

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : de la théorie à la pratique

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : La pharmacothérapie s'enrichit régulièrement de nouvelles molécules et les objectifs thérapeutiques, à la fois curatifs et préventifs, sont de plus en plus stricts. Ceci amène à une polymédication qui, elle-même, expose le patient à un risque d'interactions médicamenteuses. Celles-ci sont très souvent méconnues alors qu'il est admis qu'elles sont responsables de nombreuses manifestations indésirables, dont certaines peuvent être graves et parfois létales. Nous ferons d'abord un bref rappel des principales précautions d'emploi quant à l'utilisation des médicaments et des circonstances à risque d'interactions et de manifestations indésirables potentiellement dangereuses. Ensuite, nous analyserons les différents mécanismes conduisant aux interactions médicamenteuses, en insistant plus spécifiquement sur ceux impliquant le système enzymatique du cytochrome P450 et la P-glycoprotéine. Enfin, nous illustrerons notre propos par quelques exemples concrets de classes pharmacologiques exposant à des interactions médicamenteuses, potentiellement dangereuses, auxquelles sont susceptibles d'être confrontés patients et médecins en pratique quotidienne.

MOTS-CLÉS : Médicaments – Cytochrome P450 - Effets indésirables – Interactions médicamenteuses – Pharmacothérapie

INTRODUCTION

Les études de médecine et la formation continuée doivent favoriser l'apprentissage au raisonnement thérapeutique, de la décision à la prescription (1). La prescription d'un médicament est un acte quotidien pour le médecin praticien. Néanmoins, celui-ci ne mesure pas toujours les retombées de ce geste, sans doute un peu trop souvent banalisé (2). Généralement, le médecin envisage les effets positifs escomptés de sa prescription. Par contre, il lui arrive d'occulter ses éventuels aspects négatifs. Pour les réduire au minimum, le praticien devra prendre en considération les précautions d'emploi usuelles du médicament prescrit, notamment en présence de certaines situations à risque (insuffisance rénale et/ou hépatique, polymédication), et ne pas oublier de considérer le risque éventuel d'interactions médicamenteuses. Cette dernière problématique concerne aussi bien le médecin prescripteur que le pharmacien dispensateur (3, 4).

On parle d'interaction médicamenteuse lorsque l'administration simultanée de deux ou plusieurs médicaments conduit à potentialiser ou minimiser les effets désirés ou indésirables d'au moins un de ces médicaments. Dans toute

DRUG INTERACTIONS : FROM THEORY TO PRACTICE

SUMMARY : Pharmacotherapy becomes increasingly complex and therapeutic targets are more and more ambitious for both care and prevention. Therefore, polypharmacy is frequent, which exposes the patient to a high risk of drug-drug interactions. These are often underestimated although they are responsible for many adverse events that may be serious and even fatal. In the present paper, we will first briefly recall the main cautions in the use of medications as well as the most common conditions favouring the occurrence of harmful drug interactions. Then, we will analyze the various mechanisms leading to drug interactions, emphasizing especially those involving cytochrome P450 enzymatic system and P-glycoprotein. Finally, we will illustrate these theoretical considerations with some examples of drug interactions, among the most dangerous and the most frequent in clinical practice.

KEYWORDS : Adverse effects – Cytochrome P450 - Drug-Drug interactions – Pharmacotherapy

interaction médicamenteuse, il convient de bien distinguer la molécule à l'origine de l'interaction (c'est-à-dire modifiant la concentration et l'action de l'autre médicament) et la molécule dont la concentration altérée suite à l'interaction aboutit finalement à la manifestation désirée ou indésirable (en cas de médicament à index thérapeutique étroit : voir plus loin). Il est important de signaler que les conséquences de ces interactions ne se manifestent pas seulement lors de l'ajout d'un agent pharmacologique supplémentaire, mais aussi lors de l'arrêt d'un traitement médicamenteux, ou encore lors d'un simple changement de posologie. Heureusement, beaucoup de ces interactions médicamenteuses n'ont que des effets anodins, mais certaines peuvent avoir des conséquences cliniques graves, potentiellement mortelles (5). Il est estimé qu'environ 3 % des hospitalisations chez les personnes de plus de 50 ans résultent d'une problématique d'interactions médicamenteuses (6). Ceci est particulièrement vrai chez le sujet âgé et le constat est d'autant plus désolant que nombre de ces accidents sont potentiellement évitables à condition d'être attentif à la problématique (7). Ainsi, les patients âgés admis pour hypoglycémies sévères sont 6 fois plus nombreux après association de co-trimoxazole à un traitement par glibenclamide, ceux hospitalisés en urgence pour intoxication digitale sont 12 fois plus nombreux après co-prescription de clarithromycine et de digoxine et ceux admis avec un diagnostic d'hyperkaliémie sont 20 fois plus nombreux après l'adjonction d'un diurétique d'épargne potassique à un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion (7). La problé-

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, Liège.

matique des interactions médicamenteuses peut donc être considérée comme une épidémie méconnue, souvent silencieuse, mais parfois dramatique; avec le vieillissement de la population et les progrès de la pharmacothérapie, utilisée non seulement pour guérir mais aussi pour prévenir des maladies, il s'agit là d'un nouveau défi émergeant de santé publique (8).

Les conséquences quelquefois gravissimes des interactions médicamenteuses sont également importantes pour l'industrie pharmaceutique puisqu'elles peuvent aboutir au retrait ou à une stricte limitation d'utilisation pour certains agents impliqués, alors que les molécules sont à peine commercialisées (mibéfradil, un antagoniste calcique) ou déjà sur le marché depuis parfois plusieurs années : citons quelques exemples récents comme l'arrêt de commercialisation de la terfénadine et de l'astémizole (deux anti-histaminiques H1 responsables de torsade de pointe), de la cérvastatine (rhabdomyolyse) ou la sévère restriction de prescription du cisapride (également pour cause de torsade de pointe), médicaments où les accidents sont survenus, dans l'immense majorité des cas, à la suite d'interactions médicamenteuses.

Cet article a pour but, dans une première partie, de rappeler brièvement les précautions d'emploi les plus habituelles, les principales circonstances à risque et les différents mécanismes d'interaction médicamenteuse, en insistant plus spécifiquement sur ceux impliquant le système enzymatique du cytochrome P450 et la P-glycoprotéine. Dans une seconde partie, plus pratique,

nous mentionnerons, à titre d'exemple, quelques cas concrets parmi les classes pharmacologiques les plus prescrites en Belgique, notamment en médecine générale.

DE LA PRESCRIPTION À L'INTERACTION

L'effet, thérapeutique ou toxique, d'un médicament chez un patient est déterminé par trois variables : l'action intrinsèque de la molécule sur son site cible («effet du médicament sur l'organisme»), la concentration de la molécule, résultat des caractéristiques pharmacocinétiques («effet de l'organisme sur le médicament»), et une certaine variabilité biologique dépendant à la fois de facteurs internes et externes (figure 1) (9). L'interférence liée à un autre médicament apparaît dans cette troisième composante, mais peut évidemment influencer les deux premières, notamment les paramètres pharmacocinétiques.

Les précautions d'emploi, les circonstances aggravant le risque et les interactions potentiellement dangereuses concernent essentiellement les médicaments qui ont un index thérapeutique étroit (10). Pour ces molécules, le rapport entre la concentration toxique et la concentration thérapeutique est proche de 1. Dès lors, toute circonstance susceptible d'accroître significativement les concentrations plasmatiques, par exemple en déplaçant la molécule de ses sites de liaison aux protéines plasmatiques, en entravant la métabolisation hépatique du médicament ou encore en réduisant son élimination rénale, peut

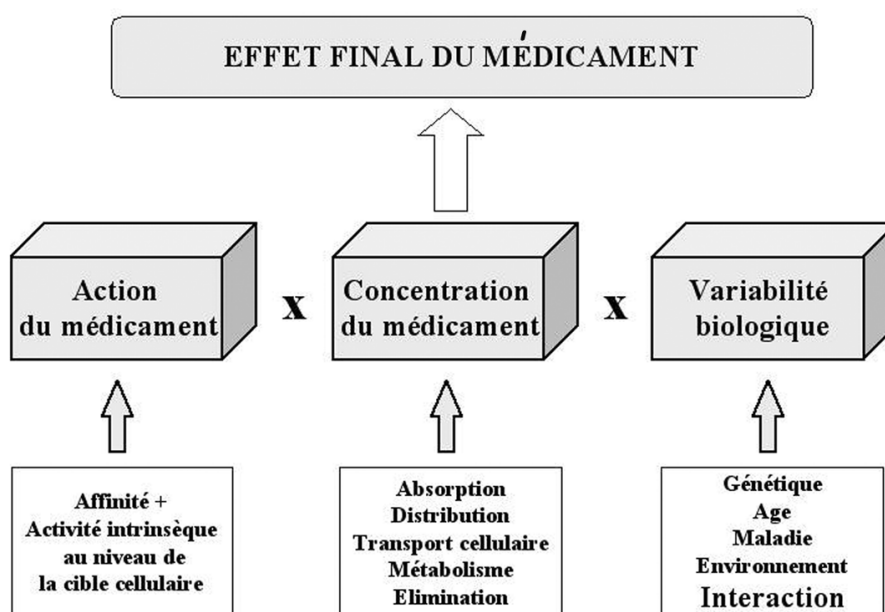


Figure 1 : Trois principales composantes contribuant à l'effet final (thérapeutique ou toxique) d'un médicament. Les interactions médicamenteuses contribuent à la variabilité biologique, mais interfèrent également avec l'action du médicament et avec sa pharmacocinétique.

entraîner des manifestations indésirables, parfois graves.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les précautions d'emploi des médicaments peuvent concerner soit des circonstances physiologiques, soit des conditions pathologiques. Les premières intéressent certaines tranches particulières de la vie, comme l'enfance, la grossesse, l'allaitement, ou encore le grand âge. Les secondes comprennent des états pathologiques capables d'interférer avec la sécurité d'emploi du médicament comme l'insuffisance rénale ou hépatique. Dans ces derniers cas, il convient, selon les circonstances, soit de ne pas prescrire le médicament (en cas de contre-indication absolue), soit de l'utiliser avec précaution (en cas de contre-indication relative). Pour ce faire, il sera généralement nécessaire d'ajuster la dose en conséquence (Tableau I). Cette approche a particulièrement bien été validée en cas d'insuffisance rénale pour les médicaments éliminés par filtration glomérulaire. La posologie journalière pourra alors aisément être réduite en fonction de la diminution de la clairance de la créatinine évaluée par la formule de Gault-Crookroft. C'est le cas pour la pénicilline et ses dérivés, la cimétidine, les héparines, ... Pour les médicaments avec un index thérapeutique étroit, il sera prudent, si possible, de recourir à un monitoring thérapeutique. Ce dernier permettra d'ajuster plus précisément la posologie de façon à maintenir les concentrations plasmatiques du médicament dans les zones thérapeutiques et non toxiques. C'est le cas pour la digoxine, la cyclosporine, les aminoglycosides, ... Il est heureux de constater que, dans la majorité des cas, ces précautions d'emploi sont respectées dans la pratique clinique quotidienne et les ajustements posologiques correctement effectués si nécessaire (10).

TABLEAU I : PRINCIPALES PRÉCAUTIONS D'EMPLOI DES MÉDICAMENTS, EN PARTICULIER CHEZ LE SUJET ÂGÉ.

1)	<p>Choix judicieux des médicaments</p> <ul style="list-style-type: none"> - évitement de l'automédication - limitation de la polymédication - attention aux erreurs de prise - attention aux interactions médicamenteuses
2)	<p>Ajustements de la posologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - en fonction du poids corporel - en cas d'insuffisance rénale - en cas d'insuffisance hépatique - en fonction du monitoring thérapeutique - en fonction d'éventuelles interactions connues

SITUATIONS À RISQUE

Les médecins semblent moins regardants vis-à-vis de la problématique des interactions médicamenteuses, soit par méconnaissance théorique, soit par manque de compétence pratique. Pourtant, il existe manifestement des circonstances de prescription au cours desquelles les risques d'interactions augmentent. La polymédication est la situation à risque la plus évidente : le risque d'interactions croît, en effet, de manière quasi exponentielle avec le nombre de substances consommées (10). Cette polymédication peut résulter d'une prescription justifiée, mais aussi parfois abusive, de médicaments par le médecin. Elle est également souvent entretenue par le patient qui n'hésite pas à recourir, dans nombre de cas, à une automédication, parfois à l'insu de son médecin traitant et même de son pharmacien habituel.

Les sujets âgés combinent souvent plusieurs conditions exposant à des complications graves secondaires à des interactions médicamenteuses (11). D'abord, la polypathologie, fréquente chez le sujet âgé, motive la prescription conjointe de plusieurs médicaments. Ensuite, l'insuffisance rénale, patente ou latente, est habituelle, ce qui conduit à ralentir l'élimination de nombreux principes actifs ou de métabolites. Enfin, le patient âgé est plus fragile, doté de mécanismes de compensation moins performants (perte d'homéostasie). Ainsi, une manifestation indésirable médicamenteuse peut l'exposer à des accidents parfois sévères, comme, par exemple, les chutes liées à l'hypotension orthostatique favorisée par la prise de diurétiques ou d'autres anti-hypertenseurs ou encore par la prescription de psychotropes divers.

L'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique, affections susceptibles de modifier les paramètres pharmacocinétiques, augmentent les risques d'effets indésirables liés à des interactions médicamenteuses. La prescription de médicaments dans des situations à risque doit être particulièrement réfléchie, limitant le nombre de molécules aux seules vraiment indispensables et évitant, si possible, celles à risque d'effets indésirables par interactions. Elle doit, en tout cas, s'accompagner d'une plus grande vigilance collective. La capacité de gérer les conséquences cliniques d'éventuelles interactions médicamenteuses dépend, en effet, du patient, de son entourage et des soignants.

Toutes les situations à risque précitées sont théoriquement facilement identifiables et une attention particulière peut minimiser le risque d'interactions médicamenteuses. De plus, la

problématique peut facilement être étudiée dans des essais cliniques d'interactions sur un nombre limité de sujets. Il n'en va pas de même lorsque l'interaction médicamenteuse est facilitée par une prédisposition génétique, liée par exemple au polymorphisme du CYP2D6 (caractérisant les sujets «métaboliseurs lents», 7 % environ de la population caucasienne). En l'absence de génotypage ou de phénotypage, le risque devient imprévisible et son étude dans des essais cliniques ne pourra se faire que sur des sujets judicieusement sélectionnés d'un point de vue pharmacogénétique (12).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les interactions médicamenteuses peuvent résulter d'une interférence pharmacodynamique (compétition pour un même récepteur ou un même transporteur, par exemple) ou d'une interférence pharmacocinétique résultant d'une perturbation du devenir du médicament, quelle que soit l'étape concernée (4, 5) (Tableau II).

Les *interactions pharmacodynamiques* sont relativement prévisibles en fonction des connaissances des principaux effets des médicaments concernés. Elles concernent souvent des médicaments ayant des propriétés pharmacodynamiques ou des effets indésirables communs, complémentaires ou antagonistes vis-à-vis d'un même système physiologique. Citons les quelques exemples suivants : risque de crise adrénargique lors de la prescription simultanée d'antidépresseurs tricycliques (inhibiteurs de la recapture neuronale de la noradrénaline) et des antidépresseurs inhibiteurs de la monoamine oxydase (bloquant la dégradation du neurotransmetteur); addition des manifestations indésirables atropiniques des antidépresseurs tricycliques (imipramine et dérivés) et des antispasmodiques urinaires anticholinergiques; risque de syndrome sérotoninergique avec la prise concomitante d'un bloqueur sélectif de la recapture de la sérotonine et de certains anta-

giques dont le tramadol, le dextrométhorphan et les triptans; addition des effets de nombreux médicaments agissant sur la conduction cardiaque (bêta-bloquants, digitaliques, vérapamil, certains anti-arythmiques, ...), avec bradycardie excessive et risque de bloc auriculo-ventriculaire ou encore allongement de l'espace QT responsable de torsade de pointe, surtout en présence d'une hypokaliémie; augmentation du risque hémorragique en cas de prise conjointe d'un thrombolytique, d'un anticoagulant et/ou d'un antiagrégant plaquettaire; antagonisme d'action des antihypertenseurs et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sur la pression artérielle; risque d'hypotension sur vasodilatation excessive NO-dépendante lors de l'association d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type V (sildénafil, ...) et de dérivés nitrés; etc ...

Les *interactions pharmacocinétiques* peuvent concerner toutes les étapes du devenir du médicament dans l'organisme (Fig. 1) :

1) *l'absorption digestive* (biodisponibilité orale) : précipitation (chélation) dans le tube digestif ou influence potentielle des médicaments modifiant le pH gastro-intestinal;

2) *la distribution* : déplacement des sites de liaison à l'albumine, phénomène souvent compensé par d'autres mécanismes et dont les répercussions cliniques, longtemps surestimées, sont finalement assez minimes; 3) *le transport cellulaire* : impliquant les glycoprotéines P qui jouent le rôle de pompes dans les membranes cellulaires pour expulser les médicaments vers l'extérieur de la cellule;

4) *le métabolisme hépatique* : soit par inhibition, soit par induction enzymatique, notamment sur les cytochromes P450;

5) *l'excrétion rénale* : par une interférence avec la filtration glomérulaire, la réabsorption tubulaire et, surtout, la sécrétion tubulaire active.

Dans certains groupes pharmacothérapeutiques, la plupart des molécules commercialisées exposent à des effets indésirables suite à des interactions médicamenteuses. Parmi les groupes à risque, citons les antiarythmiques, les anticoagulants, les antiépileptiques, les antirétroviraux, les antidépresseurs, les immunodépresseurs, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antifongiques azolés, les hypolipémiants, les dérivés de l'ergot de seigle et les triptans, ... Il convient cependant de ne pas oublier qu'à l'intérieur d'un groupe thérapeutique, il peut exister une hétérogénéité, certaines substances pouvant exposer à un risque particulier de manifestations indésirables par interac-

TABLEAU II : PRINCIPALES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

1)	Pharmacodynamiques
	a. Agonisme : actions différentes synergiques b. Antagonisme : actions différentes neutralisantes
2)	Pharmacocinétiques
	a. Absorption digestive : chélation, pH b. Distribution : liaison aux protéines plasmatiques c. Transport cellulaire : P-glycoprotéine d. Métabolisme : induction ou inhibition des enzymes hépatiques CYP450 e. Excrétion urinaire : filtration glomérulaire, absorption ou sécrétion tubulaire

tions plus que d'autres. Ainsi, parmi les macrolides, le risque d'interactions est surtout important pour l'érythromycine et la téléthromycine alors qu'il est beaucoup plus faible pour la spiramycine ou l'azithromycine.

RÔLE DES CYTOCHROMES P450 ET DE LA P-GLYCOPROTÉINE

Les interactions médicamenteuses sont de plus en plus et de mieux en mieux étudiées, à la fois *in vitro* et *in vivo*, depuis la découverte de deux systèmes jouant un rôle important dans le métabolisme et le transport de nombreux médicaments, les cytochromes P450 et la P-glycoprotéine. Les enzymes du CYP450 peuvent être inhibés ou induits tandis que le système de transport de la P-glycoprotéine peut être inhibé et ce, par de nombreux médicaments couramment utilisés en pratique clinique

CYTOCHROMES P450

Les interactions les mieux connues concernent les médicaments métabolisés par le système enzymatique des cytochromes P-450 et les médicaments qui induisent ou inhibent ce système (Tableau III) (13, 14). Comme déjà mentionné, le danger concerne surtout les médicaments avec un coefficient thérapeutique bas (rapport entre la concentration toxique et la concentration thérapeutique). C'est le cas, par exemple, de la warfarine, de la théophylline ou de la ciclosporine. Les problèmes d'induction ou d'inhibition concernent particulièrement le CYP 3A4, isoforme qui métabolise le plus grand nombre de médicaments. D'autres cytochromes P450 peuvent cependant également être impliqués, en particulier les CYP2D6, CYP2C9 et CYP2C8, pour lesquels on connaît des inhibi-

teurs plus ou moins spécifiques (Tableau IV). Les manifestations indésirables liées à des interactions médicamenteuses par induction enzymatique sont susceptibles de survenir plusieurs semaines après la modification du traitement, le temps que l'induction enzymatique développe son plein effet. A l'inverse, à l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut persister plusieurs semaines également. Ce délai implique que les conséquences cliniques des interactions médicamenteuses par induction enzymatique surviennent parfois à distance de la modification du traitement, ce qui rend leur détection plus difficile. Le phénomène d'induction enzymatique peut conduire à une diminution de l'efficacité d'autres médicaments coadministrés avec l'inducteur enzymatique (ou à un risque de surdosage suite à l'arrêt du traitement de l'inducteur). Il est prudent de ne pas associer un médicament sensible à l'effet inducteur enzymatique si les conséquences cliniques d'une perte d'efficacité sont potentiellement importantes et qu'il n'y a pas de moyen pratique d'évaluer, prévoir et surveiller l'efficacité du médicament. La prescription d'un inducteur enzymatique peut également augmenter le risque d'effets indésirables de certains médicaments lorsque le métabolisme de ceux-ci aboutit à la formation d'un métabolite responsable d'une toxicité particulière (par exemple, augmentation de l'hépatotoxicité de l'isoniazide avec un inducteur enzymatique comme la rifampicine). Néanmoins, la survenue de manifestations indésirables en raison d'interactions médicamenteuses s'explique plus fré-

TABLEAU IV : MÉDICAMENTS INHIBITEURS DES PRINCIPALES ISOFORMES DU SYSTÈME ENZYMATIQUE DES CYTOCHROMES P450 IMPLIQUÉS DANS LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES. UNE MÊME MOLÉCULE PEUT INTERAGIR AVEC PLUSIEURS ISOFORMES.

TABLEAU III : EXEMPLES D'INDUCTEURS ET D'INHIBITEURS ENZYMATIQUES CYP450

Inducteurs enzymatiques	Inhibiteurs enzymatiques
- millepertuis - antiépileptiques - carbamazépine - phénobarbital - phénytoïne	- jus de pamplemousse - antifongiques azolés - fluconazole - itraconazole - kétoconazole
- antibactériens - rifampicine, - rifabutine	- antibactériens - macrolides (érythromycine, clarythromycine)
- antirétroviraux - efavirenz, névirapine	- antirétroviraux - indinavir, nelfinavir, ritonavir - cimétidine - amiodarone, vérapamil, diltiazem - fluoxétine, paroxétine, fluvoxamine

Isoforme	Inhibiteurs
CYP3A4	amiodarone diltiazem, vérapamil érythro-, clarithro-, téléthromycine antifongiques azolés certains antirétroviraux (indinavir, nelfinavir, ritonavir, ...) cimétidine
CYP2D6	fluoxétine, paroxétine, sertraline quinidine, hydroxyquinidine, quinine ritonavir certains neuroleptiques (halopéridol) terbinafine
CYP2C8	gemfibrozil
CYP2C9	fluconazole fluoxétine, fluvoxamine ritonavir
CYP1A2	cimétidine fluoroquinolones (ciprofloxacine) fluvoxamine

quement par la co-prescription d'un médicament inhibiteur enzymatique, médicament susceptible de bloquer le métabolisme d'un autre médicament, augmentant par là sa concentration plasmatique jusqu'à atteindre des taux toxiques. C'est ce mécanisme qui a été responsable du retrait du marché des médicaments mentionnés dans l'introduction, suite à des manifestations indésirables graves, secondaires à des interactions médicamenteuses.

Les interactions impliquant le système cytochrome P450 peuvent être observées en cas de prescription de médicaments qui conduisent à :

- une inhibition de l'activité du CYP : macrolides (érythromycine), antifongiques azolés (kétoconazole, fluconazole), cimétidine (anti-H2), ... : il en résulte une augmentation de la concentration des médicaments qui sont métabolisés par ce CYP 3A4, aboutissant à certains effets toxiques : allongement de l'espace QT conduisant à des torsades de pointe avec certains anti-histaminiques H1 (terfénadine, ...), le cispripide, etc,

- une augmentation de l'activité du CYP (plus rarement) : certains anti-épileptiques (phénobarbital, carbamazépine), rifampicine : il en résulte une diminution de la concentration des médicaments qui sont métabolisés par cette voie, aboutissant à la perte de l'effet thérapeutique recherché : perte de l'effet contraceptif des oestroprogestatifs, etc.

P-GLYCOPROTÉINE

La glycoprotéine de perméabilité (P-glycoprotéine) est une protéine responsable de l'efflux de médicaments en dehors des cellules. Contrairement aux cytochromes P450 impliqués dans le métabolisme hépatique des médicaments, la P-glycoprotéine participe à l'absorption, la distribution et l'élimination des médicaments (15). En effet, elle est présente dans des organes impliqués dans l'absorption (intestin) et l'excrétion (rein) des substances pharmacologiques. De plus, on la trouve aussi au niveau des barrières «sang-tissus», 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 P-glycoprotéine et des inhibiteurs spécifiques ont été identifiés parmi les médicaments couramment utilisés en clinique (15). La co-administration d'un inhibiteur et d'un substrat de la P-glycoprotéine 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 effets toxiques. Parmi les principaux médicaments inhibiteurs de la P-glycoprotéine, citons des anti-arythmiques (amiodarone, quinidine, verapamil), des antibiotiques (érythromycine, clarithromycine), des antidépresseurs (paroxétine, sertraline), des inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole, ...), des agents anticancéreux, la cyclosporine, le ritonavir, etc ...

EXEMPLES D'INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Mémoriser la liste d'interactions médicamenteuses, même réduites aux seules interférences cliniquement significatives, est *quasi* impossible. Il convient plutôt, en cas de doute, de consulter un ouvrage de référence. A cet égard, la revue *Prescrire* a publié, en 2005, un volumineux numéro spécial, très didactique, reprenant les interactions les plus fréquemment rencontrées avec les médicaments utilisés pour le traitement des pathologies les plus communes (4). La liste des interactions médicamenteuses peut également être consultées sur des sites internet, dont un des meilleurs est sans doute celui du British National Formulary (www.bnf.org). Comme rappelé précédemment, le clinicien doit surtout bien connaître les médicaments qu'il a l'habitude d'utiliser et avoir l'esprit en alerte en cas de prescription de médicaments à indice thérapeutique étroit ou dans certaines circonstances à risques rappelées dans la première partie. Un répertoire exhaustif serait fastidieux et impossible dans le cadre de cet article, et une sélection limitée est toujours hasardeuse car empreinte d'une subjectivité inéluctable. Nous donnerons donc juste quelques exemples illustratifs susceptibles d'être rencontrés couramment en pratique clinique, notamment en médecine générale (Tableau V). Nous ferons délibérément l'impasse sur certaines grandes classes de médicaments connues pour leur risque d'interactions médicamenteuses, comme les antimétabolites ou les antirétroviraux, situations à la fois complexes et en constante mutation qui ressortent plutôt du domaine du spécialiste.

ANTIDIABÉTIQUES ORAUX

Les agents hypoglycémisants oraux sont sujets à diverses interactions médicamenteuses (16). Longtemps on a cru que le risque le plus important pouvait résulter du déplacement des sulfamides de leur site de liaison aux protéines plasmatiques (par exemple, par des anti-inflam-

TABEAU V : QUELQUES EXEMPLES PRATIQUES D'INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES PHARMACODYNAMIQUES ET PHARMACOCINÉTIQUES CONDUISANT À DES COMPLICATIONS POTENTIELLEMENT GRAVES

Médicament à risque	Médicament interactif	Complication
Sulfamides	Bêta-bloquant non sélectif	Hypoglycémie
Metformine	Provoquant insuffisance rénale	Acidose lactique
Statine (a)	Gemfibrozil	Rhabdomyolyse
IEC ou ARA	Diurétiques d'épargne K ⁺	Hyperkaliémie
Digoxine	Amiodarone, clarithromycine	Intoxication digitalique
Bêta-bloquant	Vérapamil, antiarythmiques	Bloc de conduction
Nitrés	Sildénafil, ...	Hypotension, syncope
Anti-vitamine K	Amiodarone, cimétidine, ... (c)	Hémorragie
Anti-vitamine K	AINS, aspirine	Hémorragie
Anti-vitamine K	Anti-épileptiques inducteurs (d)	Thrombose
Anti-histaminiques H1 (b)	Antimycotiques azolés (c)	Torsade de pointe
Cisapride	Antimycotiques azolés (c)	Torsade de pointe
Théophylline	Antimycotiques azolés (c)	Intoxication (convulsions, ...)
Oestroprogestatif	Rifampicine, antiépileptiques (d)	Grossesse non désirée
Dérivés de l'ergot	Triptan, clarithromycine (c)	Ergotisme (hypertension, angor)
Tramadol	SSRI, IMAO, triptan	Syndrome sérotoninergique
SSRI	IMAO, tramadol, triptan	Syndrome sérotoninergique
Tricycliques, venlafaxine	IMAO	Syndrome adrénergique
Tricycliques	Antispasmodiques anticholinergiques	Syndrome atropinique

(a) La cérivastatine été retirée du marché pour ce problème
 (b) La terféndine et l'astémizole ont été retirés du marché pour ce problème
 (c) Ou autres médicaments inhibiteurs du CYP3A4 (voir tableaux III et IV)
 (d) Ou autres médicaments inducteurs du CYP450 (voir tableau III)

matoires non stéroïdiens), mais il semble que ce risque ait été surestimé. Par contre, des interactions au niveau de leur métabolisme peuvent survenir et, en cas d'inhibition de celui-ci, le risque le plus redouté est celui d'induire des hypoglycémies. Cette complication concerne surtout les agents insulinosécrétagogues (sulfonylurées, répaglinide) et beaucoup moins les insulinosensibilisateurs (glitazones, metformine). Les sulfamides hypoglycémisants sont surtout métabolisés par le CYP2C9 et le répaglinide par le CYP2C8, mais les interactions cliniquement significatives décrites jusqu'à présent sont, à vrai dire, assez rares (à l'exception de l'interaction majeure

répaglinide-gemfibrozil, fibrate non commercialisé en Belgique) (16). Un autre mécanisme, non pharmacocinétique mais plutôt pharmacodynamique, pouvant favoriser les hypoglycémies est la coadministration d'un insulinosécrétagogue (ou de l'insuline) avec un inhibiteur du système rénine-angiotensine (qui peut augmenter la sensibilité à l'insuline) ou, surtout, un bêta-bloquant, situation assez fréquente en clinique puisque nombre de patients diabétiques sont hypertendus ou coronariens (16). Le bêta-bloquant inhibe, en effet, partiellement la glyco-génolyse hépatique, voie biochimique sollicitée en cas de baisse de la glycémie pour augmenter la production de glucose par le foie; de plus, le bêta-bloquant peut masquer certains signes d'alarme de l'hypoglycémie comme les palpitations et les tremblements et donc retarder le «resucrage». Le risque est moins marqué avec les bêta-bloquants dits cardio-sélectifs (sélectifs pour les récepteurs bêta-1 adrénergiques) qu'il convient de privilégier chez ce type de patients plutôt que de les priver d'une protection par bêta-bloquant lorsque celle-ci s'avère nécessaire.

La metformine est considérée actuellement comme le premier choix médicamenteux après échec des mesures hygiéno-diététiques dans le traitement du diabète de type 2. Ce médicament présente plusieurs avantages dont ceux de ne pas induire d'hypoglycémie et de ne pas être sujet à des interactions médicamenteuses (16). Par contre, son utilisation est formellement contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale. En effet, dans cette circonstance, le médicament risque de s'accumuler pour atteindre des concentrations plasmatiques capables de bloquer la gluconéogenèse, ce qui entrave la métabolisation de l'acide lactique et peut conduire à une acidose lactique, potentiellement mortelle. Pour les mêmes raisons, il conviendra d'être prudent dans l'utilisation de ce médicament chez des patients exposés à un risque d'hypoxie capable de stimuler la glycolyse anaérobie, et donc la production d'acide lactique, comme les patients avec décompensation cardiaque (qui peut d'ailleurs aussi s'accompagner d'une insuffisance pré-rénale), avec insuffisance respiratoire, ... Tous les médicaments susceptibles d'aggraver une insuffisance rénale doivent être utilisés avec prudence chez les sujets traités par metformine : c'est le cas des anti-inflammatoires non stéroïdiens, de la cyclosporine, ...

HYPOLIPIDÉMIANTS

Les statines sont devenues un pilier de la prévention cardio-vasculaire et, à ce titre, très lar-

gement prescrites. Cette classe pharmacologique présente une hétérogénéité en ce qui concerne le métabolisme des différentes molécules qui la composent : la simvastatine est celle qui est la plus dépendante du CYP3A4, l'atorvastatine est également partiellement métabolisée par le CYP3A4, la fluvastatine est plutôt métabolisée via le CYP2C9 tandis que le métabolisme de la paravastatine se fait de façon largement indépendante du système CYP450. Cela semble être également le cas pour la rosuvastatine (17). Les accidents ayant amené au retrait de la cérivastatine (suite à des cas de rhabdomyolyse fatale survenus essentiellement lors de l'utilisation de fortes doses en combinaison avec le gemfibrozil, un fibrate inhibiteur du CYP2C8) a réactivé l'intérêt pour l'étude des interactions pharmacocinétiques avec les molécules de cette classe pharmacologique (17). Dans des situations où existent une polymédication recourant à des molécules susceptibles d'induire des interactions médicamenteuses (patient greffé, patient avec SIDA sous trithérapie, etc ...), il est préférable de privilégier la pravastatine dont l'utilisation est plus sûre dans ces conditions. Si la prescription d'un fibrate est envisagée en association avec une statine pour traiter une hyperlipidémie mixte réfractaire, il convient de donner la préférence au fénofibrate qui présente un moindre risque d'interaction et de rhabdomyolyse et d'éviter le gemfibrozil.

INHIBITEURS DU SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE

Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine, que ce soient les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), ou les antagonistes sélectifs des récepteurs AT1 de l'angiotensine (ARA), sont des médicaments efficaces et, en général, bien tolérés. Ils occupent une place de plus en plus importante en thérapeutique puisqu'ils sont utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle, de la décompensation cardiaque, de la coronaropathie (en post-infarctus) et de la néphropathie diabétique. Plusieurs de ces indications potentielles requièrent également l'utilisation de diurétiques. La spironolactone, un diurétique d'épargne potassique connu de longue date, a été recommandée plus récemment dans la décompensation cardiaque réfractaire pour son mécanisme positif d'inhibition des effets de l'aldostérone sur la fibrose cardiaque. Il convient de rappeler l'importance d'un monitoring attentif de la kaliémie chez les sujets recevant à la fois un IEC ou un ARA et un diurétique d'épargne potassique comme la spironolactone de façon à dépister rapidement toute hyperkaliémie, ce tueur silencieux (18). Rappelons que

dans une étude américaine, 8% des admissions à l'hôpital avec hyperkaliémie sévère s'expliquaient par la combinaison IEC-spiro-nolactone, association qui augmente le risque d'un facteur 20 environ (7).

ANTIARYTHMIQUES

L'amiodarone est utilisée comme antiarythmique et, dans une moindre mesure, comme anti-angoreux. Ses effets indésirables les mieux documentés concernent les perturbations de la fonction thyroïdienne (hypo- ou hyperthyroïdie). Il est moins connu des médecins que l'amiodarone est un puissant inhibiteur du CYP3A4 et de la P-glycoprotéine (4). Dès lors, l'amiodarone inhibe le métabolisme des anticoagulants coumariniques (antivitamine K), de la digoxine, de la simvastatine, médicaments fréquemment prescrits chez des patients avec une pathologie cardiaque, mais aussi de la cyclosporine, de la phénytoïne, ..., autres médicaments à indice thérapeutique étroit. Par ailleurs, l'amiodarone a une très longue demi-vie. Ainsi, la stabilisation des concentrations plasmatiques de l'amiodarone se fait sur plusieurs semaines-mois de telle sorte les concentrations plasmatiques des médicaments associés peuvent évoluer lentement et tardivement après l'introduction (conduisant à une augmentation des taux) ou l'arrêt (amenant une diminution des concentrations des autres médicaments impliqués) de l'amiodarone.

La digoxine, même si elle est moins utilisée dans la décompensation cardiaque, reste utile dans certains cas, notamment en présence d'une fibrillation auriculaire. Elle est exposée à de nombreuses interactions, notamment par les médicaments inhibiteurs de la P-glycoprotéine (4, 15). Ainsi, par exemple, les taux de digoxinémie augmentent lors de la prescription simultanée d'amiodarone ou de quinidine, deux médicaments également utilisés dans les troubles du rythme cardiaque et susceptibles d'accentuer les troubles de la conduction auriculo-ventriculaire induits par la digoxine.

ANTIMYCOTIQUES

Les dérivés azolés oraux sont largement utilisés en dermatologie et en médecine générale pour le traitement de différentes lésions mycotiques, en particulier les onychomycoses. Ces médicaments (kétoconazole, itraconazole, fluconazole) sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et, à ce titre, ont été impliqués dans de nombreux cas d'interactions médicamenteuses (4). Les mieux étudiées ont concerné celles impliquant la terfé-nadine, un antihistaminique H1 capable d'allonger l'espace QT et d'induire

des torsades de pointe (finalement retiré du marché et remplacé par son métabolite actif, la fexofénadine).

La terbinafine, autre antimycotique non azolé mais dérivé allylamine, présente l'avantage de ne pas inhiber le CYP3A4. Il a cependant été montré que cette molécule inhibe fortement le CYP2D6, enzyme qui intervient dans la métabolisation de plusieurs dizaines de molécules, dont certaines sont potentiellement arythmogènes, comme les tricycliques, certains bêta-bloquants et le donézépil.

D'une façon générale, le médecin est invité à vérifier la liste des médicaments associés avant l'introduction d'un traitement oral antimycotique, souvent considéré à tort comme un traitement mineur.

ANTIBIOTIQUES

La rifampicine est connue comme un puissant inducteur enzymatique. Rappelons qu'une augmentation du risque d'hépatotoxicité a été observée en cas d'association de la rifampicine avec l'isoniazide, traitement classique de la tuberculose. Cet effet est lié à une accélération de la formation de métabolites toxiques de l'isoniazide.

Une classe d'antibiotiques très courante en médecine générale est celle des macrolides. L'érythromycine, la clarithromycine et la télithromycine sont des inhibiteurs du CYP3A4, l'isoforme impliquée dans le métabolisme du plus grand nombre de médicaments. Il conviendra donc d'être vigilant lors de la prescription de cette classe d'antibiotique qui garde cependant un place de choix incontestable dans le traitement des pneumopathies atypiques. Dans cette classe pharmacologique, l'azithromycine a une potentialité d'interférence beaucoup plus faible (4). Rappelons que les bêta-lactamines (dérivés de la pénicilline, céphalosporines) sont dépourvues de ce risque d'interactions médicamenteuses.

ANTIÉPILEPTIQUES

Les patients traités par antiépileptiques sont exposés à un risque élevé d'interactions avec de très nombreux médicaments (4). Les conséquences cliniques de ces interactions sont parfois graves. Les patients ont intérêt à être bien informés de ces risques potentiels. Parmi les antiépileptiques classiques, seul l'acide valproïque échappe à cette problématique. Par contre, le phénobarbital, la phénytoïne et la carbamazépine sont à la fois des substrats et des inducteurs du CYP3A4. D'une part, leurs concentrations plasmatiques peuvent être aug-

mentées ou diminuées par des médicaments inhibant ou induisant le CYP3A4, ce qui peut nécessiter des ajustements posologiques lors de l'introduction ou du retrait de ces médicaments (Tableau III). Au besoin, le monitoring thérapeutique pourra s'avérer utile pour maintenir les concentrations dans la marge des taux thérapeutiques non toxiques. Il est cependant rarement justifié de déséquilibrer un traitement antiépileptique efficace en introduisant un médicament à risque d'interaction; un tel médicament peut, le plus souvent, être remplacé par un autre médicament de la même classe thérapeutique, mais à moindre risque d'interaction médicamenteuse. D'autre part, les antiépileptiques inducteurs enzymatiques peuvent diminuer les concentrations plasmatiques d'autres médicaments métabolisés par le CYP450 (Tableau III). Rappelons que le phénomène d'induction enzymatique est caractérisé par une grande inertie puisqu'il met 2 à 3 semaines à s'installer lors de l'instauration du traitement et autant de temps pour disparaître à l'arrêt de la médication. On sera particulièrement attentif aux médicaments à index thérapeutique étroit, comme les anticoagulants coumariniques, les contraceptifs oraux, la ciclosporine,...

ANTIDOULEURS

Le paracétamol est l'antalgique de premier choix pour les douleurs légères à modérées. Il n'expose pas à des interactions médicamenteuses. Il a été suggéré qu'un traitement au long cours par paracétamol pourrait accroître l'INR chez des patients traités par anticoagulants indirects anti-vitamine K, mais, si cet effet existe, il semble très minime (4). A l'inverse, la prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'aspirine, est contre-indiquée chez les patients recevant ce type de traitement en raison d'un risque exagéré d'hémorragies. Le retentissement potentiel des AINS sur la fonction rénale, déjà mentionné, ne doit jamais être négligé au risque d'exposer le patient à une incidence accrue de manifestations indésirables liées à des médicaments éliminés par le rein (lithium, digoxine, metformine, méthotrexate,...). L'opiacé antalgique faible de premier choix est la codéine, pro-drogue métabolisée en morphine par le CYP2D6 dont on connaît le polymorphisme génétique; cette particularité peut expliquer une variabilité importante dans les effets thérapeutiques et toxiques de ce médicament. Le tramadol est également un opiacé faible dont l'utilisation est devenue relativement large pour le traitement des douleurs réfractaires aux antalgiques de première ligne.

Cet antalgique a un effet sérotoninergique et expose au risque de syndrome sérotoninergique, notamment en cas d'association avec un antidépresseur de la famille des tricycliques, des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI) (voir ci-dessous) et des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou encore lors d'une combinaison avec un antimigraineux de la classe des triptans (4). Enfin, la plupart des opiacés plus puissants (dextrométhorphan, méthadone, oxycodone, fentanyl, ...) sont métabolisés par le CYP3A4. En cas d'association avec un des médicaments inhibiteurs du CYP3A4 (Tableau IV), le métabolisme de ces opiacés diminue avec un risque d'accumulation et d'augmentation des effets indésirables dose-dépendants, notamment neuropsychiques.

ANTIDÉPRESSEURS

Les psychotropes, en général, et les antidépresseurs, en particulier, sont l'objet de nombreuses interactions médicamenteuses (19). La plus connue, parce que particulièrement redoutable, est celle résultant de l'association d'un tricyclique (inhibiteur de la recapture de la noradrénaline) et d'un IMAO (inhibiteur de l'enzyme inactivant la noradrénaline), responsable d'une crise adrénergique. Compte tenu de la longue demi-vie de ces antidépresseurs, une fenêtre thérapeutique de quelques semaines est conseillée lors d'une modification thérapeutique avec passage d'une classe pharmacologique à l'autre. Par ailleurs, les antidépresseurs imipraminiques (tricycliques) peuvent provoquer des manifestations indésirables par action sur divers récepteurs adrénergiques (hypotension orthostatique), cholinergiques muscariniques (effets atropiniques classiques, comme sécheresse de bouche, troubles de l'accommodation, constipation, troubles mictionnels, avec *in fine*, en cas de syndrome atropinique, une confusion et des troubles mnésiques) et histaminergiques (sédation). Ces effets secondaires peuvent être aggravés suite à la prescription d'autres médicaments susceptibles d'exercer aussi de tels effets, comme certains antihypertenseurs, des antispasmodiques anticholinergiques ou des anti-histaminiques H1, respectivement.

Les SSRI sont les antidépresseurs les plus prescrits en médecine générale. Ils ont été largement adoptés notamment en raison de leur profil de tolérance et de sécurité beaucoup plus favorable que celui observé avec les antidépresseurs tricycliques. Il existe cependant un risque d'interactions médicamenteuses avec les SSRI (9). Ainsi, la fluoxétine est capable d'inhiber le CYP2D6, enzyme impliqué dans le métabolisme

de près de 30 % des médicaments utilisés. La prescription d'une dose usuelle de fluoxétine transforme 66 % (avec 20 mg/jour) à 95 % (avec 40 mg/jour) des sujets avec un phénotype normal de métaboliseurs rapides en sujets avec un phénotype de métaboliseurs lents. Il en résulte que la prescription de 20 mg/jour de fluoxétine peut augmenter d'un facteur 4 les concentrations de médicaments métabolisés par le CYP2D6. Le problème est d'autant plus difficile à cerner en pratique que la fluoxétine et son métabolite actif la norfluoxétine ont une demi-vie très longue pouvant aller jusqu'à plusieurs semaines. Par ailleurs, la fluoxétine (comme la paroxétine et la fluvoxamine) est capable également d'inhiber d'autres isoformes du CYP450, ce qui accroît encore le risque d'interactions médicamenteuses. Tous les SSRI ne sont pas équivalents à cet égard, puisque pour le citalopram, le escitalopram et la sertraline, il existe une large séparation entre leur capacité à bloquer la recapture de la sérotonine et leur effet inhibiteur sur les enzymes du cytochrome P450, ce qui rend le risque d'interactions médicamenteuses nettement moins important (9). Notons cependant que la sertraline (comme la paroxétine) est un inhibiteur de la P-glycoprotéine, autre source potentielle d'interactions médicamenteuses comme décrit précédemment (15).

Le risque majeur d'interactions médicamenteuses avec les SSRI, lié à leur mode d'action, est le syndrome sérotoninergique. Cette complication grave peut être facilitée par l'administration simultanée d'autres médicaments comme les IMAO ou, plus couramment utilisé, le tramadol et les triptans, comme déjà mentionné plus haut (4).

SOLUTIONS POUR UNE PRÉVENTION

Les interactions médicamenteuses peuvent survenir dans des situations cliniques très diverses. Le plus souvent, le praticien est confronté au cas d'un traitement médicamenteux déjà installé, auquel il envisage d'ajouter un autre médicament. Parfois, il est amené à retirer un médicament d'une association jusque-là bien supportée, retrait qui peut modifier la concentration du ou des médicaments restants. Enfin, le médecin peut aussi prescrire deux médicaments susceptibles d'interagir lorsqu'ils sont administrés en même temps. Avant d'associer deux médicaments, il faut réfléchir aux risques encourus par le patient. Les interactions médicamenteuses peuvent également conduire à des effets très disparates. Les plus fréquents, et les plus préoccupants, concernent la survenue de mani-

festations indésirables, mais il peut également s'agir d'une perte de l'efficacité thérapeutique. Pour prévenir les conséquences néfastes des interactions médicamenteuses, il vaut mieux éviter les associations connues pour être à risques, organiser la surveillance et la gestion des conséquences cliniques, se méfier de certains patients particulièrement exposés (du fait de leur âge, d'une polymédication déjà présente ou d'une co-morbidité interférant avec la pharmacocinétique des médicaments). 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.

Il est illusoire que le médecin ou le pharmacien connaissent la majorité des, sinon toutes les interactions médicamenteuses, même si on s'en tient à celles réputées être cliniquement significatives. Au vu de cette complexité, il n'est pas étonnant que des systèmes de prescription ou de délivrance de médicaments couplés à une assistance informatique capable de déclencher des alertes en cas d'interactions potentielles aient été développés. Plusieurs études, essentiellement réalisées en milieu hospitalier, ont déjà démontré qu'ils sont capables de réduire le risque de co-prescriptions dangereuses. Hélas, les systèmes disponibles sont largement imparfaits et pèchent par un défaut de sensibilité et de spécificité (20). Si le système est trop sévère, le nombre d'alertes sera excessif, ce qui très rapidement aboutira à un laisser-aller du praticien (21). Si le système se limite à la détection des interactions très dangereuses, l'outil sera sans doute mieux accepté, mais passera à côté de nombre d'interactions potentielles. Un compromis réaliste n'est pas facile à trouver et dépendra des objectifs fixés et des qualités des utilisateurs. L'avenir pourrait se trouver dans des systèmes experts actifs modulables, comportant différents niveaux d'alerte, conçus pour les médecins praticiens de terrain (21). Quoi qu'il en soit, tout système expert a ses limites et il apparaît évident que celles-ci sont nombreuses dans le domaine des interactions médicamenteuses. La principale est sans doute que le système expert doit être sans cesse alimenté et mis à jour alors que les informations disponibles sont le plus souvent très succinctes et fragmentaires. A titre d'exemple, signalons que les interactions étudiées expérimentalement concernent le plus souvent deux médicaments alors qu'une majorité de patients âgés prennent au moins 5 médicaments différents. Enfin, la pharmacogénétique n'est, actuellement, aucunement prise en

compte alors qu'il apparaît de plus en plus qu'elle pourrait jouer un rôle déterminant pour expliquer la survenue d'interactions médicamenteuses, rares mais graves, et donc aussi pour les prévenir (12). Les médecins qui observent des manifestations indésirables inattendues doivent toujours évoquer la possibilité d'une interaction médicamenteuse et, si tel est le cas, le signaler au centre belge de pharmacovigilance. Cette démarche est la seule capable d'identifier des interactions rares favorisées par un terrain génétique particulier ou encore par le cumul de plusieurs médicaments, situations difficiles, voire impossibles, à évaluer dans les études cliniques lors du développement de médicaments.

CONCLUSION

Lors de toute prescription par un médecin ou de toute dispensation par un pharmacien, il faut interroger le patient sur ses traitements en cours ou interrompus récemment, qu'ils aient été prescrits sur ordonnance (éventuellement par un autre confrère), ou conseillés en pharmacie, ou encore consommés en automédication, sans oublier certains compléments alimentaires et la phytothérapie. L'intérêt bien pensé des patients est que la prescription et la dispensation de médicaments à risque de manifestations indésirables par interactions médicamenteuses, ou plus généralement dans des situations à risque, soient limitées au strict nécessaire (c'est-à-dire là où les bénéfices attendus dépassent largement les dangers prévisibles) et qu'elles s'accompagnent, en tous cas, d'une grande vigilance collective. Cette règle élémentaire permettra de minimiser le risque d'interactions médicamenteuses, phénomène complexe mais trop souvent éludé, à la source de conséquences cliniques parfois graves.

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ.— Comment je traite... De la pharmacologie spéciale à la thérapeutique médicale : plaidoyer pour un enseignement privilégiant l'apprentissage au raisonnement thérapeutique, de la décision à la prescription. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 811-816.
2. Scheen AJ, Parada A, Giet D.— Conseils pour une meilleure prescription médicamenteuse. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 488-493.
3. Costentin J.— Pharmacothérapie pratique à l'officine : l'essentiel. Collection Pharma, Elsevier, Paris, 2004, 237 p.
4. Rédaction La Revue prescrire.— Interactions médicamenteuses. *Comprendre et décider. Revue Prescrire*, 2005, **25**, 1-97.
5. Scheen A, Luyckx A.— Médicaments et maladies iatrogènes. *Rev Med Liège*, 1979, **34**, 61-69.

6. Stockley I et al.— Drug interactions. *The pharmaceutical Press*, London, 2002, 1080 p.
7. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, et al.— Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA*, 2003, **289**, 1652-158.
8. Sandson N.— Drug-drug interactions: the silent epidemic. *Psychiatric Services*, 2005, **56**, 22-24.
9. Preskorn SH.— How drug-drug interactions can impact managed care. *Am J Managed Care*, 2004, **10** (Suppl), S186-S198.
10. Diquet B, Laine-Cessac P.— The search for risk factors and the therapeutic consequences. *Drug interactions. Rev Prat*, 2005, **55**, 541-545.
11. Scheen AJ.— Particularités de la pharmacothérapie chez le sujet âgé. *Rev Med Liège*, 1997, **52**, 201-204.
12. Dideberg V, Bours V.— Intégration de la pharmacogénétique dans la pratique médicale. *Rev Méd Liège*, 2005, **60**, 918-922.
13. Delwaide PA.— Les cytochromes P450 et leurs implications en pharmacothérapie. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 700-710.
14. Michalets EL.— Update : Clinically significant cytochrome-P450 drug interactions. *Pharmacotherapy*, 1998, **18**, 84-112.
15. Balayssac D, Authier N, Cayre A, Coudore F.— Does inhibition of P-glycoprotein lead to drug-drug interactions ? *Toxicol Lett*, 2005, **156**, 319-329.
16. Scheen AJ.— Drug interactions of clinical importance with antihyperglycaemic agents : an update. *Drug Safety*, 2005, **28**, 601-631.
17. Martin J, Krum H.— Cytochrome P450 drug interactions within the HMG-CoA reductase inhibitor class : are they clinically relevant ? *Drug Safety*, 2003, **26**, 13-21
18. Krzesinski J-M.— L'hyperkaliémie, ce nouveau tueur ? *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 222-226.
19. Sandson NB, Armstrong SC, Cozza KL.— An overview of psychotropic drug-drug interactions. *Psychosomatics*, 2005, **46**, 464-494.
20. Li Wan PO A.— Drug-drug interactions and adverse drug reactions : the bollards and flashing lights syndrome. *J Clin Pharm Ther*, 2005, **30**, 97-99.
21. Magnus D, Rodgers S, Avery AJ.— GPs' views on computerized drug interaction alerts : questionnaire survey. *J Clin Pharm Ther*, 2002, **27**, 377-382.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège , Belgique
email : andre.scheen@chu.ulg.ac.be