



# INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES : QUELLES PRECAUTIONS?



**CHU**  
Hôpitaux de  
Bordeaux

université  
de **BORDEAUX**

Instituts  
thématiques

**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

Professeur Dominique BREILH

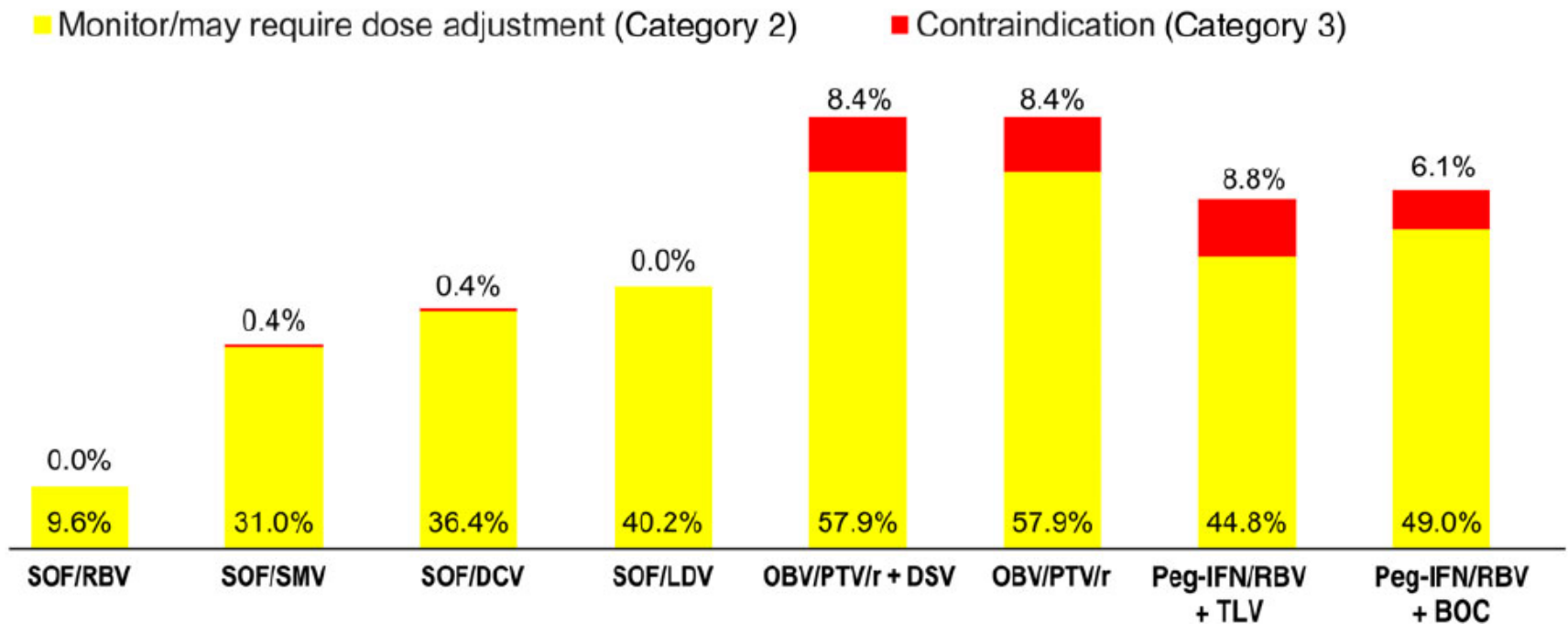
Laboratoire de Pharmacocinétique et de Pharmacie Clinique  
Groupe PK/PD INSERM U1034 Université Bordeaux Segalen

Pôle des Produits de Santé

Pharmacie GHS Hôpital Haut-Lévêque CHU de Bordeaux

- **Définition : interaction médicamenteuse « *drug-drug* »**
  - "Pour être retenue, une interaction doit avoir une traduction clinique significative, décrite et potentiellement grave, c'est-à-dire susceptible de provoquer ou majorer des effets indésirables, ou d'entraîner, par réduction de l'activité, une moindre efficacité des traitements" (ANSM)
- **Une interaction n'est pas toujours délétère, elle peut être recherchée à des fins thérapeutiques**

*Exemple : Association d'un inhibiteur de protéase du VIH et du ritonavir*
- **Interactions médicamenteuses responsables de 20% de l'iatrogénie médicamenteuse.**



**Figure 2.** Proportion of patients with significant drug–drug interactions (DDIs) between their regular outpatient medications and direct-acting antiviral agent (DAA)–containing regimens. The figure shows the proportion of patients for whom a significant DDI between the DAA-including regimens and at least 1 regular outpatient medications could not be excluded. Patients were categorized according to the drug with the highest DDI risk in their outpatient medication list. Patients taking at least 1 drug contraindicated for comedication with the respective DAA regimen (category 3 DDI; dark grey [red in online]); patients with no contraindication but at least 1 drug in their regular outpatient medications that was considered to be manageable by closer monitoring or dose modifications (category 2; grey [yellow in online]). Some patients in the dark grey (red in online) group also took category 2 drugs. Abbreviations: BOC, boceprevir; DCV, daclatasvir; DSV, dasabuvir; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; P-IFN, pegylated-interferon-alfa; PTV, paritaprevir, r, ritonavir; RBV, ribavirin; SMV, simeprevir; SOF, sofosbuvir; TLV, telaprevir.

**Table 2. 10 Most Common Drug Classes on the Regular Outpatient Medication List**

Drug Class	3rd Level Anatomical Therapeutic Chemical Classification System Code	Affected Patients (n)	Affected Portion of the Study Cohort (%)
Proton pump inhibitors (ie, pantoprazole)	A02BC	63	24.1
Beta blocking agents, selective (ie, bisoprolol)	C07AB	48	18.4
Aldosterone antagonists (ie, spironolactone)	C03DA	44	16.9
Thyroid hormones (ie, levothyroxine)	H03AA	43	16.5
Angiotensin II antagonists, plain (ie, candesartan)	C09CA	34	13.0
Angiotensin-converting enzyme inhibitors, plain (ie, ramipril)	C09AA	29	11.1
Dihydropyridine derivatives (ie, amlodipine)	C08CA	28	10.7
Thiazides, plain (ie, hydrochlorothiazide)	C03AA	26	10.0
Sulfonamides, plain (ie, torasemide)	C03CA	24	9.2
Beta blocking agents, nonselective (ie, propranolol)	C07AA	21	8.0

# DRUG-DRUG INTERACTION : LA REGLE DES TROIS « P »

# P

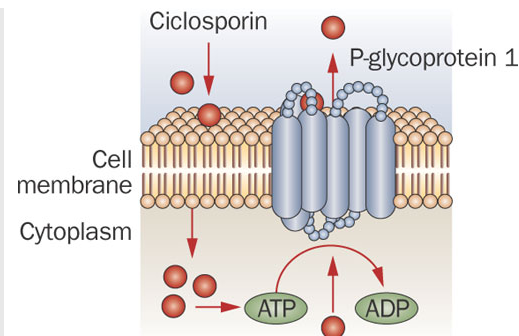
**CYP 450 pour Cytochrome P450**

**P-Glycoprotéine et autres protéines ABC**

**Pharmacogénétique**

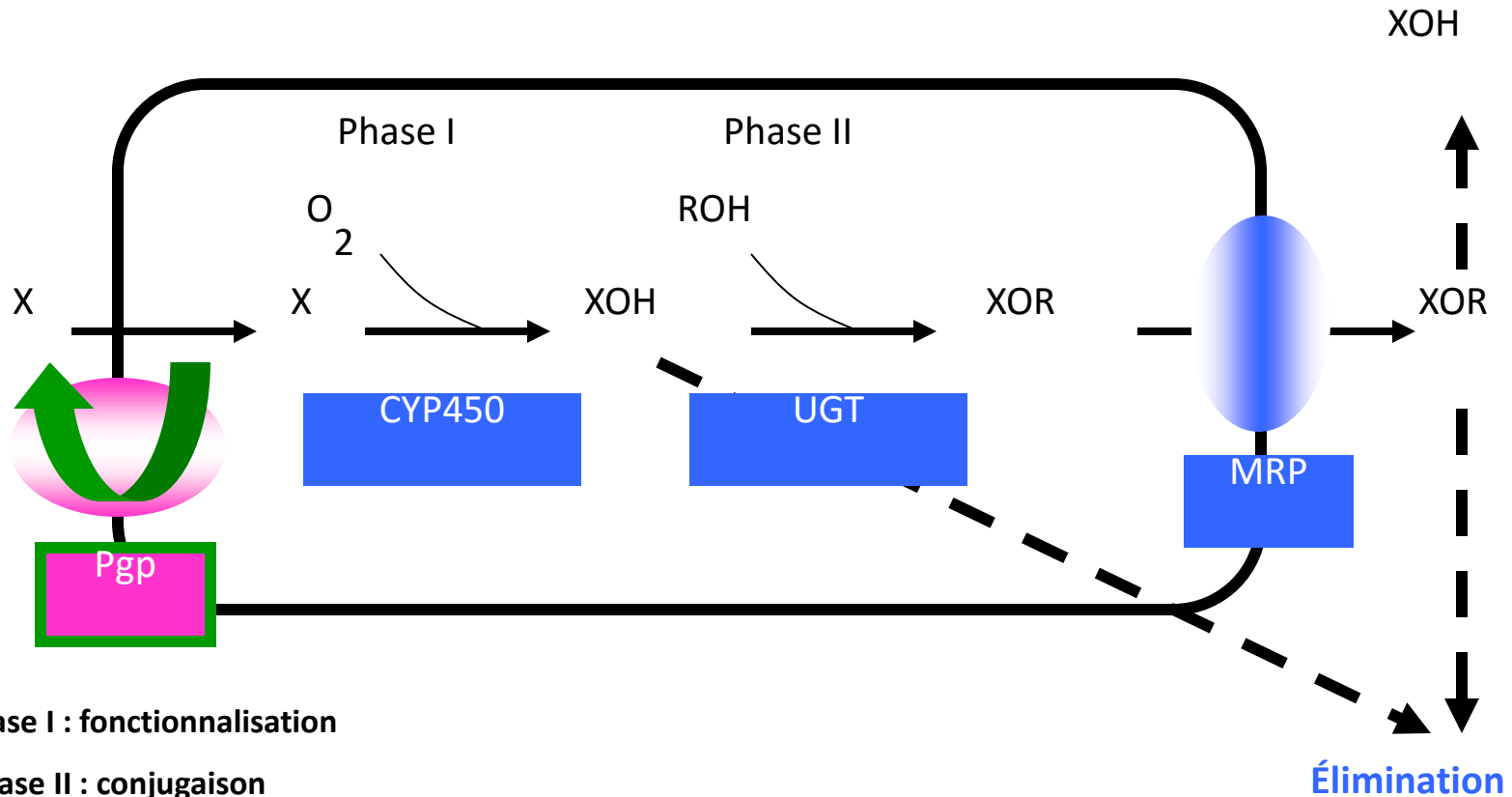


Structure du sous type CYP2D6 du cytochrome P450



*D'après une communication Pr D. Breilh*

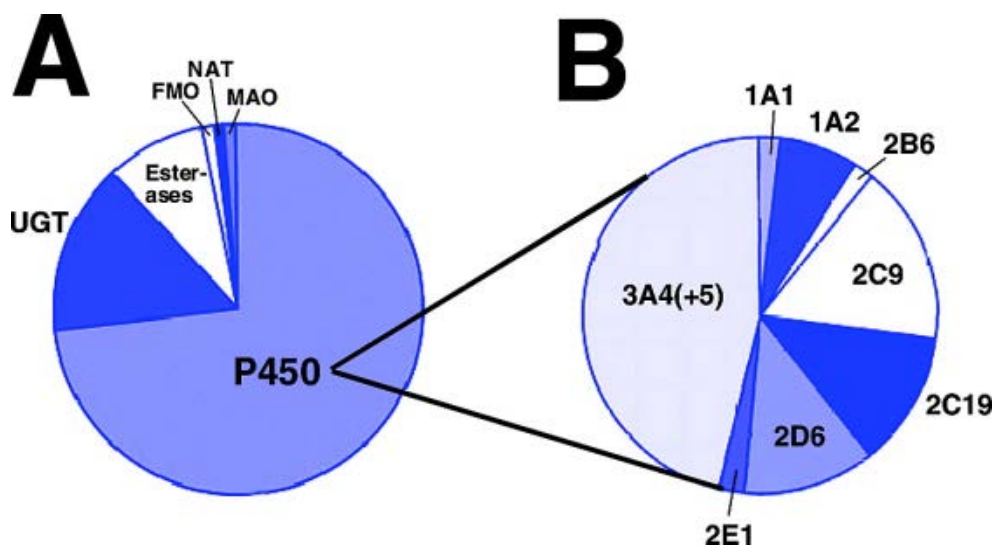
# MACANISMES GENERAUX IMPLIQUES DANS LES BIOTRANSFORMATIONS ET EXCRETIONS DES MEDICAMENTS



D'après une communication Pr D. Breilh

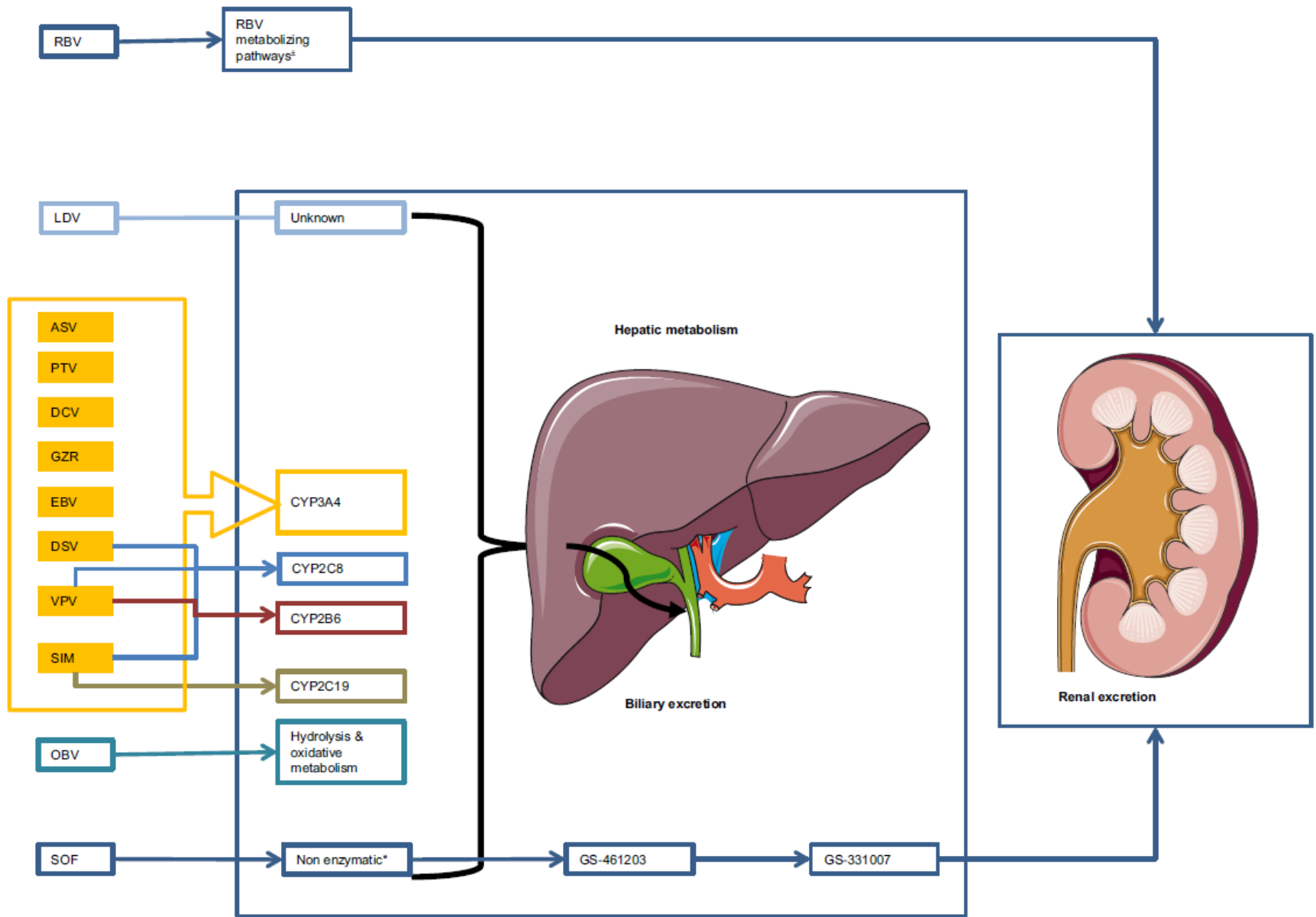
# LE CYTOCHROME P450

- « Super » famille de plus de 200 enzymes connues appelées isoformes,
- Enzymes réparties en famille : CYP3
- Possédant des substrats spécifiques : CYP2D
- Substrat métabolisé par une enzyme spécifique = isoforme : CYP3A4.



- Psychotropes hors BZD : CYP2D6
- BZD : CYP2C9/2C19
- Inhibiteurs de la pompe à protons : CYP2C19
- Anti-infectieux (ARV, AV, AB, AF) : CYP3A4
- Anti-cancéreux : CYP3A4
- Immunosuppresseurs : CYP3A4
- Anti-épileptiques : CYP3A4
- Inhibiteurs HMGCoA réductase : CYP3A4
- Théophylline : CYP1A2
- Alcool : CYP2E1

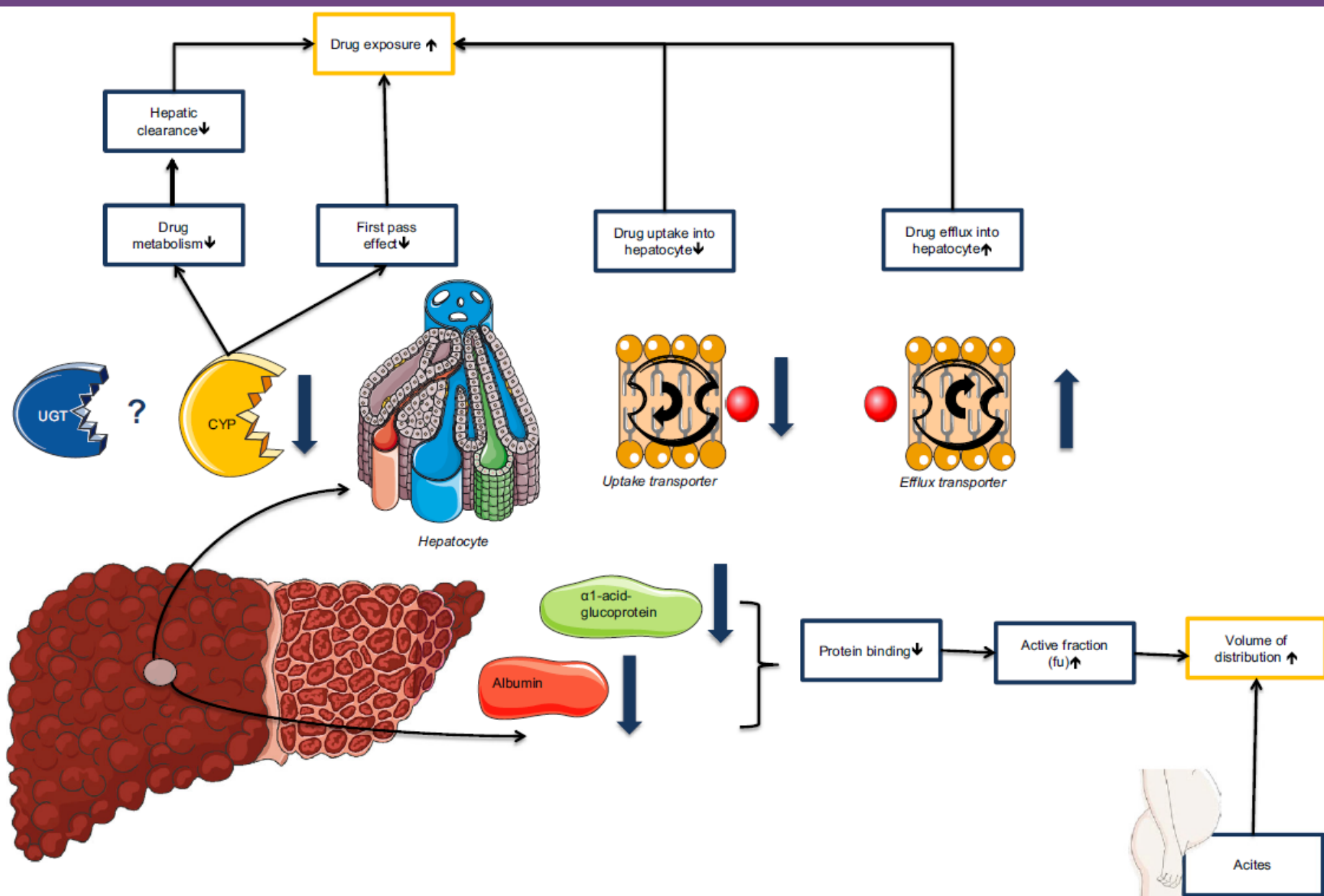
D'après une communication Pr D. Breilh



**Fig. 1** Overview of the hepatic or non-enzymatic metabolism of drugs used for the treatment of hepatitis C: cytochrome P450 enzymes involved and biliary and/or renal excretion of drug (metabolites). *Asterisk* The site of metabolism is unknown but two metabolizing pathways are involved: (1) a reversible phosphorylation pathway; and (2) a degradative pathway involving deribosylation and amide hydrolysis. *Plus or minus* Sofosbuvir is extensively metabolized in

the liver in the active metabolite GS-461203, followed by dephosphorylation which results in the inactive compound GS-331007. ASV asunaprevir, CYP cytochrome P450, DCV daclatasvir, DSV dasabuvir, EBV elbasvir, GRZ grazoprevir, LDV ledipasvir, OBV ombitasvir, PTV paritaprevir, RBV ribavirin, SIM simeprevir, SOF sofosbuvir, VPV velpatasvir



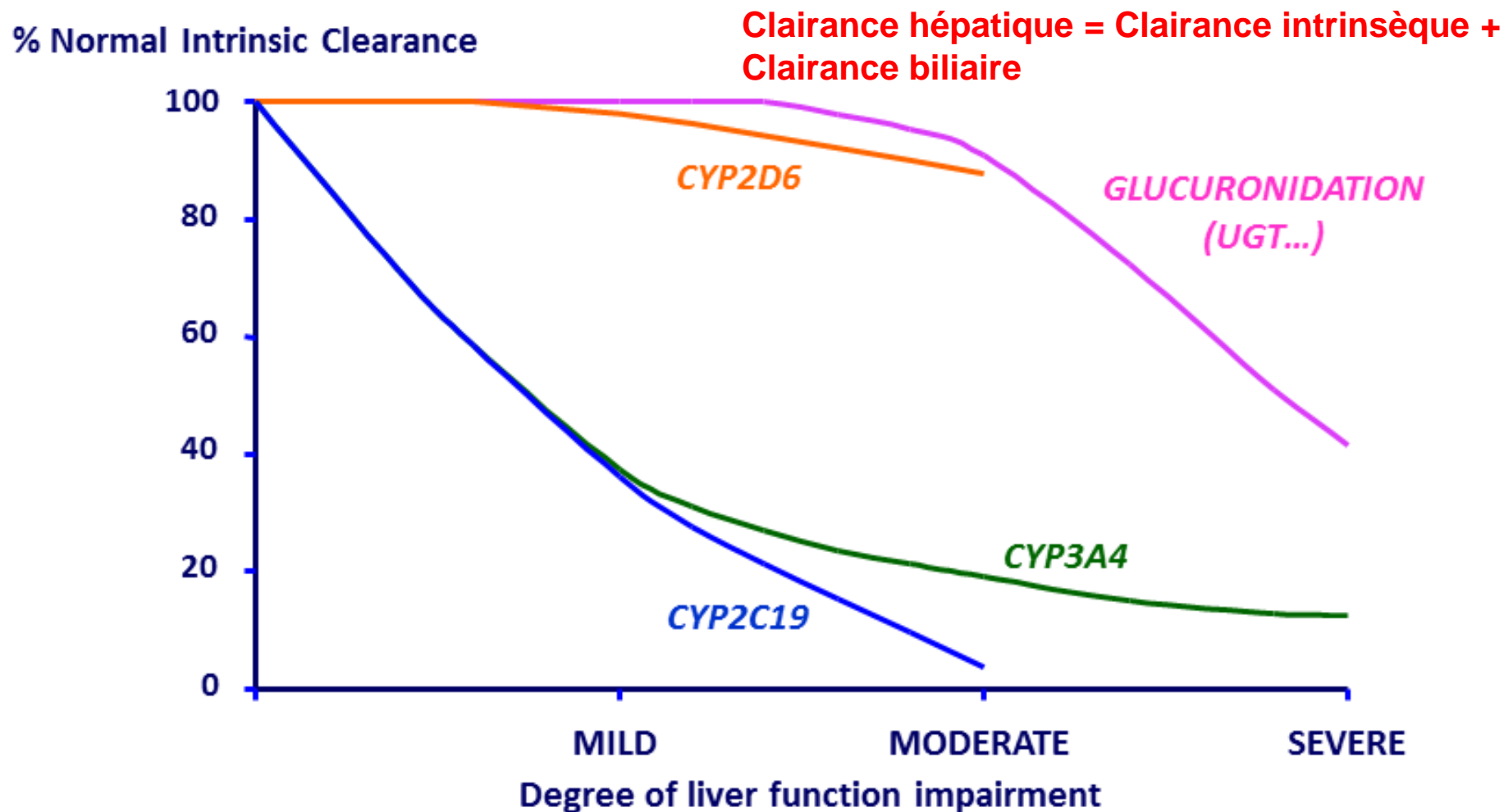


EJ Smolder et al. Drug Saf 2016

Fig. 2 Overview of the pathophysiological changes in patients with liver cirrhosis that influence drug metabolism and therefore the pharmacokinetics of drugs. CYP cytochrome P450, UGT uridine diphosphate-glucuronosyltransferase, ↓ indicates decrease, ↑ indicates increase

# IMPACT DE L'INSUFFISANCE HEPATIQUE SUR LA CLAIRANCE INTRINSEQUE (CLAIRANCE DE METABOLISATION HEPATIQUE)

## Impact de l'hépatopathie sur le clairance hépatique



# DRUG-DRUG INTERACTIONS (DDI) : LES DEUX MECANISMES PRINCIPAUX D'INDUCTION ET D'INHIBITION ENZYMATIQUE

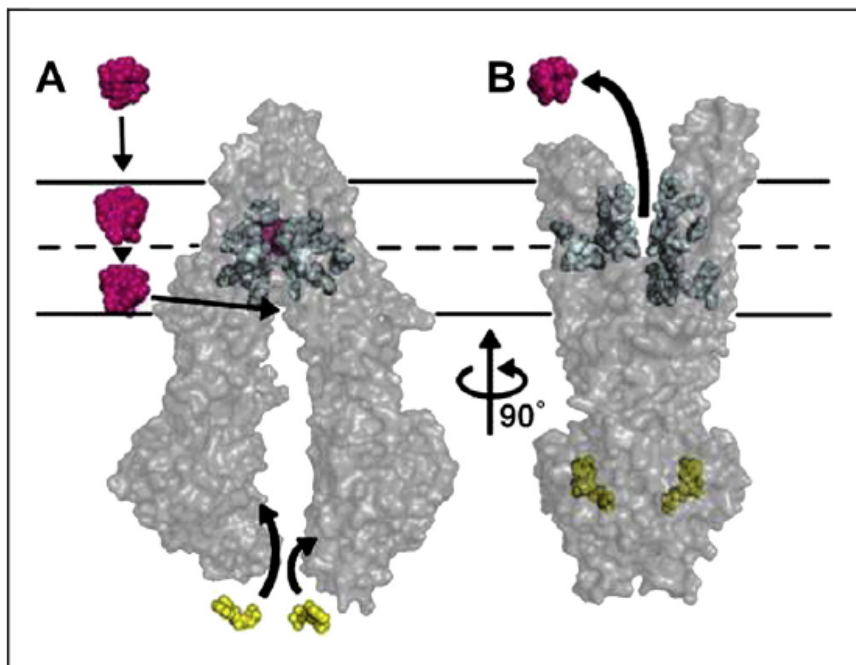
	INDUCTION	INHIBITION
Mécanisme impliqué	<p><b>Génétique (quantité d'enzyme augmentée via ARNm)</b></p> <p><b>CYP450 (3A), UGT, ABCB1 et MRP (possible activation des systèmes d'efflux)</b></p> <p><b>Possibilité d'auto-induction</b></p>	<p><b>Compétition entre deux substrats de la même enzyme (quantité d'enzymes normale), fixation de celui qui possède le plus d'affinité pour le site catalytique (Ki le plus faible) empêchant la métabolisation du substrat associé</b></p> <p><b>CYP450, UGT?, ABCB1? (possible inhibition des systèmes d'efflux)</b></p>
Mise en place	<p><b>Non immédiate 7 jours</b> car nécessite de traduire une information située au niveau du noyau de la cellule</p>	<p><b>Immédiate</b> (plus rapide que l'induction enzymatique), utilisation des deux médicaments entraînant l'interaction</p>
<b>Conséquences Pharmacocinétiques</b>		
Aire sous la courbe	Diminution	Augmentation
Clairance totale	Augmentation	Diminution
Temps de demi-vie d'élimination	Diminution	Augmentation
Activité pharmacologique	Sous-exposition risque d'échappement par pression de sélection	Surexposition risque de toxicité (attention pour les médicaments associés à l'inhibiteur enzymatique à marge thérapeutique étroite)
Effet de 1 <sup>er</sup> passage	Augmentation	Diminution
Conséquences cliniques	<p>Oui</p> <p>Avantages : interaction permettant une modulation en cas d'hépatotoxicité</p> <p>Inconvénients : adaptation des doses, régulation du mécanisme</p>	<p>Oui</p> <p>Avantages : interactions positives permettent la simplification des schémas posologiques (ARV)</p> <p>Inconvénients : tolérance de l'inhibiteur à prendre en compte</p>

# PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES MEDICAMENTS SUR LES ENZYMES DU CYTOCHROME P450

- Médicament est appelé **substrat** s'il est métabolisé par une enzyme.
- Il peut être **inducteur** de cette enzyme.
- Il peut être **inhibiteur** de cette enzyme.
- Il peut être **uniquement substrat**.
- Il peut être **uniquement inducteur ou inhibiteur enzymatique**.
- **Notion PUISSANCE** car seuls les inducteurs et les inhibiteurs enzymatiques puissants entraineront des conséquences PK/PD et cliniques

*D'après une communication Pr D. Breilh*

# LES PROTEINES D'EFFLUX



**Figure 1** Structure of Permeability Glycoprotein

Model of substrate transport by permeability glycoprotein (P-gp). **(A)** Substrate (magenta) partitions into the bilayer from outside the cell to the inner leaflet and enters the internal drug-binding pocket through an open portal. The residues in the drug-binding pocket (cyan spheres) interact with inhibitors and substrates in the inward-facing conformation. **(B)** Adenosine triphosphate (ATP) (yellow) binds to the nucleotide-binding domains, causing a large conformational change presenting the substrate and drug-binding site(s) to the outer leaflet/extracellular space. Adapted, with permission, from Aller et al. (2).

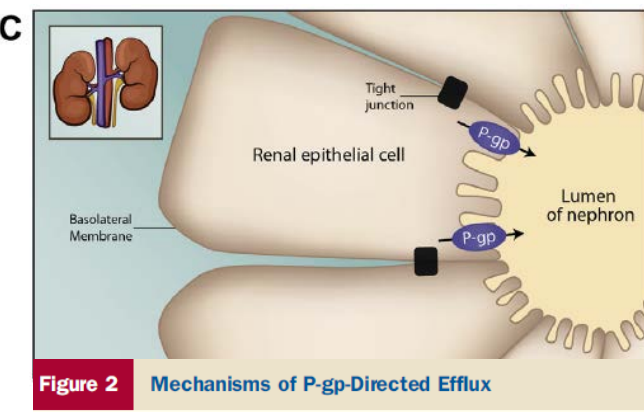
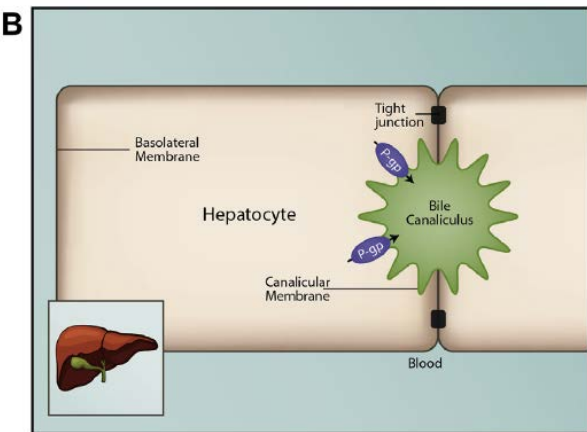
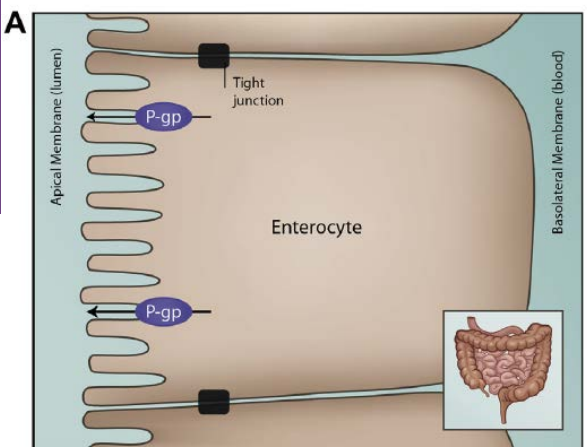
D'après une communication Pr D. Breilh

JD Wessler et al. JACC 2013;61:2495-502.

17<sup>es</sup> JNI, Lille, du 7 au 9 juin 2016

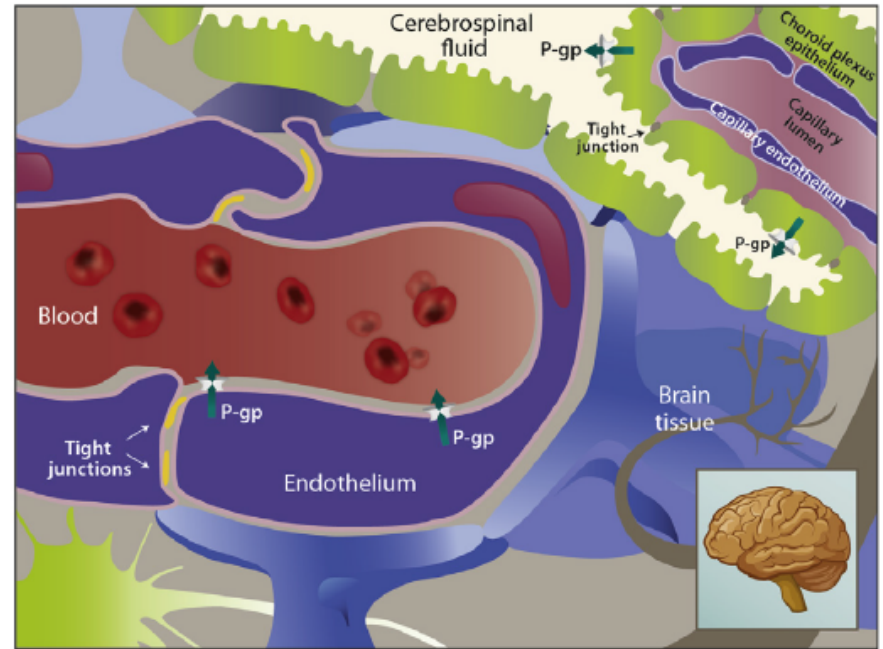
Name	Nomenclature	Chromosome	Protein (aa)	Domain arrangement <sup>a</sup>
<b>MDR/TAP subfamily</b>				
Pgp1, MDR1	ABCB1	7q21	1280	(TMD-ABC)2
TAP1	ABCB2	6p21.3	686	TMD-ABC
TAP2	ABCB3	6p21.3	748	TMD-ABC
Pgp3, MDR3	ABCB4	7q21	1279	(TMD-ABC)2
ABC7	ABCB7	Xq13.1-13.3	752	TMD-ABC
M-ABC1	ABCB8	7q35-36	718	TMD-ABC
BSEP, SPGP	ABCB11	2q24	1321	(TMD-ABC)2
<b>ALD subfamily</b>				
ALD, ALDP	ABCD1	Xq28	745	TMD-ABC
ALDL1, ALDR	ABCD2	12q11	740	TMD-ABC
PXMP1, PXMP70	ABCD3	1p21-22	659	TMD-ABC
PXMP1L, P70R	ABCD4	14q24.3	606	TMD-ABC
<b>MRP/CFTR subfamily</b>				
MRP1	ABCC1	16p13.12-13	1531	TMD0(TMD-ABC)2
MRP2, CMOAT	ABCC2	10q23-24	1545	TMD0(TMD-ABC)2
MRP3, MOAT-D	ABCC3	17q21.3	1527	TMD0(TMD-ABC)2
MRP4, MOAT-B	ABCC4	13q31-32	1325	(TMD-ABC)2
MRP5, MOAT-C	ABCC5	3q27	1437	(TMD-ABC)2
MRP6	ABCC6	16p13.1	1503	TMD0(TMD-ABC)2
CFTR	ABCC7	7q31	1480	(TMD-ABC)2
SUR1	ABCC8	11p15.1	1581	TMD0(TMD-ABC)2
SUR2	ABCC9	12p12.1	1549	TMD0(TMD-ABC)2
<b>ABC1 subfamily</b>				
ABC1	ABCA1	9q22-q31	2201	(TMD-ABC)2
ABC3, ABC-C	ABCA3	16p13.3	1704	(TMD-ABC)2
ABCR	ABCA4	1p22	2273	(TMD-ABC)2
KIAA0822	ABCA7	17	1581	(TMD-ABC)2
<b>White subfamily</b>				
ABC8 White	ABCG1	21q22.3	638	ABC-TMD
MXR1, BRCP, ABCP	ABCG2	4q22	655	ABC-TMD
<b>OABP subfamily</b>				
RNaseLI, OABP	ABCE1	4q31	599	(ABC)2
<b>ANSA subfamily</b>				
ANSA1			332	ABC
ANSA2			348	ABC
<b>GCN20 subfamily</b>				
ABC50	ABCF1	6p21.33	807	(ABC)2

# LOCALISATIONS DES PROTEINES D'EFFLUX DANS L'ORGANISME



**Figure 2** Mechanisms of P-gp-Directed Efflux

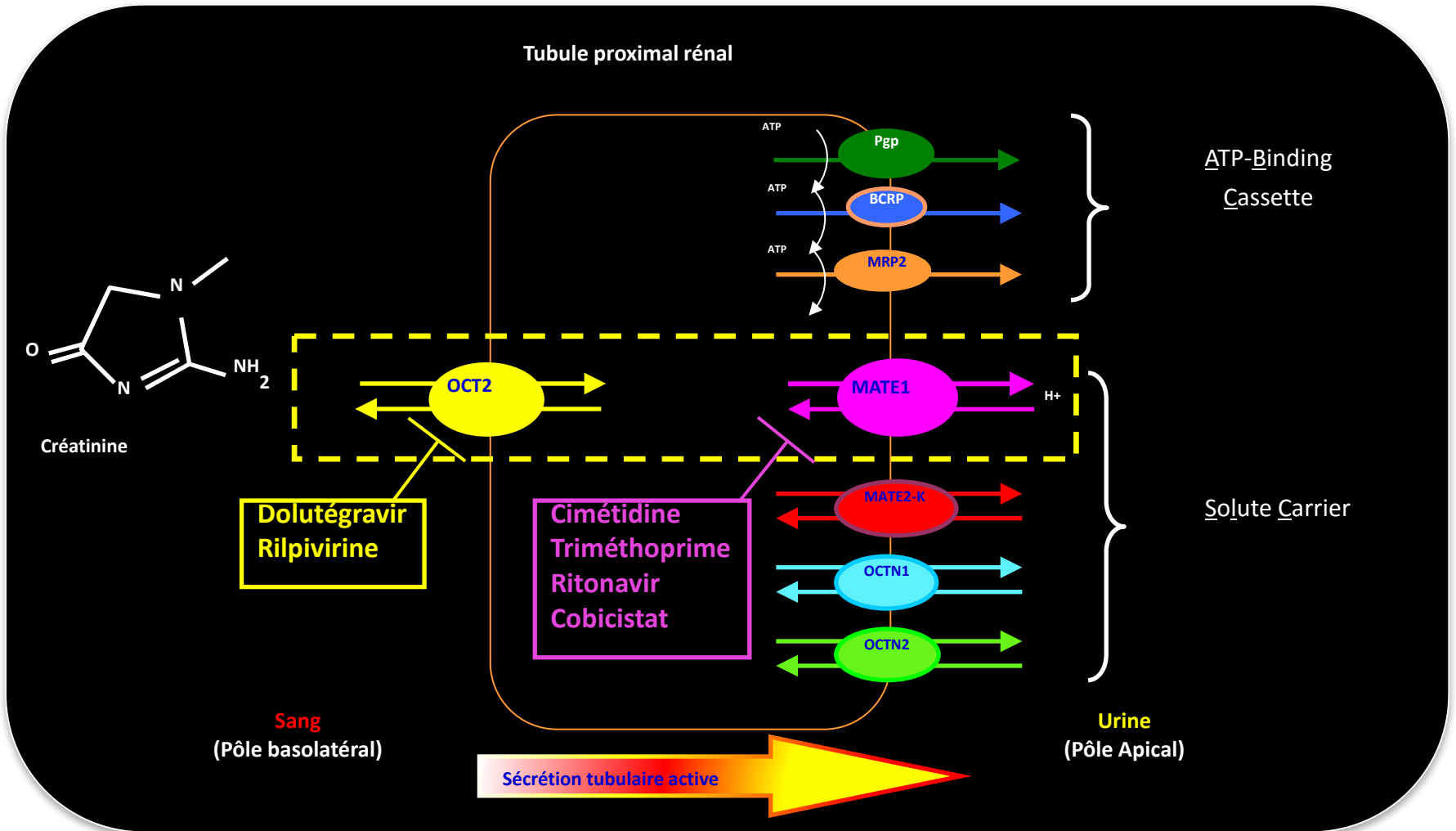
Permeability glycoprotein (P-gp) is found on the apical/luminal membrane of intestinal epithelial cells (A), the canalicular membrane of human hepatocytes (B), and the apical/luminal membrane of renal proximal tubule cells (C).



**Figure 3** The Localization of P-gp at the Blood Brain Barrier

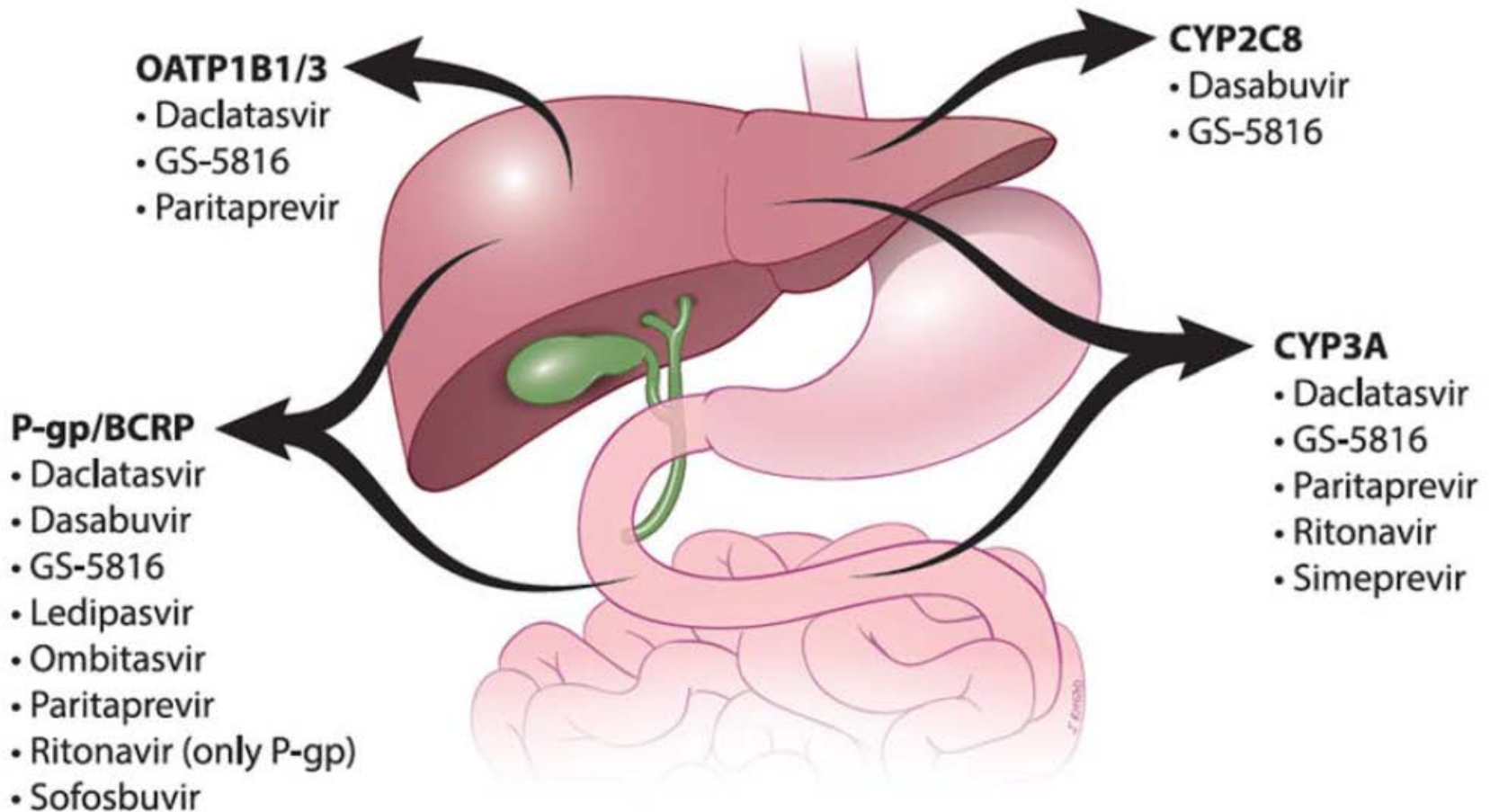
The blood-brain barrier (BBB) is formed by endothelial cells and sealed together by tight junctions; the blood-cerebrospinal fluid (CSF) barrier (BCSFB) is formed by epithelial cells of the choroid plexus. Tight junctions reduce drug transfer between blood and CSF, limiting the accessibility of the brain to polar drugs, unless they are transferred by transport systems. Permeability glycoprotein (P-gp) is an efflux transporter at the luminal membranes of the BBB and the BCSFB that removes drugs from brain interstitial fluid back to blood or into the CSF, thus preventing the drug from producing central nervous system effects. The clinical consequences of increased exposure in the brain may therefore be beneficial or harmful, depending on the drug. Adapted, with permission, from Eyal et al. (4).

# EFFETS DES MÉDICAMENTS SUR LES TRANSPORTS DANS LA CELLULE TUBULAIRE PROXIMALE RÉNALE



# CO-REGULATION DES MECANISMES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS : CYP450 ET PROTEINES EFFLUX

## Metabolic Pathways of Potential Drug-Drug Interactions for Direct Acting Antivirals





# PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES MEDICAMENTS SUR LES PROTEINES D'EFFLUX <sup>(1)</sup>

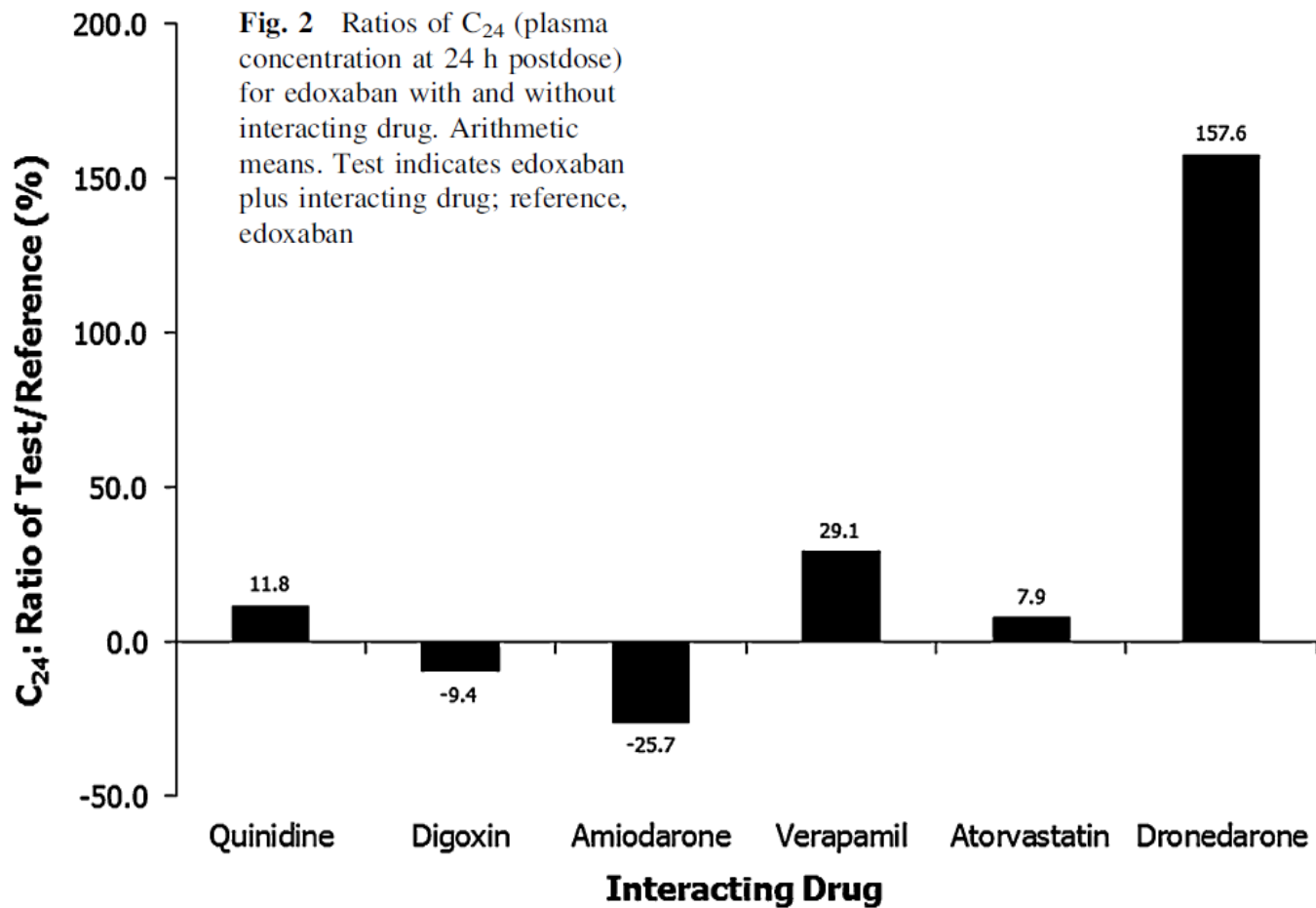
- Médicament est appelé **substrat** lorsqu'il est efflué hors de la cellule par cette protéine.
- Il peut être **inducteur** de cette protéine.
- Il peut être **inhibiteur** de cette protéine.
- Il peut être **uniquement substrat**.
- Notion de SPECIFICITE et d'AFFINITE.

## Cardiovascular Substrates (×), Inhibitors (+), and Strong Inhibitors (++) of Permeability Glycoprotein

Drug	Substrate	Inhibitor
<b>Antiarrhythmic agents</b>		
Amiodarone		++
Dronedarone		++
Quinidine	×	++
Verapamil	×	++
<b>Antihypertensive agents</b>		
Carvedilol		++
Nicardipine		++
<b>Statins</b>		
Atorvastatin	×	++

D'après une communication Pr D. Breilh

JD Wessler et al. JACC 2013;61:2495-502.



# PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES MEDICAMENTS SUR LES PROTEINES D'EFFLUX <sup>(2)</sup>

## P-gp Substrates, Inhibitors, and Inducers, Organized by Drug Class

Anticancer Agents	Cardiac Agents	Antimicrobial Agents	Rheumatologic/ Immunosuppressant Agents	Gastrointestinal Agents	HIV Protease Inhibitors	Neurologic Agents	Miscellaneous
Actinomycin D*	See Table 2	Azithromycin†	Cyclosporine*†‡	Cimetidine*†	Indinavir†	Amitriptyline†	Berberine*
Colchicine*		Clarithromycin†	Dexamethasone‡	Domperidone*	Lopinavir†	Carbamazepine‡	Conivaptan†
Daunorubicin*		Erythromycin*†	Everolimus*	Loperamide*	Maraviroc*	Chlorpromazine†	Elacridar†
Doxorubicin*‡		Itraconazole†	Methotrexate*	Omeprazole†	Nelfinavir†	Desipramine†	Fexofenadine*
Etoposide*		Ivermectin*†	Quinine*	Ondansetron*	Ritonavir†	Disulfiram†	Grapefruit juice†
Imatinib*		Ketoconazole†	Tacrolimus*†		Saquinavir†	Doxepin†	Isoflavones†
Irinotecan*		Mefloquine†			Tipranavir‡	Fluphenazine†	Orange juice†
Lapatinib*		Ofloxacin†				Haloperidol†	Progesterone†
Mitomycin C*		Posaconazole*				Imipramine†	Quercetin†
Nilotinib*		Quinolones*				Lidocaine*	Saxagliptin*
Paclitaxel*		Rifampin*†‡				Phenytoin‡	St. John's wort‡
Tarividar†						Sertraline†	Terfenadine*
Taxol*						Varenicline†	Testosterone†
Topotecan*						Venlafaxine‡	Tolvaptan*
Valspodar†							Troglitazone†
Vinblastine*							
Vincristine*							

JD Wessler et al. JACC 2013;61:2495-502.

# DRUG-DRUG INTERACTION : QUELLES PRECAUTIONS? <sup>(1)</sup>

- Anticiper et apprendre à les hiérarchiser.
- Connaître les pathologies (patients fragilisés) et les propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques des médicaments (marge thérapeutique étroite) concernés par les DDI.
  - Facteurs de risque :
    - Nombre de médicaments,
    - Propriétés spécifiques des médicaments utilisés et des patients concernés.
  - Médicaments concernés : anticoagulants oraux, ARV, cytotoxiques, immunosuppresseurs, antidiabétiques...
- Suivre l'effet clinique et l'exposition plasmatique des médicaments concernés par IM.
- Détecter et suivre les effets indésirables classiques voire spécifiques.
  - Torsades de pointes, et tous les EI cardiovasculaires.
  - Rhabdomyolyse,
  - Augmentation des transaminases
  - NFS : neutropénie
- Choisir des alternatives thérapeutiques.
- Adapter les doses individuellement
  - Pharmacocinétique,
  - Algorithmes décisionnels utilisant des éléments pharmacogénétiques.

## Key Points

All drugs used in hepatitis C virus (HCV) treatment can be used in patient with compensated liver cirrhosis (Child-Pugh score A).

All drugs used in HCV treatment can be used in patients with moderate renal insufficiency (glomerular filtration rate [GFR]  $\geq 30$  mL/min).

In patients with GFR  $\leq 29$  mL/min or advanced liver disease, HCV drugs might be contraindicated or dosage adjustments may be necessary.

# DRUG-DRUG INTERACTION : QUELLES PRECAUTIONS? <sup>(2)</sup>

- **Rechercher et anticiper**
  - **Connaitre**
    - propriétés pharmacocinétiques et/ou PK/PD des médicaments impliqués dans IM.
    - profils de biotransformations précis et les profils de tolérance/toxicité.
    - co-variables impliquées dans la variabilité PK et notamment recherche les co-variables pharmacogénétiques/PK et effets indésirables.
- **Comprendre les mécanismes impliqués dans les DDI (induction ou inhibition enzymatique).**
- **Evaluer le risque avec les traitements utilisés**
  - Difficulté car soumis à une importante variabilité...
  - Connaître les caractéristiques physiopathologiques des patients.
  - Connaître les modifications pharmacocinétiques attendues chez les patients.

*D'après une communication Pr D. Breilh*

**Table 2. Recommendations for Diagnosis and Management of HIV Infection in Patients With Cancer**

- Patients with cancer should be screened for HIV infection.
- Treatment of HIV infection in patients with cancer should be started immediately, if possible, regardless of CD4 count.
- In patients with cancer, decisions regarding treatment of HIV should be individualized according to the cancer treatment plan (chemotherapy, radiotherapy, or surgery), liver or renal disease, potential adverse drug effects (eg, rash, gastrointestinal intolerance, bone marrow suppression, peripheral neuropathy, or mitochondrial dysfunction), potential for drug–drug interaction with other medications, and patient preference.
- If there is a risk for overlapping toxic effects or clinically relevant interactions between ART and chemotherapy or other drugs, a change in the ART regimen should be considered.
- Careful attention must be paid to monitoring the virologic response to ART, which often gets forgotten during oncology visits and admissions.
- In patients with cancer and HIV, standard prophylaxis against opportunistic infections should be tailored and expanded with other antimicrobials required for specific chemotherapy regimens or HSCT.

Abbreviations: ART, antiretroviral therapy; HIV, human immunodeficiency virus; HSCT, hematopoietic stem cell transplant.

**Table 3. Unmet Clinical and Research Needs Related to Management of HIV Infection in Patients With Cancer and Management of Cancer in Patients With HIV Infection**

Clinical

Routine HIV screening in cancer centers.

Systematic and aggressive cancer screening of HIV-infected patients.

Improvement of cancer prevention capabilities and access to cancer treatment for HIV-infected patients.

Early detection and treatment of coinfections caused by carcinogenic viruses (eg, hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human papillomavirus) in cancer patients with HIV.

Research

Inclusion of HIV-infected cancer patients in clinical trials of both cancer drugs and ART.

Characterization of drug interactions between ARTs and chemotherapy agents, including newer agents.

Well-designed studies of antimicrobial prophylaxis.

Abbreviations: ART, antiretroviral therapy; HIV, human immunodeficiency virus.

# DRUG-DRUG INTERACTION : QUELLES PRECAUTIONS? <sup>(3)</sup>

- « ... il est important d'évaluer surtout les facteurs qui réduisent ou augmentent le risque chez un patient donné, plutôt que l'interaction elle-même, telle que décrite dans la littérature... ».
- Hansten's & Horns, 1997*
- Activité de pharmacie clinique : analyse de l'ordonnance revêt une place prépondérante (conciliation des traitements médicamenteux, entretiens pharmaceutiques...)