

# Interactions médicamenteuses: comprendre et réagir



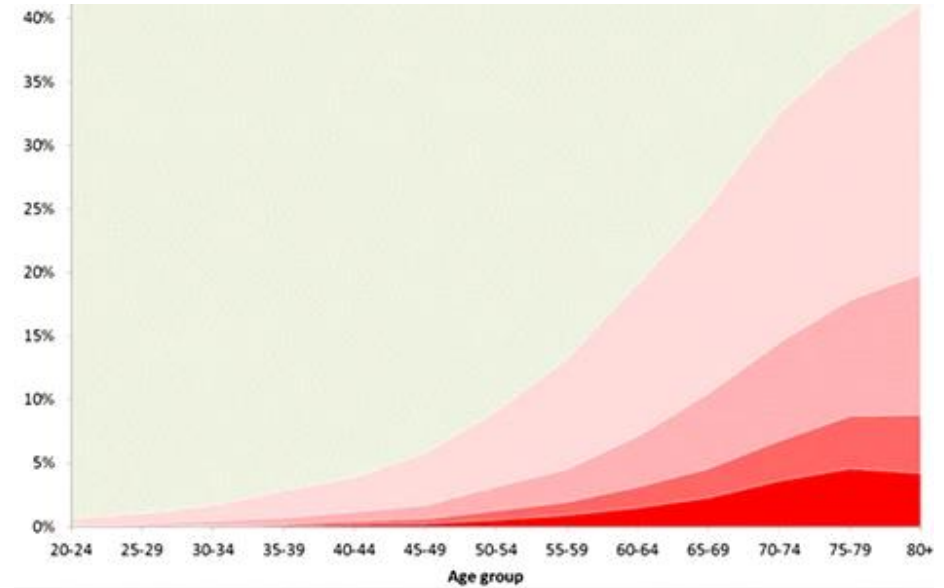
*Barbara Sneyers,  
Pharmacien hospitalier  
SSMG 27/02/2021*

# Conflits d'intérêt

- Absence de conflits d'intérêt.

# Epidémiologie

- Fréquence variable
  - Entre 1-90% > ~ 40%
  - Selon population, source, définition
- Caractère évitable important
- Contexte ambulatoire, patients gériatriques
  - 2-13% des IM > morbidité importante
  - IM > 6% des admission aux urgences



Prescripteurs multiples  
Automédication  
OTC



Age  
IR, IH  
Profils génétiques

# Facteurs de risque?

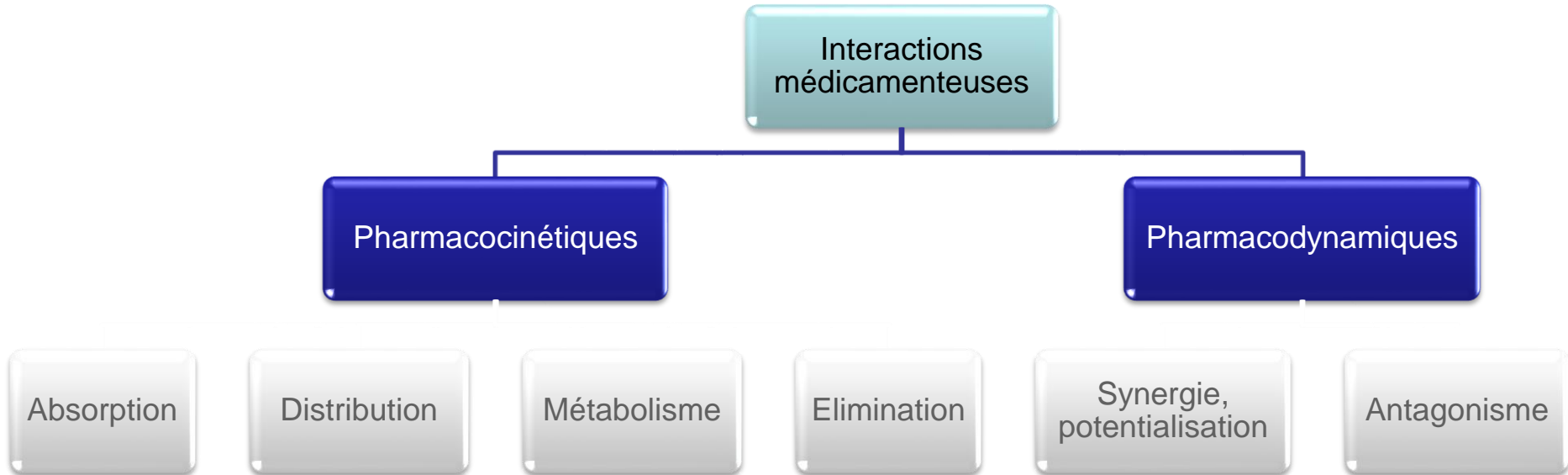
- Polymédication



- Médicaments

- Anticoagulants
- Statines
- Digitaliques
- Anti-arythmiques
- AINS
- $\beta$ -bloquants
- Inhibiteurs protéine-kinases
- ...
- Antipsychotiques
- Antiépileptiques
- Antidépresseurs
- Antibiotiques
- Antirétroviraux
- Azolés
- Immunosupresseurs
- ...

# Généralités



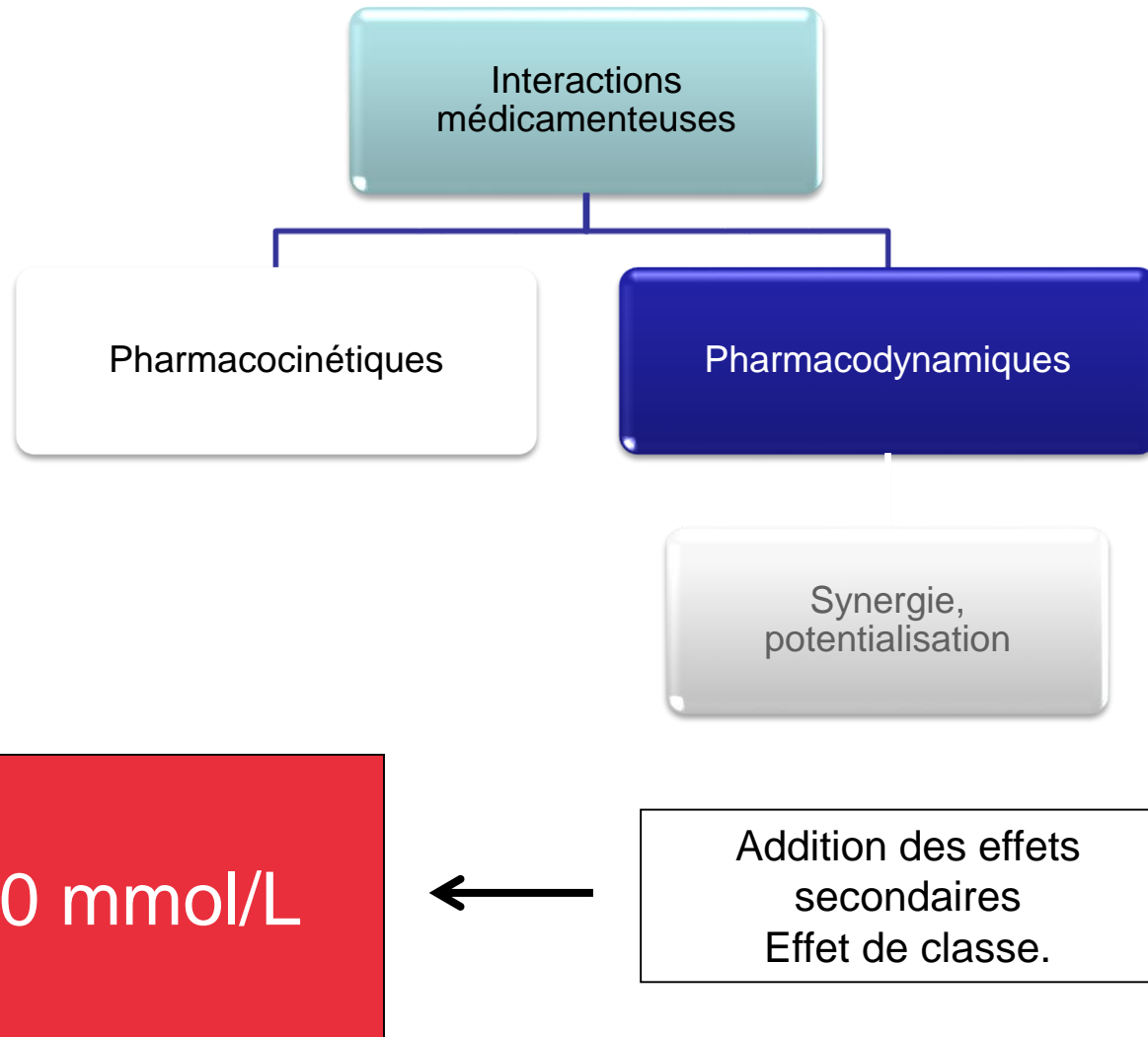


Tacrolimus (Prograft<sup>®</sup>), ibuprofène (Nurofen<sup>®</sup>),  
sulfamethoxazole + trimetoprim (Bactrim<sup>®</sup>)...  
Mais qu'ont-ils donc en commun?

- a) Ils sont susceptibles de causer une hyperkaliémie
- b) Ils sont susceptibles d'allonger l'intervalle QT
- c) Ils sont tous métabolisés par le cytochrome 3A4

# Interactions pharmacodynamiques

## HYPERKALIEMIES



# Les médicaments... cause de 35-75% des hyperkaliémies

Médicaments	% patients : [K <sup>+</sup> ] > 5.0 mmol/L
Sels de potassium	3-24%
β-bloquants	1-5%
Digoxine	2-15%
Diurétiques d'épargne: spironolactone, éplérénone	2-19%
AINS	10-46%
IECA	10-38%
Sartans	2-7%
Sacubitril (Entresto®: sacubitril+valsartan)	12%
Triméthoprime	6-21%
Pentamidine	5-24%
Cyclosporine, Tacrolimus	11-53%
Mycophenolate mofetil	22%
Héparine, HBPM	8-17%
EPO	3-5%
Drospirénone	1-2%
Phytothérapie (prêle, pissenlit, luzerne, ortie)	n.a.

**POLYMEDICATION**  
Risque x 3.3 par  
médicament à  
risque additionnel

**DUREE**  
Risque x 4.9 si  
durée > 6 jours

# Médicaments et hyperkaliémies: bon à savoir



- Prudence si patient à risque:
  - Age
  - Clairance rénale <60 ml/min
  - Diabète
  - Transplantation: pulmonaire, rénale...
  - Hypoaldostéronisme
  - Interactions PD
  - Interactions PK (substrats CYP 3A4 et/ou PgP\*)

Ex: digoxine\*, eplérénone, drospirénone, triméthoprime\*, cyclosporine, tacrolimus > Prudence si macrolides, antifongiques azolés, inhibiteurs des tyrosine kinases, amiodarone, vérapamil/diltiazem, ticagrélol, antiviraux HIV

- Contre-indiqué:
  - IECA+Sartans + diurétiques d'épargne K<sup>+</sup>
  - IECA+Sacubitril/Valsartan (switch IECA ≈ intervalle de 36h)
  - Sels de K<sup>+</sup>
- A éviter:
  - Doses spironolactone > 50 mg/j pour IC

## Dépistage actif



- [K<sup>+</sup>] > 6.0 mmol/L → arrêt
  - [K<sup>+</sup>] ≤ 5.5 mmol/L → ↓ dose si symptômes
- Ex: IC: ↓ dose 50% diurétiques d'épargne, puis IECA/SARTANS



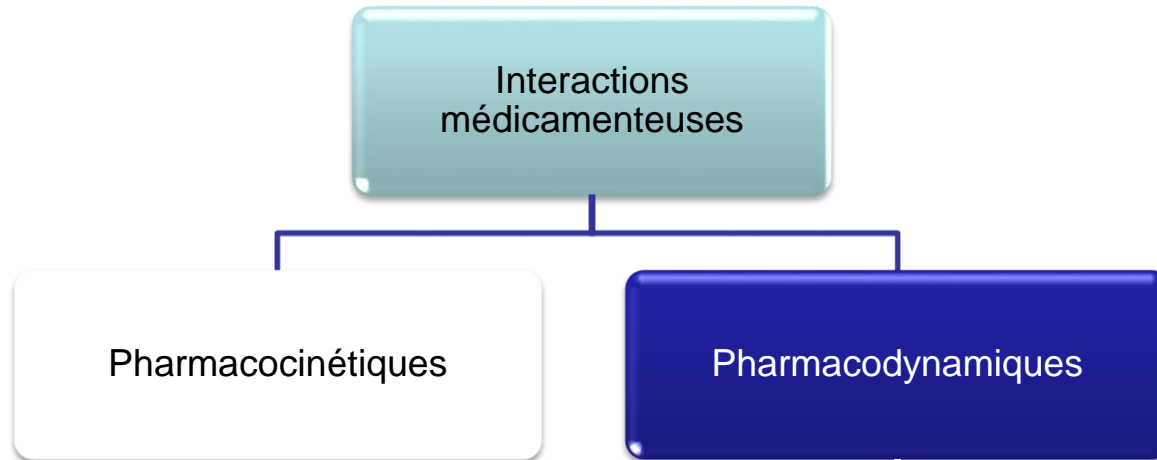
Pour chacun des patients suivants,  
pour la(les)quelle(s) doit-on être particulièrement prudent?

- a) Femme de 65 ans (pas de comorbidités notoires). Reçoit une nouvelle R/ Escitalopram
- b) Homme de 82 ans, insuffisant cardiaque (sous IECA et  $\beta$ -bloquants). Reçoit une nouvelle R/ Escitalopram.
- c) Femme de 65 ans, sous escitalopram. Reçoit une nouvelle R/ d'Azithromycine 500 mg 1x/jour pendant 3 jours, pour gastro-entérite (+dysenterie).
- d) Femme de 25 ans -- pas de comorbidités notoires. Reçoit une nouvelle R/ d'escitalopram et de dompéridone 10 mg 3x/jour (si nausées les 1res sem semaines de traitement).

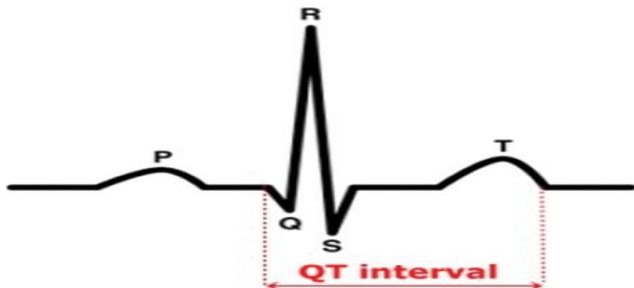
# Interactions pharmacodynamiques

## ALLONGEMENT de l'INTERVALLE QT

### TORSADES DE POINTE



$$QTc = \frac{QT(ms)}{\sqrt{RR(s)}}$$



Synergie,  
potentialisation

Addition des effets  
secondaires  
Effet de classe.

QTc normal  
< 450 msec (hommes)  
< 460 msec (femmes)



↑ 5-7% du risque de torsades de pointe  
/ ↑ 10 msec d'intervalle QT

*Trinkley, Curr. Med. Res. Op, 2013*

# Les médicaments qui allongent l'intervalle QT

## Pas tous égaux!

- Credible meds
  - Risque évident
  - Risque potentiel
  - Risque conditionnel
- Lien entre allongement QT et torsades de pointe pas toujours évident



## Risque évident

- Amiodarone, Disopyramide, Flecainide, Sotalol, Vernakalant
- Domperidone, Ondansetron
- Citalopram, Escitalopram
- Dropéridol, Lévomépromazine, Pimozide, Sertindole, Sulpiride, Halopéridol
- Méthadone
- Donepezil
- Erythromycine, Azithromycine, Clarithromycine, Ciprofloxacine, Lévofloxacine, Moxifloxacine
- Fluconazole
- Hydroxychloroquine

# Médicaments et allongement de l'intervalle QT: bon à savoir

- Prudence si patient à risque:
  - Syndrome du QT long congénital
  - Antécédents d'allongement QT
  - IC, HVG, IM
  - Fibrillation auriculaire, bradycardie, BAV
  - Pathologies valvulaires
  - Âge > 65 ans, sexe féminin
  - Diabète, Hypothyroïdie
  - (affections cérébro-vasculaires sévères, sepsis)

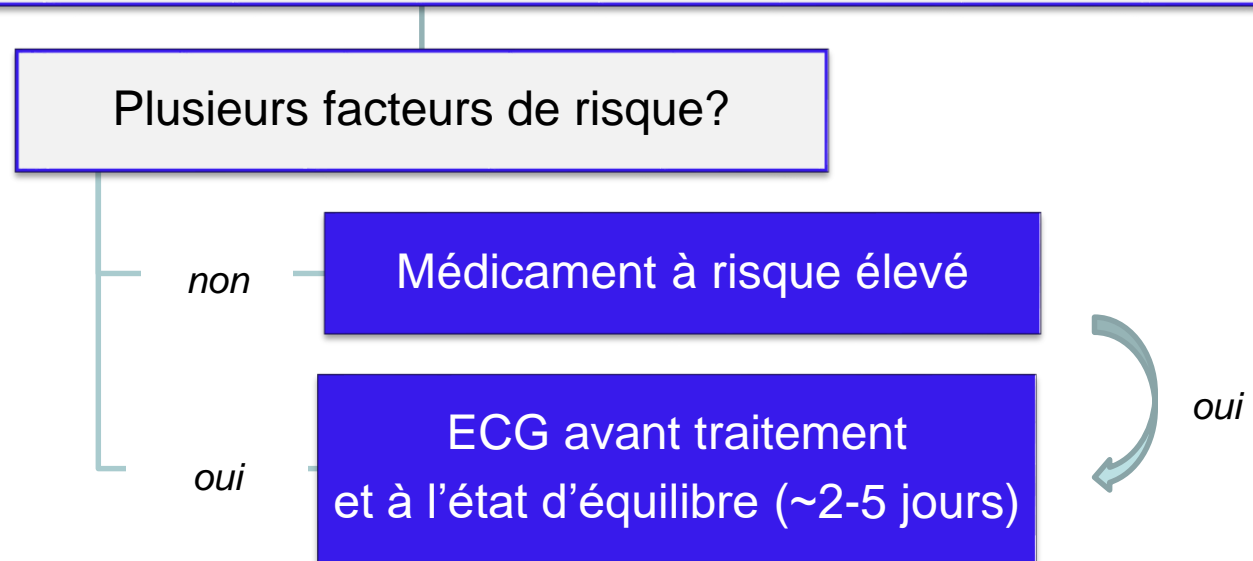
- Traiter les troubles électrolytiques ([K<sup>+</sup>], [Mg<sup>2+</sup>], [Ca<sup>2+</sup>])
- Prévenir les interactions PD, PK et interactions via désordre électrolytique (ex: diurétiques, lactulose...)
- ECG si nécessaire

- A éviter:
  - Associations de plusieurs médicaments à risque élevé
  - Association de plusieurs médicaments à risque (faible ou élevé) chez les patients avec facteurs de risque



# Médicaments et allongement de l'intervalle QT: bon à savoir

Corriger les troubles électrolytiques ( $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ ), adapter la dose à l'IR/IH (dose la + faible possible), minimiser les interactions.



Signaux d'alerte  
(palpitations,  
syncope, vertiges,  
perte conscience)

CredibleMeds®  
([www.medsafetyscan.org](http://www.medsafetyscan.org))

	QTc (msec)	Prise en charge
pré-traitement	< 450	R/
post-traitement	< 480	Poursuivre R/
	> 480	Avis cardiologue
	↑ > 60	Arrêter le R/ (Réduire la dose)
	> 500	

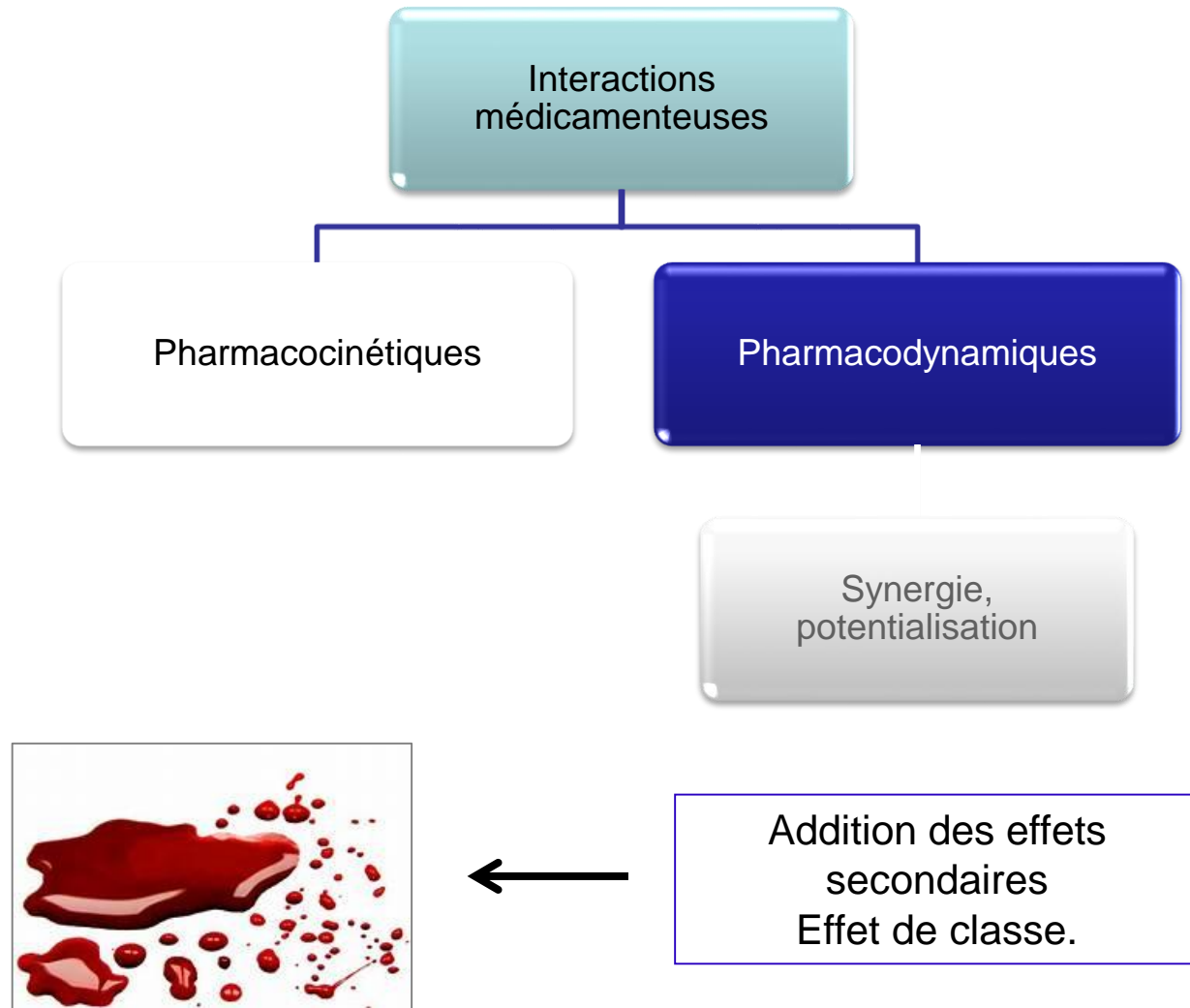


Parmi les associations suivantes,  
lesquelles augmentent le risque de saignement?

- a) Aspirine (Asaflow<sup>®</sup>) 80 mg 1x/j +Escitalopram (Sipralexa<sup>®</sup>) 10 mg 1x/j
- b) Clopidogrel (Plavix<sup>®</sup>) 75 mg 1x/j +Omeprazole (Logastric<sup>®</sup>) 40 mg 1x/j
- c) Carbamazépine (Tegretol<sup>®</sup> CR) 200 mg 2x/j +Apixaban (Eliquis<sup>®</sup>) 5 mg 2x/j

# Interactions pharmacodynamiques

## SAIGNEMENTS



# Les médicaments qui augmentent le risque de saignements

- Aspirine
- AVK: acenocoumarol, warfarine
- DOAC: rivaroxaban, apixaban, edoxaban, dabigatran
- HNF, HBPM
- Antiagrégants: clopidogrel, prasugrel, ticlopidine, ticagrelor, dipyridamole



- AINS
- ISRS (> autres antidépresseurs)
  - Fluoxétine, sertraline, paroxétine > citalopram, venlafaxine, amitriptyline > mirtazapine, miansérine, trazodone, nortriptyline, bupropion
- Spironolactone
- $\beta$ -lactames à hautes doses
- Glucocorticoïdes
- Omega-3, vit. E (>800 UI/j)
- Phytothérapie (ail, curcuma, gingembre, ginkgo, ginseng, glucosamine, mélatonine, girofle...)

# Médicaments et saignements: bon à savoir



- Prudence si patient à risque:
  - Faible poids
  - Age (> 65 ans)
  - IH/IR
  - INR instable, coagulopathies, prédispositions au saignement/antécédents hémorragique (ex: AVC hémorragique, ulcère gastroduodéal)
  - HTA (TAS>160 mmHg) non contrôlée

- Facteurs de risque modifiables (alcool, sports à risque, chirurgie) et les signaux d'alerte connus
- Prophylaxie anti-ulcéreuse?

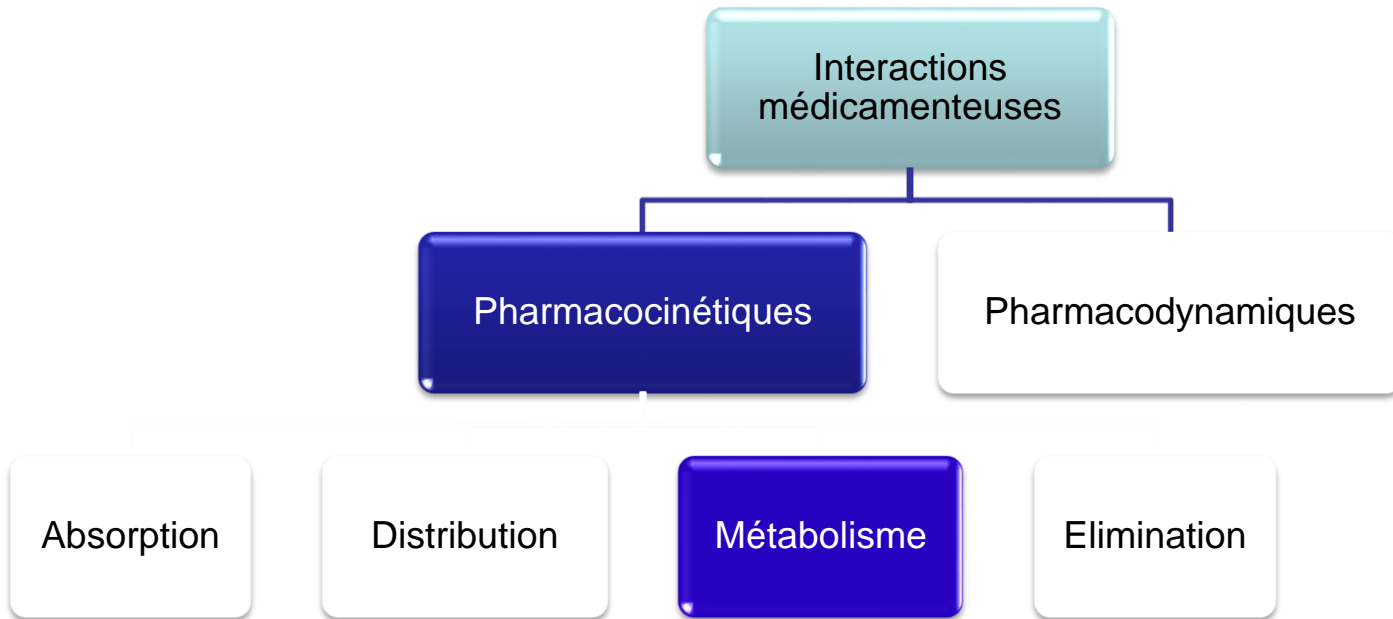
- Contre-indiqué:
  - AVK + Héparine/HBPM si INR thérapeutique
  - NACO + Héparine/HBPM
- A éviter:
  - Aspirine prév. 1<sup>aire</sup> +NACO/AVK
  - Aspirine prév. 2<sup>aire</sup> +NACO/AVK: si pas d'événement aigu depuis > 1 an (sauf risque très élevé)
  - Aspirine + Antiagrégant + NACO/AVK: la + courte possible (ICP = 1 mois, SCA = 6 mois, puis 12 mois d'ACO + clopidogrel ou aspirine)
  - Phytothérapie, Omega-3, vit. E
  - AINS
  - ISRS à risque élevé?



Mon patient est sous acenocoumarol et amiodarone.  
L'amiodarone est arrêtée aujourd'hui...

- a) Je prévois un INR dans une semaine.
- b) Je prévois un INR dans une semaine, puis plus fréquemment (au moins 1x/mois), durant les 6 prochains mois.
- c) Je ne prévois pas de suivi particulier à l'arrêt du médicament.

# Généralités



Pas de généralisation possible au sein d'une même classe.

# Interactions avec les AVK (acénocoumarol, warfarine)

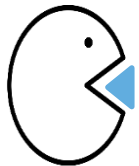
## *Un cas d'école: interactions au niveau de la métabolisation*

### Inhibiteurs puissants CYP2C9

Antifongiques azolés (fluconazole)  
Amiodarone  
Co-trimoxazole  
Métronidazole  
Efavirenz  
Fluoxétine

### Inhibiteurs modérés CYP2C9

AINS (célécoxib, diclofénac, ibuprofène, naproxène, piroxicam)  
Sulfamidés (glibenclamide, gliclazide, glimépiride, glipizide, gliquidone)  
Sartans (irbésartan, losartan)  
Phénytoïne  
Torasémide



**INHIBITEUR**



**SUBSTRAT**



*Toxicité du substrat  
(sauf pro-drogue)*

- Acénocoumarol + Inhibiteurs = pas de réelle contre-indication
  - Réduction de dose de 20-50%
  - Délai 5x la demi-vie des inhibiteurs après introduction ou arrêt (INR endéans 3-5 jours, + long pour l'amiodarone)

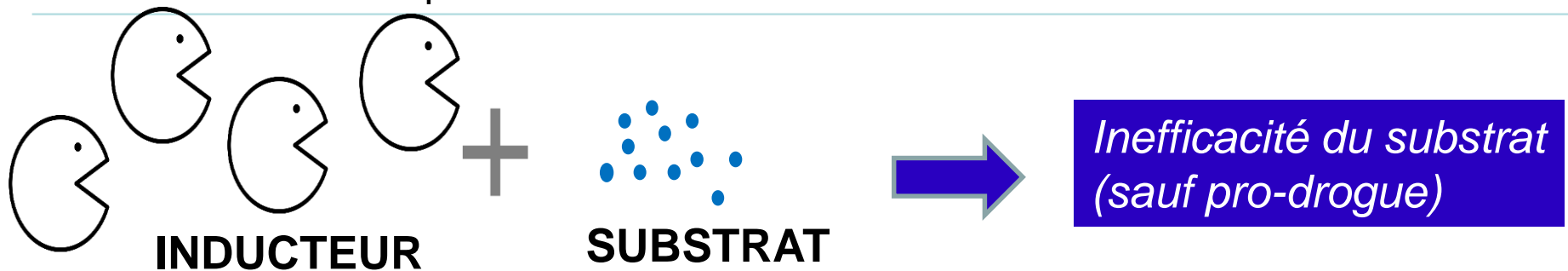
# Interactions avec les AVK (acénocoumarol, warfarine)

## *Un cas d'école: interactions au niveau de la métabolisation*

### Inducteurs CYP2C9

Aprépitant, fosaprépitant  
Bosentan  
Dabrafénib  
Elvitégravir, Ritonavir  
Enzalutamide  
Rifampicine

Carbamazépine  
Phénobarbital  
Phénytoïne  
Primidone,  
Millepertuis



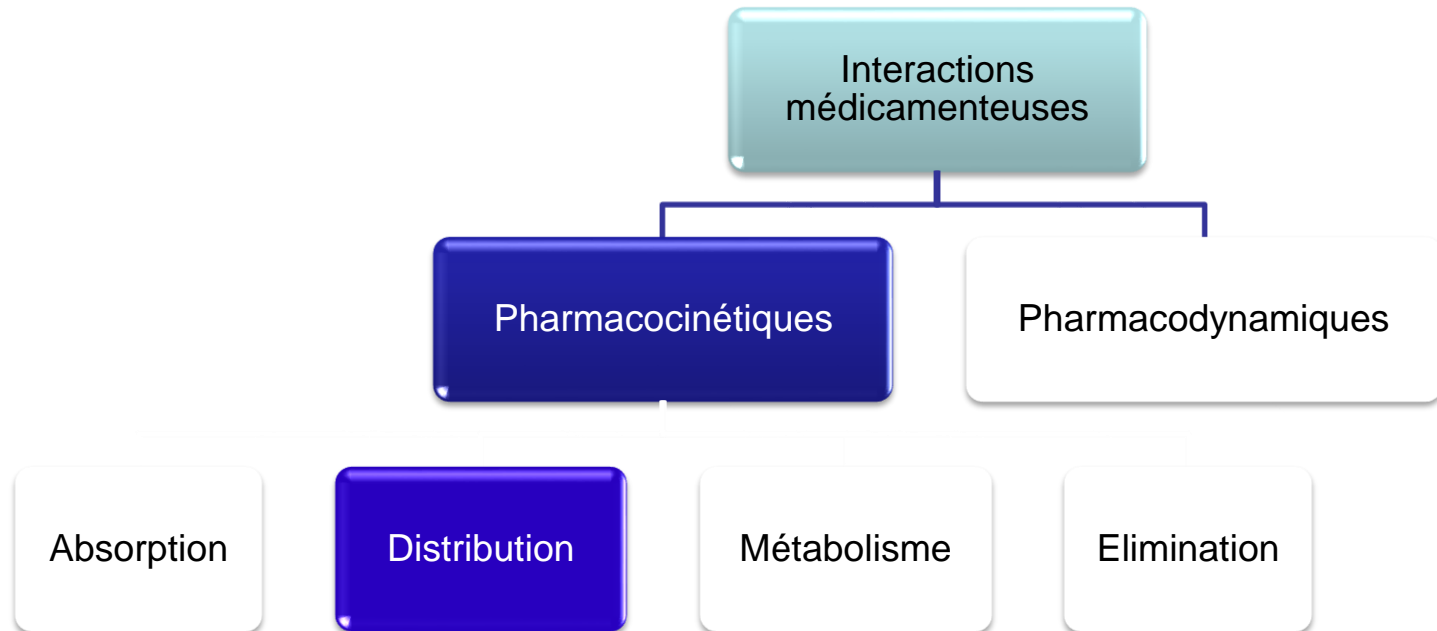
- Acénocoumarol + Inducteurs = pas de réelle contre-indication
  - Augmentation de dose de 50% en général
  - Phénomène d'induction nécessite une synthèse protéique > met + sieurs semaines à se stabiliser
  - INR 2x/semaine



Lesquelles de ces associations sont contre-indiquées?

- a) Apixaban (Eliquis<sup>®</sup>) + Clopidogrel (Plavix<sup>®</sup>)
- b) Edoxaban (Lixiana<sup>®</sup>) + Enoxaparine (Clexane<sup>®</sup>)
- c) Dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>) + Itraconazole (Sporanox<sup>®</sup>)
- d) Rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>) + Co-trimoxazole (Bactrim<sup>®</sup>)

# Généralités

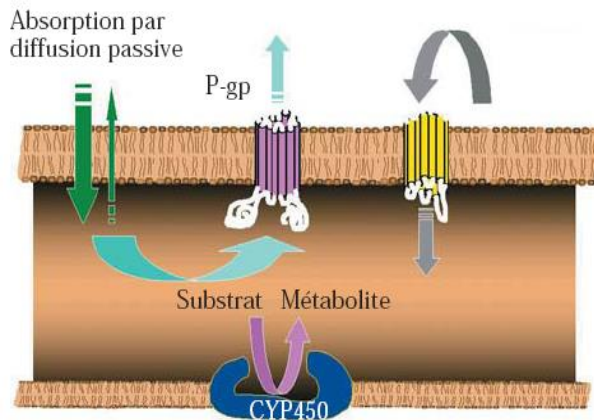


Pas de généralisation possible au sein d'une même classe.

# Interactions avec les NACO

## *Gare aux transporteurs!*

- Interactions possibles via transporteurs
  - Glycoprotéine-P > collaboration avec CYP 3A4/A5

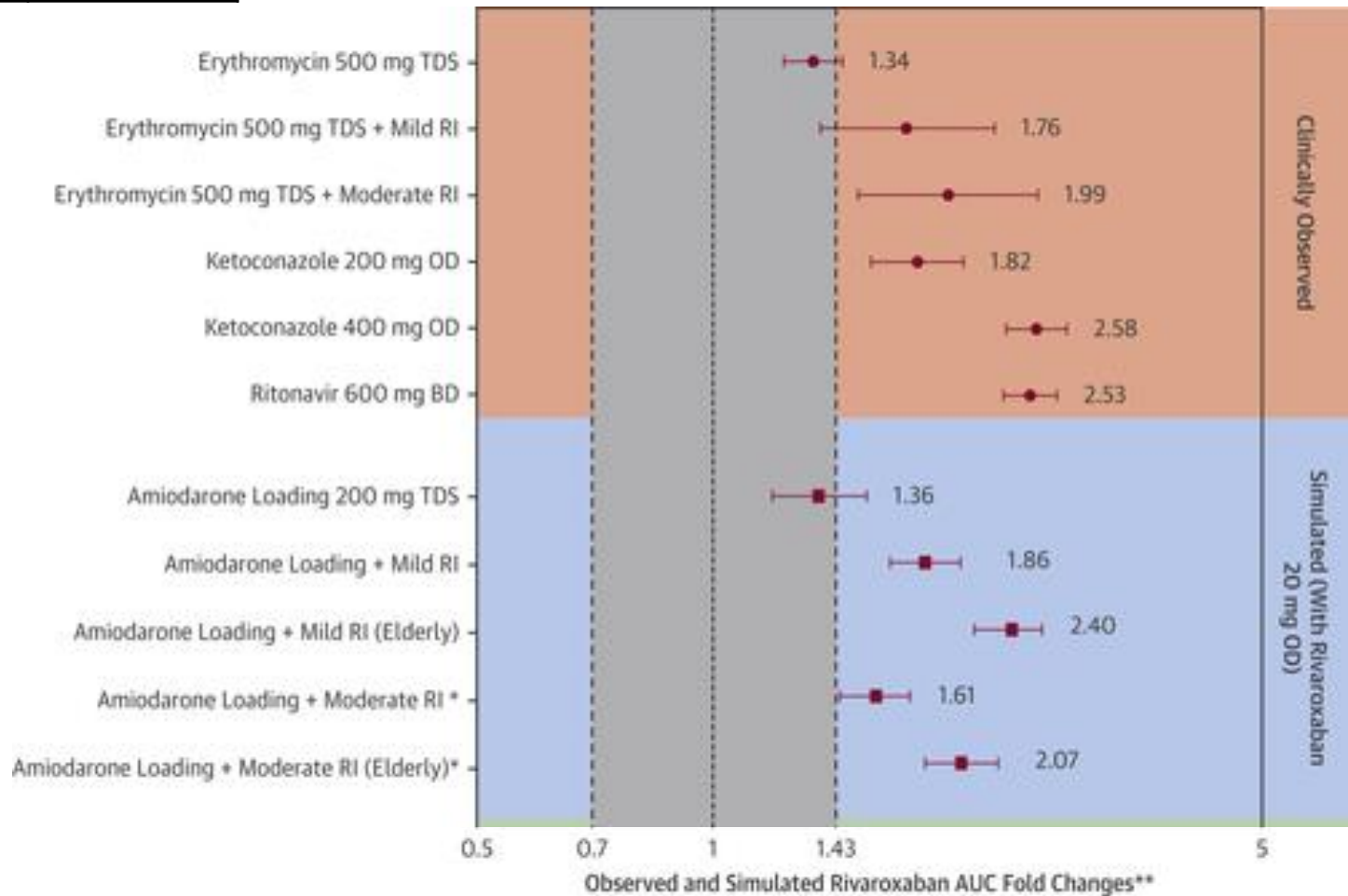


Rein  
Tractus GI, foie  
BHE  
Cellules tumorales  
...

	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
<b>Métabolisme</b>	CYP3A4/5 (25 %)	Glucurono- conjugaison (20 %, métab. actifs)	CYP3A4/5 (<4 %)	CYP3A4/5 (18 %)
<b>Transporteur</b>	P-gp	P-gp (dabigatran etexilate)	P-gp	P-gp

# NACO: Gare aux transporteurs, surtout quand les facteurs de risque s'accumulent...

	3A4	Pgp	AUC Rivaroxaban
Ritonavir	---	---	↑153%
Kétoconazole	---	---	↑160%
Amiodarone	--	---	↑36%
Erythromycine	--	--	↑34%



# NACO: Gare aux transporteurs, surtout quand les facteurs de risque s'accumulent...

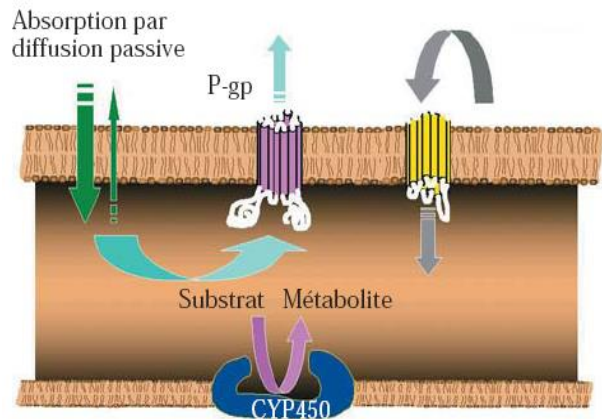
- Prudence si  $\geq 75$  ans, IR,  $\leq 60$  kg ou interactions\*
- Non recommandé, contre-indiqué
- A éviter (ou dosage)

\*Ex: rivaroxaban+ ciclosporine+ fluconazole =  $\uparrow 86\%$

	3A4	Pgp	Apixaban	Rivaroxaban	Dabigatran	Edoxaban
Ciclosporine	--	---	$\uparrow 20\%$	$\uparrow 47\%$	$\uparrow$	$\uparrow 73\%$ ( $\downarrow 30$ mg)
Tacrolimus	-	--	$\downarrow 22\%$	$\uparrow$	$\uparrow$	$\uparrow$
Saquinavir	---	---	$\uparrow$	$\uparrow$	$\uparrow$	$\uparrow$
Ritonavir	---	---	$\uparrow$	$\uparrow 153\%$	$\uparrow$	$\uparrow$
Fluconazole	--	/	$\uparrow$	$\uparrow 42\%$		
Itraconazole	---	---	$\uparrow$	$\uparrow$	$\uparrow$	$\uparrow$
Kétoconazole	---	---	$\uparrow 100\%$	$\uparrow 160\%$	$\uparrow 153\%$	$\uparrow 87\%$ ( $\downarrow 30$ mg)
Posaconazole	---	-	$\uparrow$	$\uparrow$	$\uparrow$	$\uparrow$
Voriconazole	---	/	$\uparrow$	$\uparrow$		
Amiodarone	--	---	$\uparrow$	$\uparrow 36\%$	$\uparrow 60\%$	$\uparrow 40\%$
Vérapamil	--	---	$\uparrow$	$\uparrow 40\%$	$\uparrow 170\%$ ( $\downarrow 110$ mg 2x)	$\uparrow 53\%$
Diltiazem	--	-	$\uparrow 40\%$	$\uparrow$	$\uparrow$	$\uparrow$
Azithromycine	/	--	$\uparrow$	$\uparrow$	$\uparrow$	$\uparrow$
Erythromycine	--	--	$\uparrow$	$\uparrow 34\%$	$\uparrow$	$\uparrow 85\%$ ( $\downarrow 30$ mg)
Clarithromycine	---	---	$\uparrow 60\%$	$\uparrow 54\%$	$\uparrow 49\%$	$\uparrow$
Phénobarbital	+++	+	$\downarrow$	$\downarrow$	$\downarrow$	$\downarrow$
Phénytoïne	+++	+	$\downarrow$	$\downarrow$	$\downarrow$	$\downarrow$
Carbamazépine	+++	++	$\downarrow 50\%$	$\downarrow$	$\downarrow$	$\downarrow 35\%$
Rifampicine	+++	+++	$\downarrow 54\%$	$\downarrow 50\%$	$\downarrow 67\%$	$\downarrow 34\%$
Millepertuis	+++	+++	$\downarrow$	$\downarrow$	$\downarrow$	$\downarrow$

# Interactions au niveau de la distribution

- Interactions possibles via transporteurs
  - Glycoprotéine-P > collaboration avec CYP 3A4/A5



Rein  
Tractus GI, foie  
BHE  
Cellules tumorales  
...

- OATP (OATP1B1, OATP1B3), OCT

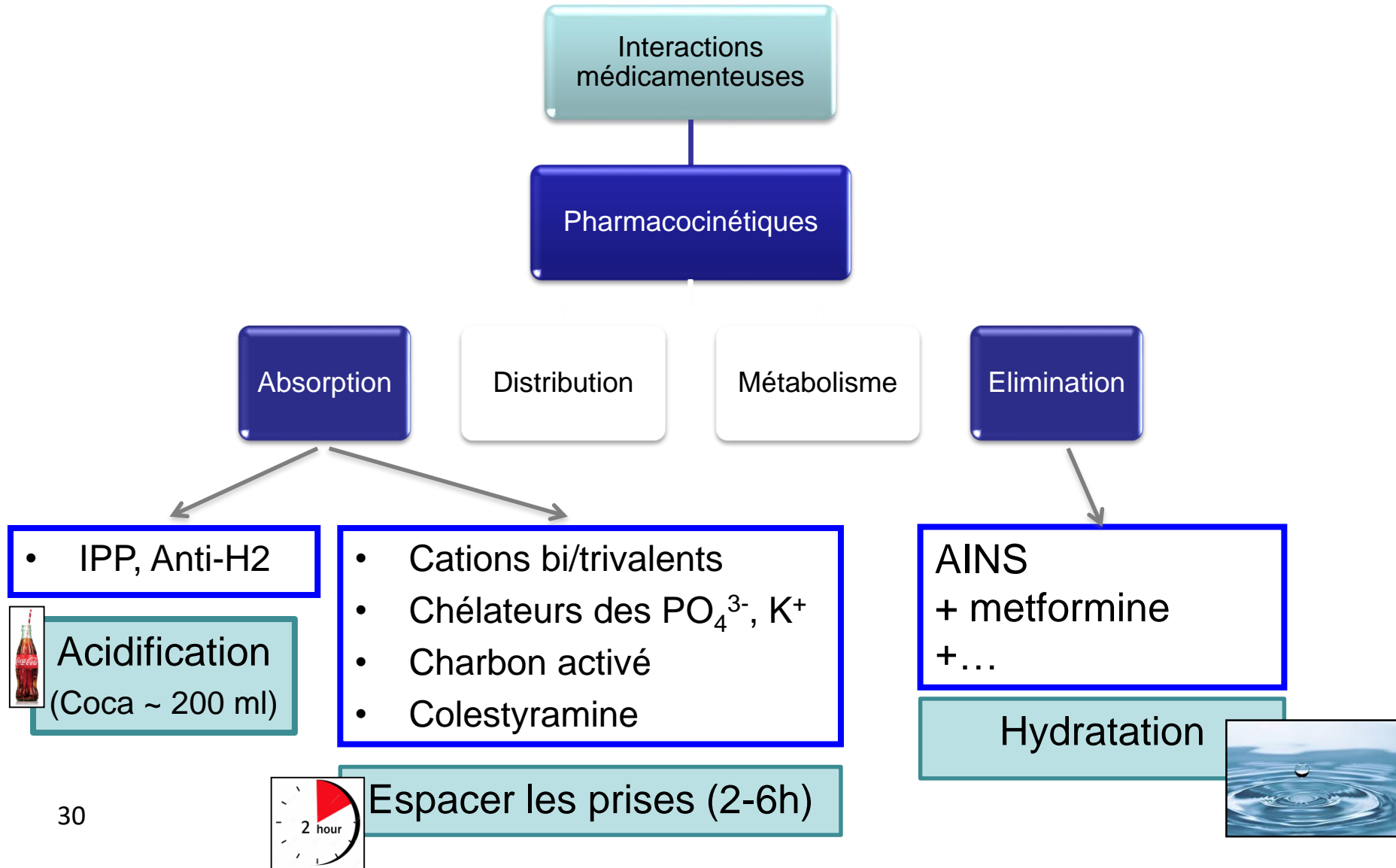
# Interactions PK...

## Pas (toujours) un effet de classe!

Au sein d'une même classe, certains médicaments sont +à risque d'interactions médicamenteuses que d'autres:

- Statines: simvastatine, atorvastatine > pravastatine, rosuvastatine
- $\beta$ -bloquants: carvédilol, métoprolol, nébivolol > bisoprolol > atenolol
- Sartans: candesartan, losartan > valsartan, telmisartan, olmesartan
- Antiagrégants: clopidogrel > prasugrel
- Antagonistes calciques: diltiazem et vérapamil > DHP
- FQ: ciprofloxacine > levofloxacine, moxifloxacine
- Macrolides: erythromycine, clarithromycine > azithromycine
- Antifongique: azolés > terbinafine
- Antidépresseurs: autres ISRS > escitalopram
- Opiacés: méthadone > oxycodone, tramadol, codéine > morphine

# Généralités

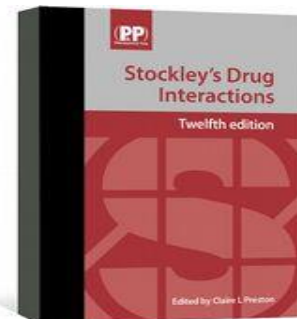


**Connaissance personnelles**

+

**Source de dépistage**

**La référence!**



...à utiliser systématiquement

1. pour les **populations à risque** (transplantation, HIV, oncologie, gériatrie)
2. lors de la prescription d'un **médicament à risque**
  - Patient HIV: [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)
  - Patient Hépatite C: [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org)
  - Patient oncologique: [www.cancer-druginteractions.org](http://www.cancer-druginteractions.org)
  - Allongement de l'intervalle QT: Crediblemeds.org

A partir de quand  
doit-on modifier un  
traitement?

**Systématiquement** pour les associations  
**contre-indiquées**

**Pour les autres, ca dépend...**

- Présence de facteurs de risque
- Présence d'alternatives pharmacocinétiques
- Balance bénéfices-risques

# Interactions médicamenteuses: comprendre et réagir



*Barbara Sneyers, Pharmacien hospitalier*