



Centre régional de
PHARMACOVIGILANCE
de Limoges

Bulletin d'information

Interactions
Pharmacodynamiques

P.2

Interactions
Pharmacocinétiques

P.4

Interactions
Automédications

P.6

Abonnez-vous à notre bulletin sur
<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/bulletin-dinformation>

 S'ABONNER

Le 29 mars 2018, vous étiez nombreux à la 5e Rencontre de Pharmacovigilance organisée par le Centre de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Information sur les médicaments de Limoges sur le thème des **INCONTOURNABLES DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES**.

Minimiser le risque d'interactions délétères passe par une bonne connaissance de la pharmacologie des médicaments que ceux-ci soient sur prescription ou disponibles en automédication. Dans ce numéro Hors-série d'été nous revenons sur les grands mécanismes des interactions pour vous permettre une démarche pragmatique lors de la prescription ou de la délivrance.

Bonne lecture et bon été à tous,

L'ensemble de l'équipe du CRPV

INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES : revenir à la pharmacologie !

Dr Hélène GENIAUX



Les interactions médicamenteuses relèvent de deux mécanismes : l'un pharmacodynamique, l'autre pharmacocinétique. On parle d'interaction pharmacodynamique quand l'effet ou la « réponse » d'un médicament est modifié en présence d'un (ou plusieurs) autre(s) médicament(s) sans modification de leurs concentrations plasmatiques.



INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Ces interactions concernent des médicaments ayant des propriétés pharmacologiques communes, complémentaires ou antagonistes ou des effets indésirables communs ou opposés vis-à-vis d'un même système physiologique. Ainsi, on distingue les interactions par potentialisation, synergie ou antagonisme.

Ces interactions, très nombreuses, ont des conséquences cliniques parfois graves mais relativement prévisibles sur la base des connaissances des propriétés pharmacologiques. Elles sont donc *a priori* évitables ou gérables sous couvert d'une surveillance clinique ou une adaptation de la posologie.

On distingue :

- des interactions au niveau d'un même système, sur lequel les deux médicaments peuvent exercer des effets identiques ou opposés (ex : sartans et IEC au niveau du système rénine angiotensine)
- des interactions au niveau d'une même cible cellulaire, sur laquelle les deux médicaments peuvent exercer des effets identiques ou opposés. A titre d'exemple, citons les récepteurs morphiniques avec antagonisme d'effet entre un agoniste (morphine, méthadone) et un agoniste partiel (buprénorphine, nalméfène) ou un antagoniste (naloxone).
- des interactions par action au niveau de deux systèmes distincts, régulant le même effet (glycémie, kaliémie, natrémie, etc.).

Les conséquences de ces interactions peuvent être délétères ou bénéfiques (et désirées) :

Conséquences délétères	Conséquences bénéfiques
<i>Tableau non exhaustif : il ne s'agit que d'exemples parmi d'innombrables interactions pharmacodynamiques</i>	
<p>Apparition ou majoration d'effets indésirables (EI) : effets sédatifs, anticholinergiques, sérotoninergiques, troubles ioniques, troubles de la glycémie, hypo/hypertension, abaissement du seuil épileptogène, saignements, torsades de pointes, <i>etc.</i></p> <p>Perte ou diminution d'efficacité (neuroleptiques et L-DOPA, corticoïdes et antidiabétiques, AINS et antihypertenseurs, <i>etc.</i>)</p> <p>Syndrome de sevrage (ex : association d'un agoniste (morphine, méthadone) à un agoniste partiel (buprénorphine, nalméfène, <i>etc.</i>) ou un antagoniste (naloxone)</p>	<p>Augmentation de l'efficacité thérapeutique ex : synergie bactéricide contre <i>Pneumocystis carinii</i> du sulfaméthoxazole (inhibe la synthèse d'acide folique) associé au triméthoprime (inhibe la réduction de la tétrahydrofolate réductase)</p> <p>Diminution du risque d'EI (ex : moindres variations de la kaliémie lors de l'association hydrochlorothiazide/IEC ou sartan)</p> <p>Antidotes (ex : le flumazénil, antagoniste des récepteurs GABA permet de lever les signes de l'intoxication aux benzodiazépines, agonistes de ces mêmes récepteurs)</p> <p>Réduction du risque de mésusage (ex : SUBOXONE qui associe la buprénorphine à la naloxone, non absorbée <i>per os</i>, vise à limiter l'utilisation IV des comprimés)</p>

Pour reconnaître ces interactions et les prévenir, plutôt que d'espérer retenir par cœur des listes d'interactions pharmacodynamiques, mieux vaut identifier des **groupes pharmacothérapeutiques à risques d'effets indésirables** et des **situations ou des patients à risques** (polymédication, âge, insuffisance rénale, facteurs environnementaux, automédication, *etc.*). Revenir à la pharmacologie des médicaments reste à ce jour le meilleur moyen d'anticiper et/ou de gérer une interaction pharmacodynamique !

La base de données publique des médicaments (1) et le Thesaurus des interactions médicamenteuses, récemment mis à jour et disponible sur le site l'ANSM (2), sont des outils précieux et rapidement accessibles en cas de doute sur une éventuelle interaction. N'hésitez pas à les consulter. Enfin, votre Centre Régional de Pharmacovigilance (3) est toujours à votre écoute pour toute question sur les médicaments et leurs interactions.

Illustration : Michel Ituria

Références :

(1) <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

(2) [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0)

(3) <https://www.rfcrpv.fr/contacter-votre-crpv/>

INTERACTIONS PHARMACOCINETIQUES : Faites entrer l'accusé !

Pr Nicolas PICARD

Parmi les interactions médicamenteuses, celles impliquant une modification de la pharmacocinétique d'un médicament « victime » par une seconde molécule « coupable » de l'interaction sont les plus nombreuses. Elles résultent d'une **modification d'une des étapes de la pharmacocinétique** du médicament victime (absorption, distribution, métabolisme ou élimination), **susceptible de faire varier sa concentration sanguine**. Les interactions les plus préjudiciables sont celles qui vont amener la concentration sanguine du médicament en dehors de l'intervalle thérapeutique (intervalle entre la concentration minimale efficace et la concentration maximale tolérée du médicament). Plus cet intervalle est large, moins l'interaction sera problématique.

Sur le plan mécanistique, l'étape de métabolisme du médicament est la plus concernée par les interactions. Pour de nombreuses molécules, cette **étape de biotransformation enzymatique amorce la phase d'élimination**. Les enzymes les plus impliquées sont les **cytochromes P450 qui prennent en charge près de 75% des médicaments à métabolisme hépatique**. Parmi eux, le cytochrome 3A4 serait impliqué dans plus d'une réaction sur deux. Il est exprimé au niveau hépatique mais aussi intestinal.

L'**activité des enzymes du métabolisme des médicaments peut être augmentée (c'est l'induction enzymatique) ou diminuée (c'est l'inhibition enzymatique)**. L'induction accélère l'élimination du médicament victime alors que l'inhibition la ralentit. L'identification des inducteurs ou des inhibiteurs enzymatiques est donc cruciale au moment de la prescription ou lors de l'analyse pharmaceutique. Le **site internet des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG)** propose un document synthétique et régulièrement mis à jour que nous vous recommandons vivement (1). Ce document répertorie les principaux inducteurs et inhibiteurs des cytochromes P450 et d'une protéine d'efflux: la P-glycoprotéine. Les inhibiteurs répertoriés sont beaucoup plus nombreux que les inducteurs (25 inducteurs seulement dont 15 puissants). La liste inclut des substances non médicamenteuses (les goudrons du tabac : inducteurs du cytochrome 1A2 ; l'éthanol : inducteur du cytochrome 2E1) et un produit de phytothérapie bien connu : le millepertuis. Ce document permet aussi de retrouver les enzymes impliquées dans le métabolisme d'une liste relativement exhaustive de médicaments. Il est en effet crucial dans l'analyse d'une interaction de connaître la voie d'élimination du médicament potentiellement victime. A titre d'exemple, l'érythromycine (inhibiteur puissant du cytochrome 3A4) est déconseillée chez un patient traité par tacrolimus car ce dernier est métabolisé par le cytochrome 3A4. En revanche, la ciprofloxacine, inhibiteur puissant du cytochrome 1A2 (mais pas du 3A4) peut être utilisée sans risque car le cytochrome 1A2 ne participe pas à l'élimination du tacrolimus.

Le document HUG n'est bien entendu pas la seule ressource utile. Pour connaître le niveau de risque d'une interaction et avoir plus d'éléments sur son mécanisme, les **résumés des caractéristiques des produits (RCP)** accessibles librement par la base de données publique des médicaments (3) et le **thesaurus des interactions de l'ANSM** (4) sont des outils précieux. Ils répertorient toutes les interactions importantes quels que soit leurs mécanismes.

Les interactions avec les cytochromes ne sont en effet pas les seules qu'il faut savoir reconnaître. Les antiacides (topiques ou inhibiteurs de pompe à protons, IPP) peuvent être à l'origine d'interactions majeures concernant la **phase d'absorption**. L'acidité gastrique participe à la solubilisation de certaines molécules ou leur permet de franchir la paroi digestive.

La prise conjointe d'IPP et d'atazanavir est ainsi déconseillée : les concentrations sanguines de l'antirétroviral peuvent être réduites drastiquement (2). Au niveau rénal, les médicaments réduisant le débit de filtration glomérulaire (DFG) tels que les AINS sont susceptibles d'augmenter la concentration sanguine des médicaments éliminés par filtration dans les urines (ex. metformine).

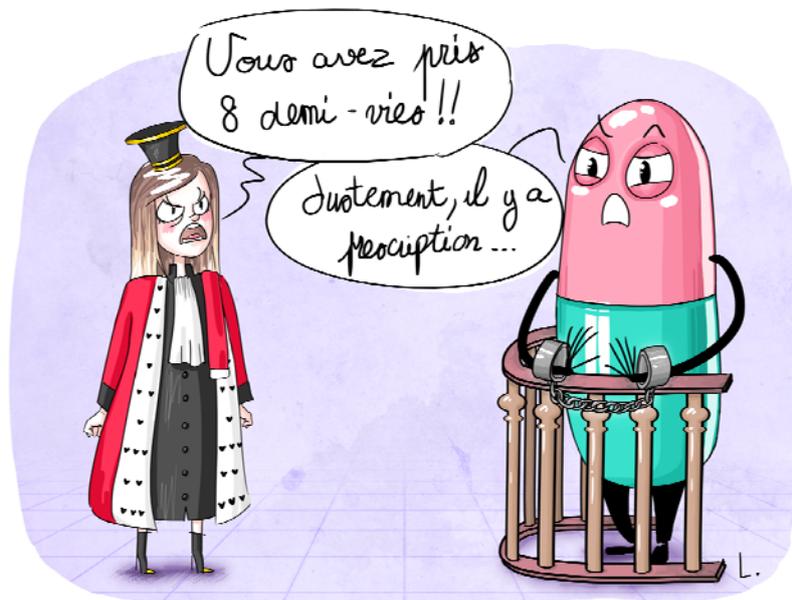
Il est important de garder à l'esprit que la gestion d'une interaction pharmacocinétique est souvent possible (sauf bien sûr lorsqu'elle relève d'une contre-indication). Il est par exemple envisageable de modifier la dose administrée du médicament victime pour compenser l'effet d'une inhibition ou d'une induction enzymatique. Cette adaptation posologique doit toujours être guidée par des éléments cliniques ou biologiques (idéalement une mesure des concentrations sanguines du médicament en particulier dans le cas d'une marge thérapeutique étroite).

Le dernier point à considérer dans la gestion d'une interaction de nature pharmacocinétique est le profil physiopathologique du patient. L'activité des enzymes du métabolisme (de même que le DFG) diminue avec l'âge. L'impact d'un inhibiteur enzymatique sera d'autant plus fort dans cette population, qui est par ailleurs la plus concernée par la polymédication.

Au final, le verdict du professionnel de santé concernant une interaction doit s'appuyer sur une analyse de la pharmacocinétique du médicament victime et sur l'estimation des préjudices encourus en cas d'association. Ce verdict doit être mesuré : il ne faut pas forcément renoncer à une association qui pourrait présenter un bénéfice thérapeutique.

Références :

- (1) https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf
- (2) RCP de l'atazanavir
- (3) <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- (4) [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0)



Lucie, Pharmacien (twitter @LucieOuJulie)

AUTOMEDICATION : pas toujours anodine !

Dr Claire FILLOUX

L'automédication se définit comme la possibilité pour le patient d'utiliser des médicaments sans avis médical préalable. Les médicaments de « médication officinale » sont disponibles sans ordonnance et destinés à traiter des symptômes courants et bénins facilement identifiables par le patient lui-même (rhume, maux de gorge, troubles digestifs, douleur modérée, herpès labial, etc.). Le conditionnement, la posologie et les mentions de l'étiquetage et de la notice sont adaptés au cadre de l'automédication. Depuis le 1^{er} juillet 2008, certains d'entre eux sont même librement accessibles devant le comptoir à la pharmacie. Leur liste est disponible sur le site Meddispar (Médicaments à dispensation particulière) et tenue à jour. (1)



D'une manière générale, ces médicaments en « libre accès » présentent, lorsqu'ils sont bien utilisés, peu de risques pour la santé, sans pour autant être nuls.. Ils peuvent néanmoins être à l'origine d'interactions médicamenteuses ou alimentaires voire même d'effets indésirables. C'est la raison pour laquelle les patients ne doivent pas associer plusieurs médicaments de leur propre initiative. Leurs effets sont susceptibles de s'additionner (majoration d'un effet sédatif lors de la prise simultanée d'un médicament contre le rhume contenant un antihistaminique H1 comme la phéniramine et d'un anxiolytique) ou au contraire entraîner une perte d'efficacité de l'un des médicaments si son absorption ou son métabolisme est modifié par cette association.

On peut citer l'exemple du GINKOR Fort (*Ginkgo biloba*, Heptaminol, Troxérutine) indiqué dans les symptômes en rapport avec une insuffisance veinolympatique ou dans les signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire. Le *Ginkgo biloba* présente des propriétés antiagrégantes plaquettaires et peut être à l'origine d'une interaction pharmacodynamique par addition d'effets chez des patients traités par anticoagulants, antiagrégants plaquettaires ou antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS). Cette association est à prendre en compte pour éviter la survenue éventuelle d'un effet indésirable hémorragique (2).

De la même manière, la prudence sera de mise lors de la demande spontanée d'une contraception hormonale d'urgence non soumise à prescription avec NORLEVO (Lévonorgestrel) et ses génériques, dont le métabolisme peut être augmenté en cas de prise concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques (phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, griséofulvine, éfavirenz, etc.) ou de produits à base de plantes comme le Millepertuis (*Hypericum perforatum*) qui sont essentiellement des inducteurs des enzymes du CYP3A4. Si la patiente traitée par un inducteur enzymatique depuis plus de 4 semaines, est dans l'impossibilité de faire mettre en place un dispositif intra-utérin au Cuivre (DIU-Cu) dans les 5 jours après le rapport sexuel non protégé, elle devra alors doubler la dose standard de Lévonorgestrel (3 mg en une prise) avant 72 heures afin de compenser la réduction de la concentration plasmatique en Lévonorgestrel, liée à l'interaction pharmacocinétique. (3)

En résumé, connaître l'intégralité des médicaments pris par le patient, que ceux-ci soient pris en automédication ou prescrits est capital pour limiter le risque d'effets indésirables ou d'interactions médicamenteuses. Ainsi, le prescripteur doit s'enquérir de tous les médicaments pris par le patient avant d'ajouter une ligne à l'ordonnance. Pour le pharmacien, un contrôle de l'ensemble du traitement du patient qui souhaite se soigner sans avis médical est indispensable. Il s'assurera que son choix est adapté à la situation et qu'il n'existe pas d'interactions pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques potentielles. La délivrance doit être accompagnée de conseils de bon usage et nécessite de rappeler au patient de consulter un médecin si les symptômes persistent malgré l'automédication.

Références :

- (1) <http://www.meddispar.fr/Medicaments-en-acces-direct/Criteres#nav-buttons>
- (2) ANSM - Ginkor Fort - Ne pas utiliser pendant la grossesse et l'allaitement - lettre aux professionnels de santé - juillet 2017 : <http://urlz.fr/7ozC>
- (3) ANSM - NorLevo, Levonorgestrel Biogaran, Levonorgestrel EG, Levonorgestrel Mylan 1,5 mg, comprimé - lettre aux professionnels de santé - janvier 2017 : <http://urlz.fr/7ozT>

Déclarez-nous vos effets indésirables sur
www.pharmacovigilance-limoges.fr



Centre régional de
PHARMACOVIGILANCE
de Limoges

Le Centre de Pharmacovigilance et d'Information sur les médicaments a pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments.

Les professionnels de santé doivent déclarer au Centre Régional de Pharmacovigilance tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance (loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011).

CONTACT

CRPV de Limoges - CHU - Centre de Biologie et de Recherche en Santé 2, avenue Martin Luther King 87042 Limoges Cedex

Tél. : 05 55 05 67 43

Fax : 05 55 05 62 98



Courriel :

pharmacovigilance@chu-limoges.fr

NOTRE SITE INTERNET : www.pharmacovigilance-limoges.fr