

# INTERACTIONS Des cocktails dangereux entre médicaments

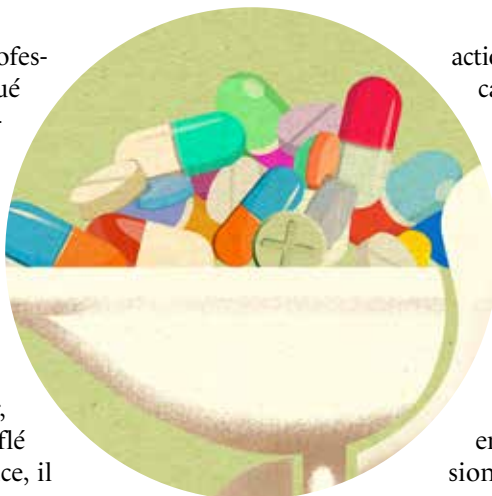
L'analyse menée par *Que Choisir* sur 375 ordonnances montre que la prise de médicaments qui interagissent entre eux est très commune et parfois dangereuse. La vigilance des médecins et des patients est requise. **Perrine Vennetier**

**L**a veille d'un déplacement professionnel, et sérieusement diminué par une sinusite, Jacques, la trentaine, se rend chez un médecin. Ce dernier dégage son ordonnancier : un antibiotique (fluoroquinolone) et des corticoïdes en comprimés. Un traitement de choc qui devrait le remettre vite sur pied ! Mais en matière de pied, c'est bientôt l'arrière de la cheville qui fait souffrir Jacques. Après deux jours à crapahuter, il clopine, son tendon d'Achille est gonflé et douloureux. À la lecture de la notice, il découvre que la prise de son antibiotique est en cause, aggravée par l'association avec des corticoïdes, et qu'il risque une rupture du tendon. Il apprend aussi qu'il aurait dû s'immobiliser. Le contraire de ce qu'il vient de faire ! Or, le médecin ne l'avait nullement averti du danger de la prise conjointe de ces deux médicaments, et encore moins de la conduite à tenir. Les connaissait-il seulement ?

On parle d'interaction médicamenteuse quand l'effet d'un médicament est modifié par la prise d'un autre médicament. Un champ immense et mal connu. Pour en avoir un aperçu, nous avons analysé les ordonnances de plus de 5 lignes fournies par les bénévoles de l'UFC-Que Choisir. Et nous les avons passées au crible d'un détecteur d'interactions. Résultat : nous avons décompté 3,5 interactions en moyenne par ordonnance. C'est dire si elles sont fréquentes ! Cela ne signifiait pas forcément que la prescription était mauvaise ou dangereuse, mais un éclairage sérieux s'impose sur cette cause importante, et en partie évitable, d'effets indésirables.

## → COMPRENDRE

Les interactions font partie des effets indésirables des médicaments qui, en France, sont en cause dans 10,6 % des hospitalisations des personnes de plus de 65 ans. Un chiffre conséquent ! Une étude a estimé que les personnes prenant des médicaments contre-indiqués ont un risque multiplié par 2,5 d'être hospitalisées en urgence. Pour autant, le problème est rarement évoqué. « *C'est un cauchemar pour pas mal de monde* », constate Béatrice Saint-Salvi, qui a été en charge des inter-



actions médicamenteuses à l'Agence du médicament (ANSM) de 1993 à 2023 et autrice d'*Interactions médicamenteuses-mode d'emploi* (éd. De Boeck Supérieur). Ce sujet est trop peu enseigné lors des études de médecine ou de pharmacie, les recommandations médicales n'y accordent pas d'importance et les interactions se produisent quand le patient est rentré chez lui. Bref, le sujet passe sous les radars. Pour pallier le manque de connaissance, des formations en ligne existent à destination des professionnels de santé. Nous avons suivi celles proposées par le Centre belge d'information pharmacothérapeutique pour ce dossier. La première s'intitule « *Interactions - Pas si simples ?* ». Pas si simples, mais pas si compliquées non plus. En gros, il existe deux sortes d'interaction entre les médicaments.

## QUAND LES PROBLÈMES S'ACCUMULENT

La première interaction, dite pharmacodynamique, se produit quand deux médicaments agissent sur le même organe ou ont des effets similaires. C'est une sorte d'addition. Par exemple, un traitement contre l'anxiété (alprazolam/Xanax) et un antidouleur opioïde (codéine), qui « tapent » tous les deux sur le cerveau, ont plus de risque de vous faire dormir, ou tomber, lorsqu'ils sont pris ensemble que séparément. Un autre exemple se situe au niveau du cœur, avec « l'allongement de l'intervalle QT ». Cette expression, obscure au premier abord, désigne un problème de rythme cardiaque qui apparaît sur le tracé quand on enregistre le cœur (électrocardiogramme). Lorsqu'on prend plusieurs médicaments qui allongent l'intervalle QT, cela peut tourner à la catastrophe : « *Le cœur se met à battre de façon anarchique, la personne est prise de vertiges ou de syncope*, décrit le Dr Louis Létinier, pharmacologue. *Il peut se produire ce qu'on appelle des "torsades de pointes", avec un risque de mort subite.* » Or, les médicaments qui exposent à ce trouble du rythme sont assez nombreux. C'est le cas par exemple de certains médicaments pour le cœur (sotalol/Sotalex), mais aussi d'antidépresseurs (citalopram/Seropram ou escitalopram/Seroplex). En 2022, constatant que ce type d'association, aux conséquences potentiellement graves, était encore trop prescrit, l'ANSM adressait un rappel à l'ordre aux médecins.

## ENQUÊTE QUE CHOISIR

# 7 ordonnances sur 10 comportent au moins une interaction

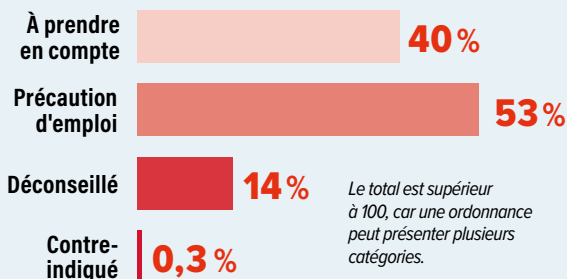
Nous avons analysé 375 ordonnances de plus de 5 lignes à l'aide d'un détecteur d'interactions basé sur le thésaurus de l'Agence du médicament. Elles totalisaient 2625 médi-

caments et concernaient des personnes âgées en moyenne de 71 ans (de 4 à 100 ans !). Sur ces ordonnances, plus de 900 interactions ont été détectées. La règle plus que l'exception.

Le recueil des ordonnances a été effectué en décembre 2022 auprès des associations locales de l'UFC-Que Choisir et l'analyse a été finalisée en juin 2023 par Isabelle Bourcier, de l'Observatoire de la consommation de l'UFC-Que Choisir.

### Des associations déconseillées et fréquentes

POURCENTAGE D'ORDONNANCES CONCERNÉES PAR CHAQUE CATÉGORIE D'INTERACTION



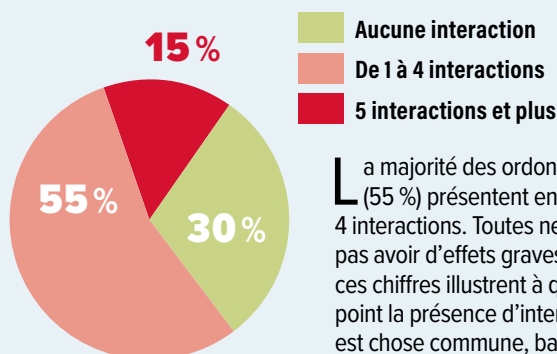
Sur les 375 ordonnances, 53 présentaient des interactions « déconseillées », c'est-à-dire pour lesquelles le médecin n'a pas de meilleur choix. Soit 14 % des ordonnances

analysées. C'est donc loin d'être exceptionnel. Une ordonnance présentait une interaction contre-indiquée : deux médicaments interdits ensemble.

Dans ces deux exemples, le risque est celui d'effets indésirables accrus. Mais si les médicaments ont des effets contraires, le risque est alors celui d'une perte d'efficacité thérapeutique. C'est le cas quand une personne sous antihypertenseurs (qui font baisser la pression artérielle) prend de manière chronique des antidouleurs AINS, type ibuprofène (Advil, Nurofen) qui, eux, font monter la pression artérielle.

**BON À SAVOIR** Les interactions ont parfois du bon. Dans certains cas, c'est le cumul des effets qui est recherché ! Pour traiter l'hypertension de leurs patients, il n'est pas rare que les médecins prescrivent deux médicaments de famille différente : par exemple un diurétique (hydrochlorothiazide) et un IEC (comme le périmopril). En effet, si un seul médicament n'arrive pas à faire baisser la pression suffisamment, il vaut mieux en ajouter un deuxième qui agit selon un mécanisme différent plutôt que de trop augmenter la dose du premier.

### 3,5 interactions par ordonnance



La majorité des ordonnances (55 %) présentent entre 1 et 4 interactions. Toutes ne vont pas avoir d'effets graves, mais ces chiffres illustrent à quel point la présence d'interaction est chose commune, banalisée et certainement sous-estimée.

### Un manque d'information



Dans les trois quarts des cas d'ordonnances présentant une interaction, le patient indique n'avoir pas reçu d'information quant à l'association de deux médicaments. Parmi les patients ayant une ordonnance avec une interaction « déconseillée », qui sont en droit d'attendre une information systématique, le taux d'avertissement n'est pas meilleur.

### QUAND L'UN MODIFIE L'AUTRE

La seconde sorte d'interaction, dite pharmacocinétique, se produit quand un médicament modifie la quantité circulant dans le corps d'un autre médicament. Là, c'est un problème de multiplication ou de division dans la dose, qui peut varier d'un facteur 10 ! Ce type d'interaction a lieu parfois dans l'estomac quand on prend des médicaments en cas de brûlure d'estomac (Rennie, Maalox, Gaviscon et autres à base d'alginate et carbonates). En tapissant la paroi gastrique, ces substances empêchent la bonne absorption des autres médicaments, les rendant moins efficaces. C'est pourquoi il est conseillé d'espacer de 2 heures la prise de ces antiacides et de tout autre médicament.

Le plus souvent, ces interactions se produisent au niveau du « métabolisme » des médicaments, c'est-à-dire de leur inactivation dans le foie. En effet, les substances actives que nous

➤ avalons ne restent pas toute leur vie dans notre corps. Elles passent dans des « usines biologiques » (les cytochromes) où elles sont transformées en des molécules que le corps pourra éliminer. Or, d'autres médicaments peuvent bloquer ces usines. Les médicaments qui auraient dû y être transformés ne le sont plus. Résultat : ils s'accumulent et deviennent toxiques. Cela arrive quand une personne sous statine (simvastatine notamment) prend un antibiotique (clarithromycine) : l'antibiotique bloque l'usine de transformation de la statine dont la surdose s'avère parfois mortelle. « *S'il n'est pas possible de changer d'antibiotique, le médecin doit suspendre la prise de statine le temps du traitement antibiotique* », indique Louis Létinier, créateur de GoodMed, une appli d'information grand public sur les effets indésirables. À l'inverse, certains médicaments augmentent la cadence dans l'usine, accélérant l'élimination des médicaments qui y sont transformés. Résultat : en dose insuffisante, ils perdent en efficacité. Cela explique pourquoi des femmes se sont retrouvées enceintes, l'efficacité de leur pilule contraceptive ayant été annulée par... la prise de millepertuis (Mildac et compléments alimentaires). Cet antidépresseur léger, à base de plantes et en vente libre, rend inactif 1 médicament sur 2 en accélérant leur élimination dans le foie.

## ➔ ÊTRE VIGILANT

Si vous avez une ordonnance comportant plus de 4 ou 5 médicaments, il est très probable qu'elle recèle une ou plusieurs interactions. Ce n'est pas une catastrophe mais, dans certains cas, cela peut virer au vinaigre. La plupart des interactions sont gérables, d'autres ont des conséquences très graves.

Certaines méritent de courir le risque, d'autres non. Pour mieux se repérer, les associations de médicaments sont classées par les autorités sanitaires en 4 catégories, qui prennent en compte le danger et la conduite à tenir.

### QUATRE NIVEAUX D'ALERTE

**Les associations « contre-indiquées »** offrent le cas de figure le plus simple : elles sont interdites. Le médecin ne doit jamais prescrire deux médicaments contre-indiqués parce que, en ce cas, il existe toujours des alternatives aussi efficaces et moins risquées. La contre-indication a une valeur légale : si le médecin franchit cette ligne rouge, cela pourrait être retenu contre lui en cas de procédure judiciaire. Dans la notice, elles apparaissent sous la mention telle que « *Vous ne devez pas prendre en même temps que ce médicament...* ».

**Les associations « déconseillées »** portent bien leur nom ! Elles sont à éviter autant que possible parce qu'elles présentent un danger important. Mais elles ne sont pas interdites, car il y a des situations cliniques où elles sont indispensables.

« *Nécessité fait loi* », résume Béatrice Saint-Salvi.

Des mesures de contrôle peuvent être mises en place. Si vous avez une association déconseillée sur votre ordonnance, votre médecin doit vous expliquer pourquoi et à quel signe d'alerte vous devez être attentif.

**Les associations « avec précautions d'emploi »**. Dans cette catégorie sont rangées les associations pour lesquelles il existe des mesures de contrôle et d'ajustement. Ces précautions d'emploi consistent par exemple à faire un suivi



## SITUATIONS À RISQUE Redoubler de prudence

Deux médicaments qui interagissent entre eux sur une ordonnance, ce n'est pas forcément grave. Il se peut qu'un équilibre ait été trouvé, que les dosages soient ajustés, et tout va bien depuis des années. Mais il suffit parfois qu'un nouveau joueur entre sur le terrain, ou qu'un ancien en sorte, pour faire basculer les choses.

➔ **L'automédication.** Les médicaments en vente libre ne sont pas moins sujets aux interactions que ceux sur prescription. La prise, même ponctuelle, d'un antidouleur type ibuprofène (Nurofen, Advil) ou aspirine (Aspégic) peut avoir des effets dévastateurs pour le rein si vous êtes, par exemple, sous plusieurs antihypertenseurs qui exposent chacun à une insuffisance rénale.

➔ **La multiplication des prescripteurs.** Un dentiste vous a-t-il déjà demandé la liste des médicaments que vous preniez avant de vous prescrire un antibiotique

pour un abcès dentaire ? Les spécialistes ne se soucient pas systématiquement des interactions de leur prescription avec celle de leurs confrères. Si le cardiologue et le rhumatologue vous établissent chacun une ordonnance, cela vaut le coup de les croiser avec l'aide de votre généraliste ! Globalement, plus vous prenez de médicaments, plus les interactions sont probables.

➔ **L'arrêt d'un médicament.** Plus ignoré encore que l'ajout d'un médicament, l'arrêt est aussi un facteur de déséquilibre. Cesser de prendre un traitement hormonal de la ménopause par exemple peut entraîner une surdose de la lamotrigine (Lamictal), prescrite contre l'épilepsie ou les troubles bipolaires.

➔ **L'hospitalisation.** Lors d'un séjour à l'hôpital, les problèmes se cumulent. De nouveaux, et souvent multiples, traite-

ments sont initiés et ceux que les patients prenaient quotidiennement jusque-là sont souvent oubliés. Ajoutez à cela un état de santé dégradé et un changement de mode de vie tel que l'alitement ou l'arrêt forcé du tabac (qui interagit avec de nombreux médicaments !) et la situation devient très... glissante. Au niveau individuel, les patients (ou leurs proches) peuvent veiller à informer l'équipe hospitalière des traitements habituellement pris.

➔ **L'avancée en âge.** En raison du vieillissement, les personnes sont souvent obligées de prendre davantage de médicaments. Mais elles sont aussi moins capables de les éliminer et plus sensibles à leurs effets secondaires... La situation mérite une vigilance accrue. La mesure des capacités de fonctionnement des reins est recommandée.

par électrocardiogramme (s'il existe un risque cardiaque), une mesure de la coagulation (risque d'hémorragie) ou simplement un dosage de la quantité de substance active dans le sang (risque de sous- ou surdosage). D'une certaine façon, ce type d'association « sous conditions » est le plus facile à gérer pour le médecin et... le plus rassurant pour le malade.

**Les associations « à prendre en compte ».** Sous cette formulation un peu floue sont rangées toutes les associations peu engageantes, mais pour lesquelles le médecin n'a pas grand-chose à proposer si ce n'est d'avertir le patient du risque, qui résulte souvent de l'addition des effets indésirables. Parfois, le risque est majeur. Par exemple, l'association du tramadol (un antidouleur opioïde) et du Stilnox (un somnifère) « peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et la mort », indique laconiquement la notice. Mieux vaut donc la « prendre en compte » plutôt deux fois qu'une et minimiser dose et durée de cette alliance à haut risque !

### COMMENT SAVOIR

Il est difficile de savoir si, à titre personnel, votre ordonnance comporte des associations de médicaments susceptibles d'interagir entre eux et quelle est la conduite à tenir. Vous pouvez, bien sûr, poser la question à votre médecin généraliste ou à votre pharmacien, en particulier si vous prenez un ou plusieurs des médicaments le plus souvent incriminés (voir liste ci-contre). Vous pouvez aussi consulter la notice. Certaines, comme celle de l'amiodarone/Cordarone (un antiarythmique souvent impliqué) listent précisément tous les médicaments concernés par leur nom. Facile ! Mais d'autres, comme celle de la solifénacine/Vesicare (donnée dans les troubles urinaires), indiquent : « Il est particulièrement important que vous préveniez votre médecin si vous prenez d'autres médicaments anticholinergiques ».

Sérieusement ? Qui est censé connaître les médicaments « à effet anticholinergique » ? Pourtant, les effets indésirables ne sont pas anodins : bouche hypersèche, glaucome, constipation sévère, voire confusion mentale.

Un des moyens les plus efficaces pour repérer des interactions est d'utiliser un « détecteur d'interaction » sur Internet. Avec ces outils, vous entrez les noms de vos différents médicaments et vous obtenez la présence d'éventuelles interactions et leurs niveaux. Les outils disponibles en ligne ne sont pas toujours validés. Parmi ceux que nous avons pu tester, celui de l'éditeur spécialisé Vidal est fiable (il repose sur le thésaurus officiel), ergonomique, et présente les résultats avec clarté. Il suffit de créer un compte et de se rendre sur : [www.vidal.fr/analyse-ordonnance.html](http://www.vidal.fr/analyse-ordonnance.html). Ce genre d'analyse ne donne toutefois qu'une indication. En aucun cas, le résultat ne doit conduire à arrêter un traitement de son propre chef. Cela ne donne

## LES « USUAL SUSPECTS »

Impossible pour les médecins de retenir toutes les interactions, car il en existe des milliers ! Mais certains médicaments sont plus souvent impliqués et doivent éveiller la vigilance.

### Les anticoagulants

● **Acénocoumarol** Sintrom ● **Apixaban** Eliquis ● **Aspirine à petite dose** Kardégic, Aspirine Protect, Resitune ● **Clopidogrel** Plavix ● **Dabigatran** Pradaxa ● **Fluindione** Préviscan ● **Prasugrel** Efient ● **Rivaroxaban** Xarelto ● **Ticagrélor** Brilique ● **Warfarine** Coumadine...

*Leur risque hémorragique est accru par la consommation excessive d'alcool.*

### Les antidouleurs type AINS

● **Aspirine à forte dose** Aspégic ● **Diclofénac** Voltarène ● **Ibuprofène** Nurofen, Advil ● **Kétoprofène** Bi-Profenid ● **Naproxène** Apranax...

*Ils exposent à un risque hémorragique (voir page 10), de détérioration de la fonction rénale, d'excès de potassium et ils augmentent la toxicité d'autres médicaments.*

### Les antiépileptiques

● **Acide valproïque** Dépakine ● **Carbamazépine** Tégrétol ● **Lamotrigine** Lamictal ● **Phénytoïne** Di-Hydan...

*Ils sont aussi donnés contre la douleur et les troubles bipolaires.*

### Contre les troubles du rythme cardiaque

● **Amiodarone** Cordarone ● **Flécaïnide** Flécaïne ● **Sotalol** Sotalax...

### Certains antidépresseurs

● **Citalopram** Seropram ● **Escitalopram** Seroplex ● **Duloxétine** Cymbalta ● **Paroxétine** Prozac...

*Ils agissent sur la coagulation, un effet souvent méconnu des médecins.*

### Certains antibiotiques

● **Azithromycine** Zithromax ● **Ciprofloxacine** Ciflox ● **Clarithromycine** Zeclar ● **Érythromycine** Ery ● **Norfloxacine** marques génériques...

*Ils perturbent le métabolisme de nombreux autres médicaments et ont des effets sur le cœur (augmentation de l'intervalle QT).*

**Et aussi** ● Les antirétroviraux ● La colchicine ● Le fluconazole ● Le lithium ● Les statines ● La terbinafine...

pas non plus les précautions à prendre. Par exemple, si vous prenez plusieurs antihypertenseurs (qui ont un effet sur le rein), c'est votre médecin qui vous avertira des risques liés à la déshydratation et des mesures à prendre en cas de gastro-entérite ou de canicule, pour éviter d'esquinter définitivement vos reins. S'intéresser aux interactions sur son ordonnance n'a pas pour but de « critiquer » la prescription, mais d'être informé et prévenu pour réagir si besoin. □