

Conseils pratiques

Interactions médicamenteuses indésirables

Stefan Weiler, Gerd A. Kullak-Ublick, Alexander Jetter

Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, UniversitätsSpital, Zürich

Quintessence

- Lorsqu'une nouvelle substance est ajoutée à un régime thérapeutique existant, il convient de prendre en compte les interactions potentielles.
- La gestion des interactions médicamenteuses consiste à arrêter la prise de la substance présumée, réduire la dose ou modifier le temps d'administration.
- Des ouvrages pédagogiques, programmes et sites Internet relatifs aux interactions, ainsi que les services d'informations sur les médicaments des centres de pharmacologie et toxicologie cliniques des hôpitaux universitaires suisses sont disponibles pour vérifier les interactions médicamenteuses.
- En cas d'interactions médicamenteuses présumées ou inévitables, il convient d'effectuer des contrôles cliniques ou biologiques étroits, une surveillance lors des visites de suivi et, si possible, des mesures des concentrations des médicaments dans le sang.



© A4fcats | Dreamstime.com

Introduction/contexte

Les interactions médicamenteuses sont responsables d'env. 1% des hospitalisations. Avec le nombre croissant de médicaments administrés, le risque d'interactions médicamenteuses indésirables augmente lui aussi. Certaines interactions sont souhaitées, par ex. dans le cadre du traitement antihypertenseur combiné, de la chimiothérapie antitumorale, de la thérapie antirétrovirale ou du traitement de la tuberculose, et sont ainsi provoquées sciemment. Toutefois, les interactions médicamenteuses sont aussi susceptibles d'entraîner des effets indésirables pouvant être asymptomatiques (par ex. augmentation des transaminases), ou même létales (par ex. défaillance hépatique). Les réactions médicamenteuses dues à des effets médicamenteux indésirables en général, ainsi qu'à des interactions médicamenteuses indésirables en particulier, sont associées à une hausse de la morbidité et la mortalité, une hospitalisation prolongée des patients concernés et des coûts sanitaires accrus. Tandis qu'une partie des interactions et effets médicamenteux indésirables ne sont pas prévisibles, un grand nombre peut être anticipé et évité. Dans son rapport



Stefan Weiler

explicatif concernant une loi prévue pour un «centre de qualité de l'assurance maladie obligatoire», le Département fédéral de l'intérieur cite les interactions médicamenteuses comme l'un des principaux problèmes de qualité de la prise en charge médicamenteuse. Pour cette raison, certains projets dans le domaine de l'assurance qualité et de l'augmentation de la sécurité des patients visent à éviter les interactions médicamenteuses.

Les interactions entre deux substances («drug-drug») revêtent une importance particulière, puisqu'elles peuvent être prévisibles grâce à des rapports de cas antérieurs, des études cliniques ou la compréhension de principes pharmacologiques. Les interactions médicamenteuses indésirables peuvent avoir des conséquences mortelles et ainsi, même des substances établies peuvent être retirées du marché, comme cela a été par ex. le cas pour la mibéfradil (Posicor®) du fait d'interactions métaboliques.

En principe, les interactions médicamenteuses peuvent être classées en interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. La pharmacocinétique décrit l'action de l'organisme sur la substance, en termes d'absorption, distribution, métabolisme et ex-

création d'un médicament. Ces interactions entraînent une modification de la concentration plasmatique de la substance, ce qui peut provoquer un effet réduit ou renforcé. Les représentants de la famille enzymatique du cytochrome P₄₅₀, les transporteurs de médicaments, tels que la glycoprotéine P, ou les transporteurs d'ions organiques sont souvent impliqués. La pharmacodynamique décrit quant à elle l'action de la substance sur l'organisme. Dans ce genre d'interactions, l'activité pharmacologique de la substance concernée est influencée par l'association avec une substance dont l'effet est similaire ou opposé, sans modification de la concentration sur le site d'action, ce qui entraîne soit le renforcement soit la réduction de l'effet thérapeutique. La suite de l'article présente trois cas illustrant différents mécanismes d'interaction.

L'interaction pharmacocinétique

Cas 1

En raison d'une fibrillation auriculaire connue en présence d'une hypertension artérielle, une patiente âgée de 77 ans recevait un traitement de longue durée à base de 15 mg de rivaroxaban par jour. Du fait d'une infection, 2x250 mg par jour de clarithromycine ont été prescrits. Au lendemain de l'initiation du nouveau médicament, une hémiparésie est soudainement survenue du côté gauche (NIHSS de 13/42). La tomodensitométrie cérébrale a révélé une hémorragie des ganglions de la base à droite avec rupture ventriculaire et déplacement de la ligne médiane. Par ailleurs, la patiente présentait, au moment de l'admission, une détérioration de la fonction rénale avec un taux de créatinine de 190 µmol/l (DFGe <30 ml/min). L'administration de rivaroxaban a été interrompue suite à l'établissement du diagnostic d'hémorragie intracérébrale.

Douze jours plus tard, la patiente a pu être transférée au service de réhabilitation dans un meilleur état général et avec une symptomatologie neurologique régressive (NIHSS 10/42).

Bilan pour la pratique

Le rivaroxaban est un inhibiteur direct du facteur Xa, autorisé pour le traitement et la prophylaxie secondaire de thromboses veineuses profondes et d'embolies pulmonaires, ainsi que pour la prévention des AVC en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire. Selon l'information professionnelle suisse, des hémorragies intracrâniennes et autres peuvent occasionnellement survenir sous l'anticoagulant rivaroxaban en raison de l'inhibition du facteur de coagulation Xa (0,1–1%). Une dose maximale d'initialement 2 x 15 mg et plus tard 20 mg par jour est recommandée pour le traitement ou la prophylaxie d'une thrombose ou d'une embolie pulmonaire, tandis qu'en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire, une dose de 20 mg

par jour est autorisée. En cas d'insuffisance rénale de degré moyen avec une clairance de la créatinine entre 30 et 49 ml/min, une dose de 15 mg est recommandée, tandis qu'une insuffisance rénale sévère appelle à la prudence en raison de l'exposition accrue (1,6x) avec inhibition renforcée du facteur Xa (2x) et prolongation du TP (2,4x). Pour un DFGe <30 ml/min comme dans le cas présent, une augmentation de l'exposition de 1,6 fois est mentionnée dans l'information spécialisée. En cas d'utilisation concomitante du rivaroxaban avec un inhibiteur du CYP_{3A4} (tel que, dans ce cas, la clarithromycine), une plus grande augmentation de la concentration plasmatique de rivaroxaban peut survenir. Inhibiteur puissant, la clarithromycine entraîne une augmentation de l'aire moyenne sous de la courbe concentration-temps (*steady state AUC*) de 1,5 fois et une hausse des concentrations maximales moyennes C_{max} de rivaroxaban de 1,5 fois. Associé à l'exposition accrue due à l'insuffisance rénale, ceci entraîne une hausse globale du risque d'hémorragie. En outre, l'hypertension artérielle est également un facteur de risque d'hémorragie intracérébrale. L'interaction aurait pu être évitée si d'autres substances antimicrobiennes présentant un spectre d'action similaire à la clarithromycine, avec toutefois peu voire même pas d'effet sur le système CYP, comme par exemple l'azithromycine ou la lévofloxacine, avaient été choisies.

L'interaction pharmacocinétique-pharmacodynamique mixte

Cas 2

Une patiente âgée de 79 ans a été admise à l'hôpital pour une intervention planifiée d'implantation valvulaire aortique par cathéter en raison d'une sténose valvulaire aortique sévère. En termes de comorbidités, elle présentait une insuffisance rénale chronique suite à une transplantation rénale, accompagnée d'infections urinaires récidivantes, ainsi qu'une goutte chronique. Le traitement immunosuppresseur à vie était composé de 50–0–25 mg de ciclosporine, 75 mg/jour d'azathioprine et de 5 mg de prednisone tous les 2 jours. Du fait de crises de gouttes récidivantes, un traitement par allopurinol à raison de 100 mg par jour avait été prescrit un mois avant l'hospitalisation. Celui-ci a été interrompu à l'admission en raison d'une détérioration de la fonction rénale. Trois jours plus tard, la patiente a développé une thrombopénie symptomatique sévère (nadir 28 G/l) avec épistaxis et pétéchies au niveau des membres inférieurs. Une neutropénie était parallèlement présente, toutefois non accompagnée de fièvre. Le taux des 6-TGN, métabolites myélotoxiques de l'azathioprine, étaient, avec 1143 pmol/8x10⁸ érythrocytes, nettement en dessus de la zone thérapeutique recommandée de <500 pmol/8x10⁸ érythrocytes. L'administration d'azathioprine a été interrompue et le nombre de thrombocytes s'est normalisé en 8 jours. La patiente a pu quitter l'hôpital au bout de 21 jours.

Bilan pour la pratique

L'allopurinol est souvent employé dans le traitement de l'hyperuricémie et également en présence de dépôts d'acide urique. L'azathioprine est utilisée comme immunosuppresseur en gastroentérologie, néphrologie, rhumatologie et médecine transplantatoire. L'association possède un potentiel d'interaction pharmacodynamique significatif: l'inhibition de la xanthine oxydase provoque une hausse des métabolites myélosuppresseurs 6-TGN de l'azathioprine, ce qui entraîne un effet immunosuppresseur renforcé allant jusqu'à la toxicité. La thrombopénie dépend alors de la concentration de 6-TGN et est réversible après arrêt de la prise d'azathioprine. L'insuffisance rénale, qui entraîne une prolongation de la demi-vie des métabolites éliminés par voie rénale de l'azathioprine et l'allopurinol (avec inhibition prolongée de la xanthine oxydase), constitue un autre facteur de risque. Cela peut également expliquer dans ce cas le temps de latence entre l'initiation du traitement par allopurinol et la survenue de l'effet médicamenteux indésirable quelques jours après l'arrêt du traitement par allopurinol.

Ce cas montre que les interactions médicamenteuses doivent être prises en compte, surtout lorsqu'un médicament connu est ajouté à un régime thérapeutique complexe. Par ailleurs, en cas de capacité d'élimination réduite, telle qu'un trouble de la fonction rénale, une interaction aussi grave peut également survenir avec un certain retard, voire même après l'arrêt de l'administration du partenaire d'interaction. S'il est absolument nécessaire sur le plan clinique, le traitement combiné par azathioprine et allopurinol doit être accompagné d'une réduction considérable de la dose d'azathioprine, ainsi que de contrôles cliniques et biologiques étroits et continus. Idéalement, il doit être complètement évité.

L'interaction pharmacodynamique

Cas 3

Un patient âgé de 83 ans, hospitalisé en raison de chutes récurrentes, a reçu 4x500 mg par jour de métamizole par voie orale comme traitement analgésique. En présence d'une polyarthrite rhumatoïde connue, un traitement à long terme à base de 10 mg de méthotrexate (une fois par semaine) et de 10 mg de prednisone une fois par jour était également suivi. Au bout de 4 jours d'administration de métamizole, maux de gorge et fièvre sont apparus et les analyses biologiques ont révélé une hausse de la CRP de 46 à 328 mg/l. L'administration de métamizole a été interrompue. Au jour 5, une agranulocytose a été constatée. Malgré le traitement antibiotique, le décès est survenu par pneumonie d'aspiration après 3 jours supplémentaires d'agranulocytose.

Bilan pour la pratique

Le métamizole est un analgésique dérivé de la pyrazolone et issu du groupe des analgésiques non opioïdes. Parmi ceux-ci, il possède l'action analgésique et antipyrétique la plus forte. Au sujet du métamizole, l'information spécialisée indique comme effet indésirable médicamenteux (EIM) rare (0,01–0,1%) une leucopénie et comme EIM très rare (<0,01%) une agranulocytose.

En ce qui concerne l'agranulocytose aiguë, il s'agit généralement d'une réaction d'hypersensibilité qui peut en principe survenir sous la plupart des médicaments. Le métamizole est toutefois considéré comme une substance à risque élevé. En tant qu'autre substance de co-médication, le méthotrexate à faible dose peut aussi très rarement (<0,01%) déclencher une agranulocytose. En raison d'une possibilité d'augmentation de la myélotoxicité, l'association entre le méthotrexate et le métamizole doit être évitée, en particulier chez les personnes âgées. Cette recommandation se base sur une myélotoxicité dose-dépendante due au méthotrexate, ainsi qu'une hématotoxicité induite par le métamizole, due à la production d'anticorps antineutrophiles. Une recherche réalisée dans la banque de données de l'OMS relative aux interactions médicamenteuses indésirables a rapporté qu'en Suisse, sur une période de 10 ans, une co-médication par méthotrexate avait été signalée dans deux des quatre cas de décès par agranulocytose sous métamizole (au total, 59 cas d'agranulocytose associée au métamizole sont recensés).

Comme une agranulocytose représente un EIM potentiellement mortel, le métamizole doit être utilisé uniquement avec prudence, surtout en association avec d'autres substances myélotoxiques telles que le méthotrexate. La présence d'une fonction médullaire limitée ou d'un trouble de l'hématopoïèse constitue des contre-indications à l'administration du métamizole. En situation où le risque est accru, le métamizole doit être administré en tant qu'analgésique de deuxième ligne uniquement selon des indications strictement établies et sous contrôles réguliers de la formule sanguine avec repartition. D'autres traitements hématotoxiques d'accompagnement doivent être évités.

Perspectives

La gestion d'effets indésirables des médicaments dus à des interactions consiste à arrêter l'administration ou réduire la dose de la/des substance(s) présumée(s), tout en poursuivant la surveillance, les contrôles cliniques ou les mesures thérapeutiques des taux (tab. 1).

Tableau 1: Prévention et gestion des interactions médicamenteuses présentant des effets cliniques indésirables, avec prise en compte particulière des patients âgés (selon [5]).

Prévention des interactions médicamenteuses	
Vérification des médicaments: <i>Documentation régulière de tous les médicaments administrés, y compris les préparations délivrées sans ordonnance.</i>	Vérification de l'indication, arrêt des médicaments devenus inutiles. Dépistage d'interactions médicamenteuses potentielles avant ajout d'un nouveau médicament.
Vérification des facteurs de risque d'interactions	Documentation de la consommation d'alcool, de nicotine et de drogues. Vérification de la fonction rénale, si besoin d'autres paramètres biologiques (foie, muscles, etc.) avant initiation d'une combinaison et éventuellement après. Information sur le patient concernant les substances délivrées sans ordonnance (par ex. Ginkgo, millepertuis), les compléments alimentaires. Information sur les interactions potentielles des aliments (par ex. jus de pamplemousse, lait). Éviter la prescription de nouvelles substances présentant un index thérapeutique étroit lorsque des alternatives sont présentes.
Start low, go slow: <i>Choix de la dose efficace la plus faible d'une substance.</i>	Adaptation du dosage ou de l'intervalle entre les prises selon la nécessité clinique (par ex. insuffisance rénale, trouble de la fonction hépatique).
Point trop n'en faut: <i>Effet inverse à la cascade de prescriptions: tendance à arrêter la prise de médicaments plutôt que d'en introduire de nouveaux.</i>	
Contrôles: <i>Après initiation d'un traitement combiné, contrôles cliniques et biologiques réguliers.</i>	Surveillance étroite (analyses biologiques) en cas d'interactions médicamenteuses prévisibles. Vérification médicamenteuse périodique lors des visites de suivi. Adaptation des listes de médicaments.
Gestion des interactions médicamenteuses	
Stop: <i>Si possible, arrêter la prise des médicaments soupçonnés. Alternativement, réduire la dose ou modifier la durée d'administration.</i>	
Optimisation: <i>Remplacer les médicaments soupçonnés par une substance ayant une action similaire mais un potentiel d'interaction plus faible ou inexistant.</i>	
Continuité: <i>Documenter les interactions et communiquer avec les collègues pour garantir la continuité de l'accompagnement.</i>	Documenter l'interaction comme EIM et rapport au centre régional de pharmacovigilance en cas de soupçon d'un EIM grave ou jusqu'alors inconnu.

EIM = effets indésirables des médicaments.

Tableau 2: Règles de prescription en cas de polypharmacie (selon [3]).

1. Recueillir une anamnèse médicamenteuse complète (y compris les préparations délivrées sans ordonnance et de naturopathie).
2. Éviter les inhibiteurs et les inducteurs enzymatiques.
3. Prescrire des substances pouvant être éliminées de l'organisme par plusieurs voies (par ex. métabolisation par divers cytochromes, élimination rénale et biliaire).
4. Adapter la dose lorsque les fonctions organiques sont modifiées (même provisoirement) (par ex. insuffisance rénale, insuffisance hépatique, péri-opératoire).
5. Prescrire des substances ayant un large index thérapeutique, c.-à-d. sans conséquences graves si les concentrations sont supérieures à d'habitude.
6. Surveiller les concentrations médicamenteuses dans le sang (si possible et si les zones de concentrations thérapeutiques sont définies).
7. Informer les patients sur la possibilité de survenue d'interactions médicamenteuses (avec d'autres médicaments, des substances délivrées même sans ordonnance et certains aliments) et les symptômes d'EIM pouvant en résulter, surtout dans le cas de substances à index thérapeutique étroit.

EIM = effets indésirables des médicaments.

Reconnaître et éviter les interactions médicamenteuses indésirables significatives sur le plan clinique relève du travail d'équipe et inclue, en plus du patient, les médecins, le personnel de soins et les pharmaciens. Particulièrement en cas de polypharmacie, il convient d'observer certaines règles (tab. 2). Outre les interactions «*drug-drug*», il existe également des

interactions «*drug-herb*» (par ex. avec le Ginkgo, le ginseng, l'ail), des interactions «*drug-food*» (par ex. avec le lait, le jus de pamplemousse), des interactions «*drug-alcohol*» (par ex. avec les benzodiazépines et de nombreuses autres substances sédatives) et des interactions «*drug-disease*» (par ex. la métoclopramide en cas de maladie de Parkinson). Des interactions et EIM non reconnus peuvent aussi finir en une «cascade de prescriptions».

Dans les 3 cas présentés comme exemples, les patients étaient âgés de plus de 75 ans. Ce groupe de patients est particulièrement sujet aux interactions du fait de certaines spécificités relatives à la pharmacocinétique (modification de la biodisponibilité, diminution de la clairance et des fonctions organiques, hypoalbuminémie, réduction du volume extracellulaire, augmentation de la proportion de tissu adipeux), la polypharmacie et l'observance médicamenteuse. Deux des patients présentés avaient une capacité d'élimination réduite due à une insuffisance rénale. Particulièrement chez les patients âgés, la fonction rénale peut, au vu du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe), paraître meilleure qu'elle ne l'est lorsque l'immobilité et la masse musculaire ré-

Tableau 3: Sites Web pour la vérification des interactions (exemples).

Informations professionnelles officielles suisses	www.swissmedicinfo.ch
Vérification des interactions basée sur les informations professionnelles suisses avec vérificateur d'interactions	www.kompendium.ch
Vérification des interactions en collaboration avec l'USZ	matrix.eph.ch
Centre de qualité pour la sécurité des médicaments, service psychiatrique de l'Argovie	www.mediq.ch
«UpToDate»-Vérification des interactions	www.lexi-comp.com
Vérification des interactions médicamenteuses Indiana University	www.drug-interactions.com
Informations en ligne sur les médicaments avec «Interaction Check»	www.drugs.com
Mises à jour sur les médicaments Medscape	http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker
Vérification des médicaments VIH	www.hiv-druginteractions.org

USZ = UniversitätsSpital Zürich, Hôpital Universitaire de Zurich.

duite entraînent de faibles concentrations de créatinine dans le sang. Une réduction de dose est justement recommandée pour les substances éliminées par voie rénale.

Il a pu être démontré que les hospitalisations liées à des interactions pouvaient être évitées grâce à des contrôles adéquats et au choix rationnel des médicaments les mieux adaptés à la situation. Des ouvrages didactiques, programmes d'interactions et sites Web actuels constituent des outils d'aide (tab. 3). Les programmes informatiques supposés aider à découvrir les associations dangereuses échouent néanmoins en ce qui concerne jusqu'à un tiers des interactions, tandis qu'ils préviennent inutilement des interactions triviales et non significatives sur le plan clinique. C'est pourquoi, il est souvent pertinent de consulter plus d'une banque de données d'interactions.

Les services d'informations relatives aux médicaments des départements et unités de pharmacologie et toxicologie cliniques des hôpitaux universitaires suisses offrent également une aide et peuvent être contactés pour des questions concernant les interactions médicamenteuses, les adaptations de dosage et les effets indésirables. Lorsqu'un effet indésirable grave ou médicalement important survient, y compris suite à une interaction médicamenteuse, le personnel médical, tel que les médecins et pharmaciens, sont, conformément à la loi sur les produits théra-

peutiques, dans l'obligation de le signaler par ex. à un centre suisse de pharmacovigilance.

Pour résumer, il est essentiel de considérer les interactions médicamenteuses potentielles lorsqu'un médicament supplémentaire est ajouté à un plan thérapeutique (complexe). Les patients âgés et les patients présentant une capacité d'élimination limitée, telle qu'une insuffisance rénale ou hépatique, sont particulièrement sujets aux effets indésirables dus aux interactions médicamenteuses.

Financement / Conflits d'intérêts

La publication est soutenue par swissmedic.

Ouvrages recommandés

- Gysling E. Arzneimittel-Interaktionen. In: Grundlagen der Arzneimitteltherapie. 16. Auflage. Basel: Documed Verlag; 2005.
- Important drug interactions and their mechanisms. In: Katzung BG, Masters SB, Basic AJ, Trevor AJ (eds). Basic and Clinical Pharmacology. 12th ed. McGraw Hill Higher Education, Lange International Edition; 2012.
- Cozza KL. Guidelines. In: Wynn GH, Oesterheld JR, Cozza KL, Armstrong SC. Clinical Manual of Drug Interaction Principles for Medical Practice. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing Inc.; 2009.
- Marzolini C, Battegay M, Back D. Mechanisms of drug interactions. In: Piscitelli SC, Rodvold KA, Pai MP (eds). Drug Interactions in Infectious Diseases. 3rd ed. New York: Humana Press; 2011.
- Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet*. 2007;370(9582):185–91.
- Far E, Curkovic I, Byrne K, Roos M, Egloff I, Dietrich M, et al. Validation of a transparent decision model to rate drug interactions. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2012;13:7.

Correspondance:
Dr Stefan Weiler, PhD
Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
Stefan.Weiler[at]usz.ch