



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET  
POPULAIRE MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 –  
FACULTE DE MEDECINE DEPARTEMENT DE  
PHARMACIE



Thèse d'exercice  
Présentée en vue de l'obtention du  
Diplôme de DOCTEUR EN PHARMACIE  
Session : Septembre 2022

## **INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES EN OFFICINE : DETECTION ET ANALYSE**

### **Présentée par :**

- MELZI Djamel
- BOUKLACHI Housseem
- NASRI Aimen

**Encadré** par Dr. BAGHLI Nacera : Maître-assistant en Pharmacologie.

### **Devant le jury :**

Président : Dr. DJELLOULI Salim : Maître-assistant en Pharmacologie.

Examineur : Dr. LACEB Lydia : Maître-assistant en chimie thérapeutique

Examineur : Dr. BRIKI Amel : Maître-assistant en Pharmacologie.

# *Remerciements*

En premier, nous remercions **DIEU** pour nous avoir donné la force, le courage, et la volonté, et d'avoir guidé nos pas pour la réalisation de ce mémoire de fin d'étude.

Nous tenons également à remercier en second lieu notre promotrice **Dr. BAGHLIN** d'avoir mis à notre disposition son savoir, ses conseils précieux et ses orientations tout au long de cette recherche.

Nos sincères remerciements vont aux **membres de jury** qui nous fait l'honneur d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.

Nous remercions le président des jurys **Dr. DJELLOULI**, pour avoir initialement accepté de présider ce jury et pour l'intérêt qu'il a porté à notre travail, pour sa compréhension, et pour ses fructueuses corrections.

Nous remercions **Dr. LACEB** et **Dr. BRIKI** pour avoir accepté de lire notre travail et d'y avoir contribué, on vous remercie d'avoir pu vous rendre disponible et de continuer à la faire en étant présentent aujourd'hui, nous vous connaissant depuis nombreuses années et c'est plaisir de vous compter parmi les membres du jury.

Nos remerciements vont au corps professoral et administratif du Département de pharmacie de l'université de Blida, pour la richesse et la qualité de leur enseignement et qui déploient de grands efforts pour assurer à leurs étudiants une formation actualisée.

Nous tenons à remercier toute personne qui a participé de près ou de loin à l'exécution de ce modeste travail.

Nous remercions également toute la promotion de pharmacie 2021.

# *Dédicace*

*Je remercie Allah le tout puissant, c'est grâce à lui j'ai eu la foi et la force pour accomplir ce travail*

*Du profond du mon cœur, Je dédie ce modeste travail à celle qui m'a donnée la vie, le symbole de tendresse, qui s'est sacrifié pour mon bonheur et ma réussite, à la plus belle perle du monde ...Ma tendre mère et mon père qui a été toujours un allié et un héros dans ma vie*

*A mes soeurs (Asma, Yasmine)*

*A mes frères (Islem, Imed)*

*A mes collègues d'officine (Anis, Asma, Kader, Sarah, Zineb, Noura, Abdou)*

*A mes oncle (Salim et Moura) A mes tentes (Saïda, Nawel, Fatiha,)*

*A mes chers amis*

*A ma précieuse Lydia*

*A tous ceux qui me sont chers  
A toute ma famille  
Je dédie ce travail*

*Djamel*

## Dédicace

*Du profond du mon cœur, Je dédie ce  
modeste travail ; A ma mère,  
Tu m'as donné la vie ainsi que l'envie de  
vivre, tout ce que je peux t'offrir ne pourra  
exprimer l'amour et la reconnaissance que  
je te porte. Sache que tout ce que je suis,  
tout ce que je serai ou j'aspire à être ne  
serait jamais possible sans toi.*

*A mon père,  
Grâce à toi mon père j'ai appris le sens du  
travail et de la responsabilité. Aucune  
dédicace ne saurait  
exprimer l'amour l'estime et le respect que  
j'ai toujours eu pour toi.*

*A ma famille, pour leurs encouragements et  
leur soutien.*

*A mes amis, pour m'avoir supporté  
durant les moments difficiles, leur  
soutien et leur patience.*

*A tous ceux qui me sont chers qui ne  
méritent pas d'être oublié,  
Je dédie ce travail*

Houssen

## Table des matières

<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>.....</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>.....</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>.....</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE I : GENERALITES SUR LA PHARMACOCINETIQUE ET LA PHARMACODYNAMIE DES MEDICAMENTS .....</b>	<b>4</b>
1.1 PHARMACOCINETIQUE.....	4
1.1.1 Absorption .....	4
1.1.1.1 Les voies d'administration .....	5
1.1.1.1.1 La voie orale .....	5
1.1.1.1.2 La voie parentérale (injectable) .....	5
1.1.1.1.3 La voie transmuqueuse .....	5
1.1.1.1.4 La voie transdermique et percutanée .....	5
1.1.1.2 Notion de biodisponibilité .....	6
1.1.2 Distribution.....	6
1.1.2.1 Fixation protéique .....	6
1.1.2.2 Diffusion tissulaire .....	6
1.1.3 Métabolisme.....	7
1.1.4 Excrétion.....	7
1.1.4.1 Excrétion rénale .....	7
1.1.4.2 La filtration glomérulaire .....	7
1.1.4.3 La sécrétion tubulaire active .....	7
1.1.4.4 La réabsorption tubulaire .....	7
1.1.4.5 Elimination biliaire.....	8
1.2 PHARMACODYNAMIE .....	8
1.2.1 Mécanismes d'action des médicaments.....	8
1.2.1.1 Actions non-spécifiques .....	8
1.2.1.2 Actions spécifiques .....	8
1.2.1.2.1 Les récepteurs membranaires .....	9
1.2.1.2.2 Les récepteurs intracellulaires .....	9
<b>CHAPITRE II : INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....</b>	<b>11</b>
1.1 GENERALITES SUR LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....	11
1.2 DEFINITION .....	11
1.3 INTERACTION MEDICAMENTEUSE ET INCOMPATIBILITE PHYSICOCHIMIQUE.....	11
1.4 CONSEQUENCES PHARMACOLOGIQUES DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES .....	12
1.4.1 Synergie :.....	12

1.4.2	<i>Potentialisation</i> : .....	12
1.4.3	<i>Antagonisme</i> : .....	12
1.5	MECANISMES DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES .....	13
1.5.1	<i>Mécanismes directs</i> : .....	13
1.5.2	<i>Mécanismes indirects</i> : .....	13
1.5.3	<i>Mécanisme simple</i> : .....	13
1.5.4	<i>Mécanisme multiple</i> : .....	14
1.6	CLASSIFICATION DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES .....	14
1.7	LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES D'ORDRE PHARMACOCINETIQUE : .....	14
1.7.1	<i>Interactions Médicamenteuses En Phase D'absorption</i> .....	15
1.7.1.1	Interactions par modification du pH : .....	16
1.7.1.2	Interactions par complexation : .....	16
1.7.1.3	Interaction par modification de la motricité digestive : .....	17
1.7.1.4	Interaction par induction ou inhibition des transporteurs : .....	17
1.7.1.5	Destruction de la flore intestinale et perturbation du cycle entérohépatique .....	18
1.7.2	<i>Interactions au niveau de la distribution</i> : .....	18
1.7.2.1	Modification de la liaison aux protéines plasmatiques : .....	18
1.7.2.2	Par induction ou inhibition d'un transporteur actif au niveau d'un organe : .....	19
1.7.3	<i>Interactions au niveau de la phase du métabolisme</i> .....	20
1.7.3.1	Induction enzymatique : .....	21
1.7.3.2	Inhibition enzymatique : .....	21
1.7.4	<i>Interactions au niveau de l'élimination</i> : .....	23
1.7.4.1	Interaction avec médicaments à élimination biliaire : .....	24
1.7.4.2	Interaction avec médicaments à excrétion urinaire: .....	25
1.8	LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES D'ORDRE PHARMACODYNAMIQUE .....	25
1.8.1	<i>Associations antagonistes</i> .....	25
1.8.1.1	L'antagonisme compétitif : .....	25
1.8.1.2	L'antagonisme non compétitif : .....	26
1.8.2	<i>Associations agonistes</i> .....	26

### **CHAPITRE III : PREVISION ET DETECTION DES INTERACTIONS**

#### **MEDICAMENTEUSES ..... 27**

1	PREVISION DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES .....	27
1.1	QUAND EFFECTUER DES ETUDES D'IAM .....	28
1.2	TYPES DE MÉDICAMENT .....	28
1.2.1	<i>Etudes non cliniques : évaluation des interactions médicamenteuses basées sur le métabolisme</i> .....	28
1.2.2	<i>Etudes non cliniques : évaluation des interactions médicamenteuses médiées par des transporteurs</i> .....	28
1.2.3	<i>Etudes cliniques : auteurs et substrats</i> .....	28
1.2.4	<i>Etudes cliniques : Médicaments à usage concomitant attendu</i> .....	29

1.2.5	<i>Modélisation in-silico</i> .....	29
1.3	ETUDE D'IMPUTABILITE .....	29
1.4	DETECTION DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSE.....	29
1.4.1	<i>Données d'essais cliniques</i> .....	30
1.4.2	<i>Systèmes de signalements spontanés</i> .....	30
1.4.3	<i>Dossiers médicaux électroniques</i> .....	30
1.4.4	<i>Sources documentaires et Informatisés</i> .....	31
1.4.4.1	Sources documentaires.....	31
1.4.4.1.1	Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) .....	31
1.4.4.1.2	Vidal .....	32
1.4.4.1.3	Les référentiels .....	32
1.4.5	<i>Systèmes informatisés</i> .....	32
1.4.5.1	Intérêt et limites des systèmes informatisés .....	34
1.5	CONDUITE A TENIR DEVANT UNE INTERACTION MEDICAMENTEUSE.....	34
1.5.1	<i>Conduite à tenir en officine</i> .....	34
1.5.2	<i>Conduite à tenir à l'hôpital</i> .....	36
	<b>PARTIE PRATIQUE</b> .....	<b>39</b>
<b>1.</b>	<b>OBJECTIFS DE L'ETUDE :</b> .....	<b>39</b>
<b>2.</b>	<b>MATERIEL ET METHODE</b> .....	<b>40</b>
<b>3.</b>	<b>RESULTATS</b> .....	<b>44</b>
3.1	PARTIE 1 : COMPARAISON DES SOURCES DOCUMENTAIRES ET BASES DE DONNEES DES IAMS 44	
3.1.1	<i>Comparaison qualitative</i> .....	44
3.1.2	<i>Comparaison quantitative</i> .....	50
3.2	PARTIE 2. ETUDE RETROSPECTIVE DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES POTENTIELLES AU SEIN D'UNE ORDONNANCE.....	71
3.3	PARTIE 3. ETUDE PROSPECTIVE DES IAMS POTENTIELLES AU SEIN DES ORDONNANCES : 81	
3.3.1	<i>Elaboration d'un questionnaire-patient</i> .....	81
3.3.2	<b>ANALYSE ET INTERPRETATION DES QUESTIONS :</b> .....	81
3.3.2.1	Question 1 : Êtes-vous un homme ou une femme ?.....	81
3.3.2.2	Question 2 : quel est votre tranche d'âge ? .....	83
3.3.2.3	Question 3 : Avez-vous une maladie chronique ?.....	84
3.3.2.4	Question 4 : achetez-vous des médicaments sans ordonnance ?.....	85
3.3.2.5	Question 5 : Connaissez-vous qu'il y a un risque d'interaction entre les médicaments ?.....	89
	<b>DISCUSSION</b> .....	<b>98</b>
4.1	PARTIE 1 : COMPARAISON DES SOURCES D'INFORMATIONS .....	98
4.1.1	<i>Etude qualitative</i> .....	98

4.1.2 Etude quantitative.....	99
4.2 PARTIE 2 : ETUDE RETROSPECTIVE DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES POTENTIELLES AU SEIN D'UNE ORDONNANCE.....	102
4.3 PARTIE 3 : ETUDE PROSPECTIVE DES IAMS POTENTIELLES AU SEIN DES ORDONNANCES	104
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>112</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>119</b>

## Liste des tableaux

**Tableau- 1** -Tableau présente les différentes interactions pharmacodynamiques.

**Tableau -2** - Exemples d'interactions cliniquement significatives attribuées, par le passé, au déplacement de la liaison aux protéines plasmatiques.

**Tableau- 3-** Principaux cytochromes (CYP), principes actifs à risque d'être métabolisés par ces CYP, inhibiteurs et inducteurs.

**Tableau -4** - Exemples des inducteurs et des inhibiteurs enzymatiques CYP450.

**Tableau- 5** - tableau résumant quelques sources documentaires des IAM.

**Tableau -6-** Comparaison qualitative des sources d'informations sur les IAMs.

**Tableau -7** -Nombres des paires d'IAMs par classe thérapeutique selon les quatre (4) sources.

**Tableau- 8-** Répartition des ordonnances selon le nombre de médicaments.

**Tableau- 9-** nombre d'ordonnances contenant au moins une interaction médicamenteuse.

**Tableau-10** - Répartition des ordonnances contenant une IAM par sexe du patient.

**Tableau -11** -répartition des ordonnances contenant une IAM en fonction de l'âge du patient.

**Tableau- 12** – Répartition des IAM au sein des ordonnances par niveau de contrainte.

**Tableau- 13-** Fréquence du nombre d'IAM dans chaque ordonnance.

**Tableau -14-** Fréquence des niveaux de contraintes par ordonnance et la moyenne de nombre du médicament correspond de chaque ordonnance.

**Tableau -15** - Fréquence des classes pharmacologiques de médicaments les plus achetés dans le cadre de l'automédication.

**Tableau -16-** exemples de paires d'IAM surestimées par la source DrugBank par rapport au thésaurus.

**Tableau- 17-** comparaison des niveaux de contrainte des IAM retrouvées selon les 2 études (rétrospective et prospective).

## Liste Des Abréviations

- **AD** : Association déconseillé
- **ADME** : Administration, distribution, métabolisme, excrétion.
- **ADN** : Acide désoxyribonucléique.
- **AHFS** : American Society of Health-System Pharmacists
- **AINS** : Anti-inflammatoire non stéroïdien.
- **AMM** : autorisation de mise sur le marché
- **ANSM** : Agence nationale de sécurité du médicament
- **Anti-HTA** : Anti hypertenseur
- **Art** : Article.
- **ATB** : Antibiotiques
- **AVK** : Antivitamine K
- **BHE** : Barrière hémato-encéphalique.
- **CAT** : Conduite à tenir
- **CAT** : Conduite à tenir
- **CI** : Contre indiqué
- **COX** : cyclo-oxygénase
- **CTC** : Corticoïdes
- **CYP** : Cytochrome.
- **CYP** : cytochrome p
- **DME** : dossier médical électronique
- **EI** : effets indésirables
- **EIG** : évènements indésirables graves
- **EMA** : European Medicines Agency
- **EVDAS** : EudraVigilance Data Analysis System
- **FAERS** : FDA Adverse Event Reporting System
- **FDA** : Food and Drug Administration
- **GABA** : Acide bêta-aminobutyrique.
- **HAS** : Haute Autorité de Santé
- **IA** : Intra-artérielle.
- **IAM** : Interactions médicamenteuses.
- **IAM** : interactions médicamenteuses
- **IM** : Intramusculaire.
- **IP** : Intra péritonéale.
- **IT** : Index thérapeutique
- **IT** : Intra-thécale.
- **IV** : Intraveineuse.

- **LCR** : liquide céphalo rachidien
- **MRP** : multi-drug Resistance protéine
- **NICE** : Institut national d'excellence clinique
- **OAT** : organique anion transporteur
- **OATP** : organique anion transporteur polypeptides
- **PC** : Précaution d'emploi
- **PCPG** : Récepteurs couplés à la protéine G.
- **PCPG** : Récepteurs couplés au protéine G.
- **PE** : A prendre en compte
- **P-gp** : Glycoprotéine P.
- **RCP** : Le résumé des caractéristiques du produit
- **SC** : Sous cutané.
- **SNC** : système nerveux central
- **SRS** : systèmes de signalement spontané
- **TCP** : Tube contourné proximal.
- **TDP** : Torsade de pointe
- **VO** : Voie orale.

## Liste Des Figures

**Figure- 01-** Schéma général du devenir du médicament dans l'organisme.

**Figure -02 -** Différentes voies d'administration des médicaments.

**Figure- 03 -** sites des interactions médicamenteuses pharmacocinétique.

**Figure- 04 -**Proportions relatives des médicaments utilisés en clinique et métabolisés par chacune des principales isoenzymes P450.

**Figure -05 -**Influence de la vitesse d'élimination sur l'effet du médicament.

**Figure 06 -** Arbre décisionnel montrant la conduite à tenir devant une interaction médicamenteuse.

**Figure -7-** capture d'écran de source documentaire Thésaurus.

**Figure 8-** Capture d'écran de la base de données Epocrates.

**Figure 9-** Capture d'écran de la base de données Drugbank.

**Figure-10-** Comparaison qualitative des sources d'informations sur les IAMs.

**Figures 11-** Exemple de tableau Excel utilisé dans la comparaison des sources d'information.

**Figure-12-** Répartition des paires par classe pharmacologique selon le thésaurus.

**Figure-13-** Répartition des paires par classe pharmacologique.

**Figure-14-** Répartition des paires d'IAMs par classe pharmacologique.

**Figure-15-** Répartition des paires par classe pharmacologique (Prescrire).

**Figure-16-** Répartition des paires par niveau de contrainte au sein du Thésaurus.

**Figure-17-** Répartition des IAMs selon le niveau de contrainte au sein du Drugbank.

**Figure-18-** Répartition des niveaux de contrainte au sein du Epocrates.

**Figure-19-** Répartition des IAMs par niveau de contrainte et par classe pharmacologique au sein du Thésaurus.

**Figure-20-** Répartition des IAMs par niveau de contrainte et par classe pharmacologique au sein de « *Drugbank* ».

**Figure-21-** Répartition des niveaux de contrainte par classe pharmacologique au sein d'Epocrates.

**Figure-22-** Comparaison des sources d'informations par niveau de contrainte d'IAMs.

**Figure-23-** Comparaison des niveaux de contrainte des paires d'IAMs entre Drugbank et Thésaurus.

**Figure-24-** Comparaison des niveaux de contrainte des paires d'IAMs entre Epocrates et Thésaurus.

**Figure-25-** Comparaison des paires introuvables et l'absence d'IAM selon les 3 sources documentaires.

**Figure-26-** Répartition des paires d'IAMs (absentes et introuvable) par classe pharmacologique.

**Figure-27-** Comparaison des paires d'IAMs par niveau de contrainte par classe pharmacologique entre le Thésaurus et Drugbank.

**Figure-28-** Comparaison le niveau de contrainte des paires d'IAMs selon Epocrates par classe pharmacologique.

**Figure -29-** Capture d'écran du tableau Excel utilisé pour l'étude rétrospective des ordonnances.

**Figure-30-** Répartition des ordonnances selon le nombre de médicaments.

**Figure -31-** Nombre d'ordonnances contenant au moins une interaction médicamenteuse.

**Figure -32-** Répartition des ordonnances en fonction du sexe des patients. N=423.

**Figure -33-** Répartition des ordonnances contenant un IAM en fonction de sexe.

**Figure -34-** Répartition des ordonnances contenant une IAM en fonction de l'âge. N=73.

**Figure-35-**Fréquence des niveaux de contraintes dans les ordonnances contenant une IAM.

**Figure-36-** Fréquence du nombre d'IAM dans chaque ordonnance. N=72.

**Figure -37-**Fréquence des niveaux de contraintes par ordonnance avec la moyenne du nombre de médicaments par ordonnance.

**Figure-38-** Les classes pharmacologiques impliquées dans les interactions médicamenteuses.

**Figure-39-** Répartition des questionnaires remplis selon le sexe.

**Figure-40-** Répartition des patients questionnés selon la tranche d'âge.

**Figure-41-** Répartition des patients questionnés selon la présence d'une maladie chronique

**Figure-42-** Répartition des patients questionnés selon l'achat de médicaments sans ordonnance (automédication).

**Figure-43-** Répartition des patients questionnés selon l'achat des médicaments sans ordonnance (automédication) en fonction du sexe.

**Figure-44-** Répartition du nombre de malades pratiquant l'automédication en fonction de l'âge.

**Figure-45-** Fréquence des classes pharmacologiques de médicaments les plus achetés dans le cadre de l'automédication.

**Figure-46-** Fréquence de la connaissance des patients sur le risque d'interactions médicamenteuses.

**Figure-47-** Fréquence de la connaissance des patients sur le risque d'interactions médicamenteuses en fonction du sexe.

**Figure-48-** Fréquence de la connaissance des patients sur le risque d'interactions médicamenteuses en fonction d'âge.

**Figure-49-** Fréquence de l'existence d'IAM dans les questionnaires. N=61.

**Figure-50-** Répartition des paires d'IAM en fonction du nombre de médicaments prescrits.

**Figure- 52-**Fréquence du type d'IAM en fonction de l'âge. N=54.

**Figure- 51 -** Fréquence du type d'IAM. N=54.

**Figure-53 -** fréquence du type d'IAM en fonction du sexe. N=54.

**Figure -54-**Répartition des paires d'IAM par niveau de contrainte en fonction du nombre d'IAM.

# **INTRODUCTION GENERALE**

## Introduction

Les interactions médicamenteuses (IAM) sont une cause majeure de morbidité dans le monde entier et une source majeure d'inefficacité des traitements. Différentes études réalisées en France estiment que les interactions médicamenteuses seraient responsables de 2 à 30 % des hospitalisations (1) et environ 74 000 visites aux urgences et 195 000 hospitalisations par an aux États-Unis (2). Pour cette raison, les IAM suscitent de vives inquiétudes en matière de sécurité des patients et de pharmacovigilance.

Le pharmacien, scientifique et professionnel de la santé par sa formation, est souvent le premier maillon de la chaîne de santé auquel font appel les citoyens ; il est ainsi appelé à effectuer des actes pharmaceutiques dans l'exercice de sa profession. (3) Parmi ces actes y figure la recherche, dans toute prescription médicale, de contre-indications et d'association dangereuse pour le patient. Il est également tenu de découvrir les réactions internes dues à l'association médicamenteuse. C'est pour cela qu'une connaissance parfaite de ces interactions est indispensable. (4)

Cependant, il existe de très nombreuses interactions médicamenteuses et il est impossible de toutes les mémoriser. Ainsi, pour aider le pharmacien dans cette démarche, il dispose d'ouvrages, de banques de données et de logiciels. Outre leurs performances quantitatives, ces outils diffèrent également en termes d'ergonomie, de coût et de la qualité de leurs monographies (5). C'est pourquoi le choix du thème a été fait autour des interactions médicamenteuses en officine :

- Leur détection,
- L'analyse de leur pertinence clinique et des différents facteurs favorisant leur survenue,
- Ainsi que la prévention des effets indésirables en découlant.

Dans cette thèse, une première partie est consacrée à une étude bibliographique composée de trois chapitres. Ainsi, nous décrivons dans le premier chapitre les différents mécanismes pharmacologiques. Ensuite, nous détaillerons dans le deuxième chapitre les mécanismes et la classification des interactions médicamenteuses. Finalement, dans le troisième chapitre nous parlerons de la prévision et de la détection des IAMs, des différentes sources d'informations et la conduite à tenir devant ces interactions médicamenteuses en pratique.

La seconde partie de ce mémoire est divisée en trois étapes : en premier lieu une comparaison qualitative et quantitative entre différentes sources d'informations sur les IAM : Thésaurus, Epocrates, Drugbank et le Guide des interactions Prescrire est réalisée.

En deuxième lieu, une étude rétrospective est entreprise afin de détecter des IAMs potentielles au sein des ordonnances archivées à l'officine.

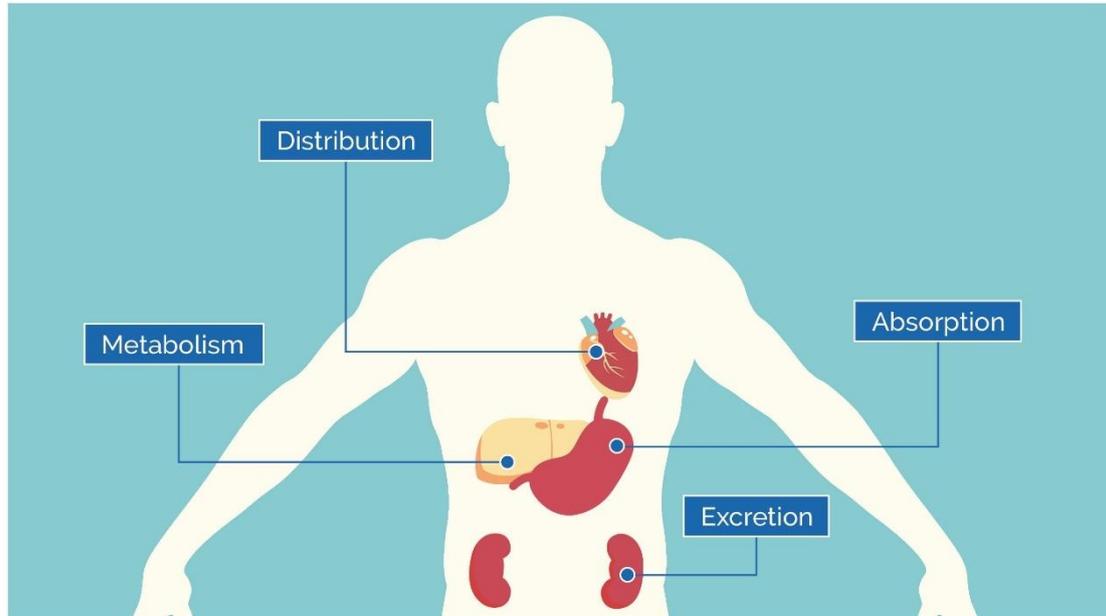
Enfin, une étude prospective réalisée au niveau de deux officines par le biais d'un questionnaire de 5 questions destinées aux malades polymédicamentés avec des maladies chroniques afin d'étudier l'existence d'IAM et leur gestion en officine.

**PARTIE**  
**THEORIQUE**

# CHAPITRE I : Généralités sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments

## 1.1 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique est l'étude (descriptive et quantitative) en fonction du temps des différents aspects (résorption, distribution, excrétion, métabolisme) du devenir d'un médicament dans l'organisme auquel il est administré. (6)



**Figure 1** : Schéma général du devenir du médicament dans l'organisme. (7)

### 1.1.1 Absorption

L'absorption est le passage d'un médicament dans la circulation générale à partir de son lieu d'administration. Cette étape suppose que le médicament franchisse les « barrières » membranaires régissant les échanges entre les diverses parties de l'organisme. (8) En fonction du mode d'administration on distingue :

L'absorption médiée dans laquelle le médicament est administré à l'extérieur de l'organisme (application sur la peau, prise par voie orale).

L'absorption immédiate dans laquelle le médicament est introduit par effraction directement dans le liquide extracellulaire au sein d'un tissu (injection parentérale).

L'administration par voie IV qui conduit à l'introduction directe du médicament dans le sang supprimant la phase d'absorption. (9)

### **1.1.1.1 Les voies d'administration**

La voie d'administration définit le mode d'acheminement du principe active à son lieu d'action. (10). Le choix de la voie d'administration dépend :

De la biodisponibilité du principe actif.

De la vitesse d'action désirée,

De la durée du traitement et du nombre de prises par jour.

Du type de malade, c'est-à-dire de son âge (nourrisson, enfant, adulte, vieillard) et aussi de sa situation (debout ou alité, à domicile ou hospitalisé, traitement ambulatoire ou non). (11)

#### **1.1.1.1.1 La voie orale**

En raison de ses aspects pratiques, la voie orale constitue la voie la plus fréquemment utilisée pour l'administration de la plupart des médicaments. (12) L'administration orale (entérale) est simple, pratique et indolore, ce qui permet l'auto administration de médicament sous des formes faciles à manipuler. (13)

#### **1.1.1.1.2 La voie parentérale (injectable)**

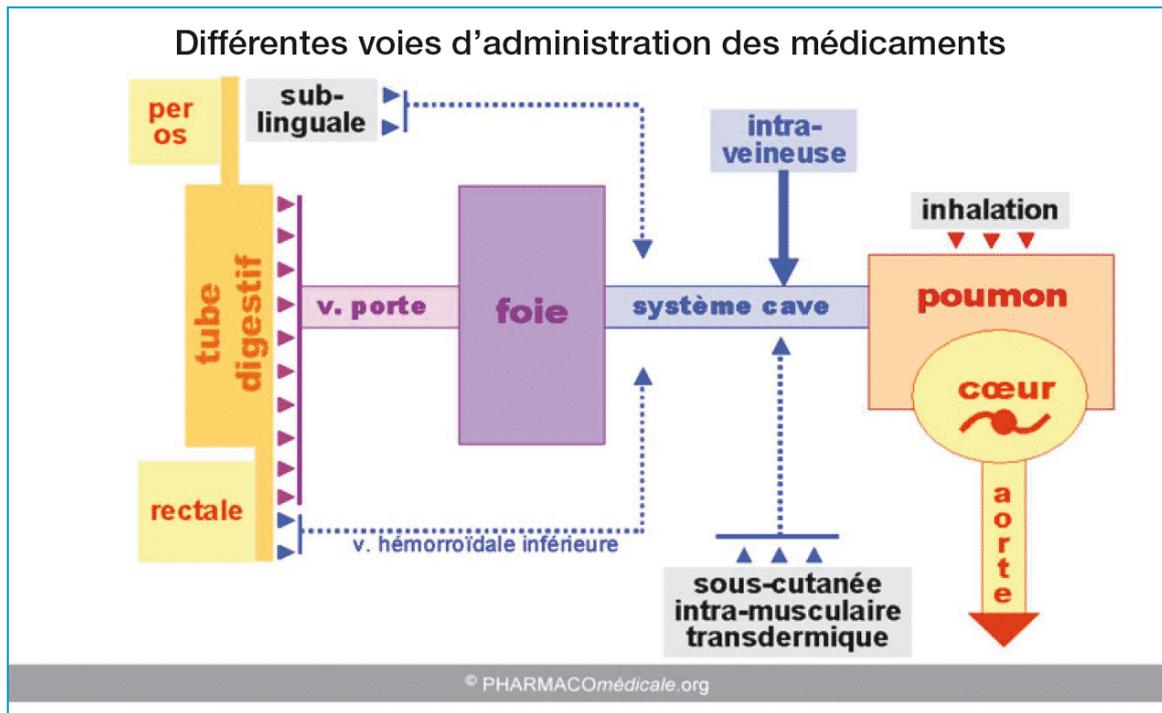
C'est l'injection de médicaments directement dans les tissus (ex : circulation systémique, liquide céphalo-rachidien), elle évite l'effet de premier passage et fournit une livraison sur le lieu de l'action. L'administration parentérale permet un grand contrôle sur l'administration des médicaments et comprend les voies : IV, IA, IP, IT. (13)

#### **1.1.1.1.3 La voie transmuqueuse**

Les membranes muqueuses sont très vascularisées, ce qui permet une entrée rapide du médicament dans la circulation systémique. Cette voie évite les effets de premier passage hépatique et intestinal. Elles sont représentées par les voies : sublinguale, oculaire, pulmonaire, intra nasale, rectale, vaginale et autres. (13)

#### **1.1.1.1.4 La voie transdermique et percutanée**

L'administration transdermique et percutanée nécessite la diffusion passive des médicaments lipophiles à travers la peau. Cette approche permet un début d'action lent et la possibilité d'une administration lente et continue de médicaments (ex : patchs de nicotine). (14)



**Figure 2 :** Différentes voies d'administration des médicaments. (7)

### 1.1.1.2 Notion de biodisponibilité

La biodisponibilité d'un médicament est la fraction de la dose administré qui atteint la circulation générale et la vitesse avec laquelle elle l'atteint. (15)

### 1.1.2 Distribution

Après avoir été absorbé, le principe actif se répartit dans l'organisme. Dans la circulation systémique il peut se lier plus ou moins et de façon réversible aux protéines plasmatiques. Il est distribué dans des organes ou tissus contenant ou non des récepteurs pharmacologiques. Il peut s'accumuler dans certains organes. (6)

#### 1.1.2.1 Fixation protéique

Dans la circulation générale, le médicament peut se lier aux protéines plasmatiques, présentes en grande quantité, pour former des complexes. Il s'agit le plus souvent d'une liaison réversible et en équilibre tel que : médicament libre et Protéine libre forme un complexe médicament-protéine. Seul le médicament libre est actif. (16)

#### 1.1.2.2 Diffusion tissulaire

La fraction libre du médicament diffuse vers les tissus et passe ainsi du «compartiment» plasmatique (ou central) vers le « compartiment » tissulaire (ou périphérique), après traversée des membranes tissulaires. Après diffusion tissulaire, le médicament est

susceptible de se fixer sur son récepteur spécifique et exercer ainsi son action pharmacologique. (15)

### **1.1.3 Métabolisme**

Le terme de métabolisme fait référence à la transformation, par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs autres composés actifs ou inactifs au plan pharmacologique. De nombreux tissus peuvent réaliser cette transformation (foie, peau, poumon, rein, intestin...). (16) On distingue deux étapes dans le métabolisme :

Les réactions de phase I : permettent la formation d'un composé plus polaire (hydrophile) que la molécule initiale.

Les réactions de phase II : aboutissent à la formation d'une molécule conjuguée, plus facilement éliminée dans l'urine ou dans la bile. (17)

### **1.1.4 Excrétion**

L'élimination ou excrétion des médicaments et de leurs métabolites est assurée par diverses voies dont la plus importante est la voie urinaire, les autres voies étant la voie biliaire et la voie pulmonaire.

#### ***1.1.4.1 Excrétion rénale (13)***

L'excrétion des médicaments par le rein est la résultante de phénomènes complexes au niveau du néphron :

#### ***1.1.4.2 La filtration glomérulaire***

Le glomérule se comporte comme un filtre laissant passer tous les composés d'un poids moléculaire inférieur à 60000Daltons, ce qui est le cas de tous les médicaments sous forme libre, la forme liée aux protéines plasmatiques n'est pas filtrée.

#### ***1.1.4.3 La sécrétion tubulaire active***

Il s'agit d'un processus situé au niveau du TCP, consommant de l'énergie et permettant le passage de médicaments sous forme ionisée de corticale vers le tube contourné.

#### ***1.1.4.4 La réabsorption tubulaire***

Les médicaments présents dans le tubule peuvent être réabsorbés dans la circulation générale, par diffusion passive pour la fraction non ionique ou liposoluble au niveau du tube distal, ou par transfert actif au niveau du tube proximal.

#### **1.1.4.5 *Elimination biliaire***

Après passage hépatique, la fraction du médicament non métabolisé peut retourner dans la circulation générale ou être excrété par la bile. Il peut exister dans ce dernier cas un cycle entérohépatique où le médicament excrété dans la bile arrive dans l'intestin et peut à nouveau être absorbé, repasser dans le sang et revenir au foie. (18)

### **1.2 Pharmacodynamie**

Le principe actif, dans le sang, va être véhiculé jusqu'à l'organe cible, où il pourra exercer son action pharmacologique : on observe alors une réponse clinique, qui apparaît après un temps de latence. (19)

#### **1.2.1 Mécanismes d'action des médicaments**

##### **1.2.1.1 *Actions non-spécifiques***

Les médicaments dont l'action est non-spécifique agissent grâce à leurs propriétés chimiques et non par interaction avec les molécules de l'organisme, seule leur présence dans l'organisme fait qu'ils agissent. Par exemple, les modificateurs de l'équilibre acido-basique modifient le pH par leur fonction acidifiante ou alcalinisante. De même, les modificateurs de l'équilibre osmotique, tel que le mannitol ayant un effet diurétique, leur excrétion par les reins entraîne alors une sortie d'eau. Les pansements gastriques et intestinaux ont aussi une action non spécifique. (20)

##### **1.2.1.2 *Actions spécifiques***

Les médicaments dont l'action est spécifique interagissent avec une cible : les macromolécules biologiques et donc les cellules de l'organisme. Ces interactions peuvent se faire avec :

- Des lipides : ils ont des actions détergentes c'est-à-dire qu'ils cassent les membranes, comme les agents surfactants antifongiques.
- Des acides nucléiques : ce sont des agents anticancéreux par exemple.
- Des protéines (impliquées dans la vie de la cellule et non dans son architecture) représentés par des transporteurs, enzymes, canaux ioniques ou récepteurs. La plupart de ces récepteurs sont des récepteurs hormonaux, des macromolécules (protéine ou glycoprotéine) qui assurent la reconnaissance et la transmission d'un message hormonal à un effecteur.

Les phénomènes biochimiques de l'action des médicaments agissant sur les macromolécules, sont :

- Une reconnaissance nécessitant une spécificité.
- La transmission du signal après activation du récepteur.

- L'amplification nécessitant la mise en œuvre d'un effecteur, et la synthèse d'un second messager (très importante pour les médicaments).

L'action du médicament est plus ciblée car il agit sur un récepteur spécifique entraînant une réponse amplifiée via l'activation d'une cascade d'effecteurs et de seconds messagers. On a donc un médicament plus puissant (c'est-à-dire plus efficace pour de plus faibles concentrations). (20)

Il existe différents types de récepteurs :

#### **1.2.1.2.1 Les récepteurs membranaires**

En liaison directe avec l'effecteur :

- Les récepteurs-canaux membranaires :

Les canaux calciques de type L (ou lents) sont la cible des « anticalciques » ou « antagonistes calciques » : Vérapamil, Diltiazem et Dihydropyridines. Ces médicaments bloquent l'entrée de  $Ca^{2+}$  du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire via les canaux  $Ca^{2+}$ -VOC. Les canaux sodiques sont la cible des anesthésiques locaux qui empêchent le passage du courant sodique et la dépolarisation de la membrane cellulaire, bloquant ainsi la genèse ou la conduction de l'influx nerveux.

- Les récepteurs-enzymes membranaires :

Qui, suite à la fixation avec l'effecteur, va réaliser une action enzymatique dans la cellule et provoquer la transduction du signal.

En liaison indirecte avec l'effecteur : En particulier : les Récepteurs Couplés à la Protéines G (RCPG) qui sont liés à l'effecteur par l'intermédiaire de la protéine G dont le récepteur muscarinique (sur cœur et muscles lisses) à l'acétylcholine. (20)

#### **1.2.1.2.2 Les récepteurs intracellulaires**

Qui agissent en tant que facteurs de transcription à la suite de la fixation d'un ligand lipophile (hormone stéroïdienne par exemple) puis de l'acheminement dans le noyau par les protéines chaperonné.

Le fait qu'il y ait différents types de récepteurs avec des modalités d'actions variables fait que les délais d'apparition et les durées des effets d'un médicament vont varier selon le type de récepteur ciblé. En effet, ceux-ci agissent sur l'ADN directement. Il est alors nécessaire que les mécanismes de transcription/traduction se mettent en place pour obtenir une réponse. En contrepartie, l'effet est d'autant plus durable qu'il est long à mettre en place (pourra s'estompèrent plusieurs jours après la fin de la prise médicamenteuse). (20) Il existe différents types d'actions des médicaments sur des récepteurs, selon la stimulation ou non de ce dernier :

Les médicaments agonistes se fixent sur un récepteur, le stimulent et entraînent une réponse biologique. On dit qu'ils miment les effets d'un ligand endogène du récepteur, ils sont mimétiques de l'action du ligand endogène.

Les médicaments antagonistes se fixent sur un récepteur, sans déclencher de réponse biologique. Ils inhibent les effets produits par un ligand endogène, on dit qu'ils sont lytiques de l'action du ligand. (20)

## **Chapitre II : Interactions médicamenteuses**

### **1.1 Généralités sur les interactions médicamenteuses**

#### **1.2 Définition**

L'interaction médicamenteuse est une situation qui résulte de l'administration concomitante ou successive de deux ou plusieurs médicaments (ou parfois d'autres substances comme certains aliments) chez un même patient et dans laquelle l'une des substances absorbées affecte l'activité thérapeutique d'un ou plusieurs des autres médicaments administrés. (21) Conduit à potentialiser ou à opposer les effets désirés ou indésirables d'au moins un de ces médicaments. Certaines interactions médicamenteuses ont des conséquences cliniques graves. D'autres n'ont que des effets anodins. (22)

Les interactions médicamenteuses représentent un véritable enjeu de santé publique. La question des interactions médicamenteuses se pose ainsi à chaque prescription et représente un problème quotidien en pratique clinique courante.

#### **1.3 Interaction médicamenteuse et incompatibilité physicochimique**

Tout d'abord, il est important de distinguer les interactions médicamenteuses des incompatibilités physico-chimiques. Le terme « interactions médicamenteuses » s'applique aux interférences médicamenteuses qui surviennent in vivo.

Quant au terme « incompatibilités physico-chimiques », il désigne les réactions chimiques qui peuvent se présenter entre les médicaments in vitro, avant ou lors de leur administration au malade, ainsi que les interactions contenant-contenu. Une incompatibilité physique conduit à une modification visible alors qu'une incompatibilité chimique ne produit pas de modification visible. Ces interactions dites galéniques sont prévenues aux stades de fabrication et de conditionnement des spécialités pharmaceutiques par de nombreux contrôles : le risque d'accidents est alors fortement minimisé. Il reste cependant la possibilité que des incompatibilités physico-chimiques apparaissent au moment de l'administration : mélange de plusieurs médicaments dans une même seringue ou une même poche de perfusion, administration d'un médicament dans la tubulure de perfusion d'un autre médicament, présence dans un médicament de solvant organique susceptible de dissoudre le matériel plastique utilisé pour l'injection.

La suite de ce chapitre portera uniquement sur les interactions médicamenteuses à proprement parler. (23)

## **1.4 Conséquences pharmacologiques des interactions médicamenteuses**

Les conséquences pharmacologiques des interactions médicamenteuses sont des modifications quantitatives d'un ou de plusieurs effets (thérapeutiques ou indésirables) d'un ou des médicaments de l'association. Si nous considérons un effet déterminé, elles affectent soit son intensité, soit sa durée, soit les deux paramètres simultanément. Les effets des médicaments peuvent être renforcés : c'est une synergie ou une potentialisation, ou diminués : c'est un antagonisme. (24) (25)

### **1.4.1 Synergie :**

On parle de synergie lorsque deux médicaments ont des effets qui vont dans le même sens. La synergie ne concerne que l'effet commun aux substances présentes et non tous les effets de chacune d'elles. Elle peut être additive, partielle ou renforçatrice (Tableau 1). (23) par exemple l'aspirine et les antivitamines K (variétés d'anticoagulants) ont chacune un pouvoir hémorragique, qui augmente si un sujet les prend en même temps. (26)

### **1.4.2 Potentialisation :**

La potentialisation caractérise un phénomène particulier : un seul médicament de l'association voit ses effets augmentés. L'autre, s'il est utilisé seul, ne provoque pas les effets observés, mais il est capable d'en multiplier leur intensité lorsqu'il est associé au premier médicament (Tableau 1). Par exemple un diurétique hypokaliémiant va augmenter le risque de torsade de pointe d'un autre médicament qui allonge l'espace QT sur l'électrocardiogramme.

### **1.4.3 Antagonisme :**

A l'opposé des phénomènes de synergie et de potentialisation, un antagonisme s'observe lorsque l'effet de l'association est inférieur à celui du plus actif des produits utilisés seuls. L'antagonisme peut être partiel ou total. S'il porte uniquement sur une partie de l'action, il peut alors permettre une correction d'effet indésirable et être logique mais si l'antagonisme est total, il doit être considéré comme une erreur thérapeutique (Tableau 1). (23) exemple : 1-Diminution de l'effet bronchodilatateur du salbutamol (agoniste b2-adrénergique) lors de l'association à un b-bloquant, 2- Abolition de l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion par les AINS qui diminuent la synthèse des prostaglandines vasodilatatrices (prostaglandine E2, prostaglandine I2). (27)

Tableau 1 : Tableau présente les différentes interactions pharmacodynamiques (23)

Soient deux médicaments A et B utilisés à des posologies qui provoquent des effets semblables, d'intensités respectives a et b. L'association A + B aux mêmes posologies provoque un effet d'intensité c. Si B a l'effet le plus puissant des deux substances :	
Renforcement des effets $c > b$	Synergie additive : $a + b = c$
	Synergie partielle : $a + b > c > b$
	Synergie renforçatrice : $a + b < c$
	Potentialisation : $a = 0$ et $b < c$
Antagonisme des effets $c < b$	Partiel : $c \neq 0$
	Total : $c = 0$ (A et B ont des effets opposés)

## 1.5 Mécanismes des interactions médicamenteuses (25)

### 1.5.1 Mécanismes directs :

Les mécanismes directs sont observés lorsque les substances en présence agissent toutes sur le même effecteur :

Soit par l'intermédiaire d'un seul type de récepteur : mécanismes compétitifs.

Ceux-ci sont réversibles ; on peut annuler l'effet en modifiant les proportions relatives des agonistes au niveau des récepteurs.

Soit en agissant simultanément sur des récepteurs différents : mécanismes non compétitifs.

### 1.5.2 Mécanismes indirects :

Dans le cas des mécanismes indirects, seule une des substances est active sur le récepteur. La seconde modifie la concentration de la forme libre de la première au niveau de ce récepteur : la substance B transforme la concentration initiale [A] de la substance active en [A'].

Si  $[A'] > [A]$  : potentialisation

Si  $[A'] < [A]$  : antagonisme

### 1.5.3 Mécanisme simple :

L'interaction médicamenteuse est expliquée par un seul mécanisme élémentaire :

Direct : par exemple lors de l'association de substances appartenant à une même classe pharmacologique.

Où

Indirect : une des étapes du métabolisme de la substance active (résorption, diffusion, transformations métaboliques ou élimination) est modifiée par les autres composants de l'association.

#### **1.5.4 Mécanisme multiple :**

L'interaction médicamenteuse est expliquée par plusieurs mécanismes directs et indirects, survenant à différents niveaux.

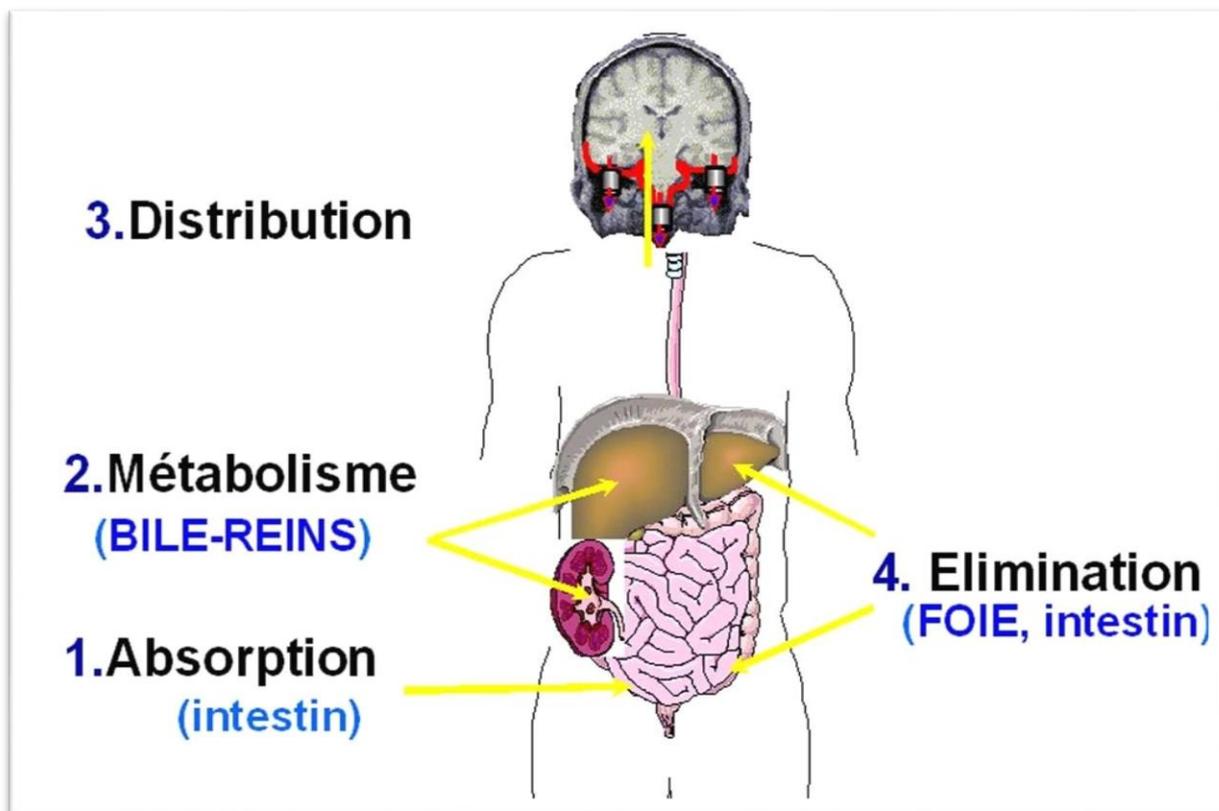
### **1.6 Classification des interactions médicamenteuses**

Les mécanismes des interactions médicamenteuses sont multiples, mais ils peuvent être classés en deux groupes : les interactions pharmacocinétiques et les interactions pharmacodynamiques.

#### **1.7 Les interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique :**

Une interaction pharmacocinétique correspond à la modification du profil cinétique d'un médicament par un autre qui lui est associé conduisant à une modification de l'exposition systémique au médicament qui peut engendrer, à son tour, une modification de l'effet thérapeutique voir une apparition ou une majoration des effets indésirables. Les interactions pharmacocinétiques peuvent survenir durant tous les processus de la pharmacocinétique d'un médicament (absorption, distribution, métabolisme et excrétion) (Figure 1); elles se traduisent par des modifications des concentrations plasmatiques (augmentations ou diminutions).

Toutefois, les répercussions de telles interactions peuvent se manifester par des modifications des concentrations dans d'autres tissus ou liquides de l'organisme (SNC, LCR) sans altération des concentrations sanguines. (28)



**Figure 3** : sites des interactions médicamenteuses pharmacocinétique. (29)

### 1.7.1 Interactions Médicamenteuses En Phase D'absorption (28)

Les interactions en phase d'absorption concernent tous les mécanismes mis en jeu avant que le médicament n'atteigne la circulation sanguine. Pour parler de ce genre d'interactions, il convient d'évoquer d'abord les mécanismes mis en jeu dans ce processus.

On parle d'absorption pour définir le passage du principe actif à partir de sa forme galénique vers la circulation générale. Ainsi, les produits directement administrés par voie systémique (Intraveineuse) ou par effraction de manière plus générale (rachianesthésie) ne sont pas concernés par la phase d'absorption.

Le passage du principe actif à travers les barrières est essentiellement assuré par voie passive et conditionné par le pH ; le pKa des molécules, la liposolubilité et la forme galénique. La vitesse de dissolution, le temps de vidange gastrique et le débit intestinal sont des facteurs limitant l'absorption des médicaments administrés par voie orale.

Les interactions en phase d'absorption ont comme effet, en finalité, la modification de la biodisponibilité d'un médicament par un autre ou une modification mutuelle, généralement une baisse mais pas systématiquement.

Pour revenir aux mécanismes, les principales causes des interactions médicamenteuses en phase d'absorption sont :

- Ceux concernant la modification du pH – notamment gastrique – ;
- Ceux modifiant la motilité du tube digestif ;
- Ceux concernant les interactions par complexation,
- Ceux impliquant la modification d'un mécanisme de transport particulier,
- Et enfin la destruction de la flore intestinale et perturbation du cycle entérohépatique.

#### 1.7.1.1 *Interactions par modification du pH : (28)*

La modification du pH est une source d'interactions médicamenteuses à chaque fois que la biodisponibilité d'une molécule est pH dépendante, tout médicament susceptible de modifier le pH digestif, essentiellement gastrique (antiacides et pansements gastriques) est susceptible de modifier la biodisponibilité du premier. Ceci dépend en fin de compte du degré d'ionisation du médicament concerné en fonction du pH.

Exemple : Lévothyroxine (traitement d'hypothyroïdie) et Oméprazole (traitement d'ulcère) :

L'augmentation du pH gastrique induite par l'oméprazole entraîne une baisse des concentrations plasmatiques de lévothyroxine nécessitant une augmentation des doses. Cette dernière voit également sa concentration diminuer lorsqu'elle est prise avec des antiacides calciques, de type carbonate de calcium.

Aussi, la modification du pH peut exposer certaines molécules au risque d'hydrolyse ; c'est le cas des pénicillines orales qui sont hydrolysées à pH acide.

#### 1.7.1.2 *Interactions par complexation : (30)*

Les médicaments peuvent former des complexes insolubles par chélation dans le tractus intestinal. Cette chélation est formée par la liaison entre un ion métallique (exemple aluminium, magnésium, fer et calcium) et une molécule organique conduisant à un composé insoluble incapable de passer à travers la barrière intestinale.

Exemple : certains antibiotiques (cyclines) forment des complexes avec les ions métalliques tels que le fer, le magnésium le calcium ou encore le zinc. Cette formation de complexes diminue fortement leur taux d'absorption au niveau intestinal.

Certains antibiotiques tels que la néomycine sont connus pour causer un syndrome transitoire de malabsorption gastro-intestinale. La molécule va se lier et faire précipiter des acides gras et des acides biliaires ce qui va réduire l'absorption de graisse au niveau intestinal.

Il a été démontré que cette malabsorption perturbe l'absorption de composés tels que les vitamines 1 et B12, la digoxine ou la pénicilline.

### ***1.7.1.3 Interaction par modification de la motricité digestive : (28)***

La vitesse du transit digestif des médicaments conditionne fortement leur taux d'absorption.

La modification du temps de vidange gastrique peut, en réalité, augmenter ou diminuer l'absorption par voie orale en fonction du lieu de résorption de la molécule avec un éventuel retard dans l'obtention de l'effet. La vidange gastrique peut être accélérée par le métoclopramide, les anticholinestérasiques et les bicarbonates de sodium et ralentie par l'isoniazide, la phénytoïne, les analgésiques centraux et les antidépresseurs tricycliques.

Exemple, l'accélération de la vidange gastrique par le métoclopramide augmente la vitesse d'absorption de la morphine (VO), les effets sédatifs de la morphine sont exacerbés.

Il en est de même pour la modification de la mobilité intestinale, tous les laxatifs altèrent la résorption des médicaments pris par voie orale alors que certains hypolipémiants risquent, en diminuant l'absorption des graisses, de réduire l'absorption de certaines vitamines ou hormones. Notons, par ailleurs, que les vasodilatateurs et les vasoconstricteurs peuvent altérer l'irrigation intestinale.

### ***1.7.1.4 Interaction par induction ou inhibition des transporteurs : (28)***

Pour ce qui est des interactions impliquant un transporteur endogène, il existe des médicaments dont l'absorption dépend de transporteurs présents au niveau des cellules épithéliales de l'intestin grêle dont la Glycoprotéine P (P-gp). Cette dernière est une protéine d'efflux qui fait partie des transporteurs de type ATPase et est codée par des gènes appelés gènes MDR (pour Multi Drug Resistance genes) et est responsable du transport transmembranaire de nombreux médicaments dont notamment des antibiotiques comme la ciprofloxacine, l'érythromycine, les quinolones, à côté de médicaments anticancéreux comme le docétaxel, la daunorubicine, le paclitaxel.

Les médicaments dont le transport est dépendant de la P-gp sont dits substrats de la P-gp, ceux qui en modifient le fonctionnement sont dit inducteurs ou inhibiteurs.

En fonction des cas, la prise concomitante du substrat avec des inducteurs ou des inhibiteurs est susceptible d'augmenter l'absorption du substrat, et conséquemment sa concentration plasmatique, ou de la réduire.

### ***1.7.1.5 Destruction de la flore intestinale et perturbation du cycle entérohépatique***

C'est le cas des contraceptifs oraux stéroïdiens dont l'efficacité peut être réduite lors d'un traitement prolongé par les antibiotiques.

Les interactions en phase d'absorption peuvent facilement être surmontées, notamment en différant le moment de prise. Il est à noter toutefois que ce n'est pas toujours évident pour les patients de gérer la prise de plusieurs médicaments durant la journée, il reste préférable d'éviter de prescrire des médicaments susceptibles d'interférer au moment de l'absorption à chaque fois que c'est possible.

### **1.7.2 Interactions au niveau de la distribution :**

Une fois que le principe actif a été absorbé, il circule sous deux formes :

Une forme liée aux protéines plasmatiques qui jouent le rôle de transporteur (principalement l'albumine, les globulines et les lipoprotéines) ou à des cellules sanguines (les hématies) et une forme libre dissoute dans le plasma.

Seule la fraction libre d'un médicament est pharmacologiquement active et est susceptible d'être distribuée au niveau tissulaire (31)

La fraction liée se comporte comme une réserve qui permettra de renouveler la fraction libre du principe actif.

#### ***1.7.2.1 Modification de la liaison aux protéines plasmatiques :***

Par compétition, certains médicaments peuvent déplacer d'autres médicaments de leur liaison aux protéines plasmatiques, augmentant ainsi la quantité de leur forme libre et donc leur activité. La modification de la liaison aux protéines plasmatiques ne peut avoir lieu qu'entre médicaments possédant le même site de fixation à des degrés d'affinités élevés.

Si on associe une molécule A de degré d'affinité  $d_A$  à une molécule B de degré d'affinité  $d_B$  inférieur, alors la molécule A interagit en déplaçant B de ses sites de liaison, ce qui augmente la concentration libre de B.

Par conséquent si la molécule B est un médicament à marge thérapeutique étroite, on observe un surdosage par déplacement du principe actif de ses liaisons protéiques. Les substances les plus sensibles au phénomène de déplacement protéique ont les caractéristiques suivantes (31) :

- Forte liaison (> 90%) aux protéines plasmatiques et essentiellement à l'albumine
- Caractère acide faible car les acides faibles sont fortement ionisés au pH plasmatique et se fixent en quasi-totalité à l'albumine avec une forte affinité
- Forte affinité pour les protéines
- Nombre de sites restreints
- Volume de distribution faible.

Mais en pratique, les médicaments pour lesquels une modification de la liaison aux protéines plasmatiques entraîne un effet clinique tangible sont très peu nombreux car des mécanismes de redistribution et d'excrétion interviennent rapidement après le déplacement (32).

Exemple : l'association d'un AINS avec un sulfamide hypoglycémiant peut conduire à une hypoglycémie brutale.

Les classes thérapeutiques pour lesquelles la fixation aux protéines plasmatiques est la plus forte sont : les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les sulfamides hypoglycémiants, les fibrates et les anticoagulants oraux (AVK).

**Tableau 2** : Exemples d'interactions cliniquement significatives attribuées, par le passé, au déplacement de la liaison aux protéines plasmatiques. (28)

Médicament en question	Médicament déplaçant	Autres mécanismes décrits
Warfarine	Phénylbutazone	.Inhibition du métabolisme
	Clofibrate	Pharmacodynamique.
	Sulfaméthoxazole	.Inhibition du métabolisme.
	Sulfinpyrazone	
Tolbutamide	Sulfonamide	.Inhibition du métabolisme.
	Phénylbutazone	
	Salicylate	
Chlorpropamide	Sulphaphénazole	.Inhibition du métabolisme.
	Dicoumarol	
Méthotrexate	Salicylates	.Inhibition du métabolisme Pharmacodynamique.

#### *1.7.2.2 Par induction ou inhibition d'un transporteur actif au niveau d'un organe :*

La distribution de molécules dans certains organes comme le cerveau peut faire appel à des protéines de transport. Ces transporteurs peuvent également être présents au niveau cellulaire et jouer un rôle dans l'influx et l'efflux cellulaire des molécules. Ils déterminent donc l'accès

de molécules à certains organes. Une inhibition ou une induction de ces transporteurs peut entraîner une modification de la distribution des molécules aux organes exprimant ces transporteurs, et donc une modification de l'exposition des organes cibles aux molécules. (33)

### 1.7.3 Interactions au niveau de la phase du métabolisme

Des interactions médicamenteuses métaboliques peuvent se produire lorsque deux composés sont co-administrés chez un même individu, et que l'un des deux composés altère le métabolisme de l'autre. Cette modification métabolique peut se traduire par une augmentation ou une diminution de la biodisponibilité orale, de la clairance systémique et des concentrations plasmatiques du médicament. Il existe différents types d'interactions enzymatiques : les inhibitions et les inductions enzymatiques. Alors que l'inhibition est un processus immédiat, l'induction enzymatique requiert un certain délai avant d'être effective. (34)

De nombreux tissus peuvent être impliqués dans cette transformation : intestins, poumons, reins... Néanmoins les biotransformations sont le plus souvent de nature hépatique.

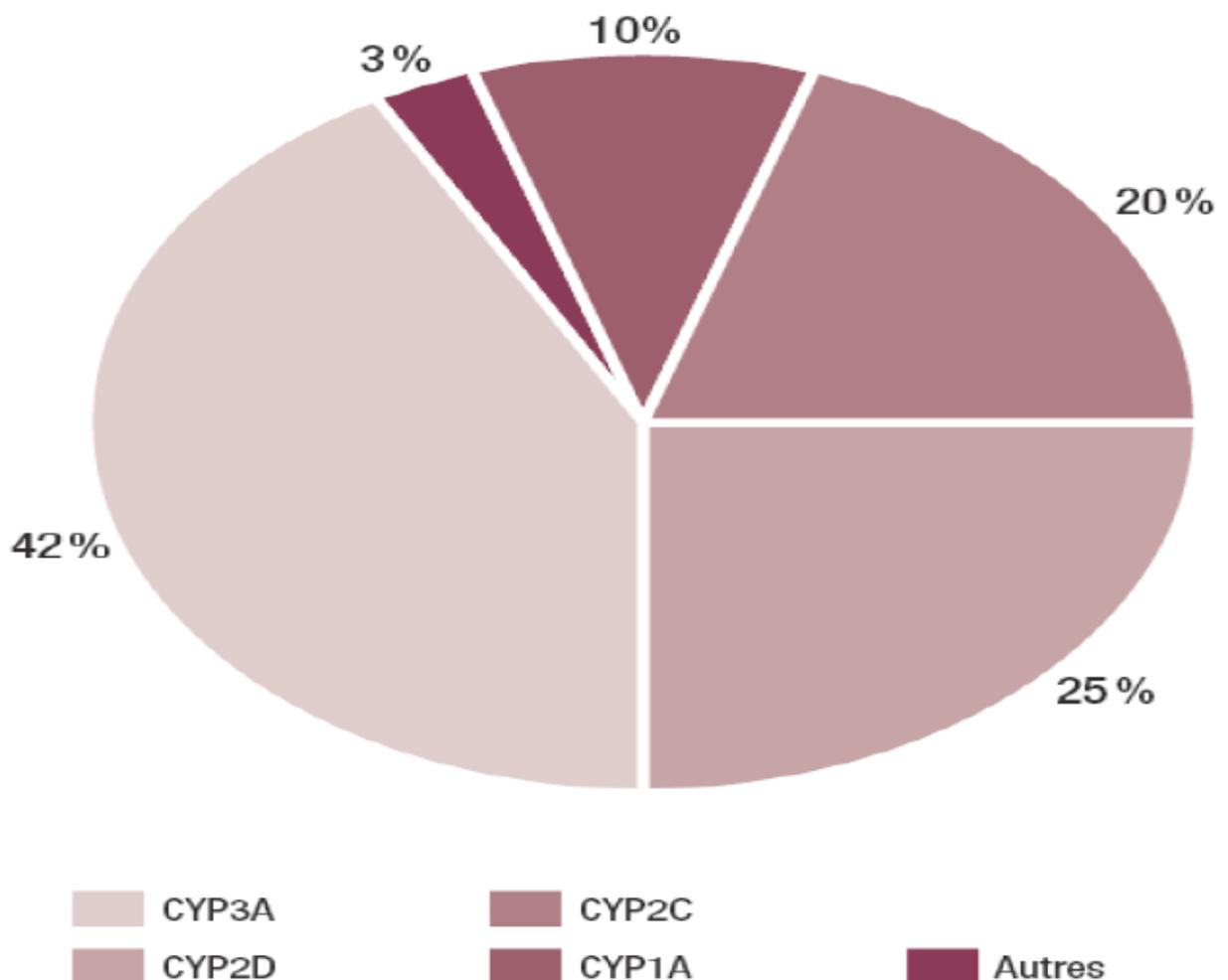


Figure 4 : Proportions relatives des médicaments utilisés en clinique et métabolisés par chacune des principales isoenzymes P450. (35)

### **1.7.3.1 Induction enzymatique : (35)**

L'induction enzymatique est une augmentation de l'activité enzymatique, notamment de celle des cytochromes P450, sous l'influence de divers facteurs de l'environnement ou de certains médicaments.

Les médicaments appelés « inducteurs enzymatiques » ont la capacité de stimuler la synthèse et l'activité microsomiale hépatique. Ils accélèrent ainsi le métabolisme et entraînent une diminution de la demi-vie plasmatique d'autres médicaments.

Les cytochromes P450 sont inductibles soit par les médicaments qu'ils métabolisent : on parle alors d'auto-induction, soit par d'autres médicaments.

Les inducteurs enzymatiques ne sont généralement pas spécifiques d'une isoenzyme donnée, mais ils activent de très nombreux systèmes enzymatiques.

L'induction est progressive et atteint son maximum en un délai variable selon l'inducteur : de quelques jours à quelques semaines. En outre, cet effet disparaît progressivement à l'arrêt de l'inducteur.

Les conséquences de cette induction enzymatique relèvent le plus fréquemment d'une diminution des effets du médicament inducteur lui-même (en cas d'auto-induction) ou d'un médicament associé.

Plus rarement, il apparaît un effet indésirable par augmentation de la production d'un métabolite toxique. Un des exemples d'induction enzymatique est la contraception. Les molécules utilisées dans ce cas sont des œstroprogestatifs. Ils sont capables de réduire l'action des barbituriques par exemple (le phénobarbital). C'est la raison pour laquelle l'association phéno-barbituriques et pilule est contre-indiquée. (36)

### **1.7.3.2 Inhibition enzymatique :**

L'inhibition enzymatique entraîne une réduction de l'activité des enzymes des microsomes, responsable d'une diminution du métabolisme hépatique des médicaments associés à l'agent inhibiteur.

Elle répond schématiquement à deux mécanismes :

- Compétition au niveau d'un même cytochrome P450 entre deux substances administrées simultanément, fixées et métabolisées par le même cytochrome P450.

- Réelle inactivation d'un cytochrome P450 par un inhibiteur.

En présence d'un inhibiteur enzymatique, les médicaments métabolisés par le système enzymatique inhibé ont un métabolisme diminué et leur demi-vie d'élimination plasmatique augmente.

Les inhibiteurs enzymatiques, à l'inverse des inducteurs enzymatiques, sont généralement spécifiques d'une isoenzyme. De plus, l'inhibition enzymatique est un phénomène plus dangereux que l'induction, car plus brutal. Exemple l'inhibition enzymatique de métabolisme de la simvastatin qui est un substrat de CYP3A4 par l'itraconazol (inhibiteur enzymatique) résulte un toxicité musculaire (rhabdomyolyse). (37)

**Tableau 3:** Principaux cytochromes (CYP), principes actifs à risque d'être métabolisés par ces CYP, inhibiteurs et inducteurs. (35)

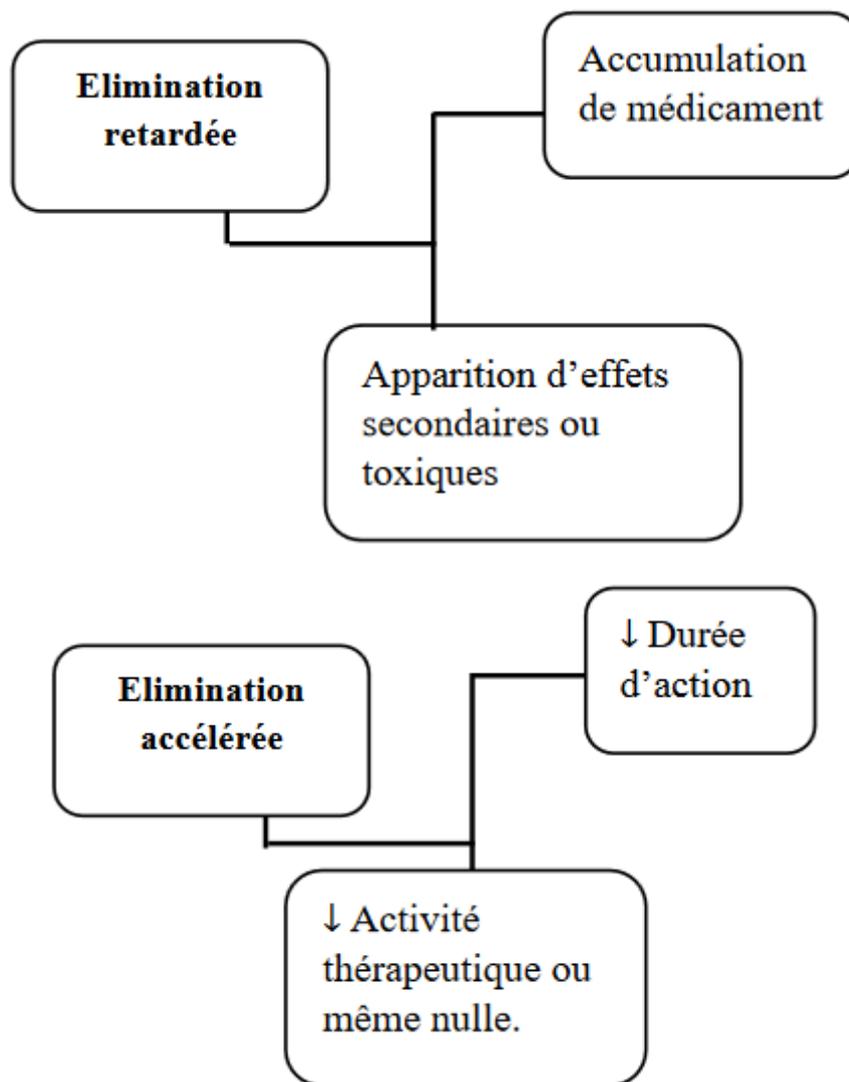
CYP	Principes actifs substrats	Inhibiteurs	Inducteurs
1A2	Clozapine Tacrine NSFP Théophylline	Enoxacine Fluvoxamine	Alcool (en prise chronique) Tabac Millpertuis Anticonvulsivants : Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne Anti-infectieux : Rifampicine, rifabutine, éfavirenz, névrapine, griséofulvine
2C8	Répaglinide Rosiglitason	Gemfibrozil	
2D6	Flécainide, Propafénone Métoprolol	Fluoxétine, Paroxétine Quinidine Thioridazine	
3A4	Ergotamine Dihydroergotamine Amiodarone, Disopyramide Midazolam, Triazolam, Zolipidem Cisapride Ifosfamide Ciclosporine, Tacrolimus, Sirolimus Alfentanil, Fentanyl, Méthadone Pimozide Sldénafil, Tadalafil, Vardénafil Simvastatine, Atorvastatine, Cérvastatine...	Jus de pamplemousse Amiodarone Diltiazem, Vérapamil Kétoconazole, Itraconazole, Fluconazole, Miconazole Ritonavir, Nelfinavir, Ataznavir. Erythromycine, Clarithromycine, Josamycine	

Tableau 4 : Exemples des inducteurs et des inhibiteurs enzymatiques CYP450. (38)

Inducteurs enzymatiques	Inhibiteurs enzymatiques
<ul style="list-style-type: none"> <li>- millepertuis</li> <li>- antiépileptiques</li> <li>- carbamazépine</li> <li>- phénobarbital</li> <li>- phénytoïne</li> <li>- antibactériens</li> <li>- rifampicine</li> <li>- rifabutine</li> <li>- antirétroviraux</li> <li>- efavirenz, névirapine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- jus de pamplemousse</li> <li>- antifongiques azolés</li> <li>- fluconazole</li> <li>- itraconazole</li> <li>- kétoconazole</li> <li>- antibactériens</li> <li>- macrolides (érythromycine, clarythromycine)</li> <li>- antirétroviraux</li> <li>- indinavir, nelfinavir, ritonavir</li> <li>- cimétidine</li> <li>- amiodarone, vérapamil, diltiazem</li> <li>- fluoxétine, paroxétine, fluvoxamine</li> </ul>

#### 1.7.4 Interactions au niveau de l'élimination :

L'élimination ou excrétion des médicaments et de leurs métabolites est assurée par diverses voies dont la plus importante est la voie urinaire.



**Figure 5.** Influence de la vitesse d'élimination sur l'effet du médicament

#### **1.7.4.1 Interaction avec médicaments à élimination biliaire :**

La voie biliaire est une voie d'excrétion active pour les molécules hydrophobes. La vitesse dépend du débit sanguin hépatique, de la capacité métabolique du foie et de la concentration du médicament dans le plasma. Les médicaments éliminés par cette voie subissent le cycle entérohépatique, ce qui permet de prolonger leur durée d'action. (39)

Certains médicaments sont susceptibles de diminuer ou d'augmenter l'excrétion hépatique:

Les ralentisseurs du débit sanguin dans la circulation porto-cave :  $\beta$ - bloquants, anti sécrétoires gastriques (cimétidine, ranitidine, oméprazole, lanzoprazole) ;

Les médicaments entrant en compétition avec les phénomènes actifs d'excrétion biliaire : le probénécide qui ralentit l'excrétion biliaire de la rifampicine et de l'isoniazide.

D'autres médicaments augmentent l'excrétion hépatique tels que les accélérateurs du débit sanguin hépatique comme le glucagon ou l'isoprenaline. (35)

#### **1.7.4.2 Interaction avec médicaments à excrétion urinaire:**

Principale voie d'excrétion de la majorité des substances non volatiles et hydrosolubles produites ou acquises, dont les médicaments et leurs métabolites.. (39) à titre d'exemple on a le méthotrexate par son élimination rénale peut de ce fait être inhibée de manière importante par d'autres médicaments substrats de les transporteurs organique anion transporteur (OAT), organique anion transporteur polypeptides (OATP) et multi-drug resistance protéine (MRP), on a décrit des interactions avec les pénicillines, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (y compris cyclo-oxygénase 2 sélectif (COX2)), l'oméprazole et le probénécide. La toxicité du méthotrexate se développe sur plusieurs semaines, de manière initialement sournoise, pouvant aboutir à une agranulocytose et une mucite catastrophiques. (40)

### **1.8 Les interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique (3) (41)**

Une interaction pharmacodynamique est définie par une modification de la réponse pharmacologique. On assiste alors à une potentialisation ou à un antagonisme de l'effet du médicament survenant à la suite d'une action directe ou indirecte au niveau des sites d'actions spécifiques, sans modification concomitante des concentrations plasmatiques des produits en cause.

Les interactions d'ordre pharmacodynamique sont plus ou moins communes aux substances d'un même groupe thérapeutique.

Elles concernent des médicaments ayant des propriétés pharmacodynamiques ou des effets indésirables communs, complémentaires, ou antagonistes vis-à-vis d'un même système physiologique. Ces interactions sont donc relativement prévisibles en fonction des connaissances des principaux effets des médicaments.

#### **1.8.1 Associations antagonistes**

Il y a antagonisme entre deux médicaments quand les propriétés de l'un atténue ou supprime les effets de l'autre. Deux mécanismes sont susceptibles de provoquer ce type d'interaction :

##### **1.8.1.1 L'antagonisme compétitif :**

L'antagoniste (substance inhibitrice) bloque les mêmes récepteurs que l'agoniste (substance stimulatrice) ce qui empêche l'agoniste de se fixer sur ces récepteurs et d'exercer ses effets. Il y a donc compétition entre deux médicaments au niveau du même récepteur : les pourcentages respectifs de liaison dépendent de leurs affinités et de leurs concentrations relatives au niveau de ce récepteur.

On observe par exemple cette interaction dans le cas de l'association de la morphine activatrice des récepteurs opioïdes de type mu avec la nalbuphine, antagoniste de ces récepteurs.

### ***1.8.1.2 L'antagonisme non compétitif :***

L'antagoniste non compétitif agit au niveau de récepteurs différents de l'agoniste pour provoquer des effets contraires.

## **1.8.2 Associations agonistes**

Il existe trois types d'association agoniste : la synergie additive, la synergie additive partielle et la synergie potentialisatrice. Si les deux médicaments agissent sur le même récepteur et que leurs effets s'ajoutent, on parle de synergie additive. Si les deux médicaments agissent sur des récepteurs différents et que l'effet est supérieur à l'effet du médicament le moins actif, on parle de synergie additive partielle. Et enfin lorsque les deux médicaments agissent par des mécanismes différents et que le résultat est supérieur à la somme des effets élémentaires, on parle de synergie potentialisatrice.

## **Chapitre III : Prévion et détection des interactions médicamenteuses**

La recherche et le signalement des interactions médicamenteuses (IAM) constituent une part significative du travail du pharmacien lors de l'analyse et de la validation des prescriptions. (42). Il existe différents moyens de prévion et de détection des interactions médicamenteuses :

### **1 Prévion des interactions médicamenteuses**

Une interaction est considérée comme cliniquement significative si elle modifie la réponse pharmacologique thérapeutique ou compromet l'état nutritionnel. Les conséquences cliniques d'une interaction sont liées à des altérations de la disposition et de l'effet des médicaments ou des éléments nutritifs. Seules les interactions qui conduisent à des modifications cliniquement significatives de l'efficacité ou des effets indésirables présentent un intérêt. (43) (44)

Les prévions peuvent être fondées sur des considérations théoriques comme l'appartenance à une classe pharmacologique, mais cela est insuffisant car les molécules d'une même classe ont différents métabolismes, efficacités, toxicités.

Aussi, les prévions peuvent se baser sur les résultats d'expérimentations animales et d'études in vitro. Ceci permet de déterminer les caractéristiques pharmacocinétiques des molécules (demi-vie, résorption, distribution...) et d'identifier les principales voies de métabolisation.

Le développement d'outils prédictifs pour aider à détecter les IAM possibles est d'un grand intérêt pour les laboratoires pharmaceutiques et les autorités réglementaires, comme la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis. Ces organisations sont intéressées par de meilleures méthodes pour détecter et évaluer les interactions médicamenteuses.

Dans le passé, les problèmes de sécurité extrêmes causés par l'interaction médicamenteuse ont conduit à multiples retraits du marché, comme ceux du mibefradil, du terféndine, cisapride et cérvastatine à la fin des années 1990 et au début des années 2000. En raison de ces incidents malheureux et de l'accumulation rapide des connaissances scientifiques qui ont amélioré la compréhension du mécanisme des IAM et la sensibilisation aux risques de ces IAM, les agences de réglementation y compris la Food and Drug Administration des États-Unis (FDA), European Medicines Agency (EMA) ont fréquemment mis à jour leurs lignes directrices sur les études d'interaction médicamenteuse, (45) dont l'obligation de faire des études des IAM in vitro et in vivo au cours du développement du médicament. (46)

Il existe différents types d'études des IAM qui doivent être menées en fonction de la phase de développement. Certaines études d'IAM seront menées pendant la phase non clinique et d'autres pendant la phase clinique. De nombreuses considérations dont des études d'IAM non cliniques et cliniques doivent être réalisées. Le développement du protocole dépend de plusieurs facteurs, y compris le schéma posologique, les problèmes de sécurité liés à l'exposition à la molécule et le mécanisme de l'IAM : (47)

## **1.1 Quand effectuer des études d'IAM (47)**

Les études d'IAM peuvent être réalisées à toutes les phases du développement de médicaments, bien que généralement, plus les études IAM sont menées tôt dans le programme, mieux c'est.

## **1.2 Types de médicament (48) (47)**

La classification des IAM fournit des informations importantes sur la manière de prédire, de détecter et d'éviter les interactions indésirables. Les médicaments sont classés de manière informelle comme victimes ou auteurs d'IAM. Comme leur nom l'indique, les victimes sont des médicaments directement affectés par les IAM, tandis que les auteurs sont des médicaments qui causent des IAM en inhibant ou en induisant des enzymes ou des transporteurs.

### **1.2.1 Etudes non cliniques : évaluation des interactions médicamenteuses basées sur le métabolisme (47)**

Les systèmes de test pouvant être utilisés pour évaluer les interactions médicamenteuses basées sur le métabolisme, comprennent l'étude des enzymes cytochrome (CYP) recombinantes, les microsomes hépatiques subcellulaires et les tissus hépatiques humains. Ils peuvent aider à identifier les métabolites et les enzymes métabolisantes d'une molécule expérimentale. Les données de ces études peuvent être utilisées à leur tour pour déterminer le potentiel que le médicament expérimental puisse être victime d'une IAM en clinique.

### **1.2.2 Etudes non cliniques : évaluation des interactions médicamenteuses médiées par des transporteurs (47)**

Ces études peuvent être utilisées pour déterminer si un médicament expérimental est un substrat et donc une victime potentielle, ou un inhibiteur, et donc un auteur probable, de divers transporteurs. Les systèmes de test comprennent des vésicules membranaires et des systèmes à base de cellules. Quel que soit le système, les tests de transport nécessitent une validation cohérente et l'inclusion de contrôles positifs et négatifs.

### **1.2.3 Etudes cliniques : auteurs et substrats (48)**

Pour tester si une molécule expérimentale est victime d'IAM, les médicaments auteurs doivent être utilisés. Ils inhibent ou induisent de façon prévisible le métabolisme de médicament par un mécanisme donné et sont couramment utilisés dans les études prospectives des IAM. Les médicaments auteurs forts provoquent des IAM de plus grande ampleur lorsqu'ils sont co-administrés avec le médicament expérimental (en tant que substrat) en modifiant la fonction d'une voie métabolique donnée.

Les résultats fournissent des informations essentielles sur le potentiel d'IAM d'une molécule expérimentale et peuvent éclairer les futures études IAM.

#### **1.2.4 Etudes cliniques : Médicaments à usage concomitant attendu (47)**

Souvent, les médicaments expérimentaux sont destinés à être ajoutés à un schéma thérapeutique existant comprenant d'autres médicaments pour une indication donnée. le nouveau schéma peut être étudié chez des volontaires sains qui reçoivent simultanément le médicament expérimental et les autres médicaments pour évaluer directement la présence d'une IAM.

#### **1.2.5 Modélisation in-silico (48)**

Études de simulation menées avec des modèles informatiques suffisamment validés. De nouvelles méthodes in silico sont étudiées pour être utilisées afin de prédire les IAM au lieu des études cliniques, elles sont continuellement évaluées par la FDA. Ces méthodes, également appelées les SAR ou (Q)SAR pour (*Quantitative*) *Structure-Activity Relationships* ou « systèmes experts », font appel à des outils informatiques, d'où leur nom « *in silico* ».

Les SAR représentent une relation entre la structure d'un composé ou d'une classe de composés et un effet biologique, et donnent une réponse de type oui/non. Les (Q)SAR utilisent des modèles mathématiques plus élaborés et donnent des réponses plus complètes. Ces deux catégories reposent sur des bases de données obtenues d'après des études *in vivo* ou *in vitro*, ou d'après des observations d'études cliniques, et les relient par des corrélations statistiques aux informations structurales. La qualité des (Q)SAR dépend donc de la qualité de la base de données utilisée.

Actuellement, ces méthodes *in silico* jouent un rôle d'orientation pour l'évaluation de produits pour lesquels aucune donnée n'est disponible. Un exemple est la recherche du potentiel génotoxique d'une molécule. Cette recherche s'effectue très tôt dans le processus de développement, dès l'étape de *screening*, afin d'éviter la sélection d'une molécule présentant à terme un risque cancérigène. (49)

Pour finir, ce sont les essais cliniques qui permettent de définir plus précisément le profil des interactions médicamenteuses de la molécule.

### **1.3 Etude d'imputabilité**

C'est l'analyse au cas par cas du lien de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable. (50)

De nombreuses méthodes d'imputabilité ont été développées pendant cette période, en Amérique du Nord, en Europe, au Japon, en Australie, etc. Ces méthodes reposent, soit sur un jugement global d'expert, soit sur des approches de type algorithmique (méthodes d'imputabilité « classiques »), soit sur des approches probabilistes dérivées du théorème de Bayes (probabilités conditionnelles). (51)

Il s'agit de bien distinguer les interactions déjà décrites dans la littérature de celles qui ne le sont pas encore, mais qui sont néanmoins prévisibles dès lors que l'on connaît la pharmacologie des produits. (52)

### **1.4 Détection des interactions médicamenteuse**

Les IAM sont une cause majeure de morbidité dans le monde entier et une source majeure d'inefficacité des traitements. Pour cette raison, les IAM suscitent de vives inquiétudes en matière de sécurité des patients et de pharmacovigilance.

Des événements indésirables graves (EIG) liés aux médicaments peuvent survenir lorsque l'association des médicaments cibles partagent les mêmes voies métaboliques et pharmacologiques altérant l'efficacité et le profil d'innocuité des médicaments.

Les IAM potentiels sont évalués pour les médicaments expérimentaux en préclinique pendant le développement, puis suivis par le programme de la surveillance de la sécurité des médicaments après leur entrée sur le marché : Pharmacovigilance. Selon leur gravité, différentes mesures sont menées pour détecter ces IAM allant de l'introduction de mises en garde dans les conditionnements du médicament au retrait des médicaments du marché. Par exemple, en août 2008, la FDA a émis un avertissement sur la possibilité de développer une rhabdomyolyse, destructions musculaires sévères, après un traitement combiné avec de la simvastatine et de l'amiodarone. En revanche, le mibefradil, un inhibiteur calcique approuvé par la FDA en juin 1997, a été retiré du marché peu de temps après en raison d'interactions potentielles nocives avec les médicaments qui allongent l'intervalle QT. (53)

Récemment, il existe un grand nombre de travaux de recherche qui sont dédiés à la détection des IAM. En termes de sources de données utilisées, ces études pourraient être regroupées en quatre catégories : données d'essais cliniques, systèmes de signalement spontané, dossiers médicaux électroniques et bases de données (54)

#### **1.4.1 Données d'essais cliniques**

Visent à mettre en évidence ou à vérifier les effets et/ou à identifier tout effet indésirable et/ou à étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion pour en définir l'efficacité et la sécurité d'emploi (55). Les inconvénients de l'utilisation de ce type de données résident dans le fait que les essais cliniques visent à établir l'innocuité et l'efficacité des médicaments uniques, même lorsque les IAM sont suspectés, la taille des échantillons et les biais de cohorte limitent la capacité de découvrir des événements indésirables rares. Aussi, ces essais sont souvent longs et coûteux. (54)

#### **1.4.2 Systèmes de signalements spontanés**

Ce sont des bases de données informatisées conçues pour soutenir le programme de surveillance de la sécurité post-commercialisation pour tous les médicaments approuvés, il en existe plusieurs comme par exemple FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) des États-Unis et la EudraVigilance Data Analysis System (EVDAS) d'Europe (56). Les effets indésirables sont généralement notifiés par les professionnels de santé à l'aide des sites en ligne à titre d'exemple : « Adrreports.eu », ensuite ils sont analysés par L'Agence européenne des médicaments (EMA). (57)

Les systèmes de signalement spontané (SRS) sont un référentiel majeur pour la détection des effets indésirables (EI) ainsi que pour la détection des IAM. (58)

Cependant, la passivité de ce système a directement causé un taux extrêmement élevé de sous-déclarations. (54)

#### **1.4.3 Dossiers médicaux électroniques**

Le dossier médical électronique (DME) est la version numérique d'un dossier papier qui contient tous les antécédents médicaux du malade (59) : résultats de laboratoire d'analyses, imagerie, traitements en cours, etc... Ces renseignements médicaux personnels permettent d'améliorer la qualité des soins de santé (59) et d'accéder rapidement à divers outils et ressources, comme l'évaluation des interactions médicamenteuses. (60)

Les DME aident à établir des objectifs thérapeutiques ou rappellent aux médecins, par une alerte, que certaines interventions de prévention et de dépistage viennent à échéance ou sont désuètes (60), accélérer les capacités de l'ensemble des acteurs à produire et à partager des données de santé de manière sécurisée, dans le but de mieux coordonner les soins. (61) Grâce à un meilleur accès aux données de laboratoire, il y a moins de duplication et les coûts sont réduits et Il est possible d'accéder rapidement à divers outils et ressources, comme l'évaluation des IAM. (60)

Les alertes d'IAM dans les DME peuvent aider à prévenir les événements indésirables liés aux médicaments, mais ces alertes sont souvent ignorées, ce qui soulève des inquiétudes quant à leur utilité clinique et leur contribution à la fatigue d'alerte. (62)

#### **1.4.4 Sources documentaires et Informatisés**

##### ***1.4.4.1 Sources documentaires***

Les sources documentaires répertorient les interactions médicamenteuses sont variées :

##### **1.4.4.1.1 Le résumé des caractéristiques du produit (RCP)**

Constitue une synthèse du dossier d'autorisation de mise sur le marché dont il est l'une des trois annexes validées au cours de la procédure. Élaboré selon des normes réglementairement définies, il peut être considéré comme une "carte d'identité" servant de référentiel pour les professionnels de santé intervenant dans le circuit de médicament. (63)

Il comporte 12 rubriques. Les rubriques 1 à 3 concernent la dénomination, le dosage, la forme pharmaceutique et la composition du médicament. La rubrique 4 est celle des données cliniques (indications, posologies, modes d'administration, contre-indications, précautions d'emploi, interactions médicamenteuses, impact et risques sur la fertilité, la contraception, la grossesse et l'allaitement, les effets sur la capacité à la conduite automobile et l'utilisation des machines, les effets indésirables et les risques en relation avec un surdosage. La rubrique 5 est celle des propriétés pharmacologiques (pharmacodynamie et pharmacocinétique). La rubrique 6 fournit les informations d'ordre pharmaceutique (excipients, nature du contenant, durée et modalités de conservation, modalités d'élimination des déchets etc...). Les rubriques 7 à 10 sont administratives (dates et titulaire d'autorisation de mise sur le marché (AMM)), les rubriques 11 et 12 concernent les radiopharmaceutiques (dosimétrie et modalités de préparation). (64)

Les RCP sont publiés sur les sites internet des agences de médicaments. Tous les produits pharmaceutiques ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché ont un RCP et une notice. (65)

#### 1.4.4.1.2 Vidal

Le Dictionnaire Vidal est un ouvrage médical français rassemblant des RCP de médicaments, et de certains compléments alimentaires ayant eu des études cliniques agréées par la Haute Autorité de Santé (HAS). Ce référentiel est financé par des laboratoires pharmaceutiques, il est présenté sous format papier ou en ligne, (66)

#### 1.4.4.1.3 Les référentiels

Ce sont des documents dédiés à l'énumération des IAM par classe de médicament ou par ordre alphabétique, il en existe plusieurs. Le tableau ci-dessous cite quelques-uns :

**Tableau 5** : tableau résumant quelques sources documentaires des IAM

Document Référentiel	Format	Fréquence de mise à jour	Pays	Langue	Instance responsable de la validation
British National Formulary	- Livre - Site en ligne - application	Semestriel	Royaume-Uni	Anglais	Institut national d'excellence clinique (NICE)
Thésaurus	PDF	Annuel	France	Français	Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM)
Prescrire	PDF	annuel	France	Français	« International Society of Drug Bulletins »
Sotckley	PDF	annuel	Royaume-Uni	Anglais	Pharmaceutical Press

#### 1.4.5 Systèmes informatisés

Il est démontré qu'un système informatisé fait mieux qu'un professionnel de santé entraîné pour détecter une série d'interactions médicamenteuses dans une prescription. (3)

Voici des exemples de programmes informatisés pour la détection d'interactions médicamenteuses :

- **Programme d'interactions de la version en ligne du Compendium suisse des médicaments** : le Compendium suisse des médicaments étant un recueil officiel des informations relatives aux médicaments autorisés en Suisse. (67)
- **Drug-Reax de Micromedex®** : une base de données américaine permettant de vérifier les interactions médicamenteuses, leurs effets et leur signification clinique. Il fournit des interactions médicament-médicament, aliment-médicament, médicament-maladie et médicament-lactation. Il contient un dictionnaire de plus de 8 000 termes de médicaments uniques, mis à jour tous les 3 mois. (68)
- **Drug interaction checker®** : « [www.Drugs.com](http://www.Drugs.com) » est une encyclopédie pharmaceutique en ligne qui fournit des informations sur les médicaments destinés aux patients et aux professionnels de la santé, principalement aux États-Unis. Le site contient une bibliothèque d'informations de référence qui comprend du contenu (Interactions médicamenteuse) de Cerner Multum, Micromedex, Truven Health Analytics, U.S. Food and Drug Administration (FDA), American Society of Health-System Pharmacists (AHFS), Harvard Health Publications, Mayo Clinic, Animatek et Healthday (69)
- **La banque de données en ligne Thériaque** « [www.theriaque.org](http://www.theriaque.org) » : comprend des informations réglementaires, officielles et des informations bibliographiques, destinée aux professionnels de la santé, permet de détecter les interactions médicamenteuses cliniquement significatives et analyser l'ordonnance en fonction du terrain physiopathologique du patient. Cette base de données a été agréée par la HAS. (70) (71)
- **Drugbank** : « [go.drugbank.com](http://go.drugbank.com) » est une vaste base de données publique et gratuite, accessible en ligne, regroupant de nombreuses informations biochimiques et pharmacologiques. Elle est hébergée à l'université de l'Alberta, Canada. (72) Drugbank Online est largement utilisé par l'industrie pharmaceutique, les chimistes, les pharmaciens, les médecins, les étudiants et le grand public. En raison de sa vaste portée, de ses références complètes et de ses descriptions détaillées des données (73) .
- **Epocrates** : une référence médicale (en ligne, application et logiciel) « [epocrates.com](http://epocrates.com) », détenue par athenahealth, basée à Watertown, dans le Massachusetts, qui fournit des informations cliniques de référence sur les médicaments, les maladies, les diagnostics et la gestion des patients.

Si ces outils informatiques apportent un gain de temps à la pratique pharmaceutique, la détection automatisée des interactions doit être mise en balance avec le contexte clinique, et la conduite à tenir sera à adapter à chaque patient.

La pratique révèle en effet que certaines situations à risque doivent alerter le pharmacien. Si l'automédication et la polymédication sont des facteurs de risque d'interactions, les conséquences cliniques des interactions auront un retentissement plus marqué chez certains patients, notamment les sujets âgés et les patients insuffisants rénaux. Enfin, le pharmacien doit également considérer certains médicaments à risque, notamment les médicaments à marge thérapeutique étroite, ou encore les inhibiteurs et inducteurs enzymatiques. (3)

### **1.4.5.1 Intérêt et limites des systèmes informatisés (3)**

Le nombre d'interactions actuellement répertoriées est tellement important qu'il est illusoire de penser que connaissances personnelles et mémoire suffisent pour réaliser un travail sérieux. Ainsi, l'emploi d'un système informatisé permet de diminuer significativement le nombre de prescriptions présentant une interaction aux conséquences cliniques potentiellement sévères et de diminuer le nombre de patients exposés à ce risque. Partant de ce constat, il serait tentant de considérer comme une faute professionnelle l'analyse de prescriptions sans la sollicitation de ce type d'outil. Cependant, il a été montré que les systèmes d'alerte sur les interactions médicamenteuses sont parfois trop sommaires, conduisant à un nombre excessif d'alertes que les pharmaciens et les médecins trouvent inappropriées ou triviales. Cela a pour conséquence que les professionnels ont tendance à ignorer une majorité des alertes. En outre, la banque d'interactions médicamenteuses d'un système informatisé est souvent incomplète, les mises à jour sont en retard sur les publications de nouvelles interactions et la commercialisation de nouvelles molécules. Une interaction médicamenteuse cliniquement significative non détectée par le logiciel risque de passer inaperçue si le pharmacien se fie entièrement à cet outil.

Certains systèmes d'alerte permettent de fixer le niveau de gravité des interactions qui doivent être signalées. Cependant, une étude concernant les interactions avec les traitements utilisés en transplantation a montré que si le système est fixé au signalement des associations contre-indiquées, alors 90 % des interactions cliniquement significatives seront ignorées. Des recherches s'orientent vers la mise au point de programmes informatisés d'aide à la décision comportant des filtres de différentes natures (évaluation du recouvrement des périodes de traitement, durée des thérapeutiques, prise en compte des doses dispensées, prise en compte des interactions déjà signalées). Leur aboutissement permettrait de réduire le nombre d'alertes en conservant les plus pertinentes.

## **1.5 Conduite à tenir devant une interaction médicamenteuse**

### **1.5.1 Conduite à tenir en officine**

La recherche et le signalement des interactions médicamenteuses constituent une part significative du travail quotidien du pharmacien lors de l'analyse et de la validation des prescriptions. (42) Il existe de très nombreuses interactions médicamenteuses et il est impossible de toutes les mémoriser. Le pharmacien doit engager une démarche qui garantit un résultat optimal en termes d'efficacité thérapeutique et de sécurité pour le patient. (74)

Les conduites à tenir se résument le plus souvent au seul niveau de contrainte, dans le cas d'une "contre-indication" ou d'une "association déconseillée". Dans le cas d'une interaction de niveau "précaution d'emploi", des recommandations souvent simples à mettre en œuvre sont proposées pour éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, contrôles biologiques, etc...). Le niveau "à prendre en compte" est dépourvu de recommandation pratique car il signale surtout une addition d'effets indésirables que seul le recours à d'autres thérapeutiques pourra permettre d'éviter.

Dans tous les cas, la conduite à tenir par le pharmacien d'officine devant une IAM doit tenir compte de l'intérêt supérieur du malade. S'il s'agit d'une interaction bénigne, elle peut être surmontée par quelques conseils posologiques et quelques conseils d'adaptation de l'ordonnance tout en indiquant au malade les

risques que comporte cette interaction pour lui laisser la possibilité de choisir, soit de suivre les conseils du pharmacien ou téléphoner lui-même à son médecin pour savoir quelle sera la bonne voie à suivre. Par exemple :

- Associations avec précautions d'emploi :

C'est le cas le plus fréquent. L'association est possible à condition que des recommandations simples soient respectées, notamment au début de traitement. Ces recommandations permettent d'éviter la survenue de l'interaction. Il peut notamment s'agir d'une adaptation de la dose, respect d'horaires particuliers de la prise d'un médicament par rapport à un autre. (75)

Exemple : l'association de la Clarithromycine et l'Atorvastatine cause un risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. Conduite à tenir : Utiliser des doses plus faibles de l'hypocholestérolémiant. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction. (76)

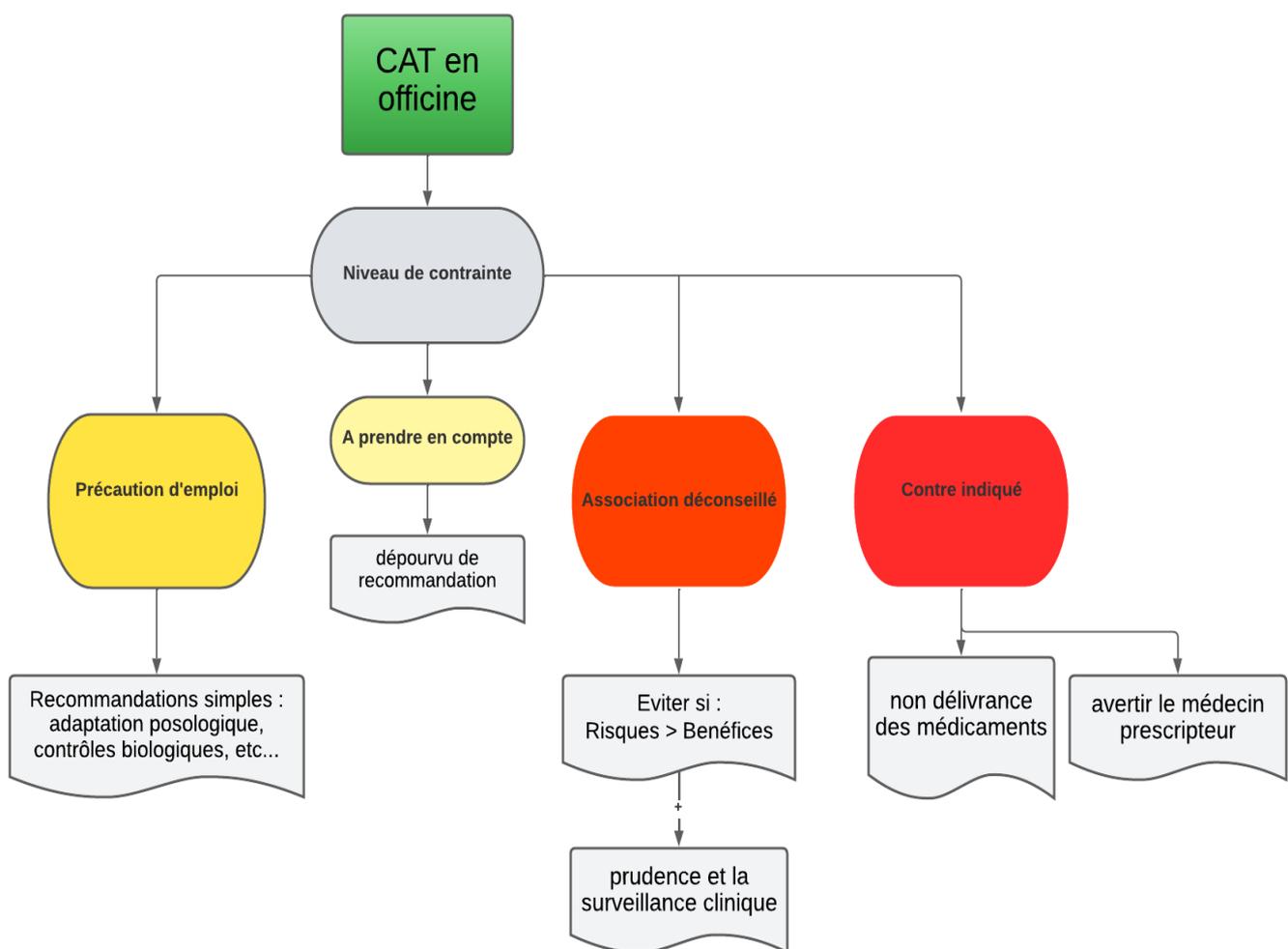
Par contre, face à une interaction majeure, la conduite du pharmacien sera essentiellement orientée vers l'arrêt de la prescription du médicament et la non délivrance des produits en avertissant le médecin prescripteur tout en ayant un comportement très prudent vis à vis du malade pour qu'une nouvelle visite du médecin soit ressentie favorablement, il s'agit de traiter cette affaire à l'abri des oreilles du malade et de choisir, en accord avec le médecin, la meilleure façon de régler le problème posé. Il est clair qu'après ce premier contact avec le médecin, la deuxième partie de l'intervention sera entre le pharmacien et le malade bénéficiaire de l'ordonnance, là encore, la conduite à tenir sera essentiellement dictée par la non mise en cause du médecin prescripteur et la façon habile, intelligente, de faire comprendre la nécessité de retour du malade devant son médecin prescripteur afin qu'il modifie l'ordonnance. L'ensemble du problème doit être résolu dans l'intérêt du patient. Par exemple :

- Association contre indiquée

L'association de l'Amiodarone et la Dompéridone cause un risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes, non délivrance des médicaments (77)

- Association déconseillée

L'association de l'Amiodarone et l'amisulpiride devrait de préférence être évitée à moins que l'on s'attende à ce que les avantages l'emportent sur les risques. La prudence et la surveillance clinique sont recommandées si une utilisation concomitante est nécessaire. Les patients doivent être informés qu'ils doivent consulter rapidement un médecin s'ils présentent des symptômes pouvant indiquer l'apparition de torsades de pointes, tels que des étourdissements, un évanouissement, des palpitations, un rythme cardiaque irrégulier, un essoufflement. (78)



**Figure 6 :** Arbre décisionnel montrant la conduite à tenir devant une interaction médicamenteuse

### 1.5.2 Conduite à tenir à l'hôpital

C'est la même conduite à tenir qu'en officine avec une utilisation plus prudente des médicaments cardiovasculaires et psychotropes. La prévalence élevée des IAM potentielles impliquant des maladies cardiovasculaires ou psychiatriques reflète la fréquence élevée de prescription de ces médicaments chez les personnes âgées. Bien que la fréquence élevée des IAM potentielles impliquant des médicaments cardiovasculaires a déjà été démontrée dans des études antérieures, l'implication de psychotropes s'explique en partie en raison du taux élevé de prescription de ces médicaments (surtout benzodiazépines). (79)

La fréquence des IAM peut être diminuée en diminuant le nombre de médicaments prescrits, ou par une meilleure surveillance des patients lorsque leur prescription est inévitable. (80)

# **PARTIE PRATIQUE**

## **Partie pratique**

### **1. Objectifs de l'étude :**

#### **Objectif principal**

Détecter et analyser des IAMs par différentes études dans le but de leur prévention.

#### **Objectifs secondaires**

- Comparer différents sources d'information internationales sur les IAM afin de définir la mieux adaptée à un en officine.
- Connaître le comportement des praticiens vis-à-vis des interactions médicamenteuses
- Estimer la prévalence de la survenue des interactions médicamenteuses au niveau de l'officine au sein de la même ordonnance par une étude rétrospective sur les ordonnances archivés dans le logiciel 'Chiffa' ;
- Analyser les IAMs détectés au sein d'une même ordonnance ainsi qu'avec le traitement habituel du patient et les médicaments pris en automédication par la conduction de deux études, rétrospective et prospective ;
- Déterminer les classes thérapeutiques les plus incriminées dans la survenue des IAM en officine ;

## 2. Matériel et méthode

### Partie 1. Comparaison des sources d'information :

#### Matériels

Excel, bases de donnée (Drugbank « [go.drugbank.com/drug-interaction-checker](http://go.drugbank.com/drug-interaction-checker) », Epocrates « [online.epocrates.com/interaction-check](http://online.epocrates.com/interaction-check) »), la revue Prescrire édition 2016 et la dernière version du référentiel Thésaurus.

#### Méthode

Nous avons effectué une comparaison entre les sources d'information suivantes : Thésaurus qui est notre référence, la base de données Epocrates qui nécessite d'abord la création d'un compte, Drugbank et le guide Prescrire. Nous avons choisi le Thésaurus comme référence dans cette comparaison. Nous avons sélectionné 9 classes pharmacologiques délivrés en officine (antidiabétiques, antibiotiques, antidouleurs, anti-HTA, diurétiques, anticoagulants, cardiotoniques, anti-angoreux et anti-arythmiques).

Un listing de toutes les paires d'IAM (niveau de contrainte, la nature de risque, le mécanisme d'action et la conduite à tenir) de ces classes a été réalisé pour la référence « Thésaurus » puis une recherche secondaire dans les 3 autres sources a été effectuée, des tableaux Excels ont été dressés à des fins comparatives. Nous avons d'abord procédé à une comparaison qualitative basée sur 9 critères puis nous avons réalisé une comparaison quantitative du niveau de contrainte de la paire d'IAM.

### Partie 2. Etude rétrospective des interactions médicamenteuses potentielles au sein d'une ordonnance :

#### Matériels

- Classeurs Excel,
- Base de données Thériaque®,
- Logiciel Chiffa, ordonnances archivées.

#### Méthode

L'étude est réalisée du 08-02-2022 au 08-03-2022, auprès d'une officine au niveau de Tipaza. Nous avons choisi cette période pour pouvoir examiner quelques ordonnances de Covid-19 car ce mois était le dernier mois de la 3eme vague de ce virus, en fin de compte, l'ordonnance COVID est généralement identique et le reste des médicaments sont acheté en automédication.

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective ayant pour but d'identifier des IAM dans des ordonnances archivé dans logiciel Chiffa en utilisant le Thériaque® comme moyen d'analyse d'ordonnance. L'ensemble des données collectées ont été saisies grâce dans un classeur EXCEL®, sous la forme d'une feuille de données.

Toutes les ordonnances conformes qui contiennent plus d'un médicament seront incluses.

### **Partie 3. Etude prospective :**

#### 1. Description de l'étude et de la population

- 1.1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive prospective réalisée sur une période de 12 jours

- 1.2. Durée et lieu de l'étude

Notre étude a eu lieu au niveau de deux officines, la première à Blida et l'autre au niveau de Tipaza sur une période de 12 jours, allant du 31 mai jusqu'au 12 juin 2022

- 1.3. Choix de la population

Notre travail était centré sur tous les patients qui sont venus aux officines concernées pour acheter un médicament de leur traitement chronique ou en automédication et qui ont accepté de consacrer de leur temps pour remplir le questionnaire de 5 questions.

- 1.4. Elaboration du questionnaire-patient

Le questionnaire est composé de 05 questions :

SOURCE D'INFORMATION : INTERACTION MEDICAMENTEUSE

Dans le cadre de la préparation de notre thèse de fin d'étude « Interaction médicamenteuse en officine : prévision et détection » nous vous prions de bien vouloir répondre à ce questionnaire qui ne vous prendra que quelques minutes.

كجزء من إعداد أطروحة نهاية الدراسة " التفاعل الدوائي في الصيدليات: التنبؤ والكشف"، نطلب منك التفضل بالإجابة على هذا الاستبيان الذي لن يستغرق منك سوى بضع دقائق. نشكركم مقدّمًا على مساهمتك الكريمة.



*Ce questionnaire est anonyme et strictement confidentiel*

1) Êtes-vous :

هل أنت ؟ :

Homme رجل  Femme امرأة

2) Tranche d'âge :

السن :

-18  [18-30]  [30-50]  +50ans

3) Avez-vous une maladie chronique ?

هل لديك مرض مزمن ؟

Oui  نعم Non  لا

.Si oui, Laquelle ? :

ان وجد أذكره ؟

. Quels médicaments prenez-vous ?

ماهي الأدوية التي تتناولها؟

1-.....2-.....

3-.....4-.....

4) achetez-vous des médicaments sans ordonnance ?

هل تشتري أدوية بدون وصفة؟

Oui  نعم Non  لا

.Si oui, quels médicaments ? :

إذا كانت الإجابة نعم؟ أذكرهم

5) Connaissez-vous qu'il y a un risque d'interaction entre les médicaments ? هل تعلم أن هناك

تداخلات بين الأدوية؟

Oui  نعم



Non  لا

.Si oui, Les quelles ?

إذا كانت الإجابة نعم، اذكرهم

**Merci pour votre collaboration**

شكرا لتعاونكم



Les deux premières servent à identifier le patient et ses caractéristiques physiologiques.

La question 3 détecte l'existence d'une maladie chronique, elle a pour but l'identification de la liste des médicaments que le patient est en train de prendre actuellement ainsi que la possibilité de l'interaction maladie-médicament. La liste des médicaments a été prise directement de l'ordonnance ou dictée par le patient avec notre aide afin de ne pas omettre un médicament de son traitement.

En question 4, on voulait avoir des informations sur l'automédication afin de couvrir toutes les possibilités d'interactions médicamenteuses chez le patient.

La question 5, nous donne une idée sur le niveau d'information des patients sur les IAMs.

Le questionnaire-patient a été établi en langue française et arabe pour faciliter la compréhension par le patient et l'encourager à répondre.

### **3. Résultats**

#### **3.1 Partie 1 : Comparaison des sources documentaires et bases de données des IAMs**

Nous avons fait la comparaison qualitative et quantitative d'une source documentaire et deux (2) bases de données avec une source prise comme référence en discutant les résultats recueillis.

La source documentaire prise comme référence est le « Thésaurus », avec lequel nous avons comparé « le guide des interactions Prescrire », la base de données « Epocrates » ainsi que la base de données « Drug Bank ».

##### **3.1.1 Comparaison qualitative**

Nous avons procédé à la comparaison qualitative de ces sources avec la référence sur les critères suivants :

- Le format de la source d'information,
- L'organisation des paires d'interaction,
- La langue,
- La facilité d'utilisation selon notre appréciation,
- La présence ou l'absence du niveau de contrainte de l'IAM, qui selon le thesaurus est coté à 4 niveaux : association contre-indiquée, association déconseillée, association nécessitant des précautions d'emploi et association à prendre en compte,
- La présence ou l'absence de la conduite à tenir pour le couple d'IAM,
- La disponibilité de la source,
- La mise à jour utilisée pour notre travail,
- Les références bibliographiques de la source documentaire.

Les données obtenues sont résumées dans le tableau 6 ci-dessous :

**Tableau 6-** Comparaison qualitative des sources d'informations sur les IAMs

Source d'information	Format	Organisation	Langue	Utilisation (sur 5)	Conduite à tenir	Niveau de contrainte	Disponibilité	Mise à jour	Références	Autre
<b>Thésaurus (Référence)</b>	PDF	Par ordre alphabétique des DCIs	Français	3	Oui	Oui	Gratuit	20/10/2020	Groupe de travail ad-hoc de l'ANSM	IAM définit parfois par couple : médicament – classe thérapeutique
<b>Drugbank</b>	Base de données online - Logiciel	Barre de recherche	Anglais	5	Parfois	Oui	Gratuit/payant	1/3/2021	Canadian Institutes of Research, Alberta Innovates - Health Solutions, and The Metabolomics Innovation Centre (TMIC)	Contient trois (3) niveau de contrainte : mineur, modéré, majeur
<b>Epocrates</b>	Base de données online - Logiciel	Barre de recherche	Anglais	4	Oui	Oui	Gratuit/Payant	2022	Epocrates Medical Information team	IAM basé sur la CAT
<b>Prescrire</b>	PDF et e-pub	Par ordre des pathologies	Français	2	Parfois	Non	Payant	2016	association mieux prescrire	Ne contient pas niveau de contrainte

<b>CYCLINES</b> (chlortetracycline, déméclocycline, doxycycline, lymecycline, méthylencycline, minocycline, oxytetracycline, tetracycline, tigécycline)		
<b>+ ANTIVITAMINES K</b>	Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique (pour la tigécycline, effet direct sur la coagulation et/ou les systèmes fibrinolytiques).	<b>Précaution d'emploi</b> Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la cycline et après son arrêt.
<b>+ CALCIUM</b>	Diminution de l'absorption digestive des cyclines.	<b>Précaution d'emploi</b> Prendre les sels de calcium à distance des cyclines (plus de deux heures, si possible).
<b>+ FER</b>	Diminution de l'absorption digestive des cyclines et du fer.	<b>Précaution d'emploi</b> Prendre les sels de fer à distance des cyclines (plus de deux heures, si possible).
<b>+ RELAXANTS MUSCULAIRES</b>	Risque d'hypertension intracrânienne.	<b>CONTRE-INDICATION</b>
<b>+ STRONTIUM</b>	Diminution de l'absorption digestive du strontium.	<b>Précaution d'emploi</b> Prendre le strontium à distance des cyclines (plus de deux heures, si possible).
<b>+ VITAMINE A</b>	En cas d'apport de 10,000 UI/j et plus : risque d'hypertension intracrânienne.	<b>CONTRE-INDICATION</b>

Figure -7 capture d'écran de source documentaire Thésaurus

epocrates®    Drugs    Diseases    Interaction Check    Pill ID    Calculators    Tables    Guidelines    CME <sup>New</sup>    Search    Login

The clinical information you need,

**L'analyseur des IAMs** → Interaction Check

**Il faut d'abord créer un compte gratuitement** → Login

**Paire d'IAM** → Selected Drugs

**Nature de risque** → Avoid/Use Alternative

**Classement de l'IAM et CAT** → MultiCheck Results

**INSIGHTS**

**See All Insights →**

**ME Activities**

**Add a Drug:**

**Selected Drugs** Clear All

- clopidogrel generic
- omeprazole generic

**m✓ MultiCheck Results - 1 Interaction**

**Avoid/Use Alternative**

clopidogrel (generic) + omeprazole (generic)

**Avoid/Use Alternative**

clopidogrel + omeprazole

**avoid combo:** combo may decr. clopidogrel active metabolite levels, efficacy (hepatic metab. inhibited, decr. conversion of clopidogrel to active metabolite)

**Figure 8-** Capture d'écran de la base de données Epocrates

Browse COVID-19 Search Interaction Checker

Search [Read Blog!](#)

Tylenol

Clopidogrel Omeprazole

**Check Interactions** CLEAR LOAD EXAMPLE

**Warning:** If no interactions are found between two drugs, it does not necessarily mean that no interactions exist. Always consult with a healthcare professional.

### interaction checker!

This interaction checker is limited to 5 drugs at once, & includes limited results.

Our commercial drug interaction API integrates into your software, giving your users full access to the best drug interaction information.

**LEARN MORE**

**Interaction** Paire d'IAM

Nature de risque

**DESCRIPTION**

Omeprazole  Clopidogrel **MODERATE**

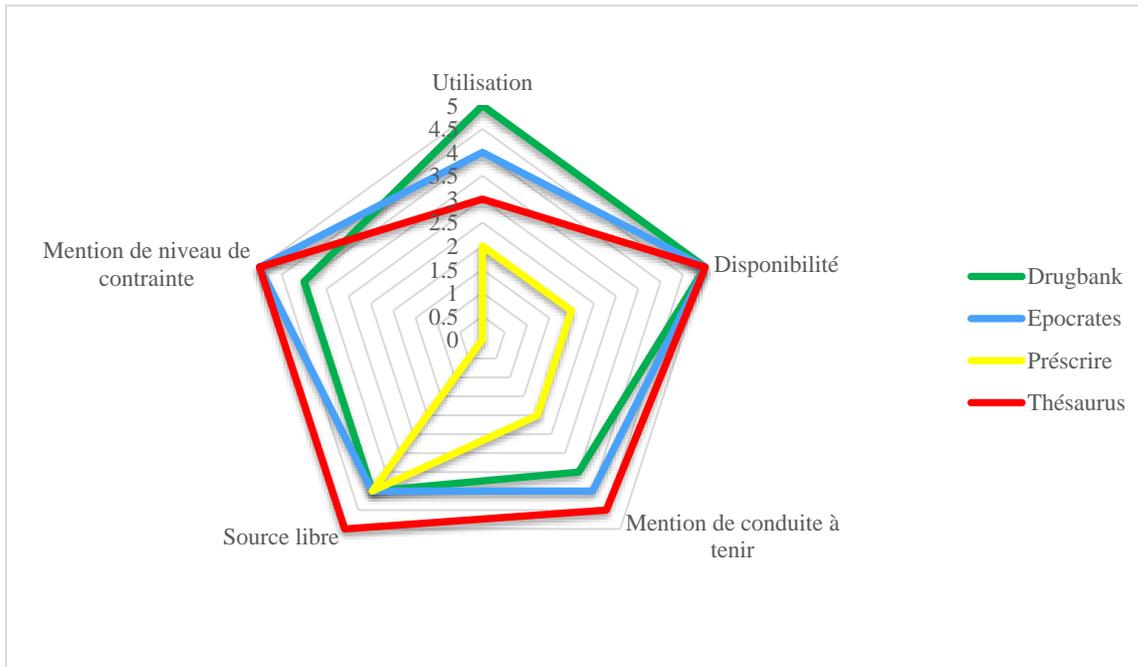
The serum concentration of the active metabolites of Clopidogrel can be reduced when Clopidogrel is used in combination with Omeprazole resulting in a loss in efficacy.

**EXTENDED DESCRIPTION** Clopidogrel is metabolized by CYP2C19 to an active metabolite.<sup>1</sup> Omeprazole is a moderate inhibitor of CYP2C19,<sup>2</sup> which is an important enzyme in clopidogrel metabolism.<sup>1</sup> Observational studies have shown an increase in cardiovascular [READ MORE](#)

**REFERENCES** 1. Dunn SP, Steinhilb SR, Bauer D, Charnig [READ MORE](#) proton pump inhibitor therapy on the efficacy of clopidogrel in the CAPRIE and CREDO [READ MORE](#) (1):e004564. doi: 10.1161/JAHA

Niveau de contrainte

**Figure 9-** Capture d'écran de la base de donnée Drugbank



**Figure-10-** Comparaison qualitative des sources d'informations sur les IAMs

Nous avons choisi ces critères pour déterminer la source d'information la plus appropriée pour le pharmacien pour détecter et gérer les IAM en officine. Une source qui soit disponible, facile à utiliser, libre de conflits d'intérêts et qui mentionne les informations nécessaires pour l'évaluation des IAM.

### 3.1.2 Comparaison quantitative

Nous avons ciblé par notre étude les classes pharmacologiques les plus sujettes aux IAMs et les plus utilisées en officine. Au total de neuf (9) classes ont été étudiés :

- Antidiabétiques,
- Antibiotiques,
- Médicaments pour traiter la douleur et la fièvre (on y a inclus le paracétamol, les AINS et les antalgiques morphiniques),
- Antihypertenseurs,
- Diurétiques,
- Anti-angoreux,
- Antiarythmiques,
- Anticoagulants,
- Cardiotoniques.

La comparaison quantitative a été faite entre les trois (3) sources, le « guide Prescrire » a été exclu en raison de l'absence de niveaux de contraintes et de la conduite à tenir.

	THESAURUS	DRUGBANK
CLASSE THERAPEUTIQUE	Douleur et Fièvre	
MEDICAMENTS	PARACETAMOL	
PAIRES	ANTIVITAMINES K	
Intéraction	OUI	OUI
Niveau de contrainte	<b>Contre-indication</b> : administration simultanée <b>A prendre en compte</b> : administrations successives	
Mécanisme d'action	/	<p>La co-administration de warfarine et d'inhibiteurs du CYP3A4 peut entraîner une augmentation des concentrations sériques de warfarine, ce qui peut modifier les valeurs de l'INR et augmenter le risque de saignement. L'énantiomère le moins puissant de la warfarine, la R-warfarine, est métabolisé par le CYP3A4 et, par conséquent, ses concentrations sériques seront augmentées en présence d'atazanavir, un inhibiteur du CYP3A4. La S-warfarine est métabolisée par le CYP2C9 et, par conséquent, elle n'interagira pas avec le CYP3A4. Les changements dans les niveaux de S-warfarine produisent des changements plus significatifs dans l'efficacité de la warfarine que les changements dans les niveaux de R-warfarine.</p>
Nature du risque	Risque d'augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours.	La concentration sérique de l'acénocoumarol peut être augmentée lorsqu'il est associé à l'acétaminophène.
Conduite à tenir	Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le paracétamol et après	/

Figures 11- Exemple de tableau Excel utilisé dans la comparaison des sources d'information

Les données chiffrées ainsi que l'analyse et l'interprétation de ces données sont présentées comme suit :

### ***3.1.2.1 Nombre de paires d'IAM par classe thérapeutique***

Pour les neuf (9) classes étudiées, 251 paires d'IAM ont été recensées dans le « Thésaurus », 255 dans le « DrugBank », 252 dans « Epocrates » et 234 dans le « Guide Prescrire ». Ces paires sont réparties par classe pharmacologique dans le tableau 7 ci-dessous

**Tableau -7** Nombres des paires d'IAMs par classe thérapeutique selon les quatre (4) sources

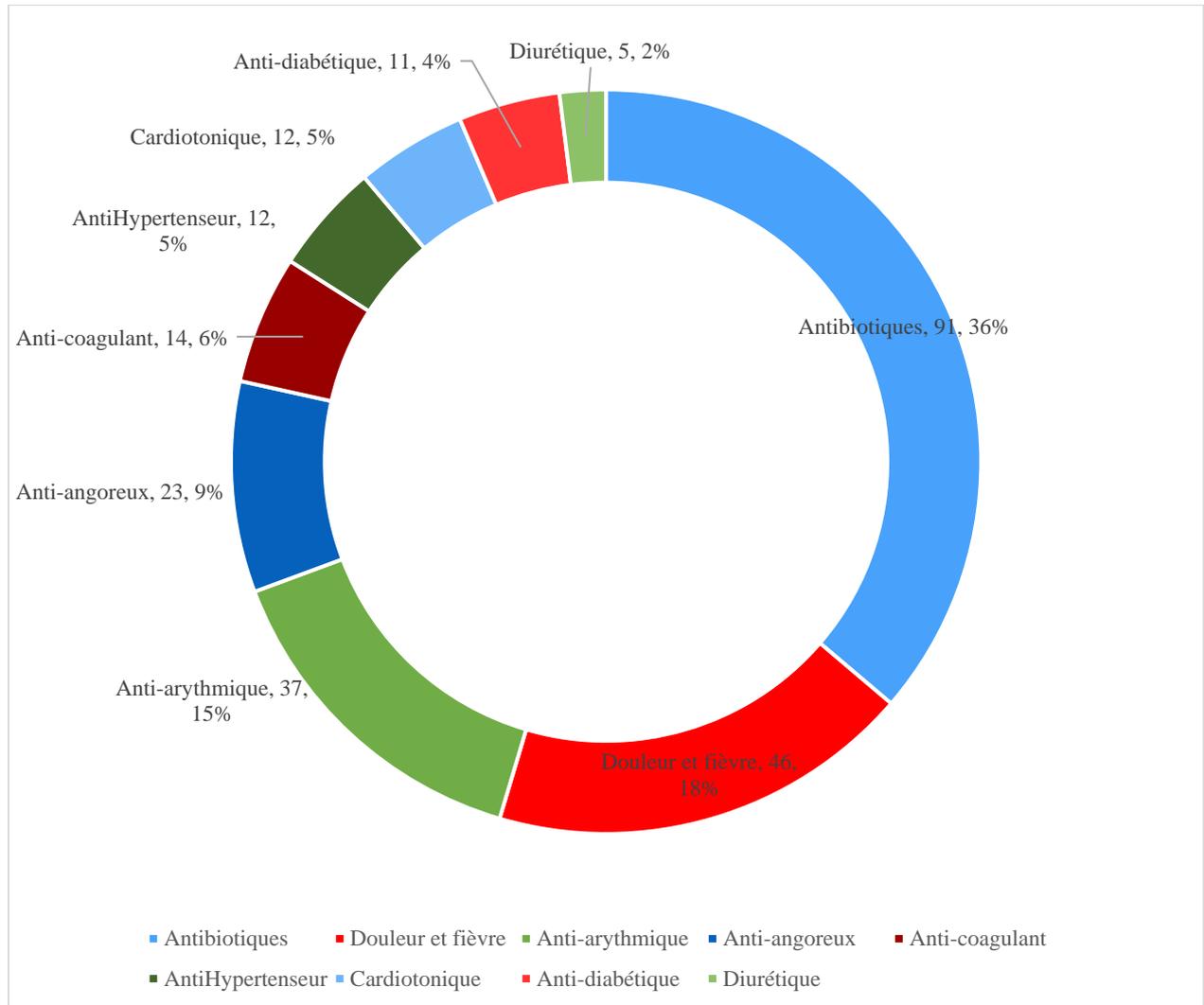
Source/classe	Anti-diabétiques	Antibiotiques	Douleur et fièvre	Anti-HTA	Diurétiques	Anti-angoreux	Anti-arythmiques	Anti-coagulants	Cardiotoniques	Total
<b>Thésaurus</b>	11	91	46	12	05	23	37	14	12	251
<b>Drugbank</b>	11	94	47	12	05	23	37	14	12	255
<b>Epocrates</b>	11	93	45	12	05	23	37	14	12	252
<b>Prescrire</b>	11	91	36	12	05	21	35	12	11	234

Le nombre total des paires est sensiblement identique entre les différentes sources étudiées sauf pour le guide Prescrire dans lequel nous avons recensé 234 paires car ce dernier ne classe pas les IAM par niveau de contrainte.

Le nombre le plus important de paires est retrouvé avec les ATB avec une moyenne de (92) paires car cette classe possède le plus grand nombre de médicaments, suivi par la classe des médicaments traitant la douleur et la fièvre avec une moyenne de (43) paires et la classe d'anti-arythmique avec (46) paires. Les antiarythmiques possèdent de nombreux effets indésirables, ont un intervalle thérapeutique étroit et sont souvent utilisés chez des patients âgés.

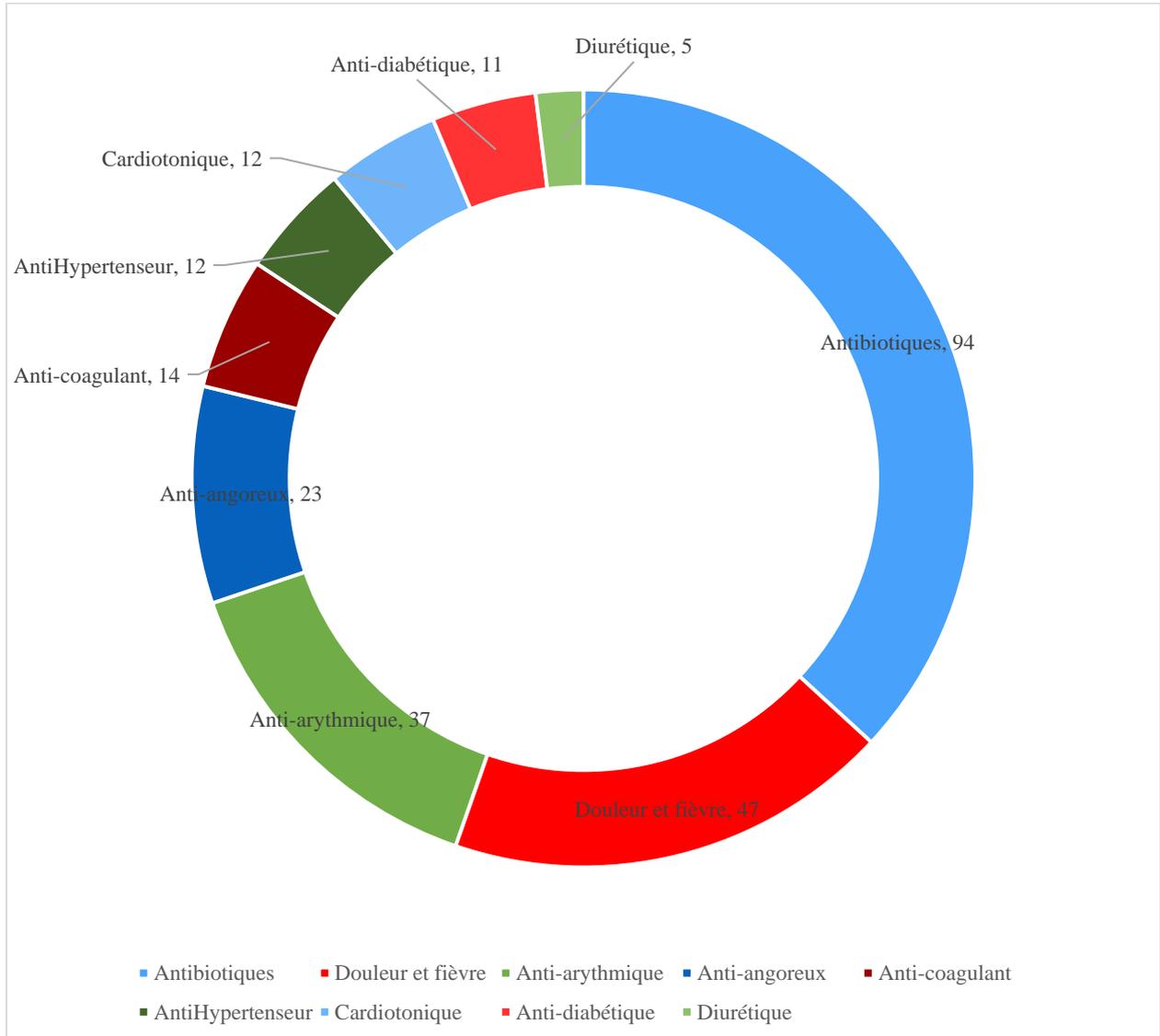
### 3.1.2.2 Répartition des paires d'IAM par classe selon la source d'information

#### 3.1.2.2.1 Répartition des paires d'interaction selon les classes pharmacologiques (Thésaurus)



**Figure-12-** : Répartition des paires par classe pharmacologique selon le thésaurus. N=251

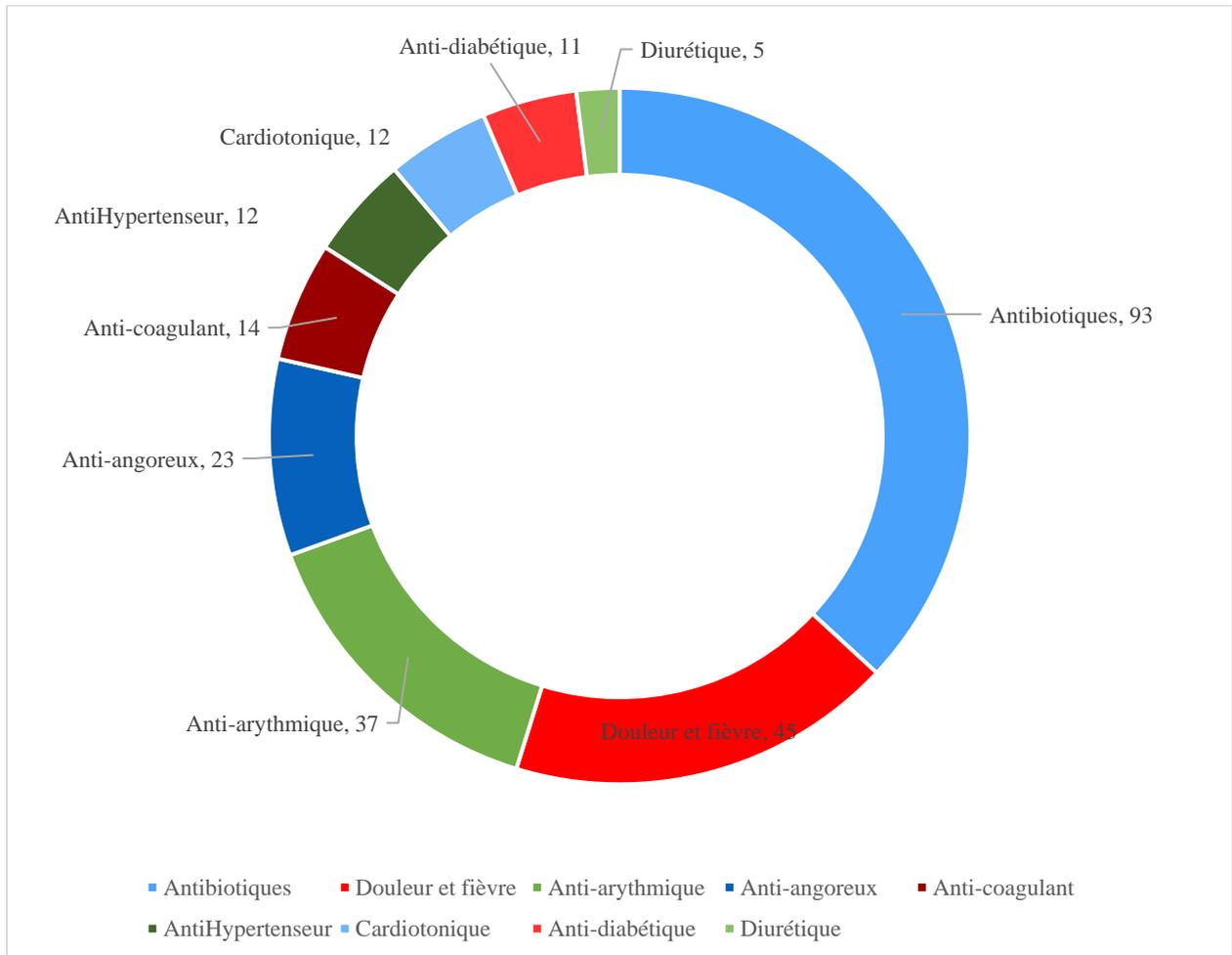
### 3.1.2.2.2 Répartition des paires selon les classes pharmacologique (Drugbank)



**Figure-13-** : Répartition des paires par classe pharmacologique. N=255

Selon Drugbank, comme pour toutes les autres sources les paires d'ATB sont majoritaire avec (37%), suivi par classe des médicaments traitant la douleur et la fièvre (18%) puis les antiarythmiques (14%).

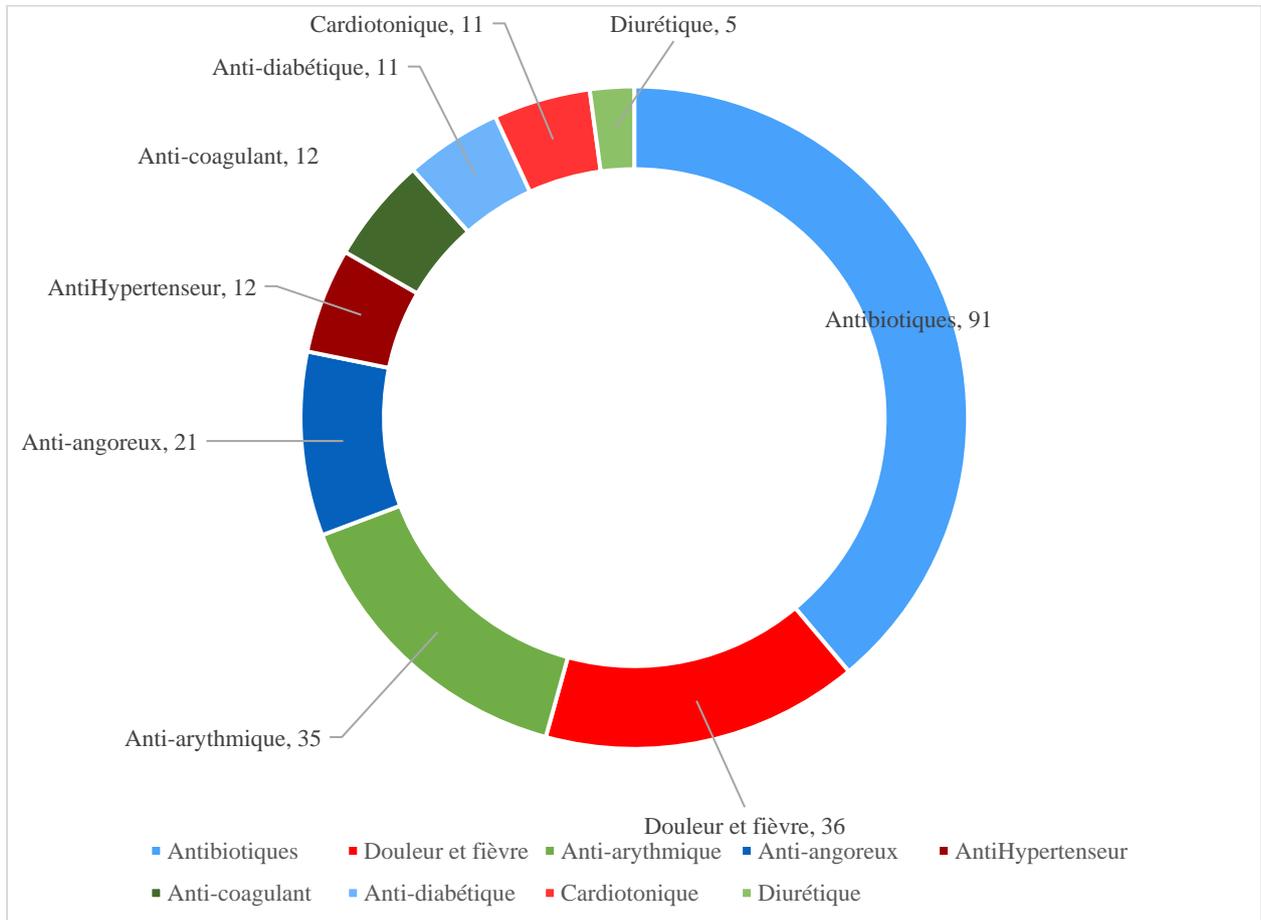
### 3.1.2.2.3 Répartition des paires selon les classes pharmacologique (Epocrates)



**Figure-14-** : Répartition des paires d'IAMs par classe pharmacologique. N=252

Selon Epocrates comme pour tous les autres sources les paires d'ATB sont majoritaire avec (37%), suivi par classes des douleur et fièvre (18%) et antiarythmiques (15%).

### 3.1.2.2.4 Répartition des paires d'IAMs selon les classes pharmacologique (Prescrire)



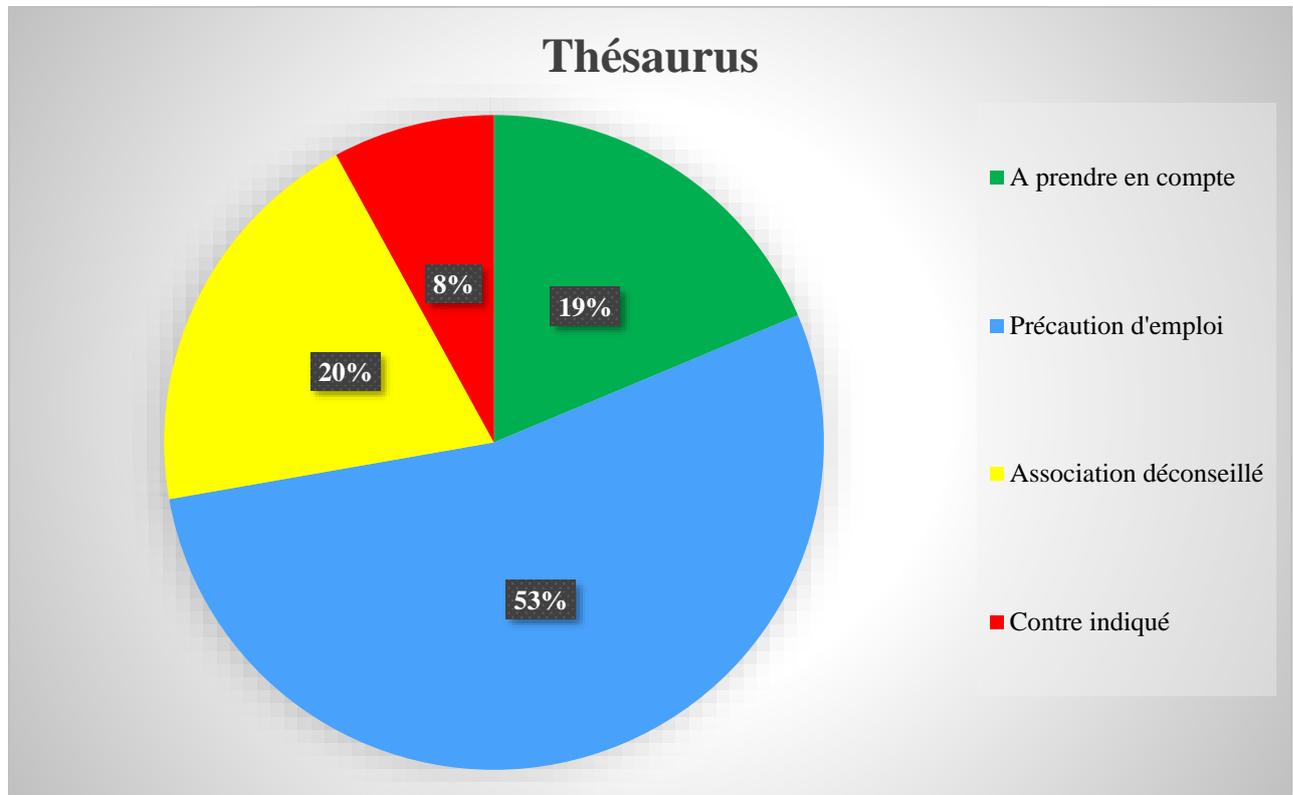
**Figure-15-** : Répartition des paires par classe pharmacologique (Prescrire). N=234

Le nombre total de paires est sensiblement différent des autres sources car le « guide Prescrire » ne mentionne pas de niveau de contrainte et donc une IAM qui peut se modifier selon le dosage du médicament n'est pas calculée, par exemple :

Acide acétylsalicylique + AINS : le niveau d'IAM change selon le dosage de l'acide acétylsalicylique (dose inflammatoire, dose antiagrégant plaquettaire..) donc au lieu d'avoir plusieurs paires on aura qu'une seule paire d'IAM.

### 3.1.2.3 Répartition des paires par niveau de contrainte

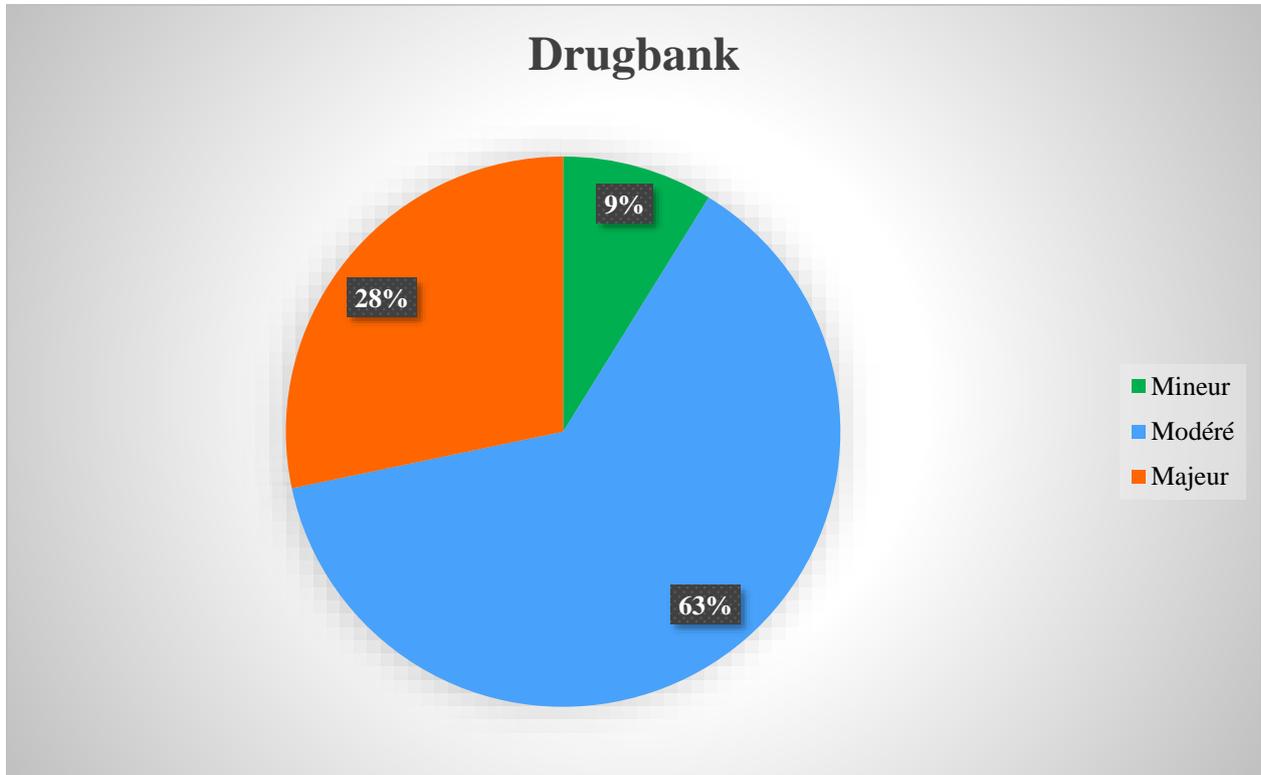
#### 3.1.2.3.1 Répartition des IAM par niveau de contrainte par source « Thésaurus »



**Figure-16-** : Répartition des paires par niveau de contrainte au sein du Thésaurus. N=251

Nous avons constaté que la moitié (53%) des paires sont de niveau de contrainte précautions d'emploi selon le thésaurus.

### 3.1.2.3.2 Répartition des paires par niveau de contrainte par source « Drugbank »



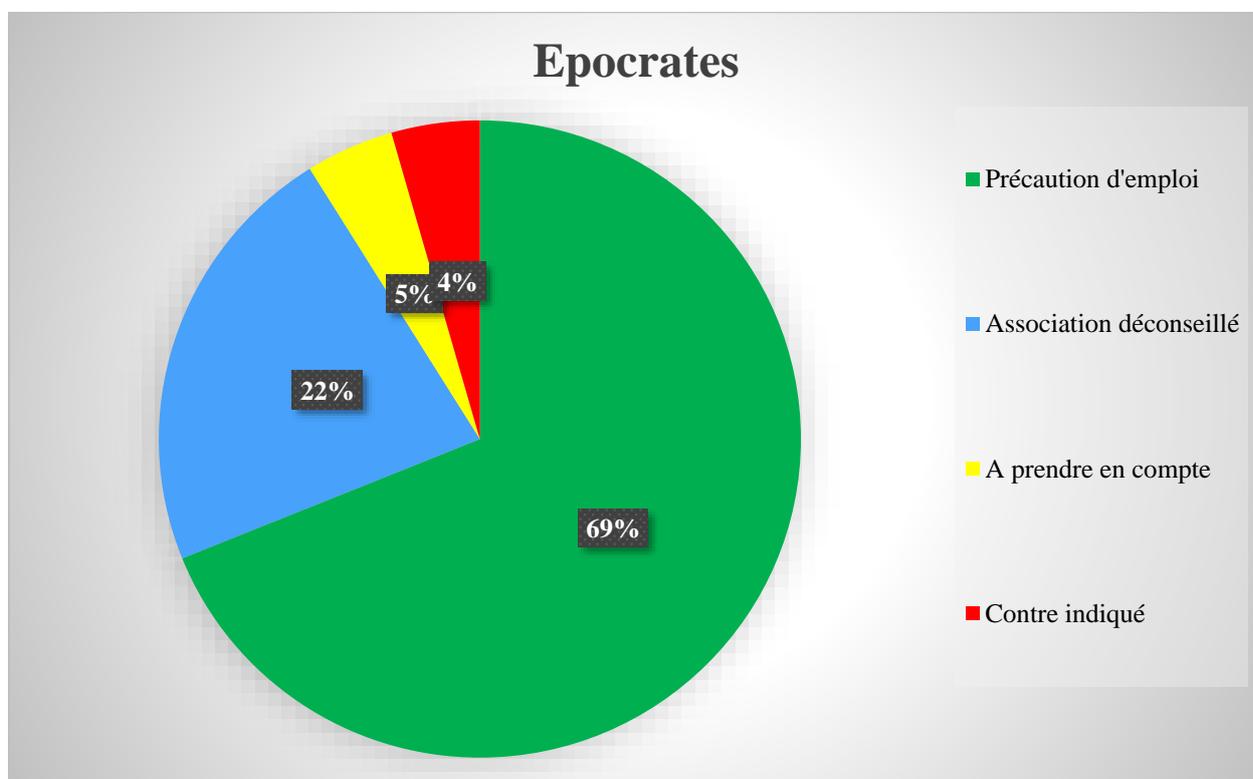
**Figure-17-** : Répartition des IAMs selon le niveau de contrainte au sein du Drugbank

Drugbank utilise un classement par niveau de contrainte différent des autres sources (*major, moderate, minor*), nous les avons assimilés aux niveaux de contrainte disponibles sur le thesaurus, afin de faciliter la comparaison, de la façon suivante :

- Mineur : à prendre en compte,
- Modéré : précaution d'emploi,
- Majeur : association déconseillé et contre indiqué.

Nous avons observé plus que plus de la moitié des paires (100 paires) 63% des IAM sont des IAM de niveau de contrainte modéré, ces IAM nécessitent des précautions d'emploi. C'est pourquoi pour la suite de ce travail, nous avons considéré le niveau « *Major* » comme regroupant les contre-indications et les associations déconseillées, le niveau « *moderate* » comme association nécessitant des précautions d'emploi et le niveau « *minor* » comme une interaction à prendre en compte.

### 3.1.2.3.3 Répartition des niveaux de contraintes selon la source (Epocrates)



**Figure-18-** : Répartition des niveaux de contrainte au sein d'Epocrates

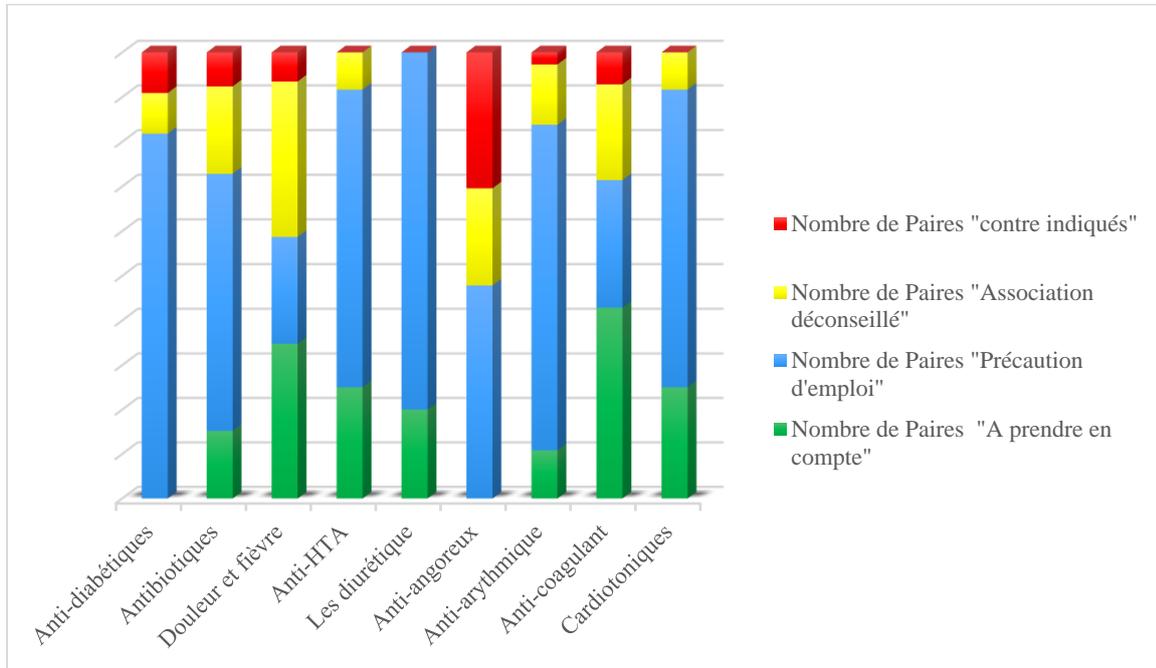
Epocrates utilise des niveaux de contrainte similaire de notre référence mais la terminologie utilisée est différente, dans notre étude nous avons utilisé directement les terminologies communes utilisé par la référence (Thésaurus) pour faciliter la comparaison.

- *Contraindicated* : contre indiqué,
- *Avoid/Use Alternative* : Association déconseillé,
- *Monitor/Modify Tx* : précaution d'emploi
- *Caution Advised* : à prendre en compte

Nous avons constaté que 124 paires (69%) des IAM sont de niveau de contrainte : précautions d'emploi selon Epocrates.

### 3.1.2.4 Répartition des paires d'IAM par niveau de contrainte par classe thérapeutique

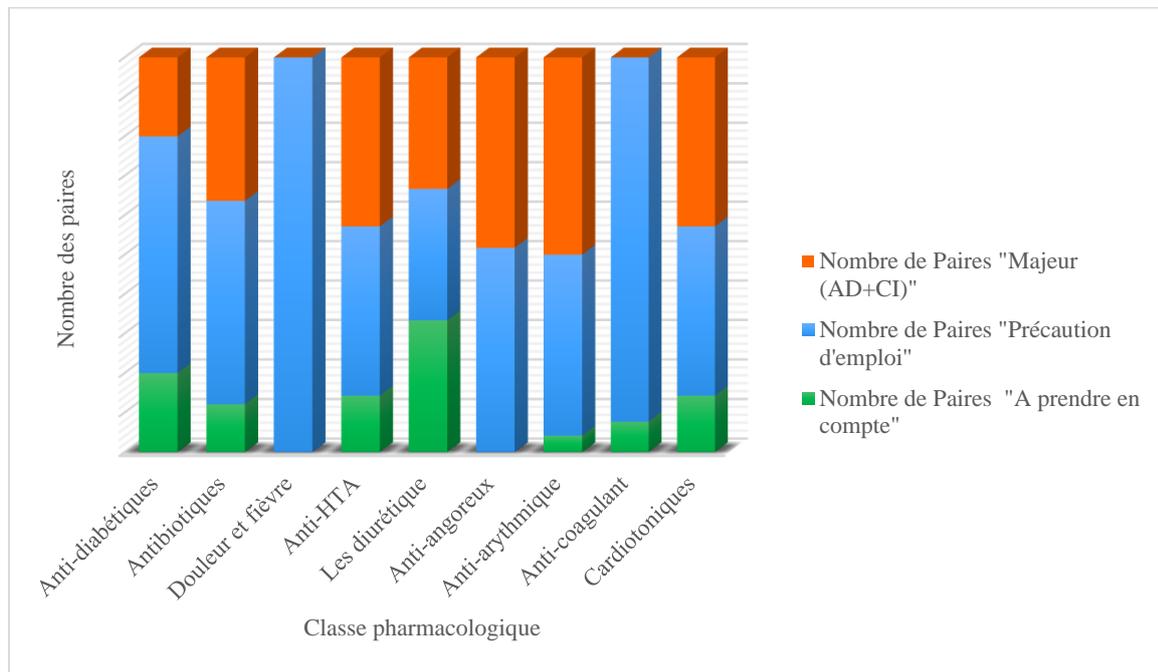
#### 3.1.2.4.1 Répartition des niveaux de contrainte par classe pharmacologique au sein du Thésaurus



**Figure-19- :** Répartition des IAMs par niveau de contrainte et par classe pharmacologique au sein du Thésaurus

Selon le Thésaurus, les ATB représentent la plus grande part des paires (36%), suivi par la classe douleur et fièvre (18%) à cause de la multitude des interactions des AINS, ces médicaments sont souvent utilisés en automédication et cette constatation doit nous mettre en garde surtout qu'au sein cette classe les associations déconseillées sont en nombre de 18 paires (20%).

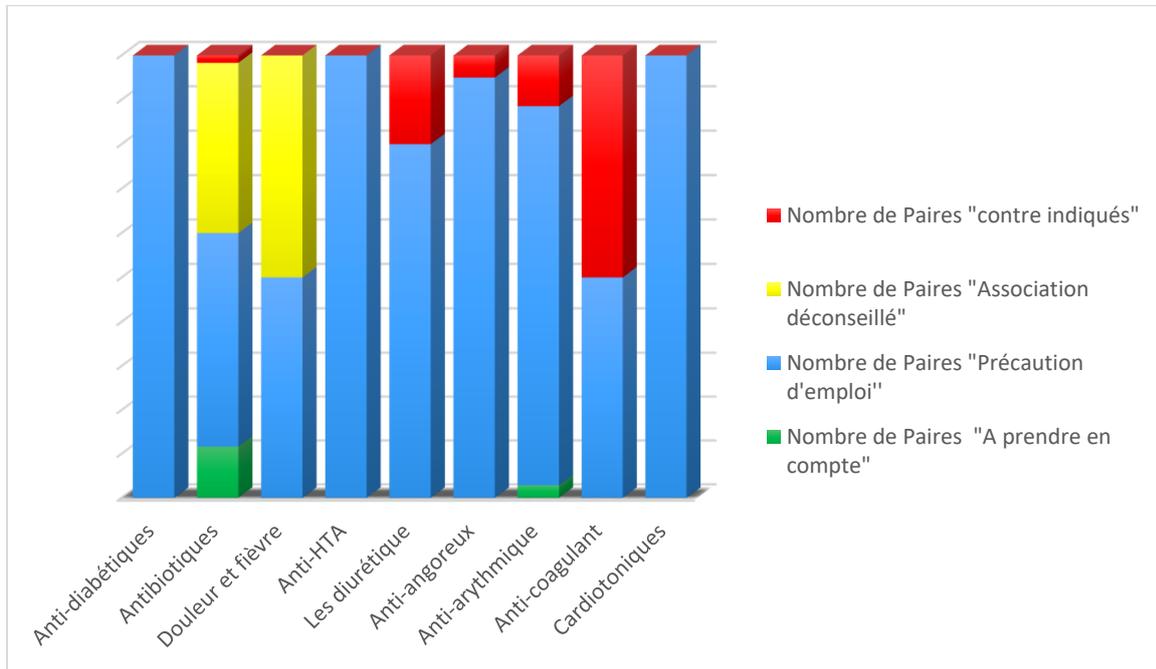
### 3.1.2.4.2 Répartition des paires par niveau de contrainte & par classe pharmacologique au sein de Drugbank



**Figure-20-** : Répartition des IAMs par niveau de contrainte et par classe pharmacologique au sein de « *Drugbank* »

On note que le niveau de contrainte PE est prédominant dans les classes suivant : douleur et fièvre, anticoagulant, antidiabétique, antibiotiques.

### 3.1.2.4.3 Répartition des IAMs par niveau de contrainte par classe pharmacologique au sein d'Epocrates

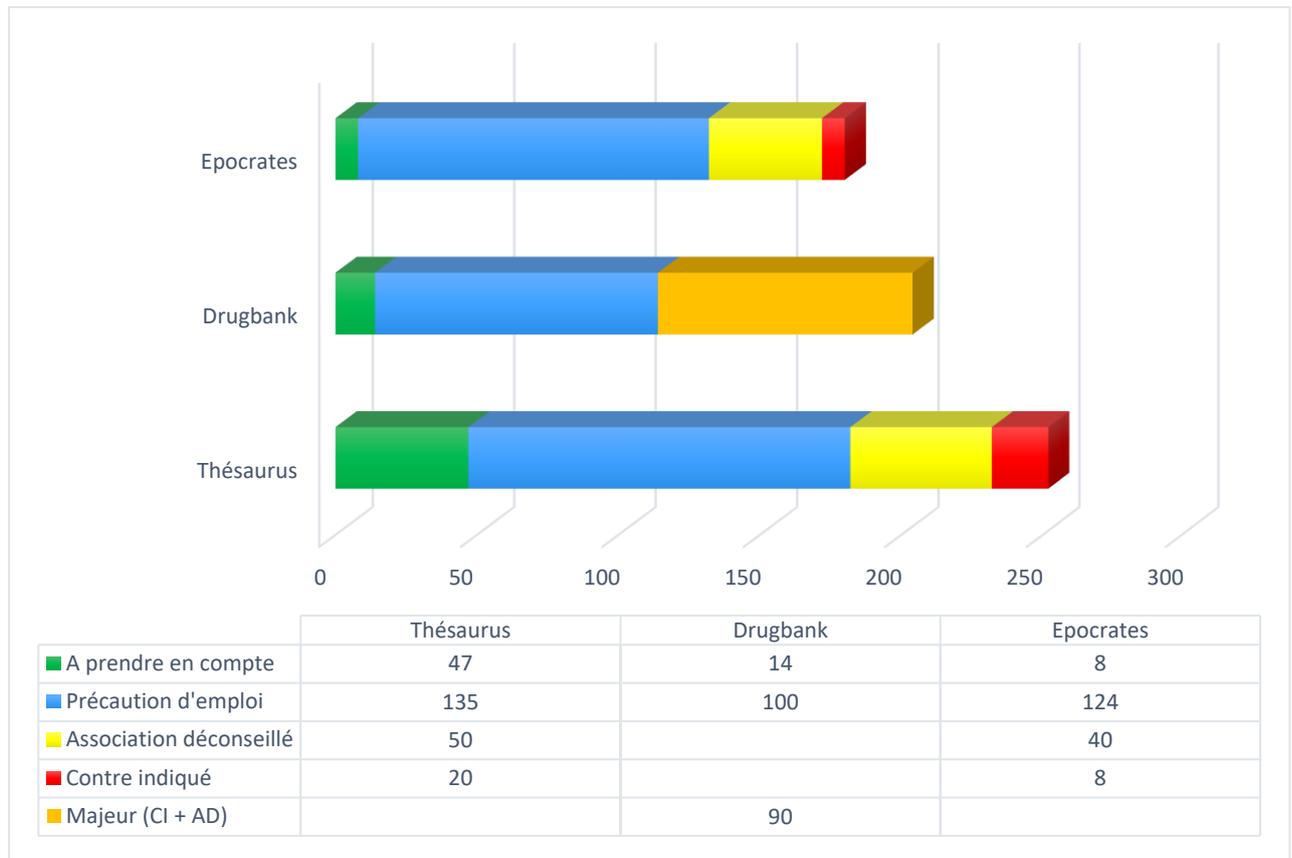


**Figure-21-** : Répartition des niveaux de contrainte par classe pharmacologique au sein du Epocrates

On note que le niveau (précaution d'emploi) est prédominant (69%) pour les classes : cardiotoniques, antidiabétiques, anti-HTA et anti-angoreux.

On note aussi, que le niveau 'contre indiqué' est visiblement élevé pour deux (2) classes, la classe des anticoagulants (50%) et des diurétiques (25%) ceci peut s'expliquer par nombre de paires de ces classes (2 paires pour les anticoagulant et 5 paires pour les diurétiques). D'autre part, les paires d'IAMs avec niveau de contrainte 'association déconseillée' sont prépondérants pour la classe douleur et fièvre (50%) et antibiotiques (38%), cela peut révéler que Epocrates soit moins stricte.

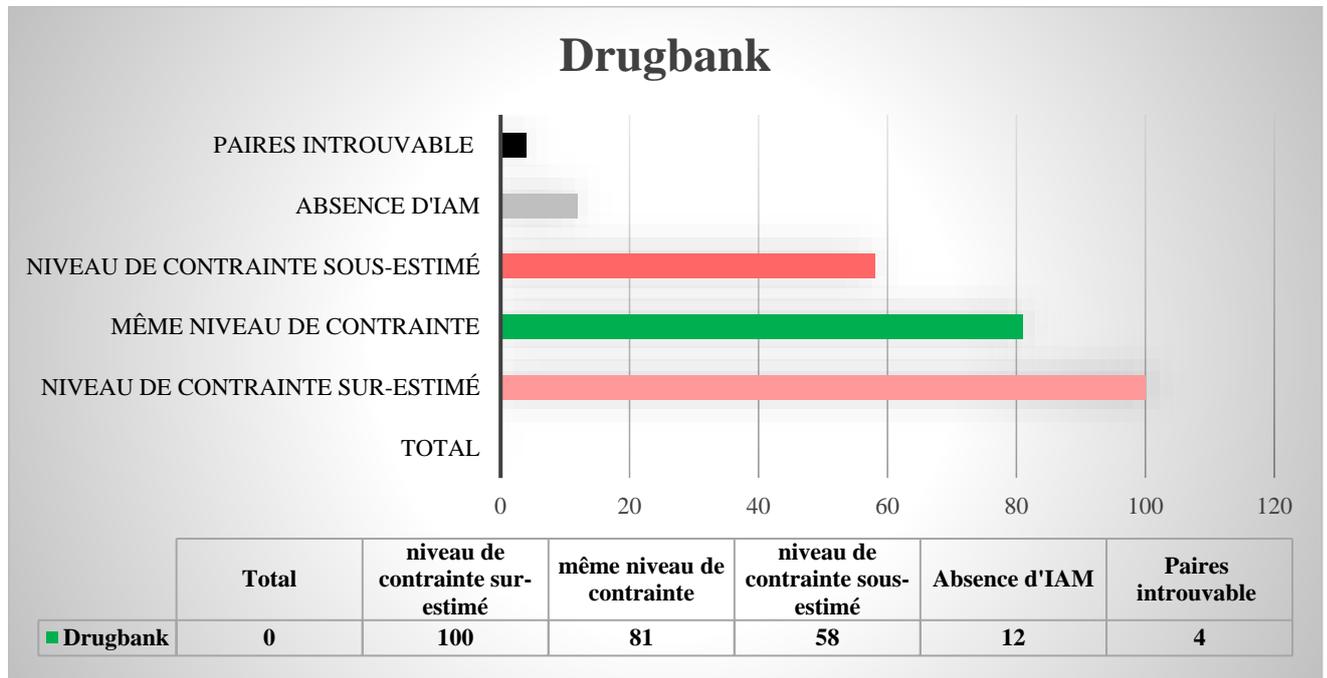
### 3.1.2.5 Comparaison des sources d'informations par niveau de contrainte d'IAM



**Figure-22-** Comparaison des sources d'informations par niveau de contrainte d'IAMs

On note que le niveau précautions d'emploi est le plus fréquent selon les 3 sources. Dans le thésaurus, le nombre d'associations à prendre en compte est presque égal aux associations déconseillées. Dans Drugbank, le niveau précautions d'emploi est le plus fréquent (100 paires) suivi par les associations de niveau majeur (AD+CI) (90 paires),

### 3.1.2.5.1 Comparaison le niveau de contrainte des paires d'IAMs selon Drugbank

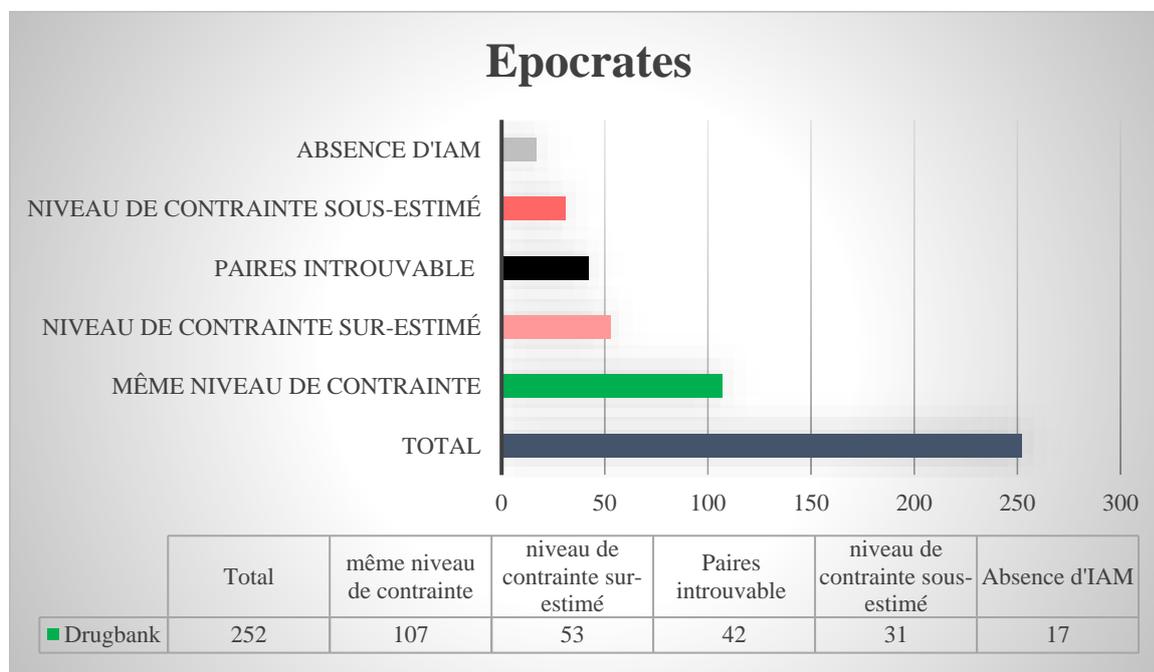


**Figure-23-** : Comparaison des niveaux de contrainte des paires d'IAMs entre Drugbank et Thésaurus

Nous avons fait une comparaison de niveau de contrainte des paires d'IAMs entre la source (Drugbank) et notre référence (Thésaurus), il en ressort 5 catégories :

- Paires d'IAM de même niveau de contrainte : au total 81 IAM sont identiques entre les deux sources, le taux de concordance 0,34
- Paires d'IAM **surestimés** dans DrugBank, si par exemple une paire d'IAM est de niveau précaution d'emploi dans la référence et de niveau contre indiqué dans le Drugbank c'est une surestimation par rapport à la référence,
- Paires d'IAM **sous-estimés** dans DrugBank
- Paires introuvables : un des deux médicaments de la paire n'existe pas dans la source d'information (Drugbank)
- Absence d'IAM : les paires qui ne présentent pas d'interaction selon la source (Drugbank) contrairement à la référence

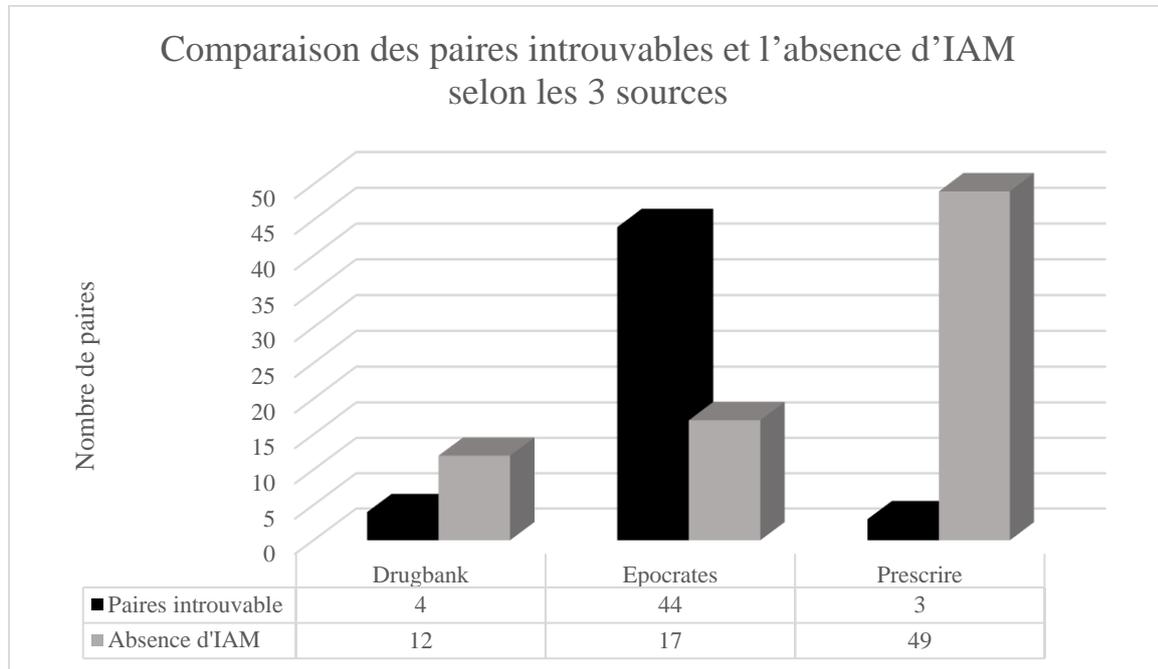
### 3.1.2.6 Comparaison des niveaux de contrainte des paires d'IAMs entre Epocrates et Thésaurus



**Figure-24-** : Comparaison des niveaux de contrainte des paires d'IAMs entre Epocrates et Thésaurus

Nous avons constaté que les paires sur-estimé (21%) est supérieur aux paires sous-estimé (12%). En effet, la surestimation est probablement due à la prédominance de niveau (précaution d'emploi) et l'infériorité de niveau (à prendre en compte) au sein d'Epocrates par rapport à la référence (Thésaurus).

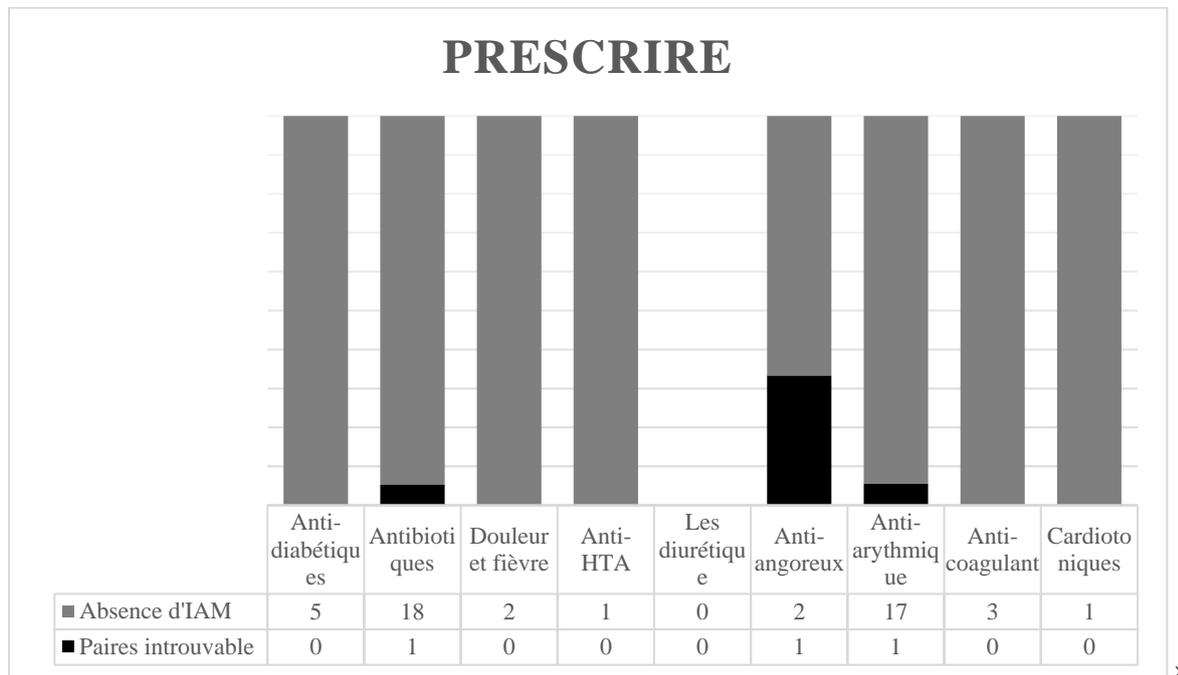
### 3.1.2.7 Comparaison des paires introuvables et l'absence d'IAM selon les 3 sources



**Figure-25-** Comparaison des paires introuvables et l'absence d'IAM selon les 3 sources documentaires

Nous pouvons remarquer que dans la source Epocrates, le nombre de paires introuvables est le plus élevé 44 (17%) car le marché du médicament est différent. Encore, les IAMs absentes au sein du guide Prescrire est significativement élevé 49 (21%) c'est pourquoi on peut considérer Prescrire comme la source la moins sensible. D'autre part, Drugbank répertorie la liste de médicaments la plus similaire à la référence.

### 3.1.2.8 Répartition des paires d'IAMs (absentes et introuvable) par classe pharmacologique

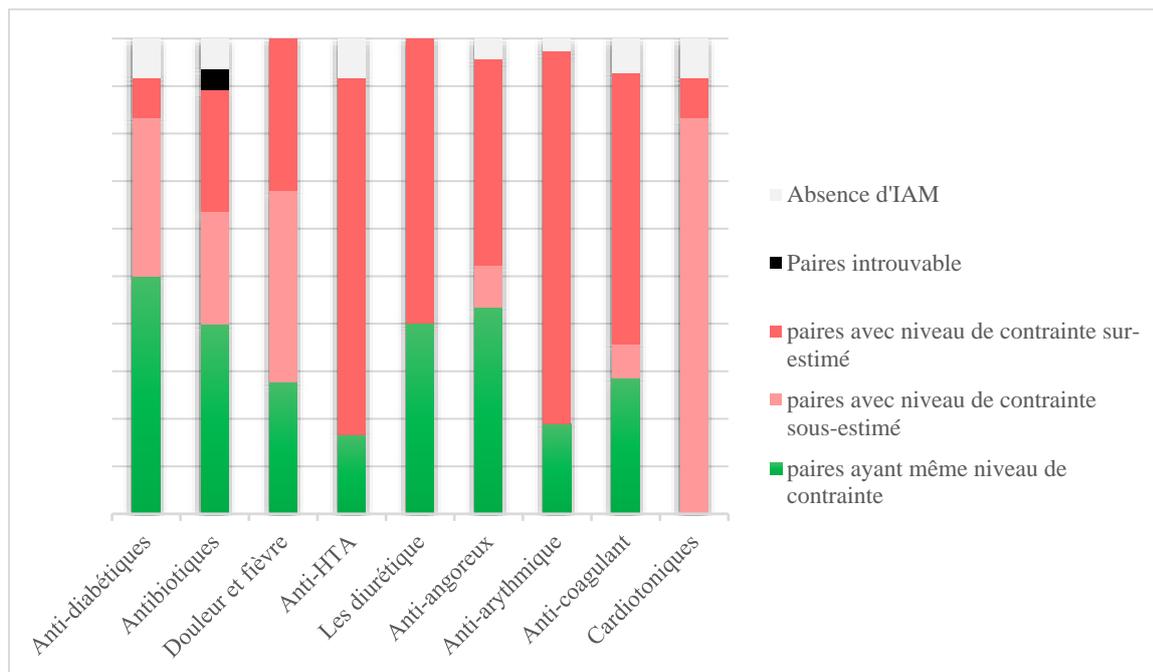


**Figure-26-** : Répartition des paires d'IAMs (absentes et introuvable) par classe pharmacologique. N=234

Nous avons constaté que le nombre d'absence d'IAM est significativement élevé dans la plupart des classes thérapeutiques, ce qui rend le guide Prescrire une source moins précise.

### 3.1.2.9 Discordances entre les niveaux de contrainte des paires d'IAM par classe

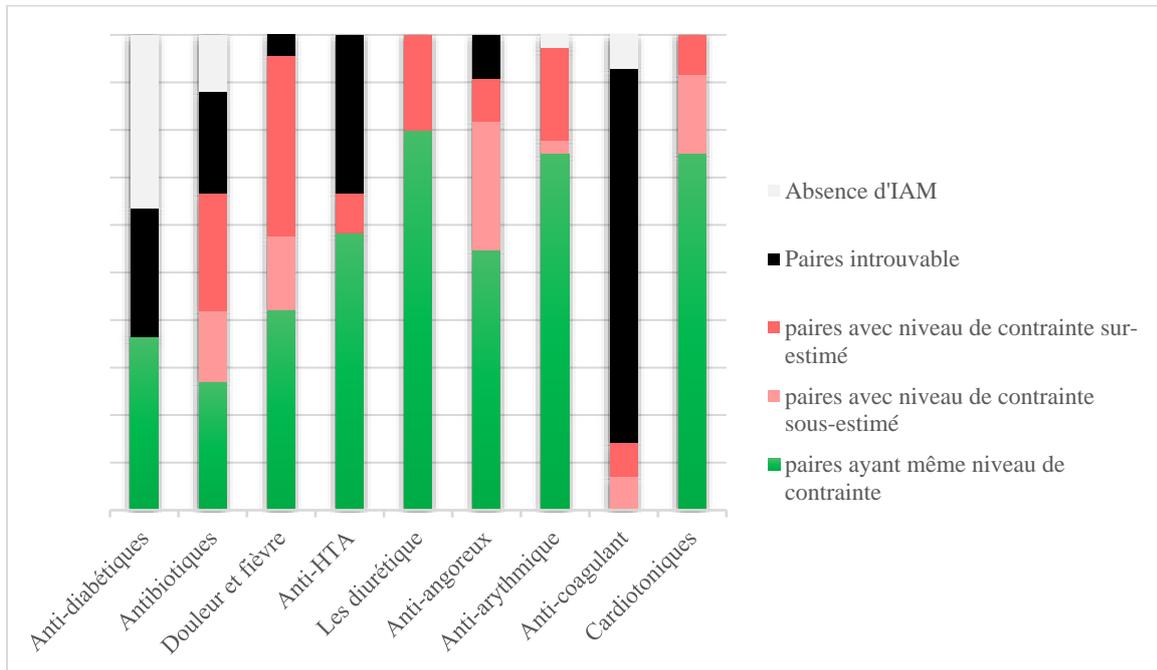
#### 3.1.2.9.1 Comparaison des paires d'IAMs par classe pharmacologique entre le Thésaurus et Drugbank



**Figure-27- :** Comparaison des paires d'IAMs par niveau de contrainte par classe pharmacologique entre le Thésaurus et Drugbank

Nous avons constaté que les paires d'IAMs avec niveau de contrainte sur-estimé est majoritaire avec pratiquement toutes les classes sauf pour les cardiotoniques, antidiabétiques. De même, cette surestimation est beaucoup plus visible avec les classes des antiarythmiques (78%), les anti-HTA (75%) et les anticoagulants (57%).

### 3.1.2.9.2 Comparaison des paires d'IAMs par classe pharmacologique entre le Thésaurus et Epocrates



**Figure-28- :** Comparaison le niveau de contrainte des paires d'IAMs selon Epocrates par classe pharmacologique

Nous avons remarqué la prédominance des paires introuvables dans la classe des anticoagulants (78%), on peut expliquer ce résultat par l'absence de l'Acénocoumarol dans la liste des médicaments d'Epocrates inclus dans la plupart des IAM : 9 paires.

On peut remarquer que le nombre de paires sous-estimé est significativement élevé pour la classe des anti-angoreux (27%), cardiotoniques (17%), cela peut confirmer le résultat précédent dans le Figure (17) que Epocrates est moins stricte avec les classes pharmacologiques avec IT étroit.

### 3.2 Partie 2. Etude rétrospective des interactions médicamenteuses potentielles au sein d'une ordonnance

Dans le cadre de l'étude rétrospective réalisée dans une officine à Tipaza durant une période de 01 mois (du 08/02 au 08/03/2022), un total de 423 ordonnances a été analysé après avoir éliminé celles avec un seul médicament (figure 1). Nous avons procédé à l'étude rétrospective des ordonnances archivées sur les critères suivants :

- Date
- Ordonnance COVID
- Sexe
- Age
- Nombre de médicaments
- IAM
- Niveau de contrainte quand une IAM est détectée

	N° de l'Ordonnance : 29			
Date	23/02/2022			
Ordonnance Covid-19	non	non	non	non
Sexe	F	F	F	F
Age	A	A	A	A
Nombre de Médicaments	3	4	1	1
IAM/Thériaque	Absence	SPIRONOLACTONE / VALSARTAN	Absence	Absence
Niveau de contrainte de l'IAM	/	Association déconseillé	/	/

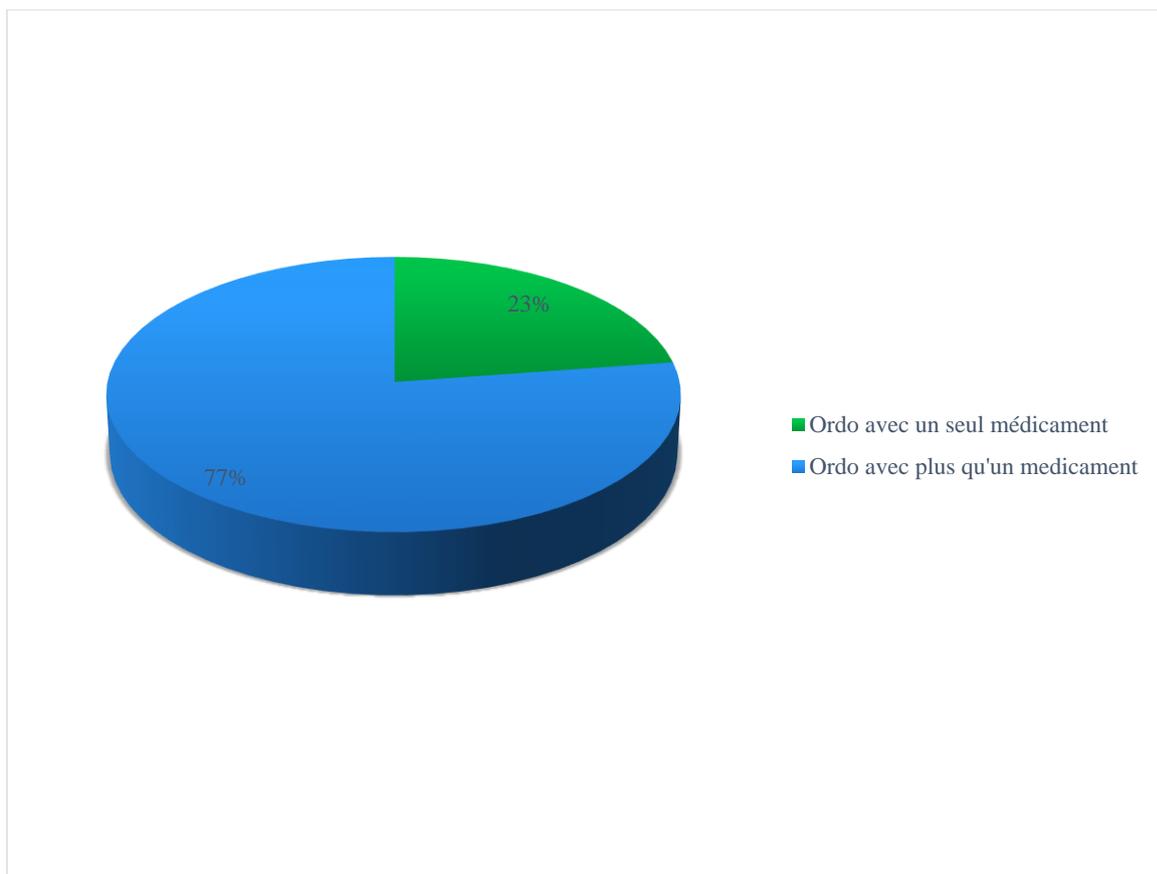
**Figure -29-** Capture d'écran du tableau Excel utilisé pour l'étude rétrospective des ordonnances

La recherche des IAM sur la base de données « THERIAQUE® » a permis de détecter 73 IAM dans 423 ordonnances, ce qui représente une moyenne de 0.19 IAM par ordonnance.

### 3.2.1 Répartition des ordonnances selon le nombre de médicaments

**Tableau- 8-** Répartition des ordonnances selon le nombre de médicaments :

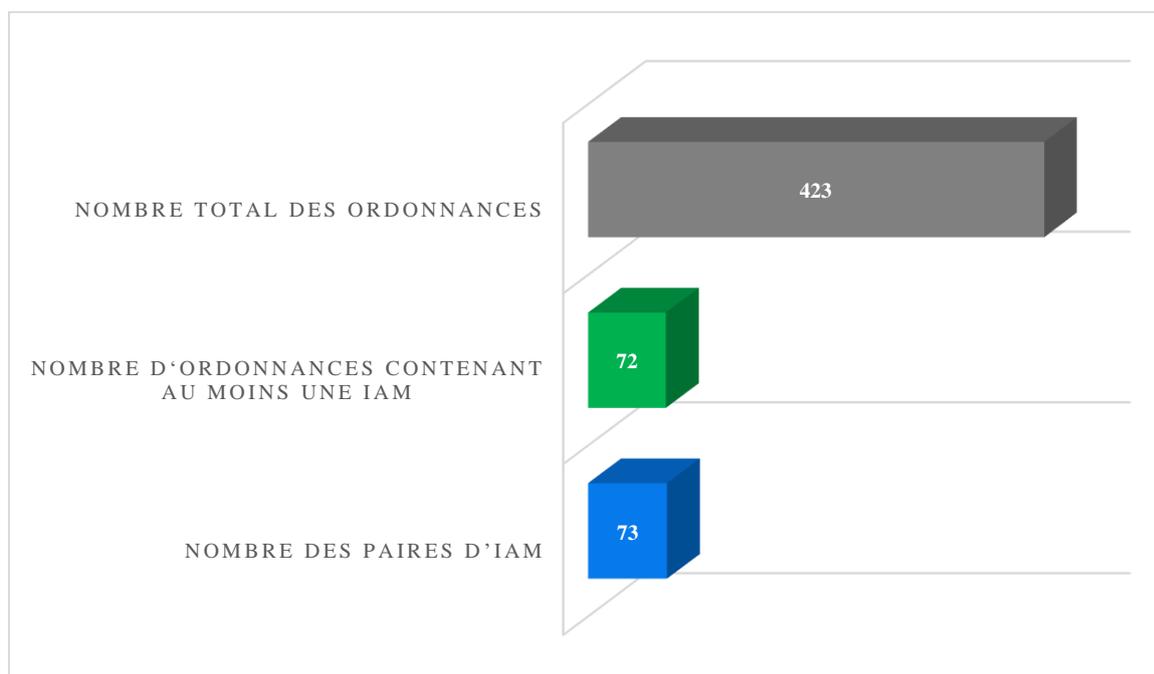
Nombre total des ordonnances	547
Nombre des ordonnances qui contiennent deux médicament ou plus	423



**Figure-30-** Répartition des ordonnances selon le nombre de médicaments :. N=547

**Tableau- 9-** nombre d'ordonnances contenant au moins une interaction médicamenteuse.

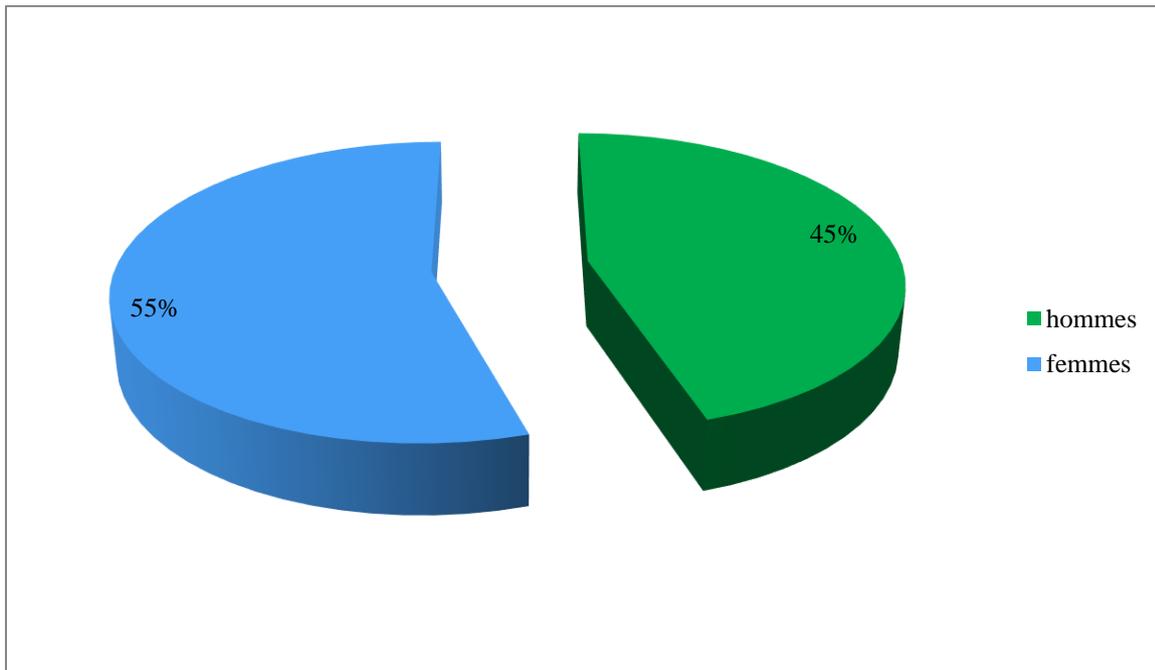
Nombre de paires d'IAM	73
Nombre des ordonnances qui contiennent au moins une IAM	72
Nombre total des ordonnances	423



**Figure -31-** Nombre d'ordonnances contenant au moins une interaction médicamenteuse

Sur les 423 ordonnances analysées, 72 contiennent 73 IAM ceci dit qu'il existe des ordonnances avec plus d'une IAM.

### 3.2.2 Répartition des ordonnances en fonction du sexe des patients



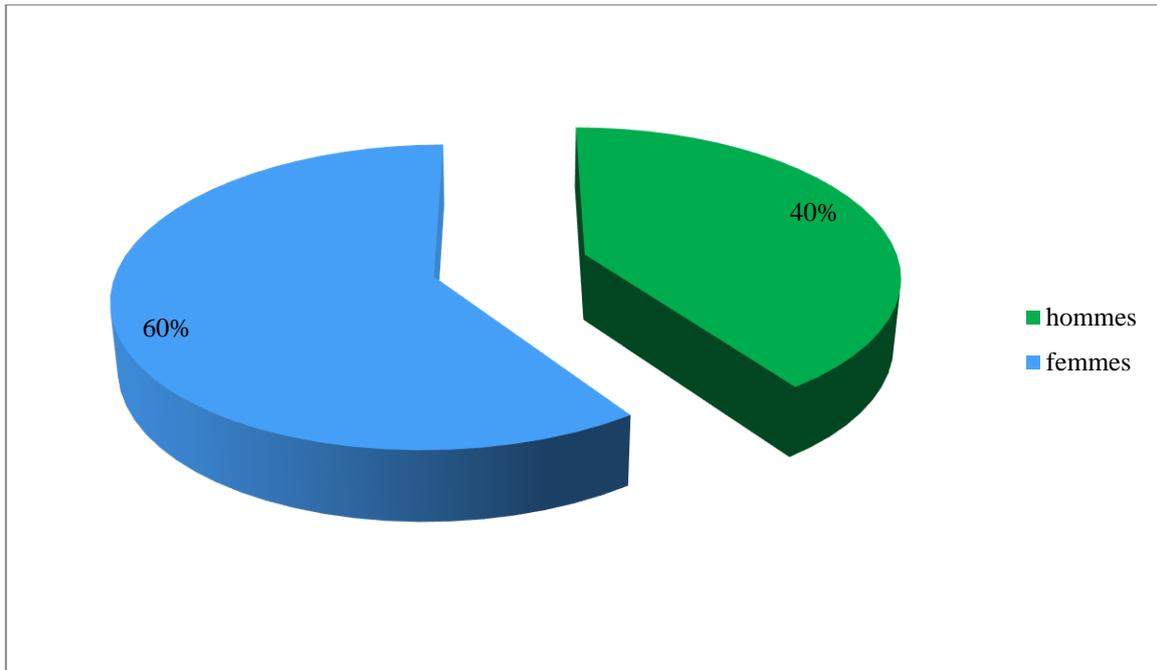
**Figure -32- :** Répartition des ordonnances en fonction du sexe des patients. N=423.

55% des ordonnances appartiennent à des patients de sexe féminin, tandis que 45% sont de sexe masculin avec un sex-ratio de 0,82.

### 3.2.3 Répartition des ordonnances contenant une IAM par sexe du patient

Tableau-10 - Répartition des ordonnances contenant une IAM par sexe du patient

Sexe des patients au sein des ordonnances	Hommes	Femmes	Total
Nombre d'ordonnances	29	43	72



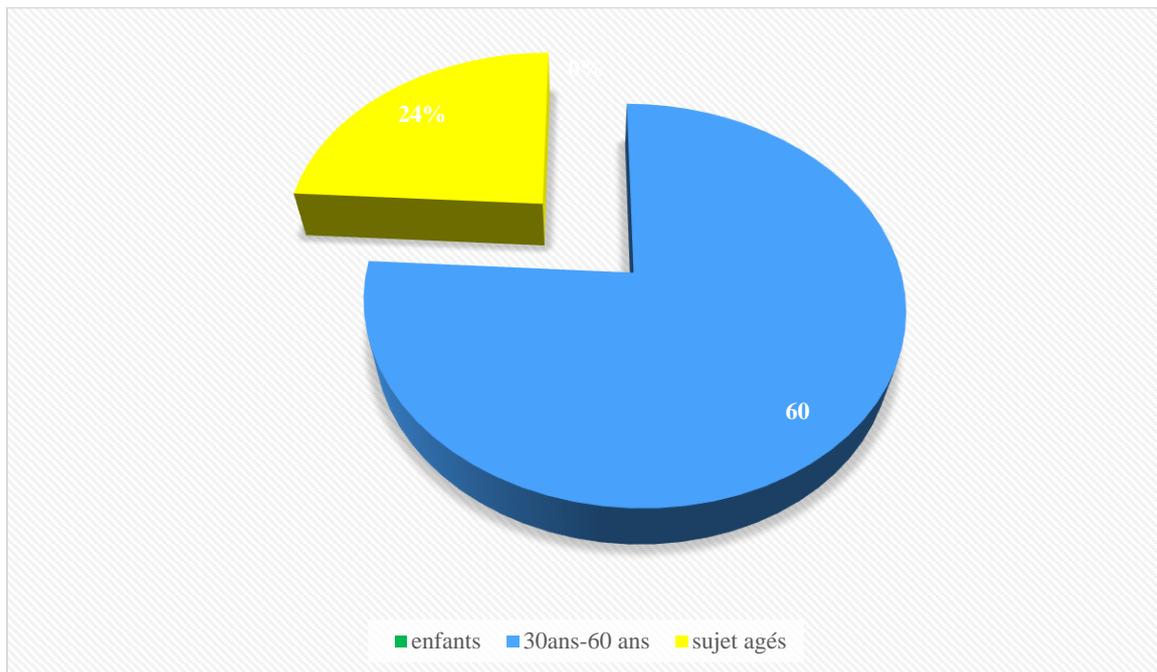
**Figure 33** : Répartition des ordonnances contenant un IAM en fonction de sexe. N=72.

Nous pouvons observer que 60% des ordonnances contenant au moins une IAM sont destinées aux femmes.

### 3.2.4 Répartition des ordonnances contenant une IAM en fonction de l'âge du patient

**Tableau 11**-répartition des ordonnances contenant une IAM en fonction de l'âge du patient

Catégorie d'âge	Enfant	Patients adultes	Sujet âgés (>60ans)
Nombre de paires d'IAM	0	60	13



**Figure 34** : Répartition des ordonnances contenant une IAM en fonction de l'âge. N=73.

La majorité des ordonnances (76%) contenant des IAM sont destinées aux patients adultes, aucune ordonnance destinée aux enfants ne contenait d'IAM.

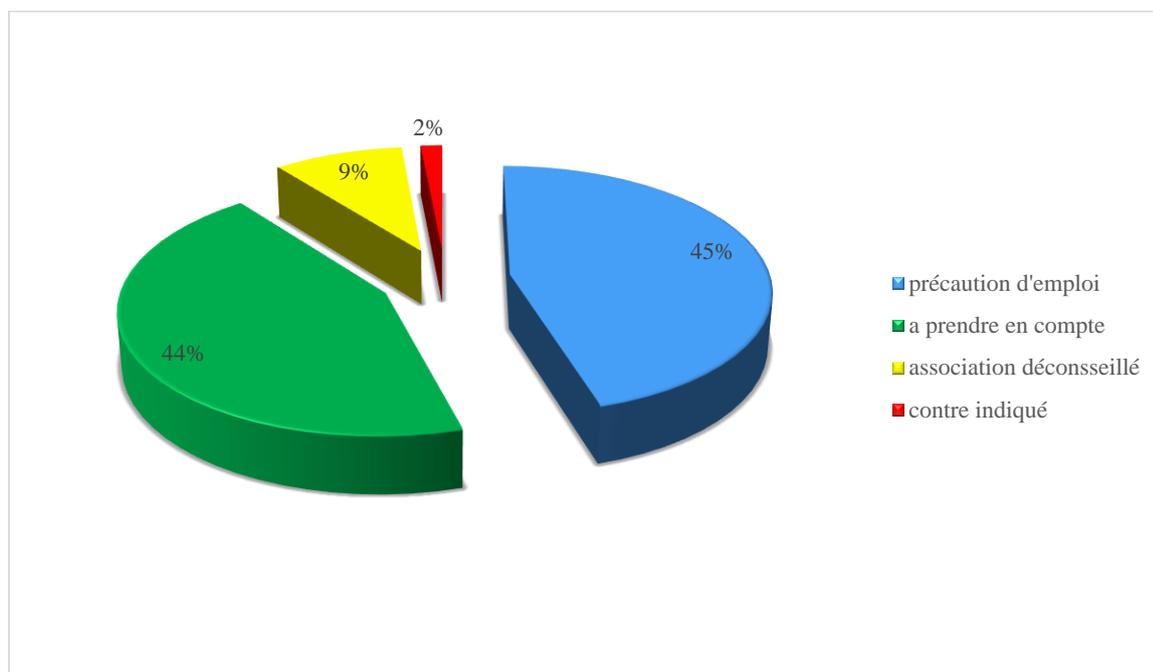
### 3.2.5 Répartition des IAM au sein des ordonnances par niveau de contrainte :

**Tableau 12** – Répartition des IAM au sein des ordonnances par niveau de contrainte.  
(N=72)

Niveau d'IAM	PC	PE	AD	CI	Redondance
Nombre d'ordonnances	29	30	6	1	6

PC : A prendre en compte, PE : Précaution d'emploi , AD : Association déconseillé , CI : Contre indiqué ; **Redondance** : présence du même médicament deux fois ou plus sur la même ordonnance

Le « THERIAQUE® » classe les IAM selon 4 niveaux de contrainte ou de gravité.



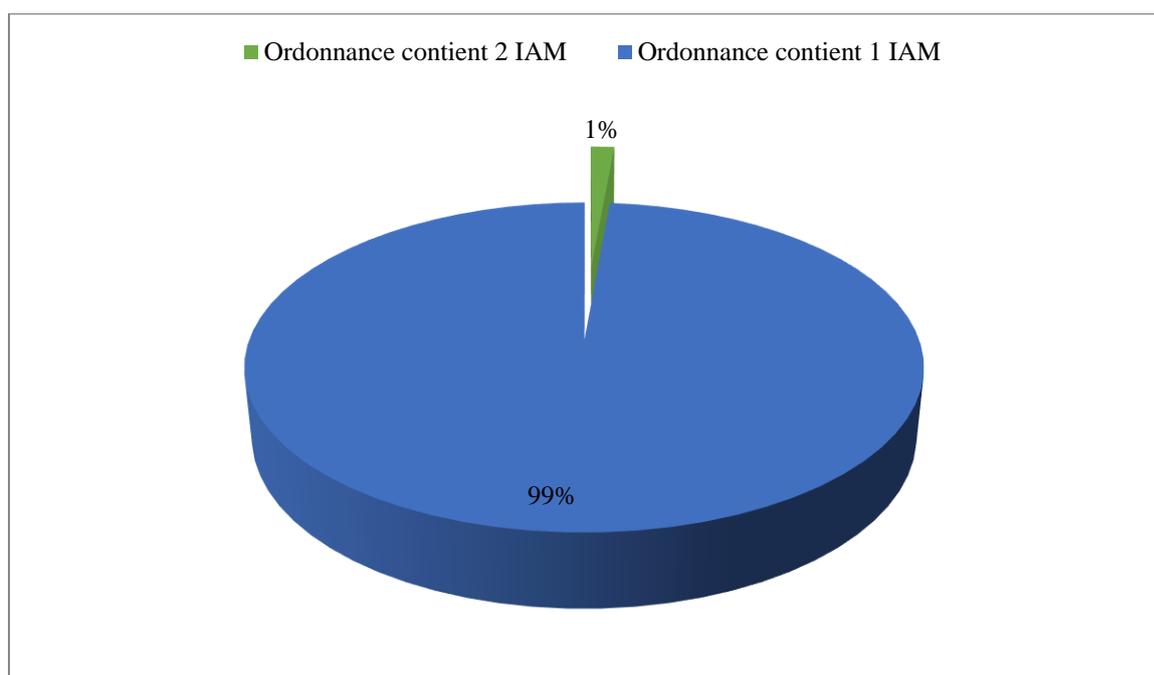
**Figure 35** Fréquence des niveaux de contraintes dans les ordonnances contenant une IAM. N=72.

Nous avons trouvé sur les 72 ordonnances, 42% (30 ordonnances) des IAM sont de niveau précautions d'emploi suivi de 40% de niveau à prendre en compte. Seulement 10% (7 ordonnances) des IAMs potentielles recensées sont dangereuses et peuvent avoir de sérieuses conséquences cliniques.

### 3.2.6 Fréquence du nombre d'IAM dans chaque ordonnance

**Tableau 13-** Fréquence du nombre d'IAM dans chaque ordonnance.

Ordonnances contenant 1 IAM	71
Ordonnances contenant 2 IAM	1



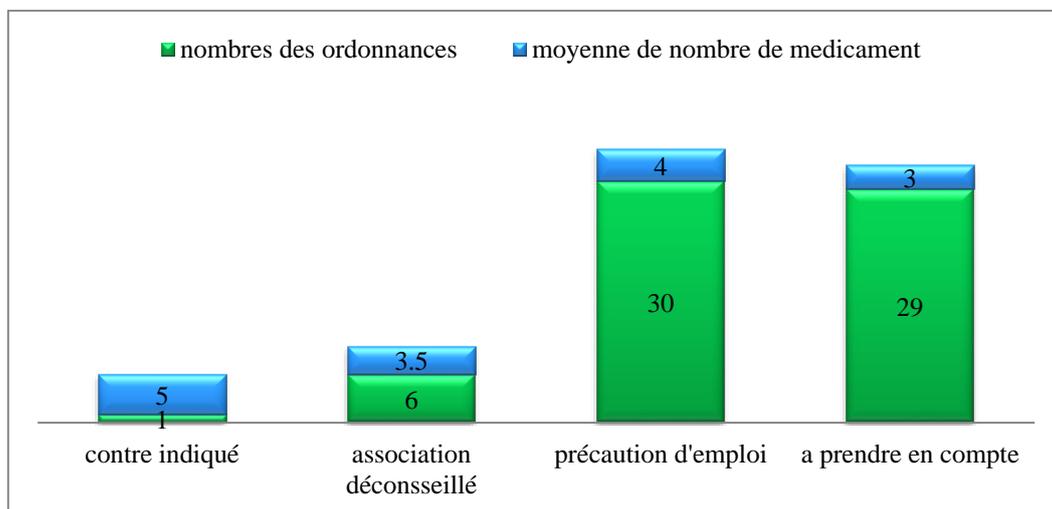
**Figure-36- :** Fréquence du nombre d'IAM dans chaque ordonnance. N=72.

Selon les résultats obtenus, on voit qu'une seule ordonnance contient plus d'une IAM, alors que le reste des ordonnances contiennent une seule IAM 99%.

### 3.2.7 Fréquence des niveaux de contraintes par ordonnance et la moyenne du nombre de médicaments correspondant de chaque ordonnance

**Tableau 14-** Fréquence des niveaux de contraintes par ordonnance et la moyenne de nombre du médicament correspond de chaque ordonnance

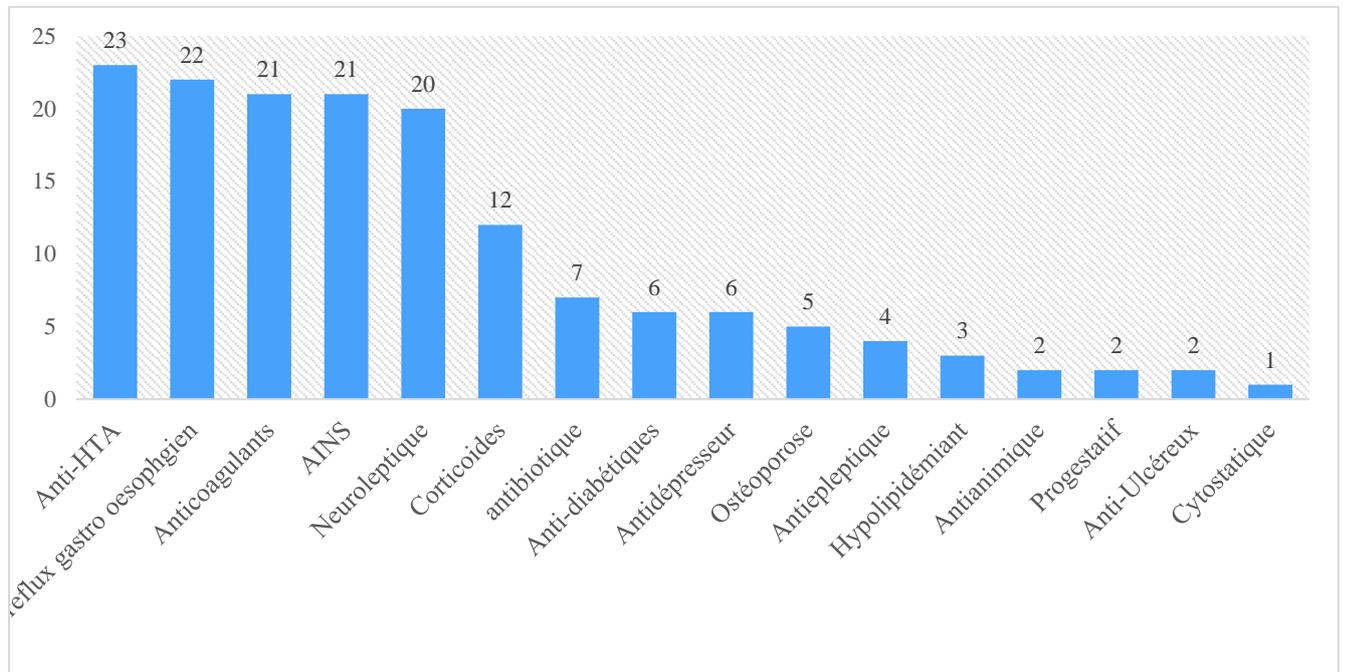
Niveau d'IAM	PC	PE	AD	CI	Redondance
Nombre d'ordonnances	29	30	6	1	6
Moyenne du nombre de médicaments par ordonnance	3	4	3.5	5	3



**Figure -37-**Fréquence des niveaux de contraintes par ordonnance avec la moyenne du nombre de médicaments par ordonnance. N=72.

Les ordonnances contenant les IAM ont totalisé 268 lignes de prescription avec une moyenne de 3,7 lignes prescrites par ordonnances, avec des extrêmes de (2) à (9) lignes par ordonnance.

### 3.2.8 Les classes pharmacologiques impliquées dans les interactions médicamenteuses :



**Figure-38- :** Les classes pharmacologiques impliquées dans les interactions médicamenteuses. **N=79**

D'après nos données, les classes les plus incriminées dans les paires d'IAM sont les anti-HTA, suivies des médicaments anti-Reflux puis les anticoagulants avec (23) (22) (21) paires respectivement, suivi par la classe des AINS (21) et les neuroleptiques (20) paires.

### 3.3 Partie 3. Etude prospective des IAMs potentielles au sein des ordonnances :

L'étude réalisée du 31-05-2022 au 12-06-2022, au sein de deux officines, une au niveau de Blida et l'autre à Tipaza a commencé par l'élaboration d'un questionnaire-patient puis à l'analyse des interactions potentielles au sein de ce dernier.

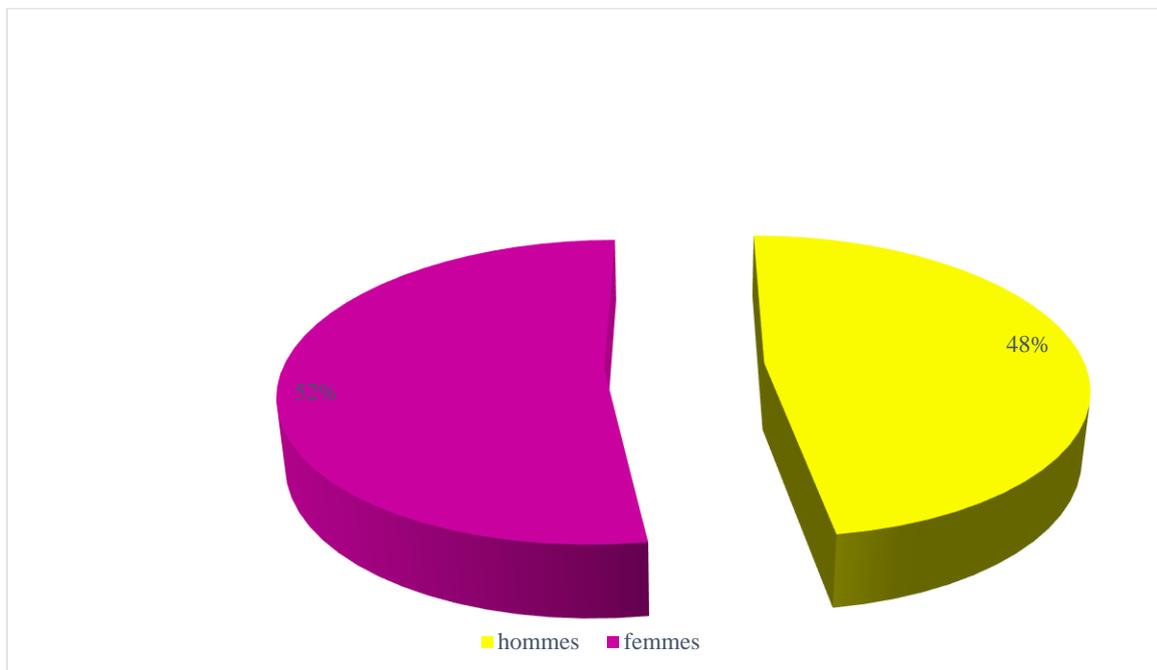
#### 3.3.1 Elaboration d'un questionnaire-patient

Le questionnaire est composé de 05 questions (annexes), les deux premières servent à identifier le patient et ses caractéristiques physiologiques. La question 3 détecte l'existence d'une maladie chronique, elle a pour but l'identification de la liste des médicaments que le patient est en train de prendre actuellement ainsi que la possibilité de l'interaction maladie-médicament. En question 4, on voulait avoir des informations sur l'automédication afin de couvrir toutes les possibilités d'interactions médicamenteuses chez le patient. La question 5, nous donne une idée sur le niveau d'information des patients sur les IAMs

#### 3.3.2 ANALYSE ET INTERPRETATION DES QUESTIONS :

Au total 61 questionnaires ont été remplis dans les deux officines. L'interprétation des réponses aux questions est présenté question par question.

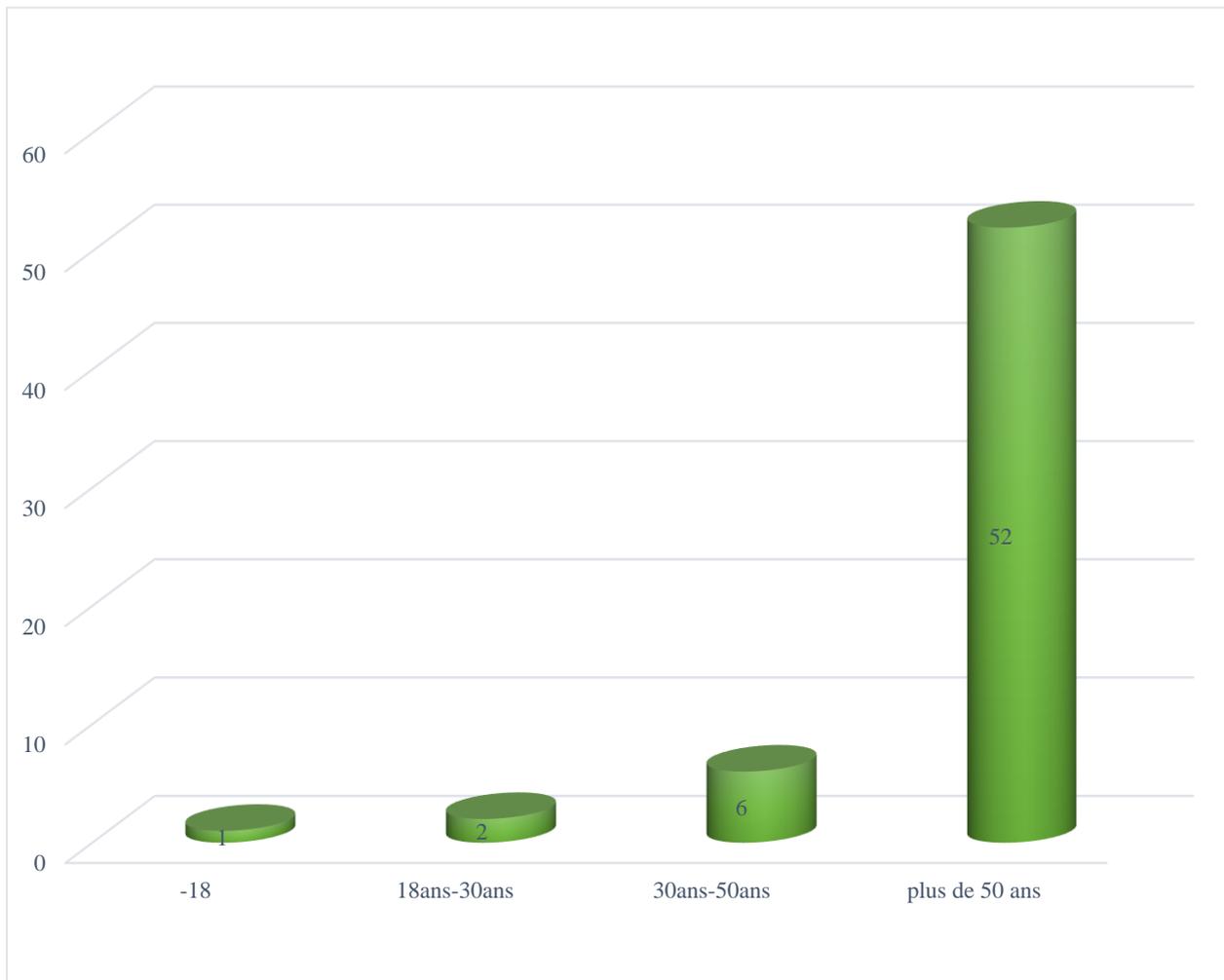
##### 3.3.2.1 Question 1 : Êtes-vous un homme ou une femme ?



**Figure-39- :** Répartition des questionnaires remplis selon le sexe. N=61

Notre échantillon est presque homogène mais avec une légère prédominance féminine (52%).

### 3.3.2.2 Question 2 : quel est votre tranche d'âge ?

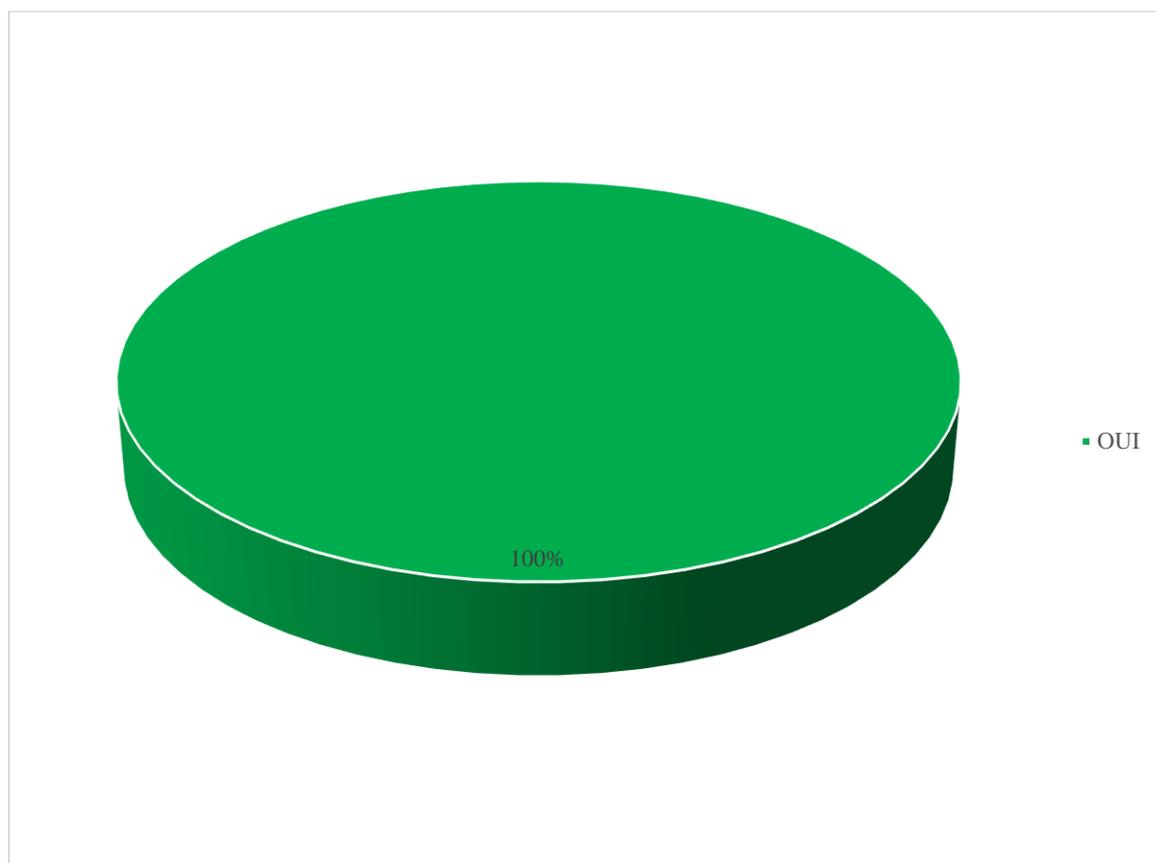


**Figure-40- :** Répartition des patients questionnés selon la tranche d'âge. N=61

Nous remarquons que la personne âgée de plus de 50 ans présente la majorité des malades questionnés (85%) suivi par la tranche d'âge entre 30-50ans (10%).

Répartition des patients questionnés selon la présence d'une maladie chronique.

### 3.3.2.3 Question 3 : Avez-vous une maladie chronique ?

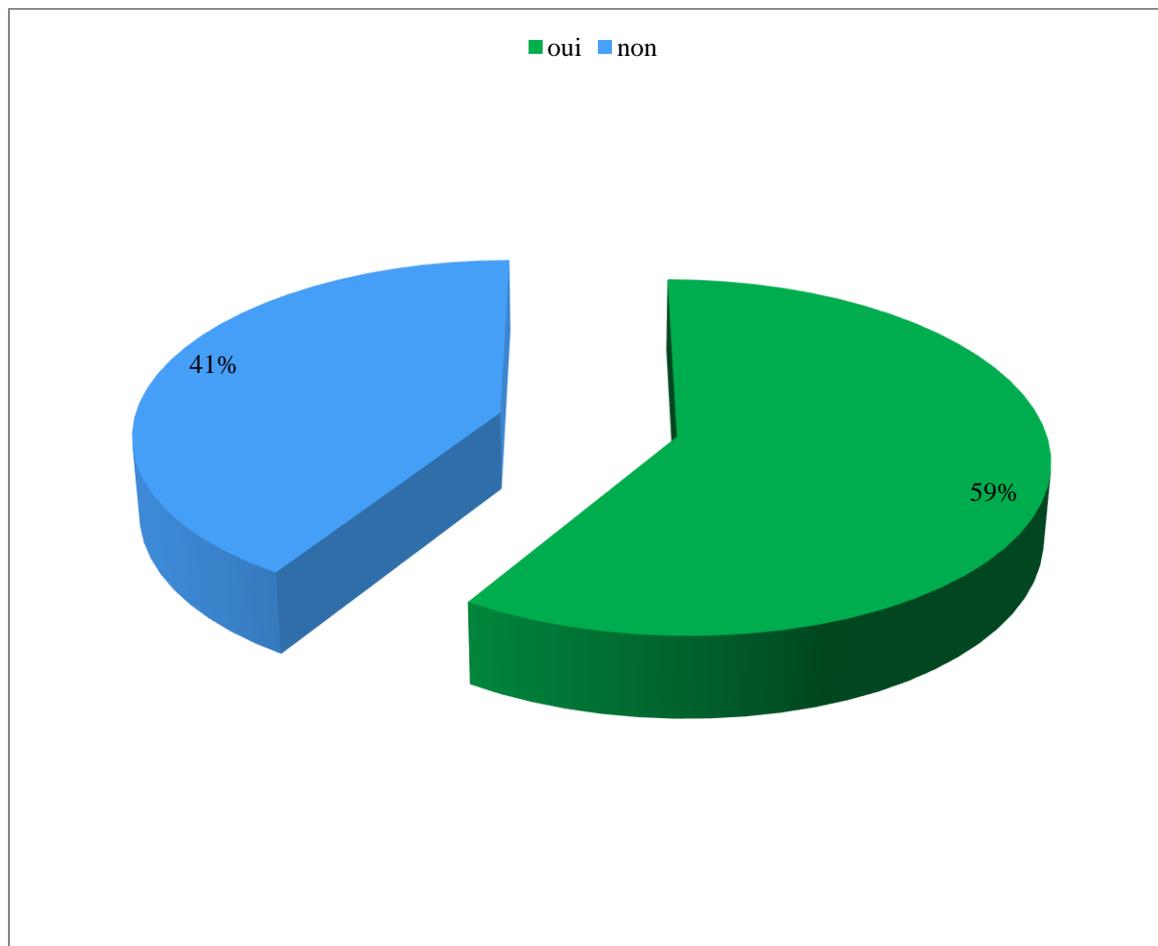


**Figure-41-** : Répartition des patients questionnés selon la présence d'une maladie chronique  
n=61

Tous les patients de notre étude ont au moins une maladie chronique. (61 patients : 100%). Les médicaments pris par les patients ont été remplis avec notre assistance afin de procéder après à l'analyse des IAMs. L'analyse de ces derniers est présentée après les réponses à toutes les questions.

**La fréquence de l'automédication chez les patients questionnés :**

**3.3.2.4 Question 4 : achetez-vous des médicaments sans ordonnance ?**

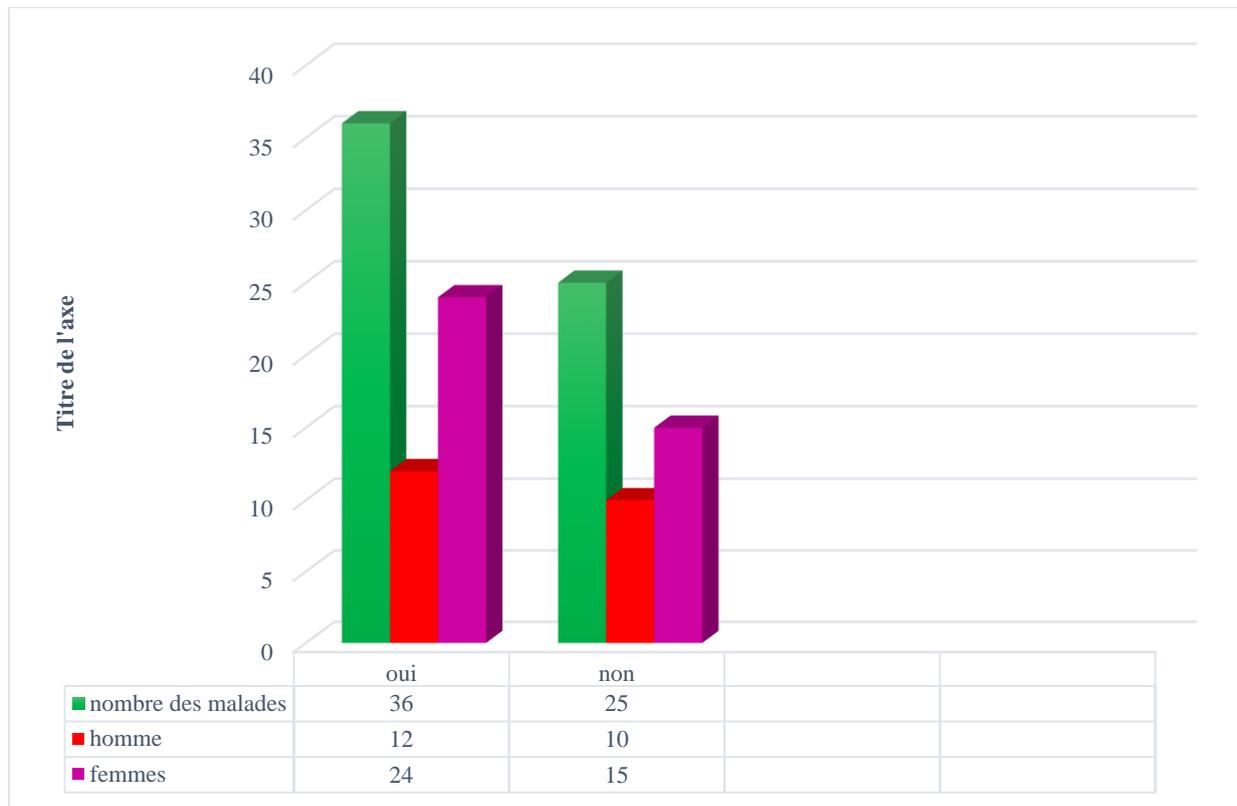


**Figure-42- :** Répartition des patients questionnés selon l'achat de médicaments sans ordonnance (automédication). N=61

On note que 36 (59%) des patients pratiquent l'automédication, alors que 41% annoncent ne pas prendre de médicaments sans ordonnance.

## La relation entre l'automédication et les caractéristiques des patients :

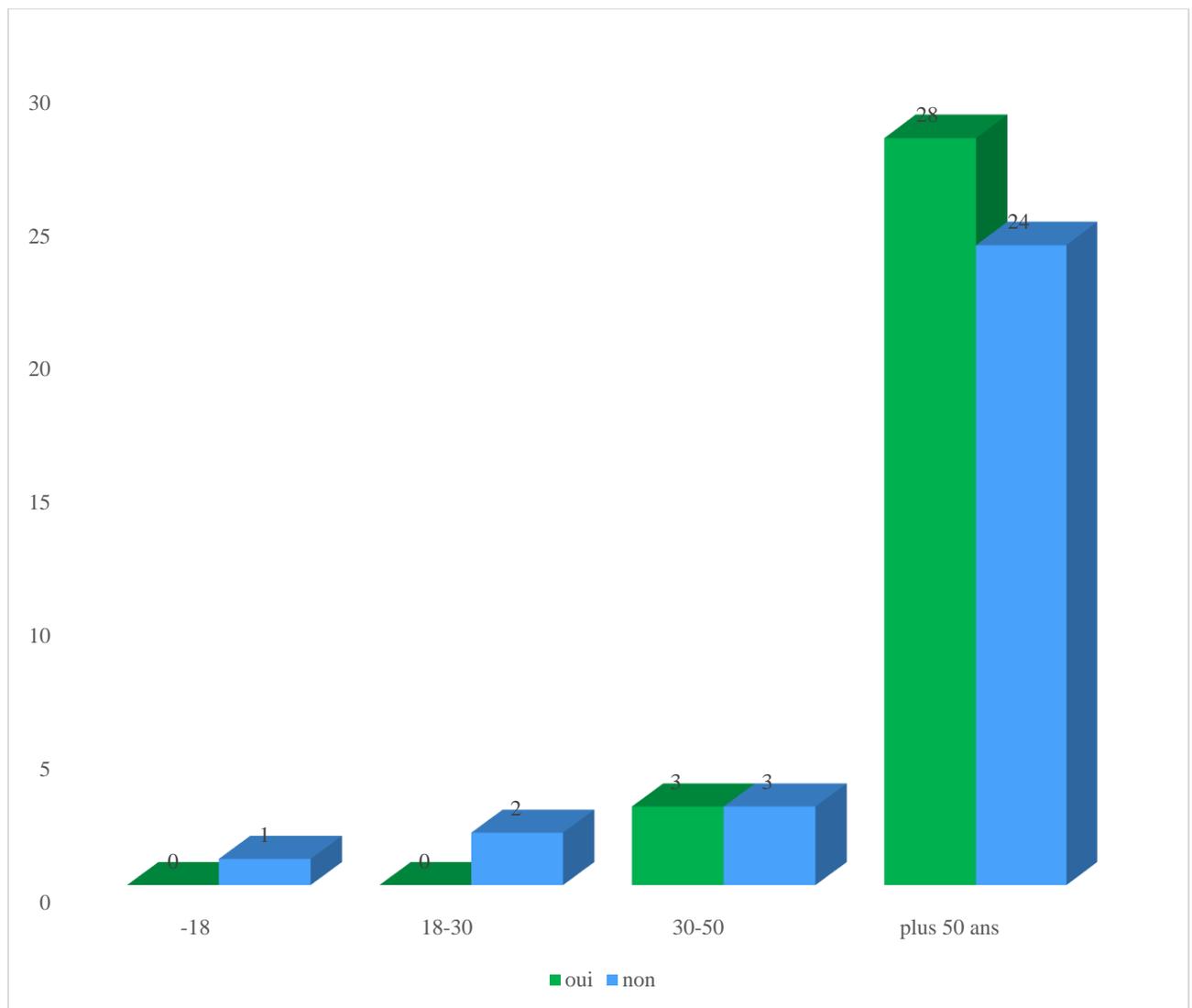
### A-L'automédication en fonction du sexe :



**Figure-43- :** Répartition des patients questionnés selon l'achat des médicaments sans ordonnance (automédication) en fonction du sexe. N=61

On note que 67% des femmes pratiquent l'automédication, alors que chez les hommes 33% seulement prennent des médicaments sans prescription.

## B- L'automédication en fonction de l'âge :



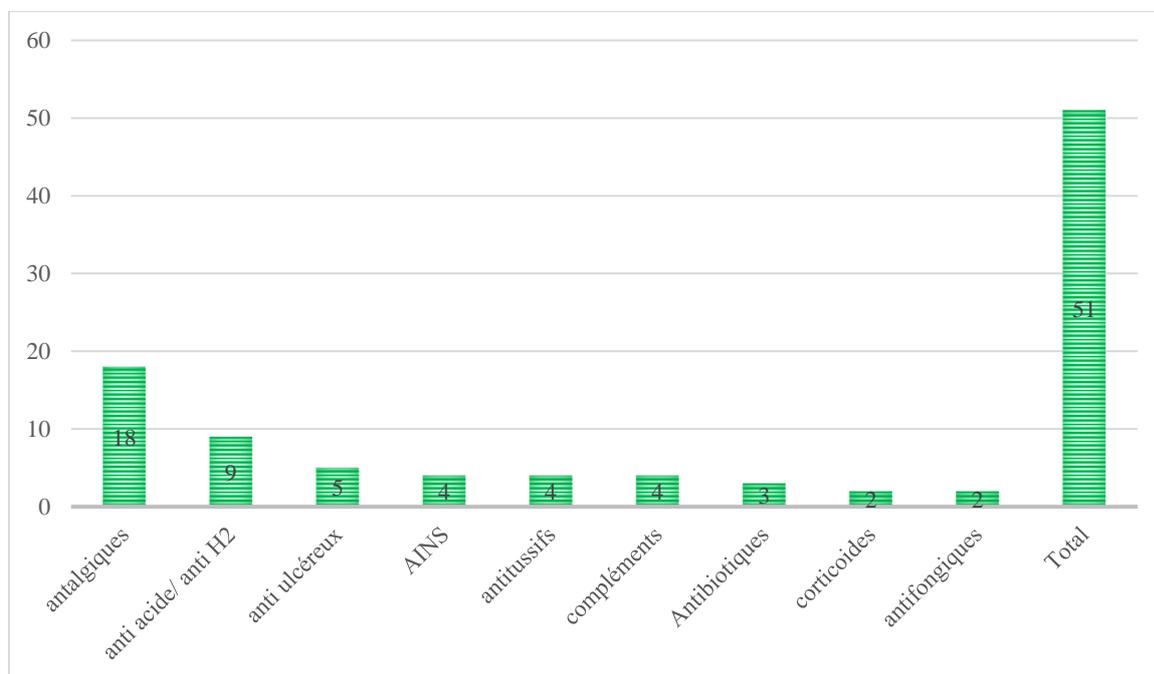
**Figure-44- :** Répartition du nombre de malades pratiquant l'automédication en fonction de l'âge. N=61

La majorité des personnes qui pratiquent l'automédication ont plus de 50ans (45%). Cependant 24 patients âgé de plus de 50ans ne pratiquent pas d'automédication et se contentent des médicaments de l'ordonnance prescrite.

**C-Fréquence des médicaments (classes pharmacologiques) les plus achetés sans ordonnance (dans le cadre de l'automédication) :**

**Tableau 15 :** Fréquence des classes pharmacologiques de médicaments les plus achetés dans le cadre de l'automédication.

Classes pharmacologiques	Des	antalgiques	Anti acide	Anti ulcéreux	AINS	Antitussifs	compléments	Antibiotiques	Corticoïdes	antifongiques
Nombres patients		18	9	4	4	4	4	3	2	2

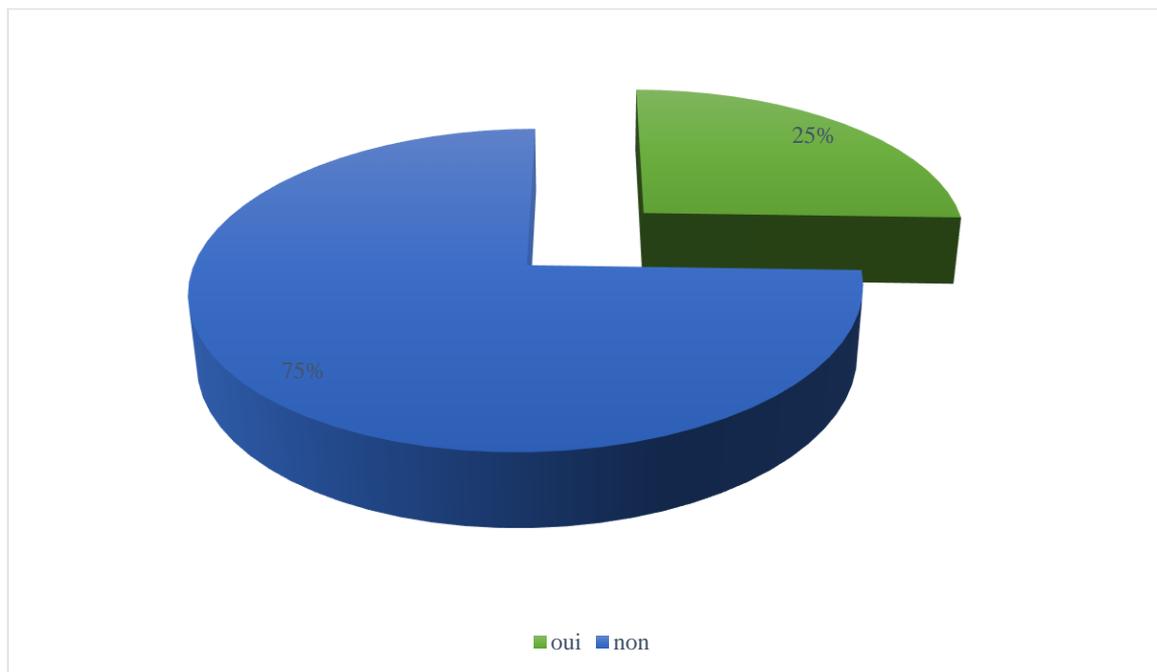


**Figure-45- :** Fréquence des classes pharmacologiques de médicaments les plus achetés dans le cadre de l'automédication. N=61

On peut remarquer que 30% (18 patient) des patients qui pratiquent l'automédication se procurent des antalgiques, suivi par 15%(9 patients) qui achètent un médicament anti acides. Malgré la faible toxicité de ces médicaments mais le fait que les patients sont âgés et souffrent de maladies chroniques, cette prise expose à un risque d'interactions et d'addition des effets indésirables.

#### **La connaissance de risques d'interaction médicamenteuse :**

##### ***3.3.2.5 Question 5 : Connaissez-vous qu'il y a un risque d'interaction entre les médicaments ?***

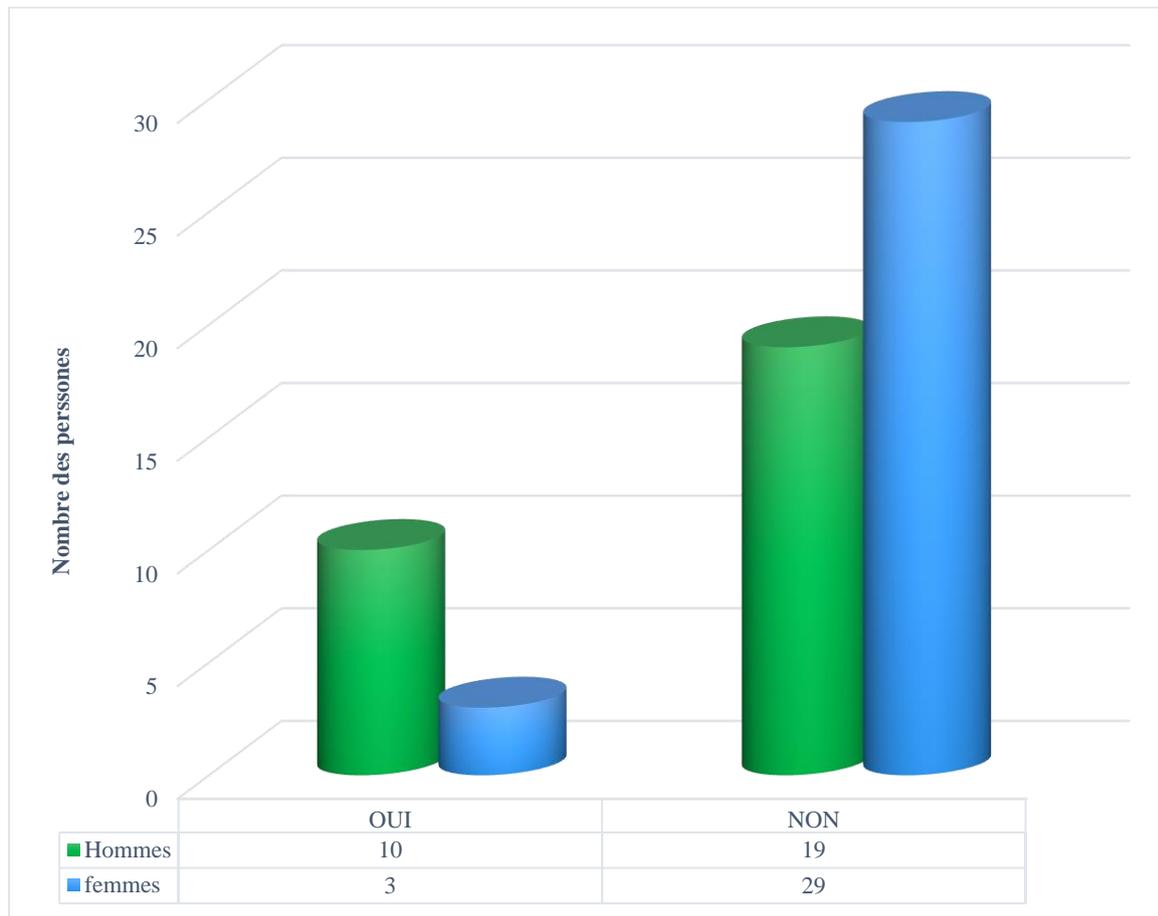


**Figure-46- :** Fréquence de la connaissance des patients sur le risque d'interactions médicamenteuses. N=61

Selon les réponses collectées, la majorité des patients 45 (75%) ne connaissent pas qu'il existe un risque d'interactions médicamenteuses.

1) La relation entre le risque d'interaction médicamenteuse et les caractéristiques des patients :

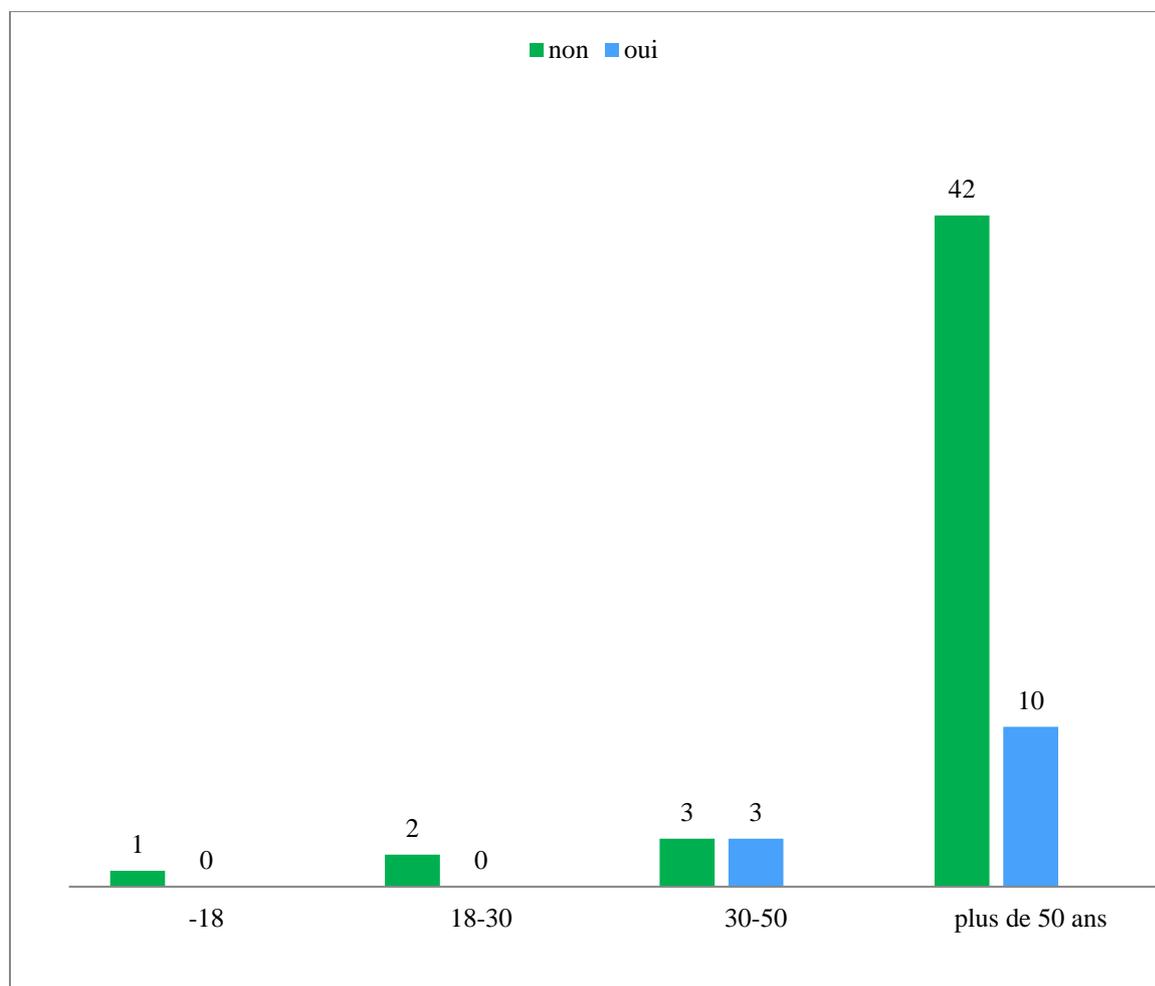
A-Connaissance du risque d'interaction en fonction du sexe :



**Figure-47- :** Fréquence de la connaissance des patients sur le risque d'interactions médicamenteuses en fonction du sexe. N=61.

On remarque que 5% des femmes seulement connaissent qu'il existe un risque d'interaction entre les médicaments.

## B-Connaissance du risque d'interaction en fonction de l'âge :



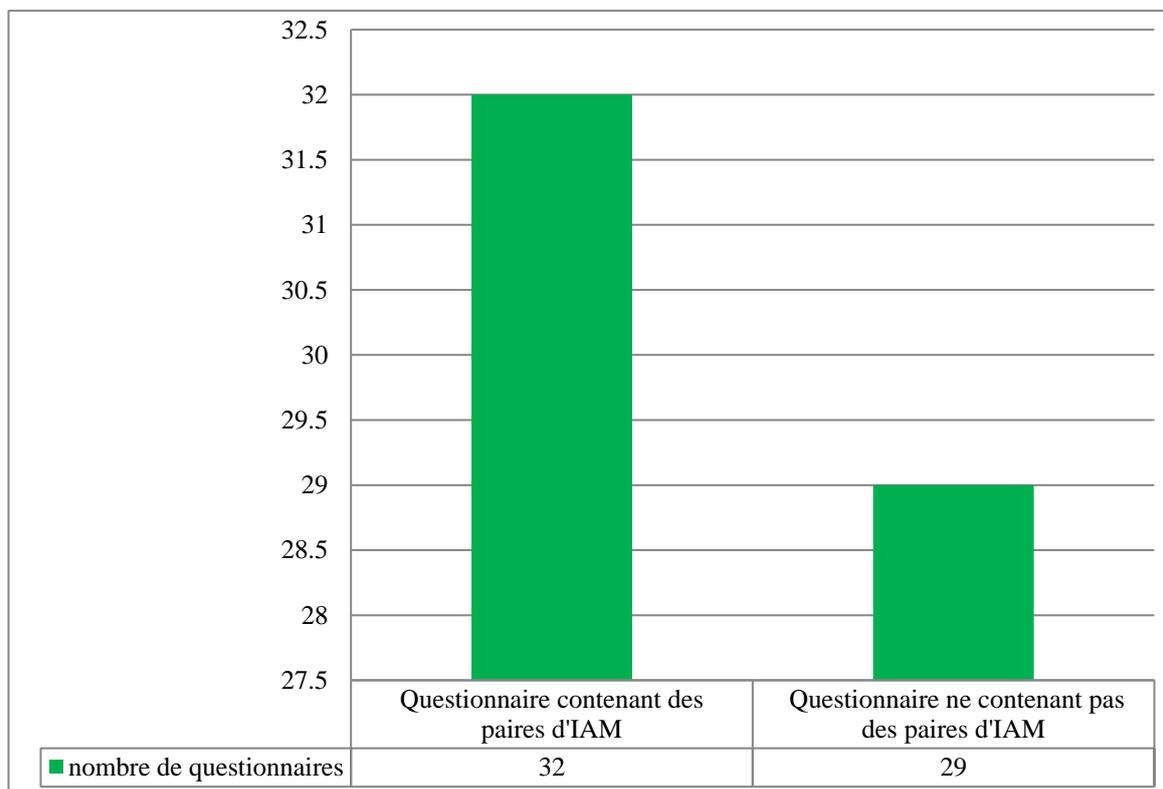
**Figure-48- :** Fréquence de la connaissance des patients sur le risque d'interactions médicamenteuses en fonction d'âge. N=61.

La majorité des patients 42 (69%) âgés de plus de 50ans ne connaissent pas l'existence d'un risque d'interaction entre les médicaments.

Après avoir fini de présenter les réponses à toutes les questions, l'analyse des interactions contenues dans la liste des médicaments de la question 3 ainsi que les interactions avec l'automédication est présenté ci-dessous :

### 1) Fréquence de l'existence d'interactions médicamenteuses dans les questionnaires

Sur un total de 61 questionnaires remplis, 32 (52%) contiennent au moins une IAM.

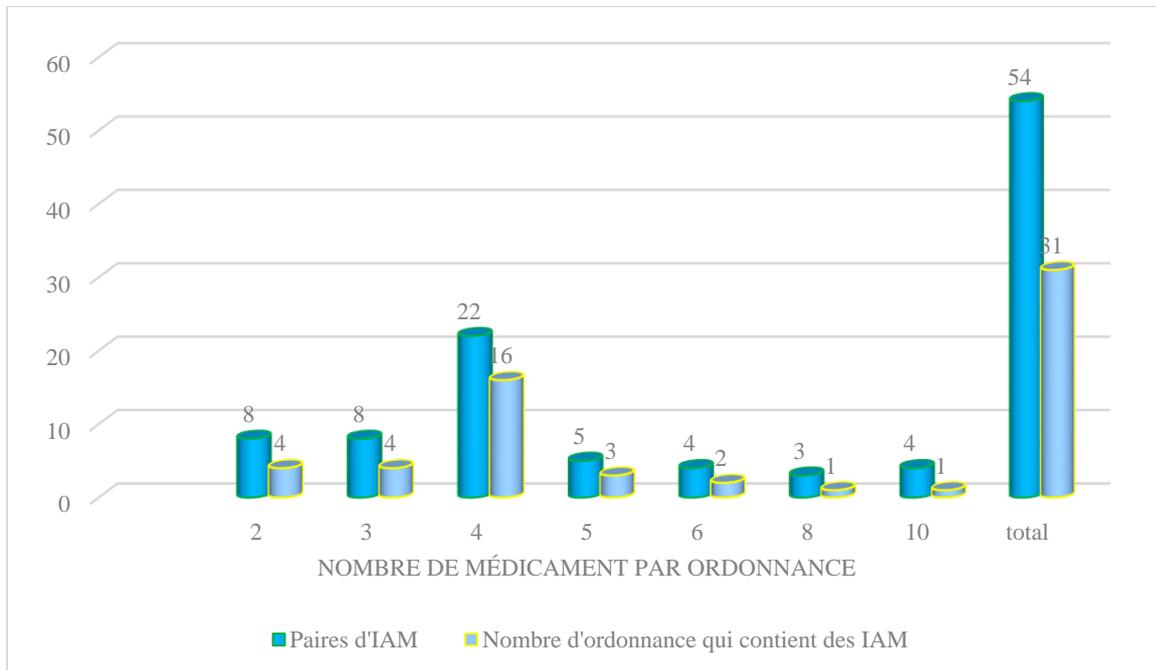


**Figure-49- :** Fréquence de l'existence d'IAM dans les questionnaires. N=61.

On remarque que 52% des ordonnances contiennent des paires d'IAM, alors que 48% ne contiennent pas des paires d'IAM.

La recherche d'IAM faite sur la base de données informatisée Thériaque® a détectée 54 paires d'IAM dans les 32 questionnaires, ce qui représente une moyenne de 0,89 IAM par ordonnance.

## 2) Répartition des paires d'IAM en fonction du nombre de médicaments prescrits :



**Figure-50- :** Répartition des paires d'IAM en fonction du nombre de médicaments prescrits. N=61.

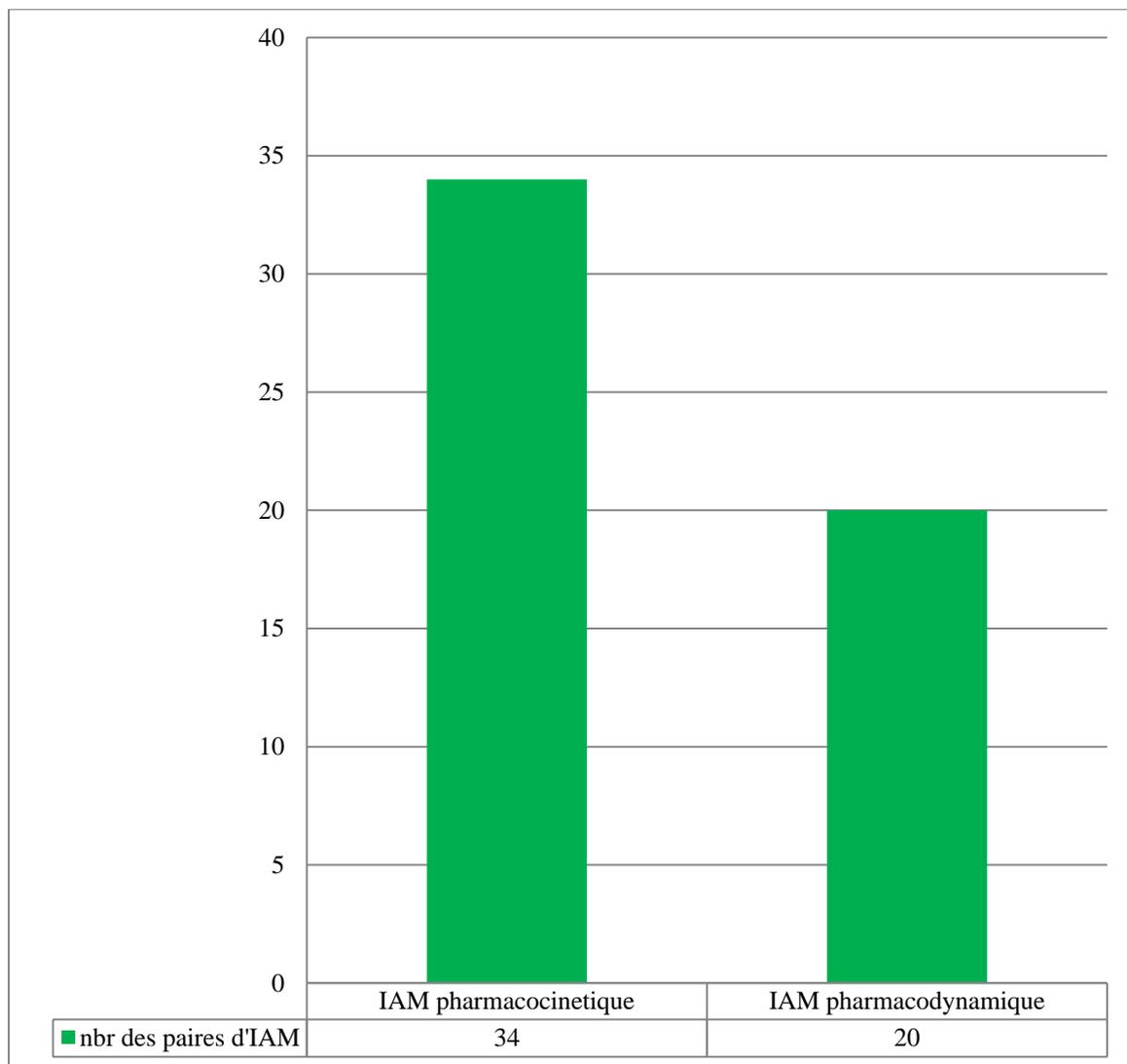
Nous avons trouvé dans 61 questionnaires, 54 paires d'IAM. Le nombre le plus élevé de paires d'IAM (22) se rencontre chez les patients prenant 4 médicaments traitant leurs maladies chroniques.

On note que le nombre de médicaments prescrits va de 1 médicament à un maximum de 10 médicaments. Dans ce dernier questionnaire, 4 paires d'IAM ont été détectés, ce qui montre bien que la multiplication de la prise médicamenteuse expose à un risque plus important d'IAM chez un même patient.

Le nombre de paires d'IAM dépasse le nombre de questionnaires aussi pour une prescription de 8 médicaments. Ceci représente un cas de polymédication, facteur de risque important des IAMs.

On note que les ordonnances qui contiennent 4 médicaments représentent 16 ordonnances et contiennent 22 paires d'IAM, suivi par les ordonnances contenant 2 médicaments qui sont 4 contiennent 8 paires d'IAM.

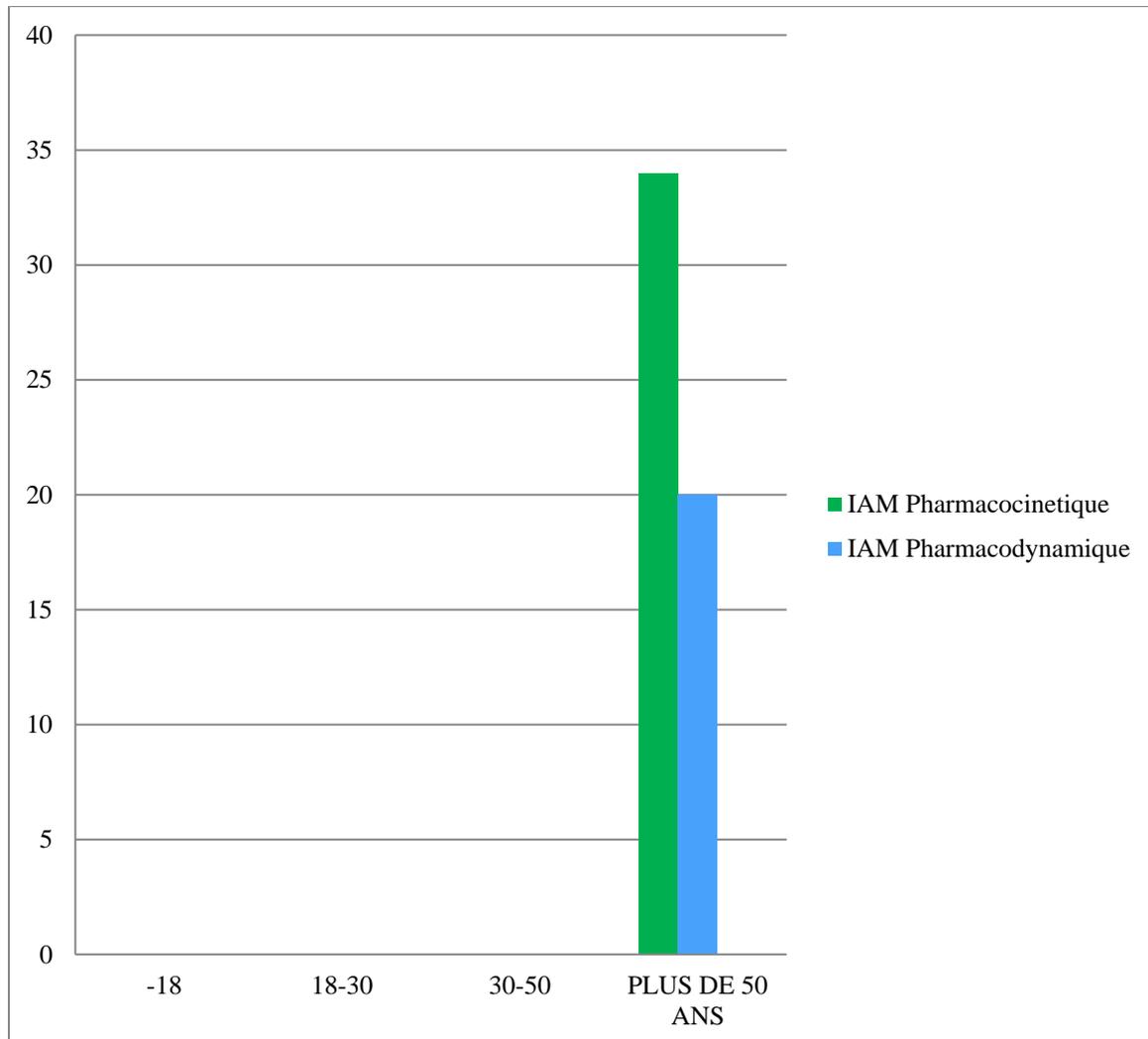
### 3) Fréquence du type d'IAM :



**Figure- 51 - :** Fréquence du type d'IAM. N=54.

Selon les résultats obtenus, la majorité des paires d'IAM 34(63 %) sont des interactions d'ordre pharmacocinétique, alors que 20 (37%) des paires d'IAM sont d'ordre pharmacodynamique.

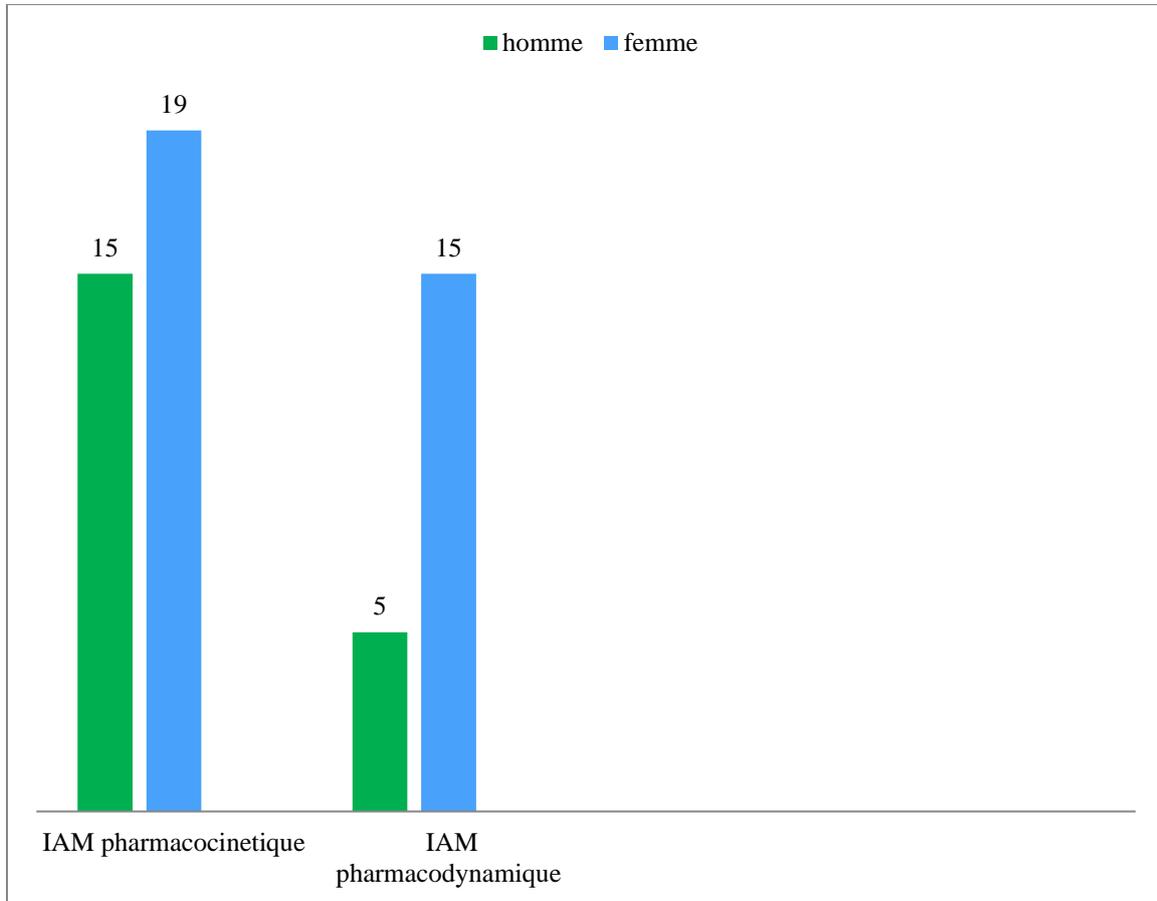
#### 4) Fréquence de type d'IAM en fonction de l'âge :



**Figure- 52-** : Fréquence du type d'IAM en fonction de l'âge. N=54.

La totalité des paires d'IAM (54) ont été retrouvés chez les patients âgés de plus de 50 ans : population de patients avec au moins une maladie chronique.

### 5) Fréquence du type d'IAM en fonction du sexe :

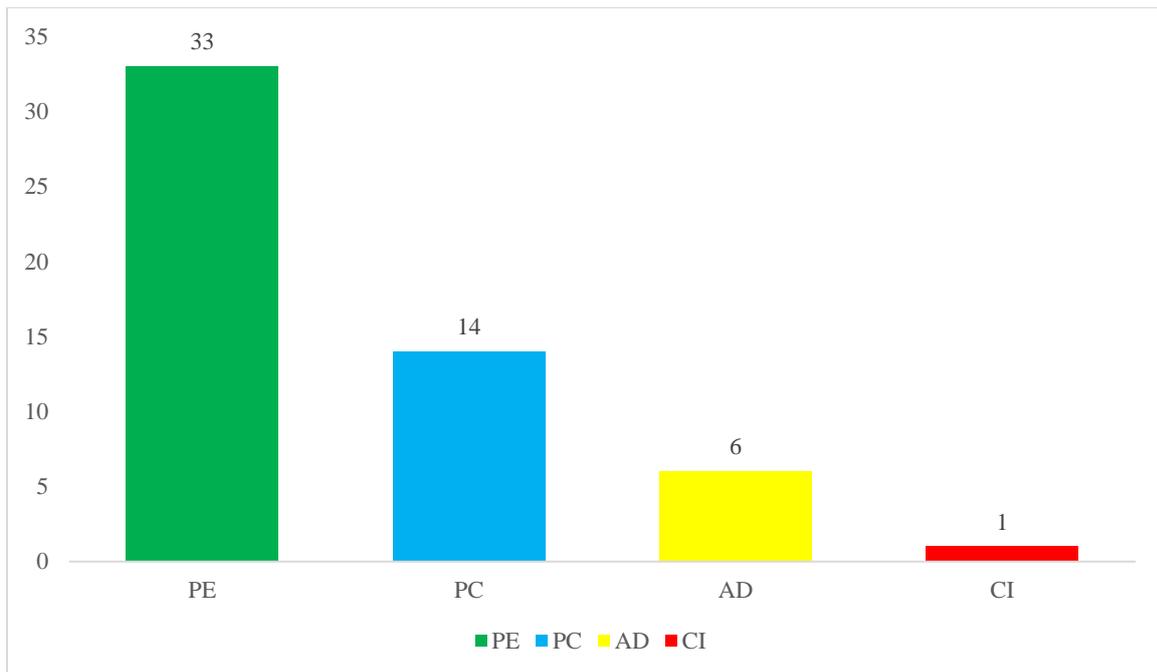


**Figure-53** - : fréquence du type d'IAM en fonction du sexe. N=54.

On note que les paires d'IAM pharmacocinétiques sont présentes à 35% chez les femmes et 28% chez les hommes, alors que les paires d'IAM pharmacodynamiques sont présentes à 28% chez les femmes et 9% chez les hommes.

Plus de la moitié des paires d'IAM 34 (63%) sont détectées chez les femmes, population prédominante de notre étude.

## 6) Répartition des paires d'IAM selon le niveau de contrainte :



**Figure -54-**Répartition des paires d'IAM par niveau de contrainte en fonction du nombre d'IAM. N= 54.

PC : Association à prendre en compte ; PE : association nécessitant des précautions d'emploi ; AD : association déconseillé ; CI : association contre indiquée,

La majorité des IAM détectés sont de niveau de contrainte « précautions d'emploi » 33(61%), les IAM de niveau « associations déconseillées » représentent 12%, et malgré un faible nombre de questionnaires 1 paire est de niveau « contre indiqué ».

## Discussion

### 4.1 Partie 1 : comparaison des sources d'informations

#### 4.1.1 Etude qualitative

Nous avons choisi neufs (9) critères pour déterminer la source d'information la plus appropriée pour le pharmacien pour détecter et gérer les IAM en officine. Une source qui soit disponible, facile à utiliser, libre de conflits d'intérêts et qui mentionne les informations nécessaires pour l'évaluation des IAM.

Le programme de détection des IAM doit répondre à des exigences minimales :

- Informations sur l'effet,
- Niveau de contrainte,
- Prise en charge clinique,
- Mécanisme de l'IAM et
- Sources bibliographiques.

Le « Thésaurus » a été pris comme source de référence, tout d'abord parce qu'elle libre de conflit d'intérêt, elle est disponible en téléchargement PDF gratuitement en langue français sur le site officiel de l'ANSM ainsi que pour la similarité entre les médicaments qu'elle contient et les médicaments utilisés en Algérie. Cependant, son format PDF est un frein à la recherche d'information par les professionnels de santé. Il n'est pas possible d'interroger automatiquement ce fichier pour savoir si deux molécules sont concernées par une interaction, ni si deux médicaments prescrits interagissent.

Le guide prescrire ne répond pas aux exigences minimales d'un programme de détection des IAM, c'est la moins pratique à cause de sa difficulté d'utilisation, les paires d'interaction y sont classés par pathologie et pas par niveau de contrainte et il est rare qu'une conduite à tenir soit précisée, elles sont présentées par risque associé. De plus, le guide n'est pas gratuit et nécessite un abonnement payant à la revue pour y accéder. Cette source est plutôt adaptée à un but d'enseignement par exemple.

Pour les deux (2) bases de données Drugbank et Epocrates elles sont gratuitement accessibles mais il existe des versions payantes qui offrent plus d'options et de résultats. Leur utilisation est plus aisée grâce à leur formats (Application et site web), la possibilité de trouver les médicaments par une simple recherche par DCIs (ou par nom commercial pour certaines molécules) et la disponibilité des niveaux de contrainte et la conduite à tenir devant chaque paire d'IAM. D'ailleurs ce sont les bases de données qui sont préférentiellement utilisés en pratique courante.

La limite d'utilisation que nous avons rencontrée est la langue (Anglais) et l'absence de quelques médicaments car ces derniers sont destinés au marché Canadien et Américain respectivement.

Ainsi que l'utilisation de niveaux de contrainte et terminologie différentes, le Drugbank utilise que 3 niveaux de contrainte (Major, Moderate, Minor), alors que Epocrates se focalise plutôt sur la conduite à tenir : *Contraindicated* : contre indiqué, *Avoid/Use Alternative* :, *Monitor/Modify Tx* :, et *Caution Advised*

Toutes ces sources regroupent uniquement les IAMs cliniquement significatives et ses auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique.

#### 4.1.2 Etude quantitative

Selon les trois (3) sources d'information et notre référence, pour les neuf (9) classes étudiées, 251 paires d'IAM ont été recensées dans le « Thésaurus », 255 dans le « DrugBank », 252 dans « Epocrates » et 234 dans le « Guide Prescrire »

Selon le prescrire le nombre total de paires est sensiblement différent des autres sources car le « guide Prescrire » ne mentionne pas de niveau de contrainte et donc une IAM qui peut se modifier selon le dosage du médicament n'est pas calculée, par exemple : Acide acétylsalicylique + AINS : le niveau d'IAM change selon le dosage de l'acide acétylsalicylique (dose inflammatoire, dose antiagrégant plaquettaire.) donc au lieu d'avoir plusieurs paires on aura qu'une seule paire d'IAM.

On note que les paires d'ATB sont majoritaire,

Nous avons constaté que la majorité des paires d'IAM sont de niveau de contrainte précautions d'emploi selon les trois (3) sources, c'est pareil pour notre source de référence (Thésaurus) qui est comparable à une étude qui a été faite par Sébastien COSSIN (81) où trouvé les pourcentages étaient comme suit : PE (23%), AD (9%), PC (63%), CI (4%) avec toutes les paires de Thésaurus.

En analysant la répartition des paires d'interaction selon les classes pharmacologiques, nous avons remarqué : D'abord, selon notre référence le Thésaurus, les ATB représentent la plus grande part des paires (36%), suivi par la classe douleur et fièvre (18%) à cause de la multitude des interactions des AINS, ces médicaments sont souvent utilisés en automédication et cette constatation doit nous mettre en garde surtout qu'au sein de cette classe les associations déconseillées sont en nombre de 18 paires (20%). Voici quelques exemples d'associations déconseillées :

- L'association de l'Ibuprofène 400mg et le Diclofenac 75mg/3ml (Injection) cause une majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif
- L'association de l'Aspégic 1000mg et le Naproxen 500mg résulte une majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

La classe des antiarythmiques avec 37 paires (15%), la plupart de ces médicaments ont un IT étroit et sont destinés aux sujets âgés, cependant ce sont les associations nécessitant des précautions d'emploi qui sont prédominantes : 27 paires (74%).

Pour la classe anti-angoreux, nous avons remarqué un pourcentage élevé des associations contre indiqué (39%) du nombre total des paires, le fait que cette classe ait un intervalle thérapeutique

étroit et la plupart des patients ont des maladies chroniques c'est tout à fait normal. On cite quelques exemples :

- L'association de la Sildénafil et la Molsidomine cause un risque d'hypotension importante (effet synergique)
- La combinaison de la Diltiazem et l'Atorvastatine résulte un risque de rhabdomyolyse

Ensuite, on peut noter qu'au sein de Drugbank, le niveau « *Major* » fréquent pour toutes les classes sauf pour les antidouleurs et anticoagulants. Contrairement à ce qu'on attend, il y a une prédominance du niveau modéré pour la classe des anticoagulants 12 paires (92%) alors que ces médicaments ont pour la plupart un IT étroit et sont prescrits chez des malades âgés polymédicamentés, cela peut être expliqué par le fait que le Drugbank est plus tolérant avec ces deux classes thérapeutiques. On cite quelques exemples :

- L'association de l'Acénocoumarol (Sintrom) et la Diclofenac est de niveau de contrainte modéré (PE) selon Drugbank
- L'association de l'Enoxaparine (Lovenox) et le Clopidogrel (Plavix) est de niveau de contrainte modéré (PE) selon Drugbank

Puis on peut remarquer qu'au sein d'Epocrates le niveau « précaution d'emploi » est prédominant (69%) pour les classes : cardiotoniques, antidiabétiques, anti-HTA et anti-angoreux. Aussi, on note que le niveau 'contre indiqué' est visiblement élevé pour deux (2) classes, la classe des anticoagulants (50%) et des diurétiques (25%) ceci peut s'expliquer par nombre de paires de ces classes (2 paires pour les anticoagulant et 5 paires pour les diurétiques). D'autre part, les paires d'IAMs avec niveau de contrainte 'association déconseillée' sont prépondérants pour la classe douleur et fièvre (50%) et antibiotiques (38%), cela peut révéler que Epocrates soit moins stricte.

Dans le thésaurus, le nombre d'associations à prendre en compte est presque égale aux associations déconseillées. Dans Drugbank, le niveau précautions d'emploi est le plus fréquent (100 paires) suivi par les associations de niveau majeur (AD+CI) (90 paires), c'est la source qui contient le nombre le plus grand de paires d'association déconseillée et contre indiquées (90 paires), cela peut être expliqué par le fait que Drugbank ne dispose que de 3 niveaux de contrainte (mineur, modéré, majeur) ce qui le rend plus stricte. Epocrates avec le nombre de paires le moins important, les associations déconseillées viennent en deuxième position, les associations contre indiquées sont les moins nombreuses avec seulement 8 paires en raison d'exigence moins stricte.

-Nous avons fait une comparaison de niveau de contrainte des paires d'IAMs entre les 2 sources (Drugbank et Epocrates) et notre référence (Thésaurus). En premier lieu, on note que le nombre de paires d'IAMs sur-estimé est plus grand 100 (39%) par rapport aux paires identiques 81, cela peut signifier que chez une personne avec facteur de risques élevé, fragile, polymédicamenté, la source Drugbank est plus prudente et plus exigeante que le Thésaurus. De même, nous avons observé que juste 4 paires d'IAMs sont absentes dans Drugbank (0,02%) qui est réellement un seul médicament (Pristinamycine) cela indique que les médicaments répertoriés au sein de Drugbank sont similaires à la référence « Thésaurus » pour les classes étudiées.

Par exemple :

**Tableau 16-** exemples de paires d'IAM surestimées par la source DrugBank par rapport au thésaurus

Paire d'IAM	Niveau de contrainte selon DrugBank	Niveau de contrainte selon thésaurus	Comparaison du niveau de contrainte de la paire
Furosémide + Gentamicine	Majeur	Précautions d'emploi	<b>Surestimée</b>
Amiodarone + AVK (acénocoumarol)	Majeur	Précautions d'emploi	<b>Surestimée</b>

Aussi, nous pouvons remarquer que dans la source Epocrates paires introuvables, le nombre de paires introuvables est le plus élevé 44 (17%) car le marché du médicament est différent.

Concernant le guide Prescrire, les IAMs absentes sont significativement élevé 49 (21%) c'est pourquoi on peut considérer Prescrire comme la source la moins sensible. D'autre part, Drugbank répertorie la liste de médicaments la plus similaire à la référence.

Ensuite, nous avons fait une comparaison des paires d'IAMs par niveau de contrainte par classe pharmacologique entre le Thésaurus et les deux (2) autre source,

- Entre Thésaurus et Drugbank : nous avons constaté que les paires d'IAMs avec niveau de contrainte sur-estimé est majoritaire avec pratiquement toutes les classes sauf pour les cardiotoniques, antidiabétiques. De même, cette surestimation est beaucoup plus visible avec les classes antiarythmiques (78%), les anti-HTA (75%) et les anticoagulants (57%). Ainsi, on peut dire que Drugbank est plus prudent avec les classes avec intervalle thérapeutique étroit.
- Entre Thésaurus et Epocrates : Nous avons remarqué la prédominance des paires introuvables dans la classe des anticoagulants (78%), on peut expliquer ce résultat par l'absence de l'Acénocoumarol dans la liste des médicaments d'Epocrates inclus dans la plupart des IAM : 9 paires.

On peut remarquer que le nombre de paires sous-estimé est significativement élevé pour la classe des anti-angoreux (27%), cardiotoniques (17%), cela peut confirmer le résultat précédent dans le Figure (27) que Epocrates est moins stricte même avec les classes pharmacologiques avec IT étroit.

#### **4.2 Partie 2 : Etude rétrospective des interactions médicamenteuses potentielles au sein d'une ordonnance**

Cette étude transversale nous a permis d'estimer la prévalence des IAM potentielles dans les prescriptions médicales reçues dans une officine pharmaceutique et de les décrire selon le niveau de contrainte, classe pharmacologique, nombre de lignes de prescription, âge et sexe.

- La recherche des IAM sur la base de données « THERIAQUE® » a permis de détecter 73 IAM dans 423 ordonnances, ce qui représente une moyenne de 0.19 IAM par ordonnance. En ce qui concerne la moyenne d'IAMs par ordonnance, notre résultat est un peu différent de celui retrouvé dans l'étude rétrospective faite par l'équipe du Dr Keddad A et al. dans une officine à Batna en 2015 (82) dans laquelle la recherche des IAM s'est aussi fait grâce à la base de données informatisée Thériaque, ils ont trouvé une moyenne de 0,71 IAM par ordonnance (1987 IAM sur 2801 prescriptions). On peut expliquer cette différence par le fait que le nombre d'ordonnances étudiées est faible, en plus le type des ordonnances durant cette période et le grand nombre des ordonnances COVID qui sont la plupart des temps identiques ne favorisent pas la recherche des IAM.

- Nous avons trouvé sur 72 ordonnances contenant des IAM, 82% (59 paires) IAM de niveau précautions d'emploi et à prendre en compte. Seulement 10% (7 ordonnances) des IAMs recensées sont dangereuses et peuvent avoir de sérieuses conséquences cliniques.

On s'est focalisé dans notre travail sur les IAM qui nécessitent l'intervention du pharmacien, à savoir « Contre-indication » qui ne doit pas être transgressé et « Association déconseillée » qui nécessite une surveillance étroite du patient.

Une seule contre-indication a été détectée dans une ordonnance contenant 5 médicaments, prescrite pour un homme adulte : Dompéridone + Bactrim (Triméthoprime/Sulfométhoxazole). Cet IAM peut avoir comme conséquence une majoration du risque de troubles ventriculaires, notamment de torsades de pointes.

Exemple d'une association déconseillée : Amisulpiride + chlorpromazine dans une ordonnance prescrite pour un adulte qui contient seulement 2 médicaments. Cet IAM peut avoir comme conséquence, majoration du risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de TDP.

Ces résultats sont comparables à l'étude qui a été faite par l'équipe du docteur Keddad A et al. 94,5% des IAMs recensées étaient de niveau à prendre en compte et précaution d'emploi et seulement 5,08% d'associations déconseillées et 0,45% contre-indiquées.

Une autre étude de l'équipe de M.R Khrouf et al dans un hôpital multidisciplinaire en Tunisie (669 interactions dans 1200 ordonnances) (83), où 67% des IAM sont de niveau « Précautions d'emploi » suivi de 28% de « A prendre en compte » et 5% « Associations déconseillées », ces résultats sont semblables à notre étude.

- On note que sur les 72 ordonnances contenant des IAM, 60% des ordonnances ont été prescrites à des femmes, résultat similaire à celui de l'étude du Dr. Keddad A et al (82). La majorité des ordonnances prescrites 76% pour des patients âgés de 30 à 60 ans.

- Les ordonnances contenant les IAM ont totalisé 268 lignes de prescription avec une moyenne de 3,7 lignes prescrites par ordonnances, avec des extrêmes de (2) à (9) lignes par ordonnance. Ce résultat est approximativement semblable à celui retrouvé dans l'étude du centre national de pharmacovigilance de 2001, rapporte quant à elle une moyenne de 3,18 lignes par ordonnance et l'étude PURMA 2006/2007 (84) qui rapporte une moyenne de 2,64 lignes par ordonnance. Aussi, une similitude a été retrouvée avec l'étude de Dr. Keddad A et al, ils ont trouvé que les moyennes de lignes par ordonnance pour les secteurs public et privé ont été respectivement de 3,7 et 4,2 avec des extrêmes de 2 à 10 lignes par ordonnance pour le secteur public vs 2 à 14 lignes par ordonnance pour le secteur privé.

Enfin, les données numériques ont révélé que les femmes sont plus susceptibles d'avoir un effet indésirable qui résulte d'une IAM que les hommes, vu que le nombre de lignes élevé (>5lignes de prescription) et l'âge élevé sont des facteurs de risque de survenue des interactions.

Le nombre faible des ordonnances de notre étude ne nous a pas permis de faire des conclusions mais on peut remarquer que l'ordonnance avec 5 médicaments (polymédication) contient une IAM CI, ce paramètre représente un facteur de risque des IAM. Les associations déconseillées ont été rencontrées dans des ordonnances de 3,5 médicaments, ceci peut être expliqué par le fait que 3 sur 6 de ces ordonnances avec association déconseillée sont issus du même médecin spécialiste en psychiatrie. Une des classes pharmacologiques les plus sujettes à IAM à cause de leur faible IT et de leurs nombreux effets indésirables.

- D'après nos données, les classes les plus incriminées dans les paires d'IAM potentielles sont les anti-HTA, suivies des médicaments anti-acides puis les anticoagulants avec (23) (22) (21) paires respectivement, suivi par la classe des AINS (21) et les neuroleptiques (20) paires.

La classe des médicaments anti-reflux et celle des AINS sont des classes de médicaments banalisés et elles sont consommées généralement sans prescription médicale, ce qui montre l'importance de ce genre d'études qui détecte les IAM. Ceci nous incite à être plus vigilant même avec les médicaments non listés et de conseiller les patients de toujours laisser un intervalle d'au moins 2h entre la prise d'antiacides et la prise des autres médicaments. Les IAM rencontrées pour ces classes sont de niveau PE à AD et donc là vient le rôle du pharmacien d'officine de détecter et de gérer ce genre de risques, ce qui n'était pas possible dans notre cas en raison du caractère rétrospectif de notre étude.

Malgré la masse d'informations inédites et intéressantes qu'on a pu ressortir de notre étude, plusieurs facteurs ont constitué des limites. Le fait que celle-ci n'ait concerné qu'une seule pharmacie, la wilaya de Tipaza en comptant une centaine, de plus les ordonnances recueillies sont extraites du logiciel 'Chiffa' donc notre étude concerne exclusivement les médicaments remboursables. Ajoutons à cela, le fait que l'étude soit rétrospective, n'a pas permis de suivre l'attitude adoptée auprès des prescripteurs ou des malades lorsque des interactions déconseillées ou contre-indiquées ont été identifiées d'où l'intérêt de notre étude prospective.

### 4.3 Partie 3 : Etude prospective des IAMs potentielles au sein des ordonnances

Notre échantillon issu de 61 questionnaires au sein de deux officines, est presque homogène mais avec une légère prédominance féminine (52%).

Nous remarquons que les personnes âgées de plus de 50 ans représente la majorité des malades questionnés (85%) suivi par la classe d'âge entre 30-50ans (10%). Tous ont au moins une maladie chronique.

On note que 36(59%) des patients pratiquent l'automédication avec une prédominance féminine, alors que 41% annoncent ne pas prendre de médicament sans ordonnance. En ce qui concerne les patients qui pratiquent l'automédication, notre résultat semble être différent de l'étude menée par la société Immar Research and Consultancy, de février à mars 2018, l'étude en question s'est intéressée au comportement des Algériens vis-à-vis de leur santé en général et des médicaments en particulier, en ciblant un échantillon représentatif de 2603 personnes issues de 23 wilayas ,a révélé que 52% des personnes ayant consommé des médicaments parmi le panel interrogé ont privilégié l'automédication.

En ce qui concerne l'automédication chez les femmes, notre résultat est approximativement semblable à celui d'une étude, menée par la professeur M.CLARK de l'université de malte, qui confirme que l'automédication serait une pratique nettement plus élevée chez les femmes. Cela est expliqué dans l'étude par le fait que les femmes sont les responsables d'achats dans leurs famille ().

En ce qui concerne l'âge des pratiquants de l'automédication, notre résultat est complètement différent de celui d'une étude réalisée par V. COSTIOU en 2016, qui a trouvé que le recours à l'automédication augmentait progressivement avec l'âge, jusqu'à 63,2% chez les 34-49ans puis déclinait par la suite, à 48,3% chez les 65 ans et plus, cela peut être expliqué par le fait que notre population est composée surtout de personnes âgées ayant des maladies chroniques (85%).

En ce qui concerne les classes pharmacologiques de médicaments les plus achetés dans le cadre de l'automédication, notre résultat est approximativement semblable à celui d'une étude fait par C.PIGNOREL sur 666 personnes qui montre que les médicaments les plus consommés en automédication sont les antalgiques : 84% des personnes, 59% des personnes ont consommé des anti-inflammatoires, 6% des personnes ont consommé des antibiotiques. La forte consommation d'antalgiques et d'antipyrétiques a également été rapportée dans une étude réalisée en 2013, auprès des 391 patients reçus aux urgences médicales des cliniques universitaires de Kinshasa. Les types de médicaments les plus utilisés dans cette étude étaient les analgésiques et antipyrétiques (44%) puis les anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS). Les antibiotiques représentaient 12% des consommations de médicaments en automédication (CHRISTELLE PIGNOREL, automédication et effets indésirables 2014). Il faut signaler que la consommation anarchique des antalgiques peut déclencher des problèmes majeurs de santé à savoir l'insuffisance hépatique et rénale, la même chose pour les

anti-inflammatoires qui peuvent causer des ulcères gastrique et des problèmes cardiovasculaires s'ils sont mal utilisés.

La classe des médicaments antalgiques et celle des AINS sont des classes de médicaments banalisés et elles sont consommées généralement sans prescription médicale, ce qui montre l'importance de ce genre d'études qui détecte les IAM, ce qui nous incite à être plus vigilant même avec les médicaments non listés.

Il faut noter que les antibiotiques ne devaient pas être délivrés sans la présentation d'une ordonnance, cependant c'est une pratique courante au niveau de nos officines. Cette classe ne devant pas être banalisée en raison du développement croissant des résistances microbiennes mais aussi son implication dans de nombreuses IAM comme il a été constaté dans la partie 1 de ce travail.

Selon les réponses collectées, la majorité des patients 45 (75%) ne connaissent pas qu'il existe un risque d'interactions médicamenteuses. Ce résultat peut être expliqué par la confiance totale à la prescription médicale ou encore à la banalisation de la prise de médicaments en automédication. D'autant plus que plusieurs conséquences des IAM sont d'ordre biologique et ne sont pas ressenties rapidement par le patient. Ces résultats sont complètement différents de l'enquête réalisée par LARDJANI F, ABDGHALEM Z en 2021, qui ont trouvé que la majorité des patients (78%) connaissent qu'il existe un risque d'interaction médicamenteuse.

La majorité des patients 42 (69%) âgés de plus de 50ans ne connaissent pas l'existence d'un risque d'interaction entre les médicaments. En comparant ce résultat avec l'étude de LARDJANI F, ABDGHALEM Z, où seulement 3% des patients de plus de 50ans ne connaissent pas l'existence d'un risque d'interaction entre les médicaments. Malgré que cette question soit posée en général (sans précision d'un couple médicament-médicament) mais la plupart des patients âgés souffrant d'au moins une maladie chronique méconnaissent ce risque qui peut être évitable et qui est responsable de morbidité et de mortalité élevées.

On remarque que 52% des ordonnances (32 questionnaires) contiennent des paires d'IAM, alors que 48% ne contiennent pas des paires d'IAM. La totalité des paires d'IAM (54) a été retrouvée chez les patients âgés de plus de 50 ans : population de patients avec au moins une maladie chronique.

La recherche d'IAM faite sur la base de données informatisée Thériaque® a détecté 54 paires d'IAM, ce qui représente une moyenne de 0,89 IAM par ordonnance. Ce résultat est approximativement semblable à celui retrouvé dans l'étude du docteur A.Keddad et al. qui a trouvé

Une moyenne de 0,71 IAM par ordonnance. Ce résultat complètement différent de l'étude rétrospectif réalisé précédemment (partie 2 de ce travail), peut être expliqué par la population ciblée et par le nombre plus faible de la population étudiée.

Sur ces 54 paires d'IAM, le nombre le plus élevé (22) se rencontre chez les patients prenant 4 médicaments traitant leurs maladies chroniques sans compter les médicaments pris dans le cadre de l'automédication.

On note que le nombre de médicaments prescrits va de 1 médicament à un maximum de 10 médicaments. Dans ce dernier questionnaire 4 paires d'IAM ont été détectés, ce qui montre bien que la multiplication de la prise médicamenteuse expose à un risque plus important d'IAM chez un même patient.

Le nombre de paires d'IAM dépasse le nombre de questionnaires aussi pour une prescription de 8 médicaments. Ceci représente un cas de polymédication, facteur de risque important des IAMs.

Les ordonnances contenant les IAM (32 ordonnances) ont totalisés 129 lignes de prescription avec une moyenne de 4.03 lignes prescrites par ordonnances, avec des extrêmes de (2) à (10) lignes par ordonnance.

En ce qui concerne le nombre moyen de lignes par ordonnance, notre résultat est approximativement semblable à celui retrouvé dans l'étude du docteur A.Keddad, où la moyenne était de 4,04 médicaments prescrits par ordonnance avec des extrêmes de 2 à 10 lignes par ordonnance pour le secteur public vs 2 à 14 lignes par ordonnance pour le secteur privé.

Selon les résultats obtenus, la majorité des paires d'IAM 34(63 %) sont des interactions d'ordre pharmacocinétique, alors que 20 (37%) des paires d'IAM sont d'ordre pharmacodynamique. Ceci est tout a fait logique vu que les IAM pharmacocinétiques sont moins prévisibles que les IAM pharmacodynamiques (source 36, 37).

On prend quelques exemples pour bien illustrer les résultats obtenus :

Parmi les IAMs pharmacocinétiques trouvées :

1-levothyroxine+ oméprazole: l'association d'un inhibiteur de la pompe à protons+ hormones thyroïdiennes provoque la diminution de l'absorption des hormones thyroïdiennes, par augmentation du pH intra-gastrique par l'anti sécrétoire, cette interaction est de niveau association déconseillée.

2-Antivitamines K(Acénocoumarol)+inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (Rosuvastatine) : cette association provoque l'augmentation de l'effet de l'Antivitamine K et du risque hémorragique cette interaction est de type pharmacocinétique, de niveau précautions d'emploi.

3-Topique gastro-intestinale (Maalox®) + Médicaments administrés par voie orale : diminution de l'absorption, de certains autres médicaments ingérés simultanément, interaction et de type pharmacocinétique, de niveau précautions d'emploi.

Parmi les IAMs pharmacodynamiques trouvées :

1-Domperidone + sulpiride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes, le niveau de contrainte est contre indiqué. Cette association a été retrouvée chez un patient qui prend du sulpiride en automédication alors que ce médicament nécessite une ordonnance.

2-Captopril (inhibiteur de l'enzyme de conversion) + spironolactone (diurétique épargner de potassium) : cette association provoque l'augmentation de toxicité, par addition des effets hypokaliémiant des 2 substances, cette interaction est de niveau association déconseillée

La majorité des IAM détectés sont de niveau de contrainte « précautions d'emploi » 33 (61%), les IAM de niveau « associations déconseillées » représentent 12%, et malgré un faible nombre de questionnaires 1 paire est de niveau « contre indiqué ».

La paire CI est l'association 'Domperidone + sulpiride' qui expose au risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

A la fin de l'étude prospective, certaines conduites à tenir ont été entreprises chez certains patients quand une IAM de niveau CI ou déconseillée était détectée. Ces conduites à tenir sont inspirées de ...

Voici des exemples d'actions entreprises :

- Devant l'IAM contre-indiquée 'Domperidone + sulpiride', nous avons conseillé le patient de ne pas prendre ces deux molécules ensemble, et qu'il y avait un danger pour sa santé et nous lui avons conseillé d'aller chez le médecin pour lui donner le médicament approprié à son problème.

- Devant l'association déconseillée 'levothyroxine+ oméprazole',

Nous avons conseillé le malade de faire des contrôles clinique et biologique réguliers, et d'éviter de prendre ces deux molécules au même moment de la journée (le matin à jeun).

- Devant l'IAM déconseillée 'diclofenac +celecoxib' et le risque ulcérogène et hémorragique digestif, nous avons

Appelé le médecin, et il nous a appris que le patient ne devait pas commencer à prendre le diclofenac comprimé qu'après avoir terminé toutes les injections de celecoxib.

Notre intervention a été possible en raison de notre installation dans les officines depuis déjà, la manière d'aborder un patient ainsi qu'un confrère est très important pour l'intérêt du patient.

En comparant les trois (3) études que nous avons réalisées (rétrospective, prospective et la comparaison des sources d'information) nous avons obtenu les résultats suivants :

On note que le nombre moyenne de lignes par ordonnance est approximativement semblable dans les deux (2) études prospective et rétrospective 4.03 et 3.7 respectivement, avec des extrêmes allant de 2 à 10 et 2 à 9 respectivement. La moyenne d'IAMs par ordonnance est de 0.89 pour l'étude prospective et de 0.19 pour l'étude rétrospective. Compte tenu de ces résultats on peut déduire que plus le nombre de lignes dans les ordonnances est élevé plus le risque d'IAMs augmente. La nature de la population étudiée, et sa taille a aussi joué un rôle dans les résultats obtenus.

En comparant les niveaux de contrainte des IAM potentielles retrouvées selon les 2 études (rétrospective et prospective) tableau 12, nous pouvons constater que le pourcentage des niveaux de contrainte d'IAMs des deux (2) études est semblable.

**Tableau 17-** comparaison des niveaux de contrainte des IAM retrouvées selon les 2 études (rétrospective et prospective)

Niveau de contrainte	Etude prospective	Etude rétrospective
<b>PC</b>	26%	40%
<b>PE</b>	61%	42%
<b>AD</b>	12%	8%
<b>CI</b>	2%	2%

Selon le thésaurus, la deuxième (2eme) classe avec le plus grand nombre de paires d'IAM après les ATB est la classe des antidouleurs et fièvre (18%) avec (35%) de paires d'IAMs de niveau association déconseillé, la comparaison avec les résultats de l'étude rétrospective suivant : (30%) d'IAM de niveau de contrainte AD sont de la même classe (antidouleur et fièvre). On constate que cette classe est souvent incriminée dans la survenue d'IAMs dangereuses qui peuvent avoir de sérieuses conséquences cliniques, alors que cette classe est souvent utilisée en automédication comme il a pu être constaté dans notre étude prospective 43% des médicament acheté sans ordonnance font partie de cette classe.

# CONCLUSION

Considérée comme une épidémie silencieuse, l'interaction médicamenteuse mérite toute l'attention des médecins et des pharmaciens. Les accidents iatrogènes qui peuvent en résulter sont évitables. Les professionnels de la santé doivent régulièrement actualiser leurs données du fait de la constante évolution des informations relatives à l'innocuité des médicaments.

L'objectif principal de cette thèse était de détecter et d'analyser des IAMs dans le but de leur prévention.

Dans un premier temps, nous avons comparé les 3 sources documentaires : Epocrates, Drugbank, Guide des interactions Prescrire avec le Thésaurus pris comme référence. Au total neuf (9) classes médicamenteuses, les plus utilisées en officine, ont été étudiés. Nous avons constaté que chaque référence présente des avantages et des inconvénients listés sous forme d'une comparaison qualitative. Les discordances de niveau de contrainte d'une même paire d'IAM ont été calculé pour chaque couple de sources.

Ces outils indispensables en pratique, ne sauraient tout de même remplacer l'expertise médicale individuelle et personnalisée. C'est pourquoi nous avons procédé d'abord à une étude descriptive rétrospective afin d'estimer la prévalence de survenue des IAM au sein d'une même ordonnance.

Sur les 423 ordonnances analysée, 73 IAM ont été détectées avec légère prédominance des associations nécessitant des précautions d'emploi (45%). Une association contre indiquée a été rencontrée dans une ordonnance avec 5 lignes de prescription, facteur de risque d'IAM.

Malgré la durée raccourcie de l'étude, 7 ordonnances (10%) contenaient des IAMs dangereuses qui peuvent avoir de sérieuses conséquences cliniques.

Ceci nous a poussé à réaliser une étude prospective pour pouvoir intervenir quand une IAM dangereuse est détectée. Nous avons pu remplir 61 questionnaires-patients sur une période de 12 jours, sur 32 seulement 54 paires d'IAMs ont été détectés avec une moyenne de 0,89 IAM par ordonnance. Toute la population d'étude a au moins une maladie chronique, et ils méconnaissent pour la plupart (75%) le risque d'IAM.

Comme pour l'étude précédente, la majorité des IAM détectés sont de niveau « précautions d'emploi » 33 (61%), les IAM de niveau « associations déconseillées » représentent 12%, et malgré un faible nombre de questionnaires 1 paire est de niveau « contre indiqué ».

Un certain nombre de facteurs de risque a pu être dégagé de cette étude, l'âge élevé des patients (>50 ans), la polymédication, et l'automédication.

A la fin de l'étude prospective, nous sommes intervenus auprès de certains patients quand une IAM de niveau CI ou déconseillée était détectée.

Les objectifs fixés au début de notre travail ont bien été atteint malgré notre souhait d'élargir plus l'étude afin de toucher tous les patients qui visitent les officines où on fait nos stages

respectifs par une démarche plus codifiée. La durée de l'étude raccourcie nous a empêchés d'intervenir auprès de tous les patients.

Au terme de ce travail, nous proposons un certain nombre de suggestions afin de protéger la santé des patients du risque d'interactions médicamenteuses :

- La bonne connaissance des risques théoriques par les médecins et les pharmaciens ainsi que le recours aux outils de gestion des interactions (bases de données, applications, logiciels) se montre nécessaire en pratique.
- Réserver la dispensation des ordonnances aux pharmaciens responsables et assistants pour leurs connaissances pharmaceutiques.
- Prendre le temps avant de dispenser une ordonnance ou de vendre un médicament sans ordonnance de questionner le patient sur son historique médicamenteux afin d'éviter la survenue d'IAM dangereuses ou de le conseiller sur le suivi nécessaire à cette prise médicamenteuse.

# BIBLIOGRAPHIE

## Bibliographie

1. **Mansouri, L.** Les interactions médicamenteuses. *Revue de Médecine Générale et de Famille*. Mars 2017, N°1.
2. **Yang Qiu, Yang Zhang, Yifan Deng, Shichao Liu\*, Member, IEEE, and Wen Zhang\*, Member, IEEE.** *A Comprehensive Review of Computational Methods for Drug-drug Interaction Detection*. [IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics] s.l. : University of Saskatchewan., 2021.
3. **Amine, DAOUDI Mohamed.** Interactions médicamenteuses des grandes classes thérapeutiques et exemples de cas cliniques., Université Mohammed v- Rabat, thèse de pharmacie : s.n., 2018.

4. **ING LORENZINI, Kuntheavy, et al.** *Quel programme informatique de détection des interactions de détection des interactions médicamenteuses néfastes ?* . s.l. : Revue médicale suisse,, 2012. vol. 8, no. 358, p. 1978-82.
5. —. *Quel programme informatique de détection des interactions médicamenteuses ?* s.l. : Revue médicale suisse, 2012. Vol 8 no 358 p. 1978-82.
6. **Bourin, Michel.** *Pharmacologie générale et pratique.* 1999. 3<sup>ème</sup> édition.
7. <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament/74-absorption> . Consulté le 03-06-2022. [En ligne] [Citation : 03 06 2022.]
8. **Talbert, Marc.** *Guide pharmaco.* paris : LAMARRE, 2006. 7<sup>ème</sup> édition.
9. **Wepierre, Jacques.** , *Pharmacologie générale et moléculaire, MASSON, Paris, 1981.* Paris : MASSON, 1981.
10. **Thomas, Boulanger.** *les formes pharmaceutiques et les voies d'administration.* 2014.
11. **MassonElsevier.** *Le Hir, Pharmacie galénique Bonnes pratiques de fabrication des médicaments.* 2009. 9<sup>ème</sup> édition.
12. **Michaël.** *pharmacologie médicale.* 2010. 4<sup>ème</sup> édition.
13. **Currie, Geoffrey M.** *Introduction to Pharmacokinetics.* USA : s.n., 2018.
14. **Djewe, Denis Wouessi et al.** *formes galéniques et voies d'administration : introduction.* université de Grenoble,France : s.n., 2012.
15. **Talbert, Marc.** *Guide pharmaco.* Paris : LAMARRE, 2001. 4<sup>ème</sup> édition.
16. **Lechat, Philippe.** *Pharmacologie.* Paris : s.n., 2007.
17. **Gazengel, Jean-Marie.** *le préparateur en pharmacie, TEC & DOC.,* paris : s.n., 2001.
18. **.Neal, Michael J.** *pharmacologie médicale.* 2017. 6<sup>ème</sup> édition.
19. **Lagier, Georges.** *pharmacologie fondamentale et clinique.* 2011. 7<sup>ème</sup> édition, 2011..
20. **Lullmann, Heinz.** *Pharmacologie générale.* Paris : s.n., 2017. 5<sup>ème</sup> édition.
21. **Interaction médicamenteuse.** *wikipedia.* [En ligne] 26 juillet 2021. [Citation : 06 05 2022.] [https://fr.wikipedia.org/wiki/Interaction\\_m%C3%A9dicamenteuse](https://fr.wikipedia.org/wiki/Interaction_m%C3%A9dicamenteuse).
22. **Elisabeth Veyriac, avec Sophie Pilon.** *Le Guide 2016 “Éviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses Comprendre et décider”.* Paris France : Mieux Prescrire, 2016.
23. **Mathieu, Nathalie.** *interactions médicamenteuses: de la théorie à la réalité.* 2018.
24. **S., FERRY.** *L'usage du médicament.* Paris : Technique & Documentation : s.n., 2000. 641p.
25. **GIROUD JP, MATHE G, MEYNIEL G.** *Pharmacologie clinique : bases de la thérapeutique. 2<sup>ème</sup> édition.* Paris : Expansion scientifique française , 1988. .2352p..

26. synergie médicamenteuse. *larousse.fr*. [En ligne] [Citation : 21 06 2022.] [https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/synergie\\_m%C3%A9dicamenteuse/16417](https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/synergie_m%C3%A9dicamenteuse/16417).
27. Risque des médicaments. *PHarmacomédical*. [En ligne] CNPM Plan du site - Réalisation Internet Bordeaux, 2022 . [Citation : 24 06 2022.] <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/risque-des-medicaments/50-interactions-medicamenteuses>.
28. Amel Ahmane, Hocine Gacem, Karim Boulesbiaat, Meriem Boulelli. *Les interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique :des mécanismes à l'importance clinique*. 2014.
29. Risque des médicaments. *pharmacomedicale*. [En ligne] Site modifié le 27/01/2022. . [Citation : 24 04 2022.] <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/risque-des-medicaments/50-interactions-medicamenteuses>.
30. Sophie, Joukoff. *nouvelles recommandations sur les études pharmacocinétiques d'interactions médicamenteuses*. France : université de Toulouse III, 2016.
31. JP, Labaune. *Pharmacocinetique, principes fondamentaux*. s.l. : Masson, 1984.
32. Tanakah, Matsumoto k, Ueano k, et al. *Effect of clarithromycin on steady(state digoxin concentrations*. s.l. : ANN phrmacother, 2003. p. 37 : 178.
33. Duval, Manon. *interaction et importance de la pharmavigilance dans le suivi et l'amélioration des données sur les interactions médicamenteuses*. France : s.n., 2017.
34. Frédérique, FENNETEAU. *Prédiction des impacts pharmacocinétiques des interactions médicamenteuses impliquant les CYP3A et les glycoprotéines-p : Développement de modèles physiologiques et analyse de sensibilité*. s.l. : université de Montréal, 2009.
35. Amine, DAOUDI Mohamed. *Interactions médicamenteuses des grandes classes thérapeutiques et exemples de cas cliniques*,. 2018.
36. Inducteur enzymatique. *vulgaris-medical.com*. [En ligne] 1 déc. 2017. [Citation : 23 06 2022.] <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/inducteur-enzymatique>.
37. Inhibitions enzymatiques . *pharmacomedicale*. [En ligne] 05 12 2022. [Citation : 21 06 2022.] <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/les-sources-de-variabilite-de-la-reponse-au-medicament/45-variabilites-pharmacocinetiques/101-inhibitions-enzymatiques>.
38. *INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :de la théorie à la pratique*. CHUSart Tilman, Belgique. : Département de Médecine, 2006.
39. *wikimedi*. [En ligne] Tiré des notes de cours de Mme Hélène Bachelard, Ph.D. , 11 novembre 2020. [Citation : 03 06 2022.] [https://wikimedi.ca/index.php?title=ULaval:MED-1201/Pharmacologie&mobileaction=toggle\\_view\\_desktop#Classification\\_des\\_Rx](https://wikimedi.ca/index.php?title=ULaval:MED-1201/Pharmacologie&mobileaction=toggle_view_desktop#Classification_des_Rx).
40. Diézi, T. Buclin J. Biollaz J. *Transports rénaux de médicaments : mécanismes et potentiel d'interactions*. Suisse : Médecine&Hygiène 2476, 31 mars 2004.
41. MOULIN M, COQUEREL A. *Pharmacologie*. s.l. : MASSON, 2000. 2EME ED.

42. Bruno Charpiat<sup>1, 2</sup>, Benoit Allenet<sup>2,3</sup>, Renaud Roubille<sup>2,4</sup>, Laurence Escofier<sup>2,5</sup>. *Facteurs à prendre en considération pour la gestion des interactions médicamenteuses en pratique clinique*. 2017.
43. BONNABRY, Dr. Pascal. *Les interactions médicamenteuses Injections de rappel*. [Société de Pharmacie du Canton de Genève] Genève : s.n., 2001.
44. Latifa, Lekhdar. *Interactions médicament/aliment : Bases scientifiques et conseils pratiques*. [thèse de pharmacie] s.l. : université Mohammed v-Rabat, , 2012.
45. Alekski Tornio 1, 2 Anne M. Filppula Mikko Niemi and Janne T. Backman. *Clinical Studies on Drug–Drug Interactions Involving Metabolism and Transport:Methodology, Pitfalls, and Interpretation*. [CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS | VOLUME 105 NUMBER 6] June 2019.
46. THORIR D. BJORNSSON, JOHN T. CALLAGHAN, HEIDI J. EINOLF, VOLKER FISCHER, LAWRENCE GAN, SCOTT GRIMM, JOHN KAO, S. PETER KING, GERALD MIWA, LAN NI, GONDI KUMAR, JAMES MC LEOD, R. SCOTT OBACH, STANLEY ROBERTS, AMY ROE, ANITA SHAH, FRED SNIKERIS et autres. *THE CONDUCT OF IN VITRO AND IN VIVO DRUG-DRUG INTERACTION STUDIES: APHARMACEUTICAL RESEARCH AND MANUFACTURERS OF AMERICA (PhRMA) prespective*. March 19, 2003.
47. Virginia (Ginny) Schmith. Drug-Drug Interaction (DDI) Studies in Clinical Pharmacology. *nuventra.com*. [En ligne] New Media Campaigns. . [Citation : 28 04 2022.] <https://www.nuventra.com/services/pharmacokinetics-pharmacodynamics/drug-drug-interaction-studies/>.
48. FDA. *Clinical Drug Interaction Studies Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry*. [Clinical Pharmacology] s.l. : Food and Drug Administration, January 2020.
49. Claude, Nancy, Goldfain-Blanc, Françoise et Guillouzo, André. *La place des méthodes in silico, in vitro, in omic dans l'évaluation de la sécurité des médicaments*. (Paris) : Med Sci , 15 January 2009. Volume 25, Number 1.
50. Méthode(s) d'imputabilité d'un effet indésirable à un médicament. *pharmacomedicale.org*. [En ligne] 24 11 2016. [Citation : 29 04 2022.] [https://pharmacomedicale.org/images/desc2016/Methodes\\_dimputabilite\\_-\\_DES\\_Pharmaco\\_Med\\_-\\_24112016.pdf](https://pharmacomedicale.org/images/desc2016/Methodes_dimputabilite_-_DES_Pharmaco_Med_-_24112016.pdf).
51. Ghada Miremont-Salamé, Hélène Théophile, Françoise Haramburu, Bernard Bégaud. *Imputabilité en pharmacovigilance : de la méthode française originelle aux méthodes réactualisées*. CHU de Bordeaux, : Service de pharmacologie médicale, centre de pharmacovigilance,, 21 novembre 2015.
52. Gonce, Lise-Caroline. *Le rôle du pharmacien dans les interactions médicamenteuses : cas pratiques en gériatrie*. 2011.
53. Santiago Vilar<sup>1, 2\*</sup>, Eugenio Uriarte<sup>2</sup>, Lourdes Santana<sup>2</sup>, Nicholas P. Tatonetti<sup>1</sup>, Carol Friedman<sup>1</sup>. Detection of Drug-Drug Interactions by Modeling. *PLOS ONE.ORG*. [Online] 2013. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0058321>.

54. Yang, Haodong Yang et Christopher C. *Harnessing Social Media for Drug-Drug Interactions Detection*. 2013.
55. *les etudes cliniques en 20 quistions*. 2011.
56. FDA Adverse Event Reporting System. *wikipedia*. [En ligne] [Citation : 2022 04 30.] [https://en.wikipedia.org/wiki/FDA\\_Adverse\\_Event\\_Reporting\\_System](https://en.wikipedia.org/wiki/FDA_Adverse_Event_Reporting_System).
57. Comment notifier un effet indésirable. *adrreports.eu*. [En ligne] EMA, 2022. [Citation : 30 04 2022.] [https://www.adrreports.eu/fr/report\\_side\\_effect.html](https://www.adrreports.eu/fr/report_side_effect.html).
58. E. Roux<sup>1</sup>, F. Thiessard<sup>2</sup>, A. Fourrier<sup>2</sup>, B. Bégau<sup>2</sup> and P. Tubert-Bitter<sup>1</sup>. *Spontaneous Reporting System Modelling for Data Mining Methods Evaluation in Pharmacovigilance*. 2016.
59. SantéNet TNO. *Ministère de la Santé et des Services sociaux* . [En ligne] <https://www.hss.gov.nt.ca/fr/services/sant%C3%A9net-tno/dossiers-m%C3%A9dicaux-%C3%A9lectroniques>.
60. *Les dossiers médicaux électroniques améliorent-ils la qualité des soins?* [Vol 61] s.l. : Canadian Family Physician • Le Médecin de famille canadien, octobre 2015 .
61. Dossier médical partagé. *Wikipedia*. [En ligne] 2 avril 2022. [Citation : 1 05 2022.] [https://fr.wikipedia.org/wiki/Dossier\\_m%C3%A9dical\\_partag%C3%A9#Objectifs](https://fr.wikipedia.org/wiki/Dossier_m%C3%A9dical_partag%C3%A9#Objectifs).
62. Adam Wright 1 2 3, Skye Aaron 4 , Diane L Seger 4 5 , Lipika Samal 4 6 5 , Gordon D Schiff 4 6 5 , David W Bates. *Reduced Effectiveness of Interruptive Drug-Drug Interaction Alerts after Conversion to a Commercial Electronic Health Record* . Boston, MA, USA : Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, , 2018 May 15.
63. BUXERAUD, Olivier NAVES Michel DEYSSON Jacques. *Le résumé des caractéristiques du produit au cours du temps*. 5 rue Gustave-Flaubert, France : Faculté de pharmacie, février 2016.
64. Lechat, Philippe. *Les bases pharmacologiques de la thérapeutique. Analyse pharmacologique du résumé des caractéristiques d'un produit ( le « RCP ») pour le thérapeute*. Paris, France : Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux de l'AP-HP, , 13 janvier 2015.
65. Résumé des caractéristiques du produit. *Wikipedia*. [En ligne] 22 septembre 2021. [Citation : 03 05 2022.] [https://fr.wikipedia.org/wiki/R%C3%A9sum%C3%A9\\_des\\_caract%C3%A9ristiques\\_du\\_produit#Source\\_neutre](https://fr.wikipedia.org/wiki/R%C3%A9sum%C3%A9_des_caract%C3%A9ristiques_du_produit#Source_neutre).
66. Dictionnaire Vidal. *wikipedia*. [En ligne] 10 avril 2022. [Citation : 04 05 2022.] [https://fr.wikipedia.org/wiki/Dictionnaire\\_Vidal](https://fr.wikipedia.org/wiki/Dictionnaire_Vidal).
67. Compendium suisse des médicaments. *Wikipedia*. [En ligne] [Citation : 5 5 2022.] [https://fr.wikipedia.org/wiki/Compendium\\_suisse\\_des\\_m%C3%A9dicaments](https://fr.wikipedia.org/wiki/Compendium_suisse_des_m%C3%A9dicaments).
68. Drug-Reax. *uts.edu.au*. [En ligne] [Citation : 05 05 2022.] [https://search.lib.uts.edu.au/discovery/fulldisplay/alma991001040579705671/61UTS\\_INST:61UTS](https://search.lib.uts.edu.au/discovery/fulldisplay/alma991001040579705671/61UTS_INST:61UTS).

69. Drugs.com. *wikipedia*. [En ligne] [Citation : 5 5 2022.]  
<https://en.wikipedia.org/wiki/Drugs.com>.
70. Frédéric LALANNE a, Pierrick BEDOUCH b,c,1 , Cyril SIMONNET Vincent DEPRAS et al. *Visualizing Food-Drug Interactions in the Thériaque Database*. 2021. 0.3233/SHTI210159.
71. THériaque. *Thériaque*. [En ligne] [Citation : 6 5 2022.] [theriaque.org](http://theriaque.org).
72. wikipedia. [fr.wikipedia.org](https://fr.wikipedia.org/wiki/DrugBank). [En ligne] <https://fr.wikipedia.org/wiki/DrugBank>.
73. DRUGBANK ONLINE. *drugbank*. [En ligne] [Citation : 6 5 2022.]  
<https://go.drugbank.com/about>.
74. *Le Guide 2008 : Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses – Comprendre et décider*. [La Revue Prescrire 2007] 2008. 27(suppl. 290). 210p.
75. Interactions médicamenteuses : de quoi parle-t-on ? [En ligne] [Citation : 13 5 2022.]  
<https://www.soulager-les-douleurs.fr>.
76. Drug Interaction Checker. *Drugbank.com*. [En ligne] [Citation : 13 5 2022.]  
<https://go.drugbank.com/drug-interaction-checker>.
77. thériaque analyse. *thériaque* . [En ligne] [Citation : 13 5 2022.]  
[https://www.theriaque.org/apps/interaction/itr\\_ordonnance.php?id\\_page=4&rd\\_profil=0&list\\_tanche\\_age=&rd\\_sexe=&list\\_age\\_enfant=0&list\\_poids\\_enfant=0&list\\_age\\_nourisson=0&list\\_poids\\_nourisson=0&list\\_age\\_nouveau\\_ne=0&list\\_poids\\_nouveau\\_ne=0&list\\_femme=0&lis](https://www.theriaque.org/apps/interaction/itr_ordonnance.php?id_page=4&rd_profil=0&list_tanche_age=&rd_sexe=&list_age_enfant=0&list_poids_enfant=0&list_age_nourisson=0&list_poids_nourisson=0&list_age_nouveau_ne=0&list_poids_nouveau_ne=0&list_femme=0&lis).
78. Drug Interaction Report. *Drugs*. [En ligne] [Citation : 13 05 2022.]  
[https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug\\_list=1013-0,167-0&types%5B%5D=major&types%5B%5D=minor&types%5B%5D=moderate&types%5B%5D=food&types%5B%5D=therapeutic\\_duplication&professional=1](https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=1013-0,167-0&types%5B%5D=major&types%5B%5D=minor&types%5B%5D=moderate&types%5B%5D=food&types%5B%5D=therapeutic_duplication&professional=1).
79. j. Doucet, MD, 'f P. Chassagne, MD,' C. Trivalle, MD, "t 1. Landrin, MD,' M. D. Pauty et al. *Drug-Drug Interactions Related to Hospital Admissions in Older Adults: A Prospective Study of 1000 Patients*. 14-16 April 1994.
80. Matthijs L Becker PharmD 1, 2 , Marjon Kallewaard PhD 2 , Peter WJ Caspers PharmD2 , et al. *Hospitalisations and emergency department visits due to drug–drug interactions: a literature reviewy*. 11 December 2006.
81. Cossin., Sébastien. *Interactions médicamenteuses : données liées et applications. Médecine humaine et pathologie*. 2016. [ffdumas-01442668](https://doi.org/10.1016/j.annepid.2016.04.001).
82. Abdellatif Keddad1, Hocine Gacem2,3, Amine Aissaoui4, Miloud Kaddar5. *Les interactions médicamenteuses en officine : analyse rétrospective de 2801 prescriptions*. [Med Sci 2015;2(2):133-136] Batna : s.n., 2015.
83. M.Razgallah Khrouf(1)(2), A.Gnaoui (1), D.Cherif(1)(2), N.Hili, (1), L.Kamoun(1), S.Zaibi(1), T.Timoumi(1), M.Guerfali(1). *Interactions médicamenteuses : Etude rétrospective des interactions médicamenteuses dans un hôpital multidisciplinaire en Tunisie : A propos de 1200 ordonnances*. . [Service Pharmacie] Hôpital La Rabta, Tunis. : Département de pharmacologie, Faculté de Pharmacie de Monastir, Tunisie., Juin 2011.

84. A., Helali. *Promouvoir l'usage rationnel des médicaments dans les pays.* In : OMS, dir. *Séminaire sur les politiques pharmaceutiques.* Genève : s.n., 15-19 avril 2013.
85. Biotransformation. *Pharmacomedicale.* [En ligne] [Citation : 03 06 2022.] <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament/72-biotransformations>.
86. M., NEAL. *Pharmacologie médicale. 2ème édition.* [105p.] Paris Bruxelles : : De Boeck Université , 2003. .
87. *Médicaments. 2ème édition.* Rueil-Malmaison : Groupe Liaisons Santé : Collection Le Moniteur Internat., 2002. 779p. [2e éd.];6)..
88. Leparisien.fr. [En ligne] <https://www.leparisien.fr/societe/sante-10-000-deces-par-an-dus-a-une-mauvaise-utilisation-des-medicaments-22-03-2018.php>. Consulté le 08-05-2021..
89. Le cytochrome P450. *sofia.medicalistes.fr.* [En ligne] 09 02 2012. [Citation : 03 06 2022.] <https://sofia.medicalistes.fr/spip/spip.php?article465>.
90. collaborateurs, Le blanc PP. Aiache JM. Besner JG. Buri P. Lesne M et. *traité de biopharmacie et de pharmacocinétique.* Montréal : Vigot : s.n., 1990.
91. BOURIN M, JOLLIET P. *Pharmacologie générale et pratique. 3ème édition.* Paris : Ellips-Marketing, 1999. 142p..
92. a, Baxter K et. *General considerations and an outline survey of some : Eighth edition.* London : Pharmaceutical Press, 2008.
93. P., ALLAIN. *Pharmacologie : les médicaments. 3ème édition.* Bouchemaine : s.n., 2000. . 501p.
94. ING LORENZINI, Kuntheavy, et al. *Quel programme informatique de détection des interactions.*
95. Virginia (Ginny) Schmith. *Drug-Drug Interaction (DDI) Studies in Clinical Pharmacology.* *nuventra.com.* [En ligne] New Media Campaigns. [Citation : 28 04 2022.] <https://www.nuventra.com/services/pharmacokinetics-pharmacodynamics/drug-drug-interaction-studies/>.

## Résumé

Les interactions médicamenteuses (IAM) sont nombreuses et en constante augmentation, au fur et à mesure de l'apparition de nouvelles molécules sur le marché, de la large utilisation au sein de la population et/ou de la polymédication. Même si bon nombre d'IAM n'ont qu'un impact anodin sur le patient, d'autres sont à l'origine d'une augmentation des effets indésirables, de l'hospitalisation, et de la morbi-mortalité.

La détection et la gestion des interactions médicamenteuses est un des rôles du pharmacien.

Dans ce sens et afin de limiter ce phénomène, nous avons d'abord comparé les sources documentaires et informatisées « Epocrates » « DrugBank » « Guide Prescrire » avec le référentiel « Thésaurus » en se basant sur des critères qualitatifs et quantitatifs. On a conclu que la base de donnée Thériaque®, alimentée par le thésaurus, est la source la mieux adaptée la pratique officinale vu la similarité des médicaments contenus dans la base de données, sa facilité d'utilisation ainsi que la proposition de conduites à tenir.

Puis, nous avons essayé mettre en évidence ce qui se passe sur le terrain en réalisant deux (2) études. Rétrospective descriptive : sur un total de 423 ordonnances ; la recherche des IAM sur la base de données « THERIAQUE® » a permis de détecter 73 IAM avec une moyenne de 0,19 IAM par ordonnance. Nous avons constaté que l'âge et la polymédication sont des facteurs de risques éminents de survenue des interactions. Une association contre indiquée a été rencontrée dans une ordonnance avec 5 lignes de prescription.

Ajoutons à cela, l'automédication qui devient de plus en plus courante en pharmacie en raison de la méconnaissance des patients et la banalisation par les pharmaciens, D'après nos données, les classes les plus incriminées dans les IAMs sont les anti-HTA, suivies des médicaments anti-Reflux puis les anticoagulants avec (23) (22) (21) paires respectivement, suivi par la classe des AINS (21) et les neuroleptiques (20) paires, La classe des médicaments anti-reflux et celle des AINS sont des classes de médicaments banalisés et elles sont consommées généralement sans prescription médicale, ce qui montre l'importance de ce genre d'études qui détecte les IAM.

La deuxième étude prospective réalisée du 31-05-2022 au 12-06-2022, au sein de deux officines, une au niveau de Blida et l'autre à Tipaza a commencé par l'élaboration d'un questionnaire-patient puis à l'analyse des interactions potentielles au sein de ce dernier. Cette étude a permis de détecter plus d'IAM (54 IAM dans 61 questionnaires) que l'étude rétrospective avec une moyenne de 0,89 IAM par questionnaire. Comme pour l'étude précédente, la majorité des IAM détectés sont de niveau « précautions d'emploi » 33/54 (61%), et malgré un faible nombre de questionnaires 1 paire est de niveau « contre indiqué ».

En effet, elle confirme les résultats précédents concernant les facteurs de risques. Enfin nous avons constaté que la majorité des patients 45 (75%) ne connaissent pas qu'il existe un risque d'interactions médicamenteuses. Certaines interventions ont pu être faites auprès de patients chez qui une IAM dangereuse a été détectée.

## Abstract

Drug-drug interactions (AMI) are numerous and constantly increasing, as new molecules appear on the market, wide use among the population and/or polymedication. Although many DDIs have only a trivial impact on the patient, others are the cause of an increase in adverse

effects, hospitalization, and morbidity and mortality. The detection and management of drug interactions is one of the roles of the pharmacist.

In this sense, in order to limit this phenomenon we first compared the documentary and computerized sources "Epocrates" "DrugBank" "Guide Prescrire" with the "Thesaurus" reference base based on qualitative and quantitative criteria. We concluded that the Thériaque® database, supplied by the thesaurus, is the source best suited to pharmacy practice, given the similarity of the drugs contained in the database, its ease of use as well as the mention of the management and the actions to be taken.

Then, we tried to highlight what is happening really by carrying out two (2) DDIs on the "THERIAQUE®" database made it possible to detect 73 DDIs with an average of 0.19 AMIs per prescription. We found that age and polypharmacy are prominent risk factors for the occurrence of interactions. A contraindicated combination was encountered in a prescription with 5 lines of prescription.

Add to this, self-medication which is becoming more and more common in pharmacies due to patient ignorance and trivialization by pharmacists. According to our data, the classes most incriminated in DDIs are anti-HBP, followed by anti-Acids drugs then anticoagulants with (23) (22) (21) pairs respectively, followed by the class of NSAIDs (21) and neuroleptics (20) pairs, The class of anti-acids drugs and that of NSAIDs are commonplace classes of drugs and they are generally consumed without medical prescription, which shows the importance of this kind of study which detects DDIs.

The second prospective study carried out from 31-05-2022 to 12-06-2022, within two pharmacies, one at Blida and the other at Tipaza began with the development of a patient questionnaire then at the analysis of potential interactions within it. This study detected more DDIs (54 AMI in 61 questionnaires) than the retrospective study with an average of 0.89 DDI per questionnaire. As for the previous study, the majority of DDIs detected are at the "precautions for use" level 33/54 (61%), and despite a low number of questionnaires, 1 pair is at the "contraindicated" level.

Indeed, it confirms the previous results concerning the risk factors. Finally we found that the majority of patients 45 (75%) do not know that there is a risk of drug interactions. Some interventions have been made with patients in whom a dangerous DDI has been detected.

