



HAL
open science

Estimation de la prévalence et descriptions des situations à risque d'interactions médicamenteuses en France à partir des données de l'assurance maladie

Louis Létinier

► **To cite this version:**

Louis Létinier. Estimation de la prévalence et descriptions des situations à risque d'interactions médicamenteuses en France à partir des données de l'assurance maladie . Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01640102

HAL Id: dumas-01640102

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01640102>

Submitted on 20 Nov 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.

Estimation de la prévalence et descriptions des situations à risque d'interactions médicamenteuses en France à partir des données de l'assurance maladie

Louis Létinier

► **To cite this version:**

Louis Létinier. Estimation de la prévalence et descriptions des situations à risque d'interactions médicamenteuses en France à partir des données de l'assurance maladie . Médecine humaine et pathologie. 2017. <dumas-01640102>

HAL Id: dumas-01640102

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01640102>

Submitted on 20 Nov 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.

Thèse pour obtenir le grade de
Docteur en médecine de l'Université de Bordeaux

Spécialité santé publique et médecine sociale

Présentée par **Louis Létinier**

Né le 10 mars 1986 à Toulouse

**Estimation de la prévalence et descriptions des
situations à risque d'interactions médicamenteuses
en France à partir des données de l'assurance
maladie**

Sous la direction de :

M. Antoine Pariente, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Soutenue le 24 octobre 2017 devant le jury composé de :

M. Mathieu Molimard, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

M. Philippe Lechat, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

M. Francesco Salvo, Maître de conférences des universités, Praticien Hospitalier

M. Vianney Jouhet, Praticien Hospitalier

Président

Juge

Juge

Rapporteur

A Bon papa, Grand Louis et Jacques

Résumé

Les interactions médicamenteuses seraient à l'origine de 2 à 5 % des hospitalisations chez les personnes âgées et de 1 % des hospitalisations en population générale. Cependant, très peu de données sont disponibles sur les médicaments concernés et sur la gravité des interactions rencontrées. L'objectif de cette étude était d'estimer la prévalence des Interactions Médicamenteuses Potentielles (IMP) de niveau de sévérité élevée en France et d'identifier les couples de médicaments les plus à risques.

Cette étude transversale a été réalisée à partir d'un échantillon de délivrances de médicaments délivrés entre 2010 et 2015 en France, identifié dans la base de données de l'Echantillon Généraliste de Bénéficiaires de l'assurance maladie (EGB). La prévalence des IMP de haut niveau de sévérité a été estimée de manière brute et à l'aide d'un indicateur de risque d'association développé pour l'étude : le DIPS-Score (DS). Les analyses ont été réalisées à l'échelle des substances actives et des classes pharmacologiques (niveau 2 de l'*Anatomical Therapeutic Chemical classification*).

Nous avons identifié et analysé 6 908 910 délivrances dont 13 196 (0,2 %) comprenaient des associations de médicaments contre-indiquées (CI) et 95 410 (1,4 %) des associations de médicaments déconseillées (AD). Le DS médian était de 0,4 pour les CI et de 0,6 pour les AD. Parmi les 20 CI les plus fréquentes, la co-délivrance contre-indiquée présentant la plus forte prévalence correspondait à l'association bisoprolol + flecainide (n = 5 036 co-délivrances) ; celle présentant le DS le plus élevé correspondait à l'association citalopram + hydroxyzine (DS = 3,7 ; 2,9 - 4,6) et celle présentant le DS le plus faible correspondait à l'association clarithromycine + simvastatine (DS = 0,2 ; 0,2 - 0,3). L'analyse par classes ATC retrouvait plus de 50 % des CI entre bêtabloquants et médicaments en cardiologie et 10 % des CI entre diurétiques et suppléments minéraux.

La prévalence de certaines IMP de haut niveau de sévérité indique la nécessité de nouvelles actions de prévention autour du risque d'interaction médicamenteuse. Dans cette optique, l'utilisation de l'indicateur d'association médicamenteuse DIPS-Score, que nous présentons dans cette thèse, peut permettre d'identifier les IMP les moins prises en compte en situation réelle de soins et d'envisager des études spécifiques ou des actions de préventions les concernant.

Abstract

Some studies report that Drug Drug Interactions (DDIs) are estimated to cause 2 to 5% of hospital admissions in elderly patients and 1% in the general population. However, very little data are available on the drugs concerned and on the severity of the interactions encountered. Our aim was to assess the prevalence of drug delivery with Potential Drug Drug Interaction (PDDI) in France and to know which drug combinations are the most concerned.

We conducted a transversal study using a random dataset from the Echantillon Généraliste de Bénéficiaires (EGB) to look at PDDIs prevalence in France between 2010 and 2015. PDDI prevalence was studied directly and using an probabilistic indicator called Dips-Score (DS) which is a relative risk between theoretical and observational co-prescription probabilities. In practice, a drug pair with a $DS > 1$ is more frequent than expected and a drug pair with a $DS < 1$ is less frequent. Analysis were based on ATC level 2 (therapeutic main group) and 5 (chemical substance).

6,908,910 drug dispensations were analyzed over the considered time period. Among them, 13,196 implied the concomitant delivery of contraindicated drugs (0.2%), and 95,410 the concomitant delivery of drugs which association is not recommended (1.4%). Median DS of contra-indications and not recommended associations were respectively 0.4 and 0.6. Among the 20 most frequent contra-indicated drug pairs, the pair with the highest prevalence was bisoprolol+flecainide for which 5,036 dispensations were identified. The drug pair associated with the highest DS was citalopram+hydroxyzine (DS: 3.7; 2.9 - 4.6); that associated with the lowest one was clarythromycine+simvastatine (DS: 0.2; 0.2 - 0.3). ATC level 2 analysis found more than 50% of contra-indications between beta blocking agents and cardiac therapy and 10% of contra-indications between diuretics and mineral supplements.

The prevalence of some IMPs indicates the need for new prevention actions for the proper use of drugs. In this perspective, the Dips-Score indicator, which we present in this paper, can help to identify the IMPs least considered in practice and to consider specific studies or preventive actions on them.

Table des matières

GLOSSAIRE	8
REMERCIEMENTS.....	9
I. CONTEXTE.....	11
II. LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....	12
1. DEFINITION	12
2. SITUATIONS A RISQUE PARTICULIER D'INTERACTION MEDICAMENTEUSE.....	14
3. IDENTIFICATION DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES POTENTIELLES	16
4. REFERENTIELS	17
4.1 LE THESAURUS DE L'ANSM	17
4.2 AUTRES REFERENTIELS	19
III. ETUDE DRUGS-DIPS :	20
1. INTRODUCTION.....	20
2. OBJECTIF	21
3. METHODE	22
4. RESULTATS	26
5. DISCUSSION	41
6. CONCLUSIONS	46
IV. PERSPECTIVES : THESE D'UNIVERSITE.....	49
1. ETUDE DE LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE.....	49
2. ETUDES CLINIQUES CIBLEES	49
3. EVALUATION D'UN OUTIL D'ANALYSE D'ORDONNANCE AUTOMATISE	49
V. BIBLIOGRAPHIE	51
VI. ANNEXES	53

Table des Tableaux

Tableau 1. Liste des 20 couples de médicaments contre-indiqués les plus fréquents, par nombre décroissant de co-délivrances retrouvées dans l'échantillon étudié (rouge : fréquence supérieure à l'attendu ; noir : fréquence identique à l'attendu ; vert : fréquence inférieure à l'attendu).	30
Tableau 2. Liste des 20 couples de médicaments déconseillés les plus fréquents, par nombre décroissant de co-délivrances retrouvées dans l'échantillon étudié (rouge : fréquence supérieure à l'attendu ; noir : fréquence identique à l'attendu ; vert : fréquence inférieure à l'attendu).	31
Tableau 3. Caractéristiques des 10 associations de classes pharmacologiques les plus impliquées dans des contre-indications, effet encouru et type d'interaction principal (pharmacodynamique (PD) ; pharmacocinétique (PK)).	36
Tableau 4. Caractéristiques des 10 associations de classes pharmacologiques les plus impliquées dans des associations déconseillées, effet encouru et type d'interaction principal (pharmacodynamique (PD) ; pharmacocinétique (PK)).	37
Tableau 5. Liste des 20 couples de médicaments contre-indiqués les plus fréquents en 2015, par nombre décroissant de co-délivrances retrouvées dans l'échantillon étudié (rouge : fréquence supérieure à l'attendu ; noir : fréquence identique à l'attendu ; vert : fréquence inférieure à l'attendu).	39
Tableau 6. Liste des 20 couples de médicaments déconseillés les plus fréquents en 2015, par nombre décroissant de co-délivrances retrouvées dans l'échantillon étudié (rouge : fréquence supérieure à l'attendu ; noir : fréquence identique à l'attendu ; vert : fréquence inférieure à l'attendu).	40

Table des figures

Figure 1. Représentation de l'ensemble des 254 paires de médicaments contre-indiquées (en rouge) et des 1 111 paires déconseillées (en bleu) selon leur prévalence et leur DIPS-Score.....	28
Figure 2A. Distribution des 20 plus fréquentes paires de médicaments contre-indiquées et déconseillées selon leur prévalence et leur DIPS-Score. Une échelle logarithmique a été utilisée sur l'axe des abscisses pour faciliter la lecture de la figure.....	33
Figure 2B. Représentation des paires de médicaments de la figure 2A selon leur classe ATC.	34

GLOSSAIRE

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé

ATC : Anatomique, Thérapeutique et Chimique

CYP450 : Cytochrome P450

DIPS : Drug Interaction Prevalence Study

DS : DIPS Score

GTIAM : Groupe de Travail Interactions Médicamenteuses

ECG : Electrocardiographie

EGB : Echantillon Généraliste des Bénéficiaires

EI : Effet Indésirable

IM : Interaction Médicamenteuse

IMP : Interaction Médicamenteuse Potentielle

IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Protons

OTC : Over The Counter

PD : Pharmacodynamique

PK : Pharmacocinétique

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

REMERCIEMENTS

En préambule de ce travail, je souhaiterais adresser mes remerciements les plus sincères à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à mon épanouissement professionnel durant ces quatre années d'internat. Cette thèse marque la fin d'une belle période mais, j'en suis certain, marque surtout le début d'une aventure encore plus riche...

A mon directeur de thèse, le Professeur Antoine Pariente,

Merci de m'accorder votre confiance et votre temps depuis mon arrivée dans le service, de m'encourager dans mes projets parfois « originaux » sans jamais oublier de me canaliser quand il le faut. Merci de m'avoir laissé tant de liberté pour ce travail de thèse et d'avoir toujours répondu présent lorsque j'en ai eu besoin.

Et enfin, merci de m'initier régulièrement aux plus grands chefs d'œuvres du cinéma français...

Au Professeur Philippe Lechat,

Merci à vous cher Philippe d'avoir accepté d'intégrer ce jury de thèse. C'est un véritable honneur que de compter le père des « pharmacologues geeks » dans mon jury.

Au Docteur Francesco Salvo,

Merci pour vos précieux conseils et votre disponibilité. Je suis particulièrement touché d'être le premier interne à vous compter dans son jury de thèse. *Ciaociao !*

A mon rapporteur de thèse, le Docteur Vianney Jouhet,

Merci d'avoir accepté d'évaluer ce travail de thèse. Je ne me lasserai jamais de nos discussions sans fin sur les bases de données, les modèles, les représentations... « Mais en fait, c'est quoi un médicament ?? »

Au président du jury, le Professeur Mathieu Molimard,

Très cher Mathieu, c'est une grande fierté que de vous avoir comme président de jury de thèse aujourd'hui. Merci de m'avoir accueilli « chez vous », quand jeune interne j'ai frappé à votre porte et merci de vous battre, chaque jour, pour défendre la plus belle des disciplines !

A tous ceux qui m'ont aidé pour ce travail : Julien, Yohann, Mickaël et DJ Seb. Vous avez assuré !

Au Professeur Simone Mathoulin-Pélissier : Très chère tutrice, merci de m'avoir écouté, guidé et accompagné durant mes premières années d'internat. La pharmacologie n'est pas très éloignée de votre domaine et j'espère sincèrement continuer à échanger avec vous régulièrement.

Au Docteur Annie Fourrier-Réglat : Je ne vois pas comment vous remercier en quelques lignes pour toute votre bienveillance à mon égard depuis que j'ai posé un pied dans votre bureau... Alors juste MERCI...

A toute l'équipe de pharmacologie médicale, ne changez rien, vous êtes au top !

A toute l'équipe ERIAS, c'est un véritable plaisir que de développer la pharmacoinformatique avec vous. J'espère poursuivre notre collaboration durant de très longues années.

A la meilleure promo d'ISP de Bordeaux (millésime 2013 évidemment !) : Clem, Davidou, Flo, Pierro, Toto : quatre ans déjà...

Sans oublier Nat et Edouardo.

A la team C-NAPPS : Ce que vous faites est génial et comme dirait Bruno : « Je vous souhaite la plus grande des réussites ! »

A mes « copains » Ben, Juju, Lolo, Nono, PA, Tonio : Je ne sais pas trop comment, mais on va finir par tous être Docteurs !

A mes parents, mon frère et toute ma famille, merci pour tout !

Et enfin, à Gabi et Laure, sans qui tout cela n'aurait pas vraiment d'importance...

I. CONTEXTE

Le bon usage du médicament peut être défini comme l'utilisation du bon médicament, à la bonne dose, pendant la durée nécessaire, pour un patient donné qui le tolère correctement (1). Cela sous entend donc, entre autres, d'éviter si possible de prescrire un médicament à risque d'interaction médicamenteuse non recherchée avec les autres médicaments déjà pris par un patient.

Dans une perspective de promotion du bon usage du médicament, d'amélioration de ces conditions d'utilisation, et de prévention des effets indésirables liés à son emploi, l'identification des situations à risque d'interaction médicamenteuse rencontrées en situation réelle de soins apparaît ainsi primordiale. Une étude sur le bon usage du médicament ciblant les interactions médicamenteuses ne portera pas nécessairement sur les conséquences cliniques de ces interactions. En revanche, elle pourra s'intéresser à l'estimation de la fréquence et à la description des prescriptions ou des délivrances de médicaments à risque théorique d'interaction et qui devraient être évitées au regard des recommandations. Ce type d'approche considère ainsi habituellement la fréquence observée de prescription de médicament dont l'association est formellement contre-indiquée ou d'un niveau de sévérité élevé (2) (3). L'estimation du poids potentiel de ces interactions à risque sur la santé publique implique de réaliser ces mesures à partir de données reflétant les situations réelles de soins et en particulier de données ambulatoires.

En l'absence de données récentes sur ce sujet, l'objectif de l'étude Drugs-DIPS était d'étudier la fréquence et le type de délivrance de médicaments à risque d'interactions médicamenteuses en France. Les informations issues de cette étude, en aidant à identifier les situations à risque d'interaction les plus fréquentes et les médicaments qu'elles impliquent, pourraient servir à l'élaboration d'actions destinées à renforcer l'information concernant le risque de ces interactions ainsi qu'à l'élaboration d'actions de formation illustrant les alternatives thérapeutiques auxquelles faire appel dans ces situations.

II. LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

1. Définition

Une interaction médicamenteuse peut être simplement définie comme l'effet d'un médicament sur un autre. Cette interaction pouvant se traduire au niveau clinique par un effet indésirable, par une absence d'effet clinique particulier ou par un effet thérapeutique recherché. Les interactions médicamenteuses sont habituellement classées en deux catégories selon leur mécanisme de survenue : interactions pharmacodynamiques ou interactions pharmacocinétiques (4) (5).

La pharmacodynamie s'intéresse à l'effet du médicament sur le corps, en termes de mécanisme d'action. Ainsi, une interaction pharmacodynamique (PD) traduit une modification de l'effet d'un médicament suite à l'utilisation d'un second médicament, que ce soit une augmentation d'effet (par synergie additive des mécanismes d'action ou potentialisation) ou une diminution d'effet (par antagonisme). Dans ces interactions pharmacodynamiques, les concentrations plasmatiques des médicaments restent inchangées. Un exemple d'interaction pharmacodynamique courante concerne l'augmentation du risque de saignement lorsqu'on associe un antiagrégant plaquettaire et un anticoagulant. D'une manière générale, ces interactions sont prévisibles si l'on connaît les effets pharmacologiques et les effets indésirables des deux médicaments.

La pharmacocinétique s'intéresse inversement à l'effet du corps sur le médicament, en termes d'absorption, de distribution ou de stockage, de métabolisation, et d'élimination. Ainsi, lors d'une interaction pharmacocinétique (PK), l'utilisation d'un second médicament entraîne une augmentation de la concentration plasmatique du premier médicament, engendrant ainsi un risque de toxicité pour le patient. Elle peut également entraîner une diminution de la concentration plasmatique du premier médicament et par conséquent un risque d'inefficacité de ce médicament. Les interactions pharmacocinétiques les plus fréquentes surviennent au niveau du métabolisme des médicaments (6). Bien souvent, le premier médicament est métabolisé au niveau du foie par le système enzymatique des cytochromes P450 (CYP450), on parle de substrat du CYP450, et le second médicament est un inducteur ou un inhibiteur enzymatique du CYP450. L'association substrat / inducteur

du CYP450 va entraîner une augmentation du métabolisme du premier médicament et l'association substrat / inhibiteur du CYP450 va entraîner une diminution du métabolisme du premier médicament. Parmi les principaux inhibiteurs enzymatiques, on retrouve par exemple les médicaments antirétroviraux, ce qui explique le risque particulier d'interactions pharmacocinétiques chez les patients VIH+. Il est également à noter que les substrats les plus à risques d'interactions pharmacocinétiques sont les médicaments à marge thérapeutique étroite, c'est à dire les médicaments pour lesquels la différence entre la dose efficace et la dose toxique est faible (anticoagulants oraux, cyclosporine,...). Contrairement aux interactions pharmacodynamiques, les interactions pharmacocinétiques ne dépendent pas directement de la toxicité ou de l'indication des médicaments utilisés, elles sont donc plus difficiles à anticiper.

La liste des principaux médicaments substrats, inducteurs ou inhibiteurs du CYP450 est donnée en Annexe 1.

2. Situations à risque particulier d'interaction médicamenteuse

Tout patient est potentiellement exposé à un risque d'interaction médicamenteuse dès lors qu'il prend plusieurs médicaments. Certaines situations à risque particulier sont à connaître afin de prévenir au mieux la survenue d'une interaction.

- Facteurs de risques reconnus

La polymédication est le principal facteur de risque de survenue d'interaction médicamenteuse (7). Bien qu'il n'y ait pas de consensus sur la définition exacte de la polymédication, le nombre de cinq médicaments ou plus pris de manière concomitante est régulièrement cité comme seuil entraînant un sur-risque d'effets indésirables médicamenteux (8).

La prise en charge pluridisciplinaire et la multiplication des prescripteurs est un deuxième facteur de risque d'interaction médicamenteuse. Le rôle de coordination du médecin généraliste et du pharmacien est essentiel pour limiter le risque d'interactions entre les différentes ordonnances du patient (9).

Certaines comorbidités augmentent particulièrement le risque d'interaction. C'est en particulier le cas de l'insuffisance rénale ou de l'insuffisance hépatique qui, s'accompagnant de diminution des capacités d'élimination de l'organisme, exposent à un risque de toxicité médicamenteuse accrue. L'âge, qui est associé à une diminution des capacités de filtration rénale, entraîne également une plus grande vulnérabilité vis à vis des effets indésirables médicamenteux (9).

- Automédication, médicaments en ventes libre

Parmi les médicaments disponibles sans ordonnance, certains font courir des risques particuliers d'interactions. Ces interactions peuvent être d'ordre pharmacodynamique, comme c'est le cas par exemple pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ou pharmacocinétique, comme c'est le cas pour les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP). Le risque encouru est loin d'être nul à l'échelle populationnelle, ces deux classes de médicaments étant très largement utilisées.

- Les « médecines douces » et phytothérapies

Deux produits largement consommés en « médecine douce » sont particulièrement à risque d'interaction : le millepertuis et l'argile. Le millepertuis est une plante consommée pour ses effets antidépresseurs supposés mais c'est également un puissant inducteur enzymatique qu'il convient de ne pas sous-estimer. L'argile et les produits à base d'argile sont utilisés entre autre pour les troubles fonctionnels digestifs mais ces produits peuvent entraîner une diminution de l'absorption digestive de médicaments administrés simultanément par voie orale.

- Les substances actives non médicamenteuses

Trois substances actives consommées de manière très fréquente dans la population ont des propriétés d'interaction potentielle avec les médicaments : le tabac, l'alcool et le jus de pamplemousse. Le tabac est un inducteur enzymatique connu, de plus les interactions pharmacodynamiques entre tabac et médicaments cardiologiques ou psychotropes sont évidentes. L'alcool en consommation chronique est également un inducteur enzymatique à ne pas oublier. Enfin, le jus de pamplemousse est un inhibiteur enzymatique en cas de consommation importante ; cette propriété pourrait d'ailleurs être partagée par d'autres agrumes.

3. Identification des interactions médicamenteuses potentielles

Une Interaction médicamenteuse potentielle (IMP) correspond à la co-prescription ou la co-délivrance d'une paire de médicaments connus pour interagir entre eux (27). Il s'agit d'une situation à risque d'interaction médicamenteuse.

L'importante diversité des substances actives disponibles sur le marché (2 800 substances actives disponibles en France en 2013) se traduit par un nombre considérable d'interactions médicamenteuses potentielles (10). De ce fait, l'étude, l'identification, la classification et la prévention des interactions médicamenteuses sont devenues un véritable défi pour l'industrie pharmaceutique et les instances de pharmacovigilance mais elles n'en restent pas moins une priorité (11).

Actuellement, la surveillance autour des interactions médicamenteuses consiste à enrichir les connaissances sur chaque médicament tout au long de son développement et de son suivi post commercialisation. Ainsi les essais pré-cliniques et cliniques, la notification spontanée d'effets indésirables et les études de pharmaco-épidémiologie post-commercialisation sont autant d'étapes pouvant accroître les connaissances sur un risque ou une absence de risque d'interaction entre substances actives (12).

A cette approche très factuelle s'associe une démarche de prévention plus théorique. Un certain nombre d'interactions sont prévisibles dès la conception d'un nouveau médicament ; celles-ci ne nécessitent pas obligatoirement d'être validées par des données cliniques. Pour les interactions pharmacocinétiques, on parle d'extrapolation raisonnée, qui le plus souvent repose sur la mise en évidence de propriétés inductrices ou inhibitrices enzymatiques de puissances comparables à celles de substances impliquées dans des interactions bien connues (13) (14).

L'ensemble de ces approches va permettre d'établir des bases de connaissances sur les interactions médicamenteuses qui vont être analysées par des groupes experts afin d'en tirer les informations nécessaires à la conception de référentiels. Ces référentiels permettent d'informer directement les professionnels de santé sur les associations de médicaments à risque d'interaction mais ils ont également vocation à être intégrés dans les logiciels d'aide à la prescription et autres supports médicaux informatisés.

4. Référentiels

4.1 Le thésaurus de l'ANSM

En France, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) met à la disposition des professionnels de santé un document qui regroupe l'ensemble des interactions médicamenteuses identifiées par le Groupe de Travail ad hoc comme nécessaires à considérer dans le cadre de la pratique clinique. Ce document, le thésaurus des interactions médicamenteuses, a pour objectif de faciliter et de sécuriser la prescription médicamenteuse (14).

Ce thésaurus est mis à jour une à deux fois par an et présente l'ensemble des couples de protagonistes (médicaments ou classes de médicaments) à risque d'interaction retenus par le groupe expert de l'ANSM : le groupe de travail interactions médicamenteuses (GTIAM). Chaque protagoniste d'une interaction peut être une substance active ou une classe thérapeutique (en cas d'interaction de classe qui concerne toutes les substances actives d'une classe thérapeutique). Il existe ainsi trois types d'interactions dans le thésaurus : les interactions entre substances actives, les interactions substances actives / classes thérapeutiques et les interactions entre classes thérapeutiques.

Les associations à risque d'interaction médicamenteuse sont décrites selon quatre niveaux de contraintes, niveaux définis selon la gravité potentielle de l'interaction et la conduite à tenir s'y rapportant. Par ordre décroissant de gravité, ces quatre niveaux sont « contre-indication », « association déconseillée », « précaution d'emploi » et « à prendre en compte ».

L'ANSM définit chacun de ces niveaux de la manière suivante :

- Contre-indication : « *La contre-indication revêt un caractère absolu. Elle ne doit pas être transgressée* ».
- Association déconseillée : « *L'association déconseillée doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque. Elle impose une surveillance étroite du patient* ».
- Précaution d'emploi : « *C'est le cas le plus fréquent. 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, ECG,...)* ».

- A prendre en compte : « *Le risque d'interaction médicamenteuse 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* ».

Pour être retenue, une interaction doit avoir une traduction clinique significative, décrite ou potentiellement grave, c'est-à-dire susceptible de provoquer ou majorer des effets indésirables, ou d'entraîner, par réduction de l'activité, une moindre efficacité des traitements. Un principe actif qui n'a pas d'interactions dans le thésaurus ou une interaction décrite ailleurs qui n'apparaît pas peut s'expliquer par l'absence de données évocatrices, des données insuffisamment documentées pour un risque potentiel mineur, des études cliniques négatives avec un niveau de preuve satisfaisant ou des interactions jugées non cliniquement significatives. Il s'agit donc d'une source d'information sélective, qui va favoriser la spécificité à la sensibilité.

La forme de ce thésaurus, actuellement mis à disposition par l'ANSM sous forme d'un document pdf téléchargeable depuis son site¹, est appelée à évoluer profondément dans les mois à venir. Il apparaît important, avant cette modification, de disposer d'un état des lieux concernant la prévalence d'ordonnances à risque d'interactions en « vie réelle ». Au-delà de l'obtention d'une information de référence préalable à l'intervention que constituerait la mise en place d'un thésaurus modernisé et qui pourrait servir à l'évaluation future de l'impact de cette intervention, les enseignements tirés de cette étude pourraient permettre d'orienter les actions de promotion du bon usage du médicament.

¹http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de444ea9eb4bc084905c917c902a805f.pdf

4.2 Autres référentiels

Que ce soit en France ou à l'international, d'autres sources d'information sur les interactions médicamenteuses existent. Nous pouvons notamment citer les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments consultables sur le site de la base de données publique des médicaments (15), la revue « Prescrire », le livre « *Stockley's Drug Interactions* », le site de l'Université de Liverpool (16) et le site de l'Université de Genève (17). Une confrontation ou un croisement des informations disponibles via ces différentes sources peut s'avérer pertinente mais également contraignante, voire très complexe en cas d'informations contradictoires, et cela d'autant que tous ces supports n'ont pas les mêmes objectifs. L'ensemble des interactions, incluant celles identifiées uniquement via des modifications de concentration *in vitro*, pourra être listée dans le RCP d'un médicament, quand seules celles considérées comme pertinentes pour la pratique clinique seront reprises dans le thésaurus de l'ANSM. Dans l'attente d'une harmonisation plus complète entre les principaux référentiels sur les interactions médicamenteuses, le choix de se baser uniquement et strictement sur le thésaurus de l'ANSM pour l'étude Drugs-DIPS nous a permis de simplifier notre démarche d'analyse et d'être en accord avec les pratiques et recommandations françaises actuelles. Néanmoins, dans la pratique courante, la connaissance de ces autres référentiels peut s'avérer très utile car elles disposent chacune de spécificités permettant de répondre à des cas particuliers. Par exemple, l'université de Liverpool est spécialisée pour les interactions chez les patients VIH+ et l'université de Genève est une référence pour les interactions pharmacocinétiques.

Une présentation illustrée des différents référentiels sur les IM cités dans ce travail est fournie en annexe (annexes 2 à 7).

III. ETUDE DRUGS-DIPS :

« *Drug interaction prevalence study* »

1. Introduction

Les Interactions médicamenteuses (IM) sont une source importante d'effets indésirables (EI), dont beaucoup seraient évitables (18). En France, l'étude EMIR, dont l'objectif était d'estimer l'incidence des hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments, rapporte que 3,6 % des hospitalisations semblaient dues à un effet indésirable médicamenteux (ce qui correspondrait à environ 150 000 hospitalisations par an), et que 30 % des effets indésirables étaient imputables à une interaction médicamenteuse (19). Dans la littérature internationale, on estime que les interactions médicamenteuses sont à l'origine de 2 à 5 % des hospitalisations chez les personnes âgées (20) (21) et de 1 % des hospitalisations concernant la population dans son ensemble (22). L'enjeu autour du contrôle des IM est d'autant plus important que le vieillissement des populations et l'augmentation continue du nombre moyen de médicaments par ordonnances exposent de plus en plus de patients au risque d'IM (23) (24). Pour autant, les études décrivant précisément les médicaments responsables de ces interactions sont rares. Ceci aboutit à un manque de connaissance sur l'impact clinique réel des IM (25) (26).

Pour pallier à ces limites, nous avons mené une étude basée sur les Interactions médicamenteuses potentielles (IMP). Bien entendu, la présence d'une IMP ne se traduit pas forcément par la survenue d'un EI mais l'étude des IMP est un bon indicateur de la façon dont les professionnels de santé anticipent et prennent en compte le risque d'IM dans leur pratique. Afin d'augmenter la pertinence de nos résultats, nous nous sommes limités aux IMP de haut niveau de sévérité, qui correspondent aux associations de médicaments déconseillées ou contre-indiquées par l'ANSM.

Cette étude a fait l'objet d'un rapport auprès de l'ANSM et ses principaux résultats vont être publiés dans un article scientifique sous l'acronyme « *Drugs-DIPS : Drugs Drug Interaction prevalence study* ».

2. Objectif

Estimer la prévalence des IMP de niveau de sévérité élevé en France, identifier les couples de médicaments les plus fréquemment retrouvés, et évaluer la probabilité de la concomitance des médicaments en interaction sur une même délivrance sachant les fréquences de prescription de chacun des médicaments impliqués.

3. Méthode

Schéma d'étude

Etude transversale sur base médico-administrative.

Source de données

Cette étude a été menée à partir des données de l'Echantillon Généraliste de Bénéficiaires (EGB) de l'assurance maladie, échantillon au 1/97^{ème} représentatif de la population protégée par l'Assurance Maladie française selon l'âge et le sexe et qui contient des données pour 670 000 sujets (28). L'EGB comprend tous les assurés, qu'ils reçoivent ou non des soins de santé. Tous les régimes d'assurance maladie y sont inclus, à l'exception de certains régimes d'assurances spéciaux. Il contient des données démographiques de base telles que le sexe, l'âge et les dates de décès, tous les remboursements de soins ambulatoires, la spécialité du prescripteur, la date de remboursement, la distribution de médicaments motivant le remboursement et, pour chacun d'eux, la dose et la quantité d'unités distribuées. Seules les informations sur les médicaments prescrits et remboursés par le système de santé français sont enregistrées dans l'EGB, excluant ainsi les médicaments qui ne sont pas remboursés ou livrés pendant les hospitalisations ou vendus en vente libre (OTC).

Période d'étude

La période globale s'étendait du 1er janvier 2010 au 31 décembre 2015.

Population de l'étude

Des échantillons aléatoires de 100 000 patients ont été constitués pour chaque trimestre de la période d'étude parmi les sujets de l'EGB :

- vivants au début du trimestre considéré,
- protégés par le régime général de l'Assurance-Maladie,
- disposant d'un suivi complet dans la base de données pour le trimestre considéré,
- présentant au moins un remboursement de médicament durant le trimestre considéré.

Le dénominateur global de l'étude était constitué de l'ensemble des délivrances identifiées pour ces patients au cours des trimestres pour lesquels ils avaient été sélectionnés aléatoirement.

Identifications des Interactions Médicamenteuses Potentielles (IMP)

La prévalence des IMP a été étudiée à travers les délivrances de médicaments définies comme l'ensemble des médicaments délivrés pour un même patient à la même date.

L'identification des IMP a été réalisée à partir d'un algorithme basé sur le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM. Ce thésaurus évoluant au cours du temps (2 versions par an en moyenne), notre algorithme a été réalisé pour chaque version du thésaurus de l'ANSM permettant d'analyser chaque délivrance à partir du thésaurus adéquat. Pour les délivrances comprenant plusieurs associations à risque, chaque association a été comptabilisée. Seuls les risques d'interactions de niveau « association déconseillée » ou « contre-indication » ont été retenus, les associations de niveau « à prendre en compte » ou « précaution d'emploi » n'ont pas été considérées dans cette étude. Pour chaque délivrance étudiée, le dénombrement des IMP a été réalisé à partir du programme d'analyse d'interaction développé par l'Equipe de Recherche en Informatique Appliquée à la Santé (ERIAS) du centre Inserm U1219 (29). De plus, le thésaurus étant uniquement disponible dans un format PDF qui n'est pas exploitable par une machine, nous avons transformé son contenu au format CSV pour l'intégrer à notre algorithme à l'aide d'un script qui est disponible sous forme de package R sous le nom « IMThesaurusANSM »(30). Ce package tel qu'il est présenté permet d'utiliser le thésaurus de 2009 jusqu'à la version actuelle (version septembre 2016), des modifications du code seront nécessaires en cas d'utilisation pour de nouvelles versions du thésaurus qui pourraient présenter de nouvelles spécificités.

Analyses statistiques

La prévalence des IMP a été mesurée pour l'ensemble de la période d'étude et pour l'année 2015 ; elle est exprimée en valeur absolue et en pourcentage par rapport à l'ensemble des délivrances analysées. Les résultats sont présentés à l'échelle des substances actives (en DCI) et des classes de niveau 2 de l'*Anatomical Therapeutical Chemical (ATC)* classification de l'Organisation Mondiale de la Santé, qui correspond au niveau de la classe thérapeutique (ex : la substance active bisoprolol sera présentée dans la classe C07 : bêtabloquants). Une analyse de sous groupe a été conduite chez les 65 ans et plus, population à risque connu de polymédication et d'interaction médicamenteuse.

A partir de cette prévalence, l'ordre de grandeur du nombre de délivrances exposant chaque année à une IMP de niveau de sévérité élevé a été estimé en considérant une proportion de consommateurs de médicaments en France de l'ordre de 56 à 62 % de la population générale, ce qui correspond aux valeurs extrêmes retrouvées dans l'EGB entre 2010 et 2015 (*le détail du calcul est donné en annexe 8*).

Afin de prendre en compte la fréquence de délivrance de chacun des médicaments retrouvés dans les IMP, nous avons élaboré une mesure probabiliste du risque d'association de deux médicaments qui considère la fréquence de délivrance de chaque médicament impliqué. Cet indicateur, dénommé DIPS-Score (*Drugs Interaction Prevalence Study-Score ; DS*), correspond à la proportion observée de co-délivrance d'un couple de médicaments A+B rapporté à la proportion théorique de co-délivrance de ce même couple estimée selon la fréquence de délivrance observée de chacun des médicaments impliqués (*un exemple de calcul est donné en annexe 9*). La mesure du DS obtenue traduit le risque de co-délivrance d'une paire de médicaments relatif au risque de base de constater leur co-délivrance, risque de base estimé au regard des fréquences respectives de délivrances de ces deux médicaments. Si le DS est inférieur à 1, alors le risque de co-délivrance de cette paire est inférieur au risque attendu, ce qui traduirait une tendance à éviter la co-délivrance du couple de médicament. Inversement, un DS supérieur à 1, démontrant un risque augmenté de co-délivrance d'une paire de médicament par rapport à l'attendu, traduirait une tendance à associer ces médicaments. En théorie, on s'attendrait à retrouver des valeurs du DS d'autant plus inférieure à la valeur 1 que

l'association de deux médicaments est contre-indiquée, et inversement d'autant plus supérieure à 1 que l'association de deux médicaments est recommandée sur le plan thérapeutique.

L'ensemble des analyses de cette étude ont été réalisées à l'aide des logiciels SAS version 9.4 (*SAS Institute Inc, Cary, NC*) et R version 1.0.143 (*R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria*).

4. Résultats

Période globale : 2010 – 2015

La population d'étude obtenue par échantillonnages trimestriels présentait un âge médian de 44,5 ans (Intervalle Interquartile, IIQ : 24,0 – 63,0) et une proportion d'hommes de 44,2 %. Durant cette période, nous avons identifié et analysé 6 908 910 délivrances ; le nombre moyen de médicaments par délivrance était de 3. Ces délivrances comprenaient 13 196 (0,2 % ; 0,2 % - 0,2 %) co-délivrances de médicaments contre-indiquées et 95 410 (1,4 % ; 1,4 % - 1,4 %) co-délivrances de médicaments déconseillées. Selon nos estimations, considérant un nombre annuel de délivrances en France compris entre 426 et 471 millions, cela correspondrait chaque année à un nombre de délivrances de médicaments exposant à des associations contre-indiquées de l'ordre de 850 000 à 940 000 et à un nombre de délivrances de médicaments exposant à des associations déconseillées de l'ordre de 5 960 000 à 6 660 000.

L'analyse par substances actives retrouvait des co-délivrances pour 254 paires de molécules contre-indiquées et 1 111 paires de molécules déconseillées. Le DS moyen pour les paires concernant des co-délivrances contre-indiquées était de 1,6 (médiane : 0,4 ; IIQ : 0,2 – 1,3). Pour les paires concernant des co-délivrances déconseillées, il était de 8,8 (médiane : 0,6 ; IIQ : 0,2 – 1,8). Dans les deux cas, ceci témoignait de l'existence de valeurs extrêmes pour les valeurs les plus élevées (pour les contre-indications, DS max = 87,8 et pour les associations déconseillées DS max = 2 700). Afin de cibler les types d'IMP les plus représentées en population, la description détaillée des paires de molécules concernées est limitée aux 20 contre-indications et aux 20 associations déconseillées les plus fréquemment rencontrées dans les délivrances étudiées (cf. infra).

L'analyse en sous groupe chez les 65 ans et plus, réalisée à partir du même échantillonnage, a permis d'identifier 2 172 439 délivrances pour une population ayant un âge médian de 75 ans (IIQ : 69,0 – 81,0) et une proportion d'hommes de 40,4 %. Le nombre moyen de médicaments par ordonnance était de 4. Ces délivrances comprenaient 8 226 (0,4 % ; 0,4 % - 0,4 %) co-délivrances de médicaments contre-indiquées et 50 868 (2,3 % ; 2,3 % - 2,3 %) co-délivrances de médicaments déconseillées. L'analyse par substances actives des 20 associations

contre-indiquées ou déconseillées les plus fréquentes a retrouvé les mêmes paires de molécules que pour l'analyse globale.

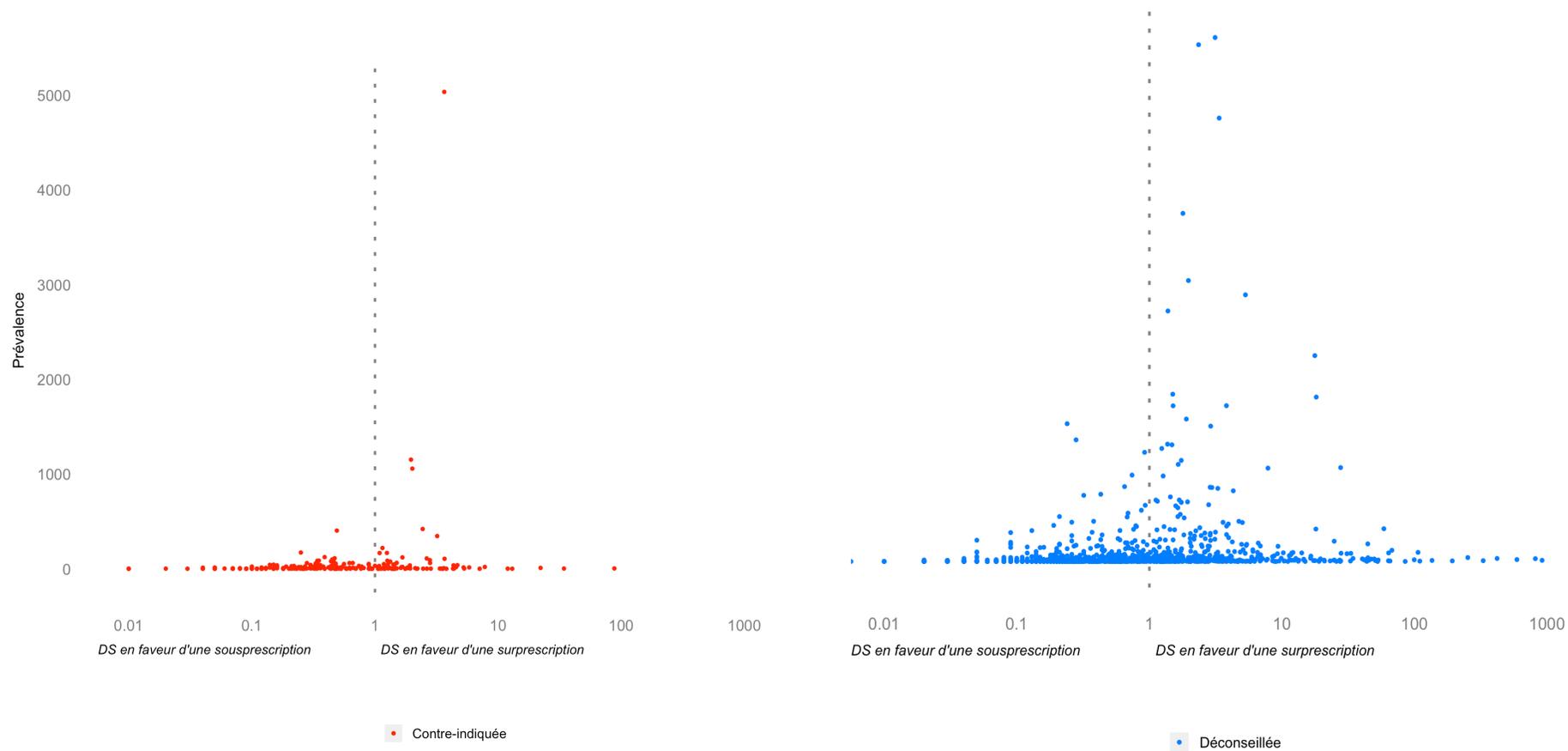


Figure 1. Représentation de l'ensemble des 254 paires de médicaments contre-indiquées (en rouge) et des 1 111 paires déconseillées (en bleu) selon leur prévalence et leur DIPS-Score. Une échelle logarithmique a été utilisée sur l'axe des abscisses pour faciliter la lecture de la figure.

La majorité des paires retrouvées avaient une prévalence $< 15 / 100\ 000$ délivrances impliquant au moins deux médicaments ; la distribution du DIPS-Score apparaissait normale pour ces paires de médicaments. Une minorité des paires présentaient cependant une prévalence élevée et une valeur très élevée du DS.

Le tableau 1 donne le détail de la prévalence observée des 20 paires de médicaments contre-indiquées les plus fréquentes ainsi que la valeur du DS associé à leur co-délivrance et son intervalle de confiance à 95 %. La paire la plus fréquemment retrouvée au sein des co-délivrances impliquant des médicaments contre-indiqués en association était la paire bisoprolol + flécaïnide, retrouvée dans 5 036 délivrances, ce qui correspondait à 38 % de l'ensemble des co-délivrances de médicaments contre-indiqués en association retrouvées dans l'échantillon d'étude.

Parmi les paires de médicaments impliquées dans les co-délivrances dans des situations de contre-indication, la paire citalopram + hydroxyzine présentait la valeur du DS la plus élevée (3,7 ; 2,95 - 4,6) ; la paire clarithromycine + simvastatine présentait la valeur du DS la plus faible (0,2 ; 0,2 - 0,3).

Le tableau 2 montre la prévalence observée des 20 paires de médicaments déconseillées les plus fréquentes ainsi que la valeur du DS associé à leur co-délivrance et son intervalle de confiance à 95 %. La paire la plus fréquemment retrouvée au sein des co-délivrances impliquant des médicaments déconseillés en association était la paire ramipril + spironolactone, retrouvée dans 4 741 délivrances, ce qui correspondait à 5 % de l'ensemble des co-délivrances de médicaments déconseillés en association retrouvées dans l'échantillon d'étude. Parmi les paires de médicaments en jeu, la paire ramipril + éplérenone présentait la valeur du DS la plus élevée (18,1 ; 14,5 - 22,6) ; la paire ibuprofène + ketoprofène présentait la valeur du DS la plus faible (0,2 ; 0,2 - 0,3).

Tableau 1. Liste des 20 couples de médicaments contre-indiqués les plus fréquents, par nombre décroissant de co-délivrances retrouvées dans l'échantillon étudié (rouge : fréquence supérieure à l'attendue ; noir : fréquence identique à l'attendu ; vert : fréquence inférieure à l'attendu).

Médicament A	Médicament B	Prévalence (n= 13 196)	Proportion de l'ensemble des interactions %	DS*	IC 95%**
bisoprolol	flécaïnade	5 036	37,9%	3,6	3,4 ; 3,9
potassium	spironolactone	1 153	8,7%	2,0	1,8 ; 2,2
flécaïnade	nebivolol	1 058	8,0%	2,0	1,8 ; 2,2
flécaïnade	métoprolol	421	3,2%	2,4	2,0 ; 2,9
dompéridone	escitalopram	404	3,0%	0,5	0,4 ; 0,6
escitalopram	hydroxyzine	346	2,6%	3,2	2,8 ; 3,6
fluoxétine	métoprolol	220	1,7%	1,2	1,0 ; 1,4
clarithromycine	simvastatine	172	1,3%	0,2	0,2 ; 0,3
bisoprolol	propafénone	168	1,3%	1,3	1,0 ; 1,6
amiloride	spironolactone	167	1,3%	1,1	0,9 ; 1,4
amiodarone	dompéridone	124	0,9%	0,4	0,3 ; 0,5
amiloride	potassium	121	0,9%	1,7	1,2 ; 2,2
amiodarone	cyamémazine	112	0,8%	0,5	0,4 ; 0,6
méthotrexate	triméthoprime	110	0,8%	2,6	1,8 ; 3,8
citalopram	hydroxyzine	106	0,8%	3,7	2,9 ; 4,6
citalopram	dompéridone	99	0,7%	0,5	0,4 ; 0,6
sotalol	sulpiride	92	0,7%	2,8	1,9 ; 4,1
amiodarone	sotalol	87	0,7%	0,4	0,3 ; 0,5
ciclosporine	rosuvastatine	86	0,6%	1,3	0,9 ; 1,7
dompéridone	sotalol	85	0,6%	0,3	0,3 ; 0,4

* DS : DIPS-Score ; **IC 95% / Intervalle de Confiance à 95 %

Tableau 2. Liste des 20 couples de médicaments déconseillés les plus fréquents, par nombre décroissant de co-délivrances retrouvées dans l'échantillon étudié (rouge : fréquence supérieure à l'attendue ; noir : fréquence identique à l'attendu ; vert : fréquence inférieure à l'attendu).

Médicament A	Médicament B	Prévalence (n= 95 410)	Proportion de l'ensemble des interactions %	DS*	IC 95%**
ramipril	spironolactone	4 741	5,0%	3,1	3,0 ; 3,3
périndopril					
tert-butylamine	spironolactone	4 676	4,9%	2,4	2,2 ; 2,5
bisoprolol	rilménidine	4 012	4,2%	3,4	3,1 ; 3,6
spironolactone	valsartan	3 150	3,3%	1,8	1,7 ; 1,9
candésartan					
cilexétel	spironolactone	2 542	2,7%	2,0	1,8 ; 2,1
Nébivolol	rilménidine	2 413	2,5%	5,3	4,8 ; 5,9
irbésartan	spironolactone	2 267	2,4%	1,4	1,3 ; 1,5
acide valproïque	lamotrigine	1 863	1,9%	17,7	14,5 ; 21,5
olmésartan	spironolactone	1 514	1,6%	1,5	1,4 ; 1,6
éplérénone	ramipril	1 488	1,6%	18,1	14,5 ; 22,6
cyamémazine	escitalopram	1 410	1,5%	3,8	3,5 ; 4,2
périndopril	potassium	1 409	1,5%	1,5	1,4 ; 1,6
losartan	spironolactone	1 289	1,4%	1,9	1,7 ; 2,1
ibuprofène	ketoprofène	1 247	1,3%	0,2	0,2 ; 0,3
enoxaparine	ketoprofène	1 225	1,3%	2,9	2,6 ; 3,2
diclofénac	ibuprofène	1 101	1,2%	0,3	0,3 ; 0,3
irbésartan	potassium	1 062	1,1%	1,4	1,3 ; 1,5
potassium	ramipril	1 056	1,1%	1,5	1,3 ; 1,6
potassium	valsartan	1 023	1,1%	1,2	1,1 ; 1,4
ézétimibe	fénofibrate	988	1,0%	0,9	0,8 ; 1,0

* DS : DIPS-Score ; **IC 95% / Intervalle de Confiance à 95 %

Les associations déconseillées et contre-indiquées présentent des distributions différentes (Figure 2A). La prévalence moyenne est bien plus faible pour les contre-indications, et le DS est plus souvent inférieur à 1 pour ces associations. Une exception est à noter pour l'association bisoprolol + flecainide qui représente une valeur extrême en terme de fréquence de co-délivrance. Cette paire est associée à une valeur de DS de 3,6 (3,4 – 3,9).

La représentation par classe thérapeutique montre que le DS est relativement stable entre les différentes associations de médicaments qui concernent les mêmes classes thérapeutiques (Figure 2B).

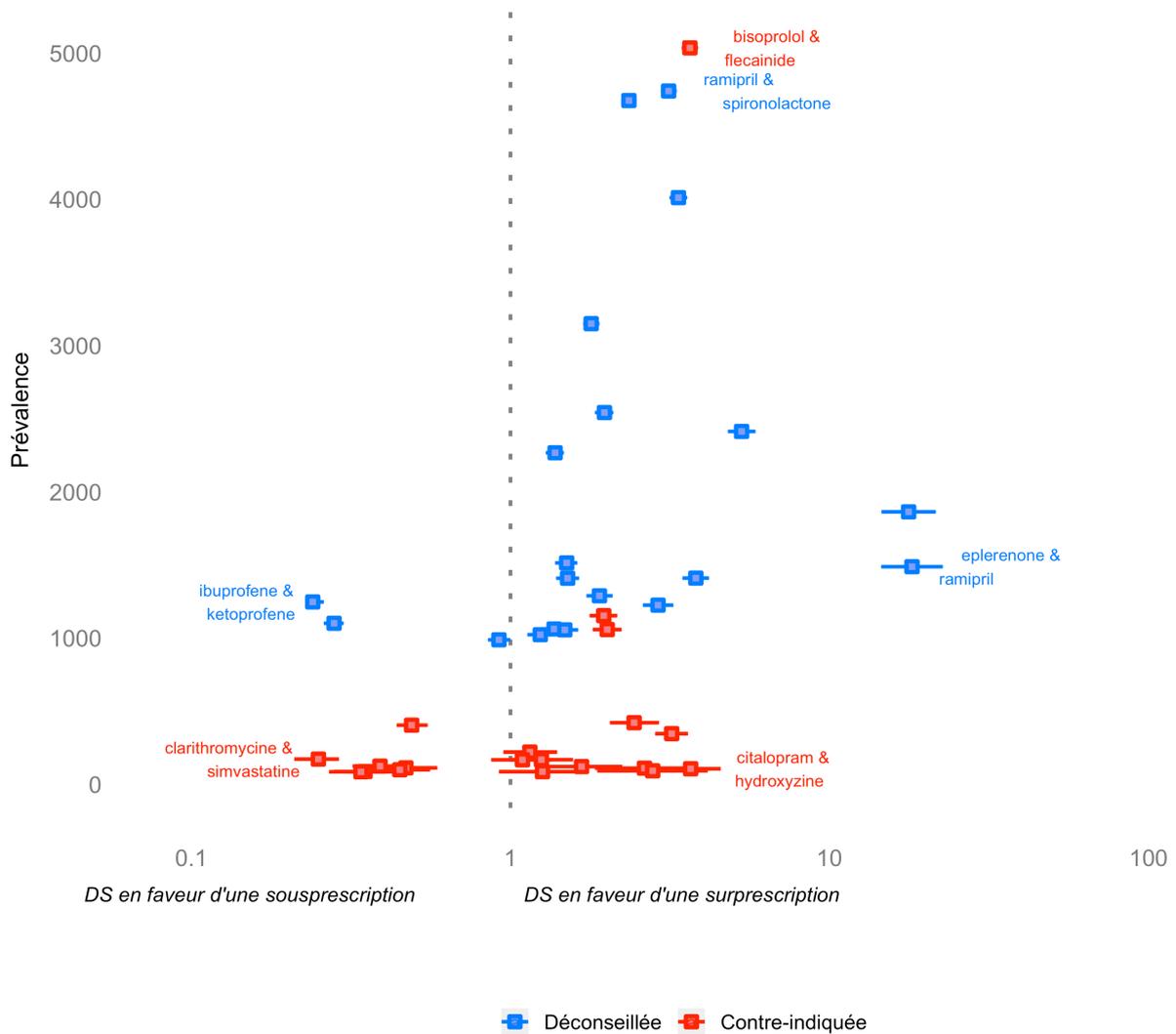


Figure 2A. Distribution des 20 plus fréquentes paires de médicaments contre-indiquées et déconseillées selon leur prévalence et leur DIPS-Score. Une échelle logarithmique a été utilisée sur l'axe des abscisses pour faciliter la lecture de la figure.

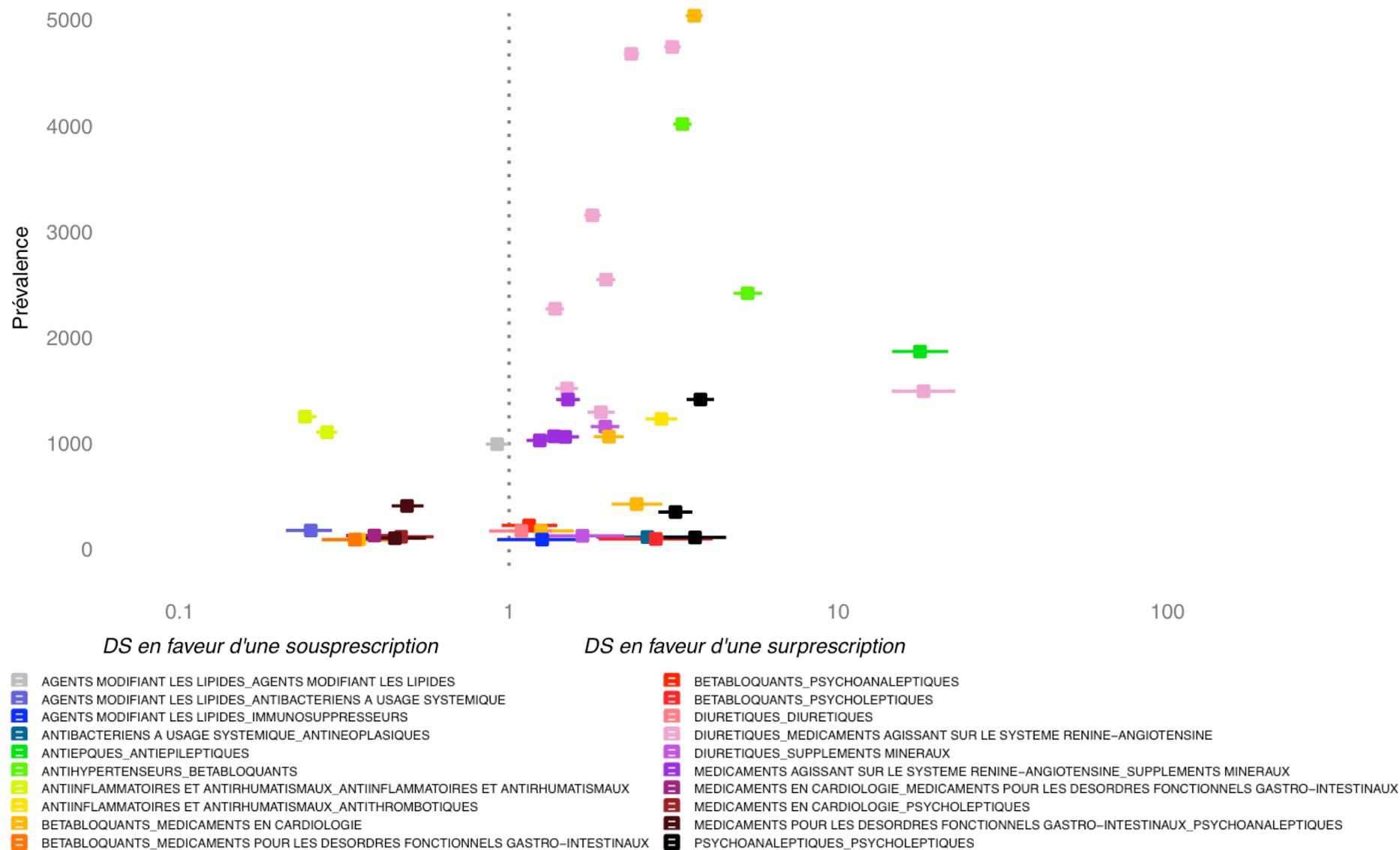


Figure 2B. Représentation des paires de médicaments de la figure 2A selon leur classe ATC.

L'analyse par classe thérapeutique (classification ATC de niveau 2) retrouve 65 classes différentes impliquées dans des contre-indications et 86 classes différentes impliquées dans des associations déconseillées. Les listes détaillées des 10 plus fréquentes associations de classe pharmacologique impliquées dans des contre-indications ou des associations déconseillées sont données en Tableau 3 et 4. Plus de 50 % des contre-indications retrouvées concernaient des associations entre bêtabloquants et médicaments en cardiologie, et 10% des contre-indications concernaient des associations entre diurétiques et suppléments minéraux (en particulier le potassium). Enfin, plus de 10 % des contre-indications concernaient des associations à risque de torsade de pointe. L'analyse des types d'interactions montre que les interactions pharmacocinétiques représentent une très faible proportion des associations à risque de contre-indication retrouvées dans cette étude. Plus de 30 % des associations déconseillées concernaient des associations entre diurétiques et médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine, et plus de 10 % des associations déconseillées concernaient des associations entre anti-inflammatoires. Tout comme pour les contre-indications, les interactions pharmacocinétiques étaient très peu représentées parmi les associations déconseillées.

Tableau 3. Caractéristiques des 10 associations de classes pharmacologiques les plus impliquées dans des contre-indications, effet encouru et type d'interaction principal (pharmacodynamique (PD) ; pharmacocinétique (PK)).

Classe A	Classe B	Prévalence (n= 13 196)	Proportion de l'ensemble des interactions %	Effet	Type
bétabloquants	médicaments en cardiologie	7 172	54,3%	Décompensation cardiaque	PD
diurétiques	suppléments minéraux	1 330	10,1%	Hyperkaliémie	PD
médicaments pour les troubles fonctionnels gastro-intestinaux	psychoanaleptiques	503	3,8%	Torsade de pointe	PD
psychoanaleptiques	psycholeptiques	459	3,5%	Torsade de pointe	PD
médicaments en cardiologie	psycholeptiques	415	3,1%	Torsade de pointe	PD
médicaments du diabète	produits de contraste	301	2,3%	Acidose lactique	PK
bétabloquants	psycholeptiques	281	2,1%	Torsade de pointe	PD
diurétiques	diurétiques	256	1,9%	Hyperkaliémie	PD
bétabloquants	psychoanaleptiques	220	1,7%	Torsade de pointe	PD
agents modifiant les lipides	antibactériens à usage systémique	214	1,6%	Rhabdomyolyse	PK

Tableau 4. Caractéristiques des 10 associations de classes pharmacologiques les plus impliquées dans des associations déconseillées, effet encouru et type d'interaction principal (pharmacodynamique (PD) ; pharmacocinétique (PK)).

Classe A	Classe B	Prévalence (n= 95 410)	Proportion de l'ensemble des interactions %	Effet	Type
diurétiques	médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine	31 123	32,6%	hyperkaliémie	PD
anti-inflammatoires et antirhumatismaux	anti-inflammatoires et antirhumatismaux	9 610	10,1%	hémorragie digestive	PD
antihypertenseurs	bétabloquants	8 634	9,0%	décompensation cardiaque	PD
médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine	suppléments minéraux	7 519	7,9%	hyperkaliémie	PD
bétabloquants	inhibiteurs calciques	5 628	5,9%	trouble du rythme	PD
antithrombotiques	anti-inflammatoires et antirhumatismaux	5 476	5,7%	hémorragie	PD
psycholeptiques	psycholeptiques	3 612	3,8%	variables	
psychoanaleptiques	psycholeptiques	3 298	3,5%	variables	
corticoïdes à usage systémique	vaccins	1 993	2,1%	maladie vaccinale généralisée	PD
agents modifiant les lipides	agents modifiant les lipides	1 961	2,1%	lithiase biliaire/ rhabdomyolyse	PK/PD

Période d'étude restreinte à l'année 2015

La population d'étude obtenue par échantillonnages trimestriels en 2015 présentait un âge médian de 46,0 ans (Intervalle Interquartile, IIQ : 25,0 – 64,0) et une proportion d'hommes de 42,1 %. Durant cette période, 1 134 378 délivrances ont été analysées. Elles comprenaient 3 625 contre indications (0,3 %) et 15 988 associations déconseillées (1,4 %). Ces proportions étant très proches de celles retrouvées sur la période globale, les résultats présentés concernent les 20 paires les plus représentées dans les co-délivrances impliquant des médicaments contre-indiqués en association et des médicaments déconseillés en association.

L'analyse par substances actives retrouvait des co-délivrances pour 133 paires de molécules contre-indiquées et 683 paires de molécules déconseillées. Le DS moyen pour les paires concernant des co-délivrances contre-indiquées était de 2,6 (médiane : 2,3 ; IIQ : 1,7 – 2,8). Pour les paires concernant des co-délivrances déconseillées, il était de 5,4 (médiane : 2,4 ; IIQ : 1,6 – 3,9).

Les tableaux 5 et 6 montrent que dans l'ensemble les résultats sont comparables entre 2015 et la période globale 2010 / 2015. Une exception notable concerne les contre-indications entre vaccins vivants atténués et corticoïdes qui ont été décrétées contre-indiquées en 2015 (déconseillées auparavant) et que l'on retrouve dans les contres-indications les plus fréquentes sur 2015.

Tableau 5. Liste des 20 couples de médicaments contre-indiqués les plus fréquents en 2015, par nombre décroissant de co-délivrances retrouvées dans l'échantillon étudié (rouge : fréquence supérieure à l'attendu ; noir : fréquence identique à l'attendu ; vert : fréquence inférieure à l'attendu).

Médicament A	Médicament B	Prévalence (n= 3 625)	Proportion de l'ensemble des interactions %	DS	IC 95%
bisoprolol	flécainide	1 055	29,1%	3,9	3,4 ; 4,4
escitalopram	hydroxyzine	346	9,5%	5,6	4,6 ; 6,9
potassium	spironolactone	205	5,7%	2,2	1,7 ; 2,8
flécainide	nébivolol	179	4,9%	1,9	1,5 ; 2,4
amiodarone	escitalopram	152	4,2%	1,0	0,8 ; 1,3
citalopram	hydroxyzine	106	2,9%	7,5	5,0 ; 11,4
dompéridone	escitalopram	102	2,8%	0,6	0,5 ; 0,7
	virus des				
bétaméthasone	oreillons	86	2,4%	2,0	1,4 ; 2,9
bétaméthasone	virus rougeoleux	86	2,4%	2,0	1,4 ; 2,9
amiodarone	citalopram	77	2,1%	2,3	1,5 ; 3,5
flécainide	métoprolol	77	2,1%	2,8	1,8 ; 4,3
escitalopram	sotalol	76	2,1%	0,7	0,5 ; 0,9
bétaméthasone	virus rubéoleux	70	1,9%	2,1	1,4 ; 3,2
amiodarone	hydroxyzine	63	1,7%	2,7	1,8 ; 3,9
dompéridone	hydroxyzine	61	1,7%	2,8	1,9 ; 4,1
hydroxyzine	sotalol	47	1,3%	2,7	1,7 ; 4,2
diltiazem	ivabradine	38	1,0%	4,2	2,0 ; 8,6
ivabradine	vérapamil	38	1,0%	2,7	1,5 ; 5,1
dompéridone	méquitazine	28	0,8%	1,0	0,6 ; 1,7
escitalopram	spiramycine	28	0,8%	0,2	0,1 ; 0,3

Tableau 6. Liste des 20 couples de médicaments déconseillés les plus fréquents en 2015, par nombre décroissant de co-délivrances retrouvées dans l'échantillon étudié (rouge : fréquence supérieure à l'attendu ; noir : fréquence identique à l'attendu ; vert : fréquence inférieure à l'attendu).

Médicament A	Médicament B	Prévalence (n= 15 988)	Proportion de l'ensemble des interactions %	DS	IC 95%
périndopril	spironolactone	818	5,1%	2,7	2,4 ; 3,1
ramipril	spironolactone	795	5,0%	3,5	3,0 ; 4,1
bisoprolol	rilménidine	615	3,8%	3,2	2,7 ; 3,8
spironolactone	valsartan	468	2,9%	2,1	1,8 ; 2,5
acide valproïque	lamotrigine	378	2,4%	17,8	11,5 ; 27,6
nébivolol	rilménidine	349	2,2%	5,2	4,0 ; 6,8
irbésartan	spironolactone	347	2,2%	1,6	1,4 ; 1,9
candésartan					
cilexétile	spironolactone	333	2,1%	2,1	1,7 ; 2,5
cyamémazine	escitalopram	332	2,1%	3,2	2,6 ; 4,0
cyamémazine	halopéridol	325	2,0%	29,9	16,3 ; 54,8
eplérénone	ramipril	294	1,8%	15,6	9,8 ; 24,9
périndopril	potassium	288	1,8%	1,5	1,2 ; 1,8
olmésartan	spironolactone	282	1,8%	1,8	1,5 ; 2,2
enoxaparine	kétoprofène	268	1,7%	3,5	2,7 ; 4,5
potassium	ramipril	248	1,5%	1,7	1,4 ; 2,1
ibuprofène	kétoprofène	229	1,4%	0,3	0,2 ; 0,3
irbésartan	potassium	216	1,3%	1,6	1,3 ; 2,0
eplérénone	périndopril	202	1,3%	8,0	5,3 ; 12,1
potassium	valsartan	189	1,2%	1,3	1,1 ; 1,7
diclofénac	ibuprofène	170	1,1%	0,3	0,3 ; 0,4

5. Discussion

L'objectif principal de cette étude était d'estimer la prévalence des IMP de haut grade (association déconseillée ou contre-indication) en France et d'identifier les médicaments les plus à risques d'interactions afin d'obtenir des informations supplémentaires permettant de guider des actions de prévention sur les IM. En plus d'une analyse de prévalence effectuée à partir d'un échantillon aléatoire de délivrances identifié à partir des données de l'Assurance Maladie, nous avons dans ce but développé un indicateur, le DIPS-Score (DS), qui permet d'évaluer si le nombre de co-délivrances observé de deux médicaments est supérieur ou inférieur à ce qui est attendu au regard des fréquences de dispensation respectives des deux médicaments considérés. Cet indicateur traduit la manière dont une interaction potentielle est prise en compte par les médecins et les pharmaciens : plus une interaction est évitée, plus la co-délivrance des deux médicaments qu'elle implique devrait être rare, et plus la valeur du DS devrait être inférieure à 1. A l'inverse, si l'association entre deux médicaments est spécifiquement recherchée, la co-délivrance des deux médicaments qu'elle implique devrait être fréquente, et la valeur du DS d'autant plus supérieure à 1.

Les résultats obtenus montrent une distribution globale du DS cohérente : on retrouve une valeur médiane du DS moins élevée pour les contre-indications (0,4) que pour les associations déconseillées (0,6) et une proportion plus importante de paires contre-indiquées que de paires déconseillées avec un DS inférieur à 1 parmi les IMP les plus fréquentes. Enfin, l'analyse par classe ATC montre une certaine stabilité de DS entre les différentes paires d'IMP concernant les mêmes classes pharmacologiques, ce qui laisse supposer que la fréquence de co-délivrance ou la considération accordée au médicament au moment de la prescription dépend d'avantage de la classe pharmacologique que des molécules elles-mêmes, au moins dans la prise en compte du risque d'interaction ou dans la recherche d'une association thérapeutique.

Les résultats obtenus permettent d'estimer à près d'un million le nombre de contre-indications et à plus de six millions le nombre d'associations déconseillées délivrées chaque année en France. Ces résultats sont un argument supplémentaire démontrant le besoin de développement d'interventions destinées à prévenir les

interactions médicamenteuses, en particulier si l'on considère le risque clinique associé à ces interactions médicamenteuses et la gravité des effets entraînés, en particulier chez les patients fragiles (31) (32) (33), notamment chez les personnes de plus de 65 ans pour qui nous avons retrouvé une proportion de contre-indications deux fois supérieure à la population générale (0,4 % des délivrances contre 0,2 %). Cette étude montre également que la très grande majorité des situations à risque d'interaction médicamenteuse concernent les interactions pharmacodynamiques (plus de 90 % des contre indications retrouvées), interactions qui dépendent de l'effet des médicaments utilisés et qui sont en théorie plus facilement anticipables par les médecins.

Parmi les IMP retrouvées, certaines justifient une attention particulière au regard des résultats obtenus en terme de prévalence ou de risque d'association (DIPS-Score).

Selon la prévalence, parmi les associations déconseillées observées, la paire la plus fréquemment retrouvée était la paire ramipril + spironolactone (5 % des associations déconseillées observées) suivie par la paire périndopril + spironolactone (4,9 % des associations déconseillées observées). Les associations entre ces médicaments sont à éviter hormis quelques situations bien précises et nécessitent dans tous les cas un contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale afin d'éviter une hyperkaliémie. Parmi les associations contre-indiquées observées, la paire la plus fréquemment retrouvée était la paire bisoprolol + flecaïnide (37,9 % des contre-indications observées). Toutefois, ce résultat est à interpréter prudemment. En effet, cette association est contre-indiquée uniquement chez les insuffisants cardiaques car elle entraîne un risque de décompensation cardiaque, condition que nous n'avons pas pu vérifier dans cette étude. En outre, elle semble être utilisée par les cardiologues désireux de limiter le risque de troubles du rythme à fréquence cardiaque élevé pouvant être associé à l'emploi de la flécaïnide.

Selon le DIPS-Score, parmi les associations déconseillées observées, la paire ramipril + éplérénone présentait la valeur du DS la plus élevée (18,1 ; 14,5 - 22,6). Cette association présente des risques et indications comparables à l'association IEC + spironolactone. Le DS retrouvé ici montre que le ramipril et l'éplérénone sont très souvent délivrés ensemble au regard de leur fréquence individuelle de délivrance, ce qui traduit une association de médicament recherchée volontairement

en pratique. La paire ibuprofène + ketoprofène présentait quant à elle la valeur du DS la plus faible (0,2 ; 0,2 - 0,3). L'association de plusieurs AINS est déconseillée en raison du risque hémorragique ; le DS retrouvé ici montre que cette association est très largement évitée en pratique.

Parmi les associations contre-indiquées observées, la paire citalopram + hydroxyzine présentait la valeur du DS la plus élevée (3,7 ; 2,95 - 4,6). Ce résultat indiquerait que les médecins ne prennent pas suffisamment en compte la contre-indication d'associer ces médicaments malgré le risque d'arythmie ventriculaire, de torsade de pointe et de mort subite encourus (34) (35). En revanche, la paire clarithromycine + simvastatine présentait la valeur du DS la plus faible (0,2 ; 0,2 - 0,3). Cette association est contre-indiquée en raison d'une augmentation du taux sanguin de statine pouvant entraîner une cytolyse hépatique ou une rhabdomyolyse (36). La fréquence d'utilisation de ces médicaments entraîne inévitablement une prévalence relativement élevée de cette association mais la mesure du DS montre que la fréquence de cette association est beaucoup moins importante que ce que l'on pourrait attendre (cinq fois moins fréquente précisément). Cet écart notable de DS entre différentes associations contre-indiquées s'explique en partie par les différents contextes cliniques et les différents profils de médecins utilisant tel ou tel médicaments. Cependant, on ne peut écarter le rôle que jouent les différents supports d'information et de prévention sur le risque médicamenteux. A titre d'exemple, la monographie du citalopram ne mentionne pas l'hydroxyzine dans la liste des antihistaminiques contre-indiqués avec le citalopram, en revanche la monographie de la simvastatine mentionne explicitement la clarithromycine dans la liste des Inhibiteurs puissants du cytochrome CYP3A4 contre-indiqués.

Il est important de noter que cette étude est basée sur une analyse automatique des co-délivrances, ce qui ne permet pas de tenir compte des conditions d'application particulières de certaines contre-indications. Par exemple, l'estimation de la prévalence et du DS de l'association entre bêtabloquants et antiarythmiques donne des résultats très élevés dans notre étude (plus de 50 % des contre-indications) mais cette contre-indication ne s'applique que chez l'insuffisant cardiaque. Une étude des comorbidités de ces patients serait pertinente pour estimer de manière plus précise la prévalence réelle des situations de contre-indications. Néanmoins, ce résultat suggère que l'utilisation du DS permet d'identifier des situations de co-prescriptions

volontaires, même dans le cadre d'associations théoriquement contre-indiquées ou déconseillées. C'était en particulier le cas dans notre étude pour l'association entre bétabloquants et antiarythmiques, recherchée par les cardiologues car elle permettrait de diminuer le risque de mort subite sous flécaïne (37). Une autre situation identifiée de co-prescription volontaire, mais qui relèverait d'un mésusage au regard des référentiels actuels, est l'association entre le méthotrexate et la triméthoprime (DS = 2,6 ; 1,8 - 3,8). Celle-ci pourrait être expliquée par le fait que le triméthoprime à dose prophylactique est considéré à faible risque d'interaction selon certains auteurs et que ce traitement pourrait ainsi être considéré comme présentant plus d'intérêt que de risque thérapeutique dans le cadre de la prophylaxie anti pneumocystose pouvant être mise en place chez des patients traités par méthotrexate et immunodéprimés (38). Pour ces situations, l'existence d'utilisations en contradiction avec les recommandations pose la question d'un besoin de mise à jour des référentiels, sachant que certaines de ces associations semblent toutefois relever d'un contexte de prescription extrêmement spécialisé.

Les limites de cette étude concernent également la base de données utilisée et les indicateurs retenus. Pour quantifier les IMP de type « contre-indication » ou « association déconseillée », nous nous sommes basés sur les co-délivrances de médicaments. De ce fait, la prévalence obtenue est sous estimée car elle ne tient pas compte des prescriptions successives de divers médecins aboutissant à des délivrances sur des jours espacés pour un même patient. Une analyse prenant en compte la durée des traitements et la superposition de l'ensemble des médicaments d'un patient permettrait d'obtenir une estimation plus précise de la prévalence des IMP. De plus, l'EGB étant une base de remboursement, les médicaments pris en OTC ne sont pas considérés dans notre étude mais il n'existe pas actuellement de base de données permettant d'analyser ces médicaments en France (28) (39). A l'inverse, le risque de certaines associations est surestimé dans cette étude. En effet, l'utilisation des co-délivrances ne permet pas de prendre en compte correctement les médicaments relais pour une même indication s'ils sont prescrits en même temps. Par exemple, on retrouve l'association acide valproïque + lamotrigine parmi les 20 associations déconseillées les plus fréquentes et avec un DS très élevé (17,8 ; 11,5 - 27,6). Il est cependant fort probable qu'une partie de ces co-délivrances soient réalisées dans un contexte d'un switch thérapeutique. Il est donc essentiel de tenir

compte de l'indication de chaque médicament constituant une paire à risque d'interaction lorsqu'on utilise le DS.

Enfin, cette étude portait sur les IMP et non sur les IM effectives. En effet, la plupart des IMP n'entraîneront pas d'effet indésirable à proprement parler mais sont des situations à risque. Cela permet d'évaluer la prévention des IM et leur prise en compte par les médecins de manière générale. En revanche, l'ensemble de la population ne présentant pas les mêmes risques de développer une interaction, une étude ciblée sur certaines interactions potentielles prédéfinies et les populations à risques qui s'y rapportent apporterait des éléments complémentaires pour cibler les actions de préventions à prévoir, étude ciblée qui pourrait également quantifier l'impact clinique des IM étudiées, ce qui n'était pas l'objectif de ce premier travail.

6. Conclusions

Ce travail est une première étape concernant l'analyse et de la prévention des situations à risque d'interaction médicamenteuse sévère. De futurs travaux prenant en compte les caractéristiques cliniques des patients (âge, sexe, comorbidités) et ciblés sur des interactions spécifiques sont prévus. Néanmoins, l'utilisation de larges bases de données représentatives de la population générale permet dès à présent de tirer des conclusions pour la conduite de futures études et pour l'orientation d'actions de prévention.

La prévalence de certaines IMP de haut niveau de sévérité montre les limites actuelles de nos systèmes de préventions du risque médicamenteux, aussi bien au niveau de l'information des professionnels de santé qu'au niveau des outils informatiques d'aide à la prescription et au contrôle des médicaments. Ces outils sont souvent critiqués par leur absence de discrimination des situations réellement à risque, conduisant à une surcharge d'alerte et à une lassitude vis à vis du signal ou à une désactivation par les utilisateurs (phénomène connu sous le nom de « alert fatigue ») (40).

L'utilisation de l'indicateur d'association médicamenteuse DIPS-Score, que nous présentons dans ce travail, peut permettre d'identifier les IM les moins considérées en pratique et d'envisager des études spécifiques ou des actions de prévention les concernant.

Les principaux enseignements pouvant être tirés des résultats de cette étude sont, à notre sens, les suivants :

- l'association de médicaments torsadogènes, à indication psychiatrique notamment, semble préoccupante. Cette situation peut s'expliquer par la complexité et les nombreuses molécules rencontrées dans cette spécialité et la nécessité de croiser l'analyse d'ordonnance des médicaments psychotropes avec les médicaments d'autres spécialités (par exemple la prise de bêta bloquants). Elle pourrait cependant résulter également de la difficulté d'accès à une information précise et complète pour les professionnels de santé. A l'exemple des monographies non exhaustives présentées plus haut, on peut ainsi ajouter la complexité d'utilisation du thésaurus en l'état actuel. En effet, sa mise à disposition uniquement sous format PDF rend son

utilisation très délicate. Il est aisé de rater une interaction si celle-ci met en jeu diverses classes thérapeutiques et comprend un certain nombre de conditions. C'est d'ailleurs le cas des interactions entre médicaments torsadogènes, ce qui les rend particulièrement difficiles à évaluer dans le thésaurus. Ces résultats sont d'autant plus préoccupants que l'étude de Schlit et al. parue en 2017 montre que le principal facteur de risque d'allongement du QT sous hydroxyzine est la co-administration d'un autre médicament torsadogène (35). Quels que soient les torsadogènes associés, un monitoring cardiaque rigoureux est indispensable pour prévenir le risque de torsade de pointe et une nouvelle action ciblée de prévention de ces associations semble justifiée au vu de nos résultats.

- Les associations à risque d'hyperkaliémie (potassium, spironolactone, IEC, ARA2) nécessitent également une attention particulière. En effet, les délivrances analysées ne concernaient pas les délivrances hospitalières. De ce fait, il est peu probable que ces associations soit réalisées dans le cadre d'hypokaliémie sévère et semble d'avantage révéler des situations de mésusages fréquentes. L'étude de la surveillance de la kaliémie dans ces situations de prescription serait cependant nécessaire pour estimer le réel niveau d'absence de prise en compte du risque d'interaction médicamenteuse.

- Les co-délivrances de vaccins vivants atténués et de glucocorticoïdes représentaient une part significative des associations contre-indiquées dans l'analyse portant sur l'année 2015. Cette contre-indication étant nouvelle, elle n'est peut être pas encore bien intégrée par les professionnels de santé et dans les systèmes d'aides à la prescription. L'information à cet égard devrait être renforcée, dès lors que la co-délivrance sortirait du contexte de la prescription à des patients avec maladies inflammatoires chroniques nécessitant des traitement corticoïdes prolongés et chez lesquels un vaccin vivant atténué devrait être réalisé.

- Enfin, la population des 65 ans et plus est deux fois plus exposée aux contre-indications potentielles (0,4 % des délivrances contre 0,2 % en population générale). Ce résultat s'explique en partie par la sur consommation de médicaments dans cette population mais également par la multiplicité des acteurs de santé assurant leur prise en charge. Le rôle de synthèse des médecins généralistes et des gériatres est

essentiel pour prévenir ces situations à risques, de même que les actions de conciliation médicamenteuse des pharmaciens hospitaliers et d'officines.

IV. PERSPECTIVES : THESE D'UNIVERSITE

L'étude Drugs-DIPS est une première étape dans l'évaluation globale de l'impact des interactions médicamenteuses sur la population française. L'utilisation des interactions médicamenteuses potentielles a permis d'obtenir une vision d'ensemble sur les pratiques de prescriptions actuelles vis à vis du risque d'interaction médicamenteuse. Les perspectives de recherche à partir de ce travail sont de préciser le risque clinique associé à ces interactions en vie réelle et d'évaluer des méthodes ou des outils de prévention le concernant.

Ces futurs travaux permettront de proposer une évaluation générale de l'impact clinique des interactions médicamenteuses sur la population française. Ce travail de synthèse constituera la thématique d'une thèse universitaire conduite par Louis Létinier dans les années à venir. Dans cette optique, différents types d'études sont déjà en cours d'élaboration.

1. Etude de la base nationale de pharmacovigilance

L'objectif de cette étude sera de décrire les cas d'événements indésirables par interactions médicamenteuses enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance et de comparer les interactions en causes dans ces cas issus du terrain aux situations à risques identifiées dans DRUGS-DIPS.

2. Etudes cliniques ciblées

Après avoir identifié les couples d'interactions les plus à risques de survenue à l'aide de l'étude DRUGS-DIPS et de l'étude de la base nationale de pharmacovigilance, nous allons mener des études ciblées sur certains de ces couples d'interactions, afin d'étudier précisément leur impact au niveau clinique. Le ou les designs de ces études sont encore en cours d'élaboration ; des études de terrain et des études sur base médico-administrative sont envisagées.

3. Evaluation d'un outil d'analyse d'ordonnance automatisé

La start-up C-NAPPS dont Louis Létinier est co-fondateur développe un outil d'analyse d'ordonnance automatisé basé sur le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM. Le principe est de permettre à des médecins ou des

pharmaciens de contrôler les risques d'interactions entre médicaments d'une (ou plusieurs) ordonnances en prenant une simple photo avec leur Smartphone.

Une étude d'évaluation de cet outil est en cours de réflexion au sein du CHU de Bordeaux, les équipes d'informatiques médicales, de pharmacologie médicale et le service des urgences seraient concernés.

Un visuel de l'application C-NAPPS est disponible en annexe 10.

V. BIBLIOGRAPHIE

1. Bergmann J-F. Le bon usage du médicament : définition, référentiels, périmètre et champ d'application. *Thérapie*. 1 jul 2008;63(4):267-73.
2. Roblek T, Trobec K, Mrhar A, Lainscak M. Potential drug-drug interactions in hospitalized patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Med Sci AMS*. 27 oct 2014;10(5):920-32.
3. Toivo TM, Mikkola J a. V, Laine K, Airaksinen M. Identifying high risk medications causing potential drug-drug interactions in outpatients: A prescription database study based on an online surveillance system. *Res Soc Adm Pharm RSAP*. aug 2016;12(4):559-68.
4. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet Lond Engl*. 14 jul 2007;370(9582):185-91.
5. Le bon usage du médicaments et des thérapeutiques non médicamenteuses, 2ème édition, Éditions Med-Line, 2016 [Internet]. [cité 29 août 2017]. Disponible sur: <http://www.med-line.fr/catalogue/le-bon-usage-du-medicaments-et-des-therapeutiques-non-medicamenteuses-2/>
6. Bonnafous H. Drug-drug interactions: new methods of in vitro- in vivo extrapolation [Internet]. [cité 30 août 2017]. Disponible sur: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles.fr>
7. 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*. sep 1996;14(5):447-50.
8. La polymédication : définitions, mesures et enjeux *Revue de la littérature et tests de mesure*, Marlène Monégat et Catherine Sermet, *Questions d'Economie de la Santé* n°204, IRDES, dec 2014.
9. *Rev Prescrire* 2011 ; 31 : 11-13 [Internet]. [cité 4 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.prescrire.org/Fr/101/325/47336/0/PositionDetails.aspx>
10. Ventes de médicaments en France : le rapport d'analyse de l'année 2013 - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 5 sept 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Ventes-de-medicaments-en-France-le-rapport-d-analyse-de-l-annee-2013-Communique>
11. Huang S-M, Strong JM, Zhang L, Reynolds KS, Nallani S, Temple R, et al. New Era in Drug Interaction Evaluation: US Food and Drug Administration Update on CYP Enzymes, Transporters, and the Guidance Process. *J Clin Pharmacol*. 1 jun 2008;48(6):662-70.
12. Caccia S, Garattini S, Pasina L, Nobili A. Predicting the Clinical Relevance of Drug Interactions From Pre-Approval Studies. *Drug Saf*. 1 nov 2009;32(11):1017-39.
13. Brown HS, Ito K, Galetin A, Houston JB. Prediction of in vivo drug-drug interactions from in vitro data: impact of incorporating parallel pathways of drug elimination and inhibitor absorption rate constant. *Br J Clin Pharmacol*. nov 2005;60(5):508-18.
14. Vial T. Drug interaction working group of the French National Agency of Medicine and Health Products Safety: missions and decision-making process [Internet]. [cité 30 août 2017]. Disponible sur: <http://www.edimark.fr/>
15. Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 sept 2017]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
16. Site internet sur les interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux (Université de Liverpool). Disponible sur : www.hiv-druginteractions.org. Site consulté le 28 août 2017. [Internet]. [cité 28 août 2017]. Disponible sur: <http://www.hiv-druginteractions.org/>
17. Carte Cytochromes - Hôpitaux Universitaires de Genève [Internet]. [cité 8 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.hug-ge.ch/pharmacologie-toxicologie-cliniques/outils>
18. Seymour RM, Routledge PA. Important drug-drug interactions in the elderly. *Drugs Aging*. jun 1998;12(6):485-94.
19. Bénard-Larivière A, Miremont-Salamé G, Pérault-Pochat M-C, Noize P, Haramburu F, the 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*. feb 2015;29(1):106-11.
20. Becker ML, Kallewaard M, Caspers PWJ, Visser LE, Leufkens HGM, Stricker BHC. Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. jun 2007;16(6):641-51.
21. Olivier P, Bertrand L, Tubery M, Lauque D, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Hospitalizations because of adverse drug reactions in elderly patients admitted through the emergency department: a prospective survey. *Drugs Aging*. 2009;26(6):475-82.
22. Dechanont S, Maphanta S, Butthum B, Kongkaew C. Hospital admissions/visits associated with drug-drug interactions: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. may

- 2014;23(5):489–97.
23. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010. *BMC Med.* 2015;13:74.
 24. Stoll P, Kopittke L. Potential drug-drug interactions in hospitalized patients undergoing systemic chemotherapy: a prospective cohort study. *Int J Clin Pharm.* jun 2015;37(3):475–84.
 25. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2009;32(1):19–31.
 26. Aronson JK. Toward standardized reporting of drug interactions: the READI checklist for anecdotal reports. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2015;8(4):399–409.
 27. Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf.* jan 2012;11(1):83–94.
 28. Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique.* aug 2010;58(4):286–90.
 29. Cossin S. Interactions médicamenteuses : données liées et applications. Médecine humaine et pathologie. 2016. [Internet]. GitHub. [cité 5 sept 2017]. Disponible sur: <https://github.com/scossin>
 30. Cossin S. IMthesaurusANSM: extraire le PDF du thesaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM [Internet]. 2017 [cité 22 mai 2017]. Disponible sur: <https://github.com/scossin/IMthesaurusANSM>
 31. Montastruc F, Sommet A, Bondon-Guitton E, Durrieu G, Bui E, Bagheri H, et al. The importance of drug-drug interactions as a cause of adverse drug reactions: a pharmacovigilance study of serotonergic reuptake inhibitors in France. *Eur J Clin Pharmacol.* may 2012;68(5):767–75.
 32. Hines LE, Murphy JE. Potentially harmful drug-drug interactions in the elderly: a review. *Am J Geriatr Pharmacother.* dec 2011;9(6):364–77.
 33. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ.* 3 jul 2004;329(7456):15–9.
 34. Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes. *Dtsch Arzteblatt Int.* oct 2011;108(41):687–93.
 35. Schlit A, Delaunois A, Colomar A, Claudio B, Cariolato L, Boev R, et al. Risk of QT prolongation and torsade de pointes associated with exposure to hydroxyzine: re-evaluation of an established drug. *Pharmacol Res Perspect* [Internet]. 21 apr 2017 [cité 22 mai 2017];5(3). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5415947/>
 36. Page SR, Yee KC. Rhabdomyolysis in association with simvastatin and dosage increment in clarithromycin. *Intern Med J.* jul 2014;44(7):690–3.
 37. Capucci A, Piangerelli L, Ricciotti J, Gabrielli D, Guerra F. Flecainide-metoprolol combination reduces atrial fibrillation clinical recurrences and improves tolerability at 1-year follow-up in persistent symptomatic atrial fibrillation. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* nov 2016;18(11):1698–704.
 38. Yamazaki H, Nanki T, Miyasaka N, Harigai M. Methotrexate and Trimethoprim-Sulfamethoxazole for *Pneumocystis pneumonia* Prophylaxis. *J Rheumatol.* 1 apr 2011;38(4):777–777.
 39. Roquefeuil LD, Studer A, Neumann A, Merlière Y. L'échantillon généraliste de bénéficiaires : représentativité, portée et limites. *Prat Organ Soins.* 1 dec 2011;40(3):213–23.
 40. Payne TH, Hines LE, Chan RC, Hartman S, Kapusnik-Uner J, Russ AL, et al. Recommendations to improve the usability of drug-drug interaction clinical decision support alerts. *J Am Med Inform Assoc JAMIA.* nov 2015;22(6):1243–50.

VI. ANNEXES

Annexe 1. Liste des principaux cytochromes P450 (CYP), substrats, inducteurs et inhibiteurs, source ANSM

CYP	Principes actifs (substrats)	Inhibiteurs	Inducteurs
1A2	<ul style="list-style-type: none"> • clozapine* • ropirinoles • méthadone* • théophylline* • caféine 	<ul style="list-style-type: none"> • fluvoxamine • énoxacine, ciprofloxacine 	Induction du CYP1A2 : <ul style="list-style-type: none"> • tabac Induction des CYP 2C/3A (CYP2D6 non inductible) : <ul style="list-style-type: none"> • millepertuis • anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, oxcarbazépine...) • anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, éfavirenz, névirapine, griséofulvine)
2C8	<ul style="list-style-type: none"> • paclitaxel • répaglinide 	<ul style="list-style-type: none"> • gemfibrozil • clopidogrel • triméthoprime 	
2C9	<ul style="list-style-type: none"> • antivitamines K* (warfarine, acénocoumarol, fluindione) 	<ul style="list-style-type: none"> • miconazole 	
2C19	<ul style="list-style-type: none"> • phénytoïne* • diazépam 	<ul style="list-style-type: none"> • voriconazole • ticlopidine 	
2D6	<ul style="list-style-type: none"> • tamoxifène • <i>métoprolol dans l'insuffisance cardiaque</i> • <i>flécaïnide, propafénone</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • fluoxétine, paroxétine • divers (bupropion, quinidine, terbinafine, cinacalcet) 	
3A4	<ul style="list-style-type: none"> • rivaroxaban, apixaban • inhibiteurs de la tyrosine kinasase • pimozide • immunosuppresseurs* (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, temsirolimus) • IPDE5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil) • ergotamine, <i>dihydroergotamine</i> • amiodarone, disopyramide • midazolam, alprazolam, zolpidem, zopiclone • simvastatine, atorvastatine • vinca-alcaloïdes cytotoxiques, ifosfamide 	<ul style="list-style-type: none"> • inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir • cobicistat • antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, fluconazole, posaconazole) • macrolides (érythromycine, clarithromycine, télichromycine, josamycine) • amiodarone • diltiazem, vérapamil • pamplemousse (jus ou fruit) 	

* Ces médicaments font l'objet d'un suivi biologique (concentrations plasmatiques, INR pour les AVK).
 Pour les substrats en italique, les modifications pharmacocinétiques n'ont pas donné lieu à une traduction clinique avérée.

Annexe 2. Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM

Ce document est largement présenté dans le chapitre II.4.

En complément d'information, voici un visuel de la version PDF disponible en accès libre sur internet.

ANTICOAGULANTS ORAUX (acenocoumarol, apixaban, dabigatran, fluindione, phenindione, rivaroxaban, warfarine)	
+ AUTRES ANTICOAGULANTS ORAUX	
Risque de majoration des événements hémorragiques lors du relais d'un anticoagulant oral par un autre.	A prendre en compte Tenir compte de la demi-vie de l'anticoagulant oral et observer, le cas échéant, un délai de carence avant le début du traitement par l'autre. Penser à informer le patient.
+ ACIDE ACETYLSALICYLIQUE	
Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal.	CI - ASDEC - APEC Contre-indication avec : - des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) - des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal Association déconseillée avec : - des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal - des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal. Nécessité d'un contrôle le cas échéant, en particulier du temps de saignement. A prendre en compte avec : - des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour)

Comme affiché dans cet exemple, le thésaurus indique les interactions potentielles par classe thérapeutique ou substance active. De plus, il précise la nature du risque, le niveau de contrainte et la conduite à tenir pour chaque interaction potentielle.

Annexe 3. Les Résumés de Caractéristiques des Produits, disponibles via la base publique des médicaments

La monographie ou RCP de chaque médicament disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France contient obligatoirement une rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ». L'information sur les interactions y est présentée d'une manière proche de celle du thésaurus de l'ANSM : on y retrouve les quatre mêmes niveaux de contraintes. La fiche RCP d'un médicament est une annexe de la décision d'AMM délivrée pour chaque spécialité. Cette fiche doit être mise à jour par le laboratoire distribuant la spécialité concernée.

Intérêt : Pour les médicaments récents, il se peut que le RCP soit plus à jour que le thésaurus des interactions de l'ANSM qui n'est mis à jour qu'une à deux fois par an.

Visuel : exemple de la spécialité Coumadine 2Mg

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ↗

Les médicaments susceptibles d'interagir avec les AVK sont très nombreux.

Si un autre traitement doit être débuté, modifié ou supprimé, il est nécessaire d'effectuer un contrôle de l'INR 3 à 4 jours après chaque modification.

Associations contre-indiquées

+ Acide acétylsalicylique

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal.

Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal.

+ AINS pyrazolé : phénylbutazone

Pour toutes les formes de phénylbutazone, y compris locales :

Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens).

+ Miconazole (voie générale et gel buccal)

Hémorragies imprévisibles qui peuvent éventuellement être graves.

+ Millepertuis

Diminution des concentrations plasmatiques de l'anticoagulant oral, en raison de son effet inducteur enzymatique avec risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation, dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (événement thrombotique).

En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler l'INR avant puis après l'arrêt du millepertuis.

Associations déconseillées

+ Acide acétylsalicylique

Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal. Majoration du risque hémorragique.

Pour des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal.

Majoration du risque hémorragique. Nécessité d'un contrôle en particulier du temps de saignement.

Annexe 4. Le guide des interactions médicamenteuses du journal « Prescrire »

Depuis 2005, la revue « Prescrire » propose un guide consacré aux interactions médicamenteuses. Tout comme le GTIAM, un collège d'expert analyse les différentes sources de données disponibles sur les interactions médicamenteuses pour éditer ce guide. Là encore, l'accent est mis sur les interactions cliniquement significatives.

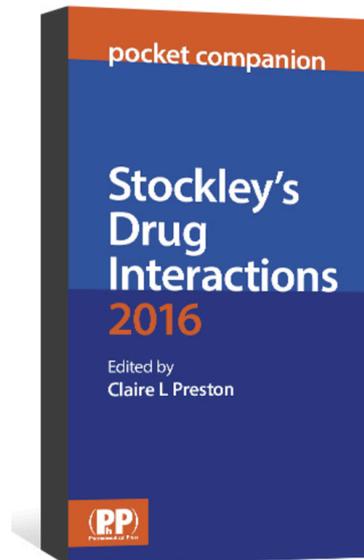
Intérêt : Cet ouvrage est donc une alternative au thésaurus de l'ANSM qui, de par son format de livre, permet de développer d'avantage les mécanismes pharmacologiques sous jacents à chaque interaction décrite.



Annexe 5. Le livre « Stockley's Drug Interactions »

Le « Stockley » est l'ouvrage international de référence sur les interactions médicamenteuses. Ce livre fournit des informations particulièrement détaillées sur la cinétique des médicaments et sur les mécanismes des interactions.

Intérêt : Cet ouvrage est une référence internationalement reconnue sur les interactions médicamenteuses ; la contrepartie est qu'il est très volumineux et donc peu pratique et peu adapté à la pratique clinique.



Annexe 6. Le site du centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance des hôpitaux universitaires de Genève

Ce site donne une liste à jour des substrats, inducteurs et inhibiteurs enzymatiques principaux du CYP 450 et de la P-Glycoprotéine en précisant l'importance de la voie métabolique.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES, CYTOCHROMES P450 ET P-GLYCOPROTEINE (Pgp)

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp	
acénocoumarol										étravirine											paroxétine									
acide méfénamique										everolimus											phénobarbital									
acide valproïque										felbamate											phenprocoumone									
agomelatine										félodipine											phénytoïne									
alfentanil										fentanyl											pioglitazone									
alprazolam										fexofénadine											piroxicam									
amiodarone										finastéride											posaconazole									
amitriptyline										flécaïnide											prasugrel									
amlodipine										fluoxétine											prednisolone									

voie conduisant à un métabolite actif  voie métabolique majeure  voie métabolique mineure 

Tableau 1 : Substrats des cytochromes P450 et de la Pgp

Annexe 7. Site internet sur les interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux de l'université de Liverpool

Ce site permet de rechercher une interaction potentielle entre un médicament anti VIH et un autre médicament. Il fournit un résultat détaillé sur les sources d'informations disponibles pour chaque interaction retrouvée et précise le niveau de contrainte retenu.

HIV Drugs	Co-medications	Drug Interactions
<input type="text" value="Search HIV drugs..."/>	<input type="text" value="Search co-medications..."/>	<input type="checkbox"/> Check HIV/HIV drug interactions
<input checked="" type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Class <input type="radio"/> Trade	<input checked="" type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Class <input type="radio"/> Trade	<input type="button" value="Switch to table view"/>
<input checked="" type="checkbox"/> Ritonavir	<input checked="" type="checkbox"/> Amiodarone	<input type="button" value="Reset Checker"/>
<input type="checkbox"/> Abacavir	<input type="checkbox"/> Amisulpride	<input type="button" value="Do Not Coadminister"/>
<input type="checkbox"/> Atazanavir	<input type="checkbox"/> Amitriptyline	<input type="button" value="Ritonavir"/>
<input type="checkbox"/> Cobicistat (with ATV or DRV)	<input type="checkbox"/> Amlodipine	<input type="button" value="Amiodarone"/>
<input type="checkbox"/> Darunavir	<input type="checkbox"/> Amodiaquine	<input type="button" value="More Info"/>
<input type="checkbox"/> Delavirdine	<input type="checkbox"/> Amoxicillin	Quality of Evidence: Moderate
<input type="checkbox"/> Didanosine (ddl)		Summary: Coadministration is contraindicated as it is likely to increase amiodarone concentrations and the potential for serious and/or life threatening

Annexe 8. Estimation des délivrances annuelles

Considérant la population française globale de 66 millions d'habitants comme notre population cible et ayant étudié les délivrances sur un échantillon de 100 000 patients consommateurs de médicaments renouvelé tous les trimestres durant 6 ans, nous pouvons estimer que :

Si 56 à 62 % des français consomment des médicaments sur une période donnée (proportion retrouvée sur l'ensemble de l'EGB) et sachant que nous avons identifié 6 908 910 délivrances sur 6 ans, alors :

Le nombre annuel de délivrances de médicaments en France est approximativement compris entre :

$$56\% * 6\,908\,910 * (66\text{ millions} / 100\,000) / 6 = 425\,600\,000$$

$$\text{et } 62\% * 6\,908\,910 * (66\text{ millions} / 100\,000) / 6 = 471\,200\,000$$

Annexe 9. Exemple de calcul du DIPS-Score

Sur un jeu de données comprenant 1000 dispensations de médicaments, nous cherchons à calculer le DS de l'association des médicaments A et B.

Sachant que l'analyse de ces 1000 dispensations retrouve :

100 dispensations contenant le médicament A, 30 dispensations contenant le médicament B et 10 dispensations comprenant les médicaments A et B

Alors :

La proportion observée de délivrer le médicament A (P_{oA}) = $100 / 1000 = 0,1$

La proportion observée de délivrer le médicament B (P_{oB}) = $30/1000 = 0,03$

La proportion observée de la paire A+B (P_{oAB}) = $10 / 1000 = 0,01$

Et si l'on considère les événements P_{oA} et P_{oB} indépendants :

La proportion théorique d'obtenir une co-délivrance de A et B (P_{tAB}) = $P_{oA} * P_{oB} = 0,1 * 0,03 = 0,003$

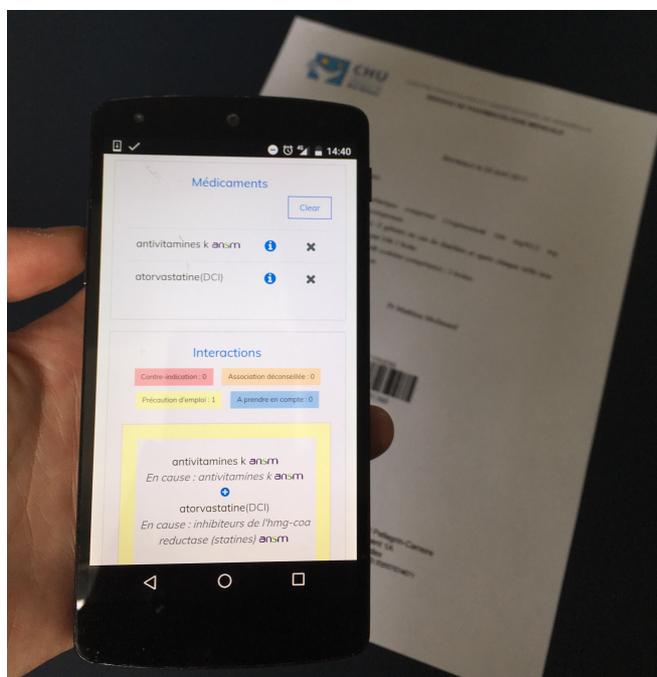
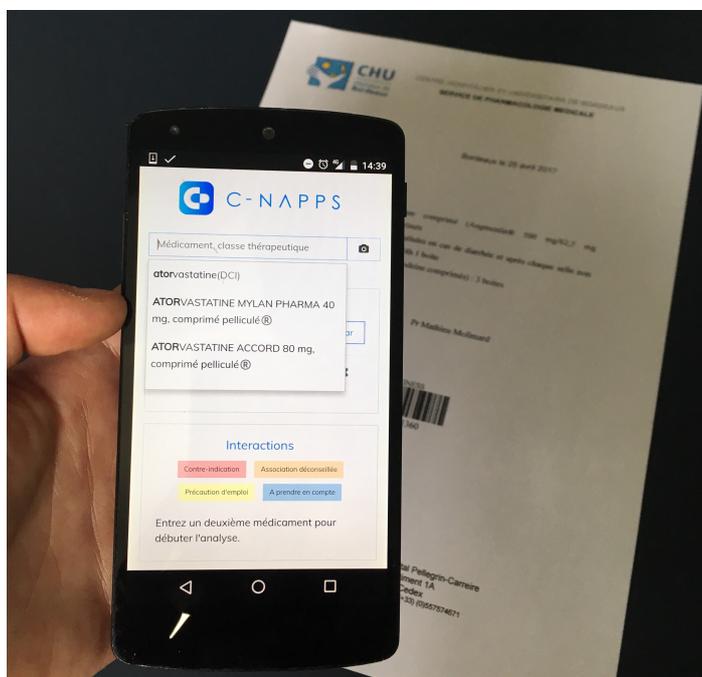
Nous pouvons ainsi calculer le DS qui est le rapport entre les proportions observées et théoriques d'obtenir une co-délivrance de médicaments :

$$DS = 0,01 / 0,003 = 3,33$$

Dans cet exemple, nous observons une proportion de co-délivrance AB supérieure à ce qui est attendu, le DS est > 1 et si cette association est connue comme à risque d'interaction alors nous obtenons un signal de mésusage potentiel.

Annexe 10. Application C-NAPPS

L'application Smartphone C-NAPPS permet d'analyser instantanément les risques d'interactions entre un nombre illimité de médicaments ou de classes thérapeutiques en se basant sur les informations du thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM. L'utilisateur peut entrer les noms de médicaments à la main ou prendre directement une photo de l'ordonnance à analyser.



Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

