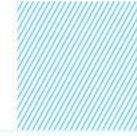


Service Hospitalo-Universitaire

L
Y
N



PHARMACOLOGIE - TOXICOLOGIE

EVALUATION CLINIQUE DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ET DES NIVEAUX DE PRÉCAUTION ASSOCIÉS

Dr. A. Gouraud

16 NOV 2023

HCL
HOSPICES CIVILS
DE LYON

www.chu-lyon.fr

CAS CLINIQUE

Patient de 65 ans
ATCD
HTA -> amlodipine/olmésartan
hypercholesterolémie



2013 découverte d'une HPN. Instauration de ciclosporine, posaconazole et support transfusionnel

14/08/2013 au décours d'une transfusion douleur thoracique aigue ECG sus décalage ST transfert en cardiologie.
Thromboaspiration et instauration de aspirine 75 mg, atorvastatine 80 mg, bisoprolol 2,5 mg

entre le 20/08 et le 06/09, le patient est vu à 5 reprises en consultation pour le suivi de sa pathologie hématologique. Il est asymptomatique, il existe cependant une dégradation progressive de la fonction rénale. Le 06/09, les CPK sont à 3N, le bilan hépatique est normal.

DÉFINITIONS

- Modification par une substance des effets d'un médicament se traduisant par l'apparition ou la majoration d'effets indésirables ou à une moindre efficacité de ce médicament
- Mécanismes possibles
 - Interaction pharmacodynamiques : variation directe de l'effet du médicament
 - Interactions pharmacocinétiques : variation de la concentration en forme active du médicament

INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES

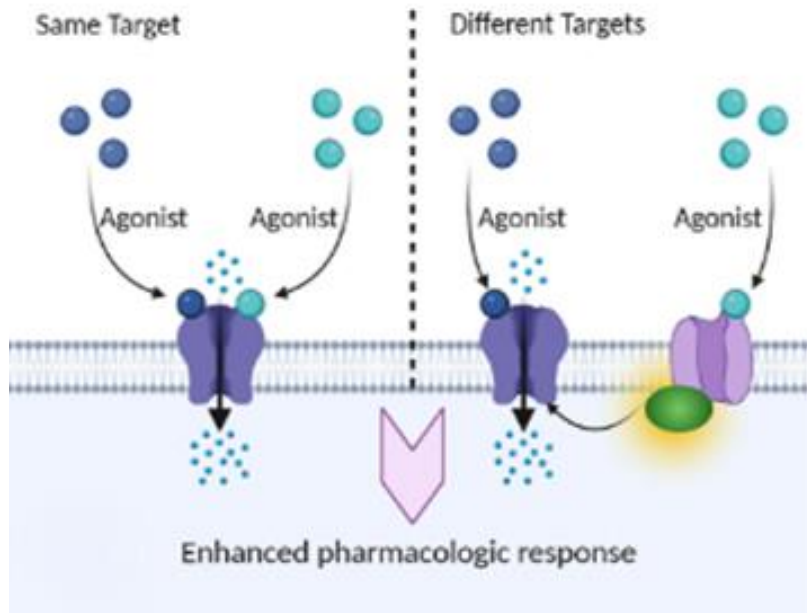
Adverse drug reactions



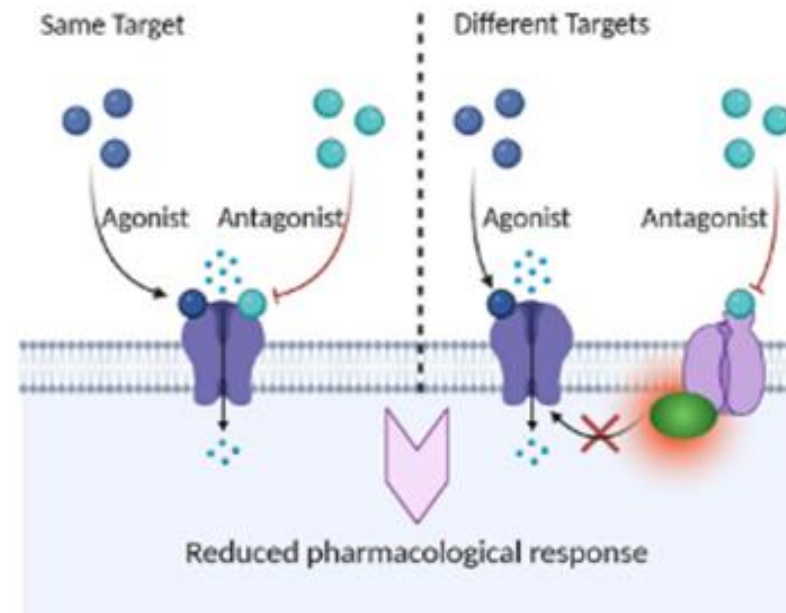
Reduced therapeutic effects



Pharmacodynamic additive effects



Pharmacodynamic antagonistic effects



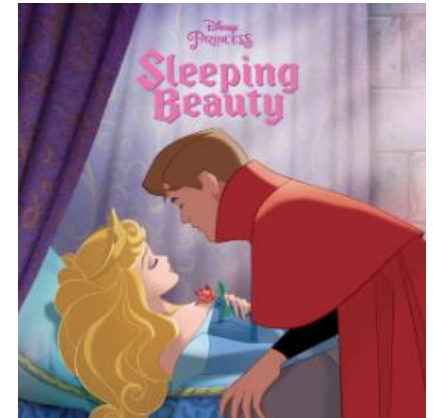
EFFETS ADDITIFS OU SYNERGIQUES

- SNC :
 - Sédatifs/hypnotiques/opiacés
 - Syndrome sérotoninergique ...
- Effets CV :
 - Bradycardie,
 - Allongement du QT et TdP
 - Saignements
- Effets métaboliques
 - Hypo/hyper kaliémie, natrémie, glycémie ...
- Autres
 - Angiooedème bradykinine



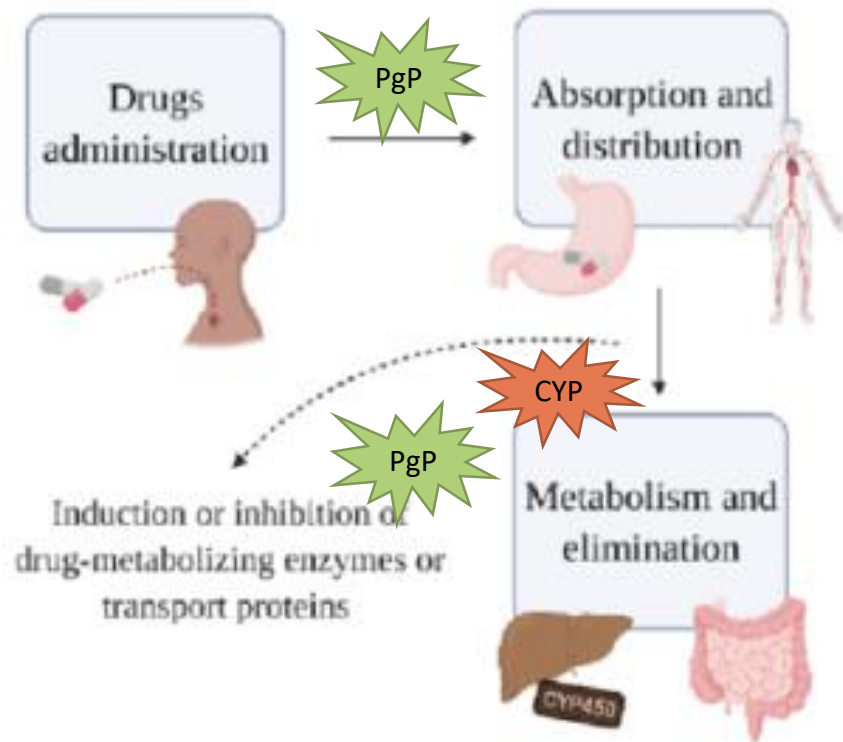
EFFETS ADDITIFS ANTAGONISTES

- Utilisation comme antidote : flumazenil, naloxone ...



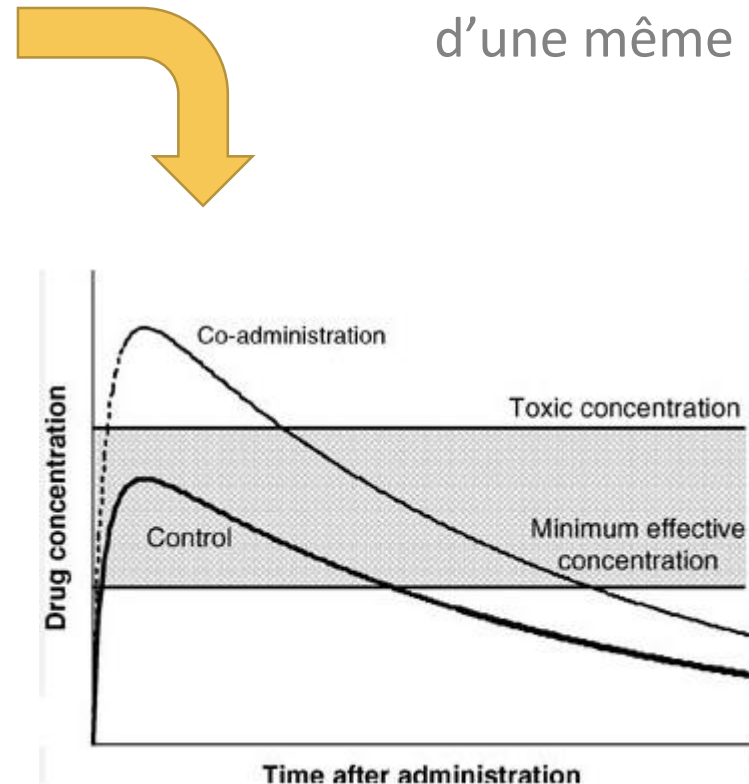
- Risque de perte d'efficacité voire de sevrage
 - Methadone/Nalmefene

INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES



- Modification d'une ou plusieurs étapes de la PK du médicament

Variable d'un médicament à l'autre au sein d'une même classe thérapeutique



- ICH M12/ FDA Guidance -> Interactions PK
 - « victime » :
 - identification des voies métaboliques in vitro (CYP et non CYP).
 - Investigations cliniques si une voie métabolique contribue à + de 25% de l'élimination du médicament
 - études cliniques avec un inducteur puissant
 - « auteur » :
 - estimation du risque d'inhibition (études PBPK)
 - Estimation du risque d'induction (essais sur hépatocytes)
 - études cliniques avec un substrat de(s) l'enzyme(s) identifiée(s) comme à risque d'inhibition/induction

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'in

Substances actives pouvant **augmenter** les concentrations plasmatiques

Les substances inhibant l'activité de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome inhibiteurs de protéase tels qu'indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, s nelfinavir, bocéprévir ; antifongiques azolés tels que kétoconazole, itrac voriconazole ; certains macrolides tels qu'érythromycine, clarithromyci pourraient diminuer le métabolisme d'imatinib et donc augmenter les c l'imatinib. Une augmentation significative de l'exposition systémique à de la C_{max} et de l'ASC (Aire sous la courbe) ont respectivement été au observée chez des volontaires sains lors de l'administration d'une dose inhibiteur du CYP3A4). La prudence est requise lorsque Glivec est adm CYP3A4.

Substances actives pouvant **diminuer** les concentrations plasmatiques

Les substances agissant comme inducteurs de l'activité du CYP3A4 (pa phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, fosphénytoïne, perforatum (millepertuis)) pourraient réduire significativement l'exposi potentiellement augmenter le risque d'échec thérapeutique. Un traita rifampicine à doses multiples suivies d'une dose unique de Glivec dimini diminution de C_{max} et de l'ASC_(0-infini) d'au moins 50%. Des résul sans traitement par rifampicine. Des résul gliomes malins traités par Glivec carbamazépine, l'oxcarbazépine par rapport à l'oxcarbazépine sans inducteur con carbamazépine, l'oxcarbazépine du CYP3A4 dev

38,409 very severe DDI alerts were generated, of which 88.2% were overridden by the prescriber.

Interactions médicamenteuses, cytoch

Substrats des cytochromes P450 et de la Pgp

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp
acénocoumarol									
acide méfénamique									
acide valproïque									
agomélatine									
alfentanil									
alprazolam									
amiodarone									
amiriphtiline									
amlodipine									
apixaban									
aniprazole									
artéméthér									
atazanavir									
atomoxétine									
atorvastatine									
bisoprolol									
bocéprevir									
bortézomib									
bosentan									
bromocriptine									
bupropione									
cabotegravir									
captoprène									
fosfamide									
imatinib									
imipramine									
indinavir									
irbésartan									
isradipine									
itraconazole									
kétoconazole									
lansoprazole									
ledipasvir									
lebrozole									
levomépromazine									

concentration plasmatique peut être modifié

augmente la valeur moyenne de la C_{max} et l'ASC de l' (CYP3A4), respectivement 2 fois et 3,5 fois, indiquant ainsi une ir Glivec doit donc être associé avec prudence à des substrats du CY étroit (par exemple : ciclosporine, pimozide, tacrolimus, sirolimus fentanil, alfentanil, terféndine, bortézomib, docétaxel et quinidi augmenter la concentration plasmatique d'autres médicaments m exemple triazolo-benzodiazépines, inhibiteurs calciques de type d de l'HMG-CoA réductase, c'est à dire les statines, etc.).

En raison des risques connus d'augmentation des saignements ass exemple hémorragie), les patients nécessitant un traitement antico l'héparine standard ou de bas poids moléculaire au lieu de dérivés warfarine.



- 0,3-0,5% des ordonnances avec une association CI
- En France 2% des EI signalés à la PV
- 1% des hospitalisations en général
- 2-5% des admissions à l'hôpital des personnes âgées
- Rarement une cause de retrait du médicament

Table 1. Examples of drugs withdrawn from the market because of interactions with other drugs

Drug	Therapeutic use	Date withdrawn	Primary safety risk
Mibefradil	Angina and hypertension	1998	HMG-CoA reductase inhibitor ('statin')-induced rhabdomyolysis QTc prolongation ^a and TdP
Terfenadine	Allergic rhinitis and urticaria	1998	QTc prolongation ^a and TdP
Astemizole	Allergic rhinitis and urticaria	1999	QTc prolongation and TdP
Cisapride	Gastroesophageal reflux disease	2000	QTc prolongation ^a and TdP
Levacetylmethadol	Opiate dependence and severe pain	2001	QTc prolongation ^a and TdP
Cerivastatin	Hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia	2001	Statin-induced rhabdomyolysis
Dofetilide	Atrial fibrillation and atrial flutter	2004	QTc prolongation and TdP

a Evidence of greater risk in women.

QTc = corrected QT interval; TdP = torsades de pointes.

TABLE 4 | Drugs most frequently found among severe cases, ATC fifth and third level n = 8,484.

Drugs	n (%)
ATC fifth level	
Fluindione	895 (11)
Aspirin	690 (8)
Warfarin	244 (3)
Clopidogrel	243 (3)
Amiodarone	224 (3)
Enoxaparin	186 (2)
Amoxicillin ^a	168 (2)
Furosemide	156 (2)
Dabigatran	148 (2)
Escitalopram	125 (1)
ATC third level	
Antithrombotic agents	2,919 (34)
Antidepressants	416 (5)
Antipsychotics	274 (3)
Immunosuppressants	271 (3)
Antiarrhythmics, classes 1 and 3	233 (3)
Opioids	226 (3)
Antiinflammatory and antirheumatic products, nonsteroids (NSAIDs)	216 (3)
Beta-lactam antibacterials, penicillins	207 (2)
Antiepileptics	165 (2)
High-ceiling diuretics	162 (2)

^aWith or without clavulanic acid.

COMMENT IDENTIFIER LES MÉDICAMENTS A RISQUE

CRITÈRES A PRIORI

- « Victime »
 - à marge thérapeutique étroite
 - Données in vitro : voie métabolique unique ou très majoritaire
 - +/- Organes cibles « à risque » (CV, métabolique, SNC, hémato ...)
- Auteur : force de l'induction/inhibition
- Pour le IAM PD extrapolation à partir d'autres médicaments de la classe

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5
losartan				■				■
maprotiline						■		
médroxyprogestérone								■
méfloquine								■
méloxicam				■				■
méthadone		■				■		■
méthylprednisolone								■
métoprolol						■		■
miansérine	■					■		■
midazolam								■
mifépristone (RU486)								■
mirtazapine		■				■		■
moclobémide				■				■
modafinil								■

CRITÈRES A POSTERIORI

- Cas cliniques bien documentés
- Etudes in vivo

EXEMPLES

MÉDICAMENTS À MARGE THÉRAPEUTIQUE ÉTROITE (LISTE NON EXHAUSTIVE)

- Cardiotropes :
 - Antiarythmiques, bêta-bloquants, digoxine
- AVK
- Lithium
- Théophylline
- Colchicine
- Immunosuppresseurs
- MTX
- Sulfamides hypoglycémiants

EXEMPLES

MÉDICAMENTS A RISQUE POTENTIELLEMENT GRAVE ET DIFFICILEMENT PRÉVISIBLE

- Médicaments allongeant le QT
- Sérotoninergiques (IMAO)
- Statines
- Vasoconstricteurs/ dihydroergotamine

Table 3 Drugs and drug classes with a high risk of involvement in serious drug–drug interactions based on pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) mechanisms

Classes	Mechanism: PK, PD or PK and PD	Individual drugs
Anti-arrhythmics	PK and PD	Amiodarone, digoxin †
Anticoagulants	PK and PD	Warfarin, DOAC
Antibiotics	PK	Ciprofloxacin, erythromycin, rifampicin
Platelet inhibitors	PD	Clopidogrel, aspirin
Potassium agents	PD	Spironolactone, amiloride
Anti-seizure agents	PK and PD	Barbiturates, carbamazepine, phenytoin
Azole anti-fungals	PK	Fluconazole, itraconazole, ketaconazole, voriconazole
Calcium channel blockers	PK	Diltiazem, verapamil
Cytotoxics	PK and PD	Azathioprine, methotrexate
Hypolipidaemics	PK and PD	Gemfibrozil
Immunosuppressants (calcineurin inhibitors)	PK	Cyclosporin, everolimus, sirolimus, tacrolimus
Macrolide antibiotics	PK	Clarithromycin, erythromycin
MAO inhibitors‡,§	PD	Phenelzine, tranylcypromine, moclobemide
Protease inhibitors	PK	Ritonavir
Psychotropics (SSRI, antipsychotics)	PK and PD	Fluoxetine , lithium, paroxetine
Others	PK	Allopurinol, St John's wort, colchicine, theophylline

NIVEAUX DE CONTRAINTE

BALANCE BÉNÉFICE/RISQUE

- Nature et gravité du risque
- Intensité de l'effet inducteur/inhibiteur
- Possibilité de surveillance / prévention
- Nature de la pathologie traitée
- Existence d'alternatives thérapeutiques

Présentation des 4 niveaux de recommandations présents sur les notices de médicament	
Niveau de recommandations	Définition
Contre-indication	Ce niveau correspond à une interdiction. Les médicaments ne doivent pas être pris dans les conditions susceptibles de créer l'interaction.
Association déconseillée	L'association des médicaments doit être évitée, sauf si le médecin estime que le bénéfice est plus important que le risque. Cela peut imposer une surveillance pendant le traitement.
Précaution d'emploi	L'association des médicaments est possible à condition que certaines précautions soient prises : adaptation des doses, prises décalées, surveillance particulière, etc.
À prendre en compte	L'interaction correspond généralement à une addition des effets indésirables des médicaments. Le médecin doit évaluer la situation et donner les recommandations nécessaires s'il prescrit ensemble 2 médicaments qui génèrent un cumul d'effets indésirables.

CONTRE- INDICATION / DÉCONSEILLÉE

- Risque potentiellement grave
 - Imprévisible -> CI
 - Monitoring possible -> DEC
- Alternatives thérapeutiques/ absence
 - Possibles -> CI
 - Non satisfaisantes -> DEC

- Ac fusidique/ statine
 - Mécanisme IAM : non élucidé
 - Risque rhabdomyolyse : vigibase 2016 82 cas dt 24% de décès
 - Monitoring impossible
 - Alternatives ?
 - Ac fusidique : non envisageable dans certaines ostéite
 - Statine : absence thérapeutique généralement possible pour quelques mois



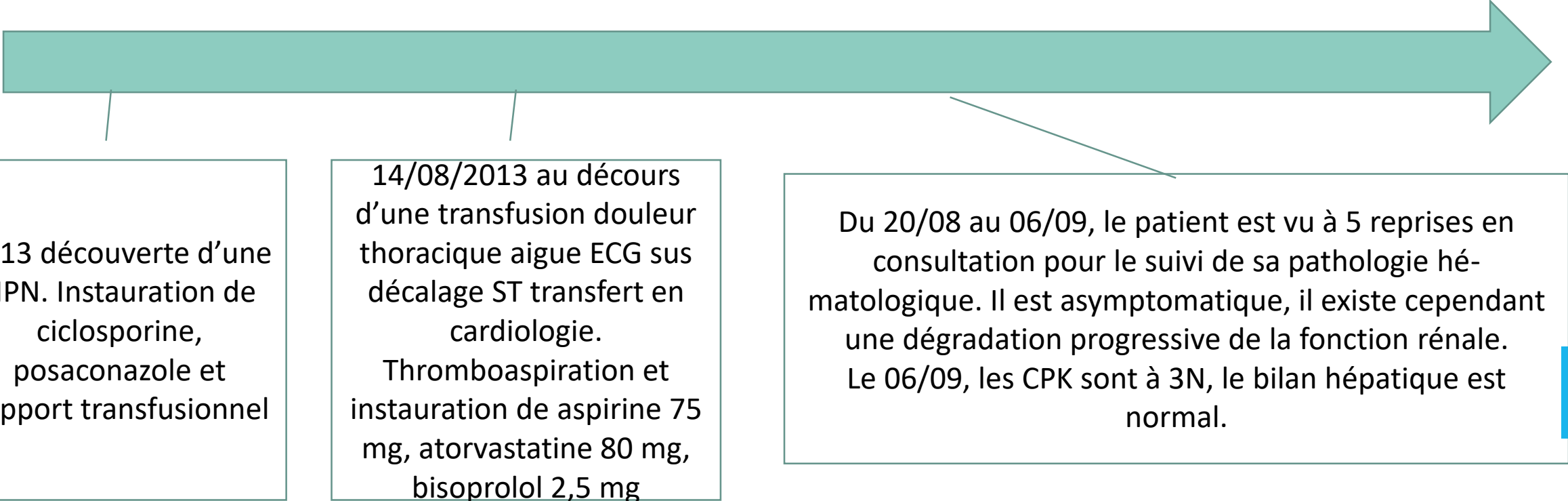
Contre-Indication

PRÉCAUTION D'EMPLOI/ A PRENDRE EN COMPTE

- Cas les plus fréquents
- Surveillance ou prévention possible (adaptation de dose, monitoring biologique...)
- Conduite à tenir à adapter au niveau individuel

CAS CLINIQUE

Patient de 65 ans
ATCD
HTA -> amlodipine/olmésartan
hypercholesterolémie



2013 découverte d'une HPN. Instauration de ciclosporine, posaconazole et support transfusionnel

14/08/2013 au décours d'une transfusion douleur thoracique aigue ECG sus décalage ST transfert en cardiologie.
Thromboaspiration et instauration de aspirine 75 mg, atorvastatine 80 mg, bisoprolol 2,5 mg

Du 20/08 au 06/09, le patient est vu à 5 reprises en consultation pour le suivi de sa pathologie hématologique. Il est asymptomatique, il existe cependant une dégradation progressive de la fonction rénale. Le 06/09, les CPK sont à 3N, le bilan hépatique est normal.

CAS CLINIQUE

ATORVASTATINE

Voir aussi : inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) - médicaments à l'origine d'atteintes musculaires - substrats à risque du CYP3A4

+ POSACONAZOLE

Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'inhibiteur de l'HMG-CoA réductase).

CONTRE-INDICATION

+ CICLOSPORINE

Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme de l'hypocholestérolémiant).

Précaution d'emploi

Ne pas dépasser la posologie de 10mg/jour d'atorvastatine. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint à cette posologie, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.

- Atorvastatine
 - RCP : métabolisé par le CYP3A4, métabolites actifs sur HMG-CoA
 - HUG : voies métaboliques principales CYP3A4 et Pgp
- IAM 1 : posaconazole
 - inhibiteur puissant du CYP3A4
- IAM 2 : ciclosporine :
 - Inhibition CYP3A4 et plus vraisemblablement transporteurs (OATP)
 - étude VS : 2,5 mg/kg de ciclosporine -> AUC atorvastatine x15



10/09 : le patient consulte pour myalgies diffuses, majeures au niveau des pectoraux et urines foncées.
 créatininémie est à 125µmol/L (DFG 51mL/min), les CPK à 60N, la myoglobine à 6747µg/L, ASAT 5N, ALAT 1.05N, le reste du bilan est normal.
 Le Tahor est arrêté, le patient est hydraté. Néoral et Noxafil sont poursuivi.

Par la suite malgré hydratation, poursuite de la dégradation rénale avec créat jusqu'à 656µmol/l, CPK jusqu'à 1500N

- Thésaurus Interaction (MAJ sept 2023)

[file:///C:/Users/gouraudau/Downloads/20230915-thesaurus-interactions-medicamenteuses-septembre-2023%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/gouraudau/Downloads/20230915-thesaurus-interactions-medicamenteuses-septembre-2023%20(1).pdf)

- Drug Interactions Flockhart Table

<https://drug-interactions.medicine.iu.edu/MainTable.aspx>

Inhibitors

Inhibitors compete with other drugs for a particular enzyme thus affecting the optimal level of metabolism of the substrate drug which in many cases affect the individual's response to that particular medication, e.g. making it ineffective.

- A **Strong inhibitor** is one that causes a ≥ 5 -fold increase in the plasma AUC values or more than 80% decrease in clearance.
- A **Moderate inhibitor** is one that causes a 2-fold to < 5 -fold increase in the plasma AUC values or 50-80% decrease in clearance.
- A **Weak inhibitor** is one that causes a ≥ 1.25 -fold but < 2 -fold increase in the plasma AUC values or 20-50% decrease in clearance.
- **In-Vitro Only** In-Vitro Only evidence only.
- **TBD** Inhibitor strength level is under review.

1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5
amiodarone ■	clopidogrel ■	abiraterone ■	amiodarone ■	armodafinil ■	abiraterone ■	■	adagrasib ■
cimetidine ■	thiotepa ■	clopidogrel ■	capecitabine ■	chloramphenicol ■	amiodarone ■	diethyl-dithiocarbamate ■	amlodipine (3a5) ■
ciprofloxacin ■	ticlopidine ■	deferasirox ■	ceritinib ■	cimetidine ■	bupropion ■	disulfiram ■	aprepitant ■
citalopram ■	voriconazole ■	efavirenz ■	efavirenz ■	citalopram ■	celecoxib ■	quercetin ■	atomoxetine ■
efavirenz ■		gemfibrozil ■	fenofibrate ■	esomeprazole ■	chlorpromazine ■		boceprevir ■
fluvoxamine ■		glitazones ■	fluconazole ■	felbamate ■	cimetidine ■		ceritinib ■

- Stockley's Drug Interactions

<https://www.pharmaceuticalpress.com/products/stockleys-drug-interactions/>

QUESTIONS ?