



RÉSUMÉS EM CASES

Épisode 184 – Interactions médicamenteuses

Avec Dr David Juurlink & Dr Walter Himmel

Préparé par Kate Dillon, Ian Beamish et Anton Helman, juin 2023
Traduction libre par Themilla Boumekla, septembre 2023

Tout d'abord, nous devons comprendre la différence entre la pharmacocinétique et la pharmacodynamie

Toutes les interactions médicamenteuses peuvent être divisées en interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

La **pharmacocinétique** peut être considérée simplement comme *ce qu'un corps fait au médicament*. Les médicaments sont absorbés, distribués, métabolisés, et excrétés. Tout ce qui perturbe ces processus peut modifier la concentration sérique du médicament.

La **pharmacodynamie** peut être considérée simplement comme *l'effet du médicament sur l'organisme/le corps*. Par exemple, l'effet synergique de deux médicaments sur l'allongement de l'intervalle QT.

Quand considérer les interactions médicamenteuses dans le diagnostic différentiel

Il est facile d'affirmer que les interactions médicamenteuses doivent toujours être considérées lors de la présentation d'un patient aux urgences, mais cette approche n'est pas pratique. Bien que de nombreux scénarios cliniques puissent théoriquement s'expliquer par des interactions médicamenteuses, il faut se méfier de certains d'entre eux, surtout si le patient prend plusieurs médicaments ou si un nouveau médicament a été ajouté ou modifié récemment. Les scénarios cliniques à considérer sont :

- Syncope/pré-syncope
- Délirium/altération de l'état de conscience
- Chutes
- Toute présentation clinique inexpliquée après le bilan initial aux urgences

Qui sont les patients à haut risque d'interactions médicamenteuses et pourquoi sont-ils à haut risque ?

1. Les patients âgés présentent un risque élevé d'interactions médicamenteuses

15 % des patients âgés présentent des réactions indésirables aux médicaments et 50 % de celles-ci peuvent être évitées. Parmi les raisons qui expliquent ce phénomène, on peut citer le fait qu'ils prennent souvent plus de médicaments que les personnes plus jeunes, qu'ils présentent souvent des comorbidités telles qu'une dysfonction rénale qui rendent les interactions médicamenteuses plus probables, que s'ils ont des déficits cognitifs ils sont plus susceptibles de manifester des

interactions médicamenteuses, et ils sont plus fragiles, ce qui les rend moins aptes à tolérer les interactions médicamenteuses.

Les médicaments qui présentent un risque d'interaction plus élevé chez les patients âgés incluent :

- Médicaments à marge thérapeutique étroite, notamment les anticoagulants, les agents hypoglycémisants (sulfonyles, insuline), la digoxine, les sédatifs, les immunosuppresseurs et les anticonvulsivants
- Les antibiotiques
- Les analgésiques, y compris les AINS et les opioïdes

2. Les patients prenant des médicaments psychiatriques présentent un risque élevé d'interactions médicamenteuses.

Les médicaments psychiatriques peuvent avoir un impact sur plusieurs systèmes/récepteurs et peuvent avoir des effets additifs lorsqu'ils sont combinés, provoquant entre autres le syndrome sérotoninergique et le syndrome neuroleptique malin.

Syndrome sérotoninergique

Les **antidépresseurs** agissent souvent sur le système sérotoninergique, et en combinaison, à des doses élevées et avec d'autres médicaments (antipsychotiques, lithium, fentanyl, cocaïne, méthadone, métoclopramide, etc.) peuvent augmenter le risque de développer un syndrome sérotoninergique. Bien que les présentations classiques avec de l'hyperthermie, de l'hypertension, de la tachycardie, une

altération de l'état mental, une diaphorèse, un clonus/une hyperréflexie, de l'agitation et des crises d'épilepsie peuvent survenir, elles peuvent aussi être plus subtiles et doivent faire partie du diagnostic différentiel chez les patients prenant des agents sérotoninergiques.

Perle clinique : des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés chez des patients prenant des ISRS à qui l'on a administré du fentanyl lors d'une sédation procédurale à l'urgence. Chez les patients recevant cette combinaison de médicaments et qui sont agités après la sédation, envisager le syndrome sérotoninergique dans le diagnostic différentiel.

Syndrome neuroleptique malin

Les **antipsychotiques** en association, à des doses régulières ou à des doses élevées, peuvent augmenter le risque de syndrome neuroleptique malin (SNM) provoquant une dysautonomie.

Critères diagnostiques du SNM : deux des éléments suivants : fièvre, rigidité musculaire, tachycardie, altération de l'état mental, tension artérielle élevée, transpiration excessive.

Perle clinique : Les principales caractéristiques qui distinguent le SNM du syndrome sérotoninergique sont que les patients atteints du SNM présentent souvent une rigidité musculaire en forme de tuyau de plomb, tandis que les patients atteints du syndrome sérotoninergique présentent souvent un clonus et/ou une hyperréflexie. La simple vérification du tonus et des réflexes permet de confirmer ces diagnostics.

Dépression du SNC

De nombreux médicaments psychiatriques prescrits ont des effets sédatifs, et les effets additifs de ces médicaments (surtout s'ils sont combinés à d'autres substances comme l'alcool ou les opiacés) peuvent avoir de profondes répercussions sur les fonctions cognitives du patient.

Prolongation de l'intervalle QT

De nombreux médicaments, y compris les médicaments psychiatriques, peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QT. Une liste à jour de ces médicaments est disponible sur le site crediblemeds.org. L'impact sur l'intervalle QT dépend non seulement du nombre de médicaments et des classes de médicaments que prend un patient, mais aussi des médicaments spécifiques au sein de ces classes (étant donné les différences intraclasse dans le risque d'allongement de l'intervalle QT). Parmi les médicaments à haut risque les plus couramment utilisés figurent le citalopram, l'escitalopram, l'ondansétron et la moxifloxacine. Envisagez un ECG de dépistage pour les patients qui prennent déjà des médicaments allongeant l'intervalle QT si vous envisagez d'en ajouter un autre.

Différences intraclasse dans l'allongement de l'intervalle QT

Drug class	Higher risk	Lower risk	Minimal risk
SSRI antidepressants	Citalopram Escitalopram	Fluoxetine Fluvoxamine	Sertraline Paroxetine
Antipsychotic drugs	Amisulpride Asenapine Iloperidone Sertindole Thioridazine Ziprasidone	Haloperidol Risperidone Quetiapine Olanzapine	Aripiprazole Clozapine Droperidol Lurasidone
Macrolide antibiotics	Erythromycin	Clarithromycin	Azithromycin
Fluoroquinolone antibiotics	Moxifloxacin	Levofloxacin Ciprofloxacin	
5-HT3 antagonist antiemetics	Ondansetron	Granisetron Palonosetron	

Perle clinique : penser aux "antis" lorsque un allongement de l'intervalle QT est considéré (par exemple, antiémétiques, antidépresseurs, antipsychotiques, antibiotiques).

3. Les patients atteints de maladies rénales présentent un risque élevé d'interactions médicamenteuses.

Les patients souffrant d'une dysfonction rénale présentent un risque plus élevé d'interactions médicamenteuses en raison de l'altération de la clairance des médicaments, ainsi que du plus grand nombre de médicaments que ces patients prennent pour traiter les conditions qui contribuent à leur dysfonction rénale (c.-à-d. diabète, HTA, athérosclérose). Il existe trois scénarios spécifiques auxquels nous devons être attentifs lorsque nous pensons aux interactions médicamenteuses chez les patients souffrant de dysfonction rénale :

1. Hyperkaliémie : les reins sont essentiels pour éliminer le potassium, et si le DFG est réduit, les patients auront un risque plus élevé de développer une hyperkaliémie. De nombreux médicaments peuvent prédisposer à l'hyperkaliémie, notamment les IECA, les ARA, la spironolactone, le triméthoprimsulfaméthoxazole (TMP-SMX - Septra/Bactrim), l'héparine et les AINS. Le risque d'hyperkaliémie augmente lorsque ces médicaments sont combinés chez des patients dont la capacité d'élimination du potassium est réduite.

Le TMP-SMX (Septra ou Bactrim) mérite une attention particulière pour les interactions médicamenteuses provoquant une hyperkaliémie :

- Le triméthoprim et la spironolactone pris ensemble augmentent le risque d'hyperkaliémie, avec un lien clair entre le triméthoprim et la mort subite d'origine cardiaque.
- Le risque d'admission à l'hôpital pour cause d'hyperkaliémie est multiplié par 12 chez les patients âgés prenant du triméthoprim en association avec la spironolactone par rapport à l'amoxicilline en association avec la spironolactone.
- Le risque d'admission à l'hôpital pour hyperkaliémie est multiplié par 7 chez les patients âgés prenant du triméthoprim en association avec des IECA ou des ARA par rapport à l'amoxicilline en association avec des IECA ou des ARA.

2. Altération de l'élimination des médicaments : médicaments qu'il ne faut pas oublier de doser – ou d'ajuster l'intervalle – en cas de dysfonction rénale, notamment les ACO directs, la digoxine et la colchicine.

3. Chélateurs de phosphate : les patients souffrant d'une maladie rénale avancée prendront souvent un chélateur du phosphate comme le carbonate de calcium. Le calcium, ainsi que le fer et le magnésium, peuvent former des complexes avec d'autres médicaments dans la lumière du tube digestif et inhiber leur absorption. Les médicaments qui sont particulièrement sensibles sont les quinolones, les tétracyclines et la lévothyroxine. Il faut conseiller aux patients de prendre ces médicaments à des moments différents de la journée afin de limiter ces interactions.

Catégories essentielles de médicaments pour les interactions médicamenteuses à l'urgence : antimicrobiens, analgésiques et médicaments cardiovasculaires

Interactions médicamenteuses antimicrobiennes

Les antibiotiques sont associés à un grand nombre d'interactions médicamenteuses potentielles. notamment les quinolones, les macrolides et le triméthoprim-sulfaméthoxazole.

Triméthoprim-Sulfaméthoxazole (Septra/Bactrim) interagit avec les IECA/ARA, la spironolactone, les sulfonyles et la warfarine

- IEC/ARB/Spironolactone + TMX-SMZ → hyperkaliémie (voir ci-dessus)
- Sulfonyle + TMP-SMX → hypoglycémie
- Warfarine + TMP-SMX → INR supratherapeutique et hémorragie

Les macrolides interagissent avec les statines, les BCC et les quinolones

- Clarithromycine, érythromycine + statines lipophiles (pensez ALS- Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin) → augmentation de 10 à 16 fois des concentrations sériques de ces statines, ce qui augmente le risque de rhabdomyolyse.
- Erythromycine et clarithromycine + amlodipine → hypotension

Ciprofloxacin + statines "ALS" → rhabdomyolyse

Perle clinique : parmi les macrolides, l'azithromycine est le plus sûr en ce qui concerne les interactions médicamenteuses, car il n'inhibe pas l'enzyme CYP 3A4 et a le moins d'impact sur l'intervalle QT.

Perle clinique : les statines qui présentent un risque plus élevé d'interactions médicamenteuses avec les antibiotiques sont les statines "ALS" – Atorvastatine, Lovastatine, Simvastatine (surtout Simvastatine).

Interactions médicamenteuses des analgésiques

Les **opioïdes** présentent un risque élevé d'interactions médicamenteuses en raison de leur impact sur le SNC, en particulier lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments sédatifs ou substances incluant les benzodiazépines, le dimenhydrinate, la diphénhydramine ou les somnifères. L'association d'opioïdes à forte dose et de benzodiazépines en particulier confère un risque accru de décès.

Piège clinique : l'association d'opioïdes à forte dose et de benzodiazépines confère un risque accru de décès.

Piège clinique : Le dimenhydrinate (Gravol), une combinaison de théophylline et de diphénhydramine est efficace contre le mal des transports mais les preuves sont insuffisantes pour les patients souffrant de nausées/vomissements à l'urgence. Il a des effets sédatifs potentiellement dangereux qui peuvent être aggravés lorsqu'ils sont combinés à d'autres sédatifs (c'est-à-dire des opioïdes).

AINS

- **Celecoxib + metoprolol** → bradycardie
- **Célécoxib + codéine ou tramadol** → diminution de l'effet analgésique (le célécoxib inhibe l'enzyme qui transforme les analgésiques opioïdes inactifs que sont la codéine et le tramadol en leurs formes actives. Cette interaction médicamenteuse peut entraîner une réponse analgésique inadéquate à ces médicaments).
- **AINS + AAS** → thrombose artérielle (patients prenant de l'AAS pour une maladie coronarienne - en particulier s'ils ont récemment reçu un stent coronaire – sont à risque accru d'occlusion coronaire si les AINS sont associés à l'AAS)

Piège clinique : se méfier de la prescription d'AINS chez les patients qui prennent déjà de l'aspirine chez les patients souffrant d'une maladie coronarienne, en particulier en cas de pose récente d'un stent.

Perle clinique : les AINS les plus sûrs du point de vue des interactions médicamenteuses et des effets secondaires sont probablement les traitements de courte durée à base d'ibuprofène ou de naproxène.

Piège clinique : l'ajout de célécoxib à la codéine ou au tramadol est susceptible de diminuer l'effet analgésique de la codéine/du tramadol.

Interactions médicamenteuses cardiovasculaires

Anticoagulants (ACO direct/Warfarine) + antiplaquettaires (AAS/clopidogrel) → saignement

Piège clinique : de nombreux patients continuent à prendre de l'AAS pour la prévention primaire des maladies cardiovasculaires malgré les preuves suggérant que les risques hémorragiques l'emportent sur les bénéfices en termes d'événements cardiovasculaires. Lorsqu'un patient commence à prendre un ACO direct à l'urgence, par exemple pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux en cas de fibrillation auriculaire, envisagez fortement d'arrêter l'AAS si le patient ne le prend qu'en prévention primaire.

Warfarine + acétaminophène → augmentation de l'INR/hémorragie

EM Quick Hits 4 avec le Dr Juurlink sur l'interaction médicamenteuse de la Warfarine et l'acétaminophène

Bêta-bloquants/BCC + Inhibiteurs de la cholinestérase (c'est-à-dire rivastigmine/Exelon, donépézil/Aricept) → bradycardie.

Insuline + bêtabloquants → bien qu'il n'y ait pas d'interaction directe entre ces deux médicaments, il y a une certaine inquiétude pour les patients sujets à l'hypoglycémie

(les bêta-bloquants pourraient masquer les symptômes sympathiques qui surviennent en cas d'hypoglycémie et les patients seraient à risque de ne pas voir les premiers signes d'alerte).

IPP + diurétiques → hypomagnésémie (le diurétique fait perdre du magnésium aux reins et l'IPP désactive le transporteur qui conduit à l'absorption du magnésium dans l'intestin).

Perle clinique : pour ajouter une couche supplémentaire de protection contre les interactions médicamenteuses potentiellement dangereuses, conseillez aux patients de se rendre à la même pharmacie pour tous leurs médicaments afin que les pharmaciens et leurs vérificateurs d'interactions médicamenteuses agissent comme un deuxième niveau de protection.

Références

1. Zed PJ, Abu-Laban RB, Balen RM, Loewen PS, Hohl CM, Brubacher JR, Wilbur K, Wiens MO, Samoy LJ, Lacaria K, Pursell RA. Incidence, severity and preventability of medication-related visits to the emergency department: a prospective study. *CMAJ*. 2008 Jun 3;178(12):1563-9.
2. Pretorius RW, Gataric G, Swedlund SK, Miller JR. Reducing the risk of adverse drug events in older adults. *Am Fam Physician*. 2013 Mar 1;87(5):331-6.
3. By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2023 May 4. doi: 10.1111/jgs.18372. Epub ahead of print.
4. Modi S, Dharaiya D, Schultz L, Varelas P. Neuroleptic Malignant Syndrome: Complications, Outcomes, and Mortality. *Neurocrit Care* 2016; 24:97.
5. Bover Sanjuán J, Navarro-González JF, Arenas MD, Torregrosa JV, Tamargo Menéndez J, de Francisco ALM, González-Parra E, Lloret Cora MJ, Sánchez Álvarez JE, Martín-Malo A, Molina Vila P, Bajo MA, DaSilva Santos I. Pharmacological interactions of phosphate binders. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2018 Nov-Dec;38(6):573-578.
6. Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, Weedle P, Byrne S. Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care. *Br J Clin Pharmacol*. 2009 Dec;68(6):936-47.
7. Abu Mellal A, Hussain N, Said AS. The clinical significance of statins-macrolides interaction: comprehensive review of in vivo studies, case reports, and population studies. *Ther Clin Risk Manag*. 2019 Jul 23;15:921-936.
8. Hohl CM, Badke K, Zhao A, Wickham ME, Woo SA, Sivilotti MLA, Perry JJ. Prospective Validation of Clinical Criteria to Identify Emergency Department Patients at High Risk for Adverse Drug Events. *Acad Emerg Med*. 2018 Sep;25(9):1015-1026.
9. Gaeta TJ, Fiorini M, Ender K, Bove J, Diaz J. Potential drug-drug interactions in elderly patients presenting with syncope. *J Emerg Med*. 2002 Feb;22(2):159-62.
10. Haag JD, Bellamkonda VR, Perinpam L, Peters BJ, Sunga KL, Gross CL, Dierkhising RA, Baudoin MR, Rudis MI. Prevalence and Categorization of Drug-Related Problems in the Emergency Department. *J Emerg Med*. 2022 Aug;63(2):192-199.
11. Kirschner R, Donovan JW. Serotonin syndrome precipitated by fentanyl during procedural sedation. *J Emerg Med*. 2010 May;38(4):477-80.
12. Hohl CM, Yu E, Hunte GS, Brubacher JR, Hosseini F, Argent CP, Chan WW, Wiens MO, Sheps SB, Singer J. Clinical decision rules to improve the detection of adverse drug events in emergency department patients. *Acad Emerg Med*. 2012 Jun;19(6):640-9.
13. Varga Z, Sabzwari SRA, Vargova V. Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Under-Recognized Public Health Issue. *Cureus*. 2017 Apr 8;9(4):e1144.
14. Dhabali AA, Awang R, Zyoud SH. Clinically important drug-drug interactions in primary care. *J Clin Pharm Ther*. 2012 Aug;37(4):426-30.
15. Hohl CM, Woo SA, Cragg A, Wickham ME, Ackerley C, Scheuermeyer F, Villanyi D. Repeat adverse drug events associated with outpatient medications: a descriptive analysis of 3 observational studies in British Columbia, Canada. *CMAJ Open*. 2019 Jul 18;7(3):E446-E453.
16. Antoniou T, Gomes T, Juurlink DN, Loutfy MR, Glazier RH, Mamdani MM. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hyperkalemia in patients receiving inhibitors of the renin-angiotensin system: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2010 Jun 28;170(12):1045-9.
17. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, Redelmeier DA. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med*. 2004 Aug 5;351(6):543-51.