



SOINS PHARMACEUTIQUES: CAS des interactions médicamenteuses

Sékou BAH

PharmD, MPhil, PhD

Maître Assistant FMPOS

Pharmacie Hospitalière CHU Point G

Cinquantenaire de la Pharmacie
au Mali

Les soins pharmaceutiques

- Objectifs thérapeutiques précis.
- Résultats thérapeutiques visés.
- Le pharmacien se sent responsable de l'atteinte des objectifs par son patient.
- Il s'engage envers lui.



Concept des soins pharmaceutiques

- Prendre soin d'un patient et non seulement vendre des comprimés.
- Approche structurée pour analyser une situation de santé impliquant au moins un médicament.





“Les traitements en médecine moderne sont de tels défis que le travail d’équipe est essentiel. Il requiert un partenariat étroit entre tous les intervenants de la santé.”

Dr Serge Goulet

Cinquantenaire de la Pharmacie
au Mali

Les soins pharmaceutiques

Prévenir ou résoudre des problèmes reliés à la pharmacothérapie (PP)

- 4 étapes

- 1. Obtenir l'information
- 2. Analyser l'information
- 3. Établir un plan d'intervention
- 4. Appliquer le plan d'intervention

- 3 principes

1. Établir et maintenir une relation de confiance
2. Travailler en collaboration
3. Assurer un suivi

- Anticiper ou atteindre des besoins

Les 8 problèmes pharmacothérapeutiques (PP)

- 1. Reçoit une dose trop faible ou trop élevée
- 2. Reçoit un médicament autre que celui qu'il lui faut
- 3. Subit un effet indésirable
- 4. Présente une interaction médicamenteuse
- 5. N'adhère pas au traitement
- 6. Requiert un médicament mais ne le reçoit pas
- 7. Reçoit un médicament non requis
- 8. A besoin d'un suivi qui n'a pas été prescrit

Prévenir les problèmes reliés à la pharmacothérapie

- ④ 1. Interactions médicamenteuses
- ④ 2. Interactions pharmacodynamiques
- ④ 3. Interactions pharmacocinétiques
- ④ 4. Les acteurs importants lors d'interactions médicamenteuses:
 - inducteur
 - inhibiteur
 - substrat (l'affinité des différents substrats pour un CYP450 déterminera l'effet de l'interaction)

Interactions médicamenteuses

- Interactions médicamenteuses apparaissent lorsque l'effet d'un médicament est augmenté ou diminué, supprimé par la présence d'un autre médicament, de nourriture, de boisson, de plantes médicinales.....
 - Interaction médicament- médicament
 - Interaction médicament- plantes médicinales:

FACTEURS FAVORISANT L'APPARITION DES INTERACTIONS

- Age: Les effets des médicaments, leur pharmacocinétique et les posologies sont habituellement décrits pour le sujet adulte. Aux deux extrémités de la vie, des variations importantes peuvent s'observer.
 - Nouveau né: immaturité des barrières, des métabolismes
La clairance des médicaments est diminuée (immaturité des oxydases microsomiales, l'acétyl-transférase et la glucuronoconjugase)
 - Personne âgée:
Demi-vies d'élimination sont en général allongées
Volumes de distribution augmentés pour les médicaments liposolubles, diminués pour les médicaments hydrosolubles.

Il n'y a donc pas de règle générale.

FACTEURS FAVORISANT (SUITE)

- ⦿ Polypharmacie
- ⦿ Etat physio-pathologique (insuffisance renale ou hépatique, maladie sévère aiguë)
- ⦿ Plusieurs prescripteurs

Médicaments impliqués dans les interactions

- ⦿ Fixation aux protéines plasmiques
médicaments qui se fixent fortement aux protéines peuvent déplacer les médicament-objets des sites de fixation sur les protéines
 - Ex: aspirine, phenylbutazone, sulfamides, valproate sodique etc
- ⦿ Médicaments qui modifient le métabolisme d'autres médicaments
 - Inducteurs: phénytoïne, carbamazépine, St John's wort etc
 - Inhibiteurs: chloramphenicol, cimetidine, érythromycine, imidazolés, inhibiteurs de la monoamine oxidase, quinolones
- ⦿ Médicaments qui changent la fonction rénale et la clairance du médicament-objet
 - Exemple: diurétiques avec laxatif et probénécid/penicilline

Médicaments impliqués dans les interactions (2)

- Ayant une courbe dose-reponse raide pour qui un petit changement de la dose entraine un grand changement de l'effet thérapeutique
 - Indice thérapeutique faible (ratio entre la dose thérapeutique et toxique)
 - Exemples: aminoglycosides, anti-coagulants, anti-convulsivants, anti-hypertenseurs, cardiotoniques glycosidiques, immuno-supresseurs, contraceptifs oraux, médicaments cytotoxiques et les médicaments du système nerveux central

Types d'interactions

a) Interactions pharmacodynamiques:
effets additifs, synergiques ou antagonistes de ceux d'un autre médicament.

« **Ce que les médicaments font au corps** »

b) Interactions pharmacocinétiques:
peuvent modifier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination de certains médicaments.

« **Ce que le corps fait aux médicaments** »

Interactions pharmacodynamiques

Effets additifs ou synergiques causant des bénéfices supplémentaires ou des effets toxiques potentiels

- ⊙ Deux médicaments qui diminuent le potassium en même temps comme les diurétiques et la prednisone
 - Risque accru d'hypokaliémie
 - Augmentation de toxicité digoxine et furosémide

Effets antagonistes

Hypoglycémiant oral et prednisone
AINS et antihypertenseur

Interactions pharmacocinétiques

ADME

1. Absorption
2. Distribution
3. Métabolisme
4. Élimination

Interactions pharmacocinétiques

1. Absorption

- 1.1 Altération du transit intestinal
- 1.2 Dissolution d'une formulation entérique
- 1.3 Chélation-formation de complexes insolubles
- 1.4 Modification de la flore intestinale

3. Interactions pharmacocinétiques

1. Absorption

1.1 Altération du transit intestinal

Métoclopramide, dompéridone: accélération du transit ===== augmentation de l'absorption des analgésiques

1.2 Dissolution d'une formulation entérique

Aspirine enrobée avec anti-acides

Antiacide ou anti-H₂ modifie le pH gastrique et **diminue** l'absorption du kétoconazole

3. Interactions pharmacocinétiques

1. Absorption (suite)

1.3 Chélation-formation de complexes insolubles

Ciprofloxacin +

Ca²⁺, Al³⁺, bismuth, fer, zinc

- Exemples: Antiacides (Maalox[®], Mutesa[®]) ou antianémiques (TARDYFERON[®]), lait (!)
 - administrer l'antibiotique 2-3 heures avant ou après l'antiacide ou le complément de fer.

1.4 Modification de la flore intestinale

Contraceptif oral + rifampicine

Interactions pharmacocinétiques

2. Déplacement au niveau des sites de fixation protéinique

Peu d'interactions cliniquement significatives
sauf

warfarine + trimethoprim-sulfaméthoxazole

Anticoagulant oraux et AINS

NB. Ces interactions ne sont significatives que lorsque: le médicament objet est lié aux protéines (>90%) et avoir un volume apparent de distribution faible

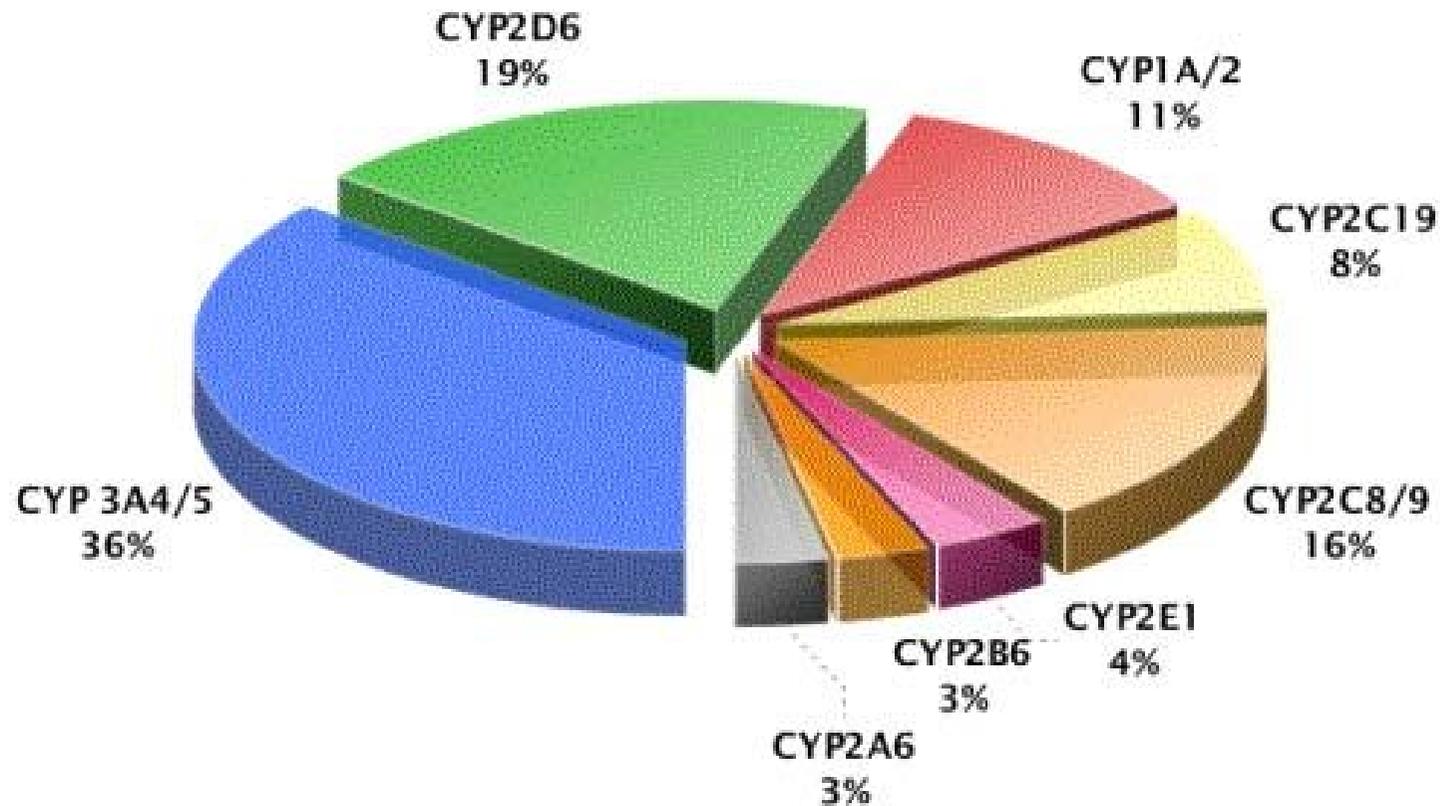
- Exemples de médicaments: warfarine (99%, 9L), phénytoïne (90%, 35L), tolbutamine (96%, 10L)

Interactions pharmacocinétiques

3. Métabolisme hépatique surtout aussi au niveau de la paroi intestinale

- ◎ Inhibition enzymatique
- ◎ Induction enzymatique
- ◎ Substrats

Proportion of Drugs Metabolized by P450 Enzymes



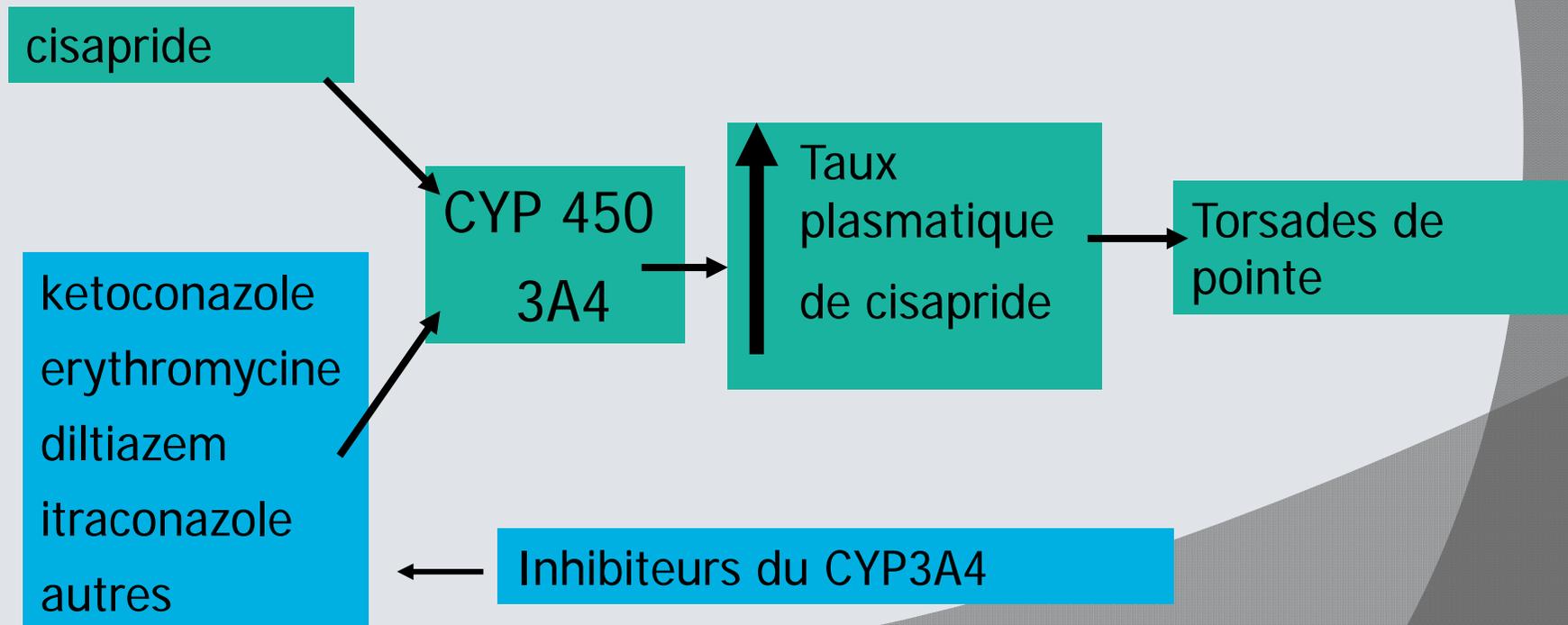
Adapted from: Wrighton SA et al. Crit Review Toxicology 1992;22:1-22.

Kashuba and Bertino. Mechanisms of drug interaction. In Drug Interactions in Infections Diseases. Humana Press. 2001.

Interactions pharmacocinétiques: Métabolisme (4)

Inhibition de CYP₄₅₀

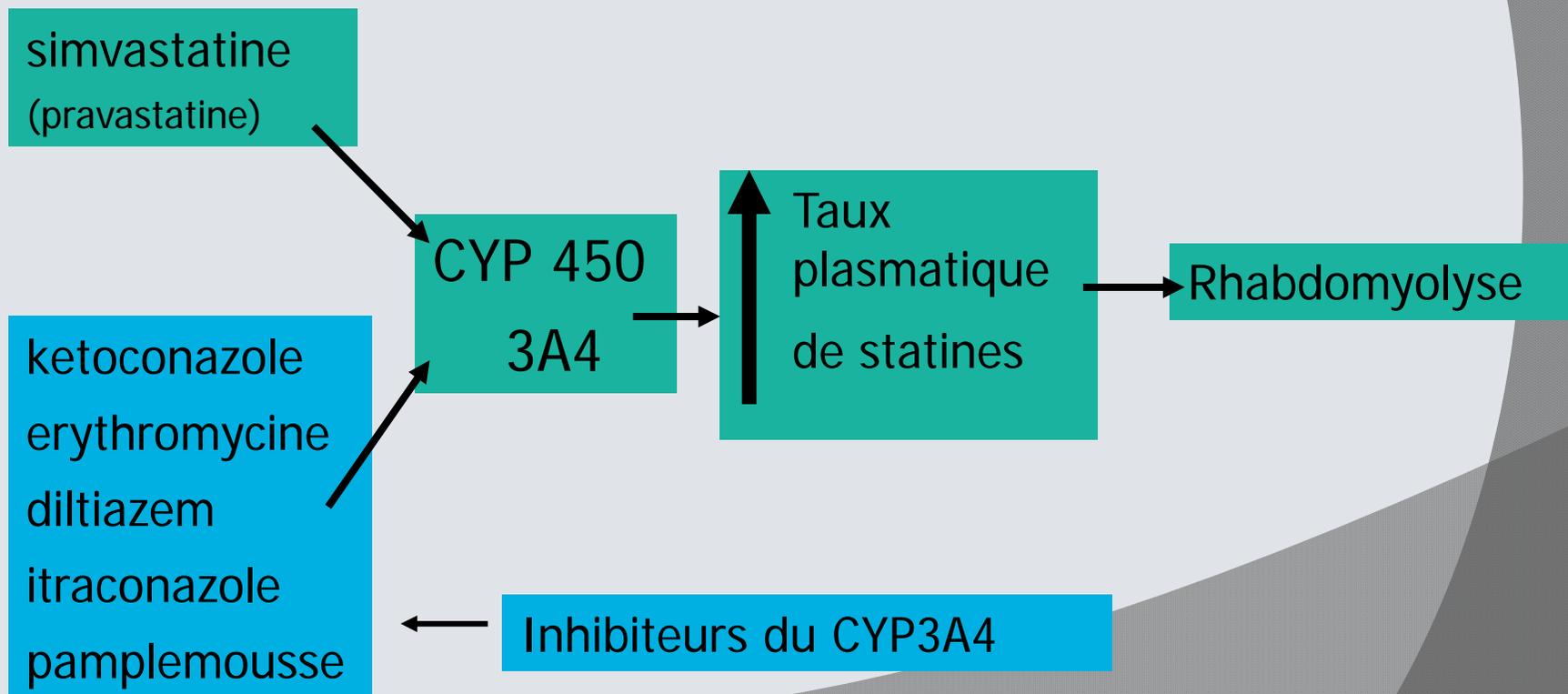
- **Exemple 1:** interactions avec cisapride (Prepulsid)



Interactions pharmacocinétiques:

Métabolisme (5) Inhibition de CYP₄₅₀

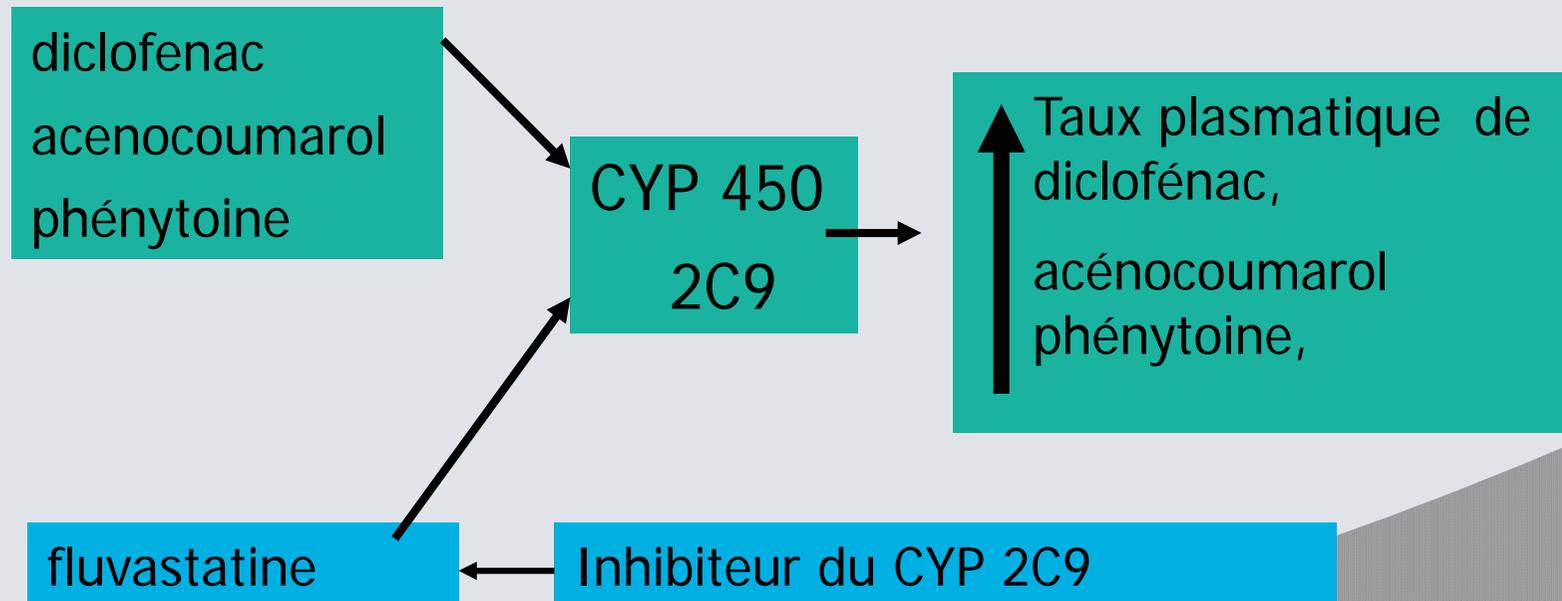
- **Exemple 2:** interactions avec les statines



Interactions pharmacocinétiques: Métabolisme (6)

Inhibition de CYP₄₅₀

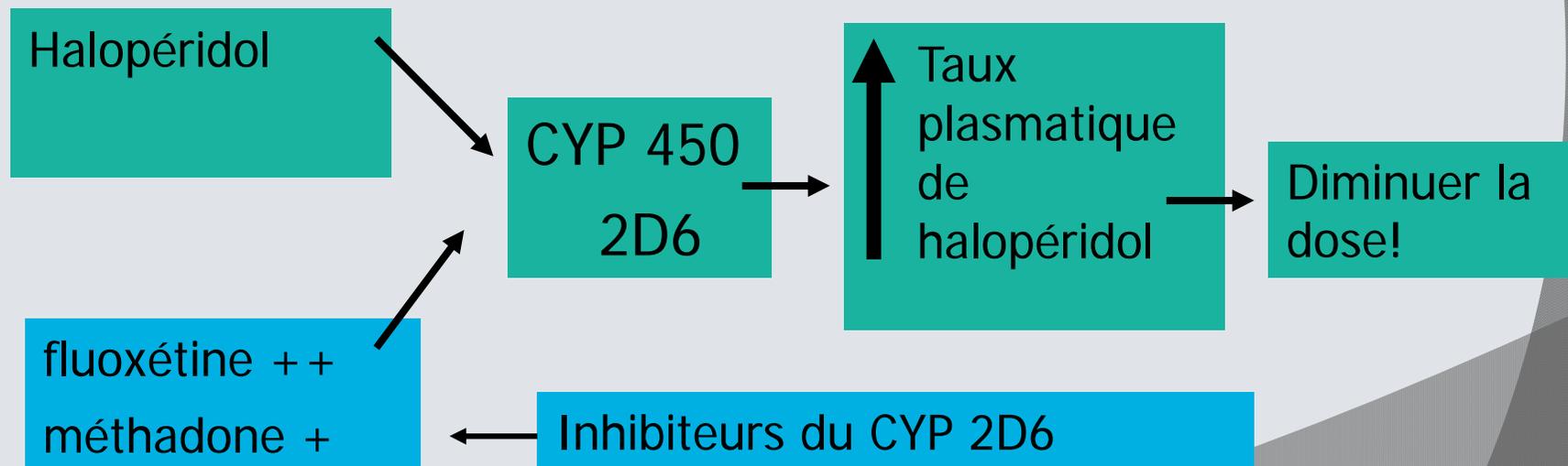
- **Exemple 3:** interactions avec divers substrats du CYP 2C9



Interactions pharmacocinétiques: Métabolisme (7)

Inhibition de CYP₄₅₀

- **Exemple 4:** interactions avec fluoxétine et méthadone



Interactions pharmacocinétiques: Métabolisme

- ⦿ Les interactions par inhibition enzymatique sont à effets immédiats.
 - L'élimination des substrats du CYP est ralentie en présence d'inhibiteur du CYP avec une augmentation du taux plasmatique du substrat
L'impact réel dépendra de:
 - a) l'importance relative de la voie d'élimination inhibée et
 - b) des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur.
 - Si le traitement inhibiteur est stoppé, l'activité du CYP retourne à la normale après l'élimination de l'inhibiteur ($4 \times T_{1/2}$) ou, si l'inhibition est irréversible (**jus de grapefruit**), après nouvelle synthèse de CYP ($T_{1/2}$ de synthèse de CYP3A4 = 8 heures)

Inducteurs enzymatiques

- ◉ Diminution des Concentrations plasmatiques avec comme conséquence diminution des effets pharmacodynamiques ou toxiques et augmentation de l'élimination
- ◉ Les interactions par induction enzymatique sont à effets retardés. Elles demandent en effet la mise en route d'un processus de synthèse protidique.

NB: pro-drogues et médicaments avec métabolites toxiques

Exemples:

- Barbituriques (1A2, 2C19, 2C9, 3A4);
- Carbamazepine (2C9, 2C19, 3A4)
- Brocoli et viande grillée au charbon, insuline, nicotine, omeprazole (1A2)
- Dexamethasone (2D6, 3A4)
- Efavirenz, nevirapine, griséofulvine (3A4)
- Ethanol et isoniazide (2E1), (3A4)
- Rifampicin (1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 3A5-7)

COMMON SUBSTANCES THAT INTERACT WITH CYTOCHROME P-450 ENZYMES

Enzyme	Substrates	Inhibitors	Inducers
CYP1A2	Acetaminophen	Amiodarone	Charcoal-broiled beef
	Caffeine	Cimetidine	Cigarette smoke
	Clarithromycin	Ciprofloxacin	Omeprazole
	Estradiol	Erythromycin	Phenytoin
	Haloperidol	Fluvoxamine	Phenobarbital
	Lidocaine	Ticlopidine	Rifampin
	Methadone		
	Olanzapine		
	Propranolol		
	Ritonavir		
	Tacrine		
	Theophylline		
	Tricyclic antidepressants		
	Verapamil		
	(R)-Warfarin		

Enzymes

Substrats

Inhibiteurs

Inducteurs

CYP2C

Celecoxib
 Diclofenac
 Fluoxetine
 Glipizide
 Glyburide
 Indomethacin
 Nifedipine
 Phenytoin
 Piroxicam
 Progesterone
 Testosterone
 Tricyclic antidepressants
 Valproic acid
 (S)-Warfarin

Amiodarone
 Cimetidine
 Fluconazole
 Lovastatin
 Ritonavir
 Sertraline
 Sulfamethoxazole
 Topiramate
 Trimethoprim
 Zafirlukast

Dexamethasone
 Phenobarbital
 Other barbiturates
 Phenytoin
 Rifampin

CYP2C19

Diazepam
 (S)-Mephenytoin
 Omeprazole
 Pentamidine
 Propranolol
 (R)-Warfarin

Cimetidine
 Fluoxetine
 Fluvoxamine
 Ketoconazole
 Lansoprazole
 Omeprazole
 Paroxetine
 Ticlopidine

Carbamazepine
 Phenobarbital
 Prednisone
 Rifampin

Enzymes

Substrats

Inhibiteurs

Inducteurs

CYP2D6

β-Blockers
Codeine
Dextromethorphan
Flecainide
Haloperidol
Lidocaine
Mexiletine
Morphine
Omeprazole
Phenothiazines
Quinidine
Risperidone
SSRIs
Tamoxifen
Testosterone
Tramadol
Trazodone
Tricyclic antidepressants
Venlafaxine

Amiodarone
Bupropion
Celecoxib
Cimetidine
Fluoxetine
Fluvoxamine
Metoclopramide
Methadone
Paroxetine
Quinidine
Ritonavir
Sertraline

Carbamazepine
Dexamethasone
Rifampin
Phenobarbital
Phenytoin

CYP2E1

Acetaminophen
Alcohol

Disulfiram

Alcohol
Isoniazid

**COMMON SUBSTANCES THAT INTERACT WITH CYTOCHROME
P-450 ENZYMES—Continued**

Enzyme	Substrates	Inhibitors	Inducers
CYP3A4	Amiodarone	Amiodarone	Carbamazepine
	Azole antifungals	Amprenavir	Dexamethasone
	Benzodiazepines	Atazanavir	Isoniazid
	Caffeine	Azole antifungals	Phenobarbital
	Ca-Channel blockers	Cimetidine	Phenytoin
	Carbamazepine	Ciprofloxacin	Prednisone
	Clarithromycin	Clarithromycin	Rifampin
	Cyclosporine	Delavirdine	
	Delavirdine	Diltiazem	
	Enalapril	Erythromycin	
	Estradiol	Fluoxetine	
	Estrogen	Fluvoxamine	
	Erythromycin	Grapefruit juice	
	Fentanyl	Indinavir	
	Finasteride	Metronidazole	
	Indinavir	Nefazodone	
	Lidocaine	Nelfinavir	
	Lopinavir	Nifedipine	
	Loratidine	Omeprazole	
	Methadone	Paroxetine	
	Nelfinavir	Propoxyphene	
	Omeprazole	Ritonavir	
	Prednisone	Saquinavir	
	Progesterone	Sertraline	
	Ritonavir	Verapamil	
	Saquinavir		
	Sildenafil		
	Sirolimus		
	Statins		
	Tacrolimus		
	Tamoxifen		
	(R)-Warfarin		

3. Interactions pharmacocinétiques

4. Élimination

4.1 Modification du pH urinaire

4.2 Compétition pour l'excrétion tubulaire:

Pénicillines ou céphalosporines

et

probénécid

Interactions : Relevance clinique?

- ◎ Relevance clinique?
 - Critères importants:
 - marge thérapeutique étroite
 - taux plasmatiques minimaux nécessaires (Ab)
 - situation clinique du patient
 - âge du patient (fct. rénale, fct. hépatique diminués)
 - Possibilités si l'interaction est inévitable:
 - augmenter les contrôles (ECG, Quick, électrolytes, TDM)

Interactions : Conclusions

- ◎ **Très nombreuses possibilités d'interactions, difficiles à mémoriser**

Interactions cliniquement relevantes avec :

antiépileptiques, dérivés coumariniques, glycosides cardiaques, amiodarone, théophylline, cyclosporine.

Merci de votre aimable attention

Vive le Renouveau de la pharmacie
au Mali