

Interactions médicamenteuses et conséquences en pratique officinale

Alexis Le Tohic

alexis.le-tohic@universite-paris-saclay.fr

Docteur en pharmacie

DU PEO

 université
PARIS-SACLAY

FACULTÉ DE
PHARMACIE

Objectifs

- Revoir les notions basiques en pharmacologie et en pharmacocinétique
- Comprendre l'importance de ces notions dans l'appréhension des interactions médicamenteuses
- Connaître les principales interactions médicamenteuses impliquant les médicaments courants en pratique

Plan

- Rappels généraux
 - Pharmacologie
 - Pharmacodynamie
 - Absorption
 - Distribution
 - Métabolisation
 - Elimination
- Interactions médicamenteuses
 - Pharmacocinétiques
 - Absorption
 - Métabolisation
 - Elimination
 - Pharmacodynamiques
 - Allongement QT
 - Syndrome sérotoninergique
 - Effet anticholinergique
 - Dépression centrale

Rappels généraux

Pharmacologie

Définitions courantes

- **Agoniste**

- **Entier** : se fixe sur le récepteur et **provoque l'effet** pharmacodynamique attendu
- **Partiel** : se fixe sur le récepteur et **provoque l'effet** pharmacodynamique attendu mais **d'intensité moindre** que le ligand endogène

- **Antagoniste**

- Se fixe sur le récepteur de manière **plus ou moins réversible** et **empêche l'effet** pharmacodynamique de se produire

- **Inhibiteur**

- **Modulateur allostérique** : occupe une sous-entité d'une cible pharmacologique puis **module son activité** et donc **l'intensité de l'effet** pharmacodynamique attendu
- **Substrat suicide** : occupe la place du substrat d'une enzyme et **bloque définitivement son activité**

Les cibles pharmacologiques

- **Enzymes**

- Structures protéiques impliquées dans la **transformation d'un substrat** en produit, peuvent fonctionner seules ou avec des cofacteurs

- **Récepteurs**

- **Nucléaires** : situés à **l'intérieur des cellules**, supposent une entrée du ligand dans celle-ci
- **Canaux** : situés à la **surface des cellules**, impliqués dans les **échanges ioniques**
- **Couplés aux protéines G** : situés à la surface des cellules et couplés à des **chaines de signalisation** aboutissant à un effet pharmacologique

- **Systèmes de transport et de recapture**

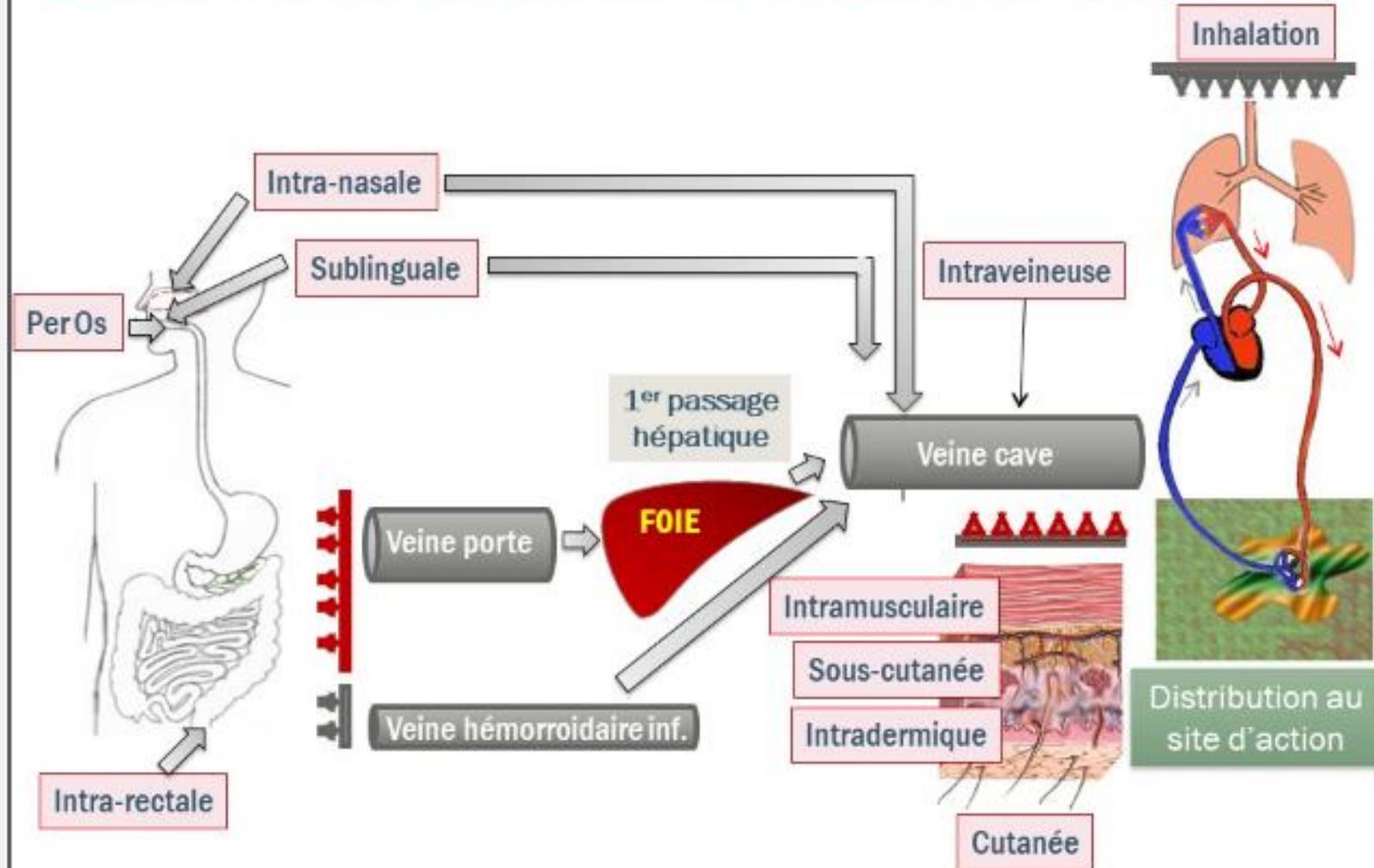
- Situés à la surface des cellules, peuvent être impliqués dans les **échanges ioniques et/ou moléculaires**

Pharmacocinétique

4 phases du devenir du médicament

- Absorption
 - Biodisponibilité
 - Libération prolongée/immédiate
- Distribution
 - Hydrophilie, lipophilie
 - Liaison aux protéines plasmatiques
- Métabolisation
 - Métabolites actifs/inactifs
- Élimination
 - Rénale
 - Clairance rénale
 - Hépatique

Différentes voies d'administration des médicaments



©PHARMACOMédicale.org

Absorption

- **Biodisponibilité**

- Fraction de la dose administrée qui **atteindra la circulation sanguine**

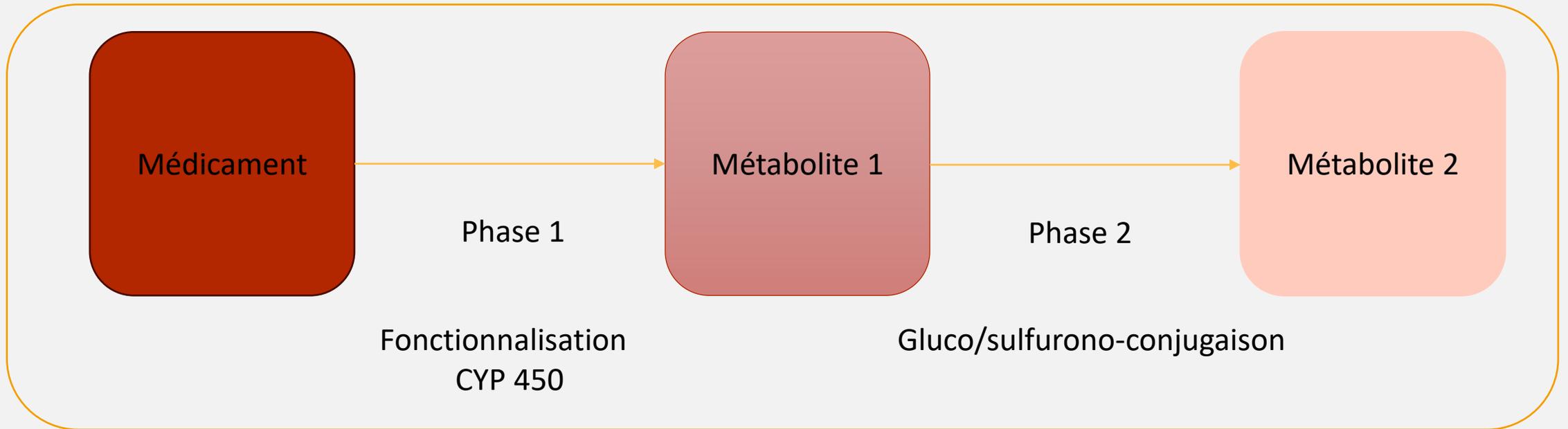
- **Modulation de l'absorption**

- Formes à **libération prolongée** : présence d'un péliculage particulier qui permet de libérer la dose de médicament petit à petit
- Formes à **libération modifiée** : peuvent faire appel à **plusieurs types de techniques** pour permettre une libération en **partie immédiate et en partie retardée** du médicament
- Formes **gastro-résistantes** : présence d'un péliculage particulier qui **résiste à l'acidité de l'estomac** et permet au médicament d'être **libéré plus loin dans le tube digestif**

Distribution

- Selon les caractéristiques du médicament
 - Médicaments **hydrophiles**
 - Circulent librement sous **forme dissoute**
 - Ont du mal à traverser seuls les barrières biologiques
 - Médicaments **lipophiles** :
 - Circulent liés aux **protéines plasmatiques**
 - Les situations entraînant une modification de ces protéines plasmatiques modifient la distribution de ces médicaments
 - **Passent plus aisément les barrières biologiques et se distribuent dans les tissus gras**

Métabolisme



Pharmacocinétique - Élimination

- Élimination rénale
 - Dans les urines
 - Diminution de l'excrétion rénale → insuffisance rénale

Stade	Description	Fonction rénale (ml/min/1.73 m2)
1	Maladie rénale sans atteinte de l'épuration	>90
2	IRC « légère »	60-89
3 A	IRC « modérée »	45-89
3 B	IRC « modérée »	30-44
4	IRC « sévère »	15-25
5	IRC « terminale »	<15

- Élimination hépatique dans les selles
 - Notion de cycle entéro-hépatique

Interactions médicamenteuses

Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques

Absorption

- **Accélération/ralentissement transit**
 - Par des **antidiarrhéiques** ou des **laxatifs**
 - Impact sur : **contraceptifs oraux**
- **Topiques gastriques et intestinaux**
 - Par des **antiacides**, des **laxatifs** ou des **argiles**
 - Impact sur : la biodisponibilité de **tous les médicaments pris par voie orale**
- **Complexation**
 - Par des **sels divalents**, le **café**
 - Impact sur : la biodisponibilité des **antibiotiques**, du **fer**
- **Diminution du pH gastrique**
 - Par des **antisécrétoires gastriques**
 - Impact sur : la biodisponibilité des **inhibiteurs de tyrosine kinases**
- **P-gp**
 - Par des **inducteurs** ou **inhibiteurs**
 - Impact sur : la biodisponibilité de **certains médicaments**

La P-gp

- **Transporteur d'efflux** impliqué dans la **limitation de la biodisponibilité des médicaments** et dans la **résistance des tumeurs à ceux-ci**
- **Inducteurs** courants: **carbamazépine, millepertuis, névirapine, rifabutine, rifampicine, ...**
- **Inhibiteurs** courants: antiarythmiques (**amiodarone, vérapamil**), antifongiques azolés par voie orale (itraconazole), antidépresseurs (**fluoxétine, paroxétine**), ...

P-gp

Inhibiteurs

Echinacée

Stimulation de l'immunité

Graviola

Anti-oxydant, anticancer

Pamplemousse

Inducteurs

Millepertuis

Troubles dépressifs

Métabolisation

- Les cytochromes :
 - Enzymes impliquées dans le **métabolisme** de phase I des médicaments
 - Les majoritaires
 - **CYP 1A2**
 - **CYP 2C8, 2C9, 2C19 et 2D6**
 - **CYP 3A4**
 - Le plus **important en quantité**, métabolise la **grande majorité des médicaments**
- Le métabolisme fait en général intervenir plusieurs cytochromes
 - Quand un médicament est **métabolisé par un cytochrome préférentiel** → **risque d'interaction élevé**

CYP 450 1A2

Inhibiteurs

Antidépresseurs:
fluvoxamine

Antibiotiques:
ciprofloxacine

Inducteurs

Tabac

CYP 450 2C8, 9, 19

Inhibiteurs

Antifongiques:
miconazole, voriconazole, terbinafine

Antiagrégants plaquettaires:
clopidogrel

Antibiotiques:
triméthoprime

Inducteurs

Millepertuis

Antibiotiques:
rifampicine, rifabutine

Antiépileptiques:
carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital

Antirétroviraux:
efavirenz, névirapine

Antifongiques:
griséofulvine

CYP 450 2D6

Inhibiteurs

Antidépresseurs:
fluoxétine, paroxétine

Inducteurs

CYP 450 3A4

Inhibiteurs

Antifongiques azolés:
fluconazole, itraconazole

Antibiotiques:
macrolides (érythromycine, clarithromycine)

Antiarythmiques:
Vérapamil, diltiazem, amiodarone

Inhibiteurs de protéase boostés par ritonavir

Pamplemousse

Inducteurs

Millepertuis

Antibiotiques:
rifampicine, rifabutine

Antiépileptiques:
carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital

Antirétroviraux:
efavirenz, névirapine

Antifongiques:
griséofulvine

CYP 450 1A2

Inhibiteurs

Echinacée

Stimulation de l'immunité

Spiruline

Super-aliment

Inducteurs

CYP 450 2C8, 9, 19

Inhibiteurs

Baie de Goji
Anti-oxydant

Chardon-Marie
Détoxifiant hépatique, cholérétique,
cholagogue

Valériane
Trouble du sommeil

Inducteurs

Millepertuis
Troubles dépressifs

CYP 450 3A4

Inhibiteurs

Aloe Vera

Anti-inflammation, anticancer

Curcuma

Anti-inflammatoire, antioxydant

Gui

Anticancer

Thé vert

Anti-oxydant

Valériane

Trouble du sommeil

Inducteurs

Chardon-Marie

Détoxifiant hépatique, cholérétique,
cholagogue

Ginseng

Stimulant

Outils et référentiels disponibles

- **Hédrine**

- Base de données médicaments et phytothérapie
- Permet l'analyse d'interaction

- **MSKCC**

- About Herbs – <https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs/search>

- **Livret de l'AFSOS**

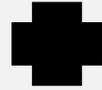
- Cf bibliographie

Déficit enzymatique

- DPD = Dihydro-Pyrimidine Déshydrogénase
 - Impliquée dans le **métabolisme des bases pyrimidiques de l'ADN**
 - Estimé par la **mesure de l'uracilémie**
- Déficit enzymatique
 - Associé à un **risque plus important de toxicité en cas d'administration de fluoropyrimidines** (5-fluorouracile et capécitabine)
- Mention **« résultat d'uracilémie pris en compte »** obligatoire pour les prescriptions en ville de capécitabine

Interactions avec autres substances

Métronidazole



Alcool

Effet antabuse

Effet antabuse:

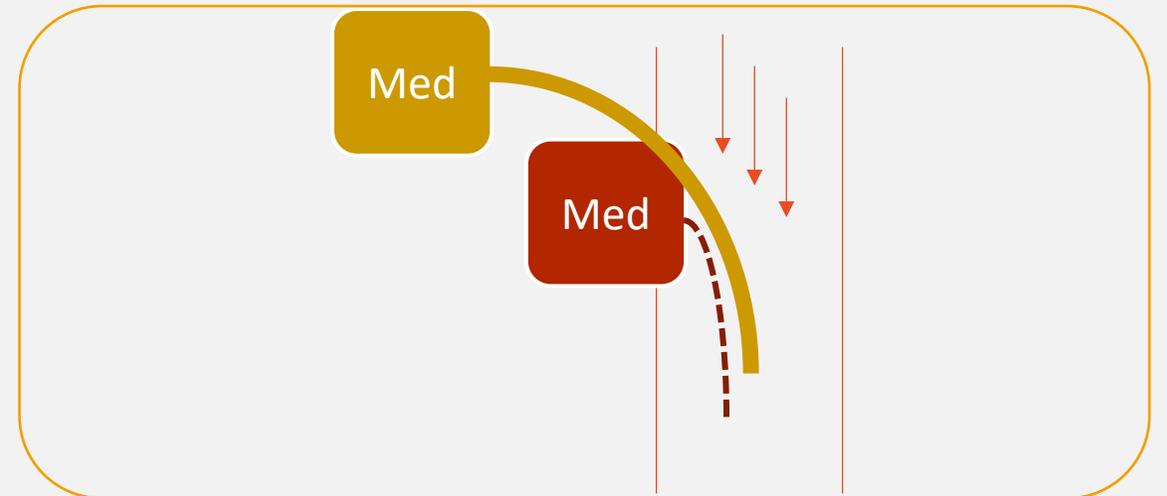
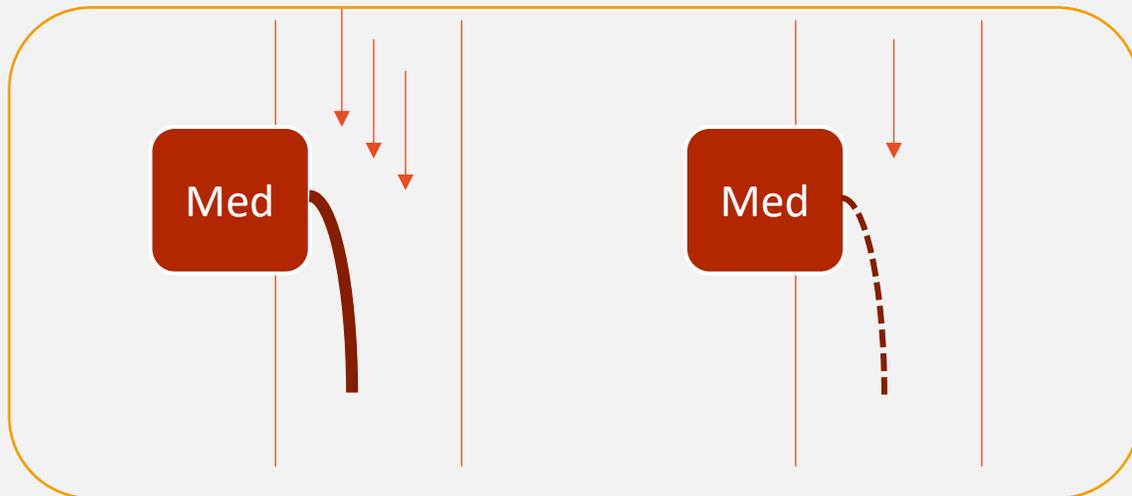
- Céphalées, vertiges
- Flush cutané, sueurs
- Chute de la TA avec tachycardie
- Potentiel collapsus cardiovasculaire

Autres médicaments impliqués:

- Gliclazide
- Glibenclamide
- Griseofulvine
- Kétoconazole
- Secnidazole et tinidazole

Médicaments et rein

- Présence d'une insuffisance rénale
 - Risque de diminution de l'élimination du médicament
 - Accumulation dans l'organisme
 - Surexposition au médicament et toxicité
- Compétition pour l'élimination rénale



Interactions médicamenteuses

Amoxicilline
Phénoxy méthylpénicilline
Cloxacilline
Pivmécillinam



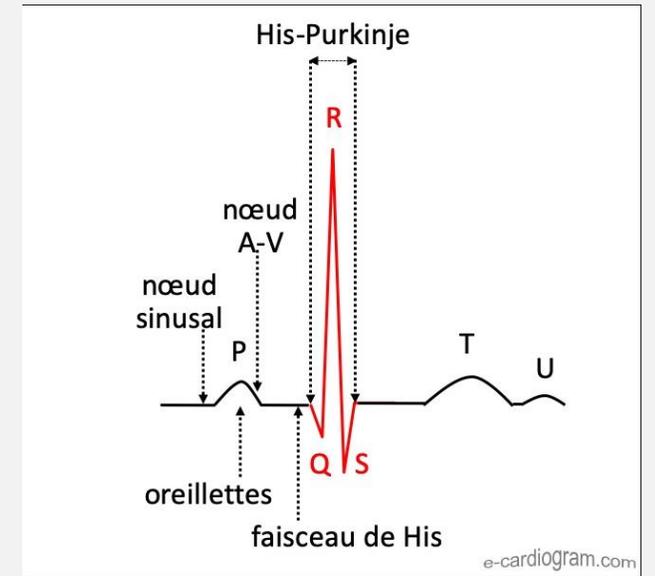
Méthotrexate

Compétition au niveau de l'élimination rénale pouvant aboutir à une accumulation de méthotrexate

Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques

Allongement de l'intervalle QT

- Trouble de la conduction cardiaque
 - Allongement de l'intervalle entre l'onde Q et l'onde T
 - Aboutit à des torsades de pointes sur l'ECG
 - Peut terminer en fibrillation ventriculaire conduisant au décès du patient



Médicaments impliqués

- Les **antiarythmiques**
 - Sotalol
 - Flecaïnide
 - Amiodarone
- Les **antidépresseurs**
 - Citalopram et escitalopram (dans une moindre mesure aux doses maximales)
- **Antiémétiques**
 - Dompéridone, métoclopramide
 - Ondansétron
- **Antibiotiques**
 - Fluoroquinolones
 - Macrolides
- **Autres**
 - Halopéridol
 - Hydroxyzine

Facteurs de risque identifiés

- **Dyskaliémies**

- Hypo ou hyperkaliémie
- Induites par des **états pathologiques** (vomissements ou diarrhées) ou des **médicaments** (diurétiques)

- **Troubles thyroïdiens**

- **Alcoolisation**

- Prise de **médicaments bradycardisants**

- Ivabradine
- Anticholinergiques

Syndrome sérotoninergique

- Résulte de la **suractivation du système sérotoninergique**
 - Par association synergique de médicaments
- Symptômes :
 - **Altération de l'état mental** : confusion, agitation
 - **Hyperactivité autonome** : tachycardie, hyperthermie, hypersudation
 - **Troubles neuromusculaires** : tremblements

Médicaments impliqués

- **Antidépresseurs**

- Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

- **Antiémétiques**

- Sétrons (antagonistes 5HT-3)

- **Médicaments de la migraine**

- Triptans (agonistes 5HT1)

- **Antalgiques**

- Tramadol
- Morphiniques

Effets anticholinergiques

- Conséquence du **blocage des récepteurs cholinergiques**
 - **Périphériques**: sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire, troubles de l'accommodation
 - **Centraux**: syndrome confusionnel
- Peut être provoqué par des médicaments anticholinergiques utilisés précisément pour cet effet ...
- Mais aussi par des médicaments autres qui ont une **composante anticholinergique** et dont l'effet est indésirable

Effets anticholinergiques

- Médicaments à composante anticholinergique les plus courants à l'officine:
 - **Antihistaminique H1:** hydroxyzine, doxylamine, oxométhane
 - **Neuroleptique:** clozapine, quétiapine, olanzapine
 - **Antidépresseurs imipraminiques:** clomipramine
 - **Antidépresseurs non-imipraminiques:** paroxétine
 - **Antalgiques:** néfopam

Majoration de la dépression centrale

- Médicaments dits « sédatifs »
- Risque chez le sujet âgé
 - Confusion
 - Chutes
 - Pertes de mémoire à long terme
- Risque en cas de conduite de véhicule

Médicaments psychotropes

Hypnotiques

- Demi-vies très courtes:
 - Zolpidem (Stilnox[®])
 - Zopiclone (Imovane[®])
- Demi-vies courtes
 - Loprazolam (Havlane[®])
 - Lormétazépam (Noctamide[®])

Anxiolytiques

- Demi-vies courtes:
 - Clotiazépam (Vérantran[®])
 - Utiliser le dosage faible de préférence
 - Oxazépam (Séresta[®])

A éviter **chez le sujet âgé**: bromazépam (Lexomil[®]), diazépam (Valium[®]) et Prazépam (Lysanxia[®])

Objectifs

- Revoir les notions basiques en pharmacologie et en pharmacocinétique
- Comprendre l'importance de ces notions dans l'appréhension des interactions médicamenteuses
- Connaître les principales interactions médicamenteuses impliquant les médicaments courants en pratique

Bibliographie

E. Benoit. Allongement de l'intervalle QT et médicaments. Quelle prise en charge? [Internet]. [cité 9 juill 2024]. Disponible sur: https://www.phnvh.ch/upload/docs/application/pdf/2020-08/synthese_allongement_qt_2019.pdf

Taboulet P. Complexe QRS [Internet]. e-cardiogram. 2019 [cité 9 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cardiogram.com/complexe-grs/>

Différents types de structure sur lesquelles agissent les médicaments [Internet]. [cité 21 mars 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacologie-medicale-vue-d-ensemble/32-differents-types-de-structure-sur-lesquelles-agissent-les-medicaments>

Etapes du devenir du médicament [Internet]. [cité 8 juill 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament>

VIDAL [Internet]. [cité 8 juill 2024]. Fluoropyrimidines : rechercher un déficit en DPD avant de commencer le traitement. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30412-fluoropyrimidines-rechercher-un-deficit-en-dpd-avant-de-commencer-le-traitement.html>

Maladie rénale chronique - insuffisance rénale | Fiche santé HCL [Internet]. [cité 8 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.chu-lyon.fr/maladie-renale-chronique>

Notion d'antagoniste [Internet]. [cité 8 juill 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacologie-medicale-vue-d-ensemble/34-relations-concentration-effets/66-notion-d-antagoniste>

Institut national de santé publique du Québec [Internet]. [cité 9 juill 2024]. Prise en charge du syndrome sérotoninergique | INSPQ. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique/prise-en-charge-du-syndrome-serotoninergique>