

Lorsqu'il y en a deux qui font la même chose - les interactions médicamenteuses en anesthésie

Beat Wirthmüller

L'usage d'une interaction pharmacologique dans le sens d'un effet additif fait partie depuis de nombreuses années de l'anesthésie en vue d'un contrôle fiable et permet de réduire le risque d'effets indésirables graves. Les nouveaux médicaments conduiront à une meilleure exploitation des interactions médicamenteuses souhaitées, par une meilleure visualisation et un contrôle intuitif basé sur l'informatique. ((Plomb))

Huit heures et demie en salle d'op. Mon patient ASA 1 vient juste de s'endormir en douceur avec une dose de Propofol. Comme il se laisse facilement ventiler au masque, ma collègue commence à injecter la dose calculée de Rocuronium pour la relaxation musculaire. Nous assistons tout à coup à un mouvement inattendu et violent du bras du côté de la perfusion. La tubulure de la perfusion s'emmêle et l'unique voie veineuse est dehors avant que la totalité de la dose de Rocuronium n'ait été administrée. Dans le même temps, le visage du patient se crispe sous l'effet de la douleur et il n'est plus possible de le ventiler. En raison de l'interaction de deux substances couramment utilisées en anesthésie, une induction de routine est devenue une situation potentiellement mortelle. Que s'est-il passé exactement?

Définition et histoire

Par interaction, nous entendons une modification de l'effet quantitatif et qualitatif d'un médicament par une seconde substance. Ce changement peut être une transformation souhaitée. En revanche, certaines interactions ne sont pas souhaitables, voire potentiellement mortelles.

Contrairement à aujourd'hui, les pionniers de l'anesthésie clinique avaient peu à craindre d'éventuelles interactions entre les différents médicaments. L'éther ou le chloroforme étaient inhalés à travers le masque de Schimmelbusch ou un simple mouchoir comme mono-anesthésiques. Une grande partie des anesthésiques utilisés en ces temps là était cependant même seuls, à ce point puissants ou même toxiques qu'un petit surdosage pouvait entraîner la mort du patient. Pour cette raison, des combinaisons de médicaments différents ont été testées afin d'atteindre une profondeur d'anesthésie suffisante avec des doses plus faibles et moins de risque.

Un exemple de ceci est le protoxyde d'azote N₂O. Par l'inhalation de 70% de N₂O et de 30% d'O₂ avec un puissant anesthésique volatil comme l'Isoflurane, nous atteignons une réduction significative d'environ 60% de la dose d'Isoflurane. Avec les anesthésiques volatils modernes comme le Sévoflurane ou le Desflurane et le bien contrôlable anesthésique intraveineux Propofol, le protoxyde d'azote a perdu son importance et est de plus en plus banni des hôpitaux.

L'anesthésie équilibrée

Dans l'anesthésie dite équilibrée, le patient profite aussi d'une synergie entre les opiacés iv et les anesthésiques généraux. En particulier, la courte, respectivement ultra courte durée d'action des substances Propofol et Rémifentanyl disposent d'un profil pharmacologique bien étudié. Avec l'aide de systèmes de perfusion modernes et de logiciels connexes, la posologie peut être ajustée individuellement et le comportement au réveil être prédit au mieux. Ces programmes informatiques sont maintenant disponibles auprès de différents fournisseurs tels que le SmartPilot® de Draeger ou le logiciel Navigator™ de GE Healthcare. Est-ce que de tels systèmes en anesthésie quotidienne sont indispensables, le temps le montrera. Cependant, ils peuvent apporter une aide précieuse à la formation et à l'éducation de nos collaborateurs.

Un autre exemple d'un effet soi-disant additif est la combinaison de deux médicaments avec des mécanismes d'action différents pour l'induction. Ainsi, en comparaison avec l'utilisation individuelle, nous obtenons l'effet pharmacologique désiré avec une dose plus faible et moins d'effets indésirables. Ainsi, l'induction de l'anesthésie avec un barbiturique seul, conduit souvent à de grands changements hémodynamiques. Le benzodiazépine Midazolam, cependant, a un fort effet sédatif avec beaucoup moins d'incidence sur le système circulatoire. Grâce à la combinaison de Midazolam avec du Thiopental on peut atteindre une phase d'induction plus stable. En outre, cette combinaison provoque une diminution fiable de la réponse au stress lors de l'intubation endotrachéale comme l'augmentation de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, de l'activité cardiaque du sympathique et du parasympathique

Quelles interactions sont-elles pertinentes?

Les interactions entre plusieurs médicaments décrites ci-dessus nous sont bien connues à nous les anesthésistes et sont utilisées de manière routinière. Maintenant, beaucoup de nos patients reçoivent toutes sortes de médicaments différents avec des profils d'action différents. Bien que l'incidence d'effets indésirables se situe à environ 5% lorsque le patient ne prend pas plus de 6 substances, l'incidence augmente à plus de 40% si on administre plus de 15 médicaments différents. L'usage répété est la faille : Les médicaments prescrits sur la feuille de prémédication risquent d'être administrés de manière trop rapprochée, c'est pourquoi il convient de noter correctement tous les médicaments et les posologies.

Le nombre de combinaisons possibles des différents principes actifs est pratiquement infini et seule une fraction de ces combinaisons ont été examinées scientifiquement au sujet de possibles interactions. Quelles interactions sont alors importantes pour l'anesthésiste ? Dans une étude réalisée aux États-Unis, l'incidence des effets indésirables graves chez les patients hospitalisés a été déclarée à 2,1%, celle des complications mortelles à 0,19%. Il ne peut être établi avec certitude combien de ces complications sont dues à une interaction médicamenteuse péri opératoire. À ce jour, il n'existe pas de données statistiques pertinentes sur la mortalité due à des interactions médicamenteuses liées à l'anesthésie. En raison des différentes possibilités d'une interaction médicamenteuse et le large spectre d'effets cliniques, il est loin d'être facile d'identifier cela en tant que résultat de l'action des médicaments et de réagir en conséquence.

Quatre catégories

En gros, les interactions médicamenteuses peuvent être divisés en quatre catégories selon la cause :

- Les interactions pharmaceutiques sont déterminées par les propriétés physiques et pharmacologiques des principes actifs utilisés
- Les interactions pharmacocinétiques sont basées sur les interactions des médicaments en termes d'absorption, de liaison des protéines, de la distribution, du métabolisme et de l'élimination.
- Les interactions pharmacodynamiques représentent les interactions qui reposent sur les antagonismes (annulation de l'effet) ou les synergies (renforcement de l'effet).

Dans une interaction pharmaceutique, à la suite d'une incompatibilité de deux composés actifs, une précipitation des substances se produit, par exemple dans une solution de perfusion. Cela se voit macroscopiquement sous forme de trainées blanches ou même sous la forme de cristaux. Dans la situation décrite en introduction, l'administration quasi simultanée de Propofol et de Rocuronium a conduit à la précipitation des substances. Les micro-cristaux en résultants ont massivement stimulé l'endothélium de la paroi vasculaire, ce qui peut causer des douleurs sévères qui dépassent de beaucoup celles bien connues de l'induction de l'anesthésie au Propofol. Il existe une note dans le Compendium suisse des médicaments quant à l'incompatibilité du Propofol et du Rocuronium, avec la recommandation d'appliquer les substances séparément ou seulement après rinçage approfondi de

la tubulure de perfusion. La plupart des interactions pharmaceutiques se produisent en dehors de l'organisme. Pour le diurétique furosémide, il existe plusieurs incompatibilités connues et l'administration continue devrait être faite strictement sur une voie séparée.

Pharmacocinétique et ...

La Pharmacocinétique traite de l'évolution temporelle des concentrations d'un médicament dans le corps, qui est déterminée par l'interaction de l'absorption, de la distribution et de l'élimination. Ou autrement dit « ce que le corps fait avec le médicament. » Pour les anesthésistes ce sont notamment les procédés de distribution et de métabolisation des principes actifs qui sont intéressants. Après l'absorption d'un médicament dans la circulation sanguine systémique, la distribution dans les différents organes et parties du corps suit directement. En fonction de la taille moléculaire, de la liaison des protéines et de la solubilité des lipides, les substances passent les barrières tissulaires telles que l'endothélium de la barrière hémato-encéphalique. La plupart des molécules de substance active sont liées aux composants sanguins et aux protéines plasmatiques. Lors de la liaison avec les protéines, les différents médicaments entrent en compétition pour les sites de liaison avec comme effet une réaction d'élimination. Seules les molécules non-liées ou libres peuvent quitter le volume vasculaire et développer leur effet pharmacologique dans les tissus. Si un l'agent A est maintenant refoulé de son site de liaison par un agent B, la fraction libre du médicament A est augmentée et il faut s'attendre à une augmentation de son effet.

L'étape pharmacocinétique importante suivante concerne la métabolisation et l'excrétion des médicaments. Les enzymes clés du métabolisme de la plupart des médicaments dans le foie sont les enzymes P₄₅₀. Génétiquement, la composition différente des sous-groupes du P₄₅₀ chez chaque patient est une cause des profils d'action différents d'un médicament pour chacun. Une administration fréquente ou chronique de substances conduit à travers la stimulation de la nouvelle synthèse à une modification de l'activité enzymatique ou de la densité des récepteurs, qui peut être augmentée ou diminuée après l'induction. Ces facteurs ne jouent aucun rôles lors de l'application des agents anesthésiques volatiles couramment utilisés aujourd'hui, qui ne sont métabolisés qu'à un très faible pourcentage

---pharmacodynamique

Par la notion de pharmacodynamique, ce sont les effets d'un médicament sur le corps qui sont résumés (« ce que fait le médicament avec le corps »). Les interactions pharmacodynamiques sont souvent difficiles à identifier. Elles surviennent lorsque deux agents s'engagent dans le même système biologique (de manière synergique ou antagoniste). Dans le premier cas, l'effet clinique est plus grand et dans le second cas plus faible que prévu.

C'est ainsi que les anesthésiques volatils, les corticostéroïdes, le magnésium, les anesthésiques locaux et certains antibiotiques comme les β-lactamines ou les aminoglycosides mènent à une bloquade neuromusculaire, induite par les relaxants musculaires, plus longue.

Ces derniers temps, il a régulièrement été discuté dans la littérature de l'interaction de l'antalgique couramment utilisé Paracétamol avec l'antiémétique Tropicétron. Dans les études expérimentales, on a rapporté un blocus de l'effet antalgique du Paracétamol par l'antagoniste 5-HT₃ Tropicétron. Des études récentes, n'ont cependant pas pu montrer cet effet antagoniste du Tropicétron par rapport au Paracétamol, ni chez les animaux ni lors des essais cliniques.

Regard vers l'avenir

L'usage de l'interaction pharmacologique dans le sens d'un effet additif appartient depuis de nombreuses années au contrôle fiable de l'anesthésie et permet de réduire le risque d'effets indésirables graves. De nouveaux médicaments, une meilleure visualisation et une gestion basée sur l'informatique intuitive conduiront à une meilleure exploitation des interactions médicamenteuses souhaitées. Cela augmente par contre le risque d'une interaction indésirable, conséquence de la pharmacothérapie de plus en plus importante de nos patients. Contrairement à un service d'hospitalisation moderne, qui s'aide de programmes informatiques pour éviter les combinaisons médicamenteuses indésirables, nous sommes actuellement encore tributaires de l'attention des professionnels de l'anesthésie afin d'éviter les interactions potentiellement négatives ou afin de les identifier comme telles au plus tôt et de les traiter.

Et que s'est-il passé pour le patient décrit initialement ? Heureusement, nous avons pu rapidement le ventiler à nouveau. L'anesthésie a été approfondie avec du Sévoflurane par le masque et un nouvel accès veineux a été posé. Après l'intervention, le patient s'est réveillé sans aucun problème et ne se rappelait pas de l'incident ...

Contact :

Dr Beat Wirthmüller, Spécialiste Hospitalier I, Département d'anesthésiologie et de traitement de la douleur, hôpital universitaire de l'île, 3010 Berne. beat.wirthmueller @ insel.ch

Références :

- Milde AS, Motsch J (2003) Medikamenteninteraktionen für den Anästhesisten. *Anaesthesist* 52: 839-859
- Wood M (1991). Pharmacokinetic drug interaction in anaesthetic practice. *Clin Pharmacokinetics* 21: 285-307
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN (1998). Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA* 279: 1200-1205
- Minville V, Fourcode O, Mazoit JX, Girolami JP, Tack I (2011). *British Journal of Anaesthesia* 106: 112-118
- Arzneimittel-Kompendium der Schweiz 2012. Documed, Basel

Légendes des photos (Journal 4/2012)

Image 1- L'auteur

Image 2- Il faut réfléchir avant de prendre un médicament dans le tiroir

Image 3- Plus on donne de médicaments différents, plus le risque d'une réaction indésirée augmente

((Dr. med. Beat Wirthmueller, D.E.A.A.

Spitalfacharzt I

Stationsleiter Anästhesie für den Bewegungsapparat Universitätsklinik für Anästhesiologie und Schmerztherapie Inselspital Bern

3011 Bern

Tel: 031 632 88 35))