



Pragmatico-cinétique et Pratico-dynamie

Session DPC
Dr LANOIX Jean-Philippe
CHU Amiens-Picardie



Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Lanoix Jean-Philippe

Titre : Pragmatico-cinétique et Pratico-dynamie

L'orateur ne souhaite pas répondre

Consultant ou membre d'un conseil scientifique

OUI NON

Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents : *Drugs, Gilead, MSD*

OUI NON

Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations : *BMS, Gilead, MSD, ViiV, Sanofi, Astellas, Janssens, Cardiome*

OUI NON

Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI NON

*-eurs puissants

Inducteurs +

- Rifampicine
- Carbamazépine,
- Dexaméthasone
- (Phénobarbital, phénitoïne)

- Millepertuis



- = risque de sous-dosage

Inhibiteurs -

- Antifongiques azolés
- Macrolides (sauf spiramycine)
- Anti-protéases (VIH, VHC)

- Jus de pamplemousse

- = risque de surdosage

Définition

Pour être retenue, une interaction doit avoir une **traduction clinique significative, décrite ou potentiellement grave**, c'est-à-dire susceptible de :

- provoquer ou majorer des **effets indésirables**,
- ou entraîner, par réduction de l'activité, une **moindre efficacité** des traitements.

Source ANSM <http://ansm.sante.fr>

Quatre niveaux de contrainte

Contre-indication	La contre-indication revêt un caractère absolu . Elle ne doit pas être transgressée
Association déconseillée	L'association déconseillée doit être le plus souvent évitée , sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque. Elle impose une surveillance étroite du patient.
Précaution d'emploi	C'est le cas le plus fréquent. L'association est possible dès lors que sont respectées, notamment en début de traitement les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, biologique, ECG, etc...).
A prendre en compte	Le risque d'interaction médicamenteuse existe. Il correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables. Aucune recommandation pratique ne peut être proposée. Il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association.

Problématiques

1. **Interactions inconnues** : médicaments/aliments cachés
2. **Interactions incontournables** : quand on a pas le choix
3. **Contre-indications** : quand le patient pose problème
4. **Nouvelles interactions** : médicaments nouveaux = mécanismes peu connus

Cas de M. K 65 ans

- **VIH depuis 1995, cs pour échec thérapeutique sous STR**
- **« Automédication » par IPP pour des brûlures épigastriques**
- **Résistance à la rilpivirine**

- **Comment échapper aux contre-indications ignorées !?**
- ***Article 8 (code de déontologie) : Il doit, sans négliger son devoir d'assistance morale, limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins.***
- ***Primum non nocere***

Parenthèse juridique

- La prescription contre-indiquée (ou hors-AMM) n'est pas une faute professionnelle en soit si elle est justifiée pour le bien du patient et qu'il en est **informé**
- **Chambre civile de la cours de cassation (12 juin 2012) : « Le non-respect par un médecin du devoir d'information dont il est tenu envers son patient cause à celui auquel cette information était légalement due un préjudice que (...) le juge ne peut laisser sans réparation »**

Cas de M. X 54 ans

- **ATCD BPCO stade II et d'IDM l'an dernier sous ticagrelor + simvastatine + IEC**
- **Adressé pour toux, lésions pulmonaires scannographiques et 3 cultures + à M. avium**
- **Pour quel traitement opteriez-vous?**
 - Clarithromycine + Rifampicine + Amikacine
 - Clarithromycine + Rifampicine + Moxifloxacine
 - Moxifloxacine + Rifampicine + Amikacine

*-eurs puissants

Inducteurs +

- Rifampicine
- Carbamazépine,
- Dexaméthasone
- (Phénobarbital, phénitoïne)

- Millepertuis

- = risque de sous-dosage

Inhibiteurs -

- Antifongiques azolés
- Macrolides (sauf spiramycine)
- Anti-protéases (VIH, VHC)

- Jus de pamplemousse

- = risque de surdosage

*-eurs puissants

Inhibiteurs -

- Antifongiques azolés
- Macrolides (sauf spiramycine)
- Anti-protéases (VIH, VHC)

- Jus de pamplemousse

- = risque de surdosage

Associations contre-indiquées à connaître

Augmentation de la toxicité :

- **Simvastatine, ticagrelor – Clarythromycine** (attention autres macrolides)
- **Colchicine, ergot de seigle, ... - Clarythromycine**
- **Médicaments allongeant le QT – Voriconazole**
- **IMAO – Linezolid** (2 sem)
- **Méthotrexate – Cotrimoxazole** (aussi aspirine >1g pour fortes doses Méthotrexate)

*-eurs puissants

Inducteurs +

- Rifampicine
 - Carbamazépine,
 - Dexaméthasone
 - (Phénobarbital, phénitoïne)
 - Millepertuis
-
- = risque de sous-dosage

Associations contre-indiquées à connaître

Baisse d'efficacité :

- Rilpivirine – Anticonvulsivants ou Dexaméthasone (>1j) (Rifampicine)
- Voriconazole – Rifampicine (ou carbamazépine, phénobarbital)
- Praziquantel ou IP/r – Rifampicine
- Contraception orale – Rifamycines
- Rilpivirine – IPP

Me Y, 38 ans

- **Mariée 2 enfants, infirmière fumeuse**
- **Sous AVK au long cours pour EP récidivantes**
- **Contraception orale**
- **Après un contage dans le service avec un patient bacillifère son IDR passe de 5mm à 18mm**
- **Vous décidez de démarrer un traitement de 3 mois par INH-RIF.**
- **Quelles précautions prenez-vous ?**

Me Y, 38 ans

- Vous la voyez quelques semaines après la fin du traitement. Elle a été opérée d'un hématome du psoas.
- Vous lui aviez bien dit de prendre des précautions mécaniques pour ses rapports.
- Vous avez bien monitoré son INR à l'introduction du traitement et augmenté les doses d'AVK à cause de l'induction.
- Il faut aussi penser à **l'arrêt de l'induction** (qui prend quelques semaines)

Associations alimentaires à chercher !

- **Chou – AVK**
- **Produits laitiers (et fer) – quinolones (ciprofloxacine 50%), aussi levothyroxine**
- **Millepertuis (Sd dépressifs mineurs) – inh protéases, anti-intégrases (aussi AVK, anti-épileptiques)**
- **Acide folique – Sulfadiazine**
- **Aliments hypokaliémiants (laxatifs): rhubarbe, ricin, sene**

Automédications à chercher

- **Alginate-Bicarbonate et autres pansements gastriques : médicament à prendre à distance (2h avant, 6h après)**
- **Pantoprazole**
- **AINS : diminution du DFG (sujet âgé ++)**

Cas de M. C 83 ans

- Patient immunodéprimé sous corticoïdes pour myasthénie
- ATCD de QT long
- Adressé dans le service pour une mycobactériose cutanée à *M. chelonae*
- Allongement de $\approx 200\text{ms}$ du QT sous FQ !

Prescriptions contre-indiquées à ne pas méconnaître

- Myasthénie : Aminosides, cycline IV, colimycine, macrolides, ...
- Allongement du QT : moxifloxacine, clarithromycine, spiramycine IV, halofantrine, attention aux hypokaliémiants, ...
- Nouveau-né <1mois : cotrimoxazole, sulfadiazine, ...
- Déficit en G6PDH : cotrimoxazole, sulfadiazine, nitrofurantoïne, primaquine, ...

Interactions par mécanismes moins connus

Les transporteurs

P-gp : glycoprotéine p, transporteur d'efflux ubiquitaire

- Ex : RIF / TAF : induction P-gp (transporteur TAF) = diminution 35% [ICellulaire] de TAF

OAT (organic anion transporter) : transporteur rénal de la créatinine

- Ex : cobisistat

Aides à la prescription



Aides à la prescription

En ligne

- **Tous médicaments : thésaurus de l'ANSM (référence nationale), Vidal®, Info-médicaments.com, Thériaque, ...**
- **VIH : Université de Liverpool, COREVIH Aquitaine (VIH-InterAct)**
- **VHC : Université de Liverpool (www.hep-druginteractions.org)**

Papier

- **Vidal®**
- **VHC : site de l'AFEF**
- **Revue prescrire : hors-série interaction médicamenteuse (thématique)**



Synthèses des recommandations thérapeutiques illustrées d'arbres décisionnels résumant systématiquement la démarche thérapeutique du diagnostic au traitement.

Accéder à VIDAL Recos



Besoin d'une présentation rapide ou d'un rappel sur une fonction spécifique de VIDAL Hoptimal ? Découvrez le tutoriel VIDAL Hoptimal et optimisez à votre rythme son utilisation.

Accéder à la vidéo du tutoriel VIDAL Hoptimal



Base de connaissances sur les principales intoxications aiguës médicamenteuses mais également non médicamenteuses telles que les plantes, les champignons, les produits ménagers ou les aliments.

Accéder à VIDAL Tox'in



Le British National Formulary :

Accéder à la recherche BNF

Accéder à la recherche BNF



Base harmonisée des Dispositifs Médicaux Implantables permettant une identification facilitée des DMI grâce à un libellé harmonisé.

Accéder à la recherche DMI



Le British National Formulary for Children :

Accéder à la recherche BNFc

Accéder à la recherche BNFc



Informations pratiques : adresses et liens utiles, liste de produits dopants, liste de produits pouvant être prescrits par les sages-femmes, coordonnées des centres de pharmacovigilance, calendrier vaccinal...

Accéder aux Annexes VIDAL



UpToDate, la première base mondiale d'aide à la décision clinique :

Search UpToDate

Si vous n'êtes pas encore abonné, cliquez ici et découvrez UpToDate



**Vous voulez simplement contrôler
les médicaments de votre armoire
à pharmacie ...**

CONTRÔLE MULTI-PRODUIT

Cet outil vous permet de **créer une ordonnance virtuelle** dans laquelle vous avez la possibilité d'ajouter plusieurs produits.

Le contrôle multi-produit vous **alerte sur les éventuelles interactions** entre ces médicaments.

Vous pouvez également **ajouter une ou plusieurs pathologies et allergies** vous concernant qui seront prises en compte dans le contrôle.

ENTRER >

RECHERCHE RAPIDE

La recherche rapide vous **donne accès aux informations disponibles** pour un produit, issu du résultat de votre recherche.

ENTRER >

Consulter les informations officielles sur les médicaments,

Trouver le princeps de votre générique,

Valider les qualités des produits de votre armoire à pharmacie pour vos pathologies,

Vérifier les contre indications, les effets secondaires des produits de votre armoire à pharmacie,

Contrôler votre ordonnance car vous avez oublié de dire à votre médecin que vous aviez déjà une prescription pour une autre pathologie.

Le moteur infos-medicaments.com répond à vos questions en ligne en s'appuyant sur les données de la Base sur les médicaments Claude Bernard ®



**CE SITE NE PEUT EN AUCUN
CAS REMPLACER NI VOTRE
MÉDECIN NI VOTRE PHARMACIEN**

Infos-Médicaments

CONTRÔLE MULTI-PRODUIT

Cet outil vous permet de **créer une ordonnance virtuelle** dans laquelle vous avez la possibilité d'ajouter plusieurs produits.

Le contrôle multi-produit vous **alerte sur les éventuelles interactions** entre ces médicaments.

Vous pouvez également **ajouter une ou plusieurs pathologies et allergies** vous concernant qui seront prises en compte dans le contrôle.

[ENTRER >](#)

CONTRÔLE MULTI-PRODUIT



MON PROFIL

AGE 25 an(s)
SEXE Masculin

GROSSESSE Non
ALLAITEMENT Non

[MODIFIER >](#)


MES PATHOLOGIES

[AJOUTER >](#)

Non renseignées



MES ALLERGIES

[AJOUTER >](#)

Non renseignées



MÉDICAMENTS PRESCRITS

Recherche produit :



- RIFADINE 300MG GELULE 30
 Gélule 9000 mg ou 30 gélules ou 9 g
 ▶ Supprimer de l'ordonnance ▶ Informations BCB ▶ Notice ANSM
- ZITHROMAX 250MG CPR 6
 Comprimé pelliculé 1500 mg ou 6 comprimés ou 1,50 g
 ▶ Supprimer de l'ordonnance ▶ Informations BCB ▶ Notice ANSM

[CONTRÔLER](#)


CONTRÔLE MULTI-PRODUIT

MÉDICAMENTS PRESCRITS



CONTRE-INDICATION et PRECAUTIONS D'EMPLOI

- RIFADINE 300MG GELULE 30 **est contre-indiqué**
- ZITHROMAX 250MG CPR 6 **nécessite une précaution d'emploi**

MODIFIER >

AJOUTER >



Veillez consulter votre médecin ou votre pharmacien

CONT
MULTI-P

Cet outil vous permet
ordonnance virtuelle de
la possibilité d'ajouter

Le contrôle multi-produit
éventuelles interactions
médicaments.

Vous pouvez également
plusieurs pathologies
vous concernant qui
compte dans le co

ENTR

Recherche ciblée

+ ac. Clavulanique

ALPHA BLOQUANTS

ANESTHESIQUES

ANTALGIQUES

ANTIACIDES

ANTIARYTHMIQUES

ANTIBIOTIQUES

ANTICANCEREUX

ANTICOAGULANTS - ANTIAGREGANTS

ANTIDEPRESSEURS

ANTIDIABETIQUES ORAUX

ANTIEPILEPTIQUES - ANTICONVULSIVANTS

ANTIFONGIQUES

ANTIGOUTTEUX

ANTIHISTAMINIQUES

ANTIHYPERTENSEURS

ANTIINFLAMMATOIRES

ANTIMIGRAINEUX

ANTIMYCOBACTERIENS

ANTIPALUDIQUES

ANTIPARASITAIRES

ANTIULCEREUX

ANTIVIRAUX

ANXIOLYTIQUES

BIPHOSPHONATES

CONTRACEPTIFS

HORMONES GONADOTROPES

HYPNOTIQUES

HYPOLIPEMIANTS

IMMUNOSUPPRESSEURS

NEUROLEPTIQUES

PRODUITS DE SUBSTITUTION

SEVRAGE TABAGIQUE

THYMOREGULATEURS

TROUBLES DE L'ERECTION

ANTI-DIARRHEIQUES/EMETIQUES

DIVERS

DROGUES

PLANTES ET ALIMENTATION

Ac

Recherche ciblée

ALPHA BLOQUANTS

ANESTHESIQUES

ANTALGIQUES

ANTIACIDES

ANTIARYTHMIQUES

ANTIBIOTIQUES

ANTICANCEREUX

ANTICOAGULANTS - ANTIAGREGANTS

ANTIDEPRESSEURS

ANTIDIABETIQUES ORAUX

ANTIEPILEPTIQUES - ANTICONSULSIVANTS

ANTIFONGIQUES

ANTIGOUTTEUX

Interactions

[<<< Retour](#)

LÉGENDE :

Association contre-indiquée et non recommandée (= déconseillée)

Aucune interaction connue
Mais n'en exclut pas l'existence

Association avec précautions d'emploi
Variation des concentrations des ARTV et/ou des traitements associés ou majoration des effets indésirables

Non documenté

DROGUES

	ABC	AZT	DDI	FTC	TDF	3TC	EFV	ETR	RPV	NVP	ATV	DRV	FPV	IDV	LPV/RTV	RTV	SQV	TPV	T20	MVC	EVG/COBI	DTG	RAL	
Amphétamines	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cocaine	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ecstasy (MDMA)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Gamma-hydroxybutyrate (GHB)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Héroïne	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
TH-cannabinoïde	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Mephedrone (4-MEC)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Conseils DROGUES

Having trouble viewing the interactions? Click here for the Interaction Checker Lite.

HIV Drugs	Co-medications	Drug Interactions
<input type="text" value="Search HIV drugs..."/>	<input type="text" value="Search co-medications..."/>	<input type="checkbox"/> Check HIV/HIV drug interactions Switch to table view
<input checked="" type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Class <input type="radio"/> Trade	<input checked="" type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Class <input type="radio"/> Trade	Reset Checker
<input type="checkbox"/> Lopinavir	<input type="checkbox"/> Azathioprine	<div style="background-color: red; color: white; text-align: center; padding: 5px;">Do Not Co-administer</div>
<input type="checkbox"/> Maraviroc	<input checked="" type="checkbox"/> Azithromycin	Rilpivirine/FTC/TAF
<input type="checkbox"/> Nevirapine	<input type="checkbox"/> Baclofen	Boceprevir
<input type="checkbox"/> Raltegravir	<input type="checkbox"/> Basiliximab	More info
<input type="checkbox"/> Rilpivirine	<input type="checkbox"/> Bedometopone	<div style="background-color: orange; text-align: center; padding: 5px;">Potential interaction</div>
<input checked="" type="checkbox"/> Rilpivirine/FTC/TAF	<input checked="" type="checkbox"/> Bedaquiline	Rilpivirine/FTC/TAF
<input type="checkbox"/> Ritonavir	<input type="checkbox"/> Belatacept	Bedaquiline
<input type="checkbox"/> Saquinavir	<input type="checkbox"/> Bendroflumethazide	More info
<input type="checkbox"/> Stavudine (d4T)	<input type="checkbox"/> Benserazide	<div style="background-color: yellow; text-align: center; padding: 5px;">Potential Weak interaction</div>
<input type="checkbox"/> Tenofovir-DP	<input type="checkbox"/> Benzimidazole	Rilpivirine/FTC/TAF
<input type="checkbox"/> Tigranavir	<input type="checkbox"/> Bepridil	Azithromycin
<input type="checkbox"/> Zidovudine (AZT/ZDV)	<input type="checkbox"/> Betamethasone	More info

Generate a personalised report in PDF format

Report ID:

[Download PDF](#)

Having trouble viewing the page?

HIV Drugs

Search HIV drugs...

A-Z Class Trade A-Z

- Lopinavir
- Maraviroc
- Nevirapine
- Raltegravir
- Rilpivirine
- Rilpivirine/FTC/TAF
- Ritonavir
- Saquinavir
- Stavudine (d4T)
- Tenofovir-DF
- Tigranavir
- Zidovudine (AZT/ZDV)

Generate a personalised report in PDF format

HEP iChart app users - please update to the newest version to ensure up-to-date information

HEP Drug Interaction Checker

Access our comprehensive, user-friendly, free drug interaction charts. Providing clinically useful, reliable, up-to date, evidence-based information

[Start Now](#) 

	Daclatasvir	Eloasvir/Grazoprevir	Ledipasvir/Sofosbuvir	CBV/PTV/r + DSV	Simeprevir	Sofosbuvir
Amiodarone	Do Not Coadminister	Potential Interaction	Do Not Coadminister	Do Not Coadminister	Potential Interaction	Do Not Coadminister
Antacids	No Interaction Expected	No Interaction Expected	Potential Interaction	No Interaction Expected	No Interaction Expected	Potential Interaction
Aspirin	No Interaction Expected	No Interaction Expected	No Interaction Expected	No Interaction Expected	No Interaction Expected	No Interaction Expected

Report ID: [Download PDF](#)

Pour aller plus loin...

- **Associations déconseillées ?**
- **Quel effet clinique ??**
 - RIF-EFV : Mais maintenant on augmente les doses de RIF et on diminue les dose d'EFV... que faire ?
- **SURVEILLER : Faire des dosages ++**

Conclusion

Dans les limites fixées par la loi et compte tenu des données acquises de la science, ***le médecin est libre de ses prescriptions*** qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance.

Il doit, sans négliger son devoir d'assistance morale, ***limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire*** à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins.

Il doit tenir compte des ***avantages, des inconvénients et des conséquences*** des différentes investigations et thérapeutiques possibles.

Merci

- **Youssef Benis – Pharmacologue**
- **Nour LeDue – Juriste**
- **Comité d'organisation JNI**
- **Infectio-DPC**
- **A vous – Pour votre attention**

