



Identifier, comprendre et gérer les interactions médicamenteuses

Partie II : Aspects pratiques

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,

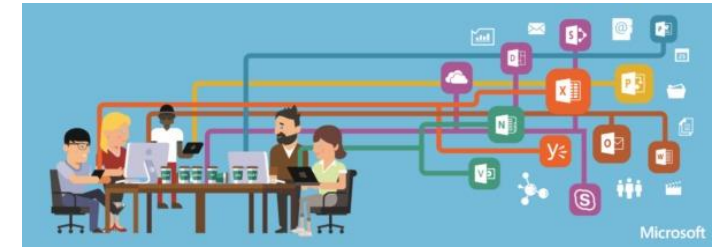
Section des sciences pharmaceutiques, Université de Genève

Objectifs d'apprentissage

Identifier

Comprendre

Gérer



+/- bonne spécificité

+/- bonne sensibilité

+++ alertes *alert fatigue*

- Citez les principaux outils d'interaction et sites spécialisés
- Comprendre et gérer le risque l'interaction médicamenteuses au-travers de courtes vignettes cliniques

I. Notions de bases



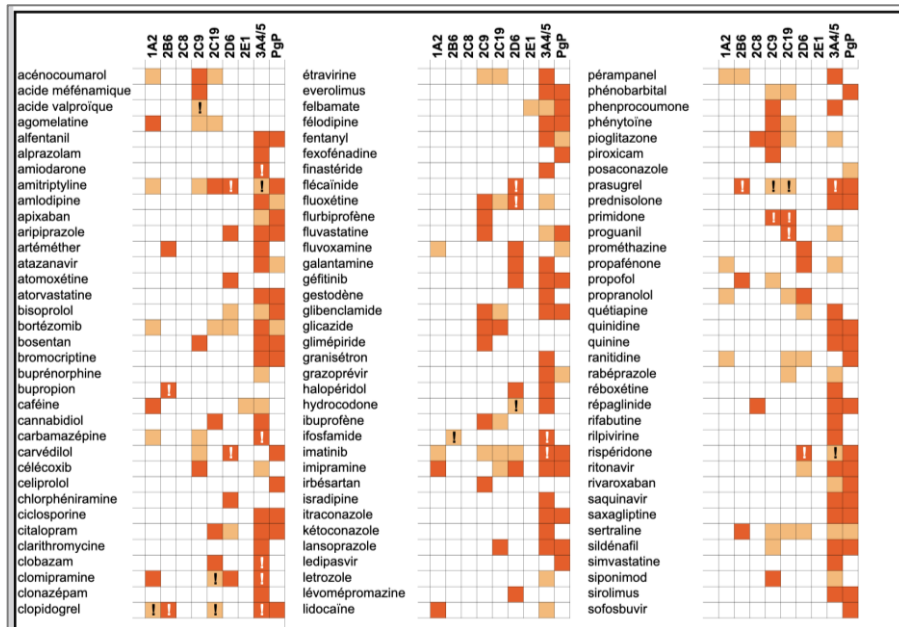
Quizz 1

- Y a-t-il une interaction entre le losartan et le glimépiride ?

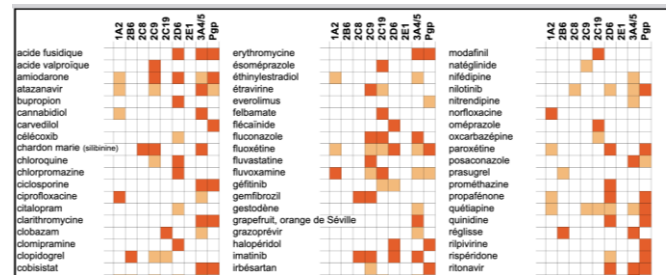
Quizz 1

- Y a-t-il une interaction entre le losartan et le glimépiride ?

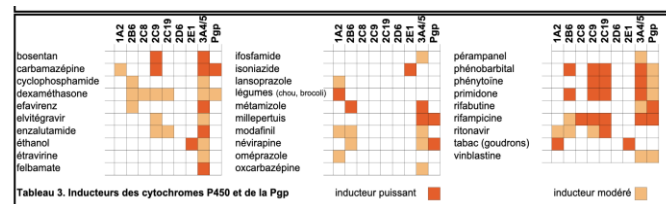
Substrats



Inhibiteurs

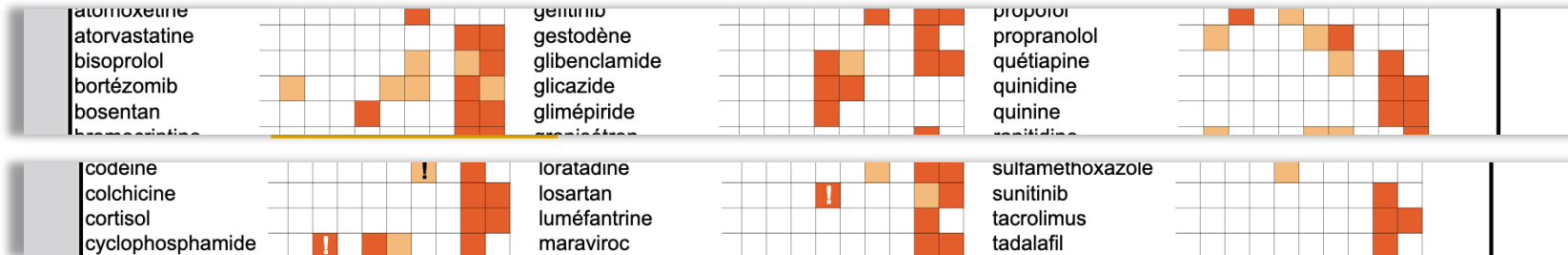


Inducteurs



Quizz 1

- Losartan : substrat fort CYP2C9, ni inhibiteur ni inducteur
- Glimepiride: substrat fort CYP2C9, ni inhibiteur ni inducteur



- Il n'y a pas d'interaction de substrat à substrat

Quizz 2

Qu'est-ce qui est attendu lors de la co-administration d'oméprazole avec le clopidogrel ?

- A. Augmentation de l'effet antiagrégant
- B. Diminution de l'effet antiagrégant
- C. Sans changement d'effet antiagrégant

Quizz 2

- **Oméprazole :** substrat fort CYP2C19, inhibiteur puissant CYP2C19
- **Clopidogrel :** substrat modéré CYP2C19, fort CYP 2B6, 3A4, PgP (avec bioactivation en métabolite actif)
- L'oméprazole va inhiber la bioactivation du clopidogrel, induisant une possible diminution de l'effet antiagrégant

Quizz 3

La rifampicine est débutée chez un patient traité par raltégravir 400 mg 2 fois par jour. Quand est-ce que l'interaction aura atteint le maximum de son effet ?

- A. Immédiatement
- B. Après 1-2 semaines de traitement
- C. Lorsque la rifampicine aura atteint les concentrations à l'équilibre

Quizz 3

- L'effet inducteur de la rifampicine augmente progressivement au cours du temps et sera maximal dans les **1-2 semaines** après l'introduction du traitement. Cet effet dépend de la nouvelle synthèse des UGT induite par la rifampicine
- Les posologies seront progressivement augmentées vers un doublement des doses
- La rifabutine pourrait être une alternative thérapeutique

Quizz 4

- Est-ce que la grandeur de l'interaction attendue midazolam-fluconazole 200 mg et la même que midazolam-itraconazole 200 mg?

Quizz 4

DDI

IMPACT OF DRUG-DRUG INTERACTIONS ON DRUG EXPOSURE

AGE

ADULT

SUBSTRATE

MIDAZOLAM

Fraction metabolized by each CYP

cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
0.91	0	0	0	0

INTERACTOR

ITRACONAZOLE 100-200 MG/D

Induction or Inhibition potency with respect to each CYP

cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
-0.95	0	0	0	0

AUC RATIO

AUC^{EM*}/AUC^{EM}

7.38 3.73
14.59

DDI

IMPACT OF DRUG-DRUG INTERACTIONS ON DRUG EXPOSURE

AGE

ADULT

SUBSTRATE

MIDAZOLAM

Fraction metabolized by each CYP

cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
0.91	0	0	0	0

INTERACTOR

FLUCONAZOLE 200 MG/D

Induction or Inhibition potency with respect to each CYP

cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
-0.79	0	-0.54	-0.78	0

AUC RATIO

AUC^{EM*}/AUC^{EM}

3.56 1.98
6.40

I. Outils



Outils généraux

- Thériaque <https://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>
- Vidal <https://www.vidal.fr/>
- ePocrates <https://www.epocrates.com/>
- DDI predictor <https://www.ddi-predictor.org>
- QT <https://crediblemeds.org/>
- Carte cytochromes HUG
https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/images/carte_des_cytochromes_2020.pdf
- Lexicomp. Lexi-Interact (payant)
<http://webstore.lexi.com/Information/Product-Information/Lexi-Interact-Fields>
- Truven Health Analytics. DrugReaX (payant)
<https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/>

Outils spécifiques

- HIV Drug Interactions: <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>
- Hepatitis Drug Interactions: <https://www.hep-druginteractions.org/>
- Cancer Drug Interactions: <https://cancer-druginteractions.org/>
- COVID Drug Interactions: <https://covid19-druginteractions.org/>

Consultation de plusieurs sources
(référencement, classification, sources, mises à
jour différentes)

Quizz 5

- Un patient de 50 ans, 66 kg, reçoit de la clarithromycine en traitement d'une pneumonie communautaire à la posologie de 500 mg 2 fois par jour pendant 5 jours
- Il est connu pour une hypertension artérielle et une hypercholestérolémie. Son dossier pharmaceutique indique la prise des traitements suivants:
 - Simvastatine 40 mg/j depuis 5 ans
 - Lisinopril 10 mg/j depuis 5 ans

Y a-t-il un risque d'interaction cliniquement significatif entre ces traitements ? Quelles seraient vos recommandations ?

Quizz 5

Y a-t-il un risque d'interaction cliniquement significatif entre ces traitements ?

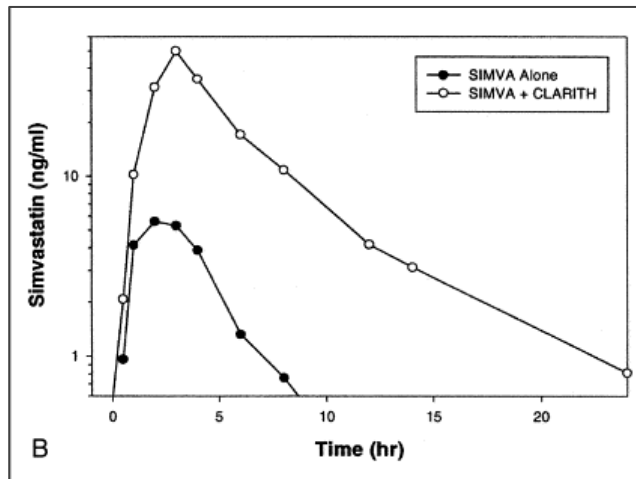


TABLE 4. Pharmacokinetic Effects of Clarithromycin on Pravastatin, Simvastatin, and Atorvastatin

Statin	Parameter	Statin Alone	Statin + Clarithromycin	%Change	p Value
Pravastatin, 40 mg	C _{max} (ng/ml)	18	41	+128	<0.001
	AUC (ng/ml/h)	54	114	+110	<0.001
Simvastatin, 40 mg	C _{max} (ng/ml)	7	50	+609	<0.001
	AUC (ng/ml/h)	22	219	+885	<0.001
Simvastatin acid	C _{max} (ng/ml)	1	10	+677	<0.001
	AUC (ng/ml/h)	6	73	+1,092	<0.001
Atorvastatin, 80 mg	C _{max} (ng/ml)	21	113	+446	<0.001
	AUC (ng/ml/h)	102	454	+343	<0.001

Data are geometric means.

- **Puissance inhibitrice OATP1B1, PgP, et CYP3A4**
 - Erythromycine | clarithromycine ; pas azithromycine
- **Influence des inhibiteurs sur les statines**
 - Simvastine > atorvastatine > lovastatine | pravastatine

Quizz 5

Quelles seraient vos recommandations ?

- Epocrates et Vidal



CLARITHROMYCINE 250 mg cp + SIMVASTATINE 40 mg cp

Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (sauf ritonavir) avec Simvastatine

Risque: Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse par diminution du métabolisme de la simvastatine.



- Propositions :
 - Switch clarithromycine avec azithromycine
 - Fenêtre thérapeutique de la statine sur la durée du traitement antibiotique en fonction du risque cardiovasculaire
 - [Switch simvastatine avec atorvastatine]

Contraindicated

☒ **clarithromycin** (generic) + **simvastatin** (generic)

Contraindicated

clarithromycin + simvastatin

contraindicated: combo may incr. simvastatin levels, risk of myopathy, rhabdomyolysis, other adverse effects (hepatic metab. inhibited, hepatic transport inhibited)

II

CLARITHROMYCINE 250 mg cp + ATORVASTATINE (calcique) 10 mg cp

Clarithromycine avec Atorvastatine

Risque: Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant.

Conduite à tenir: Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.

Inhibiteurs des CYP: les grands classiques

Inhibiteurs CYP2C19

- Esoméprazole | omeprazole > lansoprazole >> pantoprazole

Inhibiteurs CYP3A4

- Ketoconazole > itraconazole | voriconazole > fluconazole | posaconazole
- Erythromycine | clarithromycine >> azithromycine
- Diltiazem > verapamil >> amlodipine

Inhibiteurs CYP2D6

- Paroxétine > duloxétine > escitalopram >> sertraline

Inducteurs (généralement multi-enzymes)

- Carbamazépine, phenobarbital, phénytoïne, primidone
- Rifampicine

Quizz 6

- Une patiente âgée de 80 ans, 50 kg, connue pour une dépression traitée par escitalopram 10 mg, présente un reflux gastro-oesophagien nécessitant la prise d'oméprazole.
- Parmi les propositions suivantes, laquelle ou lesquelles sont justes ou fausses
 - A. Il existe une interaction PK entre ces deux médicaments, avec le risque d'un surdosage de l'escitalopram
 - B. Il existe une interaction PK entre ces deux médicaments, avec le risque d'un surdosage de l'oméprazole
 - C. Il existe une interaction PD entre ces deux médicaments, induisant un risque de toxicité de l'escitalopram
 - D. Il existe une interaction PK et PD, induisant un risque de surdosage et de toxicité

Quizz 6

Epocrates

Monitor/Modify Tx

citalopram (generic) + omeprazole (generic)

Monitor/Modify Tx

citalopram + omeprazole

adjust max citalopram dose to 20 mg/day: combo may incr. citalopram levels, risk of QT prolongation, cardiac arrhythmias, other adverse effects (hepatic metab. inhibited)

Vidal

- II

OMEPRAZOLE ALMUS 20 mg gél gastrorésis + ESCITALOPRAM (oxalate) 10 mg cp

Oméprazole avec Escitalopram

Risque: Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Conduite à tenir: Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

DDI-predictor

SUBSTRATE

ESCITALOPRAM

Fraction metabolized by each CYP				
cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
0	0	0	0.45	0

INTERACTOR

OMEPRAZOLE 40-80 MG/D

Induction or inhibition potency with respect to each CYP				
cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
-0.28	0	0	-0.43	0

WARNING!

This drug may also interact on drug absorption by increasing gastric pH. The predicted AUC ratio might be inaccurate.

AUC RATIO

AUC ^{EM} */AUC ^{EM}	1.24	0.91 1.69
---------------------------------------	------	--------------

Lexi-Interact

D

Citalopram
Omeprazole

Title Citalopram / Omeprazole

Risk Rating D: Consider therapy modification

Summary Omeprazole may increase the serum concentration of Citalopram. Severity Moderate Reliability Rating Good

Patient Management Limit citalopram dose to a maximum of 20 mg/day if used with omeprazole. Patients using this combination should be monitored closely for evidence of citalopram toxicity (eg, serotonin syndrome, QT prolongation, etc.).

Print

Quizz 6

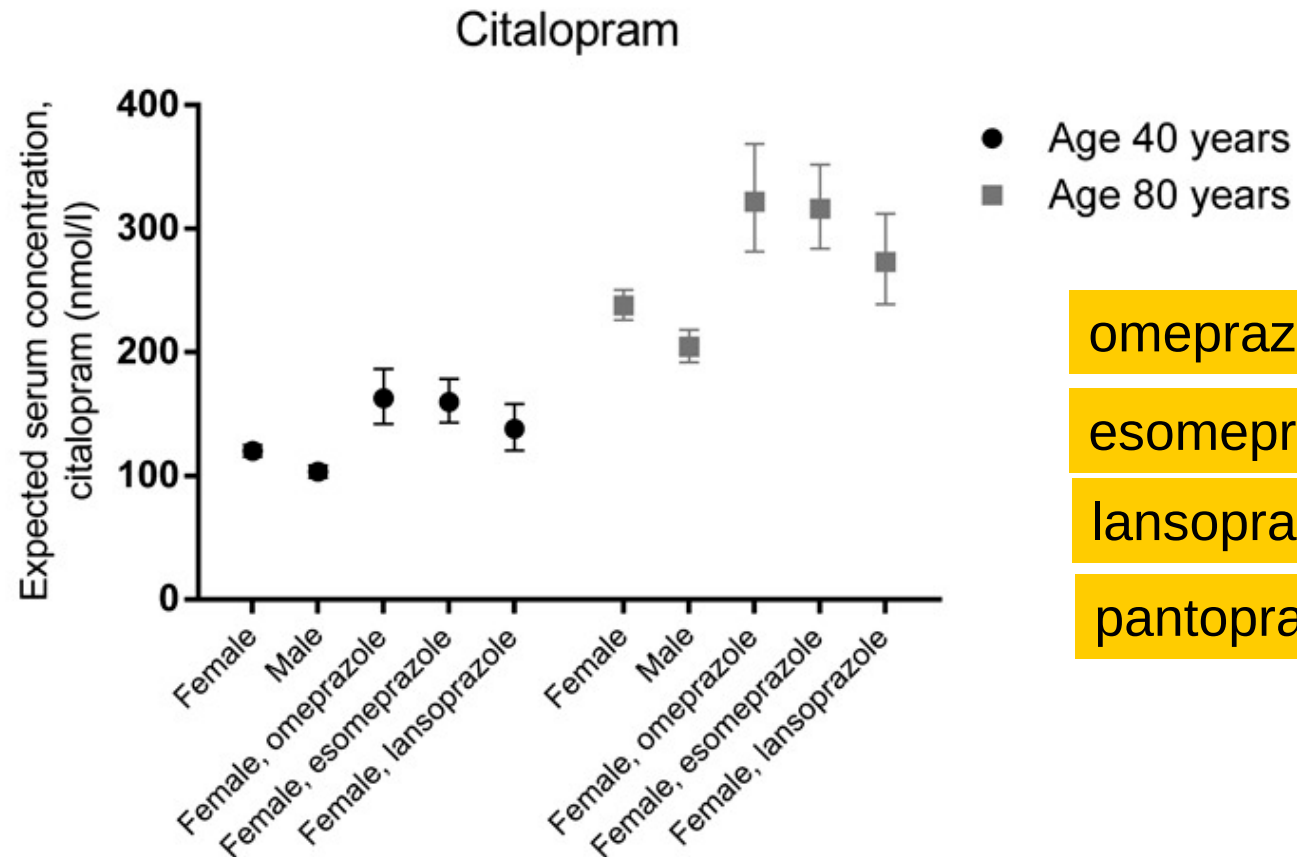
Generic Name	Brand Names (Partial List)	Drug Class	Therapeutic Use	PubMed Search	Risk Category
Citalopram	Celexa, Cipramil	Antidepressant, SSRI	Depression	LINK	 
Escitalopram	Cipralex, Lexapro, Nexito, Anxiset-E (India), Exodus (Brazil), Esto (Israel), Seroplex, Elice Click for more info. Lexamil, Lexam, Entact (Greece), Losita (Bangladesh), Reposil (Chile), Animaxen (Colombia), Esitalo (Australia), Lexamil (South Africa)	Antidepressant, SSRI	Depression (major), anxiety disorders	LINK	 

Generic Name	Brand Names (Partial List)	Drug Class	Therapeutic Use	PubMed Search	Risk Category
Esomeprazole	Nexium, Nexum and others Click for more info.	Proton Pump Inhibitor	Gastric hyperacidity, GERD	LINK	 
Omeprazole	Losec, Prilosec, Zegerid	Proton Pump Inhibitor	Gastric hyperacidity, GERD	LINK	 

Littérature

Citalopram substrat CYP2C19 – IPP (inhibiteur CYP2C19)

N= 275 patients traités avec IPP



omeprazole (+35.3%; $P < 0.001$)

esomeprazole (+32.8%; $P < 0.001$)

lansoprazole (+13.7%; $P = 0.043$)

pantoprazole (+6.8 %; NS)

Gérer les médicaments modifiant le QTc

- Le risque de torsades de pointes et surtout **dépendant du patient** (terrain génétique), du **contexte clinique** (facteurs de risque = HypoK, hypoMg, hypoCa) et cardiaques) et du **cumul de médicaments à risque**.
- Monitoring ECG; seuils: 470 (h) et 480 (f)
- Electrolytes : K⁺, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺
-  si **1(2)** médicaments avec **risque avéré** de TdP
si **2** médicaments à **risque possible**
si **IA** ou **surdosage** induisant une augmentation des concentrations d'un médicament à **risque conditionnel** de TdP

Quizz 7

Patient de 70 ans hospitalisé pour réadaptation suite à une chute de sa hauteur.

Anamnèse: BPCO, diabète, incontinence d'urgence, douleurs post-traumatiques

Traitements habituels:

- Atrovent® (ipratropium) 3x/j
- Emselex® (darifénacine) 1 cp/j
- Seroquel® (quétiapine) 12.5 mg 3 x/j
- Glucophage® (metformine) 1 cp 2x/j
- Zoloft® (sertraline) 50 mg 75 mg 1 fois par jour

Traitements introduits à l'hôpital

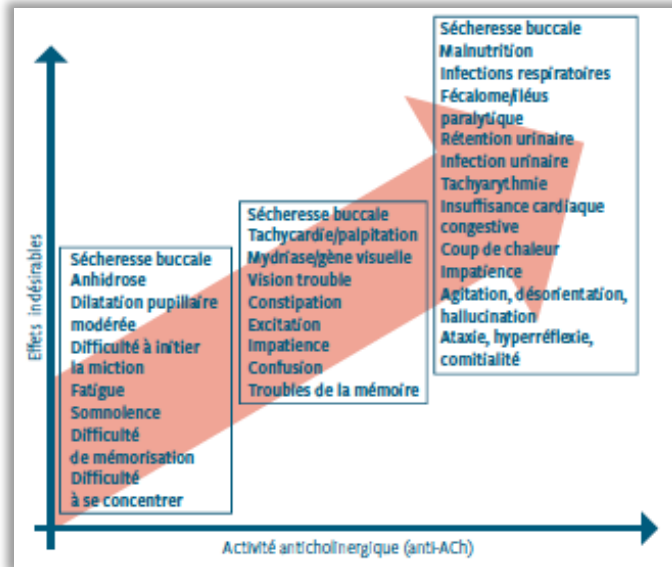
- Parcétamol 500 mg 1 cp 3x/j
- Tramadol® (Tramal) 50 mg 3x/j

➔ **Ileus à J7 post-hospitalisation**

Quizz 7

- Est-ce que ce problème peut-être est en lien avec la thérapie médicamenteuse ?
- Voyez-vous un autre risque d'effet indésirable médicamenteux avec l'introduction des traitements à l'hôpital ?

Quizz 7



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

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

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



Ipratropium

Score:

1

Medicine: Ipratropium

Brands:

Darifenacin

Score:

3

Medicine: Darifenacin

Brands: Enablex™

Quetiapine

Score:

3

Medicine: Quetiapine

Brands: Seroquel™

Metformin

Score:

1

Medicine: Metformin

Brands:

Quetiapine

Score:

3

Medicine: Quetiapine

Brands: Seroquel™

Tramadol

Score:

2

Medicine: Tramadol

Brands:

paracetamol

Score:

Medicine:

Brands:

+ Add new medicine

Reset

Total ACB Score: 13 High Risk

CRIDECO

2

3

2

1

2

2

Total CRIDECO : 12 High Risk

Quizz 7

- Risque de syndrome sérotoninergique
 - Sertraline + Tramadol nouvellement introduit
 - Pas contre-indiqué mais surveillance surtout dans les 24 h suivants l'introduction du médicament

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 inducible 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 inducible

Médicaments à risque

- SSRI, SNRI, MAO, Mirtazapine
- Triptans
- Lithium
- Olanzapine
- Methadone
- Selegiline
- Millepertuis
- Tramadol
- Trazodone
- Carbamazépine
- Acide Valproïque

Mes 8 messages clés

1. Seules les interactions qui conduisent à des modifications **cliniquement significatives** ou des **effets indésirables** ont un intérêt
2. Evaluer les facteurs qui réduisent ou augmentent le risque **chez un patient donné** plutôt que l'interaction elle-même rapportée dans les outils d'interaction ou dans la littérature
3. Des associations porteuses d'IA doivent souvent être utilisées et il faut apporter des solutions **autres que le renoncement**

Mes 8 messages clés

4. Anticiper

5. Focus sur le **médicament** : marge thérapeutique, CYP, transporteurs hépatiques, transporteurs rénaux, absorption; ampleur attendue de l'effet, durée du co-traitement

6. Focus sur le **patient**: âge, polymédication, co-morbidités

7. **Adapter** les posologies, différer la prise, choisir des alternatives thérapeutiques

8. **Suivre** l'effet clinique ou les concentrations plasmatiques (TDM) et **détecter** les effets indésirables



MERCI

Chantal.csajka@chuv.ch

