	Troubles moteurs / visuels	Insuffisance hépatique
Marge thérapeutique étroite	Patients âgés : ↑ Sensibilité effets indésir. ↓ Mécan. Compens. ⇒ conséq. plus graves	Polypathologies

Dre M.Besson; PP. Interaction médicamenteuses et foie 11.12.2008
Revue Prescrire, Le guide 2014

MÉCANISMES D'INTERACTION

- **PHARMACODYNAMIQUE**
 - Effets divergents
 - Addition d'effets convergents
- **PHARMACOCINÉTIQUE**
 - Perturbation du devenir du médicament

Revue Prescrire, Le guide 2014

INTERACTIONS

PHARMACODYNAMIQUES (PD) :

- +/- communes substances de **même groupe ttt**
- Substances avec propriétés (PD ou Eff.indés.) communes/complémentaires/antagonistes vis à vis d'un **même système physiologique**
- Connaissance des principaux effets
⇒ Interactions **relativement prévisibles**

Revue Prescrire, Le guide 2014

INTERACTIONS

PHARMACODYNAMIQUES EXEMPLES :

- Effet additif :
 - ↑ risque hémorragique si prise conjointe de substs actions différentes mais additives sur coagulation (aspirine & acénocoumarol)
- Effet synergique :
 - ↑ K⁺ si spironolactone + IEC
 - ↑ Risque TdP si clarithromycine + méthadone
- Effet antagoniste :
 - Anti-HTA & AINS sur la TAH

Revue Prescrire, Le guide 2014

INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES :

- Dépend de la capacité du patient à **absorber / distribuer / métaboliser / éliminer** les substances
- ⇒ **Variabilité** en fonction de l'équipement enzymatique du patient, de son âge etc...
- ⇒ Pas généralisable aux subst d'un même grp ttt
- ⇒ Peut survenir à chaque étape du devenir

Revue Prescrire, Le guide 2014

PHARMACOCINÉTIQUE ABSORPTION :

- **Vitesse ou quantité** ⇒ Δ **biodisponibilité**
- ❑ Subst. X ⇒ Δ absorption subst. Y
⇒ subst. Y moins soluble
⇒ Δ transit ...
- ❑ Glycoprotéine P (pGP) :
Inhib. ⇒ \uparrow absorption intest. des substrats
- ❑ Anions organiques (OAT)
Inhib. ⇒ \downarrow absorption intest. des substrats
(conséquences srts si subst. peu métabolisée)

Revue Prescrire, Le guide 2014

PHARMACOCINÉTIQUE TRANSPORT CELLULAIRE:

- **GLYCOPROTÉINE P :**
 - « pompe » située dans les membranes cellulaires intestins, barr. hémato-méningée, voies bil, tubules rénaux ...
 - Expulsent subst vers l'extérieur de la cellule
 \downarrow leur *absorption* intestinale
 \uparrow *élimination* hépatique et rénale
- **SYST DE TRANSPORT DES ANIONS (OAT-OATP-OCT) :**
 - Facilitent l'entrée de la subst. dans la cellule
⇒ niv. intestinal facilitent l'*absorption*
⇒ niv. rénal facilitent l'*élimination urinaire*
- Variabilité génétique pour les deux systèmes

Revue Prescrire, Le guide 2014

PHARMACOCINÉTIQUE DISTRIBUTION

- Subst. circulent dans le sang sous 2 formes :
libre (dissoute ds plasma) ⇒ active
liée aux protéines plasmatiques ⇒ inactive
- ❑ Si subst. par compétition de liaison modifie quantité subst. libre ⇒ modifie activité.

Revue Prescrire, Le guide 2014

PHARMACOCINETIQUE

METABOLISME :

- 1^{ère} phase: CYP 450
 - Système enzymatique qui métabolise 80% des médicaments (et subst. procarcinogènes, dépendance nicotine etc...).
 - Hépatocytes, (intest grêle, reins, poumons cerveau...)
 - Svt pls voies metab. ⇒ mécan. de compensation
 - *2-3 sem pour se développer complètement ET donc peut survenir aussi plus tard (ex inducteur stoppé)
- 2^{ème} phase: Conjugaison par UDP-glucuronyltransférases
 - Conjugaison du médicament à une autre molécule ⇒ inactivation/élimination (exception morphine ⇒ métabolite actif)
 - Métabolites éliminés urines/cycle entéro-hép.
 - Variabilité génétique
 - Inhibiteurs / inducteurs existent, portée clinique mal connue

PHARMACOCINÉTIQUE

MÉTABOLISME: SYST ENZYMATIQUES

- 4 iso-enzymes CYP 1A2 – 2C9 – 2D6 – 3A4
pour 90% subst. couramment utilisées
- Moindre mesure : 2B6 – 2C8 – 2C19 et 3A5

PHARMACOCINÉTIQUE

MÉTABOLISME: SYST ENZYMATIQUES

- POLYMORPHISME GÉNÉTIQUE ⇒ marge d'incertitude
 - Métaboliseurs : lents /interméd. /rapides /ultrarapides
 - Dx : si résistance ou effets 2nd inattendus
 - Phénotypage (~60.-CHF, en principe remboursé, ambulatoire, image de ce qui se passe à un moment donné en fct des ttt à bord)
 - Génotypage (plus cher, compris ds forfait hosp. si non pas remboursé, indépendant des ttt)

PHARMACOCINÉTIQUE

MÉTABOLISME: SYST ENZYMATIQUES

- Phénomènes ÉPIGÉNÉTIQUES
 - Mécanismes régulateurs des gènes
 - Influencés par sexe, âge, envirmt (tabac)...
 - Réversible
 - Spécificité tissulaire

PHARMACOCINÉTIQUE

MÉTABOLISME: SYST ENZYMATIQUES

POLYMORPHISME EXEMPLES

- ~10% caucasiens métaboliseurs lents du 2D6
- ~10% caucasiens phénotype ultrarapide 2D6
- Oméprazole et certains antidépresseur : métaboliseur ultrarapide 2C19 ⇒ résistance au ttt
- Métaboliseur lent 2C9 ⇒
 ↓ élimin.
 coumarines/antiépileptiques/AINS/sartans

...

Pharma-Flash, Vol 37, n° 2, 2010

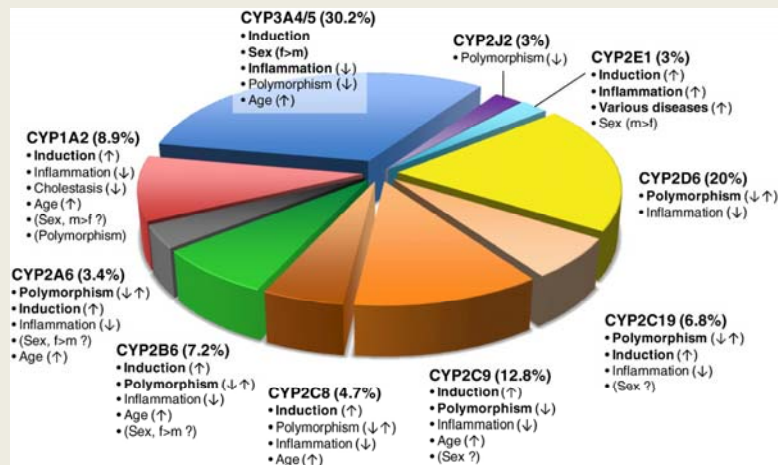


Fig. 1. Fraction of clinically used drugs metabolized by P450 isoforms and factors influencing variability. A total of 248 drug metabolism pathways with known CYP involvement (Table 3; chemicals and endogenous substrates excluded) were analyzed. Each metabolic pathway was only counted once for the major contributing CYP isoform. Important variability factors are indicated by bold type with possible directions of influence indicated (↑, increased activity; ↓, decreased activity; ↑↓, increased and decreased activity). Factors of controversial significance are shown in parentheses.

U.M.Zanger, M.Schwab. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism; Pharmacology & therapeutics, 138 (2013) 103-141

PHARMACOCINÉTIQUE

MÉTABOLISME: SYST ENZYMATIQUES

■ INHIBITEURS :

Svt spécifique d'un ou plsr iso-enzymes

⇒ Accumul. subst. ⇒ ↑ effets indés. dose-dép.

⇒ Si subst.active = métabolite ⇒ ↓ efficacité.

Arrêt inhibiteur : 4 ½ vie ⇒ CYP normal

PHARMACOCINÉTIQUE

MÉTABOLISME: SYST ENZYMATIQUES

■ INDUCTEURS :

Rarement spécifique d'une iso-enzyme

⇒ Accél. métabolisme d'autres subst:

⇒ ↓ effet.


⇒ si métabolite = actif/toxique ⇒

↑ effets indés. dose-dép.

Arrêt inducteur : 2-3 semaines ⇒ CYP normal

PHARMACOCINÉTIQUE

ELIMINATION :

- Rénale 2 niveaux :
 - Filtration glomérulaire
 - Excrétion tubulaire active (srtt) (OAT)
 -  **survient en qqs jours**
- ½ vie d'élimination plasmatique:
 - Plateau concentration plasmatique $\approx 5-7$ ½ vies
 - ex: amiodarone ½ vie élimin plsr. semaines
 - ⇒ plsr. mois pour stabiliser INR sous AVK si introduit ou arrête amiodarone

Revue Prescrire, Le guide 2014

EX DE SITUATION CLINIQUE :

- Patient 67 ans, tabagique, HTA, dyslipidémique
SCA ⇒ revascularisation + dilatation + stent.
- Ttt sortie: amlodipine, pravastatine, ASA, clopidogrel.
- Ambulatoire: + oméprazole.
- Quelques temps après récidence de DRS: thrombose intra-stent.

Comment faire pour savoir si une interaction
médicamenteuse a joué un rôle ?

EX D'OUTILS :

- Site pharmacologie clinique des HUG (Carte des interactions, QT-long, FDA etc...) :
<http://www.pharmacoclin.org>
- Site de recherche UpToDate, Lexi-Comp :
<http://www.uptodate.com/crlsql/interact/framest.jsp>
- Compendium Suisse des médicaments / Swissmedic
- Site médicaments antiviraux (HIV):
<http://www.hiv-druginteractions.org/Interactions.aspx>

...

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES, CYTOCHROMES P450 ET P-GLYCOPROTEINE (Pgp)

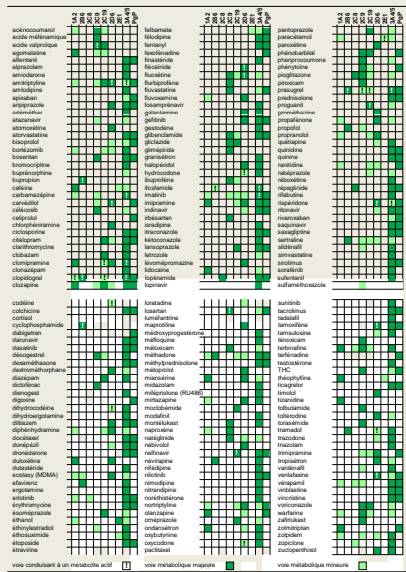


Tableau 1: Substrats des cytochromes P450 et de la Pgp

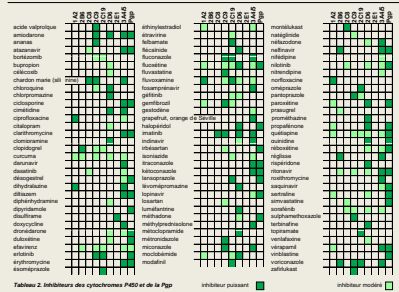


Tableau 2: Inhibiteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

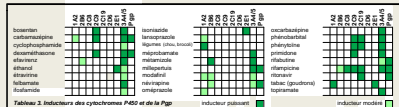


Tableau 3: Inhibiteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

Inhibition
Cytochromes L'impact dépend de la importance relative de la voie d'élimination hépatique par rapport à l'élimination rénale. Si prédomine une voie métabolique active, il y a une augmentation de l'efficacité. A l'inverse, si l'élimination est principalement rénale, l'impact est moindre.
P-glycoprotéine L'impact dépend de l'effet du substrat pour ce transporteur, de la concentration et de la présence de l'inducteur. Comme pour les CYP, l'impact de la P-gp est plus important si le substrat est fortement lié à la protéine et si l'inducteur est fortement lié à la protéine. L'impact est plus important si le substrat est fortement lié à la protéine et si l'inducteur est fortement lié à la protéine.

Des tableaux dynamiques régulièrement mis à jour et complémentés de nouvelles molécules sont accessibles sur le site www.pharmacom.fr

Centre d'Informations Thérapeutiques et de Pharmacogénétique
 Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpital Universitaire, 1211 Genève 14
 Tél: 022 302 39 32 - Fax: 022 302 39 40 - www.pharmacom.ch Copyright SPTC - Genève, Juin 2012

EX DE SITUATION CLINIQUE

SUBSTANCE:	SUBSTRAT:	INHIBITEUR:	INDUCTEUR:	PGP:
Amlodipine	3A4/5			
Pravastatine				
Aspirine				
Clopidogrel	2B6! 3A4/5!	2B6 2C9 2C19		PgP
Tabac			1A2 2E1	
Omeprazole	2C19 3A4/5	2C19	1A2	

EX DE SITUATION CLINIQUE

Lexi-Comp Online™ Interaction Analysis

Only interactions at or above the selected risk rating will be displayed. View interaction detail by clicking on link.

Amlodipine
 [C] Clopidogrel (Clopidogrel)
Aspirin
 [C] Clopidogrel (Agents with Antiplatelet Properties)
Clopidogrel
 [C] Amlodipine (Calcium Channel Blockers)
 [C] Aspirin (Salicylates)
 [P] Omeprazole (Omeprazole)
Omeprazole
 [C] Clopidogrel (Clopidogrel)
 [C] Pravastatin (HMG-CoA Reductase Inhibitors)
Pravastatin
 [C] Omeprazole (Proton Pump Inhibitors)

Date April 15, 2014

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.

LexiComp® Copyright © 1978-2014 Lexi-Comp Inc. All Rights Reserved

TAKE HOME MESSAGES

- Réévaluation régulière de l'indication des médicaments (simplification)
- Vérification (outils) des interactions à chaque modification (ajout/retrait). Penser aux plantes, fruits, OH, tabac etc...
- Implication (éducation) du patient (suite au prochain épisode...)