

Objectifs:

- Savoir définir les différents types d'interactions médicamenteuses.
- Savoir hiérarchiser le niveau de gravité des interactions médicamenteuses.
- Etre capable d'expliquer l'utilité thérapeutique de certaines associations médicamenteuses.
- Etre capable de trouver l'information à propos des interactions médicamenteuses.

Pour atteindre les objectifs, **il est nécessaire de connaître, comprendre et maîtriser les mots clés suivants** : (mots clés soulignés dans le texte)

- additivité
- antagonisme
- à prendre en compte
- association déconseillée
- contre-indication
- incompatibilités physico-chimiques
- interactions médicamenteuses
- potentialisation
- précautions d'emploi

Plan

Introduction

1. Notion d'additivité, d'antagonisme, de potentialisation

2. Les interactions utiles

3. Les interactions médicamenteuses indésirables

3.1. Mécanismes

3.2. Facteurs individuels de variations

3.3. Prise en compte lors de la prescription

4. Les incompatibilités médicamenteuses

Introduction

La prescription simultanée de plusieurs médicaments peut donner lieu à des interactions médicamenteuses parfois bénéfiques, d'autres fois néfastes.

Les interactions médicamenteuses sont des modifications de la pharmacodynamie et/ou de la pharmacocinétique d'un médicament résultant de la prise concomitante d'un traitement médicamenteux, d'un aliment ou de consommation d'alcool ou de tabac.

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.

Toutes les interactions détectées (ou détectables) ne sont pas cliniquement significatives.

L'interaction est considérée comme cliniquement significative :

- si l'activité thérapeutique ou la toxicité du médicament est suffisamment modifiée pour qu'une modification de la posologie ou une autre intervention médicale soit justifiée, les règles de prescription des deux médicaments étant satisfaites.

1. 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).

2. 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. Par contre, en cas d'absorption massive de plusieurs comprimés, l'effet de l'atropine apparaît.

3. 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 (représentées par le diltiazem, le vérapamil, la nifédipine) qui ont des indications thérapeutiques différentes mais une même cible pharmacologique : le canal Ca^{2+} 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 (voir chapitre 3 : résorption)
- interactions entre substrats de la P-glycoprotéine et inhibiteurs de la P-glycoprotéine (ex. jus de pamplemousse, vérapamil) : féléodipine + jus de pamplemousse = augmentation des concentrations plasmatiques de féléodipine par inhibition de la P-gp par le jus de pamplemousse (voir chapitre 3 : résorption)

□ *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 (voir le chapitre 4 : distribution).

□ *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. (voir chapitre 5 : Métabolisme).

□ *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 (voir le chapitre 6 Elimination), 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. Prise en compte lors de la prescription

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 co-prescrit 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 (par ordre décroissant) :

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 œuvre 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. Vous trouverez ci-après les coordonnées du Centre de Pharmacovigilance de Strasbourg :

CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE
INFORMATION SUR LE MEDICAMENT
Hôpital Civil
1, place de l'Hôpital - B.P. N° 426 - 67091 STRASBOURG CEDEX
☎ 03.88.11.67.68 poste 17.056
Direct : 03.88.11.64.80
(répondeur-enregistreur)
Télécopieur : 03.88.36.07.15
Email : pharmaco.vigilance@pharmaco-ulp.u-strasbg.fr

Les centres régionaux de pharmacovigilance recueillent les observations de tous les effets indésirables des médicaments qu'ils soient observés dans le cadre d'une interaction ou non. Ils réalisent des enquêtes sur ces effets indésirables des médicaments et ont pour mission l'information des professions de santé sur le médicament.

Ce travail se fait dans le cadre d'un réseau national coordonné par la commission nationale de Pharmacovigilance de l'Agence du Médicament qui évalue les risques et propose au Ministère de la Santé des mesures qui vont de l'information sur l'effet indésirable au retrait de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du médicament.

4. 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.

Pour en savoir plus :

- JP. Tillement. Interactions médicamenteuses In : Pharmacologie clinique - Bases de la thérapeutique. Ed. Giroud 2^e édition, Expansion Scientifique Française, Paris 1988
- M. Hoffman et G. Hazebrouc. Incompatibilités physico-chimiques des médicaments injectables. In : Pharmacologie clinique - Bases de la thérapeutique. Ed. Giroud 2^e édition, Expansion Scientifique Française, Paris 1988

ANNEXES

Brochure " Interactions médicamenteuses " du Vidal 2003. Editions du Vidal. Paris

VIDAL[®]

2003

Interactions médicamenteuses



2, rue Béranger - 75140 PARIS cedex 03
Service Clients : Tél : 08 20 90 13 45 (0,10 €/min)
Fax : (33) (0)1 49 96 22 86 - (33) (0)1 49 96 22 78 (Service Commercial)
Internet : www.vidal.fr

ACIDE ACÉTOHYDROXAMIQUE◆ **ACIDE ACÉTOHYDROXAMIQUE**+ **Fer (sels)**

= Diminution de l'absorption digestive de l'acide acétohydroxamique et du fer par chélation du fer.

→ A prendre en compte

ACIDE ASCORBIQUE (à fortes doses ; voie IV)◆ **ACIDE ASCORBIQUE**+ **Déféroxamine**

= Anomalies de la fonction cardiaque, voire insuffisance cardiaque aiguë (en général réversible à l'arrêt de la vitamine C).

→ Précaution d'emploi : en cas d'hémochromatose, ne donner de la vitamine C qu'après avoir commencé le traitement par la déféroxamine. Surveiller la fonction cardiaque en cas d'association.

ACIDES BILIAIRES◆ **ACIDES BILIAIRES (acide ursodésoxycholique)**+ **Colestyramine (hypolipémiant)**

= Diminution de l'effet des acides biliaires qui sont fixés par la colestyramine et éliminés.

→ Association déconseillée

ALCALINISANTS URINAIRES◆ **ACÉTAZOLAMIDE, BICARBONATE DE SODIUM, TROMÉTAMOL**+ **Quinidiniques : hydroquinidine, quinidine**

= Augmentation des concentrations plasmatiques du quinidinique et risque de surdosage (diminution de l'excrétion rénale de la quinidine par alcalinisation des urines).

→ Précaution d'emploi : surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle de la quinidinémie ; si besoin adaptation de la posologie pendant le traitement alcalinisant et après son arrêt.

◆ **ACÉTAZOLAMIDE**

Voir également ci-dessus les interactions des alcalinisants urinaires

+ **Carbamazépine**

= Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage.

→ Précaution d'emploi : surveillance clinique ; contrôle des concentrations plasmatiques de carbamazépine et réduction éventuelle de sa posologie.

ALCALOÏDES DE L'ERGOT DE SEIGLE**VASOCONSTRICTEURS**◆ **DIHYDROERGOTAMINE, ERGOTAMINE, MÉTHYLERGOMÉTRINE, MÉTHYSERGIDE**+ **Triptans : almotriptan, élétriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan**

= Pour dihydroergotamine, ergotamine, méthysergide.

Risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire.

→ Contre-indication : respecter un délai de 24 heures entre l'arrêt du triptan et la prise de l'alcaloïde.

= Pour la méthylergométrine.

Risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire.

→ A prendre en compte

◆ **DIHYDROERGOTAMINE, ERGOTAMINE, MÉTHYLERGOMÉTRINE**

Voir également ci-dessus les interactions communes à la dihydroergotamine, l'ergotamine, la méthylergométrine et la méthysergide.

+ **Bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide**

= Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

→ Association déconseillée

+ **Sympathomimétiques indirects (éphédrine, phénylpropanolamine, phényléphrine, pseudoéphédrine)**

= Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

→ Association déconseillée

◆ **DIHYDROERGOTAMINE, ERGOTAMINE**

Voir également ci-dessus les interactions communes à la dihydroergotamine, l'ergotamine et la méthylergométrine

+ **Amprénavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir**

= Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition du métabolisme hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle).

→ Contre-indication

+ **Delavirdine, éfavirenz**

= Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition du métabolisme hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle).

→ Contre-indication

+ **Macrolides (sauf spiramycine)**

= Par extrapolation à partir de l'érythromycine, de la josamycine et de la clarithromycine.

Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle).

→ Contre-indication

+ **Quinupristine - dalfopristine (associés)**

= Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition du métabolisme hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle).

→ Contre-indication

+ **Stiripentol**

= Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition du métabolisme hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle).

→ Contre-indication

+ **Voriconazole**

= Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition du métabolisme hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle).

→ Contre-indication

◆ **ERGOTAMINE**

Voir également ci-dessus les interactions communes à la dihydroergotamine, ergotamine

+ **Bêta-bloquants : propranolol, oxprénolol**

= Ergotisme : quelques cas de spasme artériel avec ischémie des extrémités ont été observés (addition d'effets vasculaires).

→ Précaution d'emploi : surveillance clinique renforcée, en particulier pendant les premières semaines de l'association.

ALCOOL◆ **ALCOOL**+ **Anticoagulants oraux**

= Variations possibles de l'effet anticoagulant :

1. Augmentation en cas d'intoxication aiguë.

2. Diminution en cas d'alcoolisme chronique (métabolisme augmenté).

→ A prendre en compte

+ **Dépresseurs du SNC : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) ; neuroleptiques ; barbituriques ; benzodiazépines ; anxiolytiques autres que benzodiazépines ; antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine) ; antihistaminiques H1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; autres : baclofène, pizotifène, thalidomide**

= Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

→ Association déconseillée : éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.