



Identifier, comprendre et gérer les interactions médicamenteuses

Partie I : aspects théoriques

MODULE PHARMACIE CLINIQUE

Pre Chantal Csajka, PharmD, PhD

Directrice, Centre de Recherche et Innovation en Sciences Pharmaceutiques cliniques,
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois et Université de Lausanne,

Section des sciences pharmaceutiques, Université de Genève



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

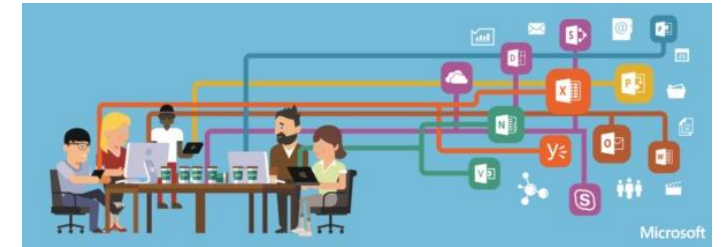


Objectifs d'apprentissage

Identifier

Comprendre

Gérer



+/- bonne spécificité

+/- bonne sensibilité

+++ alertes *alert fatigue*

- Citez les principaux types d'interaction pharmacocinétique et donner des exemples d'interactions pharmacodynamiques
- Se mémoriser les concepts principaux des interactions (grandeur, puissance, apparition et durée de l'effet, facteurs influençant)
- Se rappeler des mécanismes impliqués dans les interactions pharmacocinétiques (cytochromes, transporteurs)

Nature des interactions médicamenteuses

PHARMACOCINÉTIQUE

Concerne le devenir du principe actif dans l'organisme (ce que l'organisme fait au médicament)

- Absorption
- Distribution
- **Métabolisme**
- **Elimination**

PHARMACODYNAMIQUE

Concerne l'action thérapeutique ou toxique d'un principe actif (ce que le médicament fait à l'organisme)

- Antagonisme
- Synergie
- **Addition**

Les 2 peuvent survenir concomitamment

Interactions PK

Absorption

Cations, pH Chélation métaux di et tri-valent
[Fe²⁺, Mg²⁺, Zn²⁺, Ca²⁺, Al³⁺] ex: fluoroquinolones,
tétracyclines / Modification de la dissolution,
solubilisation, ionisation par augmentation du pH [IPP et
antacides]; Itraconazole, imatinib, antiprotéases (HIV)

Cytochromes, Pgp

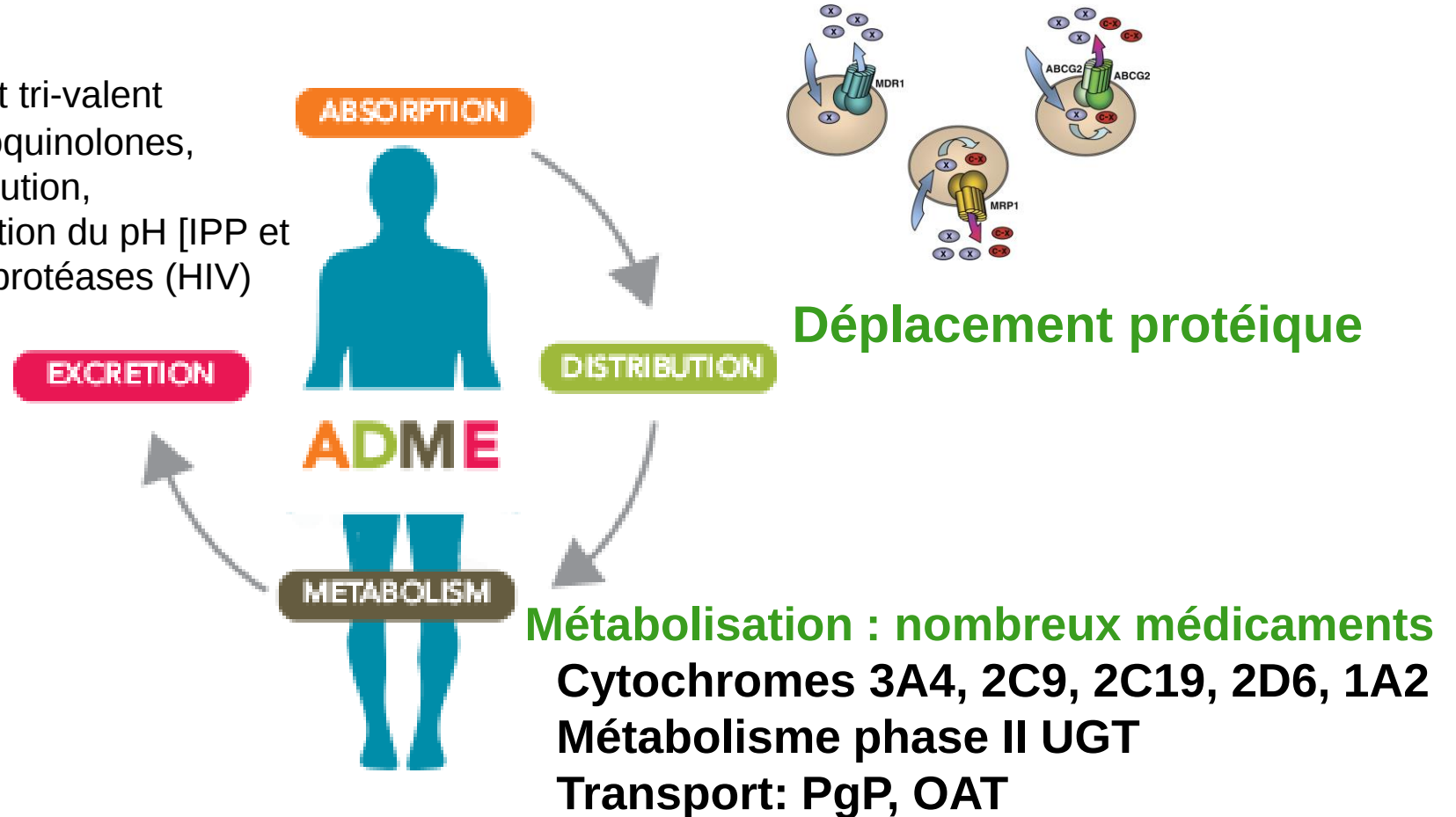
Excrétion : un petit nombre de médicaments

Filtration

Sécrétion

Réabsorption

OAT, OCT, PgP, MRP



I. Cytochromes



Différents niveaux d'analyse

Niveau 1	Présence/absence d'une interaction
Niveau 2	Grandeur d'une interaction
Niveau 3	Notions de temporalité
Niveau 4	Pertinence clinique

Présence/absence d'une interaction 1^{er} niveau d'analyse

https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/images/carte_des_cytochromes_2020.pdf

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	PgP		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	PgP		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	PgP
acénocoumarol										étravirine										pérampanel									
acide méfénamique										everolimus										phénobarbital									
acide valproïque				!						felbamate										phenprocoumone									
agomelatine										félodipine										phénytoïne									
alfentanil										fentanyl										pioglitazone									
alprazolam										fexofénadine										piroxicam									
amiodarone										finastéride										posaconazole									
amitriptyline										flécaïnone										prasugrel									
amlodipine										fluoxétine										prednisolone									
apixaban										flurbiprofène										primidone									
aripiprazole										fluvastatine										proguanil									
artéméthér										fluvoxamine										prométhazine									
atazanavir										galantamine										propafénone									
atomoxétine										géfítinib										propofol									
atorvastatine										gestodène										propranolol									
bisoprolol										glibenclamide										quétiapine									
bortézomib										glicazide										quinidine									
bosentan										glimépiride										quinine									
bromocriptine										granisétron										ranitidine									
buprénorphine										grazoprévir										rabéprazole									
bupropion										halopéridol										réboxétine									
caféine										hydrocodone										répaglinide									
cannabidiol										ibuprofène										rifabutine									
carbamazépine										ifosfamide										rilpivirine									
carvédilol										imatinib										rispéridone									
célécoxib										imipramine										ritonavir									
celiprolol										irbésartan										rivaroxaban									
chlorphéniramine										isradipine										saquinavir									
ciclosporine										itraconazole										saxagliptine									
citalopram										kétoconazole										sertraline									
clarithromycine										lansoprazole										sildénafil									
clobazam										ledipasvir										simvastatine									
clomipramine										letrozole										siponimod									
clonazépam										lévomépromazine										sirolimus									
clopidogrel										lidocaïne										sofosbuvir									

Substrat CYP-PgP

- majeure
- mineure

Attention aux
métabolites actifs !

acide fusidique acide valproïque amidarone atazanavir bupropion cannabidiol carvedilol célécoxib chardon marie (silibinine) chloroquine chlorpromazine ciclosporine ciprofloxacine citalopram clarithromycine clobazam clomipramine clopidogrel cobisistat	1A2 2B6 2C8 2C9 2C19 2D6 2E1 3A4/5 Pgp	erythromycine ésoméprazole éthinylestadiol étravirine everolimus felbamate flécaïnide fluconazole fluoxétine fluvastatine fluvoxamine gécitinib gemfibrozil gestodène grapefruit, orange de Séville grazoprévir halopéridol imatinib irbésartan	1A2 2B6 2C8 2C9 2C19 2D6 2E1 3A4/5 Pgp	modafinil natéglinide nifédipine nilotinib nitrendipine norfloxacine oméprazole oxcarbazépine paroxétine posaconazole prasugrel prométhazine propafénone quétiapine quinidine régisse rilpivirine rispéridone ritonavir	1A2 2B6 2C8 2C9 2C19 2D6 2E1 3A4/5 Pgp
bosentan carbamazépine cyclophosphamide dexaméthasone efavirenz elvitégravir enzalutamide éthanol étravirine felbamate	1A2 2B6 2C8 2C9 2C19 2D6 2E1 3A4/5 Pgp	ifosfamide isoniazide lansoprazole légumes (chou, brocoli) métamizole millepertuis modafinil névirapine oméprazole oxcarbazépine	1A2 2B6 2C8 2C9 2C19 2D6 2E1 3A4/5 Pgp	pérampanel phénobarbital phénytoïne primidone rifabutine rifampicine ritonavir tabac (goudrons) vinblastine	1A2 2B6 2C8 2C9 2C19 2D6 2E1 3A4/5 Pgp
Tableau 3. Inducteurs des cytochromes P450 et de la Pgp		inducteur puissant		inducteur modéré	

Inhibiteur CYP-PgP

- fort
- modéré

Inducteur CYP-PgP

- fort
- modéré

Grandeur IA : 2ème niveau d'analyse

IA Tacrolimus - Posaconazole

DDI-predictor.org

PREDICTOR

PREDICTOR

DDI-Predictor is a website dedicated to quantitative prediction of the impact on drug exposure of drug-drug interactions mediated by cytochromes P450 3A4, 2D6, 2C9, 2C19 and 1A2, as well as genetic polymorphism of these cytochromes, the combined effect of drug interaction and cytochrome polymorphism, cirrhosis, and drug-drug interactions in cirrhotic patients.

DDI

Polymorphism

DDI-Polymorphism

Cirrhosis

DDI-Cirrhosis

SUBSTRATE	Fraction metabolized by each CYP				
	cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
	0.91	0.00	0.00	0.00	0.00

Grandeur IA ~ puissance : 2^{ème} niveau d'analyse

SUBSTRATE TACROLIMUS	Fraction metabolized by each CYP				
	cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
	0.91	0.00	0.00	0.00	0.00

INHIBITOR POSACONAZOLE 300 MG/D	Inhibition potency with respect to each CYP				
	cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
	-0.74	0.00	0.00	0.00	0.00

INHIBITOR VORICONAZOLE 400-800 MG/D	Inhibition potency with respect to each CYP				
	cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
	-0.98	0.00	-0.66	-0.64	0.00

AUC RATIO	AUC ^{EM*} /AUC ^{EM}	3.06	1.75
			5.35

AUC RATIO	AUC ^{EM*} /AUC ^{EM}	9.24	4.59
			18.60

Grandeur IA ~ dose : 2^{ème} niveau d'analyse

SUBSTRATE		Fraction metabolized by each CYP				
TACROLIMUS		cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
		0.91	0.00	0.00	0.00	0.00

INHIBITOR		Inhibition potency with respect to each CYP				
POSACONAZOLE 300 MG/D		cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
		-0.74	0.00	0.00	0.00	0.00

INHIBITOR		Inhibition potency with respect to each CYP				
POSACONAZOLE 800 MG/D		cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
		-0.86	0.00	0.00	0.00	0.00

AUC RATIO	AUC ^{EM*} /AUC ^{EM}	3.06	1.75 5.35
-----------	---------------------------------------	------	--------------

AUC RATIO	AUC ^{EM*} /AUC ^{EM}	4.60	2.45 8.62
-----------	---------------------------------------	------	--------------

Grandeur IA ~ nombre de voies métaboliques :

2ème niveau d'analyse

SUBSTRATE	Fraction metabolized by each CYP				
	cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
	0.30	0.50	0.00	0.00	0.00

INHIBITOR	Inhibition potency with respect to each CYP				
	cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
	-0.74	0.00	0.00	0.00	0.00

AUC RATIO	AUC^{EM*}/AUC^{EM}	1.29
-----------	----------------------	------

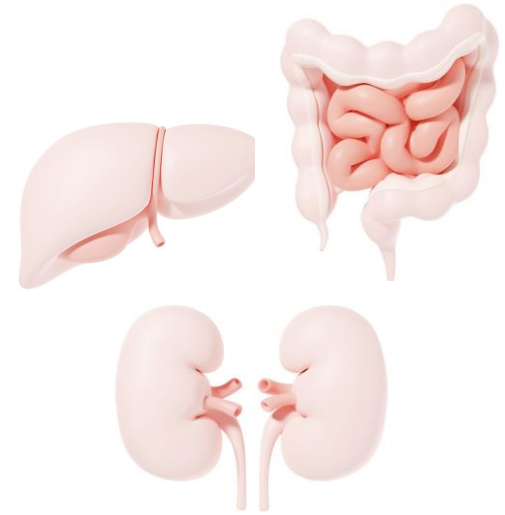
IA ~ temporalité: 3^{ème} niveau d'analyse

- L'effet d'un **inhibiteur** apparaît dès les **premières doses** et est surtout présent au **maximum des concentrations**
- La durée nécessaire au retour à une activité enzymatique normale après l'arrêt d'un inhibiteur dépend de la $t_{1/2}$ de l'inhibiteur
- L'effet d'un **inducteur** apparaît **progressivement sur 1-2 semaines** après son introduction
- La durée nécessaire au retour à une activité enzymatique normale après l'arrêt d'un inducteur est de **2-3 semaines**

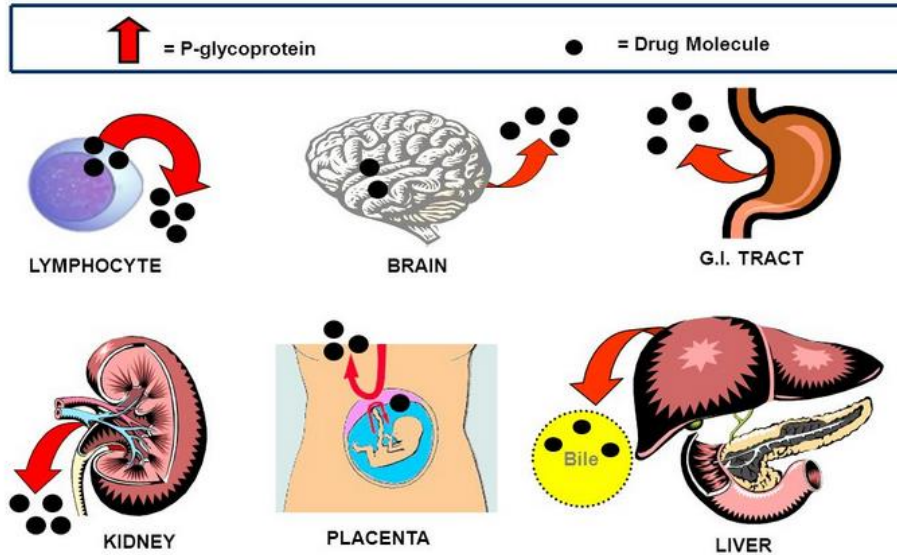
Pertinence de l'interaction: 4^{ème} niveau d'analyse

- Marge thérapeutique du médicament
- Durée de traitement
- Biotransformation en métabolites actifs
- Cas cliniques rapportés
- Surveillance d'un paramètre possible ou non?

I. Les transporteurs

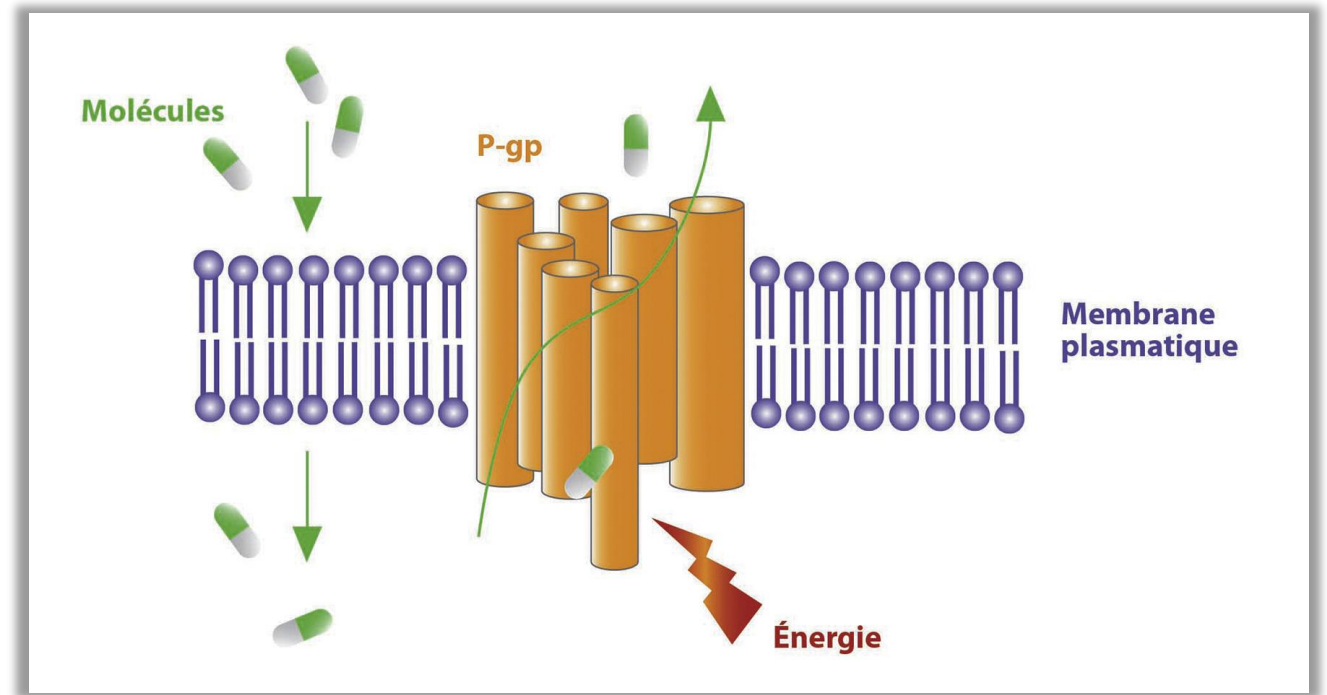


Simplified Example of P-gp Function



P-glycoprotéine

- Transporteur membranaire d'efflux ubiquitaire, chargé de protéger la cellule contre les xénobiotiques

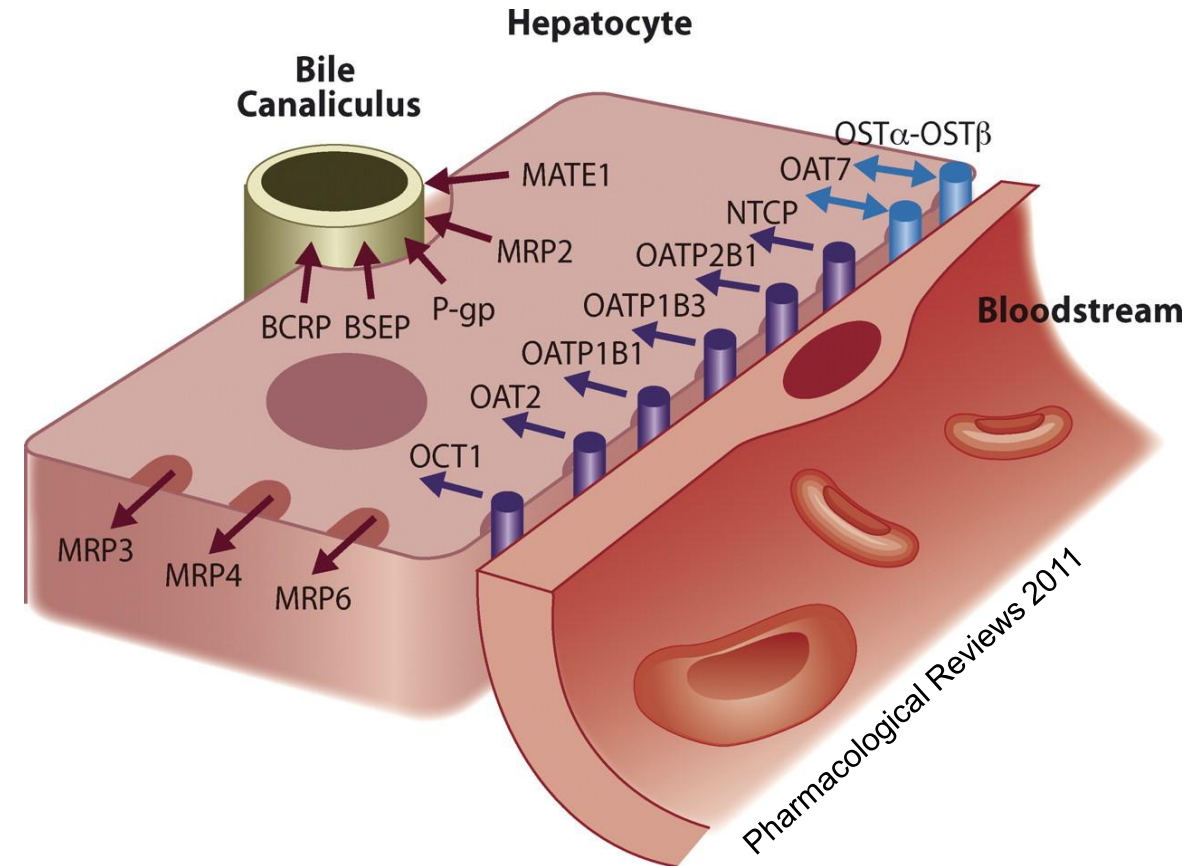


F. Roussin et al. Actualités pharmaceutiques, 2020; 59(601)48-52)

Un **inhibiteur** ou **inducteur** de la **PgP** va affecter le substrat transporté par la Pgp. L'effet est une **augmentation** ou **diminution** de la **biodisponibilité**, respectivement

OATP 1B et statines

- Transporteur d'influx exprimé sur membrane des hépatocytes impliqués dans l'absorption intracellulaire de divers composés, dont les médicaments
- Les inhibiteurs des OATP diminuent les concentrations de médicament dans les hépatocytes et les augmentent au niveau plasmatique
- Conséquence :
 - Toxicité musculaire ↗↗
 - Effet hyolipémiant ↘



The International Transporter Consortium. Nat Rev Drug Discov. 2010 Mar;9(3):215-36.

Jacobson TA. Am J Cardiol. 2004;94(9):1140-1146. Mikko Niemi, Pharmacological Reviews March 2011; 63 (1) 157-181

Exemples d'autres inhibiteurs des OATP

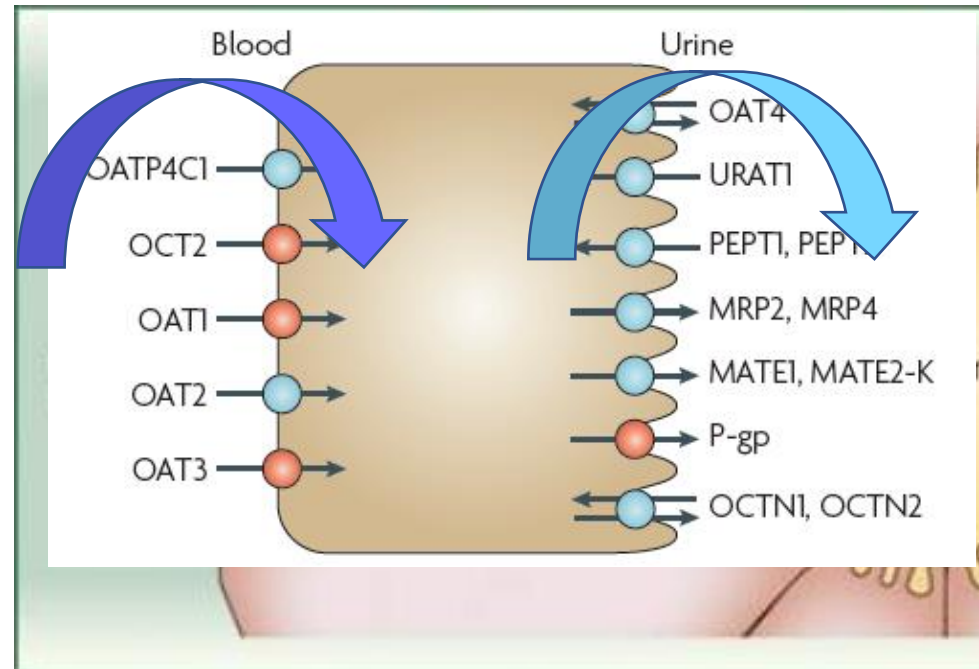
OATP inhibitors

- Atazanavir (Reyataz®) - OATP1B1, OATP1B3 [4]
- Clarithromycin (Biaxin®) - OATP1B1, OATP1B3 [1,2]
- Cobicistat (part of Stribild®) - OATP1B1, OATP1B3 [3]
- Cyclosporine (Neoral®, Gengraf®, Sandimmune®) - OATP1B1, OATP1B3 [1,4]
- Daclatasvir (Daklinza™) - OATP1B1, OATP1B3 [3]
- Eltrombopag (Promacta®) - OATP1B1 [4]
- Erythromycin (E-mycin®) - OATP1B1, OATP1B3 [1,2]
- Gemfibrozil (Lopid®) - OATP1B1 [1,4]
- Glecaprevir (Mavyret™) OATP1B1, OATP1B3 [3]
- Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®) - OATP1B1, OATP1B3 [4]
- Letemovir (Prevymis®) - OATP1B1, OATP1B3 [3]
- Paritaprevir (Viekira Pak™, Technivie™) - OATP1B1, OATP1B3 [3]
- Pibrentasvir (Mavyret™) OATP1B1, OATP1B3 [3]
- Ritonavir/Lopinavir (Kaletra®) - OATP1B1, OATP1B3 [4]
- Sacubitril (Entresto®) - OATP1B1, OATP1B3 (*in vitro*) [3]
- Saquinavir (Invirase®) - OATP1B1, OATP1B3 [4]
- Simeprevir (Olysio®) - OATP1B1, OATP1B3 [3]
- Telithromycin (Ketek®) - OATP1B1, OATP1B3 [1,2]
- Teriflunomide (Aubagio®) - OATP1B1, OATP1B3 [3]
- Tipranavir (Aptivus®) - OATP1B1 [4]
- Rifampin - OATP1B1, OATP1B3 [1,4]
- Velpatasvir (Epclusa®, Vosevi™) - OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 [3]
- Voxilaprevir (Vosevi™) - OATP1B1, OATP1B3 [3]

Transporteurs rénaux

↗ Toxicité
systémique

Influx



↗ Toxicité
rénale

efflux

OAT - organic anion transporter
OCT - organic cation transporter
OATP - organic anion transporting polypeptide
MATE - multidrug and toxin compound transporter extrusion protein

MRP - multidrug resistance protein
P-gp (MDR1) - P-glycoprotéine
PEPT - oligopeptide transporter
OCTN - organic cation and carnitine

Transporteurs rénaux

Table 2 Exogenous substrates and inhibitors of renal transporters

	Basolateral transporters				Apical transporters									
	OA T1	OA T3	OA TP4 C1	OC T2	OA T4	MR P2	MR P4	BC RP	MA TE 1	MAT E2/M ATE 2-K	P-gp	OC TN 1	OC TN 2	OA TP 1A 2
Anti-infective agents														
<i>β-lactam antibiotics</i>														
Amoxicillin	X	XX		0				0	0	0				
Ampicillin		X		X					0	0	0		0	
Avibactam				0			0	0			0			
Azlocillin		XX		0					0					
Aztreonam		0		0					X					
Carbenicillin	X	X												
Cefaclor	X	X		0			X		0	X				
Cefadroxil	X	X		0	X		X		0	X			0	
Cefamandole	XX	XX			X	0	X	0			0			

“Victimes” et “Perpétrateurs” usuels

OAT

Table 3 Typical victims and perpetrators of drug–drug interactions at kidney tubular level

Victims	Perpetrators
Organic anion transport system	
Methotrexate	NSAIDs
β-Lactam antibiotics	Probenecid
Ciprofloxacin	Gemfibrozil
Acyclovir	Proton pump inhibitors
Ganciclovir	Selected diuretics
Tenofovir	Selected angiotensin receptor antagonists (valsartan, olmesartan), sacubitril
	Several β-lactam antibiotics (e.g. cloxacillin, piperacillin, cefazoline)
	Adefovir
	Tenofovir
	Ciprofloxacin
	Mycophenolate

OCT

Organic cation transport system

Creatinine	H2-blockers (cimetidine, ranitidine)
Metformin	Probenecid
Cisplatin and oxaliplatin	Ondansetron
Antiarrhythmic drugs (quinidine, procainamide, dofetilide, pilsicainide)	Procainamide
Antihistaminic drugs (cetirizine, fexofenadine)	Dolutegravir
Amiloride	Rilpivirine
Lamivudine	Trimethoprim
	Pyrimethamine
	Quinine
	Tricyclic antidepressants (imipramine, desipramine, amitriptyline)
	Levofloxacin, moxifloxacin
	Amiloride

NSAIDs non-steroidal anti-inflammatory drugs

Les interactions pharmacodynamiques

Acholine

QT

5-HT

Interactions PD

Découlent du mécanisme d'action de la paire de médicaments

- **Addition d'effet indésirables**
 - d'effets anticholinergiques
 - d'effets bradycardisants et arythmogènes (p.ex. anti-histaminiques, anti-infectieux, neuroleptiques et antidépresseurs)
 - d'effets sédatifs (p.ex. associations de psychotropes)
 - d'effets sérotoninergiques (citalopram-sumatriptan)
 - d'effets sur certains électrolytes (K^+ , Na^+ , spironolactone-IECA)
 - d'effets indésirables musculaires (p.ex. statines + fibrates)
 - du risque hémorragique (p.ex. antiagrégants + anticoagulants)
- **Antagonisme physiologique** (p.ex. des antihypertenseurs avec AINS)
- **Antagonisme pharmacodynamique** (p.ex. morphine + agonistes/antagonistes)

QT et Torsades de pointes

QT

<https://crediblemeds.org/>

AVAILABLE TDP RISK CATEGORIES

You can select multiple categories.



Known Risk of TdP

Risque avéré de QT long et de TdP si utilisé aux doses standard



Possible Risk of TdP

Risque avéré de QT long mais risque potentiel de TdP si utilisé aux doses standard



Conditional Risk of TdP

Risque avéré de QT long MAIS de TdP seulement si surdosage ou interaction PK



Drugs to Avoid in Congenital Long QT

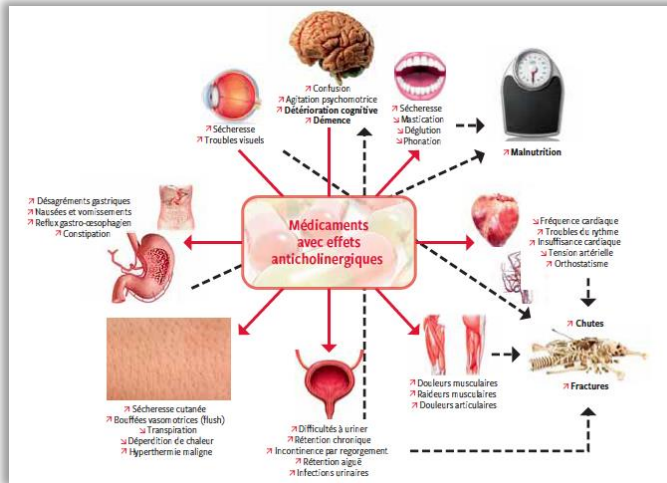
Toutes ces catégories, ainsi que les médicaments n'allongeant pas le QT, mais peuvent provoquer des TdP chez les patients avec QT long congénital

<https://www.crediblemeds.org>



Charge anticholinergique

Acholine

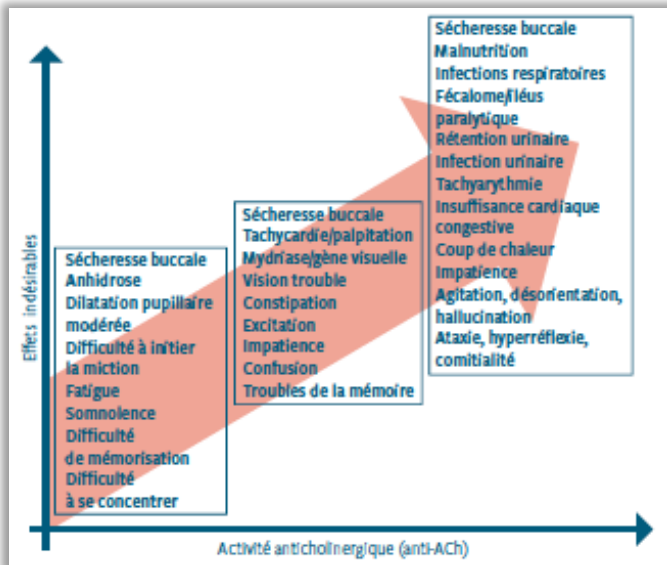


CRIDECCO¹

<https://www.acbcalc.com/>

Niveau d'activité catégorisée
en score = 1, 2, 3

Score of ≥ 3 (1 médicament
ou cumul de plusieurs
médicaments: **risque accru**
d'effets indésirables
anticholinergiques



C. Csajka et al. Rev Med Suisse 2017; 13: 1931-7

¹ H. Ramos. J. Pers. Med. 2022, 12, 207.

A. Lisibach, Eur J Clin Pharmacol 2021 Feb;77(2):147-162.

Syndrome sérotoninergique

5-HT

- Conséquence d'une hyperstimulation des récepteurs 5-HT postsynaptiques due à des taux intrasynaptiques augmentés ou prolongés de sérotonine
- Le syndrome est décrit classiquement comme une triade de manifestations cognitivo-comportementales, neurovégétatives et neuromusculaires.
- Caractère concentration-dépendant
- Survient généralement dans les 24 h suivant l'introduction d'un traitement ou d'un changement de posologie
- Cas rapportés en monothérapies, mais surtout en association de plusieurs médicaments à potentiel sérotoninergique

Syndrome sérotoninergique

Dans les 24 heures suivant une modification de ttt (< 6 h +++)

Diagnostic de syndrome sérotoninergique en présence d'un agent sérotoninergique et de l'un des critères suivants :

1. Clonus spontané
2. Clonus inductible et agitation ou diaphorèse
3. Clonus oculaire et agitation ou diaphorèse
4. Tremor et hyperréflexie
5. Hypertonie musculaire et température $> 38^{\circ}\text{C}$ et clonus oculaire ou inductible

N'oublions pas nos (amies) les plantes



levure de riz rouge



Interactions Médicament-Maladie

Péjorent une co-morbidité

- AINS hypertension et/ou insuffisance cardiaque
- AINS et IRC
- AINS et ulcère peptidique
- Thiazides et goutte
- Metformine et IRC ou ICC

La suite dans la partie II : Aspects pratiques



MERCI

Chantal.csajka@chuv.ch