



HAL
open science

Interactions médicamenteuses: de la théorie à la réalité

Nathalie Mathieu

► **To cite this version:**

Nathalie Mathieu. Interactions médicamenteuses: de la théorie à la réalité. Sciences pharmaceutiques. 2008. hal-01731839

HAL Id: hal-01731839

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731839>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2008

FACULTE DE PHARMACIE

**INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :
DE LA THEORIE A LA REALITE**

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 3 novembre 2008

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Nathalie MATHIEU**
née le 20 août 1982 à Metz (57)

Membres du Jury

Président : M. Gérard CATAU, Maître de Conférences, Faculté de pharmacie de Nancy

Juges : M. Philippe TRECHOT, Docteur en Pharmacie, Praticien hospitalier
M. Nicolas GAMBIER, Maître de Conférences, Praticien hospitalier

UNIVERSITE Henri Poincaré - Nancy 1
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN

Chantal FINANCE

Vice-Doyen

Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie

Pierre LABRUDE

Responsable de la Commission de la Recherche

Jean-Claude BLOCK

Directeur des Etudes

Gérald CATAU

Responsable de la Commission des Relations Internationales

Janine SCHWARTZBROD

Responsable de la Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la Commission Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :

Gérald CATAU

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du CEPH :

(Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier)

Jean-Michel SIMON

Doyen Honoraire : Claude VIGNERON

Professeur Emérite : Gérard SIEST

Professeurs Honoraires

Roger BONALY

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMAN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Louis SCHWARTZBROD

Maîtres de Conférences Honoraires

Marie-Claude FUZELLIER

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Assistante Honoraire

Madame BERTHE

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Alain ASTIER (en disponibilité)	Pharmacie clinique
Jeffrey ATKINSON	Pharmacologie
Gilles AULAGNER	Pharmacie clinique
Alain BAGREL	Biochimie
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Marie-Madeleine GALTEAU	Biochimie clinique
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Dominique LAURAIN-MATTAR	Pharmacognosie
Isabelle LARTAUD	Pharmacologie
Pierre LEROY	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	Chimie thérapeutique
Jean-Louis MERLIN	Biologie cellulaire oncologique
Alain NICOLAS	Chimie analytique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	Biochimie, Biologie moléculaire
Janine SCHWARTZBROD	Bactériologie, Parasitologie
Jean-Michel SIMON	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Claude VIGNERON	Hématologie, Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Monique ALBERT	Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS	Parasitologie
Mariette BEAUD	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	Communication et Santé
Michel BOISBRUN	Chimie thérapeutique
Catherine BOITEUX	Biophysique, Audioprothèse
François BONNEAUX	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA	Physiologie
Gérald CATAU	Pharmacologie
Jean-Claude CHEVIN	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT	Chimie analytique
Jocelyne COLLOMB	Parasitologie, Organisation animale
Joël COULON	Biochimie
Sébastien DADE	Bio-informatique
Bernard DANGIEN	Botanique, Mycologie
Dominique DECOLIN	Chimie analytique
Béatrice DEMORE	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Florence DUMARCAY	Chimie thérapeutique

François DUPUIS.....	Pharmacologie
Raphaël DUVAL.....	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE.....	Hématologie
Luc FERRARI.....	Toxicologie
Stéphane GIBAUD.....	Pharmacie clinique
Françoise HINZELIN.....	Mycologie, Botanique
Thierry HUMBERT.....	Chimie organique
Frédéric JORAND.....	Santé et Environnement
Francine KEDZIEREWICZ.....	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT.....	Informatique, Biostatistiques
Brigitte LEININGER-MULLER.....	Biochimie
Stéphanie MARCHAND.....	Chimie physique
Faten MEHRI-SOUSSI.....	Hématologie biologique
Patrick MENU.....	Physiologie
Christophe MERLIN.....	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU.....	Pharmacognosie
Dominique NOTTER.....	Biologie cellulaire
Francine PAULUS.....	Informatique
Christine PERDICAKIS.....	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO.....	Pharmacologie
Virginie PICHON.....	Biophysique
Anne SAPIN.....	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER.....	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY.....	Santé publique
Gabriel TROCKLE.....	Pharmacologie
Mohamed ZAIYOU.....	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI.....	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER..... Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD..... Anglais

ASSISTANT

Annie PAVIS..... Bactériologie

SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITE (SCD)

Anne-Pascale PARRET..... Directeur
Frédérique FERON..... Responsable de la section Pharmacie-
Odontologie

A notre président de thèse,

Monsieur le Docteur G. CATAU

Maître de Conférences en pharmacologie et Directeur des études à la faculté de pharmacie de Nancy

Université Henry Poincaré, Nancy I.

*Pour nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury,
Pour les connaissances en pharmacologie que vous nous avez
apportées le long de notre cursus, en cours magistral ou en unité
d'enseignement,
Nous vous exprimons notre reconnaissance et notre profond respect.*

A notre directeur de thèse,

Monsieur le Docteur P. TRECHOT

Docteur en Pharmacie

Praticien hospitalier

CHU Nancy.

*Pour nous avoir confié ce sujet et dirigé notre thèse,
Pour avoir consacré beaucoup de votre temps aux corrections,
Pour vos encouragements, votre disponibilité et vos précieux conseils,
Veuillez trouver en cet ouvrage le témoignage de notre vive gratitude et
de notre profonde admiration.*

A notre juge,

Monsieur le Docteur N. GAMBIER

Maître de Conférences

Praticien hospitalier

CHU Nancy.

*Pour les connaissances que vous nous avez fait partager lors de nos
travaux pratiques de toxicologie,
Pour avoir si gentiment accepté de juger notre travail,
Veuillez recevoir mes sincères remerciements.*

A mes parents,

Merci d'avoir toujours cru en moi. Merci pour votre amour, votre soutien, vos encouragements et votre aide, dans les bons comme dans les mauvais moments.

A Sébastien,

Avec tout mon amour, merci pour ta présence, ton soutien et ton aide durant ces derniers mois.

A mon frère Sylvain,

Merci pour ta joie de vivre et ton réconfort, même loin de moi.

A Françoise et Claude,

*A Françoise, ma super coach, merci pour tes encouragements et tes conseils si précieux. Merci pour les heures que tu as passées à m'aider et à lire mon travail.
A Claude pour toute ton aide.*

A ma famille et belle-famille,

Pour votre soutien.

A tous mes amis,

Pour les bons moments passés et à venir. Pour votre précieuse amitié.

A Madame KOSCHER,

Pour votre patience, votre aide et pour toutes les connaissances que vous m'apportez depuis plusieurs mois.

A toutes les personnes (pharmaciens, pharmaciennes, préparateurs, préparatrices, apprentis) avec lesquelles j'ai travaillé jusqu'à maintenant et qui m'ont beaucoup appris.

Je dédie cette thèse.

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	12
PREMIERE PARTIE : INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES PHARMACOCINETIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES.....	14
1. GENERALITES SUR LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....	16
1.1. Définition	16
1.2. Interaction médicamenteuse et incompatibilité physico-chimique	16
1.3. Conséquences pharmacologiques des interactions médicamenteuses	17
1.3.1. Synergie.....	17
1.3.2. Potentialisation	17
1.3.3. Antagonisme.....	17
1.4. Mécanismes des interactions médicamenteuses.....	18
1.4.1. Mécanismes directs	18
1.4.2. Mécanismes indirects	18
1.4.3. Mécanisme simple.....	19
1.4.4. Mécanisme multiple	19
1.5. Deux grands types d'interactions médicamenteuses	19
1.5.1. Interactions d'ordre pharmacocinétique : action de l'organisme sur le médicament	19
1.5.2. Interactions d'ordre pharmacodynamique : action du médicament sur l'organisme.....	20
2. INTERACTIONS PHARMACOCINETIQUES.....	21
2.1. Généralités.....	21
2.1.1. Pharmacocinétique	21
2.1.2. Passage des médicaments à travers les membranes biologiques.....	21
2.2. Interactions pharmacocinétiques au cours de l'étape de résorption.....	23
2.2.1. Généralités.....	23
2.2.2. Diminution ou ralentissement de la résorption digestive d'un médicament par un autre.....	24
2.2.3. Augmentation ou accélération de la résorption digestive d'un médicament par un autre.....	25
2.3. Interactions pharmacocinétiques au cours de l'étape de distribution.....	26
2.3.1. Généralités.....	26
2.3.2. Compétition au niveau des protéines plasmatiques.....	29
2.4. Interactions pharmacocinétiques au cours de l'étape de métabolisation.....	30
2.4.1. Généralités.....	30
2.4.2. Induction enzymatique et inhibition enzymatique	35
2.5. Interactions pharmacocinétiques au cours de l'étape d'élimination	40
2.5.1. Généralités.....	40
2.5.2. Interactions pharmacocinétiques lors de l'élimination urinaire	43
2.5.3. Interactions pharmacocinétiques lors de l'élimination hépatique	44
2.6. Interactions pharmacocinétiques et glycoprotéine P	45
3. INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES	46
3.1. Généralités.....	46
3.2. Interactions directes.....	46
3.2.1. Fixation des médicaments sur le même site récepteur	46

3.2.2.	Fixation des médicaments sur des récepteurs différents	47
3.3.	Interactions indirectes	47
3.4.	Mécanismes divers et non élucidés	48

DEUXIEME PARTIE : EXEMPLES ILLUSTRANT CHAQUE TYPE D'INTERACTION MEDICAMENTEUSE.....48

1.	INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES PHARMACOCINETIQUES.....	51
1.1.	Interactions pharmacocinétiques au cours de l'étape de résorption.....	52
1.1.1.	Diminution ou ralentissement de la résorption digestive d'un médicament par un autre.....	52
	• Complexation	52
	• Modification du pH gastrique	54
	• Retard d'évacuation gastrique.....	57
	• Accélération excessive du transit intestinal	59
	• Compétition au niveau d'un transporteur.....	61
	• Destruction de la flore intestinale et perturbation du cycle entéro-hépatique.....	62
1.1.2.	Augmentation ou accélération de la résorption digestive d'un médicament par un autre.....	64
	• Accélération de la vidange gastrique	64
	• Ralentissement du péristaltisme intestinal	67
1.2.	Interactions pharmacocinétiques au cours de l'étape de distribution.....	68
1.3.	Interactions pharmacocinétiques au cours de l'étape de métabolisme.....	71
1.3.1.	Induction enzymatique	71
1.3.2.	Inhibition enzymatique.....	75
1.4.	Interactions pharmacocinétiques au cours de l'étape d'élimination	81
1.4.1.	Élimination urinaire.....	81
	• Filtration glomérulaire.....	81
	• Sécrétion tubulaire.....	83
	• Réabsorption tubulaire	86
1.4.2.	Élimination hépatique	88
2.	INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES PHARMACODYNAMIQUES	91
2.1.	Interactions pharmacodynamiques directes	91
2.1.1.	Fixation des médicaments sur le même site récepteur	91
	• Antagonisme compétitif	91
	• Augmentation des effets thérapeutiques	93
2.1.2.	Fixation des médicaments sur des récepteurs différents	95
	• Antagonisme fonctionnel/physiologique et augmentation des effets indésirables... ..	95
	• Augmentation des effets thérapeutiques	98
2.2.	Interactions pharmacodynamiques indirectes	101
2.2.1.	Modification de la composition du milieu interne	101
2.2.2.	Modification de la structure d'un organe	105
2.2.3.	Inhibition des systèmes de transport cellulaires.....	105

TROISIEME PARTIE : DISCUSSION.....	105
1. EPIDEMIOLOGIE	107
2. DETECTION DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	109
2.1. Ouvrages et bases d'informations	109
2.2. Discordances entre la théorie et la réalité.....	110
2.3. Discordances entre ouvrages et bases d'informations.....	113
2.4. Libellés des paragraphes « interactions » du Vidal® et thésaurus de l'AFSSAPS.	114
2.5. Utilisation de publications d'interactions médicamenteuses	115
2.6. Long délai d'apparition des nouvelles interactions médicamenteuses dans les documents les plus consultés à l'officine	116
2.7. Aide informatisée à l'officine	116
3. CONSEQUENCES DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	118
3.1. Conséquences défavorables ou favorables.....	118
3.2. Gravité des conséquences cliniques	118
3.3. Cas particulier des interactions pharmacocinétiques	119
3.4. Facteurs de risques d'interactions médicamenteuses	119
4. CONDUITE A TENIR POUR DETECTER ET ANALYSER LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....	122
4.1. Déterminer les profils physiologique et pathologique du patient	122
4.2. Se renseigner sur les habitudes du patient.....	122
4.3. Rechercher un équilibre physiologique ou un équilibre thérapeutique éventuellement menacé par la prescription	122
4.4. Rechercher parmi les médicaments prescrits s'il existe des médicaments à marge thérapeutique étroite et des médicaments appartenant à des classes pharmacologiques à risques d'interactions médicamenteuses	123
4.5. Rechercher les additions d'effets pharmacologiques ou d'effets indésirables pour les différents médicaments prescrits	124
5. CONDUITE A TENIR DEVANT UNE INTERACTION MEDICAMENTEUSE	125
5.1. Quelle attitude thérapeutique peut proposer le pharmacien au prescripteur après analyse d'une interaction médicamenteuse ?	125
5.2. Cas particulier des interactions pharmacocinétiques au cours de l'étape de métabolisme	126
6. RESPONSABILITES ET DEVOIRS DU PHARMACIEN.....	128
6.1. Dernier responsable de la sécurité des patients	128
6.2. Liberté d'exercice.....	128
6.3. Responsabilités pharmaceutiques.....	129
6.4. Devoirs du pharmacien.....	130
CONCLUSION.....	131
BIBLIOGRAPHIE.....	134

INTRODUCTION

Le pharmacien a le devoir de rechercher les possibles interactions médicamenteuses issues des ordonnances qu'il délivre, mais aussi de veiller à ne pas provoquer une interaction lors de la délivrance d'un produit conseil.

Pour l'aider dans cette démarche, il dispose d'ouvrages, de banques de données et de logiciels. Cependant, ces outils sont le plus souvent fondés sur des données théoriques, établies *in vitro* et chez l'animal. Les publications sur les interactions médicamenteuses sont nombreuses mais leurs pertinences cliniques et biologiques ne sont pas toujours évidentes. Hors, seules les associations médicamenteuses comportant réellement des conséquences clinico-biologiques significatives sont à cibler préférentiellement.

Le but de ce travail est de comprendre et donc de mieux gérer à l'officine le risque iatrogène, *a priori* évitable, lié aux interactions médicamenteuses.

Ainsi, nous décrirons dans une première partie les différents mécanismes potentiellement impliqués dans les associations médicamenteuses, à savoir : les mécanismes pharmacocinétiques au niveau de la résorption, de la distribution, du métabolisme et de l'élimination des médicaments et les mécanismes pharmacodynamiques. Puis, à partir de cas cliniques ou d'études rapportés dans la littérature, nous mettrons en évidence ce qui se passe réellement «sur le terrain». Enfin, après avoir fait un point sur l'épidémiologie des interactions médicamenteuses, nous discuterons des outils d'aide à la dispensation, des conséquences des interactions médicamenteuses et de la démarche à adopter en pratique quotidienne à l'officine. Nous rappellerons également quels sont les responsabilités et devoirs du pharmacien.

PREMIERE PARTIE :
INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES
PHARMACOCINETIQUES ET
PHARMACODYNAMIQUES

1. GENERALITES SUR LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

1.1. Définition [19]

Nous parlons d'interaction médicamenteuse lorsque l'administration simultanée de deux médicaments, ou plus, conduit à potentialiser ou à opposer les effets recherchés ou indésirables d'au moins un de ces médicaments.

Certaines interactions médicamenteuses ont des conséquences cliniques graves, d'autres n'ont que des effets sans critère de gravité et/ou sont parfois asymptomatiques. D'autres encore sont utilisées en thérapeutique pour leurs effets bénéfiques.

En vue d'adopter des attitudes pratiques simples qui minimisent le risque d'interactions délétères, des données de base doivent être connues du pharmacien d'officine.

1.2. Interaction médicamenteuse et incompatibilité physico-chimique

Tout d'abord, il est important de distinguer les interactions médicamenteuses des incompatibilités physico-chimiques.

Le terme « interactions médicamenteuses » s'applique aux interférences médicamenteuses qui surviennent *in vivo* [49].

Quant au terme « incompatibilités physico-chimiques », il désigne les réactions chimiques qui peuvent se présenter entre les médicaments *in vitro*, avant ou lors de leur administration au malade, ainsi que les interactions contenant-contenu. Une incompatibilité physique conduit à une modification visible alors qu'une incompatibilité chimique ne produit pas de modification visible [1, 2, 27, 36]. Ces interactions dites galéniques sont prévenues aux stades de fabrication et de conditionnement des spécialités pharmaceutiques par de nombreux contrôles : le risque d'accidents est alors fortement minimisé. Il reste cependant la possibilité que des incompatibilités physico-chimiques apparaissent au moment de l'administration : mélange de plusieurs médicaments dans une même seringue ou un même liquide de perfusion, administration d'un médicament dans la tubulure de perfusion d'un autre médicament, présence dans un médicament de solvant organique susceptible de dissoudre le matériel plastique utilisé pour l'injection, ... [79]

Notre travail portera uniquement sur les interactions médicamenteuses à proprement parler.

1.3. Conséquences pharmacologiques des interactions médicamenteuses [54, 59]

Les conséquences pharmacologiques des interactions médicamenteuses sont des modifications quantitatives d'un ou de plusieurs effets (thérapeutiques ou indésirables) d'un ou des médicaments de l'association. Si nous considérons un effet déterminé, elles affectent soit son intensité, soit sa durée, soit les deux paramètres simultanément. Les effets des médicaments peuvent être renforcés : c'est une synergie ou une potentialisation, ou diminués : c'est un antagonisme.

1.3.1. Synergie [1, 3, 43, 59, 79, 91]

Nous parlons de synergie lorsque deux médicaments ont des effets qui vont dans le même sens. La synergie ne concerne que l'effet commun aux substances présentes et non tous les effets de chacune d'elles. Elle peut être additive, partielle ou renforçatrice (*Tableau 1*).

1.3.2. Potentialisation [59, 79]

La potentialisation caractérise un phénomène particulier : un seul médicament de l'association voit ses effets augmentés. L'autre, s'il est utilisé seul, ne provoque pas les effets observés, mais il est capable d'en multiplier leur intensité lorsqu'il est associé au premier médicament (*Tableau 1*).

1.3.3. Antagonisme [3, 59, 79]

A l'opposé des phénomènes de synergie et de potentialisation, nous observons un antagonisme lorsque l'effet de l'association est inférieur à celui du plus actif des produits utilisé seul. L'antagonisme peut être partiel ou total. S'il porte uniquement sur une partie de l'action, il peut alors permettre une correction d'effet indésirable et être logique mais si l'antagonisme est total, il doit être considéré comme une erreur thérapeutique (*Tableau 1*).

Soient deux médicaments A et B utilisés à des posologies qui provoquent des effets semblables, d'intensités respectives a et b. L'association A + B aux mêmes posologies provoque un effet d'intensité c. Si B a l'effet le plus puissant des deux substances :

Renforcement des effets $c > b$	Synergie additive : $a + b = c$
	Synergie partielle : $a + b > c > b$
	Synergie renforçatrice : $a + b < c$
	Potentialisation : $a = 0$ et $b < c$
Antagonisme des effets $c < b$	Partiel : $c \neq 0$
	Total : $c = 0$ (A et B ont des effets opposés)

Tableau 1 : d'après [59, 79].

1.4. Mécanismes des interactions médicamenteuses

1.4.1. Mécanismes directs [59]

Nous observons les mécanismes directs lorsque les substances en présence agissent toutes sur le même effecteur :

- soit par l'intermédiaire d'un seul type de récepteur : mécanismes compétitifs. Ceux-ci sont réversibles ; on peut annuler l'effet en modifiant les proportions relatives des agonistes au niveau des récepteurs.
- soit en agissant simultanément sur des récepteurs différents : mécanismes non compétitifs.

1.4.2. Mécanismes indirects [59]

Dans le cas des mécanismes indirects, seule une des substances est active sur le récepteur. La seconde modifie la concentration de forme libre de la première au niveau de ce récepteur : la substance B transforme la concentration initiale [A] de la substance active en [A'].

- Si $[A'] > [A]$: potentialisation
- Si $[A'] < [A]$: antagonisme

1.4.3. Mécanisme simple [59]

L'interaction médicamenteuse est expliquée par un seul mécanisme élémentaire :

- direct : par exemple lors de l'association de substances appartenant à une même classe pharmacologique.
- ou
- indirect : une des étapes du métabolisme de la substance active (résorption, diffusion, transformations métaboliques ou élimination) est modifiée par les autres composants de l'association.

1.4.4. Mécanisme multiple [59]

L'interaction médicamenteuse est expliquée par plusieurs mécanismes directs et indirects, survenant à différents niveaux.

1.5. Deux grands types d'interactions médicamenteuses [19, 27, 36, 38, 43, 49, 54, 64, 70, 79, 91]

Les mécanismes des interactions médicamenteuses sont multiples, mais ils peuvent être classés en deux groupes : les interactions pharmacocinétiques et les interactions pharmacodynamiques.

1.5.1. Interactions d'ordre pharmacocinétique : action de l'organisme sur le médicament [27]

Elles peuvent survenir à toutes les étapes du parcours d'un médicament dans l'organisme : résorption, distribution, métabolisme ou élimination [2, 36, 49]. Ce sont des interactions simples à mécanismes indirects [59].

Elles se traduisent par une modification de la concentration sanguine du médicament « cible » de l'interaction [2, 38, 64]. Dans le cas d'une augmentation de concentration du médicament, les effets seront majorés et pourront entraîner des effets indésirables. A l'inverse, une baisse de concentration conduira à une diminution, voire à une disparition de l'efficacité thérapeutique du médicament [54, 92].

Ce type d'interaction existe dès l'instant où sont présents dans l'organisme deux ou plus de deux médicaments simultanément, voire consécutivement [27, 43].

1.5.2. Interactions d'ordre pharmacodynamique : action du médicament sur l'organisme [27]

Elles résultent d'une interférence entre les médicaments en présence et les récepteurs sur lesquels ils se fixent en réalisant une association responsable de l'effet pharmacologique ou thérapeutique des médicaments [49].

Les concentrations plasmatiques des produits interagissant ne sont pas modifiées [1, 2, 25]. Il est possible d'observer aussi bien une modification de l'intensité que de la nature de l'effet pharmacologique recherché [92].

2. INTERACTIONS PHARMACOCINETIQUES

2.1. Généralités

2.1.1. Pharmacocinétique [43]

La pharmacocinétique traite du devenir du médicament dans l'organisme et en particulier de la relation entre la dose administrée et la concentration dans un compartiment de l'organisme, le compartiment plasmatique étant « en routine » le plus accessible à l'exploration.

2.1.2. Passage des médicaments à travers les membranes biologiques [49, 64]

La résorption, la distribution, la métabolisation et l'excrétion des médicaments sont conditionnées par la perméabilité des barrières biologiques. Pour atteindre leur site d'action, les médicaments doivent traverser plusieurs couches de cellules et plusieurs membranes cytoplasmiques lipido-protéiques.

Le passage transmembranaire des médicaments s'effectue soit de façon passive, soit par des mécanismes mettant en jeu la participation active de composants de la membrane.

→ Diffusion passive

La plupart des médicaments franchissent les membranes cellulaires par diffusion passive [49, 92]. Ce processus de transport tend à établir un équilibre des concentrations de part et d'autre de la membrane, le passage s'effectuant du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré (dans le sens du gradient de concentration), sans nécessiter d'apport d'énergie [3, 36, 49, 75].

La vitesse de transfert transmembranaire V , définie par la loi de Fick, est proportionnelle au gradient de concentration $(C_2 - C_1)$ de part et d'autre de la membrane, à la surface S de la membrane, et à une constante de diffusion K essentiellement liée à la taille et à la solubilité de la molécule [3, 36, 49] : $V = K S (C_2 - C_1)$

- *Taille de la molécule* [3]

Plus la molécule est petite, plus le passage est aisé.

- *Solubilité de la molécule*

Les molécules hydrosolubles sont rares, et seules celles qui ont un faible poids moléculaire peuvent passer à travers les pores membranaires remplis d'eau (éthanol, urée, lithium, ions K^+ , Cl^- , ...) [36, 49, 92].

Le passage des autres molécules est conditionné par leur liposolubilité. Celle-ci est déterminée par le coefficient de partage du produit entre la couche lipidique de la membrane et le milieu aqueux qui l'entoure [3, 36]. Plus le coefficient « huile-eau » est élevé, plus la concentration du médicament dans la membrane est importante et plus sa diffusion sera rapide [64, 75]. Comme les médicaments présentent le plus souvent un caractère acide faible ou base faible, leur liposolubilité est influencée par le pH du milieu : une même substance, plus ou moins liposoluble sous sa forme moléculaire (non ionisée), est au contraire hydrosoluble sous sa forme dissociée (ionisée) et est incapable de pénétrer dans la membrane cellulaire [36, 49, 64, 92].

Les médicaments acides se dissocient en milieu alcalin et les bases en milieu acide, pour se transformer en molécules ionisées [3, 49]. On comprend alors que les médicaments à caractère acide (comme l'aspirine) soient résorbés rapidement dans l'estomac (pH acide de 1,4) et les bases faibles (comme la morphine) dans l'intestin (pH entre 5 et 8) [20, 36, 38, 49, 79, 92].

A noter cependant que les molécules doivent conserver un certain potentiel d'hydrophilie pour pouvoir traverser les doubles couches lipido-protéiques, notamment pour celles administrées par voie orale, car la résorption par voie intestinale se déroule en milieu aqueux. Une molécule très lipophile mais quasi insoluble dans l'eau risque d'être mal absorbée : l'huile de paraffine, par exemple, n'est pas résorbée après prise par voie orale [3, 20, 36, 92].

→ Transport actif

Ce mécanisme de passage à travers les structures protéiques membranaires touche les vitamines, le potassium, les sels minéraux, les acides aminés, les monosaccharides et quelques autres médicaments comme le 5-fluorouracile, la lévodopa ou la méthylodopa [3, 36, 49, 92].

Les caractéristiques du transport actif sont : la nécessité d'un transporteur et d'énergie (fournie par l'ATP du métabolisme cellulaire), la sélectivité, la possibilité d'être inhibé de façon compétitive par des analogues structuraux, le fait d'être saturable et de réaliser un transfert dans le sens opposé au gradient électrochimique [3, 36, 49, 64, 92].

2.2. Interactions pharmacocinétiques au cours de l'étape de résorption

2.2.1. Généralités

La résorption est le passage du médicament de son point d'application (épiderme ou lumière du tube digestif par exemple) au milieu intérieur (liquide interstitiel, plasma) au travers d'une barrière anatomique (peau, entérocytes). L'étape de résorption n'existe donc pas lorsque le médicament est introduit directement dans la circulation par voie intraveineuse [43, 92].

Remarque : le terme « absorption » est utilisé parfois à tort à la place du terme « résorption », intestinale en particulier. Absorber un médicament désigne le fait de l'avalier, de l'ingérer [43].

→ Cas de la résorption digestive

La résorption digestive des médicaments est précédée d'une phase de solubilisation du principe actif à partir de la forme galénique. Puis le principe actif, dont la forme non ionisée est suffisamment liposoluble, traverse la muqueuse digestive par diffusion passive ou transport actif. Il est transporté par la veine porte vers le foie, où il subit un premier passage hépatique, avant d'atteindre la circulation systémique [54, 49].

En pratique, l'intestin est le lieu privilégié de résorption. L'importante surface de contact (grâce aux villosités intestinales) des médicaments avec la muqueuse intestinale a tendance à contrebalancer l'effet de l'ionisation, expliquant ainsi la possibilité de résorption d'acides faibles à libération entérique. De plus, dans l'intestin la dissolution préalable nécessaire à la résorption est favorisée [36, 80, 92].

La résorption digestive d'un médicament est conditionnée par plusieurs facteurs tenant :

- *A l'alimentation* [36, 92].

La prise alimentaire est susceptible de modifier la vitesse et/ou l'intensité de résorption de médicaments. Certains sont mieux résorbés lorsqu'ils sont pris en dehors d'un repas alors que d'autres principes actifs présentent une meilleure biodisponibilité lors d'une prise au cours d'un repas.

- *A l'organisme* [36, 43, 49, 59, 92].

- valeur du pH du milieu : pH acide gastrique / pH alcalin intestinal.
- ralentissement ou accélération de la vidange gastrique et/ou du transit intestinal (causes physiologique : grossesse, ou pathologiques : diarrhée / constipation, vomissements).
- état de la muqueuse intestinale (maladie coeliaque, etc).
- puissance du débit sanguin mésentérique.

- *Au médicament lui-même* [43, 49].

- degré de liposolubilité.
- caractère acide ou basique conditionnant le degré d'ionisation du médicament selon le pH du milieu.
- concentration libre dans la lumière intestinale.
- poids moléculaire.
- support galénique (forme à libération prolongée).

- *A une association médicamenteuse.*

2.2.2. Diminution ou ralentissement de la résorption digestive d'un médicament par un autre

L'efficacité du traitement se trouve réduite ou retardée : il n'y a pas toujours de modification de la quantité totale résorbée [19, 59, 79].

➤ Complexation [1, 2, 3, 27, 36, 43, 49, 59, 64, 79, 91]

Cette interaction survient lorsque, dans la lumière du tube digestif, la substance active forme avec un autre médicament un complexe de haut poids moléculaire, qui ne peut pas être résorbé au niveau intestinal et qui est éliminé dans les fèces.

➤ Modification du pH gastrique [2, 27, 36, 38, 49, 59]

Tout médicament qui entraîne une alcalinisation est susceptible de réduire la résorption gastrique des médicaments acides faibles.

➤ Retard d'évacuation gastrique [27, 36, 59, 79]

Comme nous l'avons déjà mentionné, les médicaments sont surtout résorbés au niveau intestinal qui présente une surface muqueuse très importante. Ainsi, un médicament qui retarde la vidange gastrique accroît la dégradation dans l'estomac des médicaments coprescrits et, de plus, ralentit leur résorption car les villosités intestinales sont atteintes plus tardivement.

➤ Accélération excessive du transit intestinal [27, 36, 79]

Tout médicament qui accélère le transit intestinal peut réduire la résorption des autres médicaments, en particulier ceux à délitement entérique ralenti.

➤ Compétition au niveau d'un transporteur [36, 79]

Deux substances qui requièrent les mêmes mécanismes de transport à travers la barrière intestinale peuvent entrer en compétition pour leur résorption.

➤ Destruction de la flore intestinale et perturbation du cycle entérohépatique [2, 79]

Tout médicament qui détruit la flore intestinale peut entraîner la perturbation du cycle entérohépatique d'autres médicaments.

2.2.3. Augmentation ou accélération de la résorption digestive d'un médicament par un autre

L'action du médicament est alors plus forte ou plus rapide que normalement [79].

➤ Accélération de la vidange gastrique [2, 36, 59, 79]

Tout médicament qui accélère la vidange gastrique entraîne une accélération de la résorption de certains principes actifs associés.

➤ Ralentissement du péristaltisme intestinal [27, 36, 79]

Les médicaments ralentissant le transit intestinal sont susceptibles d'augmenter le temps de contact des médicaments coprescrits avec la muqueuse digestive et d'augmenter ainsi leur résorption.

2.3. Interactions pharmacocinétiques au cours de l'étape de distribution

2.3.1. Généralités

La distribution est l'étape suivant la résorption, correspondant à la diffusion du médicament dans l'organisme au niveau plasmatique et tissulaire [20, 36, 92]. Le médicament se distribue plus ou moins rapidement dans les tissus en fonction de leur vascularisation et atteint ses récepteurs pharmacologiques. Il sera éventuellement stocké, puis biotransformé et/ou excrété [36, 54].

Le volume de distribution (Vd) d'un médicament représente la faculté que possède le médicament à diffuser et traduit sa répartition dans l'ensemble des tissus, en particulier dans ceux où il peut atteindre ses récepteurs et exercer son action. C'est le volume théorique dans lequel le médicament se distribuerait s'il était partout à la même concentration que dans le plasma. Plus le volume de distribution est grand (il peut être très supérieur au volume corporel), plus le médicament a un fort tropisme tissulaire (*exemple* : digoxine : 640 ± 150 l [70]). Inversement, un volume de distribution faible signifie une diffusion et une fixation limitées du médicament, qui est « retenu » dans le sang (*exemple* : furosémide : $7,7 \pm 1,4$ l [70]) [3, 20, 36, 43, 54, 64, 70, 91, 92].

Une substance médicamenteuse circule dans le sang sous **deux formes** : [3, 19, 36, 49, 64, 91, 92]

- *Forme liée*

Cette fraction de médicament liée aux protéines plasmatiques est inactive. Le complexe de haut poids moléculaire obtenu après liaison est non diffusible dans les tissus et retient le médicament dans le compartiment sanguin.

- *Forme libre*

Cette fraction de médicament dissoute dans le plasma est la seule active. Elle diffuse facilement du sang vers les tissus où elle exerce l'action pharmacologique.

Seules font exception certaines petites molécules très hydrosolubles (ouabaïne, isoniazide, glucose, acide nicotinique) qui circulent dans le plasma sous forme libre uniquement [36, 49].

Les principales protéines plasmatiques transportant les médicaments sont : [3, 20, 27, 36, 43, 49, 64, 91]

- l'albumine, qui lie de façon prépondérante les médicaments acides faibles,
- l'alpha-1-glycoprotéine acide ou orosomucoïde, qui lie essentiellement les médicaments basiques,
- les lipoprotéines, qui ne lient que les médicaments lipophiles grâce à une dissolution dans la partie lipidique,
- les immunoglobulines comme les IgG.

Remarque : les cellules sanguines (érythrocytes et leucocytes) fixent certains médicaments également.

La liaison entre le médicament et les protéines plasmatiques est réversible et il existe un équilibre entre la forme libre et la forme liée [3, 20, 27, 36, 49, 80]. La dissociation plus ou moins rapide de la forme sanguine liée permet le transfert progressif de la forme libre du médicament du sang vers les tissus [36]. La forme liée sert donc de réservoir de principe actif, transitoirement inactif. Au fur et à mesure de son élimination, le médicament est libéré de sa liaison [3, 27, 36, 64, 92].

La liaison suit la loi d'action de masse, c'est-à-dire que le rapport de la concentration de médicament lié $[MP]$ sur le produit de la concentration de forme libre $[M]$ par la concentration de la protéine $[P]$ est une constante égale à la constante d'affinité K_a de la protéine pour le médicament considéré : [27, 36]

$$K_a = [MP] / [M] [P]$$

Cette constante d'affinité définit la force de liaison [36].

Des facteurs physiopathologiques peuvent modifier la fixation protéique des médicaments : [92]

- diminution des concentrations des protéines plasmatiques chez les nouveaux-nés, les sujets âgés ou les femmes enceintes par hémodilution [3, 27, 36, 92],
- hypo-albuminémie en cas de dénutrition, de syndrome néphrotique ou d'insuffisance hépatique [20, 27, 36, 64],

- élévation anormale des quantités d'inhibiteurs endogènes de la liaison (bilirubine, urée, acides gras libres) [20, 36, 92].

Il existe alors un risque potentiel de toxicité par augmentation de la forme libre du médicament [36].

- augmentation de la concentration d'alpha-1-glycoprotéine acide en cas de syndrome inflammatoire [36, 64].

Dans ce cas, la forme libre diminue [36].

La fixation protéique est caractérisée soit par le pourcentage de fixation, soit par l'affinité [54].

Le pourcentage de fixation détermine l'existence des deux formes (libre et liée) du médicament. Il peut avoir une valeur plus ou moins forte [54].

L'affinité (en liaison avec le mécanisme d'équilibre réversible de la fixation) détermine, schématiquement, deux types de médicaments (*Tableau 2*) :

- ceux à fixation à forte affinité sur peu de sites
- et ceux à fixation à faible affinité sur de nombreux sites [3, 54].

Types de fixation	Propriétés	Médicaments concernés
Forte affinité pour les protéines plasmatiques Peu de sites de fixation Pourcentage de fixation > 80%	Possibilité de saturation Possibilité de déplacement avec augmentation de la forme libre du médicament déplacé Possibilités d'interactions médicamenteuses	Acides faibles (AINS, coumariniques, sulfamides)
Faible affinité pour les protéines plasmatiques Nombreux sites de fixation Faible pourcentage de fixation	Pas de possibilité de saturation Pas de possibilité de déplacement Interactions médicamenteuses improbables	Bases faibles (alcaloïdes, bêta-bloquants, phénothiazines, tricycliques) Acides très faibles (barbituriques, méthotrexate, phénytoïne) Substances non ionisables (digoxine)

Tableau 2 : d'après [20, 49, 54].

Fixation protéique du médicament : 2 catégories de médicaments.

Les classes thérapeutiques pour lesquelles la fixation aux protéines plasmatiques est la plus forte sont : les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les sulfamides hypoglycémiants, les fibrates et les anticoagulants oraux (AVK) (*Tableau 3*).

Classe thérapeutique	DCI	Pourcentage de fixation
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Phénylbutazone	98-99 %
Sulfamides hypoglycémiants	Glibenclamide	99 %
	Glimépiride	99 %
	Glipizide	98-99 %
	Glibornuride	95 %
	Gliclazide	94 %
Fibrates	Fénofibrate	99 %
Antivitamines K	Warfarine	97 %
	Acénocoumarol	97 %
	Fluindione	97 %
Diurétiques	Furosémide	96-98 %
Hypnotiques	Midazolam	98 %
Anxiolytiques	Diazépam	95-98 %
	Chlordiazépoxyde	97 %
Alpha-1-bloquants	Prazosine	97 %
Inhibiteurs calciques	Nifédipine	90-95 %
Anti-épileptiques	Acide valproïque	93 %
Salicylés	Acide salicylique	90 %
Antifongiques	Miconazole	90 %
Immunosuppresseurs	Ciclosporine	90 %

Tableau 3 : d'après [43, 47, 49, 70, 91].

Médicaments ayant une forte liaison aux protéines plasmatiques.

2.3.2. Compétition au niveau des protéines plasmatiques

Certains médicaments peuvent déplacer d'autres médicaments de leur liaison aux protéines plasmatiques, augmentant ainsi la quantité de leur forme libre et donc leur activité [1, 2, 3, 19, 25, 38, 43, 92]. Pour qu'il y ait risque de compétition, les médicaments doivent être liés dans un pourcentage très élevé sur les protéines plasmatiques [27,79] (*Tableau 3*).

Si deux médicaments d'affinité différente, susceptibles de se fixer sur le même site protéique, sont administrés ensemble, celui qui a la plus forte affinité empêche de se fixer

celui qui a la plus faible affinité et en augmente la quantité libre. Toute diminution du pourcentage de la fixation protéique d'un principe actif risque d'en majorer les effets [36, 43, 79].

Ainsi, l'association d'un médicament **A** fixé à **95 %**, avec un médicament **B** dont l'affinité est supérieure, peut réduire la fixation du médicament **A** de **95 à 90 %** : la forme libre de **A** passe alors de **5 à 10 %** et se trouve donc multipliée par 2 [36, 49].

Tout contexte d'hypoprotéïnémie, de présence de facteurs inhibiteurs endogènes de la liaison ou de polymédication renforce le risque théorique d'interaction [36].

Cependant, la défixation protéique n'a pas une conséquence clinique et/ou biologique très sensible, car la fraction libre, qui est la fraction diffusible, se trouve aussitôt diluée dans un volume considérable. Elle est aussi la fraction captée par le foie pour être métabolisée et la fraction éliminée par les reins. Il faut donc, pour que cette association se manifeste, que les volumes de distribution des médicaments en présence soient faibles, c'est-à-dire proches du volume plasmatique [2, 3, 19, 36, 43, 64].

En outre, l'effet n'est symptomatique que pour les médicaments ayant une marge thérapeutique étroite, pour lesquels la libération d'une partie fixée aux protéines plasmatiques se révèle par des phénomènes de surdosage [2, 20, 27].

2.4. Interactions pharmacocinétiques au cours de l'étape de métabolisation

2.4.1. Généralités

Au cours de leur passage dans l'organisme, de nombreux médicaments subissent des modifications de leur structure chimique du fait de l'intervention de différents systèmes enzymatiques. Ces modifications vont ainsi donner naissance à un ou plusieurs métabolites [3, 36, 91, 92].

Les biotransformations ont lieu essentiellement au niveau du foie, dont le débit sanguin est très important (25% du débit cardiaque) et qui possède la plupart des systèmes enzymatiques impliqués dans ces réactions : les enzymes microsomiales du réticulum endoplasmique hépatique. D'autres organes contribuent également, mais de façon moindre, au métabolisme des médicaments : intestin, poumons, peau et reins [20, 36, 38, 43, 49, 70, 80, 91, 92].

Les transformations métaboliques aboutissent : [3, 20, 27, 36, 49, 64, 70, 80, 91, 92]

- dans la majorité des cas à des dérivés moins actifs ou inactifs,
- plus rarement à des dérivés d'activité similaire comme par exemple le diazépam en oxazépam,
- parfois à des dérivés toxiques ou métabolites réactifs, notamment lorsque le processus normal de détoxification est saturé : par exemple, l'isoniazide est métabolisé en acétylisoniazide puis en acétylhydrazine, produit hépatotoxique, ou bien encore le paracétamol en N-acétyl benzoquinone imine, produit également hépatotoxique,

A noter que certains produits (antiseptiques urinaires, lithium) ne sont pas métabolisés lors de leur passage dans l'organisme.

Le principal but de cette étape de biotransformation est d'aboutir à des métabolites plus hydrosolubles, plus polaires et donc susceptibles d'être éliminés plus rapidement que la molécule initiale par les voies biliaire ou rénale [20, 36, 43, 49, 70, 80, 92].

➔ Phases de biotransformations hépatiques des médicaments [20, 24, 27, 36, 38, 49, 64, 70, 80, 91]

Les biotransformations hépatiques comprennent deux phases (*Figure 1 et 3*) :

- *La phase I* comporte des réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse [20, 27, 36, 49]. Cette phase de fonctionnalisation introduit ou démasque sur la molécule à transformer un groupement fonctionnel (-OH, -NH₂, -SH) qui subit alors une réaction de phase II [3, 24, 64, 70, 80].

Les réactions de phase I sont saturables : ceci explique la faible marge thérapeutique de certaines molécules dont le moindre excès peut faire augmenter de façon considérable la concentration plasmatique [20].

- *La phase II* regroupe les réactions de conjugaison sur un cosubstrat. Lorsque la molécule initiale porte déjà un groupement fonctionnel susceptible d'être conjugué, une réaction de phase II peut avoir lieu, sans réaction de phase I préalable [24, 70].

Cette phase II aboutit à un conjugué peu réactif chimiquement et très peu actif pharmacologiquement et toxicologiquement, qui peut alors être rapidement éliminé [20, 24, 49].

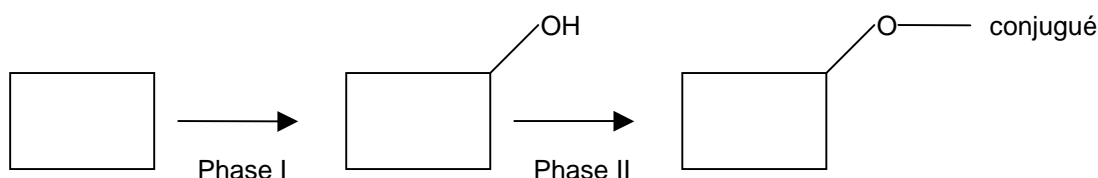


Figure 1 : d'après [24].

Schéma des deux phases d'une biotransformation d'un médicament.

❖ *Oxydation (Phase I)*

Les réactions d'oxydation représentent la majeure partie des biotransformations des médicaments. Elles mettent en jeu le système du cytochrome P450, système microsomial capable d'oxyder une substance en lui transférant directement un atome d'oxygène (et un seul) à partir d'oxygène moléculaire [24, 27, 36, 80, 91] (*Figure 2*).

Ce système comprend : [24, 36, 80]

- un donneur d'électrons : nicotinamide-adenine-dinucleotide phosphate réduit (NADPH),
- une chaîne de transfert d'électrons qui comporte :
 - la NADPH cytochrome P450 oxydoréductase. Elle est entourée de plusieurs cytochromes P450 qui reçoivent d'elle les électrons.
 - le cytochrome P450, oxydase terminale du système. C'est une hémoprotéine dont l'apoprotéine est de masse variable : ce qui conduit à une « superfamille » de cytochromes P450.

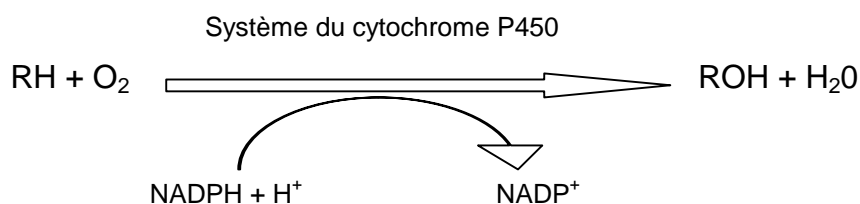


Figure 2 : d'après [3]

Réaction de base du système du cytochrome P450.

Les oxydations réalisées au niveau des microsomes hépatiques conduisent à la formation de dérivés hydroxylés qui peuvent être les métabolites définitifs, mais qui ne sont le plus souvent qu'une étape intermédiaire des processus de dégradation des médicaments [36].

❖ *Réduction (Phase I)* [27, 36, 91]

Les réactions de réduction sont plus rares que les précédentes. Il s'agit d'azoréductions, de nitroréductions ou de carbonyle-réductions.

❖ **Hydrolyse (Phase I)** [27, 36, 91]

L'hydrolyse des esters ou des amides est très rapide chez l'homme. Elle est réalisée dans le tube digestif par des estérases bactériennes, dans le foie, dans le pancréas par des lipases pancréatiques et dans le plasma.

❖ **Conjugaison (Phase II)**

Les réactions de conjugaison sont nombreuses. A la différence des réactions de la première phase, la conjugaison aboutit toujours à une inactivation des substances auxquelles elle s'applique [27, 36]. Une molécule polaire est greffée par liaison covalente sur la molécule du médicament : acide glucuronique, glutathion, sulfate, acétyl-CoA ou glycine [3, 20, 27, 36, 64, 70, 91]. Ces substrats endogènes proviennent pour la plupart de l'alimentation, d'où l'importance de la nutrition du sujet dans la régulation de ces réactions [36, 70].

La glucuronoconjugaison est le type de conjugaison le plus souvent rencontré [3, 64], essentiellement au niveau du foie. Les dérivés O-glucuronides dont la masse est supérieure à 300 Da sont éliminés par la bile au niveau duodénal et peuvent être secondairement dégradés par les β -glucuronidases bactériennes ; la molécule initiale est alors libérée puis de nouveau résorbée par l'intestin entrant ainsi dans le cycle entéro-hépatique qui prolonge son séjour dans l'organisme et son action. En revanche, les dérivés N-glucuronides ne sont pas clivés par les β -glucuronidases [36].

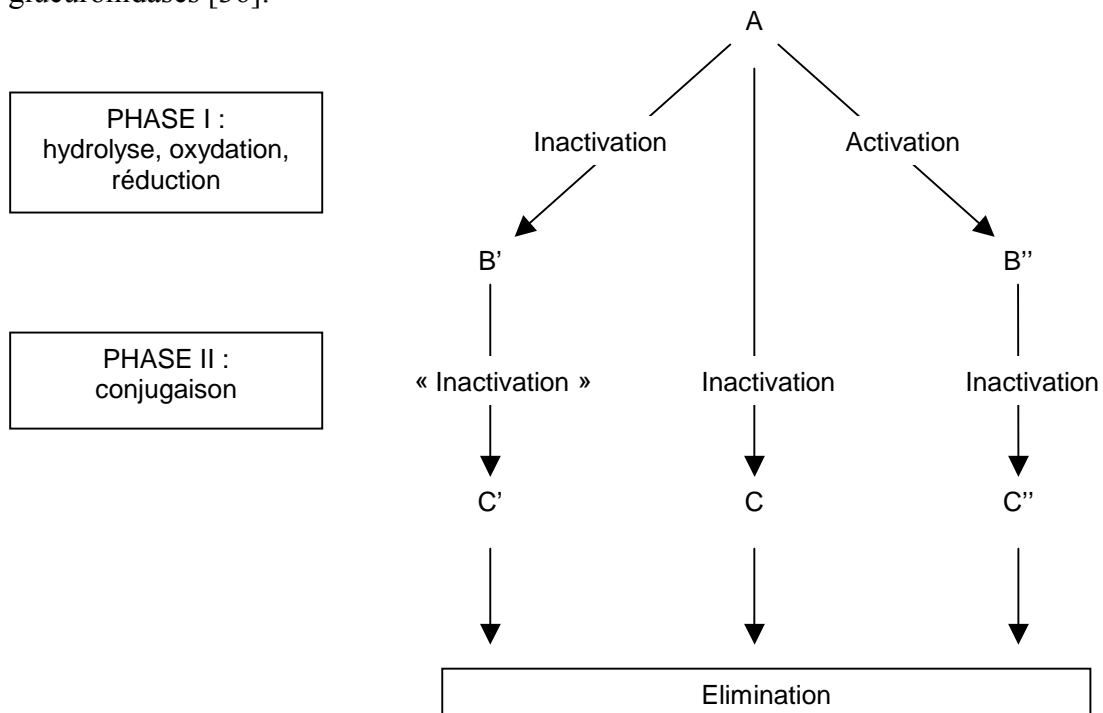


Figure 3 :

Schéma général du métabolisme.

→ Cytochromes P450

Les cytochromes P450 (CYP) sont des enzymes membranaires présentes dans divers tissus, le plus souvent au niveau du réticulum endoplasmique (microsomes). Ils interviennent dans le métabolisme de substrats endogènes ou exogènes, notamment médicamenteux [9, 19].

Le cytochrome P450 tire son nom du fait qu'il peut se combiner à l'oxyde de carbone (CO) et qu'il présente alors, sous sa forme réduite, une bande d'absorption à la longueur d'onde de 450 nm [36, 43].

La superfamille des cytochromes P450 est divisée en familles (CYP 1, CYP 2 et CYP 3) puis en sous-familles (CYP 1A, 1B ; CYP 2A, 2B, 2C, 2D, 2E ; CYP 3A) et enfin en plusieurs dizaines d'iso-enzymes, identifiées chez l'homme au niveau du foie et de l'intestin [3, 9, 19, 36, 38].

Quatre de ces iso-enzymes sont impliquées dans le métabolisme d'environ 90% des médicaments couramment utilisés : CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2D6 et CYP 3A4. Chez l'homme, le CYP 3A4 est quantitativement le plus important : il représente environ 30% des cytochromes hépatiques et est également présent au niveau des entérocytes. Il est responsable du catabolisme de près de 60% des médicaments [9, 19, 36, 38, 43].

La plupart des médicaments est métabolisée simultanément par plusieurs cytochromes. Il en découle qu'un déficit isolé ou qu'une interaction sur un seul CYP peut n'avoir en pratique aucune conséquence sur le métabolisme d'un médicament [9, 19, 24, 36].

→ Facteurs capables de modifier la vitesse des biotransformations

• *Endogènes*

□ l'âge : l'immaturité de systèmes enzymatiques hépatiques peut être révélée lors de la prise de médicament chez certains nouveaux-nés prématurés. De même, chez certains sujets âgés, on observe un déficit au niveau des réactions d'oxydation microsomique, alors que les réactions de conjugaison sont peu modifiées [3, 20, 27, 36, 64, 70, 80].

□ l'état pathologique : les pathologies, comme l'insuffisance cardiaque, qui diminuent le débit sanguin hépatique, altèrent les biotransformations beaucoup plus rapidement que l'insuffisance hépatique [3, 27, 36, 64, 70].

□ le patrimoine génétique : certains individus sont moins bien « équipés » que d'autres en enzymes. Ainsi, l'iso-enzyme CYP 2D6 fait plus ou moins défaut chez environ 5% de la population générale. Les patients peu pourvus de cette iso-enzyme métabolisent plus lentement certains médicaments, qui, de ce fait, ont chez eux plus d'effets (y compris les

effets indésirables). Ces individus sont dits métaboliseurs lents, par opposition aux métaboliseurs rapides, voire ultrarapides [19, 36, 43, 64, 91]. Le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variable selon l'ethnie, peut entraîner des anémies hémolytiques, favorisées par la prise de certains médicaments (aspirine, sulfamides ou antipaludéens) [27, 36]. L'isoniazide est acétylé plus ou moins rapidement selon les patients : acétyleurs lents ou rapides. 50% de la population caucasienne est acétyleur lent contre 10% seulement de la population japonaise. La posologie devra donc varier d'un individu à l'autre [3, 20, 36, 49, 54, 64, 70, 80, 92].

- *Exogènes*

- le régime alimentaire : un régime carencé peut ralentir des réactions enzymatiques ou diminuer la synthèse de certaines enzymes [36]. Des aliments sont capables de modifier les vitesses des biotransformations : le chou de Bruxelles et les viandes cuites au feu de bois induisent le CYP 1A2, le jus de pamplemousse inhibe le CYP 3A4 et l'alcool absorbé de façon chronique induit le CYP 2E1 [36, 43, 64, 70, 92].

- l'environnement : la fumée de tabac (et ses hydrocarbures polycycliques) exerce des effets inducteurs sur le CYP 1A2 ; des pesticides industriels sont également inducteurs [36, 70, 92].

- les doses de médicament administrées [27]

- l'influence de l'association d'un autre médicament (voire le § 2.4.2. Induction enzymatique et inhibition enzymatique).

2.4.2. Induction enzymatique et inhibition enzymatique

Le métabolisme hépatique d'un médicament peut être modifié par d'autres médicaments administrés simultanément et métabolisés par les mêmes systèmes enzymatiques [19, 92]. En effet, de nombreux médicaments induisent ou inhibent l'activité d'une ou plusieurs iso-enzymes du cytochrome P450 [19, 27, 36].

➤ Induction enzymatique

L'induction enzymatique est une augmentation de l'activité enzymatique, notamment de celle des cytochromes P450, sous l'influence de divers facteurs de l'environnement (voire le § précédent) ou de certains médicaments (*Tableau 5*) [19, 25, 49]. Ces médicaments appelés

« inducteurs enzymatiques » ont la capacité de stimuler la synthèse et l'activité microsomiale hépatique [2, 9, 20, 92]. Ils accélèrent ainsi le métabolisme et entraînent une diminution de la demi-vie plasmatique d'autres médicaments [9, 19, 38, 79, 92].

Les cytochromes P450 sont inductibles soit par les médicaments qu'ils métabolisent : on parle alors d'auto-induction, soit par d'autres médicaments [2, 36, 43, 64].

Les inducteurs enzymatiques ne sont généralement pas spécifiques d'une iso-enzyme donnée, mais ils activent de très nombreux systèmes enzymatiques [9, 19, 27]. L'induction est progressive et atteint son maximum en un délai variable selon l'inducteur : de quelques jours à quelques semaines. En outre, cet effet disparaît progressivement à l'arrêt de l'inducteur [2, 3, 9, 19, 20, 27, 70].

Les conséquences de cette induction enzymatique relèvent le plus fréquemment d'une diminution des effets du médicament inducteur lui-même (en cas d'auto-induction) ou d'un médicament associé [3, 9, 19, 20, 27, 36, 49, 70, 79]. Plus rarement, il apparaît un effet indésirable par augmentation de la production d'un métabolite toxique [19, 27, 49, 79].

L'induction enzymatique est tout de même parfois utilisée pour ses conséquences bénéfiques. Ainsi par exemple, le phénobarbital a été utilisé dans le traitement des ictères à bilirubine non conjuguée, en raison de son rôle inducteur sur la glucuronyltransférase, enzyme qui assure la conjugaison de la bilirubine [27, 36].

➤ Inhibition enzymatique

L'inhibition enzymatique entraîne une réduction de l'activité des enzymes des microsomes, responsable d'une diminution du métabolisme hépatique des médicaments associés à l'agent inhibiteur [92]. Elle répond schématiquement à deux mécanismes [9] :

- compétition au niveau d'un même cytochrome P450 entre deux substances administrées simultanément, fixées et métabolisées par le même cytochrome P450,
- réelle inactivation d'un cytochrome P450 par un inhibiteur (*Tableau 5*).

◆ *Compétition métabolique entre deux médicaments*

Des substances métabolisées par une même iso-enzyme peuvent entrer en compétition [2, 19, 20, 64, 70]. En fonction de leur degré d'affinité pour un cytochrome donné, certains médicaments peuvent se comporter comme des inhibiteurs du métabolisme de médicaments

moins affins, mais aussi avoir leur métabolisme inhibé par d'autres médicaments plus affins [9, 64].

En cas de compétition métabolique entre deux médicaments, il existe un risque d'accumulation de l'un des deux ou des deux médicaments, avec apparition de signes de surdosage [19].

◆ *Action d'un inhibiteur enzymatique*

En présence d'un inhibiteur enzymatique, les médicaments métabolisés par le système enzymatique inhibé ont un métabolisme diminué et leur demi-vie d'élimination plasmatique augmente [9, 19, 25, 27].

Les inhibiteurs enzymatiques, à l'inverse des inducteurs enzymatiques, sont généralement spécifiques d'une iso-enzyme [9, 19, 27]. De plus, l'inhibition enzymatique est un phénomène plus dangereux, car plus brutal, que l'induction [2, 9, 27, 70, 79].

Des médicaments (comme certains inhibiteurs de la protéase du VIH) sont inhibiteurs d'une iso-enzyme et néanmoins inducteurs enzymatiques d'une autre [19]. L'alcool présente aussi un effet biphasique : chez le buveur occasionnel, l'absorption d'alcool provoque un ralentissement (inhibition) du métabolisme de certains médicaments ; au contraire, la prise répétée et excessive d'alcool, en cas d'alcoolisme chronique, est responsable d'induction enzymatique et de l'accélération du métabolisme des médicaments [27, 92].

L'inhibition enzymatique conduit à l'élévation du taux sanguin du médicament par diminution de son métabolisme : les effets pharmacologiques sont alors exagérés et il peut survenir des effets indésirables dangereux avec des posologies pourtant thérapeutiques [9, 19, 36, 49, 79].

Les principaux inhibiteurs et inducteurs enzymatiques sont mentionnés dans le tableau ci-après (*Tableau 4*).

Il faut signaler que la majorité des phénomènes d'induction et d'inhibition enzymatique connus à ce jour concernent les réactions d'oxydation et les réactions de conjugaison avec l'acide glucuronique [20, 27].

**INDUCTEURS
ENZYMATIQUES****INHIBITEURS ENZYMATIQUES**

Antiépileptiques :

- phénobarbital
- phénytoïne
- carbamazépine
- primidone
- oxcarbazépine

Anti-infectieux :

- rifampicine
- rifabutine

Antifongique :

- griséofulvine

Antirétroviraux : IP et INNTI :

- ritonavir
- lopinavir
- nelfinavir

- efavirenz
- névirapine

Antihypertenseurs :

- spironolactone
- bosentan

Anxiolytique :

- méprobamate

Psychostimulant :

- modafinil

Antidépresseur :

- millepertuis

Divers :

- alcool en prise chronique
- tabac
- hydrocarbures polycycliques aromatiques (benzopyrène)
- certains pesticides et insecticides

Antibiotiques :

- macrolides sauf spiramycine
- fluoroquinolones : énoxacine et ciprofloxacine
- chloramphénicol
- isoniazide
- métronidazole

Antifongiques azolés :

- kétoconazole
- fluconazole
- itraconazole
- miconazole
- voriconazole

Antirétroviraux : IP et INNTI :

- ritonavir
- lopinavir
- nelfinavir
- indinavir
- saquinavir
- amprénavir
- atazanavir

- efavirenz

Inhibiteurs calciques :

- diltiazem
- vérapamil

Antiarythmiques :

- amiodarone
- quinine, quinidine

Antisécrétoire gastrique :

- cimétidine

**Antidépresseurs : IRS,
IMAO et autres :**

- fluoxétine
- paroxétine
- sertraline
- fluvoxamine

- moclobémide
- iproniazide

- viloxazine

Neuroleptique :

- halopéridol

Antalgiques :

- dextropropoxyphène
- phénylbutazone

Anti-épileptiques :

- acide valproïque
- oxcarbazépine
- stiripentol

Antigoutteux :

- allopurinol

Antinéoplasique :

- imatinib

Divers :

- disulfirame
- bupropion
- alcool en prise occasionnelle
- jus de pamplemousse (naringénine)

(IP : inhibiteurs de la protéase, INNTI : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, IRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, IMAO : inhibiteurs de la mono-amine oxygénase)

Tableau 4 : d'après [3, 9, 19, 20, 24, 27, 36, 38, 43, 47, 49, 59, 70, 79, 92].

Principaux inducteurs et inhibiteurs enzymatiques.

CYP	SUBSTRATS		INDUCTEURS	INHIBITEURS
1A2	Théophylline Clozapine Clomipramine Caféine Tacrine	Paracétamol Warfarine Lidocaïne Tamoxifène Phénacétine	Oméprazole Ritonavir Fumée de tabac Cuisson au charbon de bois Brocolis Choux de Bruxelles	Cimétidine Fluvoxamine Ticlopidine Fluoroquinolones Amiodarone
2A6	Coumarine		Phénobarbital	
2C9	Ibuprofène Piroxicam Losartan	Warfarine Phénytoïne Tolbutamide	Barbituriques Rifampicine	Fluvastatine Fluconazole Amiodarone
2C19	Diazépam Méphénytoïne	Naproxène Propranolol	Rifampicine Millepertuis	Cimétidine Oméprazole Felbamate Fluoxétine Fluvoxamine Kétoconazole
2D6	Codéine Dextrométhorphan Hydrocodone Oxycodone Dextropropoxyphène Imipramine Fluoxétine Paroxétine	Flécaïnide Propafénone Mexilétine Métoprolol Timolol Halopéridol Clozapine Sélégiline	Dexaméthasone Rifampicine	Ritonavir Efavirenz Quinidine Amiodarone Paroxétine Fluoxétine Sertraline Cimétidine Halopéridol Bupropion Cocaïne Doxorubicine Halofantrine Méthadone
2E1	Paracétamol Chlorzoxazone Enflurane	Halothane Caféine Théophylline	Ethanol (chronique) Isoniazide	Disulfirame
3A4	Fentanyl Paracétamol Méthadone Amiodarone Quinidine Disopyramide Lidocaïne Cyclophosphamide Tamoxifène Ifosfamide Vincristine Cisapride Antihistaminiques H1 Dihydroergotamine Antiprotéases Névirapine Efavirenz Glucocorticoïdes Testostérone Ethinylestradiol Progestérone	Dapsone Zolpidem Diazépam Midazolam Triazolam Ciclosporine Tacrolimus Sirolimus Diltiazem Dihydropyridines Sildénafil Tadalafil Varnénafl Macrolides Rifabutine Rifampicine Griséofulvine Pimozide Statines (sauf pravastatine) Cocaïne	Phénobarbital Carbamazépine Phénytoïne Rifampicine Dexaméthasone Millepertuis	Amiodarone Fluoxétine Fluvoxamine Itraconazole Miconazole Fluconazole Kétoconazole Clarithromycine Josamycine Erythromycine Antiprotéases Cimétidine Vérapamil Diltiazem Imatinib Gestodène Ciprofloxacine Atorvastatine Jus de pamplemousse

Tableau 5 : d'après [3, 9, 19, 24, 36, 43, 49, 79].

Les principaux cytochromes P450, leurs substrats (principes actifs, classes pharmacologiques, aliments et autres xénobiotiques), leurs inducteurs et leurs inhibiteurs.

➤ Conséquences cliniques de l'induction et de l'inhibition enzymatiques

Pour que l'induction ou l'inhibition enzymatique se manifestent cliniquement, il faut :

- que l'agent inducteur ou inhibiteur soit utilisé d'une manière chronique [36], et que les substances actives soient administrées au moment où, effectivement, les activités des enzymes microsomiales sont modifiées [59]. Etant donné que l'induction enzymatique peut mettre deux à trois semaines pour se développer totalement et qu'elle persiste pendant un laps de temps du même ordre quand l'inducteur enzymatique est arrêté, les conséquences cliniques des interactions médicamenteuses par induction enzymatique surviennent parfois à distance de la modification du traitement [19];

- que le médicament induit ou inhibé soit principalement et quasi exclusivement métabolisé par l'enzyme concernée [36] ;

- que le médicament dont les concentrations sont augmentées par inhibition ait une marge thérapeutique étroite, c'est-à-dire un faible écart entre les concentrations actives et les concentrations toxiques [9, 19, 36].

De plus, l'ampleur des conséquences cliniques de l'induction ou de l'inhibition enzymatiques est fonction de la puissance de la substance modificatrice et du patient [19, 59].

2.5. Interactions pharmacocinétiques au cours de l'étape d'élimination

2.5.1. Généralités

L'élimination ou excrétion des médicaments et de leurs métabolites est assurée par diverses voies dont la plus importante est la voie urinaire, les autres voies étant la voie biliaire ou encore la voie pulmonaire, la voie fécale, la voie salivaire, la voie lacrymale, la voie sudorale et la voie lactée [3, 20, 36, 64, 92].

La demi-vie d'élimination d'un médicament ($t_{1/2}$) est le temps nécessaire pour que la concentration de ce médicament présente dans le plasma diminue de moitié [43, 64, 70, 80, 91, 92]. La valeur de la demi-vie est fonction des processus de métabolisme et d'élimination [92]. Une demi-vie longue traduit une faible élimination et une demi-vie brève traduit une forte élimination [3, 54]. La demi-vie plasmatique est une notion statistique donnée à titre

indicatif, mais elle est variable d'un patient à l'autre en fonction de l'état physiopathologique individuel [70, 92].

→ Élimination par voie rénale

La plupart des médicaments est éliminée par les reins dans l'urine, sous forme métabolisée ou non [36, 49, 54, 64]. Du fait qu'il reçoit une fraction importante du débit sanguin cardiaque (25 %) avec une pression élevée, le rein est l'organe le mieux adapté à l'élimination des médicaments et de leurs métabolites [3, 36]. L'unité fonctionnelle rénale est le néphron, constitué d'un glomérule et d'un tubule urinaire : tubule contourné proximal, anse de Henlé puis tubule contourné distal [36, 76, 92].

L'élimination des médicaments par le rein est la résultante de trois phénomènes au niveau des différents segments du néphron : [3, 27, 36, 49, 64, 92]

- filtration glomérulaire (passive)
- sécrétion tubulaire (active)
- réabsorption tubulaire (passive ou active)

- *Filtration glomérulaire* [3, 20, 27, 36, 49, 76, 92]

Le glomérule se comporte comme un filtre non sélectif laissant passer les substances d'un poids moléculaire inférieur à 70 000 par diffusion passive : eau, glucose, acides aminés, déchets azotés. Il en résulte que le filtrat glomérulaire ne contient pas de protéines plasmatiques. La plupart des médicaments et leurs métabolites pourraient, en revanche, diffuser à travers les capillaires glomérulaires en raison de leur petit poids moléculaire. Mais comme la majorité des médicaments est plus ou moins liée aux protéines plasmatiques, seule la fraction libre peut accéder à la chambre glomérulaire.

- *Sécrétion tubulaire*

La sécrétion tubulaire est un processus de transport actif saturable, situé essentiellement au niveau du tubule contourné proximal et nécessitant un apport d'énergie [3, 20, 27, 36, 49, 92]. Ce phénomène permet l'excrétion urinaire de la fraction libre des médicaments, mais aussi de la fraction liée aux protéines plasmatiques, puisque ces deux formes sont en équilibre [3, 36]. La forme liée est dissociée au fur et à mesure de la sécrétion de la forme libre [3, 49].

On distingue deux systèmes de transport membranaire, qui concernent les formes ionisées hydrosolubles des médicaments : [3, 27, 36, 49, 92]

- le premier système est responsable de l'élimination des médicaments acides faibles : probénécide, β -lactamines, diurétiques thiazidiques, salicylés, indométacine, phénylbutazone, etc.
- le second système commande l'élimination des substances basiques faibles : amiloride, morphine, procaïne, quinine, etc.

- **Réabsorption tubulaire**

La réabsorption tubulaire des médicaments peut être absente, comme pour le mannitol ou l'insuline [3, 36], ou partielle. Elle met en jeu dans ce deuxième cas des mécanismes de :

- diffusion passive : dans les parties distales du néphron. Dans ce mécanisme le plus fréquent, les médicaments doivent être des substances liposolubles ou sous forme non ionisée. Les substances ionisées et hydrosolubles sont elles excrétées dans l'urine qui est un milieu aqueux. Liposolubilité et hydrosolubilité dépendent du pH de l'urine : une base faible est ionisée en milieu acide alors qu'un acide faible l'est en milieu basique [3, 20, 27, 36, 49, 76, 80, 92].

- ou de transport actif : de rares médicaments (exemple : α -méthyl dopa) sont réabsorbés activement en même temps que certaines substances physiologiques comme le sodium, le potassium, l'acide urique, les acides aminés, le glucose ou la vitamine C. Dans ce cas, il existe des risques de saturation et de compétition [3, 36, 49, 76, 92].

L'élimination de la plupart des médicaments fait appel à une combinaison des mécanismes de filtration glomérulaire, de sécrétion et de réabsorption tubulaires [49].

Facteurs modifiant l'élimination rénale des médicaments :

- l'âge : chez la personne âgée, la clairance rénale diminue du fait d'une diminution du flux sanguin rénal, d'une diminution de la filtration glomérulaire et de plus faibles capacités de sécrétion [3, 20, 36, 80].
- l'insuffisance rénale : elle entraîne une diminution de l'élimination des médicaments et en favorise l'accumulation dans l'organisme [3, 20, 59, 92].

Aussi, chez le sujet âgé et/ou insuffisant rénal, on doit craindre des effets indésirables toxiques lorsque le médicament est essentiellement éliminé par le rein sous une forme active. La posologie ou la fréquence d'administration de certains médicaments doivent alors être

adaptées en fonction de la clairance de la créatinine en fonction du sexe, de l'âge, du poids et de la créatininémie du patient [36, 92].

Rappel sur la clairance rénale : la clairance rénale désigne le volume de plasma que les reins débarrassent complètement d'une substance en un temps donné, habituellement en une minute. Elle est calculée par la formule :

$$Cl_R = \text{débit urinaire} / \text{concentration plasmatique (mL/min)}$$

La créatinine est une molécule qui provient du métabolisme musculaire et qui n'est pas réabsorbée par le tubule rénal. Sa clairance rénale a une valeur normale de 140mL/min [36, 43, 70, 76].

➔ Élimination par voie biliaire

La voie d'élimination biliaire est généralement une voie accessoire. Certains médicaments ont cependant une élimination hépatique prédominante : en effet, des médicaments polaires, de masse moléculaire élevée (comme la rifampicine par exemple), sont sécrétés de façon active par les hépatocytes dans les canalicules biliaires [3, 20, 92].

Cette voie d'excrétion peut devenir prépondérante si la voie principale d'élimination (rénale) est défaillante [20, 92].

Après passage hépatique, la fraction du médicament non métabolisé peut retourner dans la circulation générale ou être excrétée par la bile. Il peut exister dans ce dernier cas un cycle entéro-hépatique : le médicament excrété dans la bile arrive dans l'intestin et peut à nouveau être résorbé, regagner le sang et revenir au foie [20, 54, 92].

2.5.2. Interactions pharmacocinétiques lors de l'élimination urinaire

➤ Interactions médicamenteuses au stade de la filtration glomérulaire

Tout médicament capable d'augmenter le flux sanguin glomérulaire facilite l'élimination des autres produits [2, 27].

Tout médicament capable de déplacer un autre médicament de ses sites de fixation sur les protéines plasmatiques augmente le taux de forme libre de ce dernier et donc son élimination par filtration glomérulaire [20, 36, 92].

➤ Interactions médicamenteuses au stade de la sécrétion tubulaire

Lorsque deux médicaments sont mis en présence au niveau du tube contourné distal, ils peuvent parfois entrer en compétition au niveau du site de transport. Cela se traduit par un ralentissement de leur excrétion tubulaire [2, 3, 20, 25, 27, 36, 49, 54, 59, 79, 92]. Ce phénomène présente l'avantage dans certains cas de maintenir des concentrations plasmatiques élevées, mais il peut également conduire à un surdosage [3, 27, 59].

➤ Interactions médicamenteuses au stade de la réabsorption tubulaire

Toute modification du pH urinaire est susceptible de modifier la réabsorption tubulaire passive, intervenant sur la fraction liposoluble non ionisée des médicaments ayant les caractères d'un acide faible ou d'une base faible [2, 20, 25, 36, 49, 54, 70, 80, 91, 92].

Une alcalinisation des urines augmente la réabsorption des bases faibles en diminuant leur ionisation et augmente l'élimination des acides faibles en induisant leur ionisation. A l'inverse, l'acidification augmente la réabsorption des acides et potentialise leurs effets et accélère l'élimination des bases [2, 3, 27, 36, 59, 64, 92].

De même, un médicament peut voir sa réabsorption tubulaire majorée ou minorée s'il est réabsorbé par un mécanisme de transport actif commun à celui impliqué dans la réabsorption d'un autre médicament présent simultanément [36, 59].

2.5.3. Interactions pharmacocinétiques lors de l'élimination hépatique

Lors de certaines interactions médicamenteuses, l'élimination hépatique est mise en cause. Elle peut être :

- diminuée par des ralentisseurs du débit sanguin dans la circulation porto-cave (comme les β -bloquants) [1, 2, 79] ou par compétition entre les médicaments au niveau des transports actifs d'excrétion biliaire [54, 79].
- augmentée par des accélérateurs du débit sanguin hépatique (comme le glucagon) [79]

2.6. Interactions pharmacocinétiques et glycoprotéine P [19, 89]

La glycoprotéine P est de plus en plus souvent impliquée dans les interactions médicamenteuses. C'est une protéine responsable de l'efflux de médicaments en dehors de certaines cellules. Contrairement aux cytochromes P450 impliqués dans le métabolisme hépatique des médicaments, la glycoprotéine P participe à la résorption, la distribution et l'élimination des médicaments.

En effet, cette protéine de transport est présente dans des organes impliqués dans l'absorption (intestin) et l'excrétion (rein, foie) des substances pharmacologiques. De plus, on la trouve aussi au niveau des barrières «sang-tissu», comme le placenta et la barrière hémato-encéphalique, ce qui peut donc influencer la distribution des médicaments.

Il existe un nombre important de substances se comportant comme substrats de cette glycoprotéine P : anticancéreux, immunodépresseurs (ciclosporine, tacrolimus), saquinavir, digoxine, colchicine, lopéramide, etc. Elle diminue l'absorption intestinale de ces médicaments substrats et augmente leur élimination hépatique et rénale.

La pharmacocinétique des médicaments substrats de la glycoprotéine P peut se trouver modifiée par des médicaments inhibiteurs ou inducteurs de la glycoprotéine P. La co-administration d'un inhibiteur et d'un substrat de la glycoprotéine P va provoquer une augmentation de la concentration de ce dernier, d'abord dans le sang, ensuite dans certains organes normalement protégés par la barrière « sang-tissu ». Pour certains médicaments avec un index thérapeutique étroit, cet accroissement des concentrations peut conduire à des signes de surdosage. Parmi les principaux médicaments inhibiteurs de la glycoprotéine P, citons des anti-arythmiques (amiodarone, quinidine, vérapamil), des antibiotiques (érythromycine, clarithromycine), des antidépresseurs (paroxétine, sertraline), des antifongiques azolés (itraconazole, kétoconazole), la ciclosporine, le ritonavir, etc. En présence d'un inducteur de la glycoprotéine P : millepertuis, rifampicine ou ritonavir, la concentration plasmatique d'un substrat du transporteur peut être diminuée, en raison d'une absorption intestinale réduite ou d'une clairance rénale ou hépatique augmentée. Il en résulte une diminution des effets du médicament substrat.

Remarque : de nombreux médicaments substrats de l'iso-enzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 sont également des substrats de la glycoprotéine P.

3. INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES

3.1. Généralités

La **pharmacodynamie** a pour objet l'étude de l'action exercée par les médicaments sur l'organisme [80].

Les **interactions pharmacodynamiques** sont le fait d'une synergie, d'une potentialisation ou d'un antagonisme dus à une action directe ou indirecte au niveau du site d'action du médicament : récepteurs, systèmes de transduction et/ou systèmes effecteurs, transporteurs, enzymes [2].

Ces interactions sont plus prévisibles que celles qui aboutissent à des modifications des concentrations : elles mettent simplement en jeu les principales propriétés des médicaments. Des connaissances suffisantes en pharmacologie devraient permettre de les éviter [3, 19, 79]. Toutefois, il faut se méfier des propriétés « mineures » des médicaments qui peuvent aussi être à l'origine d'interactions [27, 64].

Au contraire des interactions pharmacocinétiques, un effet de classe pharmacologique est retrouvé dans les interactions pharmacodynamiques [19].

3.2. Interactions directes

Dans ce cas, les médicaments agissent par le biais du même récepteur ou par des mécanismes portant sur des récepteurs différents mais qui touchent le même effecteur. [27, 36].

3.2.1. Fixation des médicaments sur le même site récepteur

→ Antagonisme compétitif

Deux médicaments ont une affinité identique pour les mêmes sites pharmacologiques mais le premier est capable d'y exercer une activité intrinsèque (agoniste) alors que le second en est incapable (antagoniste) [49]. Les deux substances présentes dans l'organisme s'antagonisent et annulent réciproquement leurs effets [2, 27, 36, 54, 79].

Dans la pratique courante, l'association d'un antagoniste à un agoniste n'est pas fréquente, excepté en toxicologie pour annuler les effets toxiques d'un des produits (antidote) [27].

→ Augmentation des effets thérapeutiques [2, 36, 49, 79]

Il y a synergie lorsque les médicaments en présence sont agonistes du même récepteur.

3.2.2. Fixation des médicaments sur des récepteurs différents

→ Antagonisme fonctionnel ou physiologique [49, 54]

Deux médicaments liés à des récepteurs différents exercent des effets opposés.

→ Augmentation des effets thérapeutiques [36, 49, 54]

Des mécanismes différents peuvent conduire au même type d'effet. La propriété principale de deux médicaments peut être augmentée pendant que les effets secondaires s'annulent.

→ Augmentation des effets indésirables [19, 54]

Les médicaments peuvent aussi agir sur des récepteurs différents et être prescrits pour des indications différentes mais posséder le même profil d'effets indésirables (sédation, hypotension, hypoglycémie, bradycardie, etc). Ces effets peuvent s'additionner et entraîner des effets indésirables biologiquement et/ou cliniquement significatifs.

3.3. Interactions indirectes

Il peut s'agir dans ce cas :

- d'une modification de la composition du milieu interne comme par exemple une modification de l'équilibre ionique [2, 49, 54, 64, 79],
- d'une modification de la structure d'un organe (aggravation par les anticoagulants oraux des ulcérations digestives induites par les AINS) [54],
- d'une inhibition des systèmes de transport cellulaires (blocage synaptique) [43]

3.4. Mécanismes divers et non élucidés

Contrairement aux interactions pharmacocinétiques qui peuvent facilement être étudiées *in vitro* ou lors des essais cliniques, les interactions pharmacodynamiques reposent souvent sur des observations isolées, parfois anecdotiques [2]. En effet, de nombreuses interactions, apparemment d'ordre pharmacodynamique, ne sont pas encore élucidées, malgré l'évolution des connaissances en ce domaine [64]. A titre d'exemple, quand l'association de deux molécules induit un effet biologique et/ou clinique, alors même que chacune de ces molécules, administrées seule, est inactive et qu'aucune concentration plasmatique n'est modifiée, nous concluons à une interaction pharmacodynamique, même si le mécanisme n'en est pas clairement élucidé [2].

DEUXIEME PARTIE :
EXEMPLES ILLUSTRANT CHAQUE
TYPE D'INTERACTION
MEDICAMENTEUSE

Dans la deuxième partie de ce travail, nous avons illustré chaque groupe d'interactions médicamenteuses mentionné dans la première partie par un (ou plusieurs) cas clinique(s) ou par une (ou des) étude(s) rapporté(s) dans la littérature.

Pour la majorité des exemples d'interactions médicamenteuses, nous avons toujours suivi un même plan. Ainsi, dans un premier temps, nous rappelons les principales caractéristiques de chaque médicament mis en cause dans l'interaction avant de résumer le cas clinique (ou l'étude) en discutant la ou les hypothèses de l'auteur sur le mécanisme d'action impliqué dans cette interaction médicamenteuse. Nous renseignons ensuite le niveau de contrainte notifié dans le dictionnaire Vidal® 2008 [47] (*Tableau 6*) pour conclure sur la conduite à tenir devant cette association médicamenteuse.

Remarque : Lorsque cela nous a semblé nécessaire, nous avons étayé les explications de l'auteur. Ces informations complémentaires apparaissent alors dans le texte en italique.

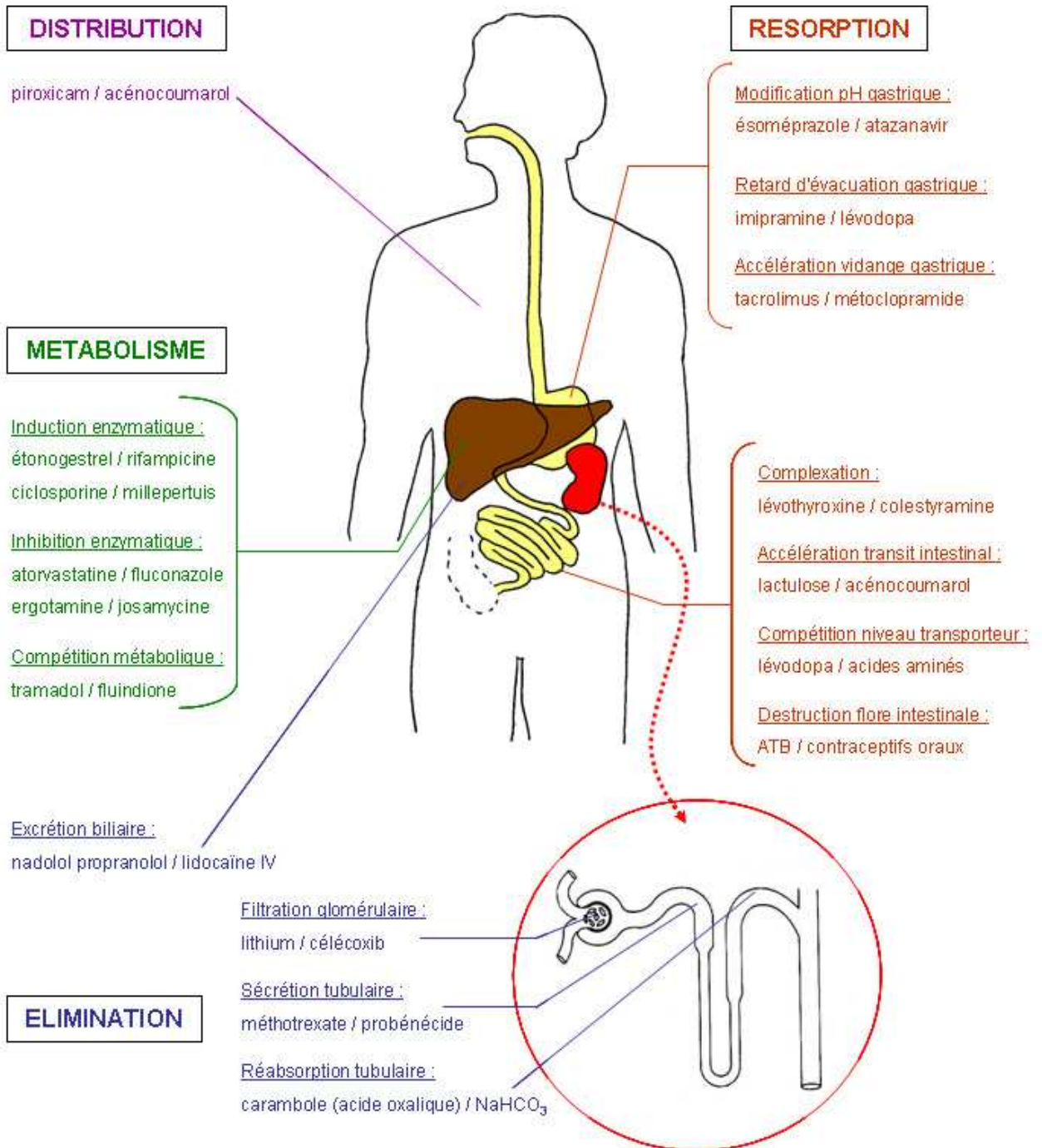
- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• <u>Contre-indication (CI)</u> : il s'agit d'une contre-indication, en principe, absolue ; elle ne doit pas être transgressée.• <u>Association déconseillée (D)</u> : il s'agit d'une contre-indication relative ; l'association doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice / risque, et impose une surveillance étroite du patient.• <u>Précaution d'emploi (PE)</u> : c'est le cas le plus fréquent ; l'association est possible si les recommandations simples, qui permettent d'éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, biologique, ECG, etc), sont respectées, notamment en début de traitement.• <u>Association à prendre en compte (APEC)</u> : le risque d'interaction médicamenteuse existe ; il correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables ; aucune recommandation pratique générale ne peut être proposée. Il revient au médecin prescripteur d'évaluer l'opportunité de l'association. |
|--|

Tableau 6 : d'après [6].

4 niveaux de contrainte pour les interactions médicamenteuses.

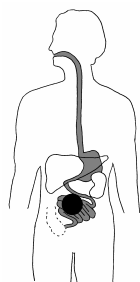
Lorsque les bases d'informations consultées différaient sur le niveau de contrainte d'une interaction médicamenteuse, nous avons retenu, de principe, la source qui délivrait le degré de gravité le plus élevé ou l'information la plus précise quant à la conduite à tenir.

1. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES PHARMACOCINETIQUES



1.1. Interactions pharmacocinétiques au cours de l'étape de résorption

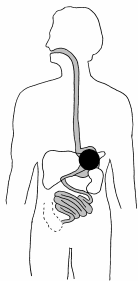
1.1.1. Diminution ou ralentissement de la résorption digestive d'un médicament par un autre



- Complexation

<p>MEDICAMENT A</p>	<p>La lévothyroxine (LEVOTHYROX[®], L-THYROXINE SERB[®], EUTHYRAL[®]) est une hormone thyroïdienne.</p> <p>Elle est utilisée dans le traitement substitutif de l'hypothyroïdie ou en cas d'excès de TSH (Thyroid Stimulating Hormone) [47].</p>
<p>MEDICAMENT B</p>	<p>La colestyramine (QUESTRAN[®]) est une résine échangeuse d'ions basiques destinée à fixer les acides biliaires sous forme d'un complexe insoluble, interrompant ainsi leur cycle entéro-hépatique et augmentant leur élimination fécale. La conversion du cholestérol en acides cholique et désoxycholique est intensifiée et le pool de cholestérol chute.</p> <p>Elle est donc de ce fait indiquée dans l'hypercholestérolémie essentielle [38, 43, 47].</p>
<p>CAS CLINIQUE</p>	<p>Harmon et Seifert [65] ont souligné en 1991 l'importance des conséquences d'une association concomitante de colestyramine et de lévothyroxine.</p> <p>Un homme de 51 ans présentait comme antécédents une cardiopathie coronaire ainsi qu'une hypothyroïdie, traitées respectivement par aspirine et lévothyroxine (150 µg/j). La découverte d'une hypercholestérolémie avec un dosage de LDL-cholestérol à 4,32 mmol/l et d'un taux faible de TSH à 0,13 mU/l conduisait le médecin traitant à instaurer un traitement par colestyramine à raison de 4 g/j (prise à 18h00) et à diminuer la posologie de lévothyroxine à 125 µg le matin (prise à 4h30).</p> <p>Trois mois plus tard, devant la persistance des perturbations biologiques</p>

	<p>(TSH et LDL-cholestérol dosés respectivement à 0,17 mU/l et 4,45 mmol/l), la prescription était à nouveau modifiée : soit 100 µg de lévothyroxine (à 4h30) et 4g de colestyramine matin et soir (à 4h30 et 18h00).</p> <p>Trois mois plus tard, la TSH était à 20,65 mU/l et le LDL-cholestérol à 3,75 mmol/l. Il était alors décidé d'interrompre le traitement par la résine et de la remplacer par une statine (une prise le soir). La posologie de lévothyroxine maintenue à 100 µg/j, le taux de TSH diminuait en un mois à 2,45 mU/l et la concentration sanguine de LDL-cholestérol se stabilisait à 2,22 mmol/l [48].</p>
MECANISME DE L'INTERACTION	<p>Chez ce patient, la prise de lévothyroxine et de colestyramine au même horaire (4h30) entraînait une augmentation très importante du taux de TSH ; ce taux se normalisant à l'arrêt de la résine, sans modification de la posologie en hormone thyroïdienne.</p> <p>Les auteurs expliquent cette augmentation par un mécanisme de complexation de la lévothyroxine par la colestyramine.</p> <p>La colestyramine peut fixer dans l'intestin la lévothyroxine lorsque leur administration est concomitante. Ainsi, elle réduit la résorption intestinale de cette hormone et par conséquent, elle diminue sa biodisponibilité et donc son activité.</p>
NIVEAU DE CONTRAINTE VIDAL®	Précaution d'emploi.
CONDUITE A TENIR	<p>Il faut prendre les médicaments à distance de la colestyramine : 1 à 2 heures avant ou 4 heures après.</p> <p><i>Remarque : ce type d'interaction peut parfois être bénéfique. En effet, il arrive de recourir à la colestyramine lors d'une intoxication à la warfarine [87] ou à la digoxine [28].</i></p>

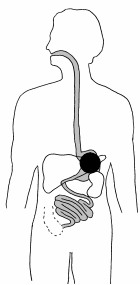


- Modification du pH gastrique

<p>MEDICAMENT A</p>	<p>L'ésoméprazole (INEXIUM[®]), isomère S de l'oméprazole, est un antisécrétoire inhibiteur de la pompe à protons. Il réduit la sécrétion chlorhydrique en agissant sur la pompe H⁺/K⁺ ATPase de la cellule pariétale gastrique [92].</p> <p>Il est indiqué dans le traitement du reflux gastro-œsophagien et de l'œsophagite, dans la prévention et le traitement des ulcères gastroduodénaux associés à la prise d'AINS chez les patients à risque ou en cas d'infection par Helicobacter pylori (association à une antibiothérapie) et dans le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison [47].</p>
<p>MEDICAMENT B</p>	<p>L'atazanavir (REYATAZ[®]) et le fosamprénavir (TELZIR[®]) sont des antirétroviraux, inhibiteurs de protéase du VIH-1 (Virus de l'Immunodéficience Humaine de type 1). La protéase est une enzyme nécessaire au clivage des précurseurs polypeptidiques viraux pour la production de protéines virales matures [47].</p> <p>Ils sont indiqués, en association à d'autres antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le VIH chez l'adulte [47].</p> <p>Il est recommandé de les associer au ritonavir à faible dose. Cet inhibiteur de protéase, puissant inhibiteur enzymatique du cytochrome P450, est utilisé comme « booster pharmacocinétique » des autres inhibiteurs de protéase [39].</p>
<p>ETUDE</p>	<p>En raison de la persistance d'une charge virale élevée (> 500 copies/ml), Kiser [72] a réalisé un suivi pharmacocinétique en 2006 chez un patient infecté par le VIH afin de déterminer les effets de l'ésoméprazole sur les concentrations plasmatiques d'atazanavir et de fosamprénavir.</p> <p>Un patient de 65 ans, atteint du VIH, était traité depuis 1 an par : ténofovir (300 mg le matin), stavudine (30 mg matin et soir) et atazanavir (300 mg le matin) / ritonavir (100 mg le matin). Ses autres antécédents médicaux étaient une hypertrophie bénigne de la prostate traitée par tamsulosine (0,4 mg/j) et un reflux gastro-œsophagien traité par ésoméprazole (40 mg le soir). En outre, des compléments alimentaires et des plantes s'ajoutaient</p>

	<p>à son traitement.</p> <p>13h30 après la dernière prise d'ésoméprazole, les concentrations plasmatiques d'atazanavir étaient mesurées sur 12 heures. La concentration minimale ainsi que l'aire sous la courbe d'atazanavir étaient respectivement diminuées de 96 % et de 86 % par rapport à la moyenne des mêmes paramètres pharmacocinétiques observés lors de tests similaires réalisés chez des patients séropositifs sans inhibiteur de pompe à protons (58 vs 1441 ng/ml pour C_{min} et 8600 vs 61 435 ng/ml.h pour AUC_{0-24}).</p> <p>4 semaines plus tard, devant la faible augmentation de la concentration minimale d'atazanavir malgré l'augmentation de sa posologie, cet antirétroviral était remplacé par du fosamprénavir.</p> <p>Aucune interaction pharmacocinétique n'était mise en évidence ultérieurement entre fosamprénavir et ésoméprazole.</p>
MECANISME DE L'INTERACTION	<p>Cette étude pharmacocinétique chez un patient infecté par le VIH confirme les études précédentes effectuées chez des volontaires sains : il existe une interaction médicamenteuse entre l'ésoméprazole et l'atazanavir mais pas entre l'ésoméprazole et le fosamprénavir. Cette différence entre les deux inhibiteurs de protéase écarte l'hypothèse d'un mécanisme d'induction métabolique par l'ésoméprazole.</p> <p>Selon Kiser, cette interaction « ésoméprazole / atazanavir » s'expliquerait par l'effet de l'antisécrétoire sur l'acidité gastrique. L'ésoméprazole, en augmentant le pH au niveau de l'estomac, provoquerait une forte diminution de la concentration plasmatique de l'atazanavir dont la résorption gastrique est pH-dépendante.</p>
NIVEAU DE CONTRAINTE VIDAL®	L'association « ésoméprazole / atazanavir » est contre-indiquée.
CONDUITE A TENIR	<p>L'association « ésoméprazole / atazanavir » est contre-indiquée.</p> <p>L'association « ésoméprazole / fosamprénavir » ne nécessite pas d'adaptation posologique de l'inhibiteur de protéase.</p> <p>Il faut veiller à informer les patients séropositifs de la contre-indication « atazanavir / inhibiteurs de la pompe à protons » et du risque d'échec thérapeutique lors de cette association médicamenteuse. En effet, une étude présentée au congrès de la Société Française de Lutte contre le Sida</p>

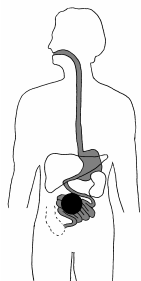
	(octobre 2007) révélait que parmi 82 patients traités par atazanavir et présentant des troubles gastriques, seule la moitié d'entre eux était informée de cette contre-indication [13, 73].
--	---



- Retard d'évacuation gastrique

<p>MEDICAMENT A</p>	<p>L'imipramine (TOFRANIL[®]) est un antidépresseur tricyclique : elle inhibe la recapture de la noradrénaline, de la sérotonine et de la dopamine. Par ailleurs, elle exerce un effet anticholinergique central et périphérique, à l'origine de certains de ses effets indésirables.</p> <p>Elle est indiquée essentiellement dans les épisodes dépressifs majeurs, mais aussi dans les douleurs neuropathiques, dans les algies rebelles et dans l'énurésie nocturne de l'enfant [47].</p>
<p>MEDICAMENT B</p>	<p>La lévodopa (MODOPAR[®], SINEMET[®], STALEVO[®]) est un acide aminé qui est transformé en dopamine dans le tissu cérébral par une dopadécarboxylase, après avoir passé la barrière hémato-encéphalique. La L-dopa est toujours associée à un inhibiteur de dopadécarboxylase, tel que le bensérazide ou la carbidopa, pour éviter qu'elle ne soit trop fortement dégradée par l'action de la décarboxylase périphérique.</p> <p>Elle est indiquée dans le traitement de la maladie de Parkinson et des syndromes parkinsoniens d'origine neurodégénérative [19, 47, 92].</p>
<p>ETUDE</p>	<p>Morgan [78] a étudié en 1975 la résorption de la lévodopa chez 4 hommes sains de 22 à 25 ans préalablement traités par imipramine.</p> <p>La lévodopa était administrée aux volontaires à la posologie unique de 500 mg, 2 fois à 15 jours d'intervalle : une fois seule et une fois après 3 jours de traitement par imipramine (25 mg 4x/j). La lévodopa administrée en solution par sonde nasogastrique, était marquée par du carbone 14 et par du polyéthylène glycol (PEG). Les 4 volontaires n'avaient aucun autre traitement.</p> <p>La concentration de PEG et la radioactivité étaient mesurées sur des échantillons de suc gastrique prélevés par aspiration nasogastrique. Des mesures de la radioactivité étaient également réalisées dans le sang et les urines.</p> <p>Lorsque les patients étaient préalablement traités par imipramine, on notait que le PEG était présent plus longtemps dans le suc gastrique et que la radioactivité était plus forte : 11 % vs moins de 0,1 % au bout de 6 heures.</p>

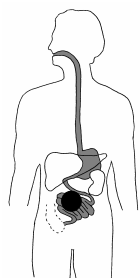
	<p>En outre, les concentrations plasmatiques en ¹⁴C-lévodopa étaient plus faibles lorsque les sujets étaient traités par imipramine. La radio-activité était plus faible dans les urines et on observait un retard d'excrétion urinaire pour la L-dopa et ses métabolites.</p>
<p>MECANISME DE L'INTERACTION</p>	<p>L'imipramine, en raison de ses effets anticholinergiques, ralentit l'évacuation gastrique et retarde donc l'accès de la lévodopa à ses sites de résorption dans l'intestin grêle. Mais bien que la résorption intestinale de la L-dopa soit retardée, la quantité totale résorbée est identique avec ou sans prise d'imipramine. En effet, les mesures de la radioactivité et de l'excrétion urinaire étaient similaires dans les deux situations au bout de 24 heures ainsi que celle de la radioactivité plasmatique au bout de 5 heures.</p> <p>Selon l'auteur, l'impact thérapeutique de l'association médicamenteuse « lévodopa / imipramine » résiderait dans le fait que la L-dopa serait plus intensément dégradée au niveau gastrique et qu'en conséquence ses métabolites ne passant pas dans le système nerveux central seraient inactifs.</p>
<p>NIVEAU DE CONTRAINTE VIDAL®</p>	<p>L'association « imipramine / lévodopa » n'est pas mentionnée dans le Vidal®.</p>
<p>CONDUITE A TENIR</p>	<p>Des patients parkinsoniens peuvent être traités simultanément par lévodopa et antidépresseur imipraminique. A ce jour, les conséquences cliniques de cette association ne sont pas connues mais à la lecture de cette étude, il semblerait nécessaire d'augmenter la posologie de L-dopa lors d'un traitement par imipramine. Le choix d'un antidépresseur avec peu ou pas d'effets anticholinergiques serait une autre solution.</p>



- Accélération excessive du transit intestinal

<p>MEDICAMENT A</p>	<p>Le lactulose (DUPHALAC[®], LAXARON[®], MELAXOSE[®], TRANSULOSE[®]) est un laxatif qui augmente l'hydratation et le volume du contenu colique par effet osmotique. De plus, il est transformé en acides organiques dans le côlon, ce qui diminue le pH du contenu colique, entraînant ainsi la réduction de l'absorption d'ammoniac.</p> <p>Il est indiqué dans le traitement symptomatique de la constipation et de l'encéphalopathie hépatique [47].</p>
<p>MEDICAMENTS B</p>	<p>L'acénocoumarol (MINISINTROM[®], SINTROM[®]) et la phenprocoumone (MARCOUMAR[®]) sont des anticoagulants coumariniques oraux. Ces antivitamines K (AVK) inhibent la synthèse hépatique de plusieurs facteurs de coagulation vitamine K-dépendants (facteurs II, VII, IX et X).</p> <p>L'acénocoumarol est indiqué dans le traitement et la prévention des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires, ainsi que dans la prévention des complications thrombo-emboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes et dans l'infarctus du myocarde.</p> <p>La phenprocoumone est un médicament réservé à l'usage hospitalier, bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation nominative. Elle est utilisée dans le traitement de la maladie thrombo-embolique [47, 23].</p>
<p>ETUDE</p>	<p>Sur une période de 8 ans (1991-1998), Visser [99] a réalisé une étude prospective à partir d'une cohorte de 1124 patients traités par acénocoumarol ou phenprocoumone dans le but d'évaluer l'impact de différents laxatifs sur l'intensité de la coagulation. La durée de traitement ainsi que la posologie des laxatifs étaient également prises en compte.</p> <p>Parmi les 1124 patients de la cohorte, 351 patients ont présenté à un moment un INR ≥ 6. Parmi les différents laxatifs utilisés par ces 351 patients, seul le lactulose augmentait significativement le risque d'avoir un INR ≥ 6. Le risque hémorragique était d'autant plus important que la durée de traitement par lactulose était longue. Le risque relatif passait de 1,7 pour un traitement compris entre 27 et 97 jours à 2,1 pour un traitement supérieur à 97 jours.</p>

<p>MECANISMES DE L'INTERACTION</p>	<p>Tous les laxatifs pourraient, de façon plus ou moins prononcée, diminuer la résorption des anticoagulants oraux et de la vitamine K en accélérant le transit intestinal et donc en écourtant leur temps de transit dans l'intestin. Cependant, le risque hémorragique serait augmenté car la résorption de la vitamine K pourrait être moins importante que celle de l'AVK.</p> <p>Cette étude démontre que le seul laxatif qui pourrait augmenter significativement le risque hémorragique, en présence d'acénocoumarol ou de phenprocoumone, est le lactulose utilisé au long cours.</p> <p>Visser suppose que, lors du premier mois d'utilisation du lactulose, l'effet prédominant serait la diminution du pH dans le côlon, permettant ainsi une meilleure résorption des vitamine K1 et K2. Puis ce mécanisme s'estomperait et le lactulose entraînerait alors une diminution des bactéries productrices de vitamine K2.</p> <p>En outre, Visser rappelle que les laxatifs à base d'huile de paraffine chassent les produits liposolubles comme la vitamine K. Le taux plasmatique de vitamine K serait alors insuffisant et l'INR augmenterait. Dans cette étude, la paraffine et les laxatifs autres que le lactulose n'ont pas eu d'incidence significative sur la coagulation : pour Visser cela pourrait s'expliquer par une trop courte durée de traitement chez les sujets traités par ces laxatifs.</p>
<p>NIVEAU DE CONTRAINTE VIDAL®</p>	<p>L'association « lactulose / acénocoumarol » n'est pas mentionnée dans le Vidal®.</p>
<p>CONDUITE A TENIR</p>	<p>Il serait nécessaire de prévoir une surveillance plus rapprochée de l'INR chez les patients traités par AVK et lactulose, en particulier chez les sujets âgés.</p>



- Compétition au niveau d'un transporteur

La lévodopa (MODOPAR[®], SINEMET[®], STALEVO[®]) est un acide aminé, précurseur de la dopamine. Elle traverse la barrière hémato-encéphalique puis est transformée dans le tissu cérébral en dopamine par une dopadécarboxylase. Pour éviter sa dégradation par une décarboxylation périphérique, elle est associée à un inhibiteur de la dopadécarboxylase, tel que le bensérazide ou la carbidopa.

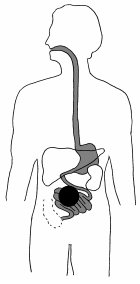
La lévodopa est indiquée dans le traitement de la maladie de Parkinson et des syndromes parkinsoniens d'origine neurodégénérative [19, 47, 92].

Si dans certains ouvrages sont citées des interactions médicamenteuses de type « compétition au niveau d'un transporteur lors de la résorption », ce mécanisme d'action est fort peu décrit dans la littérature. Seuls quelques articles anciens rapportent ce type d'interaction médicamenteuse à travers l'exemple de l'association « lévodopa / acides aminés ».

Ainsi, Wade [100] a démontré en 1973 lors d'une étude sur des rats que la résorption de la L-dopa s'effectuait par un mécanisme de transport actif dans l'intestin. L'isomère L serait mieux résorbé que l'isomère S et la L-dopa traverserait la barrière intestinale contre un gradient de concentration, par l'intermédiaire d'un transporteur saturable. De plus, la résorption de la lévodopa serait inhibée en présence d'acides aminés comme la L-phénylalanine et la L-leucine, qui emprunteraient ce même transporteur.

Chez l'homme, Wade suppose que la lévodopa est peu résorbée dans l'estomac car les transporteurs y sont absents. La résorption intestinale de la L-dopa serait d'autre part diminuée en présence de protéines et peut-être d'autres nutriments.

A notre connaissance, cette interaction médicamenteuse de la lévodopa par compétition au niveau d'un transporteur lors de l'étape de résorption n'a pas été mise en évidence cliniquement. Elle n'est pas mentionnée dans le Vidal[®] mais il est conseillé d'administrer la L-dopa à distance des repas (au moins une demi-heure avant ou 1 heure après le repas).



- Destruction de la flore intestinale et perturbation du cycle entéro-hépatique

La diminution d'efficacité des contraceptifs oraux lors d'un traitement prolongé par antibiotiques à large spectre est classiquement citée comme interaction médicamenteuse. Cette interaction s'expliquerait par la destruction de la flore intestinale avec perturbation du cycle entéro-hépatique de l'éthinylestradiol.

En effet, l'éthinylestradiol est excrété dans la bile sous forme conjuguée inactive et non absorbable. Les enzymes de la flore intestinale déconjuguent les métabolites et libèrent l'éthinylestradiol pour qu'il soit réabsorbé par l'intestin grêle. Si des antibiotiques détruisent la flore intestinale responsable de la déconjugaison de ces métabolites, la concentration plasmatique d'éthinylestradiol peut en théorie diminuer [33].

Les auteurs du « Supplément Interactions Médicamenteuses » de la revue Prescrire parlent d'un « faux problème ». Ils affirment que si des réductions de la flore bactérienne intestinale sont susceptibles de diminuer la circulation entéro-hépatique et de réduire l'efficacité contraceptive des estroprogestatifs, les études cliniques n'étayaient pas cette théorie. Ils pensent par conséquent que les recommandations de prudence vis-à-vis de cette interaction sont excessives [19].

Ainsi, en 1994, Miller [77] réalisait une revue des données disponibles dans la littérature internationale relatives à l'association « contraceptif oral / antibiotiques ».

Son étude faisait suite au cas clinique suivant : il s'agissait d'une femme de 38 ans traitée pendant 10 jours par céfadroxil pour un eczéma impétiginisé. Trois mois plus tard, elle menaçait de porter plainte contre son médecin car elle était enceinte alors qu'elle prenait un contraceptif estroprogestatif. Mais l'échographie datait la conception de l'enfant 6 à 8 semaines après la prise de l'antibiotique, ce qui réfutait l'hypothèse d'une interaction entre la céphalosporine et le contraceptif hormonal.

Dans la littérature, les différents mécanismes impliqués dans cette interaction médicamenteuse sont outre la perturbation du cycle entéro-hépatique, une augmentation de l'élimination fécale, une augmentation de la fixation aux protéines plasmatiques, une diminution de la fixation aux récepteurs cellulaires, une inhibition ou une induction enzymatique et une augmentation de l'excrétion urinaire.

A la lecture des données de la littérature, Miller proposait une classification des antibiotiques en 3 catégories :

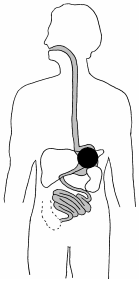
- les antibiotiques à risque de diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux : dans cette catégorie seule la rifampicine est maintenue, pour son effet inducteur enzymatique (cf IMPLANON / rifampicine).

- les antibiotiques associés à 3 cas ou plus, dans la littérature, d'échec d'une contraception orale : amoxicilline, ampicilline, métronidazole et tétracyclines.

- les antibiotiques associés à au moins 1 cas d'inefficacité contraceptive : clindamycine, dapsons, érythromycine, griséofulvine, isoniazide, phénoxyéthylpénicilline et triméthoprime.

Pour les deux dernières catégories d'antibiotiques, Miller jugeait qu'il n'était pas nécessaire d'utiliser un contraceptif local en complément de la contraception orale. Les patientes devraient uniquement informer leur médecin en cas de diarrhées ou métrorragies. Les auteurs de la revue Prescrire rejoignent donc la position de Miller.

1.1.2. Augmentation ou accélération de la résorption digestive d'un médicament par un autre

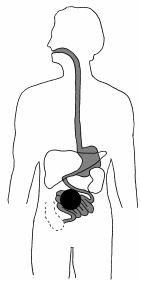


- Accélération de la vidange gastrique

<p>MEDICAMENT A</p>	<p>Le tacrolimus (PROGRAF[®]) est un immunosupresseur. Il inhibe la formation des lymphocytes cytotoxiques qui sont principalement responsables du rejet du greffon.</p> <p>Il est indiqué dans la prévention du rejet du greffon chez les transplantés hépatiques, rénaux ou cardiaques et dans le traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs.</p> <p>Il a un index thérapeutique étroit et nécessite une prescription initiale hospitalière semestrielle et une surveillance biologique étroite. Les concentrations sanguines en tacrolimus sont généralement comprises entre 5 et 15 ng/ml au cours d'un traitement d'entretien mais cette fourchette varie selon les protocoles hospitaliers et l'ancienneté des transplantations [47, 84].</p>
<p>MEDICAMENT B</p>	<p>Le métoclopramide (ANASIN METOCLOPRAMIDE[®], PRIMPERAN[®], PROKINYL LP[®], MIGPRIV[®]) est un stimulant de la motricité digestive. Ce prokinétique est un neuroleptique antagoniste de la dopamine qui prévient les vomissements par blocage des sites dopaminergiques.</p> <p>Il est indiqué dans le traitement symptomatique des nausées et vomissements, y compris les nausées et vomissements retardés induits par les antimotiles et dans les manifestations dyspeptiques pouvant être liées à un trouble de la motricité digestive [47].</p>
<p>CAS CLINIQUE</p>	<p>Prescott [84] a décrit en 2004 un cas de surdosage en tacrolimus compliqué d'une nécrose tubulaire rénale aiguë, après instauration concomitante d'un traitement anti-émétique par métoclopramide.</p> <p>Une femme de 52 ans était traitée depuis environ 3 ans ½ par tacrolimus</p>

	<p>dans les suites d'une transplantation hépatique lorsqu'elle était hospitalisée (J 0) pour un rejet du greffon lié à un sous-dosage en tacrolimus avec une concentration plasmatique en immunosuppresseur inférieure à 2 ng/ml (valeurs normales chez cette patiente comprises entre 5 et 10 ng/ml).</p> <p>Malgré l'augmentation de la posologie en tacrolimus (de 7 mg 2x/j à 28 mg 2x/j) et l'administration concomitante d'inhibiteurs enzymatiques du CYP 3A4 (cimétidine puis kétoconazole), la concentration plasmatique en tacrolimus se maintenait dans la zone infrathérapeutique.</p> <p>Parallèlement, la patiente était traitée par prednisone (depuis 3 ans ½), sirolimus (depuis 6 mois), kétoconazole (depuis J 11), mycophénolate mofétil (depuis J 11), acide ursodésoxycholique, lévofloxacine, métronidazole, oméprazole, pantoprazole et ranitidine.</p> <p>A J 14, un traitement par métoprolol était instauré pour des nausées et vomissements à la posologie de 40 mg/j puis, à J 19, augmenté à la posologie de 80 mg/j. L'ondansétron était également ajouté.</p> <p>A J 20, la concentration plasmatique en tacrolimus s'élevait à 5,6 ng/ml et à J 21, à plus de 30 ng/ml, ce qui nécessitait la diminution de la posologie en tacrolimus (20 mg 2x/j).</p> <p>A J 23, malgré cette diminution, la patiente présentait des signes cliniques de surdosage. De plus, la biologie retrouvait une insuffisance rénale évocatrice d'une nécrose tubulaire rénale aiguë. Le tacrolimus et le kétoconazole étaient arrêtés.</p> <p>A J 25, le sirolimus et le mycophénolate mofétil étaient à leur tour arrêtés. La fonction rénale s'améliorait et la concentration plasmatique en tacrolimus commençait à chuter.</p> <p>A J 27, le tacrolimus était réintroduit à la posologie de 4 mg 2x/j.</p> <p>A J 31, la posologie de métoprolol était diminuée à 10 mg 2x/j.</p> <p>A J 44, celle du tacrolimus était diminuée à 4 mg le matin et 3 mg le soir.</p> <p>A J 77, le métoprolol était arrêté.</p> <p>Trois mois plus tard, la concentration plasmatique en tacrolimus était stabilisée à 6,8 ng/ml à la posologie de 1 mg 2x/j.</p>
<p>MECANISME DE L'INTERACTION</p>	<p>Selon Prescott, l'augmentation de la concentration plasmatique en tacrolimus au-delà de la zone thérapeutique résulterait de l'administration</p>

	<p>concomitante de métoprocloramide et de l'immunosuppresseur.</p> <p>Après avoir écarté une interaction médicamenteuse au niveau du métabolisme du tacrolimus avec les autres médicaments de la patiente, l'auteur rappelait que les troubles de la motilité digestive diminuaient la résorption du tacrolimus. Au début du cas (J 0 – J 13), les concentrations infrathérapeutiques de tacrolimus pouvaient être mises sur le compte de troubles de la vidange gastrique. A partir de J 21, le métoprocloramide, en corrigeant ces troubles gastro-intestinaux, aurait participé au surdosage en tacrolimus. L'effet persistant de l'anti-émétique à son arrêt permettant alors de prescrire des posologies plus faibles de tacrolimus.</p> <p>D'une façon plus générale, le métoprocloramide améliore la résorption digestive du tacrolimus. Il stimule le sphincter gastro-œsophagien, accélère la vidange gastrique et donc la résorption de l'immunosuppresseur au niveau de l'intestin grêle. L'activité du tacrolimus est alors plus importante [19].</p>
<p>NIVEAU DE CONTRAINTES VIDAL®</p>	<p>L'association « tacrolimus / métoprocloramide » n'est pas mentionnée dans le Vidal®.</p>
<p>CONDUITE A TENIR</p>	<p>Lorsque le métoprocloramide est administré chez des patients présentant des troubles de la motricité gastrique et traités par tacrolimus et molécules apparentées, la surveillance des concentrations plasmatiques de l'immunosuppresseur devrait être renforcée afin de diminuer les risques de toxicité.</p>



- Ralentissement du péristaltisme intestinal

Les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (antiparkinsoniens, antispasmodiques, bronchodilatateurs et antitussifs atropiniques, antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques phénothiaziniques, antihistaminiques H1) et les opiacés (morphine, lopéramide, codéine, tramadol, dextropropoxyphène, méthadone, fentanyl, etc) diminuent le péristaltisme intestinal. Ils augmentent donc le temps de contact avec la muqueuse intestinale des médicaments coprescrits et augmentent ainsi leur résorption [19, 27, 36, 79].

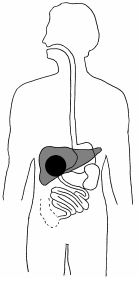
1.2. Interactions pharmacocinétiques au cours de l'étape de distribution

<p>MEDICAMENT A</p>	<p>Le piroxicam (BREXIN[®], CYCLADOL[®], FELDENE[®], PROXALYOC[®]) est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) du groupe des oxicams dont les propriétés antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire et anti-agrégante sont liées à l'inhibition des cyclo-oxygénases.</p> <p>Depuis fin 2007, son indication est restreinte au traitement symptomatique de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde ou de la spondylarthrite ankylosante. De plus, il ne doit pas être utilisé en traitement de première intention.</p> <p>Le piroxicam est fixé à 99 % à l'albumine plasmatique [8, 47, 92].</p>
<p>MEDICAMENT B</p>	<p>L'acénocoumarol (MINISINTROM[®], SINTROM[®]) est un antivitamine K (AVK). Il inhibe la synthèse hépatique de plusieurs facteurs de coagulation vitamine K-dépendants.</p> <p>Il est indiqué dans le traitement et la prévention des thromboses veineuses et embolies pulmonaires, ainsi que dans la prévention des complications thrombo-emboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes et dans l'infarctus du myocarde.</p> <p>Ce principe actif est également fortement lié à l'albumine plasmatique : 97% [47].</p>
<p>CAS CLINIQUE</p>	<p>Desprez [46] a publié en 1992 le cas d'une hémorragie digestive favorisée par une hypocoagulation excessive lors d'une association : « piroxicam / acénocoumarol ».</p> <p>Un homme de 48 ans suivait depuis 3 ans un traitement par digitalique et acénocoumarol (4 mg/j) pour une fibrillation auriculaire compliquant une maladie mitrale. Le dernier INR, datant d'un mois, était à 2,2.</p> <p>Trois jours après le début d'un traitement par piroxicam, celui-ci étant prescrit pour un traumatisme mineur de la cheville, le patient était hospitalisé pour hématomèse et méléna. A l'examen d'entrée, on notait une tachyarythmie (136/min) et une hypotension artérielle (90/60 mmHg). Son</p>

	<p>taux d'hémoglobine était à 7,3 g/dl, l'INR à 6,5 et le temps de céphaline activé à 76 secondes pour un témoin à 32 secondes. En outre, une endoscopie œsogastro-duodénale mettait en évidence une hernie hiatale par glissement et une ulcération intraherniaire recouverte d'un caillot frais. Aucune modification du régime alimentaire et aucune autre prise médicamenteuse récente, en dehors du piroxicam, n'étaient retrouvées. De même, une pathologie hépatique intercurrente était écartée.</p> <p>La prise d'AVK était immédiatement interrompue et l'évolution favorable, sans récurrence hémorragique, après traitement symptomatique (perfusion de PPSB, de culots globulaires et utilisation d'antihistaminiques H2 par voie parentérale). La réintroduction de l'anticoagulant à la posologie initiale permettait, par la suite, d'obtenir un INR à 2,4 [48].</p>
<p>MECANISMES DE L'INTERACTION</p>	<p>Chez ce patient, une hernie hiatale était compliquée d'hémorragie digestive par ulcération. Non seulement l'AINS a un potentiel gastrottoxique mais son association avec un AVK a très certainement favorisé une hypocoagulation excessive. La chronologie des événements, l'absence d'autres étiologies et la réintroduction de l'anticoagulant, sans ré-induction de l'effet indésirable, confortent cette hypothèse.</p> <p>Selon Desprez, le mécanisme d'interaction le plus probable est une compétition entre ces deux médicaments au niveau de la fixation à l'albumine plasmatique, aboutissant à une augmentation de la fraction libre de l'acénocoumarol.</p> <p><i>L'AINS prive la muqueuse gastrique de l'effet cytoprotecteur des prostaglandines en inhibant leur synthèse. En outre, il s'oppose à la synthèse plaquettaire du thromboxane A2 (aux effets pro-agrégants). Il favorise donc les microsaignements et les ulcères gastroduodénaux.</i></p> <p><i>L'AVK, en plus d'être fortement lié aux protéines plasmatiques, a une marge thérapeutique étroite. Lorsqu'il est associé à l'AINS, sa forme libre croît dans le sang et l'effet anticoagulant est potentialisé. Les microsaignements peuvent alors se transformer en saignements plus importants [43].</i></p>

	L'autre hypothèse évoquée est une interaction du piroxicam sur le métabolisme de l'AVK. Bonnabry [35] étaye cette hypothèse après avoir mis en évidence une diminution de la clairance de l'acénocoumarol par le piroxicam.
NIVEAU DE CONTRAINTE VIDAL®	Contre-indication. <i>Remarque : Jusqu'à la parution en décembre 2007 de la lettre aux professionnels de santé de l'AFSSAPS, mentionnant les modifications des RCP des spécialités contenant du piroxicam, l'association « piroxicam / acénocoumarol » était déconseillée. Depuis, l'item « utilisation concomittante d'anticoagulants » a été ajouté à la rubrique des contre-indications de l'anti-inflammatoire.</i>
CONDUITE A TENIR	L'association « piroxicam / acénocoumarol » est contre-indiquée.

1.3. Interactions pharmacocinétiques au cours de l'étape de métabolisme



1.3.1. Induction enzymatique

CAS CLINIQUE 1

<p>MEDICAMENT A</p>	<p>L'IMPLANON[®] est un implant non biodégradable destiné à un usage sous-cutané. Il contient de l'étonogestrel, un progestatif qui inhibe l'ovulation et entraîne des modifications de la glaire cervicale.</p> <p>L'IMPLANON[®] est un contraceptif destiné aux femmes entre 18 et 40 ans. Il doit être remplacé tous les 3 ans [47].</p>
<p>MEDICAMENT B</p>	<p>La rifampicine (RIFADINE[®], RIMACTAN[®], RIFINAH[®], RIFATER[®]) est un antibiotique de la famille des rifamycines.</p> <p>Elle est indiquée dans le traitement préventif et curatif des tuberculoses, et dans le traitement d'autres infections à mycobactéries atypiques, de la lèpre, de la brucellose, de certaines infections graves et dans la prophylaxie des méningites à méningocoques [47].</p>
<p>CAS CLINIQUE</p>	<p>Bacon et Mina [29] ont rapporté en 2006 un cas de grossesse lors d'une association « étonogestrel / rifampicine ».</p> <p>Un implant IMPLANON[®] était inséré chez une femme de 29 ans le 29 janvier 2002. La patiente était en bonne santé et son seul traitement était de la clindamycine (300 mg 2x/j) pour une hidrosadénite.</p> <p>En mars 2004, il s'avérait nécessaire de renforcer cette antibiothérapie en ajoutant un traitement par rifampicine (300 mg 2x/j).</p> <p>6 mois plus tard, la patiente apprenait qu'elle était enceinte de 5 semaines.</p>
<p>MECANISME DE L'INTERACTION</p>	<p>Les auteurs expliquent que l'administration de la rifampicine a entraîné la perte d'efficacité de l'implant. En effet, la rifampicine est un inducteur enzymatique de plusieurs iso-enzymes du cytochrome P450. L'étonogestrel étant plus fortement dégradé par les enzymes hépatiques, il ne pouvait plus jouer correctement son rôle de contraceptif.</p>

	<i>Remarque : l'effet inducteur de la rifampicine s'observe dès la posologie de 600 mg/j. Il se développe en quelques jours, atteint son maximum en 3 semaines environ et se maintient 1 à 4 semaines après l'arrêt de la rifampicine [47].</i>
NIVEAU DE CONTRAINTE VIDAL®	Association déconseillée.
CONDUITE A TENIR	Il est recommandé d'utiliser une méthode contraceptive mécanique en complément d'IMPLANON® pendant la durée du traitement par rifampicine et pendant 28 jours après l'arrêt de cet antibiotique. Si la femme doit être traitée à long terme avec l'inducteur enzymatique, il est alors conseillé de retirer l'implant et de prescrire une méthode contraceptive non-hormonale [29, 47].

CAS CLINIQUE 2

MEDICAMENT A	<p>Le millepertuis ou St John's wort ou <i>Hypericum perforatum</i> (MILDAC®, PROSOFT®, ELUSANES MILLEPERTUIS®, ARKOGELULES MILLEPERTUIS®) est une plante herbacée dont on récolte les sommités fleuries.</p> <p>Il est traditionnellement utilisé en allopathie, phytothérapie ou homéopathie, dans le traitement de la dépression [47].</p>
MEDICAMENT B	<p>La ciclosporine (NEORAL®, SANDIMMUN®), de part son action inhibitrice dose-dépendante sur la prolifération lymphocytaire T, est un puissant agent immunosuppresseur.</p> <p>Elle est utilisée dans la prévention et le traitement du rejet de greffes d'organes et à moindre posologie dans le traitement d'affections dysimmunitaires.</p> <p>Elle a un index thérapeutique étroit et nécessite une prescription initiale hospitalière semestrielle et un suivi plasmatique régulier. La valeur de la concentration minimale de ciclosporine doit se situer dans une fourchette comprise entre 100 et 300 ng/ml dans le sang total [47].</p>
CAS CLINIQUE	Ruschitza [88] a rapporté en 2000 la survenue de signes de rejet aigu lors

	<p>de l'association médicamenteuse « millepertuis / ciclosporine », chez deux greffés cardiaques.</p> <p>Il s'agissait de 2 hommes âgés de 61 et 63 ans qui avaient bénéficié d'une transplantation cardiaque, respectivement 11 et 20 mois auparavant. Leur traitement anti-rejet comprenait ciclosporine (125 mg x 2/j), azathioprine (100 et 125 mg/j) et des corticoïdes à faible posologie. Depuis l'instauration du traitement immunosuppresseur, aucun des 2 patients n'avait jusque-là présenté de signe de rejet et les concentrations plasmatiques de ciclosporine étaient stables.</p> <p>Dans les deux cas, 3 semaines après l'introduction d'un extrait de millepertuis pour des manifestations dépressives bénignes (en automédication ou sur prescription médicale), les ciclosporinémies chutaient en-dessous des valeurs normales (Figure 4) et des biopsies endomyocardiques objectivaient des signes de rejet aigu. L'arrêt du millepertuis était suivi d'un retour à la situation antérieure.</p>
<p>MECANISMES DE L'INTERACTION</p>	<p>Selon l'auteur, cette interaction résulterait d'une induction enzymatique, par certains composants du millepertuis, du cytochrome P450 et notamment de l'iso-enzyme 3A4 par laquelle est métabolisée la ciclosporine. Il en découlerait une chute brutale de la concentration plasmatique de ciclosporine.</p> <p>Par ailleurs, l'activation des protéines de transport intestinales (glycoprotéine P) par le millepertuis pourrait aussi contribuer à une diminution de la biodisponibilité de la ciclosporine par voie orale.</p>
<p>NIVEAU DE CONTRAINTE VIDAL®</p>	<p>Contre-indication.</p>
<p>CONDUITE A TENIR</p>	<p>Le millepertuis expose à un risque de sous-dosage de certains médicaments à marge thérapeutique étroite ou sensibles aux inducteurs enzymatiques telle la ciclosporine. Par conséquent, les patients traités par cet immunosuppresseur doivent savoir qu'un risque de rejet de leur greffe peut survenir même avec des extraits de plante de « bonne réputation ».</p> <p>En cas d'association fortuite, il ne faut pas interrompre brutalement la prise de millepertuis, mais contrôler les concentrations sanguines de l'immunosuppresseur avant puis après l'arrêt du millepertuis [47].</p>

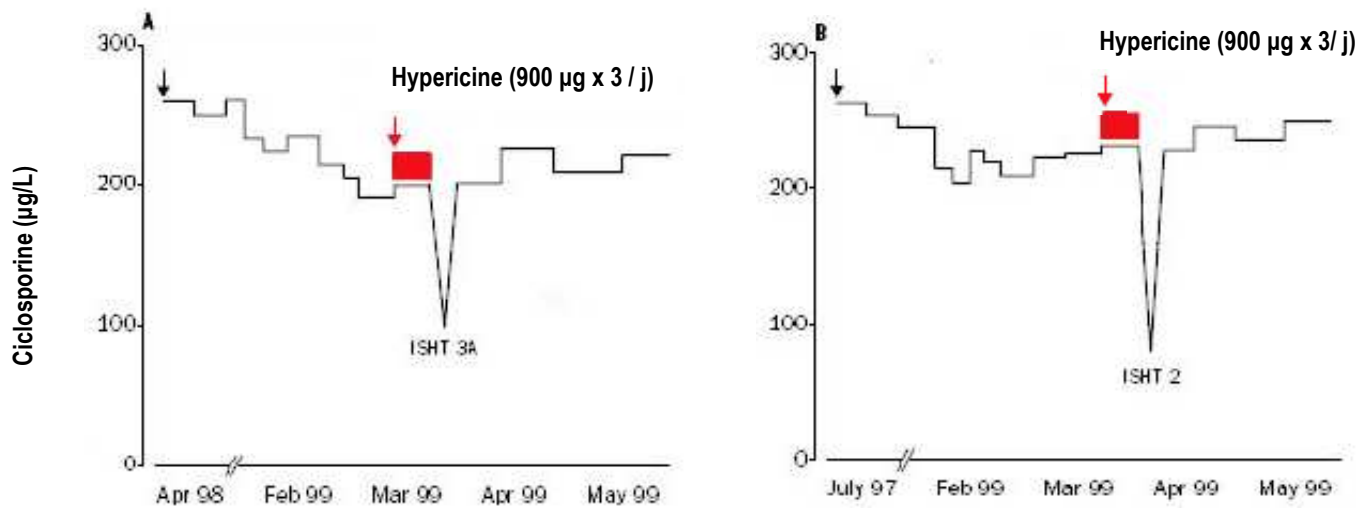
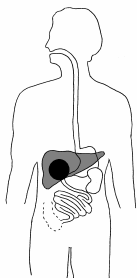


Figure 4 : d'après [88].

Ciclosporinémie chez les deux greffés cardiaques.



1.3.2. Inhibition enzymatique

CAS CLINIQUE 1 : Compétition métabolique entre deux médicaments

<p>MEDICAMENT A</p>	<p>Le tramadol (CONTRAMAL[®], MONOALGIC[®], MONOCRIXO[®], TAKADOL[®], TOPALGIC[®], ZAMUDOL[®], IXPRI[®], ZALDIAR[®]) est un analgésique opioïde d'action centrale. Cet antalgique de pallier II agit par fixation sur les récepteurs morphiniques μ et par inhibition du recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine.</p> <p>Il est indiqué dans le traitement des douleurs modérées à intenses [47].</p>
<p>MEDICAMENT B</p>	<p>La fluindione (PREVISCAN[®]) est un antivitamine K (AVK). Cet antithrombotique inhibe la synthèse hépatique des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants : facteurs II, VII, IX et X.</p> <p>Elle est indiquée dans la prévention des cardiopathies emboligènes et de la récurrence d'infarctus du myocarde et dans le traitement curatif et préventif des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire.</p> <p>En outre, elle est fortement liée à l'albumine plasmatique : 97 % [47].</p>
<p>CAS CLINIQUE</p>	<p>Paganelli [82] a observé en 2003 une augmentation de l'INR lors d'une association « tramadol / fluindione ».</p> <p>Une femme de 73 ans était traitée depuis plusieurs années par furosémide et par fluindione pour une prothèse valvulaire mitrale et depuis 7 jours par tramadol (50 mg 3x/j) pour des douleurs musculaires et articulaires.</p> <p>Elle était hospitalisée pour un exanthème prurigineux. Au bilan biologique, l'INR était à 9,8.</p> <p>5 jours après l'arrêt de la fluindione et du tramadol, l'exanthème avait disparu et l'INR était à 2,5. La reprise de l'AVK à la posologie antérieure n'occasionnait plus de variation de l'INR sur un suivi de 2 mois.</p>
<p>MECANISME DE L'INTERACTION</p>	<p>Selon Paganelli, il s'agirait vraisemblablement d'une potentialisation de l'action anticoagulante de la fluindione par le tramadol, en raison de l'introduction récente de l'antalgique et en l'absence de toute autre modification du traitement antérieur.</p> <p>Le tramadol étant faiblement lié aux protéines plasmatiques (20 %), une</p>

	<p>augmentation de la forme libre de fluindione par défixation protéique est peu probable.</p> <p>L'hypothèse envisagée pourrait être, comme avec les coumariniques, celle d'un défaut d'activité d'origine génétique du CYP 2D6, enzyme fortement impliquée dans le métabolisme du tramadol, avec détournement du métabolisme de ce dernier vers une voie enzymatique compensatoire, commune à celle de l'AVK. La compétition qui en résulterait serait à l'origine d'un défaut d'élimination de l'AVK.</p> <p>Tramadol et fluindione subissent une métabolisation hépatique impliquant les enzymes du cytochrome P450. L'hypothèse envisagée est celle d'une compétition entre les deux molécules au niveau de ces enzymes.</p>
NIVEAU DE CONTRAINTE VIDAL®	L'association « tramadol / fluindione » n'est pas mentionnée dans le Vidal® mais l'association « tramadol / warfarine » est à prendre compte en raison de l'augmentation de l'INR et de l'apparition d'ecchymoses chez certains patients.
CONDUITE A TENIR	En cas d'association « tramadol / fluindione », une surveillance rapprochée de l'INR doit être effectuée.

CAS CLINIQUE 2 : Action d'un inhibiteur enzymatique

MEDICAMENT A	<p>L'atorvastatine (TAHOR®, CADUET®) est un inhibiteur de l'HMG Co-A réductase, enzyme dont l'activité est précoce dans la synthèse du cholestérol.</p> <p>Elle est utilisée comme hypocholestérolémiant et hypotriglycéridémiant [43, 47].</p>
MEDICAMENT B	<p>Le fluconazole (BEAGYNE®, TRIFLUCAN®) est un agent antifongique azolé, actif sur les levures <i>Candida</i> et <i>Cryptococcus</i>.</p> <p>Il est indiqué dans les candidoses oropharyngées, œsophagiennes, et systémiques à souches sensibles ainsi que dans les cryptococcoses, y compris neuroméningées [47, 83].</p>
CAS CLINIQUE	Kahri [71] a décrit en 2005 un cas de rhabdomyolyse d'évolution fatale, après association d'atorvastatine et de fluconazole.

Un homme de 76 ans était atteint d'arythmie chronique par fibrillation auriculaire et d'un rétrécissement aortique modéré. Il avait arrêté de fumer 2 ans auparavant après 40 années de tabagisme. Dans les suites d'une intervention chirurgicale pour rupture d'anévrisme de l'aorte, il présentait une pneumonie, une thrombopénie induite par héparine (TIH) et une rhabdomyolyse transitoire avec une insuffisance rénale modérée. Bien que l'évolution fût favorable, il présentait une hyperthermie et des malaises. Une infection du greffon était alors diagnostiquée et un traitement antibiotique était instauré au long cours.

Pendant un an et demi, le patient était traité par bisoprolol (5 mg/j), digoxine (0,125 mg/j), warfarine (2,5 à 5 mg/j selon l'INR), doxycycline (150 mg/j), acide fusidique (1 g 3x/j), prednisolone (7,5 mg/j), esoméprazole (40 mg/j), pravastatine (40 mg/j) et fluconazole (150 mg/j). La créatininémie était normale. En raison d'un taux élevé de LDL-cholestérol à 3,47 mmol/l, la posologie de pravastatine était doublée à 80 mg/j. Mais devant la persistance des troubles lipidiques, l'hypolipémiant était remplacé par atorvastatine (40 mg/j) ; le taux de créatine phospho-kinase était à 58 U/l (N < 270 U/l).

Une semaine plus tard, le patient se plaignait d'une fatigue et trois semaines plus tard, il était hospitalisé pour dyspnée. Sa pression artérielle était mesurée à 100/71 mmHg. La radiographie thoracique objectivait une cardiomégalie et des signes de congestion pulmonaire. La pression partielle en oxygène était à 7,1 kPa (N = 11,0-13,3 kPa), la pression partielle en gaz carbonique à 5,6 kPa et le pH artériel à 7,41. Le taux d'hémoglobine était à 12,6 g/dl, les leucocytes à 8 600/μl, la protéine C réactive à 63 mg/l (N < 10 mg/l), la créatinine à 121 μmol/l (N = 60-100 μmol/l), les CPK à 910 U/l et leur isoforme MB à 25 μg/l (N = 0-7 μg/l), la troponine T à 0,08 μg/l et l'alanine aminotransférase à 31 U/l. L'INR était à 6,8.

Au vu d'une diminution de la diurèse, un traitement par furosémide et dopamine était instauré. Au deuxième jour d'hospitalisation, l'atorvastatine, le fluconazole, l'acide fusidique et la doxycycline étaient arrêtés. La concentration en myoglobine était alors de 16,12 μg/l. L'état du patient continuant à se dégrader, il était transféré en unité de soins intensifs

	<p>puis intubé et ventilé. Malgré un traitement intensif par hémodiafiltration et stimulants cardiaques, la myoglobine sérique continuait à croître jusqu'à atteindre la valeur de 261,07 µg/l. Le patient décédait dans un tableau de défaillance multiviscérale au huitième jour d'hospitalisation [48].</p>
MECANISME DE L'INTERACTION	<p>Selon Kahri, la rhabdomyolyse chez ce patient serait liée à une interaction médicamenteuse « atorvastatine / fluconazole ». En effet, l'auteur souligne que tant que le patient était traité par pravastatine à forte posologie et par fluconazole, le traitement était bien toléré. La pravastatine n'est pas significativement métabolisée par le cytochrome P450 et n'est donc pas susceptible d'interagir avec des inhibiteurs de CYP 3A4. Mais à partir du moment où le traitement par atorvastatine était mis en place, le patient développait progressivement une myopathie, une rhabdomyolyse et une insuffisance rénale aboutissant à une insuffisance organique multiple.</p> <p>Selon l'auteur, il est possible que les antécédents de rhabdomyolyse et d'insuffisance rénale, aient contribué à la gravité de l'interaction médicamenteuse, en prédisposant les reins du patient aux effets de la myoglobine.</p> <p><i>Les statines sont métabolisées par le foie et l'intestin (excepté la pravastatine), surtout par l'iso-enzyme majoritaire des cytochromes P450 hépatiques et intestinaux, le CYP 3A4 [43]. Le fluconazole, en inhibant le CYP 3A4, inhibe le métabolisme de l'atorvastatine, augmente sa biodisponibilité, diminue son élimination et augmente son risque de myotoxicité.</i></p>
NIVEAU DE CONTRAINTE VIDAL®	<p>Précaution d'emploi.</p> <p><i>Remarque : l'atorvastatine est contre-indiquée avec d'autres antifongiques azolés : l'itraconazole et le kétoconazole.</i></p>
CONDUITE A TENIR	<p>Au vu de ce cas, il serait souhaitable de surveiller étroitement les patients traités par atorvastatine et fluconazole et de les prévenir sur les signes annonciateurs d'une toxicité musculaire.</p>

CAS CLINIQUE 3 : Action d'un inhibiteur enzymatique

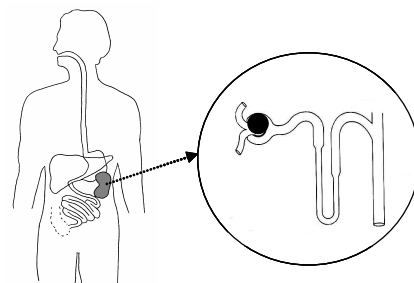
MEDICAMENT A	<p>L'ergotamine (GYNERGENE CAFEINE[®]) est un vasoconstricteur artériel dérivé de l'ergot de seigle.</p> <p>Elle est indiquée dans le traitement de la crise de migraine [47, 50].</p> <p><i>Remarque : la spécialité MIGWELL[®] citée dans l'article n'est aujourd'hui plus commercialisée.</i></p>
MEDICAMENT B	<p>La josamycine (JOSACINE[®]) est un antibiotique de la famille des macrolides.</p> <p>Elle est indiquée dans les infections des voies respiratoires, dans les infections cutanées bénignes, dans les infections stomatologiques, dans les infections génitales non gonococciques et dans la chimioprophylaxie des rechutes du rhumatisme articulaire aigu [47].</p>
CAS CLINIQUE	<p>Juge [68] a publié en 1995 un cas d'ergotisme lors d'une association « ergotamine / josamycine ».</p> <p>Une femme de 48 ans, migraineuse, s'automédiquait plusieurs fois par mois par ergotamine. Elle n'avait aucun antécédent d'hypertension artérielle et son seul traitement au long cours était la promégestone (SURGESTONE[®]).</p> <p>Le 20 juin, un traitement par josamycine (1g/j) était débuté pour une trachéite.</p> <p>Le 21 juin, 30 minutes après l'ingestion d'un comprimé du dérivé de l'ergot de seigle, survenaient un malaise, une dyspnée, des vertiges, une sensation de froid aux extrémités associés à une poussée hypertensive à 170/110 mmHg.</p> <p>Le 22 juin, les signes cliniques régressaient après un traitement symptomatique en milieu hospitalier.</p>
MECANISME DE L'INTERACTION	<p>L'auteur suspecte que la survenue des signes d'ergotisme soit liée à une interaction entre l'ergotamine et la josamycine, le traitement par josamycine seule n'ayant pas occasionné une telle symptomatologie.</p> <p>Cette interaction s'expliquerait par un phénomène d'inhibition enzymatique hépatique. La josamycine inhibe l'iso-enzyme CYP 3A4 et par là même la dégradation de l'ergotamine, qui est également métabolisée</p>

	par ce cytochrome. Il en résulterait une augmentation des concentrations plasmatiques d'ergotamine avec apparition de signes cliniques de surdosage (ergotisme médicamenteux).
NIVEAU DE CONTRAINTE VIDAL®	Contre-indication
CONDUITE A TENIR	<p>Les patients traités par des dérivés de l'ergot de seigle doivent être informés des posologies maximales et des premiers signes de surdosage : paresthésies, douleur et cyanose des extrémités, nausées et vomissements. Ils ne doivent pas associer de médicaments sans avis médical.</p> <p>Par ailleurs, lors d'un traitement par macrolide, l'ergotamine doit être interrompue et, si nécessaire, remplacée par un autre antimigraineux [19, 47, 83].</p>

1.4. Interactions pharmacocinétiques au cours de l'étape d'élimination

1.4.1. Elimination urinaire

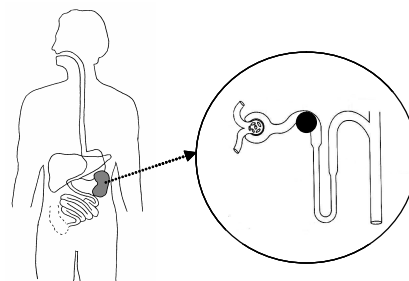
- Filtration glomérulaire



<p>MEDICAMENT A</p>	<p>Le lithium (NEUROLITHIUM[®], TERALITHE[®]) est un psychotrope, appartenant au groupe des normothymiques ou thymorégulateurs.</p> <p>Il est utilisé en raison de ses propriétés sédatives dans le traitement des états maniaques et surtout en prévention des états maniaques et dépressifs des troubles bipolaires.</p> <p>Le traitement par ce médicament, à marge thérapeutique étroite, repose sur le principe de l'imprégnation contrôlée et nécessite le dosage régulier des taux sanguins ; la lithémie minimale efficace recommandée est de 0,5 à 0,8 mmol/l [47, 92].</p>
<p>MEDICAMENT B</p>	<p>Le célécoxib (CELEBREX[®]) est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) qui inhibe sélectivement la cyclo-oxygénase-2 (COX-2). La COX-2 est responsable de la synthèse des prostaglandines à l'origine d'effets algogènes, vasodilatateurs, générateurs d'œdème et d'hyperhémie locale.</p> <p>Les coxibs n'ont pas d'effet anti-agrégant plaquettaire.</p> <p>Le célécoxib est indiqué dans le traitement symptomatique de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante [43, 47, 92].</p>
<p>CAS CLINIQUE</p>	<p>Gunja [62] a décrit en 2002 un cas d'interaction médicamenteuse entre le lithium et le célécoxib.</p> <p>Une femme de 64 ans, atteinte de troubles schizo-affectifs, était hospitalisée pour une confusion, des tremblements, une soif importante et des troubles de la marche s'aggravant depuis 2 semaines. Elle était traitée par lithium (250 mg le matin et 500 mg le soir), rispéridone (1,5 mg/j) et venlafaxine (75 mg le matin et 37,5 mg le soir). Depuis un an, la</p>

	<p>concentration plasmatique en lithium était stabilisée entre 0,4 et 0,6mmol/l. Trois mois auparavant, son médecin traitant avait ajouté un traitement par célécoxib (200 mg 2x/j) pour arthrose.</p> <p>A l'examen d'entrée, on notait des tremblements, un nystagmus dans le regard latéral ainsi qu'une déshydratation modérée. Les concentrations des électrolytes étaient de 139 mmol/l pour le sodium et de 4,9 mmol/l pour le potassium, l'urée était à 5,7 mmol/l et la créatininémie à 106 µmol/l. La concentration plasmatique en lithium s'élevait à 1,39 mmol/l. Le célécoxib et le lithium étaient arrêtés et une réhydratation par voie parentérale était instaurée.</p> <p>Une semaine plus tard, l'état neurologique de la patiente était normalisé et un traitement par valproate de sodium remplaçait le lithium [48].</p>
MECANISME DE L'INTERACTION	<p>Gunja explique le surdosage en lithium par une interaction avec le célécoxib, même si celui-ci était prescrit depuis 3 mois avant l'hospitalisation. Les autres traitements (rispéridone et venlafaxine) étaient instaurés depuis plusieurs mois et la lithémie était stable.</p> <p>L'AINS, de par son effet inhibiteur sur la synthèse intrarénale des prostaglandines (<i>qui pallient la baisse de la perfusion rénale</i>), diminue le taux de filtration glomérulaire et la clairance rénale du lithium. Il entraîne donc une augmentation de la lithémie avec un risque de surdosage [4].</p>
NIVEAU DE CONTRAINTE VIDAL®	Association déconseillée.
CONDUITE A TENIR	Si l'association ne peut être évitée, il faut surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.

- Sécrétion tubulaire

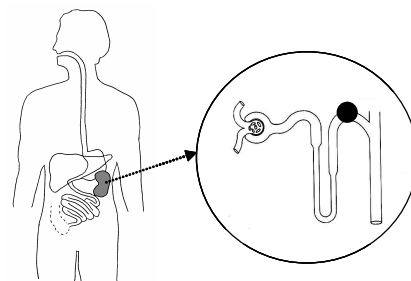


<p>MEDICAMENT A</p>	<p>Le méthotrexate (METHOTREXATE BELLON[®], NOVATREX[®]) est un antinéoplasique cytostatique qui appartient au groupe des antifolates. Il agit comme antimétabolite des acides nucléiques. C'est un inhibiteur compétitif de la dihydrofolate réductase.</p> <p>Il est utilisé, à forte posologie, en oncologie dans divers carcinomes et leucémies et, à faible posologie, en rhumatologie dans les polyarthrites rhumatoïdes et en dermatologie dans les psoriasis sévères [47, 83].</p>
<p>MEDICAMENT B</p>	<p>Le probénécide (BENEMIDE[®]) est un agent uricosurique qui inhibe la réabsorption tubulaire des urates.</p> <p>Il est indiqué dans le traitement de la goutte en l'absence d'hyperuraturie et dans l'hyperuricémie symptomatique primitive ou secondaire sans insuffisance rénale.</p> <p>Il agit également sur l'excrétion tubulaire de la pénicilline et maintient ainsi une pénicillinémie élevée, nécessaire au traitement d'endocardites d'Osler ou d'états septicémiques [47].</p>
<p>CAS CLINIQUE</p>	<p>Basin [31] a publié en 1991 le cas d'une pancytopenie sévère chez une patiente traitée par méthotrexate et probénécide.</p> <p>Une femme de 67 ans, atteinte d'une polyarthrite rhumatoïde depuis 17 ans, était hospitalisée dans un centre de rééducation. A l'entrée l'hémogramme indiquait un taux de leucocytes à 9 800/μl, de plaquettes à 555 000/μl, d'hémoglobine à 10,6 g/dl et un VGM à 71 fl. En septembre 1989, au vu de l'aggravation de sa pathologie, un traitement par méthotrexate par voie orale à la posologie de 7,5 mg/semaine était débuté.</p> <p>En novembre, la découverte d'une hyperuricémie asymptomatique, avec un taux d'acide urique sanguin à 15,6 mg/dl et urinaire à 215 mg/24h, conduisait à l'instauration d'un traitement par probénécide. La créatininémie était à 1,2 mg/dl, la clairance de la créatinine à 43 ml/min et le taux d'urée sanguine à 21 mg/dl. Très rapidement, la patiente présentait une stomatite qui régressait en deux semaines à l'arrêt du méthotrexate.</p>

	<p>Fin décembre, elle était hospitalisée pour la pose d'une prothèse de hanche. A la sortie, son traitement associait du méthotrexate (7,5 mg/semaine), du probénécide (1 g/j), de la cimétidine et un salicylé. Lors de cette hospitalisation, le taux de leucocytes était à 10 000/μl, de plaquettes à 868 000/μl, d'hémoglobine à 9,9 g/dl et d'albumine à 2,7 g/dl.</p> <p>En février, la patiente se plaignait de nouveau de lésions buccales douloureuses puis d'hémorragies gingivales et de rectorragies. A l'hémogramme, on notait une leucopénie à 1 700/μl, une thrombopénie à 13 000/μl, une anémie normocytaire avec un taux d'hémoglobine à 7,1 g/dl et un VGM à 90 fl ; le taux de réticulocytes était à 0,1 %. Le myélogramme objectivait une diminution importante des cellules hématopoïétiques, prédominant sur les cellules de la lignée myeloïde et une mégalo blastose médullaire.</p> <p>Tous les médicaments étaient alors arrêtés. L'évolution était marquée par la survenue d'une hémorragie digestive sévère, accompagnée d'une fièvre. La leucopénie et la thrombopénie continuaient à s'aggraver, nécessitant un traitement symptomatique par transfusions de plaquettes et de culots globulaires et l'utilisation d'antibiotiques à large spectre et d'acide folique. Après 5 jours d'hospitalisation, l'hémogramme se normalisait avec un taux de leucocytes à 9 200/μl, de plaquettes à 1 262 000/μl et d'hémoglobine à 10,3 g/dl.</p> <p>Deux mois après l'arrêt du méthotrexate et du probénécide, la malade étant « stabilisée » sur le plan hématologique, le traitement par méthotrexate était repris par voie intramusculaire à la posologie de 5 mg/semaine. Par la suite et avec un recul de 5 mois, aucun signe clinique de toxicité n'était noté. Le probénécide n'était pas réintroduit [48].</p>
<p>MECANISMES DE L'INTERACTION</p>	<p>Devant ce cas, Basin évoque l'aggravation de la toxicité hématologique du méthotrexate par le probénécide. Il n'écarte pas les autres facteurs de risque (insuffisance rénale, utilisation de salicylés et hypoalbuminémie) mais il juge que le probénécide est l'élément qui a joué le plus grand rôle dans l'élévation de la toxicité hématologique du méthotrexate.</p> <p>L'association des deux produits conduisait à une pancytopénie sévère avec mise en jeu du pronostic vital. Les résultats du myélogramme montrant des</p>

	<p>modifications des mégalo­blastes étaient cohérents avec la carence en acide folique due au méthotrexate. La hausse du VGM de 71 fl (à l'introduction du traitement) à 90 fl (au moment de la pancytopénie) confirmait cette hypothèse. A l'arrêt des médicaments et avec administration d'acide folique, l'hémogramme se normalisait en 5 jours.</p> <p>Le probénécide inhibe la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate. En outre, il déplace le méthotrexate de ses sites de liaison aux protéines plasmatiques et il inhibe son élimination hépatique. Le probénécide entraîne donc une élévation de la concentration sanguine du méthotrexate et peut ainsi potentialiser sa toxicité hématologique.</p>
<p>NIVEAU DE CONTRA­INTE VIDAL®</p>	<p>Contre-indication.</p>
<p>CONDUITE A TENIR</p>	<p>L'association « méthotrexate / probénécide » est contre-indiquée.</p>

- Réabsorption tubulaire



La carambole est le fruit comestible d'une plante tropicale d'origine asiatique, le carambolier (*Averrhoa carambola*), de la famille des Oxalidaceae. Ce fruit est une baie de forme côtelée, croquante, au goût aromatique, acidulé et frais, utilisé en l'état ou en jus dans des pâtisseries, confiseries, boissons, etc.

En médecine traditionnelle, la carambole est utilisée en Chine et en Malaisie pour lutter contre les maux de tête, la toux et la fatigue et en Inde pour stopper les hémorragies ; en médecine populaire, ce fruit est consommé uniquement pour ses propriétés laxatives et pour « laver » le corps après des excès de table.

La carambole est riche en acides organiques non volatils, ce qui explique sa saveur acide. L'acide oxalique est la molécule majoritaire de la carambole. Il semblerait que cet acide fort soit neurotoxique et que les cristaux d'oxalate de calcium soient néphrotoxiques.

En effet, de nombreuses observations liées à la toxicité rénale et neurologique de la carambole peuvent être retrouvées dans la littérature, essentiellement chez des patients atteints d'une insuffisance rénale sévère ou terminale. Les principaux signes cliniques de toxicité sont un hoquet persistant, des vomissements et des troubles de la conscience. Les manifestations biologiques sont évocatrices d'une insuffisance rénale aiguë : acidose métabolique et élévation de la créatininémie jusqu'à 1500 $\mu\text{mol/l}$.

CAS CLINIQUE

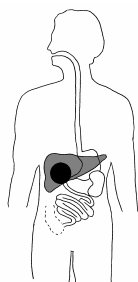
Ragoucy-Sengler [85] a rapporté en 2007 le cas d'un homme de 47 ans atteint d'une hypertension artérielle et d'une insuffisance rénale chronique modérées. Sa créatininémie de base était à 170 $\mu\text{mol/l}$ (N = 44-80 $\mu\text{mol/l}$),

Dix jours après la consommation de jus de carambole, le patient était hospitalisé pour insuffisance rénale sévère avec une créatininémie à 1500 $\mu\text{mol/l}$. Après alcalinisation par du bicarbonate de sodium 14 ‰, une amélioration de la fonction rénale était constatée. Cependant, 7 mois après le début de l'intoxication, la créatininémie restait élevée (840 $\mu\text{mol/l}$), nécessitant la mise en route d'une hémodialyse en attente d'une transplantation rénale.

En cas d'intoxication à la carambole, le traitement est symptomatique et consiste en l'alcalinisation par du bicarbonate de sodium 14 %. L'acide oxalique entraîne une surcharge acide d'où une acidose métabolique toxique entraînant une insuffisance rénale aiguë.

Chez les personnes sans atteinte rénale, présentant une insuffisance rénale aiguë consécutive à l'association d'une déshydratation et de la consommation importante de jus non dilué de carambole, la récupération sans séquelles après une prise en charge adaptée est observée en 2 à 15 jours.

Chez les patients avec atteinte rénale préexistante, l'évolution est variable en fonction du degré de la maladie rénale chronique. On peut parfois observer une amélioration mais sans retour à la fonction rénale antérieure à la consommation de carambole.



1.4.2. Elimination hépatique

<p>MEDICAMENT A</p>	<p>Le nadolol (CORCARD[®]) et le propranolol (AVLOCARDYL[®]) sont deux bêtabloquants non cardio-sélectifs sans activité sympathomimétique intrinsèque (ASI). Le premier est éliminé principalement par les reins et le second par le foie.</p> <p>Ils sont indiqués dans la prophylaxie des crises d'angor d'effort, dans le traitement de l'hypertension artérielle, des troubles du rythme supraventriculaires ou ventriculaires, des signes fonctionnels des cardiomyopathies obstructives et des manifestations cardiovasculaires des hyperthyroïdies [47].</p>
<p>MEDICAMENT B</p>	<p>La lidocaïne est un anesthésique local (MESOCAINE[®], XYLOCAÏNE[®]) et un anti-arythmique de classe I b (XYLOCARD[®]). Elle est éliminée essentiellement par métabolisation au niveau hépatique.</p> <p>Ses propriétés anti-arythmiques ne sont utilisées qu'en milieu hospitalier dans le traitement et la prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire menaçant le pronostic vital, notamment à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.</p> <p>Ses propriétés anesthésiques sont utilisées dans les anesthésies locales par infiltration, dans les anesthésies loco-régionales par voie intraveineuse et dans les infiltrations intra ou péri-articulaires [47].</p> <p>Notre propos ne concernera que la lidocaïne administrée par voie intraveineuse.</p>
<p>ETUDE</p>	<p>Schneck [90] a publié en 1984 un travail relatif aux effets du nadolol et du propranolol sur la clairance plasmatique de la lidocaïne.</p> <p>Trois femmes et trois hommes, en bonne santé, d'âge moyen 29 ans et de poids moyen 73,6 kg étaient inclus dans l'étude. Le flux sanguin hépatique était déterminé à partir de la clairance plasmatique du vert d'indocyanine, colorant exclusivement éliminé par le foie sans conjugaison ni cycle entéro-hépatique. Il était administré aux sujets 3 perfusions de lidocaïne</p>

	<p>(2 mg/min) : une de contrôle, une après 3 jours de traitement par nadolol (160 mg/j) et une après 3 jours de traitement par propranolol (80 mg toutes les 8 h).</p> <p>Lorsque la lidocaïne était perfusée seule, le débit sanguin hépatique n'était pas modifié (1275 ± 77 ml/min). Par contre, le nadolol (902 ± 102 ml/min) et le propranolol (957 ± 119 ml/min) diminuaient le débit sanguin hépatique de façon presque identique. De plus, ils augmentaient les concentrations plasmatiques de la lidocaïne à l'état d'équilibre de 29 et 20% respectivement et diminuaient sa clairance plasmatique de 16 et 17 % respectivement. Enfin, ils augmentaient le coefficient d'extraction hépatique mais ne modifiaient pas la clairance intrinsèque de la lidocaïne.</p>
MECANISME DE L'INTERACTION	<p>Le nadolol et le propranolol diminuent la clairance plasmatique de la lidocaïne, et ce, de façon équivalente. Le fait que le premier soit éliminé dans l'urine sous forme inchangée et que le second soit transformé au niveau hépatique n'induit pas de différence. De plus, le propranolol ne diminue pas la clairance intrinsèque de la lidocaïne. Ces notions permettent d'écarter l'hypothèse d'une inhibition du métabolisme hépatique de la lidocaïne. Si le propranolol devait inhiber le métabolisme de la lidocaïne, la clairance intrinsèque de celle-ci aurait diminué.</p> <p>Schneck réfute également l'hypothèse d'une compétition entre la lidocaïne et les bêtabloquants au niveau des sites de liaisons aux protéines plasmatiques, le déplacement de la lidocaïne devant entraîner une augmentation de sa clairance.</p> <p>L'auteur conclut donc que les bêtabloquants diminuent le débit sanguin hépatique, avec pour conséquence une diminution de la clairance hépatique de la lidocaïne.</p> <p><i>Remarque :</i> le risque de cette interaction est une prolongation des effets de la lidocaïne avec majoration possible des effets indésirables neurologiques et cardiaques [47].</p>
NIVEAU DE CONTRAINTE VIDAL®	Précaution d'emploi.
CONDUITE A TENIR	Lors d'une association « bêtabloquant sans ASI / lidocaïne en IV », une surveillance clinique et électrocardiographique doit être envisagée. De

	plus, les concentrations plasmatiques de lidocaïne peuvent être contrôlées pendant et après le traitement bêtabloquant avec adaptation de la posologie de lidocaïne si besoin [47].
--	---

2. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES PHARMACODYNAMIQUES

2.1. Interactions pharmacodynamiques directes

2.1.1. Fixation des médicaments sur le même site récepteur

- Antagonisme compétitif

MEDICAMENT A	<p>La clonidine (CATAPRESSAN[®]) est un antihypertenseur d'action centrale. C'est un dérivé alpha-2 sympathomimétique qui entraîne une baisse du tonus sympathique périphérique et de la tension artérielle avec bradycardie modérée.</p> <p>Elle est indiquée dans le traitement de l'hypertension artérielle [47, 50].</p>
MEDICAMENT B	<p>La mirtazapine (NORSET[®]) est un antidépresseur antagoniste alpha-2 présynaptique d'action centrale qui augmente la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique.</p> <p>Elle est indiquée dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs [47].</p>
CAS CLINIQUE	<p>Troncoso [94] a rapporté en 2004 un cas de poussée hypertensive mettant en jeu le pronostic vital du patient lors d'une association « clonidine / mirtazapine ».</p> <p>Un homme de 53 ans, aux antécédents de troubles dépressifs majeurs, de stress post-traumatique, d'intoxication éthylique, d'hypertension artérielle et d'hépatite C, était traité par clonidine (0,4 mg toutes les 8 heures), lisinopril (40 mg 2x/j) et métoprolol (50 mg 2x/j). Il était hospitalisé en unité psychiatrique pour un sevrage alcoolique. Un traitement par témazépam, à posologies dégressives sur 4 jours, était instauré. Par ailleurs, était débuté pour sa dépression un traitement par mirtazapine à la posologie de 30 mg/j de J 1 à J 3 puis à 45 mg à partir de J 4.</p> <p>A J 4 et 2 h 30 après la prise de mirtazapine, la pression artérielle s'élevait à 250/130 mmHg tandis que le patient restait asymptomatique. Il était</p>

	<p>cependant transféré dans un secteur d'urgence.</p> <p>A J 5, la pression se normalisait avec un traitement antihypertenseur par bêtabloquant (voie IV).</p>
MECANISME DE L'INTERACTION	<p>L'hypothèse de Troncoso expliquant la poussée hypertensive du patient est celle d'une interaction entre la clonidine et la mirtazapine. La clonidine est un agoniste des récepteurs alpha-2 adrénergiques alors que la mirtazapine est un antagoniste des mêmes récepteurs. Aussi, lors de l'augmentation de sa posologie, l'antidépresseur déplace la clonidine de ses récepteurs et annule l'effet antihypertenseur de celle-ci.</p>
NIVEAU DE CONTRAINTE VIDAL®	<p>L'association « clonidine / mirtazapine » est à prendre en compte dans le Vidal® et ce, dans le cadre d'une majoration de la dépression centrale, et non pour un risque d'inhibition de l'effet antihypertenseur de la clonidine. A noter cependant que cette association est mentionnée avec les antidépresseurs imipraminiques en tant qu'association déconseillée.</p>
CONDUITE A TENIR	<p>Il faut surveiller la pression artérielle des patients traités par clonidine et mirtazapine.</p>

- Augmentation des effets thérapeutiques

<p>MEDICAMENT A</p>	<p>Le sumatriptan (IMIGRANE[®], IMIJECT[®]) est un agoniste sélectif des récepteurs vasculaires 5 HT1D, administré par voie orale, nasale ou sous-cutanée. Il déclenche une vasoconstriction des vaisseaux cérébraux et inhibe la libération des neuropeptides vaso-actifs. La réponse clinique débute 10 à 15 minutes après une injection sous-cutanée.</p> <p>Il est indiqué dans le traitement de la crise de migraine sévère, lorsque les autres traitements n'ont pas été efficaces au cours des crises précédentes et dans le traitement de la crise d'algie vasculaire de la face [47, 74].</p>
<p>MEDICAMENT B</p>	<p>Le méthysergide (DESERNIL[®]) est un alcaloïde de l'ergot de seigle. C'est un vasoconstricteur, essentiellement antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5 HT2. Mais il possède aussi un effet agoniste partiel des récepteurs 5 HT1D.</p> <p>Il est indiqué dans le traitement de fond de la migraine et des algies vasculaires de la face [47, 50, 74].</p>
<p>CAS CLINIQUE</p>	<p>Liston [74] a rapporté en 1999 un cas d'infarctus du myocarde après association de sumatriptan et de méthysergide.</p> <p>Une femme de 43 ans, pré-ménopausée, avait pour antécédents une hypertension artérielle contrôlée par quinapril, une migraine sans aura traitée par méthysergide (4 mg/j) et sumatriptan (6 mg en injection sous-cutanée si besoin) et des douleurs thoraciques dont l'étiologie pouvait être liée à un reflux gastro-œsophagien.</p> <p>La prise à 12 heures d'intervalle de 2 comprimés de méthysergide ne calmant pas une nouvelle crise migraineuse, la patiente décidait alors de s'administrer 6 mg de sumatriptan par voie sous-cutanée. 10 minutes plus tard, elle présentait des douleurs thoraciques constrictives associées à une dyspnée, nécessitant à son admission à l'hôpital une intubation. L'ECG ainsi que la biologie confirmaient le diagnostic d'infarctus aigu du myocarde. Un traitement par héparine, aspirine, β-bloquant et dérivé nitré était débuté.</p> <p>La patiente affirmait n'avoir jamais utilisé méthysergide et sumatriptan</p>

	<p>simultanément mais ne pouvait pas se souvenir si ses précédentes douleurs thoraciques étaient survenues lors de la prise d'un des deux médicaments.</p> <p>En dehors d'une hypertension artérielle stable, aucun autre facteur de risque cardiovasculaire n'était retrouvé. La coronarographie révélait une sténose de 50% de la coronaire gauche avec ralentissement du flux sanguin global motivant la pose d'un stent en urgence.</p> <p>L'évolution était favorable en 3 jours avec poursuite des anti-agrégants plaquettaires et relais du métoprolol par diltiazem afin de diminuer les risques de vasoconstriction artérielle coronaire.</p>
<p>MECANISME DE L'INTERACTION</p>	<p>Liston rappelle avec ce cas le risque de déclencher un vasospasme coronarien prolongé lors de l'association « sumatriptan / dérivé de l'ergot de seigle ».</p> <p>Le sumatriptan peut entraîner dans de rares cas un vasospasme des artères coronaires ou un infarctus du myocarde. En stimulant les récepteurs sérotoninergiques 5 HT1D, il peut entraîner une vasoconstriction des coronaires. Lors de son association au méthysergide, agoniste partiel des récepteurs 5 HT1D, il y a addition des effets vasoconstricteurs et augmentation du risque et de la durée d'un vasospasme coronarien.</p> <p>L'association de médicaments possédant des propriétés agonistes 5 HT1D est d'autant plus hasardeuse que les patients sont atteints d'une hypertension artérielle non contrôlée ou d'une cardiopathie ischémique (avérée ou non).</p>
<p>NIVEAU DE CONTRAINTE VIDAL®</p>	<p>Contre-indication.</p>
<p>CONDUITE A TENIR</p>	<p>Il faut respecter un délai d'au moins 24 heures entre la prise du dérivé de l'ergot de seigle et la prise de sumatriptan. Inversement, il faut attendre au moins 6 heures après utilisation du sumatriptan avant l'administration de médicament de la famille de l'ergotamine. Il faut informer les patients qu'en cas de douleurs thoraciques, le traitement par triptan doit être interrompu, afin d'exclure toute ischémie myocardique sous-jacente [47, 74].</p>

2.1.2. Fixation des médicaments sur des récepteurs différents

- Antagonisme fonctionnel ou physiologique et augmentation des effets indésirables

MEDICAMENT A	<p>Les anticholinestérasiques : donépézil (ARICEPT[®]), galantamine (REMINYL[®]) et rivastigmine (EXELON[®]) sont des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, cholinestérase prédominante dans le cerveau. Ils facilitent la neurotransmission cholinergique en ralentissant la dégradation de l'acétylcholine libérée par les neurones cholinergiques intacts sur le plan fonctionnel.</p> <p>Ils sont indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères [47].</p>
MEDICAMENT B	<p>Les médicaments bradycardisants ralentissent les battements du cœur. On parle de bradycardie lorsque la fréquence cardiaque est inférieure à 60 contractions/minute. On trouve, entre autres, parmi les médicaments bradycardisants les bêtabloquants, certains inhibiteurs calciques (diltiazem et vérapamil), la digoxine et l'amiodarone [38, 47, 58, 76, 93].</p>
MEDICAMENT C	<p>Les médicaments anticholinergiques agissent par action compétitive au niveau des récepteurs cholinergiques. Leurs effets parasympholytiques, qui se manifestent sur de nombreux organes, sont exploités en thérapeutique avec l'atropine, la scopolamine, les antiparkinsoniens, les antispasmodiques, les bronchodilatateurs, les antitussifs et les mydriatiques atropiniques. Mais parfois, ces effets sont indésirables avec les antidépresseurs imipraminiques, les neuroleptiques phénothiaziniques, certains anti-arythmiques et certains antihistaminiques H1 [19, 38, 92, 93].</p>
ETUDE	<p>Le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Toulouse [93] a analysé puis publié en 2007 les effets indésirables imputés aux anticholinestérasiques qui ont fait l'objet d'une notification au système français de pharmacovigilance. Les principes actifs concernés étaient le donépézil, la galantamine et la rivastigmine. Ayant répertorié les effets indésirables liés à des interactions médicamenteuses, le CRPV les a alors comparés aux données du Vidal[®] 2006 et du « British National</p>

	<p>Formulary » 2006 (BNF).</p> <p>Sur les 1058 cas de déclaration spontanée signalés jusqu'au 31 mars 2006 avec les anticholinestérasiques, 376 cas (35,5 %) pouvaient contenir au moins une interaction médicamenteuse. Au final, 118 interactions étaient retenues comme étant à l'origine d'effets indésirables médicamenteux.</p> <p>La majorité des interactions était d'ordre pharmacodynamique. Les médicaments les plus fréquemment rencontrés lors de ces interactions médicamenteuses étaient les produits à visée cardiovasculaire avec les bêtabloquants, la digoxine et l'amiodarone, suivis des médicaments anticholinergiques.</p> <p>L'effet indésirable le plus fréquemment observé lors de ces interactions était un effet cardiovasculaire à type de bradycardie, de bloc auriculo-ventriculaire ou d'hypotension artérielle dans 67 cas, suivi d'un effet neurologique (confusion mentale) dans 33 cas.</p> <p>La comparaison du résumé des caractéristiques des produits montrait que le Vidal® contenait pour les 3 anticholinestérasiques une information plus exhaustive que le BNF. A noter que tant dans le Vidal® que dans le BNF, la monographie de la galantamine était celle qui contenait le plus d'informations.</p>
<p>MECANISMES DES INTERACTIONS</p>	<p><i>Les anticholinestérasiques appartiennent au groupe des médicaments à effet bradycardisant. Lorsque plusieurs médicaments bradycardisants sont associés, leurs effets indésirables s'ajoutent et le risque de bradycardie et de torsades de pointes est augmenté [19, 38].</i></p> <p>Les anticholinestérasiques et les anticholinergiques ont des effets opposés. <i>Les uns facilitent l'action de l'acétylcholine alors que les autres l'annulent.</i> L'association des deux types de médicaments favorise l'incontinence urinaire, aggrave le déficit cognitif (troubles de la mémoire, confusion, désorientation) et la démence et entraîne des troubles du comportement à type d'hallucinations, d'agitation et d'irritabilité.</p>
<p>NIVEAU DE CONTRAINTES VIDAL®</p>	<p>L'interaction avec les médicaments anticholinergiques est évoquée avec les 3 anticholinestérasiques dans le Vidal® 2008.</p>

	<p>3 anticholinestérasiques dans le Vidal[®] 2008.</p> <p>L'interaction avec les médicaments bradycardisants est évoquée dans le Vidal[®] avec la galantamine. Dans la monographie du donépézil, seule l'interaction avec les bêtabloquants est mentionnée et dans celle de la rivastigmine, aucune interaction avec un médicament bradycardisant n'est signalée.</p>
<p>CONDUITE A TENIR</p>	<p>Cette analyse des données de pharmacovigilance doit inciter à la plus grande attention en cas d'association de médicaments ayant des effets bradycardisants ou anticholinergiques aux anticholinestérasiques utilisés dans la maladie d'Alzheimer [13].</p>

- Augmentation des effets thérapeutiques

<p>MEDICAMENT A</p>	<p>L'élétriptan (RELPA[®]) est un agoniste sélectif des récepteurs sérotoninergiques vasculaires 5 HT1B et neuronaux 5 HT1D. C'est un vasoconstricteur.</p> <p>Il est utilisé dans le traitement de la phase céphalalgique de la crise de migraine avec ou sans aura [47].</p>
<p>MEDICAMENT B</p>	<p>La fluoxétine (PROZAC[®]) est un antidépresseur appartenant à la famille des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).</p> <p>Elle est indiquée dans les épisodes dépressifs majeurs, dans les troubles obsessionnels compulsifs et en cas de boulimie, en complément d'une psychothérapie. Dans cette dernière indication et à la posologie de 60 mg/j, elle diminue la fréquence des crises de boulimie, des vomissements et des prises de laxatifs [47].</p>
<p>MEDICAMENT C</p>	<p>Le millepertuis ou St John's wort ou <i>Hypericum perforatum</i> (MILDAC[®], PROSOFT[®], ELUSANES MILLEPERTUIS[®], ARKOGELULES MILLEPERTUIS[®]) est une plante herbacée dont on récolte les sommités fleuries.</p> <p>Il est traditionnellement utilisé dans les manifestations dépressives « légères » et transitoires, en allopathie, phytothérapie ou homéopathie, le plus souvent en automédication.</p>
<p>CAS CLINIQUE</p>	<p>Bonetto [34] a rapporté en 2007 un cas de syndrome sérotoninergique suivi d'une rhabdomyolyse aiguë lors d'un traitement concomitant par élétriptan, fluoxétine et millepertuis.</p> <p>Il s'agit de l'observation d'une femme de 28 ans, migraineuse depuis l'adolescence et traitée depuis 6 mois par élétriptan (40 mg/j), en cas de crise. Depuis un an, elle suivait une psychothérapie et un traitement par fluoxétine (60 mg/j) pour une boulimie.</p> <p>La patiente était hospitalisée pour une déviation brutale de la tête avec perte de connaissance, suivie d'une crise d'épilepsie puis d'un syndrome confusionnel. Les traitements récents étaient donc la fluoxétine (60 mg/j), l'élétriptan (40 mg/j) pendant 3 jours avant l'hospitalisation, mais</p>

	<p>également un traitement à base de millepertuis, initié depuis un mois sans avis médical. L'examen clinique ne retrouvait qu'une baisse de l'activité mentale et un fin tremblement de posture des doigts, sans aucun autre signe neurovégétatif : la température corporelle était à 37,5 °C. Au bilan biologique, on notait une augmentation modérée des taux de myoglobine et de D-dimères et un taux normal de CPK, sans aucun trouble hydro-électrolytique. Le bilan complémentaire (EEG, TDM et IRM) était sans particularité. Le traitement par élétriptan était poursuivi à la même posologie, tandis que celle de la fluoxétine était diminuée à 20 mg/j et le millepertuis arrêté.</p> <p>L'évolution était marquée par la survenue à J 4 de myalgies puis à J 5 d'une rhabdomyolyse aiguë, avec des CPK à 13 660 U/l (N = 0-180 U/l) et une myoglobinémie à 965 µg/l (N < 70 µg/l). La fluoxétine et l'élétriptan étaient arrêtés et à J 10, la patiente pouvait quitter l'hôpital.</p>
<p>MECANISME DE L'INTERACTION</p>	<p>Bonetto pose le diagnostic de syndrome sérotoninergique, bien que la survenue de convulsions soit rare lors de cet évènement. L'association de plusieurs médicaments ayant des propriétés sérotoninergiques, la survenue brutale des symptômes après la prise du triptan ainsi que la régression du tableau clinique à l'arrêt des médicaments plaident en faveur de ce syndrome. L'auteur écarte les autres causes potentielles de convulsions dont un surdosage en fluoxétine et une déshydratation.</p> <p>Il attire l'attention sur la prescription concomitante d'agents sérotoninergiques, notamment en automédication comme le millepertuis et sur les conséquences vitales lors de la survenue d'un tel syndrome.</p> <p>Le syndrome sérotoninergique est dû à une hyperstimulation des récepteurs sérotoninergiques post-synaptiques 5 HT. L'élétriptan, la fluoxétine et le millepertuis sont trois produits à effet sérotoninergique. <i>En effet, la fluoxétine et le millepertuis inhibent la recapture de la sérotonine dans la fente synaptique tandis que l'élétriptan est un agoniste des récepteurs 5 HT.</i></p> <p>Selon l'auteur, l'association « millepertuis / fluoxétine » aurait prédisposé la patiente à la survenue d'un syndrome sérotoninergique et la prise récente</p>

	d'élériptan favorisé la manifestation des symptômes en potentialisant les effets de cette interaction.
NIVEAU DE CONTRAINTE VIDAL®	<p>L'association « millepertuis / fluoxétine » est référencée comme une précaution d'emploi.</p> <p>L'association « fluoxétine / élériptan » est classée comme une précaution d'emploi.</p> <p>L'association « élériptan / millepertuis » n'est pas mentionnée dans le Vidal®.</p>
CONDUITE A TENIR	Il faut éviter d'associer des médicaments pour lesquels un syndrome sérotoninergique a été décrit. Si l'association est indispensable, une surveillance clinique et biologique s'impose, notamment en début de traitement.

2.2. Interactions pharmacodynamiques indirectes

2.2.1. Modification de la composition du milieu interne

CAS CLINIQUE 1

MEDICAMENT A	<p>Le timolol (DIGAOL[®], NYOGEL[®], OPHTIM[®], TIMABAK[®], TIMACOR[®], TIMOPTOL[®], COMBIGAN[®], COSOPT[®], XALACOM[®]) est un bêtabloquant non cardiosélectif. Le maléate de timolol est utilisé essentiellement en ophtalmologie, dans les collyres ou gels ophtalmiques, car il abaisse la tension intra-oculaire, associée ou non à un glaucome.</p> <p>Il est donc indiqué en cas d'hypertonie intra-oculaire et de glaucome chronique à angle ouvert [47].</p>
MEDICAMENT B	<p>L'insuline est une hormone hypoglycémisante qui est sécrétée par les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas. Lorsque ces cellules sont détruites ou moins sensibles au glucose, une insuline humaine biosynthétique peut être administrée.</p> <p>L'insuline est utilisée dans le diabète de type 1, insulino-dépendant et si nécessaire dans le diabète de type 2, insulino-requérant [92].</p>
CAS CLINIQUE	<p>Angelo-Nielsen [5] a rapporté en 1980 un cas d'hypoglycémie sévère à la suite d'une association d'insuline et de timolol.</p> <p>Une femme de 72 ans, atteinte d'un diabète sucré labile, était traitée depuis 10 ans par insuline. Elle connaissait parfaitement les signes annonciateurs des hypoglycémies qui survenaient plusieurs fois par semaine et savait les maîtriser.</p> <p>Un traitement par maléate de timolol en collyre était débuté pour un glaucome.</p> <p>Après 3 semaines de traitement, pendant lesquelles les signes d'hypoglycémie étaient plus fréquents qu'à l'ordinaire, la patiente était hospitalisée pour une hypoglycémie sévère : glycémie à 2,4 mmol/l. La tension artérielle était à 190/90 mmHg. L'évolution était favorable avec un traitement symptomatique et diminution de la posologie de l'insuline.</p>
MECANISME DE L'INTERACTION	<p>Malgré la forme galénique et la faible posologie de timolol, Angelo-Nielsen suppose que l'hypoglycémie a été favorisée par l'administration</p>

	<p>Nielsen suppose que l'hypoglycémie a été favorisée par l'administration concomitante du bêtabloquant et de l'insuline.</p> <p>Les bêtabloquants non cardiosélectifs augmentent le risque d'hypoglycémies et les prolongent. Par ailleurs, ils masquent les signes annonciateurs d'hypoglycémie.</p>
NIVEAU DE CONTRAINTE VIDAL®	Précaution d'emploi.
CONDUITE A TENIR	<p>Les bêtabloquants non cardiosélectifs utilisés sous la forme collyre doivent être utilisés avec prudence chez les diabétiques. La prévention repose sur l'éducation des patients qui doivent s'appuyer sur l'autosurveillance glycémique, essentiellement en début de traitement.</p> <p><i>Remarque : les bêtabloquants β1-sélectifs ne se trouvent que dans les formes orales [23].</i></p>

CAS CLINIQUE 2

« MEDICAMENT A »	<p>La racine de réglisse (<i>Glycyrrhiza glabra</i>) est traditionnellement utilisée en phytothérapie dans les inflammations des voies respiratoires supérieures ainsi que lors d'ulcères gastriques et/ou duodénaux. Elle sert également de correcteur de goût dans des tisanes ou médicaments en raison de sa saveur sucrée intense.</p> <p>En outre, la racine de réglisse renforce l'action laxative des drogues anthraquinoniques grâce à l'effet surfactant élevé de la glycyrrhizine (principal saponoside triterpénique contenu dans la plante), qui entraîne une hydratation accrue du contenu intestinal [101].</p>
MEDICAMENT B	<p>La digoxine (DIGOXINE NATIVELLE®, HEMIGOXINE NATIVELLE®) est un glucoside cardiotonique qui inhibe la pompe Na^+/K^+-ATPase. Elle augmente la contractilité myocardique (effet inotrope positif), diminue la fréquence cardiaque (effet chronotrope négatif) et la conduction dans le nœud auriculoventriculaire (effet dromotrope négatif).</p>

	<p>Elle est indiquée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et des troubles du rythme supraventriculaire.</p> <p>La digoxine est un médicament à marge thérapeutique étroite. Les valeurs préconisées de digoxinémie se situent entre 0,80 et 1,5 ng/ml [47, 83].</p>
CAS CLINIQUE	<p>Harada [63] a rapporté en 2002 un cas d'insuffisance cardiaque congestive liée à la toxicité d'un digitalique chez un patient consommant une tisane laxative à base de racine de réglisse.</p> <p>Il s'agissait d'un homme de 84 ans traité par furosémide (80 mg/j) et digoxine (0,125 mg/j) pour une insuffisance mitrale associée à une fibrillation auriculaire. Sa digoxinémie était à 1 ng/ml.</p> <p>En raison d'une constipation, le patient débutait la consommation, à raison de 3 fois par jour, d'une tisane laxative à base de racine de réglisse (400 mg) et de rhizome de rhubarbe (1,6 g). Six jours plus tard, il présentait des signes cliniques et radiologiques d'insuffisance cardiaque avec une fréquence cardiaque à 30 battements/minute. Les examens biologiques révélaient un taux de peptide natriurétique de type B (BNP) à 529 pg/ml, une hypokaliémie à 2,9 mmol/l, une natrémie à 139 mmol/l, une digoxinémie à 2,9 ng/ml et une diminution de l'activité de la rénine plasmatique associée à un dosage de l'aldostérone subnormal.</p> <p>18 jours après l'arrêt concomittant de la tisane laxative et de la digoxine, les troubles cardiaques régressaient et les résultats biologiques se normalisaient : digoxinémie à 0,6 ng/ml et kaliémie à 4,3 mmol/l [48].</p>
MECANISME DE L'INTERACTION	<p>Pour l'auteur, les signes de toxicité en digoxine seraient liés à la prise de la tisane à base de racine de réglisse.</p> <p>La glycyrrhizine, contenue dans la racine de réglisse, possède des effets minéralocorticoïdes par inhibition de la 11 β-hydroxystéroïde-déshydrogénase rénale, qui catalyse l'oxydation du cortisol en cortisone. Ainsi, à fortes posologies ou lors d'un usage prolongé, cette molécule peut entraîner un pseudo-hyperaldostéronisme, se traduisant par une hypokaliémie, une hypertension artérielle et un effondrement de l'activité de la rénine plasmatique.</p> <p>Selon Harada, la prise de réglisse, via un pseudo-hyperaldostéronisme,</p>

	<p>potentialiserait la toxicité de la digoxine. Cet effet aurait lieu tout particulièrement chez les personnes âgées dont la fonction rénale est altérée et pour qui le volume de distribution des hétérosides cardiotoniques est diminué.</p>
<p>NIVEAU DE CONTRAINTE VIDAL®</p>	<p>L'association digoxine et hypokaliémiants, comme par exemple les corticoïdes, est une précaution d'emploi.</p>
<p>CONDUITE A TENIR</p>	<p>En raison du risque de survenue d'hypokaliémie, la consommation prolongée et excessive de produits à base de réglisse est à éviter chez les patients traités par digoxine.</p>

2.2.2. Modification de la structure d'un organe

Comme nous l'avons vu dans le cas clinique illustrant une interaction médicamenteuse au stade de la distribution (p 70), l'érosion gastrique due aux AINS augmente la probabilité de saignements lors de la prise d'anticoagulants oraux [54].

2.2.3. Inhibition des systèmes de transport cellulaires

Le méthylphénidate (RITALINE[®]) est un stimulant du système nerveux central, qui augmente la concentration de la dopamine et de la noradrénaline dans la fente synaptique. En effet, il pénètre dans les terminaisons des neurones dopaminergiques et noradrénergiques en empruntant les transporteurs de la dopamine et de la noradrénaline. Puis, concentré dans ces neurones, il suscite une libération de leurs catécholamines en faisant fonctionner les transporteurs dans un sens opposé à leur sens habituel (au lieu de faire entrer les amines dans les terminaisons neuronales, il les fait au contraire sortir).

Le bupropion (ZYBAN[®]) est un inhibiteur sélectif de la recapture neuronale des catécholamines. Le blocage des transporteurs neuronaux de la dopamine et de la noradrénaline par le bupropion s'opposerait aux effets agonistes dopaminergiques et noradrénergiques indirect du méthylphénidate [43, 47]. Mais cette interaction médicamenteuse n'est pas mentionnée dans le Vidal[®] 2008.

TROISIEME PARTIE :

DISCUSSION

1. EPIDEMIOLOGIE

En 1998, l'AFSSAPS estimait que la iatrogénie médicamenteuse était responsable d'environ 128 000 hospitalisations, avec un nombre de journées d'hospitalisations s'élevant à 1 146 000 et un coût estimé à 320 millions d'euros [7, 21, 66].

Selon différentes études épidémiologiques, 2 à 30 % des hospitalisations seraient dues aux interactions médicamenteuses [30, 66, 67, 86, 89].

En France, les études concernant les interactions médicamenteuses sont rares et s'intéressent essentiellement aux personnes âgées. Ces enquêtes ont porté soit sur des ordonnances de patients traités en ambulatoire, soit le plus souvent sur des ordonnances de ville qui ont été analysées à la suite d'une hospitalisation des patients [42]. Ainsi, Rémy [86] a répertorié parmi les prescriptions de médecins généralistes de 110 patients de la région Midi-Pyrénées (de septembre 1997 à janvier 1998), 21 ordonnances comportant au moins une interaction potentielle. 47 interactions médicamenteuses différentes ont été identifiées : 64 % de ces interactions nécessitaient des précautions d'emploi mais aucune ne concernait une contre-indication. Doucet [51] a analysé les traitements de 1 000 patients de plus de 70 ans lors d'une admission à l'hôpital de Rouen pour une pathologie aiguë (de janvier à décembre 1993) : 538 patients étaient « exposés » à 1 087 interactions médicamenteuses dont 66 contre-indiquées. Lors d'une étude réalisée auprès de 56 patients de plus de 65 ans hospitalisés dans un service de chirurgie en Seine-Saint-Denis (de novembre 2002 à février 2003), Barré [30] a recensé en moyenne 3 interactions médicamenteuses par prescription soit au total 89 interactions potentielles. De même, près des 2/3 des ordonnances de 110 patients admis dans un service de soins de suite et de réadaptation gériatrique du Val-de-Marne (entre décembre 2002 et mai 2003) comportaient au moins une interaction médicamenteuse [81].

Des hôpitaux ont développé l'analyse pharmaceutique des prescriptions : dans un hôpital de Lyon, 13 760 prescriptions ont été analysées sur 5 ans (de juin 1998 à janvier 2003) : 31 % des 1 438 interventions du pharmacien concernaient une interaction médicamenteuse [96]. Au CHU de Grenoble, des internes en pharmacies ont transmis aux prescripteurs 221 opinions pharmaceutiques pendant 3 semaines (en mars 2002) : 27 % se rapportaient à une interaction médicamenteuse [32]. En Lorraine, Demange [44] a étudié sur 4 mois (de janvier à avril 2006) 820 prescriptions qui ont donné lieu à 98 interventions pharmaceutiques : 14 % des observations s'appliquaient aux interactions médicamenteuses.

Depuis 1999, l'Assurance maladie a mené des études pour évaluer l'importance du risque de iatrogénie médicamenteuse lié à des associations formellement contre-indiquées

(AFCI). L'étude nationale sur la situation en 2000 portait sur 11 AFCI et retrouvait en moyenne 1,9 ordonnances potentiellement dangereuses pour 10 000 ordonnances remboursées. Plus de 70 % des pharmacies d'officine avaient délivré au moins 1 fois l'une des 11 AFCI [11, 12]. Plus récemment, le service médical de l'Assurance Maladie a étudié les médicaments remboursés sur la seule circonscription de Nancy, du 1^{er} octobre 2006 au 30 septembre 2007 : 16 796 associations contre-indiquées ont été recensées [16].

2. DETECTION DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

La recherche et le signalement des interactions médicamenteuses constituent une part significative du travail quotidien du pharmacien lors de l'analyse et de la validation des prescriptions.

Il existe de très nombreuses interactions médicamenteuses et il est impossible de toutes les mémoriser. Leur détection et la prévention des effets indésirables nécessitent donc l'usage d'un ouvrage de référence et/ou d'une base d'information.

2.1. Ouvrages et bases d'informations

Les sources documentaires répertoriant les interactions médicamenteuses sont variées : résumés des caractéristiques des produits (RCP), documents émanant d'agences gouvernementales, bases de données, publications scientifiques ou ouvrages spécialisés.

Nous supposons, comme Charpiat [42], que les documents consultés en première intention à l'officine sont :

- le dictionnaire Vidal[®], sous forme papier [47] ou en ligne [97, 98], qui intègre les RCP,
- la banque de données Thériaque en ligne, qui comprend des informations réglementaires, officielles et des informations bibliographiques, validées par le Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM) [23],
- le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'AFSSAPS produit par le groupe de travail « interactions médicamenteuses » (GTIAM) [10]. Le GTIAM sélectionne les interactions pertinentes, c'est-à-dire celles pour lesquelles est observé un retentissement clinique (et non purement pharmacocinétique), à partir d'un certain nombre de cas documentés [95].

Les livres concernant les interactions médicamenteuses et rédigés en français sont rares. Ils sont souvent restrictifs, non à jour et par conséquent « faussés ».

2.2. Discordances entre la théorie et la réalité

Comme nous l'avons observé dans la première puis la seconde partie de notre travail, la réalité est parfois très éloignée de la théorie.

Nous nous sommes rendus compte que des interactions citées dans des ouvrages ou dans des bases d'informations ne sont pas confirmées ou sont contestées dans la littérature.

Exemples d'interactions médicamenteuses citées dans les ouvrages mais contestées dans la littérature :

- L'association médicamenteuse « lévodopa / acides aminés » classée dans certains ouvrages comme interaction médicamenteuse par « compétition au niveau d'un transporteur lors de la résorption »
- L'association médicamenteuse « contraceptifs oraux / antibiotiques » classée dans certains ouvrages comme interaction médicamenteuse par « destruction de la flore intestinale »

Nous pensions illustrer les types d'interactions médicamenteuses décrites dans la première partie par des cas concrets où les conséquences cliniques auraient été graves. Cela s'est avéré parfois très difficile. Pour certains exemples d'interactions médicamenteuses, nous n'avons trouvé que des cas cliniques ou des études avec peu ou pas de conséquences cliniques.

Nous avons travaillé à partir (*Tableau 7*) :

- de 6 articles traitant une interaction médicamenteuse contre-indiquée [31, 46, 68, 72, 74, 88],
- de 2 articles traitant une interaction médicamenteuse déconseillée [29, 62],
- de 5 articles traitant une précaution d'emploi [5, 63, 65, 71, 90],
- d'1 article traitant une interaction médicamenteuse à prendre en compte [94],
- d'1 article traitant deux précautions d'emploi et une association non mentionnée dans le Vidal® 2008 [34],
- de 6 articles traitant une association non mentionnée dans le Vidal® 2008 [77, 78, 82, 84, 99, 100],
- d'1 article traitant d'associations évoquées dans le Vidal® 2008 sans niveau de contrainte précis [93].

Parmi ces articles, 15 se rapportent à un cas clinique [5, 29, 31, 34, 46, 62, 63, 65, 68, 71, 74, 82, 84, 88, 94] et 7 à une étude : étude prospective sur des volontaires sains [78, 90] ou malades [72, 99], ou sur des animaux [100], ou étude de déclarations en pharmacovigilance [93] ou de données disponibles dans la littérature [77] (*Tableau 7*).

	Nombre	Pourcentage
22 articles :		
- Cas cliniques	15	68 %
- Etudes	7	32 %
25 exemples d'interactions médicamenteuses		
Niveaux de contrainte du Vidal :		
- Contre-indication	6	24 %
- Association déconseillée	2	8 %
- Précaution d'emploi	7	28 %
- A prendre en compte	1	4 %
- Niveau de contrainte non précisé dans le Vidal	2	8 %
- Interaction médicamenteuse non mentionnée dans le Vidal	7	28 %

Tableau 7 :

Récapitulatif des articles et des interactions médicamenteuses.

Attribuons un niveau de gravité pour chaque interaction médicamenteuse observée dans les cas cliniques :

- : Absence de conséquences cliniques
- + : Conséquences cliniques significatives
- ++ : Conséquences cliniques graves
- +++ : Décès en relation avec l'interaction

Comparons alors ce niveau de gravité au niveau de contrainte noté dans le Vidal[®] 2008 [47] et à celui retenu dans la banque de données Thériaque [23] (*Tableau 8*).

EXEMPLES D'INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DES CAS CLINIQUES	Niveau de gravité dans l'article	Niveau de contrainte Vidal®	Niveau de contrainte Thériaque
Lévothyroxine / colestyramine [65]	-	PE	PE
Tacrolimus / métoclopramide [84]	++	/	/
Piroxicam / acénocoumarol [46]	+	CI	CI
Etonogestrel / rifampicine [29]	++	D	D
Ciclosporine / millepertuis [88]	++	CI	CI
Tramadol / fluindione [82]	-	/	PE
Atorvastatine / fluconazole [71]	+++	PE (Caduet®)*	/
Ergotamine / josamycine [68]	++	CI	CI
Lithium / célécoxib [62]	++	D	D
Méthotrexate / probénécide [31]	++	CI	CI
Clonidine / mirtazapine [94]	++	APEC	APEC
Sumatriptan / méthysergide [74]	++	CI	CI
Millepertuis / fluoxétine [34]	++	PE	PE
Fluoxétine / élétriptan [34]	++	PE (Prozac®)**	APEC
Elétriptan / millepertuis [34]	++	/	/
Timolol / insuline [5]	++	PE	PE

CI : contre-indication, **D** : association déconseillée, **PE** : précaution d'emploi, **APEC** : association à prendre en compte.

* L'association « atorvastatine / fluconazole » n'est pas mentionnée dans la monographie du TAHOR® du Vidal® 2008 mais est classée comme précaution d'emploi dans celle de la spécialité plus récente CADUET®.

** L'association « fluoxétine / élétriptan » n'est pas mentionnée dans la monographie du RELPAX® du Vidal® 2008 mais est classée comme précaution d'emploi dans celle du PROZAC®.

Tableau 8 : d'après [23, 47]

Comparaison entre le niveau de gravité attribué à chaque interaction médicamenteuse des cas cliniques, le niveau de contrainte du Vidal® 2008 et le niveau de contrainte de la banque de données Thériaque.

Remarque : nous avons conservé comme niveau de contrainte pour l'association « piroxicam / acénocoumarol » la contre-indication mais en réalité, en mai 2008, l'association est encore classée comme « association déconseillée » dans le Vidal® 2008, dans le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'AFSSAPS [10] mais aussi dans la banque de données Thériaque.

2.3. Discordances entre ouvrages et bases d'informations

Il existe ainsi de nombreuses divergences selon les sources documentaires répertoriant les interactions médicamenteuses.

En comparant le contenu des RCP et du thésaurus de l'AFSSAPS, Fusier [56] a montré, pour 17 % des nouveaux médicaments (antimigraineux agonistes sélectifs des récepteurs 5 HT1) renseignés dans la base de données Thériaque du 1^{er} février au 30 mai 2002, l'absence d'interactions dans l'une des sources ou la présence d'interactions dans les 2 sources mais avec des niveaux de sévérité et / ou des conduites à tenir différentes.

Fusier [57] a également observé des discordances entre les RCP de spécialités équivalentes ou entre les différents chapitres d'un même RCP.

Exemples recueillis dans la seconde partie de notre travail (Tableau 8) :

- L'association « tramadol / fluindione » n'est **pas mentionnée** dans le Vidal® 2008 mais est présente dans le thésaurus, notée comme nécessitant des **précautions d'emploi**.
- L'association « atorvastatine / fluconazole » est une **précaution d'emploi** dans la monographie du Vidal® 2008 du CADUET® (atorvastatine + amlodopine) mais n'est **pas retenue** dans les monographies de TAHOR®, BEAGYNE®, TRIFLUCAN®, ni dans le thésaurus.
- L'association « fluoxétine / éléptriptan » nécessite des **précautions d'emplois** dans la monographie du Vidal® 2008 du PROZAC®, mais n'est **pas retenue** dans celle du RELPAX® et elle est classée parmi les associations à **prendre en compte** dans le thésaurus.

Il faut donc parfois vérifier les monographies du Vidal® [47] de chacun des 2 médicaments associés, voire même de spécialités équivalentes, pour être certain de ne pas omettre une interaction médicamenteuse.

Il arrive que des interactions médicamenteuses soient moins précises ou moins « compréhensibles » dans le RCP d'un produit que dans les bases de données. En 2006, en consultant différentes sources documentaires, Jurus [69] a répertorié 910 interactions pour les 20 antirétroviraux commercialisés en France. Parmi celles-ci, 282 provenaient du dictionnaire Vidal® 2005, mais 628 interactions supplémentaires étaient identifiées à partir d'autres sources (thésaurus de l'AFSSAPS, dossier du CNHIM 2002 n°5-6, publications de 17 revues scientifiques) ; 481 (soit 53 % de la totalité des interactions relevées) ne figuraient pas dans le Vidal® et 147 (16 %) y étaient décrites de manière moins précise. Jurus concluait que le Vidal® ne donnait les renseignements les plus précis que dans 31 % des cas.

Comme l'a constaté également Jurus pour les médicaments antirétroviraux, le degré de gravité des interactions médicamenteuses n'est parfois pas indiqué dans le Vidal[®] ; seules les interactions contre-indiquées apparaissent clairement, notamment dans le paragraphe « Contre-indications ».

Exemples recueillis dans la seconde partie de notre travail :

- PROGRAF[®] : les interactions médicamenteuses sont évoquées dans le paragraphe « Interactions » sans être classées selon un niveau de contrainte.
- Anticholinestérasiques (ARICEPT[®], EXELON[®], REMINYL[®]) : les interactions médicamenteuses sont évoquées dans le paragraphe « Interactions » sans être classées selon un niveau de contrainte.
- RELPAX[®] : les interactions médicamenteuses sont évoquées dans le paragraphe « Interactions » sans être classées selon un niveau de contrainte. L'interaction avec l'ergotamine ou ses dérivés est citée dans le paragraphe « Contre-indications ».

Lorsque le niveau de contrainte n'est pas précisé, une conduite à tenir est souvent décrite. Elle permet de prendre une décision face à une interaction et de transmettre au patient les mises en garde.

Exemples recueillis dans la seconde partie de notre travail :

- CELEBREX[®] / Lithium : l'interaction « célécoxib / lithium » est retrouvée dans les monographies Vidal[®] 2008 de TERALITHE[®] et NEUROLITHIUM[®] dans le paragraphe « Interactions médicamenteuses déconseillées ». Mais le paragraphe « Interactions » de la monographie CELEBREX[®] n'est pas aussi précis sur le niveau de contrainte de cette association. Il donne uniquement une conduite à tenir : « les patients traités par le lithium devront être étroitement surveillés lors de l'introduction ou de l'arrêt du célécoxib ».
- IMPLANON[®] / rifampicine : le paragraphe « Interactions » de la monographie IMPLANON[®] évoque une possible interaction entre l'étonogestrel et la rifampicine sans préciser le niveau de contrainte. La conduite à tenir en cas d'association est cependant parfaitement détaillée.

Ainsi, comme le signale Charpiat [42], il est difficile de chiffrer les interactions médicamenteuses. L'existence de données contradictoires entre les sources documentaires et donc le choix des sources d'informations servant de référentiel influencent la fréquence des interactions signalées.

2.4. Libellés des paragraphes « interactions » du Vidal[®] et du thésaurus de l'AFSSAPS

Le paragraphe « interactions » du Vidal[®] [47] et/ou le libellé du thésaurus de l'AFSSAPS [10] ne sont pas toujours facilement exploitables.

➤ Il arrive que le paragraphe « interactions » du Vidal[®] soit très long. Il en découle une lecture « en diagonale » si l'on est pressé et par conséquent le risque d'omettre une interaction médicamenteuse. Par exemple, le paragraphe « interactions » de la monographie du REYATAZ[®] s'étend sur 402 lignes dans le Vidal[®] 2008.

➤ Le paragraphe « interactions » du Vidal[®] peut être assez court et donner peu d'informations sur les risques encourus en cas d'association. Cela soulève alors des questions pour la pratique clinique : quelle est la nature du risque clinique, sa fréquence, son délai de survenue, son intensité, etc ? La seule mention du niveau de contrainte du Vidal[®] ou du thésaurus de l'AFSSAPS par le pharmacien est bien souvent insuffisante pour que le prescripteur prenne en compte l'information et modifie sa prescription. Charpiat [42] donne l'exemple de la mention qui accompagne la diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolones par les sels de fer : « *Prendre les sels de fer à distance de la fluoroquinolone (plus de 2 heures, si possible)* ». La terminologie utilisée n'attire pas l'attention sur les risques potentiels et la mention « si possible » limite d'autant la portée du message. Les risques sont pourtant réels : échec thérapeutique ou augmentation des souches bactériennes résistantes.

2.5. Utilisation de publications d'interactions médicamenteuses

Lorsque la mention du RCP n'est pas assez explicite, le pharmacien peut être pris au dépourvu face à une interaction médicamenteuse. Il peut alors décider d'en savoir plus en s'informant auprès du laboratoire qui commercialise le médicament ou procéder à une recherche bibliographique.

L'accès aux publications n'est pas toujours aisé. C'est pourtant avec l'aide de ces « données sources » que le pharmacien sera en mesure de formuler de manière convaincante un avis à délivrer au médecin.

Par ailleurs, même si la lecture de revues médicales conduit le pharmacien à avoir connaissance de nouvelles interactions médicamenteuses, par l'intermédiaire de cas rapportés, il ne peut pas toujours s'y référer lors de l'analyse de prescriptions. Des interactions contestées sont publiées. Bien souvent, les cas rapportés ne font pas l'objet d'études à plus grande échelle ou des études méthodologiquement bien conduites ne confirment pas le phénomène observé chez un individu [42, 54].

2.6. Long délai d'apparition des nouvelles interactions médicamenteuses dans les documents les plus consultés à l'officine

Le dictionnaire Vidal[®] [47] paraît une fois par an et des mises à jour cumulatives le complètent en mai et en octobre de chaque année. Le thésaurus du GTIAM [10] est actualisé tous les 6 mois. Le site du Vidal[®] en ligne [98] est mis à jour chaque mois. La banque de données Thériaque [23] est mis à jour 5 fois par semaine. Mais le délai entre la publication d'une interaction et son intégration au sein de ces documents, et notamment dans le thésaurus, est très variable. Il peut être de plusieurs années [42].

Exemple recueilli dans la seconde partie de notre travail :

- L'association « piroxicam / acénocoumarol » est contre-indiquée par l'AFSSAPS depuis décembre 2007, mais à ce jour en mai 2008, l'association est encore classée comme « association déconseillée » dans le dictionnaire Vidal[®] [47], dans le thésaurus de l'AFSSAPS [10] mais aussi sur les sites internet Vidal[®] [97] et Thériaque [23].

2.7. Aide informatisée à l'officine

Le nombre d'interactions actuellement répertoriées est tellement important que les connaissances personnelles et la mémoire ne peuvent suffire pour réaliser un travail sérieux.

L'emploi d'un système informatisé permet de diminuer significativement le nombre de prescriptions présentant une interaction aux conséquences cliniques potentiellement sévères et donc de diminuer le nombre de patients exposés à ce risque. Cependant, le pharmacien doit demeurer conscient des limites du logiciel utilisé à l'officine pour la détection des interactions médicamenteuses [41, 42, 56, 89].

La banque d'interactions médicamenteuses d'un système informatisé est souvent incomplète, les mises à jour sont en retard sur les publications de nouvelles interactions et la commercialisation de nouvelles molécules. Une interaction médicamenteuse cliniquement significative non détectée par le logiciel risque de passer inaperçue si le pharmacien se fie entièrement à cet outil [45, 56, 89].

Selon Fusier [56], des associations illogiques, non recherchées, ne sont pas détectées par les logiciels. Par exemple, en cas de coprescription de 2 antihypertenseurs, ou de 2 sédatifs avec effet dépresseur central, ou de 2 médicaments néphrotoxiques dans des indications différentes, aucune interaction par addition des effets n'est signalée.

En outre, il a été démontré que les systèmes d'alerte sur les interactions médicamenteuses sont parfois trop sommaires, peu sensibles, ce qui conduit à un nombre excessif d'alertes que les pharmaciens et les médecins trouvent inappropriées ou triviales. Les professionnels ont alors tendance à ignorer une majorité des alertes [42, 89]. Selon Deschênes [45], ce phénomène de désensibilisation du pharmacien à ces messages survient également à cause de la charge de travail et des délais requis pour assurer la dispensation des médicaments dans un temps donné. Par ailleurs, le logiciel ne tient pas compte des dates et heures d'administration des produits : une interaction médicamenteuse peut être évitée simplement en respectant un certain délai entre l'administration des médicaments.

Des recherches s'orientent aujourd'hui vers la mise au point de programmes informatisés d'aide à la décision comportant des filtres de différentes natures : évaluation du recouvrement des périodes de traitement, durée des thérapeutiques, prise en compte des posologies dispensées, prise en compte des interactions déjà signalées. Leur aboutissement permettrait de réduire le nombre d'alertes en conservant les plus pertinentes [42].

3. CONSEQUENCES DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

3.1. Conséquences défavorables ou favorables

→ *Conséquences défavorables* [54, 89]

Elles sont de 2 types :

- Diminution de l'efficacité thérapeutique

Cette conséquence ne doit pas être ignorée du praticien même si elle ne donne pas d'accidents thérapeutiques : elle est dangereuse car elle contribue à des risques liés à un non-traitement.

- Augmentation des effets indésirables

Il peut s'agir de l'effet indésirable d'un médicament qui est exacerbé et/ou plus fréquent. Il peut s'agir aussi de l'apparition d'une toxicité inattendue.

→ *Conséquences favorables* [54]

Certaines conséquences sont bénéfiques et peuvent être recherchées en thérapeutique.

Exemples d'interactions médicamenteuses à conséquences bénéfiques : associations d'antibiotiques ou d'anticancéreux, administration d'antidotes, etc.

3.2. Gravité des conséquences cliniques

La fréquence et la gravité des interactions médicamenteuses sont très variables d'une étude à l'autre. Une même association médicamenteuse peut avoir des conséquences cliniques d'intensité variable chez deux patients.

Il est des situations où l'on peut suspecter un risque théorique et où il est quasiment improbable de l'objectiver à l'échelon individuel ou sur un échantillon composé d'une dizaine de sujets sains dans le cadre d'une étude pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique. Seule l'étude de cohorte incluant un très grand nombre de patients permet d'affirmer et de quantifier le risque.

La rareté d'un évènement ne doit pas faire perdre de vue la gravité potentielle des conséquences cliniques. Des interactions médicamenteuses peu fréquentes ou peu connues sont parfois très graves [42].

De même, une interaction peut être associée à un faible niveau de contrainte, mais en survenant en présence de facteurs de risques, elle peut entraîner la mise en jeu du pronostic vital du patient.

Exemple recueilli dans la seconde partie de notre travail :

- L'association « atorvastatine / fluconazole » a pour niveau de contrainte le plus élevé, selon les documents consultés, la précaution d'emploi. Dans le cas clinique rapporté, le patient est décédé suite à cette association. Il faut noter que l'atorvastatine est contre-indiquée avec l'itraconazole et le kétoconazole, appartenant à la famille des antifongiques azolés tout comme le fluconazole.

3.3. Cas particulier des interactions pharmacocinétiques

La modification des concentrations sanguines n'a de conséquences cliniques que lorsque les concentrations obtenues sont au-delà de la zone des concentrations thérapeutiques. Si elles deviennent inférieures à la concentration minimale, on risque une inefficacité thérapeutique, alors que si elles excèdent la concentration maximale, on risque de voir apparaître des signes de surdosage.

Les interactions pharmacocinétiques ne sont cliniquement importantes que pour des médicaments à marge thérapeutique étroite ou si plusieurs mécanismes sont simultanément mis en œuvre, réalisant une interaction multiple [54].

3.4. Facteurs de risques d'interactions médicamenteuses

Une interaction médicamenteuse peut passer inaperçue jusqu'à ce que s'ajoute un facteur de risque. Un certain nombre de facteurs prédisposent aux interactions médicamenteuses. Ces facteurs sont dûs soit au sujet, soit au médicament.

→ Facteurs liés aux individus : populations à risque

Les interactions médicamenteuses concernent de préférence certaines populations à risque.

Il s'agit surtout de :

- Sujets âgés [19, 30, 37, 41, 52, 54, 60, 61, 81, 86, 89]

Chez eux le risque d'interactions médicamenteuses est augmenté par l'existence de polyopathologies et donc de prescriptions conjointes de plusieurs médicaments, par la plus grande sensibilité aux effets des médicaments, par les

modifications liées à l'âge du métabolisme et des mécanismes physiologiques de compensation et par l'existence fréquente d'une altération de la fonction rénale. Bruneau [37] conclut à 4 fois plus d'effets indésirables dus à une interaction médicamenteuse chez les patients âgés de 75 ans et plus, comparés au moins de 75 ans.

- Sujets atteints d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique [19, 54, 89]

Ces affections sont susceptibles de modifier la pharmacocinétique de certains médicaments et augmentent donc les risques d'effets indésirables liés à des interactions médicamenteuses.

- Sujets à polymorphisme génétique particulier [19, 42, 89]

Les diverses étapes du devenir d'un médicament dans l'organisme d'un patient dépendent des capacités de résorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination du patient. Ces capacités sont très variables d'un individu à l'autre, notamment selon l'équipement enzymatique. Certains sujets sont ainsi plus exposés que d'autres aux interactions médicamenteuses.

➔ **Facteurs liés au médicament :**

Des facteurs liés au médicament et à son utilisation ont également une influence sur les interactions médicamenteuses :

- Polymédication [19, 37, 54, 81, 89]

La polymédication est la situation à risques la plus évidente. Le risque d'interactions croît avec le nombre de médicaments administrés. Rémy [86] a noté que ce risque apparaît significatif sur les ordonnances concernant plus de 4 médicaments. La lutte contre la polymédication passe par l'information des patients en matière d'automédication (voir encadré), par un usage bien pensé des médicaments dits de conseil et par la vérification de l'ensemble des ordonnances en cours, émanant de différents prescripteurs.

- Posologie des médicaments [42, 54]

Plus la posologie est importante, plus le risque de manifestations cliniques des interactions médicamenteuses augmente.

- Durée de la thérapeutique [54]

La durée de la thérapeutique influe, également, dans « l'enclenchement » de l'interaction. Par exemple, l'induction enzymatique à l'origine de diverses

interactions demande en général plusieurs jours de traitement pour être effective et contribuer à la manifestation de l'interaction médicamenteuse.

La dispensation de médicaments en présence de facteurs de risques doit être limitée au strict nécessaire, c'est-à-dire lorsque les bénéfices attendus dépassent largement les risques prévisibles, et s'accompagner d'une attention particulière [89].

REMARQUE : l'automédication

La polymédication est souvent entretenue par le patient lui-même qui n'hésite pas à recourir à une automédication, parfois à l'insu de son médecin traitant et même de son pharmacien habituel [89].

La plupart des grandes familles de médicaments dits de médication familiale peuvent être impliqués dans des interactions médicamenteuses avec des traitements préexistants : analgésiques et anti-inflammatoires, antitussifs et/ou analgésiques dérivés de la morphine, laxatifs stimulants, antihistaminiques H1,... [40].

Les patients doivent également savoir que des produits utilisés en phytothérapie peuvent exposer à des risques d'interactions médicamenteuses.

Exemples recueillis dans la seconde partie de notre travail :

- Millepertuis / ciclosporine ou fluoxétine et élétriptan
- Réglisse / digoxine

L'automédication présente d'autant plus de risques qu'elle utilise souvent des médicaments périmés, retirés de leur emballage sans notice [61].

Les patients qui prennent des médicaments à risque d'interactions doivent être prévenus et avertis précisément de ces risques car leur vigilance (ou celle de leur entourage) est la première garantie de prévention de conséquences graves [89] et des dangers de l'automédication.

Exemple recueilli dans la seconde partie de notre travail :

- Dans le cas rapporté par Bonetto [34], si la patiente avait été mieux informée sur les risques de l'automédication, elle n'aurait probablement pas initiée seule un traitement par millepertuis.

Lors de la délivrance de médicaments conseils, le pharmacien doit identifier les risques potentiels, poser les bonnes questions, vérifier l'environnement médicamenteux du patient et appliquer, en regard de la physiopathologie du patient, un maximum de bon sens [40].

4. CONDUITE A TENIR POUR DETECTER ET ANALYSER LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Mémoriser des listes d'interactions médicamenteuses, mêmes réduites aux interactions médicamenteuses cliniquement significatives et classées selon le niveau de risque, est quasi impossible sans risque d'erreur. Il vaut mieux avoir l'esprit alerté dans les circonstances à risques accrus d'effets indésirables par interactions.

Le pharmacien doit engager une démarche qui garantit un résultat optimal en termes d'efficacité thérapeutique et de sécurité pour le patient [19, 42].

Avant tout, devant chaque nouvelle ordonnance, il est primordial de prendre en compte les autres traitements du patient (en cours ou interrompus récemment) et qui ont pu être délivrés lors d'une précédente prescription ou lors d'une demande de conseil à l'officine.

4.1. Déterminer les profils physiologique et pathologique du patient

Si le profil physiologique est facilement déterminé (sujet âgé, femme enceinte, etc), il en est tout autrement du profil pathologique. Le pharmacien peut le déterminer à l'aide de l'historique des traitements et de quelques questions à poser au patient qui permettent de déterminer s'il souffre de : diabète, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, insuffisance cardiaque, épilepsie, cancer, hyperthyroïdie, asthme,...[19, 38].

4.2. Se renseigner sur les habitudes du patient

Un interrogatoire peut aussi permettre de se renseigner sur certaines habitudes du patient, qui peuvent être des facteurs de risques d'interactions médicamenteuses : automédication, consommation de tabac et/ou d'alcool, etc [19, 38, 54].

4.3. Rechercher un équilibre physiologique ou un équilibre thérapeutique éventuellement menacé par la prescription

Il faut se demander si les équilibres biologiques, physiologiques ou cliniques risquent d'être déstabilisés par l'ajout ou le retrait de médicaments au traitement : tension artérielle, glycémie, kaliémie, natrémie, INR, sommeil, cycles menstruels, épilepsie équilibrée, asthme équilibré, douleur maîtrisée,... Parfois, le déséquilibre brutal d'un traitement polymédicamenteux bien équilibré, à la suite du retrait d'un médicament, sous prétexte qu'il

est retrouvé dans une liste de médicaments à risque d'interactions, peut être tout aussi néfaste que l'ajout d'un médicament [17, 19, 38, 89].

4.4. Rechercher parmi les médicaments prescrits s'il existe des médicaments à marge thérapeutique étroite et des médicaments appartenant à des classes pharmacologiques à risques d'interactions médicamenteuses

Dans certains groupes pharmacothérapeutiques, la plupart des substances exposent à des effets indésirables par interactions.

Ce sont notamment les :

<ul style="list-style-type: none"> - anti-arythmiques - anticoagulants - anti-épileptiques - antirétroviraux - antidépresseurs 	<ul style="list-style-type: none"> - sulfamides hypoglycémiant - bêtabloquants - digitaliques - sympathomimétiques - dérivés vasoconstricteurs de l'ergot de seigle 	<ul style="list-style-type: none"> - triptans - anti-inflammatoires non stéroïdiens - hypolipémiants - antifongiques azolés - immunodépresseurs
---	--	--

D'après [19, 38, 41, 89].

Pour les médicaments à index thérapeutique étroit, le rapport entre la concentration toxique et la concentration thérapeutique est proche de 1 [89]. En cas d'association à un autre médicament, il faut se méfier des interactions possibles qui peuvent conduire à l'inefficacité ou au contraire au surdosage.

Les médicaments à marge thérapeutique étroite sont principalement :

<ul style="list-style-type: none"> - anti-vitamine K - digoxine - théophylline 	<ul style="list-style-type: none"> - lithium - immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus) - aminosides (gentamicine) 	<ul style="list-style-type: none"> - inhibiteurs de protéases - antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne phénobarbital)
---	--	--

D'après [9, 17, 89].

4.5. Rechercher les additions d'effets pharmacologiques ou d'effets indésirables pour les différents médicaments prescrits

Les conséquences cliniques d'une interaction médicamenteuse sont en rapport avec les effets thérapeutiques ou les effets indésirables d'un des 2 médicaments concernés ou des 2.

EFFETS PHARMACOLOGIQUES OU THERAPEUTIQUES A SURVEILLER		
- anticholinergiques - sérotoninergiques - sympathomimétiques	- hématotoxiques - ototoxiques - néphrotoxiques - hépatotoxiques	- antihypertenseurs - ulcérogènes gastriques - sédatifs

D'après [19, 38].

5. CONDUITE A TENIR DEVANT UNE INTERACTION MEDICAMENTEUSE

La prévention des effets indésirables par interactions ne se résume pas à ne dispenser que des médicaments sans risque d'interaction connue, mais dont l'efficacité n'est pas correctement démontrée.

Quelquefois, il faut absolument éviter une association dont les dangers dépassent largement les bénéfices prévisibles. Beaucoup plus souvent, le risque n'est pas majeur, mais il vaut mieux éviter l'association. Parfois, l'association est justifiable, à condition de la mettre en œuvre sous une « surveillance rapprochée » avec des conséquences maîtrisables (symptômes avant-coureurs de perte d'efficacité ou d'apparition d'un effet indésirable reconnaissables par le patient informé ou par le soignant) [19, 53].

5.1. Quelle attitude thérapeutique peut proposer le pharmacien au prescripteur après analyse d'une interaction médicamenteuse ?

➔ *Suppression de l'interaction : non utilisation de l'association [54]*

- Suppression pure et simple de l'interaction médicamenteuse

Elle correspond à une abstention thérapeutique. Un seul médicament est utilisé et non pas l'association interagissante.

- Modification de l'association prévue

Elle consiste en une substitution d'un médicament interagissant par un autre médicament non interagissant et ayant une activité thérapeutique proche. Le plus souvent, l'opération consiste à utiliser un autre médicament de la classe.

- Arrêt momentané d'un traitement

Le médecin peut interrompre momentanément un traitement chronique, le temps de l'administration d'un traitement aigu.

- Suppression de l'association en cas de manifestation d'effet indésirable en cours de traitement

En cas d'apparition d'un effet indésirable, un des médicaments est supprimé.

→ **Modalités particulières d'emploi du/des médicament(s) [54]**

○ Ajustement posologique

L'ajustement peut intervenir en début de traitement par l'utilisation des posologies minimales recommandées ou en cours de traitement : il consiste en la diminution ou l'augmentation de posologie de l'un des médicaments. Les bases de l'ajustement sont apportées par la surveillance avec apparition de signes de surdosage ou par le contrôle de la concentration plasmatique du médicament.

○ Adaptation du moment de la prise médicamenteuse

Elle consiste à respecter un délai minimum dans l'administration, c'est-à-dire à prendre à distance les médicaments associés.

○ Surveillance thérapeutique particulière

Elle peut concerner plus spécifiquement le début de traitement ou les populations à risque. Elle est mise en œuvre par le prescripteur ou par le patient et peut être clinique ou biologique.

5.2. Cas particulier des interactions pharmacocinétiques au cours de l'étape de métabolisme

Dans certains cas, pour contrebalancer l'effet de l'interaction, il est recommandé de modifier la posologie du médicament associé à un inducteur ou à un inhibiteur :

- augmentation de la posologie lors de l'association à un inducteur ;
- diminution de la posologie lors de l'association à un inhibiteur [9, 19, 38].

Cette adaptation posologique peut parfois être guidée :

- par la mesure des concentrations plasmatiques du médicament associé, en cas de médicaments à marge thérapeutique étroite ;
- par le suivi d'autres paramètres : INR pour un anticoagulant oral, glycémie pour un antidiabétique oral, etc [9, 19, 36, 38].

Dans tous les cas, ces contrôles ne dispensent pas d'un suivi clinique [9, 19].

L'arrêt d'un inducteur ou d'un inhibiteur doit s'accompagner :

- d'un retour à la posologie initiale du médicament associé ; en effet, après l'arrêt d'un inducteur, des signes de surdosage peuvent survenir, l'élimination du médicament autrefois

associé étant ralentie. A l'inverse, à l'arrêt d'un inhibiteur, l'autre médicament peut perdre en efficacité et il est nécessaire d'augmenter sa posologie [19, 54].

- d'un suivi d'autant plus rigoureux que le médicament associé a une marge thérapeutique étroite [9].

6. RESPONSABILITES ET DEVOIRS DU PHARMACIEN

6.1. Dernier responsable de la sécurité des patients

Le pharmacien a un rôle primordial à jouer dans le dépistage des interactions médicamenteuses à risques [30]. Il est l'ultime rempart de la sécurité sanitaire des patients avant la survenue d'un éventuel effet iatrogène [26]. Il a une grande visibilité sur les prescriptions des différents médecins (généralistes, spécialistes, hospitaliers) et sur les pratiques d'automédication de ses clients. Bien évidemment, le respect du parcours de soins limite le nomadisme médical et les risques d'interaction médicamenteuse entre différentes prescriptions, et l'accès au dossier pharmaceutique ne pourra qu'améliorer cette vigilance. Pour autant, cette dernière reste de mise [22].

Le pharmacien ne peut se contenter d'exécuter scrupuleusement mais aveuglément une prescription. Il doit toujours réaliser une analyse critique de l'ordonnance [53]. S'il délivre une interaction médicamenteuse contre-indiquée et qu'il s'en suit de graves conséquences cliniques, voire le décès du patient, il peut être condamné tout comme le médecin prescripteur. En effet, en 1993, un pharmacien et un médecin ont été poursuivis conjointement en réparation civile après que l'association d'ergotamine et de troléandomycine (macrolide aujourd'hui retiré du marché) ait entraîné le décès d'un patient. La cour d'appel de Caen a ainsi considéré la faute du pharmacien : *« Il appartenait au pharmacien d'attirer l'attention du client qui lui remettait son ordonnance sur la nécessité de ne pas absorber en même temps les deux médicaments, au besoin après avoir téléphoné au médecin prescripteur. (...) Il s'est contenté de délivrer les remèdes en reproduisant sur les emballages la posologie figurant sur l'ordonnance, ce qui est à la portée de tout épicier sachant lire et écrire, mais tout à fait insuffisant de la part d'un spécialiste de la santé, qui a, lui aussi, tout aussi gravement manqué à son devoir de conseil et à l'obligation de moyens à laquelle auraient dû l'avoir préparé six années d'études spécialisées et quelques autres de pratique professionnelle »* [18, 22].

6.2. Liberté d'exercice

Comme nous venons de le voir, la responsabilité du pharmacien peut être engagée même en cas d'erreur du prescripteur [53]. Les juges considèrent que le pharmacien est le seul

responsable de la dispensation et qu'il lui appartient en dernier lieu de se prononcer sur l'opportunité d'une prescription [55]. Il importe donc que le pharmacien, professionnel de santé à part entière et spécialiste du médicament, conserve une certaine liberté de décision vis-à-vis de la prescription [53].

Lorsque le pharmacien décèle une interaction médicamenteuse à risque de graves conséquences cliniques (niveau de contrainte élevé, facteurs de risques associés), il doit prendre contact avec le médecin. En cas de désaccord avec le médecin sur une attitude thérapeutique que le pharmacien juge dangereuse ou si le médecin n'est pas joignable, le pharmacien doit se poser la question d'une modification ou d'une non exécution de l'ordonnance [41, 53].

→ *Le pharmacien peut modifier, dans certaines conditions, la prescription du médecin*

Le pharmacien ne peut modifier une prescription « *qu'avec l'accord exprès et préalable du prescripteur* ». Toutefois, le Code de la santé publique [15] (Article L5125-23 du CSP) ménage pour le pharmacien la possibilité de se passer de cet accord « *en cas d'urgence et dans l'intérêt du patient* ». Bien entendu, cette démarche doit demeurer exceptionnelle [22, 53].

→ *Le pharmacien doit parfois refuser d'exécuter une ordonnance*

« *Lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger, le pharmacien doit refuser de dispenser un médicament. Si ce médicament est prescrit sur une ordonnance, le pharmacien doit informer immédiatement le prescripteur de son refus et le mentionner sur l'ordonnance* » (Article R4235-61 du CSP) [22, 53].

6.3. Responsabilités pharmaceutiques

Comme tout un chacun, le pharmacien doit répondre de ses actes sur le plan juridique. Ses responsabilités civile et pénale peuvent donc se trouver engagées selon des règles de droit communes à tous. Mais le pharmacien est aussi membre d'une profession organisée en un Ordre et soumise à une déontologie [14]. Tout manquement à cette déontologie constitue une faute qui engage la responsabilité disciplinaire du pharmacien devant ses pairs. Enfin, la responsabilité du pharmacien est également engagée vis-à-vis des assurés et des organismes sociaux [22, 41, 53, 55].

→ ***La responsabilité civile correspond à une réparation du dommage***

Pour que la responsabilité civile du pharmacien soit engagée, il faut qu'il existe un préjudice (matériel ou moral), une faute du pharmacien (à laquelle la loi assimile l'imprudence ou la négligence) et un lien de causalité entre la faute et le dommage subi. Le pharmacien (ou son assureur en pratique) est tenu de réparer le préjudice, le plus souvent sous forme de dommages et intérêts dont le montant est fixé par le tribunal de grande instance [22, 41, 53].

→ ***La responsabilité pénale correspond à une sanction***

L'inobservation des obligations du pharmacien imposées par le Code de la santé publique expose à des poursuites pénales. La responsabilité pénale résulte d'un texte de loi qui définit exactement les fautes et les sanctions correspondantes (amendes et peines de prison essentiellement) que peut infliger le tribunal correctionnel [22, 41, 53, 55].

→ ***La responsabilité disciplinaire correspond à la défense de l'honneur de la profession***

Indépendamment de sa responsabilité civile et pénale, le pharmacien peut engager une responsabilité de type disciplinaire. Celle-ci suppose une faute professionnelle qui sera caractérisée et sanctionnée par les Chambres de discipline de l'Ordre des pharmaciens. Les sanctions disciplinaires sont la réprimande, le blâme avec inscription au dossier, l'interdiction temporaire ou définitive de servir des fournitures aux établissements publics ou collectivités publiques, l'interdiction temporaire (pour une durée maximale de 5 ans) ou définitive d'exercer la pharmacie [22, 41, 53, 55].

→ ***La responsabilité envers les organismes sociaux correspond au respect d'un équilibre financier justifié par la solidarité nationale***

Les premiers clients du pharmacien étant les organismes de protection sociale, il doit également respecter les conventions signées dans le cadre des prestations servies aux assurés sociaux [41].

6.4. Devoirs du pharmacien

→ ***Actualiser ses connaissances***

Malgré la présence à l'officine de logiciels de détection des interactions médicamenteuses, les pharmaciens utilisent sans cesse leurs connaissances pour prendre les

décisions sur les attitudes à suivre. « *Les pharmaciens ont le devoir d'actualiser leurs connaissances* » (Article R4235-11 du CSP). Ils doivent maintenir les connaissances acquises au cours de leurs études et les développer face à l'apparition régulière de nouvelles molécules et face aux modifications d'AMM (autorisation de mise sur le marché) des anciennes spécialités [26, 41].

→ *Déclarer les effets indésirables graves et/ou inattendus au Centre Régional de Pharmacovigilance (dont il dépend)*

En cas d'interaction médicamenteuse non détectée lors de l'analyse des traitements d'un patient par le pharmacien ou concernant des produits d'automédication, et si le patient se plaint d'effets indésirables, le pharmacien doit avoir une attitude de pharmacovigilance : « *le pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament (...) qu'il a délivré, le déclare aussitôt au centre régional de pharmacovigilance* » (Article R5121-170 du CSP). Cette déclaration permettra de rechercher l'imputabilité d'un ou de plusieurs médicaments [41].

CONCLUSION

Le patient, ses caractéristiques, la/les pathologie(s) pour laquelle/lesquelles il est traité, sont au centre de la démarche globale de prévention des effets indésirables par interactions médicamenteuses. Mais une interaction médicamenteuse sans effet clinique chez un patient peut très bien mettre en jeu le pronostic vital d'un autre patient. Le pharmacien a donc non seulement besoin de connaître les mécanismes qui sous-tendent les interactions, mais il doit aussi évaluer les cofacteurs de risques et les conséquences potentielles des associations médicamenteuses, pour chaque individu qui se présente à l'officine. Le pharmacien doit, en conséquence, adopter une démarche appropriée au quotidien et prendre les meilleures décisions pour les patients.

Pour y parvenir, en sachant qu'il peut exister une discordance des informations entre la théorie et la réalité, il a le devoir d'actualiser ses connaissances. De nouvelles molécules sont continuellement commercialisées et il est fréquemment découvert de nouvelles interactions avec d'« anciens » médicaments.

Le pharmacien est le professionnel de santé le mieux placé pour éviter la survenue d'un effet iatrogène médicamenteux. Il est le responsable exclusif de la dispensation des médicaments. Il doit porter tous ses efforts sur les moyens de développer leur bon usage. Malheureusement, il paraît illusoire que le pharmacien connaisse la majorité des, sinon toutes les interactions médicamenteuses, même s'il s'en tient à celles « réputées » être cliniquement et biologiquement significatives. En outre, face à un patient, il n'est pas certain qu'il ait connaissance de l'ensemble du traitement de ce dernier.

Quels sont alors les outils nécessaires au pharmacien pour conserver sa place de « dernier rempart » de la sécurité des patients ?

Le dossier pharmaceutique (DP), lancé en juin 2007 (au 28 août 2008, 1 027 987 DP ont été créés dans 3 226 officines) devrait participer à la sécurisation des actes de dispensation et par conséquent minimiser les accidents iatrogéniques médicamenteux. Il renforcerait ainsi le rôle d'acteur de santé du pharmacien et replacerait la délivrance du médicament au cœur de son métier. Reste à convaincre un maximum de patients d'ouvrir un DP et d'y inscrire l'ensemble de leur traitement.

L'existence de plusieurs sources d'informations pour la détection des interactions rend difficile l'analyse des prescriptions. Le pharmacien ne devrait pas se contenter du Dictionnaire Vidal[®] seul mais *a contrario*, la consultation de toutes les sources existantes est inenvisageable.

L'idéal serait de disposer d'un outil d'aide à la détection des interactions médicamenteuses qui soit à la fois complet et pragmatique, facilement accessible, d'utilisation aisée et régulièrement mis à jour.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALLAIN H.
Interactions médicamenteuses. Mise à jour du 07.12.1998.
Disponible sur :
< http://www.med.univrennes1.fr/etud/pharmaco/interactions_medicamenteuses.htm > (consulté le 20.09.2006).
2. ALLAIN H, BENTUE-FERRER D.
Interactions médicamenteuses : Principes et mécanismes.
Pharma : l'info pratique des pharmaciens d'officine 2006;13:55-58.
3. ALLAIN P.
Pharmacologie : les médicaments. 3^{ème} édition.
Bouchemaïne : CDM 2000. 501p.
4. AMANIOU M, NOUAILLE Y.
Quels sont les effets rénaux à long terme des AINS ?
Le Concours Médical 1999;121:393-4.
5. ANGELO-NIELSEN K.
Timolol topically and diabetes mellitus.
J Am Med Assoc 1980;244:2263.
6. ANONYME.
AFSSAPS. Interactions médicamenteuses. Décembre 2007.
Disponible sur :
< <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/iam/indiam.htm> > (consulté le 05.05.2008).
7. ANONYME.
AFSSAPS. La iatrogénie médicamenteuse. Janvier 2001.
Disponible sur :
< <http://afssaps.sante.fr/htm/5/5703c.htm> > (consulté le 20.05.2008).
8. ANONYME.
AFSSAPS. Lettres aux professionnels de santé. PIROXICAM (formes systémiques) : Effets indésirables gastro-intestinaux et cutanés. Décembre 2007.
Disponible sur :
< <http://afssaps.sante.fr/htm/10/illtrpsc/lp080102.pdf> > (consulté le 05.05.2008).
9. ANONYME.
AFSSAPS. Référentiel national des interactions médicamenteuses. Interactions médicamenteuses et cytochromes. Mise à jour du 22.04.2005.
Disponible sur :
< <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/iam/iamcyto.htm> > (consulté le 20.09.2006).
10. ANONYME.
AFSSAPS. Thésaurus des interactions médicamenteuses. Décembre 2007.
Disponible sur :
< <http://afssaps.sante.fr/htm/10/iam/thesaurus-decembre-2007.pdf> > (consulté le 05.05.2008).

11. ANONYME.
ASSURANCE MALADIE. Iatrogénie médicamenteuse. Une contribution à la diminution du risque iatrogène.
Disponible sur :
<http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/2004_BROCHURE_IATROGENIE_MEDI CAMENTEURSE.pdf > (consulté le 20.05.2008).
12. ANONYME.
ASSURANCE MALADIE. Onze associations médicamenteuses formellement contre-indiquées : situation en 2000. Janvier 2003.
Disponible sur :
<http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/onze_associations_medicamenteuses.pdf> (consulté le 20.05.2008).
13. ANONYME.
Centre régional de pharmacovigilance et de renseignement sur le médicament de Picardie.
Quelques exemples de situation où le risque d'interactions est important (et parfois méconnu).
Vigipharm-Amiens. Février 2008:3-4.
14. ANONYME.
Code de déontologie des pharmaciens.
Disponible sur :
< <http://www.ordre.pharmacien.fr/fr/pdf/deontologie.pdf> > (consulté le 02.06.08).
15. ANONYME.
Code de la santé publique.
Disponible sur :
< <http://www.legifrance.gouv.fr> > (consulté le 02.06.08).
16. ANONYME.
Commission paritaire locale des pharmaciens de Meurthe et Moselle.
Information des pharmaciens. Associations contre-indiquées. Courrier du 25.03.2008.
17. ANONYME.
Détectez les interactions médicamenteuses.
Le Moniteur des Pharmacies et des Laboratoires 2003;2495(Cahier formation n°94).
18. ANONYME.
Interactions médicamenteuses : responsabilité médicale et pharmaceutique.
Bulletin de l'Ordre des Pharmaciens 1994;343:236-9.
19. ANONYME.
Le Guide 2008 : Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses – Comprendre et décider.
La Revue Prescrire 2007;27(suppl. 290). 210p.
20. ANONYME.
Médicaments. 2^{ème} édition.
Rueil-Malmaison : Groupe Liaisons Santé 2002. 779p. (Collection Le Moniteur Internat. [2e éd.];6).

21. ANONYME
Ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative.
La iatrogénie médicamenteuse en France. Juillet 1998.
Disponible sur :
< http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_980706s.htm > (consulté le 20.05.2008).
22. ANONYME.
Responsabilité : pharmacien, une profession à risque.
Le Moniteur des Pharmacies 1998;2245:14-27.
23. ANONYME.
THERIAQUE. Banques de données sur le médicament.
Disponible sur :
< <http://www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm> > (consulté le 02.05.08).
24. ANONYME.
Toxicologie : environnement, législation. 2^{ème} édition.
Rueil-Malmaison : Groupes Liaisons Santé 1999.470p. (Collection Le Moniteur Internat. [2e éd.];1).
25. ANONYME.
URCAM. Union Régionale de Caisses d'Assurance Maladie.
Interactions médicamenteuses : quelques associations formellement contre-indiquées.
1^{er} semestre 2004.
Disponible sur :
< <http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/Pharmacovigilance/doc/afci.pdf> > (consulté le 02.05.08).
26. ARDOIN AM.
La place du pharmacien dans la prévention des effets indésirables des médicaments.
Therapie 2001;56:279-83.
27. AULAGNER G, CALOP J.
Incompatex 1998 : Guide des interactions médicamenteuses et des contre-indications.
10^{ème} édition.
Paris : SEMP 1998. 1113p.
28. BACIEWICZ AM, ISAACSON ML, LIPSCOMB GL.
Cholestyramine resin in the treatment of digitoxin toxicity.
Drug Intell Clin Pharm 1983;17:57-9.
29. BACON L, MINA M.
Unintended pregnancies with Implanon.
Contraception 2006;73:111.
30. BARRE E, BISSEUX L, CHIADMI F, TOLEDANO A, CISTERNINO S, SCHLATTER J, CHAMPAULT G, RATINEY R, FONTAN JE.
Interactions médicamenteuses dans une population âgée : étude prospective de leur fréquence et de leur gravité auprès de 56 malades.
Presse Med 2005;34:837-41.

31. BASIN KS, ESCALANTE A, BEARDMORE TD.
Severe pancytopenia in a patient taking low dose methotrexate and probenecid.
J Rheumatol 1991;18:609-10.
32. BEDOUCH P, ALLENET B, LABARERE J, BRUDIEU E, CHEN C, CHEVROT D, TESSIER A, TRIVIN C, ROUSSEAU A, CALOP J.
Diffusion des opinions pharmaceutiques dans le cadre d'une activité de pharmacie clinique en unité de soins.
Therapie 2005;60:515-22.
33. BERUBE J.
Contraceptifs oraux et interactions médicamenteuses : mythe ou réalité ?
Le Médecin du Québec 2002;37:57-61.
34. BONETTO N, SANTELLI L, BATTISTIN L, CAGNIN A.
Serotonin syndrome and rhabdomyolysis induced by concomitant use of triptans, fluoxetine and hypericum.
Cephalalgia 2007;27:1421-3.
35. BONNABRY P, DESMEULES J, RUDAZ S, LEEMANN T, VEUTHEY JL, DAYER P.
Stereoselective interaction between piroxicam and acenocoumarol.
Br J Clin Pharmacol 1996;41:525-30.
36. BOURIN M, JOLLIET P.
Pharmacologie générale et pratique. 3^{ème} édition.
Paris : Ellips-Marketing 1999. 142p.
37. BRUNEAU S, BRUHAT C, LAGARCE L, LAINE-CESSAC P.
Etude rétrospective de la iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé : expérience d'un centre régional de pharmacovigilance.
Therapie 2001;56:785-91.
38. BRUXERAUD J.
Interactions médicamenteuses.
Actualités pharmaceutiques, les carnets de formation pharmaceutique continue 2006. 16p.
39. BRUXERAUD J.
Soirées thématiques du Pr Jacques Buxeraud : Nouveautés thérapeutiques 2008.
Actualités pharmaceutiques, hors-série 2008. 116p.
40. CALOP N, CALOP J.
Gérer les interactions : attention au moment du conseil !
Le Moniteur des Pharmacies 1997;2235:25-30.
41. CARRIER S, LALEIX S.
Le pharmacien, spécialiste du médicament.
Paris : Dunod 1993. 160p.

42. CHARPIAT B, ALLENET B, ROUBILLE R, ESCOFIER L, BEDOUCH P, JUSTE M, ROSE FX, CONORT O.
Facteurs à prendre en considération pour la gestion des interactions médicamenteuses en pratique clinique.
Presse Med 2008;37:654-64.
43. COSTENTIN J.
Pharmacothérapie pratique à l'officine : l'essentiel.
Paris : Elsevier 2004. 237p.
44. DEMANGE C.
Analyse pharmaceutique des prescriptions en unité de soins à l'aide de la fiche d'intervention de la Société française de pharmacie clinique.
J Pharm Clin 2007;26:45-52.
45. DESCHENES M.
A la recherche d'un logiciel de détection d'interactions médicamenteuses.
Pharmactuel 2005;38:147-50.
46. DESPREZ D, BLANC P, LARREY D, MICHEL H.
Hémorragie digestive favorisée par une hypocoagulation excessive due à une interaction médicamenteuse piroxicam – antagoniste de la vitamine K.
Gastroenterol Clin Biol 1992;16:906-7.
47. Dictionnaire Vidal®.
Paris : OVP Editeur 2008.
48. DOROSZ P.
Guide pratique des constantes et repères médicaux. 4^{ème} édition.
Paris : Maloine 2003. 255p.
49. DOROSZ P.
Guide pratique des interactions médicamenteuses. 5^{ème} édition.
Paris : Maloine 1997. 456p.
50. DOROSZ P.
Guide pratique des médicaments. 26^{ème} édition.
Paris : Maloine 2006. 1891p.
51. DOUCET J, CHASSAGNE P, TRIVALLE C, LANDRIN I, PAUTY MD, KADRI N, MENARD JF, BERCOFF E.
Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults : a prospective study of 1000 patients.
J Am Geriatr Soc 1996;44:944-8.
52. DOUCET J, DRUESNE L.
Ordonnance du sujet âgé : les questions à se poser.
Rev Prat 2002;16:1-4.

53. FALLET P, FOUASSIER E.
Exercer en pharmacie d'officine : droits et obligations.
Paris : Lamy / Les Echos 1997. 163p.

54. FERRY S.
L'usage du médicament.
Paris : Technique & Documentation 2000. 641p.

55. FOUASSIER E.
Responsabilité juridique du pharmacien : vers une obligation de moyens ? Février 2007.
Disponible sur :
< <http://www.lemensuel.net/la-responsabilite-juridique-du.html> > (consulté le 02.06.08).

56. FUSIER I, FREVILLE C, TOLLIER C, HUSSON MC.
Discordances d'informations sur les interactions médicamenteuses : analyse par un auteur d'une base de données informatisée sur le médicament pour les professionnels de santé.
J Pharm Clin 2004;23:25-30.

57. FUSIER I, TOLLIER C, HUSSON MC.
Infovigilance : impact sur le contenu des résumés des caractéristiques du produit.
J Pharm Clin 2004;23:69-74.

58. GARNIER M, DELAMARE V, DELAMARE J, DELAMARE T.
Dictionnaire illustré des termes de médecine. 28^{ème} édition.
Paris : Maloine 2004. 1046p.

59. GIROUD JP, MATHE G, MEYNIEL G.
Pharmacologie clinique : bases de la thérapeutique. 2^{ème} édition.
Paris : Expansion scientifique française 1988. 2352p.

60. GONTHIER R, BLANC P, STIERLAM F.
Faut-il traiter toutes les maladies de la personne âgée ?
Therapie 2004;59:227-32.

61. GONTHIER R, CATHEBRAS P.
Polypathologies du sujet âgé et réponses thérapeutiques : les pièges à éviter.
Presse Med 1999;28:1780-8.

62. GUNJA N, GRAUDINS A, DOWSETT R.
Lithium toxicity : a potential interaction with celecoxib.
Intern Med J 2002;32:494-5.

63. HARADA T, OHTAKI E, MISU K, SUMIYOSHI T, HOSODA S.
Congestive heart failure caused by digitalis toxicity in an elderly man taking a licorice-containing chinese herbal laxative.
Cardiology 2002;98:218.

64. HARDMAN JG, LIMBIRD LE, MOLINOFF PB, RUDDON RW, GOODMAN GILMAN A.
Goodman & Gilman : les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments. 9^{ème} édition.
Londres : McGraw-Hill International 1998. 1677p.

65. HARMON SM, SEIFERT CF.
Levothyroxine-cholestyramine interaction reemphasized.
Ann Intern Med 1991;115:658-9.

66. HITTY C.
Réduire le risque iatrogène.
Le Moniteur des Pharmacies 1998;2283:14-6.

67. JANKEL CA, FITTERMAN LK.
Epidemiology of drug-drug interactions as a cause of hospital admissions.
Drug Saf 1993;9:51-9.

68. JUGE S, LAUBY V, MALLARET M, MUSIEDLAK G, STANKE F, BESSARD G.
Les interactions entre les dérivés de l'ergot de seigle et les macrolides sont toujours d'actualité :
les méfaits de l'automédication.
Rev Med Interne 1995;16:295.

69. JURUS V, BOSSAERT S, CHARPIAT B.
Estimation du nombre et de la nature des interactions médicamenteuses concernant les
médicaments antirétroviraux.
J Pharm Clin 2006;25:153-9.

70. KATZUNG BG.
Pharmacologie fondamentale et clinique. 5^{ème} édition.
Padoue : Piccin 1996. 1277p.

71. KAHRI J, VALKONEN M, BACKLUND T, VUORISTO M, KIVISTO KT.
Rhabdomyolysis in a patient receiving atorvastatin and fluconazole.
Eur J Clin Pharmacol 2005;60:905-7.

72. KISER JJ, LICHTENSTEIN KA, ANDERSON PL, FLETCHER CV.
Effects of esomeprazole on the pharmacokinetics of atazanavir and fosamprenavir in a patient
with immunodeficiency virus infection.
Pharmacotherapy 2006;26:511-4.

73. LARIBI B, MICHEL C, ALFIDJA Cisse A, GOLDBERG F, BECKER A, GUESSANT S.
Antiulcéreux et antirétroviraux : enquête auprès des patients infectés par le VIH.
Société Française de Lutte contre le Sida - 8^{ème} congrès - 11 et 12 octobre 2007.

74. LISTON H, BENNETT L, USHER BJ, NAPPI J.
The association of the combination of sumatriptan and méthysergide in myocardial infarction in
a premenopausal woman.
Arch Intern Med 1999;159:511-3.

75. MAILLET M.
Biologie cellulaire. 8^{ème} édition.
Paris : Masson 2000. 500p.

76. MARIEB EN, LACHAINE R.
Anatomie et physiologie humaines.
Paris Bruxelles : De Boeck Université 1999. 1194p.

77. MILLER DM, HELMS SE, BRODELL RT.
A practical approach to antibiotic treatment in women taking oral contraceptives.
J Am Acad Dermatol 1994;30:1008-11.

78. MORGAN JP, RIVERA-CALIMLIM L, MESSIHA F, SUNDARESAN PR, TRABERT N.
Imipramine-mediated interference with levodopa absorption from the gastrointestinal tract in man.
Neurology 1975;25:1029-34.

79. MOULIN M, COQUEREL A.
Pharmacologie. 2^{ème} édition.
Paris : Masson 2002. 845p.

80. NEAL M.
Pharmacologie médicale. 2^{ème} édition.
Paris Bruxelles : De Boeck Université 2003. 105p.

81. OUDJHANI M, HAMADACHE A, NADAÏ S, VAYSSIERE M.
Analyse des traitements d'entrée en soins de suite et réadaptation gériatrique.
J Pharm Clin 2004;23 :193-9.

82. PAGANELLI F, MEZI L, JEAN-PASTOR MJ, LEVY S, BERBIS P.
Interaction tramadol-fluindione conduisant à un risque hémorragique : 1^{ère} observation.
Rev Med Interne 2003;24(suppl. 1):121s.

83. PERLEMUTER L, PERLEMUTER G.
Guide de thérapeutique. 4^{ème} édition.
Paris : Masson 2006. 1993p.

84. PRESCOTT WA, CALLAHAN BL, PARK JM.
Tacrolimus toxicity associated with concomitant metoclopramide therapy.
Pharmacotherapy 2004;24:532-7.

85. RAGOUCY-SEGLER C, LEONARDI C, HUE K, JOSEPH H, BOURGEOIS P, VERPRET F.
Intoxications à la carambole.
BASAG 2007;10:12-5.

86. REMY N, LAPEYRE-MESTRE M, BAREILLE MP, BAGHERI H, MONTASTRUC JL.
Interactions médicamenteuses : à propos d'une étude prospective pilote en médecine générale libérale.
Thérapie 2000;55:395-8.

87. RENOWDEN S, WESTMORELAND D, WHITE JP, ROUTLEDGE PA.
Oral cholestyramine increases elimination of warfarin after overdose.
Br Med J 1985;291:513-4.

88. RUSCHITZA F, MEIER PJ, TURINA M, LUSCHER TF, NOLL G.
Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort.
Lancet 2000;355:548-9.

89. SCHEEN AJ.
Interactions médicamenteuses : de la théorie à la pratique.
Rev Med Liege 2006;61:471-82.

90. SCHNECK DW, LUDERER JR, DAVIS D, VARY J.
Effects of nadolol and propranolol on plasma lidocaine clearance.
Clin Pharmacol Ther 1984;36:584-7.

91. SCHORDERET M.
Pharmacologie : des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. 3^{ème} édition.
Paris : Ed Frison-Roche ; Genève : Slatkine 1998. 1010p.

92. TALBERT M, WILLOQUET G, GERVAIS R.
Guide pharmaco : [pharmaciens et étudiants en pharmacie]. 6^{ème} édition.
Rueil-Malmaison : Éd Lamarre 2006. 1085p.

93. TAVASSOLI N, SOMMET A, LAPEYRE-MESTRE M, BAGHERI H, MONSTRATRUC JL.
Drug interactions with cholinesterase inhibitors : an analysis on the french pharmacovigilance database and a comparison of two national drug formularies (Vidal, British National Formulary).
Drug Saf 2007;30:1063-71.

94. TRONCOSO AL, GILL T.
Hypertensive urgency with clonidine and mirtazapine.
Psychosomatics 2004;45:449-50.

95. VALLEE JP.
Interactions médicamenteuses : prévention des accidents médicamenteux évitables.
Presse Med 1999;28:1761-5.

96. VERNARDET S, BOSSAERT S, LIVROZET A, PONT E, CHARPIAT B.
Validation pharmaceutique des prescriptions hospitalières : intervention et analyse sur cinq ans.
Presse Med 2005;34:990-6.

97. VIDAL OFFICINE.
Site Vidal[®] exclusivement réservé aux pharmaciens d'officine ayant souscrit l'offre "PACK OFFICINE".
Disponible sur :
< <http://officine.vidal.fr/html/security/login> > (consulté le 24.05.2008).

98. VIDALPRO.
Banque de données Vidal® sur internet dédiée aux professionnels de santé.
Disponible sur :
< <http://www.vidalpro.net> > (consulté le 24.05.2008).
99. VISSER LE, PENNING-VAN BEEST FJ, WILSON JH, VULTO AG, KASBERGEN AA, DE SMET PA, HOFMAN A, STRICKER BH.
Overanticoagulation associated with combined use of lactulose and acenocoumarol or phenprocoumon.
Br J Clin Pharmacol 2003;57:522-4.
100. WADE DN, MEARRICK PT, MORRIS JL.
Active transport of L-dopa in the intestine.
Nature 1973;242:463-5.
101. WICHLT M, ANTON R.
Plantes thérapeutiques : tradition, pratique officinale, science et thérapeutique.
Paris : Tech & Doc ; Cachan : Ed. Médicales Internationales 1999. 636p.

N° d'identification :

TITRE

LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES : DE LA THEORIE A LA REALITE

Thèse soutenue le 3 novembre 2008

Par Nathalie MATHIEU

RESUME :

Dépister et gérer les interactions médicamenteuses est un des rôles clés du pharmacien. Dans ce travail, l'auteur présente les connaissances de base pour comprendre les interactions médicamenteuses et mieux les gérer à l'officine.

Il traite dans un premier temps les différents types d'interactions médicamenteuses, interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, puis les illustre à l'aide de cas cliniques ou d'études.

Après avoir rapporté quelques données d'épidémiologie, il discute des discordances entre la théorie issue des ouvrages spécialisés, banques de données et logiciels informatiques, et la réalité « du terrain ».

Enfin, il évoque la conduite à tenir face à une interaction, connaissant les conséquences cliniques et biologiques de cette interaction et les responsabilités et devoirs du pharmacien.

MOTS CLES :

Interactions médicamenteuses, Officine, Aide à la dispensation, Conduite à tenir.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
M. Philippe TRECHOT	Centre Régional de Pharmacovigilance, Nancy	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

3 – Médicament

5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement

4 – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle