



Hôpital du Valais  
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux  
Zentralinstitut der Spitäler

# Interactions médicamenteuses

**9<sup>ème</sup> symposium valaisan des maladies vasculaires**  
**06.09.2018**

Dr. Anne-Laure Sidler-Moix, pharmacienne  
Anne-Valérie Luyet, pharmacienne

# Interaction médicamenteuse

---

## Signification clinique

Seules les interactions qui conduisent à des modifications cliniquement significatives de l'efficacité ou des effets indésirables présentent un intérêt.

### Critères importants:

- Marge thérapeutique étroite
- Taux plasmatiques minimaux nécessaires
- Situation clinique du patient: Fonction rénale, hépatique,....
- Âge du patient: patients âgés : systèmes d'élimination moins performants, polymorbidité et polymédication



## Deux mécanismes d'interaction

- Interactions **pharmacodynamiques** :

- Effets divergents
- Addition d'effets convergents

- Interactions **pharmacocinétiques** :

- Absorption perturbée
- Distribution perturbée
- Métabolisme perturbé (Cytochromes)
- Élimination rénale réduite

Transports cellulaires  
perturbés

- AOMI IIb-III ddc (G>D)
- Patient de 68 ans connu pour un post-pontage aorto-bi-iliaque en 2004 qui présente de longue date des douleurs des membres inférieurs d'allure sciatalgique et des douleurs typiques d'une claudication artérielle du mollet à gauche notamment à la montée. Le patient est demandeur d'un traitement chirurgical. Il a été mis en évidence une atteinte du carrefour fémoral gauche et une atteinte poplitée droite.
- Tabagisme actif 20 UPA.
- Status après allogreffe rénale en 2009
- Status post STEMI
- Etat anxiodépressif



## Monsieur Vasco

### Test Vasco (\*28 sept. 1950) / Médicaments

N° du pat. : 9100855,

Trier par nom de médicament



Filtre



Affiche



Séjour

	Début	LI	Médicaments	UP	Ma	Mi	So	Nu	SD		Stop
	28.08		ATORVASTATINE SANDOZ 40 MG	cpr			1				
	30.08		BELOC ZOK 50 MG CPR RET	cpr	1.5						
	30.08		DEXAMETHASONE 4 MG GALEPH	cpr	1						
	28.08		FLUOXETINE MEPHA 20 MG CPR	cpr	1						
	30.08		NEXIUM MUPS 40 MG CPR	cpr	1						
	30.08		PERINDOPRIL SANDOZ 4 MG CPI	cpr	1						
	30.08		PLAVIX 75 MG CPR	cpr	1						
	30.08		SANDIMMUN NEORAL 50 MG CAL	caps							
	28.08		TRAMAL RETARD 100 MG CPR R	cpr							
	30.08		BEXINE SIROP 150 ML (2.5 MG/ML)	ml	R				R		
	28.08		TRAMADOL MEPHA GTT (12.5 MG/ML)	mg	R				R		

## Interactions

## Résultat du test des interactions

## Liste des médicaments indiqués pour l'examen des interactions

Produit / Article	Interactions avec le score de gravité
FLUOXETINE Mepha Dispersible cpr 20 mg	5 3 3 5 2 5 3 5
SANDIMMUN NEORAL caps 50 mg	5 3 3
NEXIUM Mups cpr 40 mg	2 5
PLAVIX cpr 75 mg	2 2 5
BELOC ZOK cpr ret 50 mg	3 5
TRAMADOL Mepha gouttes 100 mg/ml	3
ATORVASTATINE Sandoz cpr pell 40 mg	3
DEXAMETHASONE Galepharm cpr 4 mg	5
PERINDOPRIL Sandoz cpr 4 mg	3
TRAMAL retard cpr ret 100 mg	3
BEXINE sirop 25 mg/10ml	5
Score de gravité (1-6)	3

## Listing des interactions entre les médicaments prescrits

Attention: Il y a encore plus d'interactions avec des relevances moins importantes

Produit / Article 1	interagit avec	Relevance / Monographie de l'interaction / Effet
PLAVIX cpr 75 mg	NEXIUM Mups cpr 40 mg	2 contre-indiqué par précaution Clopidogrel - Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) diminution possible de l'effet cardioprotecteur du clopidogrel
PLAVIX cpr 75 mg	FLUOXETINE Mepha Dispersible cpr 20 mg	2 contre-indiqué par précaution Clopidogrel - Inhibiteurs enzymatiques (CYP2C19) diminution possible de l'effet cardioprotecteur du clopidogrel
BELOC ZOK cpr ret 50 mg	FLUOXETINE Mepha Dispersible cpr 20 mg	3 surveillance et/ou adaptation nécessaires Métoprolol - Fluoxétine, paroxétine effets accrus du métoprolol - contre-indiqué lors d'insuffisance cardiaque
SANDIMMUN NEORAL caps 50 mg	ATORVASTATINE Sandoz cpr pell 40 mg	3 surveillance et/ou adaptation nécessaires Inhibiteurs de la synthèse du cholestérol (statines) - Ciclosporine incidence accrue de myopathie et de défaillance rénale
SANDIMMUN NEORAL caps 50 mg	PERINDOPRIL Sandoz cpr 4 mg	3 surveillance et/ou adaptation nécessaires Inhibiteurs de la calcineurine - Substances pouvant avoir un effet hyperkaliémiant risque accru d'hyperkaliémie
TRAMAL retard cpr ret 100 mg	FLUOXETINE Mepha Dispersible cpr 20 mg	3 surveillance et/ou adaptation nécessaires Tramadol - Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine risque accru de convulsions et de syndrome sérotoninergique
TRAMADOL Mepha gouttes 100 mg/ml	FLUOXETINE Mepha Dispersible cpr 20 mg	3 surveillance et/ou adaptation nécessaires



## Monsieur Vasco

### Test Vasco (\*28 sept. 1950) / Médicaments

N° du pat. : 9100855,

Trier par nom de médicament



Filtre



Affiche



Séjour

	Début	LI	Médicaments	UP	Ma	Mi	So	Nu	SD		Stop
	28.08		ATORVASTATINE SANDOZ 40 MG	cpr			1				
	30.08		BELOC ZOK 50 MG CPR RET	cpr	1.5						
	30.08		DEXAMETHASONE 4 MG GALEPH	cpr	1						
	28.08		FLUOXETINE MEPHA 20 MG CPR	cpr	1						
	30.08		NEXIUM MUPS 40 MG CPR	cpr	1						
	30.08		PERINDOPRIL SANDOZ 4 MG CPI	cpr	1						
	30.08		PLAVIX 75 MG CPR	cpr	1						
	30.08		SANDIMMUN NEORAL 50 MG CAL	caps							
	28.08		TRAMAL RETARD 100 MG CPR R	cpr							
	30.08		BEXINE SIROP 150 ML (2.5 MG/ML)	ml	R				R		
	28.08		TRAMADOL MEPHA GTT (12.5 MG/ML)	mg	R				R		

# Interactions pharmacodynamiques

- Interactions directes au niveau des effets pharmacologiques (désirés ou indésirables)
- Une interaction pharmacodynamique peut se traduire par :
  - Une diminution de l'effet : **Antagonisme**
  - Une augmentation de l'effet : **Synergie**
- **Les effets antagonistes**
  - Salbutamol +  $\beta$ -bloquants ↓ effet bronchodilatateur du  $\beta_2$ -adrénergique



La fixation du médicament M1 entraîne une action thérapeutique.

Le médicament M1 ne pouvant plus se fixer sur le récepteur occupé par le médicament M2, il n'y a plus de réponse thérapeutique.



# Interaction pharmacodynamique

- Interaction directe au niveau des effets pharmacologiques (désirés ou indésirables)
- Une interaction pharmacodynamique peut se traduire par :
  - Une diminution de l'effet : **Antagonisme**
  - Une augmentation de l'effet : **Synergie**
- **Les effets antagonistes**
  - Salbutamol +  $\beta$ -bloquants  $\downarrow$  effet bronchodilatateur du  $\beta_2$ -adrénergique
  - Les glucocorticoïdes + metformine  $\downarrow$  l'effet hypoglycémiant des antidiabétiques oraux.
- **Les effets de synergie**
  - sulfaméthoxazole + triméthoprimine = Synergie bactéricide
  - digoxine + diurétiques thiazidiques ou de l'anse  $\uparrow$  la toxicité cardiaque de la digoxine.
  - **Syndrome sérotoninergique**



# Syndrome sérotoninergique (SS)

UpToDate®

## Lexicomp® Drug Interactions

Add items to your list by searching below.

### ITEM LIST

Clear List

Analyze

– [Dextromethorphan](#)

– [TraMADol](#)

– [FLUoxetine](#)

X

Avoid combination

C

Monitor therapy

A

No known interaction

D

Consider therapy modification

B

No action needed

[More about Risk Ratings](#)

### 4 Results

D

Dextromethorphan  
FLUoxetine (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors)

C

TraMADol  
Dextromethorphan (Serotonin Modulators)

C

TraMADol  
FLUoxetine (CYP2D6 Inhibitors (Strong))

C

TraMADol  
FLUoxetine (Serotonin Modulators)

C

Monitor therapy

D

Consider therapy modification

**Summary** Serotonin Modulators may enhance the adverse/toxic effect of TraMADol. The risk of seizures may be increased. TraMADol may enhance the serotonergic effect of Serotonin Modulators. This could result in serotonin syndrome. **Severity** Major **Reliability Rating** Fair

UpToDate, consulté août 2018

## Syndrome sérotoninergique (SS)

---

- Le SS est une complication des médicaments influençant le taux cérébral de sérotonine. Il résulte d'une hyperstimulation des récepteurs de la sérotonine (5-HT).
- Le SS est une complication précoce (dans les 24h), dont la clinique est variable.
- SS décrit comme une triade de manifestations cognitivo-comportementales, neurovégétatives et neuromusculaires
- Diagnostique d'exclusion
- Critères diagnostiques:

I. Développement d'au moins quatre des symptômes majeurs suivants ou trois symptômes majeurs et deux mineurs, coïncidant avec l'addition à un traitement établi ou l'augmentation de posologie d'un agent sérotoninergique connu

Symptômes majeurs	Symptômes mineurs
<b>I. Symptômes psychiques</b>	
Altération de l'état de conscience Elévation de l'humeur Etat semicomateux/comateux	Nervosité Insomnie
<b>II. Symptômes neurologiques</b>	
Myoclonie Tremor Frissons Rigidité Hyperréflexie	Trouble de la coordination Mydriase Akathisie
<b>III. Symptômes végétatifs</b>	
Fièvre Sudations	Tachycardie Tachypnée/dyspnée Diarrhées Hyper/hypotension

2. Les manifestations cliniques décrites dans le premier critère ne faisaient pas intégralement partie du trouble psychiatrique sous-jacent avant l'introduction de l'agent sérotoninergique

3. Les autres étiologies (pathologies infectieuses, métaboliques ou endocriniennes, abus ou sevrage de substances) ont été exclues

4. Un neuroleptique n'a pas été introduit ni sa posologie augmentée avant l'apparition des symptômes cités plus haut

Critères diagnostiques du syndrome sérotoninergique révisés par Radomski et coll., en 2000



- **Que faire ?**
  - Posologie basse
  - Interruption du traitement en cause et/ou remettre en cause la nécessité de certains traitements.
- **Traitement**
  - Mesures générales de soutien (hydratation, oxygénothérapie, benzodiazépines)
  - Aucune étude prospective n'a été menée avec les antagonistes sérotoninergiques (**méthysergide** et la **cyproheptadine**).
  - Le **propranolol** s'est avéré efficace dans ce type de situation.
  - Si rigidité réfractaire et d'hyperthermie sévère ( $T > 41^{\circ}\text{C}$ ), une sédation ainsi qu'une curarisation et une intubation sont recommandées.



## Monsieur Vasco

### Test Vasco (\*28 sept. 1950) / Médicaments

N° du pat. : 9100855,

Trier par nom de médicament



Filtre



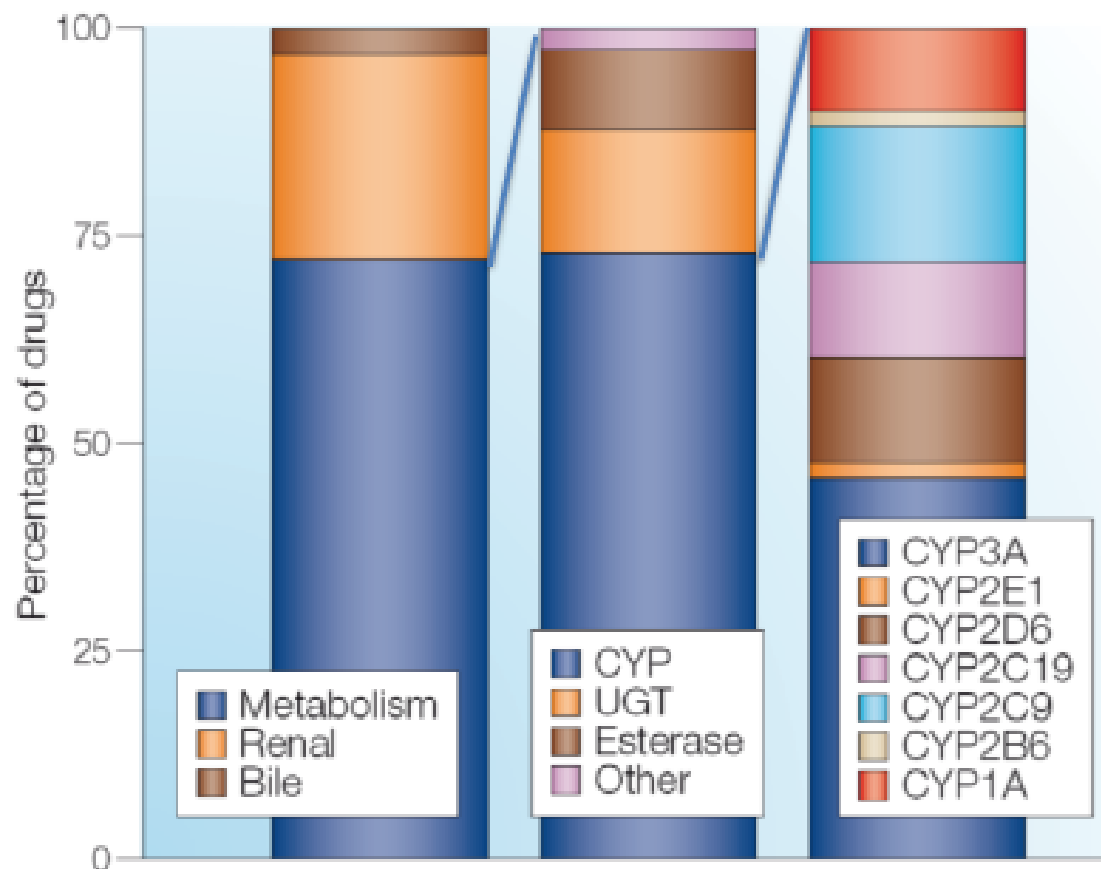
Affiche



Séjour

	Début	LI	Médicaments	UP	Ma	Mi	So	Nu	SD		Stop
	28.08		ATORVASTATINE SANDOZ 40 MG	cpr			1				
	30.08		BELOC ZOK 50 MG CPR RET	cpr	1.5						
	30.08		DEXAMETHASONE 4 MG GALEPH	cpr	1						
	28.08		FLUOXETINE MEPHA 20 MG CPR	cpr	1						
	30.08		NEXIUM MUPS 40 MG CPR	cpr	1						
	30.08		PERINDOPRIL SANDOZ 4 MG CPI	cpr	1						
	30.08		PLAVIX 75 MG CPR	cpr	1						
	30.08		SANDIMMILIN NEORAL 50 MG CAL	caps							
	28.08		TRAMAL RETARD 100 MG CPR R	cpr							
	30.08		BEXINE SIROP 150 ML (2.5 MG/ML)	ml	R				R		
	28.08		TRAMADOL MEPHA GTT (12.5 MG/ML)	mg	R				R		

# Généralités sur les cytochromes



95%

CYP3A : 46 %  
CYP2C9 : 16 %  
CYP2C19 : 12 %  
CYP2D6 : 12 %  
CYP1A : 9 %  
CYP2B6 : 2 %  
CYP2E1 : 2 %

Figure 1 | **Routes of elimination of the top 200 most prescribed drugs in 2002.** Nat Rev Drug Discov. 2005 Oct;4(10):825-33

# Tableau des cytochromes

## Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (Pgp)

Substrats des cytochromes P450 et de la Pgp		Majeure Mineure ! Métabolite actif									
		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp	
acénocoumarol											étravirine
acide méfénamique											everolimus
acide valproïque					!						felbamate
agomelatine											félodipine
alfentanil											fentanyl
alprazolam											féoxofénadine
amiodarone											finastéride
amitriptyline											flécaïnone
amlodipine											fluoxétine
apixaban											flurbiprofène
ariprazole											fluvastatine
artéméthér											fluvoxamine
atazanavir											galantamine
atomoxétine											géfinitib
atorvastatine											gestodène
bisoprolol											glibenclamide
boceprevir											glicazide
bortézomib											glimepiride
bosentan											granisétron
bromocriptine											grazoprévir
buprénorphine											halopéridol
bupropion											hydrocodone
caféine											ibuprofène
cannabidiol											ifosfamide
carbamazépine											imatinib
carvédilol											imipramine
célécoxib											indinavir
celiprolol											irbésartan
chlorphéniramine											isradipine
ciclosporine											itraconazole
citalopram											kétoconazole
clarithromycine											lansoprazole
clobazam											ledipasvir
clomipramine											letrozole
clonazépam											lévomépromazine
clopidogrel											lidocaïne
clozapine											loféramide
											paroxétine
											phénobarbital
											phenprocoumone
											phénytoïne
											pioglitazone
											piroxicam
											posaconazole
											prasugrel
											prednisolone
											primidone
											proguanil
											prométhazine
											propafénone
											propofol
											propranolol
											quétiapine
											quinidine
											quinine
											ranitidine
											rabéprazole
											réboxétine
											répaglinide
											rifabutine
											rilpivirine
											rispéridone
											ritonavir
											rivaroxaban
											saquinavir
											saxagliptine
											sertraline
											sildénafil
											simeprevir
											simvastatine
											sirolimus
											sofosbuvir
											sorafénib
											sufentanil



# Inhibition et induction du CYP450

## INHIBITION

- L'élimination des substrats du CYP est **ralentie** → **augmentation du taux plasmatique** du substrat (sauf si prodrogue)
- Si le traitement inhibiteur est stoppé, l'activité du CYP retourne à la normale **après l'élimination de l'inhibiteur** ( $4 \times t_{1/2}$ ) ou, si l'inhibition est irréversible (p.ex.: jus de grapefruit), après **nouvelle synthèse de CYP** ( $t_{1/2}$  de synthèse du CYP3A4 = 8 heures)

## INDUCTION

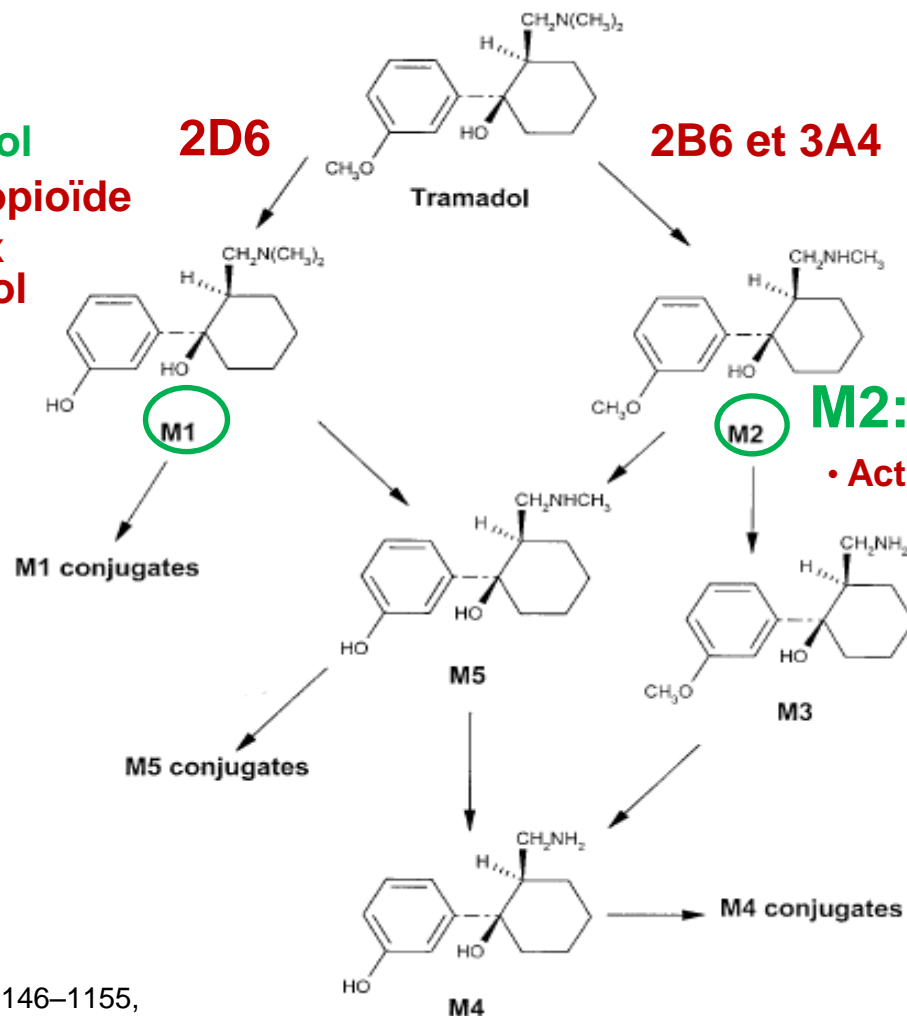
- L'élimination des substrats du CYP est **accélérée**, en présence d'inducteurs enzymatiques → **Doses** de substrat à **augmenter** +/- fortement pour obtenir l'effet pharmacologique voulu
- Si le traitement inducteur est stoppé, l'activité du CYP retourne **progressivement** à la normale (**>2 semaines**). Les doses de substrat doivent être abaissées pour éviter d'atteindre des doses toxiques.

# Vignette clinique

## METABOLISM OF TRAMADOL BY HUMAN CYP ISOFORMS

### M1: o-démethyltramadol

- **Activité analgésique opioïde**
- **Affinité sur le R $\mu$  200x supérieure au tramadol**



### M2: N-Desmethyltramadol

- **Activité sérotoninergique**

**Métabolites principaux**

SUBRAHMANYAM et al, DMD 29:1146–1155, 2001

FIG. 1. Some known metabolic pathways of tramadol.

## Vignette clinique

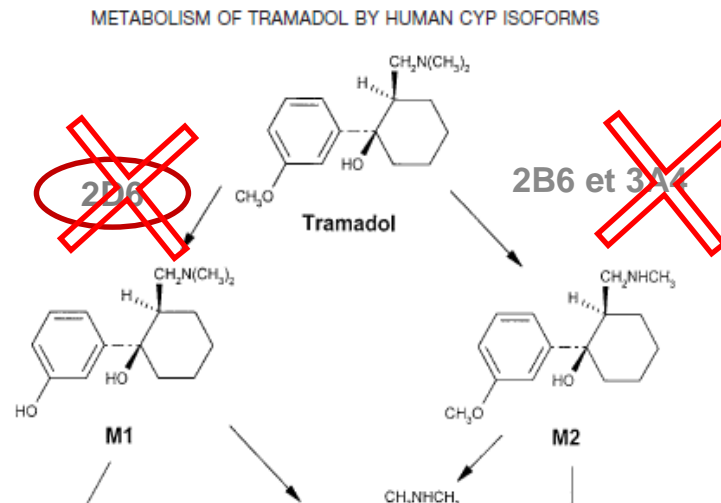
### Inhibiteurs du CYP 2D6

Diminution du métabolite M1

- ↓ de l'effet antalgique opioïde

Augmentation de la concentration plasmatique du tramadol

- ↑ du risque d'effets indésirables: nausées, vomissements, vertiges...



**Inhibiteurs du  
CYP 2D6 ET  
3A4 !!**

Ex.: Amiodarone,  
Ritonavir...



## Monsieur Vasco

### Test Vasco (\*28 sept. 1950) / Médicaments

N° du pat. : 9100855,

Trier par nom de médicament



Filtre



Affiche



Séjour

	Début	LI	Médicaments	UP	Ma	Mi	So	Nu	SD		Stop
	28.08		ATORVASTATINE SANDOZ 40 MG	cpr			1				
	30.08		BELOC ZOK 50 MG CPR RET	cpr	1.5						
	30.08		DEXAMETHASONE 4 MG GALEPH	cpr	1						
	28.08		FLUOXETINE MEPHA 20 MG CPR	cpr	1						
	30.08		NEXIUM MUPS 40 MG CPR	cpr	1						
	30.08		PERINDOPRIL SANDOZ 4 MG CPI	cpr	1						
	30.08		PLAVIX 75 MG CPR	cpr	1						
	30.08		SANDIMMUN NEORAL 50 MG CAL	caps							
	28.08		TRAMAL RETARD 100 MG CPR R	cpr							
	30.08		BEXINE SIROP 150 ML (2.5 MG/l)	ml	R				R		
	28.08		TRAMADOL MEPHA GTT (12.5 Mg/ml)	mg	R				R		

# Antiagrégants



Hôpital du Valais  
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux  
Zentralinstitut der Spitäler

UpToDate®

Le)

## Lexicomp® Drug Interactions

Add items to your list by searching below.

Enter item name

### ITEM LIST

Clear List

Analyze

– [Clopidogrel](#)

– [Esomeprazole](#)

Display complete list of interactions for an individual item by clicking item name.

<b>X</b>	Avoid combination	<b>C</b>	Monitor therapy	<b>A</b>	No known interaction
<b>D</b>	Consider therapy modification	<b>B</b>	No action needed	<a href="#">More about Risk Ratings</a>	

### 1 Result

Filter

**D** [Clopidogrel](#)  
[Esomeprazole](#)

**DISCLAIMER:** Readers are advised that decisions regarding drug therapy must be based on the independent judgment of the clinician, changing information about a drug (eg, as reflected in manufacturer's most current product information), and changing medical practices.

**D** Consider therapy modification

**Summary** Esomeprazole may diminish the antiplatelet effect of Clopidogrel. Esomeprazole may decrease serum concentrations of the active metabolite(s) of Clopidogrel. **Severity Major Reliability Rating Fair:** Existing data/reports are inconsistent

UpToDate, consulté août 2018

## Antiagrégants: **clopidogrel**

- **Mécanisme: IA pharmacocinétique**
  - Esoméprazole inhibe le CYP 2C19
    - ↓ bioactivation du clopidogrel en son métabolite actif
    - ↓ activité antiagrégante
- **En pratique:**
  - Polymorphisme du CYP 2C19
  - Indice de réactivité plaquettaire
  - Etudes observationnelles
  - Sortie sur le marché du prasugrel
  - Autres médicaments qui inhibent le CYP 2C19 (fluoxétine, ciprofloxacine, isoniazide, fluconazole, oxcarbazépine, ....)

## Antiagrégants: **Clopidogrel**

---

- **Que faire ?**
  - Distancer la prise de l'IPP et du clopidogrel
  - Préférer le pantoprazole ou si possible remplacer l'IPP par un anti-H2
  - Revoir la nécessité de l'IPP



## Monsieur Vasco

### Test Vasco (\*28 sept. 1950) / Médicaments

N° du pat. : 9100855,

Trier par nom de médicament



Filtre



Affiche



Séjour

	Début	LI	Médicaments	UP	Ma	Mi	So	Nu	SD		Stop
	28.08		ATORVASTATINE SANDOZ 40 MG	cpr			1				
	30.08		BELOC ZOK 50 MG CPR RET	cpr	1.5						
	30.08		DEXAMETHASONE 4 MG GALEPH	cpr	1						
	28.08		FLUOXETINE MEPHA 20 MG CPR	cpr	1						
	30.08		NEXIUM MUPS 40 MG CPR	cpr	1						
	30.08		PERINDOPRIL SANDOZ 4 MG CPI	cpr	1						
	30.08		PLAVIX 75 MG CPR	cpr	1						
	30.08		SANDIMMUN NEORAL 50 MG CAPS	caps							
	28.08		TRAMAL RETARD 100 MG CPR R	cpr							
	30.08		BEXINE SIROP 150 ML (2.5 MG/ML)	ml	R				R		
	28.08		TRAMADOL MEPHA GTT (12.5 MG/ML)	mg	R				R		



# Statines



Hôpital du Valais  
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux  
Zentralinstitut der Spitäler

UpToDate®

## Lexicomp® Drug Interactions

Add items to your list by searching below.

### ITEM LIST

Clear List

Analyze

– [AtorvaSTATin](#)

– [Ciclosporin \(systemic\) \(INT\)](#)

<b>X</b> Avoid combination	<b>C</b> Monitor therapy	<b>A</b> No known interaction
<b>D</b> Consider therapy modification	<b>B</b> No action needed	<a href="#">More about Risk Ratings</a> • ▼

### 1 Result

Filter R

**X** [AtorvaSTATin](#)  
Ciclosporin (systemic) (INT) (CycloSPORINE (Systemic))

DISCLAIMER: Readers are advised that decisions regarding drug therapy must be based on the independent judgment of the clinician, changing information about a drug (eg, as reflected in the literature or current product information), and changing medical practices.



[AtorvaSTATin](#)  
[Ciclosporin \(systemic\) \(INT\) \(CycloSPORINE \(Systemic\)\)](#)

**Summary** CycloSPORINE (Systemic) may increase the serum concentration of AtorvaSTATin. **Severity** Major  
**Reliability Rating** Good

UpToDate, consulté août 2018

# Statines



**Table 3. Enzymatic pathways and transporters that recognize currently available statins.**

	Atorvastatin	Fluvastatin XL	Lovastatin	Pitavastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin
CYP-mediated metabolism	CYP3A4	CYP2C9	CYP3A4	Biliary, CYP2C9/2C8 (minor)	Sulfonation	Biliary, CYP2C9, 2C19 (minor)	CYP3A4
UGTA1/1A3-mediated metabolism	+	+	+	+	+	+	+
Transporter proteins	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
NTCP	+	+	?	+	+	+	+
OATP1B1	+	+	+	+	+	+	+
OATP1B3	na	+	na	+	+	+	+
OATP1A2	na	na	+	na	+	+	na
OATP2B1	+	+	na	+	+	+	na
OAT3	na	+	+	na	+	na	+
BCRP	+	+	na	na	+	+	na
MDR1/P-gp	+	-	+	+	+	-	+
MRP2	+	na	na	na	+	na	na
BSEP	?	+	?	na	+	?	?

Data taken from [27,29,58,105,106].

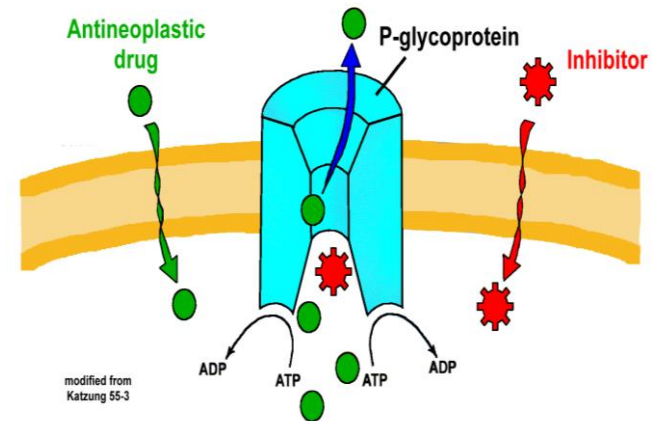
BCRP: Breast cancer resistance protein; BSEP: Bile salt export pump; CYP: Cytochrome P450; MDR: Multidrug resistance; MRP: Multidrug resistance protein; na: Not applicable; NTCP: Na<sup>+</sup>-dependent taurocholate cotransporting polypeptide; OATP: Organic anion-transporting polypeptide; P-gp: P-glycoprotein; UDP-GT: Uridine diphosphate-glucuronyltransferase; ?: Unknown; +: Indicates yes; -: Indicates no.

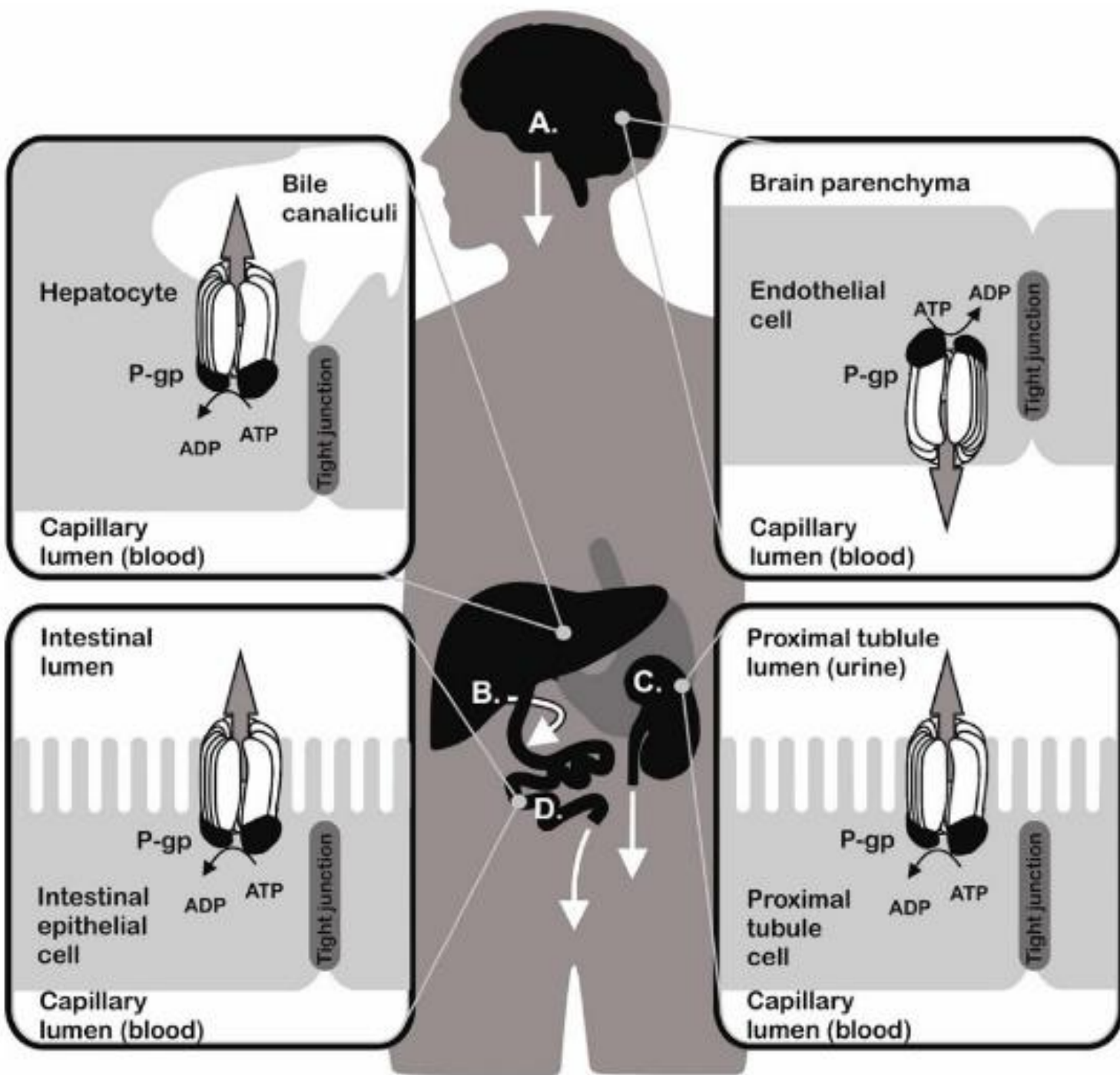
From Bellosto and Corsini. Expert Opin Drug Saf 2012; 11(6) : 933-946

# Interactions au niveau de la P-glycoprotéine (Pgp)

## La Pgp :

- protéine de transport
- Son but: éliminer les substances endogènes et exogènes potentiellement toxiques pour l'organisme.
- fonctionne comme pompe d'efflux:
  - Cellulaire:
    - expulsion des médicaments
  - Absorption intestinale:
    - ↓ absorption
  - Sécrétion tubulaire rénale:
    - ↑ élimination
  - Barrière hémato-encéphalique
    - ↓ passage dans le cerveau
  - Barrière hémato-placentaire
    - ↓ passage vers le fœtus





## Interactions au niveau de la p-glycoprotéine (Pgp)

---

- Forte similitude de substrats entre la Pgp et CYP3A4 (exception: digoxine)
- Inhibition de Pgp →
  - ↑ de l'absorption dans l'intestin, ↑ la distribution
  - ↓ l'excrétion hépatique et rénale → ↑ taux plasmatique!

**Inhibiteurs** : ciclosporine, vérapamil, amiodarone, antifongiques azolés, macrolides

- Exemple IA avec des substrats de la Pgp:
  - Colchicine
  - Anticancéreux et immunosuppresseurs (⚠ aux inducteurs: carbamazépine, millepertuis, rifampicine)
  - Opioïdes



## Inhibiteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

■ Inhibiteur puissant ■ Inhibiteur modéré

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp	
acide fusidique										erlotinib											natéglinide									
acide valproïque										erythromycine											néfazodone									
amiodarone										ésoméprazole											nelfinavir									
atazanavir										éthiopvlostadiol											nifédipine									

1A2 2B6 2C8 2C9 2C19 2D6 2E1 3A4/5 Pgp

ciclosporine

océlrotax										irbésartan										ritonavir									
curcuma										isoniazide										roxithromycine									
daclatasvir										itraconazole										saquinavir									
darunavir										kétoconazole										sertraline									
dasabuvir										lansoprazole										simeprevir									
dasatinib										ledipasvir										sorafénib									
delavirdine										lévomépromazine										sulfaméthoxazole									
désogestrel										lopinavir										terbinafine									
diltiazem										losartan										tipranavir									
diphénhydramine										luméfantrine										(avec ritonavir)									
dipyridamole										métoclopramide										topiramate									
disulfirame										métronidazole										triméthoprim									
doxycycline										miconazole										velpatasvir									
dronédarone										modafinil										venlafaxine									
duloxétine																				voriconazole									
ecstasy																													
efavirenz																													

# Statines



**Table 3. Enzymatic pathways and transporters that recognize currently available statins.**

	Atorvastatin	Fluvastatin XL	Lovastatin	Pitavastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin
CYP-mediated metabolism	CYP3A4	CYP2C9	CYP3A4	Biliary, CYP2C9/2C8 (minor)	Sulfonation	Biliary, CYP2C9, 2C19 (minor)	CYP3A4
UGTA1/1A3-mediated metabolism	+	+	+	+	+	+	+
Transporter proteins	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
NTCP	+	+	?	+	+	+	+
OATP1B1	+	+	+	+	+	+	+
OATP1B3	na	+	na	+	+	+	+
OATP1A2	na	na	+	na	+	+	na
OATP2B1	+	+	na	+	+	+	na
OAT3	na	+	+	na	+	na	+
BCRP	+	+	na	na	+	+	na
MDR1/P-gp	+	-	+	+	+	-	+
MRP2	+	na	na	na	+	na	na
BSEP	?	+	?	na	+	?	?

Data taken from [27,29,58,105,106].

BCRP: Breast cancer resistance protein; BSEP: Bile salt export pump; CYP: Cytochrome P450; MDR: Multidrug resistance; MRP: Multidrug resistance protein; na: Not applicable; NTCP: Na<sup>+</sup>-dependent taurocholate cotransporting polypeptide; OATP: Organic anion-transporting polypeptide; P-gp: P-glycoprotein; UDP-GT: Uridine diphosphate-glucuronyltransferase; ?: Unknown; +: Indicates yes; -: Indicates no.

From Bellosto and Corsini. Expert Opin Drug Saf 2012; 11(6) : 933-946

- **Que faire ?**

- Choisir la statine ayant le moins d'IA (pravastatine)
- Administrer les statines à la posologie la plus faible possible:
  - Atorvastatine 10 mg/j
  - Fluvastatine 20 mg/j
  - Lovastatine et Pravastatine 20 mg/j (augmentation prudente à 40 mg/j)
- Informer le patient des effets indésirables
- Interrompre la statine si ↑ des taux de créatine kinase à  $> 10x$  la limite supérieure.
- Revoir l'indication de la statine





## Monsieur Vasco

### Test Vasco (\*28 sept. 1950) / Médicaments

N° du pat. : 9100855,

Trier par nom de médicament



Filtre



Affiche



Séjour

	Début	LI	Médicaments	UP	Ma	Mi	So	Nu	SD		Stop
	28.08		ATORVASTATINE SANDOZ 40 MG	cpr			1				
	30.08		BELOC ZOK 50 MG CPR RET	cpr	1.5						
	30.08		DEXAMETHASONE 4 MG GALEPH	cpr	1						
	28.08		FLUOXETINE MEPHA 20 MG CPR	cpr	1						
	30.08		NEXIUM MUPS 40 MG CPR	cpr	1						
	30.08		PERINDOPRIL SANDOZ 4 MG CPI	cpr	1						
	30.08		PLAVIX 75 MG CPR	cpr	1						
	30.08		SANDIMMUN NEORAL 50 MG CAL	caps							
	28.08		TRAMAL RETARD 100 MG CPR R	cpr							
	30.08		BEXINE SIROP 150 ML (2.5 MG/ML)	ml	R				R		
	28.08		TRAMADOL MEPHA GTT (12.5 MG/ML)	mg	R				R		

Substrat	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran
CYP3A4/5	+	+	(+)	-
P-gp	+	+	+	+

- **Certaines associations contre-indiquées:**
  - Inducteurs: rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, millepertuis
  - Inhibiteurs: azolés, ritonavir, tacrolimus/ ciclosporine (P-gp)
- Pas de recommandations spécifique pour le management de cette interaction
- Absence de monitoring en routine, absence d'antidote spécifique: préférer AVK/ HBPM
- Case reports d'hémorragies/ événements thromboemboliques (ex. [Neurol Neurochir Pol.](#) 2017 Mar - Apr;51(2):194-196)

# ACOD/ Anticoagulants

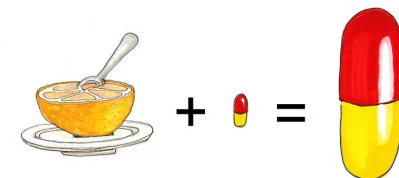
- **Associations nécessitant diminution de dose (orange)**
  - Changer d'ACOD avec moins d'IA ou
  - Rivaroxaban: 20mg OD → 15mg OD
  - Apixaban: 5mg BID → 2.5mg BID
  - Dabigatran: 150mg BID → 110mg BID
- **Associations nécessitant diminution de dose si autres facteurs concomitants (âge, fonction rénale..) (jaune)**

	Via	Dabigatran etexilate	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
P-gp substrate		Yes	Yes	Yes	Yes
CYP3A4 substrate		No	Yes (≈25%)	No (<4%)	Yes (≈18%) <sup>(1)</sup>
Antiarrhythmic drugs					
Amlodarone	moderate P-gp competition	+12 to 60% <sup>SmPC</sup>	No PK data <sup>a</sup>	+40% <sup>132-134</sup>	Minor effect <sup>a</sup>
Digoxin	P-gp competition	No effect <sup>SmPC</sup>	No effect <sup>135</sup>	No effect	No effect <sup>SmPC</sup>
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	No effect <sup>SmPC</sup>	+40% <sup>136</sup>	No data yet	No effect
Dronedarone	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+70 to 100% (US: 2 × 75 mg if CrCl 30-50 mL/min)	No PK or PD data: caution	+85% <sup>b</sup>	Moderate effect, should be avoided
Quinidine	P-gp competition	+53% <sup>SmPC</sup>	No data yet	+77% <sup>137</sup> (no dose reduction required by label)	Extent of increase unknown
Verapamil	P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition)	+12 to 180% <sup>SmPC</sup> (if taken simultaneously)	No PK data	+53% (SR) <sup>137,142</sup> (no dose reduction required by label)	No effect

*European Heart Journal*, Volume 39,  
Issue 16, 21 April 2018, Pages 1330–  
1393.

## Mais aussi interactions avec aliments/tabac

- **Absorption: chélation Calcium-Quinolone**
- **Métabolisme:**
  - **Pamplemousse** (Furanocoumarines, flavonoïdes)  
Inhibition irréversible du **CYP3A4**



ACOD, immunosuppresseurs, anticalciques, statines

→ Attention si consommation régulière ou modification subite d'une prise régulière

- **Tabac** (HAP)  
Induction du **CYP1A2, 2E1**



Antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques, théophylline...

→ attention à l'arrêt du tabac, notamment hospitalisation et «sevrage involontaire»

- **IA via les cytochromes: attention à l'introduction et à l'arrêt des traitement (inhibition: **4x  $t_{1/2}$**  , induction: **2 semaines**)**



- Nécessite **parfois** une adaptation posologique, dans **tous les cas** une surveillance clinique

- **Relevance clinique**



>



- **Moins de médicaments = moins d'IA → Penser à revoir l'indication de chaque traitement**

# MERCI POUR VOTRE ATTENTION

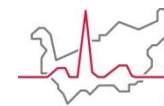


Hôpital du Valais  
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux  
Zentralinstitut der Spitäler





Hôpital du Valais  
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux  
Zentralinstitut der Spitäler

---

- **Addition d'effets indésirables:**
  - Effets bradycardisants/inotropes négatifs: verapamil, diltiazem, digoxine, amiodarone...
  - Antagonisation de l'effet par  $\beta$ 2-mimétiques (surtout pour les béta-bloquants non cardiosélectifs)
- **Ne sont pas inducteurs ou inhibiteurs des cytochromes**
- **Substrats majoritairement du CYP 2D6 (Carvedilol, Metoprolol, Nebivolol, Propranolol)**
  - Attention avec: Amiodarone, SSRI (fluoxetine, paroxetine), Terbinafine...
- **Atenolol, Nadolol, Sotalol: élimination par voie rénale**



- **Plusieurs mécanismes peuvent être incriminés**

- **Exemples:**

- **Absorption:** chélation Calcium-Quinolone

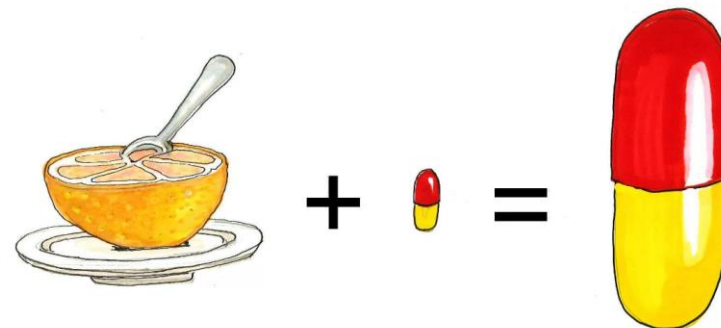
- **Métabolisme:**

Exemple du **pamplemousse** (Furanocoumarines, flavonoïdes).

- Pas seulement le fruit frais mais également le jus (200mL/j), la confiture, ... ainsi que les fruits (vert)

- Attention si consommation régulière

- 2 mécanismes décrits (Clinical Ph Jan 7;346:f1. doi: 10.1136/bmj.f1)



a) Inhibition irréversible du **CYP3A4**: **↑effet/toxicité**:

- NACO, immunosuppresseurs, anticalciques, statines

b) Inhibition du transporteur membranaire **OATP1A2**: **↓effet**

- Fexofenadine, Aliskiren

## ...Tabac



- **Fumée de tabac: plus de 500 composés**
- **Interactions pharmacodynamiques (nicotine):**
  - Augmentation du rythme cardiaque et de la pression artérielle:  **$\beta$ -bloquants**
  - Augmentation de la vigilance → **BZD**
  - Augmentation des sécrétions gastriques → **IPP, anti H2**
  - Renforcement de l'effet procoagulant → **héparine, surveillance contraceptifs oraux**
  - Abaissement du seuil de tolérance à la douleur → **antalgiques**
- **Interactions pharmacocinétique: (hydrocarbures aromatiques polycycliques) Induction du CYP1A2, 2E1**
  - **Antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques, théophylline...**
  - **Clopidogrel:** ↑ bénéfice clinique («another smoker's paradox»)
- → **attention à l'arrêt du tabac, notamment hospitalisation et «sevrage involontaire»**

Hamimed, IA et tabac, implications pour le praticien, CHU Constantine

Dobrinas, Rev Med Suisse 2009 ; 5 : 1463-7

Zevin S, Clin Pharmacokinet. 1999 Jun;36(6):425-38.

Heart. 2014 Feb;100(3):192-9.

- Les transporteurs (2)
  - • Transporteurs d'anions organiques OAT / OATP
    - Facilitent l'entrée des substrats dans les cellules
    - Augmentent l'absorption intestinale et l'excrétion urinaire
  - Impact sur les C<sub>0</sub> plasmatiques des substrats ?
    - En général, inhibiteurs de ces transporteurs o □ C<sub>0</sub> plasmatiques
  - des substrats
    - Substrats : paracétamol, statines, céphalosporines
    - Inhibiteurs : dronédarone, ciclosporine, probénécide

**Table 3. Enzymatic pathways and transporters that recognize currently available statins.**

	Atorvastatin	Fluvastatin XL	Lovastatin	Pitavastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin
CYP-mediated metabolism	CYP3A4	CYP2C9	CYP3A4	Biliary, CYP2C9/2C8 (minor)	Sulfonation	Biliary, CYP2C9, 2C19 (minor)	CYP3A4
UGTA1/1A3-mediated metabolism	+	+	+	+	+	+	+
Transporter proteins	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
NTCP	+	+	?	+	+	+	+
OATP1B1	+	+	+	+	+	+	+
OATP1B3	na	+	na	+	+	+	+
OATP1A2	na	na	+	na	+	+	na
OATP2B1	+	+	na	+	+	+	na
OAT3	na	+	+	na	+	na	+
BCRP	+	+	na	na	+	+	na
MDR1/P-gp	+	-	+	+	+	-	+
MRP2	+	na	na	na	+	na	na
BSEP	?	+	?	na	+	?	?

Data taken from [27,29,58,105,106].

BCRP: Breast cancer resistance protein; BSEP: Bile salt export pump; CYP: Cytochrome P450; MDR: Multidrug resistance; MRP: Multidrug resistance protein; na: Not applicable; NTCP: Na<sup>+</sup>-dependent taurocholate cotransporting polypeptide; OATP: Organic anion-transporting polypeptide; P-gp: P-glycoprotein; UDP-GT: Uridine diphosphate-glucuronyltransferase; ?: Unknown; +: Indicates yes; -: Indicates no.

From Bellostà and Corsini. Expert Opin Drug Saf 2012; 11(6) : 933-946



# Généralités sur les cytochromes (CYP450)

---

- **Enzymes** intervenant dans le métabolisme de substrats (endogènes ou exogènes) notamment les médicaments
- Distribution: Intestin et **foie**
- Familles (CYP 1-2-3) et sous-familles (CYP 1A-2C-2D-3A)
- Très peu spécifiques (nombreux substrats sans analogies structurales)
- Métabolisme: souvent sur **plusieurs** CYP, rarement sur un seul CYP

- **Effets indésirables des IPP**

- Nausées, vomissement, maux de tête
- Effet rebond et dépendance induite par les IPP (à partir de 8 semaines déjà)
- Infections à *Clostridium difficile*
- Infections respiratoires
- Fractures osseuses (proportionnel à la dose et la durée)
- Troubles métaboliques (hypomagnésémie, déficit en vitamine B12)

# DDI predictor



Hôpital du Valais  
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux  
Zentralinstitut der Spitäler

<https://www.ddi-predictor.org/>

AGE

ADULT

SUBSTRATE

RIVAROXABAN

Fraction metabolized by each CYP

cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
0.35	0.00	0.00	0.00	0.00

INDUCER

RIFAMPICIN 450-600 MG/D

Induction potency with respect to each CYP

cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
7.70	0.00	1.22	4.20	1.44

AUC RATIO

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

0.27

0.15  
0.49