

Interactions médicamenteuses

- Introduction
- Théorie
 - Ph. dynam.
 - Ph. cinét.
 - absorption
 - distribution
 - métabolisme
 - élimination
 - transport
- Cas particuliers
- Gestion
- Conclusion


Deux mécanismes d'interaction

- Interaction pharmacodynamique :
 - Effets divergents
 - Addition d'effets convergents
- Interaction pharmacocinétique :
 - Absorption perturbée
 - *Distribution perturbée*
 - Métabolisme perturbé
 - Élimination rénale réduite

Transports cellulaires perturbés **NEW!**

3

johnny.beney@ichv.ch Institut Central des Hôpitaux Valaisans – Département de pharmacie



Interactions médicamenteuses


- Introduction
- Théorie
 - Ph. dynam.
 - Ph. cinét.
 - absorption
 - distribution
 - métabolisme
 - élimination
 - transport
- Cas particuliers
- Gestion
- Conclusion

Effets divergents

- Anticholestérasiques (donépézil, galantamine, rivastigmine) + anticholinergique (toltérodine, oxybutinine) : effet antagoniste
- Antihypertenseurs (IEC en part.) + AINS :
 - Élévation en moyenne de 5 mm HG,
 - élévation plus importante possible
 - contrôler la pression à l'introduction

4

johnny.beney@ichv.ch Institut Central des Hôpitaux Valaisans – Département de pharmacie




Interactions médicamenteuses

- Introduction
- Théorie
- Ph. dynam.
- Ph. cinét.
- absorption
- distribution
- métabolisme
- élimination
- transport
- Cas particuliers
- Gestion
- Conclusion

Addition d'effets convergents

- Triptans + Ergot de seigle :
hypertension, vasoconstriction artérielle coronaire
→ ergot -> triptan : attendre au moins 24 h
→ triptan -> ergot : attendre au 6-24 h
- Inhibiteur phosphodiesterase 5 (sildenafil, vardenafil, tadalafil) + dérivés nitrés :
hypotension artérielle brutale -> troubles cardiaques
-> syncope, accident coronarien
→ attendre 24 heures après la prise de sildenafil ou vardenafil (48 heures pour tadalafil)

johnny.beney@ichv.ch Institut Central des Hôpitaux Valaisans – Département de pharmacie 5



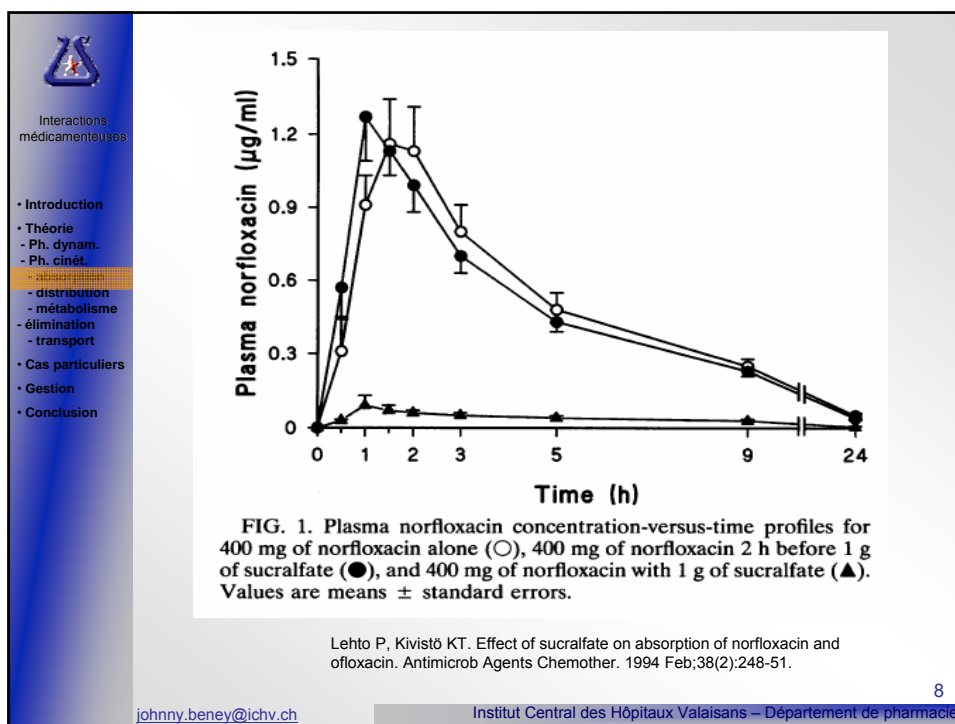
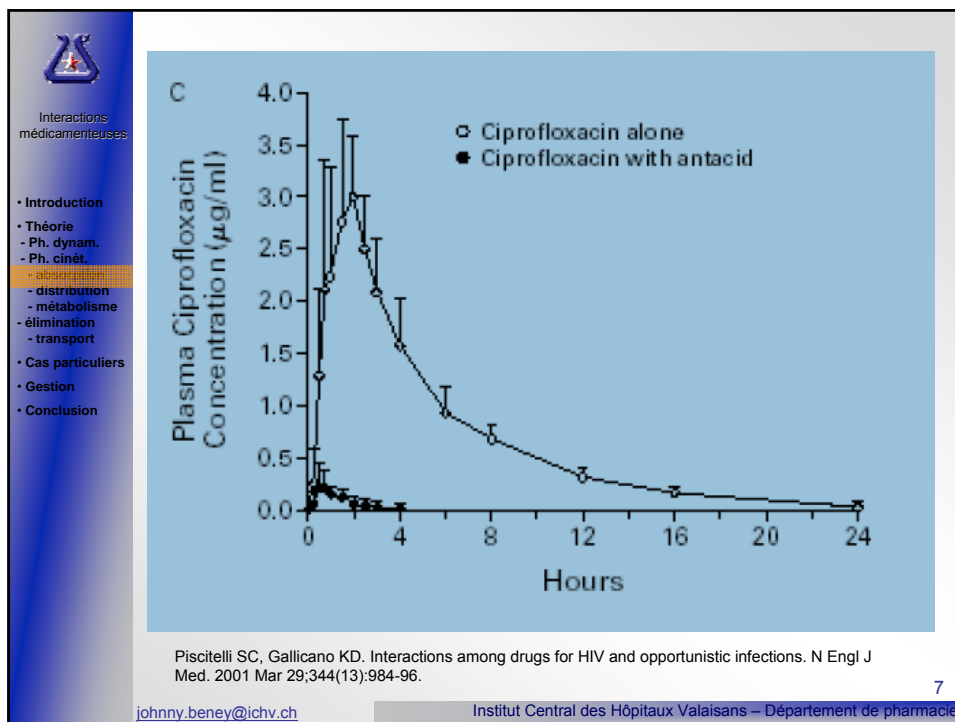
Interactions médicamenteuses


- Introduction
- Théorie
- Ph. dynam.
- Ph. cinét.
- absorption
- distribution
- métabolisme
- élimination
- transport
- Cas particuliers
- Gestion
- Conclusion

Absorption perturbée

- Ciprofloxacine ou norfloxacine + calcium :
formation de chélates, ↓ biodisponibilité à 59% pour ciprofloxacine, 37% pour norfloxacine (97% pour levofloxacine) → espacer les prises
- Sucralfate + AVK ou Digoxine ou Fluoroquinolones :
↓ biodisponibilité → espacer les prises de 2 heures
- Bisphosphonates + Calcium :
↓ biodisponibilité → espacer les prises de 2 heures

johnny.beney@ichv.ch Institut Central des Hôpitaux Valaisans – Département de pharmacie 6





Interactions médicamenteuses


- Introduction
- Théorie
- Ph. dynam.
- Ph. cinét.
- absorption
- distribution
- métabolisme
- élimination
- transport
- Cas particuliers
- Gestion
- Conclusion

Dureté de l'eau (teneur en Calcium)

Eau minérale	Ca++ mg/L	Ca++ mg/L	Dureté en degré français : (°F)
Volvic	11.5	0 - 28	très douce : 0 à 7 °F
Arkina	37	28 - 60	douce : 7 à 15 °F
Evian	78	60 - 100	moyennement dure : 15 à 25 °F
Henniez	105	100 - 128	assez dure : 25 à 32 °F
Perrier	149	128 - 168	dure : 32 à 42 °F
San Pellegrino	187	> 168	très dure : > 42 °F
Aproz	365		
Valsér	425		
Alpes (Adelboden)	534		

Source : www.frc.ch/pdf/dossier-eau-minerale.pdf (dernier accès, le 4 mai 2008)


johnny.beney@ichv.ch
Institut Central des Hôpitaux Valaisans – Département de pharmacie



Interactions médicamenteuses

- Introduction
- Théorie
- Ph. dynam.
- Ph. cinét.
- absorption
- distribution
- métabolisme
- élimination
- transport
- Cas particuliers
- Gestion
- Conclusion

Dureté de l'eau




Durété de l'eau de boisson des communes du canton du Valais

		0-7 °F	7 à 15	15 à 25	25 à 32	32 à 42	> 42
		très douce	douce	moyennement dure	assez dure	dure	très dure
Ayer	Zinal Bouillet						
Chalais							
Chandolin							
Chermignon							
Chippis							
Grimontz							
Grône							
Isogne							
Leysin							
Miège							
Mollens							
Montana							
Randogne							
St-Jean							
St-Leonhard							
St-Luc							
Sierre							
Venthône							
Veyras							
Vissoie							

Source : www.vs.ch (dernier accès 04.03.2008) données mai 2007

1 °F = 10 mg de CaCo₃ = 4 mg de Ca élémentaire

johnny.beney@ichv.ch
Institut Central des Hôpitaux Valaisans – Département de pharmacie



Interactions médicamenteuses

- Introduction
- Théorie
 - Ph. dynam.
 - Ph. cinét.
- absorption
- distribution
- métabolisme
- élimination
- transport
- Cas particuliers
- Gestion
- Conclusion


Dureté de l'eau

Durété de l'eau de boisson des communes du canton du Valais

	0-7 °F	7 à 15	15 à 25	25 à 32	32 à 42	> 42
	très douce	douce	moyennement dure	assez dure	dure	très dure
Les Agettes						
Ayent						
Anzère						
Fortunoz						
Bolyre						
Mayens Pramousse						
Evolène						
Héremence						
Mase						
Nax						
Marbozet						
St-Martin						
Vernamiège						
Vex						
Ypresse						

Source : www.vs.ch (dernier accès 04.03.2008) données mai 2007


1 °F = 10 mg de CaCo₃ = 4 mg de Ca élémentaire



Departement des transports, de l'enseignement et de l'environnement
Laboratoire cantonal et offices vétérinaires
Departement de l'énergie, des eaux et forêts
Kantonstextil Laboratorien und Veterinärämter

johnny.beney@ichv.ch
Institut Central des Hôpitaux Valaisans – Département de pharmacie

11



Interactions médicamenteuses

- Introduction
- Théorie
 - Ph. dynam.
 - Ph. cinét.
- absorption
- distribution
- métabolisme
- élimination
- transport
- Cas particuliers
- Gestion
- Conclusion


Dureté de l'eau

Durété de l'eau de boisson des communes du canton du Valais

	0-7 °F	7 à 15	15 à 25	25 à 32	32 à 42	> 42
	très douce	douce	moyennement dure	assez dure	dure	très dure
Arbaz						
Grimisuat						
Salins						
Savièse						
Sion						
Veysonnaz						
Ardon						
Chamoson						
Mayens Chamoson						
Nemiaz						
Contthey						
Nendaz						
Vétroz						
Bovermier						
Les Nids						
Charrat						
Fullly						
Iserables						
Leytron						
Marsigny						
Martigny-Combe						
Riddes						
Sallion						
Saxon						
Trient						

Source : www.vs.ch (dernier accès 04.03.2008) données mai 2007


1 °F = 10 mg de CaCo₃ = 4 mg de Ca élémentaire



Departement des transports, de l'enseignement et de l'environnement
Laboratoire cantonal et offices vétérinaires
Departement de l'énergie, des eaux et forêts
Kantonstextil Laboratorien und Veterinärämter

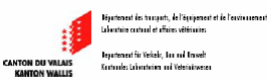
johnny.beney@ichv.ch
Institut Central des Hôpitaux Valaisans – Département de pharmacie

12



Interactions médicamenteuses

Dureté de l'eau



Département des transports, de l'équipement et de l'environnement
 Laboratoire cantonal et offices vétérinaires
 Département de l'énergie, des eaux et forêts
 Contrôle Laboratoire and Interactions

Durété de l'eau de boisson des communes du canton du Valais


		0-7 °F	7 à 15	15 à 25	25 à 32	32 à 42	> 42
		très douce	douce	moyennement dure	assez dure	dure	très dure
Bagnes							
	<i>Lourtier/Fregnoley</i>						
	<i>Le Chablé</i>						
	<i>Le Cotterg</i>						
Bourg-St-Pierre							
	<i>Lildes</i>						
	<i>Le Chablé</i>						
Orsieres							
	<i>Val Ferret supérieur</i>						
	<i>Rive droite</i>						
Sembrancher							
	<i>Volleges</i>						
	<i>Volleges (font. eglise)</i>						
Collonges							
	<i>Dorénaz</i>						
	<i>Eviornaz</i>						
	<i>Finhaut</i>						
	<i>Massongex</i>						
	<i>Mex</i>						
	<i>St-Maurice</i>						
	<i>Salvan</i>						
	<i>Vernayaz</i>						
	<i>Verossaz</i>						

Source : www.vs.ch (dernier accès 04.03.2008) données mai 2007

1 °F = 10 mg de CaCo3 = 4 mg de Ca élémentaire

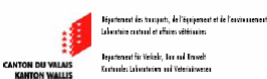
13

johnny.beney@ichv.ch
Institut Central des Hôpitaux Valaisans – Département de pharmacie



Interactions médicamenteuses

Dureté de l'eau



Département des transports, de l'équipement et de l'environnement
 Laboratoire cantonal et offices vétérinaires
 Département de l'énergie, des eaux et forêts
 Contrôle Laboratoire and Interactions

Durété de l'eau de boisson des communes du canton du Valais


		0-7 °F	7 à 15	15 à 25	25 à 32	32 à 42	> 42
		très douce	douce	moyennement dure	assez dure	dure	très dure
Collonges							
	<i>Dorénaz</i>						
	<i>Eviornaz</i>						
	<i>Finhaut</i>						
	<i>Massongex</i>						
	<i>Mex</i>						
	<i>St-Maurice</i>						
	<i>Salvan</i>						
	<i>Vernayaz</i>						
	<i>Verossaz</i>						
Champéry							
	<i>Collombey-Muraz</i>						
	<i>Monthey</i>						
	<i>Port-Valais</i>						
	<i>St-Gingolph</i>						
	<i>Troistorrens</i>						
	<i>Val-d'Iliez</i>						
	<i>Vionnaz</i>						
	<i>Vouvry</i>						

Source : www.vs.ch (dernier accès 04.03.2008) données mai 2007

1 °F = 10 mg de CaCo3 = 4 mg de Ca élémentaire

14

johnny.beney@ichv.ch
Institut Central des Hôpitaux Valaisans – Département de pharmacie



Interactions médicamenteuses


- Introduction
- Théorie
 - Ph. dynam.
 - Ph. cinét.
 - absorption
 - distribution
 - métabolisme
 - élimination
 - transport
- Cas particuliers
- Gestion
- Conclusion

Distribution perturbée

Une cause surestimée d'interaction qui n'a que rarement de traduction clinique.

- Fibrates + acénocoumarol : ≠ hypothèses dont déplacement de la liaison plasmatique
→ peut nécessiter un baisse de 25 à 30% de la dose d'entretien de l'acénocoumarol

johnny.beney@ichv.ch
Institut Central des Hôpitaux Valaisans – Département de pharmacie




Interactions médicamenteuses

- Introduction
- Théorie
 - Ph. dynam.
 - Ph. cinét.
 - absorption
 - distribution
 - métabolisme
 - élimination
 - transport
- Cas particuliers
- Gestion
- Conclusion

Métabolisme perturbé (substrats 1/2)

	H2	H8	H20	H20	H20	H20	H20	H20	H20
acénocoumarol									
acide méfenamique									
acide valproïque									
aifentanil									
alprazolam									
amiodarone									
amirgopyline									
amoxicilline									
amprénavir									
ariprazole									
atorvastatine									
bisoprolol									
bortézomib									
bosentan									
bromocriptine									
bupivacaine									
buprénorphine									
bupropion									
bupropion									
caféine									
carbamazépine									
carvédilol									
célécoxibe									
chlorméthazine									
chlorzoxazone									
ciclosporine									
citalopram									
clarithromycine									
clobazam									
clomipramine									
clonazépine									
clodrogrel									
clozapine									
cocaine									
codéine									
fnastéride									
fécélide									
funitrazépine									
fluoxétine									
furibuprofène									
flutamide									
fluvastatine									
fluvoxamine									
galantamine									
géfénitib									
gestodène									
glibenclamide									
gliozazide									
glipizide									
glimépiride									
granisétron									
halofantrine									
halopéridol									
halothane									
hydrocodone									
ibuprofène									
ifosfamide									
imatinib									
imipramine									
indinavir									
indométhacine									
ibésartan									
isradipine									
itraconazole									
kétoconazole									
lansoprazole									
lévomépromazine									
lidocaïne									
lopinavir									
lorazépine									
pacitaxel									
panoprazole									
paraacétamol									
paroxétine									
phénobarbital									
phenprocoumone									
phénybutazone									
phénytycine									
pioglitazone									
piroxicam									
prednisolone									
progauril									
prométhazine									
propafénone									
propofol									
propranolol									
quetiapine									
quinidine									
quinine									
rabéprazole									
réboxétine									
répaglinide									
rfabutine									
rispéridone									
ritonavir									
rosiglitazone									
sacquinavir									
sertraline									
siolénafil									
simvastatine									
sirolimus									
sulfentanil									
sulfaméthoxazole									
tacrolimus									
tadalafil									

johnny.beney@ichv.ch
Institut Central des Hôpitaux Valaisans – Département de pharmacie


Interactions médicamenteuses

- Introduction
- Théorie
- Ph. dynam.
- Ph. cinét.
- absorption
- distribution
- métabolisme
- élimination
- transport
- Cas particuliers
- Gestion
- Conclusion


Métabolisme perturbé (substrats 2/2)

	I4A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2D7	3A4	3A5
colchicine									
cortisol									
cytophosphamide									
dapsone									
delavirdine									
désogestrel									
dexaméthasone									
dextrométhorphan									
diazépam									
diclofénac									
dihydrocodéine									
dihydroergotamine									
diltazem									
dolasétron									
donépézil									
duloxétine									
dutastéride									
eostasy (MDMA)									
efavirenz									
ergotamine									
erlotinib									
érythromycine									
ésoméprazole									
éthanol									
éthinyloestradiol									
éthosuximide									
étoposide									
fébamate									
félicipine									
fentanyl									
losartan									
maprotiline									
médroxyprogestérone									
méfloquine									
méloxicam									
méthadone									
méthyprednisolone									
métoprolol									
miansérine									
midazolam									
mitépristone (RU498)									
mirizapine									
moolobémide									
modafinil									
montélukast									
naproxène									
natéglidine									
nébivolol									
néfnavir									
névirapine									
nifédipine									
nifédipine									
nimodipine									
nisoldipine									
nitrendipine									
noréthistérone									
nortriptyline									
olanzapine									
oméprazole									
ondansétron									
oxybutinine									
oxydoone									
tamoxifène									
tamsulosin									
ténocicam									
terbinafine									
testostérone									
THC									
théophylline									
timolol									
tipifarnib									
tzanidine									
tolbutamide									
tolterodine									
torasémide									
tramadol									
trazodone									
triazolam									
trimipramine									
tropisétro									
vardénafil									
venlafaxine									
vérapamil									
vinblastine									
vincristine									
voriconazole									
warfarin									
zafriukast									
zaldépine									
zolmitriptan									
zopidem									
zopiclone									

! voie conduisant à un métabolite actif
Tableau 1: Substrats des cytochromes P450

voie métabolique majeure
voie métabolique mineure

johnny.beney@ichv.ch
Institut Central des Hôpitaux Valaisans – Département de pharmacie
17


Interactions médicamenteuses


- Introduction
- Théorie
- Ph. dynam.
- Ph. cinét.
- absorption
- distribution
- métabolisme
- élimination
- transport
- Cas particuliers
- Gestion
- Conclusion

Métabolisme perturbé (inhibiteur)

- Repaglinide + clarithromycine :
Inhibition du CYP3A4 (ou P-GP ?) par la clarithromycine conduisant à une augmentation de l'AUC du repaglinide de 40%
→ suivre la glycémie à l'introduction de la clarithromycine.

Khamaisi M, Leitersdorf E. Severe hypoglycemia from clarithromycin-repaglinide drug interaction. *Pharmacotherapy*. 2008 May;28(5):682-4.

johnny.beney@ichv.ch
Institut Central des Hôpitaux Valaisans – Département de pharmacie
18



Interactions médicamenteuses

- Introduction
- Théorie
 - Ph. dynam.
 - Ph. cinét.
 - absorption
 - distribution
 - métabolisme
 - élimination
 - transport
- Cas particuliers
- Gestion
- Conclusion

Métabolisme perturbé (inhibiteurs)


	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5
acide valproïque								
amiodarone								
amprenavir								
bortézomib								
bupropion								
cécéoxibe								
chardon marie (silibinine)								
chloroquine								
chlorpromazine								
ciclosporine								
cimetidine								
ciprofloxacine								
citalopram								
clarithromycine								
clomipramine								
clopidogrel								
delavirdine								
desogestrel								
dihydroalazine								
diltiazem								
diphenhydramine								
disulfiram								
doxycycline								
efavirenz								
erlotinib								
érythromycine								
esoméprazole								
éthylestradiol								
felbamate								
flécaïnone								
fluconazole								
fluoxétine								
fluvoxamine								
gemfibrozil								
gestodène								
gefétinib								
grapefruit								
halolantéine								
halopéridol								
imatinib								
indinavir								
irbésartan								
isoniazide								
itraconazole								
kétoconazole								
lanzoprazole								
lévomépromazine								
lopinavir								
losartan								
méthadone								
méthylprédnisolone								
métoclopramide								
métronidazole								
miconazole								
modafénil								
natégilide								
néfazodone								
néfinavir								
nifédipine								
nitrendipine								
norfloxacine								
oméprazole								
paroxétine								
panoprazole								
phénylbutazone								
prométhazine								
propafénone								
quétiapine								
quindine								
réboxétine								
réglisse								
rispédone								
ritonavir								
roxithromycine								
saquinavir								
sertraline								
simvastatine								
terbinafine								
topiramate								
venlafaxine								
vérapamil								
voriconazole								
zafirlukast								

Tableau 2. Inhibiteurs des cytochromes P450

inhibiteur puissant
 inhibiteur modéré

johnny.beney@ichv.ch

Institut Central des Hôpitaux Valaisans – Département de pharmacie



Interactions médicamenteuses


- Introduction
- Théorie
 - Ph. dynam.
 - Ph. cinét.
 - absorption
 - distribution
 - métabolisme
 - élimination
 - transport
- Cas particuliers
- Gestion
- Conclusion

Métabolisme perturbé (inducteur)

- Rifampicine + voriconazole
réduction de 96% de l'AUC du voriconazole
→ association contre-indiquée
- Phénobarbital + contraceptifs oraux
perte du pouvoir contraceptif
→ utiliser une méthode non hormonale

johnny.beney@ichv.ch

Institut Central des Hôpitaux Valaisans – Département de pharmacie



Interactions médicamenteuses

- Introduction
- Théorie
 - Ph. dynam.
 - Ph. cinét.
 - absorption
 - distribution
 - **métabolisme**
- élimination
 - transport
- Cas particuliers
- Gestion
- Conclusion

Métabolisme perturbé (inducteurs)

	1A2	2B6	2C8	2C9	2D6	2E1	3A4/5
aminoglutéthimide							
amprénavir							
aspirine							
bosentan							
carbamazépine							
cyclophosphamide							
dexaméthasone							
efavirenz							
éthanol							
fébamate							
ifosfamide							
isoniazide							
lansoprazole							
légumes (choux, brocolis)							
méprobamate							
millepertuis							
modafinil							
névirapine							
oméprazole							
oxcarbazépine							

	1A2	2B6	2C8	2C9	2D6	2E1	3A4/5
phénobarbital							
phénybutazone							
phénytoïne							
primidone							
rifabutine							
rifampicine							
ritonavir							
tabac (goudrons)							
topiramate							


Tableau 3. Inducteurs des cytochromes P450

Source : <http://www.pharmacoclin.ch/library/pdf/cytp450.pdf> (dernier accès, 5 mai 2008)

- L'induction est peu spécifique
- Peut mettre 2 à 3 semaines pour se développer
- Idem à l'arrêt

johnny.beney@ichv.ch

Institut Central des Hôpitaux Valaisans – Département de pharmacie



Interactions médicamenteuses

- Introduction
- Théorie
 - Ph. dynam.
 - Ph. cinét.
 - absorption
 - distribution
 - **métabolisme**
 - élimination
 - transport
- Cas particuliers
- Gestion
- Conclusion


Élimination perturbée

- Aspirine ou AINS + MTX > 20 mg / semaine : majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par les anti-inflammatoires)

→ diminuer les doses de MTX en dessous de 20 mg et CTRL hebdo de l'hémogramme durant les premières semaines.

johnny.beney@ichv.ch

Institut Central des Hôpitaux Valaisans – Département de pharmacie

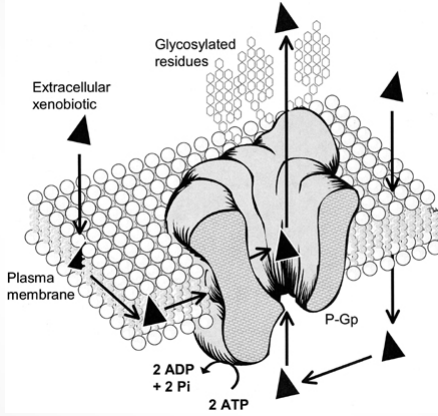


Interactions médicamenteuses

- Introduction
- Théorie
 - Ph. dynam.
 - Ph. cinét.
 - absorption
 - distribution
 - métabolisme
- élimination
 - transport
- Cas particuliers
- Gestion
- Conclusion

Transports cellulaires perturbés


- Le mécanisme étant de plus en plus souvent identifié comme cause d'interactions cliniquement relevantes...
- Interférence au niveau des protéines transmembranaires à activité ATPasique et à rôle de transporteur (ATP Binding Cassette - ABC)
- De nombreuses molécules sont à la fois substrat ou inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp (exception digoxine)



Polymorphisms in Human *MDR1* (P-glycoprotein): Recent Advances and Clinical Relevance
Catia Marzolini, Erik Paus, Thierry Buclin and Richard B. Kim

23

johnny.beney@ichv.ch Institut Central des Hôpitaux Valaisans – Département de pharmacie



Interactions médicamenteuses


- Introduction
- Théorie
 - Ph. dynam.
 - Ph. cinét.
 - absorption
 - distribution
 - métabolisme
- élimination
 - transport
- Cas particuliers
- Gestion
- Conclusion

Transports cellulaires perturbés

- Digoxine + vérapamil :
Augmentation des concentrations plasmatiques de digoxine >70% en 2-7 jours
Digoxine = substrat de la P-gp
Vérapamil = inhibiteur de la P-gp
→ surveillance attentive du patient durant 2 semaines + CTRL digoxinémie

24

johnny.beney@ichv.ch Institut Central des Hôpitaux Valaisans – Département de pharmacie



Interactions
médicamenteuses

- Introduction
- Théorie
 - Ph. dynam.
 - Ph. cinét.
 - absorption
 - distribution
 - métabolisme
 - élimination
- Cas particuliers
- Gestion
- Conclusion

Transports cellulaires perturbés

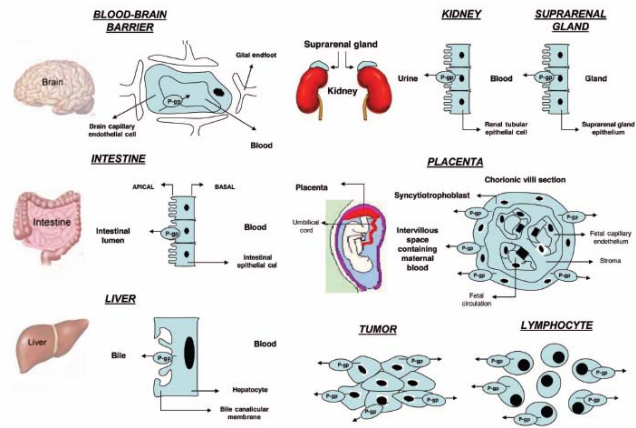


Figure 1. Schematic representations of the main sites of localization of P-glycoprotein in the body.


Marchetti S, Mazzanti R, Beijnen JH, Schellens JH. Concise review: Clinical relevance of drug drug and herb drug interactions mediated by the ABC transporter ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Oncologist*. 2007 Aug;12(8):927-41.

johnny.beney@ichv.ch
Institut Central des Hôpitaux Valaisans – Département de pharmacie

Drug	Sortis 3A4 P-gp	Lescol 2C9 / 3A4	Pas en CH 3A4 P-gp	Selipran et gen -- OATP2	Zocor et gen 3A4 P-gp	Crestor -- OATP2
Atorvastatin	—	—	—	—	—	—
Fluvastatin	—	—	—	—	—	—
Lovastatin	—	—	—	—	—	—
Pravastatin	—	—	—	—	—	—
Simvastatin	—	—	—	—	—	—
Rosuvastatin	—	—	—	—	—	—
St. John's wort	—	—	—	NS (20 mg) ²⁴	2-fold ↓ ²⁴	—
Digoxin	1.15-fold ↑ (digoxin) ²²	NS (40 mg) ²⁵	—	—	—	NS (40 mg) ²⁶
Diltiazem	—	—	3.5-fold ↑ ²⁷	NS (20 mg) ²⁷	5-fold ↑ ²⁸ 2-fold ↑ ²⁹ 1.8-fold ↓ (diltiazem) ²⁰	—
Verapamil	—	—	—	NS (40 mg) ³⁰	5-fold ↑ ³⁰ 4.6-fold ↑ ³¹	—
Itraconazole	3-fold ↑ ³² 2.5-fold ↑ ³³ 1.5-fold ↑ ³⁰	NS (40 mg) ³⁵	20-fold ↑ ³⁴ 15-fold ↑ ³⁵	NS (40 mg) ³⁶ 1.5-fold ↑ (40 mg) ³³ NS ³⁰	10-fold ↑ ³⁶	1.4-fold ↑ (10 mg) ³⁷ 1.3-fold ↑ (80 mg) ³⁷ NS (80 mg) ³⁸
Ketoconazole	—	—	—	—	—	—
Grapefruit juice	1.6-fold ↑ ³⁹ 2.5-fold ↑ ⁴⁰	—	15-fold ↑ ⁴¹ 2-fold ↑ ⁴²	NS (10 mg) ³⁰ NS (40 mg) ⁴⁰	16-fold ↑ ⁴³ 3.3-fold ↑ ⁴⁴	—
Cyclosporine	7.4-fold ↑ ⁴⁵ 1.1-fold ↑ (CsA) ^{45, 46}	3.1-fold ↑ ⁴⁷	5-fold ↑ ⁴⁸	20-fold ↑ (20 mg) ⁴⁹	2.5-fold ↑ ⁵⁰	7.1-fold ↑ (10 mg) ⁵¹
Mibefradil	4-fold ↑ ³⁰ 4.4-fold ↑ ⁵²	—	—	NS (40 mg) ³⁰ NS (40 mg) ⁵² NS (40 mg) ⁵³	—	—
Erythromycin	1.3-fold ↑ ⁵⁴	—	—	—	6.2-fold ↑ ⁵¹	NS (80 mg) ⁵⁵
Clarithromycin	4-fold ↑ ³⁰ 1.8-fold ↑ ⁵⁶	—	—	2-fold ↑ ³⁰	10-fold ↑ ³⁰	—

NS = no statistically significant changes in area under the concentration-time curve of statin; CsA = cyclosporine. Unless otherwise indicated, data refer to the statin.

Holtzman CW, Wiggins BS, Spinler SA. Role of P-glycoprotein in statin drug interactions. *Pharmacotherapy*. 2006 Nov;26(11):1601-7.



Interactions médicamenteuses

- Introduction
- Théorie
 - Ph. dynam.
 - Ph. cinét.
 - absorption
 - distribution
 - métabolisme
- élimination
- Cas particuliers
- Gestion
- Conclusion

Inhibiteurs des P-gp : nouvelles pistes ?

Études en cours :

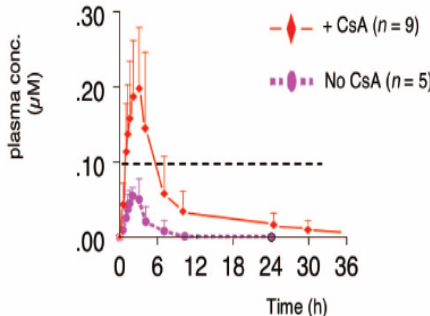
- Cyclosporine + paclitaxel per os
- Elacridar (inhibiteur P-GP, inhibiteur BCRP) + topotecan per os : biodisp. 40 -> 97%
- Inhibiteur P-GP, inhibiteur BCRP + imatimib : glioblastomes ?

MAIS -> Risque d'interaction

- ex : toxicité loperamide + quinidine

B


Effect of cyclosporin A on the oral absorption of paclitaxel in patients



johnny.beney@ichv.ch

Institut Central des Hôpitaux Valaisans – Département de pharmacie

27



Interactions médicamenteuses

- Introduction
- Théorie
 - Ph. dynam.
 - Ph. cinét.
 - absorption
 - distribution
 - métabolisme
- élimination
- transport
- Cas particuliers
- Gestion
- Conclusion


Grapefruit

- Inhibition du CYP3A4 de 47% dans les 4 heures suivant l'ingestion, effet durant plus de 24 heures
- Variabilité interindividuelle
- Inhibition au niveau de la lumière intestinale
 - > pas d'interaction lors d'administration IV
 - > effet sur AUC et non pas sur t1/2
- Éviter avec immunosuppresseurs, anticalciques, certaines statines, amiodarone (effet diminué !), etc.

28

johnny.beney@ichv.ch

Institut Central des Hôpitaux Valaisans – Département de pharmacie



Interactions médicamenteuses

- Introduction
- Théorie
 - Ph. dynam.
 - Ph. cinét.
 - absorption
 - distribution
 - métabolisme
 - élimination
 - transport
- Cas particuliers
- Gestion
- Conclusion

Millepertuis

Induction de CYP3A4 et de la P-GP

- Indinavir et autres inhibiteurs des protéases
- Ciclosporine, tacrolimus, sirolimus
- Digoxine, théophylline, contraceptifs oraux
- Anticoagulants oraux
- Irinotecan

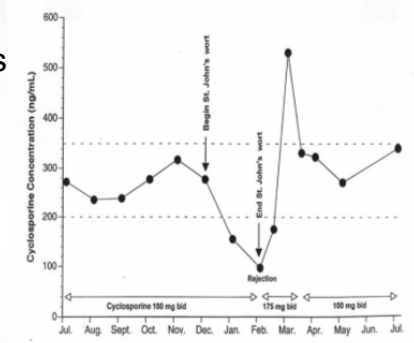



Figure 1. Chronology of cyclosporine trough concentrations (—●—) in a patient self-medicating with St. John's wort. - - - - - desired cyclosporine therapeutic range.

1014 ■ The Annals of Pharmacotherapy ■ 2000 September, Volume 34

johnny.beney@ichv.ch
Institut Central des Hôpitaux Valaisans – Département de pharmacie



Interactions médicamenteuses

- Introduction
- Théorie
 - Ph. dynam.
 - Ph. cinét.
 - absorption
 - distribution
 - métabolisme
 - élimination
 - transport
- Cas particuliers
- Gestion
- Conclusion

Phytothérapie : pas toujours « anodin »


Des enquêtes ont montré que l'utilisation de médecines complémentaires alternatives chez des patients recevant des thérapies conventionnelles se monte à 54 – 77%

Et que...

72% des patients n'en informent pas leur médecin

30

johnny.beney@ichv.ch
Institut Central des Hôpitaux Valaisans – Département de pharmacie



Interactions médicamenteuses

- Introduction
- Théorie
 - Ph. dynam.
 - Ph. cinét.
 - absorption
 - distribution
 - métabolisme
- Cas particuliers
- Gestion
- Conclusion


Sin trom et antibiotiques ?

- Étude de cohorte 52'000 patients sous acenocoumarol, 8'000 patients sous phenprocoumone
- 1.4% des patients hospitalisés pour saignement
- 62 atb -> 19 associés avec une augmentation du risque de saignement (10 significatifs)
- RR saignement
 - 3 à 5 : doxycycline, amoxicilline, co-amoxicilline, ciprofloxacine, cotrimoxazole, azithromycine
 - 9 tétracycline
 - 43 néomycine

Penning-van Beest FJ, Koerselman J, Herings RM. Risk of major bleeding during concomitant use of antibiotic drugs and coumarin anticoagulants. J Thromb Haemost. 2008 Feb;6(2):284-90. Epub 2007 Nov 20.

31

johnny.beney@ichv.ch
Institut Central des Hôpitaux Valaisans – Département de pharmacie



Interactions médicamenteuses

- Introduction
- Théorie
 - Ph. dynam.
 - Ph. cinét.
 - absorption
 - distribution
 - métabolisme
- Cas particuliers
- Gestion
- Conclusion


Torsades de pointes médicamenteuses

- Médicaments allongeant le QT : anti-arythmiques, neuroleptiques, fluoroquinolones (particulièrement moxifloxacine), macrolides, anti-H1, cisapride, antipaludéens, azolés, méthadone, etc.
- Médicaments bradycardisants : anti-arythmiques, bêtabloquants, digitaliques, vérapamil, diltiazem, anticholestérasiques, etc.
- Médicaments hypokaliémiants : diurétiques, laxatifs, bêta 2 stimulants, insuline, etc.

→ rechercher les facteurs de risque, recherche d'une bradycardie, ECG (mesure QT)

32

johnny.beney@ichv.ch
Institut Central des Hôpitaux Valaisans – Département de pharmacie



Interactions médicamenteuses


- Introduction
- Théorie
 - Ph. dynam.
 - Ph. cinét.
 - absorption
 - distribution
 - métabolisme
- Cas particuliers
- **Gestion**
- Conclusion

Des circonstances à risques (1/2)

- Groupes pharmacothérapeutiques
 - Anti-arythmiques
 - Anticoagulants
 - Anti-épileptiques
 - Antirétroviraux
 - Antidépresseurs
 - Sulfamidés hypoglycémiants
 - Bêtabloquants
 - Digitaliques
 - Sympathomimétiques
 - Dérivés de l'ergot de seigle
 - Triptans
 - AINS
 - Hypolipémiants
 - Antifongiques azolés
 - Immunosuppresseurs
 - Antacides et topiques gastro-intestinaux

33

johnny.beney@ichv.ch Institut Central des Hôpitaux Valaisans – Département de pharmacie



Interactions médicamenteuses

- Introduction
- Théorie
 - Ph. dynam.
 - Ph. cinét.
 - absorption
 - distribution
 - métabolisme
- Cas particuliers
- **Gestion**
- Conclusion

Des circonstances à risques (2/2)

- Risques spécifiques à certains médicaments isolés
 - spiramycine < azithromycine < erythromycine
 - valaciclovir + 5FU : ok / brivudine + 5FU : mortel
 - préférer les molécules dont le risque est moindre
- Situations à risques
 - Épilepsie, Migraine, Tuberculose, HIV, etc
 - Polymédication
 - Personne âgée
 - Insuffisance rénale ou hépatique

34

johnny.beney@ichv.ch Institut Central des Hôpitaux Valaisans – Département de pharmacie



Interactions médicamenteuses

- Introduction
- Théorie
 - Ph. dynam.
 - Ph. cinét.
 - absorption
 - distribution
 - métabolisme
- élimination
 - transport
- Cas particuliers
- Gestion
- Conclusion

2 bases de données facilement accessibles depuis l'intranet RSV


www.uptodate.com <http://intraichv/Pharmacie/>



35

johnny.beney@ichv.ch

Institut Central des Hôpitaux Valaisans – Département de pharmacie



Interactions médicamenteuses

- Introduction
- Théorie
 - Ph. dynam.
 - Ph. cinét.
 - absorption
 - distribution
 - métabolisme
- élimination
 - transport
- Cas particuliers
- Gestion
- Conclusion


Gare aux « aides à la décision »

- Problèmes fréquents des bases de données
 - Interaction retenue malgré l'absence de conséquence clinique connue
 - Extension abusive des risques d'un médicament à tout le groupe thérapeutique
 - Validation des bases de données ?
- Tableau des cytochromes
 - A utiliser pour l'élaboration de raisonnements

36

johnny.beney@ichv.ch

Institut Central des Hôpitaux Valaisans – Département de pharmacie




Interactions médicamenteuses

- Introduction
- Théorie
 - Ph. dynam.
 - Ph. cinét.
 - absorption
 - distribution
 - métabolisme
 - élimination
 - transport
- Cas particuliers
- Gestion
- **Conclusion**

7 principes de la revue Prescrire (1/2)

1. Conséquences cliniques en rapport avec les effets cliniques (thérapeutiques ou indésirables) des médicaments impliqués
2. Conséquences cliniques à l'instauration et à l'arrêt
3. Mieux vaut éviter les associations à risques
4. Association acceptable à condition de pouvoir gérer les conséquences cliniques

johnny.beney@ichv.ch Institut Central des Hôpitaux Valaisans – Département de pharmacie 37




Interactions médicamenteuses

- Introduction
- Théorie
 - Ph. dynam.
 - Ph. cinét.
 - absorption
 - distribution
 - métabolisme
 - élimination
 - transport
- Cas particuliers
- Gestion
- **Conclusion**

7 principes de la revue Prescrire (2/2)

5. Certains patients sont plus à risques que d'autres
6. La durée de la période à risque n'est pas uniforme
7. Les patients doivent être informés

johnny.beney@ichv.ch Institut Central des Hôpitaux Valaisans – Département de pharmacie 38



Interactions médicamenteuses

- Introduction
- Théorie
 - Ph. dynam.
 - Ph. cinét.
 - absorption
 - distribution
 - métabolisme
 - élimination
 - transport
- Cas particuliers
- Gestion
- **Constitution**

Pour aller plus loin...

- Revue Prescrire
« Suppl. Interactions Médicamenteuses »,
édité annuellement.
- <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/iam/indiam.htm>

johnny.beney@ichv.ch

Institut Central des Hôpitaux Valaisans – Département de pharmacie

39