

Interventions Pharmaceutiques

Médicaments et Insuffisance rénale (IR) (IP juin 2017)

GPR = source d'information essentielle. Le site : <http://sitegpr.com/fr/>

Situations à prendre en compte

1. En cas d'IRC : Adaptation posologique au long cours

IRC et déshydratation :

En cas de déshydratation, le patient doit suspendre son traitement par bloqueur du système rénine-angiotensine (ARA II - Sartan ou IEC). Il s'agit d'une cause fréquente d'hospitalisation chez ces patients.



Implication des officinaux via la conciliation médicamenteuse de sortie d'hospitalisation. Constat actuel (*Belaiche et al, Néphrol & Ther 2017*) :

1 Patient sur 2 ne connaît pas les signes de déshydratation

7 patients sur 10 ne savent pas quoi faire dans une telle situation

Risque d'acidose lactique et metformine

L'insuffisance rénale aigue est la principale situation associée au développement d'une acidose lactique. La déshydratation ou l'introduction d'un AINS favorise l'apparition de cette situation. La possibilité d'une acidose lactique dans ces conditions, en particulier faces aux signes évocateurs, doit conduire à un arrêt au moins temporaire de la metformine.

Risque lors de l'association ou introduction d'anti infectieux :

Le traitement anti-infectieux chez un patient hémodialysé doit tenir compte des modifications pharmacocinétiques (utilisation possible du site GPR) menant à une adaptation des posologies. Les modalités d'administration avant/après séance tiennent compte notamment du volume de distribution et de la toxicité. Ex : Association Ceftriaxone + Amikacine
Amikacine administré avant la séance - Ceftriaxone après la séance

2. En cas de passage d'IRC à une IRA.

Selon ICAR, en cas d'IRA, « si la prescription d'un médicament est indispensable et ne peut être différée, le choix d'un médicament avec une marge thérapeutique large et un suivi pharmacodynamique simple (évaluation de l'efficacité et de la tolérance facilement réalisable en clinique) devra être privilégié, la prescription de médicaments avec une néphrotoxicité connue évitée et le rapport bénéfice/risque évalué. » <http://sitegpr.com/wp-content/uploads/2015/11/Lettre-ICAR-SiteGPR-novembre-2015.pdf>

En cas IRA : Adaptation des traitements par HBPM

Nouvelle information : utilisation possible en cas d'IR du LOVENOX® Enoxaparine

Annexe III – résumé des caractéristiques du produit étiquetage et notice du LOVENOX transmise le 03/05/2017 par SANOFI, Direction de l'information et Formation Scientifique

Cl _{créat} [30-80]mL/min	Cl _{créat} [15-30]mL/min		Cl _{créat} <15mL/min
Pas d'ajustement posologique, surveillance clinique étroite	Prophylaxie MTEV	2 000 UI x 1 / j en SC	Non recommandée (hors indication de l'hémodialyse)
	Traitement TVP / EP / angor instable / NSTEMI	100 UI/kg x 1 / j en SC	
	Traitement STEMI aigu (patients < 75 ans)	Bolus IV de 1 x 3 000 UI suivi immédiatement de 100 UI/kg en SC, puis 100 UI/kg en SC / 24h	
	Traitement STEMI aigu (patients >75 ans)	Pas de bolus IV initial, 100 UI/kg en SC, puis 100 UI/Kg en SC / 24h	

Lettre régionale Hauts de France des IP - n°3
OCTOBRE 2017

OMÉDIT Hauts de France
avenue Willy Brandt
59777 Lille
E-mail :
jennifer.pralat@ars.sante.fr

Faculté de Pharmacie Lille2
Pharmacie du CHRU de Lille
Pr Bertrand Décaudin
E-mail :
bertrand.decaudin@univ-lille2.fr

CRPV LILLE
Dr Sophie Gautier
E-mail :
sophie.gautier@chru-lille.fr

SOMMAIRE

- ✓ IP Médicaments et Insuffisance rénale
- ✓ IP Médicaments torsadogènes
- ✓ IP Interactions médicamenteuses

Ont participé à la réalisation de cette lettre :

B. Décaudin
I. Carpentier
M. Yilmaz

Pilotes des réunions :

Insuffisance rénale
→ Pauline Le Joubiou
→ Agathe Roger
→ Sophie Schiettelatte

Médicaments torsadogènes
→ Marion Landouzy

Interactions Médicamenteuses
→ Geoffrey Strobbe

Les interactions médicamenteuses (IAM) (IP mai 2017)

Introduction (G .STROBBE / L. GABORIAU)

Principes généraux

- Dès l'administration simultanée de plusieurs substances
- IAM : association de 2 médicaments et au-delà ?
- Pour être retenue, une interaction doit avoir une traduction clinique significative, décrite ou potentiellement grave, c'est-à-dire susceptible de provoquer ou de majorer des effets indésirables ou d'entraîner par réduction de l'activité, une moindre efficacité des traitements.
- 2 grandes catégories d'IAM : Pharmacocinétiques, Pharmacodynamiques

IAM pharmacocinétiques

- Modulation de l'effet pharmacologique par modification de la concentration plasmatique.
- Résulte de l'interaction entre deux médicaments au moment de l'absorption, de la distribution, de la métabolisation principalement, de l'élimination
- IAM non sélectives et plus sournoises

IAM pharmacodynamiques

- Modulation de l'effet pharmacologique par 3 mécanismes :
 - Antagonisme total ou partiel des effets
 - Addition des effets = Synergie
 - Potentialisation des effets

« Effet cocktail »

C'est la capacité de 2 molécules distinctes sans activité individuelle (ou faible) de se fixer simultanément à un récepteur et de l'activer de façon synergique.

Les niveaux d'interactions médicamenteuses (IAM)

- ✓ CONTRE-INDICATION (par définition « absolue » !)
- ✓ ASSOCIATION DECONSEILLÉE (= contre-indication « relative ») Association à éviter
- ✓ PRECAUTIONS D'EMPLOI : recommandations à respecter, notamment en début de traitement
- ✓ A PRENDRE EN COMPTE : simple signalement d'un risque potentiel à évaluer au cas par cas

Sources d'information

Le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM (Référence opposable nationale) v2016

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de444ea9eb4bc084905c917c902a805f.pdf

Vous retrouverez les interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique par type d'influence (ex p206 CYP3A4)

Croisement de différentes sources d'information pour interprétations des IAM :

<http://bioinformatics.charite.de/transformer> : Identifie le profil métabolique de l'ensemble d'une prescription (Substrats, inducteurs, inhibiteurs des cytochromes et transporteurs), et propose des alternatives thérapeutique de la même classe pour chaque molécule. Basé sur des publications pubmed. (!) A utiliser avec précaution. Différencier données in vitro / in vivo et ne pas hésiter à se référer à la publication d'origine. (anglais)

<https://www.ddi-predictor.org> : Aspect quantitatif d'une interaction exprimé en rapport d'AUC. (!) Non exhaustif, ne tient pas compte des transporteurs (Ex : P-gp), ni des prodrug (Ex : Clopidogrel). Nécessité d'être formé pour utilisation de cette base. (Lyon)

<http://app.pimcheck.org/test.html#/recommandations/recherches/screening> : PIM-Check est un outil d'aide à la prescription médicamenteuse, ayant pour objectif de diminuer les prescriptions inappropriées en médecine interne. Prend en compte les médicaments et les antécédents médicaux (HUG)

<https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs/search> : Base données sur les principales plantes / compléments utilisés en automédication et leurs interactions avec les médicaments et les examens biologiques (anglais)

https://www.drugs.com/drug_interactions.php (anglais)

<http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker> (anglais)

<http://sitegpr.com/fr/interactions-medicamenteuses/imed/>

<http://www.hiv-druginteractions.org/checker> : VIH

<http://www.hep-druginteractions.org/checker> : VHC

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

<http://pharmacovigilance-npdc.fr/>

Cas cliniques :

- Dabrafénib (TAFINLAR[®], inducteur enzymatique) + tacrolimus et évérolimus (métabolisés par CYP3A4) : effondrement des concentrations des immunosuppresseurs (IS) ⇒ augmenter la posologie des IS.
→ *Quand arrêt de l'inducteur enzymatique, réduire la posologie des IS.*
- Enzalutamide (XTANDI[®], inducteur enzymatique) + atorvastatine (TAHOR[®]) : diminution de l'efficacité de la statine (augmenter les doses ou changer de statine : pravastatine)
Enzalutamide (XTANDI[®], inducteur enzymatique) + clopidogrel (PLAVIX[®], prodrogue) : augmentation de la forme active, risque de surdosage.
→ *Prudence avec les prodrogues*
- Quétiapine (XEROQUEL[®]) + itraconazole (SPORANOX[®], inhibiteur enzymatique) : changer d'antipsychotique (ex : halopéridol) ou diminuer la dose ou espacer les prises d'antifongique azolé. Le dosage de l'antifongique peut être demandé. Si la valeur est faible, il peut y avoir un problème d'absorption.
→ L'horaire ou un fractionnement des prises de l'azolé peut être revu (Ex : administration le midi) et penser à l'amélioration de l'absorption avec un repas gras ou du cola.
- Imatinib (GLIVEC[®], Inhibiteur compétitif CYP 3A4) + statine : majoration du risque de crampes. Impact : ⇒ Augmentation des effets de la statine / Risque de mauvaise observance de l'imatinib.
- Sildénafil (REVATIO[®]) + Clarithromycine (ZECLAR[®], inhibiteur enzymatique) pour l'éradication de l'*Helicobacter pylori*. Les macrolides sont des inhibiteurs enzymatiques ⇒ risque de diminution des concentrations plasmatiques du sildénafil. Proposition de PYLERA[®] (Contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale) ou diminution des posologies du sildénafil.

Essayer de toujours avoir une alternative à proposer au médecin et en absence de solution substitutive, garder trace de la réflexion sur le rapport bénéfice/risque de l'association

Les médicaments torsadogènes (IP mars 2017)

INTRODUCTION : Dr HUCHETTE – CARDIOLOGUE CH LENS

Les médicaments torsadogènes sont la cause fréquente d'allongement acquis de l'espace QT mais n'entraînent pas systématiquement des torsades de pointe (TdP)

Un allongement du QT et/ou la survenue de torsades de pointe sont rarement dus à un médicament isolé, toujours rechercher les facteurs de risque associés :

- Age > 65 ans
- Sexe féminin
- Cardiopathies
- Bradycardie
- Hypokaliémie, hypomagnésémie
- Syndrome du QT long congénital
- ATCD de syncope ou d'allongement de l'intervalle QT
- Interactions médicamenteuses (médicaments bradycardisants, hypokaliémisants, torsadogènes ou inhibant son métabolisme)

Conduite à tenir lors de l'analyse pharmaceutique des prescriptions ou lors de la survenue d'un événement indésirable :

- Identifier les médicaments torsadogènes
- Déterminer les facteurs de risque associés
- Si présence d'interactions médicamenteuses, déterminer les niveaux d'interactions
- Orienter si possible le prescripteur vers une autre molécule ou prendre avis auprès des prescripteurs concernés par la spécialité
- Discuter avec le prescripteur de la balance bénéfique/risque du patient

Importance de la conciliation d'entrée !

Si la thérapeutique est indispensable, prescrire la dose la plus basse possible, éviter les associations allongeant le QT et surveiller les symptômes cliniques (ECG) pour diminuer le risque cardiaque.

Multiplier les ECG si traitement à haut risque et arrêt du traitement si :

- le QTc (QT corrigé) > 500 ms ou si
- l'allongement du QT > 60 ms, ou si
- anomalie de l'onde T ou si
- bradycardie importante.

Remarque : probable sous-estimation du QT long congénital

Précisions de Sophie GAUTIER (CRPV) :

Le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM est le référentiel le plus à jour et le seul opposable.

Pour rappel il précise la responsabilité médico-légale du pharmacien et du prescripteur :

« La contre-indication revêt un caractère absolu. Elle ne doit pas être transgressée »

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de444ea9eb4bc084905c917c902a805f.pdf

Vous retrouverez les médicaments torsadogènes p204 et suivantes ainsi que les informations générales :

SUBSTANCES SUSCEPTIBLES DE DONNER DES TORSADES DE POINTES

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (cf. médicaments hypokaliémisants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (cf. médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.

Les médicaments à l'origine de cet effet indésirable sont notamment les antiarythmiques de classe Ia et III, et certains neuroleptiques. D'autres molécules n'appartenant pas à ces classes sont également en cause.

Pour l'érythromycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuse sont concernées par cette interaction.

L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.

Toutefois certains d'entre eux, en raison de leur caractère incontournable, font exception à la règle, en étant seulement déconseillés avec les autres torsadogènes. Il s'agit de la méthadone, de l'hydroxychloroquine, des antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine) et des neuroleptiques.

Cependant, le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone, l'hydroxyzine et la pipéraquline ne suivent pas cet assouplissement, et sont contre-indiqués avec tous les torsadogènes.

(amiodarone, amisulpride, arsenieux, chloroquine, chlorpromazine, citalopram, cocaïne, cyamémazine, disopyramide, dompéridone, dronedarone, droperidol, érythromycine, escitalopram, flupentixol, fluphenazine, halofantrine, haloperidol, hydroquinidine, hydroxychloroquine, hydroxyzine, levomepromazine, luméfantrine, mequitazine, méthadone, moxifloxacine, pentamidine, pimozide, pipamperone, pipéraquline, pipotiazine, prucalopride, quinidine, sotalol, spiramycine, sulpiride, tiapride, toremifène, vandétanib, vincamine, zuclopentixol)

Quelques exemples et attitudes proposées quand il y a *un risque cardiaque* :

- Antidépresseur : Site à consulter : CredibleMedsR : <https://crediblemeds.org/>
- Préférer l'Alprazolam à Hydroxyzine chez un insuffisant cardiaque.
- Erythromycine est torsadogène uniquement en IV mais pas en Per Os
- La méthadone exceptionnellement autorisée sous réserve de limitation de dose (cut off à partir de 110-120 mg).

Autres situations à considérer en lien avec le volume de distribution :

- Dénutrition avec hypo albuminémie (risque de perturbation de la fixation protéique qui favorise des interactions médicamenteuses avec des molécules de faible volume de distribution).

Les contre-indications doivent amener à proposer une substitution et à orienter le prescripteur vers une autre molécule et/ou prendre un avis auprès des prescripteurs concernés par la spécialité.