

1, 2, 3 prescriptions, 4, 5, 6 interactions

1

Jacques Turgeon et Véronique Michaud

M^{me} Léveillé se plaint de douleurs arthritiques. Vous décidez donc de lui prescrire du célécoxib (200 mg, 1 f.p.j.). Elle prend déjà de la metformine (500 mg, 3 f.p.j.), du glyburide (5 mg, 2 f.p.j.), de l'oméprazole (20 mg, 1 f.p.j.), de l'amitriptyline (10 mg au coucher), de la médroxyprogestérone (2,5 mg, 1 f.p.j.) et du calcium (500 mg, 2 f.p.j.). À sa visite subséquente à la pharmacie, elle dit avoir des étourdissements et de la transpiration, ce qu'elle attribue à la nécessité, selon elle, d'ajuster son hormonothérapie. Elle mentionne aussi que sa glycémie a tendance à être plus basse depuis quelques jours. Quelle est votre réaction à l'annonce du pharmacien d'une interaction médicamenteuse entre le célécoxib et le glyburide par l'entremise de l'isoenzyme CYP2C9 ?

LES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES les plus récentes indiquent que 30 % des admissions à l'hôpital seraient dues à une pharmacothérapie non optimale nécessitant un ajustement posologique¹. Selon ces mêmes études, quelque 10 000 décès chaque année au Canada seraient attribuables à une utilisation inappropriée des médicaments de même qu'à la présence d'interactions médicamenteuses. Pourtant, dans la pratique quotidienne, ce phénomène ne semble pas si présent. Comment peut-on expliquer cette divergence entre les observations cliniques et celles des études évaluatives ?

Les études d'observance thérapeutique offrent certains éléments permettant de mieux comprendre l'aspect insidieux des interactions médicamenteuses. En effet, il est bien connu que l'apparition d'effets indésirables est directement liée à l'observance thérapeutique. Pour un même régime posologique (fréquence d'administration), les molécules causant le moins d'effets indésirables donnent généralement lieu à la meilleure observance thérapeutique. Or, l'adminis-

tration concomitante de médicaments provoquant une augmentation des concentrations plasmatiques de l'une des molécules présentes augmente le risque d'effets nuisibles. Par conséquent, plusieurs patients qui perçoivent ces effets auront tendance à diminuer d'eux-mêmes la prise d'un de leurs médicaments causant ou pouvant causer l'effet ressenti. Cet ajustement posologique est souvent empirique, selon un mode d'essais et erreurs, ce qui n'est pas sans risque et qui peut surtout être associé à des pertes de bienfaits thérapeutiques chez le patient.

Par ailleurs, la prise d'un nombre de plus en plus élevé de médicaments par nos patients (polypharmacie) de même que l'utilisation de plus en plus fréquente d'associations médicamenteuses permettant d'atteindre les objectifs de traitement (valeurs cibles) sont autant de facteurs favorisant l'apparition d'interactions médicamenteuses.

Qu'est-ce qu'une interaction cliniquement significative ?

Toutes les interactions médicamenteuses cliniquement significatives ne sont pas nécessairement associées au décès d'un patient ou à la présence d'un effet grave comme la rhabdomyolyse. De fait, la prolongation de l'intervalle Q-T et la présence de torsades de pointes entraînant la mort n'ont été observées que chez 857 patients recevant du cisapride (Prepulsid). Ce médicament était administré à des centaines de

M. Jacques Turgeon, pharmacien, est professeur titulaire à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et directeur du Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM). M^{me} Véronique Michaud, pharmacienne, est étudiante au doctorat à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et au CRCHUM.

Tableau

Interactions les plus fréquentes en cabinet⁶

Médicaments principaux	Association à surveiller ou à éviter
Warfarine	AAS Acétaminophène
Questran, Colestid (résines)	Produits acides ● anti-inflammatoires non stéroïdiens ● diurétiques ● warfarine ● hypoglycémiants
Antiacides	Antibiotiques/antifongiques ● tétracyclines ● fluoroquinolones ● dérivés de l'imidazole
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase	Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine
Nitrates	Inhibiteurs de la phosphodiesterase ● sildénafil (Viagra) ● vardénafil (Levitra) ● tadalafil (Cialis)
Bêtabloquants	Agents hypoglycémiants Stimulants (éphédrine) Digoxine
Thyroxine	● Antiacides ● Résines
Potassium	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
Calcium	Tétracyclines/fluoroquinolones

Et, enfin, 85 % des interactions médicamenteuses mettent en cause les isoenzymes du cytochrome P450.

milliers de personnes quotidiennement de telle sorte que la fréquence d'effets indésirables importants était d'environ 1 pour 10 000 patients par année. Pourtant, les agences gouvernementales sérieuses ont ordonné le retrait du cisapride. Il n'en demeure pas moins que chacun des décès semblait associé à une interaction médicamenteuse.

En 1997, la Food and Drug Administration (FDA)²

américaine a émis des *draft guidance* à l'intention de l'industrie pharmaceutique, exigeant une caractérisation complète des enzymes en cause dans le métabolisme de toute nouvelle substance pour toute demande d'approbation d'une nouvelle entité chimique. De plus, des études d'interactions médicamenteuses ciblées doivent maintenant être faites en prenant en compte les isoenzymes du cytochrome P450 ou les autres systèmes enzymatiques présents dans le métabolisme de la substance en question. Ainsi, aucun nouveau médicament ne peut être commercialisé sans une cartographie complète de ses voies métaboliques. Les produits déjà acceptés ne sont toutefois pas soumis à cette exigence.

Le degré de tolérance accepté pour qu'une interaction soit considérée comme cliniquement significative a fait l'objet de plusieurs débats. Certains proposaient des modifications de deux à cinq fois de la concentration moyenne ou maximale alors que d'autres étaient beaucoup plus restrictifs. La FDA a finalement tranché et indiqué que la limite supérieure acceptée serait une modification de 20 % des concentrations plasmatiques maximales ou moyennes². Ainsi, si une nouvelle molécule cause une modification des concentrations plasmatiques d'un substrat type de plus de 20 %, ces interactions doivent apparaître dans la monographie du produit².




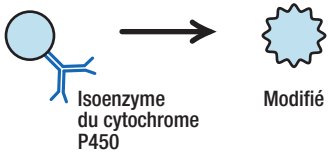
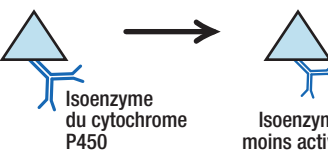
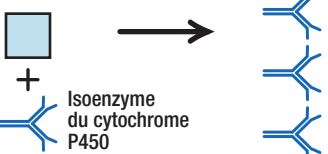
Les critères de définition d'une interaction médicamenteuse cliniquement significative sont exactement les mêmes que ceux permettant d'évaluer les critères de bioéquivalence d'un générique, c'est-à-dire que la concentration moyenne (aire sous la courbe) ou la concentration maximale (C_{max}) ne doivent pas différer de plus de 20 % entre les deux préparations si on parle de générique ou entre les deux situations dans les cas d'interactions médicamenteuses. Les communautés scientifique et médicale ont toutes deux exigé le respect de contraintes strictes liées à l'acceptation de génériques dans la crainte de voir une modification de l'efficacité d'un traitement avec un médicament à plus ou moins faible indice thérapeutique. Par exemple, les génériques de la cyclosporine (Neoral)

Une modification de plus de 20 % des concentrations moyennes ou des concentrations maximales d'un médicament par un autre est une interaction jugée cliniquement significative.

Repère

Figure 1

Types de molécules qui interagissent avec le cytochrome P450

<p>Substrats</p> 	<p>Inhibiteurs</p> 	<p>Inducteurs</p> 
 <p>Isoenzyme du cytochrome P450 → Modifié</p>	 <p>Isoenzyme du cytochrome P450 → Isoenzyme moins active</p>	 <p>+ Isoenzyme du cytochrome P450</p>
<p>Les substrats sont des molécules qui se lient de façon relativement spécifique au site d'activation de une ou plus d'une isoforme du cytochrome P450. Un substrat voit sa structure chimique et ses caractéristiques physicochimiques modifiées à la suite de cette interaction avec le cytochrome P450. De liposoluble, il devient hydrosoluble.</p>	<p>Les inhibiteurs se lient au cytochrome P450 sans pour autant voir leur structure modifiée. Cette liaison cause, soit par compétition, soit par encombrement stérique, une diminution de la capacité d'une enzyme à transformer ses substrats (diminution de la clairance). Il en résulte une accumulation du substrat et une augmentation des risques de toxicité.</p>	<p>Les inducteurs sont des molécules qui stimulent la synthèse de nouvelles enzymes et, conséquemment, qui augmentent l'activité métabolique.</p>

ou de la warfarine (Coumadin) ont fait craindre le pire même s'ils possèdent des caractéristiques pharmacocinétiques semblables au produit d'origine. La même logique doit s'appliquer aux situations d'interactions médicamenteuses (*tableau*). Une interaction médicamenteuse occasionnant des changements de 20 %, de 30 % ou de 50 % des concentrations plasmatiques d'un médicament doit être perçue comme ayant des répercussions cliniquement significatives¹.

Pourquoi parler du cytochrome P450 ?

Les isoenzymes du cytochrome P450 sont une superfamille d'enzymes, dont 57 gènes et 58 pseudo-gènes sont connus chez l'humain. Elles ont un rôle important, soit transformer des molécules liposolubles en molécules hydrosolubles. De par leur nature, les molécules liposolubles sont perçues comme

potentiellement toxiques puisqu'elles peuvent traverser les membranes biologiques et se répandre dans tout l'organisme. À l'inverse, les molécules hydrosolubles sont généralement confinées à l'espace plasmatique et plus facilement éliminées par l'organisme. Il appert que plus de 80 % des médicaments utilisés aujourd'hui en clinique (Diabeta, Celebrex, Losec, Elavil, Provera, etc.) doivent être éliminés de l'organisme après une biotransformation par une des isoformes du cytochrome P450³. Lorsque l'activité de l'une de ces isoenzymes est modifiée, certains médicaments peuvent s'accumuler dans l'organisme ou, au contraire, s'éliminer plus rapidement, ce qui entraîne soit des effets indésirables plus ou moins graves, soit une perte d'efficacité du médicament.

Il existe trois types de molécules qui interagissent avec les isoenzymes du cytochrome P450 : **les substrats**,

Il existe plusieurs formes d'isoenzyme du cytochrome P450 qui transforment de façon sélective certains médicaments qui leur sont propres à titre de substrats. Elles transforment les molécules liposolubles en molécules hydrosolubles.

Repère

Figure 2**Interactions médicamenteuses possibles entre inhibiteurs, substrats et inducteurs de l'isoenzyme CYP2C9**

Isoenzymes	Inhibiteurs	Substrats			Inducteurs
		Fort	Moyen	Faible	
CYP2C9	Amiodarone Capécitabine Delavirdine Éfavirenz Fluconazole Fluorouracile Fluvoxamine Isoniazide Médroxy progestérone Métronidazole Rosuvastatine Sulfinpyrazone Sulphaphénazol Voriconazole	Célécoxib Fluvastatine Warfarine	Bosentan Flurbiprofène Ibuprofène Indométhacine Léfipunomide Nicoumalone Phénytoïne Tolbutamide	Acide valproïque Candésartan diéxétil Chlorpropamide Diclofénac Divalproex de sodium Gliclazide Glimépiride Glyburide Idarubicine Irbesartan Losartan Meloxicam Naproxen Natéglinide	Bosentan Glipizide Pentobarbital Phénobarbital Phénytoïne Primidone Rifampicine

Les médicaments inscrits dans la colonne inhibiteurs (rouge) ou substrats de haute et moyenne affinité (brun et pêche) sont tous susceptibles d'entraîner des modifications significatives de la capacité d'un patient à éliminer le glyburide (Diabeta) ou les autres substrats de faible affinité (dorée).

Source : InterMED-Rx. Site Internet : www.intermed-rx.ca. Reproduction autorisée.

les inhibiteurs et les inducteurs (figure 1).

L'administration d'un inducteur d'une isoenzyme du cytochrome P450 provoque une augmentation graduelle du nombre d'enzymes et, conséquemment, un accroissement de l'activité totale, ce qui occasionne une diminution des concentrations plasmatiques des substrats de cette isoenzyme. Il faut noter que l'induction enzymatique est un phénomène étalé dans le temps, qui présente un délai à son apparition et à sa disparition. Au contraire, l'inhibition enzymatique est beaucoup plus subite et liée au contact physique entre deux molécules sur une même enzyme.

Enfin, le lecteur doit se rappeler une notion additionnelle importante. **Un inhibiteur n'est pas nécessairement un substrat alors qu'un substrat est un inhibiteur potentiel.** Ceci signifie que la surveillance des interactions médicamenteuses exige beaucoup plus que la simple vérification de l'administration concomitante d'inhibiteurs et de substrats ou encore

d'inducteurs et de substrats. En effet, il faut noter l'administration concomitante de substrats d'une même isoenzyme qui sont tous susceptibles de présenter des interférences entre eux.

Quels outils permettent d'évaluer les interactions médicamenteuses ?

Jusqu'à présent, très peu d'outils ont permis d'offrir au clinicien une image globale et exacte des interactions médicamenteuses. La majorité des logiciels mis au point constituent davantage un répertoire subjectif de cas d'interaction signalés entre un médicament et un autre auquel on tente d'associer un mécanisme sous-jacent. L'analyse présentée est souvent très limitée et restreinte à une analyse successive des médicaments 2 par 2. Elle ne tient pas compte du contexte global du traitement du patient, n'offre qu'une impression quant à l'ampleur de l'interaction observée et propose la plupart du temps des ré-

Grâce à de nouveaux outils informatiques, le clinicien peut désormais détecter plus facilement les interactions médicamenteuses.

Repère

Figure 3

Analyse du dossier pharmacologique de M^{me} Léveillée avant la prescription de Celebrex

X	Médicament	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
<input checked="" type="checkbox"/>	Glucophage	Non P450						
<input checked="" type="checkbox"/>	Diabeta				X			
<input checked="" type="checkbox"/>	Losec					X		
<input checked="" type="checkbox"/>	Elavil						X	
<input checked="" type="checkbox"/>	Provera							X
<input checked="" type="checkbox"/>	Calcium	Non P450						

Source : InterMED-Rx. Site Internet : www.intermed-rx.ca. Reproduction autorisée.

férences tirées de volumes ou d'articles de revues qui citent à répétition les mêmes références sans fournir la référence primaire. Une analyse exhaustive des avantages et des inconvénients des produits Medi-Span, Rx Vigilance et First Data Bank®, des logiciels très utilisés, a été publiée récemment⁴. Par ailleurs, nous avons contribué à la mise au point d'un outil clinique (voir www.intermed-rx.ca) après la parution de cet article qui règle plusieurs des faiblesses associées aux autres logiciels⁵ en présentant diverses catégories de substrats, une interprétation globale du dossier pharmacologique, une analyse quantitative de l'ampleur de l'interaction et l'accès à l'information primaire. En l'occurrence, le logiciel comporte un tableau qui permet de retrouver les inhibiteurs, les substrats et les inducteurs de chacune des isoenzymes.

En référence au cas de M^{me} Léveillée qui nous intéresse

et en fonction du commentaire du pharmacien, il est possible de vérifier les médicaments interagissant avec une de ces isoenzymes, soit l'isoenzyme CYP2C9 (figure 2).

Comment procéder à l'analyse de la situation de M^{me} Léveillée ?

L'analyse du dossier pharmacologique de M^{me} Léveillée permet d'établir la situation réelle quant aux interactions possibles. Ainsi, on remarque qu'elle reçoit actuellement cinq médicaments qui sont métabolisés par diverses isoformes du cytochrome P450 et qu'aucune interaction n'est prévisible en ce qui a trait à la pharmacocinétique de ces médicaments puisqu'ils sont tous métabolisés par des isoenzymes différentes ou qui n'interagissent pas avec le cytochrome P450 (figure 3).

La situation devient cependant différente après l'ajout de célécoxib, qui est un substrat fort de l'isoenzyme CYP2C9. L'analyse pharmacologique du dossier

Analyse du dossier pharmacologique de M^{me} Léveillée après la prescription de Celebrex

X	Médicament	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
<input checked="" type="checkbox"/>	Glucophage	Non P450						
<input checked="" type="checkbox"/>	Diabeta				X			
<input checked="" type="checkbox"/>	Losec					X		
<input checked="" type="checkbox"/>	Elavil						X	
<input checked="" type="checkbox"/>	Provera							X
<input checked="" type="checkbox"/>	Calcium	Non P450						
<input checked="" type="checkbox"/>	Celebrex				X			

Source : InterMED-Rx. Site Internet : www.intermed-rx.ca. Reproduction autorisée.

Encadré

Les produits naturels et les interactions médicamenteuses

Il est faux de croire que les produits naturels ne contiennent pas de principes actifs et qu'ils ne peuvent donc causer d'interactions médicamenteuses ! En fait, il en est tout autrement. Les produits naturels possèdent des principes actifs en quantité suffisante pour produire certains effets thérapeutiques, et la grande majorité de ces produits sont éliminés chez l'humain par le système des isoenzymes du cytochrome P450. Il est donc évident que des interactions peuvent survenir entre ces produits et les médicaments qui utilisent les mêmes isoenzymes. Qui plus est, on retrouve, parmi les produits dits naturels, l'inhibiteur et l'inducteur le plus puissant des isoenzymes CYP3A, soit respectivement le jus de pamplemousse (qui détruit les isoenzymes) et le millepertuis. Il faut aussi reconnaître qu'une grande quantité de produits extraits des plantes sont utilisés comme médicaments et sont métabolisés par le cytochrome P450. Enfin, les produits naturels sont souvent édulcorés avec des principes actifs reconnus qui peuvent interagir avec les médicaments. Tant et aussi longtemps que nous ne connaissons pas la composition exacte des produits naturels, la surveillance des interactions médicamenteuses avec ces derniers demeurera un casse-tête.

montre à présent une interaction entre le glyburide et le célécoxib. La classification des substrats semble indiquer une augmentation des concentrations de glyburide par l'inhibition de son métabolisme puisque le célécoxib a une affinité plus forte pour la CYP2C9 (figure 4). On peut ainsi émettre l'hypothèse que les bouffées de chaleur ressenties par M^{me} Léveillé ne sont probablement pas liées à son hormonothérapie, mais bien à des hypoglycémies attribuables à la hausse des concentrations plasmatiques de glyburide.

LES CONNAISSANCES RELATIVES au métabolisme des médicaments ont évolué de façon farouche au cours des quinze dernières années. Alors que la connaissance de trois ou quatre isoenzymes du cytochrome P450 constituait une curiosité au début des années 1990, elle guide depuis quelques années la découverte de produits à la tête de nouvelles classes thérapeutiques pour le développement de nouveaux médicaments. Qui plus est, les caractéristiques métaboliques des molécules deviennent des avantages pharmacothérapeutiques exploités par l'industrie pharmaceutique au moment de la commercialisation des produits. Enfin, les agences réglementaires sont de plus en plus strictes quant aux connaissances requises et aux risques qu'encourent certains patients

Summary

1,2,3 prescriptions – 4,5,6 interactions. Inappropriate drug use and drug-drug interactions are responsible for almost 30% of hospitalization cases in North America. Changes in metabolism status associated with cytochromes P450 are responsible for more than 85% of major drug-drug interactions. For the clinician aiming towards an improvement of short and long term drug treatment results by decreasing the drug-side effects and increasing treatment compliance, a good understanding of mechanisms underlying the drug-drug interaction process is mandatory. In addition, a multi-disciplinary approach and availability of computer tools will help obtain an optimal drug regimen.

Keywords: drug interactions, pharmacokinetics, metabolism, cytochrome P450, software

sous polypharmacie.

De façon encore plus marquée, une véritable conscientisation à l'importance clinique des interactions médicamenteuses assure non seulement de meilleurs résultats cliniques dans la prévention ou le traitement d'états pathologiques chez nos patients, mais garantit aussi une meilleure utilisation des ressources considérables et limitées que notre société investit en santé. ☞

Date de réception : 3 juillet 2008

Date d'acceptation : 31 juillet 2008

Mots clés : interactions médicamenteuses, pharmacocinétique, métabolisme, cytochrome P450, logiciel.

Les auteurs ont participé à la mise au point de l'outil de surveillance des interactions médicamenteuses InterMED-Rx.ca.

Bibliographie

1. Balian JD, Rahman A. Metabolic drug-drug interactions: perspective from FDA medical and clinical pharmacology reviewers. *Adv Pharmacol* 1997; 43: 231-8.
2. Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry. *Drug Interaction Studies – Study design, data analysis and implications for dosing and labeling*. US Food and Drug Administration septembre 2006. Site Internet : www.fda.gov/CbER/gdlns/interact-tud.htm (Date de consultation : juin 2008).
3. Guengerich FP. Cytochrome P450 and chemical toxicology. *Chem Res Toxicol* 2008; 21 (1): 70-83.
4. Deschênes M. À la recherche d'un logiciel de détection d'interactions médicamenteuses. *Pharmactuel* 2005; 38 (3): 147-50.
5. InterMED-Rx. Site Internet : www.intermed-rx.ca (Date de consultation : juin 2008).
6. Hansten PD, Horn JR. *The top 100 drug interactions: A guide to patient management*. Washington : H&H Publications ; 2008. 226 p.