

Cas n°9

Je vois un patient pour un traitement anti VHC qui présente un terrain psychiatrique, Mr Total SHELL

Son traitement comprend aujourd'hui:
NOZINAN 25MG CPR 1 comprimé matin et soir
REBETOL 200MG GELULE 2 gélules le matin et 3 gélules le soir
INexium 20MG CPR 1 comprimé par jour
AVLOCARDYL LP 160 MG GELULE
DELURSAN 250MG CPR 2 comprimés matin et 3 comprimés le soir

Est envisagé un traitement par trithérapie avec Télaprévir interféron ribavirine.

Je pense introduire
Zoloft et
Risperdal ou Solian.

Penses tu y avoir des contre indications?

Merci à toi

Réponse :

Il n'existe aucune contre-indication formelle à l'utilisation conjointe de ces traitements.

D'un point de vue pharmacocinétique, la seule interaction répertoriée concerne le propranolol (avlocardyl) et la sertraline (zoloft) : la sertraline (zoloft) augmenterait l'effet du propranolol (probablement par inhibition du cytochrome 2D6). L'association n'est pas contre-indiquée mais une surveillance rapprochée de la fonction cardiaque (fréquence cardiaque) est recommandée de manière à détecter un éventuel surdosage en propranolol et ajuster les doses si besoin.

Pour ce qui est de l'allongement du QT et du risque de torsade de pointes : l'association du nozinan et du solian est déconseillée car elle majore le risque de torsades de pointes. Par ailleurs, l'association nozinan / avlocardyl fait l'objet de précautions d'emploi car cette association peut majorer l'allongement du QT. Enfin, l'incivo n'est pas recommandé en association avec d'autres molécules allongeant le QT ; il n'est pas connu comme allongeant lui-même le QT mais du fait d'interactions pharmacocinétiques nombreuses, son association avec les médicaments allongeant le QT n'est pas recommandée, et si indispensable doit faire l'objet d'un monitoring régulier de l'ECG.

Pour finir, à noter que l'association nozinan / zoloft majore le risque de convulsions par abaissement du seuil épileptogène.

En conclusion, l'ensemble de ces produits doit pouvoir être administré sans problème majeur. Pour ce qui est du choix du neuroleptique, je privilégierai la risperidone (risperdal) car même si cette molécule est aussi répertoriée comme allongeant possiblement le QT, le risque de torsade de pointes serait moins prononcé qu'avec l'amisulpride (solian) (1). Dans tous les cas, une surveillance régulière de l'ECG et de la kaliémie est recommandée.

Références

RCP

Theriaque

www.drugs.com

www.drugbank.com

Micromedex

www.azcert.org

(1) Wenzel-Seifert K et al. QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of torsade de pointes. Dtsch Arztebl Int 2011;108(41):687-93.

Cas n°10

Monsieur Z 52 ans 87 kg hyperuricémique aux antécédents de crises de goutte. Le médecin diagnostique une pneumopathie. Il décide de la traiter par CLAMOXYL 3 x 1 gramme par jours pendant 10 jours.

Que peut-il se passer ? Avec quel probabilité ? Qu'allez-vous faire ?

Prescription simultanée d'amoxicilline et d'allopurinol : quels risques ?

Rev Prescrire 2008 ; 28 (291) : 76

Suspendre un traitement par allopurinol le temps d'un traitement par amoxicilline n'expose pas le patient hyperuricémique à des risques majeurs, mais a l'avantage important de clarifier la situation en cas d'éruption cutanée

AUGMENTATION DE LA FREQUENCE DES ERUPTIONS EN CAS D'ASSOCIATION ALLOPURINOL + AMOXICILLINE.

Une étude rétrospective ayant inclus 1 324 patients prenant de l'amoxicilline suggère une augmentation du risque d'éruption cutanée lors de l'association d'amoxicilline avec l'allopurinol. 15 des 67 patients qui prenaient cette association, soit 22 %, ont eu une éruption cutanée versus 7,5 % des patients qui prenaient l'amoxicilline seule (*). Dans une autre étude, 8 des 36 patients (22 %) prenant amoxicilline et allopurinol ont eu une éruption versus 52 des 887 patients (5,9 %) qui prenaient l'amoxicilline seule. Des données vont dans le même sens avec l'ampicilline (TOTAPEN), une aminopénicilline exposant aussi au risque d'interaction avec l'allopurinol. 35 des 252 patients (13,9 %) prenant ampicilline et allopurinol ont eu une éruption cutanée, versus 251 des 4 434 patients (5,7 %) qui prenaient l'ampicilline seule.

On ne connaît pas le mécanisme de cette interaction.

EN PRATIQUE / EVITER L'ASSOCIATION EN SUSPENDANT ZYLORIC PENDANT LA DUREE DE L'ANTIBIOTHERAPIE

Ces études ne suggèrent pas une gravité particulière de ces atteintes cutanées, mais une fréquence élevée. Quand une atteinte cutanée apparaît chez un patient prenant deux médicaments connus pour être allergisants et exposer à des risques graves d'hypersensibilité, il est difficile de faire la part du rôle de chaque médicament. Il est préférable d'éviter cette situation où la décision d'arrêt puis de réintroduction des médicaments devient très délicate. Les stratégies de gestion pratique des interactions médicamenteuses sont d'ailleurs rarement évaluées.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

(*) « Penicillins + allopurinol ». In : « Stockley's drug interactions » The pharmaceutical Press, London. Site www.medicinescomplete.com consulté le 3 décembre 2007 : 1 page.

Cas n°11

Question : introduction d'un traitement par Effexor Lp 75 mg (venlafaxine) 1 par jour ou Alibily (aripiprazole) plus Zyprexa (olanzapine) 5 mg, 1 cp le soir .

chez un patient ayant:

Alprazolam 0.25 1.1.1
Bactrim (sulfaméthoprime/cotrimoxazole)
Diprosone pommade
Intelence (étravirine)
Kivexa (abacavir/lamivudine)
Norvir (ritonavir)
Prezista (darunavir)
Stilnox (zolpidem)
Triflucan (fluconazole)

Réponse courte :

L'ajout de venlafaxine et/ou aripiprazole et/ou olanzapine au traitement habituel du patient ne présente pas de contre-indication majeure, mais présente des interactions médicamenteuses potentielles, majoritairement avec le CYP 3A4 et 2D6 :

- La venlafaxine, faible substrat du CYP3A4, en association avec des inhibiteurs du CYP3A4 (darunavir et ritonavir) ou avec des inducteurs du CYP3A4 (étravirine) ne nécessite pas d'adaptation posologique.
- Aripiprazole, substrat du CYP3A4, en association avec des inhibiteurs du CYP3A4 (darunavir, ritonavir, fluconazole) peuvent entraîner une augmentation significative de la concentration plasmatique de l'aripiprazole et nécessitent une réduction de dose **d'un facteur 2 au moins**.
- L'alprazolam et de façon moindre, le zolpidem, sont des substrats du CYP3A4, qui en association avec des inhibiteurs du CYP3A4, peuvent entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques. L'utilisation de benzodiazépine non substrats du CYP 3A4 est une alternative (exemple du lorazepam)
- L'association olanzapine + ritonavir peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique de l'olanzapine. Une augmentation de la posologie peut être nécessaire.
- L'association effexor + olanzapine nécessite une surveillance régulière par ECG en raison du risque potentiel de torsades de pointe pour ces deux médicaments.

En somme, pour ce patient, le choix pour l'antidépresseur serait en faveur de la venlafaxine. Quelque soit l'option retenue, une surveillance ECG est recommandée avant puis quelques jours après la mise en route du traitement (voir justification en fin de document)

Réponse détaillée :

- **Interactions médicamenteuses avec l'ajout des psychotropes :**

Association Venlafaxine + Ritonavir, Etravirine, Darunavir [1]

La venlafaxine est principalement métabolisée par le CYP2D6 et de façon mineure par le CYP3A4. La Darunavir et le Ritonavir (inhibiteur modéré du CYP2D6 [5]) peuvent potentiellement augmenter la concentration de Venlafaxine de façon modérée, alors que l'Etravirine peut potentiellement diminuer la concentration plasmatique de Venlafaxine [1].

Cependant, aucun ajustement posologique n'est recommandé et les conséquences cliniques de cette association ne sont pas connues.

Association Aripiprazole + Ritonavir, Darunavir, Fluconazole [1,2]

L'Aripiprazole, substrat du CYP 3A4 et 2D6, en association avec des inhibiteurs puissants du CYP 3A4 et/ou 2D6 (Ritonavir, Darunavir, Fluconazole) [4-5], peut entraîner une augmentation significative de la concentration plasmatique de l'aripiprazole.

Ainsi, dans une étude clinique chez des volontaires sains, un inhibiteur puissant du CYP3A4 (le kétoconazole) a augmenté l'AUC et la Cmax de l'aripiprazole respectivement de 63 % et 37 %. L'ASC et la Cmax du déhydro-aripiprazole ont été augmentées respectivement de 77 % et 43 %. Chez les métaboliseurs lents du CYP2D6, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut conduire à des concentrations plasmatiques plus élevées d'aripiprazole, comparativement aux métaboliseurs rapides du CYP2D6.

L'administration concomitante de kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 avec Abilify n'est envisagée que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques encourus. La dose prescrite d'Abilify doit être réduite de moitié environ lors de l'administration concomitante d'Abilify avec le kétoconazole. D'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que l'itraconazole et les antiprotéases, sont susceptibles d'avoir des effets similaires, et par conséquent, les mêmes réductions de dose sont recommandés. A l'arrêt du traitement de l'inhibiteur du CYP2D6 ou du CYP3A4, la dose d'Abilify doit être ramenée à la posologie utilisée avant l'initiation du traitement concomitant.

Association Olanzapine + Ritonavir :

L'olanzapine est métabolisée principalement par le CYP1A2 et par glucuronidation (UGT1A4). Le Ritonavir est inducteur du CYP1A2 et UGT1A4, ce qui pourrait potentiellement diminuer l'exposition de l'olanzapine [2]

Une étude rapporte que la coadministration de ritonavir 500mg 2 fois/jour avec de l'olanzapine 10mg/jour diminue l'AUC de l'olanzapine de 53% et la Cmax de 40%. Certains patients recevant cette combinaison ont ressenti une diminution des bénéfices thérapeutiques de l'olanzapine. [3]

Une surveillance clinique avec une augmentation de la posologie peut être nécessaire.

Association olanzapine + aripiprazole [2]

Ces deux médicaments ont des propriétés anticholinergiques et leur association peuvent conduire à une majoration d'effets indésirables atropiniques, en particulier chez le sujet âgé.

- **Interactions médicamenteuses concernant le traitement habituel du patient :**

Association triméthoprime/cotrimoxazole + Lamivudine

L'administration de triméthoprime/cotrimoxazole 160/800mg par jour augmente l'exposition de la Lamivudine de 40% par l'action du triméthoprime[1] Cependant, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients dont la fonction rénale est normale.

Association Alprazolam + Ritonavir + Fluconazole [2]

L'alprazolam est un substrat du CYP3A4 avec le Ritonavir et le fluconazole (inhibiteurs du CYP3A4) augmente la concentration plasmatique de l'alprazolam, avec un risque de majoration de la sédation et de la dépression respiratoire. Il est recommandé d'utiliser les posologies efficaces les plus faibles possible ou bien d'utiliser des benzodiazépines qui ne sont pas métabolisées par le CYP 3A4 comme par exemple le Lorazépam.

A noter que cette même interaction existe avec le zolpidem, également substrat du CYP3A4, mais de façon moindre selon le site drugs.com.

Association Alprazolam + zolpidem + etravirine [2]

Diminution des concentrations plasmatiques des deux molécules (substrat du CYP3A4) par l'étravirine (inducteur du CYP 3A4).

Evaluation du risque d'allongement de l'intervalle QT

En se référant à la classification « Drug Lists by Risk Groups Drugs that Prolong the QT Interval and/or Induce Torsades de Pointes » <http://www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/bycategory.cfm#> [6] on trouve

L'Olanzapine ZYPREXA, venlafaxine EFFEXOR dans le groupe 2 à savoir le groupe de principes actifs pour lesquels (a) il est établi qu'ils allongent l'intervalle Qt mais (b) le risque de torsade de pointe lors de l'utilisation dans les conditions définies par l'AMM n'est pas établi.

Ritonavir NORVIR, fluconazole TRIFLUCAN, dans le groupe 3 à savoir le groupe de principes actifs pour lesquels (a) il est établi qu'ils allongent l'intervalle Qt mais (b) mais seulement sous certaines conditions connues (par exemple dose excessive, les interactions médicamenteuses, etc.)

L'aripiprazole ABILIFY n'est pas classé mais les mentions légales du RCP mentionnent « La prudence s'impose en cas d'administration concomitante de l'aripiprazole avec des médicaments connus pour entraîner un allongement du QT ou un déséquilibre électrolytique. »

[1] www.hiv-drugsinteractions.com

[2] drugs.com

[3] RCP

[4]drugbank.ca

[5]Interactions médicamenteuses et cytochromes P450. Site hug.com

[6] <http://www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/bycategory.cfm#>

Cas n°12

Phillippe,

Voici la réponse préparée par Gaz de France, interne en pharmacie puis amendée par moi-même.

Bien à toi.

Bruno

Date de la demande 09/01/13

Date de la réponse 15/01/13

Bonjour Bruno,

un nouveau patient à te soumettre pour la mise en place d'un traitement antidépresseur par Seroplex ou Effexor.

Patient greffé foie, porteur VHC, avec : (Mr Liver Transplant né le 10.06.1966)

Tacrolimus
Cellcept
Pegasys
Copegus
Kardegic
Ogastoro

Si besoin: doliprane
Domperidone
Nefopam

Y a t il des interactions à prévoir? Quel molécule semble être la mieux envisageable?

Merci à toi et aux internes!
Philippe

Tacrolimus (PROGRAF)		
Mycophénolate mofétil (CELLCEPT)	+	Escitalopram (SEROPLEX)
Peginterféron alpha-2a (PEGASYS)	ou	Venlafaxine (EFFEXOR)
Ribavirine (COPEGUS)		
Acétylsalisylate de lysine (KARDEGIC)		
Lansoprazole (OGASTORO)		
Paracétamol (DOLIPRANE)		
Dompéridone (MOTILIUM)		
Néfopam (ACUPAN)		

Réponse courte

L'ordonnance ne présente pas de contre-indication ou d'interaction médicamenteuse majeure via les cytochromes P450.

L'interaction principale de cette ordonnance est un risque de torsades de pointes par allongement de l'intervalle QT par l'association de plusieurs médicaments torsadogènes.

Divers travaux ont montré que quand on associe plusieurs médicaments qui allongent l'intervalle QT, cela accroît la probabilité que cet intervalle QT soit allongé.

La dompéridone et le tacrolimus présentent un risque de torsades de pointes.

L'escitalopram présente un risque de torsades de pointes supérieur à la venlafaxine.

Pour cette raison, j'accorderais la préférence à la venlafaxine chez ce patient, accompagnée d'une surveillance du rythme cardiaque par ECG.

A noter qu'il existe une interaction de nature pharmacodynamique avec l'aspirine pour l'escitalopram et la venlafaxine, qui est une augmentation du risque de saignements gastro-intestinaux.

Réponse détaillée

Divers travaux ont montré que quand on associe plusieurs médicaments qui allongent l'intervalle QT, cela accroît la probabilité que cet intervalle QT soit allongé [1,2].

Escitalopram :

Le RCP mentionne dans les effets indésirables « des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmies ventriculaires incluant des torsades de pointes ont été rapportés depuis la commercialisation, en particulier chez les femmes et les patients présentant une

hypokaliémie, un allongement de l'intervalle QT pré-existant ou d'autres pathologies cardiaques » [3]

Sur les sites de l'ANSM et AZCERT.com, l'escitalopram est considéré comme un médicament à risque de torsade de pointe [4,5]

Venlafaxine :

Le RCP mentionne dans les effets indésirables une « fréquence inconnue de l'allongement de l'intervalle QTc » [1]. Sur le site AZCERT.com, la venlafaxine est considérée comme un médicament avec un risque possible de torsade de pointe [5].

Association tacrolimus/domperidone :

L'association de 2 médicaments allongeant l'intervalle QT peut augmenter le risque d'arythmies ventriculaires graves. Cette association doit être utilisée avec prudence [6,7].

Association escitalopram/lansoprazole :

La prudence est recommandée en cas d'association de l'escitalopram (substrat 2C19) et du lansoprazole (inhibiteur CYP450 2C19), par augmentation de la concentration plasmatique d'escitalopram.

L'administration d'une dose de 20mg d'escitalopram à J5 d'un traitement par oméprazole (inhibiteur CYP450 2C19) 30mg/jour depuis 6 jours, résulte d'une augmentation de la Cmax et de l'AUC approximativement de 10% à 50% respectivement [8]. Cette référence [8] classe cette interaction comme d'intensité modérée. Une diminution de la posologie de l'escitalopram peut s'avérer nécessaire en fonction du suivi des effets indésirables au cours du traitement concomitant.

Association escitalopram/aspirine ou venlafaxine/aspirine :

Différentes données épidémiologiques suggèrent que cette association pourrait augmenter les risques de saignements sans qu'il soit possible de quantifier avec précision l'intensité de ce risque [8]. Les signes cliniques décrits sont des saignements gastro-intestinaux, des ecchymoses, des hématomes et des épistaxis. Le mécanisme d'action mis en jeu est la sérotonine libérée par les plaquettes qui joue un rôle important dans le processus d'hémostase. Je pense qu'il suffit de rappeler au patient les signes cliniques qui doivent retenir son attention pour consulter un médecin.

Gaz de France, interne en pharmacie, B Charpiat pharmacien

Références

1. De Bruin ML, Langendijk PN, Koopmans RP, Wilde AA, Leufkens HG, Hoes AW. In-hospital cardiac arrest is associated with use of non-antiarrhythmic QTc-prolonging drugs. Br J Clin Pharmacol 2007; 63: 216-23.
2. Van der Sijs H, Kowlesar R, Klootwijk AP et al. Clinically relevant QTc-prolongation due to overridden drug-drug interaction alerts: a retrospective cohort study. Br J Clin Pharmacol 2009; 67 :347-54.
3. Thériaque (consulté le 11/01/2013)
4. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Citalopram-et-escitalopram-Allongement-dose-dependant-de-l-intervalle-QT-Lettre-aux-professionnels-de-sante-information-actualisee-le-9-12-2011>
5. AZCERT disponible sur <http://www.azcert.org>

6. Drugs interaction disponible sur <http://www.drugs.com/>

7. Drugs bank disponible sur <http://www.drugbank.com/>

8. Micromedex

Bases de données utilisées lors de rétrocession de médicaments à l'Hôpital de la Croix Rousse.

D'après le Dr N Charhon, pharmacien assistant

1- Concernant les interactions médicamenteuses (dans l'ordre logique)

- Vidal
 - Thériaque
 - Bases de données spécifiques
 - o <http://www.hiv-druginteractions.org>
 - o <http://www.hep-druginteractions.org>
 - o <http://www.guidetherapeutiquevih.com/>
 - o http://www.hivclinic.ca/main/drugs_interact.html
 - o <http://hivinsite.ucsf.edu/insite?page=ar-00-02>
 - o Interaction VIH et Cardiologie
- http://www.guidetherapeutiquevih.com/pdf/vih_et_cardiologie.pdf
- Pubmed

A faire vérifier par un pharmacien, et préciser si des données sont contradictoires.

2- Concernant la prise en charge des patients VIH

Rapport Yéni 2010

http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_2010_sur_la_prise_en_charge_medicale_des_personnes_infectees_par_le_VIH_sous_la_direction_du_Pr_Patrick_Yeni.pdf

Guidelines AIDS américaines

http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AA_Recommendations.pdf

Effets indésirables

<http://www.guidetherapeutiquevih.com/feuilletseffetsindesirables.asp>

Informations médicaments (édition 2011)

<http://www.guidetherapeutiquevih.com/pdf/GuideAR2006.pdf>

3- Concernant les hépatites virales B et C

BEHweb - Dépistage des hépatites B et C en France : état des lieux et perspectives 2011

INVS

http://www.invs.sante.fr/behweb/2011/01/pdf/BEHWeb1_2011.pdf

Documents à connaître avant l'analyse de prescription d'HGE 5B de l'Hôpital de la Croix Rousse.

PEC de l'hépatite Alcoolique

<http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2012/mathurin.pdf>

Cirrhoses Guide HAS (Sept 2008)

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-11/guide_medecin_cirrhoses_final_web_novembre_2008.pdf

Prise en charge des complications chez les malades atteints de cirrhose HAS (Sept 2007)

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/prise_en_charge_des_complications_des_cirrhoses_-_recommandations_2007_12_21__16_27_7_579.pdf

Scores en hépatologie : Child-Pugh, MELD et Maddrey (2010)

<http://titan.medhyg.ch/mh/formation/article.php3?sid=35120>

Facultatif

Y a-t-il des spécificités dans la prise en charge des infections liées aux cathéters suivant la microbiologie

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0750765805000080>

Médicaments et insuffisance hépatique - Dose adaptation of drugs in patients with liver disease 2009

<http://edoc.unibas.ch/926/>