



Hôpital du Valais
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux
Zentralinstitut der Spitäler

Pharmacothérapie

Interactions médicamenteuses : cas pratiques

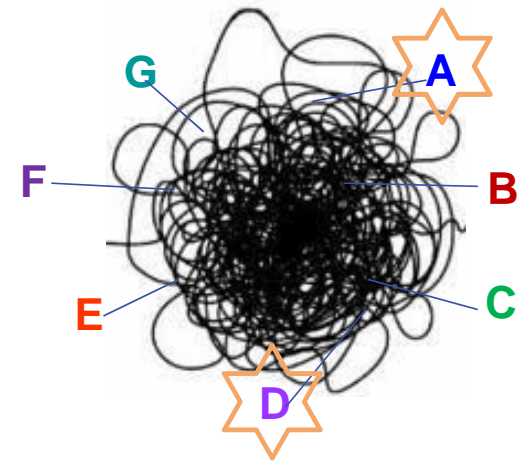
Dr Anne-Laure Sidler-Moix & Mme Viviane Amos Aegerter
Pharmacie ICH – avril 2019



- **Interactions médicamenteuses (IA)... parfois un sac de nœuds**

- **Pertinence clinique ?**

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





- **Critères liés au principe actif**
 - Marge thérapeutique étroite
 - Taux plasmatiques minimaux nécessaires

- **Critères liés au patient**
 - Fonction rénale, hépatique
 - Déficit enzymatique
 - Polymorbidité, âge avancé
 - Poids, taille

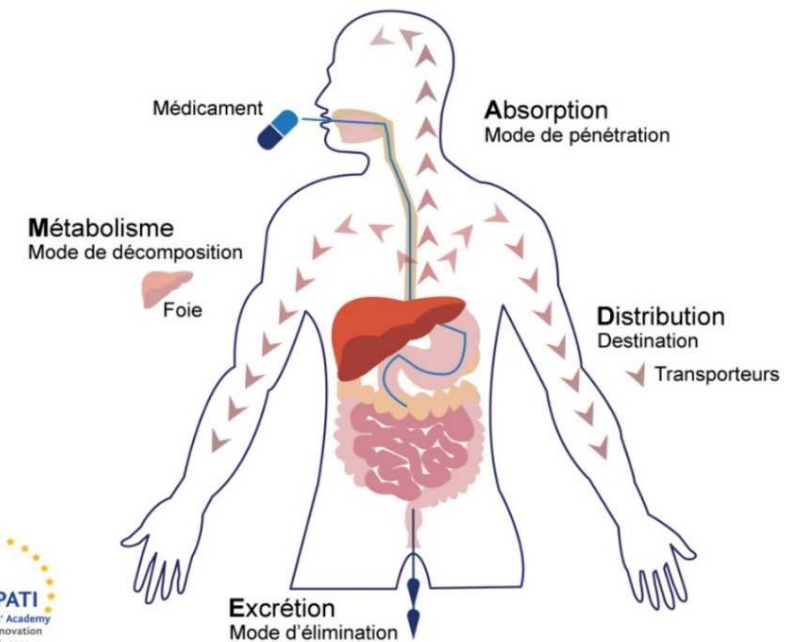


- **Interactions pharmacodynamiques :**

- Effets divergents
- Addition d'effets convergents

- **Interactions pharmacocinétiques :**

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





- **Patiente de 87 ans hospitalisée pour réadaptation après une fracture du col huméral sur chute**
- **Multiples co-morbidités et antécédents**
 - Hypertension artérielle vasculaire
 - Fibrillation auriculaire anticoagulée - Sp AVC,
 - Epilepsie - Sp pose de pace-maker
 - Etat anxio-dépressif - ...
 - Ostéoporose
 - Atteinte cognitive modérée d'allure



Vignette 1 - médicaments

Date	Médicament		Ma	Mi	So	Nu
10.01	Atorvastatine 20 mg	cpr			1	
10.01	Calcimagon D3 500/400	cpr	1	1		
25.01	Citalopram 20 mg	cpr	0.5			
10.01	Dafalgan 1 g	cpr	1	1	1	
10.01	Lexotanil 1.5 mg (bromazépam)	cpr				1
10.01	Phenhydan 100 mg (phénytoïne)	cpr	1	1	1	
10.01	Sintrom mitis 1 mg (acénocoumarol)	cpr			formulaire	
10.01	Tenormin mite 50 mg (aténolol)	cpr	1			
10.01	Distraneurin caps (192 mg) (clométhiazol)	caps	R			
10.01	Lexotanil 1.5 mg	cpr	R			
10.01	Movicol (macrogol)	sach	R			
10.01	Tramadol gtt (12.5 mg / push)	mg	R			

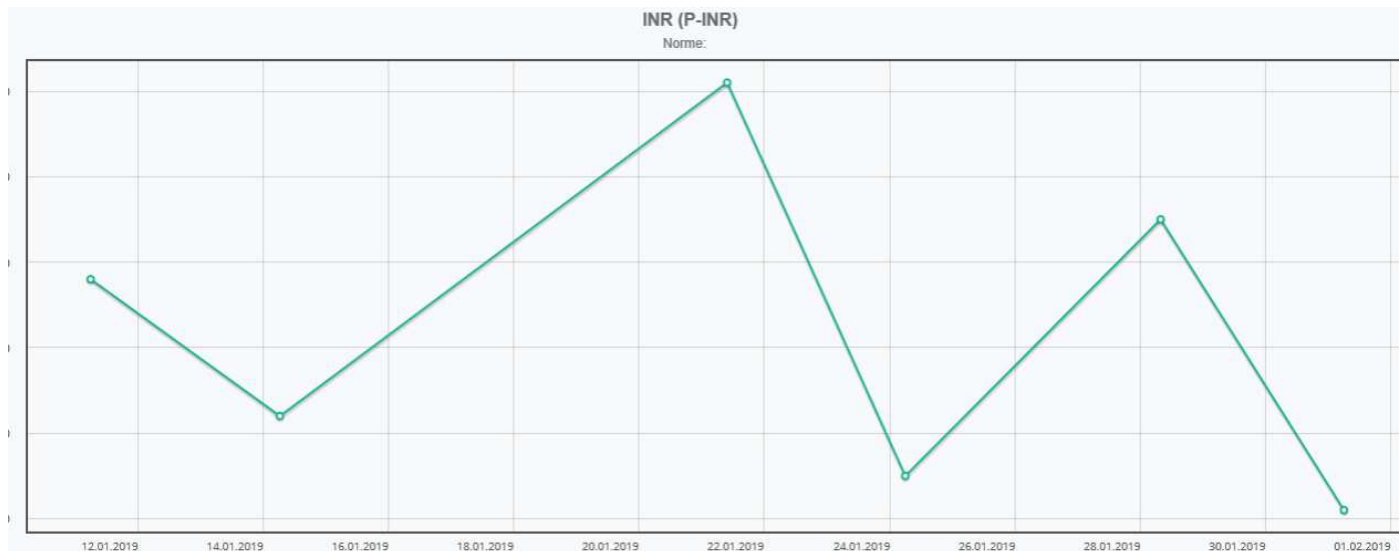


Vignette 1 - labo

- **Labo**

DFG = 120 ml / min / 1.73 m2 (stable)

Date	11.01	14.01	16.01	21.01	24.01	28.01	31.01
INR	3.8	2.2	1.4	6.1	1.5	4.5	1.1





Vignette 1 : Quizz

- **La valeur d'INR fluctue en dents de scie car ...**

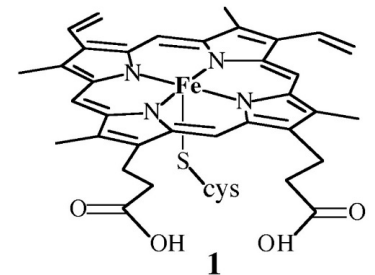
1. La patiente ne prend probablement pas son **traitement** de manière régulière



2. La patiente a sûrement mangé des **épinards** ou des **brocolis**



3. Il se passe quelque chose au niveau du **CYP450**





Vignette 1 - Interaction

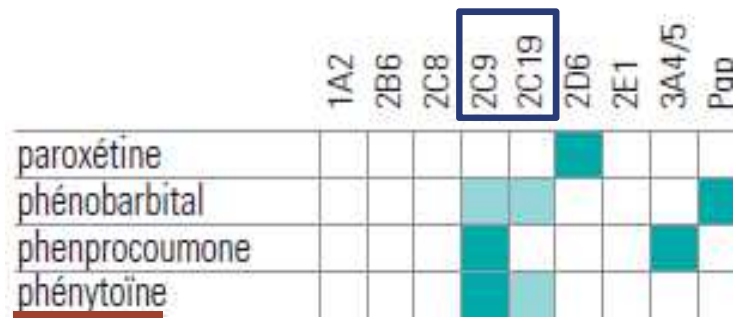
Date	Médicament		Ma	Mi	So	Nu
10.01	Atorvastatine 20 mg	cpr			1	
10.01	Calcimagon D3 500/400	cpr	1	1		
25.01	Citalopram 20 mg	cpr	0.5			
10.01	Dafalgan 1 g	cpr	1	1	1	
10.01	Lexotanil 1.5 mg (bromazépam)	cpr				1
10.01	Phenhydan 100 mg (phénytoïne)	cpr	1	1	1	
10.01	Sintrom mitis 1 mg (acénocoumarol)	cpr			formulaire	
10.01	Tenormin mite 50 mg (aténolol)	cpr	1			
10.01	Distraneurin caps (192 mg) (clométhiazol)	caps	R			
10.01	Lexotanil 1.5 mg	cpr	R			
10.01	Movicol (macrogol)	sach	R			
10.01	Tramadol gtt (12.5 mg / push)	mg	R			



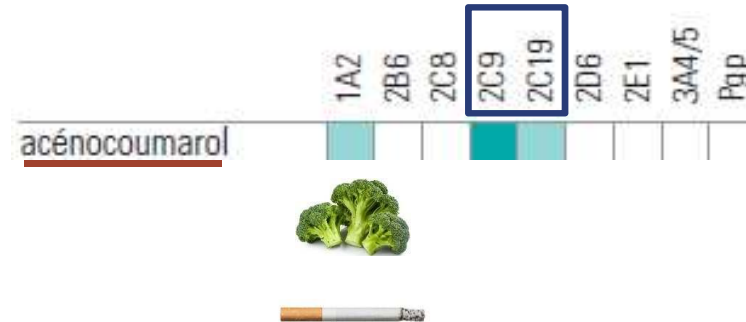
Vignette 1 – CYP450



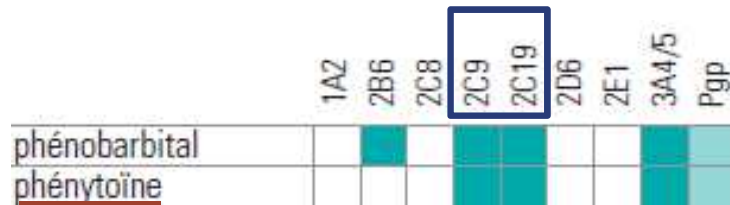
Substrats des cytochromes P450 et de la Pgp



■ Majeure ■ Mineure



Inducteurs des cytochromes P450 et de la Pgp



■ Inducteur puissant ■ Inducteur modéré

Extrait de la carte des cytochromes HUG



Vignette 1 - anticoagulation

- **Anticoagulation de la patiente, comment faire ?**

- Sintrom selon carte :

Date	11.01	14.01	16.01	21.01	24.01	28.01	31.01
INR	3.8	2.2	1.4	6.1	1.5	4.5	1.1

- **Anticoagulant oral direct ?**

- Rivaroxaban
- Apixaban
- Edoxaban
- Dabigatran



Vignette 1 – CYP450 3A4

Substrats des cytochromes P450 et de la Pgp

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp
paroxétine						■			
phénobarbital				■	■				■
phenprocoumone				■				■	
<u>phénytoïne</u>				■	■				

■ Majeure ■ Mineure

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp
apixaban								■	■
edoxaban		■						■	■
rivaroxaban								■	■
dabigatran									■

Inducteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp
phénobarbital		■		■	■			■	■
<u>phénytoïne</u>				■	■			■	■

■ Inducteur puissant ■ Inducteur modéré

Extrait de la carte des cytochromes HUG

The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation

Table 5 Anticipated effects of common antiepileptic drugs on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants plasma levels

	Via ^{142,145,146}	Dabigatran etexilate	Apixaban ¹³⁰	Edoxaban	Rivaroxaban
P-gp substrate		Yes	Yes	Yes	Yes
CYP3A4 substrate		No	Yes (≈25%)	No (<4%)	Yes (≈18%)
Drug					
Phenytoin	Strong CYP3A4/P-gp induction; P-gp competition	SmPC, Ref. ¹⁴⁸	SmPC	SmPC	SmPC

- Strong **CYP3A4** and/or **P-gp** inducer—should not be used (dark brown).
- Moderate **CYP3A4** or **P-gp** inducer—use with caution or avoid (light brown).
- Anticoagulation is affected by **antiepileptic drugs** via various potential interactions. The significance of these drug–drug interactions is still largely unknown with only occasional case reports available.



Vignette 1 – carte anticoagulants

• Carte Anticoagulants oraux directs (HUG)

Interactions significatives avec le rivaroxaban et l'apixaban

	Inhibiteurs CYP3A4/P-gp ↑ AUC	Inducteurs CYP3A4 ↓ AUC
	Puissants	Puissants
Association contre-indiquée	Antimycotiques azolés (kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole) Certains inhibiteurs de la protéase VIH (ritonavir)	Rifampicine <u>Phénytoïne</u> Carbamazépine Phénobarbital Millepertuis
	Puissants/modérés	
Association à éviter	Clarithromycine	

Interactions significatives avec le dabigatran

	Inhibiteurs P-gp ↑ AUC	Inducteurs P-gp ↓ AUC
Association contre-indiquée	Quinidine Antimycotiques azolés (kétoconazole, itraconazole) Immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus)	
Association à éviter	Amiodarone Verapamil Ritonavir Clarithromycine	Rifampicine <u>Phénytoïne</u> Carbamazépine Millepertuis

Interactions significatives avec l'edoxaban

Diminuer la dose avec les inhibiteurs fort de la P-gp, notamment le vérapamil et la quinidine (cf. posologie).

EHRA 2018 – Edoxaban - Moderate CYP3A4 or P-gp inducer : use with caution or avoid



Vignette 1 - JAMA

JAMA | **Original Investigation**

Association Between Use of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants With and Without Concurrent Medications and Risk of Major Bleeding in Nonvalvular Atrial Fibrillation

Shang-Hung Chang, MD, PhD; I-Jun Chou, MD; Yung-Hsin Yeh, MD; Meng-Jiun Chiou, MSc; Ming-Shien Wen, MD; Chi-Tai Kuo, MD; Lai-Chu See, PhD; Chang-Fu Kuo, MD, PhD

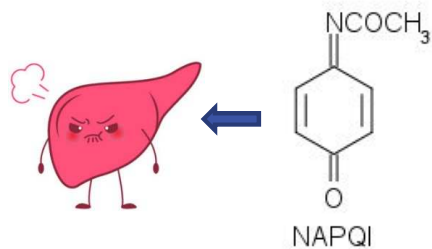
- **Key Points**
- **Question** What is the risk of major bleeding among patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs) in combination with medications that share metabolic pathways?
- **Findings** Among 91 330 NOAC users in Taiwan, the **risk of major bleeding was significantly increased** with concurrent use of **amiodarone, fluconazole, rifampin, or phenytoin** compared with NOAC use alone.
- **Meaning** Physicians prescribing NOAC medications should consider the potential risks associated with concomitant use of other drugs.



Vignette 1 - Conclusion

• Conclusion du cas - arguments pour changer d'antiépileptique :

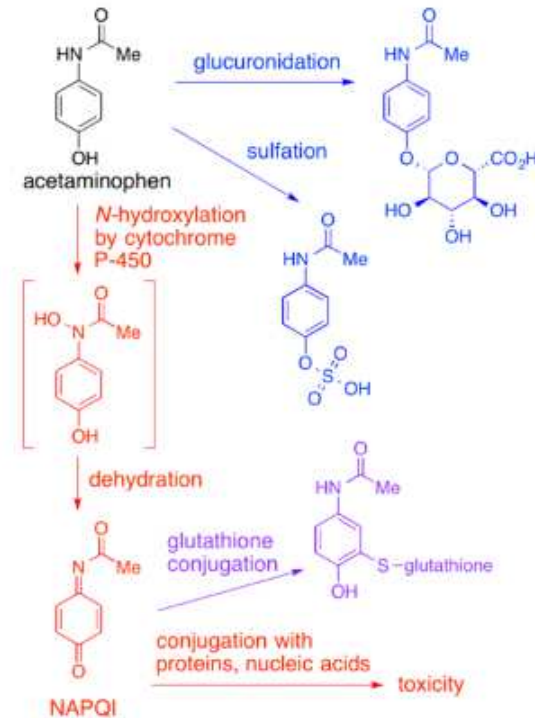
- IA entre la phénytoïne et les **AVK** et **AOD** ○
- IA entre la phénytoïne et l'**atorvastatine** (ind. CYP3A4) : possible ↓ efficacité de la statine
- IA entre la phénytoïne et le **citalopram** (ind. CYP2C19, 3A4, Pgp) : possible ↓ efficacité du citalopram



Date	Médicament		Ma	Mi	So	Nu
★ 10.01	Atorvastatine 20 mg	cpr			1	
10.01	Calcimagon D3 500/400	cpr	1	1		
★ 25.01	Citalopram 20 mg	cpr	0.5			
★ 10.01	Dafalgan 1 g	cpr	1	1	1	
10.01	Lexotanil 1.5 mg (bromazépam)	cpr				1
★ 10.01	Phenhydane 100 mg (phénytoïne)	cpr	1	1	1	
★ 10.01	Sintrom mitis 1 mg (acénocoumarol)	cpr			formulaire	
10.01	Tenormin mite 50 mg (aténolol)	cpr	1			
10.01	Distraneurin caps (192 mg) (clométhiazol)	caps	R			
10.01	Lexotanil 1.5 mg	cpr	R			
10.01	Movicol (macrogol)	sach	R			
10.01	Tramadol gtt (12.5 mg / push)	mg	R			



Paracetamol et *N*-acétyl-*p*-benzoquinone imine (NAPQI)



(en) Mécanisme proposé de la toxicité du paracétamol via le NAPQI.





Vignette - Inhibition et induction du CYP450

INDUCTION (augmentation de l'activité enzymatique)

- 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...mais pas toujours
- 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.

INHIBITION (diminution de l'activité enzymatique)

- L'élimination des substrats du CYP est **ralentie** → **augmentation du taux plasmatique** du substrat
- 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)

Généralités sur les cytochromes

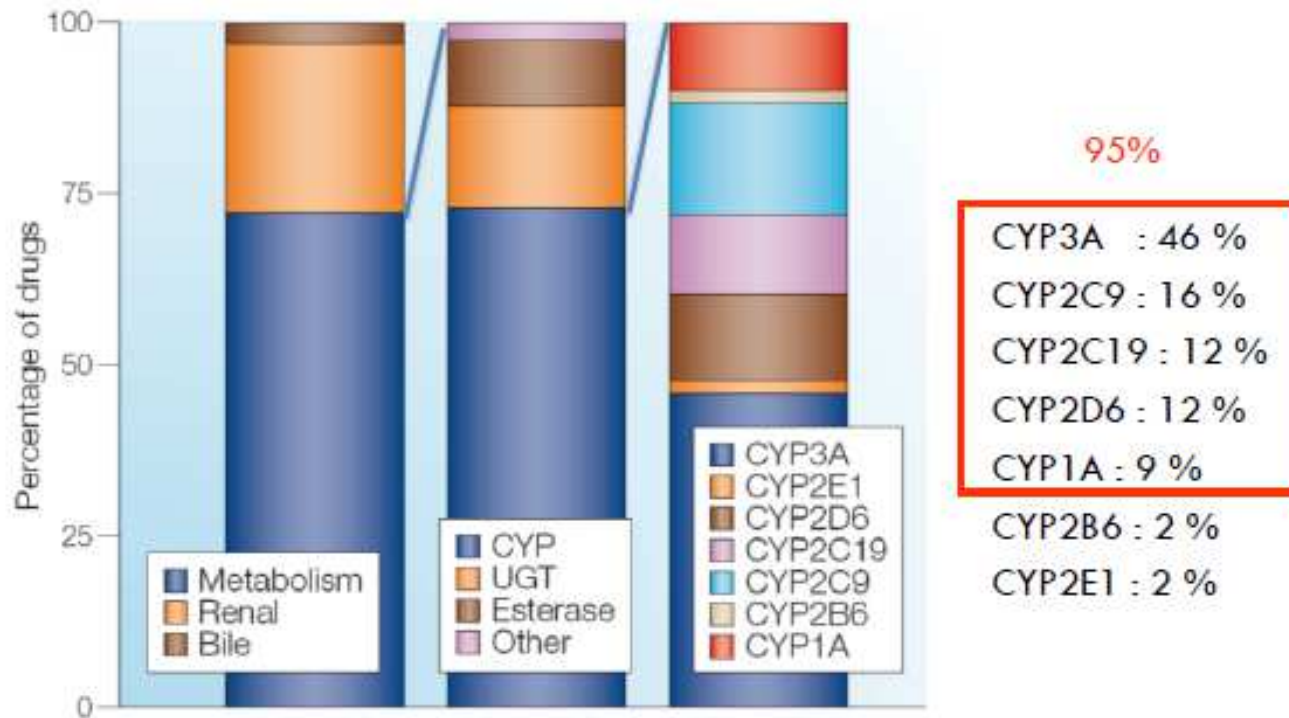


Figure 1 | **Routes of elimination of the top 200 most prescribed drugs in 2002.** Nat Rev Drug Discov. 2005 Oct;4(10):825-33



- **Patient de 68 ans souffrant d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, présentant de longue date des douleurs des MI d'allure sciatalgique et demandeur d'un traitement chirurgical.**
- **Co-morbidités et antécédents:**
 - Status post STEMI
 - Tabagisme actif 20 UPA
 - Status après allogreffe rénale en 2009
 - Etat anxiodépressif

Vignette 2 - cas



Date	Médicament		Ma	Mi	So	Nu
28.08	Atorvastatine Sandoz 20 mg	cpr			1	
28.08	Beloc Zok 50 mg	cpr	1.5			
28.08	Dexamethasone Galepharm 4 mg	cpr	1			
28.08	Fluoxetine Mepha 20 mg	cpr	1			
30.08	Nexium Mups 40 mg	cpr	1			
28.08	Perindopril Sandoz 4 mg	cpr	1			
28.08	Sandimum Neoral 50 mg	cpr				
29.08	Plavix 75 mg	cpr	1			
28.08	Tramal Retard 100 mg	cpr	1			1
30.08	Bexine sirop (2.5 mg/ml))	sirop	R			
28.08	Tramadol gtt (12.5 mg / push)	mg	R			

Doublons et interactions



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 av pomp des	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 av pomp des	FLUOXETINE Mepha Dispersible cpr 20 mg	3 surveillance et/ou adaptation nécessaires



Hôpital du Valais
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux
Zentralinstitut der Spitäler

Vignette 2 - cas



Date	Médicament		Ma	Mi	So	Nu
28.08	Atorvastatine Sandoz 20 mg	cpr			1	
28.08	Beloc Zok 50 mg	cpr	1.5			
28.08	Dexamethasone Galepharm 4 mg	cpr	1			
★ 28.08	Fluoxetine Mepha 20 mg	cpr	1			
★ 30.08	Nexium Mups 40 mg	cpr	1			
28.08	Perindopril Sandoz 4 mg	cpr	1			
28.08	Sandimum Neoral 50 mg	cpr				
★ 29.08	Plavix 75 mg	cpr	1			
28.08	Tramal Retard 100 mg	cpr	1			1
★ 30.08	Bexine sirop (2.5 mg/ml))	sirop	R			
★ 28.08	Tramadol gtt (12.5 mg / push)	mg	R			



Vignette 2 - Antiagrégants

UpToDate®

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.

X	Avoid combination	C	Monitor therapy	A	No known interaction
D	Consider therapy modification	B	No action needed	More about Risk Ratings	

1 Result

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 avril 2019

Vignette 2 - cas



	Date	Médicament		Ma	Mi	So	Nu
★	28.08	Atorvastatine Sandoz 20 mg	cpr			1	
	28.08	Beloc Zok 50 mg	cpr	1.5			
	28.08	Dexamethasone Galepharm 4 mg	cpr	1			
★	28.08	Fluoxetine Mepha 20 mg	cpr	1			
★	30.08	Nexium Mups 40 mg	cpr	1			
	28.08	Perindopril Sandoz 4 mg	cpr	1			
★	28.08	Sandimum Neoral 50 mg	cpr				
★	29.08	Plavix 75 mg	cpr	1			
	28.08	Tramal Retard 100 mg	cpr	1			1
★	30.08	Bexine sirop (2.5 mg/ml))	sirop	R			
★	28.08	Tramadol gtt (12.5 mg / push)	mg	R			



Vignette 2 – Métabolisme des statines

UpToDate®

Lexicomp® Drug Interactions
Add items to your list by searching below.

Enter item name

ITEM LIST

Clear List Analyze

- AtorvaSTATin
- Ciclosporin (systemic) (INT)

X Avoid combination	C Monitor therapy	A No known interaction
D Consider therapy modification	B No action needed	<i>More about Risk Ratings</i>

1 Result Filter Ri

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 liter current product information), and changing medical practices.

X AtorvaSTATin
Ciclosporin (systemic) (INT) (CycloSPORINE (Systemic))

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

UpToDate, consulté avril 2019



Vignette 2 – Métabolisme des statines

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

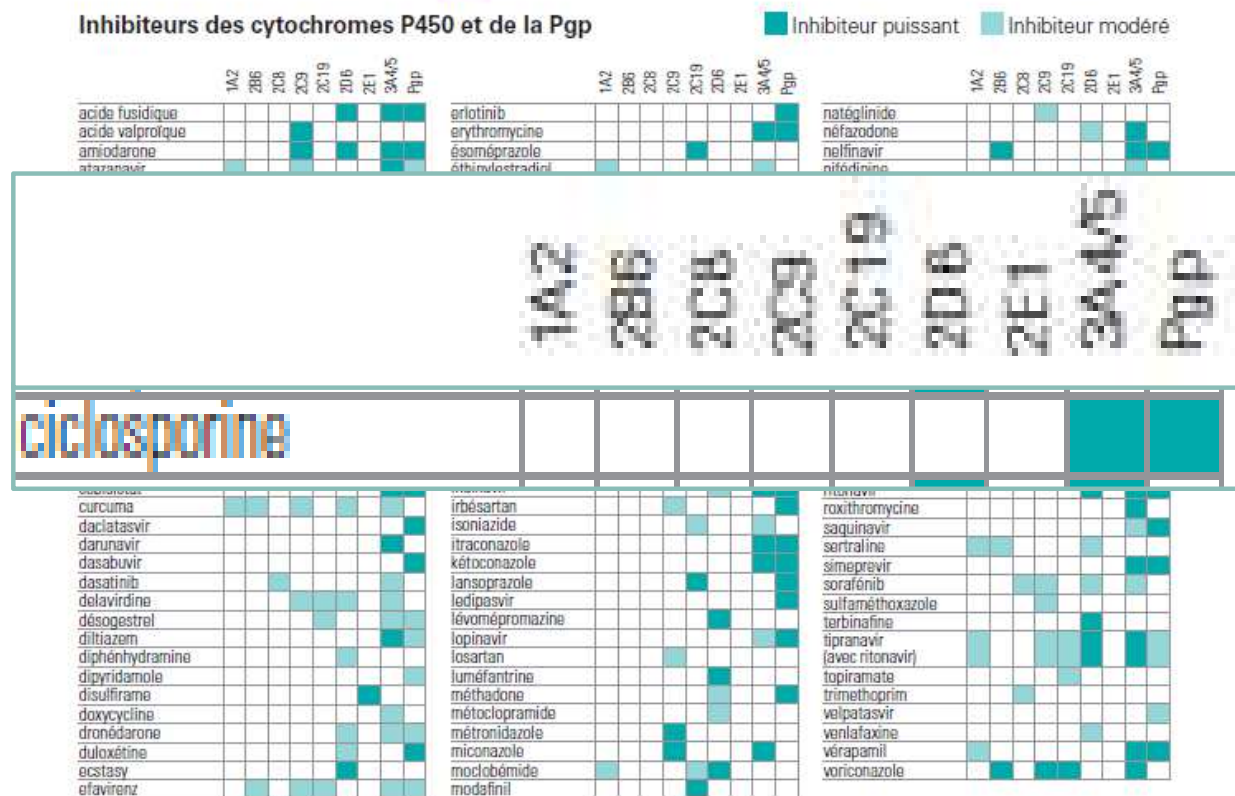
	Atorvastatin	Fluvastatin XL	Lovastatin	Pitavastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin
CYP-mediated metabolism	CYP3A4	CYP2C9	CYP3A4	Biliary, CYP2C9/2C8 (minor)	Sulfonation	Biliary, CYP2C9, 2C19 (minor)	CYP3A4
UGTA1/1A3-mediated metabolism	+	+	+	+	+	+	+
Transporter proteins	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
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⁺-dependent taurocholate cotransporting polypeptide; OATP: Organic anion-transporting polypeptide; P-gp: P-glycoprotein; UDP-GT: Uridine diphosphate-glucuronyltransferase; ?: Unknown; +: Indicates yes; -: Indicates no.

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

Vignette 2 – Métabolisme des statines





Vignette 2 – Métabolisme des 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⁺-dependent taurocholate cotransporting polypeptide; OATP: Organic anion-transporting polypeptide; P-gp: P-glycoprotein; UDP-GT: Uridine diphosphate-glucuronyltransferase; ?: Unknown; +: Indicates yes; -: Indicates no.

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



Vignette 2 – Métabolisme des 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].

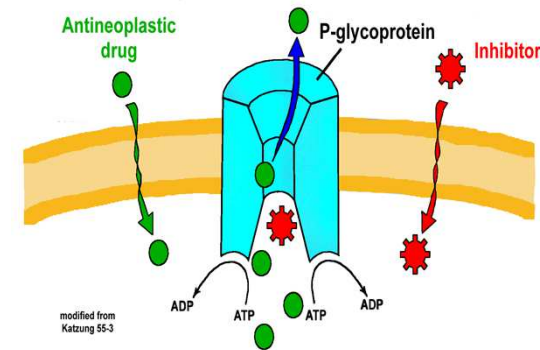
BCRP: Breast cancer resistance protein; BSEP: Bile salt export pump; CYP: Cytochrome P450; MDR: Multidrug resistance; MRP: Multidrug resistance protein; na: Not applicable; NTCP: Na⁺-dependent taurocholate cotransporting polypeptide; OATP: Organic anion-transporting polypeptide; P-gp: P-glycoprotein;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

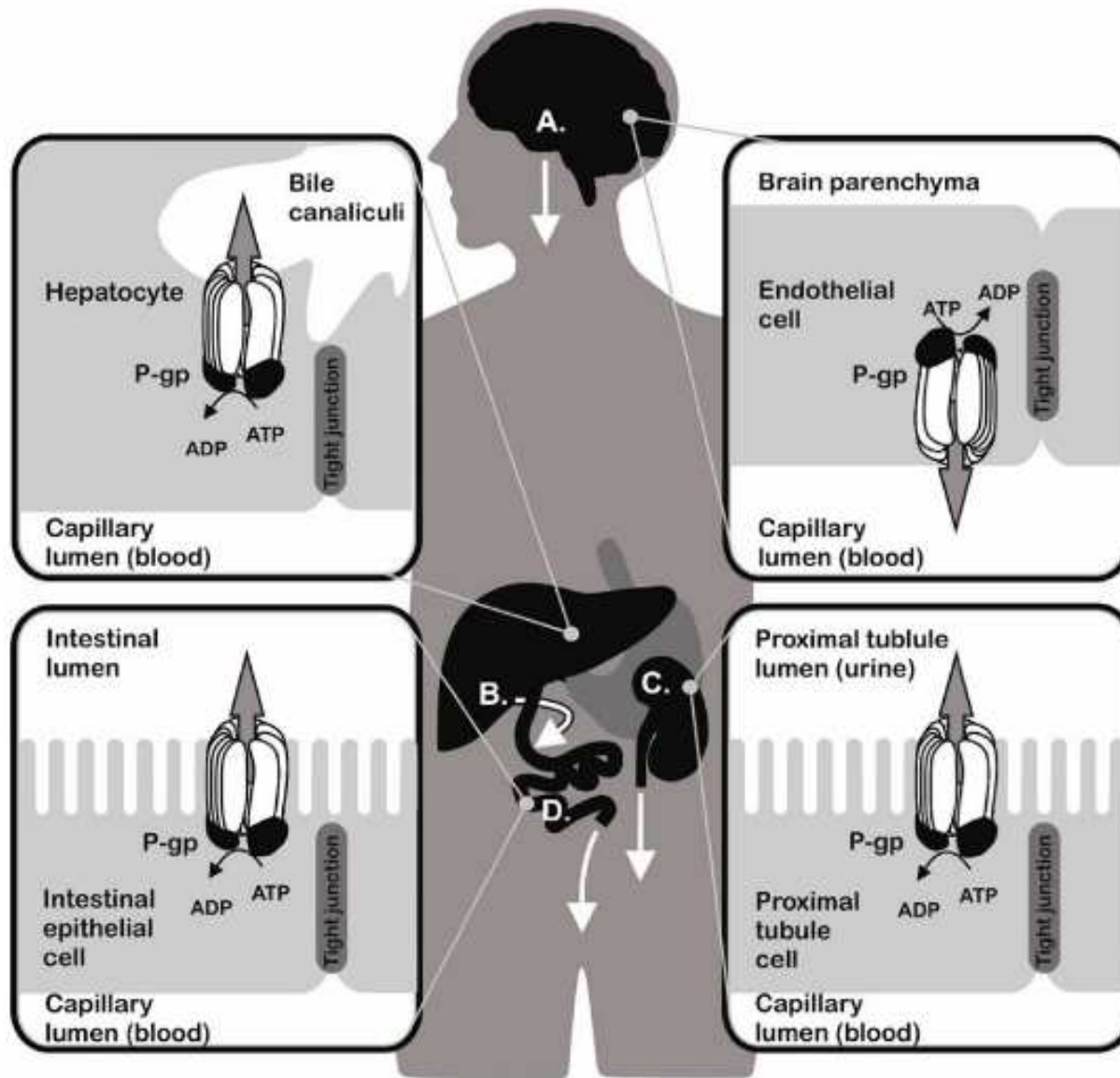
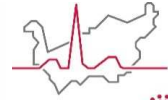
From Bellosta and Corsini. Expert Opin Drug Saf 2012; 11(6) : 933-946

Vignette 2: 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







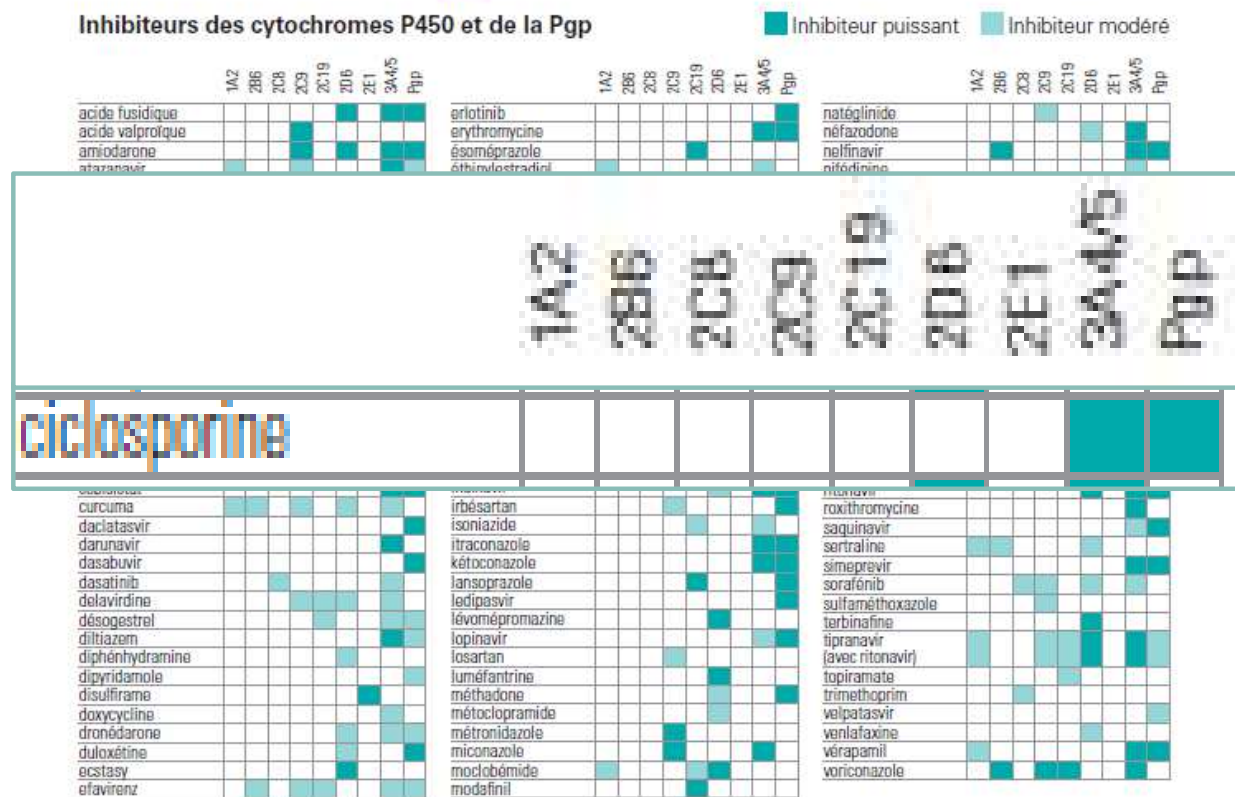
Vignette 2: Interactions au niveau de la P-glycoprotéine (Pgp)

- 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

Vignette 2 – Métabolisme des statines



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⁺-dependent taurocholate cotransporting polypeptide; OATP: Organic anion-transporting polypeptide; P-gp: P-glycoprotein; UDP-GT: Uridine diphosphate-glucuronyltransferase; ?: Unknown; +: Indicates yes; -: Indicates no.

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

Vignette 2 – Quizz



Hôpital du Valais
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux
Zentralinstitut der Spitäler

Que faire de cette interaction ?:

1. Laisser le traitement tel quel et **informer** le patient qu'en cas de majoration de douleurs au jambe il doit avertir son médecin



1. **Changer** de statine



2. **Interrompre** le traitement par statine





Vignette 2 – Conclusion

- **Que faire ?**
 - Choisir la statine ayant le moins d'IA (rosuvastatine ou au moins pravastatine)
 - Administrer les statines à la posologie la plus faible possible:

%↓ LDL-C	Pitavastatine	Rosuvastatine	Atorvastatine	Simvastatine	Pravastatine	Fluvastatine
30%	1 mg	-----	-----	10 mg	20 mg	40 mg
38%	2 mg	-----	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
41%	4 mg	5 mg	20 mg	40 mg	80 mg	-----
47%	-----	10 mg	40 mg	80 mg	-----	-----
55%	-----	20 mg	80 mg	-----	-----	-----
63%	-----	40 mg	-----	-----	-----	-----



- **Patiente de 78 ans hospitalisée pour réadaptation après une contusion de la hanche gauche sur chute à domicile**
- **Multiples co-morbidités et antécédents**
 - Lombalgies chroniques invalidantes
 - Etat anxieux avec troubles du sommeil
 - Ostéoporose
 - Dénutrition protéino-calorique
 - Anémie modérée
 - Probables troubles cognitifs

Vignette 3 – médicaments 1



Date	Médicament		Ma	Mi	So	Nu
18.01	Calcimagon D3 500/400	cpr	1	1		
18.01	Citalopram 20 mg	cpr	1			
18.01	Novalgine 500 mg (métamizole)	cpr	1	1		1
18.01	Movicol (macrogol)	sach	1			
18.01	Tramadol gtt (12.5 mg / push)		1	1	1	
18.01	Dafalgan 1 g	cpr	1	1		1
19.01	Bexine (dextrometorphane) 12.5 mg / 5 ml	ml	10		10	10
18.01	Distraneurin caps (192 mg) (clométhiazol)	caps	R			
18.01	Tramadol gtt (12.5 mg / push)	mg	R			



- **Concernant le traitement, on peut dire :**
 - 1. Les paliers de l’OMS (**antalgie**) sont respectés**
 - 2. Le tramadol est connu pour causer des **nausées** (15 % des patients), il faudrait ajouter Primperan (metoclopramide) en réserve**
 - 3. Plusieurs médicaments agissent sur le **système nerveux central** : il faut s’attendre à une potentialisation des EI**

Vignette 3 – médicaments 2



Date	Médicament		Ma	Mi	So	Nu
18.01	Calcimagon D3 500/400	cpr	1	1		
★ 18.01	Citalopram 20 mg	cpr	1			
18.01	Novalgine 500 mg (métamizole)	cpr	1	1		1
18.01	Movicol (macrogol)	sach	1			
★ 18.01	Tramadol gtt (12.5 mg / push)		1	1	1	
18.01	Dafalgan 1 g	cpr	1	1		1
★ 19.01	Bexine (dextrometorphane) 12.5 mg / 5 ml	ml	10		10	10
18.01	Distraneurin caps (192 mg) (clométhiazol)	caps	R			
★ 18.01	Tramadol gtt (12.5 mg / push)	mg	R			



Vignette 3 – voie de métabolisation

CYP450 : substrats	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4	Pgp
<u>Citalopam</u>									
<u>Tramadol</u>						!			
<u>Dextrometorphan</u>						!			

CYP450 : inhibiteurs	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4	Pgp
<u>Citalopam</u>									
Métabolite du dextrom.*									

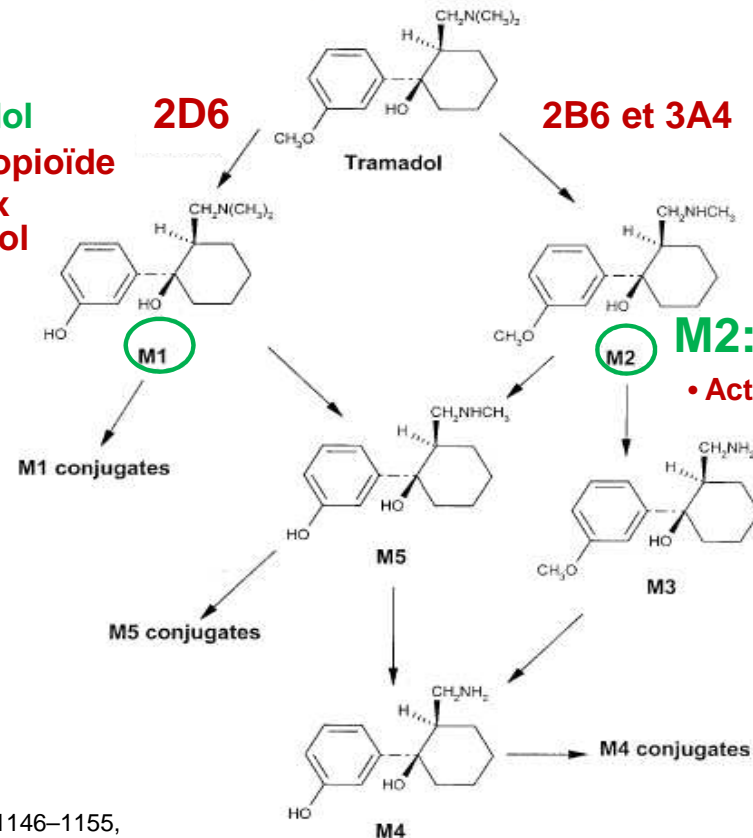
(*) 3-méthoxymorphinone

Vignette 3 – voie de métabolisation

METABOLISM OF TRAMADOL BY HUMAN CYP ISOFORMS

M1: o-démethyltramadol

- Activité analgésique opioïde
- Affinité sur le R μ 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 3 – voie de métabolisation

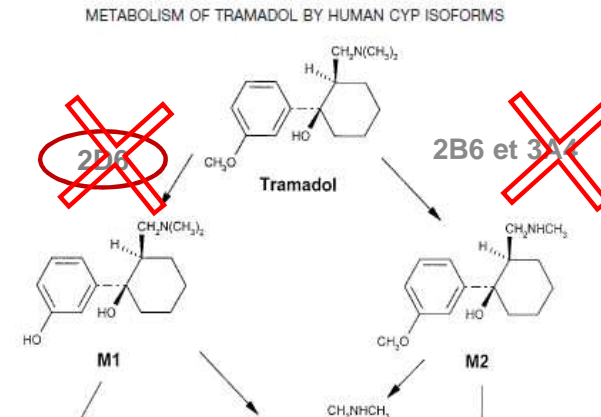
Inhibiteurs du CYP 2D6

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...



Vignette 3 - Syndrome sérotoninergique (SS)

UpToDate®

Lexicomp® Drug Interactions

Add items to your list by searching below.

ITEM LIST

Clear List Analyze

- [Dextromethorphan](#)
- [Citalopram](#)
- [TraMADoI](#)

Display complete item

3 Results

- X** Avoid combination
- D** Consider therapy modification

D	Dextromethorphan Citalopram (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors)
C	TraMADoI Citalopram (Serotonin Modulators)
C	TraMADoI Dextromethorphan (Serotonin Modulators)

DISCLAIMER: Readers are advised that decisions regarding drug therapy must be based on clinical information, and changing medical practices.

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

UpToDate, 2019



Vignette 3 - 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:



1. 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
I. Symptômes psychiques	
Altération de l'état de conscience Elévation de l'humeur Etat semicomateux/comateux	Nervosité Insomnie
II. Symptômes neurologiques	
Myoclonie Tremor Frissons Rigidité Hyperréflexie	Trouble de la coordination Mydriase Akathisie
III. Symptômes végétatifs	
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

Vignette 3 - Syndrome sérotoninergique (SS): management de l'IA



Hôpital du Valais
Spital Wallis

Institut Central des Hôpitaux
Zentralinstitut der Spitäler

- **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.



Vignette 4 - cas

- **Mr F, 78 ans, 99 kg, se présente aux urgences en décembre 2018 pour état fébrile, diarrhées, vomissements**
- **Antécédents et comorbidités**
 - S/p transplantation rénale en 1988 puis en 1989 (IRT sur polykystose autosomique dominante)
 - Insuffisance rénale chronique de stade G3bA1 (selon KDIGO)
 - Syndrome métabolique avec obésité de grade II et hypertension artérielle
 - Goutte (traitée depuis 02.2018)
 - Syndrome myélodysplasique diagnostiqué en 08.2018 avec anémie et thrombocytopénie
 - S/p AVC ischémique 04.2018

Vignette 4 - cas



Hôpital du Valais
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux
Zentralinstitut der Spitäler

- **Diagnostic principal**
 - Bactériémie mixte à *P. aeruginosae* et *E. coli* d'origine digestive
- **Diagnostic secondaire**
 - Diarrhée sur probable gastroentérite, intolérance au lactose
 - Insuffisance rénale aiguë KDIGO 1 sur IRC (déshydratation)
 - Herpes labial

Vignette 4 - cas



Médicament		Ma	Mi	So	Nu	Remarque
Adenuric 80 mg	cpr	0.5		1		(1j/2)
Prednisone 5 mg	cpr	1				
Imurek 75 mg	cpr	1		1		
Sandimmun Neoral 50 mg	cpr	2		1		
Sandimmun Neoral 25 mg	cpr	1		1		
Eliquis 5 mg	cpr	1		1		
Aprovel 150 mg	cpr	1		1		
Atorvastatine 40 mg	cpr	1				
Torasemide 10 mg	cpr	1			1	
Pantoprazol 40 mg	cpr		1			
Calcimagon D3 forte 1000 mg/800 UI	cpr					(1j/2)
Temesta 2,5 mg	cpr			1		
Zolpidem 10 mg	cpr			1		
Mircera 50 mcg	seringue	R				Chaque 14 j

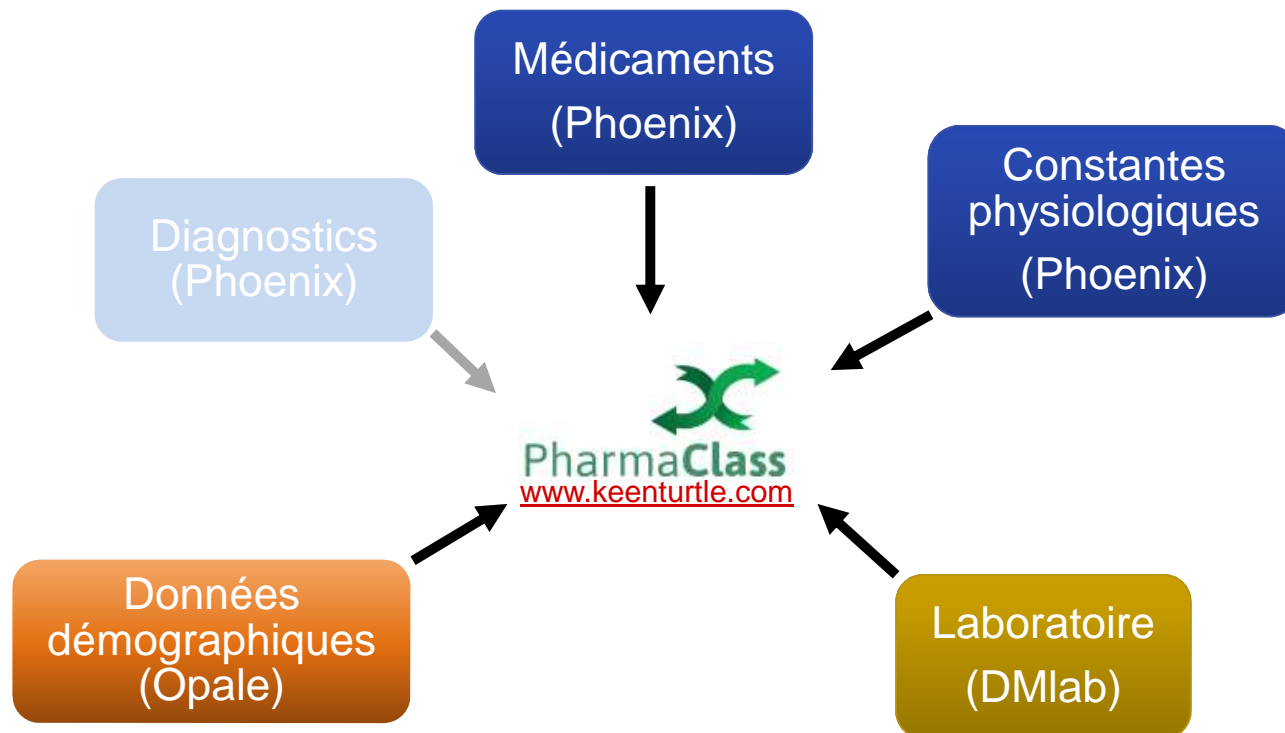
Vignette 4 - MediScreen



Hôpital du Valais
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux
Zentralinstitut der Spitäler





Vignette 4 - MediScreen

Prescription de métamizole sodique et agranulocytose (neutrophiles < 0.5 Giga/L)
Prescription d'héparine ou d'héparine de bas poids moléculaire et taux de thrombocytes \leq 50 G/L
Prescription de digoxine et digoxinémie à taux toxique (> 3 nmol/L)
Prescription de digoxine et kaliémie hors norme (< 3,50 ou > 5,50 mmol/L)
Prescription d'un médicament avec effet sérotoninergique caché (linézolide, bleu de méthylène) et prescription d'IMAO A et B, d'ISRS, de dextrométhorphan ou d'antidépresseurs tricycliques
Prescription de deux anticoagulants oraux
Prescription de vancomycine et taux résiduel hors norme (15 - 20 mg/L)
Prescription de méropénème depuis plus de trois jours
Prescription d'érythropoïétine plus d'une fois par semaine
Prescription d'azathioprine et prescription d'allopurinol
Prescription de mycophénolate mofétyl et neutropénie (neutrophiles < 1,3 Giga/L)
Prescription d'un immunosuppresseur dans le cadre d'une greffe rénale
Prescription de carbamazépine et prescription de clozapine
Prescription de morphine et DFG < 15 mL/min/1.73m ²
Prescription des inhibiteurs directs du facteur Xa et DFG < 15 mL/min/1.73m ²
Prescription de dabigatran étexilate et DFG < 30 mL/min/1.73m ²
Prescription de metformine et DFG < 30 mL/min/1.73m ² ou taux de lactates > 5 mmol/L
Prescription de lévétiracétam et DFG < 80 mL/min/1.73m ²
Prescription de Mysoline®
Prescription de colchicine
Prescription de colchicine et DFG < 30 mL/min/1.73m ²
Prescription de méthotrexate et DFG < 80 mL/min/1.73m ²
Prescription de méthotrexate et absence d'acide folique
Prescription de méthotrexate deux jours de suite
Prescription de méthotrexate

**Revue de
littérature +
validation par
un panel de
médecins et
pharmaciens**

Vignette 4 - Quizz



Médicament		Ma	Mi	So	Nu	Remarque
Adenuric 80 mg	cpr	0.5		1		(1j/2)
Prednisone 5 mg	cpr	1				
Imurek 75 mg	cpr	1		1		
Sandimmun Neoral 50 mg	cpr	2		1		
Sandimmun Neoral 25 mg	cpr	1				
Eliquis 5 mg						
Aprovel 150 mg				1		
Atorvastatine 40 mg		1				
Torasemide 10 mg	cpr	1			1	
Pantoprazol 40 mg	cpr		1			
Calcimagon D3 forte 1000 mg/800 UI	cpr					(1j/2)
Temesta 2,5 mg	cpr			1		
Zolpidem 10 mg	cpr			1		
Mircera 50 mcg	seringue	R				Chaque 14 j

Atteinte de la fonction médullaire (SMD) imputable à l'Imurek®?



Vignette 4 – Interaction Azathioprine/ Febuxostat

UpToDate®

Lexicomp® Drug Interactions

Add items to your list by searching below.

Enter item name

ITEM LIST

Clear List Analyze

– Febuxostat

– AzaTHIOprine

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

X Avoid combination	C Monitor therapy	A No known interaction
D Consider therapy modification	B No action needed	More about Risk Ratings

1 Result

X AzaTHIOprine
Febuxostat

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 refl manufacturer's most current product information), and changing medical practices.

Selon Compendium:

- Augmentation jusqu'à **500%** des concentrations plasmatiques de 6-mercaptopurine
- Conseils :
 - Administration concomitante de ces deux médicaments non recommandée, préférer autre molécule
 - Si administration concomitante: diminuer la posologie d'azathioprine de **80%**, contrôler étroitement la formule sanguine

Vignette 4 – Febuxostat (Adénuric®)



- **Mécanisme** : inhibiteur de la xanthine oxydase dont la structure chimique n'est pas apparentée à une base purique.
- **Métabolisme** : par plusieurs CYP et glucuroconjugué avant d'être éliminé par voie urinaire (50%). Sa $t_{1/2}$ est de 5 à 8h.
- **Posologie usuelle** : 40mg (0.5cpr), puis, après 2 semaines, augmenté à 80 mg/jour. Dose max (off-label) : 120 mg/j.
- **Adaptation posologique** : Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale légère à modérée. Surveillance des enzymes hépatiques avant le traitement.



Vignette 4 - Febuxostat (Adénuric®)

DCI	Spécialité	Posologie
febuxostat	Adenuric® 80mg	0.5-0-0-0 (1j /2)

	Norme	07.12.2018	10.12.2018	14.12.2018
Créatinine	<106 µM	220	149	164
DFG (MDRD)	ml/min/1,73m ²	36	42	38
Urates	210-420 µM		462	

Posologie usuelle chez le patient normoréнал	80 mg/jour. Si l'uricémie est > 6 mg/dl (357 µmol/L) après 2 à 4 semaines de traitement, l'administration de fébuxostat à la posologie de 120 mg une fois par jour peut être envisagée
Fonction rénale	36 ml/min
Posologie identifiée	80 mg/jour
Commentaires	Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie du fébuxostat chez le patient insuffisant rénal ayant un DFG supérieur à 30 ml/min. En revanche, une modification des paramètres pharmacocinétiques du médicament a été rapporté chez 7 patients insuffisants rénaux sévère (15-30 ml/min). Cependant, les auteurs de cette publication recommandent de ne pas réduire la posologie du médicament du fait de la bonne tolérance clinique à la dose journalière de 80 mg. Par ailleurs, des données d'efficacité et de tolérance ont été rapportées chez des patients insuffisants rénaux stade 4 traités par fébuxostat à la posologie de 40 à 120 mg/j. Ainsi, il semble nécessaire de débiter le traitement chez ces patients à la posologie minimale de 80 mg/jour et d'ajuster les doses suivantes en fonction de la tolérance et de l'efficacité cliniques.

Vignette 4 - Febuxostat (Adénuric®)



- **Effets indésirables:**

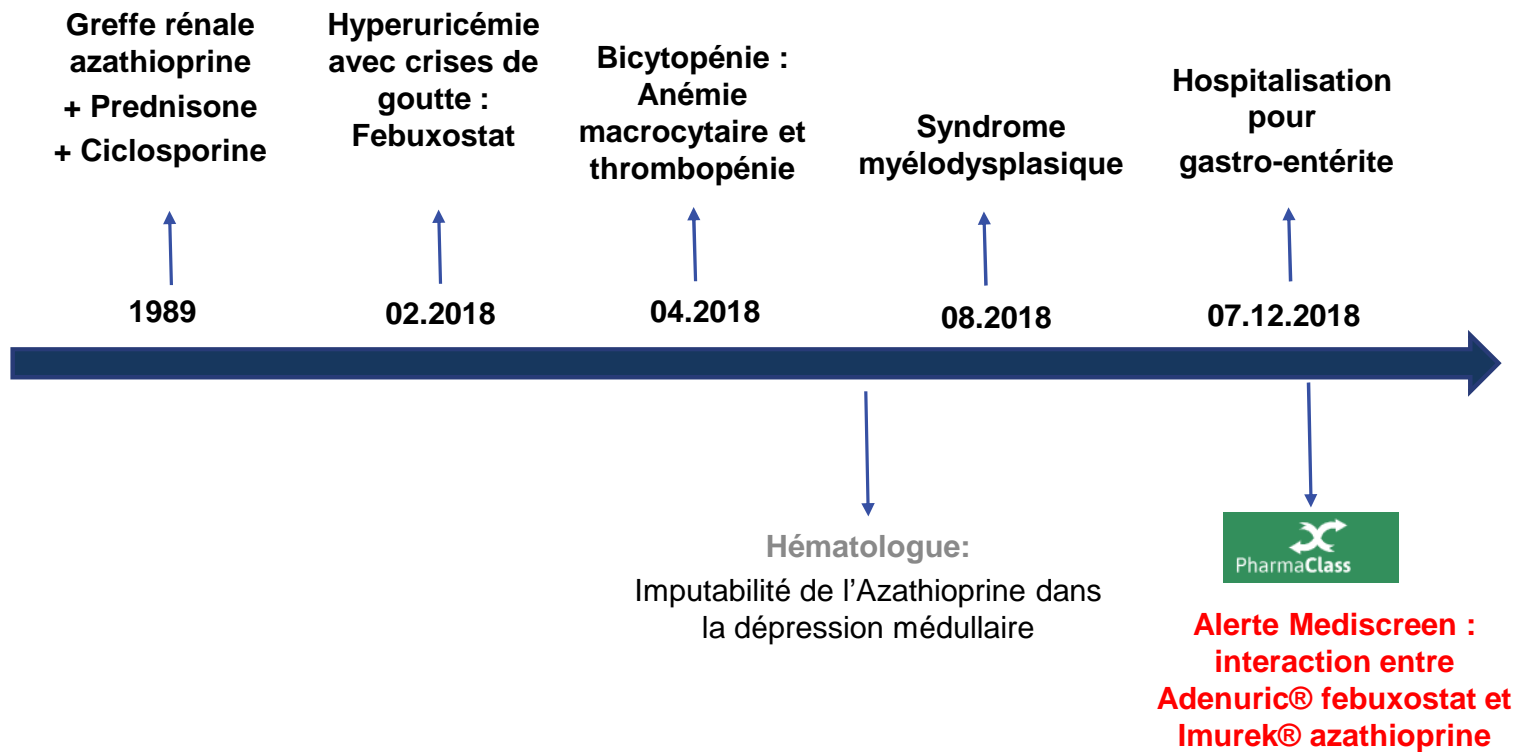
- Crise de goutte, diarrhées, céphalées, troubles de la fonction **hépatique (à surveiller)**, rhabdomyolyse, hypothyroïdies, troubles de l'érection
- Réactions d'hypersensibilité dont choc anaphylactiques et syndromes de Steven-Johnson.
 - ☑ Pas de réaction croisée d'hypersensibilité avec Allopurinol
- Grave : AVC plus fréquent qu'avec allopurinol, **risque CV plus élevé qu'allopurinol**

- **Interactions :**

- **Azathioprine** et mercaptopurine : aplasie médulaire !!! **Eviter l'administration simultanée** sinon réduire la dose habituelle et surveillance hématologique soigneuse.
- Théophylline : risque d'accumulation et surdosage par inhibition de la xanthine oxydase.

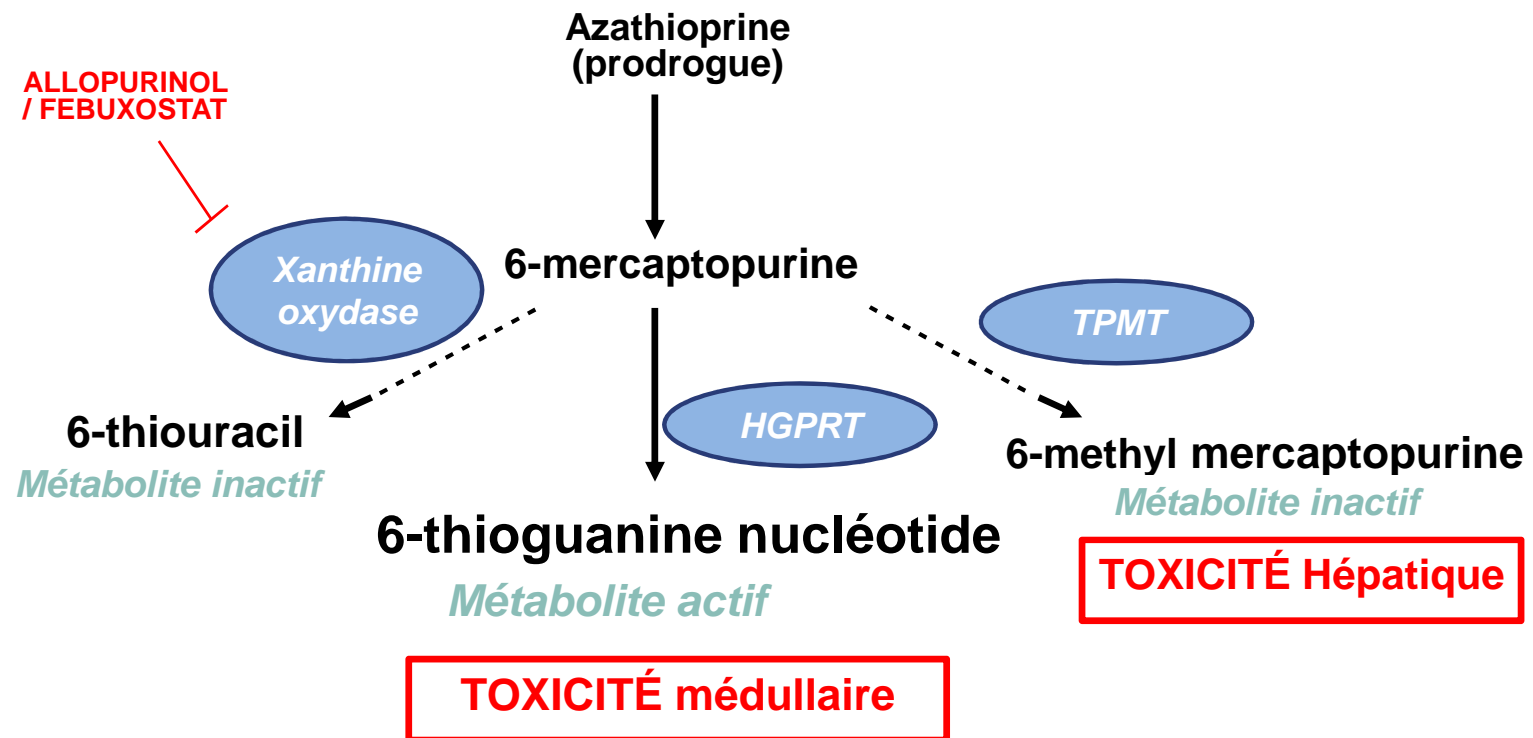


Vignette 4 - Chronologie



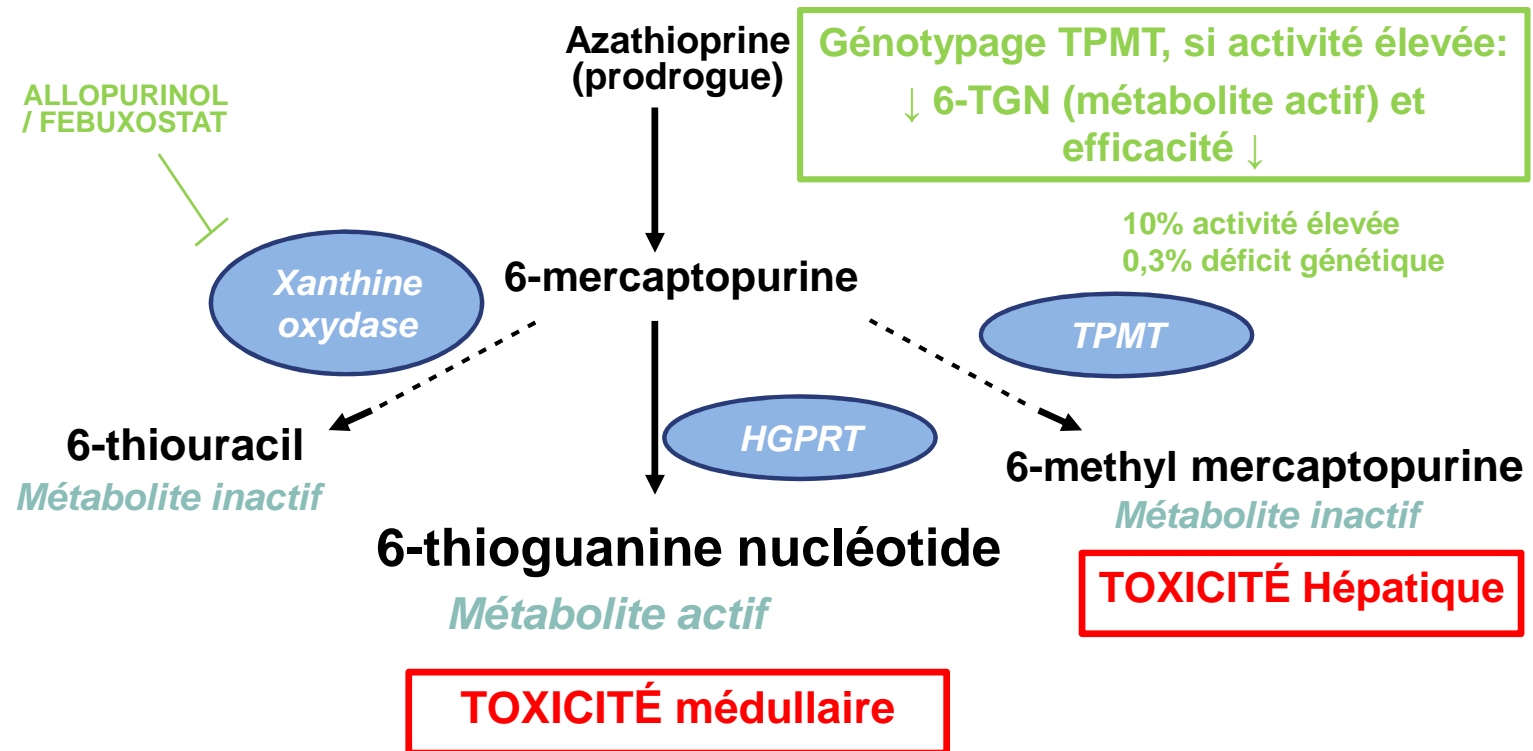


Vignette 4 – Mécanisme d'action





Vignette 4 – Mécanisme d'action





Vignette 4 – Génotypage TPMT

- Si déficit génétique TPMT: **patients sont prédisposés au développement d'une aplasie médullaire à évolution rapide.**
- Même phénomène peut se produire lors de l'administration concomitante d'un médicament qui inhibe l'enzyme TPMT (p.ex. olsalazine, mésalazine ou sulfasalazine).
- Certains laboratoires proposent certes des tests qui permettent de mesurer l'activité de la TPMT, mais pour l'instant il n'est pas prouvé que ces tests permettent d'identifier tous les patients exposés à des phénomènes toxiques graves.

- **Utilisation concomitante d'azathioprine et inhibiteur de la XO décrite dans la littérature dans les MICI (avec surveillance des taux et surveillance hématologique étroite)**

Sparrow MP. Use of allopurinol to optimize thiopurine immunomodulator efficacy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2008;4(7):505-11.

Treton X., place des thiopurines dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), hépato-gastro vol. 17, N° 6, nov.2010

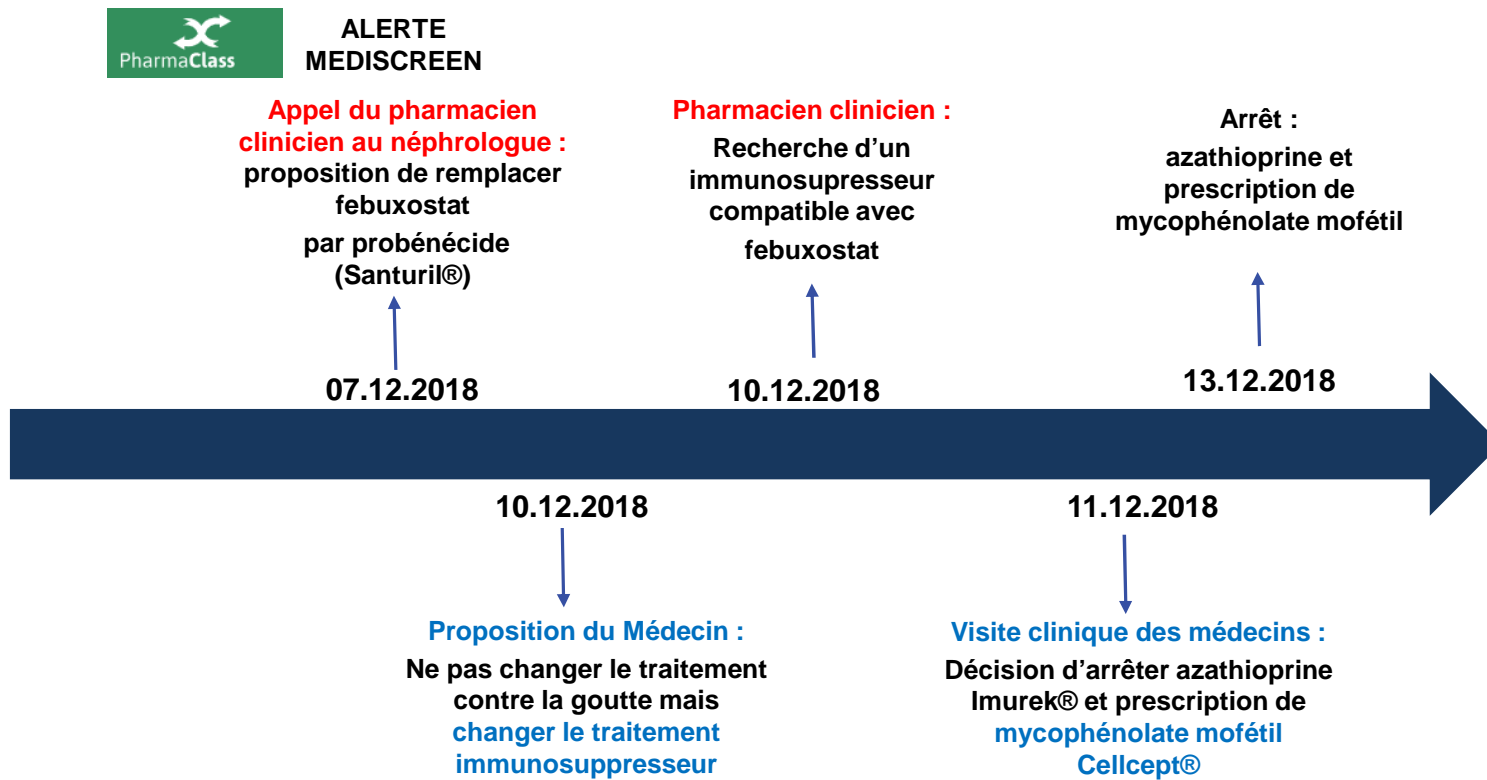
www.swissmedicinfo.ch

Vignette 4 – Conclusion



Hôpital du Valais
Spital Wallis

Institut Central des Hôpitaux
Zentralinstitut der Spitäler

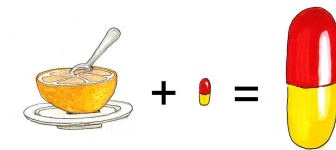




Mais aussi..... interactions avec aliments/tabac

- **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»



Take home message

- 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** → le médicament est-il toujours indiqué ?

MERCI DE VOTRE ATTENTION !



Hôpital du Valais
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux
Zentralinstitut der Spitäler





• Références

- CYP450 HUG : https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf
- Anticoagulants oraux directs (HUG) : https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/angiologie_et_hemostase/documents/a65_acods2018_3.pdf
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Georg Haeusler K, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbüchel H; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *Europace*. 2018 Aug 1;20(8):1231-1242. doi: 10.1093/europace/euy054. PubMed PMID: 29562331.
- Chang S, Chou I, Yeh Y, et al. Association Between Use of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants With and Without Concurrent Medications and Risk of Major Bleeding in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2017;318(13):1250–1259. doi:10.1001/jama.2017.13883
- Galgani A, Palleria C, Iannone LF, De Sarro G, Giorgi FS, Maschio M, Russo E. Pharmacokinetic Interactions of Clinical Interest Between Direct Oral Anticoagulants and Antiepileptic Drugs. *Front Neurol*. 2018 Dec 7;9:1067. doi: 10.3389/fneur.2018.01067. eCollection 2018. Review. PubMed PMID: 30581412; PubMed Central PMCID: PMC6292857.
- Base de données Uptodate, <https://www.uptodate.com>
- Lexi-Interact : https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-analyze
- Swissmedicinfo : <http://www.swissmedicinfo.ch>

• Images

- CYP450 (site catalytique) : <https://www.pnas.org/content/100/7/3569>
- Semainier : <https://www.espace-incontinence.fr/medi-7-pilulier-semainier.htm>
- NAPQUI : https://fr.wikipedia.org/wiki/N-Ac%C3%A9tyl-p-benzoquinone_imine
- Foie : <https://www.myliverexam.com/fr/comprendre/maladies/>