

UE 2.11 S1

Les interactions médicamenteuses

Matthieu Roustit

Pharmacologie clinique

Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Joseph Fourier

Centre d'Investigation Clinique – Inserm CIC3, CHU de Grenoble

Objectifs général :

- L'étudiant doit comprendre la notion d'interaction médicamenteuse

Objectifs opérationnels :

- Définir une interaction médicamenteuse
- Expliquer le mécanisme des interactions médicamenteuses
(synergie, potentialisation, antagonisme)

Définition

- On parle d'interaction médicamenteuse lorsque l'administration simultanée de deux ou plusieurs médicaments conduit à potentialiser ou minimiser les effets (thérapeutiques ou indésirables) d'au moins un de ces médicaments.
- Responsables de 0.6% des hospitalisations
>70 ans : 4.8% des hospitalisations

Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2007; 16: 641–651.

Différents types d'interactions

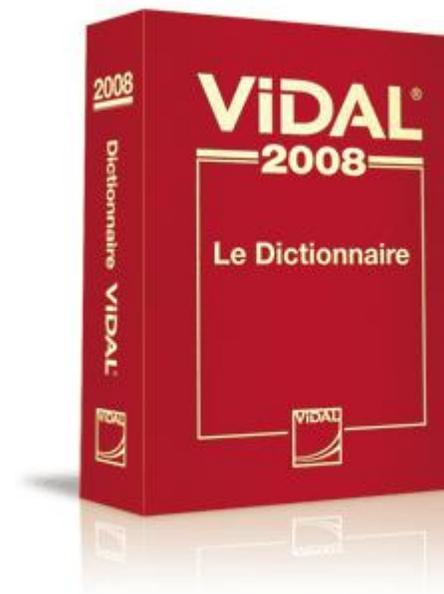
- Pharmacocinétiques
 - ✓ Absorption
 - ✓ Distribution
 - ✓ Métabolisation (+++)
 - ✓ Elimination
- Pharmacodynamiques
 - ✓ Synergie / Potentialisation
 - ✓ Antagonisme

(interaction \neq incompatibilités physico-chimiques)

Différents niveaux d'interactions

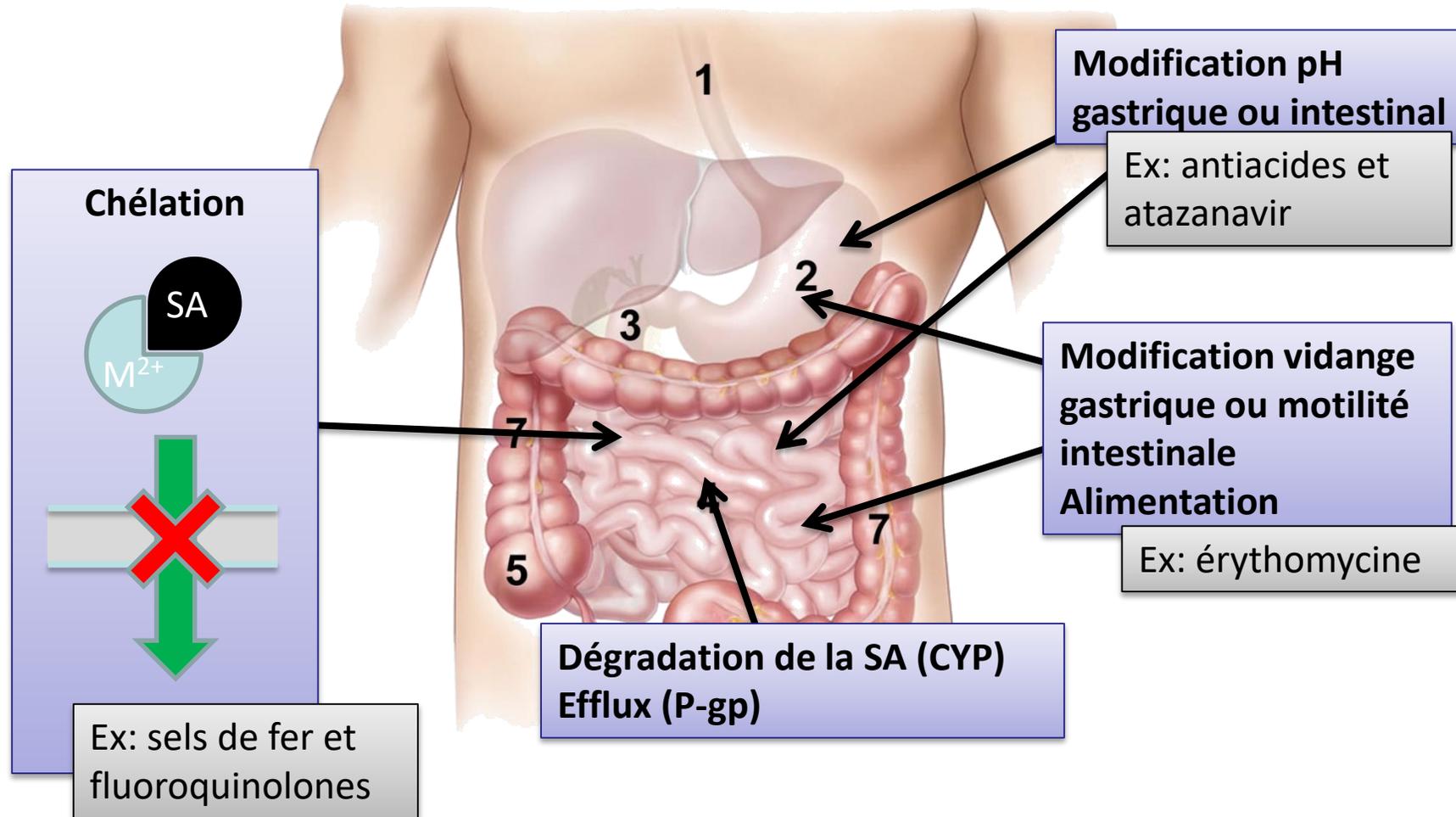
- **Contre-indication**
 - ✓ Décès rapportés, gravité certaine et systématique
 - ✓ Bien documentées
 - ✓ Enjeu médico-légal si non justifié
- **Association déconseillée**
 - ✓ Potentiellement grave
 - ✓ Enjeu médico-légal si non justifié
- **Précaution d'emploi**
 - ✓ Surveillance clinique ou biologique
- **A prendre en compte**

➔ **Limites de cette distinction**
En pratique : surveiller !

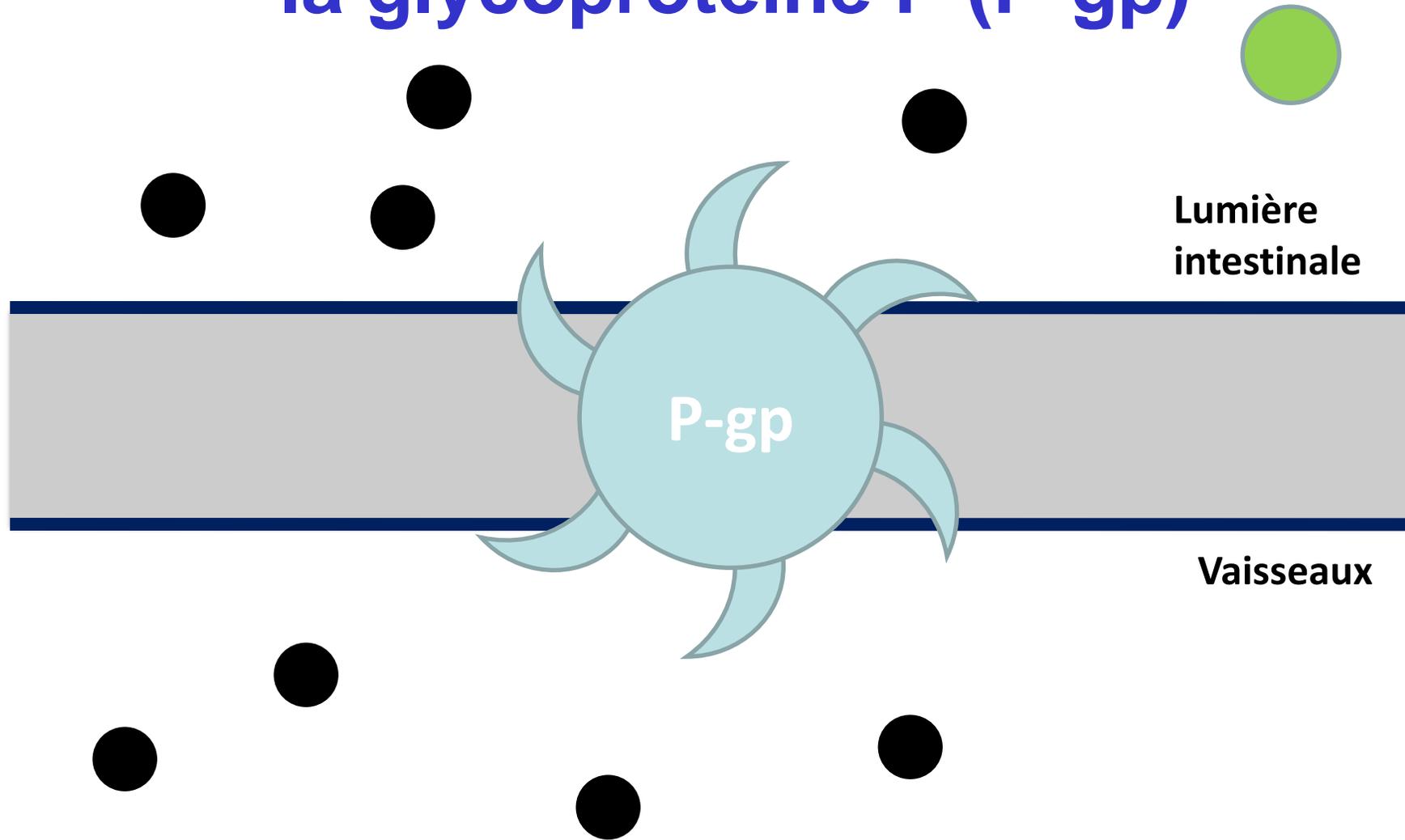


Interactions pharmacocinétiques

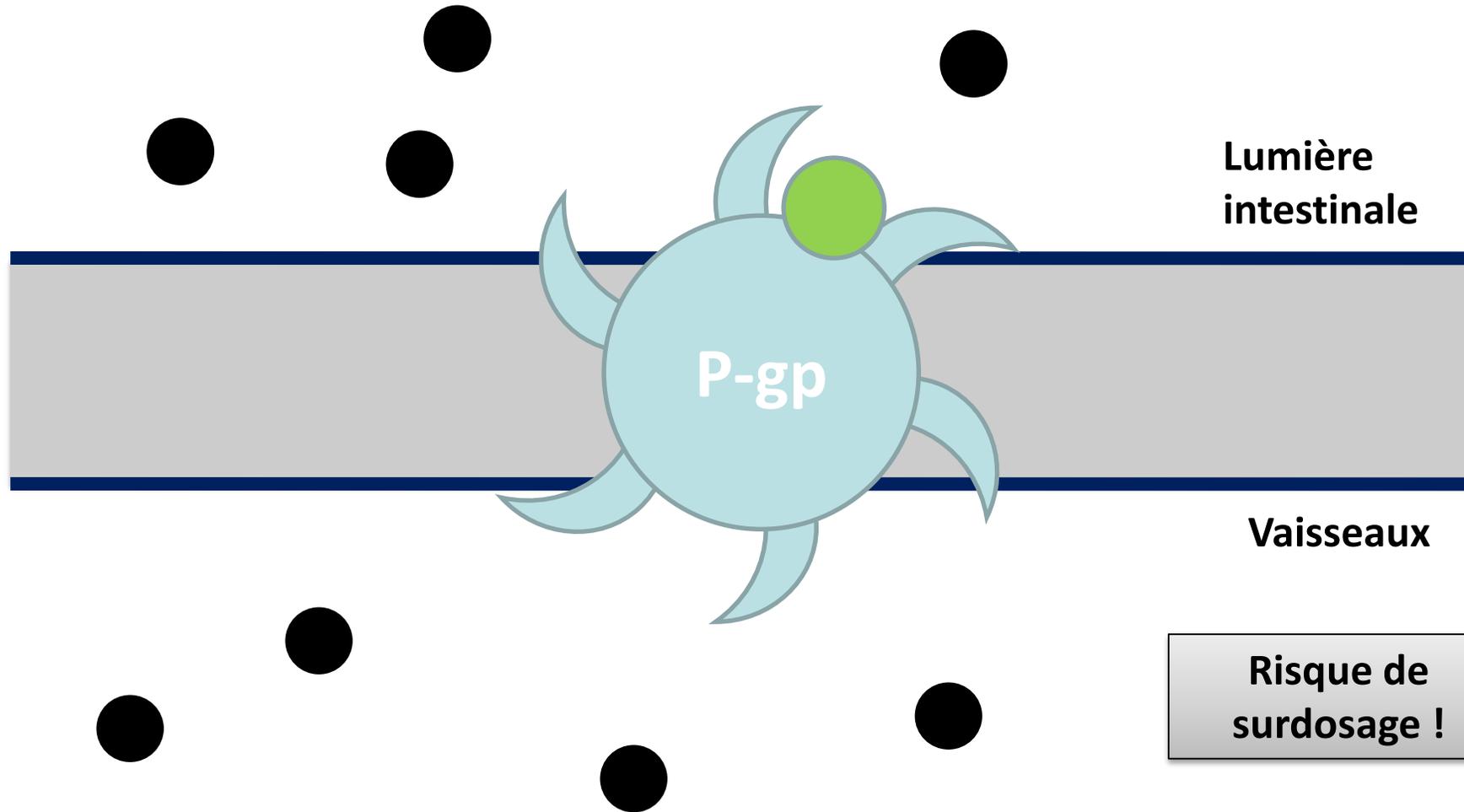
Absorption



Absorption : la glycoprotéine P (P-gp)



Absorption : la glycoprotéine P (P-gp)



Substrats***Anticancéreux***

Amsacrine
Colchicine
Docétaxel
Etoposide
Imatinib
Irinotécan
Ivermectine
Paclitaxel
Téniposide
Topotécan
Vinblastine
Vincristine
Vinorelbine
Vindésine

Antibiotiques

Actinomycine
Azithromycine
Ciprofloxacine
Dactinomycine
Daunorubicine
Doxorubicine
Epirubicine
Erythromycine
Lévofloxacine
Mitomycine
Mitoxantrone
Rifampicine
Sparfloxacine
Tétracycline

Cardiovasculaires

Acébutolol
Atorvastatine
Céliprolol
Digitoxine
Digoxine
Diltiazem

Losartan
Lovastatine
Mibéfradil
Phénytoïne
Quinidine
Talinolol
Vérapamil

Antiviraux

Amprénavir
Indinavir
Lopinavir
Nelfinavir
Ritonavir
Saquinavir
Zidovudine

Opioides

Lopéramide
Méthadone
Morphine

Immunosuppresseurs

Ciclosporine
Sirolimus
Tacrolimus

Hormones

Cortisol
Dexaméthasone
Estradiol
Hydrocortisone
Prednisolone

Autres

Cimétidine
Dompéridone
Fexofénadine
Méfloquine
Ondansétron

Phénobarbital
Ranitidine
Terfénadine

Inhibiteurs***Anticancéreux***

Etoposide
Ivermectine
Tamoxifène
Vinblastine
Vincristine

Antibiotiques

Azithromycine
Clarithromycine
Daunorubicine
Doxorubicine
Erythromycine

Cardiovasculaires

Acébutolol
Amiodarone
Atorvastatine
Céliprolol
Dipyridamole
Féلودipine
Lovastatine
Mibéfradil
Nicardipine
Nifédipine
Quinidine
Quinine
Simvastatine
Talinolol
Vérapamil

Antiviraux

Indinavir
Nelfinavir
Ritonavir

Saquinavir

Antifongiques

Itraconazole
Kétoconazole

Opioides

Lopéramide
Méthadone

Immunosuppresseurs

Ciclosporine
Tacrolimus

Antidépresseurs

Fluoxétine
Paroxétine
Sertraline

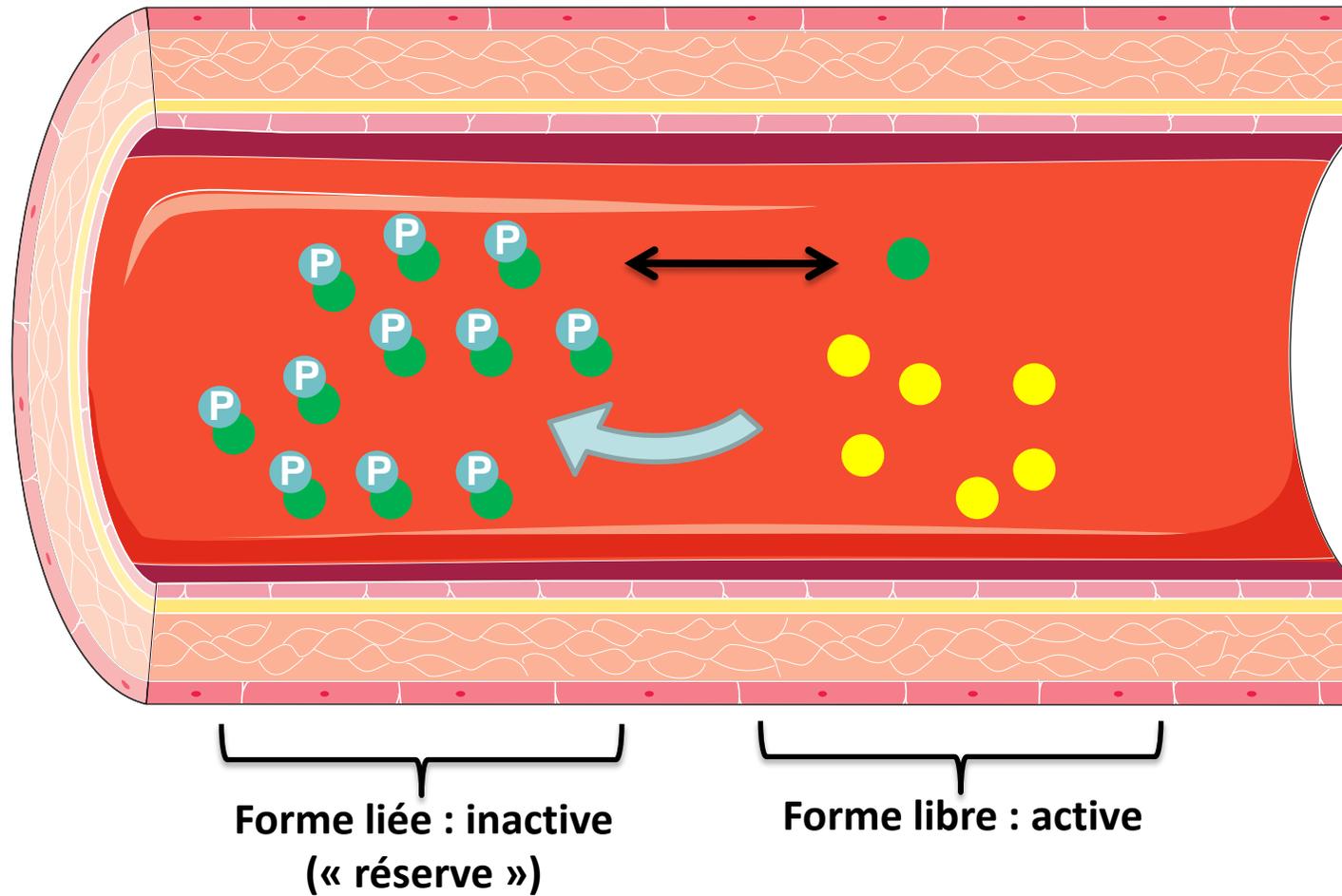
Autres

Bromocriptine
Fexofénadine
Jus de pample-
mousse
Méfloquine
Progesterone
Spironolactone
Terfénadine

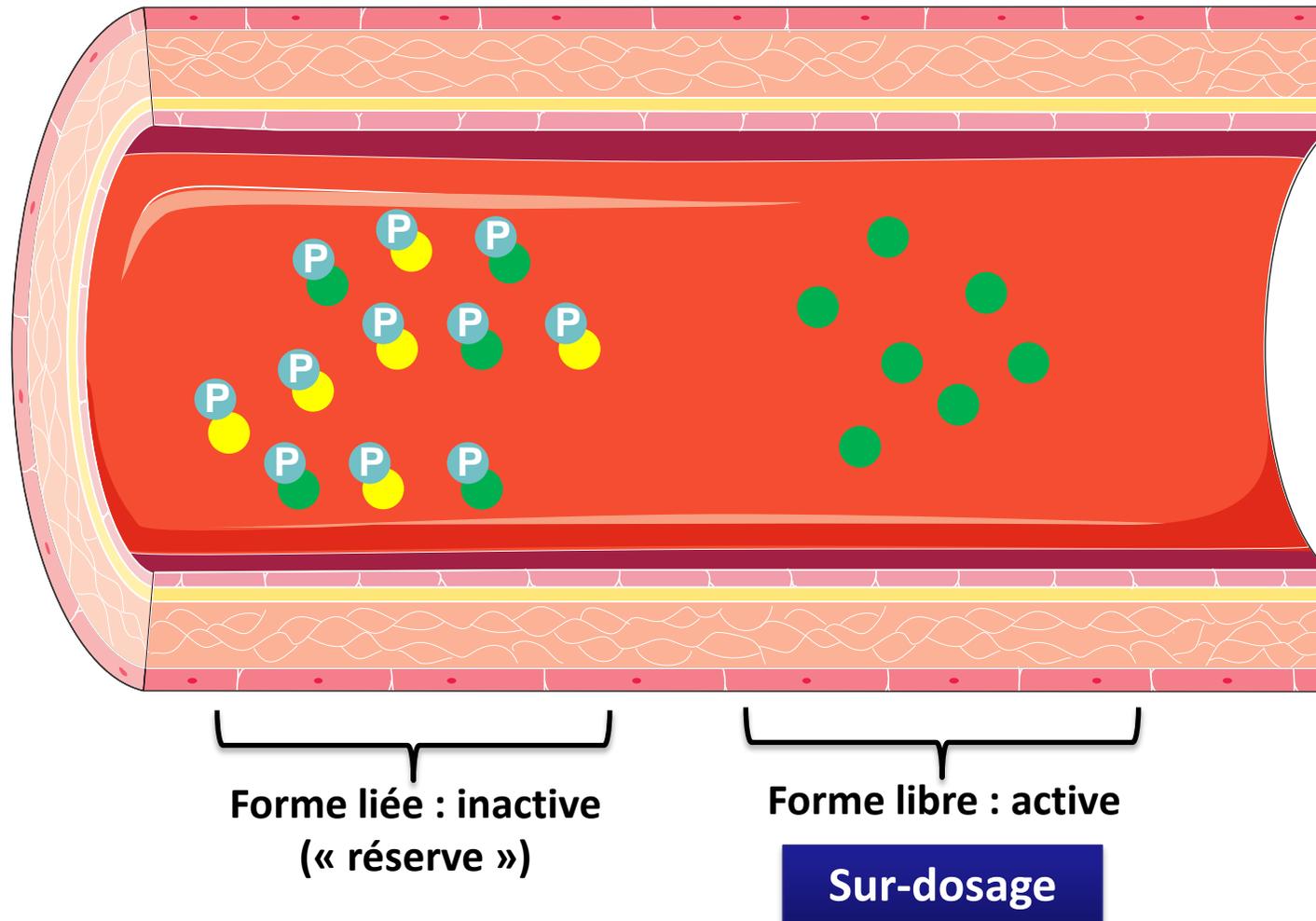
Inducteurs

Dexaméthasone
Efavirenz
Millepertuis
Résépine
Rifampicine

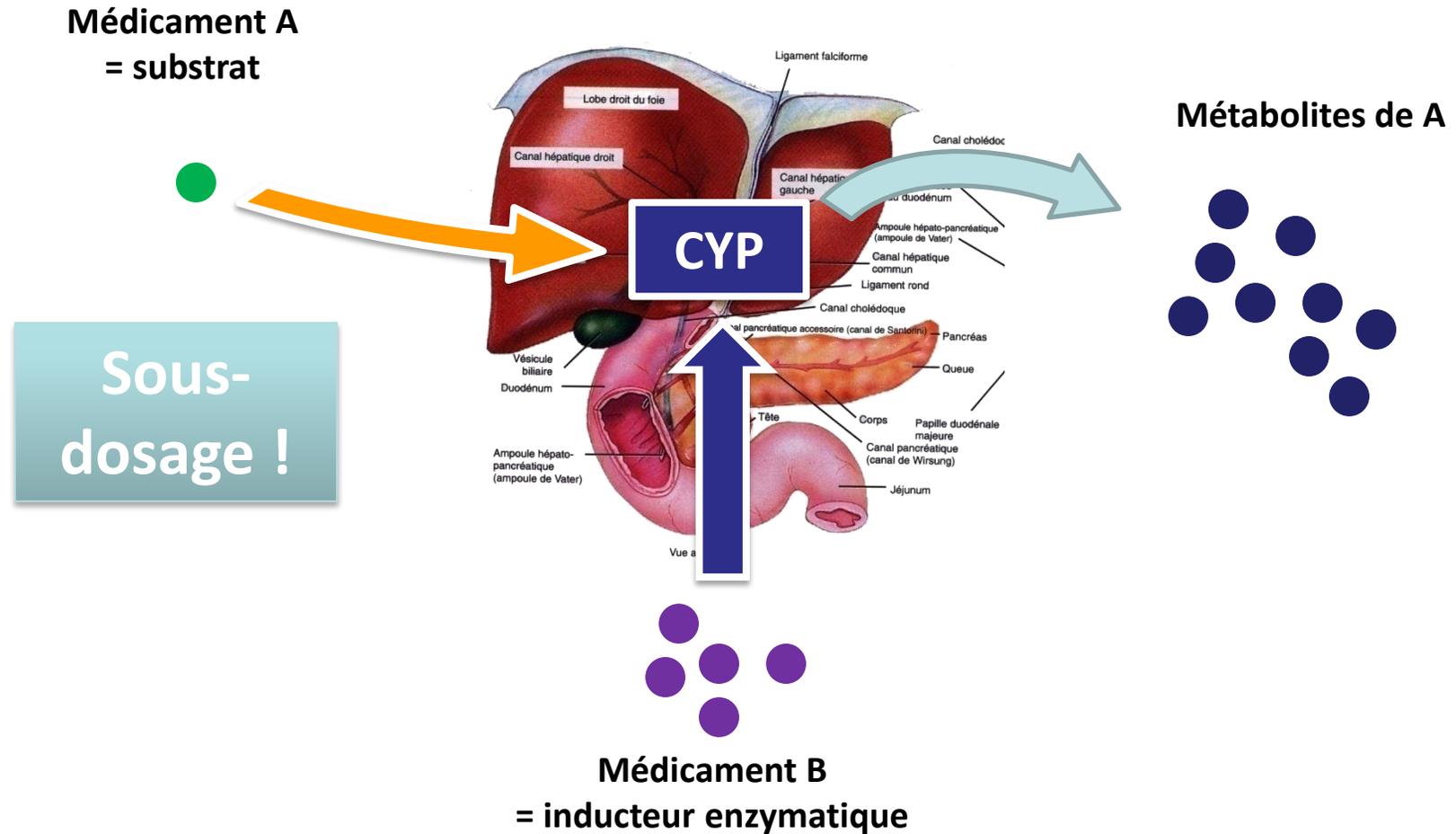
Distribution : fixation aux protéines plasmatiques



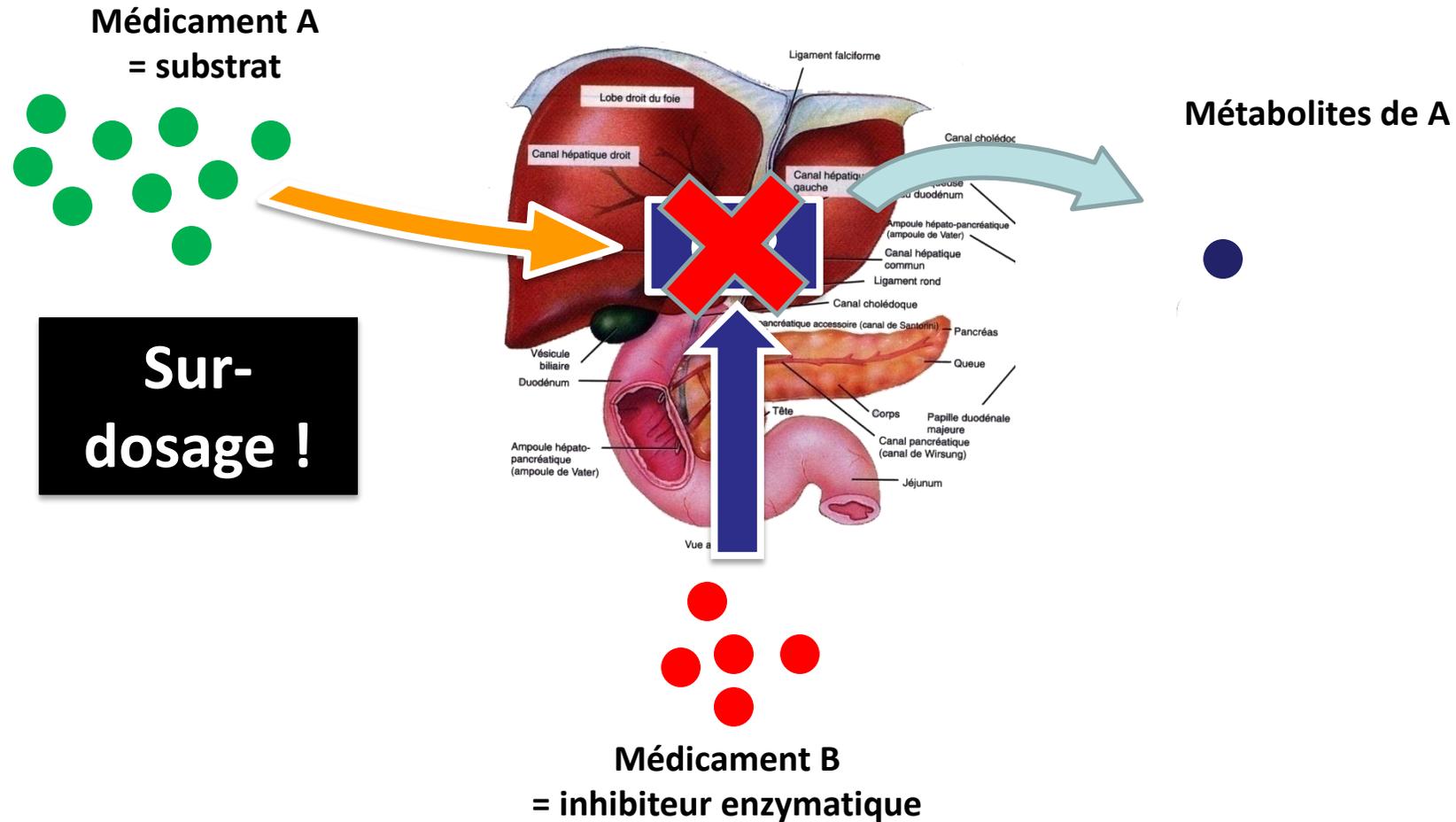
Distribution : fixation aux protéines plasmatiques



Métabolisation (hépatique +++)



Métabolisation (hépatique +++)

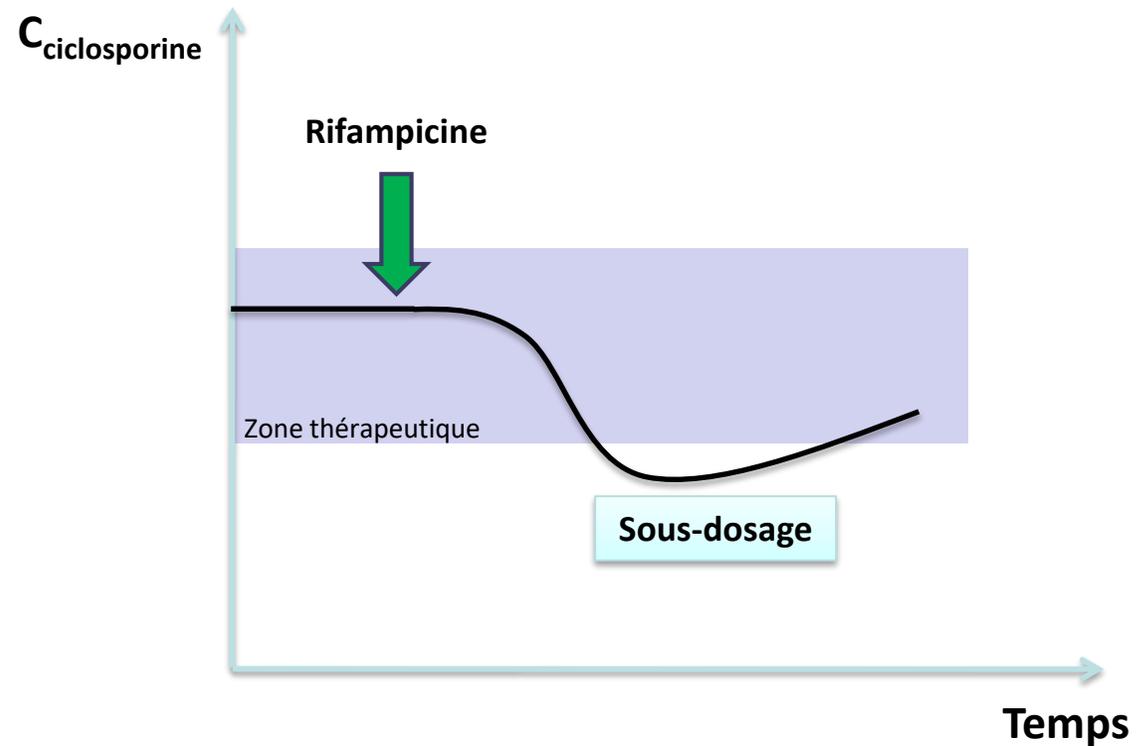


Métabolisation : le cytochrome P450 (CYP)

Cyp	Substrats		Inhibiteurs	Inducteurs
3A4	Amiodarone Amlodipine Atorvastatine Benzodiazépines Buprénorphine Ciclosporine Clopidogrel Clozapine Colchicine Contraceptifs oraux	Dérivés ergotés Fentanyl Loperamide Nicardipine Nifedipine Sildenafil Simvastatine Tacrolimus Tramadol Verapamil	Acide valproïque Antifongiques azolés Inhibiteurs de la protéase du VIH (ritonavir +++) Macrolides Jus de pamplemousse	Antiépileptiques : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne Rifampicine INNT (Nevirapine et efavirenz) Tabac, Alcool Millepertuis
2D6	Fluoxétine Paroxétine	Propranolol Setrons	Amiodarone, ISRS Risperidone	INNTI, Ritonavir Rifampicine
2C9 2C19	AINS Benzodiazépines	AVK Antidiab. oraux	Antifongiques azolés, IPP	Antiépileptiques Ritonavir, Rifampicine
1A2	Imipraminiques	Clozapine	Fluoroquinolones	Tabac
2B6	INNTI	Tramadol	Réglisse	Phénytoïne

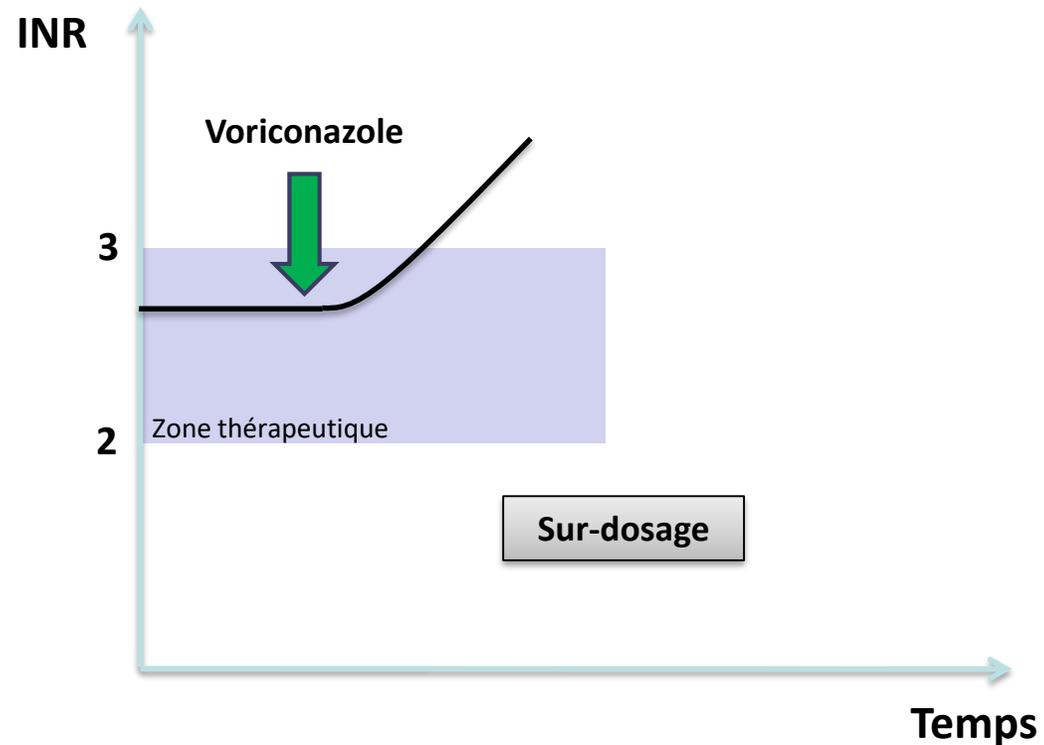


Vous devez administrer un traitement antituberculeux contenant de la rifampicine à un patient transplanté traité par ciclosporine. **Quel est le risque ?**





Une patiente âgée, traitée par anticoagulant oral (AVK), reçoit un traitement antifongique triazolé par voie orale pour une candidose. **Quel est le risque ?**





On découvre chez une femme de 22 ans une séropositivité pour le VIH. Aucun antécédent, pas de traitement chronique, mais contraception orale.

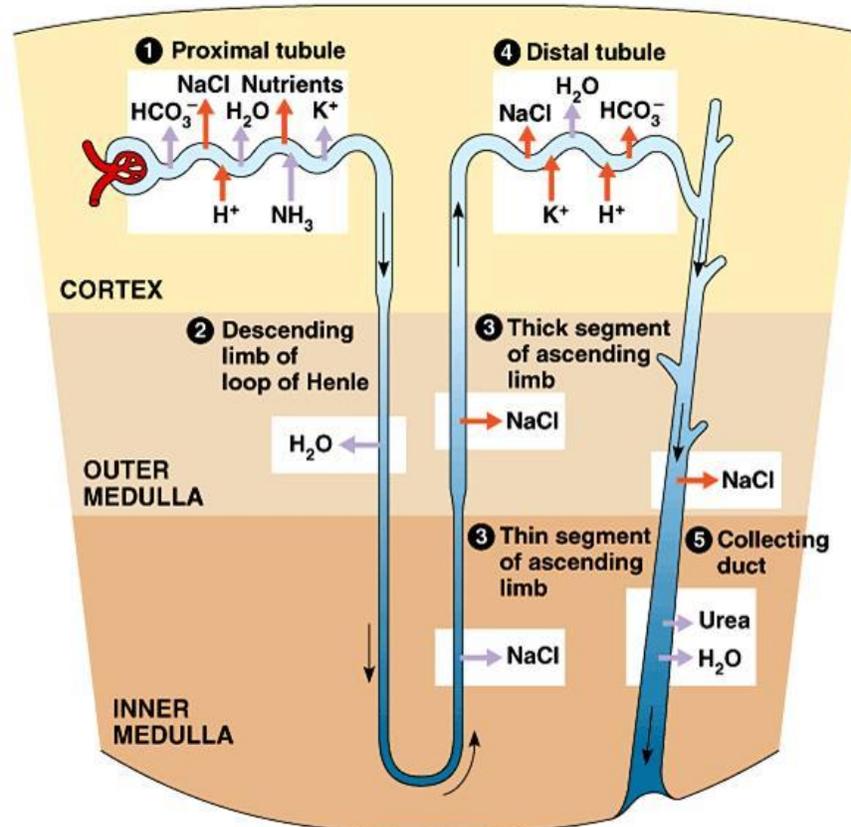
Un traitement par efavirenz est administré.

Quel est le risque ?

Elimination

Plusieurs mécanismes :

- modification du pH urinaire
- compétition pour le transport actif, la sécrétion tubulaire...



L'exemple d'un anti-infectieux

- L'imipénème : β -lactamine) dégradée par déhydropeptidase I
- Association cilastatine
→ diminue son élimination (Tienam[®])

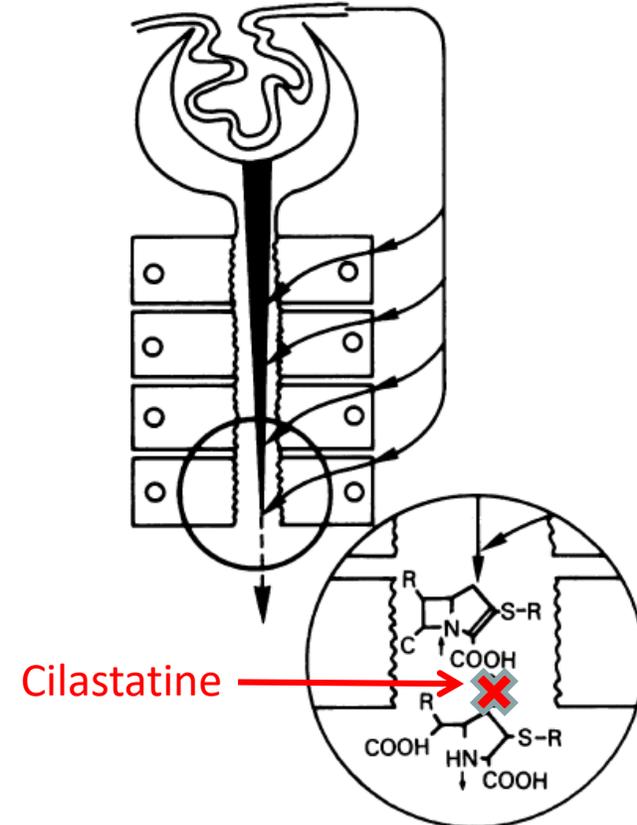


Figure 1 Schematic diagram of the metabolism of imipenem. Imipenem is excreted by glomerular filtration and partially by tubular secretion. Both fractions undergo hydrolysis by a renal brush border dehydropeptidase.

Interactions pharmacodynamiques

Interactions pharmacodynamiques

- Effets opposés

- ✓ Ex: L-dopa (agoniste dopamine) + NLP (antagoniste dopamine)

- Effets additifs

- ✓ Parfois recherchés = associations de médicaments avec objectif thérapeutique commun (ex: association d'antihypertenseurs)

- ✓ Parfois non = associations d'effets indésirables (ex: NLP + érythromycine IV et risque d'allongement du QT)

- ➔ Nécessitent une surveillance accrue (ex: antiagrégant plaquettaire + anticoagulant = risque hémorragique)

L'exemple des antalgiques

- Morphine + buprénorphine = contre-indication
 - ✓ Morphine : agonistes R μ (et κ)
 - ✓ Buprénorphine : agoniste partiel R μ (dissociation lente R μ), antagoniste R κ

→ Risque de syndrome de sevrage si posologique inadéquate
- Interaction recherchée : buprénorphine + naloxone (Suboxone[®])
 - ✓ Naloxone : antagoniste R μ non absorbé par voie orale

Conclusion

- Beaucoup de médicaments susceptibles d'avoir des interactions, toutes ne sont pas cliniquement significatives
- Attention particulièrement :
 - ✓ Médicaments à marge thérapeutique étroite
 - ✓ Inducteurs et inhibiteurs enzymatiques
 - ✓ Polymédication
 - ✓ Sujet âgés, insuffisants rénaux

Mentions légales

L'ensemble de ce document relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle. Tous les droits de reproduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Ce document est interdit à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées aux Instituts de Formation en Soins Infirmiers de la région Rhône-Alpes.

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits dans les Instituts de Formation en Soins Infirmiers de la région Rhône-Alpes, et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.