

## Les interactions médicamenteuses

Houda Filali, Farid Hakkou

L'interaction médicamenteuse résulte de l'administration concomitante ou successive de deux ou plusieurs médicaments pouvant mener à des conséquences graves pour la santé du patient. Autrement dit, une interaction médicamenteuse se définit par une modification cliniquement significative, observée in vivo, des effets attendus d'un médicament lors de la coadministration d'un autre médicament, d'aliments, d'alcool ou de tabac.

Dans certains pays industrialisés, 8 000 décès annuels du seul fait des interactions médicamenteuses, ce qui démontre l'ampleur de cette iatrogénie et fait d'elle un véritable problème de santé publique.

Classées en interactions d'ordre pharmacocinétique ou pharmacodynamique, et les conséquences cliniques peuvent tendre vers l'inefficacité thérapeutique ou la toxicité. Certaines interactions médicamenteuses sont bénéfiques et recherchées en pratiques cliniques, tel le cas de l'association de la pénicilline et la probénécide pour allonger la demi-vie de la pénicilline.... Mais, il s'agit de ce cas d'interaction recherchée et calculée

### I- Notion d'additivité, d'antagonisme, de potentialisation

Ces notions sont plus faciles à décrire à l'aide d'un exemple :

Soit des médicaments antihypertenseurs A, B, C, D, E, F ; acceptons que la normalisation de la pression artérielle est obtenue avec la dose (a) de A, (b) de B, (c) de C, etc.... On sait également que les effets indésirables de ces médicaments sont dose-dépendants d'où la difficulté d'augmenter les posologies en cas de réponse thérapeutique insuffisante.

- Il est possible de combiner A et B avec comme objectif de normaliser la pression, pour cela on choisit deux doses  $a' = a/2$  et  $b' = b/2$ . Si l'effet de  $a' + b'$  est égal à celui de a ou de b, on dira que les médicaments A et B ont des **effets additifs**. L'intérêt d'une telle association est de diminuer les doses respectives de A et de B afin de réduire leurs effets indésirables.
- En associant les médicaments C et D dans les mêmes conditions, on constate que l'effet de  $c' + d'$  est inférieur à celui de c ou d. Dans ce cas l'association de C et D conduit à un **phénomène d'antagonisme**. Elle n'a pas d'intérêt thérapeutique et doit donc être évitée.
- Dans le cas de l'association E et F, on observe que l'effet de  $e' + f'$  est supérieur à celui de e ou f. Il s'agit dans ce cas d'une **potentialisation d'effet**. Une telle association est recherchée car elle permet de diminuer de manière significative les posologies et de s'éloigner largement des doses ayant des effets indésirables. Cette potentialisation est peu fréquente (voir quelques exemples ci-dessous).

### II - Les interactions utiles

Les interactions peuvent être bénéfiques et utilisées pour l'additivité et la synergie des effets pharmacologiques sous-tendant l'efficacité thérapeutique (par ex. association de sulfaméthoxazole et de triméthoprime permettant d'obtenir un effet antibiotique bactéricide)

et/ou permettant d'obtenir un effet thérapeutique donné en utilisant l'association de deux médicaments à des posologies faibles et bien tolérées ce qui permet d'améliorer leur sécurité d'emploi (par ex. association à doses fixes et faibles de deux antihypertenseurs).

Autres exemples où l'intérêt de l'association concerne :

- **le rapport bénéfice/risque** (bénéfice de l'effet thérapeutique et risque de l'effet indésirable) : l'association de deux médicaments ayant la même indication thérapeutique mais des effets indésirables différents et dose-dépendants permet en réduisant la posologie de chacun de conserver la même efficacité thérapeutique tout en diminuant le risque d'effets indésirables.
- **le coût** : le traitement à la ciclosporine est très onéreux. En y associant un inhibiteur du métabolisme hépatique de la ciclosporine comme par exemple le diltiazem, on peut diminuer la dose quotidienne. D'autre part, dans cet exemple, l'addition d'un antagoniste du calcium permet de contrecarrer un des effets indésirables de cet immunosuppresseur, son effet hypertenseur.
- la sécurité : le Diarsed®, qui est utilisé dans le traitement symptomatique des diarrhées comporte un dérivé morphinique, le diphénoxylate. Pour éviter l'utilisation de ce médicament par les toxicomanes, de l'atropine a été ajoutée dans la présentation de ce médicament mais à une dose suffisamment faible (0,025 mg par comprimé) pour n'avoir aucun effet aux posologies normales.

### III- Les interactions médicamenteuses indésirables

#### 3.1. Mécanismes

Les mécanismes de ces interactions peuvent être d'ordre pharmacodynamique ou pharmacocinétique.

Les mécanismes des interactions pharmacocinétiques peuvent être décrits pour chacune des différentes étapes du devenir du médicament dans l'organisme :

- résorption,
- liaisons aux protéines plasmatiques,
- métabolisme,
- élimination.

##### 3.1.1. Interactions pharmacodynamiques

Elles peuvent être liées à :

- des actions simultanées sur des mêmes récepteurs ou des voies de signalisation intracellulaires communes :
  - ex. neuroleptiques (sauf la clozapine) et agonistes dopaminergiques ou L-Dopa : antagonisme pharmacologique au niveau des récepteurs dopaminergiques ;
  - ex. les inhibiteurs calciques (représentés par le diltiazem, le vérapamil, la nifédipine) qui ont des indications thérapeutiques différentes mais une même cible pharmacologique : le canal Ca<sup>2+</sup> voltage-dépendant.
- des effets sur une même fonction physiologique ou des fonctions compensatrices :
  - antivitamines K et antiagrégants plaquettaires : augmentation du risque hémorragique ;
  - analgésiques morphiniques et dépresseurs du système nerveux central (barbituriques, antidépresseurs sédatifs, neuroleptiques, benzodiazépines...) : effet dépresseur central majoré.
- des modifications de l'équilibre ionique :
  - diurétiques hypokaliémiants + autres hypokaliémiants : risque majoré d'hypokaliémie ;
  - médicaments hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants, laxatifs stimulants...) + digoxine : toxicité de la digoxine majorée par l'hypokaliémie ;
  - médicaments hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants, laxatifs stimulants...) + tous les médicaments donnant des torsades de pointes car l'hypokaliémie est un facteur favorisant la survenue de torsades de pointe.

### 3.1.2. Interactions pharmacocinétiques

#### - Résorption

Deux types d'interaction sont possibles : elles vont modifier soit la quantité de médicament résorbé soit sa vitesse de résorption.

En cas de modification de la quantité du médicament résorbé, on observe, au plan pharmacocinétique, un  $t_{1/2}$  et un  $T_{max}$  inchangés mais des  $C_{max}$  différents. En cas de baisse importante de la résorption, on risque d'obtenir des concentrations plasmatiques inférieures aux concentrations thérapeutiques.

En cas de modification de la vitesse de résorption, on observe une variation de  $C_{max}$  et de  $T_{max}$ , même si les biodisponibilités restent par ailleurs identiques.

Parmi les facteurs d'interactions, on peut citer :

- le pH : un médicament qui supprime l'acidité gastrique peut modifier la résorption d'un autre ;
- certains médicaments ont une forme galénique qui résiste à un pH acide pour être absorbés au niveau de l'intestin. Si le pH gastrique augmente, ces formes peuvent être déjà résorbées au niveau gastrique avec pour conséquence un risque d'augmentation du  $C_{max}$  et une diminution du  $T_{max}$ .
- la motilité gastro-intestinale : la vidange gastrique est retardée par les opiacés;
- les liaisons chélatrices : tétracyclines et sels de calcium ou de fer forment un composé insoluble non résorbé;
- les interférences avec un transport actif : la L-Dopa est résorbée grâce à un transport actif d'acides aminés. En cas de surcharge en acides aminés, il peut apparaître une compétition avec diminution de l'absorption de la L-Dopa ;
- le bol alimentaire : ex. : didanosine : résorption diminuée par la prise d'aliments
- interactions entre substrats de la P-glycoprotéine et inhibiteurs de la P-glycoprotéine (ex. jus de pamplemousse, vérapamil) : félodipine + jus de pamplemousse = augmentation des concentrations plasmatiques de félodipine par inhibition de la P-gp par le jus de pamplemousse.

#### - Fixation aux protéines plasmatiques

Le produit qui a la plus forte affinité se fixe en priorité et majore la forme libre active du second produit

#### - Métabolisme

C'est surtout au niveau de l'hépatocyte et en particulier au niveau des enzymes microsomiaux que peuvent apparaître des interactions, soit sous forme d'induction, soit sous forme d'inhibition.

#### - Elimination

Au niveau du tubule rénal, des interactions peuvent apparaître au niveau des transports actifs (exemple : interaction entre la pénicilline et le probénécide), ou à cause de modifications du pH, ou par modification de la réabsorption tubulaire.

Par exemple : la réabsorption tubulaire de Lithium est augmentée par un régime désodé, par les AINS, y compris les inhibiteurs de COX2, par les IEC, par les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (« sartans ») ce qui majore la concentration plasmatique de Lithium avec un risque de toxicité du fait de sa faible marge thérapeutique.

## 3.2. Facteurs individuels de variations

Les facteurs individuels de variations sont nombreux et par conséquent les interactions médicamenteuses n'apparaissent pas toujours et pas forcément sous la même forme clinique. Parmi ces facteurs, on peut citer :

- l'âge : le nourrisson et la personne âgée sont des terrains où le risque d'interactions médicamenteuses est plus important ;
- l'affection : exemple l'aggravation d'un glaucome lors d'une interaction médicamenteuse ne peut apparaître que si le glaucome est présent ;

### 3.3. Prévention des interactions

En pratique que faire pour limiter les risques d'interactions médicamenteuses ?

Quelques règles simples :

- Utiliser la monothérapie chaque fois que cela est possible.
  - Vérifier dans le dictionnaire Vidal que la spécialité prescrite n'est pas déjà une association de plusieurs médicaments.
  - Penser à éviter l'interaction potentielle en se posant quelques questions à propos du médicament prescrit et adaptant si besoin le traitement :
    - si le médicament modifie le pH gastrique ou la motilité gastro-intestinale : le prescrire à l'écart des autres ;
    - si le médicament se fixe à l'albumine plasmatique, vérifier si le patient prend déjà un autre médicament susceptible de s'y fixer ;
    - le médicament est-il un inducteur ou un inhibiteur ? Y-a-t-il un autre médicament coprescrit métabolisé par le foie ?
    - y-a-t-il modification du pH urinaire ? Le médicament prescrit est-il sécrété par les cellules tubulaires et sous sa forme active ;
    - y-a-t-il un risque de compétition au niveau d'une même cible ou d'un même récepteur ?
- Si les réponses sont négatives à toutes ces questions, le risque d'interactions prévisibles est faible (mais il existe des interactions imprévisibles).

#### Où trouver l'information ?

On peut, par exemple trouver ces informations dans le cahier " interactions médicamenteuses " du dictionnaire Vidal (voir ci-joint en annexe), il permet de hiérarchiser les informations. Dans ce cahier, seules les interactions ayant une signification clinique (soit en donnant des effets indésirables, soit en modifiant de manière importante l'activité thérapeutique) sont regroupées par famille thérapeutique. Les conséquences cliniques prévisibles et le mécanisme de l'interaction sont précisés. Les interactions sont classées selon la gravité et la fréquence

## IV - Classification des interactions médicamenteuses :

Le libellé d'une interaction se décline de la façon suivante :

1. **Contre-indication** : il s'agit d'une contre-indication absolue ; par exemple : cisapride + macrolides.
2. **Association déconseillée** : il s'agit d'une contre-indication relative. L'association doit être de préférence évitée, sauf en cas de mise en oeuvre de mesures adaptées dans des situations particulières ; par exemple : énoxacine + fenbutène.
3. **Précautions d'emploi** : il s'agit du cas le plus général : l'association est possible en respectant les recommandations brièvement décrites.

4. **A prendre en compte** : ce libellé est destiné à attirer l'attention sur le risque de l'interaction.

Aucune conduite à suivre, générale et systématique, ne pouvant être préconisée, il revient au praticien de se déterminer sur l'opportunité de prescrire (par exemple : substances dont les effets anticholinergiques s'ajoutent) et/ou sur les conditions de prescription dans les domaines très spécialisés (par exemple : associations avec les cytostatiques ou la ciclosporine).

**Important : en cas d'observation d'une interaction inattendue, il est nécessaire d'en informer le Centre Régional de Pharmacovigilance.**

## **IV- Les incompatibilités médicamenteuses**

Il s'agit en général d'*incompatibilités physico-chimiques* entre produits injectables. Elles peuvent entraîner une précipitation ou une coloration mais également des réactions chimiques invisibles conduisant par exemple à un pH inadapté ou à une dénaturation des substances.

## **Conclusion**

Pour éviter les interactions, il faut se souvenir que:

- Lors de la prescription d'un médicament, on doit garder à l'esprit cette règle générale : tous les médicaments notés sur la prescription et qui entreront dans l'organisme du patient doivent en sortir le plus facilement possible, sans trop interférer les uns avec les autres.
- Lors de la prescription d'un médicament, choisir celui-ci sur une base rationnelle pour qu'un maximum de voies de sortie différentes de l'organisme soient utilisées afin d'éviter les interactions médicamenteuses.
- Les signes cliniques d'une interaction par inhibition apparaissent rapidement. Quand on substitue ou on ajoute des médicaments à la prescription, il faut penser aux propriétés possiblement différentes de ceux-ci.
- Il faut un certain temps pour mettre en place une interaction par induction et pour la voir régresser. Quand on retire un médicament, on n'est pas débarrassé de tout souci. Il faut regarder si le médicament est un inducteur et penser alors à diminuer les doses de « l'induit ».
- L'équipement enzymatique varie d'un patient à l'autre, donc il faut se essayer d'en tenir compte afin de prévoir une posologie correcte.