



BÉATRICE SAINT-SALVI

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

— mode d'emploi —

BÉATRICE SAINT-SALVI

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Mode d'emploi

Pour toute information sur notre fonds et les nouveautés dans votre domaine de spécialisation, consultez notre site web : www.deboecksuperieur.com

© De Boeck Supérieur s.a., 2023
Rue du Bosquet, 7 – B-1348 Louvain-la-Neuve

Tous droits réservés pour tous pays.

Il est interdit, sauf accord préalable et écrit de l'éditeur, de reproduire (notamment par photocopie) partiellement ou totalement le présent ouvrage, de le stocker dans une banque de données ou de le communiquer au public, sous quelque forme et de quelque manière que ce soit.

Dépôt légal:
Bibliothèque nationale, Paris: septembre 2023
Bibliothèque royale de Belgique,
Bruxelles: 2023/13647/123

ISBN 978-2-8073-5776-1

Table des matières

Liste des abréviations	5
Avant-propos.....	7

Les fondamentaux des interactions

Les niveaux de contrainte – l’algorithme de décision <i>Pourquoi ce n’est pas contre-indiqué alors qu’on peut en mourir, Docteur?</i>	13
Interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques <i>Un distingo majeur</i>	23
L’inhibition enzymatique : de la frontière élastique entre inhibiteur et substrat <i>(la raison du plus fort)</i>	41
Une histoire d’inhibition du CYP3A4 <i>Les bonnes œuvres (et les moins bonnes) de l’enzyme la plus en vogue</i>	47
L’induction enzymatique : un processus qui prend son temps <i>Et si l’échec thérapeutique tenait à ça?</i>	61
La fraction active : l’œil du cyclone <i>Simple affaire d’arithmétique</i>	73
Le polymorphisme génétique <i>Est-ce que les gens naissent égaux en droits à l’endroit où ils naissent? (quand le capital joue un rôle... capital)</i>	81
CYP450, fidèles seconds et troisièmes couteaux <i>Le casting au complet</i>	93
Ordre des traitements et réciprocité des AMM <i>Pas symétrique... que ça!</i>	103

Interactions, fondements et fondations

De l’in vitro à l’in vivo : les sources vives de l’évaluation <i>Dès qu’on a du bon matériel, ça aide</i>	108
Le groupe de travail Interactions Médicamenteuses <i>(dit GTIAM) (prononcer GTIAM)</i>	113
Le Thesaurus : une exception française <i>(en toute modestie)</i>	116
La face cachée des choses <i>L’empire du côté obscur de la force</i>	122

Les LAP et LAD, la HAS, la CNAM <i>Une finalité hexagonale</i>	124
Hors les frontières <i>L'Europe, les procédures, le Guideline... jusqu'à ICH</i>	129
Chez le pharmacien <i>À la croisée des chemins médecins / patients – verbatims</i>	134

Les interactions par substance ou classe thérapeutique (au sens large)

Base des principales interactions en cardiologie <i>(ce à quoi vous avez échappé)</i>	142
L'aspirine : des p'tits trous, des p'tits trous, encore des p'tits trous <i>(vous ne direz plus jamais une «petite» aspirine)</i>	145
Les anticoagulants oraux <i>Ô dabi dabi, pour le coup t'as changé ma vie</i>	155
Les statines : un travail de limier <i>(si proches et si dissemblables)</i>	165
Le club (de moins en moins) fermé de la torsade de pointes <i>À qui le tour?</i>	185
Le paracétamol : le gendre presque idéal <i>(presque)</i>	195
Les morphiniques : des substances très illicites (et très irremplaçables) <i>#opiacés #carnet à souche</i> <i>#ordonnance sécurisée</i>	199
Les inhibiteurs de la pompe à protons : une manne planétaire <i>Qui n'a jamais croqué un ipépé?</i>	213
Interactions des psychotropes : beaucoup de logique pour peu d'interactions <i>Zoom sur les interactions graves, méconnues et évitables!</i>	223
Médicaments et aliments <i>Quelle chose à se mettre sous la dent?</i>	251
Jeu récapitulatif – le vrai poker menteur.....	253
Le coin des mordus : les Theraptweets cliniques	254
Solution des jeux.....	262
Le Thesaurus au format poche de blouse	281
<i>(Antisèches spéciales internat)</i>	281
Index.....	291

Liste des abréviations

AAP :	antiagrégants plaquettaires
ACFA :	arythmie cardiaque par fibrillation atriale
AINS :	anti-inflammatoire non stéroïdien (par opposition aux corticoïdes)
AMM :	autorisation de mise sur le marché
AOD :	anticoagulant oral direct
Apec :	association à prendre en compte
ARA2 :	antagonistes des récepteurs à l'angiotensine (proches des IEC)
AssDec :	association déconseillée
ATCD :	antécédents
AVC :	avécé (le tracas qu'on voit rarement arriver)
AVK :	antivitamines K (non directs – s'opposent par-là aux AOD) (leur coût aussi les oppose)
AUC :	sigle (anglais) de l'aire sous la courbe (on dit aussi « exposition »)
BZD :	benzodiazépine(s)
B/R :	rapport bénéfice/risque (tandis que BR = Best Regards, pour les pressés du mail)
CNAM :	Caisse Nationale d'Assurance Maladie (familièrement, la Sécu)
COX :	cyclo-oxygénase
CPK :	créatine phosphokinase
CRPV :	centre régional de pharmacovigilance (ils sont 31 sur le sol français)
CYP450 :	cytochrome P450
CYP3A4 :	enzyme célèbre, quasi omniprésente ici
CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 :	personnages à la fois secondaires et essentiels
DDI :	Drug-Drug Interaction (study) : études d'interaction versées au dossier d'AMM
ECG :	électrocardiogramme
EMA :	European Medicines Agency
EU (par opposition à US) :	européen (vs. américain)
FDA :	Food and Drug Administration (tempo alphabétique parfait...)
HAS :	Haute Autorité de Santé (définit entre autres le caractère innovant d'un médicament)
HBPM, HNF :	héparines (de bas poids moléculaires, non fractionnées)
HTA :	hypertension artérielle

IAM :	interaction médicamenteuse (prononcer hi-ah-hème) (occurrences multiples)
IAM :	groupe de rap fameux (prononcer aïe-âme) (occurrence unique)
IC :	insuffisance cardiaque
IEC :	inhibiteur de l'enzyme de conversion
INR :	International Normalized Ratio
IPP :	inhibiteurs de la pompe à protons
ITK :	inhibiteurs de tyrosine kinases
I(N)SRS :	inhibiteurs (non) sélectifs de la recapture de la sérotonine = antidépresseurs sérotoninergiques
IV/po :	intraveineux/per os (par la bouche, oral)
Me-too (sans hashtag) :	nouvelle molécule dans une classe thérapeutique (ex : 25 ^e IEC)
NACO :	ex-sigle des nouveaux anticoagulants oraux (les AOD) (ça marche aussi au singulier)
NFS :	numération formule sanguine
Niveau de contrainte :	ils sont 4 (CI/AssDec/PE/Apec) – ne pas assimiler à « gravité »
OATP1B1 :	le plus célèbre des OATP, transporteurs de captation hépatique
PK/PD :	pharmacocinétique/pharmacodynamique
P-gp :	P-glycoprotéine
pH (de l'estomac, de l'urine) :	unité d'acidité (= négatif du logarithme de [H ⁺]... merci Wiki)
RCP :	Résumé des caractéristiques du produit (annexe I de l'AMM) (avant la notice)
RGO :	reflux gastro-œsophagien (souvent associé à IPP)
STP :	suivi thérapeutique pharmacologique (= dosage du médicament)
SMN / Σd 5HT :	syndrome malin des neuroleptiques / syndrome sérotoninergique
UGT1A1, 1B4, 2B7 :	les moins inconnues des enzymes de conjugaison

Avant-propos

Les interactions médicamenteuses : une nécessité aux allures de luxe

Tout un livre sur les interactions médicamenteuses, est-ce bien nécessaire ? Il semble que oui. Parce qu'en creusant la question, on constate que c'est un cauchemar pour pas mal de monde.

Pour le médecin qui n'espère qu'une chose, c'est que son logiciel d'aide à la prescription ne tombe pas en rade alors qu'il est en train de rédiger l'ordonnance, avec pas moins de douze médicaments tous utiles.

Pour le pharmacien qui aime rendre service, et ne souhaite contrarier ni des patients qu'il connaît de toujours, ni leur médecin. Pas de chance, son logiciel à lui vient de voir rouge, et la délivrance risque d'être moins tranquille que prévue, en cette fin de journée où son officine est bondée.

Pour le patient, le principal intéressé, finalement, qui lit et relit cette partie de la notice à laquelle il ne comprend rien, parce que tout est écrit en molécules et pas en noms de marques. En plus, on lui rappelle de demander conseil à son médecin ou à son pharmacien, alors qu'il sort de chez eux.

Pour l'étudiant en médecine, qui peste parce que des matières pesantes comme la pharmacologie et la thérapeutique sont néanmoins incontournables, puisqu'elles vont constituer une bonne part de son activité future.

Pour l'étudiant en pharmacie, pour qui ces mêmes matières seraient quasiment sexy, tellement les autres disciplines enseignées sont d'un ennui mortel, mais qui sent bien que le terrain est plus miné qu'il en a l'air.

Pour l'enseignant de pharmacologie ou de thérapeutique, un passionné, forcément, et qui aimerait, sinon être un passeur, du moins susciter un peu d'intérêt chez ses étudiants avachis dans l'amphi, les paupières comme des enclumes.

Pour l'industriel, qui veut bien que son nouveau médicament ait quelques interactions, mais pas trop quand même, ça risquerait de le plomber vis-à-vis de la concurrence.

Quant à l'agent réglementaire, la source, l'origine, votre servit..., votre obligée, elle baigne dedans toute la sainte journée, et elle sait que les interactions, c'est comme un moteur de tondeuse ou le chat de la voisine, cela s'apprivoise. Qu'il suffit de tirer en douceur sur le fil, et tout se dévide, naturellement, sans effort.

Sauf que parfois, dans une pelote de laine toute neuve, le début est introuvable. On a beau chercher, tâtonner, la tourner et la retourner, la patience commence à manquer, et soudain, elle vole à travers la pièce, terminé, on ne veut plus en entendre parler.

Et alors que la voisine venait échanger deux ou trois mots, voilà que son chat en profite pour se faufiler chez vous, comme souvent, et on a l'air piteux d'un coup, parce qu'il a trouvé le bout du fil de la pelote et, ni une ni deux, il a tout démêlé. En ayant l'air de s'amuser beaucoup.

Ce livre se propose de faire comme le chat de la voisine. De tirer le fil, rouge comme une contre-indication, ou orange, ou vert, ou rien. En prenant les choses depuis le début, en y allant progressivement, chacun à son rythme, selon ses envies. Par étapes, sans double fond, trou béant ou autre chausse-trape. En s'amusant, comme le chat, à la lecture, en jouant, comme le chat, à la fin des chapitres.

Pour constater qu'à la fin, c'est vous, le seul maître à bord, c'est toi, lecteur, qui tiens le gouvernail. Ça y est, les cordages sont démêlés. Ce n'était pas si compliqué. Il devient possible de mener sa barque même par gros temps. En total contrôle des éléments.

Du solfège à l'aisance : le livre, mode d'emploi

On les voit venir, les esprits chagrins. Encore un bouquin pour initiés... les interactions médicamenteuses enfin compréhensibles... la blague! Du chinois même quand t'es du métier... etc.

À cela, il est catégoriquement rétorqué *tss tss!*

De nos jours, il ne s'agit plus de tout savoir sur tout. Il suffit d'être intéressé, connecté, ouvert. Quel est ce nouveau traitement dont parle l'article que lit mon voisin de métro? L'immédiateté des réponses à un stimulus visuel ou auditif, même fragmentaires, voire sitôt oubliées, fait office de culture médicale toute fraîche, ou ravive celle sédimentée au fil des années. Mais il faut une ossature. Cet ouvrage propose d'articuler des concepts enfouis ou ignorés pour que l'aisance se substitue à leur apparente difficulté. Pour gérer, simplement.

Cela fait un bout de temps que l'information médicale s'est désacralisée. Des magazines aux rendez-vous télévisés, en passant par des émissions radio-phoniques plus ou moins ciblées, même le profane commence à en connaître un rayon. Mais pour les interactions médicamenteuses, il semblerait que ça soit compliqué pour tout le monde. Oui, tout le monde. Ça ne passe pas à la télé, on n'en parle pas à la radio, et dans les magazines, c'est limité au champ domestique – pamplemousse un jour, pamplemousse toujours. Lire une simple notice, ce n'est pas gagné. Une impression de compulser l'annuaire, avec tous ces médicaments qui se bousculent. Même chez les professionnels de santé, ça ne fait pas toujours tilt.

Et si on veut tilter?

Vous êtes au bon endroit. Et allons-y pour un scoop : sur les interactions médicamenteuses, étudiant, interne, médecin, pharmacien, tous sensiblement au même niveau : celui de la mer. Oui, quasiment le même niveau de connaissances.

Parce qu'à la fac, on n'en parle pas ou si peu. C'est plié en deux heures, et en général, personne n'en redemande. Ni l'étudiant, groggy, ni le prof, résigné. Une chose est sûre : ce n'est pas de leur faute, aux futurs médecins, aux pharmaciens en devenir, si le cursus médical fait trois petits tours sur le sujet et passe à autre chose.

Le professionnel-de-santé-fort-de-son-expérience hausse un sourcil. Ce n'est pas un peu exagéré ? Si, un peu, mais à peine. Alors intéressons-nous à quatre lecteurs potentiels. L'un est généraliste, il court partout, il consulte beaucoup, il fait des journées de douze heures et on attend de lui qu'il sache à peu près tout sur tout, y compris ce qu'on découvre tous les jours. Pas sûr qu'au rythme de ses visites, il ait le temps de s'instruire. Il connaît quelques-unes des interactions médicamenteuses les plus fréquentes, les plus graves. Mais s'il pouvait élargir sa palette comme il lirait une gazette, il serait content. Le deuxième est l'étudiant qui a compris qu'en comprenant les choses, il allait mieux les retenir. Le troisième est ce pharmacien qui, dans ses rêves, délivre les yeux fermés, parce qu'il a dans la tête les principaux acteurs et mécanismes qui vont couvrir la quasi-totalité des prescriptions. Le quatrième, et non des moindres, est celui qui, *in fine*, avale le médicament et, en matière d'interactions médicamenteuses, aimerait bien savoir à quelle sauce il va être mangé, ou au moins y comprendre un petit quelque chose.

Ce modeste ouvrage a été pensé pour chacun.

Modeste parce qu'il n'est pas encyclopédique. Mais il a l'ambition d'approprier les interactions médicamenteuses pour mieux se les approprier, pour en devenir familier, voire les anticiper. De l'étudiant au travailleur en passant par le profane curieux, chacun devrait y trouver son compte. Tout est dit, sans ségrégation ni double discours. Avec l'idée de fédérer sur la légèreté, la bonne humeur, avec des jeux, les plus variés possibles.

Alors, il se présente comment, ce livre ?

La première partie aborde, en mode fluide et imagé, les mécanismes fondamentaux des interactions médicamenteuses, familiers ou moins connus, ainsi que les effets indésirables graves ou fréquents, et les principaux acteurs impliqués. La connaissance et l'investigation dans ce domaine ont, de fait, explosé ces vingt dernières années, mais comme rappelé plus haut, ce n'est pas (encore ?) enseigné en 2^e cycle des études médicales et pharmaceutiques. Afin qu'elle ne vienne pas au pensum, cette approche *fondamentale* est illustrée par de nombreux exemples de situations thérapeutiques. Le but, après avoir assimilé cette partie, l'avoir pleinement comprise, c'est de regarder d'un autre œil les interactions, ne plus les craindre, mais les anticiper, les contourner, faire avec, en un mot, pactiser.

La deuxième partie est davantage réservée aux esprits curieux, ceux qui veulent en savoir plus, *quid quomodo quando*, je veux qu'on m'explique tout. Gros plan sur la montée en puissance de la recherche et de l'évaluation vues de l'intérieur de l'Agence française du médicament et depuis l'international : les dessous chics des agences d'évaluation, en quelque sorte. Mais aussi intéressante soit-elle,

cette partie n'est pas du tout indispensable pour devenir le roi des interactions et maîtriser la donne de bout en bout.

La troisième partie aborde les interactions des médicaments les plus couramment utilisés, qu'ils soient prescrits ou en vente libre, toujours en illustrant le propos avec des cas concrets. Les spécialités médicales concernées sont la médecine générale, la cardiologie, la psychiatrie, la gastro-entérologie, la rhumatologie, la gynécologie, le gros de la médecine de ville. L'infectiologie *de pointe* (hépatite, sida), l'anesthésie, la cancérologie, l'immunologie font appel à des traitements qui sont abordés incidemment, au travers d'exemples, mais sans que leur soit consacré un chapitre spécifique. Ce sont en effet des domaines de spécialistes, des gens qui dominent leur sujet – et ils sont bien les seuls.

En définitive, aucun chapitre ne ressemble au suivant. Tous racontent le pourquoi du comment de chaque interaction, avec des myriades d'anecdotes tirées de situations réelles. L'expérience montre que c'est aussi comme cela qu'on retient.

Les chapitres se clôturent par des schémas, des tableaux, des résumés, pour fixer le propos. Et des pages *détente* : ordonnances à peine inventées, poésies, sketches, chansons, QRM, devinettes, charades, questionnaires, historiettes, chroniques... sans oublier les solutions!

Des quizz un peu plus techniques, reprenant pour la plupart les mécanismes des interactions, agrémentent le livre. Tout à la fin, des quizz de cas cliniques font l'objet d'un chapitre dédié. Au-delà de l'objectif de révision des concours, ils contribuent à l'apprentissage en renforçant des notions abordées ici et là. Encore une fois, c'est du libre-service, chacun prend ce qu'il veut selon ce qu'il recherche.

Et peut-être qu'arrivé à la fin, le lecteur heureux et fier aura envie de tout relire depuis le début, mais cette fois de l'œil averti du connaisseur.

LES FONDAMENTAUX DES INTERACTIONS

LES NIVEAUX DE CONTRAINTE

La pandémie de Covid, et les controverses autour des divers traitements revendiqués, ont introduit tout naturellement la notion de bénéfice/risque (B/R) dans les esprits. Chacun a bien compris qu'un résultat clinique n'était jamais acquis, et que celui-ci pouvait s'accompagner d'événements non désirés.

Mais cette notion de B/R, qui semble l'apanage des thérapeutes, existe depuis toujours, quel que soit le champ où on l'applique : cela s'appelle peser le pour et le contre, mettre en balance les avantages et les inconvénients, faire un bilan.

Ce chapitre montre sur quels éléments reposent les choix thérapeutiques. Les différents niveaux de contrainte (contre-indication, association déconseillée...) sont discutés à la lumière d'exemples concrets.

Ils permettent de comprendre qu'une contre-indication n'est pas nécessairement synonyme de gravité extrême ou, *a contrario*, en quoi une simple association à prendre en compte peut s'accompagner d'un risque fatal, sans pouvoir être contre-indiquée pour autant.

Les niveaux de contrainte – l’algorithme de décision

Pourquoi ce n’est pas contre-indiqué alors qu’on peut en mourir, Docteur?

Un joli mot, algorithmme, ça fait sérieux, un peu peur aussi, mais pas d’inquiétude, ce qui va suivre repose sur la logique. Ce premier chapitre explique le choix des niveaux de contrainte : contre-indication, association déconseillée, précaution d’emploi, à prendre en compte. Des termes qui parlent à chacun, ne serait-ce qu’en lisant la notice d’un médicament. Mais les raisons qui conduisent à retenir un niveau plutôt qu’un autre ne sont pas forcément immédiates. Pourquoi est-ce seulement déconseillé et pas contre-indiqué alors qu’on peut en mourir de cette association, paraît-il, je voudrais bien qu’on m’explique... ?

La CI, Cité Interdite

En France, les niveaux de contrainte sont au nombre de quatre. Et la contrainte la plus connue, celle dont on parle dans la presse grand public ou dans les séries culte, c’est la contre-indication. Tout le monde comprend que, maintenant, fini de rire. Car quand elle déborde du champ médical, la contre-indication marche dans les pas de la justice. Dit comme ça, c’est pompeux et un peu angoissant, mais ce n’est pas faux, puisque la CI a un caractère formel, médico-légal. Elle ne doit pas être transgressée. Point final.

Le BR, base du raisonnement

Et pour de bonnes raisons. Le rapport bénéfice-risque, communément écrit B/R, est négatif. Parfois, il est même égal à zéro, quand le numérateur est lui aussi égal à zéro (nous voilà dans les fractions pour les nuls), ce qui veut surtout dire que le médicament est nul. Mais cela devient un autre débat, car s’il n’a aucun bénéfice clinique, c’est son existence même qu’il faut reconsidérer. Dire que le B/R est négatif signifie que le risque est supérieur au bénéfice. On entend déjà des matous matheux qui objectent, il n’est pas négatif, il est inférieur à l’unité. Vous avez raison, les amis, mais la thérapeutique n’est pas toujours une science exacte, et « négatif », c’est plus éloquent, ça parle mieux aux gens que <1 . Reprenons.

La contre-indication se justifie quand l’association amène plus de problèmes que de soulagement ou de guérison et, très important le *et*, qu’il y a des alternatives

aux traitements interdits ensemble. Dans ce cas, c'est non, un non ferme pour cette association. Que dit-elle, la contre-indication ? Utilisez à la place un médicament qui marche pareillement, mais qui ne donnera pas d'ennuis, ou *moins* d'ennuis, avec celui qui est maintenu. En un mot, respecter une contre-indication, c'est ne pas utiliser une association, efficace mais à risque, pour en choisir une autre, *aussi* efficace mais *moins* à risque.

Prenons l'exemple d'un patient sous antivitamines K, dits AVK, ces médicaments qui servent à fluidifier le sang, comme c'est écrit dans les notices. Ils empêchent la formation de caillots qui pourraient obstruer les vaisseaux sanguins. En cas de traitement par AVK, il ne faut surtout pas prendre d'aspirine, l'aspirine que tout le monde connaît, celle de l'insolation ou des courbatures. Le risque d'hémorragie, notamment digestive, est sérieusement majoré, et on peut même en mourir, sans faire de catastrophisme. Des alternatives à l'aspirine, il en existe, à commencer par le paracétamol, vaillant petit soldat, toujours à prendre en première intention.

Autre exemple, le patient migraineux à qui l'ergotamine, ce médicament de l'époque des dinosaures, réussit très bien quand il fait une crise. Son nouveau médecin, qui remplace celui parti à la retraite, ne sait pas qu'il prend de l'ergotamine depuis des années parce qu'il est aussi un peu cardiaque, alors il n'a pas droit aux triptans. Il vient consulter pour une angine à streptocoques, et le jeune médecin pense à la clarithromycine, puisque ce monsieur l'informe pendant l'interrogatoire qu'il est allergique aux bêta-lactamines, en plus du reste. Dans l'hypothèse de la cascade du pire, voilà ce qui l'attend au tournant, ce pauvre patient. L'augmentation, par la clarithromycine, de l'ergotamine circulante, majore la vasoconstriction qui, en sus de la céphalée, retentit sur tous les vaisseaux sanguins. Y compris ceux dont le diamètre est très petit, dans les doigts de la main et du pied, qui deviennent insuffisamment irrigués. Qui dit hypoperfusion dit cyanose, parfois même nécrose des extrémités, ça s'appelle l'ergotisme, et c'est décrit avec cette association. Mais ce n'est pas tout. La vasoconstriction excessive peut provoquer une poussée d'hypertension, voire un AVC. Elle peut aussi serrer un peu trop les coronaires, avec un risque d'infarctus du myocarde. Présenté comme ça, le tableau est assez effrayant, mais heureusement, cela n'arrive pas tous les jours. On espère que le jeune médecin aura vu dans le dossier du patient qu'il traite ses crises par l'ergotamine. Et pour terrasser la vilaine angine, il lui faudra faire appel à un autre antibiotique.

Les macrolides sont aussi contre-indiqués avec la colchicine. L'association accroît la toxicité musculaire de la colchicine, ce qui peut conduire à la rhabdomyolyse, la destruction des fibres des muscles striés. Ce phénomène met très vite le rein hors d'usage, et ce sont tous les organes vitaux qui suivent si on n'intervient pas rapidement. Le patient atteint de goutte a besoin de sa colchicine, et des alternatives aux macrolides, il y en a, donc la contre-indication n'a aucune raison d'être enfreinte. Supposons *a contrario* que le macrolide doive être maintenu (c'est une hypothèse d'école, puisqu'on vient de dire que les macrolides sont remplaçables). Il faudrait alors arrêter la colchicine, puisque contre-indication il y a. Et s'arranger pour que ce patient ne fasse pas de crise de goutte que chez

lui seule la colchicine parvient à soulager... Il n'y aurait pas trente-six moyens, il faudrait interdire la viande et plus largement les protéines animales. De la sorte, ce patient ne serait pas exposé au risque d'hyperuricémie, le temps de traiter l'infection avec le macrolide. Cet exemple purement théorique (car qui irait surveiller que ce monsieur ne s'en va pas gober un œuf) est donné pour introduire la notion d'alternative.

Enfin, contre-indication qui coule de source, celle des vaccins vivants avec les substances qui abaissent les défenses immunitaires, cytotoxiques, immunosuppresseurs type ciclosporine, tacrolimus, mycophénolate, anti-TNF alpha, corticoïdes. Il est inconcevable de vacciner un patient alors qu'il reçoit ce type de traitement. Le risque serait de développer, sur un terrain fragilisé par l'immunosuppression, une forme beaucoup plus virulente de la maladie que celle que le vaccin est censé prévenir. Une période de carence de 3 à 6 mois après l'arrêt de ces médicaments est nécessaire pour restaurer une immunité et pouvoir vacciner.

L'AssDec, ou quand faut y aller, faut y aller

L'association déconseillée est une association orange sanguine. Comme quand la voiture passe au feu du même nom. Ça passe ou ça casse, mais on est lancé, et il n'y a plus d'autre choix. Explication. Il existe des situations où des associations médicamenteuses à risque sont incontournables. Parce qu'on n'a rien de plus actif sous la main. Parce que priver le malade de cette association pourrait mettre en jeu le pronostic, indépendamment du risque qu'elle comporte. Tandis que le risque, le médecin va le prendre en main, le circonscrire, tout faire pour lui tordre le cou. Car c'est ce traitement qu'il faut donner et pas un autre. Parce qu'il n'y a pas d'alternative aussi efficace. L'association déconseillée, c'est le *quand-il-faut-il faut*.

Prenons l'exemple de la contraception d'urgence avec les inhibiteurs de protéases du VIH, et notamment le ritonavir. L'AMM de la spécialité EllaOne®, à base d'ulipristal, déconseille cette contraception d'urgence avec les médicaments inducteurs enzymatiques, en insistant expressément sur le risque d'échec en cas de traitement par ritonavir. Les femmes en âge de procréer, séropositives, sous ritonavir, et qui ont eu un rapport sexuel non protégé, ne sont pas si rares. L'AMM de Norlévo®, l'autre contraceptif d'urgence à base de lévonorgestrel, prévient du risque d'inefficacité avec les mêmes inducteurs, mais sans s'attarder plus que ça sur le ritonavir. En cela, Norlevo® se différencie d'EllaOne®. Effectivement, pour des raisons métaboliques, le ritonavir risque *bien davantage* d'inactiver l'ulipristal que le lévonorgestrel. Voici comment replacer ce distinguo en situation concrète : si le rapport non protégé a eu lieu il y a *moins* de 72 heures chez une femme séropositive traitée par ritonavir, le Norlévo® est préférable parce que le risque d'échec est moindre. Mais attention, Norlevo® ne peut pas être utilisé au-delà des 72 heures qui suivent le rapport non protégé. Alors, si celui-ci a eu lieu depuis *plus* de 72 heures, il faut se rabattre sur EllaOne®. Et ce, bien que l'association avec le ritonavir soit déconseillée, soulignée, mise en exergue. Une grossesse non désirée est problématique chez les patientes VIH,

et la contraception d'urgence par EllaOne® *doit* être tentée après 72 heures, quitte à se solder par un échec. Il n'y a rien à perdre.

Intéressons-nous maintenant au cas d'un patient qui se retrouve en unité de soins intensifs, et qui prenait depuis 3 ou 4 mois un antidépresseur ISRS, type citalopram. Il a été mis sous linézolide, un antibiotique peu interchangeable dans ce contexte infectieux critique. Le linézolide a une particularité pharmacologique dont l'infectiologue se moque éperdument : c'est un inhibiteur réversible de la monoamine-oxydase, celle de type A. Parfaitement, c'est un IMAO-A. Il a des propriétés sérotoninergiques qui s'ajoutent à celles de l'anti-infectieux. Or un traitement antidépresseur doit être pris au minimum 6 mois, pour réduire le risque de récurrence. Comme l'association est *seulement* déconseillée, autrement dit non interdite formellement, le réanimateur n'est pas contraint d'interrompre le citalopram (au risque de compromettre l'efficacité antidépressive), tout en gardant la main sur l'aspect anti-infectieux.

C'est le moment d'évoquer le lithium, traitement de référence des troubles bipolaires. La lithémie se contrôle régulièrement, pour éviter une intoxication, avec troubles neurologiques variés et altération de la conscience. Le lithium s'élimine par le rein. Prescrire un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), qui vasodilate les artères glomérulaires efférentes, à un patient traité par lithium, ce n'est pas une bonne idée, ça fait grimper la lithémie. Si l'hypertension de ce patient nécessite une quadrithérapie, le cardiologue va sans doute recourir à un IEC en dernière intention pour normaliser l'HTA rétive. Il faut alors exercer une surveillance rapprochée du patient, clinique et biologique. Mais si ce même patient, déjà sous lithium et IEC, se fait un tour de rein et s'en va croquer un AINS type ibuprofène qu'il s'est acheté tout seul, il n'est pas certain que la lithémie reste dans les clous... L'AINS ayant un effet rénal qui s'additionne à celui des IEC. L'automédication peut être à l'origine d'interactions médicamenteuses graves et inattendues. Cet aspect est développé au chapitre « aspirine ».

Déconseiller reste une solution quand on ne peut pas contre-indiquer. Allons-y pour le jus de pamplemousse. Sait-on que ce jus de fruit peut théoriquement tuer? Bien sûr, il faut déjà être traité par simvastatine, avaler un quart de litre de ce jus au bas mot, et cela, en même temps que la statine. Moyennant quoi, le risque de rhabdomyolyse est grand, et grand le risque d'y rester. Comment voulez-vous contre-indiquer une anodine boisson? Difficile ensuite, au plan médico-légal, de poursuivre MM. Carrefour ou Auchan. Il faut simplement espérer que le patient sous simvastatine aura jeté un œil sur la notice qui l'avertit de cette interaction.

La PE : suivez le mode d'emploi !

La précaution d'emploi est la contrainte la plus sympathique du paysage des interactions. Elle consiste à proposer des mesures simples à mettre à œuvre pour éviter les ennuis. Les plus fréquentes de ces mesures consistent en l'adaptation de la dose pendant la durée de l'association. Ceci afin de garantir une exposition, c'est-à-dire une quantité de médicament qui arrive aux organes, équivalente

avec ou sans l'association, pour éviter le surdosage. La précaution d'emploi recouvre fréquemment une interaction pharmacocinétique, avec pour objectif le maintien de concentrations adéquates. La conduite à tenir est pratique : en sus de la surveillance clinique, elle s'accompagne d'examen spécifiques (INR, CPK, ECG, STP...), pour contrôler que la dose a été correctement ajustée. Cet aspect sera largement développé dans le chapitre suivant.

L'Apec, dernier niveau mais non des moindres

Enfin, il y a l'association à prendre en compte. Qui est typiquement l'interaction d'origine pharmacodynamique, avec l'addition d'effets (souvent) indésirables, plus rarement bénéfiques. Les plurithérapies synergiques (SIDA, Helicobacter...) ne sont d'ailleurs pas considérées au plan réglementaire (RCP) comme des *interactions*, par définition délétères. Le niveau de contrainte « à prendre en compte » rappelle simplement que l'association de deux médicaments sédatifs, néphrotoxiques, bradycardisants... accroît, sans surprise, la sédation, la néphrotoxicité, la bradycardie.

Pourquoi l'association pharmacodynamique est-elle à *prendre en compte*, et pas en précaution d'emploi ? Parce que, contrairement à la situation précédente, hormis alerter sur l'addition des effets, il n'y a rien de concret à proposer. Cela ne servirait à rien de diminuer les doses préconisées, car en diminuant les effets indésirables, on réduirait aussi l'efficacité. Prendre une interaction en compte, c'est se dire, je sais que mon patient va dormir toute la journée avec cet antidépresseur associé à cet anxiolytique, mais je sais pourquoi je le fais. Ou à l'inverse, c'est se dire, je ne veux pas qu'il se retrouve à l'état de loque, je vais donc lui donner un antidépresseur un peu psychostimulant qui compensera la sédation de la benzodiazépine. Soit l'association à *prendre en compte* est maintenue pour de bonnes raisons, soit il faut que le médicament associé n'ait pas les effets indésirables de celui qui est maintenu. L'enjeu est de garantir une bonne tolérance, clé de voûte du succès du traitement, sans que le patient soit assommé par le médicament, ou avec une fréquence cardiaque bien trop basse, ou la bouche tellement sèche qu'il peut à peine parler. Toutes choses qui ne favorisent pas l'observance.

Vaste exemple de ces interactions généralistes reposant sur des effets communs, celui des médicaments agissant à différents étages de l'hémostase. Il peut arriver que soient prescrits, dans des indications distinctes, un ou deux antiagrégants plaquettaires avec des anticoagulants. L'association aspirine et clopidogrel est donnée en prévention secondaire d'un syndrome coronarien aigu. La prescription des AVK se fait dans le cadre d'une embolie pulmonaire chez un insuffisant rénal sévère tandis que l'héparine non fractionnée fait suite à une intervention orthopédique lourde (hanche, genou). Être angineux avec des antécédents de thrombose et un rein très fatigué n'empêche pas de se casser la figure. Le risque hémorragique est majoré, mais aucun de ces médicaments ne peut être retiré. Il faut alors surveiller de près la survenue de saignements, notamment ceux qu'on ne voit pas, quitte à faire une fibroscopie digestive. On se méfiera notamment

de la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), oui encore eux, car en vente libre, et qui peuvent faire basculer du mauvais côté une anticoagulation jusqu'alors contrôlée.

Les AINS sont aussi utilisés sur prescription dans des affections rhumatologiques chroniques. Le recours à d'autres anti-inflammatoires, les corticoïdes, en traitement bref, peut toutefois s'envisager, en cas de sinusite aiguë, par exemple. Le libellé de l'interaction signale le risque de majoration des saignements, notamment digestifs. Comme la littérature est plutôt rassurante à ce sujet, l'association corticoïdes et AINS est à *prendre en compte*. Mais quand bien même elle serait *déconseillée*, si un patient arthrosique sous AINS se faisait piquer par un frelon, nul doute que le médecin lui donnerait un corticoïde sans états d'âme.

Ce qui précède pourrait laisser croire que l'association à prendre en compte témoigne d'un risque peu grave, n'engageant pas le pronostic vital. C'est souvent vrai. Mais elle peut recouvrir des situations plus atypiques. Le docétaxel est un cytotoxique dont les concentrations risquent de diminuer en présence de carbamazépine, rifampicine, millepertuis, des médicaments inducteurs enzymatiques. Son métabolisme permet d'expliquer ce résultat, constaté *in vitro*, mais non retrouvé (non exploré) chez l'homme. Les causes de récurrence du cancer sont multiples, inutile d'aggraver les choses avec un traitement devenu inefficace à cause d'inducteurs enzymatiques qu'il suffit de ne pas associer. Alors on décide d'alerter sur ce risque, en mentionnant l'interaction, sans attendre des études cliniques qui ne se feront peut-être jamais. Pour que l'oncologue évite cette co-prescription. L'interaction prend ici en compte plusieurs réalités, les données métaboliques, l'absence de cas décrits et le solide bon sens.

L'association de la clozapine avec les benzodiazépines relève du cas d'école. Le risque encouru est un collapsus vasculaire ou cardio-respiratoire, d'apparition brutale, sans signes d'appel et sans facteurs de risque prédisposants. Comme cette association est souvent nécessaire, aucun des trois autres niveaux de contrainte ne convient. Seul le niveau à *prendre en compte* rappelle l'éventualité de ce risque très rare, très aléatoire, qui ne peut pas être anticipé, avec une association dont les psychiatres ne peuvent guère se passer.

Des niveaux non univoques

Enfin, les niveaux de contrainte d'une même association peuvent être modulés selon certains paramètres ou situations cliniques. L'association aspirine et anticoagulants oraux a trois niveaux de contrainte qui découlent de l'indication (aspirine antiagrégante, antalgique/antipyrétique ou anti-inflammatoire) et de l'existence d'antécédents d'ulcère gastro-duodéal. Le méthotrexate avec les AINS fait l'objet de deux niveaux distincts, selon son utilisation, cancérologique ou non, et donc sa dose. Les neuroleptiques utilisés comme antipsychotiques sont *seulement* déconseillés avec les dopaminergiques anti-parkinsoniens, car inévitables dans les psychoses tardives de la maladie. Le neurologue n'est pas contraint de recourir à la clozapine, unique antipsychotique

non dopaminolytique, mais de maniement délicat. A l'inverse, toujours dans le Parkinson, la contre-indication des dopaminergiques avec les neuroleptiques antiémétiques trouve sa justification dans l'existence d'antiémétiques agissant autrement que *via* les récepteurs de la dopamine, et donc sans risque d'entraver l'effet du dopaminergique sur le site d'action.

Des niveaux non figés

Les données évoluent, elles bougent, et les décisions changent aussi. Avec le recul, des études épidémiologiques viennent renforcer des cas isolés, ou au contraire prendre le contrepied d'une évaluation antérieure. La contre-indication entre les antidépresseurs sérotoninergiques et les triptans, initialement retenue quand ceux-ci ont été mis sur le marché, est apparue excessive avec le recul, et ne mentionne plus qu'un risque de syndrome sérotoninergique à *prendre en compte*. Ce qui, en creux, laisse entendre qu'il n'est pas bien méchant. Rien à voir avec les déflagrations sérotoninergiques entre les IMAO irréversibles et des imipraminiques comme la clomipramine. L'iproniazide est d'ailleurs le dernier IMAO irréversible en lice, prescrit à moins de 500 patients psychiatriques sur le sol français... quand il n'est pas en rupture de stock, et remplacé par son équivalent, la phénelzine, disponible en autorisation d'accès compassionnel (AAC).

Des non niveaux

La littérature regorge d'études montrant l'absence d'interactions entre deux médicaments. Il convient alors de les mentionner dans l'AMM à bon escient, en s'en tenant aux interactions *négatives* qui apportent un *plus* dans la population *cible* concernée par l'association. Si tel antihypertenseur mentionne qu'il n'a pas d'interaction avec tel antibiotique (c'est un exemple inventé), cela ne répond à aucune logique, puisque le patient hypertendu n'est *a priori* pas plus enclin à attraper le microbe visé par l'antibiotique que ne l'est la population générale.

Informé sur des interactions négatives peut s'avérer plus compliqué qu'on ne croit. Ainsi, certains IEC sont indiqués pour prévenir l'apparition ou freiner le développement de la néphropathie diabétique. Préciser l'absence d'interaction entre un antidiabétique et un IEC aurait donc un intérêt. Pas de chance, il y a une interaction, rare mais documentée, entre les IEC et les sulfamides hypoglycémisants ou l'insuline. Quant aux gliptines, elles inhibent la dégradation de la bradykinine, avec un risque d'angio-œdème, comme le font (plus souvent qu'elles) ... les IEC! Entre la lèpre et le choléra, le diabétologue n'est pas aidé. L'expérience montre que cette interaction, elle aussi, est heureusement très rare.

Préciser l'absence d'interaction entre un immunosuppresseur et les IPP devient pertinent quand on sait que les patients greffés sont davantage sujets au reflux gastro-œsophagien que les autres. Et quand deux molécules voisines, le mycophénolate mofétil et l'acide mycophénolique, se distinguent justement par un signal pour le premier dans le sens d'une moindre efficacité avec les IPP, en informer le transplantateur trouve alors tout son sens.

Dernier exemple pour la route. Informer de l'absence d'interaction entre un anti-convulsivant et la contraception hormonale est capital. En effet, une grossesse inopinée ne doit pas survenir chez une femme épileptique. La mise en route d'une grossesse dans ce contexte est une décision mûrement pesée au regard des risques malformatifs propres à l'épilepsie et aux anticonvulsivants classiques. La carbamazépine, le phénobarbital ou la phénytoïne favorisent l'échec de la contraception hormonale par leur effet inducteur enzymatique. On mesure l'intérêt pour le neurologue de connaître les anticonvulsivants dépourvus d'effet inducteur, et donc sans risque de provoquer une grossesse chez leur patiente épileptique par échec de la contraception œstroprogestative.

LA MALLETTE

MES PREMIÈRES INTERACTIONS



Voici les 4 niveaux de contrainte, avec une tripléte d'IAM pour chacun. Indiquez pour quelle raison les interactions ont été retenues à ce niveau. À l'intérieur de chaque niveau, quelle association vous paraît la plus risquée ?

Contre-indication

- ◆ pristinamycine + colchicine
- ◆ millepertuis + contraceptifs oraux
- ◆ doxycycline + vitamine A

Association déconseillée

- ◆ alfuzosine + doxazosine
- ◆ acide valproïque + antibiotiques de la classe des pénèmes
- ◆ carbamazépine + lithium

Précaution d'emploi

- ◆ pentamidine + foscarnet
- ◆ esmolol + diltiazem
- ◆ méthadone + éfavirenz

À prendre en compte

- ◆ valaciclovir + méthotrexate
- ◆ hydroxyzine + clomipramine
- ◆ félodipine + tadalafil

La solution des jeux est à la fin du présent ouvrage (comme souvent)

REMARQUE

il est normal de ne pas savoir répondre car les exemples ci-dessus n'ont pas été discutés dans ce chapitre. Le but est d'en comprendre la logique

Le (vrai) poker menteur

Jeu d'inspiration semblable, il reprend l'ensemble des concepts abordés tout au long de l'ouvrage. Il est proposé à la fin, en point d'orgue.

Là aussi, il s'agit de comprendre le bien-fondé des choix et attitudes thérapeutiques. Mais nul doute que le lecteur motivé sera étonné de voir à quel point il est aisé, une fois les grands principes acquis, de récolter une quinte royale.

Des quizz #Theraptweets sont proposés tout du long. Ils ont été publiés sur le compte Twitter (@cnet_therap) du Collège National des Enseignants de Thérapeutique

LES INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES

On parle d'interaction quand l'association de deux médicaments aboutit à des événements qu'on n'avait pas prévus, ou pas voulus. C'est quand l'effet est trop ci, ou pas assez ça, mais pas comme il devrait être, juste bien.

Les médicaments peuvent interagir de deux façons :

- ◆ soit directement sur un site d'action commun (cœur, intestin, synapse ou jonction entre deux nerfs...), où ils se neutralisent ou au contraire exacerbent leurs effets – c'est l'interaction pharmacodynamique, IAM PD;
- ◆ soit en augmentant ou en diminuant les quantités d'un des médicaments dans l'organisme, au niveau de l'absorption, la transformation, l'élimination, avec une répercussion sur l'effet, augmenté ou diminué – c'est l'interaction pharmacocinétique, IAM PK.

Dans ce chapitre, les divers mécanismes, PK, PD, PK-PD, sont illustrés avec des exemples d'interactions fréquemment observées en pratique courante.

Interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

Un distinguo majeur

Le chapitre précédent est passé rapidement dessus sans s'y attarder. Voyons ce qui définit une interaction (IAM) : son caractère pharmacodynamique (PD) ou pharmacocinétique (PK). Le *ou* n'est d'ailleurs pas exclusif, car il s'en trouve qui peuvent être les deux à la fois.

Les IAM PD découlent des *effets* propres à la substance. Les substances qui partagent un effet (en général indésirable) interagissent entre elles en additionnant cet effet, plus rarement en l'antagonisant. Si on associe un médicament bradycardisant, adrénolytique ou torsadogène à un autre qui a les mêmes propriétés, il y a toutes les chances que l'effet en question soit accru.

Les principaux effets pharmacodynamiques sont listés ci-dessous, avec les risques correspondants. Dans le Thesaurus des interactions de l'ANSM, dont on reparlera, ils se présentent sous la forme de *chapeaux* généralistes, qui *coiffent* les substances concernées.

Catalogue (non exhaustif) des principales IAM PD

- antabuse (effet) : majoration des réactions d'intolérance à l'alcool
- antiagrégants plaquettaires : risque hémorragique accru
- antiarythmiques : majoration des troubles de la conduction cardiaque
- anticholinestérasiques : majoration des effets cholinergiques, notamment bradycardie
- atropiniques : majoration des effets anticholinergiques type sécheresse de la bouche, constipation, glaucome par fermeture de l'angle, rétention vésicale
- bradycardisants : fréquence cardiaque encore plus diminuée
- hyperkaliémiants : potassium sérique encore plus augmenté, risque cardiaque
- hypokaliémiants : potassium sérique encore plus diminué, risque cardiaque encore plus
- hypnotiques : sommeil de plomb, réveil atroce
- médicaments sédatifs : somnolence assurée, sérieusement aggravée par l'alcool
- médicaments abaissant la pression artérielle : risque d'hypotension, au lieu de la normotension recherchée (normotension : terme peu usité, mais parlant)
- médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique : risque aggravé de chute au passage de la position allongée ou assise à debout (en gériatrie, chute = début des ennuis)
- médicaments et syndrome sérotoninergique : tout est dit au chapitre des psychotropes

- médicaments abaissant le seuil épiléptogène : majoration du risque de convulsions, surtout en terrain propice (le bruit et la fureur)
- médicaments donnant des torsades de pointes : fibrillation ventriculaire, arrêt cardiaque
- médicaments néphrotoxiques : risque (encore plus grand) d'endommager le rein
- médicaments déprimant le centre respiratoire : coma, décès
- médicaments à l'origine d'un angio-œdème bradykinique : les IEC en première ligne

Un tableau synthétique clôture ce chapitre, en présentant les effets indésirables fréquents des IAM PD, et les situations cliniques les plus propices à leur survenue.

Voici ce qu'on peut lire dans les AMM pour illustrer l'addition de propriétés de même nature. Que le lecteur en attente de situations bien concrètes se rassure, ça va arriver. Mais si ces petits paragraphes donnent l'impression d'enfoncer une porte ouverte, ils ont néanmoins leur utilité, car les interactions par addition d'effets communs sont fréquentes.

Exemple 1

L'utilisation conjointe de médicaments ayant une toxicité rénale propre augmente le risque de néphrotoxicité. Si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale.

Exemple 2

L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épiléptogène, est à prendre en compte, voire est déconseillée ou contre-indiquée selon la sévérité du risque encouru.

Nul besoin d'être un pharmacologue affûté pour comprendre le concept d'addition des effets. Le lecteur satisfait à ce stade peut poser le présent ouvrage, il va contrôler la situation dans la majorité des cas.

Le lecteur moins endormi ou plus curieux plisse le front, et comment je sais, moi, quelles molécules sont adrénno-atropino-machin, je n'ai pas la science infuse! Remarque sagace qui est récompensée illico par la carte *Vous avez gagné le droit de sauter jusqu'à la case Thesaurus*, dix chapitres plus loin. Lequel Thesaurus (sur le site de l'ANSM, et intégré dans les logiciels de prescription/dispensation) délivre gracieusement la liste exhaustive des médicaments concernés par les effets en question. Nous voilà rassurés, pas besoin de tout connaître par cœur. Un médicament hérite d'une interaction parce qu'il partage une propriété avec d'autres, la sédation par exemple, et tous les *autres* médicaments sédatifs (ils sont plus d'une centaine) peuvent interagir avec lui, en majorant... la sédation, évidemment.

Les interactions pharmacodynamiques d'une substance se déduisent logiquement des *Propriétés pharmacodynamiques* ou *Effets indésirables* du RCP. Tiens,

je veux prescrire du **Nozinan**[®] avec du **Surmontil**[®]. Parfaitement, je suis psychiatre. Oui, je me doute bien que je vais décrocher la timbale, question IAM PD : addition des effets adrénolytiques, atropiniques, sédatifs, proconvulsivants, je n'ai rien oublié ? Gare aux chutes quand le patient se lève, s'il est âgé ; à la bouche sèche, à la constipation, au risque de glaucome, au globe vésical ; à l'endormissement n'importe où, n'importe quand, s'il conduit ou même travaille, surtout sur des machines-outils ; au risque de convulsions en cas de terrain épileptique, etc. Mais comme je suis convaincu que c'est cette association qui va lui réussir, à mon patient, je vais surveiller de près ces effets-là. Ce n'est pas plus compliqué.

Où commence l'interaction ?

Une fois rappelées les IAM PD les plus fréquentes, on peut finasser sur la nature du risque. Est-ce qu'un médicament qui provoque des pancréatites va avoir une interaction avec ceux qui en donnent aussi ? Ça se discute. Et voilà comment on en arrive au mécanisme d'action. Si ça, c'est pas bien amené...

Les grandes lignes de l'interaction pharmacodynamique

Qu'elle résulte d'une potentialisation ou d'un antagonisme, elle s'observe quand deux médicaments agissent sur un même organe ou type de cellules, récepteur, transporteur, canal ionique, enzyme..., avec un mécanisme d'action identique ou distinct, qui concourt à produire des effets similaires ou opposés.

Allô, qui parle dans le récepteur ?

Beaucoup d'IAM PD résultent d'effets sur les récepteurs membranaires des deux neurones faisant la jonction dans la synapse. La synapse, il faut la voir comme un habitacle, l'endroit où l'influx nerveux se transmet d'un neurone à un autre. Le récepteur, c'est la serrure qui attend la bonne clé pour lancer le moteur. Mets la bonne clé, celle d'origine ou une copie, et le moteur démarre. Stimule le récepteur et l'influx se propage. Qui stimule ? D'abord, le neuromédiateur, molécule naturelle, endogène, noradrénaline, dopamine, sérotonine, la clé d'origine. Mais cela peut être aussi un agoniste, un médicament, un agent exogène, la copie de la clé, sorte de copieur du neuromédiateur, au sens où il reproduit son effet, et le moteur va démarrer tout pareil et déclencher l'influx. Après, si tu mets une clé qui rentre mais qui ne tourne pas, qui du coup ne déclenche pas, mais qui empêche les autres clés de rentrer, ça s'appelle un antagonisme et ça bloque la propagation de l'influx. Certains médicaments antagonisent des récepteurs, c'est un mécanisme comme un autre, c'est celui des neuroleptiques ou des bêta-bloquants.

Et à part la synapse?

L'action peut se situer sur la paroi d'un vaisseau où il y a des récepteurs alpha et bêta, dans le tube digestif où se trouvent des récepteurs à la sérotonine, mais oui, à l'acétylcholine aussi, ceux-là sont atropiniques, ou dans les voies nociceptives centrales ou périphériques, ce sont les récepteurs aux opiacés, ou dans le myocarde, ou dans le glomérule ou le tubule contourné proximal, ou distal, ou... ou... Il y a de nombreux sites d'action où des médicaments, avec des propriétés similaires ou opposées, peuvent jouer aux autos tamponneuses.

Addition ou potentialisation?

Une interaction pharmacodynamique résulte de mécanismes d'action qui se télescopent, avec des effets dans le même sens, ou au contraire opposés. La potentialisation, *stricto sensu*, c'est plus que l'addition. C'est quand $1 + 1 = 3$. La résultante de l'effet est supérieure à la somme de chacun des effets. Si la fréquence cardiaque baisse de 10 bpm avec un bradycardisant et de 15 bpm avec l'autre, on dira qu'il y a potentialisation si la baisse dépasse 30 bpm. L'antagonisme, on l'a vu, c'est quand $1 + 1 = 0$. Y'a plus d'effet. Finito. Game over.

On repose la question : où commence l'interaction?

Mais alors, pense le lecteur réjoui, car les choses s'éclairent, si on connaît les médicaments qui donnent des pancréatites, faut-il anticiper une interaction?! Eh bien... oui et non. Car on n'est pas forcément dans le cadre d'une interaction, mais plutôt dans le catalogue des effets indésirables dont on ne sait pas trop pourquoi ou comment ils surviennent. Et ce n'est pas parce que la chaise est pliante qu'elle s'emboîte avec sa voisine. Image hardie pour dire que rien ne diffère plus d'un effet *inattendu* qu'un autre. Il sera prudent de ne pas donner deux médicaments qui provoquent des pancréatites, et là, ce n'est plus de la thérapeutique, c'est du bon sens. L'hépatotoxicité est un autre exemple de la limite de l'exercice, au sens où son caractère aléatoire, immuno-allergique, et sans doute *non* dose-dépendant, rend quasi impossible de conclure à une *interaction* avec deux médicaments qui partagent ce profil.

Les chemins de traverse des interactions pharmacocinétiques

De tout temps, les étudiants l'ont appris : les IAM PK résultent de ce que l'organisme fait au médicament, par opposition aux IAM PD qui résultent de ce que le médicament fait à l'organisme. Et comment peut-il s'interposer, l'organisme, dans le devenir du médicament? À quatre niveaux distincts, schématisés par l'acronyme ADME.

À comme absorption

Voilà un concept parlant a priori. Quels médicaments empêchent l'absorption (sous-entendu : intestinale) des autres? Déjà, ceux qui font barrière, qui officient comme des pansements, des tapis, en l'occurrence les topiques gastro-intestinaux et tout ce qui s'y apparente. Suivis par ceux qui ont un effet sur le pH, les antihistaminiques H2, en perte de vitesse au profit des inhibiteurs de la pompe à protons. La biodisponibilité des médicaments qui sont peu ou mal absorbés dans un milieu moins acide est réduite. Les résines chélatrices qui piègent l'excès de potassium dans l'insuffisance rénale, ou l'excès de cholestérol, ou les graisses au sens large, réduisent également l'absorption de nombreux médicaments. De même l'orlistat, dont l'effet sur les médicaments lipophiles est développé au chapitre des psychotropes.

D comme distribution

Le premier qui cite le déplacement d'un médicament de ses sites de fixation sur l'albumine plasmatique reçoit un bonnet d'âne. Cette notion, enseignée aux plus âgés sur les bancs de la fac, et curieusement toujours rabâchée, doit être mise aux oubliettes. Non, il n'y a pas d'interaction cliniquement avérée à ce jour qui résulte du déplacement d'un médicament de ses sites de fixation sur les protéines plasmatiques. Leslie Zachary Benet a démontré magistralement en 2002, dans la revue *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, qu'on faisait fausse route avec ce concept antédiluvien.

Les transporteurs, acteurs émergents

Actuellement, la recherche se focalise sur les transporteurs d'uptake ou d'efflux, passablement confidentiels pour les non-initiés, autant dire tout le monde. Il y a des transporteurs qui aident les médicaments à entrer dans la cellule, c'est l'uptake ou la captation, et il y en a d'autres qui les éjectent, protègent l'organisme de leur intrusion, c'est l'efflux. Il faut en parler, même si les IAM qui en découlent sont plutôt d'amplitude modérée.

Parmi les transporteurs d'uptake, citons les OATP, OAT, OCT pour organic anion/cation transporter (avec P comme protein), qui permettent au médicament de pénétrer de façon active, et non par diffusion passive, dans les cellules. Celles du foie, pour y être métabolisé puis évacué direction la bile ou la circulation générale, celles du rein pour y être dirigé vers l'urine et éliminé. Les transporteurs OATP sont largement évoqués au chapitre des statines.

Parmi les transporteurs d'efflux, le plus célèbre est la P-gp, comme P-glycoprotéine, sorte de super gendarme qui bataille au niveau de la membrane de l'entérocyte. C'est là qu'elle fait le plus parler d'elle, et on en reparle abondamment au chapitre des anticoagulants oraux d'action directe. Mais la P-gp n'est pas en reste au niveau du rein et de la barrière hémato-encéphalique, où elle s'active à éliminer (dans l'urine) ou empêcher d'entrer (dans le cerveau) les

médicaments qui en sont la cible (les substrats). La BCRP, comme breast cancer resistant protein, est une mini P-gp qui, elle aussi, a ses têtes (ses substrats). La BSEP, c'est la bile salt export pump, qui renvoie le médicament vers la bile, direction les selles. S'il est à nouveau réabsorbé dans la lumière intestinale, on parle alors de cycle entéro-hépatique. Une notion ancienne, mais dont les principaux acteurs (OATP, BSEP...) sont identifiés depuis peu.

M comme métabolisme

Ou biotransformation, inactivation, neutralisation, détoxification... Des termes qui désignent la série de réactions biochimiques, réduction et hydroxylation, destinées à transformer le médicament en un produit de dégradation moins lipophile, et donc davantage *éliminable*. Ce sont les réactions de phase I. Cette partie du métabolisme est notamment prise en charge par le CYP450, une petite usine hépatique qui tourne non-stop, autant dire que les trois-huit, là-bas, on connaît pas. Les enzymes à l'œuvre, dans ce CYP450, commencent toutes par CYP quelque chose. Elles seront largement décrites au chapitre du casting enzymatique.

Ensuite, afin de rendre ces premiers produits du métabolisme, les métabolites donc, encore plus hydrophiles et plus éliminables, il y a les enzymes de phase II, celles des réactions de conjugaison. Les plus connues sont les UGT qui accrochent (conjuguent) une molécule de sucre au médicament déjà dégradé par la réaction de phase I, ce qui le rend polaire, ionisé, soluble en milieu aqueux. Le voilà prêt à être évacué vite et bien dans l'urine, milieu propice car hydro-soluble. Les UGT, les sulfatases, ou encore la glutathion transférase ne font pas partie du CYP450, ce sont aussi des enzymes qui contribuent à pousser le médicament vers la sortie.

IAM PK vs. PD : l'individualisme vs. l'esprit de corps

Parvenus ici, ouvrons une parenthèse. La grande différence entre les IAM PK et les IAM PD, c'est qu'avec les premières, la classe thérapeutique n'annonce pas la voie métabolique mise en jeu. Pour le dire autrement, les molécules d'une même classe ne sont pas nécessairement métabolisées par la même enzyme. On demande pardon au lecteur méthodique de mordre à nouveau sur le chapitre du casting enzymatique. Dans le cas des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), il y a le CYP2D6 et/ou le CYP3A4 et/ou le CYP1A2 qui font le travail. Mais on ne sait pas à l'avance *quelle* enzyme neutralise *quel* ISRS, il faut investiguer. Pour les statines, on retrouve du CYP3A4, du CYP2C9, de la P-gp, des OATP, seuls ou ensemble, pour s'occuper d'elles. Alors oui, *toutes* les statines interagissent avec *tous* les fibrates, et là, c'est une IAM PD, une IAM de *classe*. En revanche, à cause de la diversité des enzymes ou des transporteurs impliqués, les IAM PK des statines seront différentes de l'une à l'autre. Schématiquement, les IAM PK la jouent perso, alors que les IAM PD sont dans le collectif.

Comprendre les interactions médicamenteuses autrement

Ce guide aborde les interactions médicamenteuses, ces grandes oubliées des cursus universitaires médicaux et pharmaceutiques, pour mieux les comprendre, les maîtriser et s'en faire des alliées de la pharmacologie et de la thérapeutique.

- Comment le jus de pamplemousse, cet agrume si innocent, peut-il nous être fatal ?
- Pourquoi a-t-on plus de chances de rester en vie avec une association pourtant dangereuse plutôt qu'avec une autre qui semble anodine ?

Nous voilà au cœur de la notion de bénéfice/risque. Et si ce sont les professionnels de santé qui sont les premiers concernés par toutes ces questions, le patient peut aussi souhaiter être éclairé.

Cet ouvrage illustre les avancées récentes à travers de multiples situations cliniques courantes, en les mettant en scène afin que le lecteur les comprenne, les mémorise... facilement.

Un livre didactique avec

- des résumés ou schémas récapitulatifs à la fin des chapitres ;
- des pages détente : ordonnances, sketches, chansons, devinettes, charades ;
- des jeux, quizz, tweets et re-re-tweets... avec les solutions !

Cet ouvrage ne ressemble à aucun autre.

Que vous soyez médecin, pharmacien, étudiant ou un patient curieux, ce guide a été pensé pour vous ! Avec légèreté, tout est dit pour vous permettre de vous familiariser avec les interactions médicamenteuses, voire les anticiper.

Après s'être spécialisée en pharmacologie clinique pendant son internat à la Pitié-Salpêtrière, **Béatrice Saint-Salvi** a été en charge des interactions médicamenteuses (IAM) à l'Agence du Médicament (ANSM) de 1993 à septembre 2023. Auteur, expert principal et administrateur du Thesaurus depuis 2005, elle a créé en 2022 le DU Évaluation des IAM à l'université Paris Cité, devenu un DIU.

26,90€

ISBN : 978-2-8073-5776-1



9 782807 357761

www.deboecksuperieur.com