

Interactions Médicamenteuses

celles qui comptent

Iatrogénie médicamenteuse en France

Motif d'hospitalisation

3% consécutives effet indésirable médicamenteux

moyenne hospitalisation = 10 jours

Soit environ 130 000 hospitalisations

Iatrogénie médicamenteuse en France

En cours d'hospitalisation

10% patients un effet indésirable médicamenteux

1/3 graves

Soit environ 1 300 000 patients chaque année

Iatrogénie médicamenteuse en France

Dans le mois suivant l'hospitalisation

0,5% patients un effet indésirable médicamenteux grave

cardiovasculaires

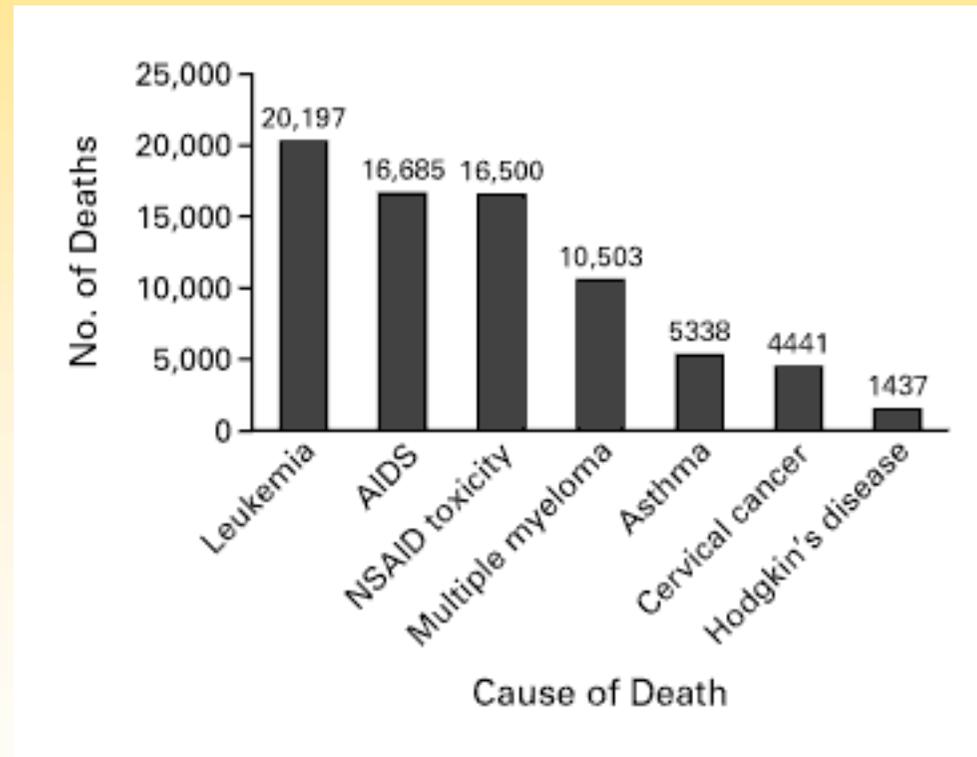
AVK

psychotropes

hypoglycémisants

morphiniques

Mortalité USA en 1997



New Engl J Med 1999

Iatrogénie médicamenteuse en France

50% des cas prévisibles

50% des cas évitables

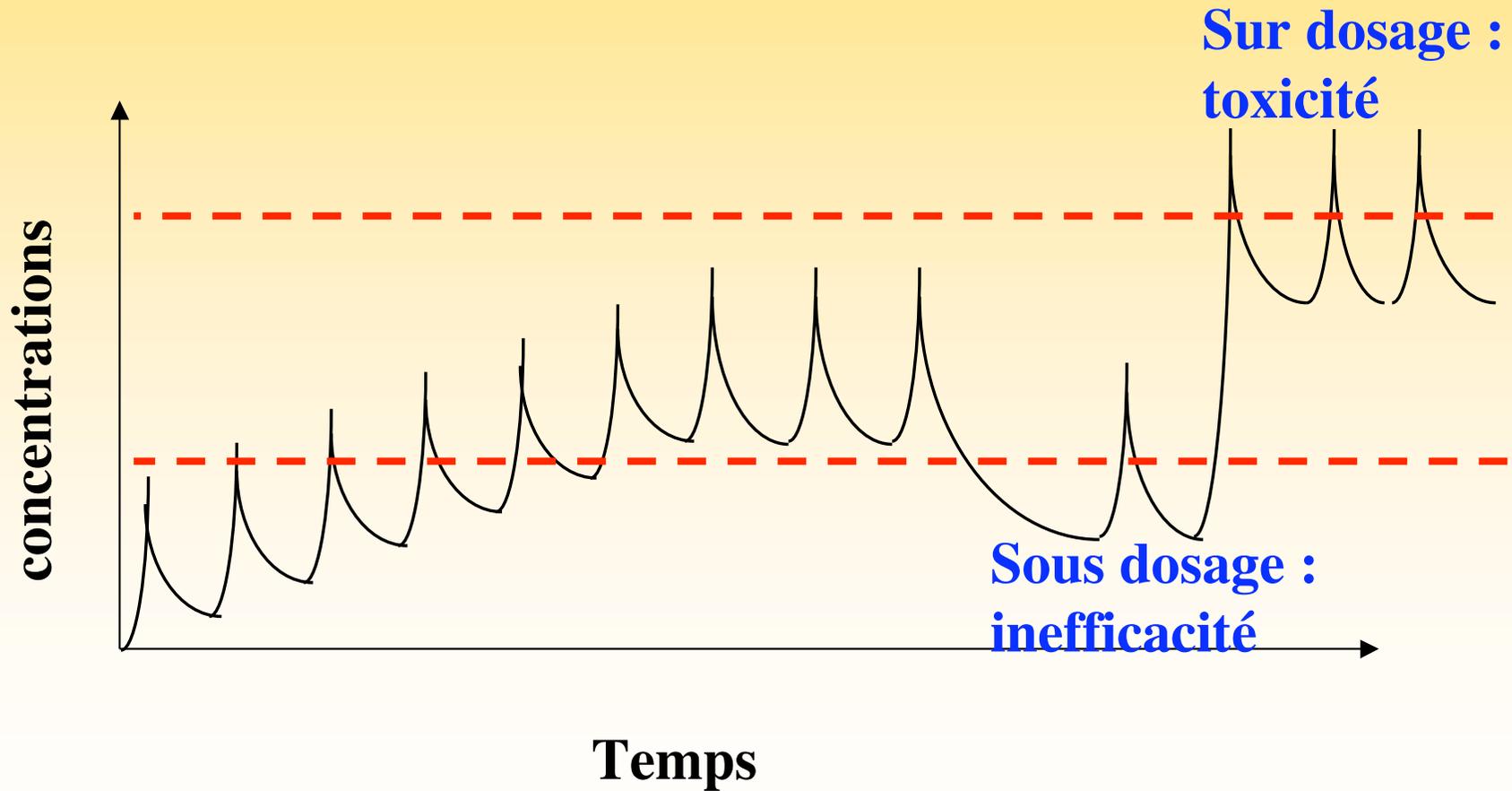
**50% des cas secondaires à des
interactions médicamenteuses**

<http://www.fda.gov/cder/drug/drugReactions/default.htm>

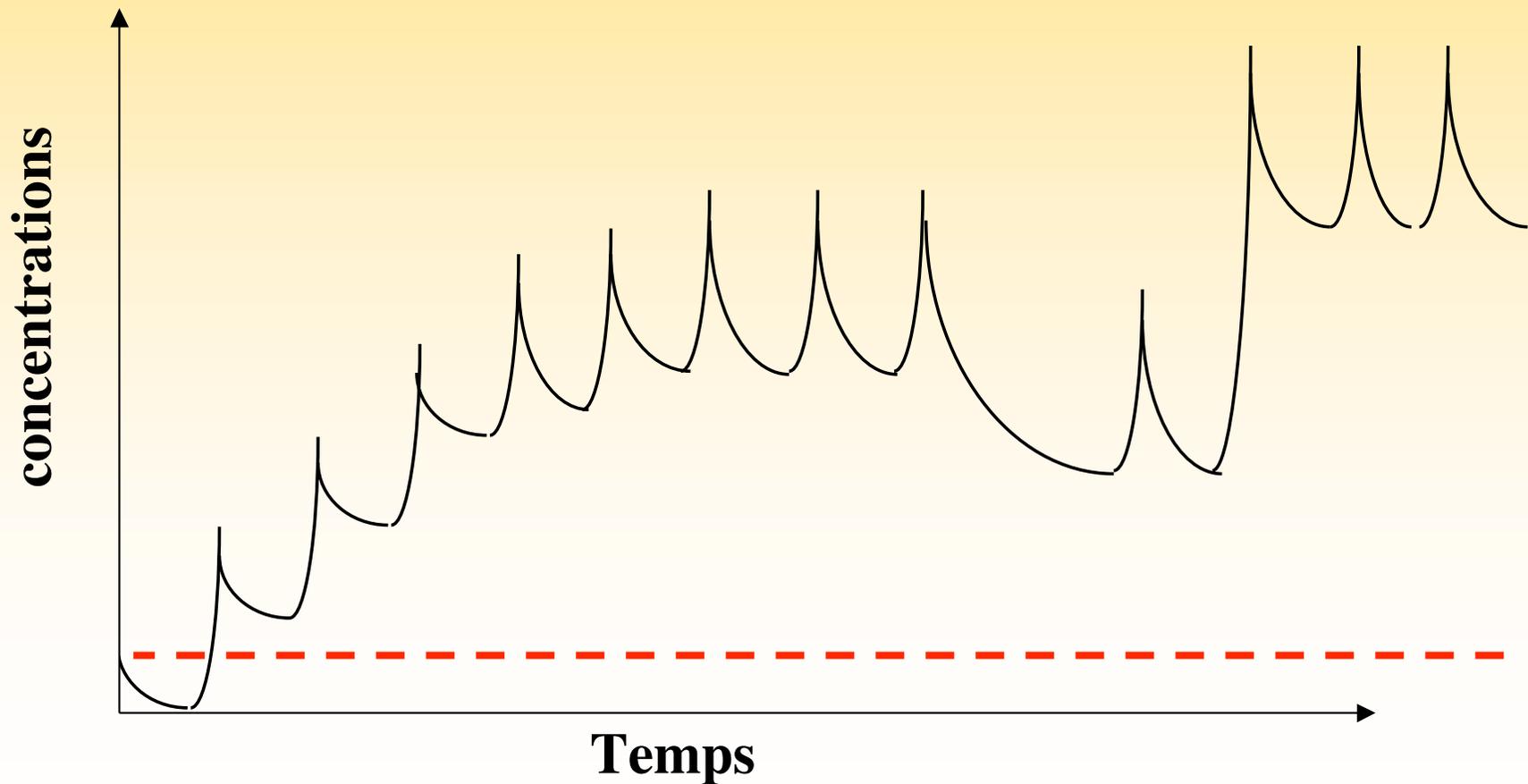
Types d'interactions Médicamenteuses

- 1) nécessitent 2 médicaments
- 2) IM « synergiques », par addition d'effet
Ex 2 antihypertenseurs ou
AINS + corticoïdes ou
2 médicaments allongeant QT
- 3) IM potentialisation d'effet indésirable
hypokaliémiant + allongeur QT ou
digoxine + calcium IV, ou lithium + diurétique
- 4) IM « pharmacocinétiques »,
modification de la biodisponibilité du médicament

Médicament à index thérapeutique étroit



Médicament à index thérapeutique large



ANTICANCEREUX

 Méthotrexate + salycilés
APLASIE

IMMUNOSUPPRESSEURS

 Cyclosporine ou tacrolimus + inhibiteurs CYP3A4
NEPHROTOXICITE

 Azathioprine + allopurinol
APLASIE

ANTIARYTHMIQUES

Digoxine + inhibiteurs P-gp **TROUBLES du RYTHME**

Quinidine + inhibiteurs CYP3A4

Terfenadine ou cisapride + inhibiteurs CYP3A4

ANTICOAGULANTS ORAUX

 Anticoagulants oraux + inhibiteurs CYP2C9
Hémorragie

DIVERS

Inhibiteurs HMG-CoA + inhibiteurs CYP3A4

Benzodiazépines(triazolam) + inhibiteurs CYP3A4

Antidiabétiques oraux + inhibiteurs CYP2C9

Théophylline + inhibiteurs CYP1A2

Anticonvulsivants + inhibiteurs de leur métabolisme

Oestroprogestatifs + inducteurs enzymatiques

Dérivés de l'ergot de seigle + inhibiteurs CYP3A4

Terrain à risque

Grossesse : tératogénicité

Allaitement

Nourissons: immaturité hépatique & rénale

Viellards dégradation des fonctions d'élimination

polymédication ++++

Insuffisants hépatiques (cirrhose)

Insuffisants rénaux

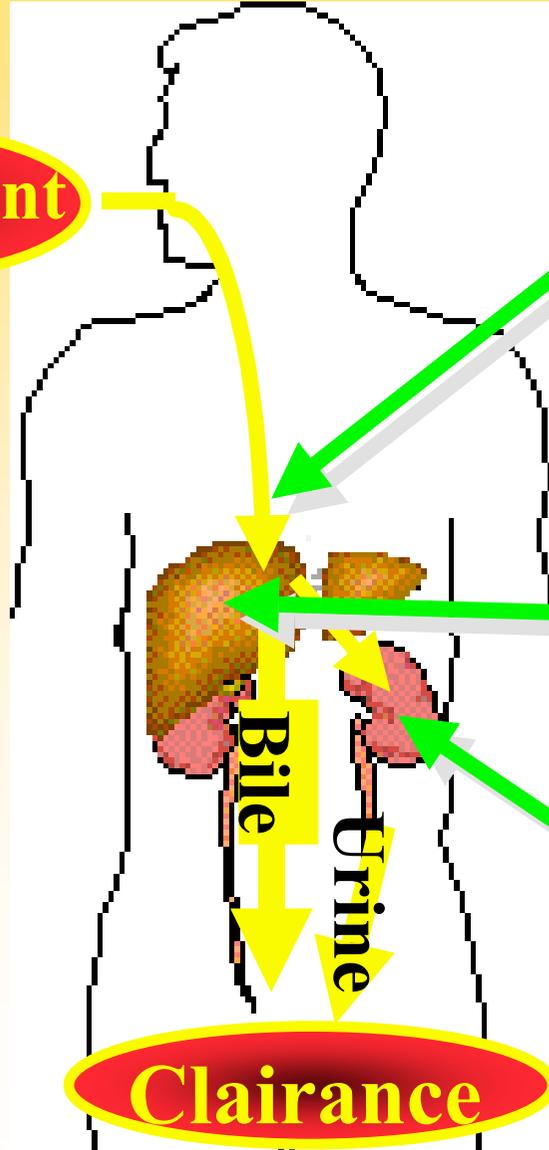
Fonction rénale & age

Age	Poids	Homme	Femme
		Cl creat (ml/mn)	Cl creat (ml/mn)
20	100	147	125
50	70	77	66
80	50	37	31

$$\text{Cl créatininémie} = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{poids}}{0.814 \times \text{créatininémie}} \quad (\times 0.85)$$

ADME

Médicament



ABSORPTION

DISTRIBUTION

METABOLISME

EFFET Récepteurs

ELIMINATION

Clairance

ABSORPTION

Alcalinisation, achlorhydrie,
pansements,
médicaments modifiant
vidange et transit
inhibition Pgp-CYP3A4,
repas, atrophie villositaire

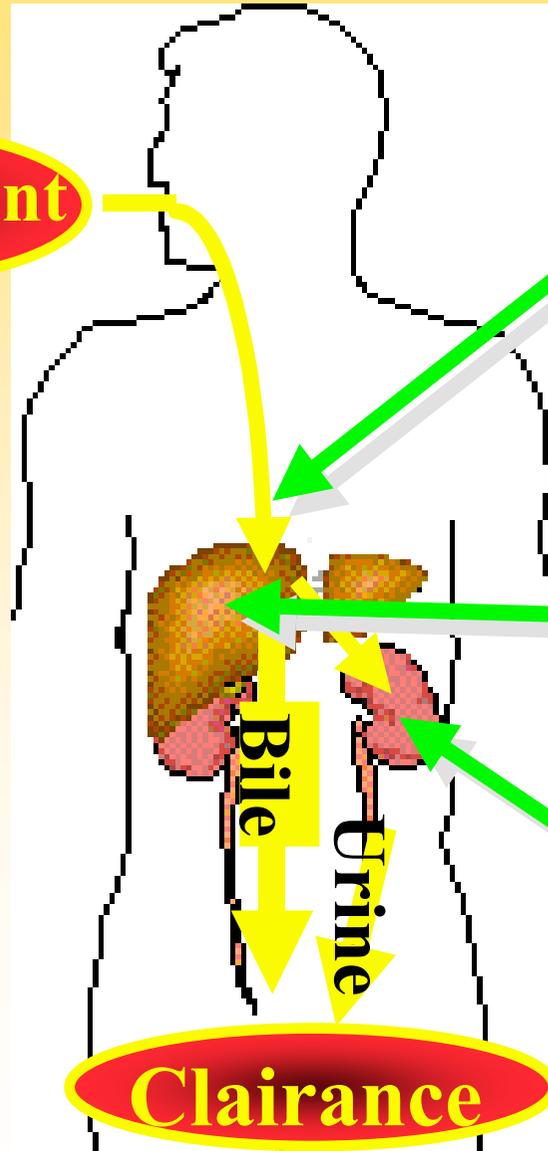
DISTRIBUTION

METABOLISME

EFFET Récepteurs

ELIMINATION

Médicament

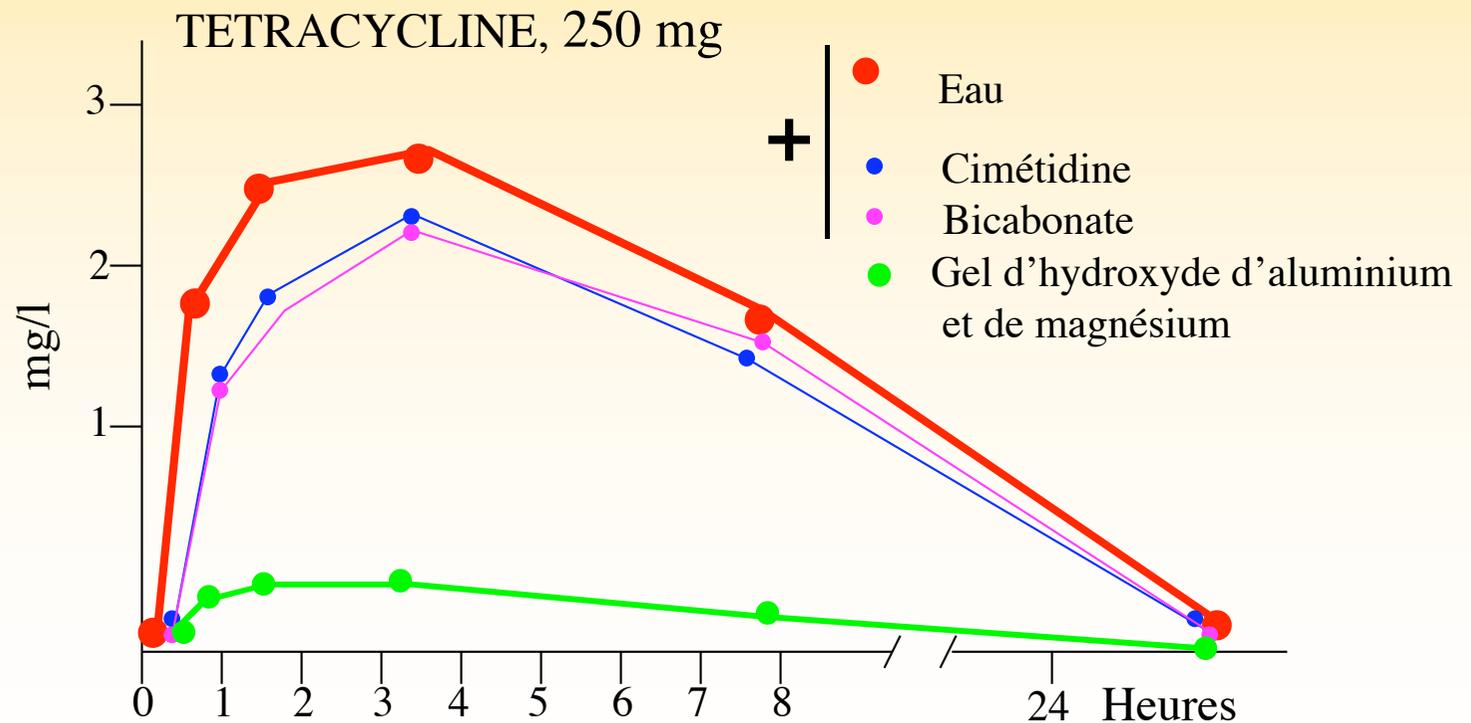


Clairance

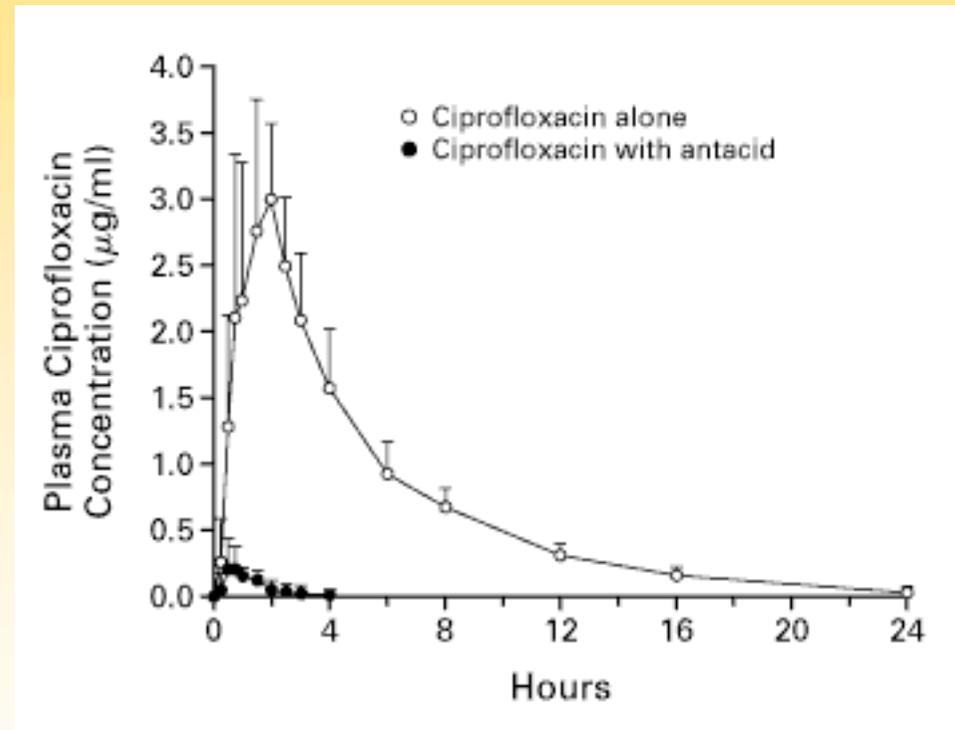
INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

INTERACTIONS AU NIVEAU INTESTINAL

- Médicaments modifiant le pH.
- Médicaments modifiant la contractilité du tube digestif.
- Chélation digestive (sels phosphore, calcium, pansements).
- Pansements gastriques (pH, barrière mécanique à l'absorption, chélation).

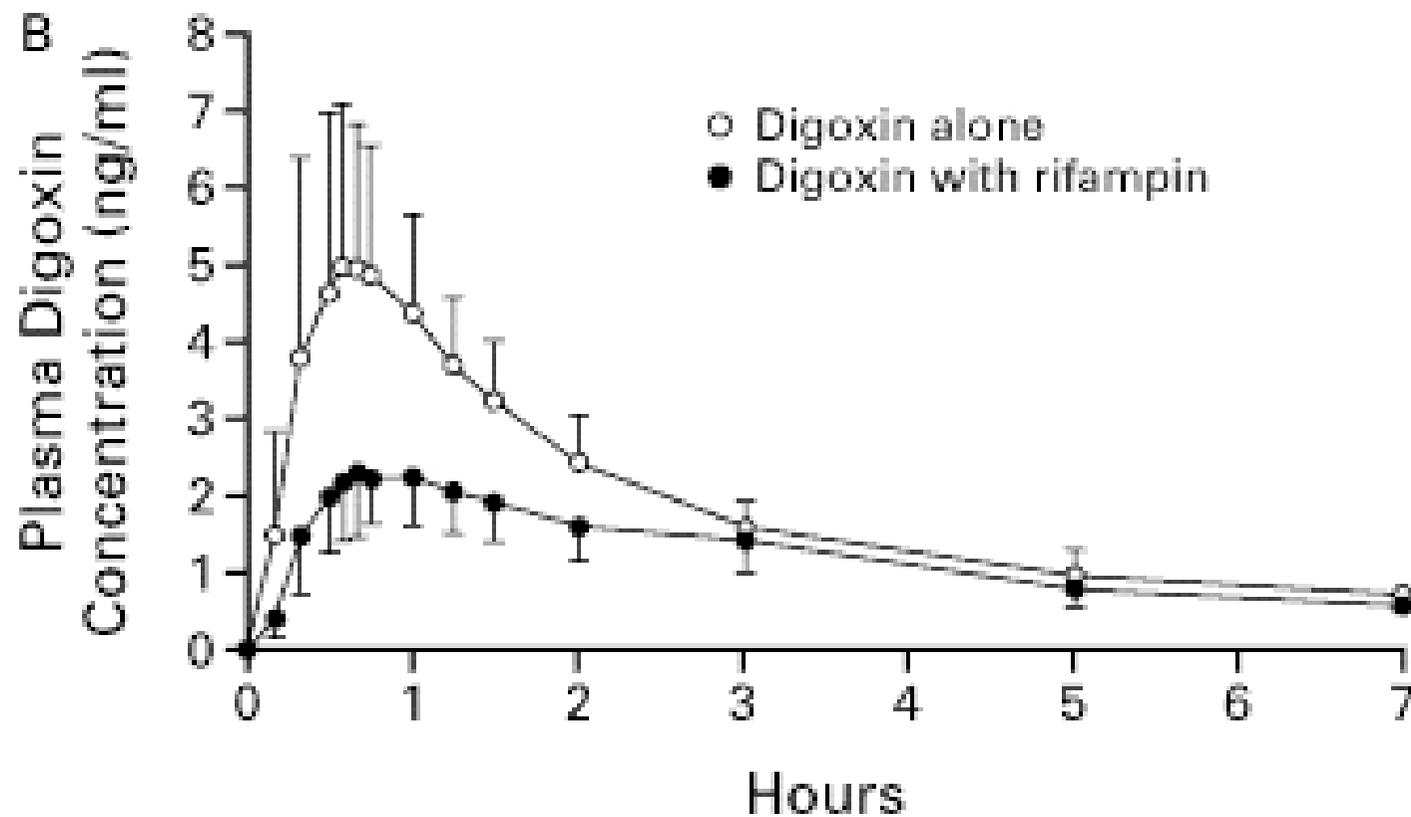


Interaction médicamenteuse néfaste



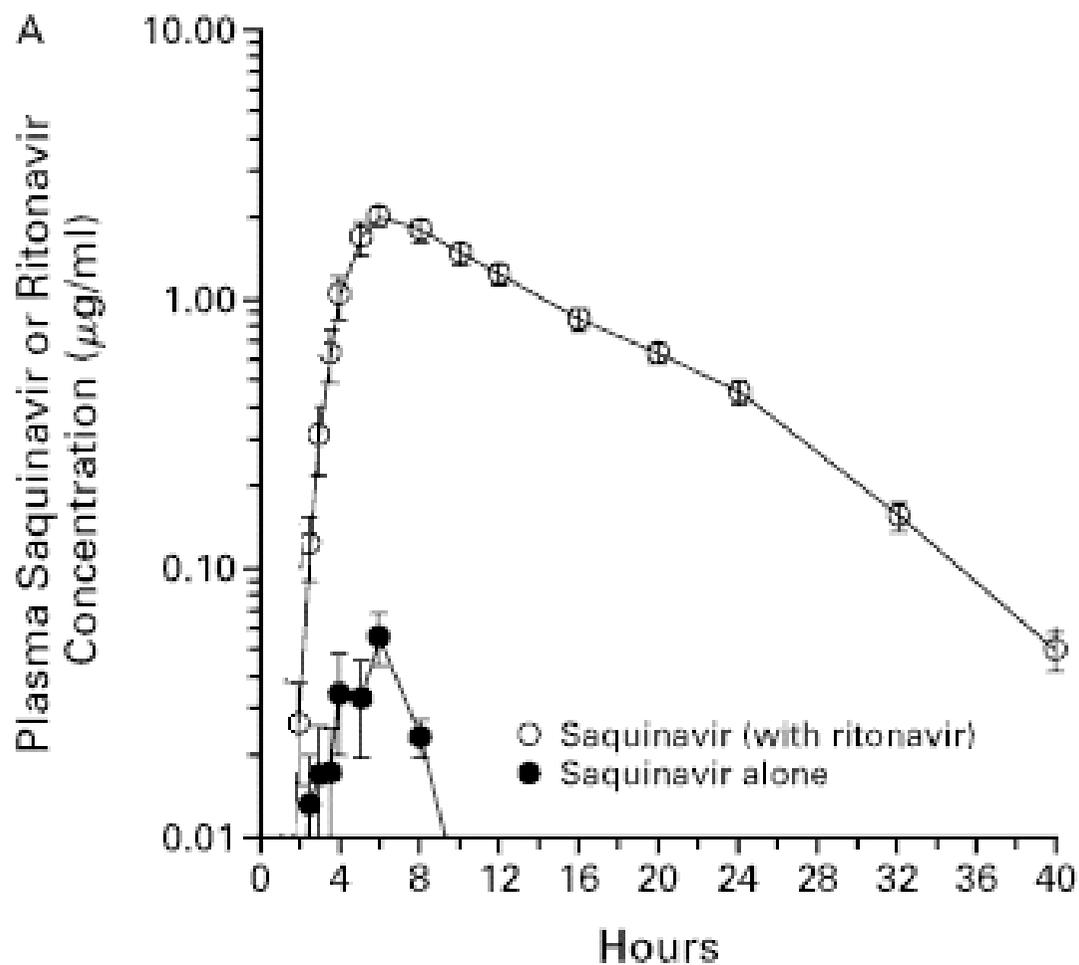
Sahai et al. Clin Pharmacol Ther 1993

Inhibition de l'efflux intestinal P-gp dépendant De la digoxine



Greiner et al. JCI 1998

Inhibition du métabolisme intestinal CYP3A4 dépendant du saquinavir Interaction « bénéfique »



ABSORPTION

DISTRIBUTION

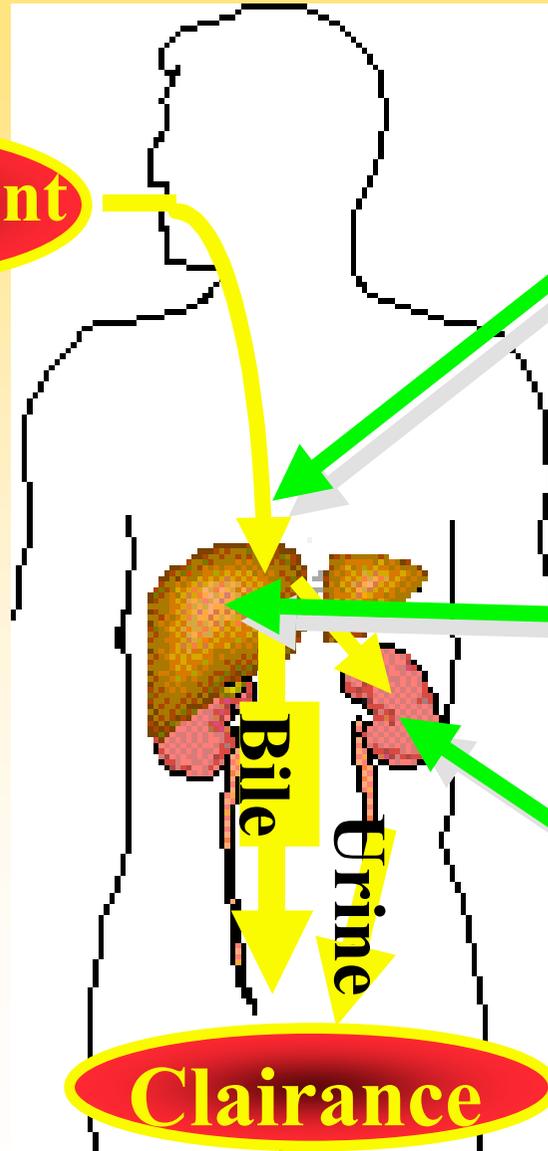
Liaison aux protéines plasmatiques
albumine, α 1-antitrypsine, orosomucoïde
N'existent pas !!!

METABOLISME

EFFET Récepteurs

ELIMINATION

Médicament



Clairance

CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS

VOLUME 71 NUMBER 3

MARCH 2002

COMMENTARY

Changes in plasma protein binding
have little clinical relevance

Leslie Z. Benet, PhD, and Betty-ann Hoener, PhD *San Francisco, Calif*

ABSORPTION

DISTRIBUTION

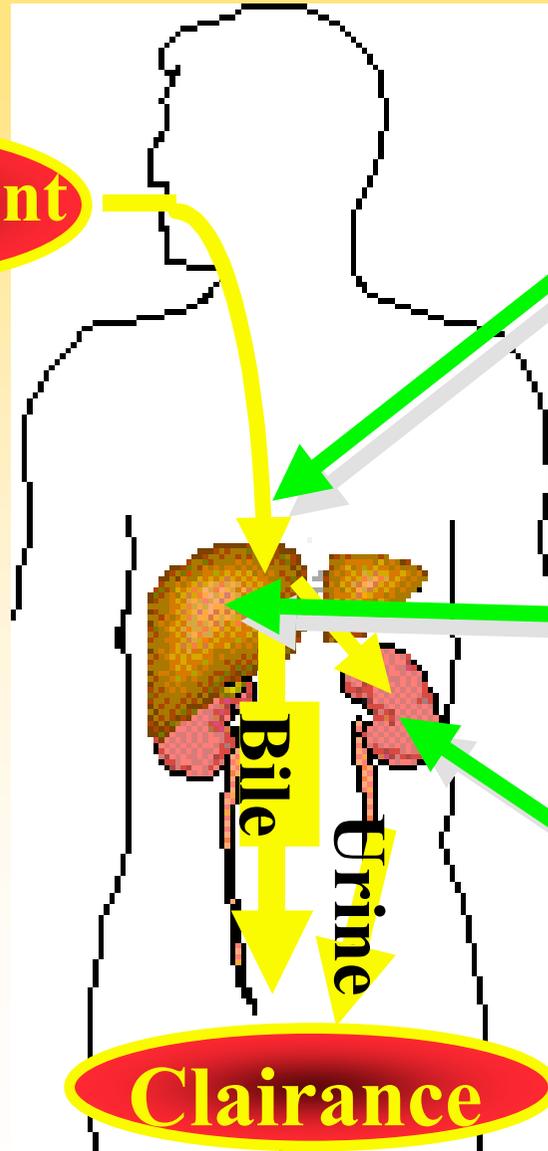
METABOLISME

Inhibition, induction ou répression des enzymes du métabolisme hépatique des médicaments

EFFET Récepteurs

ELIMINATION

Médicament



Bile

Urine

Clairance

Substrats CYP3A4

Benzodiazépines

alprazolam
midazolam
diazepam
triazolam

Autres

Ethymorphine
Cocaine
méthadone
buprénorphine
sildenafil

Anticancéreux

isofosfamide

analogues non nucléosi

delavirdine
efavirenz

Antiarythmiques

amiodarone
quinidine
lidocaine
disopyramide

Antibiotiques

Erythromycine
clarythromycine
rifampicine
troleandomycine

Antiprotéases

saquinavir
indinavir
nelfinavir
amprénavir

Hormones

estradiol
éthynyl estradiol
dexaméthasone
prednisolone

inhibiteurs HMGCoA

simvastatine
lovastatine
atorvastatine
cerivastatine

inhibiteurs calciques

diltiazem
vérapamil
bépridil
amlodipine
nifédipine

antihistaminiques

terfenadine

immunosuppresseurs

ciclosporine
tacrolimus
rapamycine

Inhibiteurs CYP3A4

Jus de pamplemousse,
Amiodarone, Diltiazem, Verapamil,
Kétoconazole, Itraconazole, Fluconazole, Miconazole,
Ritonavir, Nelfinavir, amprenavir, indinavir
Erythromycine, Clarithromycine, Josamycine

Inducteurs CYP3A4

Tisane Millepertuis,
Rifampicine, Rifabutine
Phenobarbital, Carbamazépine, Phénytoïne
Efavirenz, Névirapine, Griseofulvine

***EVOLUTION DE L'ACTIVITE
CYP3A4 HEPATIQUE SELON
LE TYPE DE TRAITEMENT***

Dr Stéphane Mouly, Hôp Lariboisière, Paris

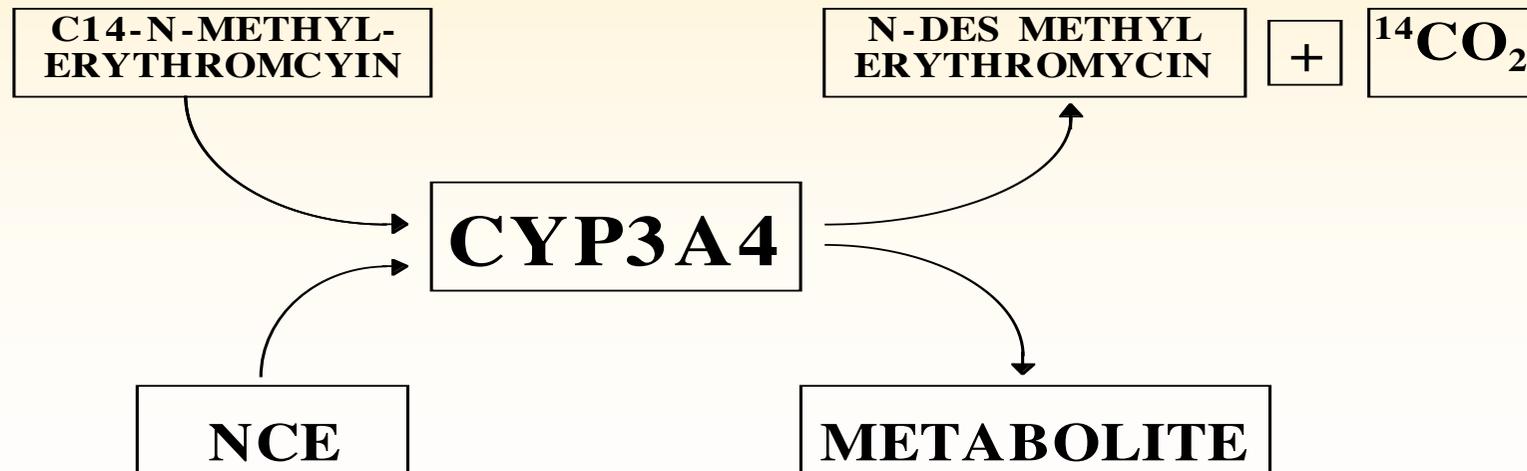
CYP 3A4 - LE TEST RESPIRATOIRE

- **Test respiratoire à l'érythromycine marquée au ^{14}C (ERMBT)**

*analyse de l'air expiré ($\% \text{ }^{14}\text{CO}_2$) 20 minutes après injection IV d'une microdose (0.05 mg, 3 μCi) d'érythromycine marquée ($^{14}\text{CH}_3$)

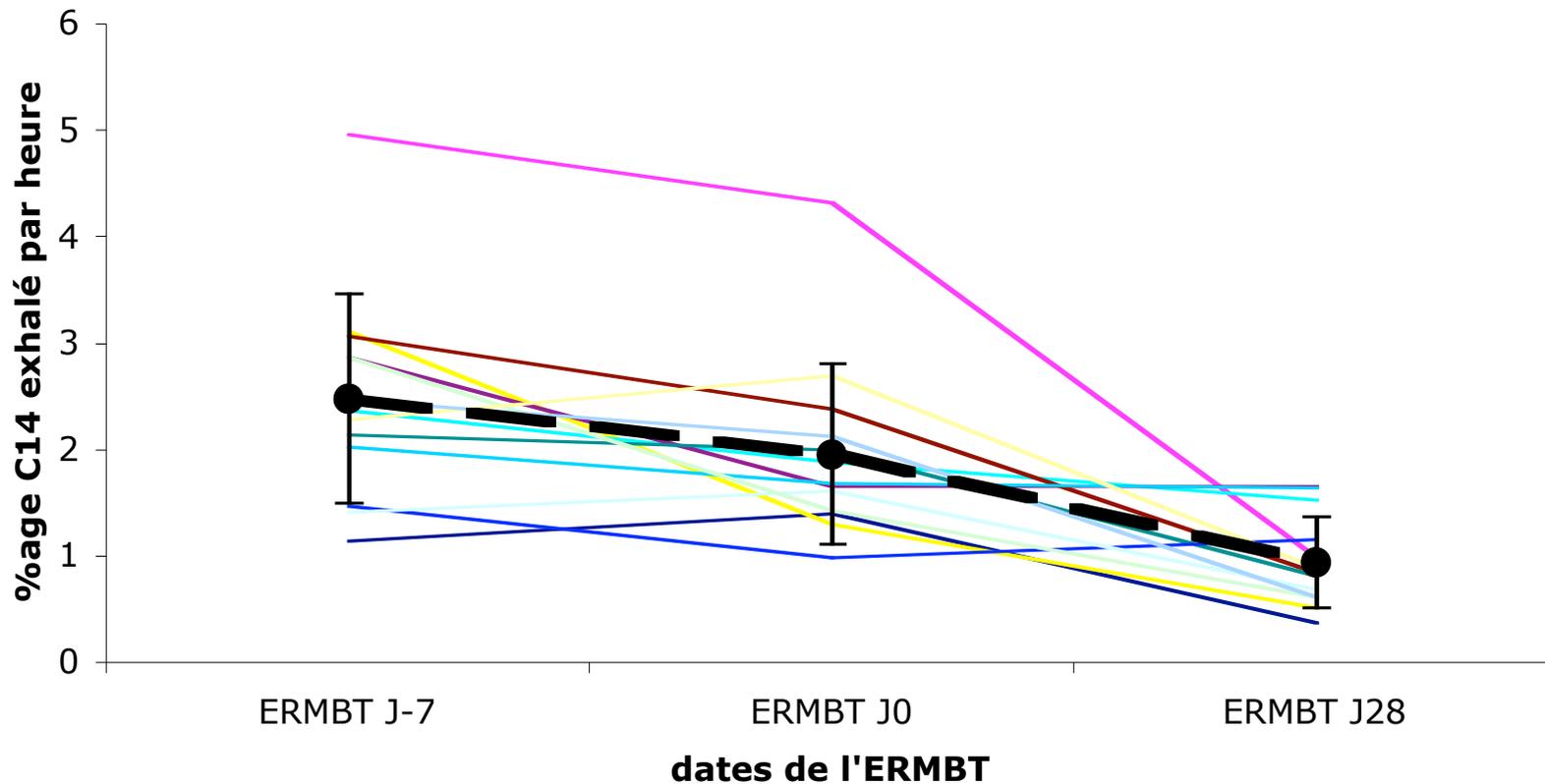
*Mesure du $\% \text{ }^{14}\text{CO}_2$ à l'aide d'un compteur β à scintillation liquide

*très simple, **spécifique du CYP3A4 hépatique**, résultats en 45 minutes



GROUPE 1: 2 AN + 1 IP

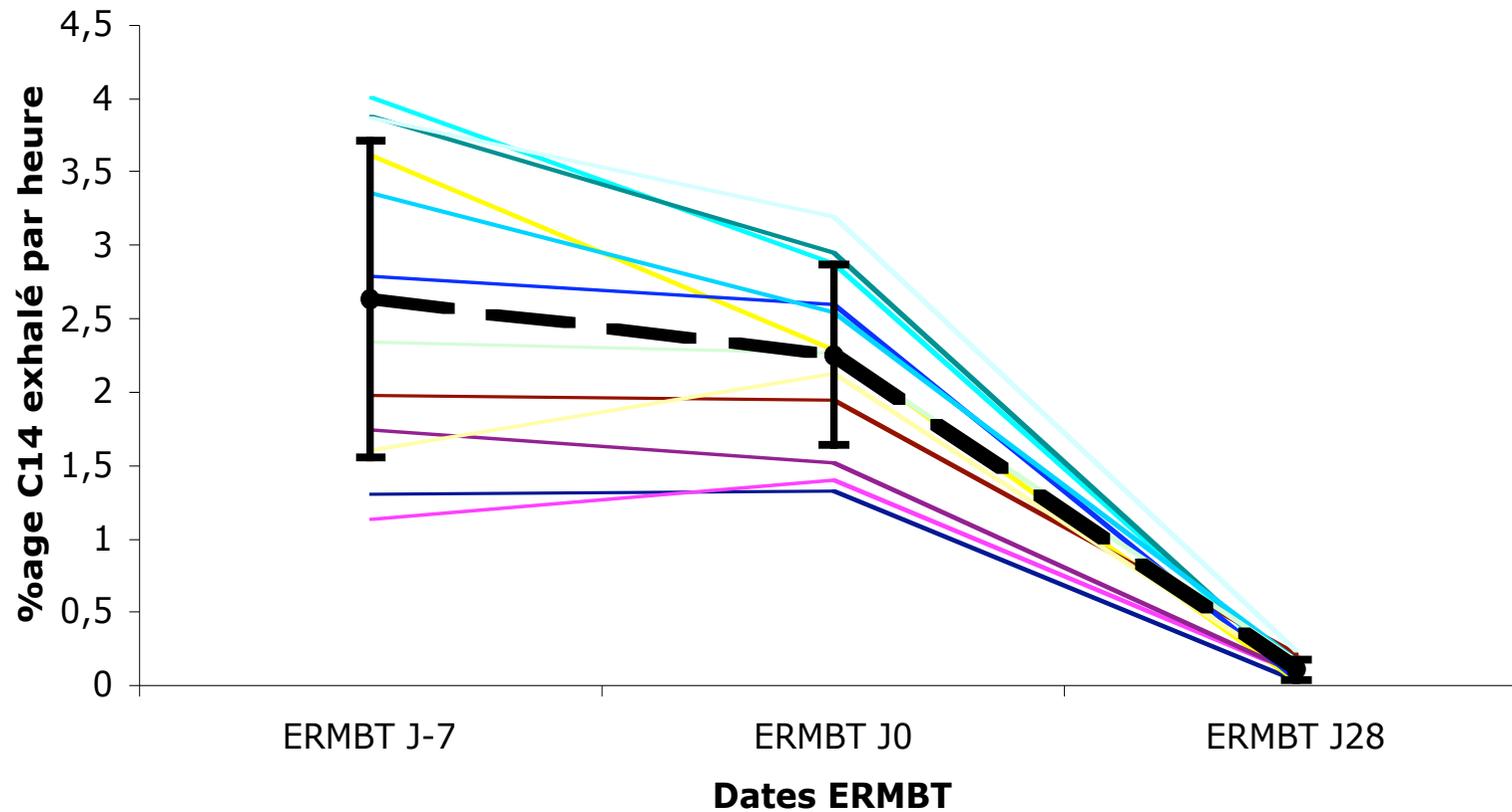
evolution de l'activité CYP3A4 hépatique - groupe 1



Dr Stéphane Mouly, Hôp Lariboisière, Paris

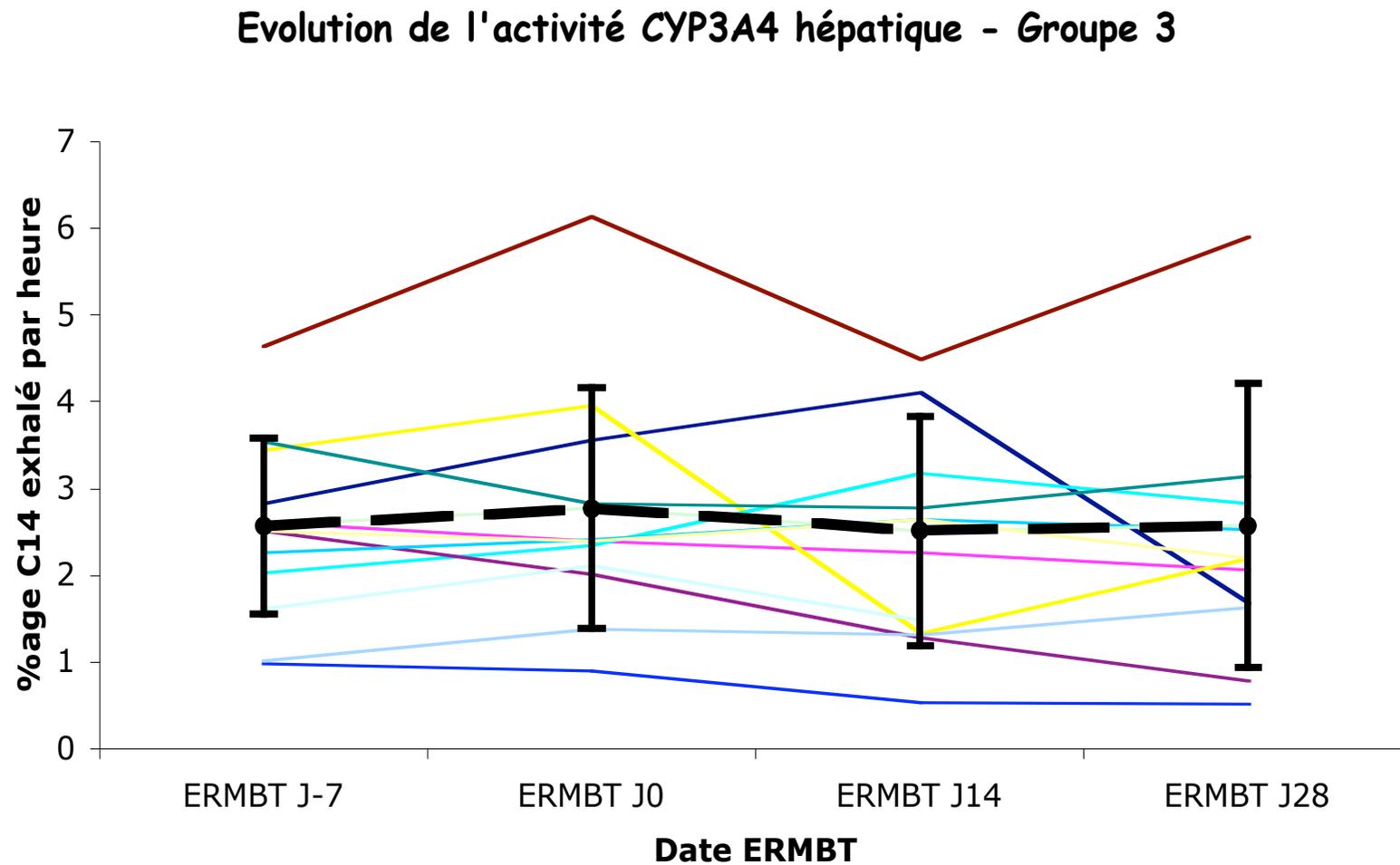
GROUPE 2: 2 AN + 1 IP + Rito

Evolution de l'activité CYP3A4 hépatique - Groupe 2



Dr Stéphane Mouly, Hôp Lariboisière, Paris

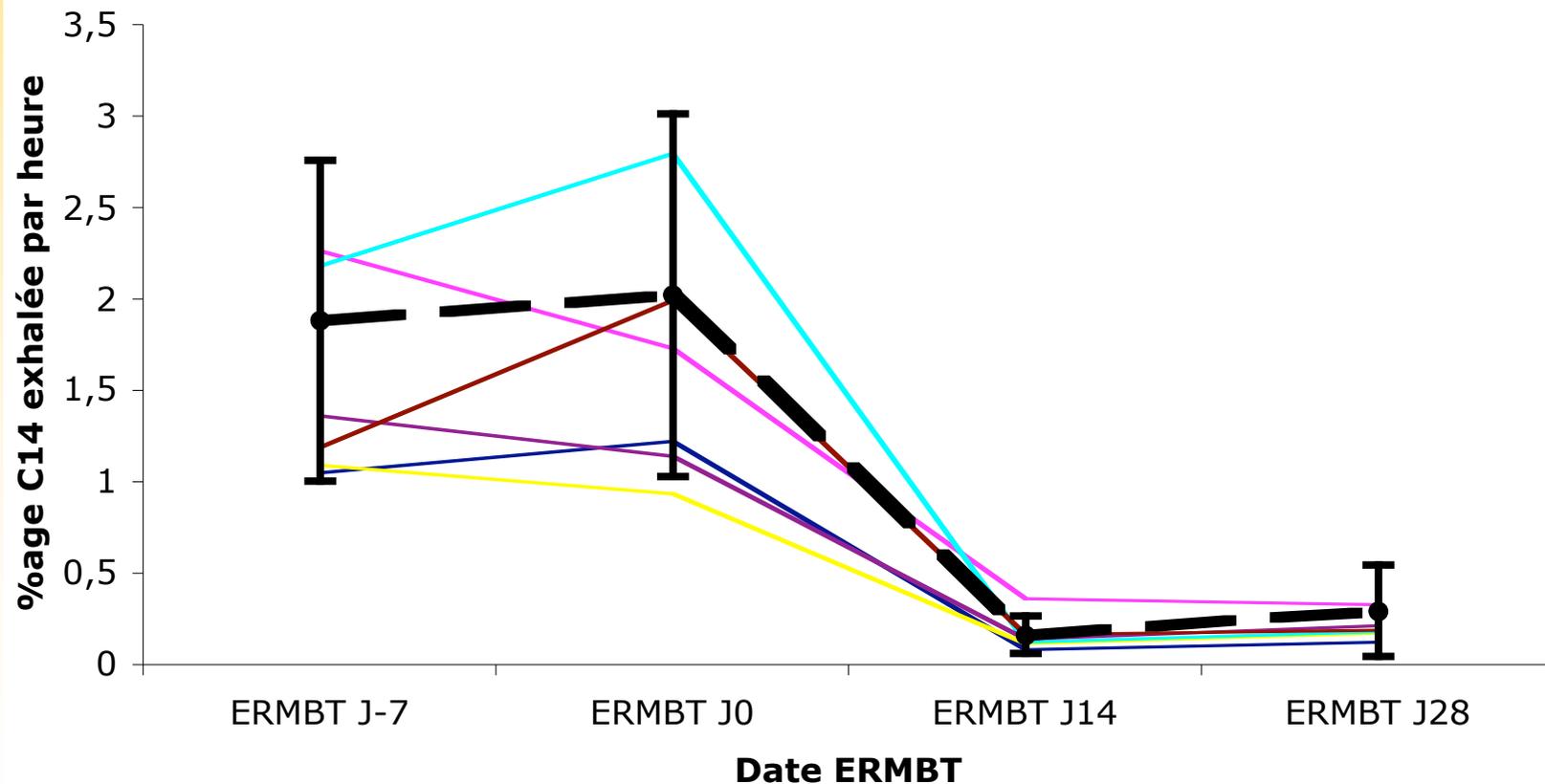
GROUPE 3: 2 AN + 1 NNRTI



Dr Stéphane Mouly, Hôp Lariboisière, Paris

GROUPE 4: 2 AN + 1 IP + 1 NNRTI

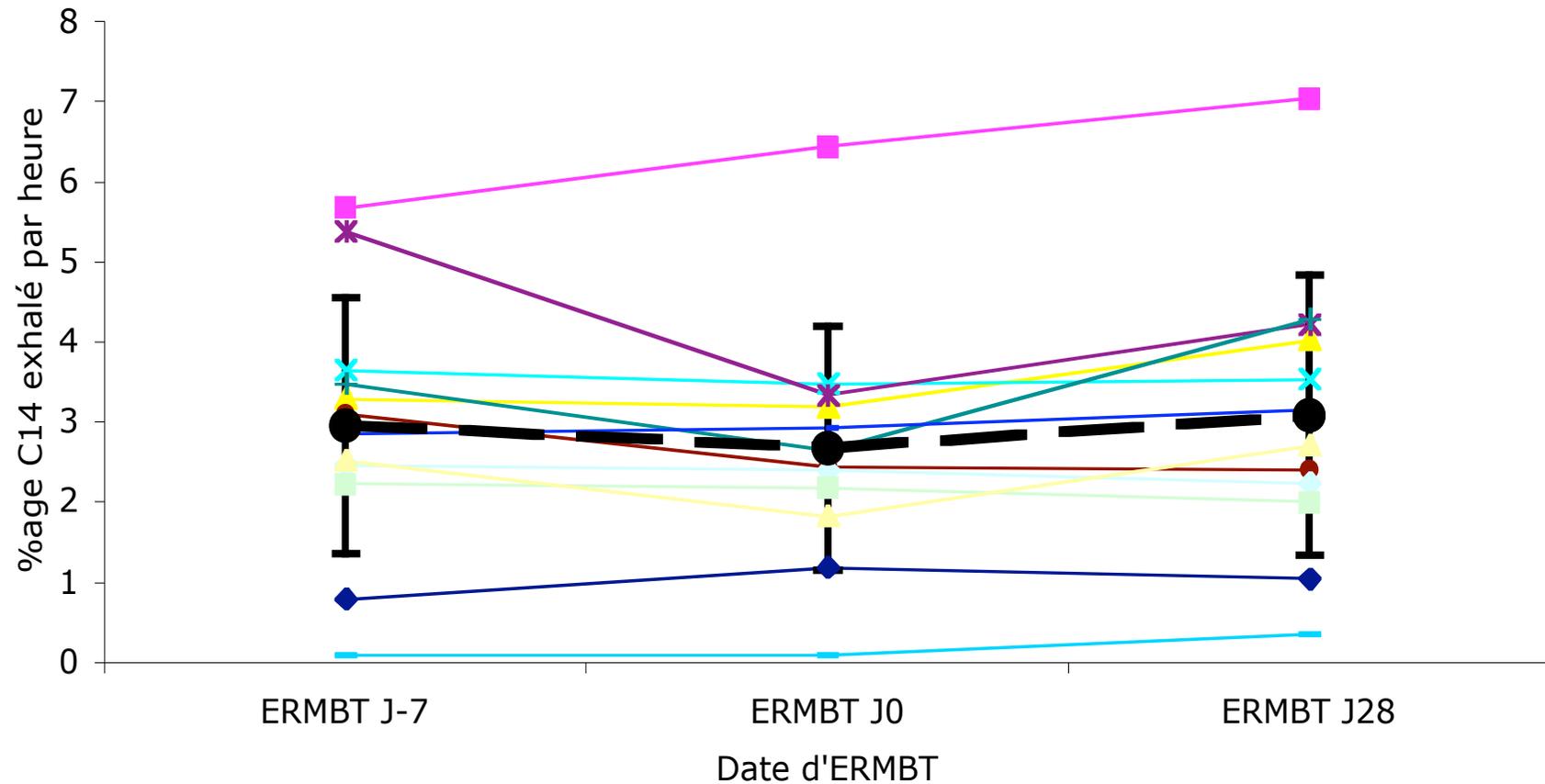
Evolution de l'activité CYP3A4 hépatique - Groupe 4



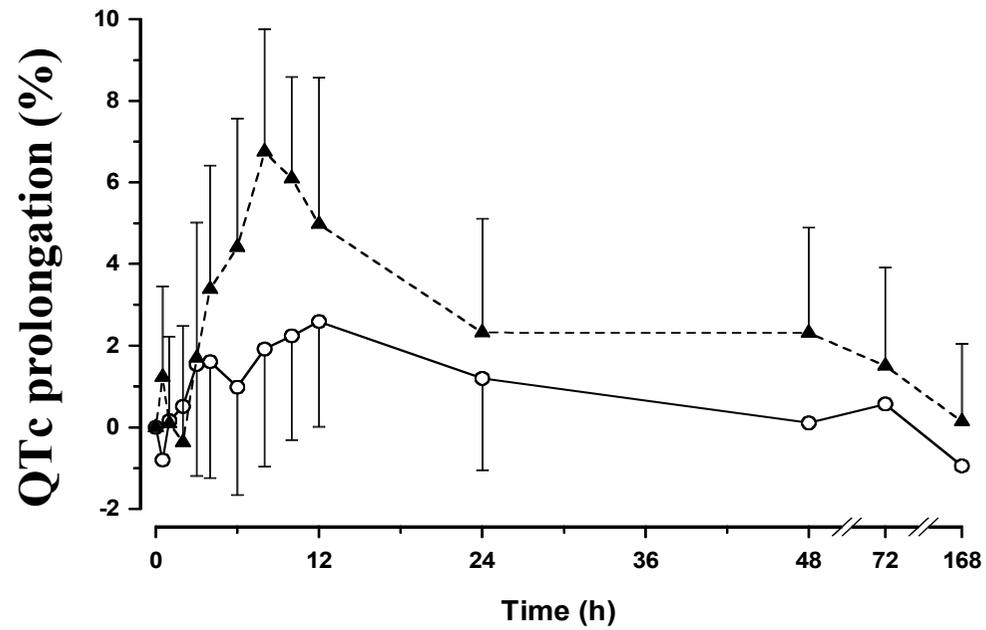
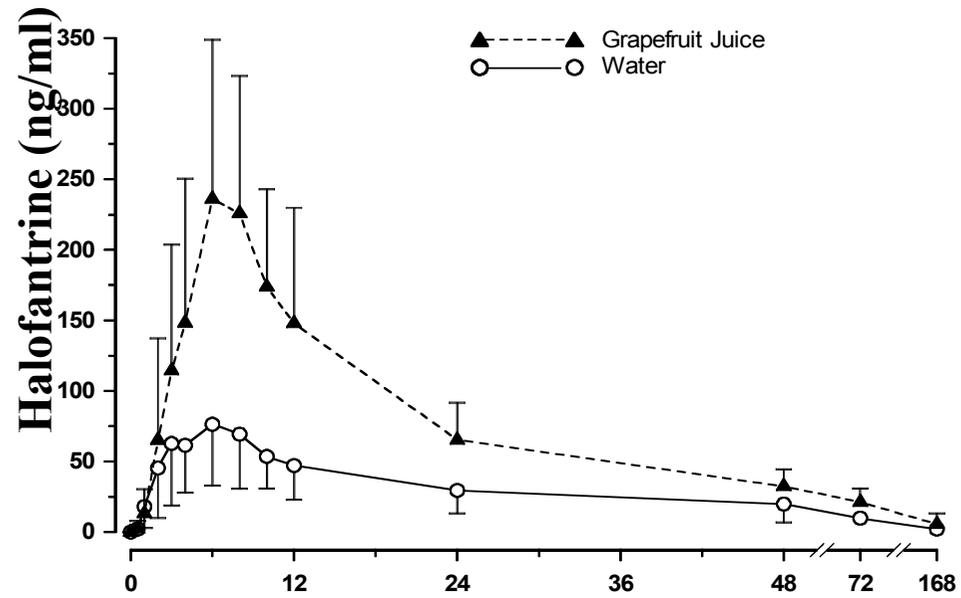
Dr Stéphane Mouly, Hôp Lariboisière, Paris

GROUPE 5: 3 AN

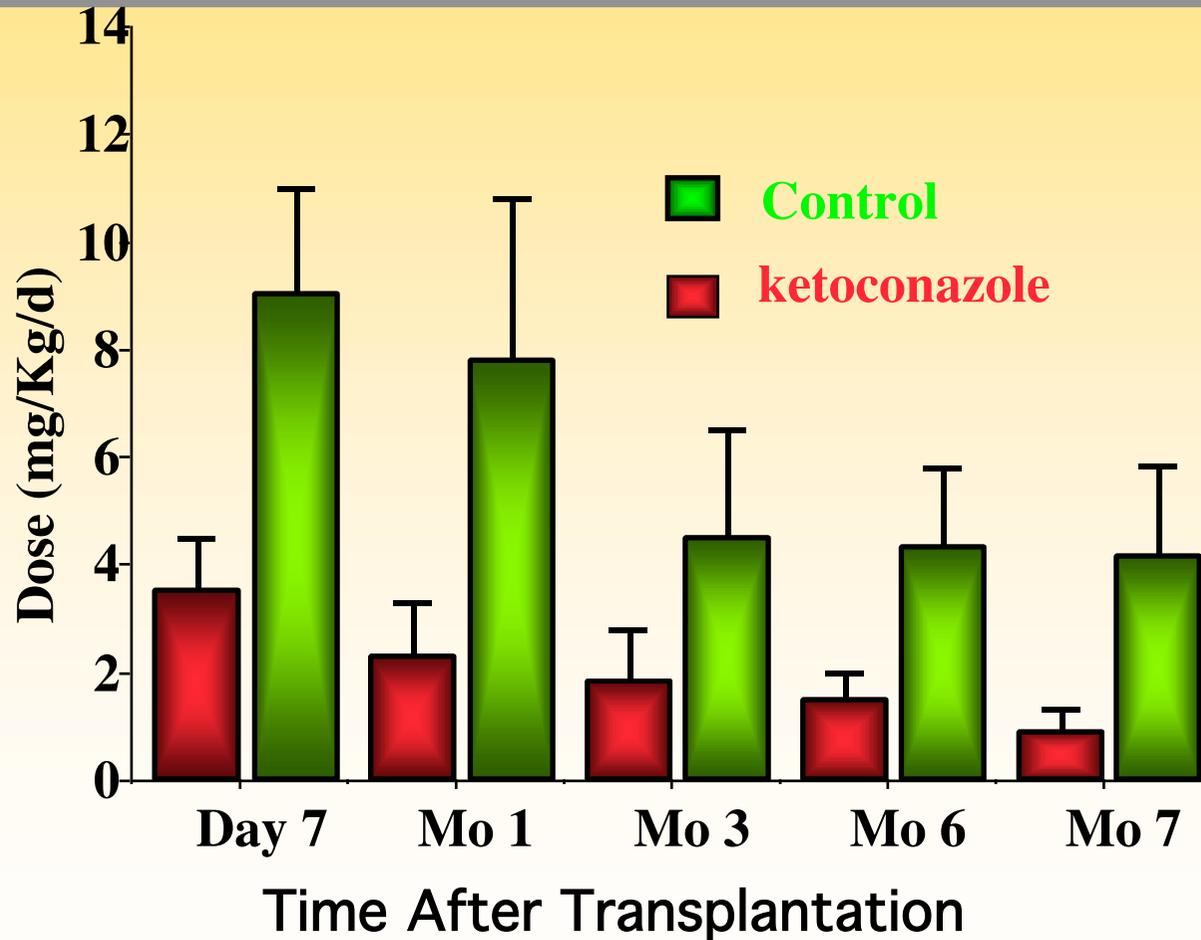
Evolution de l'activité CYP3A4 hépatique - Groupe 5



Dr Stéphane Mouly, Hôp Lariboisière, Paris

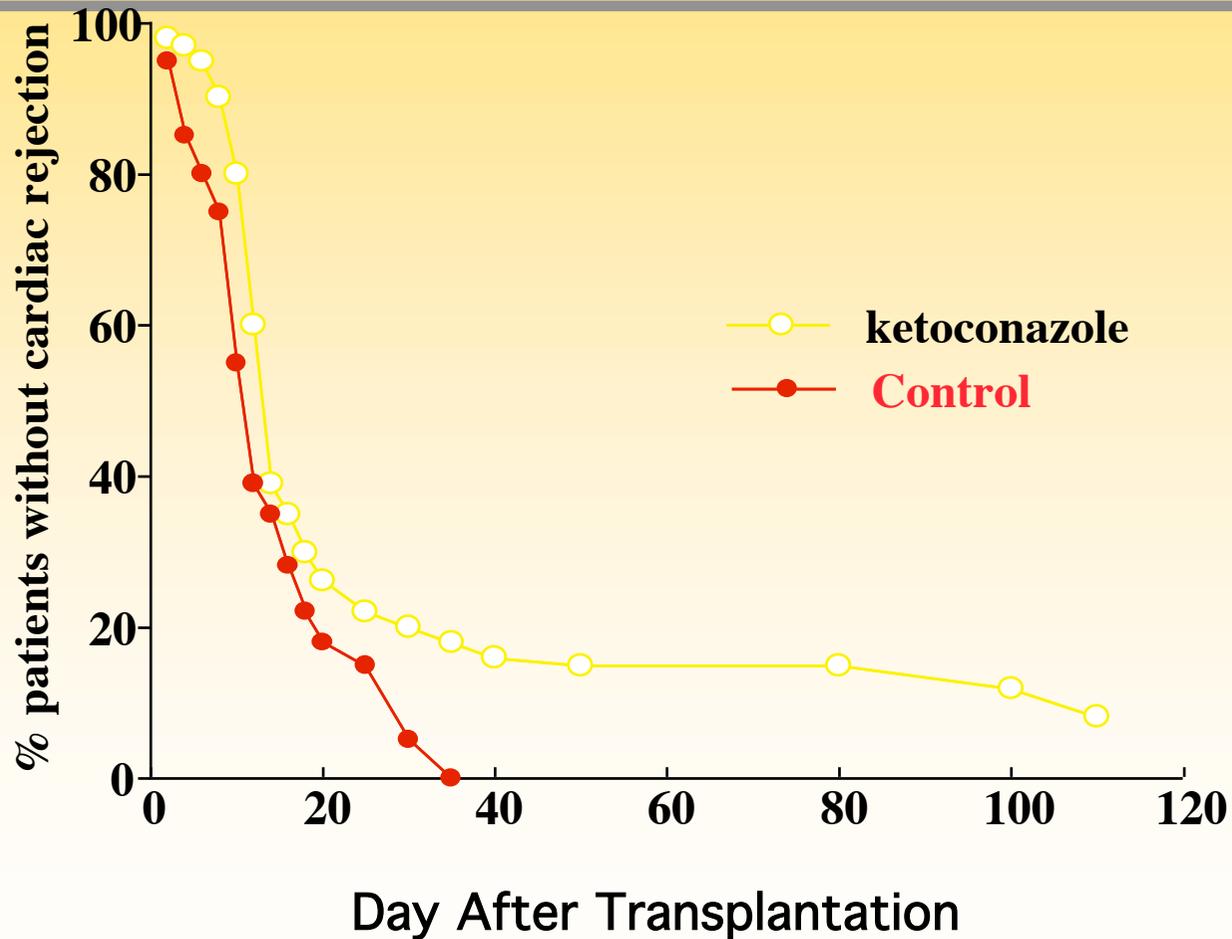


Mean Dosages of Cyclosporine in the Two Study Groups



Keogh A. et al. N. Engl. J. Med. 1995.

Occurrence of first episodes of cardiac rejection



Keogh A. et al. N. Engl. J. Med. 1995.

Warfarine & Inhibition du CYP2C9

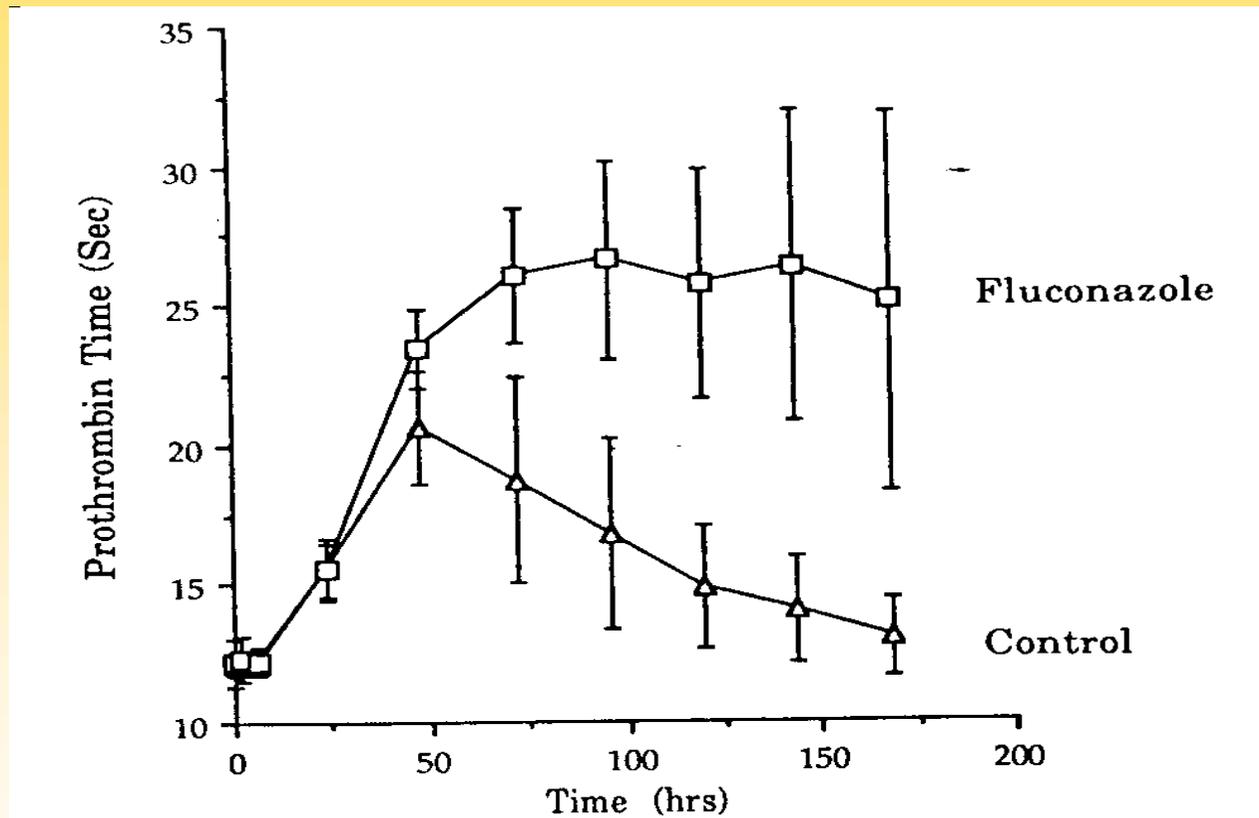
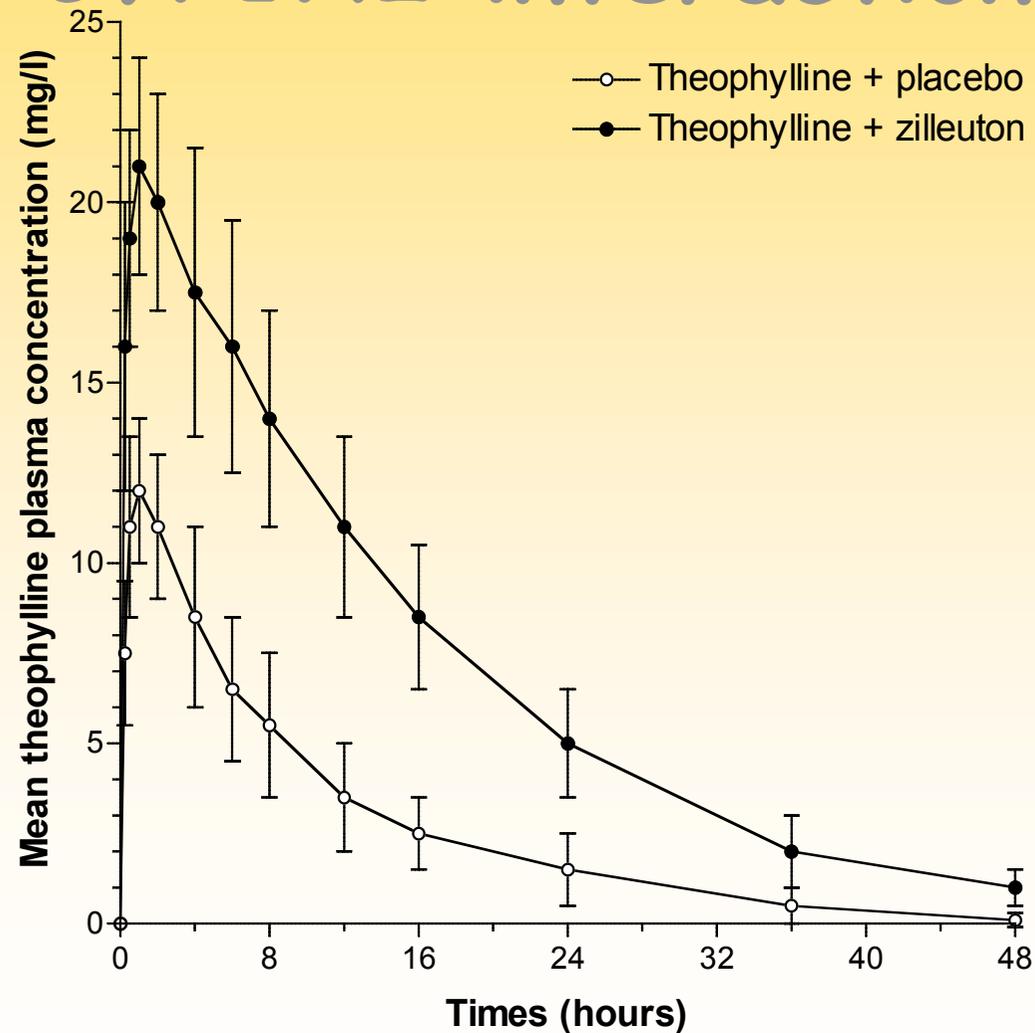


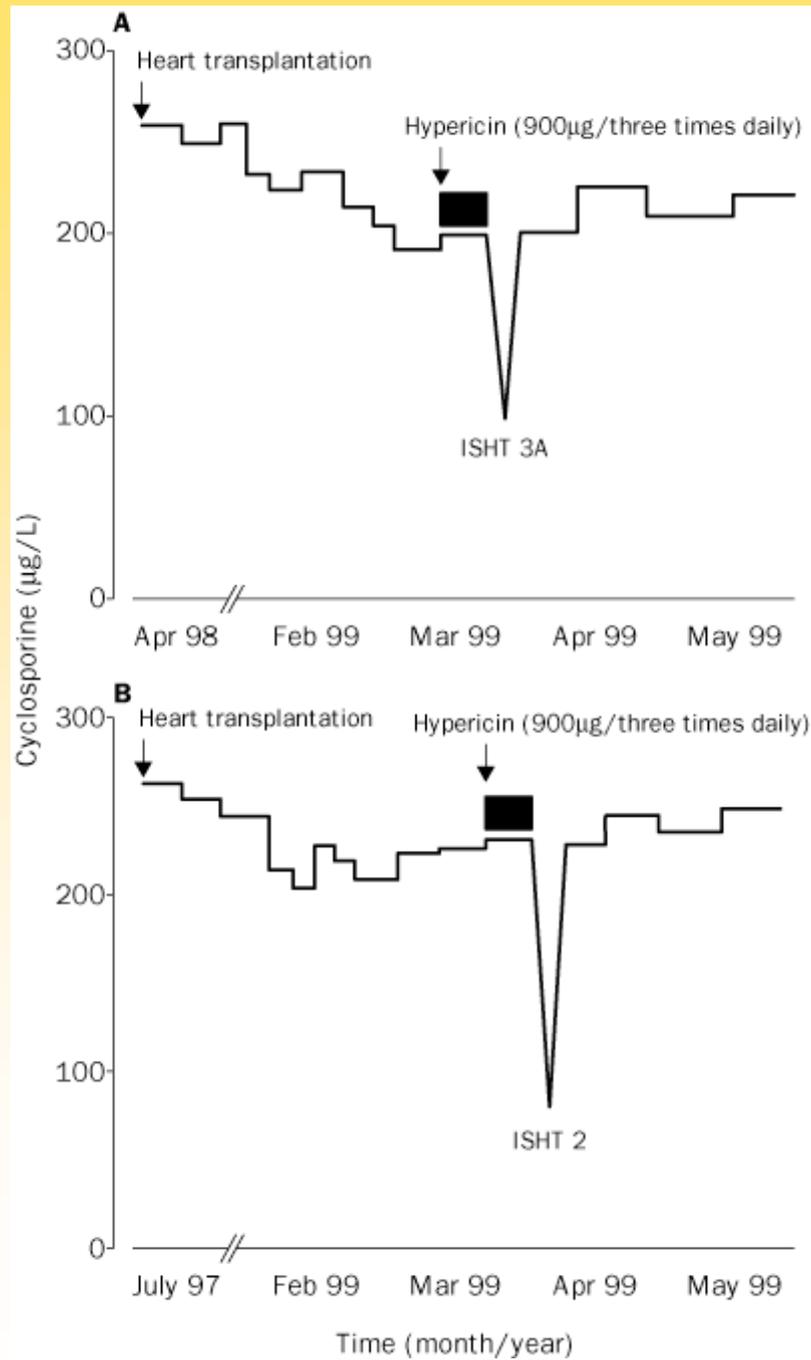
FIG. 1. Mean prothrombin time values in the presence and absence of fluconazole, for the five subjects who completed the study, plotted as a function of time after dosing.

Zileuton - Theophylline

CYP1A2 interaction

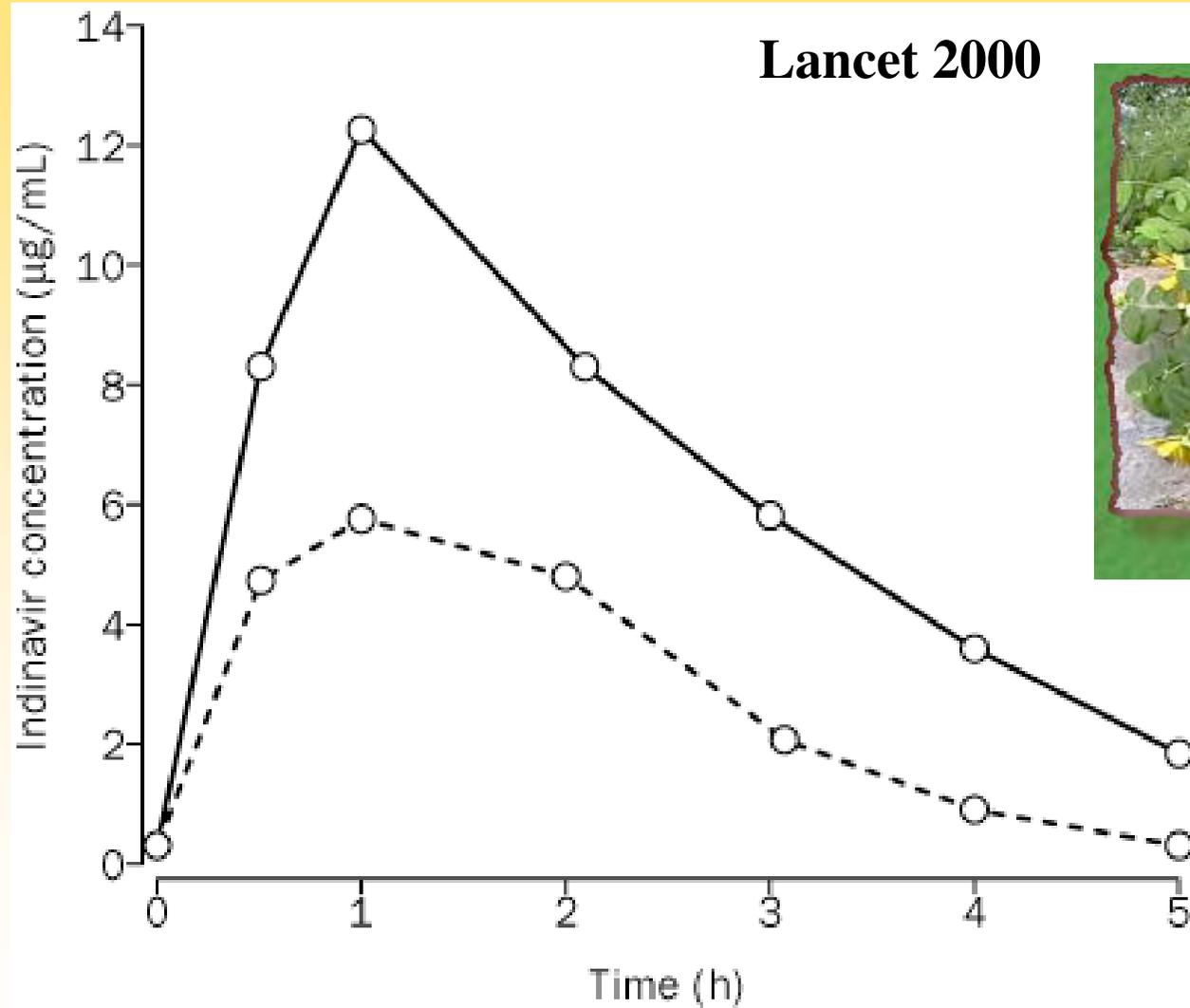


Granneman et al Clin. Pharmacokinet. 1995



Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort
 Lancet 2000;355:548-9.

Indinavir concentrations and St John's wort



ABSORPTION

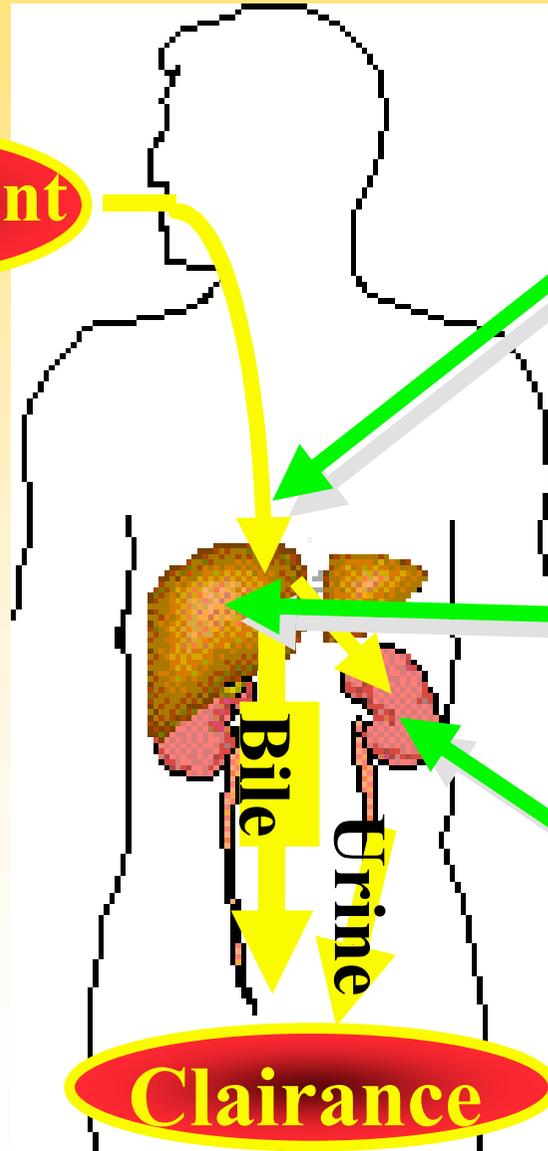
DISTRIBUTION

METABOLISME

EFFET Récepteurs

ELIMINATION

Médicament



Clairance

ABSORPTION

DISTRIBUTION

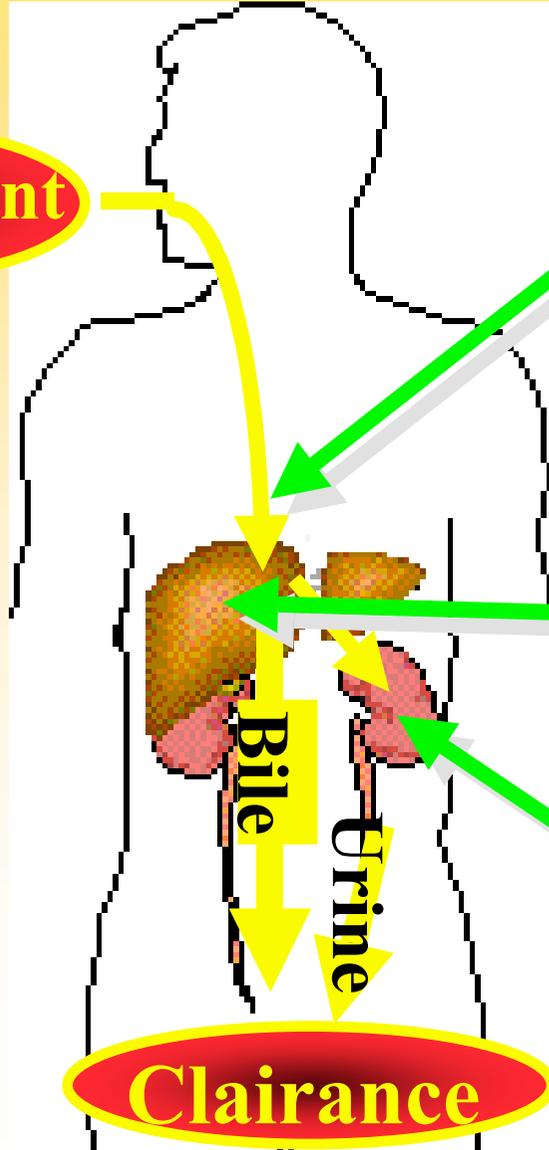
METABOLISME

EFFET Récepteurs

ELIMINATION

Alcalinisation, inhibition Pgp,
inhibition cotransport acides ou bases,
médicaments modifiant DFG

Médicament

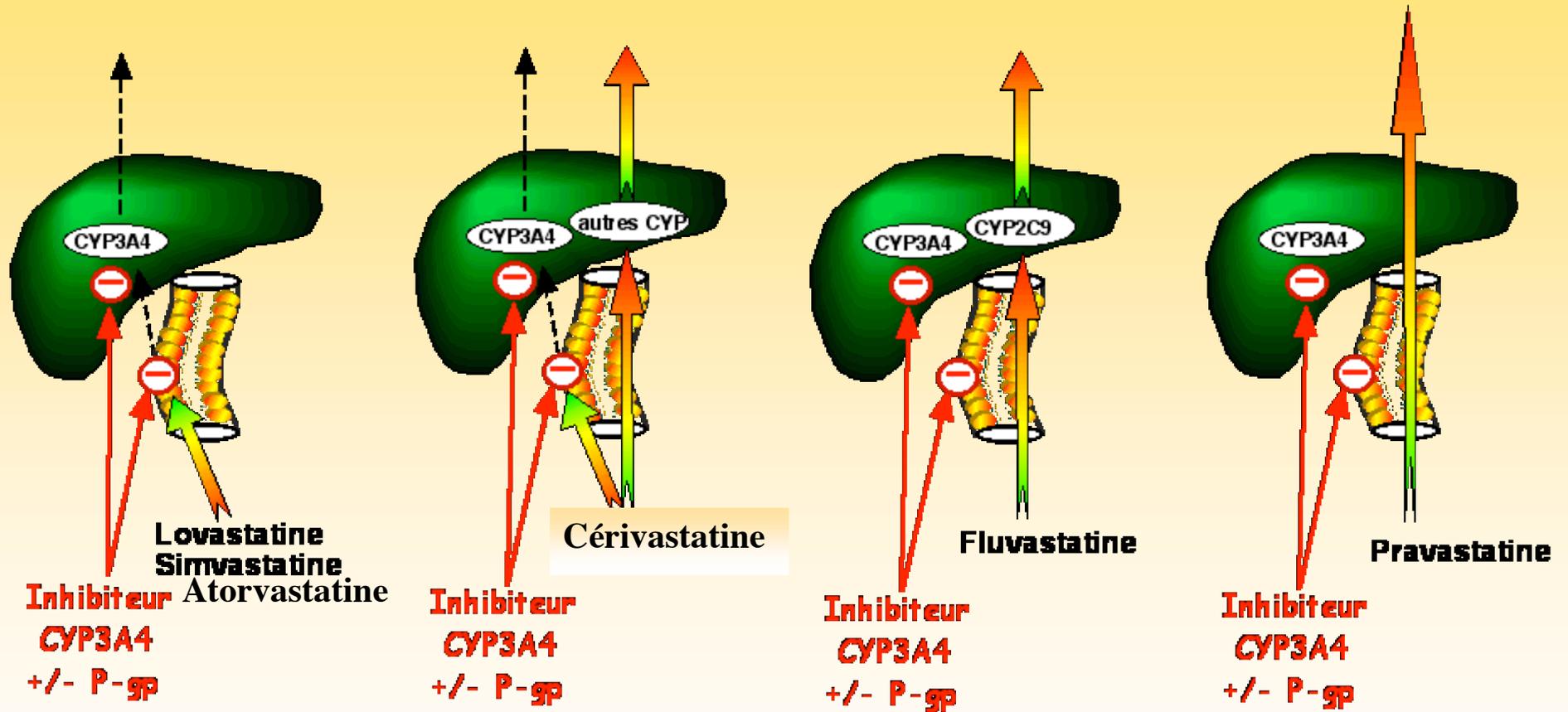


Clairance

Interactions médicamenteuses par inhibition

exemple des statines

Interactions médicamenteuses avec les « statines »



	Atorvastatine (Tahor)	Fluvastatine (Fractal, Lescol)	Pravastatine (Elisor, Vasten)	Simvastatine (Zocor, Lodalès)	Rosuvastatine (Crestor)
Itraconazole (Sporanox)	x 3	x 1	NS	x 19	x 1,3
Erythromycine	x 1,3			x 6	x 1
Diltiazem (Tildiem)			x 1	x 5	
Verapamil (Isoptine)				x 4,6	
Amiodarone (cordarone)				? 6% de myopathies	
Cyclosporine (Neoral)	x 6	x 1,9	x 1	x 3	
Ritonavir (Norvir)	x 1,8		x 0,5	x 30	
Jus de pamplemousse	x 2,5		x 1	x 16	

Retrait de la Cérivastatine

**Aux USA 31 morts par rhabdomyolyse
dont 12 en association avec le gemfibrozil**

Chez les sujets âgés et doses 0,8 mg/j

**Attention avec toutes les statines l'effet hypocholestérolémiant
est dose dépendant,
mais la toxicité musculaire l'est également.....**

Surveillance clinique et prévenir les patients (myalgies)

Risque musculaire avec les statines

Risque de rhabdomyolyse : 1/100 000 patient/année
vs **Bénéfice** 3 ou 13 accidents coronaires graves/1000 patients/année

Statines métabolisées par le CYP3A4 + inhibiteurs CYP3A4

Association aux fibrates

Doses élevées

Hypothyroïdie

Insuffisance rénale

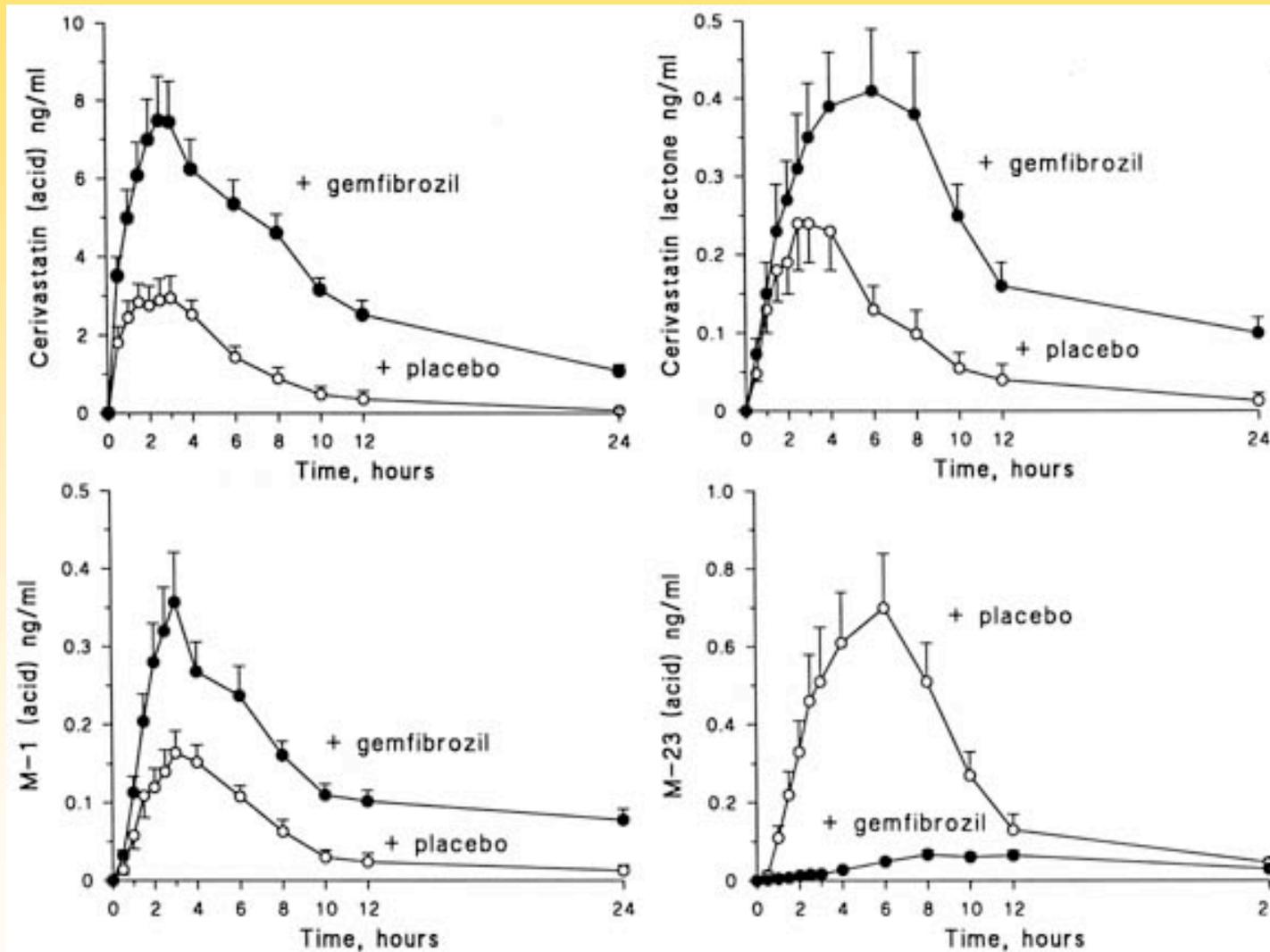
Myopathie familiale génétique

ATCD personnels de myopathie aux statines ou fibrates

Abus d'alcool

Age > 70 ans

Cérivastatine-gemfibrozil



Plasma concentrations (mean \pm standard error of the mean) of cerivastatin and its metabolites in 10 healthy subjects after administration of 0.3 mg cerivastatin after pretreatment with 600 mg gemfibrozil (solid circles) or placebo (open circles) twice daily for 3 days. **Clin Pharmacol Ther; 2003**