

LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES A RISQUE LETAL

Patrice Muret
Pharmacologie Clinique et Toxicologie
C.H.U Besançon
patrice.muret@univ-fcomte.fr

Les Interactions Médicamenteuses à Risque Létal

LETAL et non LETHAL... définitivement

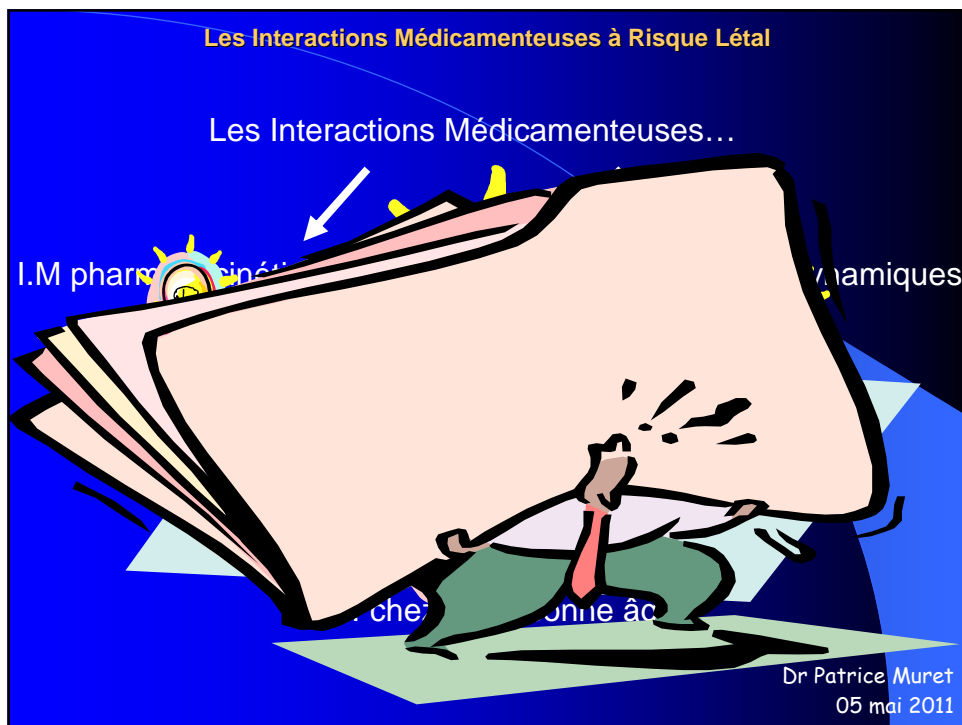
Après avis auprès d'une latiniste,
nous devons écrire Létal et non Léthal,
qui provient de :

letum, i, n. : mort violente, ruine
Letum : La Mort (divinité)

et surtout de :

letalis : qui donne la mort.

Dr Patrice Muret
05 mai 2011



Les Interactions Médicamenteuses à Risque Létal

- Définitions
- **Interférence**, *in vivo*, **entre** au moins **2 médicaments** aboutissant à une modification de la réponse biologique à au moins **1 des médicaments**
- Risque létal
 - potentialisation / inhibition
IM d'ordre pharmacocinétique (PK)
 - addition / synergie / antagonisme
IM d'ordre pharmacodynamique (PD)

Dr Patrice Muret
05 mai 2011

Les Interactions Médicamenteuses à Risque Létal

- Pourquoi risque létal chez la personne âgée ?
- Modifications physiologiques \Rightarrow PK
 - réduction fonction rénale ++++ (tôt)
 - réduction fonction hépatique +/- (tard)
 - dénutrition / déshydratation
 - modification masse grasse / masse maigre
- Modifications physiologiques \Rightarrow PD

Dr Patrice Muret
05 mai 2011

Les Interactions Médicamenteuses à Risque Létal

Interactions Médicamenteuses (IM)
à base
Pharmacocinétique (PK)

Dr Patrice Muret
05 mai 2011

Les Interactions Médicamenteuses à Risque Létal

- Un médicament « dominé » MED1 :
- Un médicament « dominant » MED2 :

subit
engendre

Absorption
Distribution
Métabolisme
Elimination Rénale

Reconnaitre le profil PK d'un médicament à risque +++

Dr Patrice Muret
05 mai 2011

Les Interactions Médicamenteuses à Risque Létal

- IM à base PK

Absorption
Distribution
Métabolisme
Elimination Rénale

- Règle générale → **Diminution**
- MED1 (dominé) Digitaliques, AVK
- MED2 (dominant) ~ pH gastrique
chélateurs (Ca⁺⁺, Mg⁺⁺...)

Dr Patrice Muret
05 mai 2011

Les Interactions Médicamenteuses à Risque Létal

- I.M à base P.K

Absorption

Distribution

- liaison protéines plasmatiques
- volume de distribution

Métabolisme

Élimination Rénale

Dr Patrice Muret
05 mai 2011

Les Interactions Médicamenteuses à Risque Létal

- MED1 (dominé) concentration thérapeutique faible : 1 μM

Liaison aux protéines plasmatiques à 99,5%

MED1 INACTIF 99.5

↔

MED1 ACTIF 00.5 %

- MED2 (dominant) concentration thérapeutique élevée : 300 μM

Liaison aux protéines plasmatiques à 90%

MED2 INACTIF 90.0

↔

MED2 ACTIF 10.0 %

MED2 89.5 + MED1 98.5

↔

MED2 10.5 +

MED1

01.5 %

Dr Patrice Muret
05 mai 2011

Les Interactions Médicamenteuses à Risque Létal

Risque augmenté +++ chez la personne âgée avec hypoalbuminémie

Jeune MED1 INACTIF 99.5

⇔ MED1 ACTIF 00.5 %

Agée MED1 INACTIF 99.0

⇔ MED1 ACTIF 01.0 %

Agée MED2 88.0 + MED1 97.0

⇔ MED2 12.0 + ...

MED1 03.0 %

Dr Patrice Muret
05 mai 2011

Les Interactions Médicamenteuses à Risque Létal

- Risque de létalité par IM si :

MED à forte liaison plasmatique > 95 %

ET

MED à faible volume de distribution < ou = 0.1 L.kg⁻¹ !

Dr Patrice Muret
05 mai 2011

Les Interactions Médicamenteuses à Risque Létal

MED1 dominé	MED2 dominant
AVK	A.I.N.S, A.A.S (automédication privé et H !!!)
AVK	Fibrates ↔ Statines
AVK	Sulfamides Sulfaméthoxazole Phénytoïne

Dr Patrice Muret
05 mai 2011

Les Interactions Médicamenteuses à Risque Létal

- IM à base PK
 - Absorption
 - Distribution
 - M**étabolisme
 - CYP
 - Induction
 - Inhibition
 - Élimination Rénale

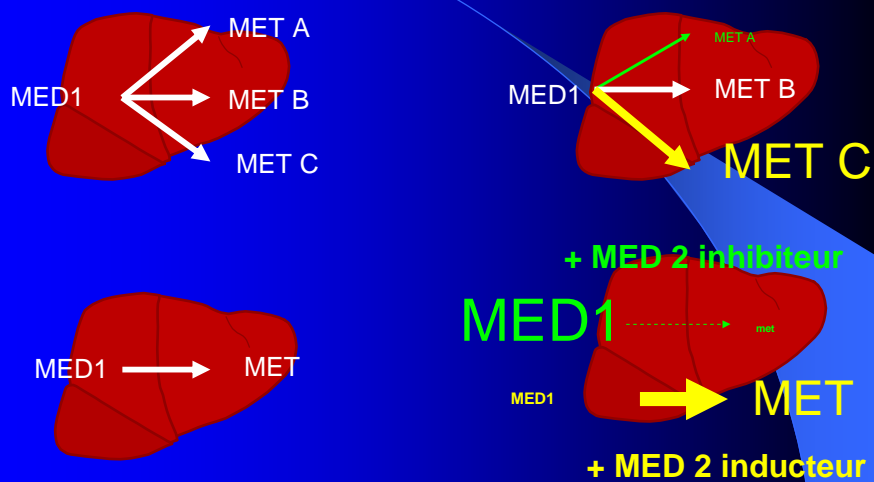
Dr Patrice Muret
05 mai 2011

Les Interactions Médicamenteuses à Risque Létal

- MED1 (dominé) est métabolisé à 90 % par le CYP3A4
MED à fort effet de premier passage hépatique
- Si associé à MED2 (dominant) **inducteur CYP3A4**
baisse +++ concentrations sanguines de MED1
- Si associé à MED2 (dominant) **inhibiteur CYP3A4**
hausse +++ concentrations sanguines de MED1

Dr Patrice Muret
05 mai 2011

Les Interactions Médicamenteuses à Risque Létal



Dr Patrice Muret
05 mai 2011

Les Interactions Médicamenteuses à Risque Létal

- Quels sont les MED à risque ?

MED qui, d'une façon préférentielle, passent par le système des cytochromes P450 *et surtout* qui passent majoritairement par 1 CYP

Dr Patrice Muret
05 mai 2011

Les Interactions Médicamenteuses à Risque Létal

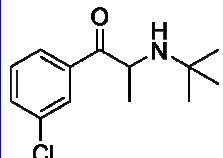
MED1 passent par CYP3A4 dominé	MED2 inducteurs CYP3A4 dominant	MED2 inhibiteurs CYP3A4 dominant
<ul style="list-style-type: none"> - Immuno-suppresseurs - Certaines statines (SIM > LOVA > ATOR) - Certaines BZDP (Midazolam, Triazolam, Zolpidem) - Quinidiniques - Amiodarone 	<ul style="list-style-type: none"> - Carbamazépine - Phénobarbital - Phénytoïne - Rifampicine - Rifabutine - Certains ARVs - Efavirenz - Etravirine - Névirapine - Millepertuis 	<ul style="list-style-type: none"> - Anti-fongiques -azolés - Macrolides et apparentés - Cimétidine (auto-médication) - Amiodarone, Diltiazem, Vérapamil - Certains ARV (IP / ritonavir)

ASC SIM x 9 en présence de télithromycine

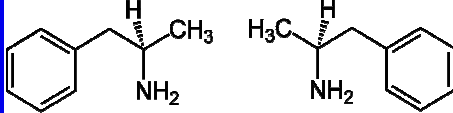
Dr Patrice Muret
05 mai 2011

Les Interactions Médicamenteuses à Risque Létal

MED1 passent par CYP2D6 dominé	MED2 inducteurs CYP2D6 dominant	MED2 inhibiteurs CYP2D6 dominant
<ul style="list-style-type: none"> - AD tricycliques - Anti-arythmiques Flécaïnide, Propafénone - Certains β-carvédi-, métopro-, proprano 	<ul style="list-style-type: none"> - Rifampicine - Rifabutine 	<ul style="list-style-type: none"> - Certains ISRS fluoxétine, paroxétine - Dérivés quinidiniques - Bupropion - Cimétidine

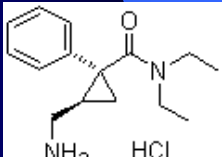


amfébutamone



amphétamine

milnacipram



HCl

Les Interactions Médicamenteuses à Risque Létal

MED1 passent par CYP2C8	MED2 inhibiteurs CYP2C8
<ul style="list-style-type: none"> - Répaglinide - Pio- et (Rosi)glitazone 	<ul style="list-style-type: none"> - Gemfibrozil

A.S.C Répaglinide x 8.0 en présence de Gemfibrozil
A.S.C Pioglitazone x 3.4 en présence de Gemfibrozil

Dr Patrice Muret
05 mai 2011

Les Interactions Médicamenteuses à Risque Létal

- I.M à base P.K

Absorption

Distribution

Métabolisme

Élimination Rénale

Dr Patrice Muret
05 mai 2011

Les Interactions Médicamenteuses à Risque Létal

- C'est l'interaction médicamenteuse par excellence du sujet âgé
- Quels sont les MED à risque ?
- MED1 (dominé) :
à élimination principalement rénale, n'ayant pas ou peu subi de métabolisme hépatique
- MED2 (dominant) :
diminuant le débit de filtration glomérulaire
par hypovolémie
par vasoconstriction artères rénales
- Terrain favorisant chez sujet âgé
« petite » insuffisance rénale
défaut d'hydratation

Dr Patrice Muret
05 mai 2011

Les Interactions Médicamenteuses à Risque Létal

MED1 à élimination rénale engendre toxicité	MED2 diminuant la perfusion rénale engendre insuffisance rénale fonctionnelle
<ul style="list-style-type: none">- Metformine- Aminosides- Lithium- Certaines Statines (PRA, ROSU)	<ul style="list-style-type: none">- Diurétiques- A.I.N.S, A.A.S (auto-médication)- I.E.C- Sartans

Dr Patrice Muret
05 mai 2011

Les Interactions Médicamenteuses à Risque Létal

Interactions **M**édicamenteuses (IM)
à base
Pharmacod**D**ynamique (PD)

Dr Patrice Muret
05 mai 2011

Les Interactions Médicamenteuses à Risque Létal

*Deux effets biologiques,
Pas obligatoirement thérapeutiques,
Égaux ou différents,
De deux médicaments,
Vont s'additionner
Ou se potentialiser,
À en être fatal
À en être létal.*

Dr Patrice Muret
05 mai 2011

Les Interactions Médicamenteuses à Risque Létal

COAGULATION

Dr Patrice Muret
05 mai 2011

Les Interactions Médicamenteuses à Risque Létal

- AVK <=>X=> AINS, AAS
- AVK <=>X=> anti-agrégants plaquettaires

- Héparines <=>X=> A.I.N.S, A.A.S
(HBPM et Non Fractionnées à dose curative et préventive)
- Héparines <=>X=> anti-agrégants plaquettaires
(HBPM et Non Fractionnées à dose curative et préventive)

Dr Patrice Muret
05 mai 2011

Les Interactions Médicamenteuses à Risque Létal

HYPOKALIEMIE
et
TORSADE de POINTE

Dr Patrice Muret
05 mai 2011

Les Interactions Médicamenteuses à Risque Létal

MED hypo-K+	MED CardioVasculaires inducteurs de torsade de pointe : ↗ QT, ↘ fc
<ul style="list-style-type: none"> - Diurétiques thiazidiques - Diurétiques de l'anse - Laxatifs stimulants - Théophylline et agonistes β2 - Corticoïdes - Insuline 	<ul style="list-style-type: none"> - Anti-arythm. classe I (↗ QT et/ou ↘ fc) (cibenzoline, disopyramide, flécaïnide, hydroquinidine, lidocaïne, quinidine) - Anti-arythm. classe III (↗ QT et/ou ↘ fc) (amiodarone, ibutilide, sotalol) - Bépridil (↗ QT et ↘ fc) - Digitaliques (↘ fc) - β-bloqueurs (↘ fc) - I.C (diltiazem, vérapamil) (↘ fc) - Anti-HTA centraux (↘ fc) (clonidine, guanfacine, rilménidine)

Dr Patrice Muret

05 mai 2011

Les Interactions Médicamenteuses à Risque Létal

MED hypo-K+	MED inducteurs de torsade de pointe (↗ QT, ↘ fc)
<ul style="list-style-type: none"> - Diurétiques thiazidiques - Diurétiques de l'anse - Laxatifs stimulants - Théophylline et agonistes β2 - Corticoïdes - Insuline 	<ul style="list-style-type: none"> - Neuroleptiques (↗ QT) - A.D imipraminiques (↗ QT) - Venlafaxine (↗ QT) - Anti-cholinestérasiques (↘ fc) (donépézil, galantamine, rivastigmine, néostigmine, pyridostigmine)

Dr Patrice Muret

05 mai 2011

Les Interactions Médicamenteuses à Risque Létal

MED hypo-K+	MED inducteurs de torsade de pointe (↗ QT, ↘ f _c)
<ul style="list-style-type: none">- Diurétiques thiazidiques- Diurétiques de l'anse- Laxatifs stimulants- Théophylline et agonistes β₂- Corticoïdes- Insuline	<ul style="list-style-type: none">- Fluoroquinolones et macrolides (↗ QT)- Anti-paludéens (↗ QT)- Anti-H1 (↗ QT)- Cisapride (↗ QT)- Vincamine I.V (↗ QT)

Dr Patrice Muret
05 mai 2011

Les Interactions Médicamenteuses à Risque Létal

HYPONATREMIE

Dr Patrice Muret
05 mai 2011

Les Interactions Médicamenteuses à Risque Létal

- **Classiques**

- diurétiques thiazidiques
- diurétiques de l'anse
- diurétiques hyperkaliémiants

- **Moins classiques**

- IRS et venlafaxine
- carbamazépine, oxcarbamazépine, lamotrigine
- sulfamides hypoglycémiants

- **Encore moins classiques**

- AD imipraminiques, NL, IPP, IEC, AINS, théophylline...

Dr Patrice Muret
05 mai 2011

Les Interactions Médicamenteuses à Risque Létal

HYPERKALIEMIE

Dr Patrice Muret
05 mai 2011

Les Interactions Médicamenteuses à Risque

- **Classiques**

- diurétiques épargneurs potassiques
- sels de K⁺
- IEC
- sartans

- **Moins classiques**

- ciclosporine, tacrolimus
- A.I.N.S

Dr Patrice Muret
05 mai 2011

Les Interactions Médicamenteuses à Risque Létal

SYNDROME SEROTONINERGIQUE

Dr Patrice Muret
05 mai 2011

Les Interactions Médicamenteuses à Risque Létal

● Classiques

- IMAO non sélectifs (iproniazide)
- IMAO sélectifs A (moclobémide)
- IMAO sélectifs B (sélégiline)

- AD IRS (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline)

- AD imipraminiques (amitriptyline, amoxapine, clomipramine, dosulépine, imipramine)

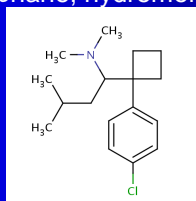
- milnacipram, venlafaxine

Dr Patrice Muret
05 mai 2011

Les Interactions Médicamenteuses à Risque

● Moins Classiques

- buspirone
- opiacés (dextrométorphan, hydromorphone, péthidine, tramadol)
- bupropion
- sibutramine
- -triptans et la DHE
- linézolide (AB oxazolidinones + IMAO non sélectif réversible)



Dr Patrice Muret
05 mai 2011

MEDICAMENTS ABAISSENT
LE SEUIL EPILEPTOGENE

Dr Patrice Muret
05 mai 2011

- AD imipraminiques
- ADIRS
- NL
 - phénothiazines (cyamémazine, chlorpromazine, fluphénazine, lévomépromazine, perphénazine, pipotiazine, propériciazine, thioridazine)
 - butyrophénones (halopéridol, pipamperone, penfluridol)
- Bupropion
- Tramadol

Dr Patrice Muret
05 mai 2011

**MEDICAMENTS SEDATIFS
DEPRESSEURS S.N.C**

Dr Patrice Muret
05 mai 2011

- Morphiniques
- NL
- Barbituriques
- BZDZP et anxiolytiques
- Hypnotiques
- AD sédatifs
- Anti H1 sédatifs
- Anti HTA centraux sédatifs
- Thalidomide

Dr Patrice Muret
05 mai 2011

Revue Prescrire : Le Guide 2011, 416 pages, 22 fiches en fin de document

P1 - le CYP en bref
inhibiteurs et substrats du CYP3A4, CYP2D6, 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6

P2 - les inducteurs enzymatiques en bref

P3 - fixation de substances et formation de complexes en bref

P4 - rein et médicament en bref

P 5 – la P-gp en bref

M1 - le syndrome atropinique en bref

M2 - les sympathomimétiques en bref

M3 - le syndrome sérotoninergique en bref

B1 – les hyperuricémies en bref

B2 – les hyperkaliémies médicamenteuses en bref

B3 - les hypokaliémies médicamenteuses en bref

B4 - les hyponatrémies médicamenteuses en bref

Dr Patrice Muret

05 mai 2011

Revue Prescrire : Le Guide 2011, 416 pages, 22 fiches en fin de document

E2a - les insuffisances cardiaques médicamenteuses en bref

E2b - les angors médicamenteux en bref

E2c - les thromboses et embolies médicamenteuses en bref

E2d - les torsades de pointes médicamenteuses en bref

E2e - les bradycardies médicamenteuses en bref

E3a - les photosensibilisations médicamenteuses en bref

E6a - les hépatites médicamenteuses aiguës en bref

E12a - les médicaments qui abaissent le seuil de convulsion en bref

E12b - les neuropathies médicamenteuses en bref

E22a - les rétentions d'urine médicamenteuses en bref

Dr Patrice Muret

05 mai 2011

Les Interactions Médicamenteuses A Risque Létal

Site Afssaps, classement par ordre alphabétique des DCI

<http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses>

dernière mise à jour le 17 décembre 2010 du *thesaurus* de 205 pages...

Dr Patrice Muret

05 mai 2011

Les Interactions Médicamenteuses A Risque Létal

Q.R.O.C 1 pharmacologie

Quel(s) paramètre(s) pharmacocinétique(s) de distribution d'un médicament vous fera ou vous feront craindre que ce médicament puisse subir une interaction médicamenteuse à risque létal pour un patient âgé ?

Q.R.O.C 2 pharmacologie

Quels sont les médicaments susceptibles d'engendrer une insuffisance rénale fonctionnelle et quels sont alors les médicaments associés qui deviennent potentiellement toxiques ?

Dr Patrice Muret

05 mai 2011