



HAL
open science

Intérêt et importance de la pharmacovigilance dans le suivi et l'amélioration des données sur les interactions médicamenteuses : caractérisation de plus de 700 cas de diagnostics iatrogènes médicamenteux analysés par le Centre régional de Pharmacovigilance Marseille-Provence-Corse

Manon Duval

► **To cite this version:**

Manon Duval. Intérêt et importance de la pharmacovigilance dans le suivi et l'amélioration des données sur les interactions médicamenteuses : caractérisation de plus de 700 cas de diagnostics iatrogènes médicamenteux analysés par le Centre régional de Pharmacovigilance Marseille-Provence-Corse. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01618506

HAL Id: dumas-01618506

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01618506>

Submitted on 18 Oct 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES
DE PHARMACIE OPTION PHARMACIE HOSPITALIÈRE –
PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 5 octobre 2017

Par Manon DUVAL
Née le 27 Août 1990

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988
tenant lieu de

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

TITRE :

INTERET ET IMPORTANCE DE LA PHARMACOVIGILANCE
DANS LE SUIVI ET L'AMELIORATION DES DONNEES SUR
LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :
CARACTERISATION DE PLUS DE 700 CAS DE
DIAGNOSTICS IATROGENES MEDICAMENTEUX
ANALYSES PAR LE CENTRE REGIONAL DE
PHARMACOVIGILANCE MARSEILLE-PROVENCE-CORSE.

----oOo----

JURY :

Président : Pr HONORE Stéphane

Membres : Dr JOUANJUS Emilie

Pr MICALLEF Joëlle (*co-directrice de thèse*)

Dr KHELOUFI Farid (*co-directeur de thèse*)

Dr LAO Solange

Au Professeur Stéphane HONORE,

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Marseille

Vous me faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury de thèse. Vous œuvrez en permanence pour le déploiement de la pharmacie, pour cela vous avez toute ma considération.

A ma directrice de thèse,

Professeur Joëlle MICALLEF,

Professeur à la Faculté de Médecine de Marseille

Merci pour le temps que vous m'avez accordé et pour vos conseils. Je vous remercie pour votre enthousiasme communicatif pour la pharmacovigilance.

A mon co-directeur de thèse,

Docteur Farid KHELOUFI

Merci de m'avoir proposé ce sujet prenant. Merci pour ta disponibilité et ton élan pour la pharmacologie qui ne peut que nous transporter.

Au Docteur Solange LAO,

Merci d'avoir accepté d'être membre de ce jury de thèse. Merci pour ton avis et ton regard extérieur.

Au Docteur Emilie JOUANJUS,

Merci de me faire l'honneur d'être membre de ce jury.

A mes parents pour tout leur amour, leur soutien et pour m'avoir donné les moyens de réaliser mes projets. Pour tous ces moments remplis de bonheur puisqu'ils sont partagés en famille.

A ma grande sœur qui est toujours là pour moi, qui m'a aidé à grandir et à m'épanouir par son aura de bienveillance. A notre complicité à jamais inégalée.

A Alexis qui fait son bonheur et qui a eu la patience de m'écouter durant ces années « coloc ».

A Lana, ce petit soleil qui vient nous irradier de bonheur.

A toi, mon amour, mon évidence, qui m'apporte tant chaque jour, et qui fait de ma vie un océan de bonheur. Pour tes conseils et ta faculté à m'aider à aller toujours plus loin. Pour ta présence synonyme d'apaisement et de débordement d'amour.

A toi, mon petit amour, mon petit chat, ma belette des îles,... Toi qui est depuis peu parmi nous et qui bouleverse notre quotidien par tes rires et tes regards plein de curiosité et d'étonnement. Toi qui nous rappelle que la vie est merveilleuse.

A mes grands-parents, pour leur soutien et toutes ses joies partagées. A Jeanne pour sa relecture appliquée.

A mes oncles, tantes et cousins, pour leur présence. Pour tous les bons moments de retrouvailles. Pour les séjours en Ardèche mémorables. J'ai la chance de vous avoir, de vous savoir toujours là pour moi.

A ma belle-famille, qui m'a accueillie à bras ouverts. A cet esprit de clan familial que vous savez transmettre. Merci pour votre générosité.

Aux Nawaks, ma famille de cœur. Pour tous les rires partagés. Pour cette magie qui rend chaque instant ensemble joyeux et rempli de promesses. A nos découvertes du monde et celles à venir.

« Sans vous les amis, la fête ne fut rien » !

A Cécile, pour cette amitié formidable et inégalable depuis nos 12 ans.

Aux « filles de la fac », aux heures passées à discuter à la sortie de l'amphi devant la fac, aux journées post exam' partagées. A nos voyages toujours pleins de rebondissements et à ceux à venir !

A Solène ma binôme, à notre petite étoile qui nous a poussée à se rencontrer et nous a donnée la chance de partager tous ces moments ! Binôme d'un jour, binôme toujours !

A Amandine ma québécoise ! A notre année de concours récompensée par cet été 2013 inoubliable aux saveurs de sirop d'érable.

A mes co-internes !

A toute l'équipe du labo, Amandine, Audrey, Manon, Nadège, Nico, sans oublier Cédric et Pierre d'« à côté ». Pour cette entrée dans l'internat en bonne humeur.

A la team timone, Anna, Clem, Cyril, Davidou, Fanny, Gautier, J-Lo, Julie, Marine, Nico, Pierre ; pour leurs aides et leurs conseils, pour la bonne humeur constante de l'open space, et pour ce week end ski mémorable ! Et surtout, à mes co-équipiers du préparatoire ! A Laurence qui nous a appris les prep' avec le sourire. Julie et Nico, vous avez été des mentors pour moi lors de mes premiers pas en PUI. Merci d'avoir illuminés ces 6 mois ! « moé mé o ! »

A la team de la conception Anna, Audrey, Elo, Jihen, Lou, Marina, Marine, Reine, et le seul homme de la situation Guillaume ; pour tous ces bons moments partagés avec la danse de Noël, l'atelier Limoncello, les répétitions chant-guitare...

A Marion qui a partagé ces 6 derniers mois d'interne avec moi.

A Agathe que j'ai découverte au CRPV. Pour nos discussions interminables et les litres de thé engloutis.

A Marine et Elodie. A nos escapades chez Dobbie, et nos petites pauses au soleil.

A Vincent et Clémence, ce fut bref mais intense.

A Noureddine, pour la bonne humeur et les rires partagés. Pour les petites friandises rammenées en douce.

A tous mes maitres de stage que j'ai pu rencontrer tout au long de mon internat. Merci pour vos conseils et votre encadrement. Merci aux pharmaciens Carine, Caroline et Julien qui m'ont beaucoup appris, fait confiance et impliqué dans leurs projets ; à l'équipe du CRPV, pour votre écoute et votre disponibilité, pour cet esprit analytique et critique que vous m'avez appris ; à Christine pour m'avoir fait découvrir le monde des dispositifs médicaux, pour ta gentillesse et ta disponibilité ; à Solange pour ta passion du développement de la pharmacie clinique, pour ton écoute et ta gentillesse.

A tous ceux que je n'ai pas cités (pharmaciens et préparateurs, internes et externes) mais qui m'ont beaucoup appris à de nombreux points de vue durant mon internat.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »



27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI,
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Sandrine NOURIAN
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Caroline MONTET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN
Mme Florence SABATIER-MALATERRE

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Nathalie BARDIN Mme Dominique ARNOUX Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Sylvie COINTE
----------------------------	-------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Patrice VANELLE**PROFESSEURS**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Henri PORTUGAL Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE - CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE	M. Jean-Pierre CALISSI
--	------------------------

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Catherine DIANA Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Thierry ATHUYT
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	M. Philippe BESSON

AHU

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	Mme Manon ROCHE
---------------------------------	-----------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	Mme Camille DESGROUAS
-------------------	-----------------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHEsNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

ATER

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahel BOUHLEL
-----------------	--

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier Mme
Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier Mme
Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier M.
Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1^{er} décembre 2015

LISTE DES ABREVIATIONS

AAP : Antiagrégant plaquettaire
ABC : ATP binding cassette
AD : Association déconseillée
AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AOD : Anticoagulant oraux direct
APEC : A prendre en compte
ARAI : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
ATB : Antibiotique
ATC : Anatomique Thérapeutique Chimique
ATCinj : Anticoagulant injectable
ATP : Adénosine triphosphate
AVK : Antivitamine K
BHE : Barrière hématoencéphalique
BNPV : Base Nationale de Pharmacovigilance
CEH : Cycle entéro-hépatique
CH : Centre hospitalier
CHU : Centre hospitalo-universitaire
CI : Contre-indication
CRPV : Centre régional de pharmacovigilance
CYP : Cytochromes P450
DDI : drug drug interaction
EIM : Effets indésirables médicamenteux
EMA : European Medicines Agency
GABA : Acide gamma-amino butyrique
GTIAM : Groupe de travail interactions médicamenteuses
IAM : Interaction médicamenteuse
IAMP : Interaction médicamenteuse potentielle
IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion
INR : International normalized ratio
IPP : Inhibiteur de la pompe à protons
MedDRA : Medical dictionary for drug regulatory activities
NPS : Non professionnel de santé
OAT : Organic anion transporter
OATP : Organic anion transporting polypeptide
OCT : Organic cation transporter

OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PD : Pharmacodynamique
PE : Précaution d'emploi
PEPT : H⁺/peptide transporters
PK : Pharmacocinétique
PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PT : Preferred terms
PV : Pharmacovigilance
RCP : Résumé des caractéristiques du produit
SLC : Solute carrier
SOC : System Organ Classes
UE : Union européenne
UGT : UDP-glucuronosyltransferase
VIH : virus de l'immunodéficience humaine

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	1
TABLE DES MATIERES.....	3
TABLE DES ILLUSTRATIONS	5
TABLE DES TABLEAUX.....	7
TABLE DES ANNEXES	8
INTRODUCTION.....	9
I. Généralités sur les IAM	11
A. Définitions.....	11
B. Mécanismes des IAM	11
1. Mécanisme PK	11
a) Définition	11
b) Les principaux déterminants moléculaires des IAM PK.....	11
c) Les différentes IAM PK.....	16
2. Mécanisme PD	25
a) Définition	25
b) Les différentes IAM PD.....	25
C. Classification des IAM :	27
1. En France.....	27
a) APEC.....	28
b) PE.....	28
c) AD	28
d) CI.....	28
2. A l'international	29
a) British National Formulary	29
b) Drug Interaction Facts	29
c) Micromedex.....	29
II. Les IAM : des études in vitro à l'échelle populationnelle.....	30
A. Evaluation des IAM lors du développement d'un médicament.....	30
1. Objectifs des études des IAM.....	30
2. Typologie générale des études des IAM selon les recommandations de l'EMA (20)	30
a) Etudes des IAM PK.....	31
b) Etudes des IAM PD.....	35
3. Les limites des essais cliniques dans l'étude des IAM.....	35
B. Evaluation des IAM en phase post-AMM : intérêt de la PV, son rôle et son importance	36
1. Contexte	36
a) Histoire : la nécessité d'un système de PV	36
b) Définition d'un EIM.....	36
2. PV : généralités	37
a) Définition de la PV.....	37
b) Les acteurs de la PV	37
c) Rôle et intérêt de la PV	40

d)	<i>Organisation et méthode de la PV en France</i>	41
e)	<i>Limites et évolution de la PV</i>	43
3.	Le Groupe de Travail Interactions Médicamenteuses : GTIAM.....	44
III.	Iatrogénie médicamenteuse liée aux IAM	45
A.	Polymédication et IAM.....	46
1.	Définition de la polymédication.....	46
2.	Impact de la polymédication.....	46
B.	Données de la littérature sur les IAM.....	47
1.	Les IAMP.....	47
a)	<i>Données françaises</i>	47
b)	<i>A l'international</i>	49
2.	Les IAM avérées : revue de la littérature.....	53
a)	<i>Résultats</i>	53
b)	<i>Discussion</i>	58
IV.	Etude de 767 cas de diagnostics iatrogènes médicamenteux analysés par le CRPV Marseille-Provence-Corse	58
A.	Objectifs.....	58
B.	Matériels et méthodes.....	58
C.	Résultats.....	62
1.	Etude de la population.....	62
a)	<i>Les patients</i>	62
b)	<i>Les notificateurs</i>	63
c)	<i>La gravité</i>	64
2.	Etude globale des IAM.....	65
a)	<i>Etude des EIM dus aux IAM</i>	65
b)	<i>Etude des associations de molécules responsables d'IAM</i>	67
c)	<i>Etude des molécules impliquées dans les IAM</i>	68
d)	<i>Etude des mécanismes des IAM</i>	71
e)	<i>Etude des niveaux de contrainte : IAM référencées</i>	73
f)	<i>Etude des justifications : IAM non référencées</i>	75
D.	Discussion.....	75
	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	80
	BIBLIOGRAPHIE	82

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Enzymes de métabolisme (9)	12
Figure 2 : Transporteurs ABC et SLC impliqués dans le transport de xénobiotiques (12)	14
Figure 3 : Localisation des transporteurs ABC dans une cellule polarisée (16)	15
Figure 4 : Localisation des transporteurs SLC dans une cellule polarisée (16).....	15
Figure 5 : Exemple de l'absorption digestive (17)	16
Figure 6 : Exemple d'IAM impliquant une modification du pH gastrique (18).....	17
Figure 7 : Exemple d'IAM impliquant une formation de complexe (19)	17
Figure 8 : Exemple d'IAM impliquant une modification de la motilité gastro-intestinale (21).....	18
Figure 9 : Exemple d'IAM impliquant la glycoprotéine-P (22)	18
Figure 10 : Exemple d'IAM impliquant la liaison aux protéines plasmatiques (24).....	19
Figure 11 : Exemple d'IAM impliquant une inhibition de la P-gp au niveau de la BHE (25)	20
Figure 12 : Exemple d'IAM impliquant une induction enzymatique (26).....	21
Figure 13 : Exemple d'IAM impliquant une inhibition enzymatique avec effet délétère (27).....	22
Figure 14 : Exemple d'IAM au niveau de l'effet de premier passage avec effet bénéfique (28).....	22
Figure 15 : Exemple d'IAM impliquant une modification du pH urinaire (30)	23
Figure 16 : Exemple d'IAM impliquant une modification de l'excrétion tubulaire (6)	23
Figure 17 : Exemple d'IAM avec modification du débit sanguin rénal (6).....	24
Figure 18 : Exemple d'IAM impliquant un transporteur biliaire, recensée comme cliniquement pertinente (31).....	24
Figure 19 : Exemple d'IAM impliquant une modification du CEH (32)	25
Figure 20 : Exemple d'IAM impliquant une additivité d'effet de mécanisme similaire (34).....	26
Figure 21 : Exemple d'IAM impliquant une additivité d'effet de mécanisme différent mais d'effet clinique similaire (35).....	26
Figure 22 : Exemple d'IAM impliquant un antagonisme d'effet avec effet délétère (36)	27
Figure 23 : Exemple d'IAM impliquant un antagonisme d'effet avec effet bénéfique (37).....	27
Figure 24 : Organisation du circuit de PV en France.....	38
Figure 25 : Graphique de répartition des patients selon leur groupe d'âge	63
Figure 26 : Graphique de répartition des cas d'IAM selon leur notificateur	63
Figure 27 : Graphique de répartition des cas d'IAM selon leur provenance.....	64
Figure 28 : Graphique de répartition des cas d'IAM selon leur gravité	64
Figure 29 : Graphique de répartition des IAM référencées et non référencées selon leur mécanisme	72
Figure 30 : Répartition des niveaux de contrainte selon le mécanisme de l'IAM	72

Figure 31 : Répartition des gravités des EIM selon le mécanisme de l'IAM.....	73
Figure 32 : Graphique de répartition des IAM référencées selon leur niveau de contrainte	74
Figure 33 : Graphique de répartition des niveaux de contrainte des IAM référencées en fonction de la gravité des EIM déclarés.....	74
Figure 34 : Graphique de répartition des IAM non référencées selon leur justification.....	75
Figure 35 : Organigramme de sélection des publications	91

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principaux déterminants moléculaires PK chez l'homme et exemples de médicaments substrats, inducteurs et inhibiteurs (7)	12
Tableau 2 : Exemple d'IAM impliquant des protéines de transport (11).....	13
Tableau 3 : Caractéristiques de la forme libre et de la forme liée d'un médicament (23)	19
Tableau 4 : Résumé de 4 études sur les IAMP en France (65–68)	48
Tableau 5 : Résumé des études sur les IAMP à l'international (69–83)	50
Tableau 6 : Principales différences entre les études analysées (1990-2006).....	54
Tableau 7 : Résumé des différentes études (revue 1990-2006)	54
Tableau 8 : Principales différences entre les études analysées (2006-2016) (85–100)	55
Tableau 9 : Résumé des différentes études (revue 2006-2016) (85–100)	56
Tableau 10 : Parallèle des résultats entre les deux revues de la littérature	57
Tableau 11 : EIM déterminé par le niveau PT, les plus fréquemment rencontrés.....	65
Tableau 12 : Fréquence des EIM déterminé par le niveau SOC.....	66
Tableau 13 : Fréquence des associations de molécules impliquées dans les IAM suspectées responsables d'EIM	67
Tableau 14 : Fréquence des associations de classe pharmaco-thérapeutique impliquées dans les IAM suspectées responsables d'EIM.....	68
Tableau 15 : Molécules les plus fréquemment impliquées dans les IAM suspectées responsables d'EIM.....	69
Tableau 16 : Classes pharmacothérapeutiques les plus fréquemment impliquées dans les IAM suspectées responsables d'EIM.....	70
Tableau 17 : Fréquence des classes ATC impliquées dans les IAM suspectées responsables d'EIM	71

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Sélection des publications pour l'obtention de la revue de la littérature.....	91
---	----

INTRODUCTION

Les quatre principales missions de la pharmacovigilance (PV) sont la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effets indésirables médicamenteux (EIM). Elle est réalisée au niveau régional par les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et coordonnée au niveau national par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Les CRPV sont des centres de conseil et d'information sur le médicament, ils dirigent également des études de PV et de pharmaco-épidémiologie. Ils transmettent à l'ANSM les déclarations d'EIM après une analyse clinique, chronologique, sémiologique et une recherche bibliographique apportant aux professionnels de santé une aide au diagnostic de maladies et/ou de symptômes iatrogènes médicamenteux. De par le questionnement des professionnels de santé, des patients, par l'analyse des déclarations d'EIM, et par les études réalisées, les CRPV sont les premiers « lanceurs d'alerte » (1). La PV détecte et détermine cliniquement un risque lié à l'utilisation d'un médicament. Ce risque potentiel peut alors être confirmé ou infirmé grâce à des études de pharmaco-épidémiologie (2). Les CRPV ont permis en 2016 l'enregistrement de plus de 55 500 cas d'EIM (3), et ont participé à 169 expertises en 2015 (1).

La lutte contre les EIM est une priorité de santé publique. Autant pour les patients que pour la société, car ils engendrent un surcoût humain et économique important. L'étude « Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque » (étude EMIR) réalisée en 2007 par l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (nouvellement ANSM) et pilotée par les CRPV, estime à 3.6% la part des hospitalisations dues aux EIM (4).

Nous assistons aujourd'hui à une volonté commune de diminuer l'incidence des EIM, en particulier les EIM évitables. Parmi ces derniers se trouvent les EIM imputables à une ou des interactions médicamenteuses (IAM).

Les IAM sont un sujet complexe qu'il est difficile d'appréhender dans la pratique courante malgré les multiples études réalisées lors du développement des médicaments. En effet, la détection des IAM potentielles (IAMP) relatives à un médicament se déroule lors de son développement, au cours d'essais cliniques. Malgré ces études beaucoup d'IAM sont encore méconnues lors de la commercialisation du médicament. Une surveillance continue lors de l'utilisation du médicament à grande échelle, après obtention de son autorisation de mise sur le marché (AMM), est nécessaire afin d'améliorer nos connaissances sur les médicaments et la prise en charge thérapeutique des patients.

Les professionnels de santé disposent aujourd'hui de nombreux outils (base de données, logiciel d'aide à la prescription...), pour la prise en charge médicamenteuse des patients. Ils se retrouvent

alors confrontés à de nombreuses alertes d'IAMP qui ne sont pas toujours cliniquement pertinentes pour leur patient. Devant le nombre important d'IAMP par ordonnance, en particulier chez les patients polymédiqués, les prescripteurs et pharmaciens se retrouvent face à un phénomène d' « alert fatigue » (5). Il y a aujourd'hui de la part des praticiens, une demande d'amélioration de la qualité d'information sur les IAM, une nécessité de prioriser ces IAMP, et un besoin d'information sur la traduction clinique des IAM.

Les informations disponibles dans la littérature, relatives aux IAM responsables d'EIM dans la pratique courante sont limitées ; notamment à l'égard des mécanismes d'IAM ou encore des niveaux de contrainte des IAM impliquées. La plupart des études se concentrent uniquement sur les IAMP.

La PV apporte une base de données sur les déclarations d'EIM secondaires aux IAM, qui est une ressource précieuse pour obtenir des informations sur ces IAM avérées.

Dans ce contexte, une étude régionale des diagnostics iatrogènes médicamenteux analysés par le CRPV de Marseille-Provence-Corse a été entreprise. La PV permettant une évaluation clinique et pharmacologique a été choisie comme outil pour l'étude.

Ce travail a pour objectif une caractérisation des IAM avérées mais aussi une caractérisation des EIM engendrés et des molécules impliquées.

Dans un premier temps la problématique des IAM sera abordée avec leurs mécanismes, leurs études et la nécessité du système de PV. Puis l'iatrogénie médicamenteuse sera évoquée avec un état des lieux des données disponibles dans la littérature concernant les IAMP et les IAM avérées au niveau national et international. Enfin l'étude réalisée sera présentée et discutée.

I. Généralités sur les IAM

A. Définitions

Les IAM sont définies comme l'administration de deux ou plusieurs médicaments conduisant à une modification (potentialisation ou diminution) des effets (thérapeutiques ou indésirables) d'au moins un des médicaments co-administrés (6).

Les IAM peuvent être non voulues avec un potentiel préjudice pour le patient, ou souhaitées afin d'apporter un réel bénéfice dans la prise en charge thérapeutique du patient.

B. Mécanismes des IAM

Il existe deux grands types d'IAM :

- Les IAM impliquant un mécanisme pharmacocinétique (PK)
- Les IAM impliquant un mécanisme pharmacodynamique (PD)

Certaines IAM peuvent être mixtes et mettre en jeu simultanément ces deux mécanismes.

1. Mécanisme PK

a) Définition

La PK définit l'effet de l'organisme sur le médicament et détermine le sort du médicament après administration au patient. Il existe 4 grandes étapes de PK rythmant la vie du médicament dans l'organisme, aussi appelées « système ADME » :

- l'**A**bsorption du médicament par l'organisme
- la **D**istribution du médicament dans l'organisme
- le **M**étabolisme du médicament par l'organisme
- l'**E**limination du médicament de l'organisme

Les IAM PK se traduisent par une modification des concentrations plasmatiques des molécules (principes actifs et/ou métabolites) entraînant ainsi une augmentation ou une diminution des effets thérapeutiques ou indésirables (7).

b) Les principaux déterminants moléculaires des IAM PK

Trois grandes classes de déterminants participent aux processus cinétiques (*Tableau 1*) :

- Les enzymes de métabolisme
- Les protéines de transport également appelé transporteurs
- Les récepteurs nucléaires

Tableau 1 : Principaux déterminants moléculaires PK chez l'homme et exemples de médicaments substrats, inducteurs et inhibiteurs (7)

		Substrat	Inhibiteur	Inducteur
Enzyme	CYP3A4 CYP3A5	Midazolam	Itraconazole, kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, atazanavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, aprépitant, vérapamil, diltiazem, érythromycine, clarithromycine, télichromycine	Rifampicine, phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, bosentan, millepertuis, rifabutine
	CYP2C9	Warfarine	Fluconazole, amiodarone, voriconazole	Rifampicine, phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, bosentan
	CYP2C19	Oméprazole	Fluvoxamine, oméprazole, voriconazole	Rifampicine, phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine
	CYP2C8	Répaglinide	Gemfibrozil	Rifampicine
	CYP2D6	Tamoxifène	Fluoxétine, paroxétine, quinidine	
	CYP2B6	Efavirenz	Clopidogrel, voriconazole	Rifampicine
	CYP1A2	Clozapine	Ciprofloxacine, fluvoxamine	Rifampicine, phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine
	UGT1A1	Irinotécan		Rifampicine
	UGT2B7	Gemfibrozil		
	GST	Busulfan		
Transporteur	P-gp	Digoxine	Quinidine, vérapamil, ciclosporine, quinidine, ritonavir, itraconazole,	Rifampicine, millepertuis
	MRP2	Étoposide	Ciclosporine	Rifampicine
	BCRP	Méthotrexate	Oméprazole, pantoprazole	Rifampicine
	OATP1B1	Rosuvastatine	Rifampicine	
	OCT1	Metformine	Répaglinide	
	OCT2	Cisplatine	Cimétidine	
	OAT1	Cidofovir	Probénécide	
	OAT3	Méthotrexate	Probénécide	
	PEPT1	Valacyclovir	Losartan	

(1) Les enzymes de métabolisme

Il s'agit des déterminants PK les mieux connus.

Leur principale fonction est d'augmenter l'hydrosolubilité des molécules afin de faciliter leur élimination. Les enzymes de phase I, essentiellement les cytochromes P450 (CYP) (le CYP3A4 est quantitativement le plus important chez l'homme (8)) modifient la molécule principalement par hydroxylation ou déméthylation. Les enzymes de phase II sont les enzymes de conjugaison qui rajoutent à la molécule un radical hydrosoluble comme UDP-glucuronosyltransférase (UGT)... (9) (Figure 1).

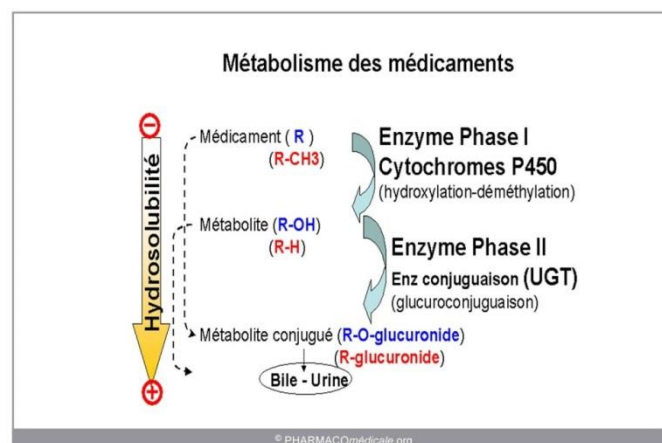


Figure 1 : Enzymes de métabolisme (9)

(2) Les protéines de transport

Les protéines membranaires de transport, sont principalement impliquées dans les échanges de molécules hydrosolubles. Les molécules liposolubles diffusent généralement de manière passive à travers la bicouche lipidique des membranes.

Trois diffusions sont possibles lors des passages transmembranaires de molécule (10) :

- La diffusion passive : elle suit un gradient de concentration, elle est non spécifique. Les molécules traversent librement la membrane cytoplasmique. Il n'y a pas de compétition entre les molécules, ni de saturation du système possible.
- La diffusion facilitée : elle suit un gradient de concentration avec implication de protéines de transport, elle est donc spécifique. Il y a compétition entre les molécules, une saturation du système est possible.
- La diffusion active : elle peut suivre ou aller à l'encontre d'un gradient de concentration grâce à l'implication de protéines de transport nécessitant un apport d'énergie (principalement par adénosine triphosphate (ATP)), elle est donc spécifique. Il y a compétition entre les molécules, une saturation du système est possible.

Les IAM impliquant les transporteurs peuvent toucher les étapes de l'absorption, de la distribution ou encore lors de l'élimination du médicament. Elles sont moins connues que les IAM impliquant les enzymes de métabolisation. Cependant, les études relatives à ce domaine sont en voies de développement (*Tableau 2*).

Tableau 2 : Exemple d'IAM impliquant des protéines de transport (11)

Drug - substrate	Inhibitor / inducer	Interaction	Effect
Loperamide	Quinidine	MDR1 inhibition	Increased CNS penetration of loperamide ²⁷
Digoxin	Paroxetine	MDR1 inhibition	Increased CNS penetration of digoxin ²⁵
Cyclosporine	St John's wort	MDR1 induction	Decreased plasma level of cyclosporine ²¹
Desipramine	Ritonavir	OCT1 inhibition	Decreased hepatic uptake with poorer access to CYP3A4 ²²
Fexofenadine	Fruit juices	OATP inhibition	Decreased oral bioavailability ²³
Penicillin	Probenecid	OAT inhibition	Prolonged penicillin half-life by reduced renal clearance ²⁴

Il existe aujourd'hui deux catégories de transporteurs : les transporteurs *ATP Binding Cassette* (ABC) d'efflux cellulaire qui utilisent l'ATP et les transporteurs *Solute Carrier* (SLC) impliqués dans l'influx et l'efflux cellulaire (7) (*Figure 2*).

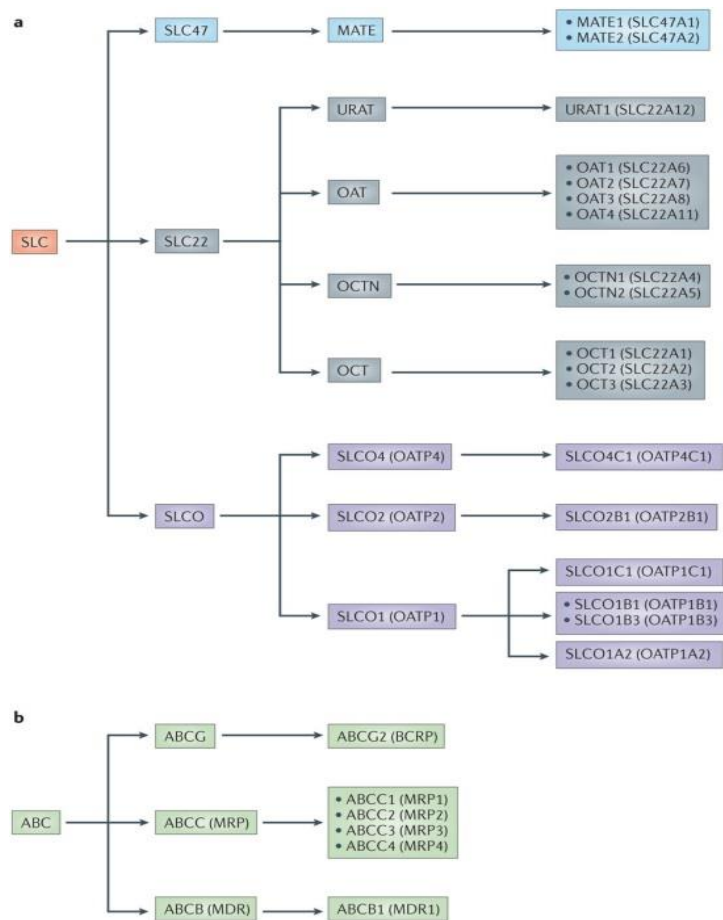


Figure 2 : Transporteurs ABC et SLC impliqués dans le transport de xénobiotiques (12)

(a) Les transporteurs ABC

Parmi la famille des transporteurs ABC, la glycoprotéine P est la protéine de transport la mieux connue. Il s'agit d'une pompe à efflux qui est responsable de l'expulsion des cellules de nombreux substrat, dont les médicaments. Elle a un rôle de protection et d'excrétion (13). Elle est présente au niveau de la membrane de nombreuses cellules de l'organisme comme les cellules intestinales, hépatiques, rénales... (14). Elle joue également un rôle dans la distribution des molécules, notamment au niveau du système nerveux central par sa présence chez les cellules de la BHE (15).

Aujourd'hui de nombreuses molécules sont identifiées comme substrats, inhibiteurs ou encore inducteurs de la glycoprotéine P, ce qui permet une anticipation de nombreuses IAM (13).

La famille des transporteurs ABC comprend également la *breast cancer resistance protein* et les *multidrug resistance protein* avec entre autres MRP1 et MRP2 (7) (Figure 3).

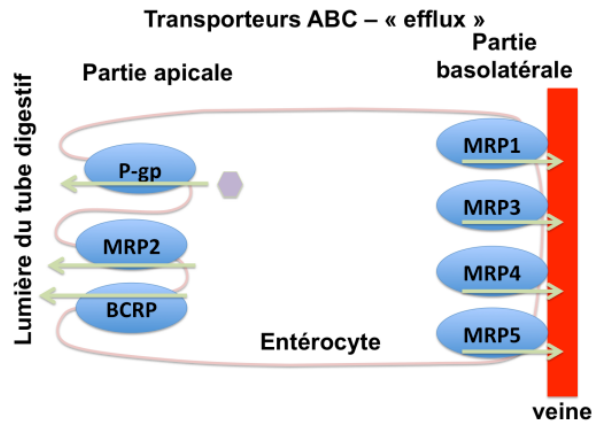


Figure 3 : Localisation des transporteurs ABC dans une cellule polarisée (16)

(b) Les transporteurs SLC

La famille des transporteurs SLC comprend trois grands groupes, les *organic anion transporting polypeptide* (OATP), les *organic cation transporter* (OCT) et les *organic anion transporter* (OAT). Ils sont impliqués dans le transport de nombreuses molécules, notamment au niveau rénal ou encore hépatique.

La famille des transporteurs SLC comprend également d'autres groupes comme les *H⁺/peptide transporters* (PEPT) (7) (Figure 4).

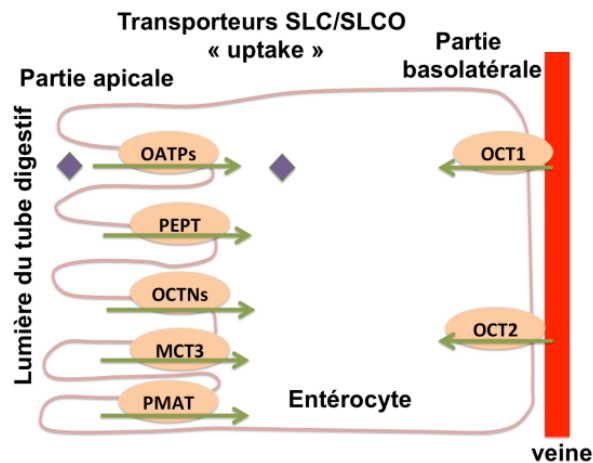


Figure 4 : Localisation des transporteurs SLC dans une cellule polarisée (16)

(3) Les récepteurs nucléaires

Certains récepteurs nucléaires, tel que *pregnane X-receptor* ou encore *constitutive androstane receptor*, régulent l'expression des enzymes et des transporteurs. Une induction de ces récepteurs entraîne une augmentation de la production cellulaire d'enzyme et/ou de transporteur ; et inversement, une inhibition de ces récepteurs entraîne une diminution de la quantité d'enzyme et/ou

de transporteur fonctionnel. Ces inhibitions non compétitives et inductions peuvent ainsi modifier la PK de médicaments substrats (7).

c) Les différentes IAM PK

(1) Au niveau de l'absorption

Les IAM PK survenant à cette étape concernent principalement les médicaments administrés par voie orale.

L'absorption est le processus pendant lequel les molécules du médicament passent de leur lieu d'application à la circulation générale (administration par voie orale, cutanée, rectale...). L'absorption est définie par la biodisponibilité absolue (7). La quantité de molécule atteignant la circulation systémique dépend de la quantité absorbée par l'épithélium (par passage transmembranaire ou paramembranaire, qui implique principalement la diffusion passive) mais également d'autres processus d'élimination présystémique (dégradation des molécules au niveau du site d'application, métabolisme cellulaire, effet de premier passage) (17) (Figure 5).

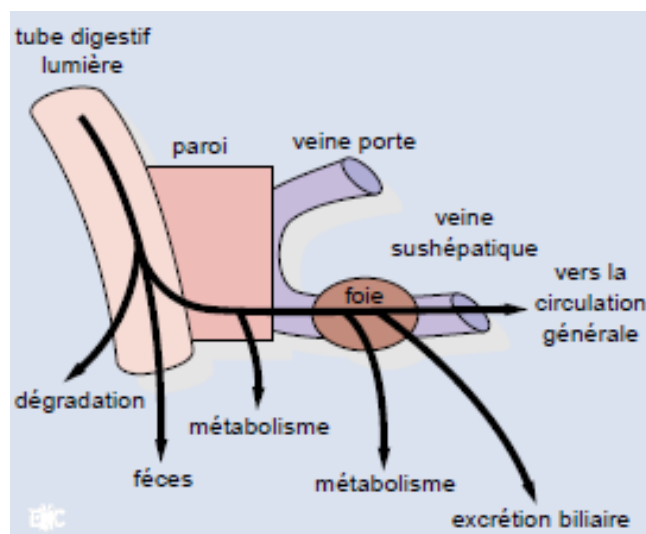


Figure 5 : Exemple de l'absorption digestive (17)

Il existe différents types d'IAM pouvant être impliqués lors de l'absorption cellulaire (les IAM impliquant les processus d'élimination présystémique seront abordés dans la partie traitant de la métabolisation des molécules).

(a) Par modification du pH gastro-intestinal

La diffusion passive à travers la membrane dépend de l'ionisation des molécules, qui dépend du pKa de la molécule (paramètre intrinsèque à la molécule) et du pH du milieu (paramètre environnemental modifiable). La majorité des molécules de médicament sont des acides faibles ou des bases faibles.

Ainsi une modification du pH peut entraîner une modification du degré d'ionisation des molécules et perturber leur absorption passive au niveau des membranes ; altérant ainsi la proportion de molécules atteignant la circulation générale et donc le site d'action (*Figure 6*).

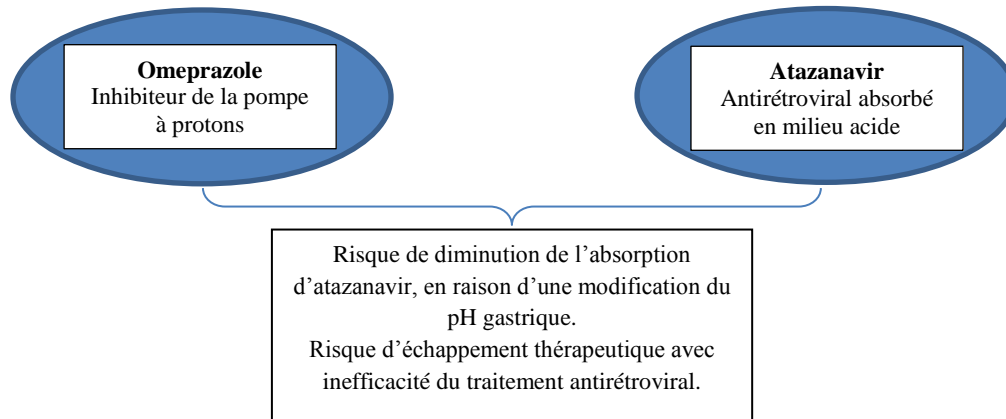


Figure 6 : Exemple d'IAM impliquant une modification du pH gastrique (18)

(b) Par formation de complexes

La formation de complexe par chélation ou adsorption entraîne la formation de molécules plus volumineuses avec des paramètres physico-chimiques modifiés (liposolubilité, pKa...). Ces transformations peuvent entraîner une modification de la diffusion passive, facilitée ou active à travers les membranes (*Figure 7*).

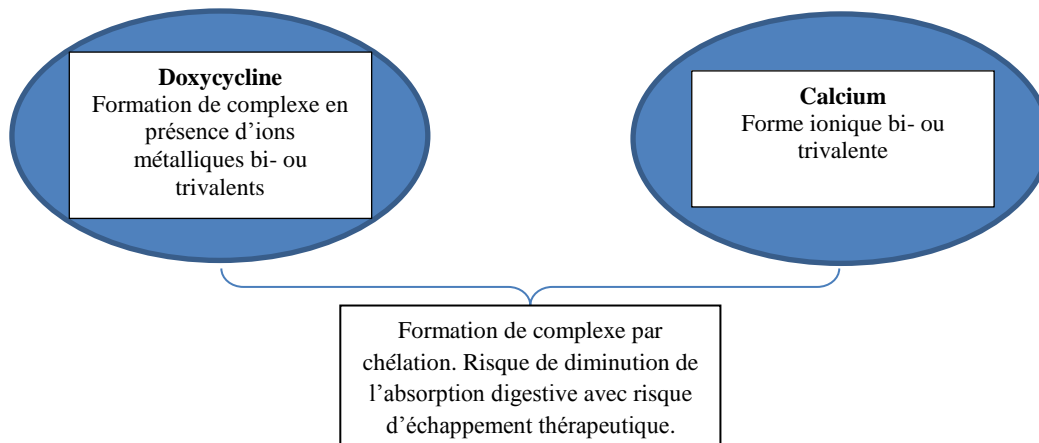


Figure 7 : Exemple d'IAM impliquant une formation de complexe (19)

(c) Par modification de la motilité gastro-intestinale

Pour la majorité des médicaments administrés par voie orale, leurs molécules sont absorbées dans la partie supérieure de l'intestin grêle (6).

Si une molécule affecte la vidange gastrique ou la motilité intestinale il peut en découler une modification de la vitesse et/ou du degré d'absorption d'autres molécules (*Figure 8*). Ce risque relatif concerne principalement les molécules avec une fenêtre thérapeutique ou une fenêtre d'absorption physiologique étroite, avec une formulation galénique à libération modifiée, ou encore lorsque les effets (indésirables ou thérapeutiques) sont liés au pic plasmatique de concentration médicamenteuse (20).

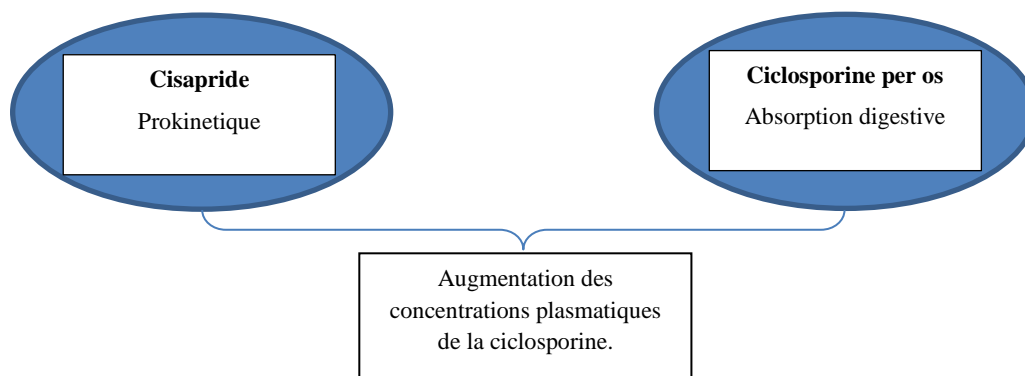


Figure 8 : Exemple d'IAM impliquant une modification de la motilité gastro-intestinale (21)

(d) Par induction ou inhibition des protéines de transport

Cette partie concerne uniquement les diffusions facilitées et actives de molécules, avec mise en jeu de protéines de transport. Une inhibition ou une induction de ces transporteurs peut entraîner une modification de l'absorption des molécules, et donc une modification des concentrations plasmatiques (*Figure 9*).

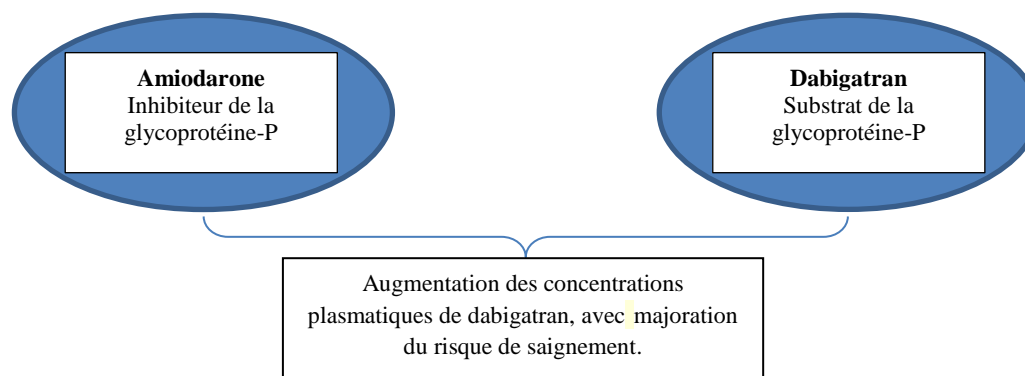


Figure 9 : Exemple d'IAM impliquant la glycoprotéine-P (22)

(2) Au niveau de la distribution

(a) Par modification de la liaison aux protéines plasmatiques

Après atteinte de la circulation générale, les molécules circulent de deux manières différentes : liée, (appelé la fraction liée) ou non liée (appelé la fraction libre) aux protéines plasmatiques (principalement l'albumine).

Seule la fraction libre est la fraction active, qui atteint la cible et provoque l'effet pharmacologique. La fraction liée aux protéines plasmatiques représente un «réservoir circulant» de molécules (23).

La liaison des molécules aux protéines plasmatiques est réversible. La proportion de molécules sous forme libre ou liée suit un équilibre. Il y a libération des molécules liées en fonction de l'élimination des molécules libres de la circulation générale (par métabolisme, distribution dans un organe ou élimination de l'organisme). Ces molécules déliées des protéines plasmatiques appartiennent alors à la fraction libre et deviennent à leur tour pharmacologiquement active (Tableau 3).

Tableau 3 : Caractéristiques de la forme libre et de la forme liée d'un médicament (23)

Forme Libre	Forme liée
Non saturable	Saturable
Diffusible	Non diffusible
Active	Non active
Métabolisable et éliminable	Non métabolisable et non éliminable
En équilibre permanent avec la concentration liée	En équilibre permanent avec la concentration libre

Une modification de la liaison aux protéines plasmatiques peut entraîner une modification des concentrations de la fraction libre, c'est à dire des molécules pharmacologiquement actives. Un retentissement cliniquement significatif est alors possible, en particulier pour les molécules fortement liées aux protéines plasmatiques avec une marge thérapeutique étroite (20) (Figure 10).

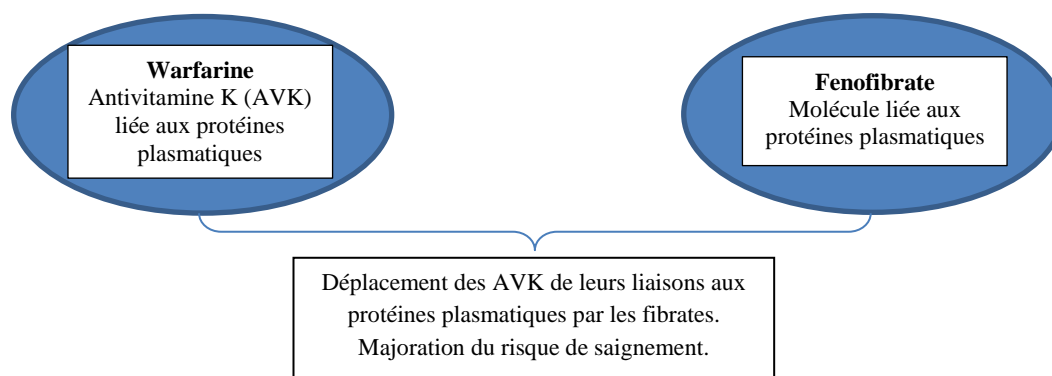


Figure 10 : Exemple d'IAM impliquant la liaison aux protéines plasmatiques (24)

(b) 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 (20) (*Figure 11*).

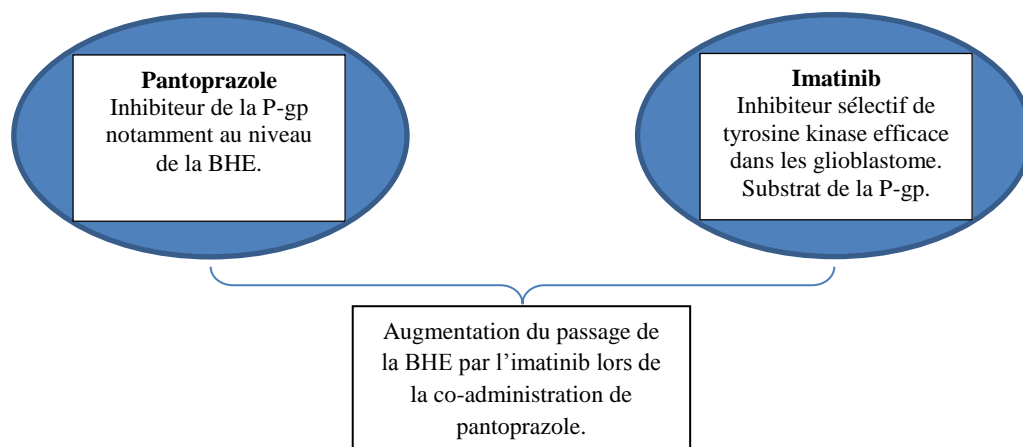


Figure 11 : Exemple d'IAM impliquant une inhibition de la P-gp au niveau de la BHE (25)

(3) Au niveau du métabolisme

Le métabolisme, aussi appelé biotransformation, comprend l'ensemble des processus impliqués dans la modification des molécules administrées en vue de leur élimination de l'organisme. Il existe deux grands types d'enzymes impliquées dans la métabolisation : les enzymes de phase 1 (responsables d'hydroxylation-déméthylation) et les enzymes de phase 2 (responsables de glucuroconjugaison) (9) (*Figure 1*).

L'effet de premier passage est une métabolisation hépatique qui intervient sur les molécules administrées avant leur arrivée dans la circulation générale et donc avant leur distribution à leur cible.

Le métabolisme peut également avoir lieu à d'autre niveau cellulaire : les cellules de la paroi intestinale, les cellules rénales, pulmonaires...

La majorité des enzymes impliquées dans le métabolisme des molécules appartiennent à la famille des CYP, chez l'homme il s'agit principalement des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 (20).

Le CYP 3A4 intervient dans le métabolisme de près de la moitié des médicaments métabolisés. Tandis que le CYP2D6 intervient dans le métabolisme de près du tiers des médicaments métabolisés (8).

Le métabolisme peut être à l'origine d'effets néfastes avec transformation du principe actif en métabolites inactifs (perte d'efficacité) ou en métabolites toxiques (apparition de toxicité).

Mais il peut également être essentiel pour certain médicament qui nécessite une biotransformation de la molécule administrée afin d'obtenir le principe actif. Ces molécules actives après biotransformation sont appelées pro-drogue (comme le Tamoxifène).

(a) Par induction enzymatique

Certaines molécules vont entraîner une induction enzymatique, elles vont accroître le système de métabolisation enzymatique. Ce processus est progressivement mis en place au sein de l'organisme (sept à dix jours pour obtenir l'effet maximal) (7), il est donc à prendre en compte principalement lors des traitements au long cours.

Deux situations défavorables sont à prévoir lors de la co-administration d'un inducteur enzymatique et d'une molécule fortement métabolisée :

- une diminution des concentrations plasmatiques des molécules métabolisées possédant une activité thérapeutique avec risque de perte d'efficacité (*Figure 12*)
- une augmentation de la formation de métabolites toxiques avec risque d'apparition d'EIM.

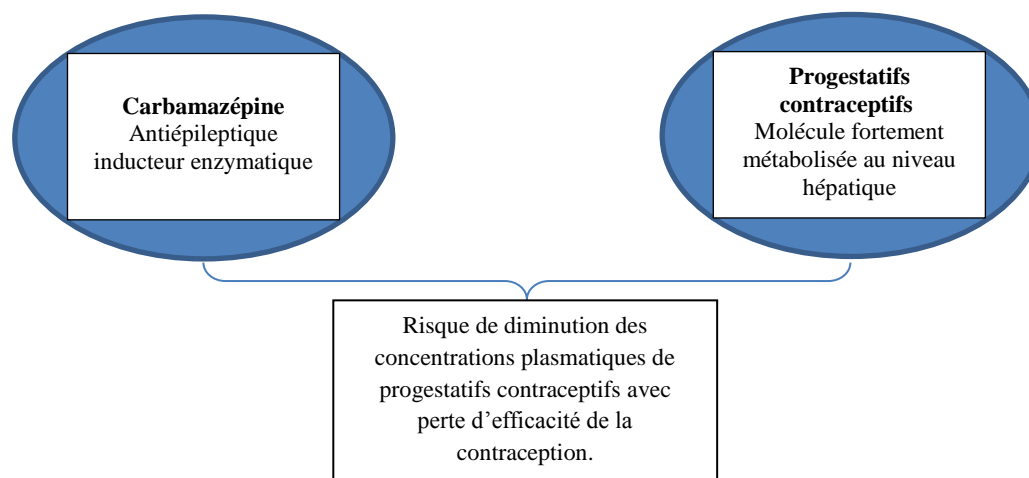


Figure 12 : Exemple d'IAM impliquant une induction enzymatique (26)

(b) Par inhibition enzymatique

Certaines molécules vont entraîner une inhibition enzymatique, elles vont ainsi diminuer le système de métabolisation enzymatique. C'est un processus qui peut se mettre en place rapidement (24–48 heures). L'inhibition peut être réversible ou irréversible, compétitive ou non (7). L'IAM peut être à l'origine d'un effet délétère (*Figure 13*) ou bénéfique (*Figure 14*).

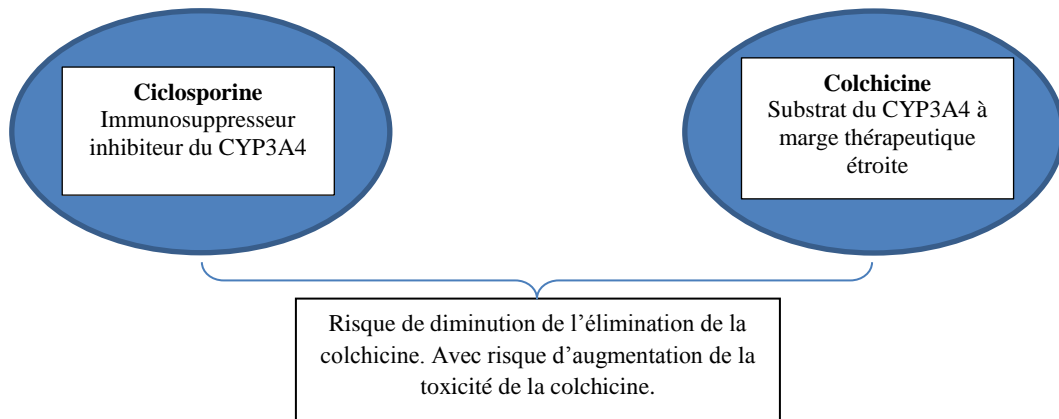


Figure 13 : Exemple d'IAM impliquant une inhibition enzymatique avec effet délétère (27)

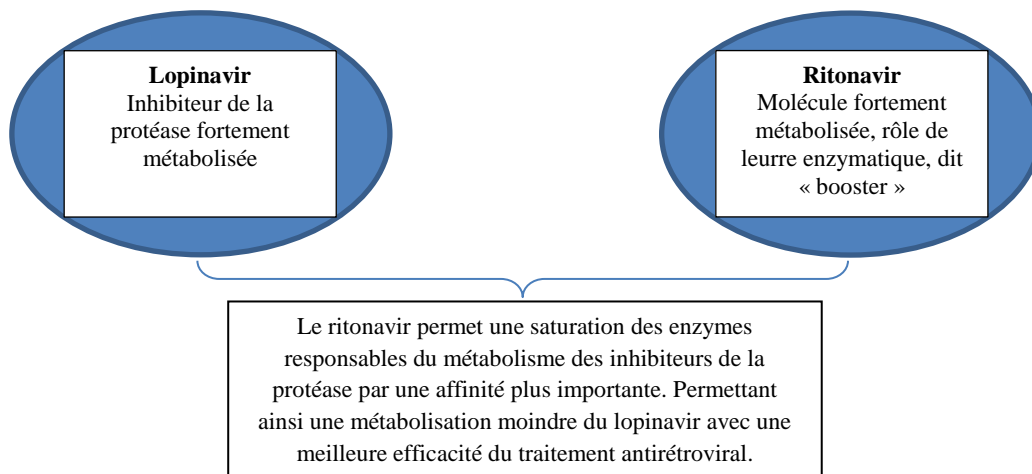


Figure 14 : Exemple d'IAM au niveau de l'effet de premier passage avec effet bénéfique (28)

(4) Au niveau de l'élimination

La majorité des molécules sont éliminées de l'organisme par voie biliaire ou rénale.

(a) Au niveau rénale

Au niveau rénal, il existe trois grandes étapes lors de l'élimination, des toxines et des xénobiotiques, de l'organisme : la filtration, la réabsorption et la sécrétion rénale (29).

(i) Par modification du pH urinaire

Seules les molécules non ionisées sont réabsorbées au niveau tubulaire. Elles sont liposolubles et diffusent à travers la membrane cellulaire de façon passive. La proportion de molécules non ionisées varie en fonction du pKa de la molécule (caractéristique intrinsèque) et du pH du milieu (caractéristique environnementale modifiable). Ainsi les molécules ionisées ne sont pas réabsorbées au niveau tubulaire et sont excrétées dans les urines (*Figure 15*).

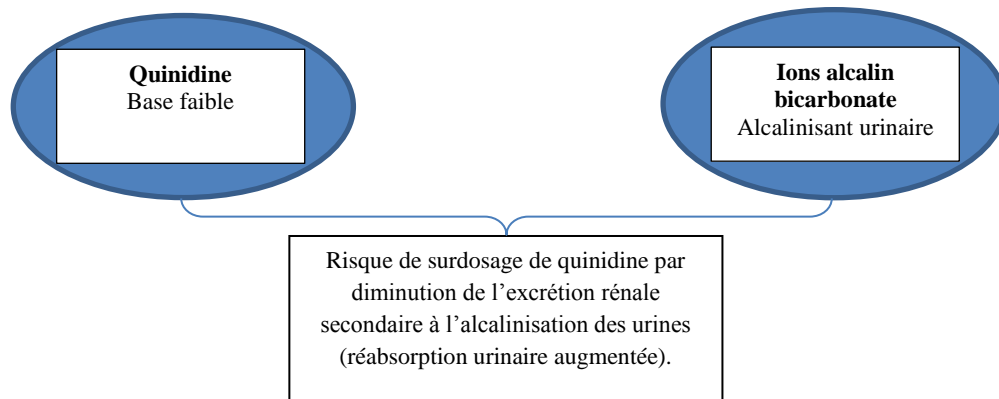


Figure 15 : Exemple d'IAM impliquant une modification du pH urinaire (30)

(ii) Par modification de l'excrétion active tubulaire

L'excrétion active au niveau tubulaire met en jeu des protéines de transport. Lors d'administration de deux molécules éliminées par excrétion tubulaire active, il y a compétition entre ces molécules au niveau du transporteur. Leur sécrétion rénale et donc leur élimination de l'organisme peut ainsi être modifiée (*Figure 16*).

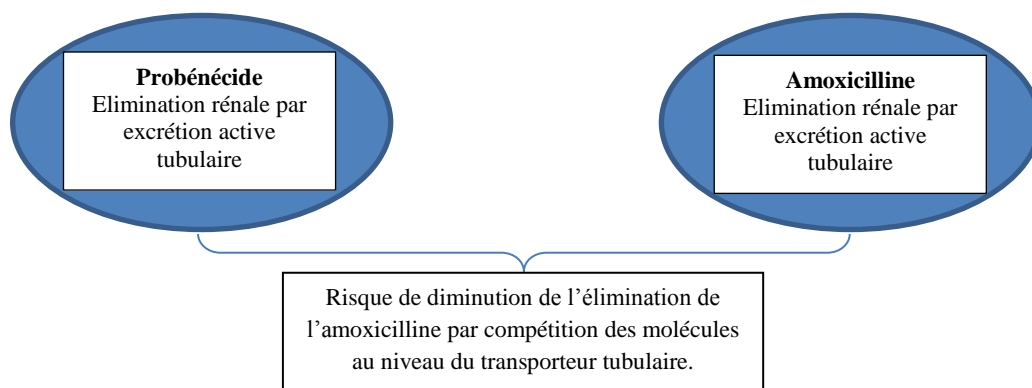


Figure 16 : Exemple d'IAM impliquant une modification de l'excrétion tubulaire (6)

(iii) Par modification du débit sanguin rénal

Le débit sanguin au niveau rénal est en partie contrôlé par la production de prostaglandines vasodilatatrices. Si la synthèse de ces prostaglandines est inhibée, l'élimination rénale de molécules peut être diminuée (Figure 17).

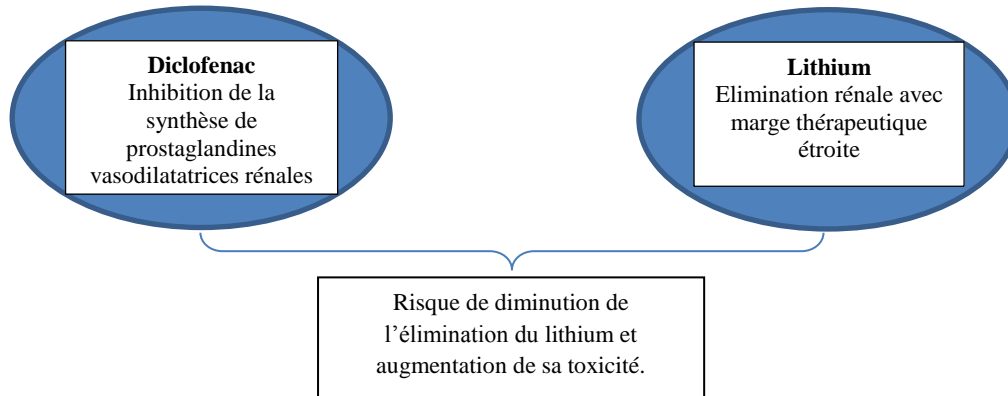


Figure 17 : Exemple d'IAM avec modification du débit sanguin rénal (6)

(b) Au niveau biliaire

Une partie des molécules ont une élimination biliaire, sous forme inchangée ou conjuguée. La conjugaison des molécules permet d'augmenter leur hydrosolubilité afin de faciliter leur élimination. Elle est réalisée majoritairement par des enzymes appartenant à la famille des UGT, responsables de glucuroconjugaison (9).

(i) Lors de l'excrétion biliaire

L'excrétion biliaire peut faire appel à des protéines de transport actif, comme pour l'excrétion tubulaire active. Il peut y avoir compétition des substrats au niveau de ces transporteurs et une modification de l'élimination des molécules est possible (Figure 18). Les protéines de transport mises en jeu dans l'excrétion biliaire sont encore très peu connues (6).

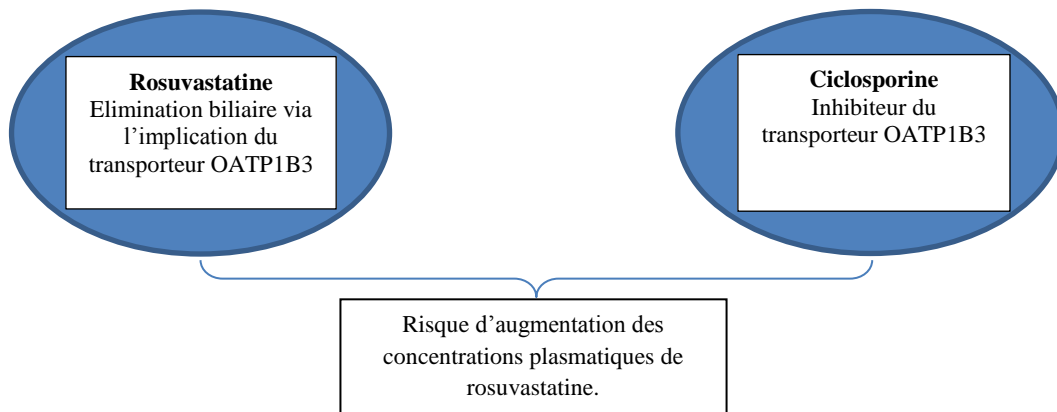


Figure 18 : Exemple d'IAM impliquant un transporteur biliaire, recensée comme cliniquement pertinente (31)

(ii) Lors du cycle entéro-hépatique (CEH)

Après élimination biliaire des molécules, elles sont en circulation dans le système digestif, avec une possible réabsorption intestinale. Certaines formes conjuguées peuvent être métabolisées par la flore intestinale qui libère la molécule sous sa forme initiale, non conjuguée, et permet une réabsorption de celle-ci. Une modification de la flore intestinale peut entraîner une modification du CEH de certaines molécules et donc une modification de leur efficacité (6) (Figure 19).

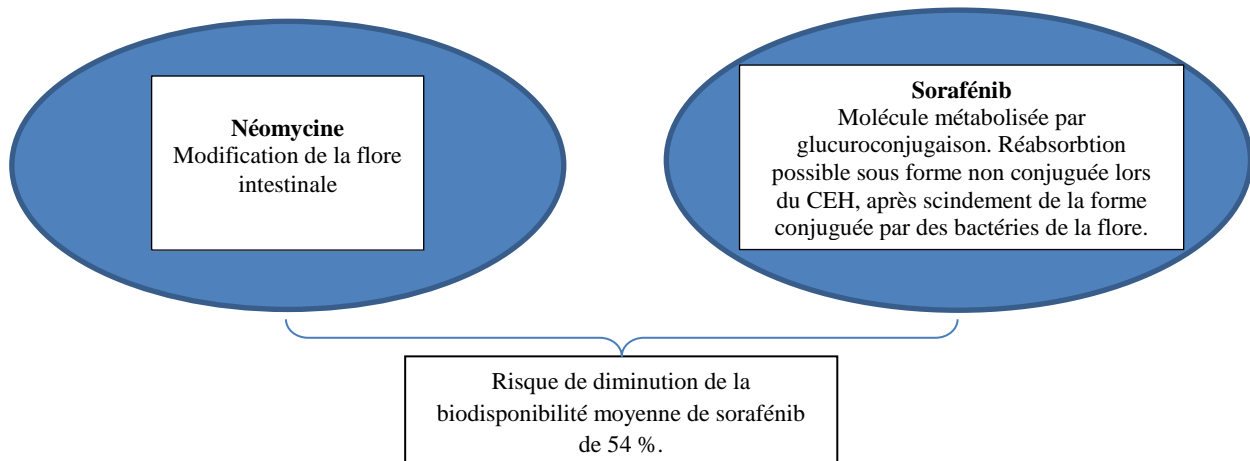


Figure 19 : Exemple d'IAM impliquant une modification du CEH (32)

2. Mécanisme PD

a) Définition

La pharmacodynamie se traduit par l'effet du médicament sur l'organisme. Une IAM PD est « une interaction au cours de laquelle l'activité PD d'un médicament va amplifier, ou au contraire, s'opposer à l'activité PD d'un autre médicament » (33). Cette interaction peut-être à l'origine d'une modification de l'effet d'un médicament par la présence d'un autre médicament sur son site d'action (compétition), ou par une réaction plus indirecte qui implique des interférences entre les mécanismes physiologiques (6).

b) Les différentes IAM PD

Les deux grands processus d'IAM PD sont une additivité des effets ou un antagonisme des effets PD.

(1) Additivité des effets

Il y a additivité d'effet lorsque deux ou plusieurs molécules ayant le même effet pharmacologique au sein de l'organisme sont administrées ensemble (6). Lors de leur association, les effets PD similaires vont s'adjoindre pour entraîner *in fine* un effet PD, chez le patient, plus important que l'effet PD d'une molécule seule.

Les termes «addition», «synergie» ou «potentialisation» d'effet sont fréquemment utilisés dans ces situations. Chacun de ces mots possède une définition pharmacologique précise, mais ils sont souvent indifféremment utilisés comme synonymes car, en pratique, il est très difficile de quantifier l'augmentation de l'activité ; c'est-à-dire de définir si les effets secondaires à l'association sont plus ou moins importants que la somme des effets individuels (6).

Les effets PD analogues peuvent être liés à un mécanisme d'action similaire (*Figure 20*) ou liés à un mécanisme d'action différent mais avec des effets cliniques similaires (*Figure 21*).

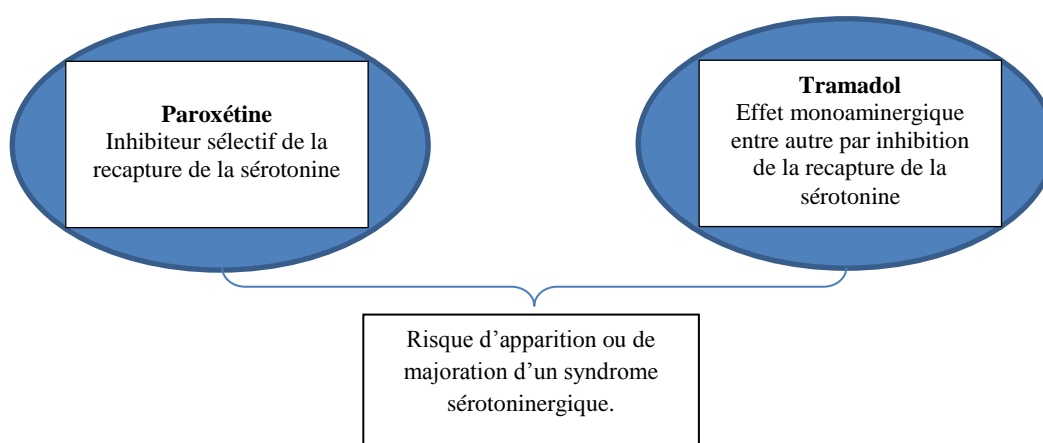


Figure 20 : Exemple d'IAM impliquant une additivité d'effet de mécanisme similaire (34)

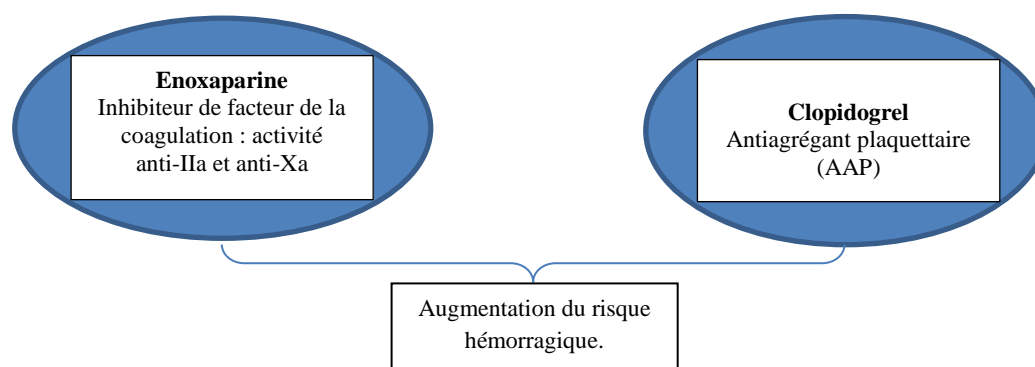


Figure 21 : Exemple d'IAM impliquant une additivité d'effet de mécanisme différent mais d'effet clinique similaire (35)

(2) Antagonisme des effets

Il y a antagonisme lorsque deux ou plusieurs molécules ont une activité PD contraire. Ces effets vont alors s'opposer et entraîner une perte d'activité potentielle pour au moins un des médicaments (*Figure 22*), ou permettre une solution dans la prise en charge thérapeutique du patient, notamment avec les antidotes (*Figure 23*).

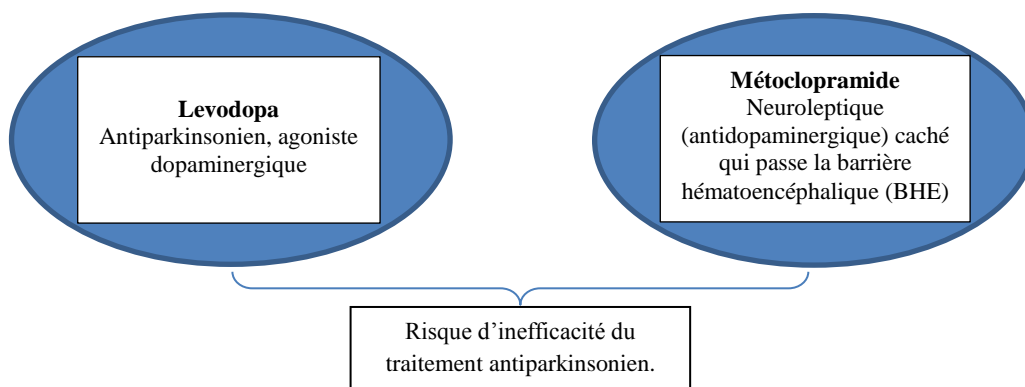


Figure 22 : Exemple d'IAM impliquant un antagonisme d'effet avec effet délétère (36)

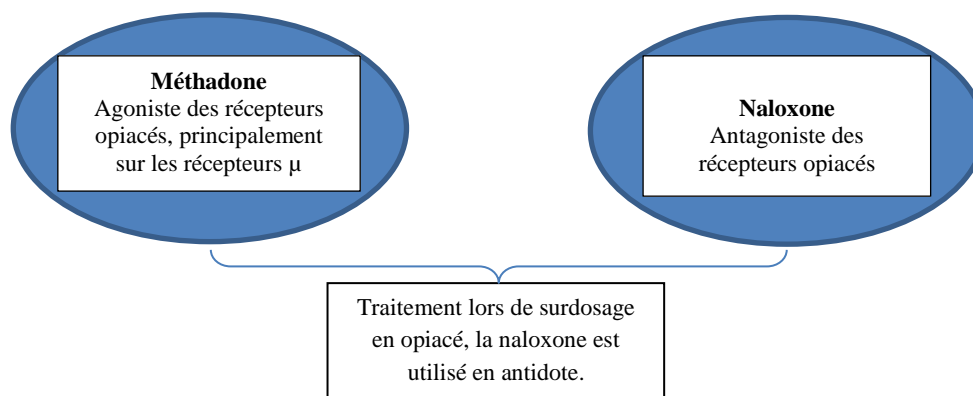


Figure 23 : Exemple d'IAM impliquant un antagonisme d'effet avec effet bénéfique (37)

C. Classification des IAM :

1. En France

Au niveau national, les IAM sont réparties en quatre niveaux de contraintes. Par ordre d'importance croissante : « à prendre en compte » (APEC), « précaution d'emploi » (PE), « association déconseillée » (AD) et « contre-indication » (CI) (38) .

Plusieurs facteurs sont pris en compte afin de déterminer le niveau de contrainte de l'IAM (39) :

- « la sévérité du risque
- la fréquence du risque
- l'intensité de l'effet inducteur ou inhibiteur enzymatique
- la marge thérapeutique du médicament
- la possibilité d'anticiper le risque par un suivi approprié
- la nature de la pathologie traitée
- l'existence d'indications particulières
- l'existence d'alternatives thérapeutiques »

a) APEC

Selon l'ANSM, le niveau de contrainte APEC signifie que « le risque d'IAM existe. Il correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables. Aucune recommandation pratique ne peut être proposée. Il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association » (38).

Ce niveau de contrainte traduit une IAM engendrant un risque aux conséquences à priori peu sévères. Ces IAM ne donnent lieu à aucune recommandation particulière (39) .

b) PE

Selon l'ANSM, le niveau de contrainte PE signifie que « l'association est possible dès lors que sont respectées, notamment en début de traitement, les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, biologique, électrocardiogramme, etc...) » (38). Il s'agit du niveau de contrainte le plus fréquent.

Ce niveau de contrainte traduit une IAM où le risque engendré est modéré et/ou évitable par une surveillance biologique et/ou clinique renforcée ou encore par une adaptation de dose (39).

c) AD

Selon l'ANSM, le niveau de contrainte AD « doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque. L'AD impose une surveillance étroite du patient » (38).

Ce niveau de contrainte implique une évaluation au cas par cas de la balance bénéfice/risque du traitement du patient. Il peut alors s'associer une surveillance biologique et/ou clinique renforcée.

Le maintien d'une IAM de ce niveau peut être justifié par la gravité de la pathologie traitée et la nécessité de maintenir les médicaments en cause (39) .

d) CI

Selon l'ANSM, le niveau de contrainte CI « revêt un caractère absolu. La CI ne doit pas être transgressée » (38).

Ce niveau de contrainte peut traduire différentes situations où :

- le risque est potentiellement grave et imprévisible
- le risque peut conduire à un échec thérapeutique
- il existe des alternatives thérapeutiques sans risque
- il est possible d'arrêter provisoirement l'un des médicaments de l'IAM
- la place de l'un des médicaments de l'IAM est limitée dans la stratégie thérapeutique
- l'association des médicaments donnant lieu à l'IAM est inutile

La CI ne doit en aucun cas porter préjudice à la prise en charge thérapeutique du patient (39) .

2. A l'international

Il n'existe pas de classification, ni de référentiel international des IAM.

Cependant de nombreux pays disposent de référentiels qui leurs sont propres.

Ci-dessous, quelques exemples de référentiel étranger.

a) British National Formulary

Le « British National Formulary » est le référentiel du Royaume-Uni. Il utilise un marquage par des pastilles de couleurs pour identifier les IAM potentiellement dangereuses, et les associations de médicaments qui doivent être évitées (ou effectuées avec prudence et avec une surveillance appropriée). Il est également précisé si une association de médicaments doit être évitée ou contre-indiquée, selon le fabricant (40).

b) Drug Interaction Facts

Un des deux principaux référentiels aux Etats-Unis est le « Drug Interaction Facts », qui classe les IAM en 3 niveaux de sévérité (majeure, modérée et mineure) et 5 niveaux de documentation (établi, probable, suspecté, possible et peu probable). Une note d'importance globale, graduée de 1 à 5, est attribuée à chaque IAM selon le niveau de sévérité et le niveau de documentation (40) :

1 : sévérité majeure et niveau de documentation suspectée ou plus

2 : sévérité modérée et niveau de documentation suspectée ou plus

3 : sévérité mineure et niveau de documentation suspectée ou plus

4 : sévérité majeure ou modérée et niveau de documentation possible

5 : sévérité mineure et niveau de documentation possible ou toute gravité et niveau de documentation peu probable

c) Micromedex

Le second des principaux référentiels aux Etats-Unis est le « Micromedex » (ou « Drug-Reax ») program qui classe les IAM en 3 niveaux de sévérité (majeure, modérée et mineure) et 5 niveaux de documentation (excellent, bon, juste, pauvre et peu probable). Contrairement au « Drug Interaction Facts », il n'y a pas de note d'importance globale (40).

II. Les IAM : des études in vitro à l'échelle populationnelle

Avant toute AMM, de nombreuses études doivent être réalisées sur le médicament en développement, aussi bien pendant les phases précliniques, cliniques et post commercialisation. Ces études concernent notamment les IAM PK et PD.

A. Evaluation des IAM lors du développement d'un médicament

L'agence européenne du médicament, « European Medicines Agency » (EMA), a mis en place des recommandations pour la réalisation des études sur les IAM lors du développement d'un médicament. Ces études sont réalisées lorsque le développement du médicament est suffisamment avancé, mais les données doivent être disponibles pour la phase II et sont nécessaires à la mise en place de la phase III des essais cliniques (20).

Le potentiel d'IAM devra être étudié à la fois pour les effets des autres médicaments sur le médicament en développement et pour les effets du médicament en développement sur les autres médicaments.

Les informations sur les IAM obtenues lors de ces études doivent être présentées dans les sections « 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » et « 5.2. Propriétés pharmacocinétiques » du résumé des caractéristiques du produit (RCP) du médicament.

Il est important d'identifier autant que possible le mécanisme de l'IAM rapportée afin de permettre une prédiction d'IAM associées (20).

1. Objectifs des études des IAM

Les études précliniques et cliniques permettent de définir les bonnes pratiques d'utilisation du médicament, elles permettent notamment de déterminer des associations de médicaments potentiellement dangereuses et de caractériser ces IAM. Elles sont également à l'origine de l'élaboration des conduites à tenir lors d'IAM afin d'éviter la survenue d'EIM ou un échappement thérapeutique (20).

2. Typologie générale des études des IAM selon les recommandations de l'EMA (20)

Selon les recommandations européennes, il est impossible d'étudier l'association du médicament en développement avec tous les médicaments déjà commercialisés. Le choix des médicaments déjà commercialisés utilisés dans les études d'IAM se fait cas par cas. Notamment en fonction des

données disponibles, de l'utilisation à laquelle le médicament en développement est destiné et de la population cible.

a) **Études des IAM PK**

Lors de l'étude des IAM PK d'un médicament en développement, des études *in vitro*, *in vivo* et *in silico* sont réalisées.

Les études *in vitro* doivent être effectuées en utilisant des enzymes et des transporteurs humains. En ce qui concerne les études *in vivo*, il est recommandé de les effectuer chez l'homme. En effet, l'extrapolation directe à l'homme des études chez les animaux est difficile en raison de différences importantes entre les espèces.

Les études *in silico* sont réalisées à l'aide de modèles informatiques faisant appel aux propriétés pharmacologiques (modèle PBPK), qui permettent une simulation de la PK du médicament étudié au sein de l'organisme.

Habituellement, le potentiel d'IAM est étudié *in vitro* puis *in vivo*. Les études *in silico* peuvent être réalisées à différentes étapes du développement du médicament.

(1) **Les études *in vitro***

(a) *Au niveau de l'absorption*

Les études du potentiel d'IAM au niveau de l'absorption sont effectuées principalement pour les médicaments destinés à une administration par voie orale.

Celles-ci permettent d'analyser l'impact d'une formation de complexes, et/ou d'une inhibition ou d'une induction des transporteurs intestinaux (utilisation de Cellules Caco-2 selon les recommandations européennes).

(b) *Au niveau de la distribution*

Le degré de liaison, de la molécule étudiée, aux protéines plasmatiques devra être déterminé. Si la molécule est reconnue comme fortement liée aux protéines plasmatiques, il y a un risque d'IAM par modification de cette liaison. Ce risque doit être analysé *in vitro* par des études de déplacement des molécules liées aux protéines plasmatiques en utilisant des concentrations thérapeutiques pertinentes.

(c) *Au niveau du métabolisme*

Les études de métabolisme *in vitro* permettent d'obtenir les informations nécessaires pour l'extrapolation à l'homme, des données obtenues lors des études précliniques de sécurité sur les

animaux. Elles permettent également de déterminer les principaux métabolites, et d'identifier les principales voies de métabolisation de la molécule ainsi que les enzymes mises en jeu.

Les études *in vitro* utilisent des microsomes hépatiques humains, des hépatocytes ou d'autres cellules exprimant l'enzyme humaine étudiée. L'activité enzymatique est alors contrôlée par étude de la métabolisation d'un substrat marqué, spécifique.

Les enzymes dont la contribution à l'élimination du médicament est estimée à plus de 25%, doivent être identifiées lors des études *in vitro*. De même, s'il y a des métabolites pharmacologiquement actifs et dont l'activité est estimée à plus de 50% de l'effet pharmacologique, les enzymes qui contribuent à la formation et à l'élimination de ces métabolites doivent être identifiés. D'autre part, s'il y a formation de métabolites toxiques, les principales enzymes impliquées dans la formation et l'élimination de ces métabolites doivent également être identifiées.

Ces études de métabolisme *in vitro* permettent notamment de déterminer si le médicament étudié est un inhibiteur ou substrat des CYP. Les CYP le plus souvent impliqués dans les IAM seront étudiés, ainsi que les CYP identifiés comme participant à l'élimination du médicament étudié ou de métabolites actifs ou toxiques. Elles permettront ainsi de vérifier et de quantifier l'implication de l'enzyme.

Il est également recommandé d'étudier l'inhibition des UGT (dont UGT1A1 et UGT2B7) si l'une des principales voies d'élimination du médicament étudié est une glucuronidation directe (glucuroconjugaison).

(d) *Au niveau de l'élimination*

Les informations sur les transporteurs impliqués dans les différents processus d'élimination de la molécule de l'organisme doivent être acquises au plus tôt pendant le développement du médicament. Les transporteurs étudiés *in vitro* sont sélectionnés selon l'expression des transporteurs au niveau de l'organe responsable de l'élimination de la molécule ; que ces transporteurs aient un rôle d'efflux ou d'influx de la molécule.

(2) **Les études *in vivo***

Habituellement, si une IAM cliniquement pertinente est suspectée par les études *in vitro*, des études *in vivo* doivent être réalisées.

(a) *Au niveau de l'absorption*

Les études *in vivo* permettent d'observer l'impact des variations du pH gastro-intestinal, de formations de complexes, et/ou l'impact d'une inhibition ou d'une induction de transporteurs.

Si le médicament étudié a une influence sur le pH gastrique, l'effet sur la biodisponibilité d'autres médicaments, dont l'absorption peut varier en fonction du pH environnemental, sera étudié par des études *in vivo*.

Lorsqu'une protéine de transport, impliquée dans l'absorption du médicament étudié, a été identifiée et que les IAM par inhibition sont susceptibles d'être à l'origine d'effet cliniquement significatif, une étude *in vivo* avec un inhibiteur puissant du transporteur (si les inhibiteurs connus sont enregistrés en tant que médicaments dans l'union européenne (UE)) sera mise en place. Si la protéine de transport identifiée est soumise à un polymorphisme génétique, des études *in vivo* chez des sujets de génotypes différents (avec modification de l'expression et/ou de l'activité du transporteur) peuvent être utiles pour estimer les IAM par inhibition ou induction du transporteur dans ces populations particulières.

(b) *Au niveau de la distribution*

Si le médicament en développement est un substrat pour des transporteurs, les IAM seront analysées par des études *in vivo* en fonction de toutes les données disponibles sur :

- l'importance de l'expression du transporteur spécifique par les tissus de l'organe cible,
- la perméabilité de l'organe,
- la sécurité clinique disponible chez les patients ayant une diminution d'activité ou d'expression du transport actif causée par polymorphisme génétique ou interactions,
- les conséquences cliniques attendues lors d'une distribution modifiée.

Lors de ces études, tous les organes cibles de la molécule (effet thérapeutique et EIM), doivent être pris en considération.

(c) *Au niveau du métabolisme*

L'étude de la molécule et de ses métabolites après administration du médicament radiomarqué est appelée étude du bilan massique. Elle fournit des informations sur l'exposition aux métabolites ainsi que sur les principales voies d'élimination.

L'implication *in vivo* des enzymes, définies *in vitro* comme catalyseurs des voies de métabolisation, doit être confirmée et quantifiée au moyen d'études d'IAM avec un inhibiteur sélectif de l'enzyme ou par des études pharmacogénétiques.

Si le médicament est principalement métabolisé par une ou plusieurs enzymes inductibles, ou si la métabolisation met en jeu une enzyme CYP3A (même dans une mesure limitée), une étude d'IAM avec de puissants inducteurs enzymatiques est recommandée. Ces études sont également

recommandées lorsqu'il ne peut pas être exclu qu'une induction enzymatique peut avoir une incidence sur les concentrations plasmatiques de la molécule étudiée (tels que les molécules principalement éliminées par sécrétion à l'aide de transporteurs inductibles). Si un médicament inducteur enzymatique spécifique est susceptible d'être associé en pratique au médicament en développement, une étude *in vivo* sur l'IAM est nécessaire afin d'établir les recommandations à mettre en place lors de cette association thérapeutique.

Il en va de même pour les médicaments inhibiteurs enzymatiques.

Si le processus de métabolisation du médicament étudié produit des métabolites actifs ou toxiques, l'effet de l'exposition à ces métabolites doit être analysé dans les études *in vivo*, et l'impact d'inducteurs/inhibiteurs enzymatiques étudié.

(d) *Au niveau de l'élimination*

Lorsqu'une des voies principales d'élimination des molécules implique une sécrétion active au niveau rénal, biliaire et/ou de la paroi intestinale, des études *in vivo* sur les transporteurs impliqués dans l'élimination des molécules sont nécessaires.

Le transporteur impliqué dans la sécrétion active de la molécule doit être identifié, si la proportion sécrétée est estimée à plus de 25% de l'élimination de la molécule étudiée ou si la sécrétion active est la principale voie d'élimination d'un métabolite toxique ou actif (avec une activité pharmacologique estimée à plus de 50% de l'effet).

Des études *in vivo* doivent également être entreprises chez des sujets porteurs d'un certain génotype donnant lieu à une modification d'expression ou d'activité des transporteurs. Une quantification de l'implication de certains transporteurs peut donner lieu à des recommandations particulières en fonction de la population.

(3) **Les études *in silico***

Les études *in silico* permettent d'orienter la conception de certaines études *in vitro* et *in vivo* ainsi que des protocoles de phase II ou III des essais cliniques.

Elles ont deux principaux objectifs :

- Démontrer l'absence d'IAM *in vivo*
- Déterminer les médicaments qui ne doivent pas être associés au médicament étudié

Les modèles PBPK sont mis à jour avec les données obtenues lors des études *in vitro* et *in vivo* afin de réaliser des simulations au plus proche de la réalité.

Dans ces études le choix des modèles et des paramètres doit être justifié et détaillé.

b) **Etudes des IAM PD**

Il est recommandé d'effectuer des études *in vitro* et *in vivo* chez l'homme pour caractériser le profil d'IAM PD d'un médicament.

Les IAM PD peuvent être provoquées par une grande variété de mécanismes. Il n'existe donc pas d'indications détaillées pour les études sur ces IAM. Les études nécessaires seront déterminées selon les connaissances pharmacologiques et toxicologiques de chaque médicament étudié. Le potentiel d'IAM PD devra être étudié entre les médicaments ayant la même cible pharmacologique, et/ou les mêmes effets PD (thérapeutiques ou indésirables) et/ou des effets PD opposés.

S'il existe une formation de métabolites actifs ou toxiques, les IAM PD entre ces derniers et les autres médicaments seront également évalués.

3. **Les limites des essais cliniques dans l'étude des IAM**

La mise en place d'une méthodologie stricte pour les essais cliniques permet une évaluation rigoureuse des médicaments. Cependant il existe une « insuffisance obligée » des essais cliniques. En effet, même réalisé selon les standards scientifiques rigoureux les essais cliniques souffrent nécessairement de lacunes (41) notamment dues à :

- l'étude d'un trop petit nombre de patient
- l'exclusion des patients polyopathologiques et/ou polymédiqués
- l'inclusion uniquement de patient d'âge moyen (enfant et sujet âgés exclus)
- l'inclusion uniquement de patient correspondant à la stricte indication du futur médicament
- des études de trop courte durée

Ces limites fondamentales et évidentes sont trop souvent oubliées. Celles-ci justifient la mise en place d'un système de surveillance post commercialisation du médicament. La PV permet de compléter la connaissance partielle des médicaments acquise lors des essais cliniques. De l'observation des effets indésirables, en découle une meilleure connaissance des mécanismes d'action des médicaments et de la variabilité de leurs effets (42). La PV permet ainsi de mieux cerner les risques potentiels liés au médicament, notamment les effets liés aux IAM (43).

B. Evaluation des IAM en phase post-AMM : intérêt de la PV, son rôle et son importance

Pour être prise en compte, l'IAM doit avoir une possible répercussion, cliniquement significative. C'est-à-dire être susceptible de provoquer ou majorer des EIM, ou encore d'entraîner une altération de l'efficacité thérapeutique d'au moins un des médicaments (38) .

1. Contexte

a) Histoire : la nécessité d'un système de PV

Les débuts de la PV sont relativement récents. Le premier problème de sécurité médicamenteuse, ayant nécessité une réflexion de PV, est lié à l'utilisation du chloroforme en anesthésie générale. En effet, dans les années 1850 le chloroforme supprime l'usage de l'éther dans les anesthésies générales. Des décès sont retrouvés avec l'utilisation de ces deux produits. Le journal médical, *Lancet*, met alors en place une commission qui collecte les données relatives à la sécurité d'utilisation du chloroforme et de l'éther. Celle-ci retrouve et publie en 1893 une incidence des décès plus importante lors de l'utilisation de chloroforme. L'utilisation du chloroforme est alors abandonnée pour revenir à une utilisation de l'éther (44).

Aujourd'hui, les CRPV de France recensent environ 45 000 EIM par an. Les hospitalisations secondaires à la survenue d'un effet indésirable grave sont estimées à plus de 100 000 par an, dont 50% sont considérées comme évitables (45).

b) Définition d'un EIM

Le code de la santé publique définit un EIM comme «une réaction nocive et non voulue à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150 » (46).

L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit en 1972 un EIM comme «une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique » (47).

Cette définition est complétée en 2000 par l'OMS, « c'est également toute réaction résultant d'un mésusage, d'un usage abusif, d'un syndrome de sevrage, d'une pharmacodépendance, d'une erreur médicamenteuse, d'inefficacité thérapeutique, d'effet sur le produit de conception ou encore de produit défectueux ou de mauvaise qualité » (47).

On peut classer les EIM selon différents critères (47) :

- la fréquence

- la nature
- le mécanisme de survenue
- la prévisibilité
- la gravité

2. PV : généralités

a) Définition de la PV

L'OMS définit la PV comme étant « la science et les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux médicaments » (48).

La PV débute dès la commercialisation du médicament. Elle fait partie de la surveillance post-AMM et assure un suivi durant la commercialisation du médicament, phase IV des essais cliniques.

Elle a pour but d'améliorer les connaissances sur le médicament pour permettre un meilleur usage de celui-ci. Elle permet une prévention et une diminution des risques pour les patients exposés.

En France, le décret relatif au renforcement des dispositifs en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à AMM et à la PV, définit la PV en 3 points (46).

« 1° Le signalement des effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse (...) ;

2° Le recueil, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention ou de réduction des risques et au besoin pour prendre des mesures appropriées. (...)

3° La réalisation de toutes les études et de tous les travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et des produits mentionnés à l'article R. 5121-150.

L'exercice de la PV peut nécessiter la recherche et l'analyse des données contenues dans le dossier préclinique d'expérimentation animale ou dans le dossier des recherches biomédicales (...), ainsi que des informations relatives à sa fabrication et à sa conservation. »

b) Les acteurs de la PV

Le système de PV met en jeu de nombreux acteurs afin d'obtenir un système complet, qui commence au niveau local avec un suivi jusqu'au niveau international (Figure 24).

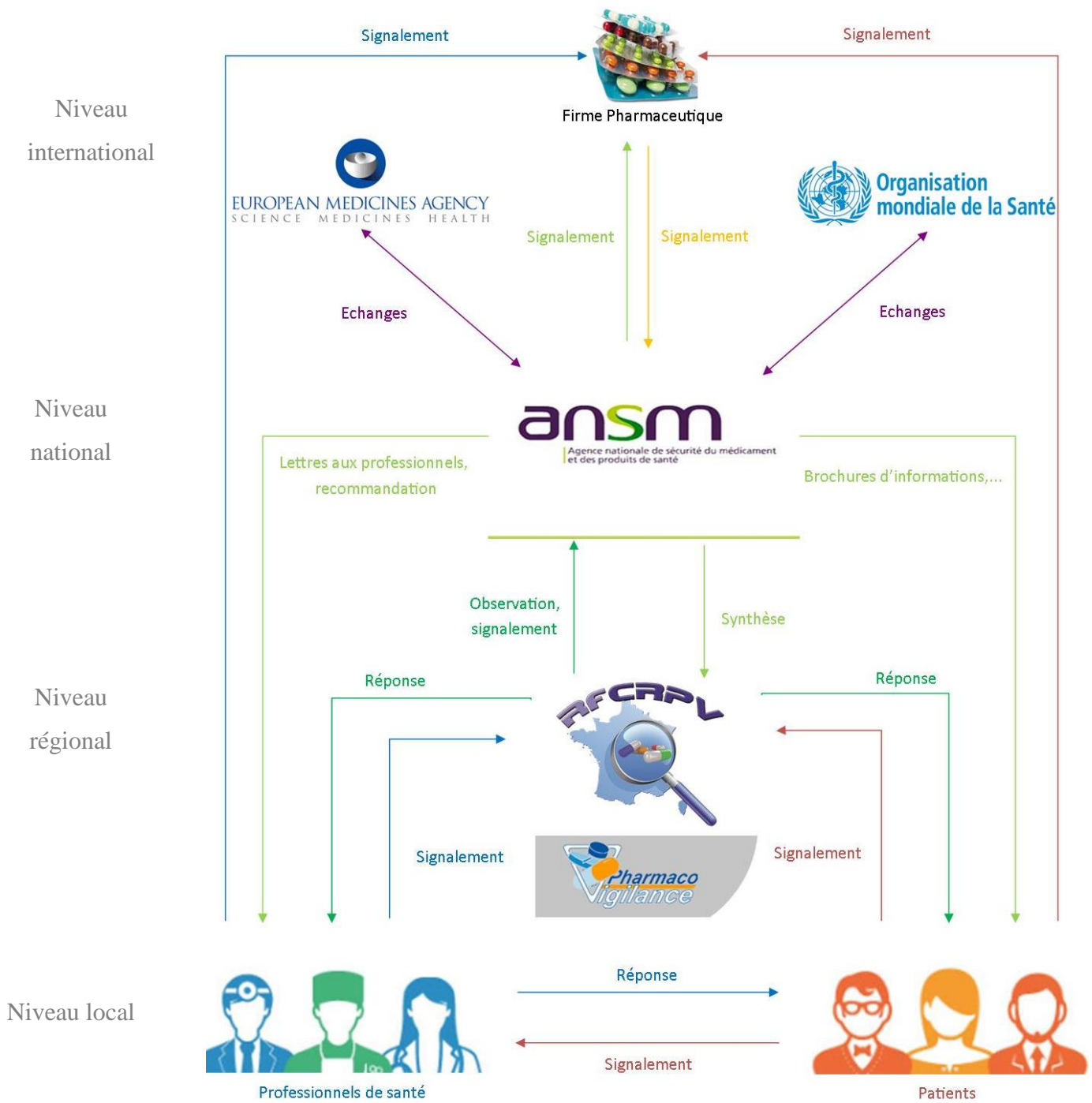


Figure 24 : Organisation du circuit de PV en France

Les différents acteurs et leur mission relative à la PV :

- Les professionnels de santé et les patients (ou associations de patients...) - Niveau local
Ils sont les notificateurs des cas de PV.
- CRPV - Niveau régional
Il existe 31 CRPV en France. Leurs missions est de surveiller, d'évaluer et de prévenir les risques liés au traitement médicamenteux et de promouvoir le bon usage des médicaments (45).
Ils recueillent et offrent une analyse clinique et pharmacologique des déclarations d'effets indésirables par les professionnels de santé et les patients avec une aide au diagnostic de maladies/symptômes iatrogènes médicamenteux. Ils fournissent des conseils et des informations sur le médicament, et participent à des études de PV et de pharmaco-épidémiologie (1).
- ANSM : Agence française - Niveau national
Autorité nationale compétente en PV. Elle veille au bon usage des médicaments et à leur sécurité d'emploi. Elle coordonne le système de PV française (45).
- EMA : Agence européenne - Niveau international
Elle abrite le comité pour l'évaluation des risques en matière de PV (pharmacovigilance risk assesment committee ou PRAC). Celui-ci est chargé d'évaluer tous les aspects de la sécurité et de la gestion des risques des médicaments destinés à l'homme et commercialisés au sein de l'UE (49).
- OMS : Agence mondiale - Niveau international
Le centre mondial de PV de l'OMS répertorie les cas de PV de différents pays dans une base de données internationale, appelée Vigibase. Cette base de données est née en 1968, lorsque l'OMS lance un programme de PV international afin de mettre en commun les données recueillies, par différents pays, sur les EIM. A l'origine il s'agissait d'un projet pilote concernant 10 pays et leur système de PV nationale. Aujourd'hui 86 pays participent à ce programme, dans lequel l'OMS est secondé par son centre collaborateur d'Upsala en Suède. Ce centre permet l'alimentation de la base de données internationales, Vigibase, qui compte actuellement plus de 3 millions de notifications d'EIM. Il va recenser les signaux d'alerte, évaluer les risques et entreprendre des recherches sur les médicaments (48).

- Firmes pharmaceutiques : Laboratoire industriel pharmaceutique - Niveau international
Gestion des déclarations d'EIM par les professionnels de santé ou les patients, par leur recueil, leur enregistrement et leur analyse scientifique. Les industries pharmaceutiques sont tenues de déclarer aux autorités nationales tous les cas de PV de leur territoire reçus.

c) **Rôle et intérêt de la PV**

Après obtention de son AMM, le médicament quitte l'environnement scientifique contrôlé des essais cliniques pour être utilisé chez le grand public et par de nombreux professionnels de santé. Cependant, l'efficacité et la sécurité de ce médicament n'ont été évaluées que sur un nombre limité de patient soigneusement sélectionnés. En effet, les patients inclus lors des essais cliniques ne présentent pas de situation complexe impliquant une polyopathie et/ou une polymédication. Situation pourtant fréquente lors de l'utilisation du médicament à l'échelle populationnelle.

Il est donc capital que la tolérance soit évaluée dans les conditions réelles d'utilisation. Notamment pour leur utilisation au sein de populations spécifiques, particulièrement fragiles, qui ne font pas ou rarement l'objet d'études lors des essais cliniques (les enfants, les femmes enceintes, les sujets âgés...). Il est également important d'avoir des compléments d'information lors de leur utilisation en association avec d'autres médicaments (48).

En effet, malgré les 10 à 15 années d'études nécessaires avant la commercialisation d'un médicament, les informations sur ce médicament restent incomplètes. Le retour des professionnels de santé et des patients lors de l'utilisation du médicament est primordiale afin d'améliorer nos connaissances et d'apporter les modifications nécessaires aux bonnes pratiques d'utilisation.

De nombreux EIM, IAM ou encore facteurs de risques n'ont été retrouvés que lors de la surveillance post-AMM des médicaments (48).

Pour exemple, dans le domaine du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), il y a eu des cas d'IAM inattendus en dépit des différentes études (6). D'autre part, certains médicaments ont été retirés du marché compte tenu du risque d'IAM décelé lors de la surveillance post-AMM, comme l'Astémizole, la Cérivastatine et bien d'autres (39).

Exemple de la cérivastatine (48) :

La cérivastatine a reçu l'AMM en tant qu'hypolipémiant en 1997. En 2000, un total de 549 cas de rhabdomyolyse associée à ce produit a été rapporté à l'OMS. Une mise en garde fut donc publiée concernant un lien possible entre la cérivastatine, la myopathie et la rhabdomyolyse.

Jusqu'en 2001 des mesures relatives à l'utilisation de la cérvastatine ont été prises dans différents pays. Aux Etats-Unis et au Canada, les informations à l'usage des prescripteurs ont été modifiées pour contre indiquer l'association entre la cérvastatine et le gemfibrozil (hypolipémiant). Des mesures analogues ont été prises en Australie, et une mise en garde a été diffusée pour alerter les prescripteurs sur la possibilité de survenue d'une rhabdomyolyse avec toutes les statines. Enfin, des mesures à l'échelle européenne ont été prises pour déconseiller l'association cérvastatine et gemfibrozil. Le 8 août 2001, le laboratoire pharmaceutique retire volontairement la cérvastatine du marché en raison d'un risque accru de rhabdomyolyse, notamment lorsque ce produit était utilisé en association avec du gemfibrozil.

Pour éviter au mieux tout préjudice aux patients traités par une thérapeutique médicamenteuse et améliorer la santé publique, il est primordial d'avoir des systèmes d'évaluation et de surveillance de la sécurité des médicaments (48).

La PV permet une amélioration continue des connaissances pharmacologiques des médicaments. Elle complète celles recueillies lors des études précliniques et cliniques réalisées lors du développement du médicament (42).

Aujourd'hui, les principaux objectifs de la PV sont (48) :

- Améliorer la prise en charge et la sécurité des patients
- Améliorer la santé et la sécurité publique
- Evaluer les bienfaits, la nocivité, l'efficacité et les risques liés aux médicaments
- Encourager une utilisation sûre, rationnelle et plus efficace des médicaments
- Promouvoir une meilleure connaissance de la PV, une éducation et une formation clinique dans ce domaine.
- Améliorer l'efficacité de la communication pertinente avec les professionnels de santé et le public.

Ils sont avant tout les premiers lanceurs d'alerte, les spécialistes du diagnostic de l'iatrogénie médicamenteuse, les experts de l'évaluation des risques relatifs aux médicaments et des acteurs de la formation et de l'information pour les patients et les professionnels de santé (1).

d) **Organisation et méthode de la PV en France**

Le système français de PV s'articule autour des 31 CRPV installés dans les centres hospitalo-universitaires (CHU) de France, au sein de service de pharmacologie clinique. Les CRPV sont les

centres de référence sur le médicament, et assurent l'information médicamenteuse auprès des patients et des professionnels de santé. Les suspicions d'EIM rapportées aux CRPV sont analysées par les pharmacologues pour une aide au diagnostic iatrogène médicamenteux (1). Les CRPV développent également des études de PV et de pharmaco-épidémiologie, qui sont complémentaires et apportent une amélioration des connaissances sur l'utilisation et les effets des médicaments. Les études de PV consistent principalement à « l'étude des notifications spontanées et l'analyse clinique et pharmacologique de la responsabilité du médicament dans la survenue de cas individuels d'effet indésirables » (2). Tandis que les études pharmaco-épidémiologiques ont une vision plus globale avec une « approche populationnelle, et l'utilisation possible d'un groupe de comparaison permettant une quantification des risques, ainsi que la mise en évidence et la quantification de signaux de sécurité pour des événements fréquents, multifactoriels » (2). Elles permettent l'application de méthodes épidémiologiques à l'étude des médicaments et de leurs effets. Comme l'étude réalisée par F. Montastruc et al. montrant que les médicaments antipsychotiques bloquant simultanément les récepteurs de l'histamine (H1) et de la sérotonine (5-HT_{2C}) sont plus fréquemment associés à des effets d'induction de diabète que les autres médicaments antipsychotiques (50).

Après analyse des suspicions d'EIM, les diagnostics iatrogènes médicamenteux sont renseignés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et déclarés à l'ANSM. Le codage de ces cas d'EIM dans la BNPV doit répondre à certaines obligations réglementaires ; notamment l'utilisation de la classification anatomique thérapeutique chimique (ATC) pour les médicaments et de la classification MedDRA (Medical dictionary for drug regulatory activities) pour les EIM. Enfin un score d'imputabilité est défini pour chaque cas selon la méthode française d'imputabilité. Publiée pour la première fois en 1928 puis réévaluée à plusieurs reprises, elle fait partie des premières méthodes d'imputabilité. L'imputabilité consiste en une « estimation de la relation causale entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable, chez une personne donnée, à un moment donné » (51), selon sept critères.

Tous les mois, les responsables des CRPV se réunissent à l'ANSM, participant ainsi au comité technique de PV. Ils décident des enquêtes, les réalisent et les présentent à la commission nationale. Cette commission est composée de « représentants des autorités sanitaires et sociales, de pharmacologues, de médecins et pharmaciens hospitaliers et libéraux et d'un représentant de l'industrie pharmaceutique... », elle propose des améliorations du bon usage des médicaments et des nécessités d'information à type de « lettre aux prescripteurs » (52). Ces travaux en collaboration avec l'ANSM entrent dans le cadre de procédures nationales, voire internationales. En 2015, 169 expertises ont été menées par les différents CRPV (1).

e) **Limites et évolution de la PV**

La sous-notification représente l'un des principaux obstacles à la PV. Tous les EIM ne sont pas notifiés aux autorités compétentes. Ce phénomène est commun à tous les pays. La sous-notification retarde la détection de nouveaux EIM ou de signaux de PV, et sous-évalue la fréquence réelle d'apparition des EIM. Selon les estimations, les médecins ne signalent que 3 à 5% de l'ensemble des événements indésirables (53), et seulement 10% des médecins notifieraient les événements indésirables (54). Mais une quantification exacte des EIM non déclarée est impossible. Différentes raisons peuvent être à l'origine de cette sous-déclaration, comme le manque de temps, une faible gravité des EIM... (53).

Cependant, la PV n'est ni dimensionnée, ni organisée pour recueillir exhaustivement les EIM.

La principale préoccupation des CRPV est les EIM, avec plusieurs méthodes de recueil (notification spontanée, étude pharmaco-épidémiologique,...). Le « bon sens pharmacologique » des CRPV permet une vision globale ainsi qu'une détection d'EIM ou d'IAM non décelée lors des essais cliniques.

Une évolution continue du système de PV est nécessaire pour améliorer et optimiser le recueil des données. Différentes mesures ont été prises au cours de ces dernières années afin d'améliorer le système de PV.

En effet, en 1984, seuls les prescripteurs déclarent les EIM, c'est-à-dire les médecins, dentistes et sage-femmes. A partir de 1995, on assiste à un élargissement du champ des notificateurs aux pharmaciens et autres professionnels de santé. Récemment encore, en 2011, le champ des notificateurs s'est élargi aux patients et associations de patients.

Parallèlement à l'élargissement du champ des notificateurs, on a pu assister à un élargissement des EIM à déclaration obligatoire. Depuis 2012, les EIM à déclaration obligatoire sont non seulement les effets indésirables graves et inattendus des médicaments (obligation légale jusqu'en novembre 2012), mais également tout effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament.

Nous pouvons également constater un élargissement des méthodes de recueil des EIM. Les notifications spontanées sont le mode de recueil des EIM le plus évident. Mais les EIM peuvent également être déclarés suite à un questionnement au CRPV, ou après la mise en place de collecte dans les différents services. De manière plus anecdotique, les études de pharmaco-épidémiologie, les méthodes informatiques et internet sont des sources potentielles de déclaration d'EIM.

Toutefois, des actions doivent être mises en place au sein même des structures de soins et une plus grande sensibilisation des professionnels de santé dès l'apprentissage de leur métier doit être envisagée, afin d'améliorer la notification des EIM.

3. Le Groupe de Travail Interactions Médicamenteuses : GTIAM

Au sein de l'ANSM, il existe une entité dédiée à l'analyse des IAM. Il s'agit de la cellule interactions de l'ANSM. Celle-ci travaille avec un groupe d'expert, le GTIAM de l'ANSM.

La cellule interactions est composée de deux pharmacologues. Elle permet une évaluation du risque lié à l'association de deux principes actifs. Cette expertise peut faire appel à un avis externe, celui du GTIAM. Créé en 1983 par la direction de la pharmacie et du médicament du ministère de la santé, le GTIAM est un groupe de travail pluridisciplinaire. Il s'appuie sur différentes sources ; le RCP du laboratoire, les signalements de cas transmis par les 31 CRPV de France, l'unité de PV de l'ANSM, une veille bibliographique régulière et les retours des professionnels de santé ainsi que des éditeurs de logiciels médicaux ; afin d'établir un avis. Cette évaluation du risque repose à la fois sur des données théoriques, résultants des propriétés PD et PK des principes actifs ou découlant de modèles de prédiction quantitatifs et qualitatifs des IAM ; et sur les données pratiques, recueillies lors des essais cliniques, des études épidémiologiques et lors de la surveillance post-AMM des médicaments (39).

Ces deux entités, la cellule interactions et le GTIAM, permettent de déterminer si une IAM donnée doit être mentionnée ou non, ou encore si elle doit être modifiée. Elles proposent un niveau de contrainte à cette interaction et une éventuelle conduite à tenir. Les niveaux de contrainte de toute IAM peuvent être réévalués au vu de nouvelles données, entraînant un assouplissement ou un renforcement de celui-ci (39).

Exemples de modification du niveau de contrainte en septembre 2016 (55) :

Le bupropion devient contre-indiqué, et non pas déconseillé, avec les IMAO-A.

L'interaction acide fusidique/AVK disparaît du Thésaurus.

La cellule interactions de l'ANSM et le GTIAM sont également à l'origine de la rédaction du référentiel national des IAM, le Thésaurus des IAM.

Ce référentiel répond à plusieurs objectifs (56) :

- Sélectivité : IAM cliniquement significative uniquement
- Attractivité : lecture facilitée avec présentation concise et sans ambiguïté
- Compréhensibilité : didactique et opérationnel
- Reconnaissance : référentiel officiel national
- Accessibilité : mise à disposition facilitée

Les IAM cliniquement significatives sont définies par les autorités nationales comme « toute association conduisant à une modification cliniquement documentée de l'effet thérapeutique ou augmentant la fréquence ou la gravité des effets indésirables avec, par conséquent, une modification du rapport bénéfice/risque de l'association imposant une stratégie thérapeutique différente ou une surveillance renforcée du traitement», de la biologie ou encore de la clinique du patient (39) .

L'absence de mention d'IAM pour un principe actif donné dans le Thésaurus peut s'expliquer par :

- l'absence de données évocatrices d'une IAM (y compris pour une commercialisation ancienne)
- des données insuffisamment documentées pour un risque potentiel mineur
- des études cliniques négatives avec un niveau de preuve satisfaisant
- des interactions jugées non cliniquement significatives.

Compte tenu de la fréquence de mise à jour du Thésaurus, l'information exhaustive sur les IAM d'une spécialité pharmaceutique donnée repose sur la consultation de ce référentiel ainsi que sur le RCP de cette spécialité (55).

L'ANSM met ainsi à la disposition des professionnels de santé l'ensemble des IAM identifiées dans un référentiel, le Thésaurus des IAM, qui est destiné à être utilisé comme un guide pharmacothérapeutique d'aide à la prescription (38).

III. Iatrogénie médicamenteuse liée aux IAM

En 1969, l'OMS définit l'iatrogénie comme « toute réaction nocive et non recherchée liée à la prise d'un médicament et survenant de façon fortuite » (57).

L'iatrogénie est responsable d'un coût humain et économique important. 5 à 10% des consultations en médecine ambulatoire et 5 à 10% des admissions à l'hôpital seraient dues à des EIM. Ils concerneraient 25 à 30% des patients hospitalisés et seraient la cause de 3 à 4% des décès survenant en milieu hospitalier (58).

La diminution de l'iatrogénie médicamenteuse est donc devenue un enjeu majeur de santé publique.

A. Polymédication et IAM

1. Définition de la polymédication

L'OMS caractérise la polymédication comme « l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée » ou comme « l'administration d'un nombre excessif de médicaments » (59).

Il n'existe pas de consensus sur le seuil de médicament définissant la polymédication. Les différents seuils sont définis et justifiés pour chaque étude. Cependant, le seuil de 5 médicaments reste le plus fréquemment utilisé (60).

La polymédication est fréquente en particulier chez les sujets âgés, qui sont souvent atteints de multiples pathologies chroniques. Elle est reconnue comme étant un facteur de risque d'IAM et d'EIM (60).

La polymédication est donc un élément clé de l'iatrogénie médicamenteuse.

2. Impact de la polymédication

En 2002 la Direction de la Recherche des Etudes de l'Evaluation et des Statistiques réalise une enquête sur les consultations et visites auprès de 922 médecins généralistes. L'étude montre que près de 80% d'entre-elles aboutissent à la prescription d'au moins un médicament. Il est prescrit en moyenne 2.9 médicaments par consultation, avec une variation selon le diagnostic (plus élevé dans les pathologies cardiovasculaires ou chroniques) (61).

Dans les autres pays occidentaux, le taux de prescription suite aux visites médicales pourrait être moindre selon les différences de consommation de médicaments entre les pays. En effet, selon l'organisation de coopération et de développement économiques, la France était, en valeur par habitant, le plus gros consommateur de médicaments des pays de l'UE. Il existe entre les pays, une différence dans le comportement de prescription ainsi que dans l'usage des médicaments (62).

Une nouvelle étude en 2006 confirme une consommation de médicament plus élevée en France que dans quatre autres pays européens étudiés (Allemagne, Royaume-Uni, Italie et Espagne) (62).

Une analyse de l'institut de recherche et documentation en économie de la santé retrouve une polymédication, au seuil de 5 médicaments, chez 14 % des 75 ans et plus avec deux des indicateurs simultanés (« Un jour moyen » et « 20 jours espacés de 2 semaines ») à 49% avec l'indicateur cumulatif « trimestre » (60).

De part cette polymédication importante des patients en France, notamment chez les personnes âgées, le risque d'IAM est important et non négligeable dans l'amélioration de la prise en charge des patients. Les IAM seraient à l'origine d'environ 20% de l'iatrogénie médicamenteuse en France (63).

Une analyse de différentes études d'IAMP, effectuées ces dernières années, a été réalisée afin de cerner le contexte actuel.

B. Données de la littérature sur les IAM

Nous désignerons au fait de ce travail deux catégories d'IAM : les IAMP et les IAM avérées.

1. Les IAMP

Une IAMP est définie comme « la co-prescription de deux médicaments connus pour interagir et exposant le patient à un risque de survenue d'une IAM » (64).

a) Données françaises

Il existe de nombreuses études sur les IAMP en France, mais la grande majorité d'entre elles se limitent à une classe pharmacologique particulière (exemple : thérapeutique du VIH, médicaments cardio-vasculaire,...). Seules quelques études se sont intéressées aux IAMP dans leur globalité (Tableau 4).

Celles-ci ont été menées à la fois en ambulatoire et en milieu hospitalier. Dans ces études environ 40% des prescriptions comportaient au moins une IAMP. Lorsque le mécanisme de celles-ci a été étudié, il était très majoritairement d'ordre PD. Et les PE étaient le niveau de contrainte le plus fréquemment retrouvé.

Tableau 4 : Résumé de 4 études sur les IAMP en France (65–68)

Publication	Année	Objectif	M&M	Source	Support	Population	Résultats
Fréquence et gravité des IAM dans une population âgée : étude prospective concernant 639 malades (65)	1986-1987	Etude de la fréquence et de la gravité des IAMP	Etude prospective Du 15/09/1986 au 15/04/1987	Fascicule IAM du dictionnaire Vidal 1986	Prescriptions effectuées durant le mois précédent l'hospitalisation	639 personnes âgées de plus de 65 ans, hospitalisées en service de médecine interne	37% des prescriptions contenaient au moins une IAMP (au total 275 IAMP). Médicaments principalement rencontré dans les IAMP sont : les diurétiques (60,3%), les digitalique et anti-arythmiques (45%), les psychotropes (17,4%) et les anticoagulants (6,1%). 69,8% de "PE", 17,8% d' "APEC", 7,3% d' "AD" et 5,1% de "CI"
Drug interactions : a prospective pilot study in primary health care (66)	1997-1998	Etude des IAMP	Etude prospective 1997-1998	Dictionnaire Vidal	Prescriptions effectuées à un temps t par le medecin généraliste	110 patients ambulatoires de la région Midi-Pyrénées	50 ordonnances contenaient plus d'un médicament. 42% contenaient au moins une IAMP. Au total 47 IAMP dont 94% sont de mécanisme PD. 64% de "PE", 25% d' "APEC", et 11% d' "AD" (sans "CI"). Les 3 principaux médicaments en cause dans les IAMP étaient : les diurétiques, les IEC, et les AINS.
IAM potentielles en médecine générale : Comparaison de deux études transversales en 1997 et 2012 (67)	2012	Réévaluer la prévalence des IAMP	Etude descriptive transversale Du 01/03/2012 au 30/06/2012	Dictionnaire Vidal	Prescriptions effectuées à un temps t par le medecin généraliste en remplacement	167 patients ambulatoires de la région Midi-Pyrénées	9,6% des patients n'ont pas reçu d'ordonnance à la suite de leur consultation. 151 ordonnances ont été prescrites dont 89,4% contenaient au moins 2 médicaments. 43,7% contenaient au moins une IAMP. Au total 170 IAMP dont 75,9% sont de mécanisme PD, 24,7% de mécanisme PK, et 0,04% d'origine mixte. 63,5% de "PE", 35,3% d' "APEC", et 1,2% d' "AD" (sans "CI"). L'âge ou la polyprescription ont été définis comme des facteurs de risque des IAMP.
Potentiel d'étude de la base ACT-IP : illustration avec les IAM (68)	2007	Perspectives en terme de recherche et de plan d'action offertes par la base ACT-IP avec l'exemple des IAM	Etude rétrospective	Thésaurus	Base ACT-IP	300 problèmes liés au médicament dans 6 hôpitaux, soit 1800 interventions dont celles relatives aux IAM ont été extraites.	Sur les 1800 IP, 12,5% concernait une IAM Pour 5 centres "PE" est le niveau de contrainte majoritaire, et "AD" et le niveau de contrainte le plus fréquent du même centre. Les 3 risques les plus souvent signalés sont : l'inefficacité par inhibition de l'absorption digestive, le risque hémorragique, le risque de syndrome sérotoninergique

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

b) A l'international

La taille des quinze études analysées et la fréquence des IAMP est très variable selon la localisation de l'étude (service hospitalier spécialisé ou population générale). Les études sont principalement des études prospectives (8 études). Les supports des études sont majoritairement les prescriptions des patients (5 études) ou directement les dossiers patients (4 études), certaines études ont mis en place un entretien avec les patients en complément ou en tant que support général de l'étude (3 études).

Les médicaments ou les associations de médicaments les plus fréquemment rencontrés dans ces études, lorsqu'ils sont détaillés, sont très variables. Et la prévalence des IAMP l'est encore plus, allant de 0.21% (liste prédéfinie de 12 IAMP recherchées dans la population totale d'une région italienne) à 91.1% (toute IAMP recherchée chez les patients recevant plus de 2 médicaments dans un service de cardiologie). De manière générale lorsqu'une étude porte sur toute les IAMP, et non sur une liste prédéfinie par les auteurs, au sein d'une population de patient recevant au minimum 2 médicaments, la prévalence des IAMP est au-dessus de 40% (Tableau 5).

Il existe de très nombreuses études des IAMP au niveau international. La confrontation de ces études est limitée. En effet, chaque pays possède son propre système de santé. Malgré une forte volonté d'uniformisation des soins, les divergences restent très nombreuses et importantes, notamment au niveau des référentiels ou encore au niveau des outils de détection des IAMP. Devant l'absence de référentiel international des IAM, un ou plusieurs référentiels sont sélectionnés pour une étude dans un pays donné. Les référentiels les plus fréquemment utilisés sont Micromedex® ou encore Stockley's drug interaction. D'autre part, chaque structure d'une étude choisit son outil de détection d'IAMP selon des critères propres à chacune.

Cependant on peut remarquer que les niveaux de contrainte des IAM, ainsi que leur mécanisme d'action sont très peu étudiés.

Les études retrouvées ont été menées dans des pays européens, américains, asiatiques ou encore africains. Ce qui explique la grande variabilité des méthodes et des résultats. De ce fait, aucune comparaison ou généralité n'est possible à partir de ces études. Cependant, cette présentation de la bibliographie nous permet d'obtenir des informations sur le contexte actuel des IAMP.

Tableau 5 : Résumé des études sur les IAMP à l'international (69–83)

Publication	Pays	Année	Objectif	M&M	Durée	Source	Support	Population	Résultats
Drug-Drug and Drug-Disease Interactions in the Emergency Department : Analysis of a High-Risk Population (69)	USA	1994	Etude des IAMP et des interactions médicaments/maladies	Etude prospective	3 périodes de 24h aux urgences, pendant janvier et février 1994	Drug Master Plus computer software program	Dossier patient	tout patient recevant ≥ 3 médicaments et tout patients de 50 ans ou plus recevant ≥ 2 médicaments	205 dossiers patient étudiés, 226 IAMP . IAMP chez 13% des patients avec 2 médicaments, chez 38% des patients avec 5 médicaments et chez 82% des patients avec ≥ 7 médicaments. 11 médicaments responsables de 98% des IAMP (furosemide, digoxine, prednisone, theophylline, enalapril,...). Risque relatif significatif pour furosemide, digoxine, theophylline, enalapril .
Incidence and Possible Causes of Prescribing Potentially Hazardous/Contraindicated Drug Combinations in General Practice (70)	Angleterre	1999-2000	Etude de l'incidence des IAMP contre-indiquée	Etude rétrospective	1 an, du 01/06/1999 au 31/05/2000	Liste définie par les auteurs (210 CI avec 124 médicaments différents) Basée sur "Stockley IH. Drug interactions. 5th ed." et "Hansten and Horn's managing clinically important drug interactions"	Dossier patient	Echantillon aléatoire de 3% des patients de la banlieue de Nottingham	1135 patients. 38 IAMP CI pendant l'étude et 14 au long cours (9 avec risque d'EIM et 5 avec risque de perte d'efficacité). <u>IAMP les plus fréquentes</u> : terbinafine/erythromycine (5) ; amiodarone/sotalol (4) ; terbinafine/clarythromycine (4) ; betahistine/antihistamine (4) ; betahistine/cinnarizine (4).
Clinically important potential DDI in outpatient settings (71)	USA	2000-2002	Etude des IAMP cliniquement importantes	Etude rétrospective	2 ans	Liste définie par les auteurs de 25 IAMP, comme étant les plus susceptibles d'être à l'origine d'EI, et étudiées	National Ambulatory Medical Care Survey (NAMCS) et le Outpatient Department (OPD) du National Hospital Ambulatory Medical Care Survey (NHAMCS)	Patients en ambulatoire avec ≥ 2 médicaments	6,80 million de visites avec IAMP soit 0,63% des visites. 80% des prescriptions avec IAMP contiennent ≥ 5 médicaments. 4 IAMP chez 97% des visites avec IAMP. Un anticoagulant (warfarine en particulier) est impliqué dans 92% des IAMP.
Drug-drug interactions among recently hospitalised patients – frequent but mostly clinically insignificant (72)	Danmark	2002-2003	Etude des IAMP cliniquement importantes	Etude prospective transversale	5 mois, de novembre 2002 à mars 2003	Bibliographie : Hansten and Horn; Wolters Kluwer Health, St. Louis, Mo., 2004	Entretien avec le patient 1 semaine après sa sortie d'hospitalisation	200 patients	1622 médicaments/j ou à la demande (8/patient en moyenne : 1 à 24) avec 476 IAMP chez 126 patients (63%). La majorité des IAMP sont d'importance mineure. <u>Médicaments les plus fréquents dans IAMP</u> : aspirine > acetaminophene > diurétique épargneur de potassium > antiacide. <u>IAMP cliniquement significative les plus fréquentes</u> : spironolactone/potassium > aspirin/ibuprofen > aspirin/ginkgo biloba.
Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in Regione Emilia-Romagna, Italy (73)	Italie	2004	Etude de la prévalence des IAMP cliniquement importantes	Etude rétrospective	1 an	Liste définie par les auteurs de 12 IAMP	Prescription	Patients en ambulatoire, résident de la Région Emilia-Romagna : 4 millions	8894 IAMP cliniquement importante chez 7902 patients (0,21%). <u>IAMP les plus fréquentes</u> : warfarin/AINS > theophylline ou aminophylline/ciprofloxacine ou fluoxamine > warfarin/barbiturique.

DDI : drug drug interaction

Publication	Pays	Année	Objectif	M&M	Durée	Source	Support	Population	Résultats
Prevalence of drug-drug interactions at hospital entry and during hospital stay of patients in internal medicine (74)	Suisse	2004	Etude des IAMP à l'admission (Ad), pendant (PH) et à la sortie (S) d'hospitalisation	Etude prospective	6 mois, de février à juillet 2004	program Pharmavista	Entretien avec le patient	Patients admis dans 3 services de soins	Nombre moyen de médicaments/L: 4 à l'Ad, 11 PH et 6 à la S Patient avec IAMP: 30% à l'Ad, 56% PH et 31% à la S Nombreux traitements "à la demande" impliqués dans IAMP: AINS à l'Ad et à la S et médicaments cardiovasculaires et psychotropes PH. Patient avec IAMP major or moderate: 13,7% à l'Ad, 9,6% PH et 9,1% à la S IAMP les plus fréquentes: salicylate/heparine > diurétique/glucocorticoïde > diurétique/AINS
Frequency and nature of DDI in a Dutch university hospital (75)	Pays-Bas	2006	Etude de la fréquence et de la nature des IAMP	Etude rétrospective	1 an	G-standard (référentiel national)	Prescription	Patients hospitalisés plus de 24h en 2006 ayant une prescription contenant 2-1 médicament	21277 patients. 27,8% ont au moins une IAMP. 9,6% des prescriptions ont généré une alerte (IAMP pertinente), soit 331 type d'IAMP. Seulement 10 IAMP représentent plus de 50% des alertes, et 50 plus de 90%. Risque d'EIM: diminution de l'efficacité (25,2%), saignement (22%), hypotension (14,9%), néphrotoxicité (12,6%) et troubles électrolytiques (10,5%)
DDI in a cohort of hospitalized elderly patients (76)	Italie	2008-2010	Prévalence des patients avec IAMP	Etude prospective	Janvier à Décembre 2008 puis Janvier à Décembre 2010	Analyse informatique "Italian interaction database" développée par "Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri"	Registry of Polytherapies SIMI (REPOSI)	Patient > 65 ans dans 70 services de médecine interne et gériatrie	Admission: 2712 patients, 1642 (60,5%) avec IAMP dont 989 (36,5%) avec IAMP modérée et 512 (18,9%) avec IAMP sévère Sortie: 2314 patients, 1598 (69,1%) avec IAMP dont 927 (40,1%) avec IAMP modérée et 1561 (24,2%) avec IAMP sévère. Au total, 4938 IAMP: 13,7% sévères, 64,9% modérées. Environ 2 IAMP les plus fréquentes: digoxine/furosemide > diurétique épargneur de potassium/inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) > aspirin/clopidogrel ou ticlopidine Association significative entre la présence d'IAMP sévère et la mortalité à 3 mois (OR=2,62)
Clinical Relevance of DDI in Hospitalized Dermatology Patients (77)	Bulgarie	2009-2011	Evaluation de la fréquence, la nature et des déterminantes des IAMP	Etude prospective observationnelle	2 ans, de mars 2009 à août 2011	Stockley's Drug Interactions	Prescription	Patient hospitalisé dans le service clinique de dermatologie et vénéréologie	674 patients. 504 IAMP (441 "clinically important" et 63 "clinically unimportant") chez 236 patients. Classe de médicaments les plus fréquentes dans les IAMP: diurétiques > IEC > antidiabétiques IAMP les plus fréquentes: IEC/thiazidique > antipsychotique/benzodiazépine > inhibiteur de l'angiotensine/thiazidique Risque le plus fréquent: Hypotension. 14,5% risque de perte d'efficacité. Mécanisme: PD dans 81,4% et PK dans 9,7%, le reste n'est pas élucidé Développement d'EI attribué à 13 IAMP (2,6%)
Potential DDI in infant, child, and adolescent patients in children's hospitals (78)	USA	2011	Etude des IAMP et des EIM potentiels	Etude rétrospective	1 an, du 01/01/2011 au 31/12/2011	MicroMedex DRUG-REAX system	Pediatric Health Information System (PHIS) database	Patient < 21ans hospitalisé à l'hôpital des enfants	498 956 hospitalisations pédiatriques; avec 4 497 448 IAMP (5292 différentes). 21,8% des patients avec IAMP au 1er jour d'hospitalisation et 32% au 30ème jour. Hospitalisation avec IAMP: 5% avec IAMP CI, 41% avec IAMP majeure, 28% modérée et 11% mineure. Classe de médicaments les plus fréquentes dans les IAMP: opioïde > agents anti-infectieux > agents neurologiques > agents gastrointestinaux > agents cardiovasculaires Médicaments les plus fréquents: morphine > fentanyl > midazolam > furosemide > aspirin IAMP CI: ibuprofen/ketorolac > fluconazole/ondansetron > calcium/ceftriaxone. IAMP majeure: fentanyl/morphine > fentanyl/midazolam > morphine/midazolam IAMP modérée: dexaméthasone/rocurium > héparine/vitamine A > propofol/succinylcholine Risque le plus fréquent: dépression respiratoire > hémorragie > allongement du QT

DDI : drug drug interaction

Publication	Pays	Année	Objectif	M&M	Durée	Source	Support	Population	Résultats
Potential DDI in internal medicine wards in hospital setting in Pakistan (79)	Pakistan	2011	Etude de la fréquence et des niveaux d'IAMP	Etude transversale	2 mois, mai à juin 2011	Micromedex Drug-Reax system	Dossier patient	Service de médecine interne de 2 hôpitaux	400 patients, dont 211 (52,8%) avec IAMP. 28,5% ≥ 2 IAMP et 10% ≥ 6 IAMP IAMP modérée (44,3%) > IAMP majeure (21,25%) > IAMP mineure (17,8%) > IAMP CI (1,3%) 675 IAMP au total avec 188 paires différentes. 45,3% des IAMP sont majeure ou modérée. IAMP les plus fréquentes: furosemide/aspirin > rifampin/pyrazinamide > isoniazide/rifampin
Evaluation of Potential DDI in general medicine ward of teaching hospital in Southern India (80)	Inde	2012-2013	Etude de la prévalence et sévérité des IAMP	Etude prospective observationnelle	6 mois De septembre 2012 à février 2013	Micromedex	Prescription	Service de médecine générale	404 patients, 78 (19,3%) avec IAMP. 139 IAMP au total, 55,2% significative. IAMP les plus fréquentes: paracetamol/pantoprazole > ofloxacin/ondansetron > theophylline/budesonide > ibuprofen/ofloxacin Niveau de contrainte des IAMP: modérée (53,9%) > sévère (31,7%) > mineure (14,4%)
Les IAM en clinique : étude prospective ciblant un service de cardiologie (81)	Algérie	2013	Etude de la prévalence des IAMP	Etude prospective observationnelle	5 mois De février à juin 2013	Système de détection informatisé (THERIAQUE®) et le Thesaurus 2012 de l'ANSM	Prescription	Patients ≥ 16 ans, hospitalisé plus de 24h en service de cardiologie ayant reçu ≥ 2 médicaments	313 patients, 1115 IAMP chez 285 patients (prévalence estimée à 91,1%) IAMP les plus fréquentes: dérivés nitrés/IEC-antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (14,4%) et héparine/IEC-antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (12,3%). Classe médicamenteuse ATC: C (63%); B (32,4%) Mécanisme: PD (93,2%) > PK (5,5 %) Niveau de contrainte: PC (54,3%) > PE (43,8%) > AD (1,7%) > CI (0,2%) L'âge, le nombre de médicaments et le nombre de comorbidité sont des prédispositions aux IAM.
Prevalence of potential DDI among internal medicine ward in University of Gondar Teaching Hospital, Ethiopia (82)	Ethiopie	2013	Etude de la prévalence et des facteurs de risques des IAMP	Etude prospective	1 mois Du 29 avril au 2 juin 2013	Drug Interactions Checker within www.drugs.com database	Dossier patient et interview des patients	Patients hospitalisés en service de médecine interne	100 patients, 559 médicaments prescrits. 78 patients avec IAMP, 413 IAMP avec 184 paires différentes Niveau de contrainte: Moderate (61,2%) > minor (26%) > major (12,8%) IAMP les plus fréquentes: ceftriaxone/furosemide > sulfadiazine/pyriméthamine Association significative entre IAMP et prescription de 2-3 médicaments.
Possibility of Drug-Drug Interaction in Prescription Dispensed by Community and Hospital Pharmacy (83)	Pakistan	?	Analyse d'ordonnances	Etude transversale		check drug-drug interactions from the drugs.com website	Prescription	Patient ≥ 2 médicaments	1014 patients, 406 (40%) avec ≥ 1 IAMP Niveau de contrainte: Moderate (17%) > major (13%) > minor (10%)

DDI : drug drug interaction

2. Les IAM avérées : revue de la littérature

De manière similaire à la définition de l'erreur médicamenteuse avérée nous pouvons considérer qu'une IAM avérée est une IAM qui a produit un EIM. Les IAM avérées sont l'évènement qui conduit à l'expression d'un EIM contrairement aux IAMP qui correspondent au risque de développement d'un EIM.

Une revue de la littérature évaluant l'incidence des EIM dus aux IAM de 1990 à 2006 a été publiée en 2007 (84). Il semblait intéressant d'effectuer une revue de la littérature sur les 10 dernières années (2006-2016). Ainsi, une revue de la littérature sur les études analysant les IAM responsable d'EIM du 01/01/2006 au 31/12/2016 a été réalisée, afin de définir les connaissances actuelles sur ces IAM.

La revue de la littérature a été réalisée à partir de la base de données PubMed. Une recherche avancée a été effectuée avec « drug-drug interaction » en premier terme puis « adverse drug reaction » en second terme. En sélectionnant uniquement les publications écrites en français ou en anglais.

Les publications ont été sélectionnées selon différents critères (Annexe 1).

a) Résultats

Les résultats retrouvés pourront ainsi être mis en parallèle des résultats de cette première revue de la littérature (Tableau 10), néanmoins ils ne pourront pas être directement comparés puisque les méthodologies des deux revues de la littérature sont différentes. En effet, la revue de la littérature effectuée de 1990 à 2006 a été réalisée sur deux bases de données (Medline et Embase) à partir du seul mot clé « drug interaction » (84).

➤ Revue de la littérature 1990-2006 :

Tableau 6 : Principales différences entre les études analysées (1990-2006)

Author	Study focus	Drug use assessment	Identification D-DI	Assessment of relationship
Dennehy ¹⁸	DRA	Medical record	—	Strand (Identifiable, probable)
Malhotra ¹⁹	ADE	Medical record, interview	Stockley	Naranjo (Definite, probable, possible, contributing factor)
Prince ²⁰	DRA	Medical record	—	—
Raschetti ¹⁶	ADE	Medical record	Italian Pharmaceutical Repertory, Micromedex	—
Schneitman-McIntire ²¹	ADE	Medical record, interview	—	—
Hohl ¹²	ADE	Medical record	Computer program Pharm Vigilance	Karch and Lasagna (Definite, probable, possible)
Bhalla ²⁹	DRA	Medical record, interview	British National Formulary	Hallas (Definite, probable, possible)
Dormann ²²	ADR	Medical record	European physicians' drug index	Naranjo (Definite, probable, possible)
Hallas ²⁴	ADR and TF	Medical record, interview	—	Karch (modified) (Definite, probable, possible)
Hallas ²³	ADR and TF	Medical record, interview	—	Karch (modified) (Definite, probable, possible)
Huic ²⁵	ADR	Medical record	Hansten and Horn	Karch and Lasagna (Definite, probable, possible)
McDonnell ¹⁵	ADR	Medical record	—	Naranjo (Highly probable, probable)
Mok ²⁶	D-DI	Medical record	Stockley	—
Peyriere ²⁷	ADE	Medical record	—	Begaud (Definite, probable, possible)
Pirmohamed ³⁰	ADR	Medical record, interview	British National Formulary	Naranjo and Jones (Definite, probable, possible)
Stanton ²⁸	DRA	Interview	—	Hallas (Definite, probable)
Easton ³²	DRA	Medical record, other healthcare providers	—	Easton (Definite, probable, possible)
Courtman ³¹	DRA	Medical record	—	Hallas (Major reason, contributing, not contributing)
Doucet ¹⁴	D-DI	Interview	Vidal Dictionary D-DI guide	Grymonpre and Karch (Probable)
Lindley ¹³	ADR	Medical record	British National Formulary	—
Herr ³⁶	D-DI	Interview	Hansten computer program	—
Egger ³⁴	D-DI	Medical record	Drug-Reax (Micromedex)	—
Bero ³⁵	DRA	Medical record	Tatro	—

M. L. BECKER ET AL.

ADR: adverse drug reaction, ADE: adverse drug event, DRA: drug related admission, TF: therapeutic failure.

Tableau 7 : Résumé des différentes études (revue 1990-2006)

Author	Year	Outcome	Population	Size	Cases	Incidence	95%CI	Country	D-DI described
Dennehy ¹⁸	1996	ED-visit		1260	0	0%	—	USA	—
Malhotra ¹⁹	2001	ED-visit		4764	8	0.17%	0.072–0.33%	India	N
Prince ²⁰	1992	ED-visit		10 184	2	0.020%	0.0022–0.071%	USA	Y/N ^a
Raschetti ¹⁶	1999	ED-visit		5497	9	0.16%	0.075–0.31%	Italy	N
Schneitman-McIntire ²¹	1996	ED-visit		62 216	26	0.042%	0.027–0.061%	USA	Y/N ^a
Hohl ¹²	2001	ED-visit	≥65 yr.	282	0	0%	—	Canada	—
Bhalla ²⁹	2003	Admission		840	2	0.24%	0.027–0.86%	UK	N
Dormann ²²	2003	Admission		915	5	0.55%	0.18–1.3%	Germany	N
Hallas ²⁴	1992	Admission		1999	2	0.10%	0.011–0.36%	Denmark	Y
Hallas ²³	1990	Admission		333	4	1.2%	0.32–3.1%	Denmark	Y
Huic ²⁵	1994	Admission		5237	31	0.59%	0.40–0.84%	Croatia	Y
McDonnell ¹⁵	2002	Admission		20 166	25	0.12%	0.080–0.18%	USA	N
Mok ²⁶	1991	Admission		200	3	1.5%	0.30–4.4%	Ireland	Y
Peyriere ²⁷	2003	Admission		156	4	2.6%	0.69–6.6%	France	N
Pirmohamed ³⁰	2004	Admission		18 820	203	1.1%	0.94–1.2%	UK	N
Stanton ²⁸	1994	Admission		691	3	0.43%	0.087–1.3%	Australia	Y
Easton ³²	2004	Admission	<18 yr.	11 564	1	0.009%	0.0001–0.048%	Australia	Y/N ^a
Courtman ³¹	1995	Admission	≥65 yr.	150	1	0.67%	0.0087–3.7%	Canada	N
Doucet ¹⁴	1996	Admission	≥70 yr.	1000	62	6.2%	4.8–7.9%	France	Y/N ^a
Lindley ¹³	1992	Admission	≥65 yr.	416	12	2.9%	1.5–5.0%	UK	Y
Herr ³⁶	1992	Re-hospitalisation (2 months) ^b		340	0	0%	—	USA	—
Egger ³⁴	2003	Re-hospitalisation (6 months)	≥2 drugs	500	1	0.20%	0.0026–1.1%	Switzerland	Y
Bero ³⁵	1991	Re-hospitalisation (4 weeks)	≥65 yr., ≥3 drugs	706	1	0.14%	0.0019–0.79%	USA	N

ADVERSE OUTCOMES DUE TO DRUG-DRUG INTERACTIONS

^aOnly part of the D-DIs described or only one of the two drugs involved described.

^bRe-hospitalisation after ED-treatment.

➤ Revue de la littérature 2006-2016 :

Tableau 8 : Principales différences entre les études analysées (2006-2016) (85–100)

<i>Auteurs</i>	<i>Sujet étudié</i>	<i>Supports étude</i>	<i>Référentiels IAM</i>	<i>Evaluation des EIM</i>
Teresa Juarez-Cedillo et al. (85)	IAM	Dossier patient et interview	(1) Stockley's drug interactions (2) Hansten drug interactions (3) Tatro drug interactions	-
A. Marengoni et al. (86)	EIM	Notification spontanée	INTERCheck	-
A. Benard-Laribi ere et al. (87)	EIM	Dossier patient	Adverse Event Evaluation Committee	-
A-C Danton et al. (88)	EIM	Notification spontanée	(1) La Revue Prescrire (2) Drug Interactions and Cytochrome P450 (3) Vidal®	-
C. Bucşa et al. (89)	IAM	Interview	Micromedex®	Karch–Lasagna algorithm
Srecko Marusic et al. (90)	IAM	Dossier patient	Lexi-Interact software	-
Paulo Roque Obreli Neto et al. (91)	IAM	Interview	(1) DrugDigest (2) Drugs (3) Micromedex® (4) Medscape	(1) Karch & Lasagna algorithm (2) Kramer algorithm (3) Naranjo algorithm
J Strandell et al. (92)	IAM	Individual Case Safety Report (ICSR) Vigibase	(1) Stockley's drug interactions (2) FASS (Swedish drug compendium) (3) DrugDex® (4) PubMed	-
R Leone et al. (93)	EIM	Notification spontanée	DrugDex®	-
N. Mirošević Skvrce et al. (94)	IAM	Notification spontanée	(1) Micromedex® DrugReax® System (2) Stockley drug interaction program (3) Medline	-
Adriano Max Moreira Reis et al. (95)	EIM	Dossier patient	Micromedex® DrugReax® System	Naranjo algorithm
Andreea Farcas et al. (96)	EIM	Notification spontanée	-	Karch Lasagna algorithm
J. Schuler et al. (97)	Traitement	Dossier patient et interview	ABDA® database	-
L. Tulner et al. (98)	EIM	Dossier patient	-	Naranjo algorithm
J. Strandell et al. (99)	EIM	Notification spontanée	Interaction X-referencing drug–drug interaction database (SFINX database)	-
JM Cruciol-Souza et al. (100)	IAM	Dossier patient	Micromedex® DrugReax® System	-

Tableau 9 : Résumé des différentes études (revue 2006-2016) (85–100)

<i>Auteurs</i>	<i>Année de l'étude</i>	<i>Source</i>	<i>Population</i>	<i>Taille de la population</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>% des IAM avérée (selon le sujet étudié)</i>	<i>Pays</i>	<i>Description des IAM avérés</i>
Teresa Juarez-Cedillo et al. (85)	2014	Hôpital	> 70 ans	100	34	15,8% des IAMP	Mexique	Oui
A. Marengoni et al. (86)	2013	Hôpital	> 65 ans	343	288	31,5% des IAMP	Italie	Non
A. Benard-Laribiere et al. (87)	2006 2007	Hôpital	-	2692	97	29,9% des EIM	France	Non
A-C Danton et al. (88)	2008	PV	-	1205	16	1,30% des EIM	France	Oui
C. Bucşa et al. (89)	2010 2011	Hôpital	-	305	11	3,61% des patients	Roumanie	Oui
Srecko Marusic et al. (90)	2011	Hôpital	≥ 65 ans	222	21	9,50% des patients	Croatie	Oui
Paulo Roque Obreli Neto et al. (91)	2010 2011	Ambulatoire	≥ 60 ans	433	28	6,5% des patients	Brésil	Oui
J Strandell et al. (92)	01/1990 - 02/2010	PV	-	4 149 345	18 409	0,44% des EIM	47 pays	Oui
R Leone et al. (93)	01/1990 - 12/2007	PV	-	45 315	1 159	2,6% des EIM 21,7% des IAMP	Italie	Oui
N. Mirošević Skvrce et al. (94)	2005 2008	PV	-	2076	1 209	7,8% des EIM 20,8% des IAMP	Croatie	Oui
Adriano Max Moreira Reis et al. (95)	2007	Hôpital	≥ 18 ans	299	21	15,5% des EIM	Brésil	Oui
Andreea Farcas et al. (96)	2009	Hôpital	-	1854	41	25,9% des EIM	Roumanie	Oui
J. Schuler et al. (97)	2007	Hôpital	≥ 75 ans	543	20	5,6% des IAMP 18,7% des EIM	Autriche	Non
L. Tulner et al. (98)	2004 2005	Ambulatoire	Personnes âgées	807	172	25,50% des patients	Pays-bas	Oui
J. Strandell et al. (99)	?	PV	-	9 547	-	-	50 pays	Oui
JM Cruciol-Souza et al. (100)	2004	Hôpital	≥ 12 ans	1785	234	-	Brésil	Non

➤ Parallèle des revues de la littérature

Tableau 10 : Parallèle des résultats entre les deux revues de la littérature

Critère \ Revue		Hospitalisations and emergency department visits due to drug–drug interactions: a literature review (84)	Ma revue de littérature (2006-2016) (85–100)
Nombre total d'articles		23	16
Etude rétrospectives		20	6
Etude prospectives		3	10
Contexte	établissement de santé	23 (6 urgences ; 14 hospitalisations ; 3 réhospitalisations)	9
	centre de PV	0	5
	ambulatoire	0	2
Source	dossier médical	22	5
	notification spontanée	1	7
	interview patient	0	3
	non précisé	0	1
Nombre total de patient		148 236	64 187
Durée des études		X	3.3 ans (de 14 jours à 20 ans)
Taille des études		150 à 62 216	97 à 45 315
Age moyen		X	69 ans
Pourcentage d'homme		X	28-61%
Pourcentage de femme		X	39-72%
Incidence des EIM		0 à 6.2%	X
Nombre de visite aux urgences, d'hospitalisation ou de réhospitalisation due aux EIM		405	X
Nombre d'EIM dues aux IAM		61 sur 405 ; soit 15.1%	X
IAM entre 2 traitements		57	X
IAM entre 3 traitements ou plus		4	X
Traitement le plus incriminé		AINS	warfarine

X : aucune information disponible

Selon les études retenues dans la revue de la littérature réalisée de 2006 à 2016, les principaux sujets analysés sont les EIM (8 études) ou les IAM (7 études). Lorsque le nombre de traitement est défini, il est en moyenne de 4 à 8.5 médicaments prescrits par patient.

Selon les études, 30 à 85% des cas comportaient au moins une IAMP. Tandis que les IAM responsable d'EIM, représentent selon les études 2,2% à 9,5% de la population de l'étude (ou 5,6% à 31,5% des IAMP, ou encore 0.44% à 37,0% des EIM). Lorsque le mécanisme de l'IAM responsable d'EIM a été analysé, il est majoritairement d'ordre PD, sauf dans une étude croate où les mécanismes PK sont responsables de la majorité des IAM avérées (44% vs 32%) (94). Les niveaux de contrainte

des IAM responsables d'EIM sont dans la majeure partie des cas les niveaux « moderate » et « major », selon la classification avec les 4 niveaux de sévérité (« contreindicated », « major », « moderate » et « minor »). Les traitements principalement en cause dans les IAM avérées sont : warfarine, acénocoumarol, ciclosporine. Et les EIM les plus rapportés sont : hémorragie et variation du taux de prothrombine.

Tandis que la revue de littérature « Hospitalisations and emergency department visits due to drug–drug interactions: a literature review » analyse 23 études d'IAM responsables d'hospitalisation, publiées entre janvier 1990 et avril 2006. On retrouve alors que les IAM seraient responsables de 0.05% des visites aux urgences, de 0.1% des réhospitalisation et de 0,57 % des hospitalisations, et ce dernier taux s'élève à 4,8 % chez les patients âgés (84).

b) **Discussion**

D'après les études analysées, environ 40% des prescriptions contiennent une ou plusieurs IAMP, et 5% à 30% de ces IAMP entraineront un EIM pour le patient. Les populations âgées sont fréquemment étudiées. Elles représentent une population à risque de présenter des IAM de par une polymédication plus importante.

L'iatrogénie liée aux IAM est donc importante, mais les données de terrain de PV sont peu documentées, de surcroit en France. Il paraît important de connaître les modalités de survenue des EIM, afin d'entreprendre les mesures nécessaire dans la lutte contre l'iatrogénie.

Cette surveillance en partie réalisée par le système de PV permet une amélioration continue de nos connaissances. La PV apparaît, dans ce contexte, comme une source capitale afin d'apporter des informations manquantes sur l'iatrogénie liée aux IAM.

Une étude permettant une caractérisation des IAM responsable d'EIM en France semble nécessaire.

IV. Etude de 767 cas de diagnostics iatrogènes médicamenteux analysés par le CRPV Marseille-Provence-Corse

A. Objectifs

L'objectif de cette étude est de déterminer les caractéristiques des cas d'EIM suspectés d'être dus à des IAM.

B. Matériels et méthodes

Seules les IAM néfastes pour le patient seront analysées dans l'étude, elles représentent la problématique des IAM dans la prise en charge thérapeutique des patients.

Une étude rétrospective des cas de PV d'IAM enregistrés par le CRPV Marseille-Provence-Corse, du 01/01/2010 au 31/12/2016 inclus, a été réalisée.

Les données ont été extraites de la BNPV suite à une requête auprès de l'ANSM. Cette démarche a permis de recueillir les cas de PV possédant les critères suivants :

- Enregistré par le CRPV Marseille-Provence-Corse
- Période de considération des cas : du 01/01/2010 et le 31/12/2016 inclus
- « Type de cas » : renseigné en tant qu'interaction ou tout cas possédant au moins un médicament avec l'imputabilité OMS codé en *Interaction*.
- Tout cas : grave et non grave

Parmi les cas recueillis certains ont été exclus de l'étude :

- Erreur médicamenteuse
- Ne rentrant pas dans les champs de l'étude

Les données suivantes ont été analysées :

- Caractéristiques démographiques :
 - o Sexe
 - o Age, réparti en différents groupes d'âge défini comme suit :
 - nouveau-né : ≤ 28 jours
 - nourrisson : de 1 mois à moins de 2 ans
 - enfant : de 2 à 11 ans
 - adolescent : de 12 à 17 ans
 - adulte : de 18 à 74 ans
 - sujet âgé : ≥ 75 ans
 - o Provenance des cas :
 - de CHU : CHU
 - d'autres centres hospitaliers (CH) hors CHU : CH
 - d'établissements de santé privés : privé
 - d'institutions de soins : institution
 - de professionnels de santé exerçant en libéral : libéral
 - de non professionnels de santé (NPS) : NPS

- Type de notificateur, selon leur qualification :
 - médecin spécialiste
 - médecin généraliste
 - pharmacien
 - autre professionnel de santé (comprenant les dentistes, sages-femmes et infirmiers)
 - NPS
- Gravité des cas :
 - non graves
 - graves :
 - autre situation médicale grave
 - hospitalisation (ou prolongation d'hospitalisation)
 - incapacité ou invalidité permanente ou anomalie congénitale
 - mise en jeu du pronostic vital
 - décès
- Caractéristiques des EIM :

Les EIM ont été étudiés selon la classification MedDRA, cette classification appartient à la terminologie du dictionnaire médicale des affaires réglementaires. Cette terminologie est organisée en une hiérarchie avec différents niveaux, au nombre de 5. Deux d'entre eux ont été utilisés pour l'étude (101):

 - « System Organ Classes » (SOC) : définit le concept le plus large, il représente le plus haut niveau de la hiérarchie. Les SOC, 26 au total, sont des groupements par étiologie (SOC Infections et infestations), site de manifestation (SOC Affections gastro-intestinales), ou encore objectif (SOC Actes médicaux et chirurgicaux)
 - « Preferred Terms » (PT) : définit le deuxième niveau de spécificité
- Caractéristiques des IAM : L'analyse des IAM a été effectuée à l'aide du site en ligne Thériaque® (102), qui utilise le Thésaurus de l'ANSM comme référentiel.
 - Niveaux de contraintes : Pour chaque cas d'EIM les niveaux de contrainte des IAM référencées ont été déterminés, deux types de niveaux de contrainte à type d'information ont également été considérés :
 - information : « L'utilisation de plusieurs AAP majore le risque de saignement. »

- information : « Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR » (International Normalized Ratio).
 - APEC
 - PE
 - AD
 - CI
 - Justification : Pour les cas d'EIM suspectés d'être dus à des IAM non référencés dans le Thésaurus, il y a un classement des IAM en fonction de leur type de justification.
 - existence d'une justification pharmacologique (PD ou PK)
 - existence d'une justification chronologique (sans relation pharmacologique clairement établi)
 - existence d'une justification bibliographique uniquement (quelques cas référencés dans la littérature)
 - Mécanismes :
 - PK
 - PD
 - Mixte : PK et/ou PD
 - Inconnu : Mécanisme inconnu ou non clairement établi
- Caractéristiques des molécules :
- Les molécules suspectées ont été classées par classe ATC : Le système de classification ATC, largement utilisé au niveau international, est celui recommandé par l'OMS pour les études sur les médicaments. Cette classification permet de répartir les médicaments en 14 groupes principaux représentés par une lettre, selon l'organe ou le système sur lequel ils agissent. Les principaux groupes de la classe ATC sont (103):
- A : Appareil digestif et métabolisme
 - B : Sang et organes hématopoïétiques
 - C : Système Cardio-vasculaire
 - D : Dermatologie
 - G : Système Génito-urinaire et hormones sexuelles

- H : Préparations systémiques hormonales à l'exception des hormones sexuelles et de l'insuline
- J : Anti-infectieux à usage systémique
- L : Antinéoplasiques et agents immunomodulateurs
- M : Système musculo-squelettique
- N : Système nerveux
- P : Produits antiparasitaires, insecticides et révulsifs
- R : Système respiratoire
- S : Organes sensoriels
- V : Divers

Les données obtenues suite à la requête auprès de l'ANSM ont été récupérées via le logiciel Excel.

Le traitement des données a été réalisé grâce au logiciel de statistique IBM SPSS Statistics 23.

C. Résultats

Parmi les 812 cas de PV potentiellement liés à une ou des IAM, recueillis lors de la requête auprès de l'ANSM, 767 cas ont été sélectionnés. En effet, 36 cas d'erreurs médicamenteuses et 9 cas n'entrant pas dans le champ de l'étude ont été exclus.

1. Etude de la population

a) Les patients

La population est répartie en 335 femmes (43.7%) et 432 hommes (56.3%), d'âge médian 76 ans (1j à 99 ans). Il a été retrouvé 54.4% de sujet âgé et 41.7% d'adulte (Figure 25).

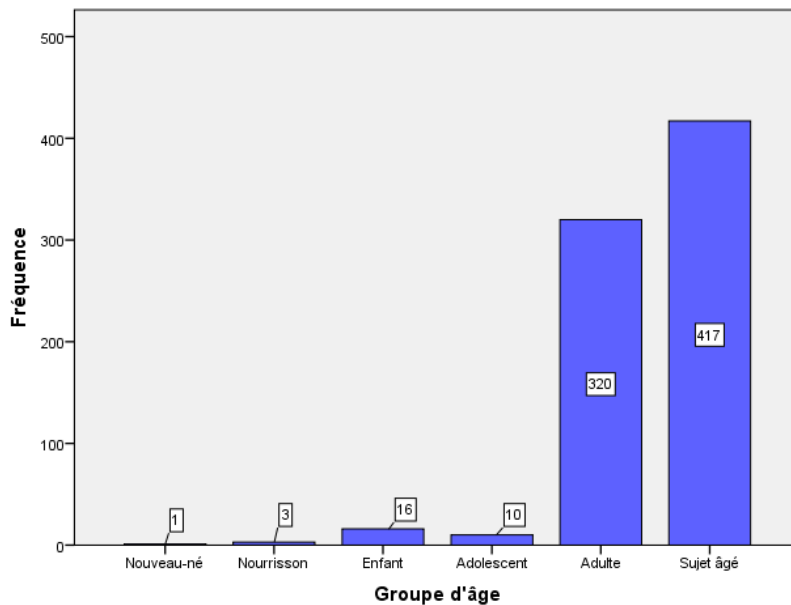


Figure 25 : Graphique de répartition des patients selon leur groupe d'âge

b) Les notificateurs

Les notificateurs sont principalement des médecins spécialistes (79.4%), et des pharmaciens (12.5%). Les NPS représentent 4.3% des notificateurs (Figure 26).

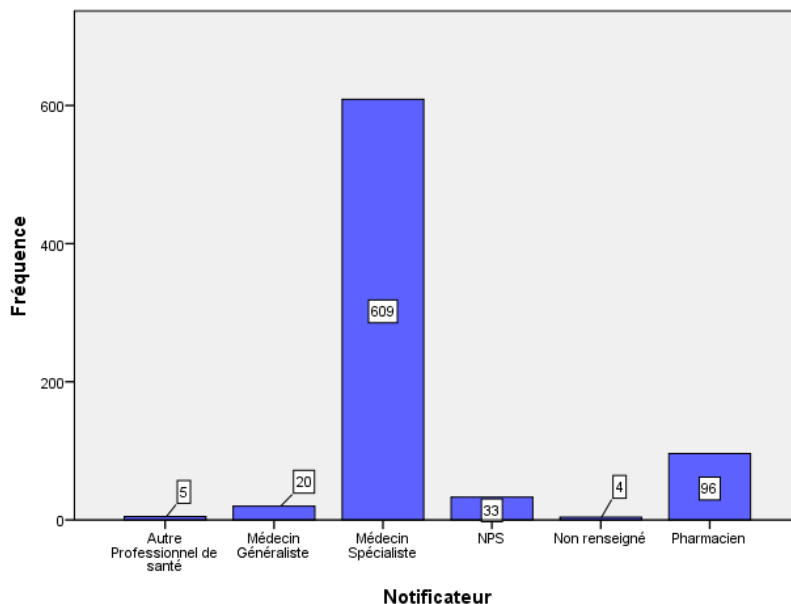


Figure 26 : Graphique de répartition des cas d'IAM selon leur notificateur

Les cas ont été principalement déclarés par des professionnels de santé travaillant au sein d'un hôpital : 75.5% proviennent de CHU et 14.7% proviennent d'autres CH. Les professions libérales ne représentent que 3.9% des notificateurs (Figure 27).

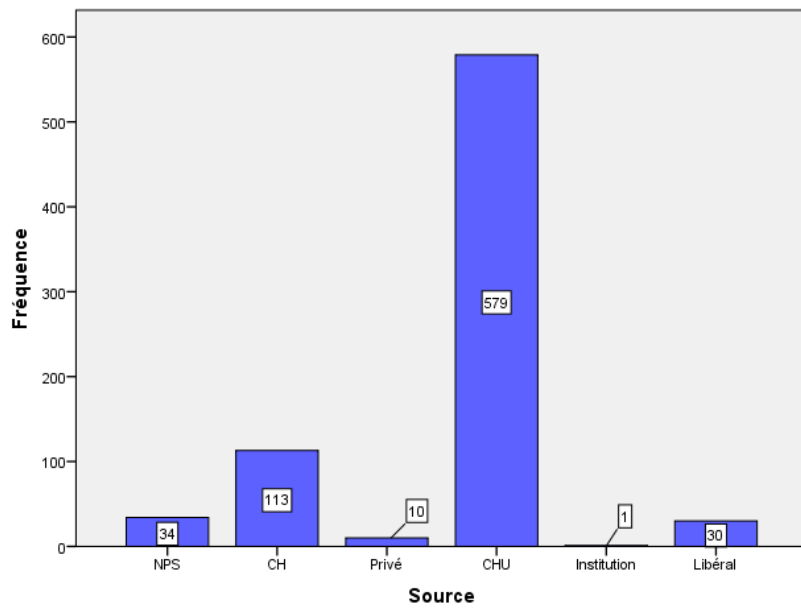


Figure 27 : Graphique de répartition des cas d'IAM selon leur provenance

c) La gravité

Parmi les 767 cas analysés, 7.3% sont des cas non graves et 92.7% sont des cas graves.

Dans 50.3% des cas l'IAM a mené à un EIM responsable d'une hospitalisation ou d'une prolongation d'hospitalisation. Dans 17.7% des cas l'EIM a eu pour conséquence une mise en jeu du pronostic vital, tandis que dans 6.8% l'IAM a entraîné un EIM responsable d'un décès. (Figure 28).

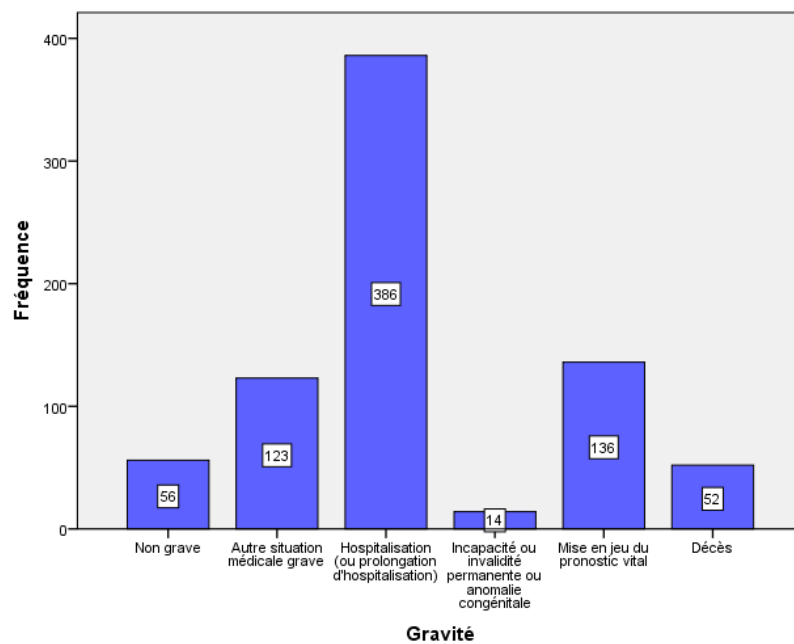


Figure 28 : Graphique de répartition des cas d'IAM selon leur gravité

2. Etude globale des IAM

653 cas d'IAM analysés impliquent 1020 IAM référencées au niveau national. Les 114 cas restant mettent en jeu des associations de médicaments possiblement à l'origine de l'EIM déclaré, mais ces associations ne sont pas référencées au niveau national comme IAMP au sein du Trésaurus des IAM.

a) Etude des EIM dus aux IAM

Au total, 1613 EIM ont été recensés sur 767 cas d'IAM.

La médiane du nombre d'EIM par cas d'IAM est de 2, avec un minimum de 1 et un maximum de 10 EIM par cas d'IAM.

Les EIM les plus souvent relevés sont principalement liés à des saignements (Tableau 11).

Tableau 11 : EIM déterminé par le niveau PT, les plus fréquemment rencontrés

EIM (PT)	Fréquence	Pourcentage (%)
Anémie	229	14,2
INR augmenté	205	12,7
Méléna	84	5,2
Hémorragie rectale	56	3,5
Insuffisance rénale aiguë	54	3,3
Hématome sous-dural	45	2,8
Choc hémorragique	36	2,2
Hématome musculaire	32	2,0
Hématurie	24	1,5
Hématémèse	21	1,3
Hématome	21	1,3
Hématome cérébral	19	1,2
Hémorragie sous-arachnoïde	19	1,2
Malaise	19	1,2
Epistaxis	17	1,1
Hyperkaliémie	17	1,1
Hypotension orthostatique	17	1,1
Accident vasculaire cérébral hémorragique	16	1,0
Affection aggravée	16	1,0
Hémorragie gastro-intestinale	16	1,0
Nausées	16	1,0
Somnolence	16	1,0
Bradycardie	14	,9
Etat confusionnel	13	,8
Chute	12	,7
Vomissement	12	,7
Hémorragie cérébrale	11	,7
Hyponatrémie	10	,6
Hypotension	10	,6

La classification des EIM selon le SOC met en évidence la présence de nombreux EIM relatifs à des affections gastro-intestinales (Tableau 12).

Tableau 12 : Fréquence des EIM déterminé par le niveau SOC

EIM (SOC)	Fréquence	Pourcentage (%)
Investigations	295	18,3
Affections gastro-intestinales	264	16,4
Affections hématologiques et du système lymphatique	258	16,0
Affections du système nerveux	135	8,4
Lésions, intoxications et complications d'interventions	108	6,7
Affections du rein et des voies urinaires	101	6,3
Affections vasculaires	99	6,1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	71	4,4
Troubles du métabolisme et de la nutrition	58	3,6
Affections cardiaques	56	3,5
Affections psychiatriques	43	2,7
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	41	2,5
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	35	2,2
Affections oculaires	11	,7
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	8	,5
Affections de l'oreille et du labyrinthe	7	,4
Affections des organes de reproduction et du sein	7	,4
Affections hépatobiliaires	7	,4
Affections endocriniennes	4	,2
Infections et infestations	4	,2
Actes médicaux et chirurgicaux	1	,1
Total	1613	100,0

La classification MedDRA classe prioritairement l'organe où a lieu le saignement, avant le saignement lui-même.

Pour les investigations, les affections gastro-intestinales et les affections hématologiques et du système lymphatique, des molécules de classe B sont principalement impliquées avec respectivement 52%, 70% et 81%. Tandis que pour les affections du système nerveux, il s'agit principalement de molécules de classe N (44%). Les saignements digestifs sont largement représentés, devant les saignements avec une localisation neurologique.

Deux classes ATC, la classe B (Sang et organes hématopoïétiques) et la classe N (Système nerveux), ressortent comme les plus impliquées. La molécule la plus souvent mise en cause dans la classe B est la fluindione et le tramadol est la molécule de la classe N la plus souvent impliquée.

La fluindione est la molécule la plus fréquemment impliquée dans les IAM avec un EIM relatif aux investigations, il s'agit principalement de modification de l'INR.

Les EIM relatifs aux affections gastro-intestinales sont principalement secondaires à une IAM avec l'acide acétylsalicylique (saignements digestifs). Tandis que les EIM relatifs aux affections hématologiques et du système lymphatique sont principalement secondaire à une IAM impliquant la fluindione (anémie).

Les cas non grave sont principalement occasionnés par des affections du système nerveux (22%) et les autres situations médicales graves sont principalement causées par des investigations (38%). Les hospitalisations (ou prolongation d'hospitalisation) sont majoritairement dues à des affections hématologiques et du système lymphatique (21%). Tandis que les décès ou les incapacités/invalidités permanente/anomalie congénitales sont le plus fréquemment entraînés par des affections du système nerveux, avec respectivement 24% et 45% des cas. Quant aux mises en jeu du pronostic vital, elles sont le plus souvent déclenchées par des affections gastro-intestinales (17%).

b) Etude des associations de molécules responsables d'IAM

Au total 1134 association de molécules ont été recueillies (1020 IAM référencées et 114 cas d'IAM non référencées).

L'association de molécule la plus fréquemment rencontrée est acide acétylsalicylique/fluindione (Tableau 13).

Tableau 13 : Fréquence des associations de molécules impliquées dans les IAM suspectées responsables d'EIM

Association de molécules	Fréquence	Pourcentage (%)
acide acétylsalicylique/fluindione	127	11,2
acide acétylsalicylique/clopidogrel	72	6,3
clopidogrel/fluindione	64	5,6
fluindione/ceftriaxone	29	2,6
fluindione/ciprofloxacine	26	2,3
acide acétylsalicylique/rivaroxaban	23	2,0
acide acétylsalicylique/héparine calcique	15	1,3
fluindione/amoxicilline/acide clavulanique	15	1,3
fluindione/héparine calcique	15	1,3
clopidogrel/rivaroxaban	14	1,2
acide acétylsalicylique/dabigatran	13	1,1
fluindione/enoxaparine	12	1,1
acide acétylsalicylique/warfarine	11	1,0
fluindione/paracétamol	11	1,0
acide acétylsalicylique/héparine sodique	10	,9
fluindione/sulfaméthoxazole/triméthoprime	10	,9
fluindione/tinzaparine	10	,9

42% des associations de molécules enregistrées sont des associations de médicaments antithrombotiques. L'association AAP et anticoagulant est l'association la plus fréquemment retrouvée, en particulier l'association AAP et AVK (Tableau 14).

Tableau 14 : Fréquence des associations de classe pharmaco-thérapeutique impliquées dans les IAM suspectées responsables d'EIM

Association de classe pharmacothérapeutique	Fréquence	Pourcentage (%)
AAP/AVK	212	18,7
ATB/AVK	141	12,4
AAP/AAP	90	7,9
AAP/ATCinj	68	6,0
AAP/AOD	61	5,4
ATCinj/AVK	45	4,0
ARAII/diurétique	26	2,3
antipsychotique/antipsychotique	21	1,9
ATB/ATB	15	1,3
antipsychotique/anxiolytique	14	1,2
diurétique/IEC	11	1,0
analgésique/AVK	11	1,0
diurétique/diurétique	10	0,9
antihistaminique/antipsychotique	9	0,8
analgésique/analgésique	9	0,8
antidépresseur/antipsychotique	8	0,7
AVK/IEC	7	0,6
AVK/analgésique	7	0,6
antiparkinsonien/antipsychotique	7	0,6
antineoplasique/IPP	7	0,6
antidiabétique/antidiabétique	7	0,6
AINS/diurétique	7	0,6
AINS/AINS	7	0,6

AAP : antiagrégant plaquettaire

AVK : antivitamine K

ATB : antibiotique

ATCinj : anticoagulant injectable

AOD : anticoagulant oraux direct

ARAII : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

IPP : inhibiteur de la pompe à protons

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

c) Etude des molécules impliquées dans les IAM

Au total 1790 molécules sont impliquées dans les 767 cas d'IAM.

La médiane du nombre de molécules par cas d'IAM est de 2, avec un minimum de 2 et un maximum de 8 molécules par cas d'IAM.

La fluindione est la molécule la plus souvent impliquées dans les IAM suspectées responsables d'EIM (Tableau 15).

Tableau 15 : Molécules les plus fréquemment impliquées dans les IAM suspectées responsables d'EIM

Molécules	Fréquence	Pourcentage (%)
fluindione	313	17,5
acide acétylsalicylique	250	14,0
clopidogrel	132	7,4
rivaroxaban	37	2,1
furosemide	35	2,0
ceftriaxone	34	1,9
ciprofloxacine	30	1,7
héparine calcique	29	1,6
amoxicilline/acide clavulanique	20	1,1
dabigatran	19	1,1
sulfaméthoxazole/triméthoprim	17	,9
enoxaparine	16	,9
warfarine	16	,9
amiodarone	15	,8
diclofénac	15	,8
tinzaparine	15	,8
héparine sodique	14	,8
escitlopram	13	,7
ramipril	13	,7
amoxicilline	12	,7
kétoprofène	12	,7
prasugrel	12	,7
spironolactone	12	,7
tramadol	12	,7
méthotrexate	11	,6
vancomycine	11	,6
loxapine	10	,6
paracétamol/tramadol	10	,6

Les 313 IAM impliquant la fluindione sont principalement à l'origine d'hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation (55% des IAM impliquant la fluindione). Les EIM sont également à l'origine de mise en jeu du pronostic vital (17% des IAM impliquant la fluindione) ou d'autre situation médicale grave (11% des IAM impliquant la fluindione).

Les antithrombotiques sont la classe pharmacothérapeutique la plus représentée dans les IAM suspectées responsables d'EIM. 50% des médicaments impliqués sont des antithrombotiques (Tableau 16).

Les AVK et les AOD ont volontairement été séparés de la classe pharmacothérapeutique des antithrombotiques général. En effet, la mise sur le marché des AOD est relativement récente, et de

nombreuses questions sur l’iatrogénie de cette nouvelle classe médicamenteuse se sont posées, notamment comparativement aux AVK.

Tableau 16 : Classes pharmacothérapeutiques les plus fréquemment impliquées dans les IAM suspectées responsables d’EIM

Classe Pharmacothérapeutique	Fréquence	Pourcentage (%)
Antithrombotique (autres AVK et AOD)	491	27,4
antithrombotique : AVK	338	18,9
antibactérien à usage systémique	195	10,9
analgésique	70	3,9
diurétique	66	3,7
antithrombotique : AOD	62	3,4
antipsychotique	55	3,1
antidépresseur	43	2,4
antiinflammatoire et antirhumatismaux	40	2,2
ARA II	29	1,6
anxiolytique	28	1,6
antiviraux à usage systémique	24	1,3
béta-bloquant	21	1,2
immunosuppresseur	21	1,2
antiépileptique	20	1,1
médicament du diabète	20	1,1

Les classes ATC B (Sang et organes hématopoïétiques), N (Système nerveux), J (Anti-infectieux à usage systémique) et C (Système Cardio-vasculaire) sont les plus représentées (Tableau 17).

Tableau 17 : Fréquence des classes ATC impliquées dans les IAM suspectées responsables d'EIM

Classe ATC	Fréquence	Pourcentage (%)
B - Sang et organes hématopoïétiques	891	49,8
N - Système nerveux	255	14,2
J - Anti-infectieux à usage systémique	239	13,4
C - Système Cardio-vasculaire	205	11,5
M - Système musculo-squelettique	53	3,0
L - Antinéoplasiques et agents immunomodulateurs	42	2,3
A - Appareil digestif et métabolisme	41	2,3
R - Système respiratoire	17	,9
H - Préparations systémiques hormonales à l'exception des hormones sexuelles et de l'insuline	15	,8
aliment	10	,6
G - Système Génito-urinaire et hormones sexuelles	8	,4
V - Divers	8	,4
P - Produits antiparasitaires, insecticides et révéulsifs	3	,2
complément alimentaire	1	,1
D - Dermatologie	1	,1
S - Organes sensoriels	1	,1
Total	1790	100,0

Les molécules les plus fréquemment rencontrées dans les principales classes ATC impliquées dans les IAM ont été recueillies (étude des quatre premières classes ATC) :

- B : fluindione (35% de la classe B)
- N : tramadol (9% de la classe N)
- J : ceftriaxone (14% de la classe J)
- C : furosémide (17% de la classe C)

d) Etude des mécanismes des IAM

Le processus PD reste majoritairement impliqué dans les IAM référencées et les cas de PV avec implication d'IAM non référencées (Figure 29).

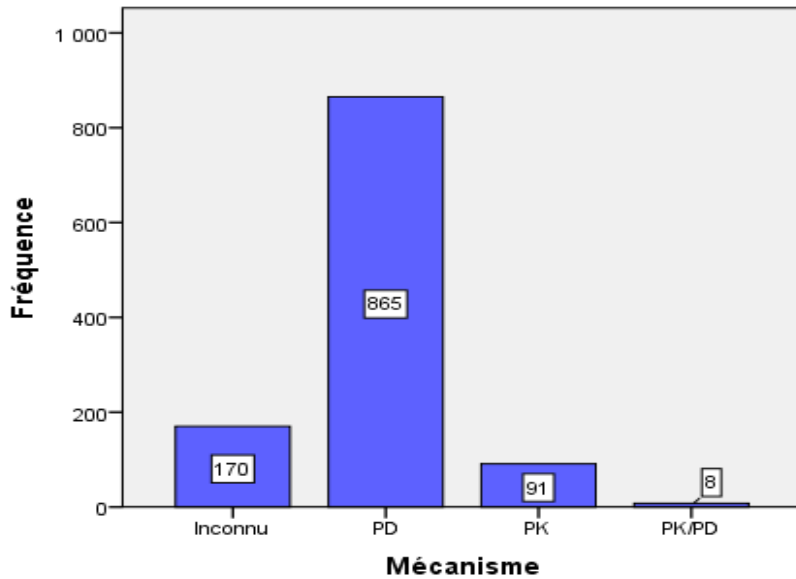


Figure 29 : Graphique de répartition des IAM référencées et non référencées selon leur mécanisme

Le niveau de contrainte le plus faible est le plus fréquent des IAM PD. Le niveau de contrainte « PE » est largement représenté que soit quel le mécanisme de l'IAM (Figure 30).

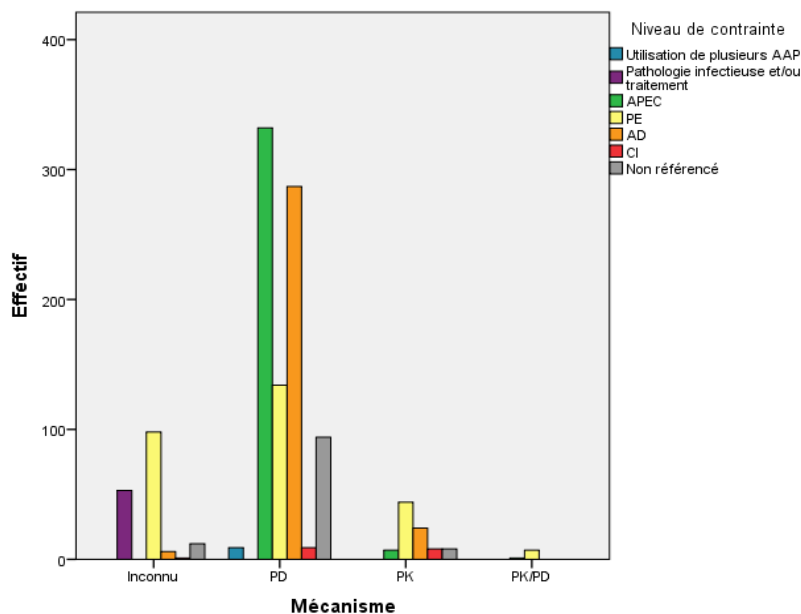


Figure 30 : Répartition des niveaux de contrainte selon le mécanisme de l'IAM

Les IAM avec un mécanisme PD sont majoritaires quelle que soit la gravité de l'EIM.

Pour tout mécanisme d'IAM, l'EIM entraîne majoritairement une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation, sauf pour le mécanisme mixte, à la fois PK et PD, où 50% des EIM a conduit à une autre situation médicale grave. Mais dans cette partie les effectifs sont faibles, avec un total de 8 IAM sur les 7 années analysées (Figure 31).

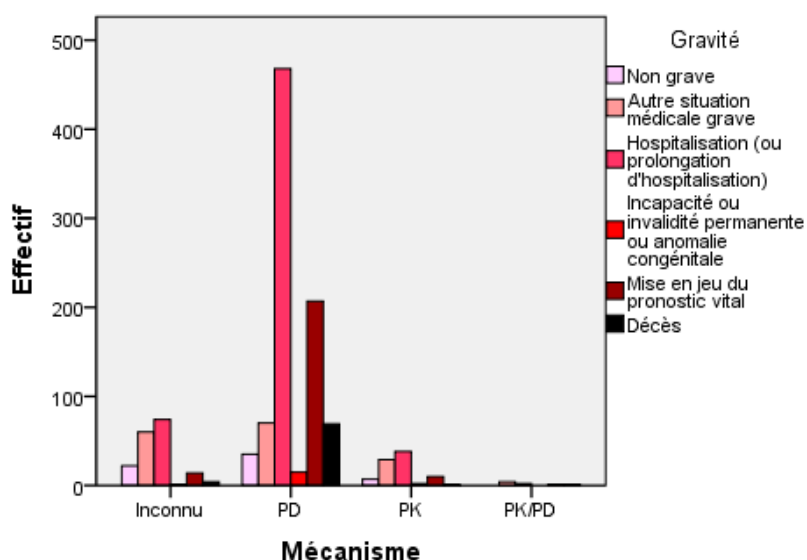


Figure 31 : Répartition des gravités des EIM selon le mécanisme de l'IAM

La fluindione est retrouvée dans les associations les plus fréquentes quel que soit le mécanisme de l'IAM : l'association de molécules la plus fréquemment retrouvée dans les IAM PD est acide acétylsalicylique/fluindione (15%), tandis que pour les IAM PK il s'agit de l'association fluindione/sulfaméthoxazole/triméthoprime (11%), les IAM avec un mécanisme mixte impliquent majoritairement l'association fluindione/prednisone ou prednisolone, tandis que l'association fluindione/ceftriaxone est la plus fréquemment retrouvée dans l'IAM où le mécanisme n'a pas été clairement établi.

Les deux principaux mécanismes des IAM PK sont la diminution d'élimination (38%) et la diminution du métabolisme (37%). Ces deux processus entraînent secondairement une augmentation des concentrations plasmatiques de la molécule impliquée et donc une augmentation de sa toxicité.

Lors de ces IAM, la conséquence la plus fréquente est une augmentation de la toxicité de la fluindione (10.5% des IAM PK), suivi par l'augmentation de la toxicité du méthotrexate (5.3% des IAM PK).

e) Etude des niveaux de contrainte : IAM référencées

Les IAM suspectées sont de niveau de contrainte « APEC » dans 33.3% des cas. Il s'agit d'« AD » dans 31.1% des cas et de « PE » dans 27.7% des cas. Les « CI » ne représentent qu'1.8% des IAM référencées (Figure 32).

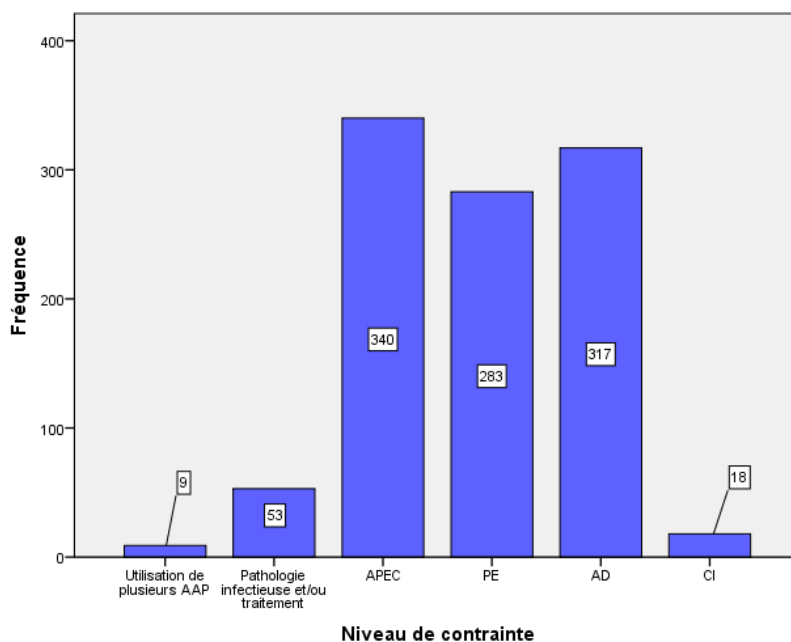


Figure 32 : Graphique de répartition des IAM référencées selon leur niveau de contrainte

Lors des cas de PV non grave ou responsable d'autre situation médicale grave, le niveau de contrainte des IAM le plus représenté est la « PE » avec respectivement 40% et 44% des cas. Tandis que le niveau de contrainte le plus faible, « APEC », est le plus fréquemment retrouvé lors d'hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation (35% des cas) ou de mise en jeu du pronostic vital (40% des cas). Lors de décès du patient ou d'incapacité/invalidité permanente/anomalie congénitale, il s'agit principalement d'« AD » avec respectivement 47% et 69% des cas (Figure 33).

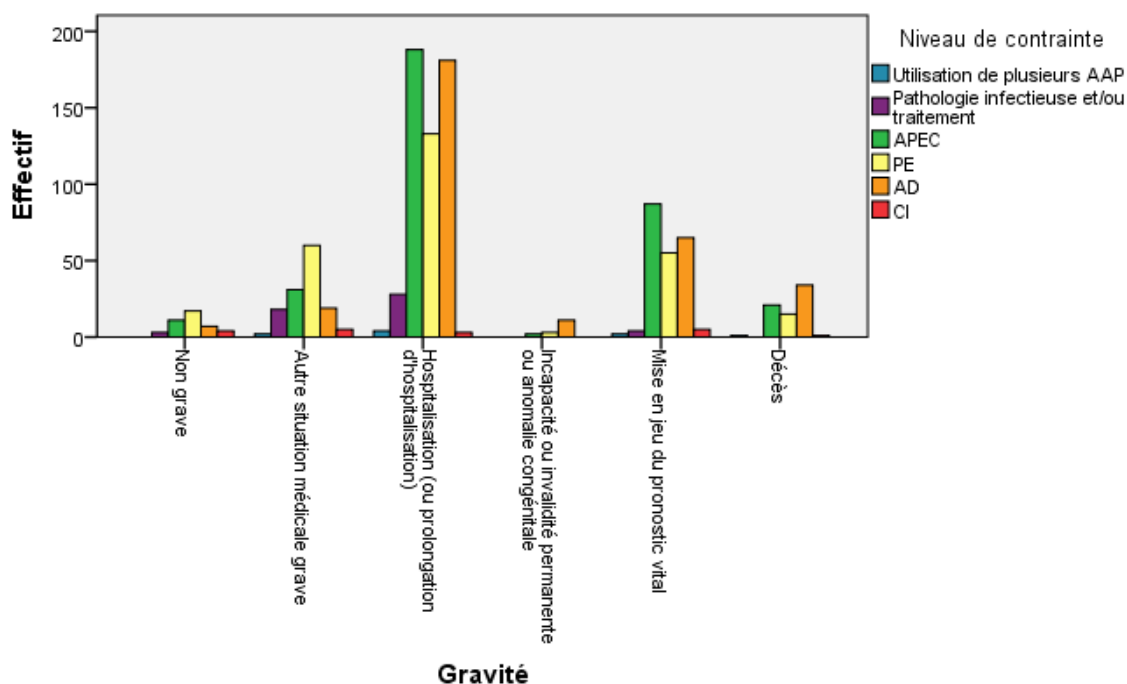


Figure 33 : Graphique de répartition des niveaux de contrainte des IAM référencées en fonction de la gravité des EIM déclarés

f) Etude des justifications : IAM non référencées

Etude des 114 cas de PV non analysés à l'aide du site en ligne Thériaque®, dans la mesure où l'IAM suspectée n'est pas référencée dans le Thésaurus des IAM de l'ANSM.

Les IAM non référencées ont principalement une explication pharmacologique (89.5%). Tandis que les cas d'IAM avec une justification uniquement bibliographique ne représentent que 2.6% (Figure 34).

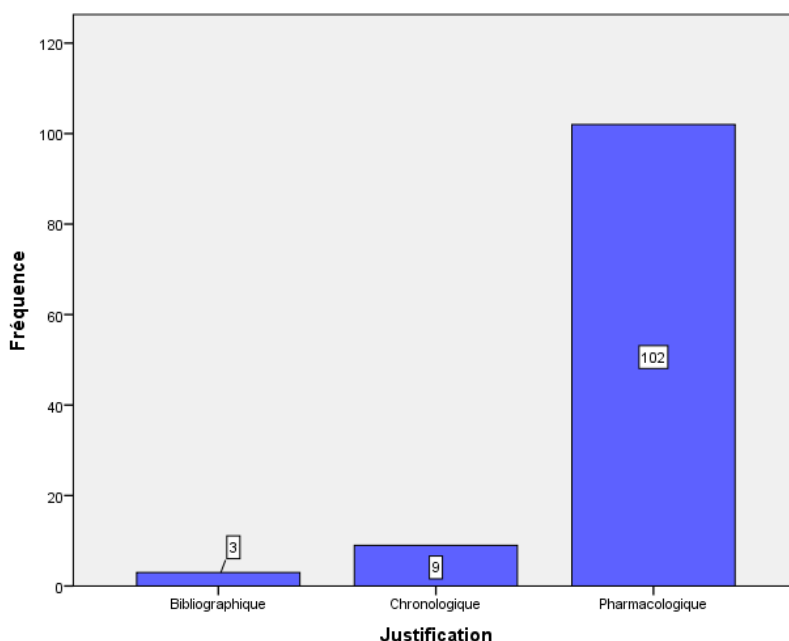


Figure 34 : Graphique de répartition des IAM non référencées selon leur justification

D. Discussion

Les IAM sont un sujet très complexe, notamment par leur grande variabilité en fonction des différents facteurs mis en jeu (la physiologie du patient, les pathologies, les médicaments...). Elles peuvent apporter un réel bénéfice dans la prise en charge thérapeutique du patient ou lui être néfaste. Il est impossible d'étudier toutes les IAMP pendant les essais cliniques lors du développement du médicament. Seules les associations de traitement les plus pertinentes selon les futures indications du médicament en développement sont étudiées. Il est plus que nécessaire d'organiser une surveillance clinique autour du médicament après obtention de son AMM, réalisée en partie par la PV. L'objectif de ce travail est de s'intéresser spécifiquement aux IAM engendrant des EIM en clinique par la perspective de la PV.

Le CRPV Marseille-Provence-Corse est historiquement un des trois premiers CRPV de France (avec ceux de Paris et de Lyon). Il fait partie aujourd'hui des CRPV les plus importants avec un total de plus de 6000 interventions par an. L'équipe du CRPV Marseille-Provence-Corse travaille en étroite collaboration, ce qui engendre une homogénéité d'analyse, de codage et de rédaction des cas de PV. L'importance du CRPV Marseille-Provence-Corse et l'homogénéité de travail sont deux critères à l'origine de l'obtention d'un échantillon conséquent et uniforme pour l'étude. Ce qui permet une optimisation du traitement et de l'analyse des données.

Les classifications utilisées lors de l'étude, classification MedDRA et ATC, sont les classifications recommandées. Cependant elles présentent certaines limites :

- La classification ATC est axée sur la thérapeutique des médicaments et non sur leur pharmacologie. Les molécules sont pléiotropiques avec une action sur de nombreux récepteurs, et les IAM sont régies par la pharmacologie. Il existe alors un certain décalage entre le mécanisme d'action des médicaments et leur classification ATC. Par exemple, le clonazepam appartient à la classe des antiépileptiques selon la classification ATC, alors qu'il s'agit d'une benzodiazépine avec une activité sur les récepteurs GABA (Acide Gamma-Amino Butyrique) ; tandis que les autres benzodiazépines appartiennent à la classe des psycholeptiques selon cette même classification (104). Une nouvelle classification des médicaments en fonction de leur activité pharmacologique au niveau des différents récepteurs est en cours d'élaboration. Elle répondrait d'avantage aux besoins des pharmacologues lors de l'analyse d'IAM, mais actuellement elle concerne uniquement les médicaments psychotropes (105). La classification ATC n'est pas la seule limite à notre étude puisque la classification MedDRA est à la clinique ce que la classification ATC est à la pharmacologie.
- La classification MedDRA a répondu à une nécessité de classification des effets indésirables, elle rend néanmoins toute vision globale difficile car chaque pathologie est scindée en plusieurs symptômes, appartenant chacun à son propre SOC. D'autre part, un effet indésirable donné peut appartenir à plusieurs ensembles d'un même niveau de hiérarchie de la classification MedDRA. Un effet indésirable donné peut donc appartenir à plusieurs SOC, même si un SOC principal est toujours défini pour chaque terme d'effet indésirable.

L'étude réalisée apporte de nombreuses informations sur les IAM responsables d'EIM en pratique courante.

Lors de l'analyse de la fréquence des niveaux de contrainte des IAM référencées, les IAM de faible niveau de contrainte sont largement représentées, et impliquées dans la survenue d'EIM graves. En effet, les CI représentent moins de 2% des IAM. Les quelques cas de PV avec une CI ont été responsables d'EIM de gravité variable, avec majoritairement une mise en jeu du pronostic vital (28%) ou une autre situation médicale grave (28%), gravité de faible niveau. Cependant, les IAM avec le plus faible niveau de contrainte (APEC) sont les IAM majoritairement rencontrées lors de l'étude. Les IAM APEC ont été mises en évidence lors d'EIM grave, notamment lors de décès de patient, en association avec d'autre IAM de niveau de contrainte supérieur ou seule (exemple d'IAM APEC seule lors de décès du patient : clopidogrel/rivaroxaban ou amiodarone/flécaïnide).

Les IAM de faible niveau de contrainte, APEC et PE, représentent ensemble plus de 65% des IAM référencées ayant engendrées un EIM. Pourtant ces IAM ne sont pas celles auxquels les professionnels de santé prêtent le plus d'attention. C'est peut être aussi pour cela qu'elles sont le plus responsables d'EIM, puisqu'elles sont moins anticipées et plus souvent délaissées. Cependant cette étude nous montre que malgré un faible niveau de contrainte ces IAM ne doivent pas être négligées.

L'étude des niveaux de contrainte concerne uniquement les IAM référencées dans le Thésaurus des IAM de l'ANSM. Les IAM non référencées ne possèdent pas de niveau de contrainte. Elles ont été sélectionnées et analysées au cours de l'étude car ces IAM restent plausibles, et relever les IAM non référencées responsables d'EIM est un des rôles de la PV. Il a été démontré l'importance de la PV afin d'extraire des informations méconnues sur les médicaments, et d'améliorer nos connaissances. Il est donc essentiel d'enregistrer et de prendre en compte ces IAM non référencées, qui ont été incluses dans l'étude (exemple d'IAM non référencée : méthadone/quétiapine impliquées dans l'allongement de l'intervalle QT, amoxicilline/gentamycine impliquées dans une insuffisance rénale). Les IAM non référencées représentent 10% des IAM analysées. Cependant, les IAM sont étudiées à l'aide du Thésaurus des IAM de l'ANSM. Hors, les IAM y sont référencées par interaction entre deux molécules uniquement. Les IAM référencées sont donc étudiées par association de deux molécules ; tandis que les IAM non référencées sont étudiées par cas, soit par association de toutes les molécules possiblement en cause. Les IAM non référencées sont impliquées dans près de 15% de la totalité des cas d'IAM responsables d'EIM.

Lors de l'étude réalisée, l'importance des IAM responsables de saignements peut être surévaluée. En effet, les EIM sont sous-notifiés, et donc les IAM responsables d'EIM le sont également. Cependant,

le CRPV Marseille-Provence-Corse a mis en place des systèmes de collecte d'EIM pour pallier à cette sous-notification, ce qui représente un biais pour l'étude. En effet, le suivi des dispensations de molécules sentinelles au sein de l'assistance publique des hôpitaux de Marseille fait partie des différentes méthodes de recueil d'EIM. Parmi les molécules sentinelles surveillées se trouvent notamment les complexes prothrombiniques. Ce qui permet de recueillir de nombreux cas de PV relatifs aux saignements.

Ces saignements impliquent fréquemment des molécules de la classe des AVK, notamment la fluindione. Les EIM avec implication d'IAM mettant en jeu un traitement par AVK, sont très souvent secondaires à une perturbation de l'équilibre du traitement anticoagulant. La fluindione y est principalement retrouvée. Elle est commercialisée uniquement en France et au Luxembourg, contrairement à la warfarine et l'acénocoumarol, les deux autres molécules de la classe des AVK. Cependant, la fluindione est majoritairement utilisée en France, où elle représente 80% de l'utilisation des AVK (106). De par cette utilisation restreinte à deux pays, il existe très peu d'études sur la fluindione. Les connaissances vis-à-vis de cette molécule, pourtant très largement prescrite en France, sont limitées. Néanmoins, une étude a démontré une très grande variabilité interindividuelle lors de l'utilisation de la fluindione. Variabilité encore plus complexe chez le sujet âgé souvent instable, qui complique davantage la prise en charge du patient, notamment au niveau des IAM (107).

Plus de 75% des IAM analysées sont des IAM d'ordre PD. La supériorité des IAM PD par rapport aux IAM PK a également été retrouvée dans la littérature, tant au niveau des IAMP qu'au niveau des IAM avérées. Les IAM PK sont très étudiées et les plus encadrées (les recommandations européennes sont plus précises pour la réalisation d'essais cliniques), mais elles ne sont pas les plus fréquentes. Il est important d'être sensibilisé aux IAM PD afin de les détecter et de les anticiper plus aisément.

Une bonne pédagogie lors de la formation et l'information des professionnels de santé est primordiale dans la sensibilisation, la détection et donc l'anticipation des IAM. Le « bon sens pharmacologique » de la PV offre une compréhension des IAM et de leur mécanisme permettant la prévention et l'évitabilité des EIM. Le RCP est l'aboutissement du développement d'un médicament. Il est avant tout un outil réglementaire. Cependant une lecture avisée pharmacologique

permet de recouper les connaissances des propriétés PD, physico-chimiques et PK des médicaments afin d'anticiper les IAM (108).

Les connaissances sont cependant encore incomplètes, notamment au niveau des transporteurs, des enzymes, ou encore des récepteurs sensibles aux molécules. Le polymorphisme génétique et les variabilités inter et intra individuelle compliquent l'anticipation des IAM et il existe une tolérance variable des IAM par les patients. C'est pourquoi les retours des patients et des professionnels de santé lors de l'utilisation de médicament à l'échelle populationnelle est primordiale afin d'améliorer ces connaissances.

Les professionnels de santé doivent faire part d'une vigilance toute particulière à l'égard des sujets âgés. Lors de l'étude réalisée, ils représentent la majorité des patients déclarant un EIM dus aux IAM avec une médiane de la population à 76 ans. La polymédication est beaucoup plus présente chez cette population où les situations polypathologiques sont plus fréquentes. Il existerait une relation entre la fragilité des patients et l'utilisation des médicaments (109). L'utilisation des médicaments en développement n'est que trop rarement étudiée chez cette population lors des essais cliniques. Pourtant les variabilités des facteurs impliqués dans les IAM sont importantes chez les personnes âgées avec une modification de la physiologie avec l'âge, la présence de polypathologies ou d'une polymédication.

Bien que l'étude réalisée ne soit pas exhaustive et présente plusieurs biais, elle apporte de nombreuses informations cliniques sur les IAM et leur problématique dans la pratique courante.

La PV démontre une fois encore tout son intérêt et son rôle dans l'amélioration des connaissances sur les médicaments et la mise en exergue de point sur lesquels les professionnels de santé doivent redoubler de vigilance. La PV est une instance primordiale dans l'amélioration continue de la prise en charge thérapeutique des patients.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'étude réalisée a permis d'obtenir des informations sur les IAM responsables d'EIM en pratique courante, afin d'améliorer les données actuellement disponibles sur les IAM.

Les principales IAM à l'origine d'EIM sont de faible niveau de contrainte (APEC et PE). Les IAM impliquant une PE sont bien souvent accompagnées de conduite à tenir, sur une surveillance, une adaptation de dose... à vocation d'éviter l'apparition d'EIM. Contrairement aux PE, les IAM APEC n'ont aucune conduite à tenir et seule l'appréciation du professionnel de santé permet d'évaluer l'opportunité de l'association. Il est alors important de garder en tête que même ces IAM de faible niveau de contrainte sont à l'origine d'EIM grave.

Une attention particulière, avec une surveillance clinique, paraclinique et biologique des patients, doit être mise en place lors de la prescription et de la dispensation de médicaments impliquant une ou des IAM, même pour celles de faible niveau de contrainte.

D'autre part, les IAM relevées étaient principalement des IAM d'ordre PD. Une connaissance des propriétés PD des molécules peuvent permettre une anticipation des IAM. La formation et l'information aux professionnels de santé est donc primordiale.

Les déclarations d'EIM impliquant des IAM ont pu mettre en évidence certaines IAM non référencées pourtant possiblement à l'origine d'EIM. L'analyse clinique et pharmacologique des CRPV permettent d'améliorer en continue les connaissances sur les médicaments et d'apporter de nouvelles données utiles à la pratique courante des professionnels de santé.

L'étude réalisée rappelle la nécessité d'un système de PV efficace. L'évaluation continue des médicaments et la surveillance de leurs effets et de la tolérance des patients est nécessaire. De nouvelles alertes sont déterminées lors des études de PV et peuvent être affirmées ou révoquées par des études de pharmaco-épidémiologie. Ainsi, les CRPV permettent l'amélioration des connaissances sur les médicaments et participent à l'amélioration de la prise en charge des patients. D'où l'intérêt et l'importance du système de PV.

L'efficacité de la PV doit constamment être renforcée. Dans cette optique, plusieurs axes peuvent être abordés :

- La formation et l'information des professionnels de santé, auxquelles participent les équipes des CRPV.
- Le développement de la PV au sein des pratiques des différents professionnels de santé.

A la suite de cette étude, il serait intéressant d'analyser les actions mises en place après la détection des IAM avérées.

BIBLIOGRAPHIE

1. Jonville-Béra A-P, Mallaret M, Sgro C, l'Association française des Centres régionaux de pharmacovigilance. Le congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique célèbre à Nancy, le 20 avril 2016, les 40 ans des Centres Régionaux français de Pharmacovigilance! *Thérapie*. sept 2016;71(4):351-4.
2. Faillie J-L, Montastruc F, Montastruc J-L, Pariente A. L'apport de la pharmaco-épidémiologie à la pharmacovigilance. *Thérapie*. 1 avr 2016;71(2):203-9.
3. Rapport d'activité ANSM 2016 [Internet]. [cité 13 sept 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/136217e29f56be9090171a4c22235c76.pdf
4. EMIR [Internet]. [cité 16 déc 2016]. Disponible sur: <http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/EMIR.pdf>
5. Horn JR, Hansten PD. Careful scrutiny of the evidence for drug-drug interactions in clinical decision support systems is necessary. *J Manag Care Pharm JMCP*. nov 2011;17(9):713.
6. Brophy GM. Stockley's Drug Interactions: *Crit Care Med*. nov 2006;34(11):2873.
7. Levêque D, Lemachatti J, Nivoix Y, Coliat P, Santucci R, Ubeaud-Séquier G, et al. Mécanismes des interactions médicamenteuses d'origine pharmacocinétique. *Rev Médecine Interne*. févr 2010;31(2):170-9.
8. Interactions médicamenteuses et cytochromes - ANSM [Internet]. [cité 16 sept 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)
9. Pharmacologie Médicale [Internet]. [cité 16 sept 2017]. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/index.php?option=com_content&view=article&id=102:variations-du-metabolisme-hepatique-des-medicaments&catid=45&Itemid=301
10. Introduction à la pharmacocinétique : passages transmembranaires [Internet]. [cité 16 sept 2017]. Disponible sur: http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmacology/pdf/DCEM1_Pharmacologie_chapitre_2_Introduction_a_%20la_pharmacocinetique_passages_transmembranaires_septembre_2005.pdf
11. Girardin F. Membrane transporter proteins: a challenge for CNS drug development. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006;8(3):311-21.
12. Nigam SK. What do drug transporters really do? *Nat Rev Drug Discov*. janv 2015;14(1):29-44.
13. Transporteurs impliqués dans l'absorption digestive des médicaments et interaction médicamenteuse [Internet]. [cité 16 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/18117.pdf>

14. Vous avez dit transporteurs? [Internet]. [cité 16 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/18115.pdf>
15. IAM liée à une inhibition de la P-gp [Internet]. [cité 16 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/9965.pdf>
16. Le passage membranaire - Les différents transporteurs et caractéristiques de ce mécanisme [Internet]. [cité 16 sept 2017]. Disponible sur: http://pedagotech.inp-toulouse.fr/130919/co/module_passage-membranaire_3.html
17. Diquet B, Soubrie C. Pharmacocinétique et métabolisme des médicaments. EMC - AKOS (Traité de Médecine) 1998;1-6 [Article 1-0120].
18. Thériaque - Omeprazole/Atazanavir [Internet]. [cité 16 sept 2017]. Disponible sur: http://www.theriaque.org/apps/interaction/itr_interaction.php
19. Thériaque - Doxycycline/Calcium [Internet]. [cité 16 sept 2017]. Disponible sur: http://www.theriaque.org/apps/interaction/itr_interaction.php
20. EMEA - Guideline on the investigation of drug interactions - 12.06.21 [Internet]. [cité 30 juill 2016]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129606.pdf
21. Dupeux C, Guillet B, Sampol-Manos E, Viard L, Durand A, Pisano P. Interaction ciclosporine-cisapride chez une patiente transplantée pulmonaire. J Pharm Clin. 12 févr 2003;21(4):291-3.
22. Thériaque - Amiodarone/Dabigatran [Internet]. [cité 16 sept 2017]. Disponible sur: http://www.theriaque.org/apps/interaction/itr_interaction.php
23. Distribution [Internet]. [cité 16 sept 2017]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/mobile/pharmacologie/devenir-normal-du-medicament-dans-l-organisme/36-etapes-du-devenir/73-distribution>
24. Thériaque - Warfarine/Fenofibrate [Internet]. [cité 16 sept 2017]. Disponible sur: http://www.theriaque.org/apps/interaction/itr_interaction.php
25. Breedveld P, Pluim D, Cipriani G, Wielinga P, Telling O van, Schinkel AH, et al. The Effect of Bcrp1 (Abcg2) on the In vivo Pharmacokinetics and Brain Penetration of Imatinib Mesylate (Gleevec): Implications for the Use of Breast Cancer Resistance Protein and P-Glycoprotein Inhibitors to Enable the Brain Penetration of Imatinib in Patients. Cancer Res. 1 avr 2005;65(7):2577-82.
26. Thériaque - Carbamazepine/Progestatif contraceptif [Internet]. [cité 16 sept 2017]. Disponible sur: http://www.theriaque.org/apps/interaction/itr_interaction.php
27. Thériaque - Ciclosporine/Colchicine [Internet]. [cité 16 sept 2017]. Disponible sur: http://www.theriaque.org/apps/interaction/itr_interaction.php
28. Raffi F. Optimisation de l'efficacité des inhibiteurs de protéase par « boosting ». Médecine Mal Infect. 2003;33(S2):111-6.

29. Blanchard A, Poussou R, Houillier P. Exploration des fonctions tubulaires rénales. *Néphrologie Thérapeutique*. 2009;5(1):68-83.
30. Thériaque - Quinine/Bicarbonate [Internet]. [cité 16 sept 2017]. Disponible sur: http://www.theriaque.org/apps/interaction/itr_interaction.php
31. Interaction médicamenteuse impliquant les transporteurs biliaires et rénaux [Internet]. [cité 16 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/18118.pdf>
32. NEXAVAR 200MG CPR - Monographie spécialité [Internet]. [cité 16 sept 2017]. Disponible sur: http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=21040&info=CLASS#CLASS_bk4
33. Risque des médicaments [Internet]. [cité 15 déc 2016]. Disponible sur: <http://pharmacomedicale.org/pharmacologie/risque-des-medicaments/50-interactions-medicamenteuses>
34. Thériaque - Paroxetine/Tramadol [Internet]. [cité 16 sept 2017]. Disponible sur: http://www.theriaque.org/apps/interaction/itr_interaction.php
35. Thériaque - Enoxaparine/Clopidogrel [Internet]. [cité 16 sept 2017]. Disponible sur: http://www.theriaque.org/apps/interaction/itr_interaction.php
36. Thériaque - Levodopa/Metoclopramide [Internet]. [cité 16 sept 2017]. Disponible sur: http://www.theriaque.org/apps/interaction/itr_interaction.php
37. VIDAL - Naloxone [Internet]. [cité 16 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/8896/naloxone/>
38. Interactions médicamenteuses - ANSM [Internet]. [cité 16 sept 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0)
39. Groupe de travail interactions médicamenteuses de l'ANSM : rôle et mode de fonctionnement [Internet]. [cité 1 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/18698.pdf>
40. Vitry AI. Comparative assessment of four drug interaction compendia. *Br J Clin Pharmacol*. 1 juin 2007;63(6):709-14.
41. Les cinq « trop » des essais clinique : un plaidoyer pour une pharmacoépidémiologie pour tous [Internet]. [cité 5 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.prescrire.org/editoriaux/EDI26819.pdf>
42. Bagheri H, Laroche M-L, Montastruc J-L. Les nouveaux défis de la pharmacovigilance. *Thérapie*. avr 2016;71(2):119-20.
43. OMS - Vigibase [Internet]. [cité 15 déc 2016]. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21835fr/s21835fr.pdf>
44. Caron J, Rochoy M, Gaboriau L, Gautier S. Histoire de la pharmacovigilance. *Thérapie*. avr 2016;71(2):123-8.

45. Vial T. Pharmacovigilance française : missions, organisation et perspectives. *Thérapie*. avr 2016;71(2):135-42.
46. Décret n° 2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance | Legifrance [Internet]. [cité 16 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2012/11/8/AFSP1232131D/jo/texte>
47. Benkirane R. Les effets indésirables des médicaments [Internet]. [cité 9 juill 2016]. Disponible sur:
http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/4EFFETS_I NDESIRABLES_MEDICAMENTS.pdf
48. Organisation mondiale de la Santé. Pharmacovigilance : assurer la sécurité d'emploi des médicaments [Internet]. 2004 [cité 15 déc 2016]. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6165f/s6165f.pdf>
49. Laroche M-L, Batz A, Géniaux H, Féchant C, Merle L, Maison P. La pharmacovigilance européenne : place du Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC) dans l'organisation et le processus décisionnel. *Thérapie*. avr 2016;71(2):151-60.
50. Montastruc F, Palmaro A, Bagheri H, Schmitt L, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Role of serotonin 5-HT_{2C} and histamine H₁ receptors in antipsychotic-induced diabetes: A pharmacoepidemiological-pharmacodynamic study in VigiBase. *Eur Neuropsychopharmacol*. oct 2015;25(10):1556-65.
51. Miremont-Salamé G, Théophile H, Haramburu F, Bégaud B. Imputabilité en pharmacovigilance : de la méthode française originelle aux méthodes réactualisées. *Thérapie*. avr 2016;71(2):171-8.
52. Montastruc J-L, Sommet A, Lacroix I, Olivier P, Durrieu G, Damase-Michel C, et al. La pharmacovigilance et l'évaluation du risque médicamenteux: intérêt, fonctionnement et méthodes. *Rev Rhum*. 2006;73(10-11):1021-4.
53. Déclaration de Berlin sur la Pharmacovigilance [Internet]. [cité 15 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.prescrire.org/editoriaux/EDI24823.pdf>
54. Soulaymani Bencheikh R. Généralités sur la notification spontanée : quoi, qui, pourquoi, comment, quand, où? [Internet]. [cité 15 févr 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/4notification _spontanee.pdf
55. ANSM. Interactions médicamenteuses : correctif [Internet]. 2016 [cité 2 oct 2016]. Disponible sur:
[http://www.an-sm.sante.fr/var/an-sm_site/storage/original/application/d9a2440fb2a8aa5d04dbc2b61d05856d.pdf](http://www.ansm.sante.fr/var/an-sm_site/storage/original/application/d9a2440fb2a8aa5d04dbc2b61d05856d.pdf)
56. ANSM - Présentation GTIAM [Internet]. [cité 9 juill 2016]. Disponible sur: http://www.an-sm.sante.fr/var/an-sm_site/storage/original/application/e40e2860ec6fe38f8708cfdaab704b65.pdf

57. Health care in the elderly: report of the Technical Group on Use of Medicaments by the Elderly. World Health Organization. *Drugs*. oct 1981;22(4):279-94.
58. Laporte J-R. Connaissance des effets indésirables des médicaments : pour une pharmacovigilance plus ambitieuse [Internet]. 2010 [cité 3 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.prescrire.org/docus/confpharmacovigiluleorprescrire.pdf>
59. World health organization. A glossary of terms for community health care and services for older persons [Internet]. [cité 16 sept 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/kobe_centre/ageing/ahp_vol5_glossary.pdf
60. Monégat M, Sermet C. La polymédication : définitions, mesures et enjeux. *Questions d'économie de la santé*. 2014;(204):1-8.
61. Amar É, Pereira C. Les prescriptions des médecins généralistes et leurs déterminants. *Etudes Résultats*. 2005;(440):1-12.
62. Chambaretaud S. La consommation de médicaments dans les principaux pays industrialisés. *Etudes Résultats*. 2000;(47):1-8.
63. Risque des médicaments [Internet]. [cité 16 sept 2017]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/risque-des-medicaments/50-interactions-medicamenteuses>
64. Scheife RT, Hines LE, Boyce RD, Chung SP, Momper JD, Sommer CD, et al. Consensus recommendations for systematic evaluation of drug-drug interaction evidence for clinical decision support. *Drug Saf*. févr 2015;38(2):197-206.
65. Manchon ND, Bercoff E, Lemarchand P, Chassagne P, Senant J, Bourreille J. Fréquence et gravité des interactions médicamenteuses dans une population âgée: étude prospective concernant 639 malades. *Rev Médecine Interne*. 1 nov 1989;10(6):515-20.
66. Rémy N, Lapeyre-Mestre M, Bareille MP, Bagheri H, Montastruc JL. Interactions médicamenteuses : à propos d'une étude prospective pilote en médecine générale libérale. *Thérapie*. juin 2000;55(3):395-8.
67. Le Lay, Lay ML, Fournier J-P, Montastruc J-L. Interactions médicamenteuses potentielles en médecine générale : comparaison de deux études transversales en 1997 et 2012. *Thérapie*. 2013;68(6):3.
68. Roubille R, Charpiat B, Escoffier L, Bedouch P, Juste M, Rose F-X, et al. Potentiel d'étude de la base ACT-IP : illustration avec les interactions médicamenteuses. *J Pharm Clin*. 1 nov 2007;26(4):261-6.
69. Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: Analysis of a high-risk population. *Am J Emerg Med*. 1 sept 1996;14(5):447-50.
70. Chen Y-F, Avery AJ, Neil KE, Johnson C, Dewey ME, Stockley IH. Incidence and possible causes of prescribing potentially hazardous/contraindicated drug combinations in general practice. *Drug Saf*. 2005;28(1):67-80.

71. Aparasu R, Baer R, Aparasu A. Clinically important potential drug-drug interactions in outpatient settings. *Res Soc Adm Pharm.* déc 2007;3(4):426-37.
72. Glintborg B, Andersen SE, Dalhoff K. Drug-drug interactions among recently hospitalised patients – frequent but mostly clinically insignificant. *Eur J Clin Pharmacol.* 27 juill 2005;61(9):675-81.
73. Gagne JJ, Maio V, Rabinowitz C. Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in Regione Emilia-Romagna, Italy. *J Clin Pharm Ther.* avr 2008;33(2):141-51.
74. Vonbach P, Dubied A, Krähenbühl S, Beer JH. Prevalence of drug–drug interactions at hospital entry and during hospital stay of patients in internal medicine. *Eur J Intern Med.* 1 oct 2008;19(6):413-20.
75. Zwart-van Rijkom JEF, Uijtendaal EV, Ten Berg MJ, Van Solinge WW, Egberts ACG. Frequency and nature of drug–drug interactions in a Dutch university hospital. *Br J Clin Pharmacol.* 1 août 2009;68(2):187-93.
76. Pasina L, Djade CD, Nobili A, Tettamanti M, Franchi C, Salerno F, et al. Drug–drug interactions in a cohort of hospitalized elderly patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1 oct 2013;22(10):1054-60.
77. Ganeva M, Gancheva T, Troeva J, Kiriyaq N, Hristakieva E. Clinical relevance of drug-drug interactions in hospitalized dermatology patients. *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ.* août 2013;22(4):555-63.
78. Feinstein J, Dai D, Zhong W, Freedman J, Feudtner C. Potential Drug–Drug Interactions in Infant, Child, and Adolescent Patients in Children’s Hospitals. *Pediatrics.* 1 janv 2015;135(1):e99-108.
79. Ismail M, Iqbal Z, Khattak MB, Khan MI, Arsalan H, Javaid A, et al. Potential drug–drug interactions in internal medicine wards in hospital setting in Pakistan. *Int J Clin Pharm.* 13 mars 2013;35(3):455-62.
80. Ahmad A. Evaluation of Potential Drug - Drug Interactions in General Medicine Ward of Teaching Hospital in Southern India. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(2):10-3.
81. Gacem H, Beriala HNEI, Hamzi A, Derghal R, Ahmane A. Les interactions médicamenteuses en clinique : étude prospective ciblant un service de cardiologie. *Batna J Med Sci.* 2014;1(1):2-6.
82. Bhagavathula AS, Berhanie A, Tigistu H, Abraham Y, Getachew Y, Khan TM, et al. Prevalence of potential drug–drug interactions among internal medicine ward in University of Gondar Teaching Hospital, Ethiopia. *Asian Pac J Trop Biomed.* mai 2014;4(S1):S204-8.
83. Kafeel H, Rukh R, Qamar H, Bawany J, Jamshed M, Sheikh R, et al. Possibility of Drug-Drug Interaction in Prescription Dispensed by Community and Hospital Pharmacy. *Pharmacol Amp Pharm.* 9 avr 2014;05(04):401.

84. Becker ML, Kallewaard M, Caspers PW, Visser LE, Leufkens HG, Stricker BHc. Hospitalisations and emergency department visits due to drug–drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1 juin 2007;16(6):641-51.
85. Juárez-Cedillo T, Martínez-Hernández C, Hernández-Constantino A, García-Cruz JC, Avalos-Mejía AM, Sánchez-Hurtado LA, et al. Clinical Weighting of Drug-Drug Interactions in Hospitalized Elderly. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* avr 2016;118(4):298-305.
86. Marengoni A, Pasina L, Concoreggi C, Martini G, Brognoli F, Nobili A, et al. Understanding adverse drug reactions in older adults through drug-drug interactions. *Eur J Intern Med.* nov 2014;25(9):843-6.
87. Bénard-Larivière A, Miremont-Salamé G, Péroul-Pochat M-C, Noize P, Haramburu F, EMIR Study Group on behalf of the French network of pharmacovigilance centres. Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: the EMIR study. *Fundam Clin Pharmacol.* févr 2015;29(1):106-11.
88. Danton AC, Montastruc F, Sommet A, Durrieu G, Bagheri H, Bondon-Guitton E, et al. Importance of cytochrome P450 (CYP450) in adverse drug reactions due to drug-drug interactions: a Pharmacovigilance study in France. *Eur J Clin Pharmacol.* avr 2013;69(4):885-8.
89. Bucşa C, Farcaş A, Cazacu I, Leucuta D, Achimas-Cadariu A, Mogosan C, et al. How many potential drug-drug interactions cause adverse drug reactions in hospitalized patients? *Eur J Intern Med.* janv 2013;24(1):27-33.
90. Marusic S, Bacic-Vrca V, Obreli Neto PR, Franic M, Erdeljić V, Gojo-Tomic N. Actual drug-drug interactions in elderly patients discharged from internal medicine clinic: a prospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol.* sept 2013;69(9):1717-24.
91. Obreli Neto PR, Nobili A, de Lyra DP, Pilger D, Guidoni CM, de Oliveira Baldoni A, et al. Incidence and predictors of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. *J Pharm Pharm Sci Publ Can Soc Pharm Sci Soc Can Sci Pharm.* 2012;15(2):332-43.
92. Strandell J, Wahlin S. Pharmacodynamic and pharmacokinetic drug interactions reported to Vigibase, the WHO global individual case safety report database. *Eur J Clin Pharmacol.* juin 2011;67(6):633-41.
93. Leone R, Magro L, Moretti U, Cutroneo P, Moschini M, Motola D, et al. Identifying adverse drug reactions associated with drug-drug interactions: data mining of a spontaneous reporting database in Italy. *Drug Saf.* 1 août 2010;33(8):667-75.
94. Mirosevic Skvrce N, Macolic Sarinic V, Mucalo I, Krnic D, Bozina N, Tomic S. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions reported to Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices: a retrospective observational study. *Croat Med J.* 15 oct 2011;52(5):604-14.
95. Reis AMM, Cassiani SHDB. Adverse drug events in an intensive care unit of a university hospital. *Eur J Clin Pharmacol.* juin 2011;67(6):625-32.

96. Farcas A, Sinpetrean A, Mogosan C, Palage M, Vostinaru O, Bojita M, et al. Adverse drug reactions detected by stimulated spontaneous reporting in an internal medicine department in Romania. *Eur J Intern Med.* oct 2010;21(5):453-7.
97. Schuler J, Dückelmann C, Beindl W, Prinz E, Michalski T, Pichler M. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. *Wien Klin Wochenschr.* 2008;120(23-24):733-41.
98. Tulner LR, Frankfort SV, Gijsen GJPT, van Campen JPCM, Koks CHW, Beijnen JH. Drug-drug interactions in a geriatric outpatient cohort: prevalence and relevance. *Drugs Aging.* 2008;25(4):343-55.
99. Strandell J, Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Swedish, Finnish, Interaction X-referencing Drug-drug Interaction Database (SFINX Group). Drug-drug interactions - a preventable patient safety issue? *Br J Clin Pharmacol.* janv 2008;65(1):144-6.
100. Cruciol-Souza JM, Thomson JC. A pharmacoepidemiologic study of drug interactions in a Brazilian teaching hospital. *Clin Sao Paulo Braz.* déc 2006;61(6):515-20.
101. ICH. Guide d'introduction MedDRA Version 16.0 [Internet]. 2013 [cité 8 févr 2017]. Disponible sur: http://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_16_0_french.pdf
102. Thériaque [Internet]. [cité 17 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>
103. Belaiche A-M. Systeme ATC-DDD [Internet]. [cité 6 févr 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/8document_atc.pdf
104. VIDAL - RIVOTRIL 2 mg cp quadriséc - Synthèse [Internet]. [cité 24 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/rivotril-14547.htm>
105. Caraci F, Enna SJ, Zohar J, Racagni G, Zalsman G, van den Brink W, et al. A new nomenclature for classifying psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol.* août 2017;83(8):1614-6.
106. ANSM. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance : rapport [Internet]. 2014 [cité 17 sept 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/\(offset\)/0#paragraph_58691](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/(offset)/0#paragraph_58691)
107. Mentré F, Pousset F, Comets E, Plaud B, Diquet B, Montalescot G, et al. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of fluindione in patients. *Clin Pharmacol Ther.* janv 1998;63(1):64-78.
108. Lechat P. Les bases pharmacologiques de la thérapeutique. Analyse pharmacologique du résumé des caractéristiques d'un produit (le «RCP») pour le thérapeute. *Therapie.* oct 2015;70(5):403-14.
109. Nessighaoui H, Géniaux H, Dantoine T, Laroche M-L. Médicaments et fragilité chez les personnes âgées. Vers une nouvelle entité : la fragilité pharmacologique ? *Therapie.* 4 juin 2016;71(3):275-9.

ANNEXES

Annexe 1 : Sélection des publications pour l'obtention de la revue de la littérature

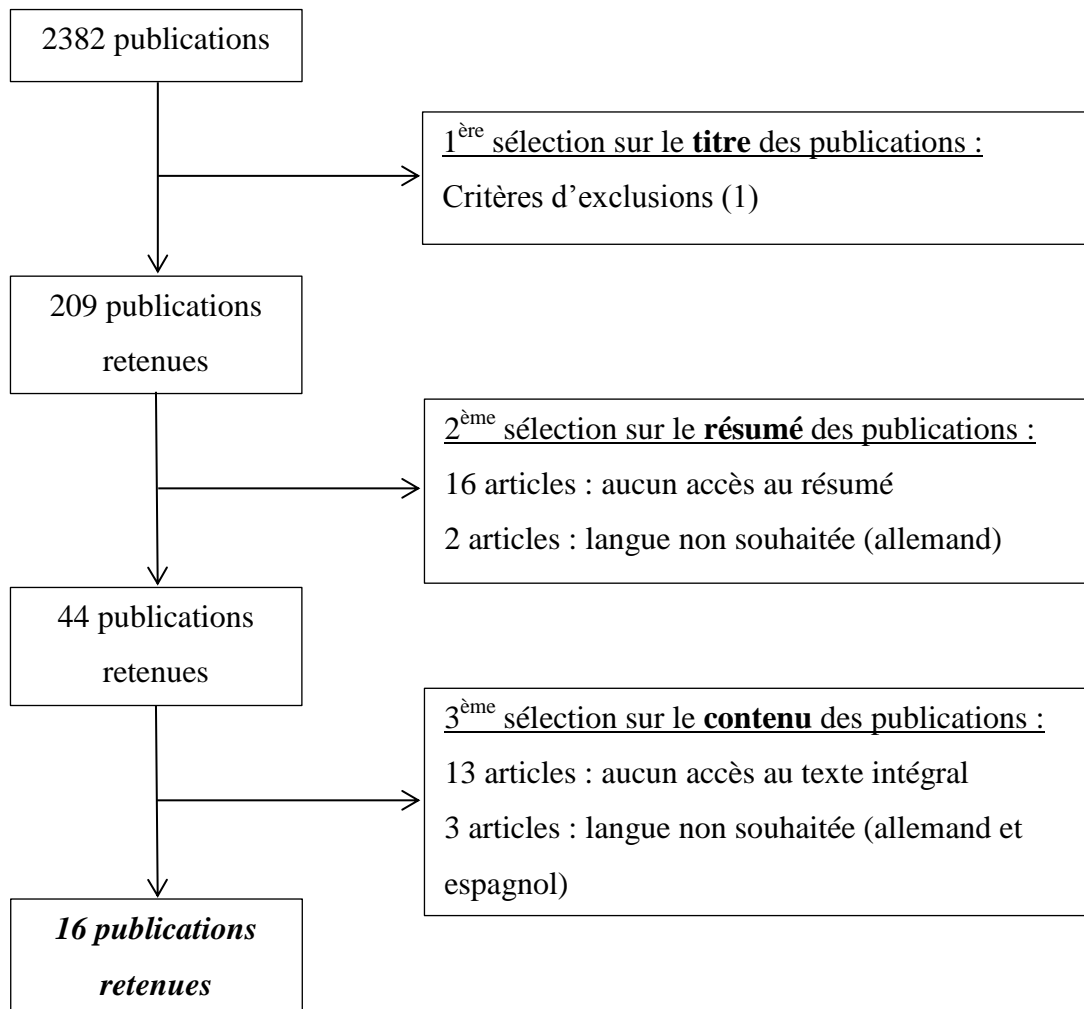


Figure 35 : Organigramme de sélection des publications

- **Critères d'exclusion (1)** : lorsque le titre des publications comprenait au moins un des sujets suivant :
 - Traitement spécifique
 - Classe pharmacologique spécifique
 - EIM spécifique
 - Population avec pathologie spécifique (VIH, insuffisance rénale, insuffisance hépatique,...) ou spécialité médicale non générale (hors gériatrie, pédiatrie, réanimation, urgences, médecine interne)
 - Organe spécifique ou voie physiologique spécifique
 - IAMP ou prédites

- Etude de « risque », « détection », « prévention », « prophylaxie », « alerte », « exposition » aux IAM
- Etude chez l'animal
- Etude in vitro
- Etude de logiciel
- Etude de pratique spécifique (dentisterie,...)
- Interactions autre que médicamenteuses (avec nutriment, nourriture, protéine,...)
- Sans notion d'IAM, d'EIM, de traitement, d'iatrogénie, ou de PV
- Herbes médicinales
- PK pure
- Pharmacogénétique, études de différences ethniques
- Incompatibilités médicamenteuses
- Erreurs médicamenteuses
 - **Critères d'exclusion (2)** : lorsque le résumé des publications comprenait au moins un des sujets suivant :
 - Absence de notion d'IAM ou d'EIM
 - IAMP ou prédites
 - Méthodologie d'imputabilité d'un EIM à une IAM
 - Publication autre que des études (réflexion, cours, explication, généralités,...)
 - **Critères d'exclusion (3)** : lorsque la publication comprenait au moins un des sujets suivant :
 - Problèmes médicamenteux sans détails sur les IAM
 - IAMP ou prédites
 - Algorithme de détection d'IAMP
 - Etude de logiciel
 - Revue de la littérature
 - IAM létales uniquement (EIM spécifique)
 - Doublon de l'étude

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.