Université Catholique de Louvain, UCL
Master complémentaire en médecine générale
Année académique 2014-2015

Travail de fin d'étude, TFE

Interactions médicamenteuses fréquentes en médecine générale:

Une étude rétrospective sur une pratique de groupe

Dr FRIZ Jessica

Promoteur :

Dr BEUKEN Guy

REMERCIEMENTS

JE TIENS A REMERCIER

Pour leur passion transmise, leur confiance, leur apport scientifique et humain durant la préparation de ce travail mais, également, durant ces deux belles années d'assistanat

Mon promoteur et superviseur, Dr Guy BEUKEN

Ma maître de stage, Dr Anne GILLET

Mes superviseurs Dr Thomas DE CARTIER et Dr Sandrine BRUTSAERT

Pour sa présence, son soutien, ses relectures, son amitié enrichissante

Ma co-assistante Dr Camille DEROUINEAU

Pour leur soutien, leur patience et leur travail

Zosia, Cécile, Boris et Daphné

Pour leur avis d'expert

Mme Cécile Lescrainier, experte en pharmacovigilance à l'AFPMS

Mr Luc Van Snick, expert en pharmacie à l'APB

Mme Laurence Boes, experte en pharmacie clinique au CHR Namur

Mme Anne-Sophie Larock, experte en pharmacie clinique aux Cliniques Universitaires de Mont-Goddine

Pour leur séminaire loco-régional dynamique et pédagogique

Dr Alain-François BLEECKX et Dr Thomas ORBAN

Pour leur participation à l'étude et leur inspiration

Les patients

Pour leur soutien infaillible, leur amour, leur compréhension et leur apport à la réalisation de ce travail de fin d'étude

Ma famille (et une mention particulière « al babbo »!), y compris mon compagnon Yvan, ma belle-sœur Laura et ma belle- mère Dr Catherine ARENDT

ABREVIATIONS

ACO – Anticoagulation orale/anticoagulants oraux

AFMPS – Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (anciennement AFSSAPS)

AFSSAPS –Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (actuellement AFMPS)

ANSM- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

APB – Association Pharmaceutique Belge

ASA – Acide Acétylsalicylique – Aspirine

AVC – Accident vasculaire cérébral

AVK – Anti-vitamines K

CBIP - Centre Belge d'Information Pharmaceutique (répertoire commenté des médicaments)

CIVD – Coagulation Intra- Vasculaire Disséminée

CYP – Cytochrome

ECG- Électrocardiogramme

EI - Effet Indésirable

EMA - Agence Européenne des Médicaments

Epocrates :

- *Avoid* : association contre-indiquée
- *Caution* : association potentiellement dangereuse, considérer une modification de traitement
- *Monitoring* : association à risque, surveiller le patient

FA – Fibrillation Auriculaire

FDA – Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (Food and Drug Administration)

GGT – Gamma-GT ou glutamyltranspeptidases

GPT – Alanine aminotransférase ou ALAT

H (Anti-récepteurs) – Anti histaminiques 1 (ex cétirizine), 2 (ex ranitidine)

HBPM – Héparine de Bas Poids Moléculaire

IM - Interaction Médicamenteuse

IMAO – Inhibiteur de la MonoAmine Oxydase

INAMI – Institut National d'Assurance Maladie- Invalidité

INR- International Normalized Ratio

LRP- La Revue Prescrire

Lexi-Interact :

- A : Pas d'interaction connue
- B : Pas d'action nécessaire
- C : Monitoring nécessaire
- D : Considérer une modification de traitement
- E : Interaction à éviter

MHRA- Agence britannique de réglementation des produits de santé et des médicaments (Medecines and Healthcare Products Regulatory Agency)

MRS – Maison de Repos et de Soins

PD - Pharmacodynamique

PK – Pharmacocinétique

P-gp - Glycoproteine-P

SCA - Syndrome Coronarien Aigu

SIADH- Syndrome de Sécrétion Inappropriée de l'Hormone Anti-Diurétique

SNC- Système Nerveux Central

SSRI – Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine (ISRS)

Stockley's Drug Interactions :

- ☒ : (éviter) danger vital, contre-indication d'association
- (!) : (attention) association potentiellement dangereuse. Ajuster les doses et surveiller le patient
- *(?)* : association douteuse, en informer le patient et le surveiller
- ☑ : (ok) pas d'interaction cliniquement significative
- / : association non retrouvée

ABSTRACT

Ce travail a pour but de mettre en évidence les interactions médicamenteuses (IM) qui surviennent dans le traitement de nos patients polymédiqués, afin de repérer celles qui sont fréquentes, dangereuses et méconnues.

Tout d'abord, un rappel théorique et épidémiologique permettra de clarifier la notion d'IM. Ensuite, une analyse sur le traitement de 64 patients, issus d'une pratique de groupe à Schaerbeek, sera réalisée à l'aide de l'outil informatique de détection des IM *Epocrates*. Le travail de mise en évidence d'IM nous amènera à une discussion plus approfondie sur certaines interactions dont l'enjeu semble particulièrement important. À ce sujet, une recherche dans la littérature sera effectuée et, si cette dernière ne suffira pas, des experts seront interrogés. En fin de travail, une étude des outils de détection des IM, visera à mettre en évidence l'outil le plus performant et pratique d'utilisation pour des médecins généralistes.

En conclusion, nous aurons confirmé que les IM sont nombreuses dans la population polymédiquée utilisée comme échantillon. Ces IM se révéleront parfois prévisibles et rarement contre-indiquées. Ainsi, la vigilance lors d'une modification de traitement, l'utilisation d'outils de détection appropriés et la coopération au sein d'une équipe pluridisciplinaire seront proposés comme moyen de contribution à une meilleure gestion des IM en médecin générale.

Mots Clés

Interaction médicamenteuse, médecine générale, polymédication, effets indésirables médicamenteux, épidémiologie, pharmacocinétique, outil de détection des interactions médicamenteuses.

I. INTRODUCTION

Les interactions médicamenteuses (IM) surviennent lors de l'association de plusieurs médicaments, par modification de l'action d'un médicament par un autre. Certaines interactions sont souhaitées, d'autres par contre, peuvent augmenter un effet indésirable, neutraliser un effet thérapeutique ou décompenser une pathologie préexistante [1].

Au cours de mes deux années d'assistanat à Schaerbeek dans une pratique de groupe issue d'une association de quatre médecins généralistes, j'ai moi-même été confrontée à plusieurs reprises à la problématique des IM.

Afin d'illustrer cela, voici trois exemples issus de mon expérience:

Mme R. a 23 ans. Elle me consulte afin que je lui prescrive un anti-malarique en vue d'un voyage en Afrique. Elle est actuellement sous escitalopram (Sipralexa®) pour une dépression. Après quelques recherches dans le *Répertoire commenté des médicaments (CBIP)* [2] et dans l'ouvrage *Stockley's Drug Interactions* [3], j'opte pour une prophylaxie par doxycycline. J'apprends en effet qu'une association à la méfloquine (Lariam®) constitue un risque d'arythmie (par allongement du QT) et que l'efficacité de l'atovaquone / proguanil (Malarone®) est diminuée par l'association à l'escitalopram.

Un deuxième cas rencontré cette fois en visite à domicile est celui de Mme S. qui a 55 ans, qui est sous carbonate de calcium, vitamine D et antiacide (Gaviscon®) et qui me consulte pour une infection urinaire haute. Je suis surprise de voir que le pharmacien lui recommande d'espacer les prises de carbonate de calcium (présent aussi dans l'antiacide, mais en quantité insignifiantes, 187,5 mg) et de ciprofloxacine (2 heures avant ou 6 heures après le calcium) que je lui prescris.

Enfin, Mr D., 82 ans, est sous acénocoumarol pour une fibrillation auriculaire. L'INR est habituellement stable et dans les normes (entre 2 et 3), sauf ce jour où il est abaissé à 1,4. En recherchant une explication dans son traitement je trouve l'arrêt récent (il y a deux semaines) d'amiodarone. Or, ce dernier peut interférer avec l'acénocoumarol et provoquer une modification de l'INR (en particulier entre 2 et 7 semaines après instauration ou retrait du médicament) [3].

Ces exemples font partie de notre quotidien. Sur 100 patients, un effet indésirable lié aux IM survient tous les jours [4].

En 2002, une étude réalisée dans des hôpitaux anglais a montré que les IM sont responsables de **1,1%** des hospitalisations et de **16,5%** des admissions pour effets indésirables [5] [6]. Or certaines de ces interactions pourraient être évitées : une étude marseillaise révèle que, parmi les effets indésirables par IM, **90,6%** sont d'ordre pharmacodynamique et pourraient être anticipés [7].

En tant que médecin généraliste, nous renouvelons et modifions chaque jour le traitement de nos patients. Par ces gestes simples, nous participons aux risques d'effets indésirables par IM et c'est la raison pour laquelle j'ai décidé de réaliser un travail sur ce sujet.

Mon TFE réalise une étude rétrospective sur le traitement médicamenteux de patients d'une pratique de médecine générale en essayant de répondre aux questions suivantes :

1. Y a-t-il des IM dans le traitement de nos patients?
2. Quelles sont les interactions les plus fréquentes ?
3. Quelles sont les interactions dangereuses ?
4. Quelles sont les interactions où la balance bénéfices-risques est, néanmoins, favorable à l'association?
5. Comment éviter les IM ? Existe-t-il un outil pratique afin de limiter les IM ?

L'objectif est de mettre en évidence des interactions méconnues mais fréquentes dans notre pratique, de mieux comprendre les IM auxquelles le médecin généraliste est confronté chaque jour, en proposant, in fine, des démarches simples afin de les détecter et de les prévenir.

Avant d'entrer dans la description de l'étude et dans l'analyse des résultats, voici un bref rappel théorique et épidémiologique des IM.

1. Rappel théorique

[1] [2] [6] [8] [9] [10][11][12] [13] [14]

Une IM est la modification de l'effet pharmacologique d'un médicament par un autre. Deux mécanismes sont possibles : pharmacodynamique et pharmacocinétique.

Le risque d'effet indésirable d'une IM dépend du patrimoine génétique de chaque individu et est augmenté chez le patient âgé de plus de 65 ans ou en cas de polymédication (définie comme la prise de ≥ 5 médicaments chroniques/jour [1]). L'IM est d'autant plus dangereuse que la marge thérapeutique du médicament est étroite et que le patient présente une insuffisance rénale ou hépatique.

1.1. Interaction pharmacodynamique

Cette interaction entraîne une modification de la réponse au médicament sans en influencer le taux plasmatique. Les médicaments associés interagissent par addition, potentialisation ou antagonisme, soit en agissant sur le même système (organe cible, récepteur) soit en ayant des effets communs, synergiques ou antagonistes. Les interactions pharmacodynamiques sont fréquentes et prévisibles. Il s'agit souvent d'effet de classe médicamenteuse.

1.2. Interaction pharmacocinétique

Cette interaction entraîne la perturbation de la concentration d'un médicament, avec modification plus ou moins importante de la réponse thérapeutique attendue. Certains patients y sont plus exposés que d'autres, en fonction de leur âge et de leur patrimoine enzymatique. Elles sont d'autant plus dangereuses que la marge thérapeutique du médicament est étroite. Les interactions pharmacocinétiques sont moins fréquentes que les interactions pharmacodynamiques et surviennent au cours des différentes étapes du devenir du médicament : son absorption, sa distribution, son métabolisme et son excrétion.

Des interactions pharmacocinétiques fréquentes sont celles qui surviennent au cours du métabolisme hépatique, par inhibition, induction ou compétition au niveau du cytochrome hépatique P450**.** Cette enzyme ubiquitaire comprend plusieurs iso-enzymes dont la CYP3A4 qui métabolise environ 50% des médicaments [11]. Parmi les substrats du cytochrome P450**,**

il faut être particulièrement prudent avec les contraceptifs et les médicaments à marge thérapeutique étroite : l'amiodarone, la flécaïnide, la carbamazépine, l'acide valproïque, la clozapine, la lévothyroxine, la théophylline, les anticoagulants oraux (sauf le dabigatran, substrat de la glycoprotéine P), la digoxine, la colchicine, les aminoglycosides, les antitumoraux, les immunosuppresseurs et le lithium.

D'autres effets indésirables surviennent par interaction avec une protéine de transport, la glycoprotéine P (P-gp), qui a le rôle d'expulser le médicament hors des cellules et d'en diminuer l'absorption intestinale. Elle augmente ainsi son élimination hépatique et rénale et diminue la diffusion au niveau de la barrière hémato-encéphalique.

Enfin, les protéines (plasmatiques ou tissulaires) sont impliquées dans les interactions pharmacocinétiques. Les médicaments circulent sous forme inactive liée aux protéines ou sous forme active libre dans le sang, capable de diffuser vers les organes et tissus cibles. Ainsi, un médicament (M1) peut déplacer de son site de fixation aux protéines un autre médicament (M2), en entraînant une augmentation de M2 dans le sang (et un risque de surdosage). Les IM impliquant les protéines sont rarement contre-indiquées mais il faut les connaître afin d'ajuster les doses.

2. Rappel épidémiologique

Les IM, qui sont plus fréquentes chez le patient âgé et polymédiqué, sont responsables de nombreux effets indésirables et parfois d'hospitalisations.

Sur 100 patients, un effet indésirable lié aux IM survient tous les jours. [4] L'agence européenne des médicaments (EMA) a enregistré, en 2014, **4199** notifications d'effets indésirables (dans sa base de donnée EudraVigilance), dont **83** liées à une IM. Parmi ces dernières, 72 sont sérieuses (selon les critères de l'OMS) et 39 ont amené à une hospitalisation. [15] [16]

En 2004, une étude réalisée dans des hôpitaux anglais a montré que les IM sont responsables de **1,1%** des hospitalisations et de **16,5%** des admissions pour effets indésirables. [5]

Une étude marseillaise [7] réalisée sur une période de 3 ans révèle que parmi les effets indésirables par IM :

- **90,6%** sont d'ordre pharmacodynamique et pourraient être évités
- **9,4%** sont d'ordre pharmacocinétique et sont moins prévisibles

Par ailleurs, parmi les médicaments qui se retrouvent le plus fréquemment responsables d'IM, *Mme Cécile Lescrainier* [15], pharmacienne à l'AFMPS [17], nous cite l'acide acétylsalicylique, l'acénocoumarol, l'amiodarone, le sotalol, l'escitalopram, l'oméprazole, le tacrolimus et le lithium.

Le tableau 1 ci-dessous résume, selon 4 études, la fréquence d'hospitalisation pour effet indésirable, dont celle liées aux IM.

Tableau 1

Etude	Année	Hospitalisation EI	IM	Médicamenteuses	Atteintes de système
Anglaise [5]	2004	6,5%	16,6 %	- **Diurétique** (27%) - **Aspirine à faible dose** (18%) - AINS (12%) - Warfarine (10,5 %)	
Néerlandaise [18]	2006	5,6 %	29,8%	- **Antiagrégants** (8,7%) - **AVK** (6.3%) - AINS (5.1%) -	- **Hémorragies GI** (14,5%) - **Cardiovasculaires (**10,5%) - Respiratoires (7,8%)
EMIR[19] [20]	2007	3,6%	29,9%	- **Anti-thrombotiques** (12,6%) - Antinéoplasiques (12,6%) - **Diurétiques** (9%) - Analgésiques (9%) - SNC (26,3 %) - **Cardiovasculaires** (21,6%)	- **Hémorragies** (20,6%) - Neurologiques (11,3%) - Gastro-intestinales (9,3%)
Marseille [7]	2014			- **Anticoagulants, antiagrégants** (47%) - **Anti-infectieux** (25%) - Cardiovasculaires (15%)	- **Hématologiques** (47x): o 2 anti-thrombotiques (50%), o AVK + antibiotiques (40%), o anti-thrombotiques + antalgiques (47%) - Rénaux 8x - **Cardiovasculaires** 6x - Neuro 4x

Fréquence d'hospitalisations pour effets indésirables, dont celles liées aux IM selon quatre études

Dans les études précitées, nous observons des moyennes d'admissions à l'hôpital variant de 3,6% à 6,5% dont environ un quart sont liées à une IM.

Parmi les médicaments les plus retrouvés, figurent les anticoagulants oraux (ACO) et antiagrégants, ainsi que les diurétiques. Parmi les atteintes les plus retrouvées figurent les hémorragies.

Pour terminer, une étude Belge de 2011 [21] a permis de mettre en évidence les médicaments les plus fréquemment prescrits chez les patients de plus de 60 ans, et en particulier chez ceux séjournant en maison de repos[1].

[1] En Belgique, 83% des résidents en maison de repos sont polymédiqués et 25% d'entre eux reçoivent 2 ou plusieurs psychotropes [21].

Le tableau 2 ci-dessous en résume les résultats. Il est intéressant de voir que les anti-thrombotiques, les antidépresseurs et les inhibiteurs de la pompe à protons - à risque d'interaction - se retrouvent dans les médicaments fréquemment prescrits.

Tableau 2

> 60 ans	> 60 ans, en MRS
- **Anti-thrombotiques** : 38% - Antireflux et ulcères : 34 % - **Antidépresseurs** : 21 % - Analgésiques opiacés : 18% - Quinolone : 15 % - Diurétiques de l'anse : 11 %	- **Antidépresseurs** : 53% - Antipsychotiques : 36% - **Anti-thrombotiques :** 54 % - Diurétiques de l'anse : 31% - Antireflux et ulcère : 46% - Analgésiques opiacés: 29%

Médicaments les plus fréquemment prescrits chez les patients de > 60 ans (colonne de gauche) et en MRS (colonne de droite)

II. METHODOLOGIE

Ce travail s'articule autour d'une étude de cas issus de la pratique de groupe à laquelle je participe (quatre médecins généralistes et deux assistantes en médecine générale, exerçant à Schaerbeek). En voici les caractéristiques :

1. Echantillon

L'étude a été réalisée sur un échantillon de 64 patients d'une même pratique de médecine générale, dont 43 femmes et 21 hommes. L'âge des patients, aléatoire, varie entre 29 ans et 99 ans avec une moyenne de 77,7 ans et une médiane de 80,5 ans (4 patients ayant moins de 50 ans, 7 patients ayant entre 50 et 64 ans et 53 patients ayant plus de 64 ans). Les tableaux 1a-3a, en annexe, résument la répartition des patients de l'étude par âge, sexe et lieu de soins. L'échantillon a été sélectionné dans une population présentant les critères d'inclusion détaillés ci-dessous.

Les patients de l'échantillon sont des patients de la pratique, dont les données médicales sont accessibles, fiables et vérifiables. D'un côté, les patients ont été recherchés dans les maisons de repos (où la polymédication est fréquente) et de l'autre, afin de diversifier l'échantillon, ils ont été choisis parmi les patients soignés au cabinet ou au domicile qui sont polymédiqués (la polymédication étant un facteur de risque d'interaction, elle a été utilisée pour la sélection des patients).

2. Données relevées

Après avoir sélectionné l'échantillon, certaines données ont été relevées pour chaque patient. Ces dernières ont été recherchées dans les dossiers médicaux papier ou dans le programme informatique *Health-one*®. Elles couvrent les éléments suivants :

- L'âge et le sexe du patient
- Son lieu de soin : au domicile, au cabinet ou en maison de repos (MRS)
- Son traitement (chronique, en cours), comprenant le nom de chaque médicament et son horaire de prise

- La fonction rénale (GFR/créatinine), la natrémie (Na+), la kaliémie (K+), la tension artérielle, la fréquence cardiaque et le rythme (régulier/irrégulier), les transaminases GPT, l'enzyme gamma-GT (GGT), la survenue d'un épisode hémorragique et la survenue d'un épisode de dépression du système nerveux central ou de troubles psychomoteurs.

3. Analyse des données

L'analyse des données s'est faite en deux temps. Une première analyse a été réalisée sur l'ensemble des données (**64** patients), sans tenir compte des IM, pour obtenir un tableau général des médicaments administrés et de leur nombre par patient ainsi que pour permettre de vérifier d'éventuelles tendances liées à l'âge, au lieu de soin, au sexe ou à la valeur extrême d'un des paramètres relevés.

Par la suite, une deuxième analyse s'est focalisée sur un sous-échantillon de **39** patients (27 femmes, 12 hommes, âge moyen de 74 ans, âge médian de 76 ans) choisis de manière aléatoire pour permettre une étude plus approfondie des IM. Les caractéristiques du sous-échantillon sont résumées dans les tableaux 2a-4a-5a, en annexe.

4. Analyse des interactions

Les interactions retrouvées dans les traitements ont été encodées dans un *tableau Excel* (en annexe), ainsi que le risque de chacune, le mécanisme d'action et l'attitude proposée.

Ensuite, une analyse du *tableau Excel* à l'aide de tableaux dynamiques croisés a permis de mettre en évidence une liste d'interactions fréquentes, contre-indiquées ou méconnues (selon mon expérience personnelle). Pour ces interactions, une recherche plus approfondie dans la littérature (détaillée plus loin) a été effectuée afin de mettre en évidence les éléments suivants :

- Y a-t-il consensus concernant le risque et l'attitude à adopter ?
- Les interactions sont-elles cliniquement significatives ?
- Quelle attitude peut-on recommander en pratique de médecine générale?

5. Outils de détection des IM

L'outil informatique de détection *Epocrates* [22], gratuit et d'utilisation facile, a été utilisé afin de repérer les IM. Les résultats ont ensuite été comparés aux outils de détection suivants :

- L'ouvrage de référence des interactions médicamenteuses, le '*Stockley's Drug Interactions* (2015)' [3]
- Le manuel de *La Revue Prescrire*: '*Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses* (2015)' [10]
- *Lexi-Interact* (qui utilise la base de données Lexicomp, accessible via Up to Date) [23]
- Le *Répertoire commenté des médicaments*, disponible sur le site internet du centre belge d'information pharmaceutique, CBIP [2]
- L'ouvrage de référence de la société pharmaceutique royale, le '*Martindale* (Edition 31)' [24]

6. Recherche dans la littérature

Concernant la recherche dans la littérature, elle s'est effectuée en trois temps.

Pour commencer, je me suis penchée sur les IM en général et j'ai recherché leur définition et leur mécanisme d'action. Cette recherche s'est faite dans les ouvrages de référence tels que le *Stockley's Drug Interaction* ou le manuel des interactions médicamenteuses de *La Revue Prescrire (LRP)*. Certaines informations ont également été retrouvées sur le site de *Farmaka*, de la *SSMG* et du *CBIP*. Ensuite je me suis intéressée aux données épidémiologiques des interactions. A ce sujet, je me suis basée sur des études internationales (retrouvées sur des sites comme *UpToDate* ou dans des articles issus du moteur de recherche *PubMed*), sur les données de l'*INAMI* et de l'*EMA*, ainsi que sur le rapport d'un expert en pharmacovigilance à l'AFMPS, Mme *Cécile Lescrainier [15]*.

Ensuite une deuxième partie de la recherche s'est penchée sur les sept interactions sélectionnées. Celle-ci s'est faite principalement dans quatre moteurs de recherche : *Up To Date (Lexi-interact), Epocrates, LRP et Stockley's Drugs Interaction*. Quand cela ne suffisait pas, d'autres sites de recherche ont été consultés, principalement *Minerva, CBIP, Martindale et EBMPracticeNet*.

Finalement une troisième partie de la recherche s'est portée sur une analyse comparative des outils de détection des IM et de leur performance, confort d'utilisation et validité. Ceci, afin d'identifier l'outil qui nous semble le plus performant et le plus pratique d'utilisation pour un médecin généraliste. Cette analyse s'est faite d'une part grâce à une recherche dans la littérature primaire et secondaire, en utilisant le moteur de recherche de *PubMed* (mots clés MeSH suivants: *Drug interaction, Epocrates, Lexi-Interact*) et d'autre part grâce à la rencontre avec un expert en pharmacologie travaillant à l'APB, *Mr Luc Van Snick*. [25]

III. RESULTATS

Après en avoir expliqué la méthodologie, voici les résultats de l'étude menée sur le traitement des patients du cabinet de médecine générale où je réalise mon assistanat.

1. Statistiques liées au nombre de médicaments

Population totale : 64 patients dont 38 en MRS: (tableau 3 en annexe)

- Tout lieu confondu: minimum de 3, maximum de 18, moyenne de 9 médicaments/patient
- MRS: minimum de 3, maximum de 16, moyenne de 8,5 médicaments/patient

Patients polymédiqués, ayant ≥ 5 médicaments : (tableau 4 en annexe)

- Total: 61 patients/ 64
- MRS: 35 patients/ 38

Patients ayant ≥ 10 médicaments : (tableau 5 en annexe)

- Total: 29 patients/ 64
- MRS: 16 patients/ 38

1.1. Discussion

Les résultats mettent en évidence un taux de polymédication élevé au sein de la population étudiée, ce qui reflète l'importance de ce critère d'inclusion dans mon choix d'échantillon. En effet, seuls 3 patients sur 64 ont un traitement qui comporte moins de 5 médicaments et la moitié de la population en prend plus de 10 par jour. La tendance est semblable qu'il s'agisse de patients en MRS ou pas. Les différences présentes dans les moyennes d'âge ne semblent pas significatives.

2. Médicaments les plus fréquents et en particulier en MRS

2.1. Population totale : 64 patients

Tableau 3

Nombre	Lieu									
	Cabinet		tot Cabinet	Domicile		tot Domicile	MRS		tot MRS	Total
Médicament	F	M		F	M		F	M		
Vit D	4	1	5	9	3	12	22	11	33	**50**
CaCO3	2	1	3	8	1	9	15	6	21	**33**
Aspirine	2	2	4	5	5	10	11	3	14	**28**
Pantoprazole	2	1	3	4	4	8	9	3	12	**23**
Bisoprolol		1	1	3	1	4	10	3	13	**18**
Simvastatine	2	2	4	4	3	7	3	3	6	**17**

Médicaments les plus fréquents parmi les 64 patients

2.2. Patients en MRS

Tableau 4

Nombre	Lieu			
	MRS		tot MRS	Total
Médicament	F	M		
Vit D	22	11	33	**33**
CaCO3	15	6	21	**21**
Aspirine	11	3	14	**14**
Bisoprolol	10	3	13	**13**
Pantoprazole	9	3	12	**12**
Macrogol	6	3	9	**9**
Acide folique	6	3	9	**9**

Médicaments les plus fréquents en MRS

2.3. Discussion

Les médicaments les plus fréquemment prescrits sont la vitamine D, le calcium et l'aspirine, suivis par le bisoprolol et le pantoprazole. Ensuite, la simvastatine apparaît en 6^{e} position dans la population totale et en 8^{e} position si l'on s'intéresse uniquement aux MRS.

3. Interactions les plus fréquentes

Pour rappel, les interactions ont été recherchées uniquement auprès d'un sous-échantillon de 39 patients choisis aléatoirement. Voici, ci-dessous, un tableau 5 résumant les interactions les plus fréquemment retrouvées.

Tableau 5

	Cabinet			Domicile			MRS			Total Patients	Total Age moy	Total moy médics
Interactions	Patients	Age moy	moy médics	Patients	Age moy	moy médics	Patients	Age moy	médics			
CaCO3-vit D	3	64	11	8	77	10	3	90	12	**14**	77	10
ASA-Paracetamol	1	52	11	4	75	11				5	70	11
ASA-Bisoprolol				2	78	9	3	76	12	5	77	11
Bisoprolol-Salbutamol Puff	1	81	10	2	73	11	2	93	11	5	82	11
Total	**5**	**65**	**11**	**16**	**76**	**10**	**8**	**86**	**12**	**29**	**77**	**11**

Interactions les plus fréquentes et répartition par lieu de soins en relation avec l'âge

3.1 Discussion

Il en ressort que l'interaction la plus fréquente (tant en MRS qu'autre part) est celle du carbonate de calcium avec la vitamine D. Parmi les médicaments qui interagissent le plus se trouvent l'aspirine (ASA) et le bisoprolol. Ces derniers font également partie (avec la vitamine D et le calcium) des médicaments les plus prescrits.

Ces interactions sont les plus fréquentes mais ne sont pas les plus dangereuses :

- CaCO3 – vit D : risque d'hypercalcémie, *monitoring* recommandé.
- ASA-paracétamol : risque de néphropathie si l'utilisation est prolongée, *caution* recommandée.
- ASA-bisoprolol : risque d'effets antagonistes sur la tension artérielle, *monitoring* recommandé.
- Bisoprolol-salbutamol (inhalé): risque d'effets antagonistes sur le bronchospasme, *caution* recommandée.

4. Interactions contre-indiquées

Tableau 6

Attitude	Nbre interactions	Médicaments en cause les plus fréquents
Monitoring	139	Furosémide, Aspirine
Caution	88	Tramadol, Aspirine
Avoid	27	Aspirine, Amiodarone
Total	**254**	

Interactions réparties selon l'attitude à adopter

4.1. Discussion

Sur les 254 interactions relevées, 27 sont contre-indiquées, comme présenté dans le tableau 6. Il en résulte aussi que la plupart des interactions rencontrées ne sont pas contre-indiquées mais nécessitent néanmoins une surveillance attentive (monitoring/caution).

Des 39 patients (dont 32 prennent plus de 8 médicaments par jour), 22 patients reçoivent des médicaments contre-indiqués. Leur âge moyen est de 75 ans.

Le tableau 7 (ci-dessous) donne une vue complète des 27 interactions qui sont contre-indiquées. On remarque, sans surprise, la survenue fréquente d'une IM (pharmacocinétique) entre l'acénocoumarol et d'autres médicaments. Ceci peut être facilement résolu par le dosage de l'INR à chaque changement dans le traitement (ajout ou retrait d'un médicament).

Tableau 7

Interactions	Cabinet			Domicile			MRS			Total Nbre	Total Age moy	Total moy médics
	Patients	Age moy	moy médics	Patients	Age moy	moy médics	Patients	Age moy	moy médics			
Fer-Pantoprazole	1	28	11	2	71	13	1	68	13	**4**	59	13
Oméprazole-Acénocoumarol	1	81	10	1	84	10	1	91	11	**3**	85	10
Acide Acetylsalicylique - Acénocoumarol				2	76	9	1	95	11	**3**	82	10
Acide Acetylsalicylique - HBPM				1	61	18	2	90	9	**3**	80	12
Amiodarone-Rivaroxaban							2	86	13	2	86	13
Amiodarone-Tamsulosine							2	84	10	2	84	10
Amiodarone-Escitalopram							2	93	14	**2**	93	14
Clopidogrel-Oméprazole	2	62	13							**2**	62	13
Amitriptyline-Quinine Sulfate	1	62	13							**1**	62	13
Acide Acetylsalicylique - Clopidogrel	1	62	13							**1**	62	13
Acide Acetylsalicylique - Dipyridamole				1	89	12				**1**	89	12
Barnidipine-Primidone				1	75	9				1	75	9
Diazépam-Oméprazole	1	62	13							**1**	62	13
Doxépine-Quinine Sulfate	1	59	10							1	59	10
Escitalopram-Sotalol				1	84	10				**1**	84	10
Paracetamol-Primidone	1	78	11							1	78	11
Quinine Sulfate-Simvastatine	1	62	13							**1**	62	13
Amiodarone-Trazodone							1	91	11	1	91	11
Allopurinol-Aspirine							1	95	11	1	95	11
Alprazolam-Amiodarone							1	80	8	1	80	8
Fer-Oméprazole							1	96	9	**1**	96	9
Escitalopram-Halopéridol							1	68	13	**1**	68	13
Halopéridol-Trazodone							1	68	13	1	68	13
Amlodipine-Simvastatine							1	65	13	1	65	13
Bisoprolol-Boxonidine							1	65	13	1	65	13
Bisoprolol-Insuline							1	65	13	1	65	13
Insuline-Repaglinide							1	65	13	1	65	13

*Interactions contre-indiquées (en **gras**, les interactions qui seront soulignées par la suite)*

5. Risques les plus fréquents

Le tableau ci-dessous met en évidence les risques liés aux interactions analysées : sur 254 interactions, voici les risques les plus récurrents :

Tableau 8

Risque	Occurrences
dépression SNC	43
sur- ou sous- dosage (taux plasmatique perturbé)	37
hypotension	23
allongement de l'espace QT/arythmies	23
hypokaliémie	20
inéfficacité (par neutralisation)	19
hyponatrémie sur SIADH	17
hémorragie	15
syndrome sérotoninergique	10
épilepsie	9
hypoglycémie	9
hypertension artérielle	8
arythmie / bradycardie	7
hypomagnésiémie	7
augmentation de l'INR	7

Risques les plus récurrents (comme notifiés dans Epocrates)

5.1. Discussion

La dépression du système nerveux central, toujours associée au risque de survenue de troubles psychomoteurs, apparaît en haut de classement. Toutefois, lorsqu'on s'intéresse uniquement aux interactions contre-indiquées, les risques d'hémorragie et d'allongement du QT prennent la première place.

6. Mécanismes d'interaction les plus fréquents

Finalement, le tableau ci-dessous répartit les interactions en fonction de leur mécanisme d'action et met en évidence la fréquence beaucoup plus élevée des actions pharmacodynamiques.

Tableau 9

Mécanisme	Occurrences	%	Médicaments les plus fréquents retrouvés dans l'IM
PK	57	22,3%	amiodarone, sintrom, primidone, fer, simvastatine
Antagonisme PD	37	14,5%	aspirine, bisoprolol
Synergie PD	162	63,3%	furosémide, aspirine, escitalopram

Mécanismes impliqués dans les interactions

IV. INTERACTIONS A SOULIGNER

Nous avons revu dans les premiers chapitres la théorie générale des IM, nous allons maintenant nous attarder sur certaines d'entre elles. Celles-ci ont été choisies après avoir analysé les résultats de l'étude car elles semblaient, au vu de mon expérience d'assistante, soit fréquentes et dangereuses, soit fréquentes et méconnues.

Pour chaque interaction, je récapitulerai l'avis de trois outils de détections des IM (*Epocrates, Stockley et Lexi-Interact*). Ces avis seront discutés et, sur cette base, une attitude sera proposée pour notre pratique de médecine générale.

1. Interaction entre le calcium et la vitamine D

- **Que dit Epocrates ?** *Monitoring*
  Risque d'hypercalcémie

- **Que dit Lexi-Interact ?** *Monitor therapy (C)*

A doses élevées, risque d'hypercalcémie : surveillance clinique et biologique

- **Que dit le Stockley ?** Interaction non retrouvée

Tableau 10

Interaction	Epocrates	Stockley	Lexi-Interact	Risque	Indication
Vitamine D-Calcium	Monitoring	/	C	Hypercalcémie	Prévention 1aire et 2aire des fractures osteoporotiques

Tout d'abord, je me suis intéressée à l'interaction la plus fréquente de l'étude (14/254 interactions) c'est à dire celle entre la vitamine D et le calcium.

Cette association est à risque de provoquer une hypercalcémie et/ou une hypercalciurie (et de ce fait une lithiase urinaire) si elle est prescrite à dose élevée, pour une longue durée, chez des patients insuffisants rénaux ou chez des patients sous diurétiques thiazidés (pour ces

derniers, uniquement une hypercalcémie). [2] Il est, dans ces cas, nécessaire de surveiller la calcémie.

On utilise la vitamine D et le calcium en prévention primaire et secondaire des fractures ostéoporotiques car ils augmentent la densité osseuse. [2]

Dès lors, on prescrit le calcium (en fonction des apports alimentaires, habituellement 1g par jour) et la vitamine D (en théorie 800 UI par jour avec un repas gras, en pratique 1700 à 3300 UI par jour) chez les personnes à risque élevé de carence (personnes âgées de plus de 70 ans vivant en institution [26]), chez les patients ayant une densité minérale osseuse diminuée plus un risque de fracture à 10 ans (FRAX) élevé et, enfin (associés aux bisphosphonates) chez les patients ayant comme antécédent une fracture d'origine non traumatique. [2] [27] [28]

L'indication de prescrire l'association de vitamine D et de calcium aux patients de plus de 70 ans en institution explique pourquoi elle est retrouvée si fréquemment dans le traitement de nos patients étudiés (moyenne d'âge de 74 ans, 14 patients sur les 39 en MRS).

1.1. Attitude proposée au cabinet

- Prescrire la vitamine D et le calcium en prévention primaire et secondaire des fractures ostéoporotiques.
- Ne pas prescrire l'association en cas d'hypercalcémie et/ou d'hypercalciurie.
- Ne pas prescrire de calcium si l'apport alimentaire est suffisant (1,5 grammes de Ca par jour, c'est à dire quatre produits laitiers), sauf chez les patients de plus de 70 ans en institution.
- Surveiller la calcémie et la calciurie en cas de dosages élevés de vitamine D et de calcium, d'association à un diurétique thiazidé et/ou d'insuffisance rénale.

2. Interaction entre le paracétamol associé à l'acide acétylsalicylique (aspirine) et aux antivitaminiques K

- **Que dit Epocrates ?** *Attention*

  Risque de néphrotoxicité si usage prolongé.

- **Que dit Lexi-Interact ?** *No interaction identified*

- **Que dit le Stockley ?** *Interaction non retrouvée*

Tableau 11

Interaction	Epocrates	Stockley	Lexi-Interact	Risque	Indication
Paracétamol-aspirine	Attention	/	A	Néphrotoxicité	

Après avoir approfondi l'interaction entre la vitamine D et le calcium, nous allons nous intéresser à une autre association de médicaments fréquemment retrouvée dans l'étude (5 fois sur 254 interactions), qui serait à risque de nephrotoxicité selon Epocrates.

Elle concerne l'analgésique de premier choix en médecine générale [2] [10], le paracétamol, associé à l'acide acétylsalicylique (aspirine).

Pour rappel [10], le paracétamol est métabolisé puis éliminé par voie rénale. Un métabolite toxique est produit en très petite quantité par le foie (via les cytochromes CYP2E1 et CYP3A4) et s'accumule en cas de surdosage.

Si l'on consulte *LRP*, le *CBIP* ou encore l'ouvrage de référence *Martindale*, l'on s'aperçoit que le paracétamol interagit rarement avec d'autres médicaments et que l'aspirine n'en fait pas partie. Par contre, j'ai été surprise de voir qu'associé à l'acénocoumarol ou à la warfarine, le paracétamol pouvait induire une hausse du risque hémorragique.

A ce sujet, voici ce que disent les différents outils de référence.

- **Que dit Epocrates ?** *Monitoring* :

Limiter le paracétamol à moins de 2g/j en raison d'une inhibition du cytochrome et ainsi d'un risque de saignement (controversé).

- **Que dit Lexi-interact ?** M*onitor therapy (C)*

Risque d'hémorragie si le paracétamol est pris à hautes doses et de façon prolongée (1,3 à 2g/j, pendant plus de 3 jours). Surveiller l'INR qui peut augmenter.

- **Que dit le Stockley** ?

Etudes peu concluantes. Le paracétamol reste l'analgésique le plus sûr par rapport à l'aspirine ou aux AINS.

- **Que dit LRP ?**

Quelques études de faible niveau ont décrit une augmentation du risque hémorragique.

- **Que dit le Martindale ?**

Quelques études ont décrit une augmentation du risque hémorragique en cas d'utilisation prolongée de paracétamol. Cela dit, ce dernier reste l'analgésique de choix car il n'interfère pas avec la muqueuse gastrique et avec les plaquettes.

Tableau 12

Interaction	Epocrates	Stockley	Lexi-Interact	Risque	Indication
Paracétamol-Acénocoumarol	Monitorer	☑	C	Hémorragie	Max 2g/j de paracétamol

2.1. Attitude proposée au cabinet

Pas d'action nécessaire : le paracétamol reste l'analgésique de premier choix et l'interaction est non significative.

3. Interaction entre l'acide acétylsalicylique (aspirine) et d'autres antiagrégants plaquettaires et anticoagulants oraux (ACO)

- **Que dit Epocrates ?** *EVITER l'association*

L'aspirine, cela dit, peut être associée (avec prudence) à la warfarine ou au clopidogrel si elle est administrée à de faibles doses (<100mg/j).

- **Que dit le Stockley ?** *PRUDENCE*

Il ne mentionne pas de contre-indication pour l'association de l'aspirine à faible dose au clopidogrel, à la warfarine ou au dipyridamole, si la balance bénéfice-risque est positive. Cependant, il appelle à la prudence et à la surveillance au vu de l'augmentation du risque hémorragique.
En cas de risque hémorragique élevé, il propose une protection gastrique.

- **Que dit Lexi-Interact ?** *PRUDENCE*

En cas d'association de l'aspirine (à faible dose) à la warfarine il préconise d'envisager une modification de traitement au vu du risque d'hémorragies gastro-intestinales ou cérébrales. A ce sujet, il rappelle une étude de Grande Bretagne [29] qui démontre que le risque d'hémorragies gastro-intestinales est augmenté de 6,5 fois en cas d'association :

- Pas de médicament : x 1
- Aspirine seule : x 1,4
- Warfarine seule: x 1,9
- Aspirine + warfarine: x 6,5

L'association de l'aspirine au clopidogrel peut être indiquée dans quelques cas particuliers (diminution de la mortalité en cas de syndrome coronarien aigu). Il suggère alors la surveillance.

- **Que dit LRP?**

L'association de l'aspirine à faible dose aux anti-vitamines K (AVK) n'est justifiée que dans de rares situations bien évaluées (non précisées par *LRP*). Il est important de bien informer le patient sur le risque qu'il encourt.

L'association d'AVK aux HBPM n'est justifiée que pour le relais de traitement héparine par un ACO.

Tableau 13

Interaction	Epocrates	Stockley	Lexi-Interact	Risque	Indication
Aspirine-AVK	Eviter	(!)	D	Hémorragie	FA et SCA
Aspirine-Clopidogrel	Eviter	(?)	C	Hémorragie	SCA
Aspirine-Dipyridamol	Eviter	☑	C	Hémorragie	AVC, SCA
Aspirine-HBPM	Eviter	☒	C	Hémorragie	SCA

On remarque dans le traitement des patients étudiés la survenue fréquente d'une association entre antiagrégants plaquettaires et ACO (8 fois sur 254 intéractions). Hors, les chiffres épidémiologiques mettent cette association au premier plan des causes les plus fréquentes d'hospitalisation pour effets indésirables.

Si l'on consulte les outils de détection des IM, tous semblent s'accorder sur le risque hémorragique que présente cette interaction. Cependant ils préconisent l'association dans certaines situations :

- si l'association est indiquée,
- si l'aspirine est administrée à faible dose et
- si la balance bénéfice-risque est positive.

L'association entre antiagréggants et ACO est indiquée dans certaines situations résumées ci-dessous. [2] [10] [30] [31] [32]

1) **Prévention secondaire après une ischémie coronarienne** :

- Aspirine 75-100 mg/j
- Clopidogrel 75 mg/j, pendant une durée de 1 mois à 1 an (ou plus), en fonction des situations

2) **Prévention secondaire d'un accident ischémique cérébrale non thromboembolique** :

- Clopidogrel 75 mg/j ou dipyridamole 200mg/aspirine 25mg (Aggrenox®) 2x/j

3) **Prévention thromboembolique en cas de fibrillation auriculaire et de risque CHADS2-VASC ≥ 2**:

- ACO (AVK ou NACO)
- Si contre-indication : aspirine 75-100 mg/j+ clopidogrel 75 mg/j

4) **Prévention secondaire d'une ischémie coronarienne (prothèse valvulaire, SCA) chez un patient présentant une fibrillation auriculaire**: [29]

ACO (INR cible entre 2 et 2,5 ou 2,5 et 3 si valve mécanique) + aspirine (75-100 mg) + clopidogrel (75mg)

C'est ce qu'on appelle la trithérapie antithrombotique. Elle est indiquée en cas de prothèse intra-coronarienne (stent) chez des patients qui doivent être anticoagulés au long cours (CHADS2 ≥ 2). Par contre, si le risque hémorragique est élevé, l'aspirine doit être arrêtée.

Autre exception, si une ischémie coronarienne survient chez un patient sous ACO au long cours, sans nécessiter de stent: l'ACO est poursuivie, le clopidogrel n'est pas instauré et l'aspirine est mise en place pour une durée limitée (pendant 1 an).

3.1. Attitude pour le cabinet

L'association entre l'aspirine et un anticoagulant ou d'autres antiagrégants augmente le risque hémorragique mais ses bénéfices peuvent être supérieurs aux risques (par ex. en cas de prévention secondaire et de traitement d'une ischémie coronarienne, de traitement d'un accident vasculaire cérébral,..)

En cas d'association, il est important de surveiller le patient, de l'informer du risque hémorragique et de revoir régulièrement l'indication d'associer plusieurs antiagrégants et/ou anticoagulants.

Un traitement par HBPM au long cours n'est jamais indiqué (de plus, il augmente le risque d'ostéoporose) [33].

4. Interaction entre l'oméprazole associé au diazépam, au clopidogrel ou à l'acénocoumarol

La quatrième interaction choisie (fréquente et méconnue) est celle entre l'inhibiteur de la pompe à protons (IPP), l'oméprazole, et trois autres médicaments.

L'oméprazole [10] (qui est l'IPP le plus étudié) est métabolisé par le cytochrome P450 et exerce un effet inhibiteur (souvent faible) sur l'iso-enzyme CYP2C19 et dans une moindre mesure sur le CYP 3A4. Ainsi, il interagit fréquemment avec d'autres médicaments.
Premièrement, il augmente les concentrations plasmatiques du diazépam (benzodiazépine à longue durée d'action) et des AVK (métabolisés par le CYP2C19).

Deuxièmement, son action sur le CYP2C19 explique également une diminution de l'efficacité du clopidogrel (qui est moins transformé en son métabolite actif) par l'oméprazole (ou le lansoprazole).

A. Oméprazole et Diazépam : (1/254)

Tableau 14

Interaction	Epocrates	Stockley	Lexi-Interact	Risque	Indication
Oméprazole-Diazépam	Eviter	(?)	C	Taux D. augmenté : risque d'EI	Préférer Pantoprazole

- **Que dit Epocrates ?** *Eviter l'association*
  Risque de dépression du système nerveux central et de trouble psychomoteur.

- **Que dit le Stockley ?** *(?)*

Augmentation des effets secondaires du diazépam s'il est associé à l'oméprazole (ou l'ésoméprazole). Quelques cas rapportés de patients somnolents et/ou ayant une démarche instable suite à l'association de ces deux molécules. Il préfère associer le diazépam au pantoprazole.

- **Que dit Lexi-Interact ?** *Monitor therapy (C)*

B. Oméprazole et Clopidogrel : (2/254)

Tableau 15

Interaction	Epocrates	Stockley	Lexi-Interact	Risque	Indication
Oméprazole - Clopidogrel	Eviter	(!)	Eviter	Diminution de l'efficacité du Clopidogrel	Préférer Ranitidine ou un antiacide

- **Que dit Epocrates ?** *Eviter l'association*

La transformation du clopidogrel en son métabolite actif est diminuée, ainsi que son efficacité. La concentration de l'IPP est augmentée. Préférer un antagoniste des récepteurs H2 (ranitidine).

- **Que dit le Stockley ?** *(Attention)*

Les études sont contradictoires et le mécanisme d'interaction n'est pas clair. L'hypothèse la plus probable est celle d'une inhibition de la transformation du clopidogrel en son métabolite actif. L'association est contre-indiquée selon les agences de médicaments *MHRA* (UK), *FDA* (US) et *EMA* (Europe). Préférer un antiacide ou un antagoniste des récepteurs H2. Si l'IPP est indispensable, éviter l'oméprazole et l'ésoméprazole.

- **Que dit Lexi-interact ?** *Eviter l'utilisation*

Au vu du risque potentiel d'interaction, la *FDA* contre-indique cette association [34]. Cependant, les études sont conflictuelles.

Plusieurs études de cohorte rétrospectives et prospectives randomisées rapportent une augmentation du risque d'évènement cardiovasculaire (6-18%) et de la mortalité (3-9%) en cas d'association. Par ailleurs, d'autres études démontrent une diminution d'hospitalisation pour saignement gastro-intestinal en cas d'association des deux médicaments.

Aussi, d'autres études démontrent peu ou pas de lien entre l'association des deux médicaments et les évènements cardiovasculaires.

C. **Oméprazole et Acénocoumarol :** (3/254)

Tableau 16

Interaction	Epocrates	Stockley	Lexi-Interact	Risque	Indication
Oméprazole-Acénocoumarol	Eviter	(?)	C	Hémorragie	Eviter lansoprazole, ésoméprazole, oméprazole

- **Que dit Epocrates ?** *Eviter l'association*

  Ne pas dépasser les doses de 20 mg/j d'oméprazole, surveiller l'INR

- **Que dit le Stockley ?** *(?)*

Etudes peu concluantes mais la prudence est conseillée. Avec l'acénocoumarol, un cas d'interaction a été rapporté avec l'oméprazole.

En cas d'association à la warfarine, l'ésoméprazole et le lansoprazole augmentent l'anticoagulation. Il est préférable d'utiliser le pantoprazole.

- **Que dit Lexi-Interact?** *Monitor therapy (C)*

Les études montrent une majoration de l'effet anticoagulant en cas d'association de la warfarine à l'ésoméprazole et au lansoprazole. Concernant l'oméprazole, une étude in vitro a montré une exacerbation de l'effet anticoagulant.

- **Que dit LRP?**

Quelques observations montrent une augmentation de la concentration de l'acénocoumarol en cas d'association aux IPP.

4.1. Attitude proposée au cabinet

A. OMÉPRAZOLE- DIAZEPAM

Eviter l'association, prévoir l'arrêt de la benzodiazépine (traitement de courte durée car risque de tolérance et de dépendance après 2 à 4 semaines). Eviter l'oméprazole et l'ésoméprazole et préférer le pantoprazole

B. OMÉPRAZOLE- CLOPIDOGREL

Association contre-indiquée. Eviter l'oméprazole et l'ésoméprazole et préférer les antiacides ou les antagonistes des récepteurs H2.

C. OMÉPRAZOLE- ACÉNOCOUMAROL

Eviter le lansoprazole, l'ésoméprazole et l'oméprazole. Surveiller l'INR et les éventuels saignements.

5. Interaction entre la quinine et la simvastatine

- **Que dit Epocrates ?** *Eviter l'association*
  Risque de myotoxicité.

- **Que dit le Stockley ?** Interaction non retrouvée.

- **Que dit Lexi-Interact ?** *Consider therapy modification (D)*

Deux cas reportés dans la littérature dont celui d'une femme de 54 ans [35], sous atorvastatine à la dose de 20 mg/j, ayant développé une rhabdomyolyse, un syndrome hémolytique et urémique et une CIVD quelques heures après l'introduction de 300 mg de quinine.

Mécanisme invoqué: la quinine est un substrat et faible inhibiteur du CYP3A4 et pourrait donc augmenter les concentrations plasmatiques de la simvastatine qui est métabolisée par le même cytochrome CYP 3A4.

Tableau 17

Interaction	Epocrates	Stockley	Lexi-Interact	Risque	Indication
Quinine-Simvastatine	Eviter	/	D	Myotoxicité	Quinine : efficacité non démontrée

L'interaction entre la quinine et la simvastatine se retrouve dans le traitement d'un des patients étudiés, or elle est contre-indiquée au vu du risque de myotoxicité. Si l'on consulte la littérature au sujet de la quinine, on se rend compte que son efficacité dans le traitement des crampes musculaires n'est pas démontrée. [36] Dans LRP, elle est d'ailleurs signalée comme étant un médicament à « risque mortel pour un bénéfice incertain ».

De 2005 à 2008, 38 cas d'effets secondaires graves ont étés notifiés par la *FDA* : des thrombopénie (21 patients) et des décès par PTT (purpura thrombocytopénique thrombotique) et par hémolyse. [37]

Retirée du marché aux Etats Unis d'Amérique depuis 1995 [36], elle existe encore en Belgique, sous forme de prescription magistrale (sulfate de quinine, 100 à 350 mg).

Concernant les statines [10] [30], l'association de la simvastatine à un médicament inhibiteur du CYP3A4 est risquée (amiodarone, azolés, macrolides, quinine). Pour rappel [10], les trois statines qui ont démontré leur efficacité en termes de morbi-mortalité sont la simvastatine (métabolisée par le CYP3A4), la pravastatine (peu/non métabolisée par le CYP450) et la pitavastatine (non disponible en Belgique, peu/non métabolisée par le CYP450). La pravastatine, par rapport à la simvastatine, semble exposer à un moindre risque d'interaction pharmacocinétique.

5.1. Attitude proposée au cabinet

Eviter l'association de la quinine à la simvastatine, surtout que l'efficacité du sulfate de quinine n'a pas été prouvée. La pravastatine, par rapport à la simvastatine, semble être exposée à un moindre risque d'interaction pharmacocinétique.

6. Interaction entre l'escitalopram associé au sotalol, à l'halopéridol ou à l'indapamide

Tableau 18

Interaction	Epocrates	Stockley	Lexi-Interact	Risque	Indication
Escitalopram-Sotalol	Eviter	☒	Eviter	Torsades de pointe	
Escitalopram-Halopéridol	Eviter	☒	Eviter	- Torsades de pointe - SIADH - Syndrome sérotoninergique	
Escitalopram-Indapamide	Monitorer	☒	D	- Torsades de pointe - SIADH	

L'escitalopram [10] est un antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (SSRI), métabolisé par l'isoenzyme CYP2C19 et inhibiteur de l'isoenzyme CYP2D6.

Par son action sur le cytochrome P450 et par ses effets indésirables (allongement du QT, hyponatrémie favorisant l'apparition d'un SIADH, risque de syndrome sérotoninergique surtout si le patient est âgé de plus de 65 ans) c'est un médicament qui présente un risque fréquent d'IM, par ailleurs dangereuses.

Dans le traitement des patients étudiés, l'escitalopram est associé à quatre reprises à des médicaments inadéquats. Ces médicaments sont le sotalol, l'halopéridol et l'amiodarone (deux fois). Tous les trois augmentent le risque de torsade de pointe. De plus, l'halopéridol est associé à un risque de SIADH (hyponatrémie) et de syndrome sérotoninergique.

Enfin, l'escitalopram est associé chez un de nos patients à l'indapamide. Ce dernier est un diurétique thiazidé qui d'une part est à risque d'hypokaliémie, favorisant la survenue de torsades de pointes et d'autre part est à risque d'hyponatrémie, aggravant la survenue d'un SIADH.

Les interactions citées (sauf celle de l'amiodarone) sont discutées ci-dessous.

6.1. ESCITALOPRAM- SOTALOL

- **Que dit Epocrates ?** *Eviter l'association*

  Risque d'allongement du QT et de torsade de pointe.

- **Que dit le Stockley ?** *Eviter l'association*

  Risque d'allongement du QT et de torsade de pointe.

- **Que dit Lexi-interact ?** *Eviter l'association*

  Risque d'allongement du QT et de torsade de pointe.

6.1.1. Attitude proposée au cabinet

L'association est contre-indiquée car elle risque de provoquer des torsades de pointe.

6.2. ESCITALOPRAM-HALOPÉRIDOL

- **Que dit Epocrates ?** *Eviter l'association*

Risque de SIADH, d'hyponatrémie, de prolongement du QT, de syndrome sérotoninergique

- **Que dit Lexi-Interact ?** *Eviter l'association*

Risque de torsades de pointe. L'escitalopram est à haut risque de torsades de pointe et l'halopéridol à risque modéré.

- **Que dit le Stockley ?** *Eviter l'association*

Risque modéré de torsades de pointe pour l'escitalopram, élevé pour l'halopéridol s'il est administré par voie intraveineuse ou à hautes doses.

- **Que dit LRP?**

L'halopéridol est métabolisé par l'isoenzyme CYP 2D6 et 3A4 et il inhibe l'isoenzyme CYP2D6. Le risque de torsades de pointe semble moins élevé avec l'halopéridol qu'avec d'autres neuroleptiques.

6.2.1. Attitude proposée au cabinet

Utilisation prudente des neuroleptiques (y compris la dompéridone et le métoclopramide) car ils présentent de nombreux effets indésirables (atropiniques, sédatifs, extrapyramidaux, endocriniens, cardiaques, myotoxiques, hypotension artérielle, allongement du QT,...)

Eviter l'association de plusieurs médicaments allongeant l'espace QT ou d'un médicament allongeant l'espace QT avec une molécule qui inhibe sa métabolisation. L'association de médicaments allongeant l'espace QT avec des molécules bradycardisantes doit aussi être évitée (ex. les inhibiteurs des cholinestérases utilisés dans la maladie d'Alzheimer). Il en va de même avec des médicaments qui induisent des troubles ioniques (voir le paragraphe suivant, *Escitalopram-indapamide*) [2].

Si l'association est indispensable, une surveillance rapprochée et des doses minimales sont recommandées. Il faut arrêter le médicament si l'allongement du QT est supérieur à 500 ms.

6.3. ESCITALOPRAM- INDAPAMIDE

- **Que dit Epocrates ?** *Monitoring*
  Risque de SIADH et d'hyponatrémie. Risque de QT prolongé et d'hypokaliémie.

- **Que dit Lexi-interact ?** *Consider therapy modification (D)*
  Risque de QT prolongé (l'escitalopram à haut risque, l'indapamide à risque modéré).

- **Que dit le Stockley ?** *Eviter l'association*
  Risque de QT prolongé (favorisé par l'hypokaliémie induite par le diurétique thiazidé).

- **Que dit LRP?**

Risque de torsades de pointe : l'escitalopram prolonge le QT, les diurétiques thiazidés induisent une hypokaliémie. Risque d'hyponatrémie d'installation progressive, surtout chez les personnes âgées. En cas d'association, une surveillance biologique et clinique est recommandée.

- **Que dit Ebm practice net ?**

Les diurétiques thiazidés sont les médicaments les plus fréquemment impliqués dans les hyponatrémies.

L'escitalopram est responsable d'une sécrétion augmentée d'hormone antidiuretique et donc à risque de favoriser une hyponatrémie.

6.3.1. Attitude proposée au cabinet

Association à priori contre-indiquée, au vu du risque d'hyponatrémie et de torsades de pointe. Si elle est indiquée, une surveillance clinique et biologique est recommandée, ainsi que la réalisation d'un électrocardiogramme (ECG) et la recherche d'autres facteurs de risque allongeant le QT.

L'arrêt du médicament est indiqué si l'allongement du QT est supérieur à 500 ms.

7. Interaction entre le pantoprazole et le fer

Enfin, la dernière interaction selectionnée est celle entre l'IPP, pantoprazole, et le fer. Je l'ai choisie pour les raisons suivantes : elle est contre-indiquée, elle est fréquente (4 fois sur 254 interactions et le pantoprazole est un des médicaments les plus prescrits de l'étude), elle est atténuable (en espacant les prises, en choisissant le sel ferreux adéquat).

Tableau 19

Interaction	Epocrates	Stockley	Lexi-Interact	Risque	Attitude proposée
Pantoprazole-Fer (sulfate de)	Eviter	(?)	C	L'absorption du fer est diminuée par le pantoprazole	Suivi de la réponse thérapeutique.

- **Que dit Epocrates ?** *Eviter l'association*

L'absorption du fer est diminuée par l'augmentation de pH gastrique.

- **Que dit Lexi-interact ?** *Monitor therapy (C)*

L'absorption du fer est diminuée par l'augmentation de pH gastrique. Deux cas d'interaction entre l'oméprazole et le fer ont été rapportés dans la littérature.
Préférer d'autres sels ferriques (citrate de fer, gluconate de fer).

- **Que dit le Stockley ?** *(?)*

L'absorption du fer est diminuée par l'augmentation de pH gastrique.

En conclusion, l'association du fer à un IPP n'est pas recommandée. La question que je me suis posée ensuite est la suivante : comment éviter cette interaction?

- **Que dit Up To Date?** [30]

Le pantoprazole et l'oméprazole sont rapidement absorbés et leur pic de concentration est atteint respectivement après 2h30 et 2h.

Concernant le fer, son absorption dans le duodénum et le jéjunum est favorisée par l'acidité gastrique. De ce fait, l'absorption est diminuée par les antiacides (espacer la prise : 2h avant ou 4h après) et par les IPP. Et, au contraire, elle est favorisée par l'association à un jus d'orange ou à un acide alimentaire (tel que l'acide ascorbique). De plus, l'absorption est

meilleure si le fer est à l'état ferreux (II) et si les réserves en fer sont petites (anémie ferriprive).

- **Que dit le Martindale ?**

Concernant les IPP, l'oméprazole est plus souvent pris en exemple. Son absorption est rapide et n'est pas influencée par la nourriture. Sa demi-vie varie entre 30 minutes et 3 heures et son élimination hépato-rénale est rapide. Par contre l'effet anti-sécrétoire dure longtemps, raison pour laquelle une prise journalière est suffisante.

Concernant le fer, le *Martindale* confirme que son absorption dans le duodénum et l'intestin grêle est favorisée par l'acidité et par le jeûne. De plus, les sels ferreux (II) sont mieux absorbés que les sels ferriques.

- **Que disent les experts ?**

Ne trouvant pas de réponse claire à ce sujet, je me suis tournée vers l'équipe de pharmacie clinique du Centre Hospitalier Régional de Namur (*Mme Boes Laurence*) [38] et des Cliniques universitaires de Mont-Godinne (*Mme Larock Anne-Sophie*) [39]. Elles confirment que la littérature n'est pas claire sur le sujet. L'équipe de Mont-Godinne propose de prendre le pantoprazole et le fer ensemble, le matin. En effet, le patient aura de toute façon une acidité réduite au long cours.

Par ailleurs, elle précise qu'il est recommandé de prendre l'oméprazole à jeun[2], de préférence avant le petit déjeuner. Tandis que le pantoprazole, peut être pris avec ou sans nourriture, même si le moment idéal reste également à jeun le matin.

7.1. Attitude proposée au cabinet :

En cas d'association du fer au pantoprazole, le suivi de la réponse thérapeutique est recommandé car l'absorption du fer est diminuée par l'augmentation du pH gastrique.
Il est recommandé d'espacer les prises : administrer en premier lieu le fer et ensuite l'IPP. Je proposerais de prendre le fer le matin à jeun (23h après la prise de l'IPP) et ensuite, 1h après, l'IPP (pantoprazole).

[2] À jeun, c'est à dire 30 minutes à 1 heure avant le repas ou 2 à 3 heures après le repas (*Mme Laurence Boes,* pharmacien hospitalier).

Afin d'améliorer l'absorption du fer, le prescrire à jeun, sous forme ferreuse (II), associé à de l'acide ascorbique (ex. Fero-Grad 500®) ou à un jus d'orange. Une autre possibilité serait de privilégier d'autres sels que le sulfate de fer, tel que le gluconate de fer, disponible sous le nom de Losferron®.

Pour conclure, j'ai retrouvé dans le traitement des patients d'autres couples de médicaments dont l'absorption de l'un est augmentée ou diminuée par la prise concomitante de l'autre. Dans ce cas, la prise espacée des médicaments permettrait d'éviter facilement une interaction.

Ci-dessous, voici un tableau récapitulatif des associations de médicaments concernés.

Tableau 20

Interaction	Epocrates	Lexi-Interact	Stockley	Attitude proposée
Pantoprazole-Fer	Eviter l'association (diminution de l'acidité, diminution de l'absorption)	Monitor therapy (C)	(?)	Suivi de la réponse thérapeutique au fer. Proposition : Fer le matin à jeun, suivi de l'IPP 1h avant le petit déjeuner.
L-thyroxine-Fer	Monitoring (chelation)	Consider therapy modification (D)	(?)	Espacer la prise de 4h En général [39]: lévothyroxine le matin, à jeun et le fer à midi (30 minutes à 1h avant le repas)
Pantoprazole-L-thyroxine	Monitoring (diminution de l'acidité, diminution de l'absorption)	Consider therapy modification (D)	(?)	Espacer la prise de 4h En général [39]: lévothyroxine le matin, à jeun et l'IPP le soir, 1h avant le repas. Surveiller la fonction thyroïde. IM de gravité modérée
Pantoprazole - Calcium	Pas d'interaction	Préférer le citrate de calcium.	/	Préferer le citrate de calcium.
L-thyroxine - Calcium :	Monitoring	Consider therapy modification (D)	(!)	Espacer les prises de plus de 4h et surveiller la fonction thyroïde. En général [39]: lévothyroxine le matin, à jeun et le calcium le soir.
Calcium - Fer :	Monitoring :	Consider therapy modification (D)	(!)	Donner le fer 2h avant ou 4h après le calcium. En général [39] : le fer le matin, le calcium le soir

V. OUTILS INFORMATIQUES DE DÉTECTION : VALIDITE

L'étude menée a permis d'approfondir les IM sélectionnées et de proposer une attitude pertinente au cabinet. Elle met aussi en évidence les divergences entre les outils de détection des IM. Nous allons ici nous intéresser aux outils informatiques de détection des IM, en sélectionnant celui qui semble être le plus performant et le plus pratique d'utilisation en médecine générale.

Tout d'abord, l'étude a été réalisée en utilisant l'outil informatique de détection des IM (américain) ***Epocrates*** **[22]**. Ce programme est disponible en ligne gratuitement après inscription. Il est facile et rapide d'utilisation. Les informations proviennent de professionnels de la santé, surtout des médecins et des pharmaciens, qui mettent à jour le site régulièrement et qui se basent sur les données de la littérature, sur les recommandations des sociétés professionnelles et sur les alertes données par la *FDA* (agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux). Les interactions retrouvées comprennent aussi des interactions théoriques, sur la base de leur mécanisme pharmacologique. C'est la raison pour laquelle la recherche est très vaste, sans être ciblée sur les interactions cliniquement significatives.

Un deuxième outil informatique utilisé est le ***Lexi-Interact*** **[23]**, qui utilise la base de données Lexicomp, accessible via Up To Date (américain). Les informations sont recherchées et mises à jour par des pharmaciens, à une fréquence qui n'est pas mentionnée. Au contraire d'*Epocrates*, *Lexi-Interact* indique ses références et décrit les études réalisées au sujet de chaque interaction. De plus, il classifie les interactions selon leur gravité et leur degré de fiabilité. Enfin, il propose systématiquement une attitude de prise en charge.

Plusieurs études ont été réalisées afin de comparer la performance (sensibilité, spécificité, valeur prédictive négative et positive) des outils informatiques de détection médicamenteuse.

Une recherche sur *Pubmed* [40](mots clés MeSH: *Drug interaction, Epocrates, Lexi-Interact*) a permis de mettre en évidence les études suivantes :

1) Une étude suisse publiée en 2012 [41] s'est intéressée à quatre outils informatiques de détection des IM et en a évalué la performance. Les quatre outils évalués sont : *Epocrates, Lexi-Interact, Compendium* et Thériaque. La référence utilisée comme gold standard pour les évaluer étant le *Stockley's drug interaction*.
   ***Lexi-Interact* en ressort comme l'outil le plus performant**. *Epocrates* et *Lexi-Interact* présentent une meilleure sensibilité (95%).
   La spécificité et la valeur prédictive positive sont bonnes pour tous les outils. La qualité de monographie est meilleure pour *Lexi-Interact* et le *Compendium* suisse.

2) Une étude rétrospective Suisse de 2007 [42] s'est intéressée à *Epocrates*. Après analyse de 1801 prescriptions médicamenteuses, cette étude révèle qu'***Epocrates*** (en comparaison au *Compendium* suisse et à une base de données de la littérature) **est un outil fiable**, rapide d'utilisation qui, cependant, détecte aussi de nombreuses interactions cliniquement peu significatives.

3) Une étude américaine de 2006 [43] a comparé huit programmes informatiques de détection des IM, parmi lesquels *Epocrates* et *Lexi-Interact*. L'analyse a été réalisée sur 16 IM. ***Epocrates*** en ressort comme un **très bon outil** ayant une haute sensibilité (90%) et spécificité (90%). De plus, l'outil est mis à jour régulièrement, gratuit et facile d'accès.

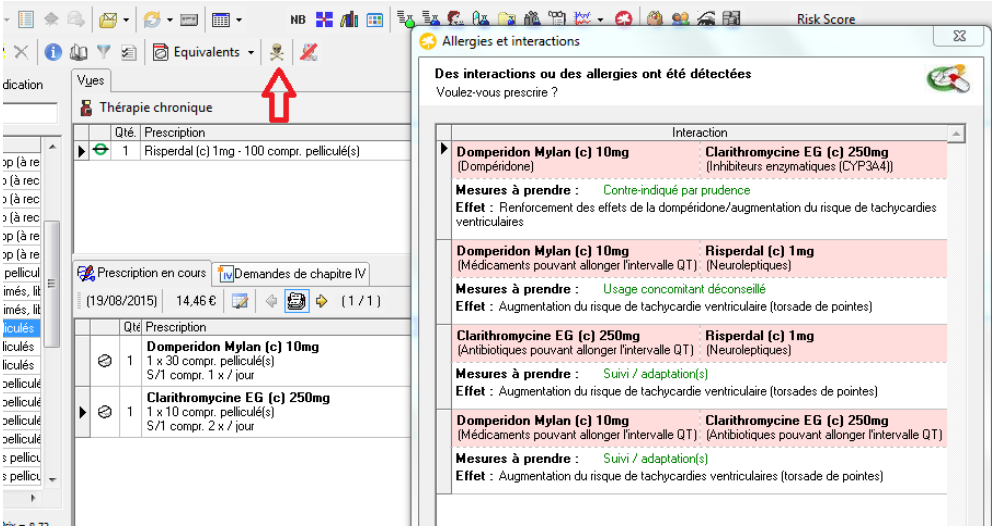
4) Enfin, une dernière étude américaine de 2004 [44] a étudié la performance de plusieurs outils de détection des IM en les testant sur 40 interactions cliniquement significatives et 40 cliniquement non significatives. Les outils ont été évalués sur 800 points. ***iFacts*** et ***Lexi-Interact*** sont les outils **les plus compétents** (777 et 756/800 points) . *Micromedex* arrive en 4^{e} position avec 655/800 points et *Epocrates* en 7^{e} position avec 559/800 points.

En conclusion, parmi les outils informatiques analysés, *Lexi-Interact* se retrouve en première position mais *Epocrates* reste un outil fiable, facile d'utilisation et mis à jour continuellement. Néanmoins, il faut considérer ces évaluations avec prudence dans la mesure où ces études ont été réalisées il y a plusieurs années et que ces outils informatiques sont potentiellement évolutifs. Ce 'classement' n'est peut-être donc plus d'actualité en 2015.

Afin d'affiner la recherche, j'ai pris l'avis de *Mr Luc Van Snick* [25], Docteur en pharmacie travaillant à l'Association Pharmaceutique Belge (APB). Son outil de référence pour les IM est l'ouvrage (britannique) ***Stockley's drug interaction [3]***, bien qu'il conseille au médecin généraliste l'utilisation de la banque de données scientifiques ***Delphicare [45]***. Cet outil informatique performant et pratique à l'usage quotidien s'adresse aux professionnels de la santé. Il est utilisé par les pharmaciens d'officine, par les médecins hospitaliers et par certains médecins généralistes qui y sont abonnés et qui possèdent un logiciel médical HDMP[3], dont *Health-one®*.

Les informations proviennent d'une banque de données de la littérature (*Cochrane, Micromedex*), de revues scientifiques bilingues (*Minerva, LRP,..*), de publications du *CBIP*, des notices des médicaments et sont mises à jour une fois tous les deux mois, en collaboration avec un centre de pharmacovigilance allemand. Il filtre les interactions en fonction de critères d'analyse. Il est possible par exemple de ne sélectionner que les interactions cliniquement significatives. Cet outil a été recherché et retrouvé dans le logiciel médical Health-One de notre cabinet, comme le démontre la photo ci-dessous (La flèche indique l'icône correspondant à la recherche d'interactions via *Delphicare*. Cet icône n'apparaît qu'en cas d'IM).

Photo 1



Utilisation de Delphicare via Health One®

[3] Faisant partie du « groupe Cegedim (Centre de gestion, de documentation, d'informatique et de marketing), une entreprise mondiale de technologies et de services specialisés dans la santé. »

1. Attitude proposée au cabinet

Epocrates, *Lexi-interact*, *Delphicare* sont des outils informatiques fiables et rapides d'utilisation. ***Delphicare*** est probablement l'outil le plus performant et pratique à l'usage quotidien du médecin généraliste. Un simple clic sur l'icône correspondant permet de mettre en évidence les IM.

Pour une bonne utilisation de *Delphicare* il est important de retranscrire tous les médicaments de nos patients via l'outil de prescription, y compris les médicaments chroniques.

Par ailleurs, il serait intéressant de rajouter un item 'IM - interactions médicamenteuses' dans la 'transaction médicale de base' de manière à attirer l'attention du médecin sur les risques d'effets indésirables qu'encourt le patient.

VI. CONCLUSION

Ce travail nous démontre que les IM dans les traitements analysés du cabinet sont nombreuses.

Les résultats de l'étude confirment ceux de la littérature…

L'étude confirme la polymédication en MRS ainsi que la présence dans les traitements de beaucoup d'antipsychotiques, d'antidépresseurs, de diurétiques de l'anse et de bétabloquants. Par contre on ne retrouve pas, dans le haut des classements repris par la littérature liée aux interactions, le couple vitamine D – calcium qui toutefois, dans mon étude, apparaît au premier rang des médicaments utilisés et des IM.

Les chiffres de l'étude suivent les grandes lignes présentes dans la littérature quant aux classes médicamenteuses les plus fréquemment retrouvées dans les IM, en particulier au sujet des médicaments cardiovasculaires. Parmi ces derniers, en position numéro un, nous retrouvons les anticoagulants et les antiagrégants suivis par les diurétiques. Aussi les résultats confirment les risques les plus fréquents liés aux interactions contre-indiquées, à savoir les hémorragies et les troubles du système nerveux central.

La plupart des interactions retrouvées dans l'étude sont d'ordre pharmacodynamique, comme affirmé par l'étude réalisée à Marseille. En conséquence l'échantillon choisi se comporte comme le prédit la littérature à ce sujet.

La majorité des interactions ne sont pas contre-indiquées (227 sur 254) mais nécessitent une information au patient ainsi qu'une surveillance clinique, biologique et/ou basée sur un ECG. Toutefois il reste un nombre conséquent d'associations médicamenteuses à éviter (27 sur 254 interactions) pour lesquelles il est important de se poser les questions suivantes :

- Trouve-t-on un consensus scientifique les concernant ?
- Le prescripteur est-il conscient du risque ?
- Y a-t-il un manque de temps, d'information, d'attention ou de procédure lors de la prescription ?

- Est-ce que le suivi du patient par plusieurs médecins peut avoir un impact sur la prise de risque ?

Comme présenté plus haut, il ressort des recherches dans la littérature que certaines interactions contre-indiquées par le programme *Epocrates* ne le sont pas par l'ouvrage de référence *Stockley* ou par d'autres sources consultées. L'interaction elle-même est en générale reconnue de manière universelle mais son degré de gravité peut varier. Il arrive aussi que la validité de l'information scientifique soit remise en cause par le manque de données disponibles. Aussi, certains ouvrages admettent une association dangereuse pour des situations bien précises.

En ce qui concerne la deuxième question, à savoir si le prescripteur est conscient du risque, l'information récoltée ne permet pas d'y répondre. Toutefois il est raisonnable de penser qu'une méconnaissance du risque de plusieurs associations médicamenteuses n'est pas à écarter. Le même raisonnement vaut pour la question relative au manque de temps, d'information ou de procédure. Dans ce cas, mon expérience personnelle me fait penser que ces facteurs jouent effectivement un rôle qui pourrait être atténué par l'utilisation d'un outil approprié tel que *Delphicare*.

En ce qui concerne la dernière question relative à l'intervention de plusieurs médecins, j'ai pu observer dans ma pratique que cela se produit notamment lorsqu'il faut renouveler un traitement prescrit par un confrère. D'une part, la présence de plusieurs intervenants peut déresponsabiliser chaque prescripteur dans le suivi des traitements (il arrive qu'une association soit souhaitable lors de la prescription mais pour une durée limitée, comme par exemple lors de la prescription d'aspirine associée au clopidogrel en cas d'ischémie coronarienne). D'autre part, le regard 'naïf' d'un médecin sur le traitement instauré par un collègue peut aussi attirer l'attention sur une association potentiellement dangereuse.

Les limites de l'étude sont...

La validité de l'étude est limitée d'une part par l'utilisation du programme *Epocrates* qui est fiable mais qui ne filtre pas suffisamment les interactions cliniquement peu significatives et qui ne reconnaît pas tous les médicaments de nos patients (ex sulpiride, mébévérine, dompéridone, phénothiazines). D'autre part, l'échantillon choisi se limite aux patients polymédiqués ou en MRS. Les chiffres doivent donc être interprétés avec prudence.

Logiquement, elle met en évidence une proportion importante de patients polymédiqués et elle étudie les interactions propres à leur traitement chronique : on ne retrouve pas la contraception ni des médicaments instaurés pour une courte durée. Pourtant, nous savons que des médicaments tels que les macrolides, les antifongiques, les antiémétiques et les AINS par exemple présentent un risque important d'interactions. Par ailleurs, l'interaction pharmacocinétique par modification de la liaison aux protéines plasmatiques est peu abordée. Finalement, l'étude ne regroupe pas les médicaments par classe médicamenteuse ou les risques par effets indésirables similaires (ex. 'hémorragie' séparée d''augmentation de l'INR'). Aussi, dans les risques, 'le sur/sous-dosage d'un médicament' ou 'l'inefficacité par neutralisation d'effet' sont des termes généraux qui représentent l'essence même de l'interaction. En fait, si ils sont retranscrits ainsi c'est parce que *Epocrates* ne donne pas davantage de précisions.

Les points forts de l'étude sont…

Il s'agit, par contre, d'une étude pratique basée sur des données réelles qui me permet de poser un regard critique sur une pratique de groupe. La variété de situations étudiées (six médecins prescripteurs, trois lieux de soins différents et une grande patientèle dont beaucoup de personnes âgées polymédiquées) donne une plus-value à l'échantillon étudié. L'utilisation de sources telles que l'ouvrage *Stockley*, le manuel de *LRP* ou l'outil *Lexi-Interact* renforce la fiabilité de l'étude.

En conclusion…

Ce travail aura donc confirmé mon sentiment que le médecin généraliste est confronté, à de nombreuses reprises, aux IM dont certaines sont prévisibles et, finalement, rarement contre-indiquées. Par ailleurs, elle aura permis d'attirer l'attention sur des médicaments à risque et sur des interactions fréquentes, dangereuses et méconnues. Enfin, elle aura mis en évidence un moyen de les éviter : la vigilance, l'utilisation d'outils de détection et le travail en équipe pluridisciplinaire (médecin, pharmacien,..).

VII. BIBLIOGRAPHIE

[1] Farmaka, rédaction. *Polymédication chez la personne âgée. 2e partie*. Farmaka. [En ligne] 2014 [Page consulté en fevrier 2015] Disponible : http://www.farmaka.be/frontend/files/publications/files/polyfarmacie-bij-ouderen-deel-2-presentation.pdf

[2] *Repertoire Commenté des Medicaments* (2015). CBIP. [en ligne]. Disponible : www.cbip.be.
Articles consultés:

- *Fibrillation auriculaire*. Fiche de transparence 2008. [En ligne]. Disponible : http://www.cbip.be/PDF/TFT/TF_VKF.pdf
- *Prévention thromboembolique dans la fibrillation auriculaire: les études ACTIVE*. Folia 2009. [En ligne]. Disponible : http://www.cbip.be/Folia/Index.cfm?FoliaWelk=F36F11C
- *Antiagrégants en prévention secondaire des accidents cardio-vasculaires*. Folia 2008. [En ligne]. Disponible : http://www.cbip.be/Folia/Index.cfm?FoliaWelk=F35F01
- *Ostéoporose postménopausique : données récentes*. Folia Pharmacotherapeutica 2008.

[3] Preston C. *Stockley's Drug Interactions (2015) [pocket companion]*. London : Royal Pharmaceutical Society; 2014.

[4] Hansten P, Horn J. *Top 100 Drug Interactions : A Guide to Patient Management*. 2014 éd. US : H&H publishers ; 1971.

[5] Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott A, Walley T, et al. *Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients*. BMJ [en ligne]. 2004; 329:15–9. [Consulté en mars 2015]. Disponible: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15231615

[6] Weiler S, Kullak-Ublick GA, Jetter A. *Interactions médicamenteuses indésirables*. Swiss Medical Forum. 2015;15 (7):152‑6.

[7] Kheloufi F et coll. *« Characterization of adverse drug reactions involving drug-drug interactions : 3 years of adverse drug reactions reporting by APHM teaching hospitals to the Regional Center of Pharmacovigilance of Marseille-Provence-Corse » 35e journée de pharmacovigilance*; 22-24 avril2014 ; Poitiers : Fundam Clin Pharmacol . [en ligne]. Disponible : http://www.congres-p2t.fr/abstract_display!fr!!!!1c4ed2ac-a42c-1031-ae0a-57176ee32719!b827cf86-e93b-1031-b196-61c1a3eebff0

[8] Pillon F. *Interactions médicamenteuses.* Service de Pharmacologie Clinique. Hospices Civils Lyon [En ligne]. [Consulté en juillet 2015] Disponoble : http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID_FICHIER=1320402934293

[9] Dalleur O. *Interaction médicamenteuses : comprendre et réagir.* Semaine de la SSMG 2013 [En ligne] [Consulté le 1/03/2015]. Disponible : http://www.ssmg.be/images/ssmg/files/PDF/Semaine2013/Dalleur_atelier2.pdf

[10] Prescrire Rédaction. *Eviter les effets indésirables par interaction médicamenteuse – Comprendre et décider.* La revue Prescrire. Paris : Association Mieux Prescrire ; 2015 ; t. 34 (374 Suppl) [en ligne] Disponible : http://www.prescrire.org/Fr/101/327/47349/0/PositionDetails.aspx

[11] ANSM. *Interaction médicamenteuses et cytochrome*, [en ligne]. http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1

[12] ANSM. *Interaction médicamenteuses – Thésaurus* [En ligne]. Interaction médicamenteuses

[13] Queneau P. *Réforme LMD : belle occasion pour instaurer un « permis de prescrire » qui ne soit pas un « permis de tuer ».* Médecine. Avril 2009. 5 (4) : 148-50

[14] Levêque D., Lemachatti J., Nivoix Y, et al. *Mécanisme des interactions médicamenteuses d'origine pharmacocinétique*. La Revue de Médecine Interne. Fev 2010 ; 31 (2) : 170-179. DOI : 10.1016/j.revmed.2009.07.009

[15] Avis d'expert en pharmacovigilance: *Mme Cécile Lescrainier*, pharmacienne à l'AFMPS

[16] *Agence Européenne des Médicaments* (European Medicines Agency ou EMA), [En ligne]. Disponible : www.ema.europa.eu

[17] AFMPS, *Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé* [en ligne]. Disponible : http://www.fagg-afmps.be/fr/

[18] Leendertse AJ. Et al Hospital Admissions Related tot Medication (HARM). *Een prospectief, mulitcenter onderzoek naar geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames. Eindrapport.* November 2006. Universiteit Utrecht [en ligne]. [Consulté en juillet 2015] Disponible : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21211484

[19] *Commision nationale de pharmacovigilance* ; Mai 2008 ; Afssaps [en ligne] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bd7be64de27e31df5c8182983443353f.pdf

[20] Castot A, Haramburu F., Kreft-Jaïs C. *Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : résultats d'une étude nationale. Point sur la nouvelle campagne d'information sur les traitements anticoagulants antivitamine K.* France : Afssaps. Les matinées avec la presse. Sept 2008.

[21] Mutualités Libres. *Analyse des médicaments en maison de repos*. 2011 Belgique. [en ligne] http://www.mloz.be/files/maisonrepos17062014.pdf

[22] *Epocrates*, [en ligne] https://www.epocrates.com

[23] *Lexi-Interact*, [accessible en ligne via Up To Date] http://www.uptodate.com (accès payant).

[24] Reynolds J. *Martindale- The Extra Pharmacopoeia*. 31st ed. London : Royal Pharmaceutical Society ; 1996.

[25] Avis d'expert en pharmacologie : *Mr Luc Van Snick*, pharmacien à l'APB.

[26] Prescrire Rédaction. *Prévention des fractures ostéoporotiques : le plus souvent, pas de vitamine D. Rev Prescrire* 2014 ; 34 (367) : 374

[27] Rosen H. *Calcium and vitamin D supplementation in osteoporosis*. Up To Date [en ligne]. 2015 [Consulté en mars 2015]. Disponible : http://www.uptodate.com (accès payant).

[28] Chevalier P. *Prévention des fractures : vitamine D avec ou sans calcium ?* Minerva, [En ligne]. 2010 ; 9 (8) : 92-93. [Consulté en mars 2015]. Disponible : http://www.minerva-ebm.be/fr/article/290/search/vitamine%20D%20et%20calcium

[29] Delaney JA, Opatrny L, Brophy JM, Suissa S. *Drug drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding*. CMAJ 2007; 177:347.

\

[30] *Up To Date* [en ligne] http://www.uptodate.com (accès payant).

Articles consultés:

- Sarafoff N, Holmes D. *Triple antithrombotic therapy in patients with cardiovascular disease*. Last updated jun 2015. [en ligne] www.uptodate.com
- Manning J, Singer D, Lip G, et al, *Atrial fibrillation: Anticoagulant therapy to prevent embolization*. Last updated Jul 2015 [en ligne] http://www.uptodate.com
- Reeder G, Kennedy H, Rosenson R. Overview of the acute management of ST elevation myocardial infarction. Last updated Jun 2015 [en ligne] http://www.uptodate.com

- Breall J, Aroesty J, Simonis M. *Overview of the acute management of unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction*. Last updated Oct 2014 [en ligne] http://www.uptodate.com
- Cucchiara B, Messé S. *Antiplatelet therapy for secondary prevention of stroke*. Last updated Mar 2015 [en ligne] http://www.uptodate.com
- Hennekens C. *Benefits and risks of aspirin in secondary and primary prevention of cardiovascular disease*. Last updated jul 2014. [en ligne] www.uptodate.com
- Rosenson R, Baker S. *Statin myopathy*. [En ligne] Last updated Jul 2015. Disponible : http://www.uptodate.com
- *Omeprazole : Drug Information* Lexicomp® [en ligne] http://www.uptodate.com
- *Pantoprazole : Drug Information* Lexicomp® [en ligne] http://www.uptodate.com

- Schrier S, Auerbach M. *Treatment of the adult with iron deficiency anemia*. Last updated Jun 2015. [en ligne] http://www.uptodate.com

[31] *EBMpractice net* [en ligne] https://www.ebmpracticenet.be
Articles consultés:
- Raatikainen P. *Indication et démarrage d'un traitement en cas de fibrillation auriculaire.* Duodecim Medical Publications Ltd. 2010. [En ligne]. Disponible : https://www.ebmpracticenet.be
- Roine R. *Infarctus cérébral (AVC ischémique)*. Duodecim Medical Publications Ltd. 2010. [En ligne]. Disponible : https://www.ebmpracticenet.be

[32] Chevalier P. *Traitement antiagrégant prolongé associant clopidogrel et aspirine : mortalité accrue ?* Minerva, 2015 ; 14 (5) ; 61-62. [en ligne] http://www.minerva-ebm.be/fr/article/1092/search/aspirine

[33] De Groot A. *Médicaments à éviter chez la personne âgée*. GJ-SSMJ 2014. [en ligne] http://www.ssmg.be/images/ssmg/files/PDF/GJ_textes/2014_SSMJ_DEGROOT2.pdf

[34] FDA. *Announces New Warning on Plavix: Avoid use with Prilosec/Prilosec OTC*. Update 1/4/2010. [En ligne] Disponible: http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2009/ucm191169.htm

[35] Lim AK, Ho L, Levidiotis V. *Quinine-Induced Renal Failure as a Result of Rhabdomyolysis, Haemolytic Uraemic Syndrome and Disseminated Intravascular Coagulation.* Intern Med J, 2006, 36(7):465-7.
[36] Prescrire rédaction. *Quinine et crampes : des risques mortels.* LRP [en ligne]. 2007 ; 27 (282) :268.

[37] U.S. Food and Drug Administration. *FDA advances effort against marketed unapproved drugs. FDA orders unapproved quinine drugs from the marked and cautions consumers, about off-label use of quinine to treat leg cramps*. [En ligne] 11 décembre 2006. Disponible : http:/www.fda.gov consulté le 22 février 2015 : 2 pages.

[38] Avis d'expert en pharmacie clinique : *Mme Boes Laurence,* Centre Hospitalier Régional, CHR, de Namur.

[39] Avis d'expert en pharmacie clinique : *Mme Larock Anne-Sophie*, Cliniques universitaires de Mont-Godinne.

[40] *PubMed*, [en ligne] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed

[41] Ing Lorenzini K, Reutemann B, Samer CF, Guignard B, Bonnabry P, Dayer P, et al. *Comparison of four drug interaction screening programs*. Rev Med Suisse. 17 oct 2012;8(358):1978‑82. [En ligne] Disponible : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Revue+Suisse+2012%3A+quell+programme+informatique+de+detection+des+interactions+medicamenteuses+néfastes%3F+Lorenzini+1%2C1+%25

[42] Dallenbach MF1, Bovier PA, Desmeules J. *Detecting drug interactions using personal digital assistants in an out-patient clinic.* QJM [en ligne]. 2007 Nov;100 (11):691-7. Epub 2007 Oct 11. Disponible : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Detecting+drug+interactions+using+personal+digital+assistants+in+an+out-patient+clinic.

[43] Perkins NA1, Murphy JE, Malone DC, Armstrong EP. *Performance of drug-drug interaction software for personal digital assistants.* Ann Pharmacother [en ligne]. 2006 May;40(5):850-5. Epub 2006 Apr 18. Disponible : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Performance+of+drug-drug+interaction+software+for+personal+digital+assistants.

[44] Barrons R1. *Evaluation of personal digital assistant software for drug interactions.* Am J Health Syst Pharm [en ligne]. 2004 Feb 15; 61(4):380-5. Disponible : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15011766

[45] *Delphicare*, [en ligne]. http://delphicare.apb.be/FrenchHTML/delphi_presentation_voorstelling.htm#partenaires

VIII. TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS 2

ABREVIATIONS 3

ABSTRACT 5

I. INTRODUCTION 6
- **1. Rappel théorique** 8
- **2. Rappel épidémiologique** 10

II. METHODOLOGIE 13
- **1. Echantillon** 13
- **2. Données relevées** 13
- **3. Analyse des données** 14
- **4. Analyse des interactions** 14
- **5. Outils de détection des IM** 15
- **6. Recherche dans la littérature** 15

III. RESULTATS 17
- **1. Statistiques liées au nombre de médicaments** 17
- **2. Médicaments les plus fréquents et en particulier en MRS** 18
- **3. Interactions les plus fréquentes** 19
- **4. Interactions contre-indiquées** 20
- **5. Risques les plus fréquents** 22
- **6. Mécanismes d'interaction les plus fréquents** 23

IV. INTERACTIONS A SOULIGNER 24
- **1. Interaction entre le calcium et la vitamine D** 24
- **2. Interaction entre le paracétamol associé à l'acide acétylsalicylique (aspirine) et aux antivitaminiques K** 26
- **3. Interaction entre l'acide acétylsalicylique (aspirine) et d'autres antiagrégants plaquettaires et anticoagulants oraux (ACO)** 28
- **4. Interaction entre l'oméprazole associé au diazépam, au clopidogrel ou à l'acénocoumarol** 31
- **5. Interaction entre la quinine et la simvastatine** 35
- **6. Interaction entre l'escitalopram associé au sotalol, à l'halopéridol ou à l'indapamide** 37
- **7. Interaction entre le pantoprazole et le fer** 41

V. OUTILS INFORMATIQUES DE DÉTECTION : VALIDITE 45

VI. CONCLUSION 49

VII. BIBLIOGRAPHIE 52

VIII. TABLE DES MATIÈRES 58

IX. ANNEXES 59

IX. ANNEXES

Tableau 1a

	Genre								
	F			M			Total Patients	Total Age moy	Total Age médiane
Lieu	Patients	Age moy	Médiane âge	Patients	Age moy	Médiane âge			
cabinet	7	58,1	59,0	4	53,8	52,0	11	56,5	59,0
domicile	10	79,3	80,0	5	69,0	71,0	15	75,9	76,0
MRS	26	86,5	88,5	12	80,4	81,5	38	84,6	86,0
Total	**43**	**80,2**	**82,0**	**21**	**72,6**	**76,0**	**64**	**77,7**	**80,5**

Répartition des patients analysés par âge et lieu de soins (F : féminin, M : masculin, Moy : moyen)

Tableau 2a

	Genre								
	F			M			Total Patients	Total Age moy	Total Age médiane
Lieu	Patients	Age moy	Médiane âge	Patients	Age moy	Médiane âge			
Cabinet	7	58,1	59,0	4	53,8	52,5	11	56,5	59,0
domicile	10	79,2	80,0	5	69,0	71,0	15	75,8	76,0
MRS	10	87,0	93,5	3	86,3	91,0	13	86,8	91,0
Total	**27**	**76,6**	**80,0**	**12**	**68,3**	**73,5**	**39**	**74,1**	**76,0**

Sous-échantillon : 39 patients, classés par lieu de soin et âge (F : féminin, M : masculin, Moy : moyen)

Tableau 3a

	Nombre		
Lieu	Patients	Age moy	Nbre moyen médicaments
Cabinet	11	56,5	10,2
F	7	58,1	10,1
M	4	53,8	10,3
domicile	15	75,9	9,3
F	10	79,3	8,5
M	5	69,0	10,8
MRS	38	84,6	8,5
F	26	86,5	8,3
M	12	80,4	8,9
Total	**64**	**77,7**	**9,0**

Répartition de la population totale en fonction du nombre de médicaments (F : féminin, M : masculin, Moy : moyen)

Tableau 4a

	Genre					
	F		M		Total Patients	Total Age moy
Lieu	Patients	Age moy	Patients	Age moy		
Cabinet	7	58,1	4	53,8	11	56,5
Domicile	10	79,3	5	69,0	15	75,9
MRS	23	86,0	12	80,4	35	84,1
Total	**40**	**79,4**	**21**	**72,6**	**61**	**77,1**

Répartition du sous-groupe de 39 patients (polymédiqués) en fonction du nombre de médicaments (F : féminin, M : masculin, Moy : moyen)

Tableau 5a

	Genre					
	Female		Male		Total Patients	Total Age moy
Lieu	Patients	Age moy	Patients	Age moy		
Cabinet	5	60,0	3	60,0	8	60,0
Domicile	3	81,0	2	66,0	5	75,0
MRS	10	85,3	6	83,5	16	84,6
Total	**18**	**77,6**	**11**	**73,9**	**29**	**76,2**

Répartition du sous-groupe de 39 patients (prenant au moins 10 médicaments) en fonction du nombre de médicaments (F : féminin, M : masculin, Moy : moyen)