



## Interactions médicamenteuses : comprendre et décider

S. Marty, J. Beney, Institut Central des Hôpitaux Valaisans, Sion

La compréhension des mécanismes liés à des interactions permet de limiter les risques de la pharmacothérapie. Par exemple, le cisapride (Prepulsid®) et l'astémizole (Hismanal®) ont tous deux été retirés du marché à la suite d'interactions aux conséquences mortelles.

### Pharmacocinétique et pharmacodynamie : les classiques !

Deux principes de base permettent d'expliquer les interactions : la pharmacodynamie et la pharmacocinétique. Alors que les interactions de type **pharmacodynamiques** touchent l'activité pharmacologique des molécules au niveau même des organes ou des cellules, les interactions de type **pharmacocinétique** surviennent au niveau de la libération du principe actif, de son absorption, de sa distribution, de son métabolisme et de son élimination.

Les deux types d'interactions peuvent avoir des conséquences délétères. Par exemple, l'interaction **pharmacodynamique** entre les dérivés nitrés et les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 comme le sildenafil (Viagra®), le vardenafil (Lévitra®) ou le tadalafil (Cialis®) conduit à une chute de pression importante et durable pouvant être accompagnée de syncope. Ceci en fait une association contre-indiquée.

L'interaction **pharmacocinétique** survenant lors de la prise simultanée de ciprofloxacine et de calcium ou de magnésium que l'on trouve dans les antacides provoque la formation d'un complexe qui diminue de plus de 60% la biodisponibilité de l'antibiotique (Fig. 1)

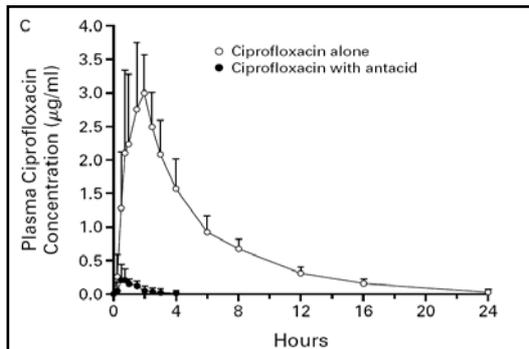


Fig. 1 : Effet d'un antacide sur l'AUC de la ciprofloxacine [1]

### P-Glycoprotéine (P-gp) et autres protéines de transport transmembranaires : de nouvelles explications ! [2,3]

Malgré les progrès importants dans la compréhension des mécanismes évoqués ci-dessus, en particulier dans la découverte des différents cytochromes, ceux-ci ne suffisent pas à expliquer certaines interactions connues et cliniquement relevantes. La digoxine, qui n'est qu'à peine métabolisée et est éliminée principalement sous forme inchangée, en est un bon exemple. Nous savons que les protéines de transport transmembranaires, dont fait partie la P-Glycoprotéine jouent un rôle important. Elles ont été décrites en premier lieu dans les phénomènes de résistance multidrogue (MDR) dans les cellules cancéreuses. Situées dans la membrane cellulaire, elles jouent un rôle de pompe et expulsent les médicaments qui ont pénétré à l'intérieur de la cellule. La P-gp, un produit du gène MDR de résistance à de multiples substances, n'est pas seulement présente dans les cellules tumorales, on en trouve également dans plusieurs organes (poumon, rein, intestin, cerveau, foie, etc.). Les processus d'absorption, de distribution et d'élimination des médicaments vont être influencés en fonction de ces différentes localisations.

La P-Glycoprotéine que l'on retrouve au niveau de la cellule apicale de l'intestin est essentiellement responsable du transport des médicaments. Celle-ci conduit à une diminution de la concentration intracellulaire de différents médicaments (substrats de la P-gp). Ceux-ci sont soit peu ou pas du tout résorbés. Au niveau de l'intestin grêle la P-gp peut expulser ces médicaments dans la lumière intestinale et diminuer leur biodisponibilité.

Par analogie avec les cytochromes, il existe des inhibiteurs, des inducteurs et des substrats de la P-gp. Le vérapamil, par exemple, est un inhibiteur de la P-gp; il peut augmenter la concentration plasmatique

de la digoxine (qui est un substrat de la P-gp) d'environ 70% en 2 à 7 jours. La P-gp n'est qu'un représentant de la famille des protéines transmembranaires. De nombreuses autres protéines comme par exemple l'OATP (organic anion transporting polypeptide) impliquée dans l'interaction pravastatine – cyclosporine (augmentation de l'AUC de la pravastatine de l'ordre de 20 fois) sont progressivement identifiées et viendront augmenter la compréhension des interactions [4].

### Penser à la chronologie

On admet que l'effet des inducteurs survient ou disparaît progressivement durant environ 2 semaines après l'initiation ou, respectivement, l'arrêt du traitement. L'effet des inhibiteurs survient plus rapidement, en particulier lors de concentrations élevées. Lorsque le traitement inhibiteur est stoppé, l'activité de cytochrome retourne à la normale après l'élimination de l'inhibiteur (4-5 demi-vies)

### Reconnaître les situations à risque

Retenir par coeur des listes d'interactions médicamenteuses est impossible sans risque d'erreur. Il vaut mieux avoir l'esprit alerté dans les circonstances à risque. L'identification des situations à risque (polymédication, l'âge avancé, l'insuffisance rénale ou hépatique) et la connaissance des **classes thérapeutiques particulièrement sujettes aux interactions (anti-arythmiques, anti-épileptiques, anticoagulants, statine, antimycosiques azolés, anti-HIV, bêta-bloquants, triptans)** permettent de développer un certain nombre de réflexes. Cependant, des différences de potentiel d'interaction existent au sein des mêmes classes thérapeutiques et le risque doit être évalué pour chaque substance.

### Utiliser les « aides à la décision »

De nombreuses bases de données et ouvrages de référence existent. Les bases de données peuvent être incorporées dans des outils de prescription. Dans ce domaine, le moins mauvais côtoie le pire : interactions retenues malgré l'absence de signification clinique connue ; extension abusive des risques d'un médicament à tout un groupe pharmacologique. De plus, l'utilisateur n'a aucune information sur une éventuelle procédure de validation.

Lexi-Interact ([www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)), disponible séparément pour plusieurs supports via [www.lexi.com](http://www.lexi.com) et la base de données interactions du site [www.pharmavista.net](http://www.pharmavista.net) sont utilisées couramment à la pharmacie de l'ICHV. Elles ont l'avantage de classer les interactions en fonction de leur relevance clinique. Les données des tableaux *Interactions médicamenteuses et Cytochromes 450* ([www.pharmacoclin.ch](http://www.pharmacoclin.ch)), sont mises à jour. Celles-ci sont également utiles mais doivent être considérées comme une base de réflexion pour l'explication des interactions.

### Principes pour une bonne pratique face aux interactions [5]

Les effets souhaités ou indésirables des médicaments peuvent être augmentés ou diminués lors d'interactions. La vigilance est de mise non seulement à l'initiation mais aussi à l'arrêt des traitements. Pour prévenir les conséquences néfastes des interactions, mieux vaut éviter les associations à risque. Celles-ci sont néanmoins acceptables, à condition de pouvoir en maîtriser les conséquences. N'oublions cependant pas que certains patients sont plus à risque que d'autres et que la durée de la période à risque n'est pas uniforme. Elle dépend du mécanisme de l'interaction et de la demi-vie des médicaments impliqués. Les patients qui prennent des médicaments à risque d'interaction doivent en être informés. Leur vigilance est alors la première garantie de prévention.

### Références

- [1] Piscitelli SC, et al. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. N Engl J Med. 2001; 344 : 984-96.
- [2] Kämmerer W. Klinisch relevante pharmakokinetische Interaktionen von und mit Zytostatika, Arzneimitteltherapie, 2008; 2 : 51-61.
- [3] Marchetti S, et al. Clinical Relevance of Drug-Drug and Herb-Drug Interactions Mediated by the ABC Transporter ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). The Oncologist, 2007; 12 : 927-41.
- [4] Holtzmann CW, et al. Role of P-glycoprotein in Statin Drug Interactions, Pharmacotherapy, 2006; 11 : 1602-7.
- [5] Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses comprendre et décider, Le Guide 2008. Prescrire, 2007 n° 290 (supplément).

### Personnes de contact

Dr Stefan Marty, PD  
Dr Johnny Beney

stefan.marty@ichv.ch  
johnny.beney@ichv.ch