

# 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](mailto: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 :

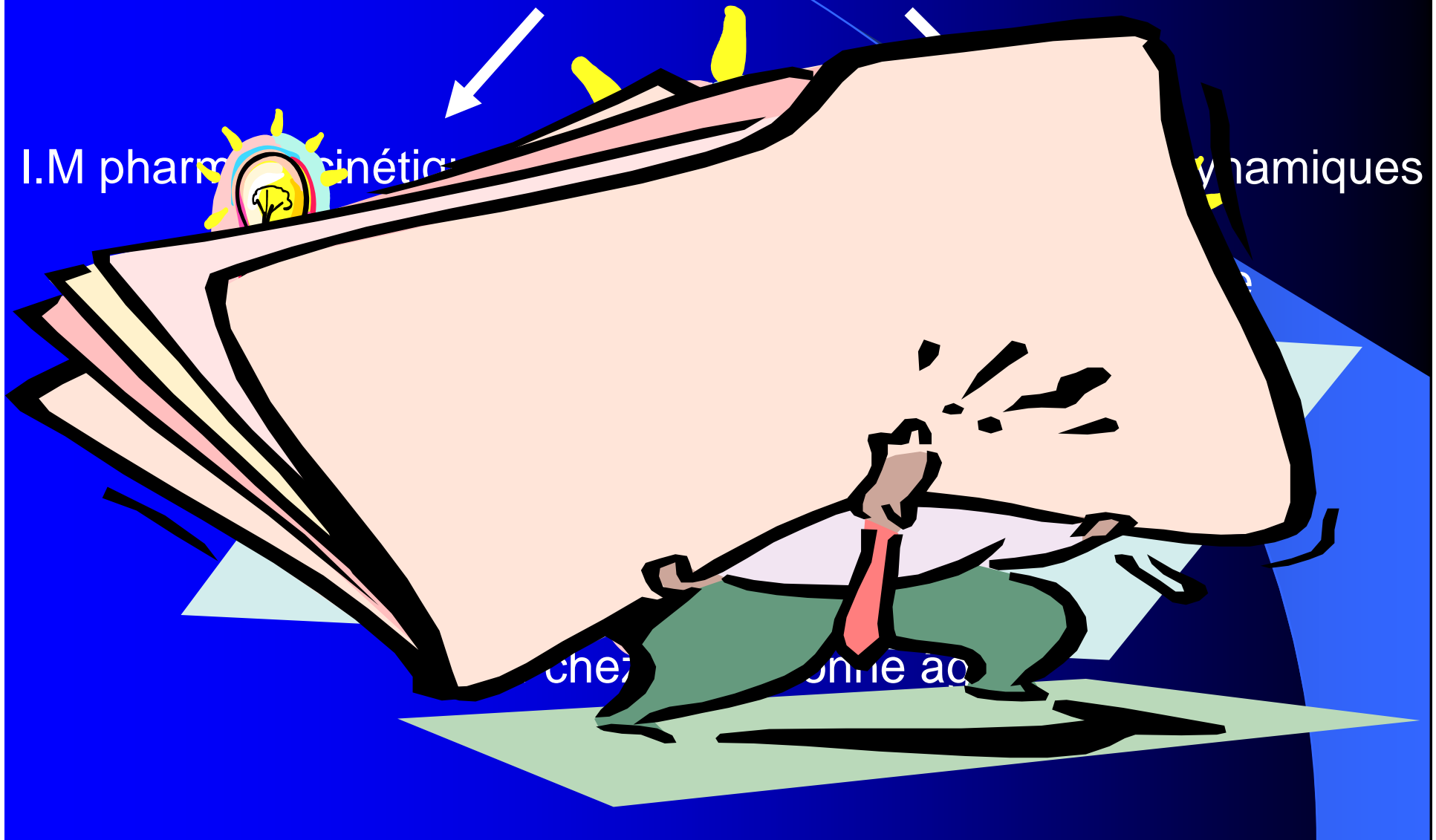
***letalis* : qui donne la mort.**

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  $\mu\text{M}$
- Liaison aux protéines plasmatiques à 99,5%

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

- MED2 concentration thérapeutique élevée : 300  $\mu\text{M}$
- 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

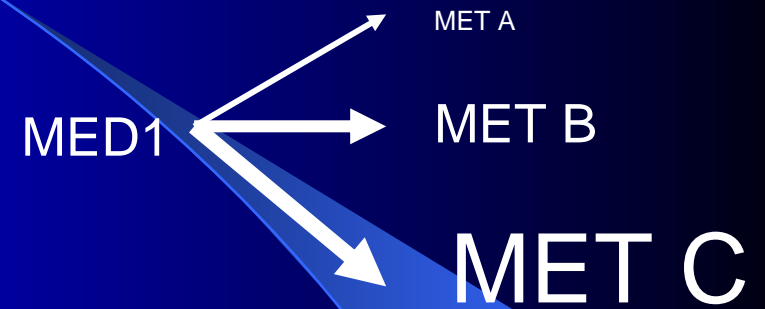
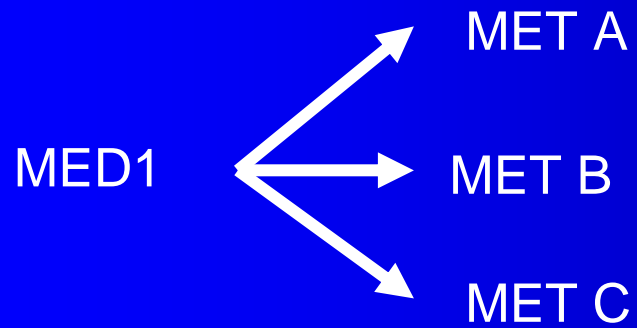
- I.M à base P.K
  - **A**bsorption
  - **D**istribution
  - **M**étabolisme
    - CYP
    - Induction
    - Inhibition

## 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"><li>- Immuno-suppresseurs</li><li>- Certaines statines (SIM &gt; LOVA &gt; ATOR)</li><li>- Certaines BZDP (Midazolam, Triazolam, Zolpidem)</li><li>- Quinidiniques</li><li>- Amiodarone</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Anti-épileptiques de 1ère génération</li><li>- Rifampicine</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Anti-fongiques imidazolés</li><li>- Macrolides et apparentés</li><li>- Cimétidine (auto-médication)</li><li>- Amiodarone, Diltiazem, Vérapamil</li><li>- Certains A.R.V</li></ul>

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

## 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"><li>- A.D tricycliques</li><li>- Anti-arythmiques (Flécaïnide, Propafénone)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Rifampicine</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Certains I.S.R.S (fluoxétine, paroxétine)</li><li>- Dérivés quinidiniques</li><li>- Bupropion</li></ul>

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

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"><li>- Metformine</li><li>- Aminosides</li><li>- Lithium</li><li>- Certaines Statines</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Diurétiques</li> <li>- A.I.N.S, A.A.S (auto-médication)</li></ul>

Interactions **M**édicamenteuses (I.M)  
à base  
**P**harmaco**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

<b>MED hypo-K+</b>	<b>MED inducteurs de torsade de pointe : ↗ QT, ↘ fc</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Diurétiques thiazidiques</li><li>- Diurétiques de l'anse</li><li>- Laxatifs stimulants</li> <li>- Théophylline et agonistes β<sub>2</sub></li><li>- Corticoïdes</li> <li>- Insuline</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Anti-arythm. classe I</b> (↗ QT et/ou ↘fc) (cibenzoline, disopyramide, flécaïnide, hydroquinidine, lidocaïne, quinidine)</li><li>- <b>Anti-arythm. classe III</b> (↗ QT et/ou ↘fc) (amiodarone, ibutilide, sotalol)</li><li>- <b>Bépridil</b> (↗ QT et ↘fc)</li><li>- <b>Digitaliques</b> (↘fc)</li><li>- <b>β-bloqueurs</b> (↘fc)</li><li>- <b>I.C (diltiazem, vérapamil)</b> (↘fc)</li><li>- <b>Anti-HTA centraux</b> (↘fc) (clonidine, guanfacine, rilménidine)</li></ul>

## 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"><li>- Diurétiques thiazidiques</li><li>- Diurétiques de l'anse</li><li>- Laxatifs stimulants</li> <li>- Théophylline et agonistes <math>\beta_2</math></li><li>- Corticoïdes</li> <li>- Insuline</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Neuroleptiques (↗ QT)</li> <li>- A.D imipraminiques (↗ QT)</li><li>- Venlafaxine (↗ QT)</li> <li>- Anti-cholinestérasiques (↘ fc) (donépézil, galantamine, rivastigmine, néostigmine, pyridostigmine)</li></ul>

## 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"><li>- Diurétiques thiazidiques</li><li>- Diurétiques de l'anse</li><li>- Laxatifs stimulants</li> <li>- Théophylline et agonistes <math>\beta_2</math></li><li>- Corticoïdes</li> <li>- Insuline</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Fluoroquinolones et macrolides (↗ QT)</li><li>- Anti-paludéens (↗ QT)</li> <li>- Anti-H1 (↗ QT)</li> <li>- Cisapride (↗ QT)</li> <li>- Vincamine I.V (↗ QT)</li></ul>

**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<sup>+</sup>
  - 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.