

LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES A RISQUE LET(H)AL

Patrice Muret
Pharmacologie Clinique et Toxicologie
C.H.U Besançon
patrice.muret@ufc-chu.univ-fcomte.fr

LETAL et non LETHAL... définitivement !!!

Après avis auprès d'une latiniste, nous devons écrire Létal et non Léthal,
qui provient de :

***letum*, i, n. : mort violente, ruine.**

***Letum* : La Mort (divinité)**

et surtout de :

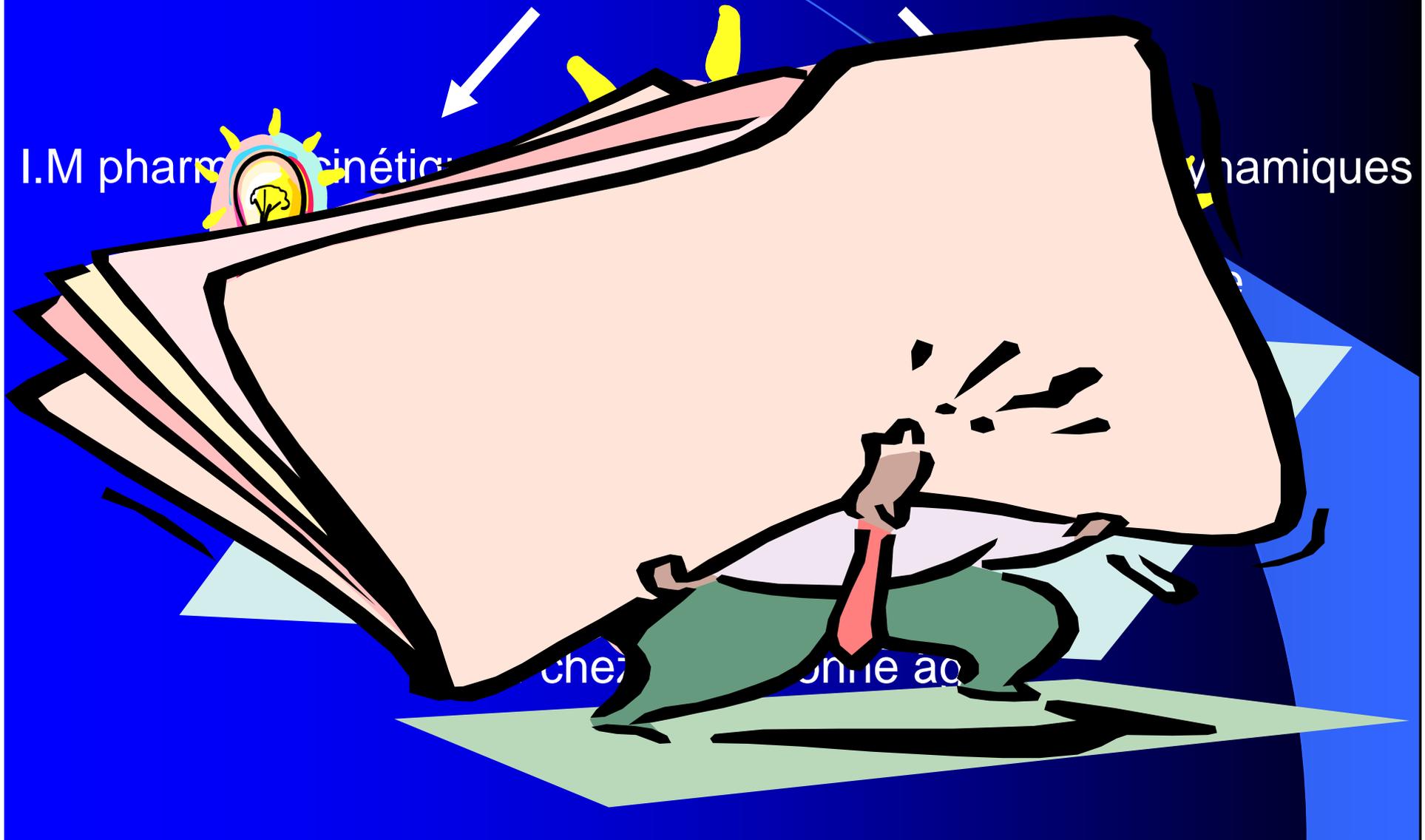
***letalis* : qui donne la mort.**

Les Interactions Médicamenteuses...

I.M pharmacocinétique

pharmacodynamiques

chercheur comme au



Les Interactions Médicamenteuses A Risque Létal 2005 04 28

- Définitions
- Interférence, *in vivo*, entre au moins 2 médicaments aboutissant à une modification de la réponse biologique à au moins un des médicaments
- Risque létal
 - potentialisation / inhibition
 - addition / synergie
- I.M d'ordre pharmacocinétique (P.K)
- I.M d'ordre pharmacodynamique (P.D)

Les Interactions Médicamenteuses A Risque Létal 2005 04 28

- Pourquoi risque létal chez la personne âgée ?
- Modifications physiologiques \Rightarrow P.K
 - Réduction fonction rénale ++++
 - Réduction fonction hépatique +/-
 - Dénutrition / Déshydratation
 - Modification masse grasse/masse maigre
- Modifications physiologiques \Rightarrow P.D

Interactions Médicamenteuses (I.M)
à base
Pharmacocinétique (P.K)

Les Interactions Médicamenteuses A Risque Létal 2005 04 28

- Un médicament « dominé » MED1
- Un médicament « dominant » MED2
- **A**bsorption
- **D**istribution
- **M**étabolisme
- **E**limination Rénale
- Reconnaître le profil P.K d'un médicament à risque

Les Interactions Médicamenteuses A Risque Létal 2005 04 28

- I.M à base P.K
- **A**bsorption
 - non ionisée
 - lipophilie
- Règle générale → Diminution
- MED1
 - Digitaliques, A.V.K
- MED2
 - pH gastrique
 - chélateurs

Les Interactions Médicamenteuses A Risque Létal 2005 04 28

- I.M à base P.K

- **A**bsorption

- **D**istribution

Liaison protéines plasmatiques

Volume de distribution

Les Interactions Médicamenteuses A Risque Létal 2005 04 28

- MED1 concentration thérapeutique faible : 1 μM
- Liaison aux protéines plasmatiques à 99,5%

S.A.H + MED1 INACTIF 99.5 \Leftrightarrow MED1 ACTIF 00.5

- MED2 concentration thérapeutique élevée : 300 μM
- Liaison aux protéines plasmatiques à 90%

S.A.H + MED2 INACTIF 90.0 \Leftrightarrow MED2 ACTIF 10.0

S.A.H + MED2 89.5 + MED1 98.5 \Leftrightarrow MED2 10.5 +

MED1 01.5

Les Interactions Médicamenteuses A Risque Létal 2005 04 28

Risque augmenté +++ chez la personne âgée avec hypoalbuminémie

Jeune **S.A.H** + MED1 INACTIF 99.5 ⇔ MED1 ACTIF 00.5

Agée **S.A.H** + MED1 INACTIF 99.0 ⇔ MED1 ACTIF 01.0

Agée **S.A.H** + MED2 88.0 + MED1 97.0 ⇔ MED2 12.0 + ...

MED1 03.0

Les Interactions Médicamenteuses A Risque Létal 2005 04 28

- Risque de létalité par I.M si :
 - MED à forte liaison plasmatique > 95 %
ET
 - MED à faible volume de distribution $< \text{ou} = 0.1 \text{L.kg}^{-1}$!!!!!!!!

Vd variable rapport masse maigre / masse grasse

0.05

3.00

0.05

3.00

Les Interactions Médicamenteuses A Risque Létal 2005 04 28

MED1	MED2
------	------

A.V.K	A.I.N.S, A.A.S (automédication privée et H !!!)
-------	--

A.V.K	Fibrates ↔ Statines
-------	---------------------

A.V.K	Sulfamides Sulfaméthoxazole Phénytoïne
-------	--

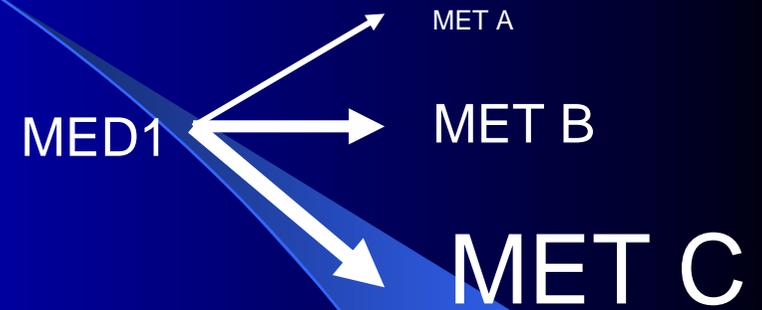
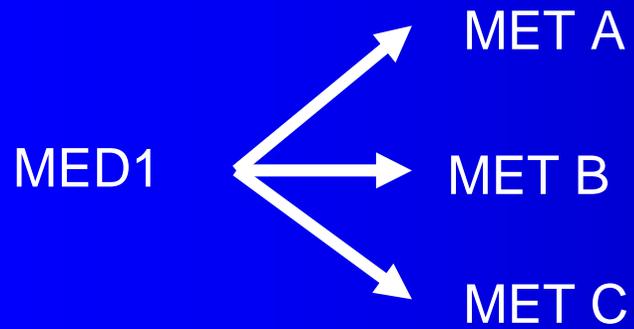
Les Interactions Médicamenteuses A Risque Létal 2005 04 28

- I.M à base P.K
 - **A**bsorption
 - **D**istribution
 - **M**étabolisme
 - CYP
 - Induction
 - Inhibition

Les Interactions Médicamenteuses A Risque Létal 2005 04 28

- MED1 est métabolisé à 90 % par le CYP3A4 (dominé)
- Si associé à **MED2 inducteur CYP3A4** (dominant)
baisse +++ concentrations sanguines de MED1
- Si associé à **MED2 inhibiteur CYP3A4** (dominant)
hausse +++ concentrations sanguines de MED1

Les Interactions Médicamenteuses A Risque Létal 2005 04 28



- Quels sont les MED à risque ?

MED qui, d'une façon préférentielle,
passent par le système des cytochromes P450
et surtout
qui passent par 1 CYP

Les Interactions Médicamenteuses A Risque Létal 2005 04 28

MED1 passent par CYP3A4	MED2 inducteurs CYP3A4	MED2 inhibiteurs CYP3A4
<ul style="list-style-type: none">- Immuno-suppresseurs- Certaines statines (SIM > LOVA > ATOR)- Certaines BZDP (Midazolam, Triazolam, Zolpidem)- Quinidiniques- Amiodarone	<ul style="list-style-type: none">- Anti-épileptiques de 1ère génération- Rifampicine	<ul style="list-style-type: none">- Anti-fongiques imidazolés- Macrolides et apparentés- Cimétidine (auto-médication)- Amiodarone, Diltiazem, Vérapamil- Certains A.R.V

A.S.C SIM x 9 en présence de télithromycine

Les Interactions Médicamenteuses A Risque Létal 2005 04 28

MED1 passent par CYP2D6	MED2 inducteurs CYP2D6	MED2 inhibiteurs CYP2D6
<ul style="list-style-type: none">- A.D tricycliques- Anti-arythmiques (Flécaïnide, Propafénone)	<ul style="list-style-type: none">- Rifampicine	<ul style="list-style-type: none">- Certains I.S.R.S (fluoxétine, paroxétine)- Dérivés quinidiniques- Bupropion

MED1 passent par CYP2C8		MED2 inhibiteurs CYP2C8
<ul style="list-style-type: none">- Répaglinide- Rosiglitazone		<ul style="list-style-type: none">- Gemfibrozil

A.S.C Répaglinide x 8 en présence de Gemfibrozil

Les Interactions Médicamenteuses A Risque Létal 2005 04 28

- I.M à base P.K
 - **A**bsorption
 - **D**istribution
 - **M**étabolisme
 - **E**limination Rénale

Les Interactions Médicamenteuses A Risque Létal 2005 04 28

- C'est l'interaction médicamenteuse par excellence du sujet âgé
- Quels sont les MED à risque ?
- MED1 (dominé) : à élimination principalement rénale, n'ayant pas ou peu subi de métabolisme hépatique
- MED2 (dominant) : diminuant le débit de filtration glomérulaire
par hypovolémie
par vasoconstriction artères rénales
- Terrain favorisant chez sujet âgé
« petite » insuffisance rénale
défaut d'hydratation

Les Interactions Médicamenteuses A Risque Létal 2005 04 28

MED1 à élimination rénale	MED2 diminuant la perfusion rénale
<ul style="list-style-type: none">- Metformine- Aminosides- Lithium- Certaines Statines	<ul style="list-style-type: none">- Diurétiques- A.I.N.S, A.A.S (auto-médication)

Interactions **M**édicamenteuses (I.M)
à base
Pharmaco**D**ynamique (P.D)

*Deux effets biologiques,
Pas obligatoirement thérapeutiques,
Égaux ou différents,
De deux médicaments,
Vont s'additionner
Ou se potentialiser,
À en être fatal
À en être létal.*

COAGULATION

Les Interactions Médicamenteuses A Risque Létal 2005 04 28

- A.V.K <=>X=> A.I.N.S, A.A.S
- A.V.K <=>X=> anti-agrégants plaquettaires

- Héparines <=>X=> A.I.N.S, A.A.S
(H.B.P.M et Non Fractionnées à dose curative et préventive)
- Héparines <=>X=> anti-agrégants plaquettaires
(H.B.P.M et Non Fractionnées à dose curative et préventive)

**HYPOKALIEMIE
et
TORSADE de POINTE**

Les Interactions Médicamenteuses A Risque Létal 2005 04 28

MED hypo-K+	MED inducteurs de torsade de pointe : ↗ QT, ↘ fc
<ul style="list-style-type: none">- Diurétiques thiazidiques- Diurétiques de l'anse- Laxatifs stimulants - Théophylline et agonistes β2- Corticoïdes - Insuline	<ul style="list-style-type: none">- Anti-arythm. classe I (↗ QT et/ou ↘fc) (cibenzoline, disopyramide, flécaïnide, hydroquinidine, lidocaïne, quinidine)- Anti-arythm. classe III (↗ QT et/ou ↘fc) (amiodarone, ibutilide, sotalol)- Bépridil (↗ QT et ↘fc)- Digitaliques (↘fc)- β-bloqueurs (↘fc)- I.C (diltiazem, vérapamil) (↘fc)- Anti-HTA centraux (↘fc) (clonidine, guanfacine, rilménidine)

Les Interactions Médicamenteuses A Risque Létal 2005 04 28

MED hypo-K+	MED inducteurs de torsade de pointe (↗ QT, ↘ fc)
<ul style="list-style-type: none">- Diurétiques thiazidiques- Diurétiques de l'anse- Laxatifs stimulants - Théophylline et agonistes β_2- Corticoïdes - Insuline	<ul style="list-style-type: none">- Neuroleptiques (↗ QT) - A.D imipraminiques (↗ QT)- Venlafaxine (↗ QT) - Anti-cholinestérasiques (↘ fc) (donépézil, galantamine, rivastigmine, néostigmine, pyridostigmine)

Les Interactions Médicamenteuses A Risque Létal 2005 04 28

MED hypo-K+	MED inducteurs de torsade de pointe (↗ QT, ↘ fc)
<ul style="list-style-type: none">- Diurétiques thiazidiques- Diurétiques de l'anse- Laxatifs stimulants - Théophylline et agonistes β_2- Corticoïdes - Insuline	<ul style="list-style-type: none">- Fluoroquinolones et macrolides (↗ QT)- Anti-paludéens (↗ QT) - Anti-H1 (↗ QT) - Cisapride (↗ QT) - Vincamine I.V (↗ QT)

HYPONATREMIE

Les Interactions Médicamenteuses A Risque Létal 2005 04 28

- Classiques

- diurétiques thiazidiques
- diurétiques de l'anse
- diurétiques hyperkaliémiants

- Moins classiques

- I.R.S et venlafaxine
- carbamazépine, oxcarbamazépine, lamotrigine
- sulfamides hypoglycémiants

- Encore moins classiques

- A.D imipraminiques, N.L, I.P.P, I.E.C, A.I.N.S, théophylline...

HYPERKALIEMIE

- Classiques

- diurétiques épargneurs potassiques
- sels de K⁺
- I.E.C
- A.A.II (-sartans)

- Moins classiques

- ciclosporine, tacrolimus
- A.I.N.S

SYNDROME SEROTONINERGIQUE

- Classiques

- I.M.A.O non sélectifs (iproniazide)
- I.M.A.O sélectifs A (moclobémide)
- I.M.A.O sélectifs B (sélégiline)

- A.D I.R.S (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline)

- A.D imipraminiques (amitriptyline, amoxapine, clomipramine, dosulépine, imipramine)

- milnacipram, venlafaxine

- Moins Classiques

- buspirone
- opiacés (dextrométophane, hydromorphone, péthidine, tramadol)
- bupropion
- sibutramine
- les -triptans et la D.H.E
- linézolide (A.B oxazolidinones + I.M.A.O non sélectif réversible)

**MEDICAMENTS ABAISSENT
LE SEUIL EPILEPTOGENE**

Les Interactions Médicamenteuses A Risque Létal 2005 04 28

- A.D imipraminiques
- A.D.I.R.S
- N.L
 - phénothiazines (cyamémazine, chlorpromazine, fluphénazine, lévomépromazine, perphénazine, pipotiazine, propériciazine, thioridazine)
 - butyrophénones (halopéridol, pipamperone, penfluridol)
- Bupropion
- Tramadol

**MEDICAMENTS SEDATIFS
DEPRESSEURS S.N.C**

Les Interactions Médicamenteuses A Risque Létal 2005 04 28

- Morphiniques
- N.L
- Barbituriques
- B.Z.D.Z.P et anxiolytiques
- Hypnotiques
- A.D sédatifs
- Anti H1 sédatifs
- Anti H.T.A centraux sédatifs
- Thalidomide

Les Interactions Médicamenteuses A Risque Létal 2005 04 28

- Site Afssaps

<http://afssaps.sante.fr/htm/10/iam/indiam.htm>

dernière mise à jour le 22 avril 2005 du *thesaurus* de 180 pages...

- Revue Prescrire

supp. N° 259, mars 2005

Les Interactions Médicamenteuses A Risque Létal 2005 04 28

Q.R.O.C 1 pharmacologie

Quel(s) paramètre(s) pharmacocinétique(s) de distribution d'un médicament vous fera ou vous feront craindre une interaction médicamenteuse à risque létal de la part de ce médicament ?

Q.R.O.C 2 pharmacologie

Que devez-vous craindre lors d'une association opiacés-antidépresseurs ? En donner le mécanisme pharmacologique.