



« ED - Visions croisées clinico-pharmacologiques »

DFGSO3 – 29 mars 2021

Dr Olivier MATHIEU / Pr Jacques-Henri TORRES
Pharmacologie / Thérapeutique
UFR-Médecine / UFR-Odontologie
Université de Montpellier

Cas N° 1

Abcès palatin sur racine résiduelle, indication d'avulsion



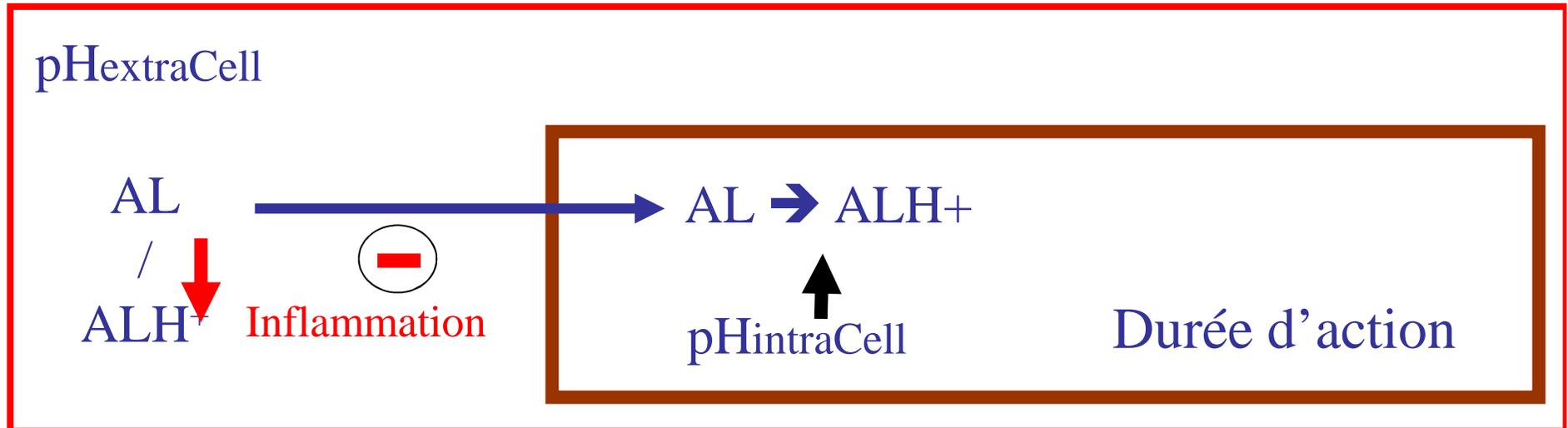
Cas clinique 1

Un patient présente une forte inflammation au niveau du site d'avulsion dentaire.

Faut-il différer l'avulsion du fait du risque de diminution d'efficacité de l'anesthésie attendue ?

Quelle stratégie adopter sur des arguments pharmacologiques et cliniques ?

Connaissance du pKa de la molécule et du pH du milieu \Rightarrow prévision de la résorption :



Tachyphylaxie : l'usage de sels (HCl) provoque une acidification, tamponnée à la première dose mais saturation à la dose suivante d'où acidification (acidose extracellulaire) et perte activité (forme ionisée augmentée), majorée dans espace étroit (LCR).

Cas N° 2

Mycose buccale +++



Cas clinique 2

Une patiente de 71 ans consulte pour mycose buccale.

Elle est traitée par warfarine pour antécédent de thrombose veineuse.

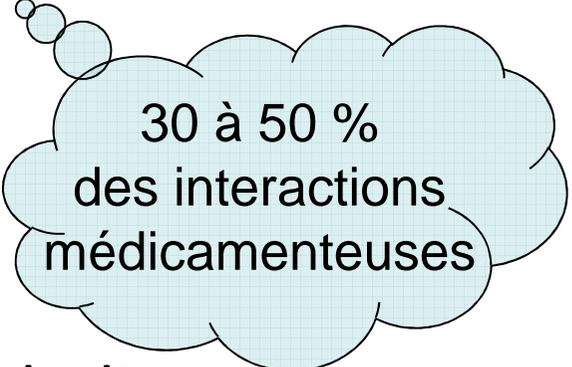
Quelle est votre approche de son problème ?

Amphotéricine B en suspension buvable

Miconazole en comprimé
buccogingival micro-adhésif

Miconazole en gel buccal

Interactions au niveau du métabolisme



30 à 50 %
des interactions
médicamenteuses

- Mécanismes
 - inhibition (*ralentissement*) du métabolisme
 - induction (*accélération*) du métabolisme
- Conséquences
 - modifications majeures des concentrations plasmatiques des médicaments associés
- Prédiction
 - sur la base d'une bonne connaissance des relations médicaments - enzyme du métabolisme

Inhibition enzymatique

- **Effet**
élévation des concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par l'enzyme bloquée \Rightarrow toxicité
perte d'efficacité si métabolite actif
- **Gestion**
réduction des doses
- **Apparition**
immédiate après administration de l'inhibiteur
- **Disparition**
à l'arrêt de l'inhibiteur, en fonction de sa demi-vie
(4 à 5 demi-vies)

Exemples d'inhibiteurs

Généralement relativement spécifiques d'une isoenzyme

- **Antifongiques imidazolés**, Antibiotiques macrolides, Antiprotéases du VIH, Jus de pamplemousse (CYP 3A4)
- Antidépresseurs ISRS (CYP 2D6)
- Inhibiteurs pompe à protons (CYP 2C19)
- Antibiotiques fluoroquinolones (CYP 1A2)

Situations à risque :

- augmentation d'effet d'un anticoagulant (risque hémorragique)
- diminution de l'efficacité analgésique de la codéine (*méthyl-morphine*)

Induction enzymatique

- **Effets**

diminution des concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par l'enzyme induite \Rightarrow perte d'efficacité

phénomène de tolérance par auto-induction

risque de toxicité si métabolites actifs, ou toxiques

- **Gestion**

augmentation des doses (*diminution à l'arrêt de l'inducteur car risque de toxicité par surdosage*)

- **Apparition**

lente après administration de l'inducteur
(*quelques jours ou semaines*)

- **Disparition**

sur une durée comparable après l'arrêt de l'inducteur

Exemples d'inducteurs (surtout CYP 3A4)

Généralement non spécifiques d'une isoenzyme

- Antiépileptiques (*carbamazépine, phénobarbital, phénitoïne, primidone, etc.*)
- Antibactériens (*rifampicine, rifabutine*)
- Antirétroviraux (*éfavirenz, étravirine, etc.*)
- Millepertuis (*antidépresseur*), Modafinil (*psychostimulant*)
- Alcool (*consommation chronique*), Tabac (*CYP 1A2*)

Situations à risque :

augmentation du métabolite hépatotoxique du paracétamol

diminution d'effet d'un anticoagulant (*risque thrombotique*)

diminution d'effet d'un contraceptif (*risque de grossesse*)

Amoxicilline

Cas N° 3

Cas clinique 3 A

Un quadra que vous connaissez comme étant très pris par son activité professionnelle, voyageant beaucoup et ayant beaucoup de repas d'affaires vous consulte.

Vous lui prescrivez de l'amoxicilline 1g 3 fois par jour

A – Vous le revoyez à quelques temps de là, il vous dit que le traitement que vous lui avez prescrit était très puissant, il était guéri au bout de trois jours même en sautant une prise et n'a pas eu besoin de finir les 7 jours prescrits.

Quelle est votre réponse ?

Cas clinique 3 B

Un quadra que vous connaissez comme étant très pris par son activité professionnelle, voyageant beaucoup et ayant beaucoup de repas d'affaires vous consulte.

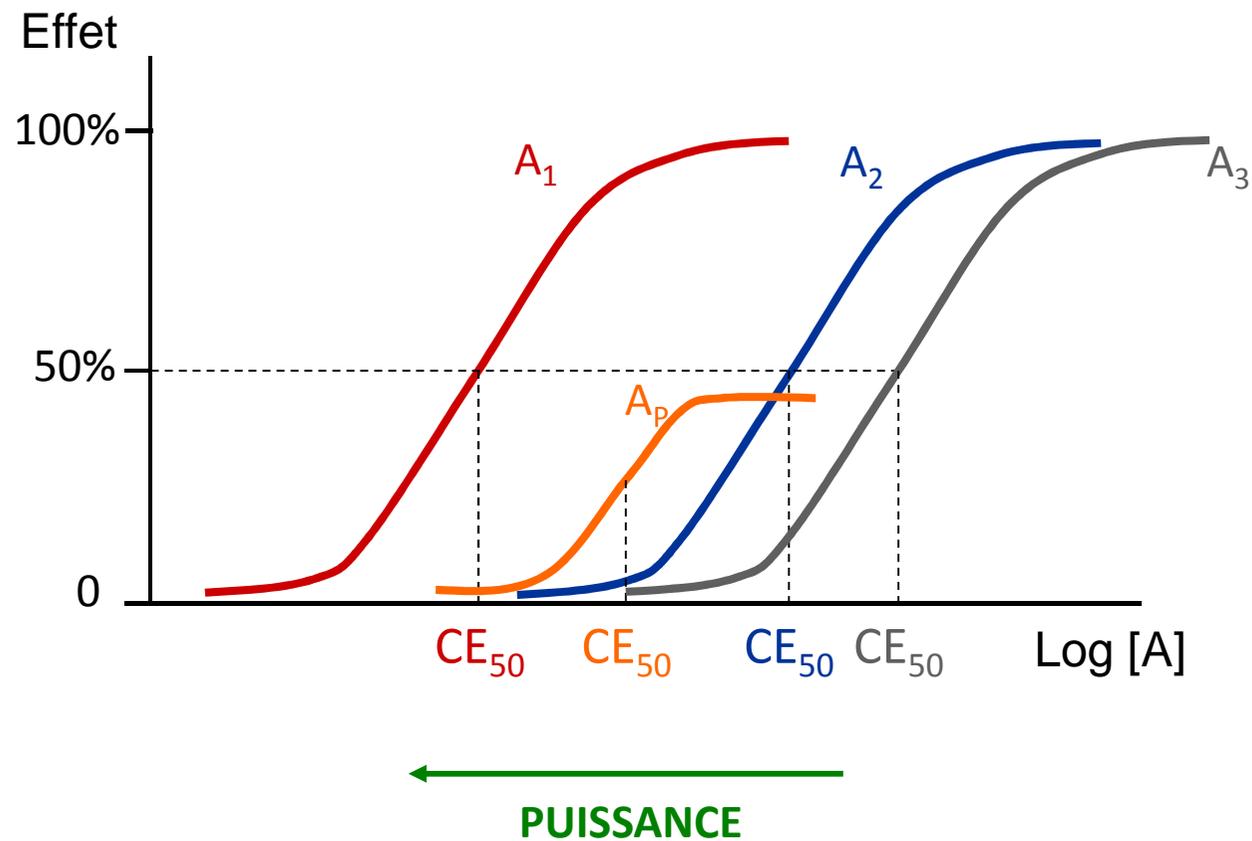
Vous lui prescrivez de l'amoxicilline 1g 3 fois par jour

B – Votre patient vous rappelle car le traitement ne marche pas après 3 jours.

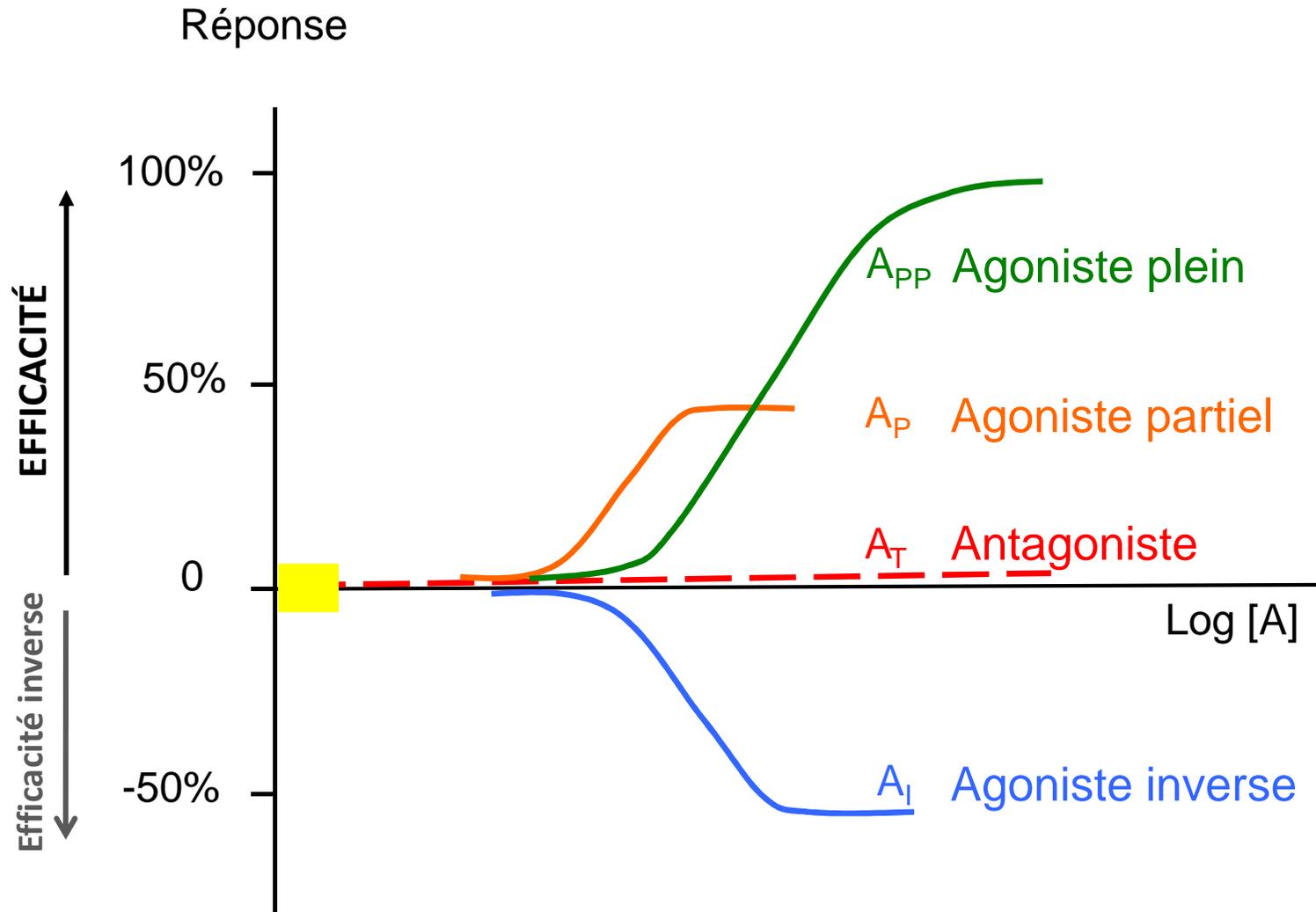
Changez-vous d'antibiotique ?

Puissance

- La puissance est essentiellement un terme comparatif (*puissances relatives*)



Efficacité

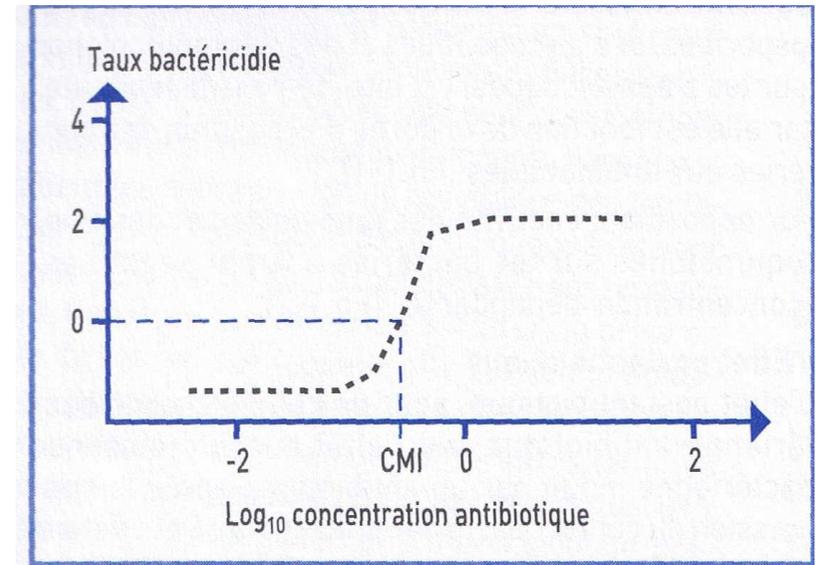


PD : Bases pharmacodynamiques

Efficacité temps-dépendante :

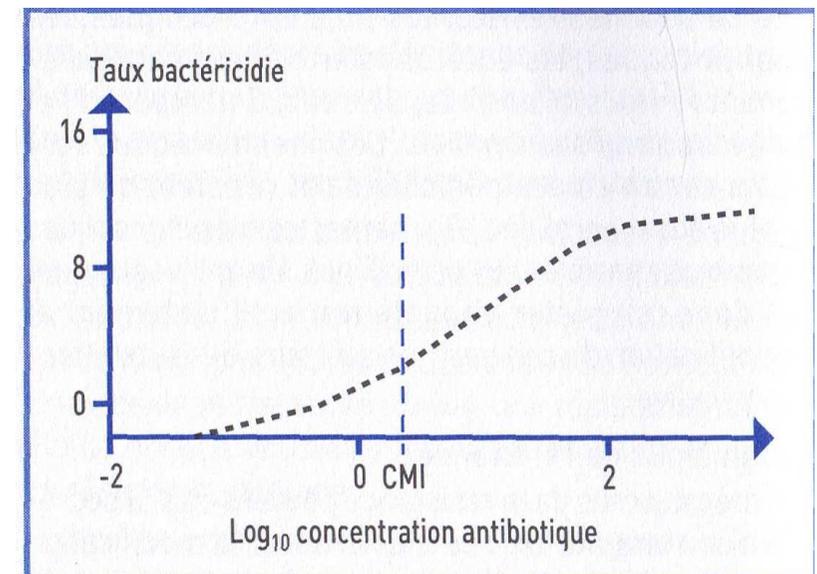
Pénicillines, glycopeptides

Céphalosporines (non recommandées)



Efficacité concentration-dépendante :

Aminosides (pour information)



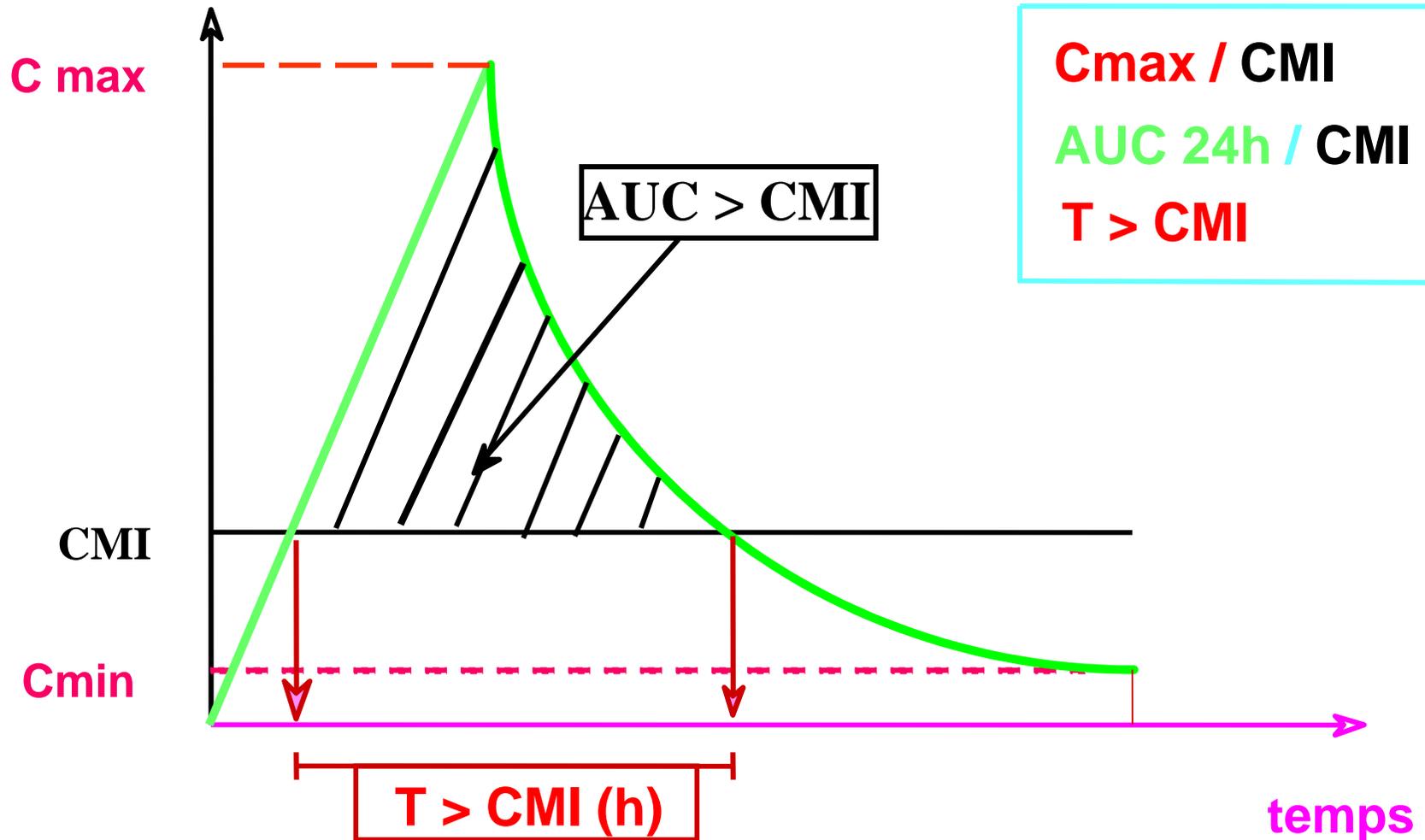
Bases PK/PD

QI : quotient inhibiteur = C_{max}/CMI

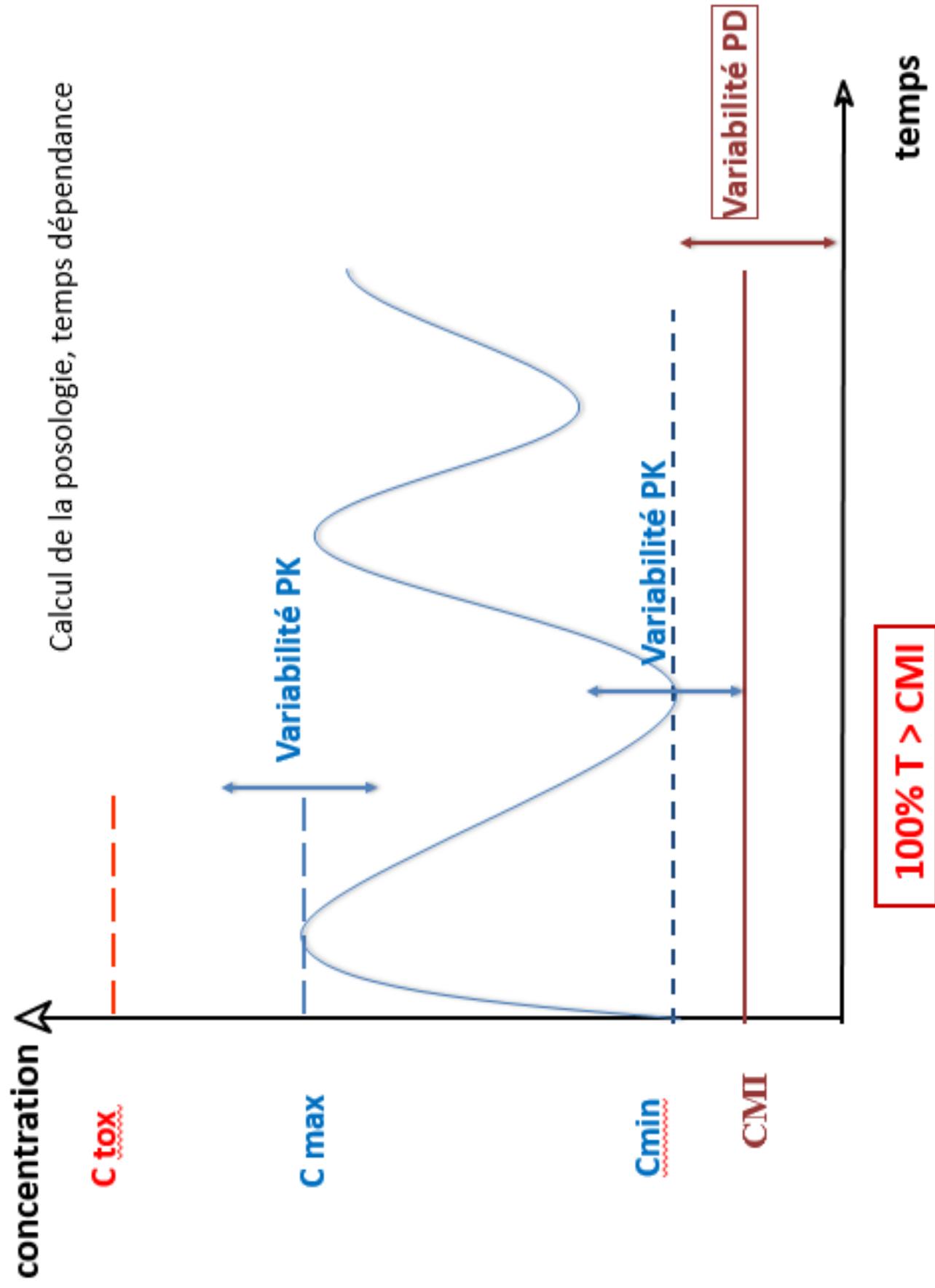
ASC inhibitrice (ASCI) = ASC/CMI

T > CMI : temps passé au-dessus de la CMI → pénicillines, glycopeptides

concentration



Bases PK/PD – Approche statistique



Cas clinique 4

Intoxication au paracétamol

Paracétamol - mémo

Effet clinique attendu :

- **Antalgique**
- **Antipyrétique**
- Pas effet anti-inflammatoire (faible effet inhibiteur périphérique sur COX 1 et 2)
- Pas effet antiagrégant plaquettaire

Indications :

Antalgique pallier 1 OMS, traitement d'appoint de l'inflammation

Surtout sur terrains à risque : bronchospasme aux AINS, ulcères, hémophilie, infections virales de l'enfant (encéphalopathie de Reyes)

Posologie : 4g/j courte période, 3g/j long cours (demi-vie de 2-4h)

Attention : spécialités associant paracétamol et codéine ou tramadol

Effets indésirables :

Vertiges, excitation, désorientation à forte dose, rarement anémie hémolytique

Élévation des transaminases et méthémoglobinémie

15g fatal par nécrose centrolobulaire hépatique et nécrose tubulaire rénale de prise en charge plus délicate que l'intoxication à l'aspirine

CI chez l'alcoolique chronique

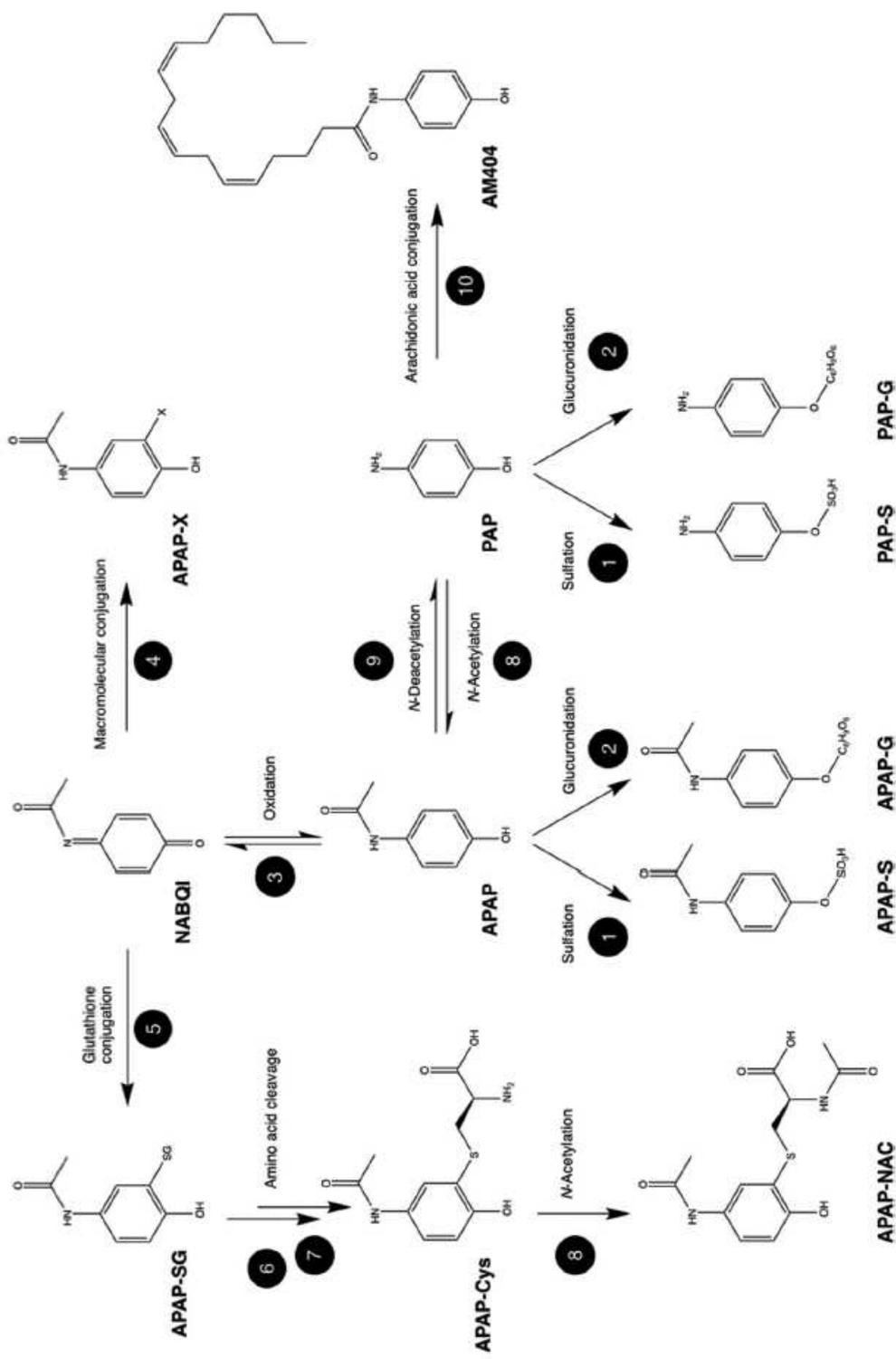
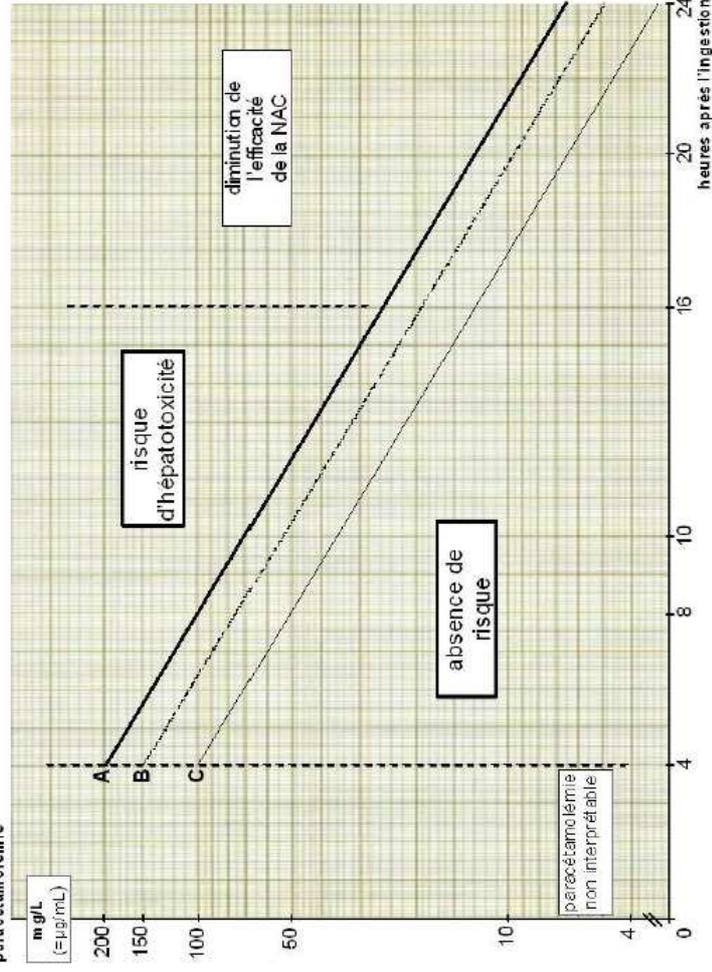


Fig. 1 Major metabolic biotransformations of paracetamol related to therapeutic efficacy and observed hepatotoxicity. Metabolites: APAP: acetyl-*p*-aminophenol, acetaminophen, paracetamol; PAP: *p*-aminophenol; AM404: *n*-arachidonoylamino-phenol; NABQI, NAPQI: *n*-acetyl-*p*-benzoquinoneimine; APAP-X: macromolecular conjugate of acetaminophen; APAP-SG: glutathione conjugate of acetaminophen; APAP-S: cysteinyl acetaminophen; APAP-NAC: mercapturate of acetaminophen; APAP-S: acetaminophen sulfate; APAP-G: acetaminophen sulfite; PAP-S: *p*-aminophenol sulfate; PAP-G: *p*-aminophenol sulfite. Biotransformation enzymes and cofactors: 1: sulfotransferase, 3'-phosphoadenosine-5'-phosphosulfate (PAPS); 2: uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UGT), uridine 5'-diphospho-glucuronic acid (UDPGA); 3: cytochrome P450, O₂, NADPH; 4: non-enzymatic electrophilic addition; 5: glutathione-*s*-transferase (GST), glutathione (GSH); 6: gamma-glutamyl transpeptidase; 7: cysteinyl glycine; 8: *n*-acetyltransferase (NAT); 9: *n*-deacetylase; 10: fatty acid amide hydrolase (FAAH).

Toxicité hépatique du paracétamol en fonction du dosage sanguin (échelle semi-logarithmique) :



La ligne A passant par 200 mg/L à H4 correspond à la ligne de traitement d'un patient ne présentant pas de facteur de risque (hépatotoxicité probable : risque de 60% en l'absence de NAC)

La ligne B passant par 100 mg/L à H4 (réduction de 25% de la concentration à H4) a été imposée par la FDA (Food and Drug Administration), pour prendre en compte d'éventuelles incertitudes (heure d'ingestion... ; hépatotoxicité possible) ; elle est peu utilisée en France

La ligne C passant par 100 mg/L à H4 correspond à la ligne de traitement d'un patient présentant un ou plusieurs facteurs de risque

Adapted from Rumack BH, Mathew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975; 55(6):871-876.

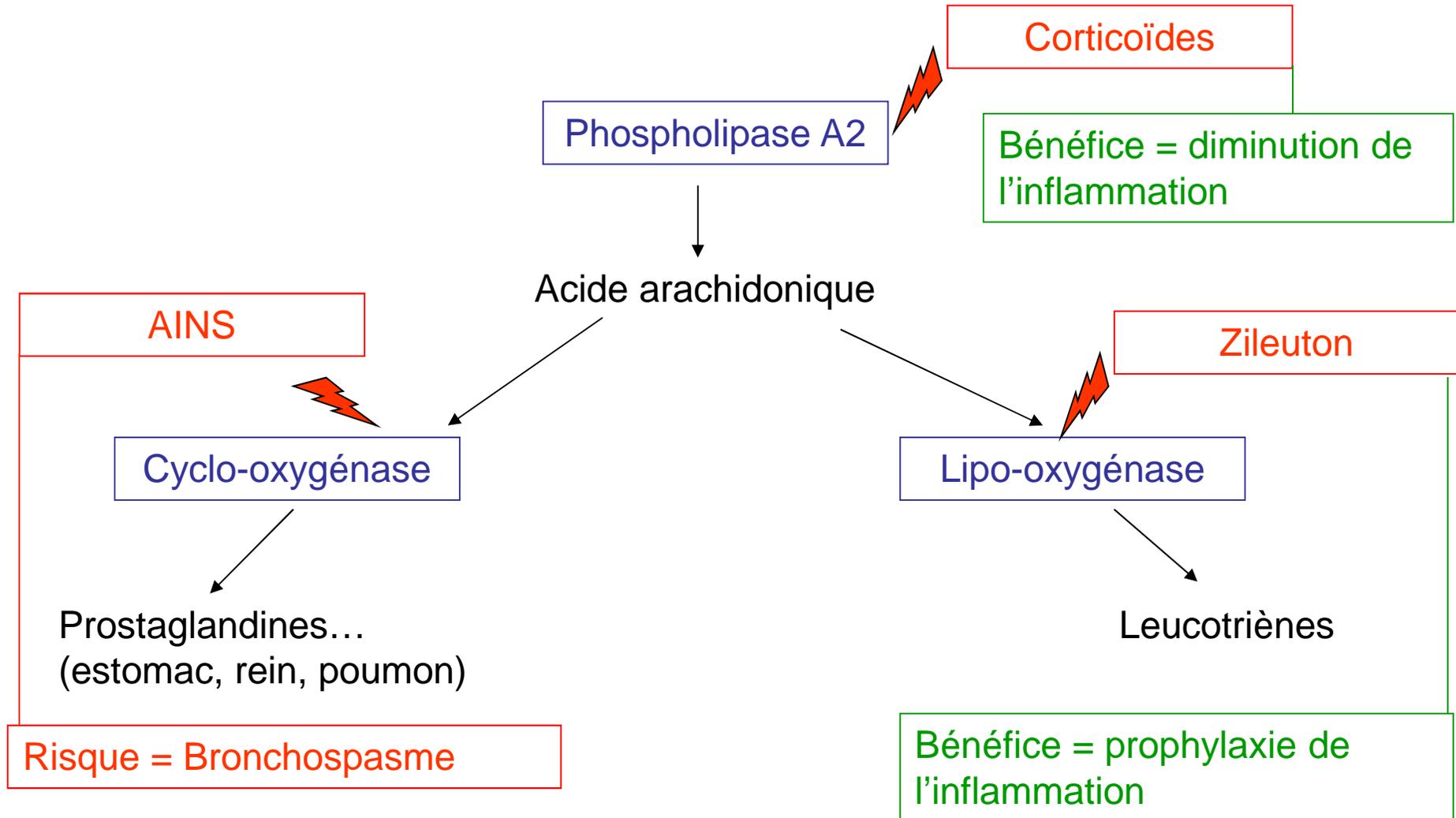
Cas clinique 5

Une patiente de 71 ans vous consulte pour douleur dentaire.

Elle est traitée par warfarine pour antécédent de thrombose veineuse.

Prescrivez-vous de l'ibuprofène ?

Pharmacologie de la voie des médiateurs de l'inflammation



AINS – Mémo EI

Effets indésirables :

- Ulcères et saignements gastro-intestinaux (moindre avec inhibiteurs COX-2), N,V, douleurs
- Poumon : asthme (détournement voie AA vers LT bronchoconstricteurs)
- Néphrotoxicité par interférence avec autorégulation du flux sanguin rénal modulé par les prostaglandines (hyperkaliémie, protéinurie, insuffisance rénale), CI > 65 ans
- CV : rétention hydrique, HTA, œdème, ICC
- Hépatotoxicité : anomalies biologiques, rarement insuffisance hépatique
- SNC : maux tête, vertiges, acouphènes
- Hématologiques rares : thrombocytopénie, neutropénie, anémie aplastique
- Hypersensibilité : éruptions

Cas clinique 6

Demande de codéine par un patient inconnu de vous

Codéine et dépendance

Codéine métabolisée en morphine par le CYP 2D6 : variabilité d'efficacité

Titration efficacité / toxicité

Dépendance et douleur

Société Française de Chirurgie Orale

sfco

societechirorale.com



www.facebook.com/societechirorale