

PRÉSENTATION DE CAS

Colloque SMPR – 3.03.2021
Jennifer Muradbegovic

1

Monsieur M.

- 70 ans, reprise de suivi aux Quartiers
- Connu pour
 - Obésité
 - DTII NIR bien contrôlé Janumet + Jardiance
 - HTA traitée par Co-valsartan
 - IRC stade IIIA (GFR 50 mL/min/1.73m²)
 - Dépression sous Cipralex
 - FA sous sintrom
- Vient pour son contrôle bi-annuel avec prise de sang

2

Monsieur M

- Problème principal : Lombalgies
- Présentes depuis 1 mois suite à une chute accidentelle (s'est encoublé dans un tapis).
- Douleurs persistantes en barre 6/10, pas d'irradiation. Péjorées à la marche et station debout.
- Red Flags : âge, chute. Pas d'EF, pas de frissons, pas de drogues IV, pas de sympt B, pas d'anesthésie en selles ou de rétention urinaire

3

Monsieur M

- A pris du dafalgan 4x/j pendant 2 semaines avec douleurs qui sont passées à 4/10 mais est obligé d'en prendre tout le temps.
- A pris aussi un peu du voltaren de temps en temps mais très peu car il sait que c'est mauvais pour son rein
- Aimerais quelque chose de plus fort...
- Rx lombaire F/P: pas de fracture ni tassement visualisé
- Arthrose

4

Antalgiques

- Pallier 1 et 2
- Pas AINS
- Quels risques pour nos patients ?

5

Introduction

- Dans les pays industrialisés chez les plus de 65 ans, quel pourcentage de patients reçoit entre 1 et 3 médicaments ? Plus de 4 médicaments ?

60%

15%

- Le risque de développer des interactions médicamenteuses (IM) est triplé si plus de quatre substances sont prescrites simultanément.

Ref :

-F, Girardin et al, RMS 2005 : Traitement de l'hypertension artérielle et interactions médicamenteuses
-pharmacomedicale.org

6

Interactions pharmacodynamiques (PD)

- interaction au cours de laquelle l'activité pharmacodynamique d'un médicament va amplifier (« synergie additive ou potentialisatrice»), ou au contraire, s'opposer (« antagonisme ») à l'activité pharmacodynamique d'un autre médicament.
- Ex : hyperkaliémie sous IEC et spironolactone, insuffisance rénale aiguë sous AINS et IEC.

9

Paracétamol

- Antipyrétique
- Analgésique
- Pas d'effet sur l'hémostase ni sur la muqueuse gastrique
- CAVE : Hépatotoxicité

10

Paracétamol

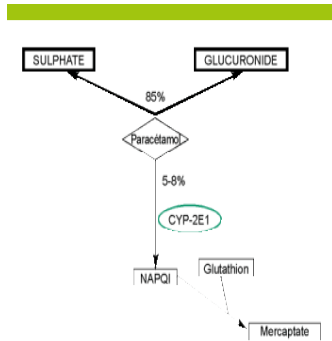


Figure 2A Métabolisme du paracétamol à dose thérapeutique

CYP-2E1 : cytochrome P-2E1.
NAPQI : N-acétyl p-benzoquinone-imine.

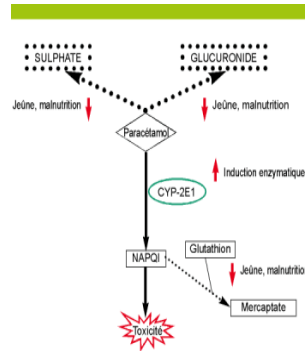


Figure 2B Métabolisme du paracétamol à dose supra-thérapeutique

CYP-2E1 : cytochrome P-2E1.
NAPQI : N-acétyl p-benzoquinone-imine.

11

Paracétamol

- E : Chez les adultes, environ 90% de la quantité absorbée est excrétée par voie rénale en 24 heures, principalement sous forme de glucuronide (environ 60%) et de conjugué sulfate (environ 30%). Moins de 5% est excrété par voie rénale sans avoir subi de modifications

12

Paracétamol

- Interaction PK : Les médicaments inducteurs d'enzymes comme **le phénobarbital, la carbamazépine, l'isoniazide et la rifampicine** aggravent l'hépatotoxicité du paracétamol.
- Ethanol induit le CYP 2E1 et le 3A4
- Interaction PD :
 - OH : peut accroître la toxicité hépatique du paracétamol, en particulier lors de carence alimentaire simultanée ou de la malnutrition (glutathion). Dans de tels cas, une dose thérapeutique de paracétamol peut déjà conduire à des lésions hépatiques.

13

CODEINE : opioïde faible

- alcaloïde de l'opium
- Analgésie et anti-tussif
- M :
 - 5 à 20% de la codéine sont transformés en morphine dans le foie par les isoenzymes **CYP2D6** → Se lie au R mu
 - 10% sont transformé en norcodéine via le CYP 3A4
 - Le reste est transformé par conjugaison
- CAVE métaboliseur lent 10% (pas d'effet) et rapide 3-30% (R de dépression resp)
- E : les métabolites sont éliminés principalement par voie rénale → Clearance <30ml/min, diminuer la dose de 50%

Analgésie et Insuffisance rénale, Bourquin et Al, RMS 2008

14

CODEINE

• Effets indésirables liés à liaison sur R mu

- Nausées vomissements
- Constipation
- sédation
- Hallucination
- Dépression respiratoire
- Tolérance/dépendance

15

CODEINE

PLoS One. 2019 Feb 6;14(2):e0210575. doi: 10.1371/journal.pone.0210575. eCollection 2019.

Predicting inadequate postoperative pain management in depressed patients: A machine learning approach.

Parthasarathy A¹, Banerjee P², Himmelsreiter K^{3,4}, Asch SM^{5,6}, Gurin C^{3,7}, Carroll P⁸, Hernandez-Roussand J^{3,7}.

Eur J Clin Pharmacol. 1992;42(6):587-91.

The effect of quinidine on the analgesic effect of codeine.

Sindrup SH¹, Arendt-Nielsen L, Brasen K, Bjerring P, Angelo HB, Eriksen B, Gram LF.

J Pharmacol Exp Ther. 1999 Jun;290(1):419-22.

Impact of ethnic origin and quinidine coadministration on codeine's disposition and pharmacodynamic effects.

Caraco Y¹, Shuler J¹, Wood AJ.

- Interaction PK :
 - Pas d'inducteur du CYP 2D6
 - Inhibiteur CYP 2D6 : fluoxétine, la paroxétine et l'amitriptyline → baisse de l'effet anti-douleur

Interaction PD

- L'usage concomitant d'opioïdes avec des benzodiazépines ou d'autres déprimeurs du SNC, y compris l'alcool, peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma et la mort.
- CAVE Anti-histaminiques, inhibiteur de la MAO (moclobémide)

16

TRAMADOL : opioïde faible

- analgésique opioïde à action centrale.
- M : **CYP 2B6, CYP 3A4** et CYP 2D6 ! .
- **Molécule mère : inhibition de la recapture neuronale de noradrénaline et de sérotonine**
- La molécule mère est transformée en Métabolite actif par le CYP 2D6: O-desmethyl-traMADol
- agoniste pur et non sélectif des récepteurs opioïde μ , δ et κ avec une affinité plus élevée pour les récepteurs μ .
- CAVE polymorphisme génétique
- E : excrétés pratiquement complètement (90%) par voie rénale.
 - Max 200mg/j avec clearance <60ml/min

Analgésie et Insuffisance rénale, Bourquin et Al, RMS 2008

17

TRAMADOL

- **Effets indésirables liés à liaison sur R mu**
 - Nausées vomissements
 - Constipation
 - Sédation
 - Hallucination
 - Dépression respiratoire
- Tolérance/dépendance
- **Effets indésirables liés à la molécule mère → CAVE synd. sérotoninergique**
 - HTA
 - Tachycardie
 - Diarrhées
 - Agitation
 - Myoclonies
 - Convulsions

18

TRAMADOL

Interaction PK :

- Inducteur CYP 3A4 (millepertuis, rifampicine) et CYP 2B6 (phénobarbital) : diminution de l'effet
- Inhibiteur CYP 3A4 (antifongique) et CYP 2B6(clopidogrel) : potentiel augmentation de l'effet
- Pas d'inducteur du CYP 2D6
- Inhibiteur CYP 2D6 : fluoxétine, la paroxétine et l'amitriptyline → diminution de l'effet anti-douleur

Pharmacotherapy, 2019 Jun;39(6):724-729. doi: 10.1002/phar.2269. Epub 2019 May 20.

Efficacy of Tramadol for Pain Management in Patients Receiving Strong Cytochrome P450 2D6 Inhibitors.

Frost DA¹, Soric MM^{2,3}, Kaiser R⁴, Neugebauer RC⁴.

Eur J Clin Pharmacol. 2015 Mar;71(3):321-7. doi: 10.1007/s00228-014-1799-2. Epub 2015 Jan 6.

Effects of terbinafine and itraconazole on the pharmacokinetics of orally administered tramadol.

Saakiripiti S¹, Saini N, Harshitha MM, Backman JT, Naranjo P, Scheinin M, Chikinda KT, Laine K.

Clin Pharmacol Ther. 2005 Apr;77(4):312-23.

Paroxetine, a cytochrome P450 2D6 inhibitor, diminishes the stereoselective O-demethylation and reduces the hypoalgesic effect of tramadol.

Lauritzen S¹, Enggaard TP, Packeren RS, Sorensen SG, Sorensen K.

Biol Psychiatry. 2019 Feb;65(4):401-405. doi: 10.1016/j.biopsych.2018.02.018. Epub 2019 Feb 1.

Predicting inadequate postoperative pain management in depressed patients: A machine learning approach.

Parthasarathy S, Balaram P, Hummelbrunner S, Koch S, Curcio C, Camil M, Hermans J, Susskind J, et al.

19

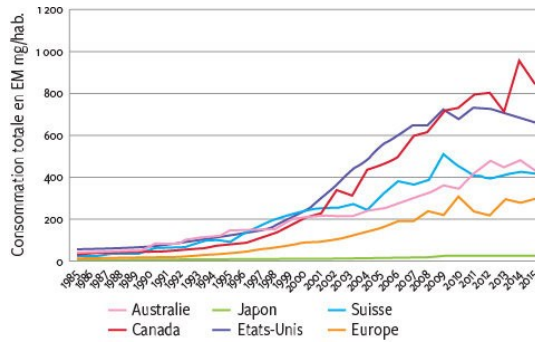
TRAMADOL

Interaction PD :

- **Convulsions et abaissement du seuil épileptogène** quand associé aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (ISRN), antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques et d'autres produits abaissant le seuil épileptogène (comme le bupropion, mirtazapine et tétrahydrocannabinol).
- ISRS, ISRN, IMAO, antidépresseurs tricycliques et mirtazapine → **toxicité sérotoninergique**.
- CAVE anticoagulants (coumarines) → R augmenté de saignement

20

Consommation totale d'opioïdes en équivalent morphinique de 1985 à 2015



Ruchat et Al, RMS 2018

21

Merci pour votre attention !



22