

## ***Approches modernes et pratiques des interactions médicamenteuses***

Dr Jean Terrier, pharmacologie et toxicologie

Les interactions médicamenteuses sont responsables de 1-3% des admissions, et jusqu'à 43% des admissions pour effets indésirables.

50-70% des patients auront  $\geq 1$  interaction à l'admission et à la sortie de l'hôpital, dont 2-14% de degrés sévère.

**Interaction pharmacocinétique:**  $\uparrow$  ou  $\downarrow$  de la concentration du médicament. Lié à l'inhibition ou l'induction d'enzymes ou de transporteurs. Ex:

- Pamplémousse inhibe CYP 3A  $\rightarrow$   $\uparrow$  concentration statine  $\rightarrow$   $\uparrow$  effets indésirables
- Millepertuis: inducteurs d'enzymes  $\rightarrow$   $\rightarrow$  échec de pilule contraceptive
- Ritonavir inhibiteur + du CYP 3A: surexpositions, en particuliers immunosuppresseurs

**Interaction pharmacodynamique:**  $\uparrow$  ou  $\downarrow$  de l'effet du médicament. Synergisme vs antagonisme, par ex: allongement du QT, syndrome sérotoninergique, Aspirine et anticoagulants...

**Inhibition enzymatique (CYP/transporteur)**

- $\uparrow$  concentration en  $\downarrow$  l'élimination du substrat. Site actif de l'enzyme bloqué.
- Retour à une activité normale selon  $\frac{1}{2}$  vie de l'inhibiteur, sauf si liaison covalente  $\rightarrow$  3j, jusqu'à nouvelle production de CYP (//ritonavir et CYP3A4)

**Induction enzymatique**

- $\uparrow$  élimination par  $\uparrow$  de l'expression du CYP/transporteur via un récepteur nucléaire.
- Retour à la normale:  $\sim 2$  semaines  $\rightarrow$  abaisser progressivement les dosages.

NB: inverser pour les promédicaments qui sont activés par le CYP (clopidogrel, codéine...)

Il existe de nombreuses enzymes et transporteurs pouvant être impliqués! Au-delà des cytochromes et transporteurs d'efflux...

### Prise en charge

- Détection: base de donnée ou IA, par le clinicien
- Appréciation risque d'interaction et pertinence clinique:
  - Médicament (marge thérapeutique étroite vs large)
  - risque (saignement intracérébral vs rash)
  - pathologie traitée et comorbidités
  - intensité de l'effet inducteur/inhibiteur (RCT rares, études sur volontaires sains, modélisations PK/PD...)
  - possibilité de surveillance/prévention, possibles alternatives thérapeutiques
- Décision clinique: Peu de recommandations établies, souvent au cas par cas  $\rightarrow$  arrêt de la molécule coupable ou suivi clinique sans modification de traitement.

### Facteurs de risque à prendre en compte

- Médicaments à risque: petite marge thérapeutique, effet de 1er passage hépatique, spécificité du substrat, puissance élevée (doses faibles)
- Patients à risque: Polymédication (risque x3 >4 molécules), troubles cognitifs, moteurs, visuels et polyopathologies.
- Pathologie à risque: Insuffisances rénale, cardiaque, hépatique, intestinale (absorption)

Exemple de cas: Peut-on donner de l'amiodarone (inhibiteur Pgp et CYP3A4) à quelqu'un qui prend du rivaroxaban (substrat Pgp et CYP3A4)?

C'est bien documenté: surexposition plasmatique du rivaroxaban → ↑ risque de saignement.

Les recommandations de l'ESC s'alignent à celles des HUG: éviter l'association si ≥ facteurs de risque: insuffisance rénale, >80ans, <60kg, autres inhibiteurs Pgp/CYP3A, antécédents de saignement.

Il n'y a pas toujours des recommandations sur lesquelles se reposer. L'important, c'est d'intégrer les données démographiques et les comorbidités du patient, ce qui n'est pas encore fait par les outils type "base de donnée".

La détection des interactions par le clinicien se raréfie, mais reste d'actualité, surtout que les bases de données ne sont pas 100% fiables... le service publie chaque année [un tableau](#).

### Bases de données

- Gratuites: drugs.com (recommandé FDA), Medscape, DrugBank, monographie du médicament (source: Swissmedicinfo.ch..), Université de Liverpool (HIV, COVID, HCV)
- Payantes: Lexicomp (très utilisé), Micromedex, MediQ, Pharmavista, medbase, DIDB® (données in vitro, pour spécialiste)
- → Ne donne pas toujours la prise en charge qui change selon le niveau de mise à jour, ne regarde les interactions que par paires de médicaments!

Parfois intégré dans dossier patient en ambulatoire, hospitalier ou pharmacie pour détection automatisée... mais ce n'est pas toujours pertinent cliniquement, et il y a une fatigue aux alertes qui se crée, qui ne sont plus prises en compte lorsqu'elles sont trop nombreuses.

Cette [revue systématique](#) montre que l'outil de détection des interactions estime ses propres alertes comme pertinentes cliniquement dans 74% des cas, mais lorsque la pertinence est confirmée par un clinicien, cela chute à 11%. Une des études mesurait 30% de désaccord entre le clinicien et l'outil.

[Cette étude](#) sur 5 bases de données et 400 interactions (paires de médicaments), contrôlée par un clinicien, montre qu'elles sont utiles, mais ne peuvent se substituer au jugement clinique car elles manquent des interactions et génèrent des alertes inutiles (20%).

Il y a un manque de cohérence entre les bases de données: Les interactions à haut risque liées aux ACOD varient entre 30% et 1% selon l'outil choisi...

L'outil des HUG (petite cloche sur la feuille d'ordre, accès DPI, intégration medbase) n'est pas automatique pour éviter la fatigue aux alertes. 3 onglets: effets indésirables, interactions, insuffisance rénale, avec sur chacun une analyse du traitement actuel du patient.

### Performance de l'IA

Peu d'études à jour, encore peu utilisées, peut-être lorsqu'elles seront capables d'intégrer les comorbidités du patient.

ChatGPT vs clinicien: sensibilité faible, même avec des instructions ciblées.

IA (dont chatGPT) vs bases de données: trop peu d'études, performance variable selon l'IA, sensibilité correcte mais perte dans la pertinence clinique...

Une question ressort: A quand l'accès des IA aux publications non accessibles gratuitement? *(Elles seront meilleures... A quand l'accès libre aux publications pour les humains? )*

### Modélisations PBPK

Ces modélisations de pharmacocinétique basées sur la physiologie sont des outils bien plus utilisés que l'IA en pratique. Accepté par la FDA et l'EMA, c'est une option très utilisée par l'industrie pharmacologique.

Ce sont des modèles très robustes qui décrivent précisément une partie du corps/un organe et font des simulations d'interaction avec une molécule donnée. Ils permettent de simuler des situations à risque comme la grossesse ou l'enfance. Les comorbidités et autres données patients peuvent être ajoutées à la simulation.

ICI, l'interaction dexaméthasone/prednisone et apixaban/rivaroxaban est résolue par un modèle PBPK. dexaméthasone/prednisone: inducteurs CYP/Pgp, peu de d'études PK...

- Simulation dexaméthasone: ↓ 20% de l'exposition → ok si risque thromboembolique faible ± surveillance, ou alors prednisone qui induit moins.

Perspective: modélisation d'un jumeau virtuel (étude) pour simuler la prise d'un médicament: intègre les données démographiques, la fonction rénale et la fonction CYP/Pgp en prenant compte des interactions déjà présentes.

### Conclusion

- Problème souvent négligé mais avec impact considérable et significatif en clinique
- Un contrôle des interactions devrait faire partie de toute visite médicale
- Ne pas oublier d'intégrer les caractéristiques du patient!
- Nombreuses bases de données existantes... ne remplace pas encore l'humain
- Perspective: modélisation PK/PD/IA/deep learning et traitement de langage naturel.

Le service est disponible également en ambulatoire: [consultation.pharmacologie@hug.ch](mailto:consultation.pharmacologie@hug.ch)

Q: études des interactions avec les compléments alimentaires/phytothérapie? Le problème c'est qu'il y a très peu de données, et qu'il y a beaucoup de molécules en phytothérapie! L'homéopathie ça va, mais cache parfois un usage large de phytothérapie...



Les Dupondt dans Tintin au pays de l'Or noir © Hergé / Tintinimaginatio - 2025

Compte-rendu de Valentine Borcic  
[valentine.borcic@gmail.com](mailto:valentine.borcic@gmail.com)  
Transmis par le laboratoire MGD  
[colloque@labomgd.ch](mailto:colloque@labomgd.ch)