

GJ de Bruxelles 2021

« Quiz sur divers cas cliniques »

27 février 2021 (vidéo-conférence)

par le Dr Jimmy FONTAINE • médecin généraliste • 1480 Tubize • jimmy.fontaine@ssmg.be

Interactions médicamenteuses : pharmacocinétique et pharmacodynamique

Épidémiologie

Selon les études, les interactions médicamenteuses (IM) concernent 1 à 90% des patients. Cette variabilité s'explique par plusieurs facteurs : populations différentes, définition de l'interaction (certaines études retiennent l'interaction potentielle et d'autres, l'interaction clinique reconnue).

Parmi les personnes âgées admises en salle d'urgence, 6% le sont du fait d'une IM.

L'âge avancé, les insuffisances rénale et hépatique et certains profils génétiques (métaboliseurs lents) sont associés à un taux plus important d'IM.

Le facteur de risque le plus important d'IM est sans aucun doute la polymédication.

Les mécanismes à la base des IM sont de deux types : pharmacodynamique (l'effet du principe actif sur l'organisme) et pharmacocinétique (ce que l'organisme fait subir au médicament).

Médicaments et hyperkaliémie

Ce mécanisme peut s'expliquer de 3 façons :

1. les médicaments qui diminuent la synthèse d'aldostérone : ciclosporine, tacrolimus, AINS, sartan, IEC ;
2. les médicaments qui augmentent la résistance à l'aldostérone comme le triméthoprime et la spironolactone ;
3. d'autres médicaments par un mécanisme propre : l'EPO, la drospirénone, la phytothérapie (ortie, pissenlit, prêle, luzerne).

La prudence est de mise chez les patients à risque : âgé, GFR < 60 ml/min, diabète, transplantation, hypoaldostéronisme.

Certaines associations sont contre-indiquées :

- IEC + sartan + diurétique d'épargne potassique ;
- IEC + sacubitril/valsartan^a.

De plus, il est conseillé d'éviter de dépasser une dose de 50 mg/j de spironolactone chez les patients insuffisants cardiaques.

Autre exemple : 1 patient sur 27 avec une GFR < 60 ml/min qui reçoit de la spironolactone 25 mg, fera une hyperkaliémie.

Médicaments et allongement de l'intervalle QT

Il s'agit d'IM pharmacodynamiques par addition d'effets secondaires (synergie, potentialisation de l'effet « allongement QT »).

Un intervalle QT normal est < 450 msec chez l'homme et < 460 msec chez la femme.

Le risque de torsades de pointe se majore de 5 à 7% par allongement de l'intervalle QT de 10 sec.

Voici une liste des médicaments les plus à risque d'allongement du QT :

- amiodarone, disopyramide, flécaïnide, sotalol, vernakalant^b ;
- domperidone, ondansétron ;
- citalopram, escitalopram ;
- dropéridol, lévomépromazine, pimozide^c, sertindole^d, sulpiride, halopéridol ;
- méthadone ;
- donepezil ;
- erythromycine, azithromycine, clarithromycine, ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine ;
- fluconazole ;
- hydroxychloroquine.

- a. Entresto[®]
- b. Brinavess[®] (usage hospitalier)
- c. Orap[®]
- d. Serdolect[®]

La prudence est de mise chez les patients plus à risque :

- syndrome du QT long congénital ;
- antécédents d'allongement QT ;
- insuffisance cardiaque ;
- fibrillation auriculaire, bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire ;
- pathologies valvulaires ;
- sexe féminin et âge > 65 ans ;
- diabète, hypothyroïdie.

Voici un site intéressant qui permet de déterminer le risque d'allongement du QT en encodant le traitement et la posologie : <https://www.crediblemeds.org/>.

Médicaments et risques de saignement

Voici une liste de médicaments qui augmentent le risque de saignement :

- aspirine ;
- les antivitamines K (AVK) : acenocoumarol, warfarine ;
- anticoagulants oraux (ACO) : rivaroxaban, apixaban, edoxaban, dabigatran ;
- HNF et HBPM ;
- antiagrégants (clopidogrel, prasugrel, ticlopidine, ticagrelor, dipyridamole) ;
- AINS ;
- ISRS (fluoxétine, sertraline, paroxétine > citalopram, venlafaxine, amitriptyline > mirtazapine, miansérine, trazodone, nortriptyline, bupropion) ;
- spironolactone ;
- bêta-lactames à hautes doses ;
- glucocorticoïdes ;
- omega-3, vitamine E (> 800 U/j) ;
- phytothérapie (ail, curcuma, gingembre, ginkgo, ginseng, glucosamine, mélatonine, girofle, etc.).

La prudence est de mise chez les patients à risque :

- faible poids ;
- âge > 65 ans ;
- insuffisances hépatique et rénale ;
- INR instable, coagulopathies, antécédent hémorragique (AVC hémorragique, ulcère gastroduodénal) ;
- HTA (TAS > 160 mmHg) non contrôlée.

Certaines associations sont contre-indiquées :

- AVK et héparine si INR thérapeutique ;
- anticoagulant oral et héparine.

D'autres associations sont à éviter :

- aspirine en prévention primaire associée ACO/AVK ;
- aspirine en prévention secondaire associée ACO/AVK si pas d'événement aigu (infarctus, AVCi) depuis plus d'un an ;
- aspirine associée à un autre antiagrégant ET à ACO/AVK : durée la plus courte (1 mois pour une

- intervention coronarienne percutanée, 6 mois si syndrome coronarien aigu suivi de 12 mois d'ACO avec clopidogrel OU aspirine) ;
- phytothérapie, vitamine E, omega-3, AINS, ISRS chez patients à risque.

Parmi les patients admis en salle d'urgence pour hémorragie digestive ou intracrânienne, 30 % sont sous antiagrégant associé à un anticoagulant. Et chez 40 % de ces patients, l'antiagrégant n'était pas indiqué.

Interactions avec les antivitamines K

Il ne s'agit pas d'un effet de classe mais d'un effet pharmacocinétique. L'AVK est un substrat du CYP2C9. Si le patient prend en même temps un médicament qui inhibe le CYP2C9, l'effet anticoagulant de l'AVK est majoré.

Par exemple, l'amiodarone est un inhibiteur du CYP2C9, augmentant l'effet de l'AVK. L'amiodarone ayant une demi-vie de 20 à 100 jours, il faudra plusieurs mois pour ne plus avoir l'effet inhibiteur. Du coup, en cas d'arrêt de l'amiodarone chez un patient qui prend un AVK, il faudra prévoir un contrôle INR dans une semaine puis au moins une fois par mois pendant 6 mois (souvent la dose d'AVK devra être diminuée de 20 à 50 %).

Parmi les inhibiteurs puissants du CYP2C9, on peut citer les antifongiques azolés, l'amiodarone, le co-trimoxazole, le métronidazole, l'efavirenz^e, la fluoxétine.

À l'inverse, avec un inducteur du CYP2C9, l'effet anticoagulant de l'AVK va diminuer, et il sera indiqué de contrôler l'INR 2x/semaine pendant 4 semaines (en moyenne, les doses d'AVK devront être majorées de 50 % en cas d'ajout d'un inducteur du CYP2C9).

Interactions avec les ACO

Les ACO sont impactés par des transporteurs transmembranaires (glycoprotéine-P Pgp). Un ACO associé à un médicament inhibiteur du transporteur Pgp peut augmenter sa concentration plasmatique et donc le risque de saignements. Par exemple, les antifongiques azolés ou certains antiviraux vont inhiber le transporteur et majorer le risque de saignement en cas d'association avec un ACO, d'autant plus si des facteurs de risque se surajoutent (âge > 75 ans, IR, < 60 kg).

À l'inverse, d'autres médicaments vont être inducteurs du transporteur Pgp et diminuer les

e. Stocrin® (inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse)

concentrations plasmatiques (et donc diminuer l'effet anticoagulant): millepertuis, rifampicine, carbamazépine. (JF)

D'après l'exposé de M^{me} Barbara Sneyers, pharmacienne hospitalière à l'hôpital Saint-Luc, UCL.

Mots-clés: interaction médicamenteuse, intervalle QT, hyperkaliémie, antivitamine K, anticoagulant.

Dermatologie : cas cliniques

Durant cet atelier, le professeur Tennstedt a passé en revue diverses petites situations cliniques imagées et a voyagé dans différentes pathologies de la dermatologie. Voici une série de petits trucs bons à savoir en dermatologie pour étoffer ses connaissances.

Le signe d'Hoagland

Il s'agit d'un signe clinique qui se retrouve dans la mononucléose infectieuse et qui se caractérise par un œdème et une coloration bleutée du 1/3 inférieur des paupières supérieures.

L'urticaire après exposition au soleil



Il s'agit d'une urticaire qui survient environ 15 minutes après exposition au soleil. Cette urticaire est récidivante. Le traitement consiste en une prise d'antihistaminique.

Il ne faut pas confondre cette éruption avec la lucite estivale bénigne (chez la jeune fille essentiellement) : papules rouges-rosées prurigineuses sur

le haut du corps et épargnant le visage qui surviennent plus tard (12 à 78h après l'exposition).

Dépapillation du bout de la langue



Il s'agit d'un signe clinique que l'on peut rencontrer dans le Pityriasis Rosé de Gibert : maladie probablement virale qui ne nécessite aucun traitement et qui disparaît spontanément au bout d'environ 6 semaines.

Lésions unilatérales palmaires



Les lésions palmaires sont souvent difficiles à caractériser. Prenons le cas d'une plaque érythémateuse et squameuse d'une paume d'une main. Plusieurs diagnostics pourront être évoqués: le psoriasis, la tinea manuum ou encore l'eczéma.

Le psoriasis (cf. photo) aura une délimitation nette (« au couteau »), contrairement à l'eczéma. Par contre la tinea manuum sera aussi bien délimitée mais sera plus squameuse que le psoriasis de la main, avec des lésions unguéales bien souvent associées.

De plus, le psoriasis des mains est bien souvent résistant aux corticoïdes topiques.

Urticaire résistant aux antihistaminiques



Une urticaire qui était sensible aux antihistaminiques et qui par la suite devient résistante et dure depuis au moins 6 semaines est une urticaire chronique. Dans 95% des cas, il s'agit d'une urticaire chronique idiopathique. Face à une urticaire résistante de ce type, il convient d'utiliser l'omalizumab (Ac monoclonal qui se lie aux IgE), traitement biologique qui doit être prescrit par un dermatologue.

Dermatite printanière juvénile



Il s'agit de lésions érosives qui apparaissent sur l'apex des oreilles sans grattage chez des jeunes au printemps lors de l'exposition aux premiers rayons du soleil. Cette dermatite dure environ 8 jours et touche plus les garçons que les filles (étant protégées si elles ont des cheveux qui couvrent les oreilles). Le traitement consiste en l'application d'un corticoïde topique.

Dermatite hyperkératosique palmaire



Il s'agit d'un eczéma d'irritation présent chez les personnes ayant un travail manuel (ex: menuisier). Les paumes sont épaissies, crevassées et douloureuses. Bien souvent le processus dure depuis plusieurs mois voire années et les diverses crèmes cortisonées sont devenues inefficaces. Le Néotigason (= rétinoïde) constitue un traitement de choix pendant minimum 3 à 4 semaines (avec surveillance des enzymes hépatiques et lipides sanguins). Ensuite, il faudra rechercher la dose minimale efficace. (JF)

D'après l'exposé du Pr Dominique Tennstedt, dermatologue aux cliniques universitaires Saint-Luc, UCL.

Mots-clés : mononucléose, dermatite, psoriasis, urticaire.

