

PHARMACOLOGIE CLINIQUE 2015

II/III :

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Timothée Willemin
Scheherazade Fischberg
1^{er} avril 2015



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 : |
|--------------|-----------|--------------|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

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 | Poly-pathologies |

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

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**

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 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. ⇒ ↑ absorption intest. des substrats
- ❑ Anions organiques (OAT)
 - Inhib. ⇒ ↓ absorption intest. des substrats (conséquences srtt 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
 - ↓ leur *absorption* intestinale
 - ↑ *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-glucuryltransférases
 - 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

Revue Prescrire, Le Guide 2014
Pharma-Flash Vol 37, n°2 2010

PHARMACOCINÉTIQUE

MÉTABOLISME: SYST ENZYMATIQUES

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

Revue Prescrire, Le guide 2014

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)

U.M.Zanger, M.Schwab. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism;
Pharmacology & therapeutics, 138 (2013) 103-141
Pharma-Flash, Vol 37, n° 2, 2010

PHARMACOCINÉTIQUE

MÉTABOLISME: SYST ENZYMATIQUES

■ Phénomènes ÉPIGÉNÉTIQUES

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

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

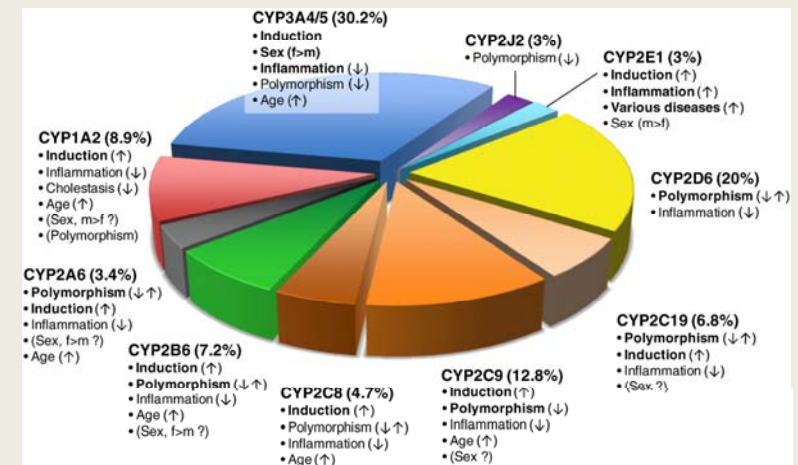


Fig. 1. Fraction of clinically used drugs metabolized by P450 isoforms and factors influencing variability. A total of 248 drug metabolism pathways with known CYP involvement (Table 3; chemicals and endogenous substrates excluded) were analyzed. Each metabolic pathway was only counted once for the major 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

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

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

Revue Prescrire, Le guide 2014

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

Revue Prescrire, Le guide 2014

PHARMACOCINÉTIQUE

ELIMINATION :

▪ Rénale 2 niveaux :

- Filtration glomérulaire

- Excrétion tubulaire active (srtt) (OAT)

- ● **survient en qqs jours**

▪ 1/2 vie d'élimination plasmatique:

Plateau concentration plasmatique $\approx 5-7$ 1/2 vies

ex: amiodarone 1/2 vie élimin plsr. semaines

⇒ plsr. mois pour stabiliser INR sous AVK si introduit ou arrête amiodarone

Revue Prescrire, Le guide 2014

RÉSUMÉ

PHARMADYNAMIQUE/CINETIQUE

PHARMACODYNAMIQUE

Interact +/- communes même grp ttt
Relativement prévisibles

- Effet additif
- Effet synergique
- Effet antagoniste

PHARMACOCINÉTIQUE

Variabilité
Pas généralisable à grp de substance

- **Absorption** pGP / Anions
- **Distribution** Liaison prot plasmatiques
- **Métabolisme** CYP / Conjugaison
 - Polymorphisme génétique*
 - Inhibition CYP 4 1/2 vies
 - Induction CYP 2-3 sem
- **Elimination** Rénale (Anions) qqs jours
Plasmatique en fct 1/2 vie

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 récurrence de DRS: thrombose intra-stent.

EX DE SITUATION CLINIQUE

The screenshot shows the Lexi-Comp Online Interaction Analysis interface. The browser address bar displays 'www.upToDate.com/interact/frameet.jsp'. The page title is 'Lexi-Comp Online™ Interaction Analysis'. On the left, there is a sidebar with 'Lexi-Comp Lexi-Interact™' and a search box. Below the search box are buttons for 'Analyze' and 'New List', and a list of filters: 'All Drugs', 'Class', 'Class', 'Class', 'Class', 'Class'. The main content area is titled 'Customize Analysis' and includes a dropdown menu for 'Risk Rating'. Below this, there are sections for 'AmLODIPine', 'Aspirin', 'Clopidogrel', 'Omeprazole', and 'Pravastatin', each with a list of interacting drugs and their classes. A 'Date' field shows 'April 15, 2014'. A disclaimer is present at the bottom of the main content area, and a copyright notice for Lexi-Comp is at the very bottom.

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...)