

Les interactions médicamenteuses

PD Dr S. Marty & PD Dr J.-Ph. Reymond, Division de la Pharmacie, ICHV, Sion

INTRODUCTION



A partir du moment où deux médicaments sont administrés simultanément il est possible qu'ils interagissent l'un avec l'autre. On parle d'une interaction médicamenteuse lorsque l'administration simultanée de deux médicaments conduit à potentialiser ou à opposer les effets désirés ou indésirables d'au moins un des médicaments. De nombreuses interactions potentielles sont décrites à partir d'études *in vitro*, mais seules quelques-unes impliquent des conséquences cliniques de gravité très variable et établies par des observations publiées.

DEFINITIONS ET CONTEXTE

Les interactions peuvent relever de deux mécanismes :

- les interactions **pharmacodynamiques**
- les interactions **pharmacocinétiques**.

Les interactions pharmacodynamiques entraînent une modification des effets désirés ou indésirables sans changer les concentrations au site de l'action thérapeutique. Les interactions pharmacocinétiques se produisent entre des médicaments ayant des propriétés ou des effets indésirables communs, complémentaires ou antagonistes vis-à-vis d'un même système physiologique.

Exemples :

- Statines et fibrates
→ addition des effets indésirables musculaires
- Alcool et benzodiazépines
→ risque augmenté d'une dépression du SNC
- Antiarythmiques et bêta-bloquants
→ danger de bradycardie

Les interactions pharmacocinétiques peuvent influencer les diverses étapes du devenir du médicament dans l'organisme du patient : absorption, liaison avec des protéines plasmatiques (distribution), **métabolisme**, élimination.

La plupart des interactions dont nous comprenons le mécanisme sont imputables à une modification du métabolisme des médicaments. Les systèmes enzymatiques impliqués dans ces modifications sont en partie bien définis. Le rôle prédominant revient aux **cytochromes**, qui contrôlent souvent la première étape de la métabolisation et que l'on trouve essentiellement dans le foie, *mais également* dans les intestins,

les poumons et d'autres organes.

Les cytochromes (P450,CYP) sont des systèmes enzymatiques qui se trouvent dans le corps humain en de nombreux endroits (foie, intestins, poumons, etc.) Les cytochromes sont des hémoprotéines, constitués d'un hème unique et 400 à 500 acides aminés. Le spectre d'absorption de cette liaison est caractérisé par une forte bande à 450 nm, raison pour laquelle on les désigne aussi par P450 (P=pigment).

On distingue des médicaments **inducteurs enzymatiques**, qui accélèrent la métabolisation des médicaments et diminuent de ce fait leur efficacité ; à l'inverse, certains médicaments sont des **inhibiteurs enzymatiques**, qui freinent la métabolisation, ce qui entraîne une accumulation et augmente le risque d'effets indésirables liés à la dose.

Ex. d'inducteurs enzymatiques

- rifampicine
- rifabutine
- phénobarbital
- phénytoïne
- millepertuis

Ex. d'inhibiteurs enzymatiques

- macrolides (clarythromycine, erythromycine..)
- antifongiques azolés (fluconazole,itraconazole..)
- diltiazem
- verapamil
- grapefruit

A noter que les interactions entre médicaments et nourriture ou entre médicaments et produits d'agrément

comme café et alcool sont considérées comme des interactions médicamenteuses.

Au delà des médicaments, il y a aussi des situations à risques. Il existe des circonstances de prescription ou de dispensation au cours desquelles le risque d'interactions augmente comme en cas de :

- Polymédication
- Patients âgés
- Insuffisance rénale ou insuffisance hépatique

CADRE LEGAL

L'étude des interactions médicamenteuses, respectivement la proposition de mesures pour les éviter ou les gérer, est partie des exigences du dossier d'enregistrement de chaque médicament. Ceci implique que le professionnel de santé trouvera dans le Compendium Suisse des Médicaments une description des interactions et, sous les rubriques « contre-indications » et « mises en garde et précautions », des éventuelles mesures à prendre. De son côté, le patient trouvera dans la notice d'emballage des informations sous la question « Quelles sont les précautions à observer lors de la prise/utilisation de ...? ». L'actualisation de l'information sur les interactions et les mesures à prendre est dépendante d'un réseau de pharmacovigilance performant qui concerne chaque professionnel dans son devoir d'annoncer aux autorités sanitaires les effets indésirables en relation avec une éventuelle interaction.

OUTILS A DISPOSITION

Au delà de la mémorisation de quelques médicaments ou groupes de médica-

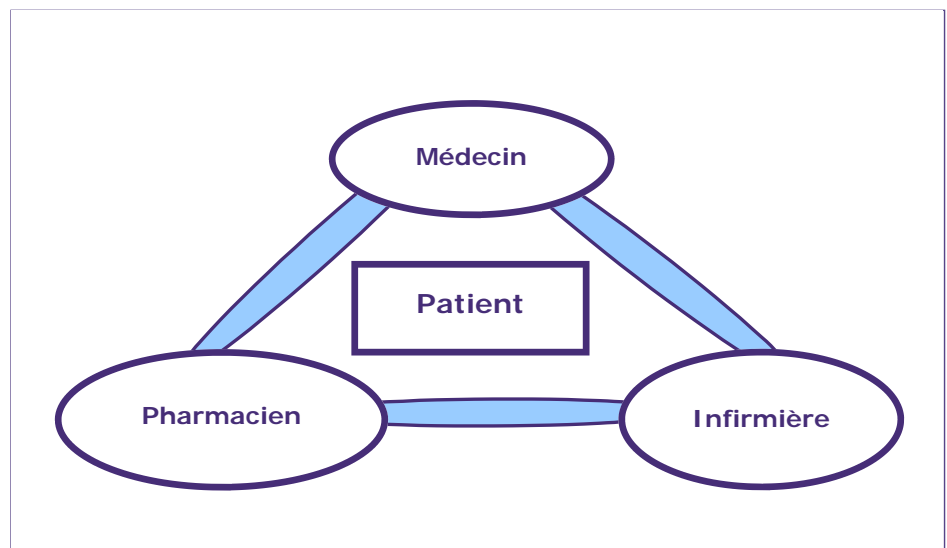


Figure 1 : Soutien interactif au patient

ments pouvant entraîner des interactions graves ainsi que de réflexes cliniques concernant l'appréciation de la situation, chaque professionnel doit se constituer une liste de références pour prendre une décision appropriée dans une situation donnée. La référence première et officielle est le Compendium on-line pour s'assurer de disposer de la version la plus récente. Parmi les ouvrages de références, on peut citer les Bases de la Thérapeutique Médicamenteuse rappelant à la fois divers principes et mettant à disposition des tableaux pratiques. Chacun, que ce soit sur son PC, avec un Palm® ou via Internet est incité à utiliser un outil informatique pour déceler d'éventuelles interactions. Il est essentiel de s'assurer d'une actualisation régulière de ces outils et de souligner qu'aucune procédure de validation officielle de ces logiciels n'est en place. A noter que ces outils présentent les conséquences d'une interaction et proposent une attitude standard mais ne prédisent pas, sur la base d'informations pharma-cocinétiques et pharmacodynamiques, quand agir pour un patient donné. Au-delà des références, un élément-clé pour l'appréciation de la situation et la gestion de l'interaction

est donc le travail en réseau entre patients, médecins, pharmaciens et infirmiers. Il est important de rappeler que l'identification d'éventuelles interactions médicamenteuses et la proposition de mesures de gestion font partie de la validation pharmaceutique de la prescription médicale, que ce soit en ambulatoire ou à l'hôpital.

CONCLUSION

Les interactions médicamenteuses sont un problème complexe d'importance croissante si l'on pense à des patients de plus en plus âgés et polymédiqués. C'est une source de variabilité potentiellement importante dans la réponse à un traitement médicamenteux qui devrait, si possible, pouvoir être évitée par la réévaluation du traitement à l'introduction d'un nouveau médicament en passant, si nécessaire, à un médicament du même groupe ne posant pas ou moins de problème. Les médicaments phytothérapeutiques d'utilisation toujours plus fréquente comme ceux à base de Millepertuis posent des problèmes qui ne se limitent pas à des interactions au niveau d'une prescription ambulatoire mais peuvent être cause de complications hospitalières,

par exemple au niveau post-opératoire. Il est donc important de connaître l'ensemble des médicaments que le patient consomme sur prescription, sur conseil pharmaceutique ou en automédication pour anticiper d'éventuelles interactions.

REFERENCES

- [1] Des repères pour éviter les interactions médicamenteuses, La Revue Prescrire, 24: 112-117 (2004)
- [2] Bases de la thérapeutique médicamenteuse 2001, Documed
- [3] <http://www.pharmavista.net/indexf.htm> comme base suisse de recherche on line maintenue par Galenica.
- [4] Herbal medicines and perioperative care, Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS, JAMA. 2001 Jul 11;286(2): 208-16: revue sur la problématique de la phytothérapie (interactions médicamenteuses) dans la prise en charge périopératoire.

