

Interactions en panorama

Le Docteur Jean-Marie Poirier est praticien hospitalier et pharmacologue. Il dirige le laboratoire de dosage des médicaments et l'unité d'aide à la prescription de l'hôpital Saint-Antoine à Paris. Depuis le début des années 2000, son équipe s'intéresse plus particulièrement au suivi thérapeutique pharmacologique des antirétroviraux pour la routine hospitalière (dosages et interprétations) et en recherche (études des relations concentrations-efficacité/toxicité, variabilité des concentrations selon les personnes, interactions médicamenteuses). Une équipe qui au cours du temps a acquis une expertise avérée dans ce domaine et, fait plus important, la reconnaissance de nombreux médecins infectiologues et institutions de recherche. Nous avons eu le plaisir de le rencontrer pour faire avec lui un bilan des connaissances sur les interactions médicamenteuses (IM).

Attention : pour une meilleure compréhension des termes associés à un astérisque, reportez-vous au glossaire de pharmacologie en page 9.

Dr Poirier, quel est l'état des connaissances concernant les IM, comment les étudie-t-on ?

Pour étudier les IM *in vitro* (au laboratoire), il faut d'abord identifier toutes les étapes du parcours d'assimilation de chaque médicament* dans l'organisme, les enzymes spécifiques responsables de ces réactions et les métabolites* ainsi générés. La connaissance de ces mécanismes permet plus ou moins de prévoir et d'étudier rationnellement les IM d'ordre pharmacocinétique*. Mais les interactions identifiées *in vitro* ne se rencontrent pas forcément *in vivo* (chez l'homme). De plus, les interactions potentielles sont étudiées entre un médicament A et un médicament B, ou entre un médicament A et un médicament C. Mais il est très rare que l'association de trois médicaments A, B et C, plus complexe, soit envisagée. Par ailleurs, certaines interactions ne sont étudiées qu'après la mise sur le marché des médicaments.

Quelles sont les sources d'information de référence en France ?

Nos sources principales d'information sont les RCP (Résumés des Caractéristiques des Produits), le Vidal (dictionnaire médical), le Thésaurus de l'AFSSAPS (Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé)¹, les bases de données recensant les IM, comme celle de l'Université de Liverpool, et les centres de pharmacovigilance (CPV).

En termes d'épidémiologie, a-t-on aujourd'hui une vision claire du nombre annuel de cas de personnes ayant souffert ou souffrant d'IM en France ? A-t-on des chiffres annuels fiables de patients touchés par des IM identifiées comme telles ?

Non, car fort heureusement les IM ne se traduisent pas, dans leur très grande majorité, par des désordres cliniques nécessitant une hospitalisation. De plus, les effets d'IM peu graves peuvent être ressentis très différemment selon les patients. Une étude appelée Emir (Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque) a été conduite par les CPV en France, sur 63 services médicaux différents ayant accueilli

2 692 patients d'un âge moyen de 52 ans. Il en ressort que 3,6 % des hospitalisations ont une cause médicamenteuse : deux fois sur trois, un effet indésirable, et une fois sur trois une interaction médicamenteuse. Selon le site Pharmacomédicale.org (08/2009), la iatrogénie médicamenteuse (effets indésirables des médicaments) représente un peu plus d'un million de journées d'hospitalisations pour 130 000 patients chaque année en France. Les IM, quant à elles, sont à l'origine d'environ 20 % de cette iatrogénie médicamenteuse. Les trois principales classes thérapeutiques mises en cause sont les anticoagulants AVK (anti-vitamine K), les diurétiques et les anticancéreux. Pour résumer, environ 1,2 % des hospitalisations seraient dues à des IM. Compte tenu du nombre sans cesse croissant des médicaments disponibles et de l'allongement de la durée de vie (impliquant un nombre plus important de personnes sous poly-médication*), les IM sévères, c'est à dire conduisant à une hospitalisation, sont peu fréquentes. Certaines d'entre elles peuvent néanmoins être potentiellement dangereuses. En ce qui concerne les interactions pharmacodynamiques*, celles-ci sont assez fréquentes mais relativement prévisibles si l'on connaît bien les principaux effets (thérapeutiques et indésirables) des médicaments administrés.



Pensez-vous que le risque d'IM est apprécié à sa juste valeur et suffisamment pris en compte ?

C'est difficile à dire car cela dépend à la fois des médicaments, des maladies à traiter et du patient lui-même. Les IM se rencontrent essentiellement avec des médicaments qui ont des marges thérapeutiques* étroites et se produisent plus aisément chez des patients poly-médicamentés. En outre, selon les patients et les processus d'élimination des médicaments, la perturbation liée à l'IM peut être plus ou moins marquée. Donc c'est compliqué. Cela l'est d'autant plus que dans un traitement donné, vu dans sa globalité, certains médicaments peuvent au cours du temps rester inchangés, et d'autres, être modifiés.

Chaque année de nouveaux médicaments obtiennent leur AMM (Autorisation de Mise sur le Marché). Connait-on précisément les risques potentiels d'interactions entre eux et les médicaments déjà disponibles ? L'actualisation des données se fait-elle en temps réel ?

On ne les connaît pas, et d'ailleurs cela est impossible. Ce qui est connu lors de la mise sur le marché est le profil pharmacocinétique du médicament et notamment ses processus d'élimination de l'organisme, et ses éventuelles propriétés inductrices ou inhibitrices vis à vis des principaux cytochromes* (cf. glossaire). Si le médicament est totalement éliminé sous forme inchangée dans les urines, le risque interactif est très limité. En revanche, le risque d'interaction est beaucoup plus important s'il est éliminé par le foie et via les CYP450. S'il est de plus lui-même inducteur ou inhibiteur

il y a un risque d'important d'IM croisées. Le résultat des interactions pharmacocinétiques étudiées figure dans le RCP et peut conduire à des avis de contre indications ou de précautions d'emploi. Et puis certaines IM sont plus difficiles à appréhender quand les molécules en cause ne sont pas des médicaments : l'effet inducteur du millepertuis², ou encore la diminution de l'absorption digestive lors de la prise d'argile ou d'autres substances comme le charbon sont maintenant connus. En ce qui concerne les antirétroviraux, des interactions pharmacodynamiques figurent également dans le RCP même si elles sont nettement moins nombreuses que les interactions pharmacocinétiques. Un exemple : association prudente de médicaments abaissant la tension artérielle chez des patients sous maraviroc (Celsentri®) car lorsque cet antirétroviral a été testé chez des sujets sains, à des doses supérieures à celles rencontrées en clinique, des cas d'hypotension orthostatique³ ont été observés. L'actualisation des IM, puisqu'elles ne peuvent pas être toutes étudiées en amont, ne peut se faire qu'après la mise sur le marché.

Quels sont les risques et les symptômes induits par les IM, et les situations les plus communes que vous rencontrez dans votre pratique hospitalière ?

Si on ne parle que des IM d'ordre pharmacocinétique, on peut observer soit une majoration de la toxicité (association à un inhibiteur) soit une diminution de l'efficacité (association à un inducteur*). Ce sont les deux cas qui en pratique posent des problèmes.

En ce qui concerne plus particulièrement les PVVIH, y a-t-il des classes d'ARV plus « sensibles », plus fortement impliquées dans les risques d'IM ?

Bien sûr. Et cela concerne un grand nombre de molécules : les inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), en raison de leur effet inducteur et de la diminution des concentrations des médicaments associés qu'ils peuvent entraîner. Et les inhibiteurs de protéase (IP). L'interaction avec ces derniers, en particulier lorsqu'ils sont boostés* (tous à l'exception de l'atazanavir / ATV - Reyataz® - chez certains patients), peut conduire à un surdosage*, et par conséquent à des manifestations toxiques.

Mais si une interaction peut être pertinente d'un point de vue pharmacocinétique (ex. baisse significative de la C_{min}), elle ne l'est pas forcément d'un point de vue clinique (ex. une baisse des concentrations n'induit pas forcément une perte d'efficacité).

Comment gère-t-on les risques d'IM ? S'appuie-t-on sur le concept de bénéfice-risque ? Comment le pharmacologue travaille-t-il avec les cliniciens ? Peut-on faire des dosages plasmatiques pour mieux mesurer le risque et adapter le traitement en fonction de ce risque ?

Quand certaines des interactions sont connues, par exemple entre statines (traitements du cholestérol) et IP boostés, c'est facile à gérer : on remplace un médicament d'une classe thérapeutique par un autre ayant la même indication. Il faut aussi tenir compte de la variabilité de la pharmacocinétique propre à chaque patient. Un exemple : le ritonavir (Norvir®) augmente les concentrations des IP dans un traitement, puisque c'est son rôle, en tant que booster*. Dans le cas de l'atazanavir, cela entraîne une élévation de la bilirubinémie⁴ qui est proportionnelle à la concentration d'ATV. Mais tous les patients sous ATV/ritonavir ne vont pas avoir une augmentation très conséquente de la bilirubinémie, et c'est chez un faible nombre d'entre eux qu'il sera

nécessaire de modifier la posologie administrée, ou le traitement. C'est pourquoi il est toujours préférable de faire un dosage avant d'envisager de réduire la posologie pour ne pas risquer une perte d'efficacité du médicament. Cette pratique, pour la gestion des IM d'ordre pharmacocinétique peut être d'une grande aide dans le choix de la dose à administrer. D'ailleurs le suivi thérapeutique pharmacologique des antirétroviraux (dosages) est recommandé en cas d'IM (Rapport Yeni, 2010). Dans ces recommandations, il est rappelé qu'un dosage devrait être réalisé dans les quinze jours suivant une adaptation posologique. En pratique, cela est rarement fait.

Quid de l'utilisation d'un inducteur ou d'un inhibiteur en cas d'IM ?

L'utilisation d'antirétroviraux qui ne sont ni inducteurs ni inhibiteurs permet de réduire les risques d'IM. Mais la question de l'efficacité se pose. Par exemple, les traitements associant deux nucléosidiques au raltégravir (Isentress®) ne sont pas assez efficaces.

Quelles sont les interactions auxquelles les PVVIH co-infectées font-elles le plus souvent face et auxquelles elles doivent faire le plus attention ?

Chez les PVVIH sans co-infection, ce sont les interactions dont on a déjà parlé avec des inducteurs et inhibiteurs qui peuvent modifier les concentrations circulantes des autres médicaments* : par exemple oestro-progestatifs⁵ chez les femmes en âge de procréer, méthadone (la baisse des concentrations pouvant entraîner un syndrome de manque), certaines statines. Et bien sûr il y a les antiacides (contre les brûlures d'estomac), comme le pantoprazole (Pantozol® ou l'oméprazole, Mopral®) qui peuvent désormais être achetés sans ordonnance et qui sont connus pour réduire l'absorption de l'atazanavir et de la rilpivirine (Edurant®). Toutes ces interactions sont connues des infectiologues. Ce qui peut poser problème, c'est quand un patient a plusieurs médecins dont l'un au moins ignore l'infection à VIH de ce dernier, et prescrit - avec les risques potentiels - des médicaments parfois contre-indiqués par rapport aux antirétroviraux.

Concernant le patient co-infecté VIH-VHC, il y a les interactions avec le télaprévir (Incivo®) et le bocéprévir (Victrelis®). Peu de données ont été publiées sur les IM entre ce dernier et les ARV. Les IM télaprévir-ARV ont été assez bien étudiées mais sont difficiles à appréhender « d'une manière simple ». C'est pourquoi à l'avenir il est nécessaire de bien étudier, le plus en amont possible, les interactions possibles entre les principaux antirétroviraux et les futurs traitements du VHC.

Aujourd'hui, compte tenu du vieillissement de la population des PVVIH, celles-ci peuvent être poly-médicamentées pour traiter plusieurs pathologies simultanément. Avez-vous observé une augmentation des problèmes d'IM chez ces PVVIH ? A-t-on aujourd'hui des outils de suivi de cette évolution ?

Oui, notamment avec les anticancéreux où tout, ou



presque, reste à faire, car les seules IM décrites restent sommaires. Et il y a un manque frappant d'études formelles. On ne peut pas mettre tous les patients atteints de cancers sous raltégravir (ARV sans IM) et le plus simple à l'heure actuelle - même si ce n'est pas forcément la meilleure attitude - c'est d'arrêter les ARV quarante-huit heures environ avant chaque cure de chimiothérapie.

Estimez vous que les médecins infectiologues et généralistes sont suffisamment sensibilisés aux risques d'IM ? Dans le cadre de leur pratique, ont-ils à leur disposition les informations nécessaires ?

Les infectiologues sont bien sensibilisés car ils « baignent » là-dedans continuellement. Les généralistes le sont beaucoup moins. Les informations nécessaires sont basées sur le RCP et évidemment sur leur pratique clinique. Il y a ensuite des sites Internet de référence pour les ARV : Université de Liverpool ou Corevih Aquitaine, et des revues spécialisées. Limiter le nombre global de médicaments, repérer les situations à risque (femmes enceintes, patients âgés, insuffisances rénales ou hépatiques ou co-infections) et donner le moins possible de médicaments à risque (à marge thérapeutique étroite) paraît être la bonne pratique pour réduire le risque d'IM. Mais attention à l'automédication. Le médecin est le plus avisé bien sûr pour suivre l'efficacité clinique d'un traitement mais pour la détection de certains effets indésirables (ex. intolérance digestive au RTV) c'est le patient lui-même qui est la meilleure source d'information.

JEAN-PIERRE FOURNIER & ALAIN VOLNY ANNE
at@actions-traitements.org

¹ [http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0#paragraph_1798](http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0#paragraph_1798)

² Millepertuis : plante connue pour ses vertus anti-dépression, mais aussi pour sa capacité à réduire les concentrations nécessaires des antirétroviraux métabolisés par le foie.

³ Hypotension orthostatique : chute de la pression artérielle lorsque l'on se met debout.

⁴ Bilirubinémie : dosage de la bilirubine dans le sang, celle-ci étant un pigment provenant de la dégradation de l'hémoglobine et étant éliminé par la bile, d'où sa couleur jaunâtre. La jaunisse ou ictère est un signe de bilirubine élevée.

⁵ Oestro-progestatifs : famille de pilules contraceptives.