

Les interactions médicamenteuses

L. Mansouri*

Résumé

Les interactions médicamenteuses sont fréquentes et potentiellement mortelles. Des recommandations officielles sont publiées régulièrement pour aider les médecins prescripteurs. La vigilance est nécessaire à chaque prescription afin de prévenir les incidents graves souvent évitables.

L'interaction médicamenteuse se définit par la modification, qualitative ou quantitative, *in vivo*, des effets d'un médicament par un autre médicament. Pour être retenue, une interaction médicamenteuse doit avoir une traduction clinique significative, décrite ou potentiellement grave. Elle est susceptible de provoquer ou de majorer des effets indésirables, ou d'entraîner, par réduction de l'activité, une moindre efficacité des traitements.

Les interactions médicamenteuses représentent ainsi un véritable enjeu de santé publique. Différentes études réalisées en France estiment que les interactions médicamenteuses seraient responsables de 2 à 30 % des hospitalisations. La question des interactions médicamenteuses se pose ainsi à chaque prescription et représente un problème quotidien en pratique clinique courante.

Deux mécanismes d'interaction

Les interactions pharmacodynamiques

Elles correspondent à l'effet combiné d'un médicament A associé à un médicament B, aboutissant à une synergie d'action ou à un antagonisme.

Les interactions pharmacocinétiques

Elles surviennent lorsqu'un médicament A interagit

sur l'efficacité d'un médicament B en modifiant l'une des étapes de ce médicament dans l'organisme : absorption, distribution, métabolisme ou élimination. Ces interactions sont souvent la conséquence de la modification de l'activité des enzymes du cytochrome P450 sous l'effet de certains médicaments.

On distingue ici le rôle des inhibiteurs enzymatiques, d'une part, qui ralentissent le métabolisme et donc l'élimination du médicament co-prescrit avec un risque de surdosage de ce dernier. Parmi les inhibiteurs enzymatiques, citons les antifongiques

* Spécialiste en médecine générale, région parisienne
@ : mansouri.leyla@gmail.com

azolés, certains macrolides ou antirétroviraux. D'autre part, les inducteurs enzymatiques accélèrent le métabolisme et entraînent une diminution d'efficacité des médicaments co-prescrits. Parmi les inducteurs enzymatiques, citons la rifampicine, certains antirétroviraux et de nombreux antiépileptiques.

par augmentation de leurs concentrations plasmatiques, majorer le risque d'effets indésirables avec des conséquences parfois graves. A titre d'exemple, citons la survenue de torsade de pointes en présence de pimozide, ergotisme en présence d'ergotamine ou rhabdomyolyse en présence de certaines statines. Le jus de pamplemousse est aussi un puissant inhibiteur enzymatique.

Conséquences cliniques

Les inducteurs enzymatiques, en accélérant le métabolisme de certains médicaments, peuvent, par diminution de leurs concentrations plasmatiques, entraîner des diminutions notables d'efficacité aux conséquences graves. Par exemple, nous citons le rejet de greffe avec immunosuppresseurs, échec d'une contraception orale, déséquilibre d'un traitement anticoagulant, échec du traitement antirétroviral. Le millepertuis, le tabac et l'alcool sont des inducteurs enzymatiques régulièrement consommés, pouvant perturber l'effet de certains médicaments. Les inhibiteurs enzymatiques, en ralentissant le métabolisme de certains médicaments peuvent,

Différents niveaux de contrainte

On définit quatre niveaux de contrainte en matière d'interactions médicamenteuses (Tableau I). Ces interactions peuvent soit provoquer ou majorer des effets indésirables, ou soit entraîner une moindre efficacité des traitements.

Les situations à risque

Le risque de survenue d'effets secondaires par interactions médicamenteuses est également majoré dans certaines circonstances de prescription à prendre en compte.

Tableau I : Les différents niveaux de contrainte

Contre-indication	La contre-indication revêt un caractère absolu. Elle ne doit pas être transgressée
Association déconseillée	L'association déconseillée doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque. Elle impose une surveillance étroite du patient.
Précaution d'emploi	C'est le cas le plus fréquent. L'association est possible dès lors que sont respectées, notamment en début de traitement. Les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, biologique, ECG, etc...).
A prendre en compte	Le risque d'interaction médicamenteuse existe. Il correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables. Aucune recommandation pratique ne peut être proposée. Il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association.

Source : <http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/%28offset%29/0>

La poly-médication

C'est la situation à risque la plus évidente. Chaque nouvelle spécialité ajoutée à l'ordonnance majorerait de 12 à 18 % le risque de survenue d'effets indésirables.

Les patients âgés

Il s'agit souvent de patients poly-pathologiques aux prescriptions multiples, dont l'effet des médicaments dans l'organisme va être modifié en raison du vieillissement.

Les insuffisances d'organe

Elles vont modifier les paramètres pharmaco-cinétiques des médicaments administrés. Il s'agit principalement des insuffisances rénale et hépatique.

Conclusion

Pour nous aider en tant que prescripteurs, il existe de nombreuses bases de données, logiciels de prescription ou documentation en ligne permettant

de se retrouver dans la complexité et la multiplicité des possibles interactions médicamenteuses. Ces outils ne sauraient remplacer l'expertise médicale individuelle et personnalisée. Les prescriptions médicales doivent être raisonnées, en évaluant la balance des bénéfices-risques à chaque ajout de médicament, et en ayant en tête les interactions éventuelles. Finalement, les effets indésirables en découlant sont souvent évitables, si l'on prend le temps d'interroger les patients de façon systématique et régulière sur leurs traitements et habitudes alimentaires.

Encadré : 7 principes pour une bonne pratique face aux risques d'interactions médicamenteuses

Principe 1

- Les Conséquences cliniques d'une interaction médicamenteuse sont en rapport avec les effets cliniques des médicaments impliqués
- L'excès des effets thérapeutiques ou des effets indésirables est la conséquence la plus fréquente et la plus préoccupante
- Les conséquences cliniques d'une perte d'efficacité sont tout autant à envisager

Principe 2

Les conséquences cliniques d'une interaction se manifeste non seulement lors de l'ajout d'un médicament, mais aussi lors de son arrêt

Principe 3

Pour prévenir les conséquences néfastes des interactions, mieux vaut éviter les associations à risque

Principe 4

Certaines associations à risque d'interactions sont acceptables, à condition de pouvoir organiser la gestion des conséquences cliniques

Principe 5

Certains patients sont plus à risque que d'autres

Principe 6

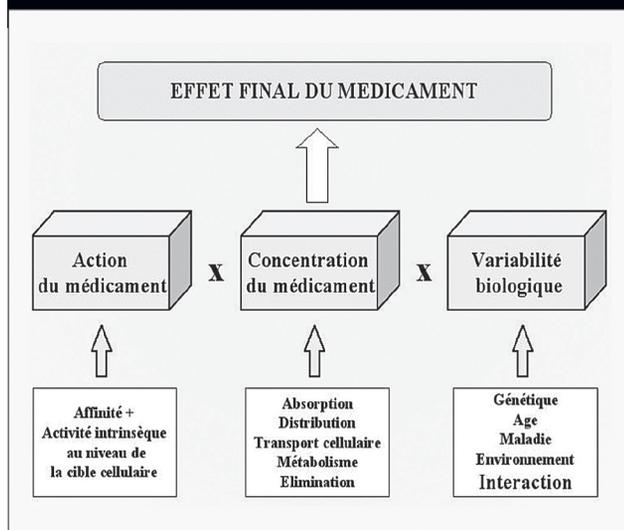
La durée de la période à risques n'est pas uniforme

Principe 7

Les patients doivent être informés

Source : Rev Prescrire. 2014

Encadré : Principales composantes qui contribuent à l'effet final d'un médicament



Points essentiels

- Ne jamais négliger l'interrogatoire précis du patient: habitudes, traitements suivis, médecins consultés, automédication, ...
- Toujours avoir en tête le risque d'effets indésirables potentiel surtout lorsque le nombre de médicaments prescrits augmente.
- Réévaluer régulièrement l'ensemble des traitements, leur indication, leur pertinence, leur utilité réelle.
- Penser à déprescrire quand on en a la possibilité.
- Informer le patient des interactions médicamenteuses potentiellement graves : pas d'aspirine chez le patient sous anticoagulant oraux, ...

Références

- Le bon usage du médicament et des thérapeutiques non médicamenteuses, CNPM, Collège Nationale de pharmacologie médicale. Editions Med-line. ISBN: 978-2-84678-147-3
- Thésaurus des Interactions Médicamenteuses. ANSM, Agence Nationale de sécurité du médicament, 2016
www.ansm.sante.fr/content/search?SearchText=THESAURUS&k=Valider
- Becker ML et al. Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review
Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007 ; 16:641-51.
- Mathieu N. Interactions médicamenteuses, de la théorie à la réalité. Thèse de médecine. Université Nancy 1 ; 2008, 146p.
docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2008_MATHIEU_NATHALIE.pdf
- Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses. Comprendre et décider. *Revue Prescrire*, 2014 ; 34 (374 suppl) : 19-20.