



HAL
open science

Interactions médicamenteuses contre-indiquées en médecine générale : une analyse rétrospective de la base PRIMEGE Normandie

Antoine Labarre

► **To cite this version:**

Antoine Labarre. Interactions médicamenteuses contre-indiquées en médecine générale : une analyse rétrospective de la base PRIMEGE Normandie. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04167801

HAL Id: dumas-04167801

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04167801>

Submitted on 21 Jul 2023

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.

UNIVERSITE CÔTE D'AZUR

ANNEE 2022-2023



THESE D'EXERCICE DE MEDECINE

Pour l'obtention du diplôme d'État de Docteur en Médecine

**Interactions médicamenteuses contre-indiquées en médecine générale :
Une analyse rétrospective de la base de données PRIMEGE Normandie.**

Présentée et soutenue le 14 avril 2023,

A la faculté de Médecine de Nice

Par Antoine LABARRE

Né le 12 janvier 1994 à La Rochelle (17)

MEMBRES DU JURY

Président :

Monsieur le Professeur Pascal STACCINI

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Matthieu SCHUERS

Madame le Docteur Virginie LACROIX-HUGUES

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur David DARMON



Liste des enseignants au 1er septembre 2022 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

**Pédagogie
Recherche**

**Pr. ALUNNI Véronique
Pr. DELLAMONICA Jean**

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick
M. BENCHIMOL Daniel



Liste des enseignants au 1er septembre 2022 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Emile	Cardiologie (51.02)
M.	GILSON Eric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Physiologie ; médecine vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles	Pneumologie (51,01)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)



Liste des enseignants au 1er septembre 2022 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	DELLAMONICA Jean	Réanimation médicale (48.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	GUERIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	ROSENTHAL Eric	Médecine Interne (53.01)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)



Liste des enseignants au 1er septembre 2022 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CARLES Michel	Maladies infectieuses - maladies tropicales (45.03)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
Mme	ESTRAN-POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M	FAVRE Guillaume	Physiologie (44.02)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUEVARA Nicolas	Oto-Rhino-laryngologie (55.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ILIÉ Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
Mme	LEROY Sylvie	Pneumologie-Addictologie (51.01)
M.	DURAND Matthieu	Urologie (52.04)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIÉ Henri	Dermatologie (50.03)
M.	ORBAN Jean-Christophe	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (48.01)
Mme	RAMPAL Virginie	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	SICARD Antoine	Néphrologie (52.03)
M.	VANBIERVLIEET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)



Liste des enseignants au 1er septembre 2022 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme	BERNARDI Caroline	Médecine légale et droit de la Santé (46.03)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence (48-04)
M.	COURJON Johan	Maladie infectieuses - maladies tropicales (45.03)
Mme	DADONE-MONTAUDIÉ Bérangère	Cancérologie-radiothérapie (47.02)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	JOZWIAK Mathieu	Médecine intensive-Réanimation (48.02)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	LOTTE Romain	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière (45.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MARTEL Arnaud	Ophthalmologie (55.02)
M.	MARTIS Nihal	Méd interne-gériatrie et biolog du vieillissement (53.01)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale (52-02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie (49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	TRAN Antoine	Pédiatrie (54.01)



Liste des enseignants au 1er septembre 2022 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

Mme BOUCHEZ Tiphanie Médecine Générale (53.03)
 Mme GROS Auriane Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. LOSCHI Michael Hématologie; transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)
 Mme TREMELLAT-FALIERE Flora Médecine palliative (46.05)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)
 M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)
 M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)
 Mme RAQUIN-POUILLON Maud Médecine Générale (53.03)



Liste des enseignants au 1er septembre 2022 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean	M. GILLET Jean-Yves
M. ALBERTINI Marc	M. GRELLIER Patrick
M. BALAS Daniel	M. GRIMAUD Dominique
M. BATT Michel	M. HOFLIGER Philippe
M. BÉRARD Etienne	M. JOURDAN Jacques
M. BLAIVE Bruno	M. LACOUR Jean-Philippe
M. BOQUET Patrice	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BOURGEON André	M. LAZDUNSKI Michel
M. BOUTTÉ Patrick	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LE FICHOUX Yves
Mme BUSSIERE Françoise	M. MARIANI Roger
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. MARTY Pierre
M. CANIVET Bertrand	M. MASSEYEFF René
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MATTEI Mathieu
M. CHATEL Marcel	M. MOUIEL Jean
M. COUSSEMENT Alain	M. MOUROUX Jérôme
Mme CRENESSE Dominique	Mme MYQUEL Martine
M. DARCOURT Guy	M. PRINGUEY Dominique
M. DE PERETTI Fernand	M. QUATREHOMME Gérald
M. DELLAMONICA Pierre	M. RAUCOULES-AIMÉ Marc
M. DELMONT Jean	Mme RAYNAUD Dominique
M. DEMARD François	M. ROBERT Philippe
M. DESNUELLE Claude	M. SANTINI Joseph
M. DOLISI Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. FENICHEL Patrick	M. SCHNEIDER Maurice
M. FUZIBET Jean-Gabriel	M. THYSS Antoine
M. FRANCO Alain	M. TOUBOL Jacques
M. FREYCHET Pierre	M. TRAN Dinh Khiem
M. GASTAUD Pierre	M. VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. GÉRARD Jean-Pierre	
M. GIBELIN Pierre	



Liste des enseignants au 1er septembre 2022 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
M. BENOLIEL José
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
Mme DONZEAU Michèle
M. EMILIOZZI Roméo
M. FOSSE Thierry
M. FRANKEN Philippe
M. GARRAFFO Rodolphe

M. GASTAUD Marcel
M. GIUDICELLI Jean
M. MAGNÉ Jacques
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. PHILIP Patrick
M. POIRÉE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire
M. TESTA Jean



Liste des enseignants au 1er septembre 2022 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	LEBOEUF Mathieu	gynécologie- obstétrique
Mme	NADEAU Geneviève	uro-gynécologie
M.	ODIN Guillaume	Chirurgie maxilo-faciale
M.	PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M.	PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

Remerciements

A monsieur le Professeur Pascal Staccini,

Merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Merci de vous être rendu disponible à cette date malgré vos nombreuses sollicitations. Soyez assuré de mon profond respect.

A monsieur le Professeur Matthieu Schuers,

Merci d'avoir accepté d'évaluer mon travail. Merci pour l'intérêt que tu as porté à ce projet. Il me tarde de collaborer de nouveau avec toi sur les beaux projets universitaires que tu mènes. Sois assuré de mon profond respect.

A madame le Docteur Virginie Lacroix,

Merci d'avoir accepté d'évaluer mon travail. Merci pour l'intérêt que tu as porté à ce projet. Merci pour ton aide et tes encouragements quand le travail n'en était encore qu'à ses débuts. Sois assurée de mon profond respect.

A monsieur le Professeur David Darmon,

Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger ma thèse. Merci de m'avoir guidé et épaulé tout le long de ce travail. Merci pour les belles opportunités professionnelles que tu m'as proposées et qu'il me tarde de commencer. Sois assuré de mon profond respect.

A madame le Professeur Catherine Duclos,

Merci d'avoir accepté de partager ta base de connaissance pour rendre ce travail possible. Merci pour ta disponibilité, tes précieux conseils et ta supervision tout le long de ce travail. Sois assurée de mon profond respect.

A monsieur le Docteur Mikaël Dusenno,

Ce travail est également le tien, je te suis infiniment reconnaissant pour les heures de travail acharné que tu as dû fournir pour que ce projet voit le jour. Sois assuré de mon profond respect.

A monsieur le Docteur Julien Grosjean,

Merci pour l'intérêt que tu as porté dès le départ à ce projet. Merci d'avoir fait le lien entre tous les acteurs de ce travail. Sois assuré de mon profond respect.

A madame Francine Bastiment et madame Solenn Catherine, merci d'avoir apporté votre pierre à l'édifice dans la réalisation de ce travail. Soyez assurées de mon profond respect.

Liste des abréviations

ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CHU :	Centre hospitalier universitaire
CIP :	Code Identifiant de Présentation
CISP 2 :	Classification internationale des soins primaires 2ème version
CNIL :	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
DME :	Dossiers médicaux électroniques
EDS :	Entrepôt de Données de Santé
EIM :	Effets Indésirables Médicamenteux
IEC :	Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion
IM :	Intéraction Médicamenteuse
ISRS :	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de Sérotonine
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
P4DP :	Platform for data in primary care
PRIMEGE :	Plateforme Régionale d'Information en médecine générale
REMIAMES :	Ressources et méthodes libres pour la détection des interactions médicamenteuses dans les entrepôts de données de santé
ROSP :	Rémunération sur objectifs de santé publique
SAD :	Systèmes d'aide à la décision

Sommaire

RESUME	13
INTRODUCTION.....	14
MATERIEL ET METHODE.....	16
RESULTATS.....	18
DISCUSSION	23
REFERENCES.....	28
SERMENT D'HIPPOCRATE	32

Résumé

Introduction : Les effets indésirables des médicaments (EIM) représentent un problème de santé publique responsable de conséquences graves pour les patients. Les interactions médicamenteuses (IM) sont l'une des principales causes évitables d'EIM. L'augmentation de la polypharmacie liée au vieillissement de la population et à la prévalence croissante des maladies chroniques souligne l'importance de la qualité des prescriptions pour les médecins généralistes. Dans la littérature, la plupart des études sur les IM ont analysé des prescriptions hospitalières, mais les données en soins primaires sont limitées.

Objectifs : L'objectif principal est de décrire les prescriptions d'une base de données de médecins généralistes afin de déterminer la prévalence des IM contre-indiquées.

Les objectifs secondaires sont d'établir les 20 couples de substances les plus souvent détectés dans la survenue d'IM contre-indiquées et de quantifier les faux positifs en utilisant la méthode contextualisée de mesure des IM contre-indiquées.

Matériel et méthode : Nous avons mené une étude épidémiologique, descriptive et rétrospective en utilisant les données cliniques de l'entrepôt de données de santé PRIMEGE Normandie. Plus d'un million d'ordonnances ont été analysées entre 2012 et 2022. L'analyse des données a suivi le protocole ReMIAMes qui permet une mesure contextualisée des IM.

Résultats : 0.37 % des ordonnances contenaient au moins un IM contre-indiquées et 1.37% des patients ayant reçu au moins une prescription étaient exposés à une IM contre-indiquée.

Les associations les plus souvent impliquées concernaient les antiarythmiques de classe 1 avec les Bêta-bloquants de l'insuffisance cardiaque, les diurétiques épargneurs de potassium avec du potassium et les associations de deux substances torsadogènes. Un taux de 35% de faux positifs a été éliminé par la méthode contextualisée.

Conclusion : Une attention particulière doit être portée aux médicaments cardiovasculaires et torsadogènes qui sont les plus fréquemment impliqués. La considération du contexte lié au médicament permet une mesure plus précise des IM contre-indiquées.

Mots-clés : Interaction médicamenteuse, médecine générale, prévalence, contexte

Introduction

La Iatrogénie médicamenteuse désigne l'ensemble des effets indésirables médicamenteux (EIM) provoqués par la prise d'un ou plusieurs médicaments (1). C'est un enjeu de santé publique national et international, responsable de conséquences graves pour les patients. Ces conséquences provoquent une morbi-mortalité accrue, des admissions aux urgences, des hospitalisations prolongées et des dépenses de santé élevées (2–6). Selon une revue de la littérature, il est estimé que chaque année en Europe, 83.8 millions de patients seraient hospitalisés en raison d'EIM, provoquant environ 197 000 décès (7). Aux Etats-Unis en 2000, le coût total estimé des EIM dépassait les 177 milliards de dollars (8).

Chaque année en France métropolitaine, on estime que 212 500 hospitalisations en service de médecine, et 2760 décès seraient liés aux EIM, dont 16% seraient évitables (9). Entre 2015 et 2018, le coût des hospitalisations causées par les EIM au centre hospitalier universitaire (CHU) de Besançon dépassait les 3 millions d'euros (10).

Les interactions médicamenteuses (IM) sont l'une des principales causes évitables d'EIM (11,12). Elles se produisent lorsque les effets d'un médicament sont modifiés par l'utilisation concomitante d'un autre médicament, entraînant une toxicité accrue ou une efficacité thérapeutique réduite (11). Elles sont classées par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) en fonction de leur niveau de contrainte, allant de la simple précaution d'emploi à la contre-indication absolue (13).

Les IM représentent à elles seules entre 5 et 26% de l'ensemble des EIM (14,15) et seraient responsables d'un tiers des hospitalisations liées aux EIM (16). Environ 1 % des hospitalisations en population générale seraient la conséquence d'IM (17). Chaque année en France, on estime qu'entre 500 000 et 2 millions de délivrances de médicaments en dehors de l'hôpital, impliqueraient une association médicamenteuse contre-indiquée (18,19). Les médecins généralistes et les psychiatres sont les professionnels de santé les plus souvent à l'origine de contre-indications absolues (19). Selon une étude récente menée en France, dans 26% à 58% des cas d'exposition à des IM, les deux médicaments impliqués étaient prescrits le même jour par le même médecin et délivrés par la même pharmacie (20).

Plusieurs facteurs de risque sont associés à l'apparition d'IM, notamment l'âge du patient, la présence de comorbidités, le nombre de médicaments prescrits (polypharmacie) et le nombre de prescripteurs différents (11,12,21–23).

La polypharmacie est définie par l'organisation mondiale de la santé (OMS) comme « l'administration de nombreux médicaments en même temps ou l'administration d'un nombre excessif de médicaments » (24). C'est un phénomène en augmentation (25–27) lié au vieillissement de la population et à la prévalence croissante des maladies chroniques (28). Une étude sur l'année 2015 constatait que tout âge confondu, 5.6% de la population française prenait au moins cinq médicaments de façon chronique (≥ 6 mois), avec une incidence de 1.1% en un an (27).

En France, 80 à 90% des consultations en médecine générale aboutissent à la prescription d'un traitement médicamenteux (29), la qualité des prescriptions est un enjeu quotidien majeur pour les médecins généralistes, afin de limiter le risque d'IM.

Dans la littérature, la plupart des études sur les IM ont analysé des prescriptions hospitalières, mais les données en soins primaires sont limitées. Les études de prévalence de patients exposés aux IM en ambulatoire présentent des résultats variables allant de 0.63% à 47.4% (12,22,23,30–33). Cette variabilité a une explication multifactorielle : origine des données (prescription, remboursement), périmètre des données et des sujets (hospitalisés, ambulatoires, âgés), définition des IM (référentiel, niveau de sévérité), niveau du médicament utilisé pour effectuer l'analyse (médicament, principe actif, classe ATC) (34).

Pour une meilleure détection, une définition plus contextuelle des IM est importante afin de limiter le nombre de faux positifs (35,36). Le contexte peut être divisé en facteurs liés au médicament (par exemple, la posologie, la voie d'administration) ou en facteurs liés au patient (par exemple, les comorbidités) (34).

L'objectif principal de cette étude est de décrire les prescriptions d'une base de données de médecins généralistes afin de déterminer la prévalence des IM contre-indiquées.

Les objectifs secondaires sont de d'établir les 20 couples de substances les plus souvent détectés dans la survenue d'IM contre-indiquées et de quantifier les faux positifs en utilisant la méthode contextualisée de mesure des IM contre-indiquées.

Matériel et méthode

Nous avons mené une étude épidémiologique, descriptive et rétrospective en utilisant les données cliniques de l'entrepôt de données de santé (EDS) PRIMEGE Normandie qui a recueilli les données de 39 médecins généralistes. La base PRIMEGE (Plateforme Régionale d'Information en Médecine Générale) est un recueil de données constitué à partir des dossiers médicaux électroniques (DME) des médecins généralistes membres. Cette plateforme collecte des données anonymisées directement à partir du logiciel de consultation des médecins, à des fins de recherche et d'évaluation des pratiques en médecine générale. C'est la première base de données française qui s'appuie sur la Classification Internationale des Soins Primaires 2ème version (CISP-2), reconnue en 2003 comme classification internationale de référence pour les soins primaires. Elle enregistre des données sur les caractéristiques du médecin (sexe, âge, ville) et du patient (sexe, âge, antécédents). Elle permet d'étudier les motifs de consultations, les diagnostics et les prescriptions (médicaments, actes paramédicaux, examens complémentaires) (37).

La base PRIMEGE Normandie dispose d'une autorisation de la CNIL (référence 2226751v0) en tant qu'EDS à des fins d'évaluation et d'analyse des pratiques des médecins généralistes. L'analyse des données a suivi le protocole ReMIAMes (38) utilisé initialement en contexte hospitalier, pour mesurer les IM en tenant compte de différents éléments contextuels (36). Ce protocole est détaillé dans les paragraphes suivants.

1. Identification des médicaments éligibles à une IM contre-indiquée

Le Thésaurus français des IM de l'ANSM (13) a servi de référence pour définir les IM contre-indiquées. Ces IM ont été analysées par deux pharmaciens afin d'identifier les attributs contextuels susceptibles de restreindre leur champ d'application. Il en résulte la création de six filtres contextuels permettant d'éliminer des couples de faux positifs :

- « Intraclasse » : élimine toute interaction d'une substance avec elle-même.
- Voie non éligible (exemple : pas d'IM entre statine et acide fusidique en crème).
- Dosage inéligible (exemple : pas d'IM entre acide acétylsalicylique < 500 mg et anticoagulant).
- Problème de biodisponibilité (exemple : voie nasale n'entraînant pas d'effet systémique).
- Restriction de substance (exemple : la warfarine est la seule substance concernée dans les IM impliquant les anticoagulants).

- Indication non éligible (exemple : pas d'IM entre les bêta-bloquants dont l'indication n'est pas l'insuffisance cardiaque et les antiarythmiques de classe I).

Une première liste de médicaments commercialisés en 2017 a été établie à partir des données disponibles dans le répertoire des spécialités pharmaceutiques (39). Cette liste initiale a ensuite été réduite aux médicaments contenant les substances mentionnées dans les IM (sur la base de leur composition en substances actives et en excipients). Puis, un calcul combinatoire a été effectué pour créer toutes les paires de médicament dont la substance appartient soit à l'objet, soit au précipitant de l'IM. Cette liste constituait la Liste 1 de toutes les paires de médicaments théoriques potentiellement impliquées dans une IM, sans aucun filtre.

Enfin cette Liste 1 a été réduite en fonction des différents filtres contextuels applicables pour chaque IM. Cette liste finale a été considérée comme la liste de référence des paires de médicaments éligibles.

2. Processus d'extraction des données de l'EDS

Les médicaments prescrits électroniquement sur la période du premier janvier 2012 au six octobre 2022 ont été extraits de l'EDS et identifiés par leur code CIP (Code Identifiant de Présentation, délivré lors de l'autorisation de mise sur le marché). Une correspondance entre le code CIP et le nom de la substance a été réalisée afin de décrire les vingt couples de substances les plus souvent détectés dans les IM. Une IM n'était considérée que si les deux médicaments impliqués coexistaient dans la même ordonnance.

3. Analyse

Le nombre d'ordonnances a été calculé sur l'ensemble de la période d'étude et utilisé comme dénominateur pour le calcul de prévalence. Pour chaque ordonnance, toutes les paires de médicaments ont été générées et comparées à la Liste 1 des paires de médicaments sans filtre. Seules les ordonnances contenant au moins deux médicaments d'un couple impliqué dans une IM ont été retenues et leur nombre a été calculé. Le nombre d'ordonnance avec IM a ensuite été calculé en appliquant cette fois les filtres contextuels et a été utilisé au numérateur du calcul de prévalence. La prévalence de patients exposés aux IM a été calculée en divisant le nombre de patients ayant reçu au moins une prescription avec une IM par le nombre total de patients ayant reçu au moins une prescription médicamenteuse. Le pourcentage de faux positifs a été défini comme le nombre de paires de médicaments faussement détectées sur l'ensemble des paires détectées.

Résultats

1. Description de la population.

Pendant la période d'étude, 89 522 patients ayant reçu au moins une prescription médicamenteuse ont été enregistrés. Le tableau 1 présente les caractéristiques générales de la population étudiée. L'âge médian au moment de la consultation était de 44 ans. La moitié des individus se situaient dans la tranche d'âge entre 23 et 64 ans, avec une proportion équivalente de femmes et d'hommes. Au total, 4 161 256 médicaments ont été analysés portant sur 1 144 906 ordonnances.

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population ayant reçu au moins une prescription médicamenteuse entre 2012 et 2022, dans la base de données PRIMEGE Normandie.

Caractéristiques	n
Nombre total de patients ayant reçu au moins une prescription	89 522
Nombre de femmes	44 963 (50,2%)
Nombre d'hommes	44 559 (40,8%)
Age médian [q25-q75] au moment de la consultation	44 ans [23-64]
Age moyen $\pm \sigma$ au moment de la consultation	43,3 ans \pm 25,5
Nombre total d'ordonnances	1 144 906
Nombre total de médicaments	4 161 256
Nombre moyen de consultations/patient/an $\pm \sigma$	3,22 \pm 2,07
Nombre moyen de médicaments/ordonnance $\pm \sigma$	3.63 \pm 3.21

2. Analyse des interactions

Nous avons détecté un total de 4 684 IM réparties sur 4 289 ordonnances. Cela représente 0.37% des ordonnances qui contiennent au moins une IM contre-indiquée. La Figure 1 montre la répartition annuelle des ordonnances avec et sans IM sur toute la période d'étude.

Parmi les patients ayant reçu au moins une prescription de médicament, 1.37% ont reçu une ordonnance avec au moins une IM contre-indiquée. L'âge médian de ces patients était de 62 ans et la moitié de l'effectif se situait dans la tranche d'âge entre 46 et 75 ans. Ils avaient en moyenne près de cinq médicaments par ordonnance. Le Tableau 2 décrit les caractéristiques générales de la population concernée par les IM contre-indiquées.

Figure 1 : Répartition annuelle du nombre d'ordonnances avec et sans IM contre-indiquée entre 2012 et 2022, dans la base de données PRIMEGE Normandie.

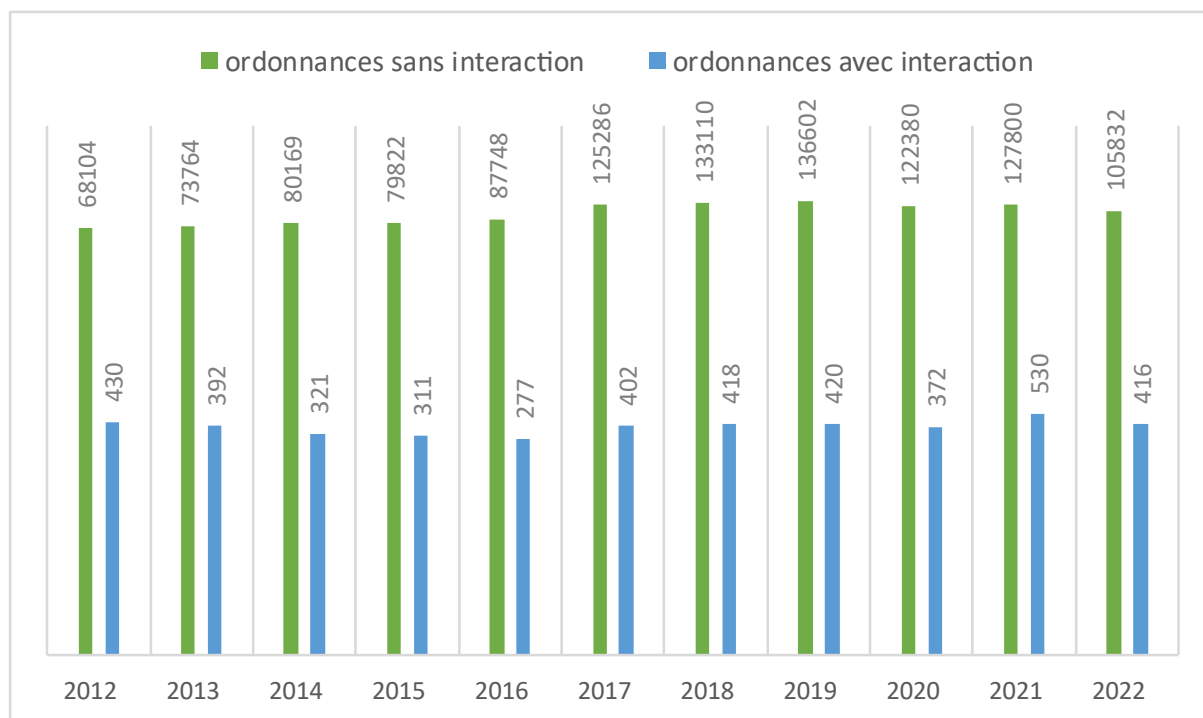


Tableau 2 : Caractéristiques générales de la population concernée par les IM contre-indiquées entre 2012 et 2022, dans la base de données PRIMEGE Normandie.

Caractéristiques	n
Nombre total de patients ayant reçu une prescription avec au moins une IM	1233
Nombre de femmes	630 (51.1%)
Nombre d'hommes	603 (48.9%)
Age médian [q25-q75] au moment de la consultation	62 ans [46-75]
Age moyen $\pm \sigma$ au moment de la consultation	58.02 ans \pm 21.96
Nombre moyen de médicaments/ordonnance $\pm \sigma$	4.96 \pm 2.60

3. Description des 20 couples de substances les plus souvent détectés dans les IM

Les résultats montrent que les couples figurant dans ce classement représentent 82% du total des couples détectés dans une IM. Les trois premiers couples les plus fréquemment retrouvés sont responsables de presque la moitié de toutes les IM. Le couple Flécaïnide + Bisoprolol est le plus souvent impliqué, retrouvé dans près d'un quart des cas. Il est suivi par les associations Potassium + Spironolactone (19.87 %) et Hydroxyzine + Escitalopram (4.33%). Le Tableau 3 présente le classement des 20 couples de substances les plus souvent détectés dans les IM.

Tableau 3 : Classement des 20 couples de substances les plus souvent détectés dans les IM contre-indiquées entre 2012 et 2022, dans la base PRIMEGE Normandie.

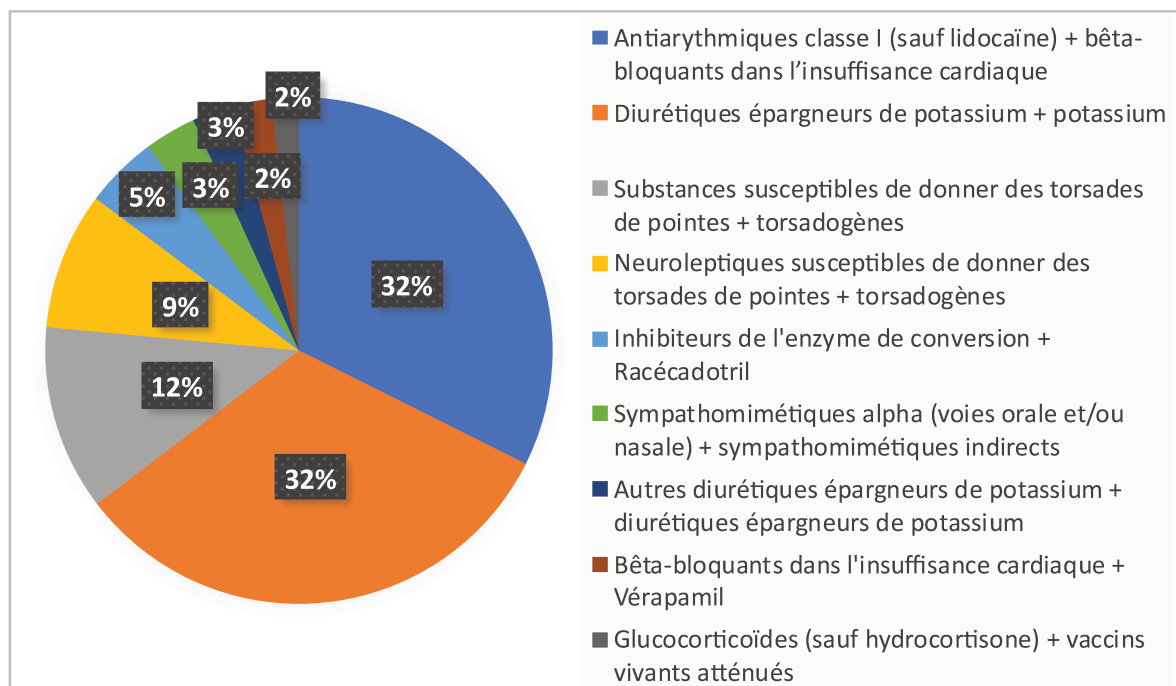
Couple de substances	n(%) (Total = 4684)	Libellé de l'interaction
Flécaïnide + Bisoprolol	1094 (23.35%)	Antiarythmiques classe I (sauf lidocaïne) + bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque
Spironolactone + Potassium	931 (19.87%)	Diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés) + potassium
Hydroxyzine + Escitalopram	203 (4.33%)	Substances susceptibles de donner des torsades de pointes + torsadogènes (sauf arsénieux, antiparasitaires, neuroleptiques, méthadone...)
Amiloride + Potassium	198 (4.23%)	Diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés) + potassium
Flécaïnide + Nebivolol	155 (3.31%)	Antiarythmiques classe I (sauf lidocaïne) + bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque
Cyamémazine + Hydroxyzine	128 (2.73%)	Neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes + substances susceptibles de donner des torsades de pointes
Pseudoéphédrine + Naphazoline	127 (2.71%)	Sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale) + sympathomimétiques indirects
Cyamémazine + Escitalopram	125 (2.67%)	Neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes + substances susceptibles de donner des torsades de pointes
Eplérone + Potassium	115 (2.45%)	Diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés) + potassium
Racécadotril + Ramipril	102 (2.17%)	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion + Racécadotril.
Vérapamil + Bisoprolol	95 (2.03%)	Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque + Vérapamil.
Cyamémazine + Citalopram	85 (1.81%)	Neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes + substances susceptibles de donner des torsades de pointes
Racécadotril + Périndopril	77 (1.64%)	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion + Racécadotril.

Sotalol + Escitalopram	69 (1.47%)	Substances susceptibles de donner des torsades de pointes + torsadogènes (sauf arsénieux, antiparasitaires, neuroleptiques, méthadone...)
Béthamétasone + Virus des oreillons	67 (1.43%)	Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone) + vaccins vivants atténués
Amiodarone + Escitalopram	64 (1.36%)	Substances susceptibles de donner des torsades de pointes + torsadogènes (sauf arsénieux, antiparasitaires, neuroleptiques, méthadone...)
Hydroxyzine + Dompéridone	62 (1.32%)	Substances susceptibles de donner des torsades de pointes + torsadogènes (sauf arsénieux, antiparasitaires, neuroleptiques, méthadone...)
Hydroxyzine + Citalopram	58 (1.23%)	Substances susceptibles de donner des torsades de pointes + torsadogènes (sauf arsénieux, antiparasitaires, neuroleptiques, méthadone...)
Spironolactone + Triamtérene	52 (1.11%)	Autres diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés) + diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés)
Spironolactone + Amiloride	49 (1.04%)	Autres diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés) + diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés)

En considérant ces 20 couples par leur libellé d'IM, les associations antiarythmiques de classe I + bêta-bloquants de l'insuffisance cardiaque et diurétiques épargneurs de potassium + potassium sont prédominantes (64%). Elles sont suivies par l'association de substances torsadogènes (impliquant ou non un neuroleptique) qui représentent 21% du classement. La Figure 2 montre la répartition par libellé d'interaction dans le classement des 20 couples de substances les plus souvent détectés dans les IM. Dans les associations entre diurétiques épargneurs de potassium et potassium, 373 détections sont liées au potassium présent comme excipient dans la formule de laxatifs (Movicol®, Transipeg®).

En ce qui concerne le risque de torsade de pointe, l'hydroxyzine est la substance la plus souvent impliquée, suivie des Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) (Citalopram et Escitalopram) et du Dompéridone. Le Cyamémazine est le neuroleptique le plus souvent impliqué dans les associations à risque de torsade de pointe.

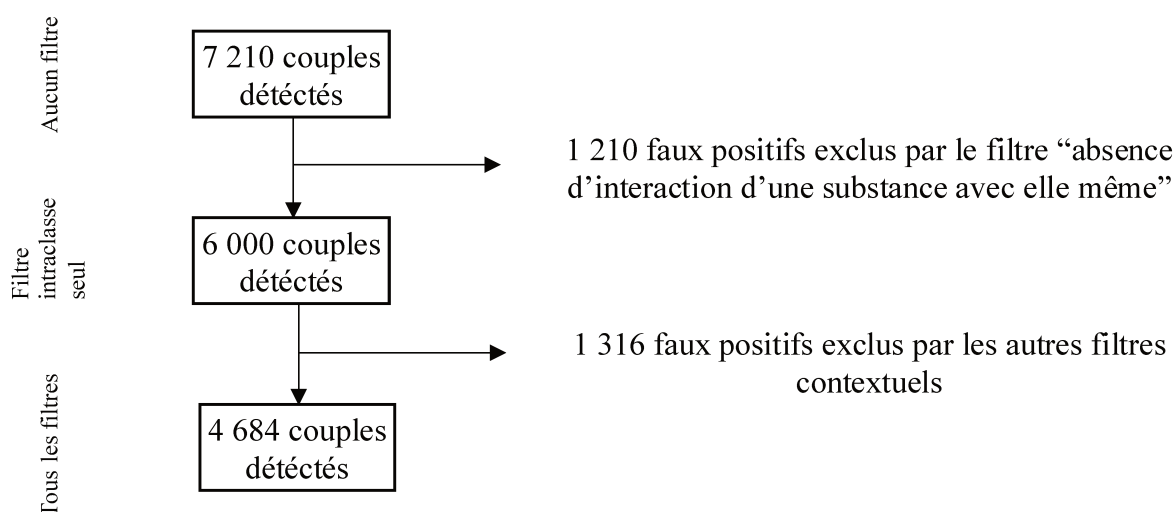
Figure 2 : Répartition par libellé d'interaction dans le classement des 20 couples de substances les plus souvent détectés dans les IM contre-indiquées, entre 2012 et 2022 dans la base PRIMEGE Normandie.



4. Impact de la méthode contextualisée sur la détection de faux positifs

En appliquant cette méthode contextualisée, un total de 2 526 couples de faux positifs a été éliminé. Cela représente 35% de l'ensemble des couples théoriques détectés initialement sans aucun filtre. Le filtre « intraclasse », a éliminé à lui seul, presque la moitié de tous les faux positifs (16.8%). La Figure 3 montre le diagramme de flux des couples détectés avant et après l'application des filtres contextuels.

Figure 3 : Diagramme de flux des couples détectés avant et après application des filtres contextuels



Discussion

1. Résultats principaux

Dans cette étude, l'analyse des prescriptions de 39 médecins généralistes de Normandie entre 2012 et 2022, a montré que 0.37 % des ordonnances contenaient des IM contre-indiquées. Parmi les patients ayant reçu au moins une prescription de médicament, 1.37% d'entre eux étaient exposés à des IM contre-indiquées.

Les associations les plus souvent impliquées concernaient les antiarythmiques de classe 1 avec les Bêta-bloquants de l'insuffisance cardiaque, les diurétiques épargneurs de potassium avec du potassium et les associations de deux substances torsadogènes.

Sur l'ensemble des couples théoriques détectés sans filtre, 35% de faux positifs ont été éliminés par la méthode contextualisée.

2. Une prévalence faible des IM contre-indiquées

Notre travail montre que dans l'échantillon de médecins généralistes étudié, la survenue potentielle d'IM contre-indiquées est relativement faible. Cependant, en extrapolant ces résultats à l'ensemble des ordonnances délivrées, cela représente un nombre considérable de prescriptions et de patients concernés. Nos résultats sont cohérents avec deux études françaises qui ont étudié les IM en ambulatoire, à partir des données de remboursement de la sécurité sociale. La première étude, menée sur le premier trimestre de 1999, a analysé plus de cinq millions d'ordonnances et trouvé des IM contre-indiquées dans 0.28 % d'entre elles. (19).

La deuxième étude, menée entre 2010 et 2015, a analysé près de 7 millions d'ordonnances et a détecté des IM contre-indiquées dans 0.20% d'entre elles (18). En Finlande et en Slovénie, deux études retrouvaient respectivement 0.45% et 0.50% d'ordonnances contenant une IM du plus haut niveau de sévérité. La comparaison doit cependant rester prudente du fait de l'utilisation d'un référentiel différent (32,33).

La prévalence de patients exposés aux IM varie considérablement dans la littérature, en fonction du référentiel choisi pour définir les IM et leur sévérité, ainsi que de la population étudiée. Plusieurs études internationales estiment qu'entre 0.21% et 9.1% de la population générale est exposée à des IM cliniquement significatives (21,22,30,31,33). Dans les populations âgées ou avec polypharmacie, deux études estiment que cette proportion s'élève à 33% et 47.4% (12,23). Les différences dans les habitudes de prescription et les bases de remboursement des médicaments entre les pays contribuent également aux variations des résultats.

3. Des associations qui méritent une attention particulière

Comme plusieurs études le suggèrent, les médicaments cardio-vasculaires sont les plus fréquemment impliqués dans les IM potentielles (notamment les antiarythmiques et diurétiques) (12,23,31). Dans leur description des 20 couples de substances les plus souvent impliqués, Létinier et al décrivaient des résultats comparables aux nôtres. Ils retrouvaient une nette prédominance des associations entre antiarythmiques et bêtabloquants (>50%) et observaient également une forte prévalence d'associations de substances torsadogènes (18).

Par leur caractère évitable du fait d'alternatives possibles, les associations entre substances torsadogènes requièrent une attention particulière. Ces traitements exposent à des risques graves de troubles du rythme cardiaque par allongement de l'espace QT, pouvant mener à la mort subite du patient. L'hydroxyzine, antihistaminique utilisé dans l'anxiété légère et les insomnies d'endormissement, est la substance la plus souvent mise en cause dans nos résultats. Si son association avec les antidépresseurs ISRS (Escitalopram, Citalopram) peut avoir du sens pour la prise en charge de patients anxiodépressifs, il n'existe aucune recommandation spécifique préconisant leur association. Si toutefois le prescripteur jugeait cette association cliniquement pertinente, il conviendrait au minimum de réaliser une surveillance étroite et régulière de l'électrocardiogramme. Dans le cas contraire, une alternative à l'hydroxyzine devrait être privilégiée pour traiter l'anxiété ou les troubles du sommeil. Le Dompéridone, utilisé comme traitement symptomatique des nausées et vomissements de l'adulte, présente les mêmes risques et son utilisation devrait être évitée lorsque le patient est déjà traité par un autre médicament torsadogène. La prévalence élevée de ces associations souligne la nécessité de sensibiliser les cliniciens qui peuvent ignorer ou sous-estimer le risque associé à ces prescriptions.

Les associations entre Pseudoéphédrine et Naphazoline (Rhinadvil Rhume® et Derinox®) exposent à un risque de vasoconstriction et de poussée hypertensive pouvant mener à des accidents cardiovasculaires ou cérébro-vasculaires. Bien que ces traitements soient indiqués pour soulager les symptômes du rhume, il convient de remettre en cause leur utilité compte tenu de la balance bénéfique/risque, d'autant plus que de nombreuses alternatives sont disponibles. Cela suggère un probable manque de connaissance ou manque de considération des prescripteurs à l'égard de l'importance des risques associés.

4. Importance du contexte lié au médicament

Le protocole ReMIAMes a été utilisé pour assurer une mesure fiable et reproductible de la fréquence des IM sur des données de vie réelle (38). Les résultats obtenus suggèrent que l'approche contextualisée permet de détecter les IM avec une meilleure précision en corrigeant un taux important de faux positifs. L'étude ReMIAMes a obtenu un résultat de faux positifs corrigés supérieur (46%) après prise en compte du contexte lié au médicament (36). Cette différence peut être expliquée par le fait que cette étude portait sur des prescriptions en milieu hospitalier. Par ailleurs, le filtre « intraclasse » comptait pour un taux de faux positifs comparable, qui s'élevait à 16%.

En tenant compte des substances contenues dans les excipients à effet notoire, il a été possible d'identifier des IM entre des diurétiques épargneurs de potassium et du potassium présent dans la formule de certains laxatifs (Movicol® et Transipeg®). Cela souligne un éventuel manque de connaissances des prescripteurs concernant les excipients de ces laxatifs.

5. Importance du contexte lié au patient

Notre étude a montré que le contexte lié au médicament joue un rôle important dans la détection des IM, mais il faut également considérer le contexte lié au patient, qui n'a pas été pris en compte dans notre analyse. L'étude de la méthode ReMIAMes en contexte hospitalier estimait que la prise en compte du contexte du patient pourrait permettre d'éliminer jusqu'à 29 % de faux positifs supplémentaires (36).

Certaines IM parmi les plus prévalentes dans nos résultats sont contre-indiquées uniquement dans des situations spécifiques. Par exemple les associations entre antiarythmiques de classe I et bêta-bloquants sont contre-indiquées uniquement en cas d'antécédent d'insuffisance cardiaque. Désormais, cette association n'est d'ailleurs plus considérée comme une contre-indication, mais comme une association déconseillée dans la dernière version du thésaurus des IM de l'ANSM (13). De même, les associations entre Racécadotril et Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont contre-indiquées seulement en cas d'antécédent d'angioœdème sous IEC. Ainsi, il faudrait effectuer une analyse approfondie des DME pour prendre en compte le contexte lié aux patients et réduire encore le nombre de faux positifs détectés.

Enfin, il semble peu probable que les nombreuses associations détectées entre diurétiques épargneurs de potassium et potassium soient liées à un manque de connaissances des prescripteurs sur les risques d'hyperkaliémie. Il est possible que certains patients reçoivent des prescriptions conditionnelles de potassium sous couvert d'une surveillance étroite de leur kaliémie ce qui n'a pas pu être évalué dans notre étude.

6. Exposition des biais et limites de l'étude

Notre référentiel pour définir les IM et les médicaments éligibles date de 2017 et n'a pas été remis à jour. Cela expose à un biais pour les ordonnances analysées à partir de 2018. En effet, toute nouvelle règle ou tout nouveau médicament commercialisé après 2017 n'est pas pris en compte dans notre analyse, ce qui peut provoquer une sous-estimation des résultats.

Pour évaluer les IM, nous avons seulement considéré les cas où les deux médicaments impliqués étaient prescrits dans la même ordonnance. Ce qui a pu conduire à une sous-estimation des résultats car nous n'avons pas pris en compte les traitements concomitants résultant de délivrances successives mais chevauchantes.

Les ordonnances manuscrites, les médicaments en vente libre, les compléments alimentaires et phytothérapies ne sont pas enregistrés dans la base de données. Cela constitue une autre limite de notre étude car leur prise en compte pourrait augmenter la prévalence d'IM.

Enfin il faut préciser que les IM trouvées dans cette étude ne sont que potentielles. Aucun lien de causalité n'a été évalué entre une IM potentielle et la survenue d'EIM.

7. Perspectives

Les systèmes d'aide à la décision (SAD) intégrés aux logiciels de prescription semblent prometteurs pour avertir les médecins des risques d'IM mais leur efficacité est pour l'instant discutée. En effet, leur exhaustivité et leur manque de pertinence clinique entraîne un excès d'alertes poussant le médecin à les ignorer la plupart du temps (40). Ce phénomène, appelé "alert fatigue", peut conduire le clinicien à réagir de façon inappropriée, même face aux alertes les plus pertinentes qui pourraient pourtant prévenir des risques graves pour les patients (41).

La conception d'algorithmes contextualisés est une piste d'amélioration des SAD. La considération des spécificités du patient et du médicament présentent des résultats prometteurs pour limiter le nombre d'alertes et améliorer leur prise en compte par les cliniciens (34–36,42). Toutefois, pour tenir compte du contexte lié au patient, il est nécessaire que les médecins remplissent avec rigueur les DME.

L'utilisation des données issues de plateformes telles que PRIMEGE a un potentiel important pour l'évaluation des pratiques. Ces informations pourraient être utilisées pour identifier les patients et alerter les médecins concernés par les IM potentielles, et ainsi fournir un retour personnalisé sur les prescriptions en question, en proposant d'éventuelles alternatives.

La méthodologie utilisée dans ce travail pourrait être reproduite à plus grande échelle sur des données d'EDS nationaux comme le P4DP (Platform for Data in Primary care) (43).

En identifiant les substances les plus souvent impliquées à l'échelle nationale, des recommandations de bonnes pratiques pourraient être proposées aux cliniciens pour limiter les prescriptions présentant un risque d'IM contre-indiquée. De plus, un tel travail sur un outil comme le P4DP pourrait fournir des indicateurs pertinents sur la qualité des prescriptions des médecins généralistes. Ainsi, il serait possible de mettre en place une rémunération sur objectifs de santé publique (ROSP) pour encourager les cliniciens à se saisir de cette problématique, étant donné les économies considérables que cela pourrait générer pour notre système de santé.

8. Conclusion

Il s'agit de la première étude menée en France visant à examiner les interactions médicamenteuses contre-indiquées dans les prescriptions issues d'une base de données de médecine générale. Avec plus d'un million d'ordonnances examinées sur une période de dix ans, elle constitue un travail à grande échelle. Les résultats ont montré que plus de 4000 ordonnances contenaient au moins une interaction médicamenteuse contre-indiquée, soulignant ainsi l'importance de la qualité des prescriptions pour les médecins généralistes.

Une attention particulière doit être portée aux médicaments cardiovasculaires et torsadogènes qui sont les plus fréquemment impliqués.

La prise en compte du contexte lié au médicament et au patient permet une mesure plus précise des interactions médicamenteuse et semble être prometteuse pour améliorer les systèmes d'aide à la prescription.

Références

1. Médicaments après 65 ans : effets indésirables fréquents [Internet]. [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/medicaments-et-situation-de-vie/iatrogenie-medicamenteuse>
2. Peyriere H, Cassan S, Floutard E, Riviere S, Blayac JP, Hillaire-Buys D, et al. Adverse drug events associated with hospital admission. *Ann Pharmacother.* janv 2003;37(1):5-11.
3. Olivier P, Bertrand L, Tubery M, Lauque D, Montastruc JL, 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.
4. Al Hamid A, Ghaleb M, Aljadhey H, Aslanpour Z. A systematic review of hospitalization resulting from medicine-related problems in adult patients. *Br J Clin Pharmacol.* août 2014;78(2):202-17.
5. Angamo MT, Chalmers L, Curtain CM, Bereznicki LRE. Adverse-Drug-Reaction-Related Hospitalisations in Developed and Developing Countries: A Review of Prevalence and Contributing Factors. *Drug Saf.* sept 2016;39(9):847-57.
6. Aspinall SL, Vu M, Moore V, Jiang R, Au A, Bounthavong M, et al. Estimated Costs of Severe Adverse Drug Reactions Resulting in Hospitalization in the Veterans Health Administration. *JAMA Netw Open.* 1 févr 2022;5(2):e2147909.
7. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf.* mai 2015;38(5):437-53.
8. Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. *J Am Pharm Assoc Wash DC* 1996. 2001;41(2):192-9.
9. Laroche ML, Gautier S, Polard E, Rabier MB, Chouchana L, Lebrun-Vignes B, et al. Incidence and preventability of hospital admissions for adverse drug reactions in France: A prospective observational study (IATROSTAT). *Br J Clin Pharmacol.* janv 2023;89(1):390-400.
10. Tissot M, Valnet-Rabier MB, Stalder T, Limat S, Davani S, Nerich V. Epidemiology and economic burden of « serious » adverse drug reactions: Real-world evidence research based on pharmacovigilance data. *Therapie.* 2022;77(3):291-300.
11. Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf.* janv 2012;11(1):83-94.

12. Obreli Neto PR, Nobili A, Marusic S, Pilger D, Guidoni CM, Baldoni A de O, et al. Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in the elderly: a cross-sectional study in the brazilian primary public health system. *J Pharm Pharm Sci Publ Can Soc Pharm Sci Soc Can Sci Pharm*. 2012;15(2):344-54.
13. Thésaurus des interactions médicamenteuses - ANSM [Internet]. [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>
14. McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother*. sept 2002;36(9):1331-6.
15. M O. Frequency and nature of drug-drug interactions in a Swiss primary and secondary acute care hospital. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2 oct 2012 [cité 17 févr 2023];142. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22327947/>
16. Bénard-Larivière A, Miremont-Salamé G, Pérault-Pochat MC, Noize P, Haramburu F, EMIR Study Group on behalf of the French network of pharmacovigilance centres. Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: the EMIR study. *Fundam Clin Pharmacol*. févr 2015;29(1):106-11.
17. 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*. mai 2014;23(5):489-97.
18. Létinier L, Cossin S, Mansiaux Y, Arnaud M, Salvo F, Bezin J, et al. Risk of Drug-Drug Interactions in Out-Hospital Drug Dispensings in France: Results From the DRUG-Drug Interaction Prevalence Study. *Front Pharmacol*. 2019;10:265.
19. Guédon-Moreau L, Ducrocq D, Duc MF, Quieureux Y, L'Hôte C, Deligne J, et al. Absolute contraindications in relation to potential drug interactions in outpatient prescriptions: analysis of the first five million prescriptions in 1999. *Eur J Clin Pharmacol*. févr 2004;59(12):899-904.
20. Souty C, Launay T, Steichen O, Conte C, Turbelin C, Sarazin M, et al. Use of the French healthcare insurance database to estimate the prevalence of exposure to potential drug-drug interactions. *Eur J Clin Pharmacol*. déc 2020;76(12):1675-82.
21. Gagne JJ, Maio V, Rabinowitz C. Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in Regione Emilia-Romagna, Italy. *J Clin Pharm Ther*. avr 2008;33(2):141-51.
22. Tragni E, Casula M, Pieri V, Favato G, Marcobelli A, Trotta MG, et al. Prevalence of the prescription of potentially interacting drugs. *PloS One*. 2013;8(10):e78827.

23. Nikolic B, Jankovic S, Stojanov O, Popovic J. Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions. *Open Med.* 1 avr 2014;9(2):348-56.
24. Medication safety in polypharmacy: technical report [Internet]. [cité 12 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-UHC-SDS-2019.11>
25. Hovstadius B, Hovstadius K, Astrand B, Petersson G. Increasing polypharmacy - an individual-based study of the Swedish population 2005-2008. *BMC Clin Pharmacol.* 2 déc 2010;10:16.
26. Hernández-Rodríguez MÁ, Sempere-Verdú E, Vicens-Caldentey C, González-Rubio F, Miguel-García F, Palop-Larrea V, et al. Evolution of polypharmacy in a spanish population (2005-2015): A database study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* avr 2020;29(4):433-43.
27. Guillot J, Maumus-Robert S, Pariente A, Bezin J. Chronic polypharmacy at all age: A population-based drug utilization study. *Fundam Clin Pharmacol.* avr 2022;36(2):405-13.
28. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet.* 17 oct 2020;396(10258):1204-22.
29. Darmon D, Belhassen M, Quien S, Langlois C, Staccini P, Letrilliart L. [Factors associated with drug prescription in general practice: a multicenter cross-sectional study]. *Sante Publique Vandoeuvre--Nancy Fr.* 2015;27(3):353-62.
30. Aparasu R, Baer R, Aparasu A. Clinically important potential drug-drug interactions in outpatient settings. *Res Soc Adm Pharm RSAP.* déc 2007;3(4):426-37.
31. Magro L, Conforti A, Del Zotti F, Leone R, Iorio ML, Meneghelli I, et al. Identification of severe potential drug-drug interactions using an Italian general-practitioner database. *Eur J Clin Pharmacol.* mars 2008;64(3):303-9.
32. 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.* 2016;12(4):559-68.
33. Jazbar J, Locatelli I, Horvat N, Kos M. Clinically relevant potential drug-drug interactions among outpatients: A nationwide database study. *Res Soc Adm Pharm RSAP.* juin 2018;14(6):572-80.
34. Horn J, Ueng S. The Effect of Patient-Specific Drug-Drug Interaction Alerting on the Frequency of Alerts: A Pilot Study. *Ann Pharmacother.* nov 2019;53(11):1087-92.
35. Chou E, Boyce RD, Balkan B, Subbian V, Romero A, Hansten PD, et al. Designing and evaluating contextualized drug–drug interaction algorithms. *JAMIA Open.* 19 mars 2021;4(1):ooab023.

36. Lelong R, Dahamna B, Berthelot H, Duville W, Letord C, Grosjean J, et al. When Context Matters for Credible Measurement of Drug-Drug Interactions Based on Real-World Data. *Stud Health Technol Inform.* 25 mai 2022;294:38-42.
37. Lacroix-Hugues V, Darmon D, Pradier C, Staccini P. Creation of the First French Database in Primary Care Using the ICPC2: Feasibility Study. *Stud Health Technol Inform.* 2017;245:462-6.
38. Duclos C, Griffon N, Daniel C, Bouzillé G, Delamarre D, Darmoni S, et al. Reliability of Drug-Drug Interaction Measurement on Real-Word Data: The ReMIAMes Project. *Stud Health Technol Inform.* 25 mai 2022;294:151-2.
39. Autorisation - Accueil [Internet]. [cité 19 mars 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/>
40. Wright A, McEvoy DS, Aaron S, McCoy AB, Amato MG, Kim H, et al. Structured override reasons for drug-drug interaction alerts in electronic health records. *J Am Med Inform Assoc JAMIA.* 1 oct 2019;26(10):934-42.
41. Edrees H, Amato MG, Wong A, Seger DL, Bates DW. High-priority drug-drug interaction clinical decision support overrides in a newly implemented commercial computerized provider order-entry system: Override appropriateness and adverse drug events. *J Am Med Inform Assoc JAMIA.* 1 juin 2020;27(6):893-900.
42. Wasylewicz ATM, van de Burgt BWM, Manten T, Kerskes M, Compagner WN, Korsten EHM, et al. Contextualized Drug-Drug Interaction Management Improves Clinical Utility Compared With Basic Drug-Drug Interaction Management in Hospitalized Patients. *Clin Pharmacol Ther.* août 2022;112(2):382-90.
43. Lancement de l'entrepôt national de données de médecine de ville [Internet]. Health Data Hub. [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.health-data-hub.fr/actualites/lancement-de-lentrepot-national-de-donnees-de-medecine-de-ville>

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.

Résumé

Introduction : Les effets indésirables des médicaments (EIM) représentent un problème de santé publique responsable de conséquences graves pour les patients. Les interactions médicamenteuses (IM) sont l'une des principales causes évitables d'EIM. L'augmentation de la polypharmacie liée au vieillissement de la population et à la prévalence croissante des maladies chroniques souligne l'importance de la qualité des prescriptions pour les médecins généralistes. Dans la littérature, la plupart des études sur les IM ont analysé des prescriptions hospitalières, mais les données en soins primaires sont limitées.

Objectifs : L'objectif principal est de décrire les prescriptions d'une base de données de médecins généralistes afin de déterminer la prévalence des IM contre-indiquées.

Les objectifs secondaires sont d'établir les 20 couples de substances les plus souvent détectés dans la survenue d'IM contre-indiquées et de quantifier les faux positifs en utilisant la méthode contextualisée de mesure des IM contre-indiquées.

Matériel et méthode : Nous avons mené une étude épidémiologique, descriptive et rétrospective en utilisant les données cliniques de l'entrepôt de données de santé PRIMEGE Normandie. Plus d'un million d'ordonnances ont été analysées entre 2012 et 2022. L'analyse des données a suivi le protocole ReMIAMes qui permet une mesure contextualisée des IM.

Résultats : 0.37 % des ordonnances contenaient au moins un IM contre-indiquées et 1.37% des patients ayant reçu au moins une prescription étaient exposés à une IM contre-indiquée.

Les associations les plus souvent impliquées concernaient les antiarythmiques de classe 1 avec les Bêta-bloquants de l'insuffisance cardiaque, les diurétiques épargneurs de potassium avec du potassium et les associations de deux substances torsadogènes. Un taux de 35% de faux positifs a été éliminé par la méthode contextualisée.

Conclusion : Une attention particulière doit être portée aux médicaments cardiovasculaires et torsadogènes qui sont les plus fréquemment impliqués. La considération du contexte lié au médicament permet une mesure plus précise des IM contre-indiquées.

Mots-clés : Interaction médicamenteuse, médecine générale, prévalence, contexte