

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 09

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES  
DES GRANDES CLASSES THERAPEUTIQUES  
ET EXEMPLES DE CAS CLINIQUES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : .....

PAR

Mr. Mohammed Amine DAOUDI

*Né le 12 Octobre 1992 à Rabat*

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

**MOTS CLES :** Interaction médicamenteuse – Interaction pharmacocinétique –  
Interaction pharmacodynamique – Ordonnance – Officine.

JURY

Mr. R. EL MOUSSAOUI

Professeur d'Anesthésie Réanimation

PRESIDENT

Mr. J. EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

RAPPORTEUR

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Mr. R. NEJJARI

Professeur de Pharmacognosie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



**ADMINISTRATION :**

**Doyen** : Professeur Mohamed ADNAOUI  
**Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS**

**ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <b><u>Clinique Royale</u></b>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

### Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation

### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOU DA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV  
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOU DA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA  
Gynécologie Obstétrique



Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie



### Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

### Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*

Gastro-Entérologie  
Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie  
Cardiologie

### Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.  
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne



### Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Neurologie

## Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

## Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSE Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBABH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie



## Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale

Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid

Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie



Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najja

Pédiatrie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

### Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Saïd\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saïda\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

### Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie



Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
 Pr. AMHAJJI Larbi\*  
 Pr. AOUI Sarra  
 Pr. BAITE Abdelouahed\*  
 Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
 Pr. BENZIANE Hamid\*  
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
 Pr. ELABSI Mohamed  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GHARIB Noureddine  
 Pr. HADADI Khalid\*  
 Pr. ICHOU Mohamed\*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LALAOU SALIM Jaafar\*  
 Pr. LOUZI Lhousain\*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MAHI Mohamed\*  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. MRABET Mustapha\*  
 Pr. MRANI Saad\*  
 Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 Pr. RABHI Monsef\*  
 Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
 Pr. SIFAT Hassan\*  
 Pr. TABERKANET Mustafa\*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour\*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
 Pr TAHIRI My El Hassan\*

Chirurgie générale  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**  
 Biochimie-chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Anesthésie réanimation  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Radiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologique  
 Médecine préventive santé publique et hygiène  
 Virologie  
 Biochimie-chimie  
 Médecine interne  
 Radiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale

## **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

## **PROFESSEURS AGREGES :**

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédique  
Hématologie biologique  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
ORL  
Microbiologie  
Médecine aéronautique  
Biochimie chimie  
Radiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice  
Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Anatomie pathologique

### Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

### Février 2013

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
0.  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique



Pr. EL JOUDI Rachid\*  
 Pr. EL KABABRI Maria  
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
 Pr. EL KHLOUFI Samir  
 Pr. EL KORAICHI Alae  
 Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
 Pr. ERRGUIG Laila  
 Pr. FIKRI Meryim  
 Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed\*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houda  
 Pr. OUKABLI Mohamed\*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim\*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan\*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali\*

Toxicologie  
 Pédiatrie  
 Anatomie Pathologie  
 Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Physiologie  
 Radiologie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie

### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
 Pr. GHOUNDALE Omar\*  
 Pr. ZYANI Mohammad\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Urologie  
 Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**



## MARS 2014

ACHIR ABDELLAH  
BENCHAKROUN MOHAMMED  
BOUCHIKH MOHAMMED  
EL KABBAJ DRISS  
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA  
HARDIZI HOUYAM  
HASSANI AMALE  
HERRAK LAILA  
JANANE ABDELLA TIF  
JEAIDI ANASS  
KOUACH JAOUAD  
LEMNOUER ABDELHAY  
MAKRAM SANAA  
OULAHYANE RACHID  
RHISSASSI MOHAMED JMFAR  
SABRY MOHAMED  
SEKKACH YOUSSEF  
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

**\*Enseignants Militaires**

## DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'  
AIT BOUGHIMA FADILA  
BEKKALI HICHAM  
BENAZZOU SALMA  
BOUABDELLAH MOUNYA  
BOUCHRIK MOURAD  
DERRAJI SOUFIANE  
DOBLALI TAOUFIK  
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI  
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM  
EL MARJANY MOHAMMED  
FEJJAL NAWFAL  
JAHIDI MOHAMED  
LAKHAL ZOUHAIR  
OUDGHIRI NEZHA  
Rami Mohamed  
SABIR MARIA  
SBAI IDRISSE KARIM

**\*Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Génécologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



## AOUT 2015

Meziane meryem  
Tahri latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

## JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE  
EL ASRI FOUAD  
ERRAMI NOUREDDINE  
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

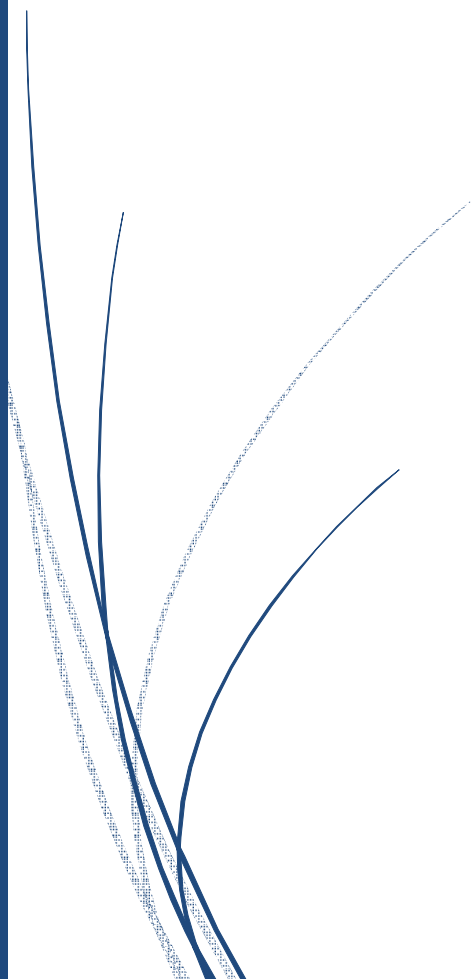
Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 14/12/2016 par le  
Service des Ressources Humaines





# *DEDICACES*



 *Je dédie cette thèse à ...* 

*A ma très chère mère*

*Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.*

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

*A mon très cher père*

*Tu es pour moi l'homme idéal, l'exemple que j'admire, pour toutes les peines et les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.*

*Ce travail ne saurait exprimer mon amour filial, mon respect et ma profonde reconnaissance.*

*Aucune expression, ni aucune dédicace ne pourrait exprimer ce que tu représentes dans ma vie, mais j'espère que tu trouveras ici dans ce modeste travail le fruit de tant de sacrifices.*

*Que Dieu te protège et t'accorde santé, longue vie et bonheur.*

*A ma très chère sœur Salma ;  
son mari Achraf Nejjar*

*Votre soutien, votre amour et vos encouragements ont été pour moi  
d'un grand réconfort.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon amour et mon  
affection indéfectible.*

*Qu'ALLAH vous protège et vous accorde santé, bonheur et  
prospérité.*

*A ma grand-mère maternel*

*A la mémoire de mon grand-père maternel*

*A la mémoire de mes grands parents paternels,*

*A mes tantes et mes oncles*

*A mes cousins et cousines*

*A tous les membres de ma famille, petits et grands*

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection  
la plus sincère.*

*A mes amis(es)*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et sœurs et des amis sur qui je peux compter.*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*A toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce  
travail*

*A tous ceux à qui je pense et que j'ai omis de citer.*



# *Remerciements*



*A notre maître et président de thèse*

*Monsieur le professeur Rachid EL MOUSSAOUI*

*Professeur d'Anesthésie-réanimation*

*Vous avez bien voulu nous faire honneur en acceptant de présider le Jury de cette thèse.*

*Vos qualités humaines et professionnelles sont pour nous un exemple à suivre.*

*Soyez assuré de notre vive reconnaissance et de notre profond respect.*

*A notre maître et rapporteur de thèse*  
*Monsieur le professeur Jaouad EL HARTI*  
*Professeur de Chimie thérapeutique*

*Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche d'intérêt et nous guider à chaque étape de sa réalisation.*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles.*

*Vos encouragements infatigables, votre amabilité, votre gentillesse méritent toute admiration.*

*Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.*

*A notre maître et juge de thèse*

*Monsieur le professeur Rachid NEJJARI*

*Professeur de Pharmacognosie*

*Vous avez accepté avec grande amabilité de juger cette thèse.*

*Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer  
nos sincères remerciements et notre profond respect.*

*À notre maître et juge de thèse*

*Monsieur le professeur Yassine SEKHSOUKH*

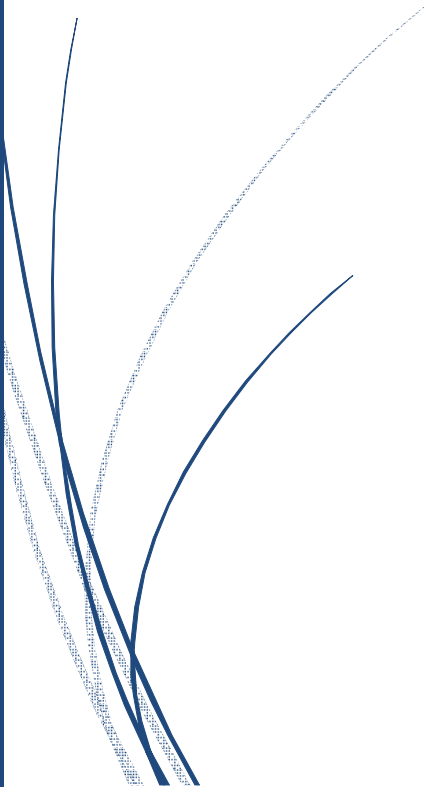
*Professeur de Microbiologie*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Veillez accepter, maître, l'expression de notre profond respect et de notre reconnaissance.*



# *LISTE DES ILLUSTRATIONS*



## Liste des figures

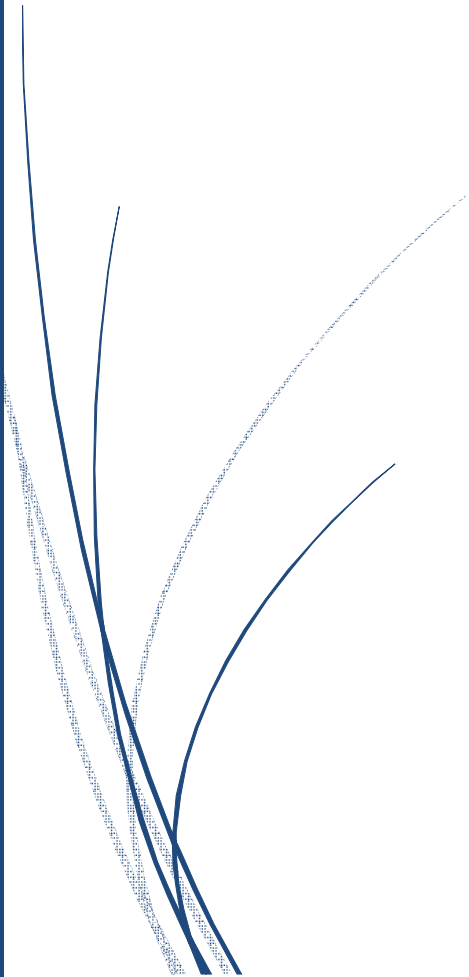
<b>Figure 1</b> : Représentation schématique du devenir d'un médicament dans l'organisme. ....	7
<b>Figure 2</b> :Phase d'absorption d'un médicament administré par voie orale. ....	9
<b>Figure 3</b> :Deux types de biotransformations, classées en Phase I et Phase II	17
<b>Figure 4</b> : Proportions relatives des médicaments utilisés en clinique et métabolisés par chacune des principales isoenzymes P450.....	19
<b>Figure 5</b> : Représentation graphique de L'âge des patients .....	43
<b>Figure 6</b> : Représentation graphique de la répartition du sexe des patients..	43

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1:</b> Médicaments ayant une forte liaison aux protéines plasmatiques.	13
<b>Tableau 2 :</b> Principaux cytochromes (CYP), principes actifs à risque interactif métabolisés par ces CYP, inhibiteurs et inducteurs .....	20
<b>Tableau 3:</b> Principaux inducteurs et inhibiteurs enzymatiques.....	26
<b>Tableau 4 :</b> Les Niveaux de gravite des interactions médicamenteuses .....	34
<b>Tableau 5 :</b> associations formellement contre indiquées interactions pharmacocinétiques.....	36
<b>Tableau 6 :</b> associations formellement contre indiquées interactions pharmacodynamiques.....	37
<b>Tableau 7 :</b> Répartition selon le Secteur d'activité.....	44
<b>Tableau 8:</b> Répartition selon La spécialité médicale.....	44
<b>Tableau 9 :</b> Présentation Des Médicaments de l'ordonnance 1 .....	49
<b>Tableaux 10 et 11 :</b> Analyse Des Médicaments de l'ordonnance 1 .....	51
<b>Tableau12 :</b> Présentation Des Médicaments de l'ordonnance 2 .....	55
<b>Tableaux 13 et 14 :</b> Analyse Des Médicaments de l'ordonnance 2 .....	57



# *SOMMAIRE*

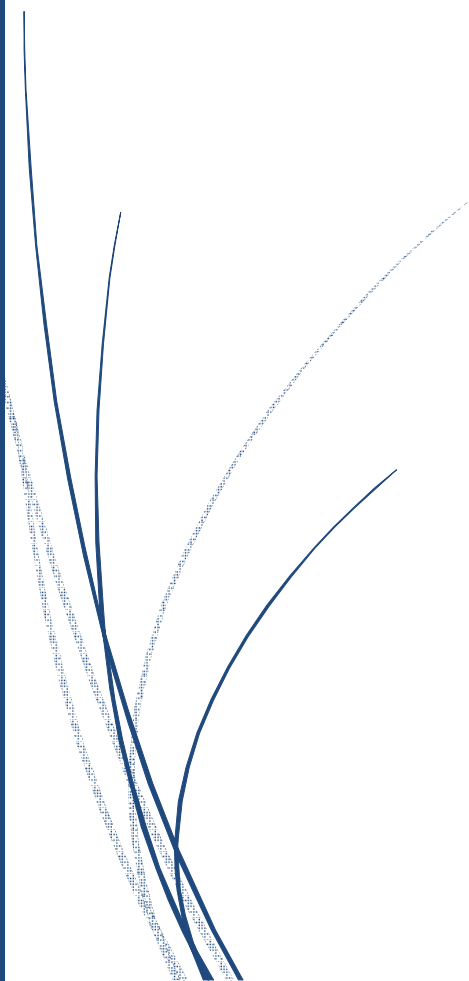


<b>INTRODUCTION GENERALE</b> .....	1
<b>PREMIERE PARTIE: PARTIE THEORIQUE</b> .....	4
1. Généralités sur les interactions médicamenteuses .....	5
1.1. Définition .....	5
1.2. Conséquences pharmacologiques des interactions médicamenteuses ....	5
2. Classification des interactions médicamenteuses .....	6
2.1 Interactions pharmacocinétiques .....	6
2.1.1 Interactions au niveau de l'absorption gastro-intestinale .....	7
2.1.2 Interactions au niveau de la distribution .....	10
2.1.3 Interactions pharmacocinétiques au cours de l'étape de métabolisation.....	14
2.1.4 Interaction au niveau de l'élimination .....	27
2.2 Interactions pharmacodynamiques .....	30
2.2.1. Associations antagonistes .....	31
2.2.2 Associations agonistes .....	32
3. Les interactions galéniques ou incompatibilités physico-chimiques .....	32
4. Niveaux de gravité des interactions médicamenteuses .....	33
5. Les situations à risque .....	35
6. Quelques associations formellement contre indiquées .....	36
7. Conséquences des interactions médicamenteuses .....	38

8. Gravité des conséquences cliniques .....	38
<b>DEUXIEME PARTIE: PARTIE PRATIQUE .....</b>	<b>40</b>
1 . Introduction.....	41
2 . Matériels et Méthodes .....	41
3. Résultats .....	42
4. Analyses et Discussions .....	47
<b>TROISIEME PARTIE: RECOMMANDATION ET CONDUITE A TENIR.....</b>	<b>58</b>
1. Prévision et détection des interactions médicamenteuses .....	59
1.1 Prévision des interactions médicamenteuses .....	59
1.2 Outils de détection des interactions médicamenteuse .....	60
1.3 Sources documentaires :.....	61
1.4 Systèmes informatisés .....	61
1.5 Intérêt et limites des systèmes informatisés .....	63
2. Conduite à tenir devant une interaction médicamenteuse .....	64
3. Responsabilités et devoirs du pharmacien .....	66
<b>CONCLUSION GENERALE.....</b>	<b>68</b>
<b>RESUMES</b>	
<b>BIBLIOGRAPHIE ET WEBOGRAPHIE</b>	



# *INTRODUCTION GENERALE*



La prévalence des interactions médicamenteuses cliniquement significatives, évaluées à partir des déclarations de pharmacovigilance, est de l'ordre de 5 à 10% .

Le pharmacien, scientifique et professionnel de la santé de par sa formation, est souvent le premier maillon de la chaîne de santé auquel font appel les citoyens; il est ainsi appelé à effectuer des actes pharmaceutiques dans l'exercice de sa profession. Parmi ces actes y figure la recherche, dans toute prescription médicale, de contre-indications et d'association dangereuse pour le patient. Le pharmacien est également tenu de découvrir les réactions internes dues à l'association médicamenteuse. C'est pour cela qu'une connaissance parfaite de ces interactions est indispensable. C'est à lui qu'incombe la responsabilité de délivrance du médicament, et il doit s'assurer que l'ordonnance que le patient présente est d'une totale innocuité ; il se doit également et essentiellement de suivre les patients en automédication. En effet, quel que soit la qualité des soins prodigués par les professionnels de santé, c'est le patient qui est impliqué et qui devra participer à bien se soigner; d'où la nécessité d'une éducation thérapeutique auprès de ce dernier. Education thérapeutique qui se trouve être au coeur des responsabilités du pharmacien, qui doit s'adapter à la socio-psychologie de chaque patient.

Au Maroc, le rôle du pharmacien en tant que conseiller, voire de « prescripteur », est d'une importance capitale. Il est un élément essentiel dans la prestation des services médicamenteux. En effet, et comme dans la plupart des pays en voie de développement, une grande partie de la population a recours au pharmacien en premier lieu, que ce soit pour une « consultation » ou un conseil.

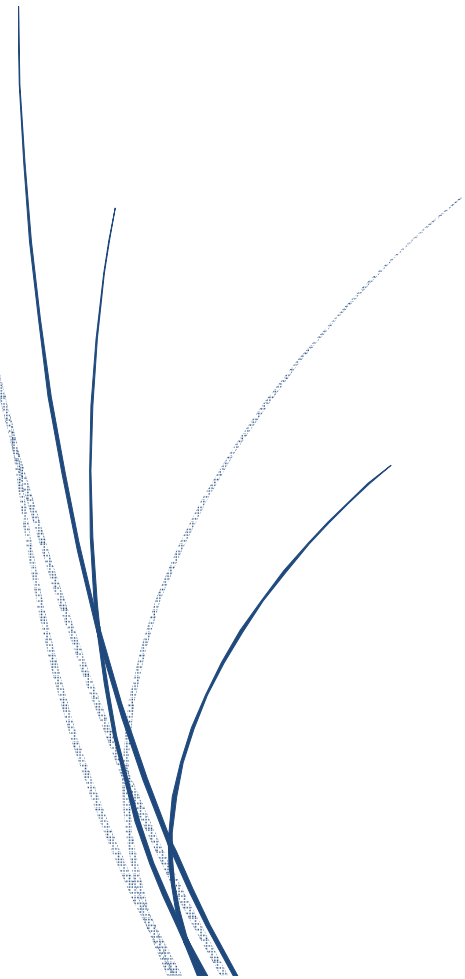
Le but de ce travail est de comprendre et donc de mieux gérer à l'officine le risque lié aux interactions médicamenteuses.

Nous décrirons dans une première partie les différents mécanismes potentiellement impliqués dans les associations médicamenteuses, Puis, à partir des cas issus de notre collecte, nous mettrons en évidence ce qui se passe réellement sur le terrain.

Enfin, nous discuterons les conséquences des interactions médicamenteuses et de la démarche à adopter en pratique quotidienne à l'officine tout en rappelant également quels sont les responsabilités et devoirs du pharmacien.



*PREMIERE PARTIE:  
PARTIE THEORIQUE*



# **1. Généralités sur les interactions médicamenteuses :**

## **1.1. Définition :**

On parle d'interaction médicamenteuse quand l'action d'un médicament dans l'organisme est modifiée par un autre médicament. Cette modification peut être recherchée pour favoriser les effets thérapeutiques, mais elle est aussi, dans bien des cas, hasardeuse et entraîne une diminution de l'efficacité du traitement voire l'apparition d'effets indésirables. [1]

## **1.2. Conséquences pharmacologiques des interactions médicamenteuses:**

L'origine de l'interaction peut être d'ordre pharmacocinétique, pharmacodynamique ou bien même les deux à la fois. Quel que soit le mécanisme entrant en jeu, les conséquences peuvent être de trois types :

- l'antagonisme : l'effet EA du médicament A est diminué ou supprimé sous l'effet EB du médicament B ou réciproquement.
- la synergie : les effets EA et EB des deux médicaments s'ajoutent totalement ou partiellement.
- la potentialisation : l'effet EA du médicament A est augmenté sous l'effet EB du médicament B de telle manière que la somme des effets EA + EB soit nettement supérieure à leur simple addition.

Les effets d'une interaction médicamenteuse s'observent généralement quand deux médicaments sont pris simultanément ou avec un intervalle de temps assez court, de quelques heures à une journée. Mais des interactions sont

possibles avec des intervalles de prise entre les deux médicaments beaucoup plus longs, de quelques jours à deux ou trois semaines. [1,2,3]

## **2. Classification des interactions médicamenteuses : [2]**

La classification des interactions médicamenteuses est établie en fonction du mécanisme d'action. On distinguera donc :

- les interactions pharmacocinétiques (effet de l'organisme sur le médicament)
- les interactions pharmacodynamiques (effet du médicament sur les organes cibles)
- les interactions galéniques ou incompatibilités physico-chimiques

### **2.1 Interactions pharmacocinétiques :**

Les interactions médicamenteuses de type pharmacocinétique sont définies par la modification du sort d'un médicament dans l'organisme (absorption, distribution, élimination) par un médicament associé.

Les interactions pharmacocinétiques se traduisent par une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques du médicament.

Ces modifications sont d'importance variable mais peuvent conduire dans les situations extrêmes à une contre-indication d'association. En termes de mécanismes, les interactions cinétiques mettent principalement en jeu les enzymes impliquées dans le métabolisme du médicament, les transporteurs qui déterminent le passage trans cellulaire et les récepteurs nucléaires qui contrôlent l'expression des enzymes et des transporteurs. [4]

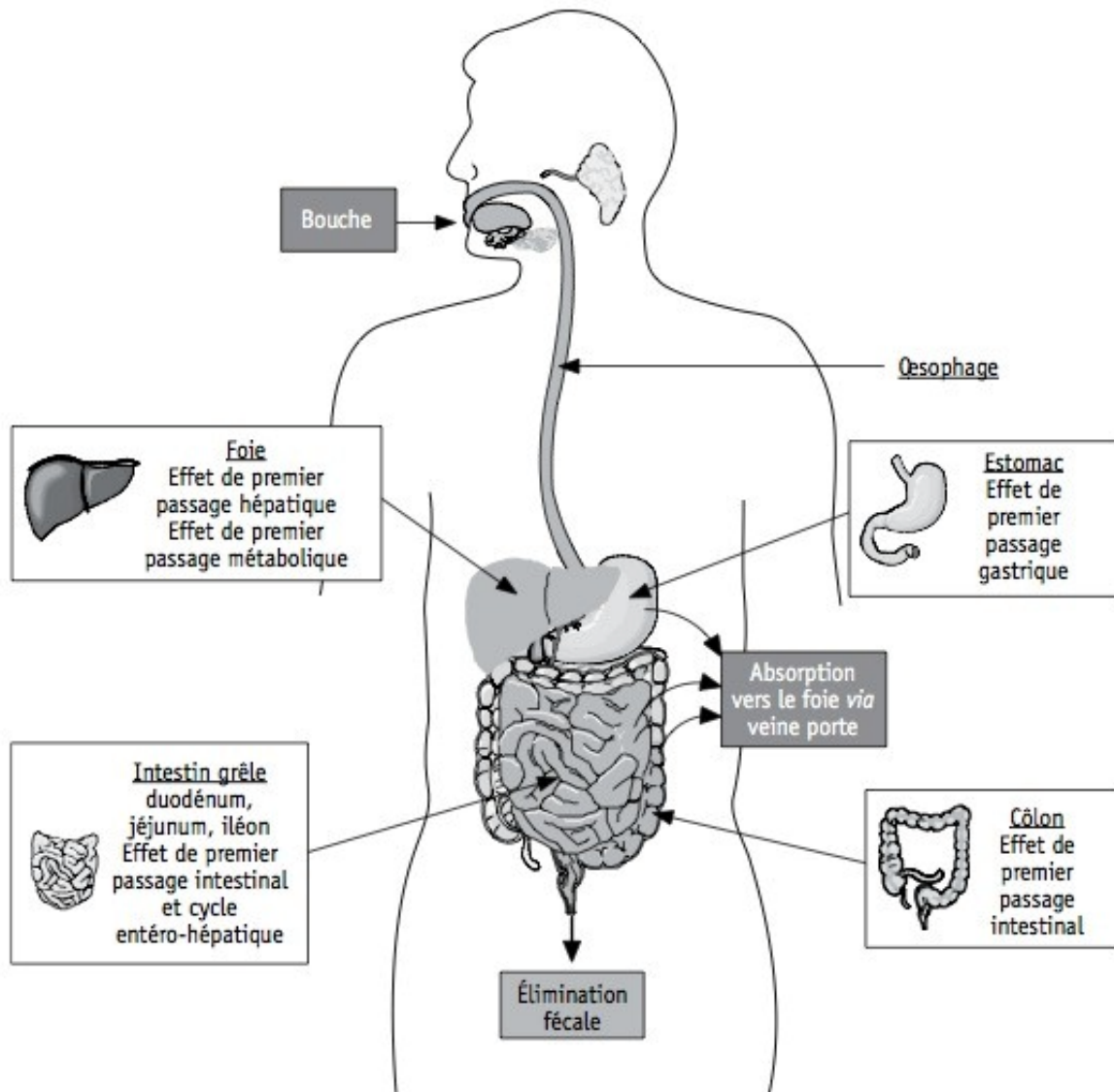


Figure 1 : Représentation du devenir d'un médicament dans l'organisme.

### 2.1.1 Interactions au niveau de l'absorption gastro-intestinale :

Les interactions pharmacocinétiques concernant l'absorption conduisent à une modification de la biodisponibilité d'un médicament, soit par modification de la vitesse d'absorption, soit par modification de la quantité totale absorbée. Elles font intervenir différents mécanismes physico-chimiques [5]:

– Adsorption du médicament actif par un autre dans la lumière du tube digestif. Les adsorbants les plus courants sont :

- Le charbon actif
- Les pansements gastriques : sels de calcium, de magnésium, d'aluminium, gels d'alumine...
- Les résines échangeuses d'ions : colestyramine (QUESTRAN®)
- L'huile de paraffine : elle entraîne tous les produits liposolubles

Ce type d'interaction est particulièrement fréquent, souvent ignoré du praticien .

– Formation de chélats insolubles : c'est le cas des tétracyclines qui forment avec les sels de calcium ou de fer des complexes insolubles non résorbés [6] .

– Retard d'évacuation gastrique accroissant la dégradation gastrique d'un autre médicament (cas des morphiniques, des anti cholinergiques responsables de constipation).

– Accélération excessive du transit intestinal réduisant la résorption, particulièrement des médicaments à délitement entérique ralenti [7] .

– Compétition pour la résorption entre deux substances requérant les mêmes mécanismes actifs.

– Destruction de la flore intestinale et perturbation du cycle entéro-hépatique :

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

– Modification du pH gastrique : les alcalinisant diminuent par exemple la résorption de l'acide acétylsalicylique par l'estomac[8] .

Un médicament peut aussi favoriser la résorption d'un autre (d'ou une action plus importante) par l'un des mécanismes suivants :

– Accélération de la vidange gastrique : le métoclopramide (PRIMPERAN<sup>®</sup>) amplifie les effets du diazépam, du lithium.

– Ralentissement du péristaltisme intestinal : la résorption est alors augmentée.

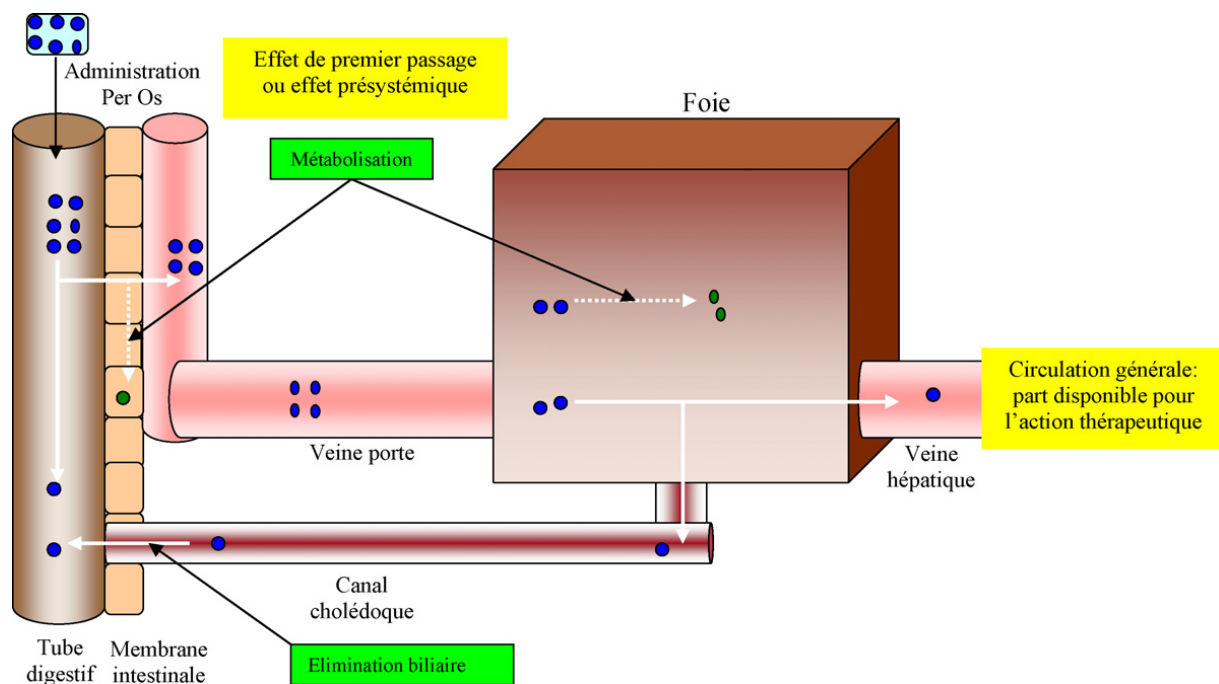


Figure 2 :Phase d'absorption d'un médicament administré par voie orale.

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

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

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

Rappelons les deux règles suivantes :

- Seule la fraction libre d'un médicament est pharmacologiquement active
- Seule la fraction libre est susceptible d'être distribuée au niveau tissulaire [9]

La fraction liée est inactive car le complexe [médicament-protéine] a un poids moléculaire tel qu'il ne peut pas diffuser au travers des membranes cellulaires. Cette fraction liée se comporte comme une réserve qui permettra de renouveler la fraction libre du principe actif. En effet les deux formes sont en équilibre l'une avec l'autre : au fur et à mesure que la fraction libre atteint son site, une partie de la fraction liée est libérée.

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

Les protéines plasmatiques sont nombreuses mais seulement un petit nombre d'entre elles est concerné par la fixation des médicaments. Il s'agit principalement de l'albumine mais aussi de lipoprotéines,  $\alpha$ -1-glycoprotéine acide et  $\delta$ -globuline. Par compétition, certains médicaments peuvent déplacer d'autres médicaments de leur liaison aux protéines plasmatiques, augmentant ainsi la quantité de leur forme libre et donc leur activité. La modification de la

liaison aux protéines plasmatiques ne peut avoir lieu qu'entre médicaments possédant le même site de fixation à des degrés d'affinités élevés.

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

Par conséquent si la molécule B est un médicament à marge thérapeutique étroite, c'est-à-dire que la marge entre concentration active et toxique est faible, on observe un surdosage par déplacement du principe actif de ses liaisons protéiques. Les substances les plus sensibles au phénomène de déplacement protéique ont les caractéristiques suivantes [9] :

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

Le volume de distribution est un volume apparent dans lequel se distribue un médicament après son injection intraveineuse (c'est une notion mathématique théorique de pharmacocinétique). Un volume de distribution faible indique une rétention plasmatique ou un faible captage tissulaire.

En pratique, les médicaments pour lesquels une modification de la liaison aux protéines plasmatiques entraîne un effet clinique tangible sont très peu nombreux car des mécanismes de redistribution et d'excrétion interviennent rapidement après le déplacement[10] .

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

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

<b>Classe thérapeutique</b>	<b>DCI</b>	<b>Pourcentage de fixation</b>
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Phénylbutazone	98-99 %
Sulfamides hypoglycémiants	Glibenclamide	99 %
	Glimépiride	99 %
	Glipizide	98-99 %
	Glibornuride	95 %
	Gliclazide	94 %
Fibrates	Fénofibrate	99 %
Antivitamines K	Warfarine	97 %
	Acénocoumarol	97 %
	Fluindione	97 %
Diurétiques	Furosémide	96-98 %
Hypnotiques	Midazolam	98 %
Anxiolytiques	Diazépam	95-98 %
	Chlordiazépoxyde	97 %
Alpha-1-bloquants	Prazosine	97 %
Inhibiteurs calciques	Nifédipine	90-95 %
Anti-épileptiques	Acide valproïque	93 %
Salicylés	Acide salicylique	90 %
Antifongiques	Miconazole	90 %
Immunosuppresseurs	Ciclosporine	90 %

**Tableau 1: Médicaments ayant une forte liaison aux protéines plasmatiques.**

### **2.1.3 Interactions pharmacocinétiques au cours de l'étape de métabolisation : [11-20]**

De nombreux médicaments sont en grande partie éliminés par métabolisme. Ceux-ci sont soumis à un certain nombre de transformations de nature enzymatique qui aboutissent à des métabolites actifs ou inactifs d'un point de vue pharmacologique. De nombreux tissus peuvent être impliqués dans cette transformation : intestins, poumons, reins...

Néanmoins les biotransformations sont le plus souvent de nature hépatique.

Le métabolisme a deux rôles essentiels :

- rendre le médicament moins toxique
- rendre le médicament plus hydrosoluble afin de faciliter son élimination dans les urines.

Phases de biotransformations hépatiques des médicaments

Les biotransformations hépatiques comprennent deux phases :

La phase I comporte des réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse. Cette phase de fonctionnalisation introduit ou démasque sur la molécule à transformer un groupement fonctionnel (-OH, -NH<sub>2</sub>, -SH) qui subit alors une réaction de phase II .

Les réactions de phase I sont saturables : ceci explique la faible marge thérapeutique de certaines molécules dont le moindre excès peut faire augmenter de façon considérable la concentration plasmatique .

La phase II regroupe les réactions de conjugaison sur un cosubstrat. Lorsque la molécule initiale porte déjà un groupement fonctionnel susceptible d'être conjugué, une réaction de phase II peut avoir lieu, sans réaction de phase I préalable.

Cette phase II aboutit à un conjugué peu réactif chimiquement et très peu actif pharmacologiquement et toxicologiquement, qui peut alors être rapidement éliminé .

### Oxydation (Phase I)

Les réactions d'oxydation représentent la majeure partie des biotransformations des médicaments. Elles mettent en jeu le système du cytochrome P450, système microsomial capable d'oxyder une substance en lui transférant directement un atome d'oxygène à partir d'oxygène moléculaire .

Ce système comprend :

- un donneur d'électrons : nicotinamide-adénine-dinucleotide phosphate réduit (NADPH),
- une chaîne de transfert d'électrons qui comporte :
- la NADPH cytochrome P450 oxydoréductase. Elle est entourée de plusieurs cytochromes P450 qui reçoivent d'elle les électrons.
- le cytochrome P450, oxydase terminale du système. C'est une hémoprotéine dont l'apoprotéine est de masse variable : ce qui conduit à une superfamille de cytochromes P450.

Les oxydations réalisées au niveau des microsomes hépatiques conduisent à la formation de dérivés hydroxyles qui peuvent être les métabolites définitifs,

mais qui ne sont le plus souvent qu'une étape intermédiaire des processus de dégradation des médicaments .

### Réduction (Phase I)

Les réactions de réduction sont plus rares que les précédentes. Il s'agit d'azoreductions, de nitroreductions ou de carbonyle-réductions.

### Hydrolyse (Phase I)

L'hydrolyse des esters ou des amides est très rapide chez l'homme. Elle est réalisée dans le tube digestif par des estérases bactériennes, dans le foie, dans le pancréas par des lipases pancréatiques et dans le plasma.

### Conjugaison (Phase II)

Les réactions de conjugaison sont nombreuses. A la différence des réactions de la première phase, la conjugaison aboutit toujours à une inactivation des substances auxquelles elle s'applique . Une molécule polaire est greffée par liaison covalente sur la molécule du médicament : acide glucuronique, glutathion, sulfate, acetyl-CoA ou glycine . Ces substrats endogènes proviennent pour la plupart de l'alimentation, d'où l'importance de la nutrition du sujet dans la régulation de ces réactions .

La glucuroconjugaison est le type de conjugaison le plus souvent rencontré , essentiellement au niveau du foie. Les dérivés O-glucuronides dont la masse est supérieure à 300 Da sont éliminés par la bile au niveau duodénal et peuvent être secondairement dégradés par les  $\beta$ -glucuronidases bactériennes ; la molécule initiale est alors libérée puis de nouveau résorbée par l'intestin entrant ainsi dans le cycle entero-hépatique qui prolonge son séjour dans l'organisme et

son action. En revanche, les dérivés N-glucuronides ne sont pas clivés par les  $\beta$ -glucuronidases .

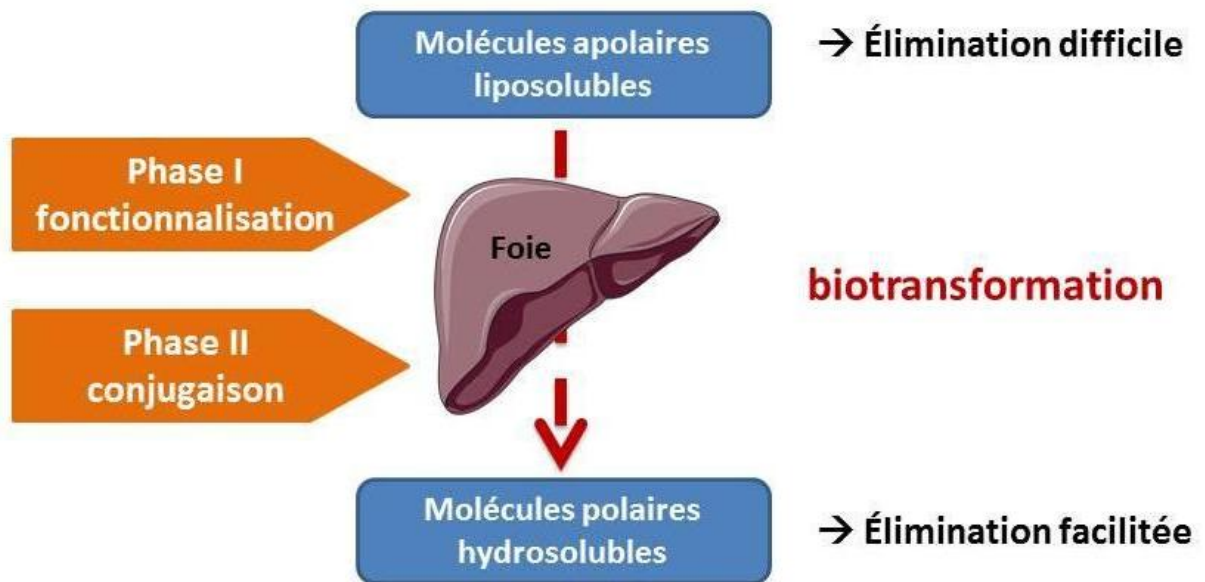


Figure 3 :Deux types de biotransformations, classées en Phase I et Phase II

### Cytochromes P450 :[21]

Le cytochrome P450 constitue un groupe d'enzymes qui réalisent la plupart des réactions de biotransformation. Ce sont des protéines qui catalysent de manière spécifique une réaction chimique. Le foie joue un rôle primordial car il possède une concentration importante de ces enzymes.

Un pigment rouge a été identifié dans le foie à travers diverses études réalisées par deux chercheurs japonais Sato et Omura. Celui-ci contient une protéine semblable à certaines protéines retrouvées dans les mitochondries appelées cytochromes .

En présence de monoxyde de carbone, il absorbe la lumière à une longueur d'onde de 450 nanomètres : il est donc appelé cytochrome pigment 450 ou plus simplement cytochrome P450 .

Le cytochrome P450 s'est avéré, au cours de ces dernières années, être une superfamille d'enzymes comprenant une variété de sous-unités appelées isoenzymes .

On distingue parmi la superfamille des cytochromes P450 :

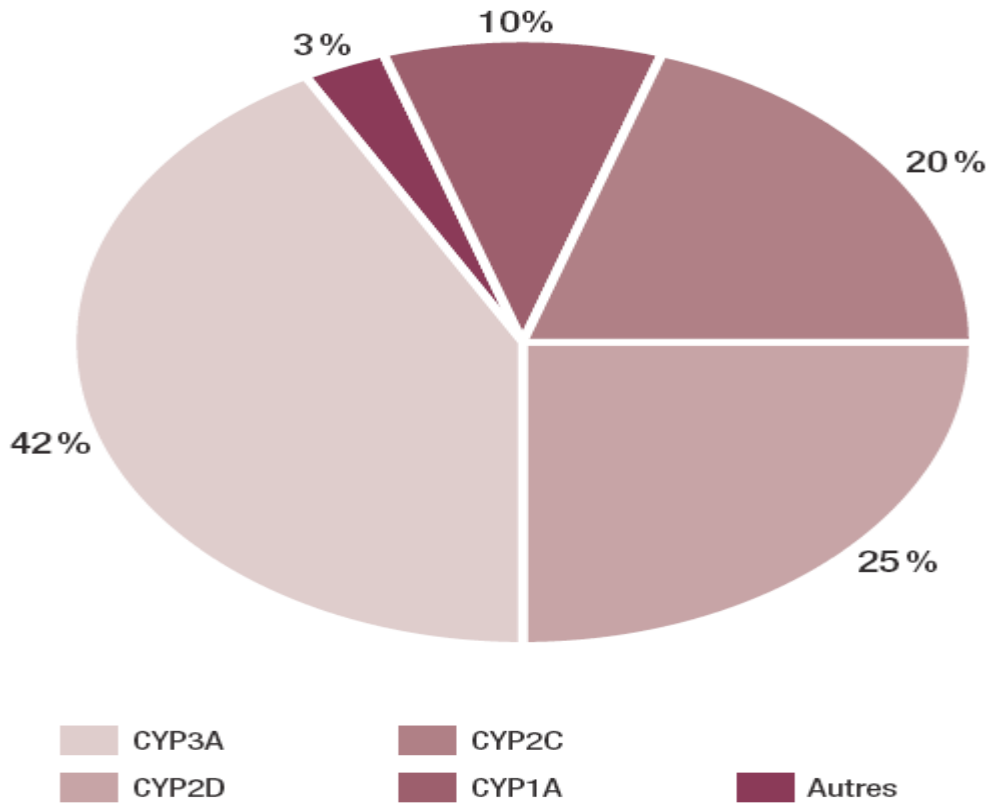
- 14 familles numérotées de 1 à 14 (40% d'homologie au niveau de la séquence des acides aminés)
- 26 sous-familles indexées de A à Z (55% d'homologie)
- 36 groupes numérotés de 1 à 36

Les principaux cytochromes sont les suivants :

- CYP 1A2
- CYP 2C8/9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1
- CYP 3A4/5

Plus de 90% des médicaments sont métabolisés par ces huit isoformes du cytochrome P450.

Les proportions relatives des médicaments utilisés en clinique et métabolisés par chacune de ces principales isoenzymes P450 sont présentées dans le graphique ci-dessous.



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

C'est le CYP 3A4 qui est, chez l'homme, quantitativement le plus important. Il représente en moyenne 30% (avec une variabilité individuelle importante) du contenu hépatique en cytochrome et est également présent au niveau intestinal.

Le niveau d'activité enzymatique du foie est un paramètre essentiel pour le devenir du médicament dans l'organisme. Il varie sous l'action de certains composés classés en deux catégories :

la première regroupant les inducteurs enzymatiques capable de stimuler l'activité de ces enzymes et la seconde les inhibiteurs enzymatiques qui sont susceptibles de la ralentir.

CYP	PRINCIPES ACTIFS	INHIBITEURS	INDUCTEURS
1A2	- clozapine - tacrine NSFP - théophylline	- énoxacine - fluvoxamine	<ul style="list-style-type: none"> <li>- alcool (en prise chronique)</li> <li>- tabac</li> <li>- millepertuis</li> <li>- anticonvulsivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>. carbamazépine,</li> <li>. phénobarbital,</li> <li>. phénytoïne</li> </ul> </li> <li>- anti-infectieux : <ul style="list-style-type: none"> <li>. rifampicine,</li> <li>. rifabutine,</li> <li>. éfavirenz,</li> <li>. névirapine,</li> <li>. griséofulvine</li> </ul> </li> </ul>
2C8	- répaglinide - rosiglitazone	- gemfibrozil	
2D6	- flécaïnide, propafénone - métoprolol	- fluoxétine, paroxétine - quinidine - thioridazine	
3A4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ergotamine</li> <li>- dihydroergotamine</li> <li>- amiodarone, disopyramide</li> <li>- midazolam, triazolam, zolpidem</li> <li>- cisapride</li> <li>- ifosfamide</li> <li>- ciclosporine, tacrolimus, sirolimus</li> <li>- alfentanil, fentanyl, méthadone</li> <li>- pimozide</li> <li>- sildénafil, tadalafil, vardénafil</li> <li>- simvastatine, atorvastatine, cérivastatine NSFP...</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Jus de pamplemousse</li> <li>- amiodarone</li> <li>- diltiazem, vérapamil</li> <li>- kétoconazole, itraconazole, fluconazole, miconazole</li> <li>- ritonavir, nelfinavir, amprénavir, indinavir, atazanavir...</li> <li>- érythromycine, clarithromycine, josamycine</li> </ul>	

**Tableau 2 :Principaux cytochromes (CYP), principes actifs à risque interactif métabolisés par ces CYP, inhibiteurs et inducteurs .**

**Facteurs capables de modifier la vitesse des biotransformations [22,11, 13, 14, 16, 17, 18, 19,23,24]**

#### Endogènes

-l'âge : l'immaturation de systèmes enzymatiques hépatiques peut être révélée lors de la prise de médicament chez certains nouveau-nés prématurés. De même, chez certains sujets âgés, on observe un déficit au niveau des réactions d'oxydation microcosmique, alors que les réactions de conjugaison sont peu modifiées .

- l'état pathologique : les pathologies, comme l'insuffisance cardiaque, qui diminuent le débit sanguin hépatique, altèrent les biotransformations beaucoup plus rapidement que l'insuffisance hépatique .

-le patrimoine génétique : certains individus sont moins bien équipés que d'autres en enzymes. Ainsi, l'iso-enzyme CYP 2D6 fait plus ou moins défaut chez environ 5% de la population générale. Les patients peu pourvus de cette iso-enzyme métabolisent plus lentement certains médicaments, qui, de ce fait, ont chez eux plus d'effets (y compris les effets indésirables). Ces individus sont dits métaboliseurs lents, par opposition aux métaboliseurs rapides, voire ultrarapides .

Le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), variable selon l'ethnie, peut entraîner des anémies hémolytiques, favorisées par la prise de certains médicaments (aspirine, sulfamides ou antipaludéens) . L'isoniazide est acétylé plus ou moins rapidement selon les patients :

acétyleurs lents ou rapides. 50% de la population caucasienne est acétyleur lent contre 10% seulement de la population japonaise. La posologie devra donc varier d'un individu a l'autre.

#### Exogènes

- le régime alimentaire : un régime carence peut ralentir des réactions enzymatiques ou diminuer la synthèse de certaines enzymes . Des aliments sont capables de modifier les vitesses des biotransformations : le chou de Bruxelles et les viandes cuites au feu de bois induisent le CYP 1A2, le jus de pamplemousse inhibe le CYP 3A4 et l'alcool absorbe de façon chronique induit le CYP 2E1 .

- l'environnement : la fumée de tabac (et ses hydrocarbures polycycliques) exerce des effets inducteurs sur le CYP 1A2 ; des pesticides industriels sont également inducteurs .

- les doses de médicament administrées

- l'influence de l'association d'un autre médicament

### **L'induction enzymatique**

Les médicaments inducteurs enzymatiques sont capables d'activer les enzymes responsables du catabolisme d'autres molécules. Lors de l'induction, il y a augmentation de la synthèse de cytochromes ou de toutes les enzymes qui participent au métabolisme des médicaments. Il en résulte une diminution en intensité et en durée de l'activité de ces derniers.

L'induction enzymatique peut mettre deux à trois semaines pour se développer totalement.

Elle persiste pendant un laps de temps du même ordre quand l'inducteur est arrêté. Ce délai implique que les conséquences cliniques des interactions médicamenteuses par induction enzymatique surviennent parfois à distance de la modification du traitement. Sous l'effet d'un inducteur enzymatique on observe, pour certains médicaments, une augmentation d'un effet indésirable particulier, qui semble explicable par l'augmentation de la formation d'un métabolite responsable de cette toxicité particulière. On peut donner comme exemple l'augmentation de l'hépatotoxicité de l'isoniazide en cas d'association avec un inducteur enzymatique notamment la rifampicine.

Parmi les inducteurs enzymatiques les plus puissants, on peut retenir :

- Les antiépileptiques (carbamazepine, fosphenitoine, phénytoïne, phenobarbital, primidone)
- Des antibactériens : rifampicine et rifabutine
- Des antirétroviraux : efavirenz, nevirapine
- Le millepertuis
- Le bosentan

Il existe de très nombreuses substances chimiques de l'environnement, en dehors des médicaments, qui sont des inducteurs enzymatiques dont le tabac et l'alcool.

Remarque : un médicament inducteur peut augmenter son propre métabolisme lorsqu'il est aussi substrat des enzymes. C'est le cas par exemple de Emend, aprepitant utilisé en prophylaxie des vomissements au cours de chimiothérapies anticancéreuses. Ce médicament est un substrat, un inhibiteur modéré et un inducteur du cytochrome 3A4 et un inducteur du cytochrome 2C9.

### **L'inhibition enzymatique [24 ,25].**

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

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

### **Compétition métabolique entre deux médicaments [26,27,11,18,17] :**

Des substances métabolisées par une même iso-enzyme peuvent entrer en compétition. En fonction de leur degré d'affinité pour un cytochrome donne, certains médicaments peuvent se comporter comme des inhibiteurs du métabolisme de médicaments moins affins, mais aussi avoir leur métabolisme inhibé par d'autres médicaments plus affins.

En cas de compétition métabolique entre deux médicaments, il existe un risque d'accumulation de l'un des deux ou des deux médicaments, avec apparition de signes de surdosage .

### **Action d'un inhibiteur enzymatique [26,28,13,18,29] :**

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

Les inhibiteurs enzymatiques, à l'inverse des inducteurs enzymatiques, sont généralement spécifiques d'une iso-enzyme . De plus, l'inhibition enzymatique est un phénomène plus dangereux, car plus brutal, que l'induction .

Des médicaments (comme certains inhibiteurs de la protéase du VIH) sont inhibiteurs d'une iso-enzyme et néanmoins inducteurs enzymatiques d'une autre. L'alcool présente aussi un effet biphasique : chez le buveur occasionnel, l'absorption d'alcool provoque un ralentissement (inhibition) du métabolisme de certains médicaments ; au contraire, la prise répétée et excessive d'alcool, en cas d'alcoolisme chronique, est responsable d'induction enzymatique et de l'accélération du métabolisme des médicaments .

L'inhibition enzymatique conduit à l'élévation du taux sanguin du médicament par diminution de son métabolisme : les effets pharmacologiques sont alors exagérés et il peut survenir des effets indésirables dangereux avec des posologies pourtant thérapeutiques .

Les principaux inhibiteurs et inducteurs enzymatiques sont mentionnés dans le tableau ci-après .

Il faut signaler que la majorité des phénomènes d'induction et d'inhibition enzymatique connus à ce jour concernent les réactions d'oxydation et les réactions de conjugaison avec l'acide glucuronique .

<b>INDUCTEURS ENZYMATIQUES</b>	<b>INHIBITEURS ENZYMATIQUES</b>	
<b>Antiépileptiques :</b> - phénobarbital - phénytoïne - carbamazépine - primidone - oxcarbazépine  <b>Anti-infectieux :</b> - rifampicine - rifabutine  <b>Antifongique :</b> - griséofulvine  <b>Antirétroviraux : IP et INNTI :</b> - ritonavir - lopinavir - nelfinavir  - efavirenz - névirapine  <b>Antihypertenseurs :</b> - spironolactone - bosentan  <b>Anxiolytique :</b> - méprobamate  <b>Psychostimulant :</b> - modafinil  <b>Antidépresseur :</b> - millepertuis  <b>Divers :</b> - alcool en prise chronique - tabac - hydrocarbures polycycliques aromatiques (benzopyrène) - certains pesticides et insecticides	<b>Antibiotiques :</b> - macrolides sauf spiramycine - fluoroquinolones : énoxacine et ciprofloxacine - chloramphénicol - isoniazide - métronidazole  <b>Antifongiques azolés :</b> - kétoconazole - fluconazole - itraconazole - miconazole - voriconazole  <b>Antirétroviraux : IP et INNTI :</b> - ritonavir - lopinavir - nelfinavir - indinavir - saquinavir - amprénavir - atazanavir  - efavirenz  <b>Inhibiteurs calciques :</b> - diltiazem - vérapamil  <b>Antiarythmiques :</b> - amiodarone - quinine, quinidine  <b>Antisécrétoire gastrique :</b> - cimétidine	<b>Antidépresseurs : IRS, IMAO et autres :</b> - fluoxétine - paroxétine - sertraline - fluvoxamine  - moclobémide - iproniazide  - viloxazine  <b>Neuroleptique :</b> - halopéridol  <b>Antalgiques :</b> - dextropropoxyphène - phénylbutazone  <b>Anti-épileptiques :</b> - acide valproïque - oxcarbazépine - stiripentol  <b>Antigoutteux :</b> - allopurinol  <b>Antinéoplasique :</b> - imatinib  <b>Divers :</b> - disulfirame - bupropion - alcool en prise occasionnelle - jus de pamplemousse (naringénine)

Tableau 3: Principaux inducteurs et inhibiteurs enzymatiques.

#### **2.1.4 Interaction au niveau de l'élimination : [22,11,14,17,24].**

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

A chaque niveau on peut retrouver une interaction médicamenteuse.

##### **Excrétion hépatique : [5]**

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

Parmi ceux qui diminuent l'excrétion hépatique on note :

- Les ralentisseurs du débit sanguin dans la circulation porto-cave :  $\beta$ -bloquants, anti sécrétoires gastriques (cimetidine, ranitidine, omeprazole, lanzoprazole)
- Les médicaments entrant en compétition avec les phénomènes actifs d'excrétion biliaire : le probenecide ralentit l'excrétion biliaire de la rifampicine et de l'isoniazide.

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

##### **Excrétion rénale : [30]**

Des interactions d'ordre pharmacocinétique peuvent intervenir lors des étapes de l'élimination rénale : la filtration glomérulaire mais surtout la réabsorption et la sécrétion tubulaire.

– la filtration glomérulaire :

Elle dépend de la fraction libre de la molécule. Si celle-ci augmente suite à un déplacement protéique ou autre, on assistera à une augmentation de la quantité filtrée.

L'incidence de ce phénomène ne semble pas engendrer de conséquence clinique.

– la sécrétion tubulaire :

Elle fait intervenir un système de transport actif de nature enzymatique. Deux médicaments peuvent entrer en compétition pour un même transporteur. Le médicament qui aura la plus grande affinité pour celui-ci sera éliminé en priorité.

Parmi les médicaments soumis à cette sécrétion on peut citer les salicylates, les sulfamides, la phenylbutazone, l'indométacine, la pénicilline G.

-la réabsorption tubulaire passive :

Elle dépend de l'état chimique de la molécule et du pH de l'urine. Comme certains médicaments sont susceptibles de modifier le pH urinaire, on conçoit la possibilité d'interactions médicamenteuses. Ainsi l'élimination des acides faibles est accrue en cas d'alcalinisation des urines, en particulier si leur pKa est compris entre 3 et 7,5 (AINS, méthotrexate). Par contre l'acidification favorise l'excrétion urinaire des bases faibles, surtout si leur pKa est compris entre 6 et 12 (cimetidine, ranitidine).

Les cas où ce type d'interaction conduit à une variation importante du comportement d'un médicament sont limités. L'explication réside dans le nombre restreint de substances ayant une clairance rénale importante par rapport

à la clairance métabolique. Par ailleurs les médicaments susceptibles de modifier le pH urinaire sont rares (diuretiques thiazidiques).

L'administration répétée d'anti-acides détermine une augmentation progressive du pH urinaire. Le changement reste faible mais peut avoir une incidence non négligeable sur l'excrétion de certains médicaments dont la valeur de pKa s'y prête.

### **Interactions pharmacocinétiques et glycoprotéine P :[27,31]**

La glycoprotéine P est de plus en plus souvent impliquée dans les interactions médicamenteuses. C'est une protéine responsable de l'efflux de médicaments en dehors de certaines cellules. Contrairement aux cytochromes P450 impliqués dans le métabolisme hépatique des médicaments, la glycoprotéine P participe à la résorption, la distribution et l'élimination des médicaments.

En effet, cette protéine de transport est présente dans des organes impliqués dans l'absorption (intestin) et l'excrétion (rein, foie) des substances pharmacologiques. De plus, on la trouve aussi au niveau des barrières sang-tissu, comme le placenta et la barrière hématoencéphalique, ce qui peut donc influencer la distribution des médicaments.

Il existe un nombre important de substances se comportant comme substrats de cette glycoprotéine P :

anticancéreux, immunodépresseurs (ciclosporine, tacrolimus), saquinavir, digoxine, colchicine, loperamide, etc. Elle diminue l'absorption intestinale de ces médicaments substrats et augmente leur élimination hépatique et rénale.

La pharmacocinétique des médicaments substrats de la glycoprotéine P peut se trouver modifiée par des médicaments inhibiteurs ou inducteurs de la glycoprotéine P. La coadministration d'un inhibiteur et d'un substrat de la glycoprotéine P va provoquer une augmentation de la concentration de ce dernier, d'abord dans le sang, ensuite dans certains organes normalement protégés par la barrière sang-tissu. Pour certains médicaments avec un index thérapeutique étroit, cet accroissement des concentrations peut conduire à des signes de surdosage. Parmi les principaux médicaments inhibiteurs de la glycoprotéine P, citons des anti-arythmiques (amiodarone, quinidine, verapamil), des antibiotiques (erythromycine, clarithromycine), des antidépresseurs (paroxétine, sertraline), des antifongiques azoles (itraconazole, ketoconazole), la ciclosporine, le ritonavir, etc. En présence d'un inducteur de la glycoprotéine P : millepertuis, rifampicine ou ritonavir, la concentration plasmatique d'un substrat du transporteur peut être diminuée, en raison d'une absorption intestinale réduite ou d'une clairance rénale ou hépatique augmentée. Il en résulte une diminution des effets du médicament substrat.

Remarque : de nombreux médicaments substrats de l'iso-enzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 sont également des substrats de la glycoprotéine P.

## **2.2 Interactions pharmacodynamiques [5, 32]**

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

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

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

### **2.2.1. Associations antagonistes**

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

– l'antagonisme compétitif :

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

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

– l'antagonisme non compétitif :

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

### **2.2.2 Associations agonistes :**

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

### **3. Les interactions galéniques ou incompatibilités physico-chimiques : [33, 26, 13,14, 19, 29 ].**

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

Quant au terme incompatibilités physico-chimiques, il désigne les réactions chimiques qui peuvent se présenter entre les médicaments in vitro, avant ou lors de leur administration au malade, ainsi que les interactions contenant-contenu. Une incompatibilité physique conduit à une modification visible alors qu'une incompatibilité chimique ne produit pas de modification visible .

Ces interactions dites galéniques sont prévenues aux stades de fabrication et de conditionnement des spécialités pharmaceutiques par de nombreux contrôles : le risque d'accidents est alors fortement minimisé. Il reste cependant

la possibilité que des incompatibilités physico-chimiques apparaissent au moment de l'administration : mélange de plusieurs médicaments dans une même seringue ou un même liquide de perfusion, administration d'un médicament dans la tubulure de perfusion d'un autre médicament, présence dans un médicament de solvant organique susceptible de dissoudre le matériel plastique utilisé pour l'injection.

#### **4. Niveaux de gravité des interactions médicamenteuses : [34]**

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 entraîner, par réduction de l'activité, une moindre efficacité des traitements.

## Quatre niveaux de contrainte

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, etc...).
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.

**Tableau 4 :Les Niveaux de gravite des interactions médicamenteuses**

## **5. Les situations à risque : [35]**

Le risque de survenue d'effets secondaires par interactions médicamenteuses est également majoré dans certaines circonstances de prescription à prendre en compte.

La poly-médication :

C'est la situation à risque la plus évidente. Chaque nouvelle spécialité ajoutée à l'ordonnance majorerait de 12 à 18 % le risque de survenue d'effets indésirables.

Les patients âgés :

Il s'agit souvent de patients poly-pathologiques aux prescriptions multiples, dont l'effet des médicaments dans l'organisme va être modifié en raison du vieillissement.

Les insuffisances d'organe :

Elles vont modifier les paramètres pharmaco-cinétiques des médicaments administrés. Il s'agit principalement des insuffisances rénale et hépatique.

## 6. Quelques associations formellement contre indiquées : [36]

Interactions pharmacocinétiques :

Mécanisme	Médicaments	Risque	Alternative
Compétition au niveau des protéines	anticoagulants oraux + aspirine ( $\geq 3\text{g}/24\text{h}$ )	hémorragie	utiliser du paracétamol
	anticoagulants oraux + miconazole (Daktarin®)	hémorragie	utiliser un autre antifongique
Métabolisme hépatique	dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine, méthysergide + macrolides (tous sauf spiramycine : Rovamycine®)	nécrose des extrémités	utiliser une autre classe d'antibiotique
	cisapride (Prépuksid®) + macrolides (tous sauf spiramycine per os : Rovamycine®)	torsade de pointes	utiliser une autre classe d'antibiotique ou arrêt temporaire du cisapride
	cisapride + antifongiques (fluconazole : Triflucan®, itraconazole : Sporanox®, kétoconazole : Nizoral®, miconazole : Daktarin®)	torsade de pointes	utiliser un autre antifongique ou arrêt temporaire du cisapride
	atorvastatine : Tahor®, simvastatine : Zocor® + antifongiques azolés (itra-, kétoconazole)	rhabdomyolyse	utiliser d'autres antifongiques ou d'autres statines ou interrompre provisoirement la statine
	anticoagulants oraux + miconazole (Daktarin®)	hémorragie	utiliser un autre antifongique
	sulfamides hypoglycémiantes + miconazole (Daktarin®)	hypoglycémie	utiliser un autre antifongique
Élimination rénale	méthotrexate ( $>15\text{mg}/\text{semaine}$ ) + aspirine $\geq 3\text{g}/\text{j}$	augmentation du risque d'aplasie	utiliser du paracétamol

Tableau 5 : associations formellement contre indiquées interactions pharmacocinétiques

Interactions pharmacodynamiques :

Mécanisme	Médicaments	Risque	Alternative
<b>Antagonisme</b>	L-DOPA(Modopar®) + antiémétiques (métyclopramide : Primpéran®, métopimazine : Vogalène®)	aggravation de la maladie de Parkinson	utiliser la dompéridone (Motilium®, Peridys®) comme antiémétique (ne passe pas la barrière hémato-méningée)
<b>Synergie</b>	fibrate + fibrate (fénofibrate : Lipanthyl®, ciprofibrate : Lipanor®, etc.)	rhabdomyolyse	ne pas associer deux fibrates
	ergotamine ou dihydroergotamine + triptans (sumatriptan : Imigrane®, zolmitriptan : Zomig®, etc.)	Hypertension artérielle, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral	Pas d'association de deux médicaments très vasoconstricteurs : respecter un intervalle de 24 h entre les deux traitements
	IMAO (Maprotiline : Ludiomil®, Miansérine : Athymil® + tramadol : Topalgic®, etc.	Syndrome sérotoninergique	utiliser un autre antalgique opiacé (codéine, etc.)
	Tétracyclines + rétinoïdes (isotrétinoïne : Curacné®)	hypertension intracrânienne	utiliser une autre classe d'antibiotiques

**Tableau 6 : associations formellement contre indiquées interactions pharmacodynamiques**

## **7. Conséquences des interactions médicamenteuses [23,31] :**

### **Conséquences défavorables**

Elles sont de 2 types :

Diminution de l'efficacité thérapeutique

Cette conséquence ne doit pas être ignorée du praticien même si elle ne donne pas d'accidents thérapeutiques : elle est dangereuse car elle contribue à des risques liés à un non-traitement.

Augmentation des effets indésirables

Il peut s'agir de l'effet indésirable d'un médicament qui est exacerbé et/ou plus fréquent. Il peut s'agir aussi de l'apparition d'une toxicité inattendue.

### **Conséquences favorables**

Certaines conséquences sont bénéfiques et peuvent être recherchées en thérapeutique.

Exemples d'interactions médicamenteuses à conséquences bénéfiques : associations d'antibiotiques ou d'anticancéreux, administration d'antidotes, etc.

## **8. Gravité des conséquences cliniques : [64].**

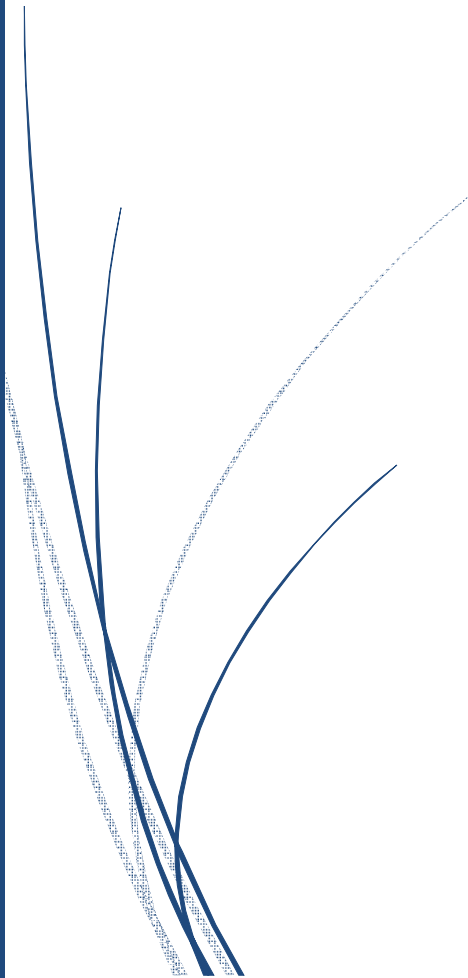
La fréquence et la gravité des interactions médicamenteuses sont très variables d'une étude à l'autre. Une même association médicamenteuse peut avoir des conséquences cliniques d'intensité variable chez deux patients.

Il est des situations où l'on peut suspecter un risque théorique et où il est quasiment improbable de l'objectiver à l'échelon individuel ou sur un échantillon composé d'une dizaine de sujets sains dans le cadre d'une étude pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique. Seule l'étude de cohorte incluant un très grand nombre de patients permet d'affirmer et de quantifier le risque.

La rareté d'un événement ne doit pas faire perdre de vue la gravité potentielle des conséquences cliniques. Des interactions médicamenteuses peu fréquentes ou peu connues sont parfois très graves .



*DEUXIEME PARTIE:  
PARTIE PRATIQUE*



## **1 .Introduction**

La prescription d'un médicament est un acte quotidien pour le médecin praticien. Néanmoins, celui-ci ne mesure pas toujours les retombées de ce geste, sans doute un peu trop souvent banalisé .

Généralement, le médecin envisage les effets positifs escomptés de sa prescription. Par contre, il lui arrive d'occulter ses éventuels aspects négatifs.

Pour les réduire au minimum, le pharmacien devra prendre en considération les précautions d'emploi usuelles du médicament prescrit, notamment en présence de certaines situations à risque (insuffisance rénale et/ou hépatique, poly médication), et ne pas oublier de considérer le risque éventuel d'interactions médicamenteuses.

## **2 . Matériels et Méthodes**

### **Période et lieu de l'étude:**

Il s'agit d'un travail portant sur le recueil d'ordonnances au sein d'une officine , étalé sur 5 mois, entre Septembre 2016 et Janvier 2017.

L'officine n'a pas été choisie d'une façon aléatoire elle est située à Rabat entre plusieurs établissements de santé :

- L'Hôpital cheikh Zaid
- L'Hôpital d'instruction militaire Mohammed v
- Centre Hospitalo-universitaire Ibn Sina .

### **Critères d'inclusion et d'exclusion :**

Les critères d'inclusion et d'exclusion ont été détaillés afin de définir le champ de l'étude.

Seront incluses dans l'étude :

Toutes les ordonnances conformes

Seront exclus de l'étude :

Les ordonnances dont les produits n'étaient pas des médicaments ou des compléments alimentaires .

### **Analyse statistique :**

L'ensemble des données collectées ont été saisies grâce au logiciel EXCEL®, sous la forme d'une base (=feuille de données)

La détection des interactions médicamenteuses est réalisée grâce au site internet Thériaque (analyse des interactions médicamenteuses).

## **3. Résultats :**

200 ordonnances ont finalement été recueillies.

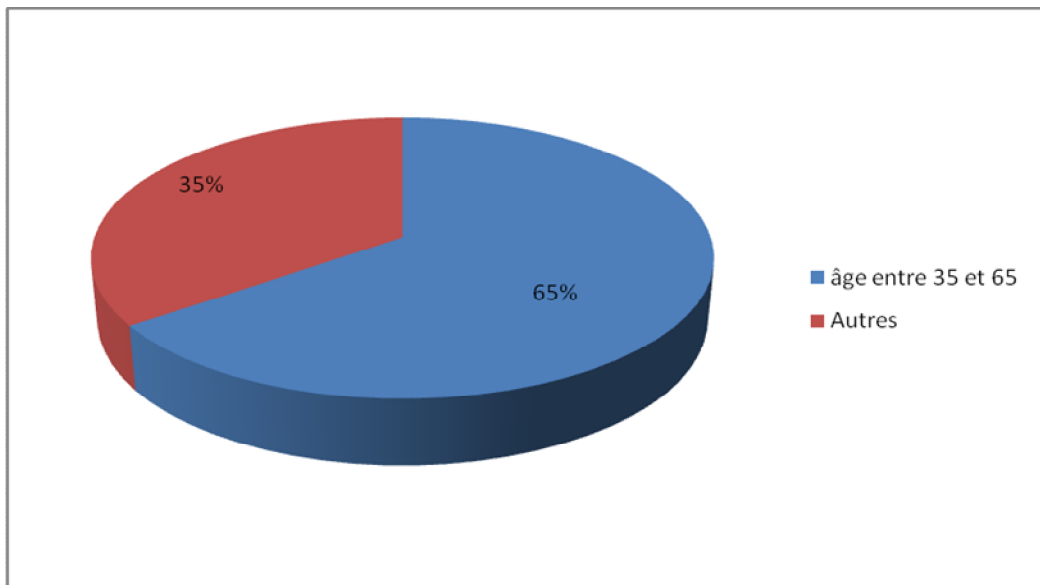
L'objectif n'étant pas d'établir des statistiques proprement dite, les résultats de cet échantillon d'étude seront présentés selon la répartition ci-dessous.

Ces indicateurs ont été évalués en consultant les ordonnances des patients.

### **Répartition selon l'âge :**

La population âgée entre 35 et 65 ans était majoritaire dans notre étude aux environs de 65%.

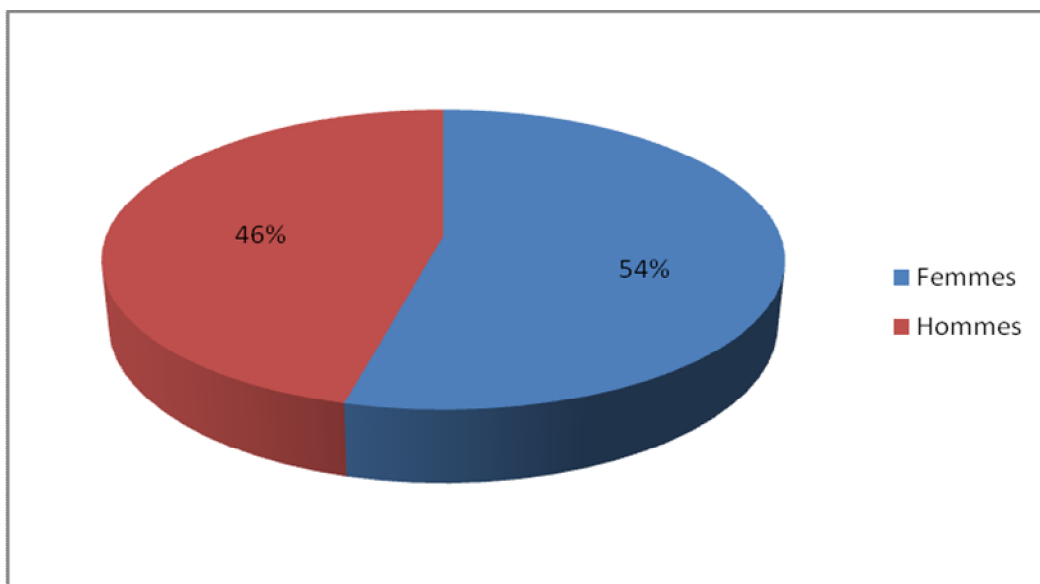
L'âge moyen des patients de l'étude est de 55 ans.



**Figure 5 : Représentation graphique de L'âge des patients**

#### **Répartition selon le sexe :**

Sur les 200 ordonnances une prédominance féminine a été constatée avec un pourcentage de 54%.



**Figure 6 : Représentation graphique de la répartition du sexe des patients**

### **Répartition selon le Nombre de médicaments:**

Les ordonnances comportent en moyenne 4 médicaments .

Répartition selon le Secteur d'activité et La spécialité médicale :

Les ordonnances issues du secteur privé présentent 57 % du total d'ordonnances collecté .

Secteur Privé	Secteur Publique
57 %	43 %

**Tableau 7 : Répartition selon le Secteur d'activité**

Les médecins spécialistes sont majoritaires à 82 %

Médecins Spécialistes	Médecins Généralistes
82 %	18 %

**Tableau8:Répartition selon La spécialité médicale**

### **Taux des ordonnances non conformes :**

Deux ordonnances parmi 200 collectées on présenté une interaction ce qui donne un taux d'1%

### **Les ordonnances présentant des interactions :**

**ORDONNANCE N°1 :**

Mme A    Age :54 ans

DIAMICRON 60 mg    1 comprimé par jour

TAHOR 20 mg            prise unique le soir

TENORMINE 100 mg    1 comprimé par jour

SINTROM 4 mg            1/2 comprimé par jour

Cardiologue

**ORDONNANCE N°2 :**

Mr.x Age : 59 ans .

ERY500mg      1 comprimé 2 fois par jour

ZOCOR20mg      prise unique le soir

ASPEGIC 1 mg      1 sachet à 1000 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures

RAMIPRIL 10 mg 1 comprimé par jour

Médecin généraliste

#### **4. Analyses et Discussions : [65]**

Une lecture globale de toutes les données des résultats a été faite en soulignant les points importants et en mettant un accent sur la conduite à tenir du pharmacien.

Cependant, avant de discuter les résultats de cette étude , il faut tout d'abord préciser que cette dernière a été entamé dans une officine localisé au centre des hôpitaux universitaires de rabat , ceci traduisant le nombre très élevé des ordonnances de toutes les spécialités médicales , épargnant celles en relation avec l'oncologie.

En respectant les critères d'inclusion et d'exclusion qui définissent le champ de l'étude, les données de la collecte ont été bien comprises et classées, ainsi les grandes idées issues de la collecte ont également été présentées avec un résultat global des constats faits sur le terrain.

De ce fait la discussion de ces deux ordonnances sera basé sur la nature des interactions médicamenteuses définis dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) .

## ORDONNANCE N°1 :

### Présentation Des Médicaments et Analyse :

Dénomination du médicament :	Classe pharmacothérapeutique:	Indications thérapeutiques :
DIAMICRON 60 mg, comprimé sécable à libération modifiée Glicazide	est un médicament qui réduit le taux de sucre dans le sang (antidiabétique oral appartenant à la classe des sulfonylurées).	est indiqué dans certaines formes de diabète (diabète de type 2 non insulino-dépendant) chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la perte de poids seuls ne sont pas suffisants pour obtenir une glycémie (taux de sucre dans le sang) normale.
TAHOR 20 mg, comprimé pelliculé Atorvastatine	comprimé pelliculé appartient à un groupe de médicament appelés statines, qui interviennent dans la régulation des lipides (graisses).	comprimé pelliculé est utilisé pour diminuer le taux sanguin des lipides appelés cholestérol et triglycérides lorsqu'un régime pauvre en graisses associé à des modifications du mode de vie ne sont pas suffisants. Si vous présentez des facteurs de risque de survenue de maladie du cœur, TAHOR 20 mg, comprimé pelliculé peut également être utilisé pour réduire ce risque même si votre taux de cholestérol est normal. Vous devez continuer à poursuivre un régime alimentaire standard pauvre en cholestérol pendant toute la durée du traitement.

<p>TENORMINE 100 mg, comprimé enrobé sécable Aténolol</p>	<p>BETA- BLOQUANT/SELECTI F.</p>	<p>Ce médicament est un «bêta-bloquant». Il diminue certains effets, (dits effets bêta) du système sympathique de régulation cardiovasculaire. Ce médicament est préconisé dans les cas suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-hypertension artérielle,</li> <li>- prévention des crises douloureuses de l'angine de poitrine,</li> <li>- après un infarctus du myocarde,</li> <li>- certains troubles du rythme.</li> </ul>
<p>SINTROM 4 mg, comprimé quadrisécable Acénocoumarol</p>	<p>Ce médicament est un anticoagulant de la famille des antivitamines K (également appelé traitement AVK).</p>	<p>Les antivitamines K empêchent l'action de la vitamine K. Cette vitamine a un rôle dans la coagulation de votre sang. La prise de ce médicament permet donc de ralentir la coagulation et d'éviter ainsi la formation de caillots dans vos artères et vos veines.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pour traiter ou prévenir un caillot dans une veine (phlébite),</li> <li>- pour traiter ou prévenir la formation d'un caillot dans les poumons (embolie pulmonaire),</li> <li>- pour prévenir la formation d'un caillot si vous avez déjà une maladie du cœur (par exemple certains troubles du rythme cardiaque tels que des fibrillations auriculaires, des anomalies ou une prothèse des valves cardiaques),</li> <li>- pour traiter ou prévenir une crise cardiaque,</li> <li>- pour éviter que votre cathéter ne se bouche (le cathéter est un tuyau placé de manière prolongée dans une veine).</li> </ul>

**Tableau 9 : Présentation Des Médicaments de l'ordonnance 1**

Selon le Résumé des Caractéristiques du Produit L'ordonnance présente deux interactions du type précaution d'emploi .

Précaution d'emploi :1

MEDICAMENT A	TENORMINE
MEDICAMENT B	DIAMICRON
MECANISME DE L'INTERACTION	AUGMENTATION DE TOXICITE DU médicament A : tous les bêta-bloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : palpitations et tachycardie.
NIVEAU DE CONTRAINTES	Précaution d'emploi
CONDUITE A TENIR	Prévenir le patient et renforcer, surtout au début du traitement, l'autosurveillance glycémique.

Précaution d'emploi :2

MEDICAMENT A	TAHOR
MEDICAMENT B	SINTROM
MECANISME DE L'INTERACTION	augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.
NIVEAU DE CONTRAINTES	Précaution d'emploi
CONDUITE A TENIR	contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K.

**Tableaux 10 et 11 : Analyse Des Médicaments de l'ordonnance 1**

Conduite tenu :

L'ordonnance a été délivrer mais sous certains conseils .

## ORDONNANCE N°2 :

### Présentation Des Médicaments et Analyse :

Dénomination du médicament :	Classe pharmacothérapeutique :	Indications thérapeutiques :
ERY 500 mg, comprimé Erythromycine	Ce médicament est un antibiotique antibactérien de la famille des macrolides.	Ce médicament est indiqué dans le traitement et la prévention de certaines infections bactériennes à germes sensibles.
ZOCOR 20 mg, comprimé pelliculé sécable Simvastatine	<p>Ce médicament est un hypolipidémiant.</p> <p>La substance active contenue dans ZOCOR est la simvastatine. ZOCOR est un médicament utilisé pour diminuer les taux du cholestérol total, de « mauvais » cholestérol (LDL-cholestérol), et les substances grasses appelées triglycérides dans le sang. De plus, ZOCOR augmente le taux de « bon » cholestérol</p>	<p>Il est utilisé en complément d'un régime hypocholestérolémiant, si :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>· un taux élevé de cholestérol dans votre sang (hypercholestérolémie primaire) ou des niveaux élevés de graisse dans votre sang (dyslipidémie mixte),</li><li>· une maladie héréditaire (hypercholestérolémie familiale homozygote) qui augmente le taux de cholestérol dans le sang. Vous pouvez également recevoir d'autres</li></ul>

	<p>(HDL-cholestérol). ZOCOR fait partie de la classe de médicaments appelés statines.</p> <p>Le cholestérol est une des nombreuses substances grasses trouvées dans le système sanguin. Votre cholestérol total est composé principalement de cholestérol LDL et de cholestérol HDL.</p> <p>Le LDL cholestérol est souvent appelé le « mauvais » cholestérol parce qu'il peut s'agglomérer sur les parois de vos artères en formant une plaque. Finalement, la création de cette plaque peut mener à un rétrécissement des artères. Ce rétrécissement peut ralentir ou bloquer le flux sanguin vers les organes vitaux comme le cœur et le cerveau. Ce blocage du flux sanguin peut entraîner une crise cardiaque ou une attaque cérébrale.</p> <p>Le HDL cholestérol est souvent appelé le « bon » cholestérol parce qu'il aide à empêcher le mauvais cholestérol de s'agglomérer dans les</p>	<p>traitements,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· une insuffisance coronarienne ou un risque élevé d'insuffisance coronarienne (parce que vous avez un diabète, avez un antécédent d'accident vasculaire cérébral ou une maladie vasculaire d'origine athéroscléreuse). ZOCOR peut prolonger votre vie en réduisant le risque de problèmes cardiaques, indépendamment de la quantité de votre cholestérol sanguin.</li> </ul>
--	---	--

	<p>artères et protège contre les maladies cardiaques.</p> <p>Les triglycérides sont une autre forme de graisse dans votre sang qui peuvent augmenter votre risque de maladie cardiaque.</p> <p>Vous devez continuer votre régime faisant baisser le cholestérol en prenant ce médicament.</p>	
ASPEGIC 1 g	<p>AUTRES ANALGESIQUES, ANTIPYRETIQUES ET ANTI-INFLAMMATOIRE à dose élevée.</p>	<p>Ce médicament contient de l'aspirine. Il est préconisé dans les douleurs intenses de courte durée, en cas de fièvre lorsque la voie orale n'est pas possible et dans les rhumatismes inflammatoires, chez l'adulte (à partir de 15 ans).</p>

<p>RAMIPRIL 10 mg, comprimé sécable Ramipril</p>	<p>comprimé sécable contient un médicament appelé ramipril. Celui-ci fait partie d'un groupe de médicaments appelés IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion). RAMIPRIL 10 mg, comprimé sécable agit en :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Diminuant la production par votre organisme de substances susceptibles d'élever votre pression artérielle</li> <li>· Faisant se relâcher et se dilater vos vaisseaux sanguins</li> <li>· Facilitant à votre cœur le pompage du sang à travers l'organisme.</li> </ul>	<p>comprimé sécable peut être utilisé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Pour traiter une pression artérielle élevée (hypertension).</li> <li>· Pour réduire le risque d'avoir une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.</li> <li>· Pour réduire le risque ou retarder l'aggravation de problèmes rénaux (que vous soyez ou non diabétique).</li> <li>· Pour traiter votre cœur lorsqu'il ne peut pas pomper une quantité suffisante de sang dans le reste de votre organisme (insuffisance cardiaque).</li> <li>· En traitement à la suite d'une crise cardiaque (infarctus du myocarde) compliquée d'insuffisance cardiaque.</li> </ul>
--	--	---

**Tableau12 : Présentation Des Médicaments de l'ordonnance 2**

Selon le Résumé des Caractéristiques du Produit L'ordonnance présente deux interactions une interaction contre indiqué et une autre du type précaution d'emploi .

MEDICAMENT A	ERY500 mg
MEDICAMENT B	ZOCOR 20 mg
MECANISME DE L'INTERACTION	Le mécanisme de cette interaction est une inhibition enzymatique du métabolisme hépatique de la simvastatine (à marge thérapeutique étroite et métabolisée par l'isoenzyme CYP 3A4 (1) du cytochrome P450) par le macrolide - clarithromycine, érythromycine - (inhibiteur enzymatique de l'isoenzyme CYP 3A4 (2) du cytochrome P450). risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant.
NIVEAU DE CONTRAINTES	contre-indication
CONDUITE A TENIR	aucune information recensée.


MEDICAMENT A	Acide acétylsalicylique
MEDICAMENT B	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
MECANISME DE L'INTERACTION	Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (> ou = 1 gramme par prise et/ou > ou = 3 grammes par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (> ou = 500 mg par prise et/ou < 3 grammes par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.
NIVEAU DE CONTRAINTES	Précaution d'emploi
CONDUITE A TENIR	hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

**Tableaux 13 et 14 : Analyse Des Médicaments de l'ordonnance 2**

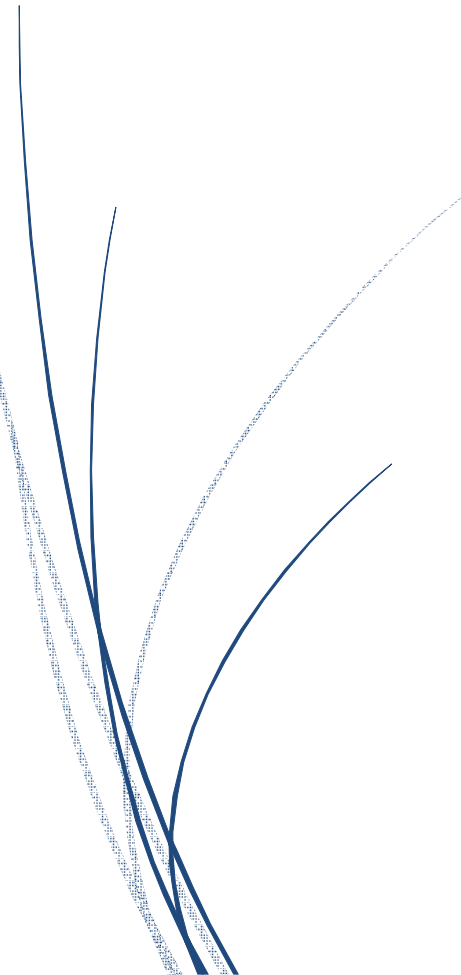
Conduite tenu :

On n'a pas pu délivrer cette ordonnance pour ce patient .

Il a fallu appeler le médecin pour rectifier l'ordonnance .



*TROISIEME PARTIE:  
RECOMMANDATION ET  
CONDUITE A TENIR*



## **1. Prévion et détection des interactions médicamenteuses : [37,38]**

La recherche et le signalement des interactions médicamenteuses constituent une part significative du travail du pharmacien lors de l'analyse et de la validation des prescriptions. Ce travail permet une réduction des événements indésirables médicamenteux dus à ces interactions.

Il existe différents moyens de prévion et de détection des interactions médicamenteuses.

### **1.1 Prévion des interactions médicamenteuses :**

Les prévions peuvent être fondées sur des considérations théoriques comme l'appartenance à une classe pharmacologique, mais cela est insuffisant car les molécules d'une même classe ont différents métabolismes, efficacités, toxicités. Aussi les prévions peuvent se baser sur les résultats d'expérimentations animales et d'études in vitro. Ceci permet de déterminer les caractéristiques pharmacocinétiques des molécules (demi-vie, résorption, distribution...) et d'identifier les principales voies de métabolisation.

Il s'agit de garder à l'esprit qu'un symptôme (confusion, chute, hypotension...) peut masquer une interaction médicamenteuse. En effet, les effets indésirables sont fréquemment attribués à des maladies et par conséquent le lien entre effet indésirable et interaction médicamenteuse est souvent sousestimé.

Si le symptôme est mal interprété, c'est-à-dire attribué à une maladie, le médecin rajoutera des traitements qui augmenteront le risque d'interaction. C'est ce qu'on appelle la «cascade de prescriptions» . Cependant, certaines

associations peuvent s'avérer nécessaires, par conséquent il s'agit parfois d'apporter d'autres solutions que le renoncement . Il s'agit de bien distinguer les interactions déjà décrites dans la littérature de celles qui ne le sont pas encore, mais qui sont néanmoins prévisibles dès lors que l'on connaît la pharmacologie des produits.

## **1.2 Outils de détection des interactions médicamenteuse :[37,39]**

La détection des interactions médicamenteuses constituent une étape cruciale du travail quotidien du pharmacien lors de l'analyse et de la validation des prescriptions.

Il existe de très nombreuses interactions médicamenteuses et il est impossible de toutes les mémoriser. Leur détection et la prévention des effets indésirables nécessitent donc l'usage d'un ouvrage de référence et/ou d'une base d'information.

La détection des interactions médicamenteuses peut servir de référence, mais la gestion de l'interaction est également déterminante. Elle doit conduire à la transmission d'une opinion pharmaceutique structurée à destination des prescripteurs. L'acceptation des interventions pharmaceutiques par les médecins dépend de la pertinence de celle-ci, mais également, de sa bonne communication.

Cependant certaines interactions sont parfois difficiles à détecter, notamment quand le traitement est prescrit en « si besoin ». Dans ce cas, le médecin ne sait pas forcément si le patient prend ou non les médicaments. De plus, beaucoup d'interactions médicamenteuses potentielles n'entraînent pas forcément un effet indésirable.

On note que le fait de prescrire en DCI (dénomination commune internationale) permet de faciliter la détection d'interactions médicamenteuses. Celles-ci doivent être interprétées avec prudence car elles sont d'importances cliniques différentes .

### **1.3 Sources documentaires :**

Les sources documentaires répertoriant les interactions médicamenteuses sont variées, les plus utilisés sont :

- les résumés des caractéristiques des produits (RCP) ;
- le dictionnaire Vidal\*, sous forme papier ou en ligne, qui intègre les RCP;
- le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'AFSSAPS ;
- Guide Prescrire : Approche par pathologie, structure au sein d'une pathologie, fiches pour résumer diverses informations importantes ;
- Stockley's drug interactions.

### **1.4 Systèmes informatisés :[87 ,88 ]**

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

Ainsi il est quasi impossible, pour un professionnel de santé de mémoriser des listes d'interactions médicamenteuses, mêmes réduites aux interactions médicamenteuses cliniquement significatives et classées selon le niveau de risque, sans risque d'erreur.

Exemples de programmes informatisés pour la détection d'interactions médicamenteuses :

- Programme d'interactions de la version en ligne du Compendium suisse des médicaments ;

- Programme d'interactions de Lexi-Comp (Lexi-Comp Online Interaction Analysis) : Lexi-Interact ;

- Programme d'interactions d'Epocrates : Epocrates Online MultiCheck ;

- Programme d'interactions de la banque de données Thériaque en ligne, qui comprend des informations réglementaires, officielles et des informations bibliographiques, validées par le Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM).

Si ces outils informatiques apportent un gain de temps à la pratique pharmaceutique, la détection automatisée des interactions doit être mise en balance avec le contexte clinique, et la conduite à tenir sera adaptée à chaque patient. La pratique révèle en effet que certaines situations à risque doivent alerter le pharmacien. Si l'automédication et la polymédication sont des facteurs de risque d'interactions, les conséquences cliniques des interactions auront un retentissement plus marqué chez certains patients, notamment les sujets âgés et les patients insuffisants rénaux .

Enfin, le pharmacien doit également considérer certains médicaments à risque, notamment les médicaments à marge thérapeutique étroite, ou encore les inhibiteurs et inducteurs enzymatiques.

## **1.5 Intérêt et limites des systèmes informatisés : [40,41,42,43,44,45,46,47,48,49]**

Le nombre d'interactions actuellement répertoriées est tellement important qu'il est illusoire de penser que connaissances personnelles et mémoire suffisent pour réaliser un travail sérieux. Ainsi, les performances d'un système informatisé sont supérieures à celles d'un praticien expérimenté .

L'emploi d'un système informatisé permet de diminuer significativement le nombre de prescriptions présentant une interaction aux conséquences cliniques potentiellement sévères et de diminuer le nombre de patients exposés à ce risque.

Partant de ce constat, il serait tentant de considérer comme une faute professionnelle l'analyse de prescriptions sans la sollicitation de ce type d'outil.

Cependant, il a été montré que les systèmes d'alerte sur les interactions médicamenteuses sont parfois trop sommaires , conduisant à un nombre excessif d'alertes que les pharmaciens et les médecins trouvent inappropriées ou triviales

Cela a pour conséquence que les professionnels ont tendance à ignorer une majorité des alertes .

En outre, la banque d'interactions médicamenteuses d'un système informatisé est souvent incomplète, les mises à jour sont en retard sur les publications de nouvelles interactions et la commercialisation de nouvelles molécules. Une interaction médicamenteuse cliniquement significative non détectée par le logiciel risque de passer inaperçue si le pharmacien se fie entièrement à cet outil.

Certains systèmes d'alerte permettent de fixer le niveau de gravité des interactions qui doivent être signalées. Cependant, une étude concernant les interactions avec les traitements utilisés en transplantation a montré que si le système est fixé au signalement des associations contre-indiquées, alors 90 % des interactions cliniquement significatives seront ignorées .

Des recherches s'orientent vers la mise au point de programmes informatisés d'aide à la décision comportant des filtres de différentes natures (évaluation du recouvrement des périodes de traitement, durée des thérapeutiques, prise en compte des doses dispensées, prise en compte des interactions déjà signalées) . Leur aboutissement permettrait de réduire le nombre d'alertes en conservant les plus pertinentes.

## **2. Conduite à tenir devant une interaction médicamenteuse : [27,50]**

La recherche et le signalement des interactions médicamenteuses constituent une part significative du travail quotidien du pharmacien lors de l'analyse et de la validation des prescriptions.

Il existe de très nombreuses interactions médicamenteuses et il est impossible de toutes les mémoriser.

Le pharmacien doit engager une démarche qui garantit un résultat optimal en termes d'efficacité thérapeutique et de sécurité pour le patient.

Les conduites à tenir se résument le plus souvent au seul niveau de contrainte, dans le cas d'une "contre-indication" ou d'une "association déconseillée ". Dans le cas d'une "précaution d'emploi", des recommandations

souvent simples à mettre en œuvre sont proposées pour éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, contrôles biologiques, etc...).

Le niveau "à prendre en compte" est dépourvu de recommandation pratique car il signale surtout une addition d'effets indésirables que seul le recours à d'autres thérapeutiques pourra permettre d'éviter.

Dans tous les cas, la conduite à tenir par le pharmacien d'officine devant une interaction médicamenteuse doit tenir compte de l'intérêt supérieur du malade. S'il s'agit d'une interaction bénigne, elle peut être surmontée par quelques conseils posologiques et quelques conseils d'adaptation de l'ordonnance tout en indiquant au malade les risques que comporte cette interaction pour lui laisser la possibilité de choisir, soit de suivre les conseils du pharmacien ou téléphoner lui-même à son médecin pour savoir quelle sera la bonne voie à suivre.

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

L'ensemble du problème doit être résolu dans l'intérêt du patient. Mais le problème peut se compliquer dans le cas où la coopération entre le pharmacien et le médecin est mauvaise et où l'avertissement donné par le pharmacien en face d'une interaction médicamenteuse n'est pas pris en considération par ce dernier, là le pharmacien doit prendre ses responsabilités seul en refusant la délivrance de l'ordonnance, et en recherchant la meilleure manière de palier à la négligence du médecin.

### **3. Responsabilités et devoirs du pharmacien : [52,53,54,55,56]**

Le pharmacien a un rôle primordial à jouer dans le dépistage des interactions médicamenteuses à risques . Il est l'ultime rempart de la sécurité sanitaire des patients avant la survenue d'un éventuel effet iatrogène . Il a une grande visibilité sur les prescriptions des différents médecins (généralistes, spécialistes, hospitaliers) et sur les pratiques d'automédication de ses clients. Bien évidemment, le respect du parcours de soins limite le nomadisme médical et les risques d'interaction médicamenteuse entre différentes prescriptions, et l'accès au dossier pharmaceutique ne pourra qu'améliorer cette vigilance chose qui n'existe toujours pas au Maroc .

Le pharmacien ne peut se contenter d'exécuter scrupuleusement mais aveuglement une prescription. Il doit toujours réaliser une analyse critique de l'ordonnance . S'il délivre une interaction médicamenteuse contre-indiquée et qu'il s'en suit de graves conséquences cliniques, voire le décès du patient, il peut être condamné tout comme le médecin prescripteur.

Devoirs du pharmacien : [51]

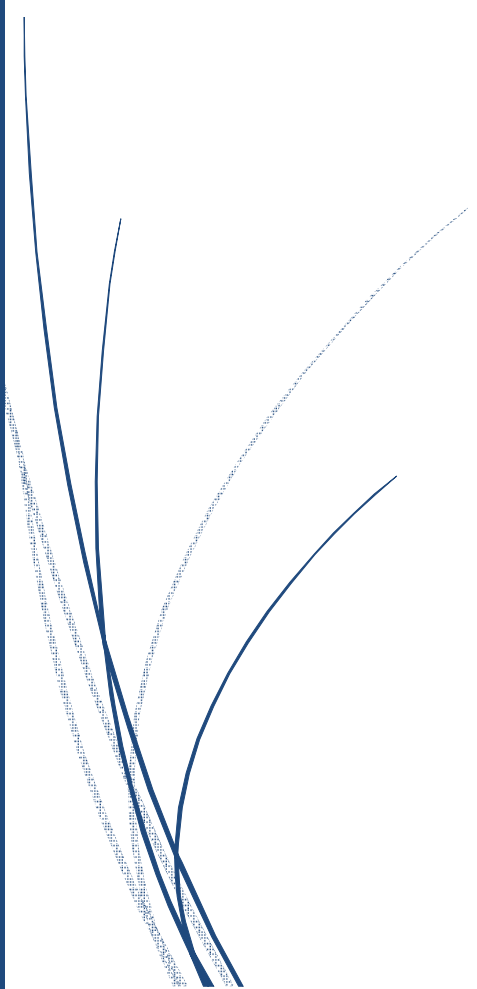
-Actualiser ses connaissances :

Malgré la présence à l'officine de logiciels de détection des interactions médicamenteuses, les pharmaciens utilisent sans cesse leurs connaissances pour prendre les décisions sur les attitudes à suivre. Ils doivent maintenir les connaissances acquises au cours de leurs études et les développer face à l'apparition régulière de nouvelles molécules et face aux modifications d'AMM (autorisation de mise sur le marché) des anciennes spécialités .

-Déclarer les effets indésirables graves et/ou inattendus au Centre de Pharmacovigilance.



# *CONCLUSION GENERALE*



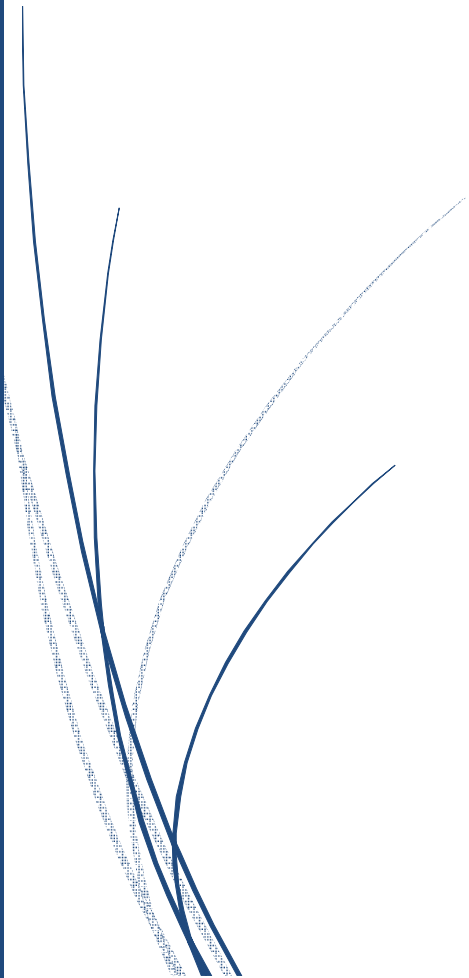
Plusieurs faits méritent d'être soulignés à l'issue de ce travail :

- Les interactions médicamenteuses potentielles sont fréquentes
- Le risque d'interactions potentielles augmente parallèlement avec le nombre des médicaments consommés.
- D'autres facteurs peuvent majorer le risque d'interactions :
  - Le nombre de médecins prescripteurs, le nombre d'états pathologiques présentées par le patient, sans doute parce qu'ils élèvent le nombre de médicaments prescrits .
  - En plus des médicaments prescrits, certains malades prennent d'autres médicaments. Cette automédication peut favoriser d'avantage la survenue d'interactions médicamenteuses.
- Les médicaments les plus souvent incriminés dans les interactions médicamenteuses sont ceux à intervalle thérapeutique étroit.
- Un certain nombre de ces interactions peuvent entraîner un effet clinique significatif.
- Pour éviter ce risque iatrogène, il convient donc de prescrire le moins de médicaments possible.
- Lorsque des thérapeutiques sont indispensables, une surveillance étroite et des précautions d'emploi pourront éviter ce risque.
- La bonne connaissance des risques théoriques par les médecins et les pharmaciens ainsi que le recours aux outils de gestion des interactions (ouvrage, logiciels) se montre également nécessaire.

L'importance des IM témoigne sûrement de l'existence de lacunes dans le domaine thérapeutique, mais il est vrai que les connaissances à ce sujet évoluent vite,. Il est vraiment regrettable qu'on manque de données sur les interactions médicamenteuses au niveau national, une attention particulière doit donc être portée à l'égard de cet événement iatrogène . La problématique des interactions médicamenteuses peut donc être considérée comme une épidémie méconnue, souvent silencieuse, mais parfois dramatique; avec les progrès de la pharmacothérapie, utilisée non seulement pour guérir mais aussi pour prévenir des maladies, il s'agit là d'un défi émergent de santé publique.



# *RESUMES*



## **RESUME**

**Titre** : Les interactions médicamenteuses des grandes classes thérapeutiques et exemples de cas cliniques

**Auteur** : Daoudi Mohammed Amine

**Mots clés** :Interaction médicamenteuse-interaction pharmacocinétique-interaction pharmacodynamique-Ordonnance- Officine.

L'interaction médicamenteuse résulte de l'administration concomitante ou successive de deux ou plusieurs médicaments pouvant mener à des conséquences graves pour la santé du patient.

Le dépistage et la gestion des interactions médicamenteuses est un des rôles du pharmacien.

Ce travail présente les connaissances de base pour comprendre les interactions médicamenteuses et donc mieux les gérer à l'officine.

On a décrit dans une première partie les différents mécanismes potentiellement impliqués dans les associations médicamenteuses, Puis, à partir des cas issus de notre collecte, nous avons mis en évidence ce qui se passe réellement sur le terrain.

Enfin, nous avons rapporté quelques outils d'aide à la détection et les conduites à tenir face à une interaction.

## **ABSTRACT**

**Title :** Drug interactions of large therapeutic classes and examples of clinical cases

**Author :** Daoudi Mohammed Amine

**Keywords:** Drug interaction-pharmacokinetic interaction-pharmacodynamic interaction- Prescription- Pharmacy .

The drug interaction results from the concomitant or sequential administration of two or more drugs that can lead to serious consequences for the health of the patient.

The detection and management of drug interactions is one of the pharmacist's roles.

This work presents the basic knowledge to understand drug interactions and therefore better manage them at the pharmacy.

We first described the different mechanisms potentially involved in drug combinations. Then, from the cases from our collection, we highlighted what is really happening in the field.

Finally, we reported some tools to help with detection and to deal with an interaction.

# ملخص

**العنوان:** التفاعلات الدوائية للمجموعات العلاجية الكبرى و امثلة للحالات السريرية

**المؤلف:** الداودي محمد امين

**الكلمات الأساسية:** تفاعلات دوائية-تفاعلات دوائية ديناميكية-تفاعلات دوائية حركية-الإفراط الدوائي-وصفة طبية-صيدلية

التفاعلات الدوائية هي حالة التي فيها يؤثر دواء ما على نشاط دواء اخر عندما يتم تناولها معا.

من بين مهام الصيدلاني الكشف وكيفية تسيير التفاعلات الدوائية.



تتضمن هذه الأطروحة بعض المعارف الأساسية لفهم آليات التفاعلات الدوائية و

كيفية تسييرها.

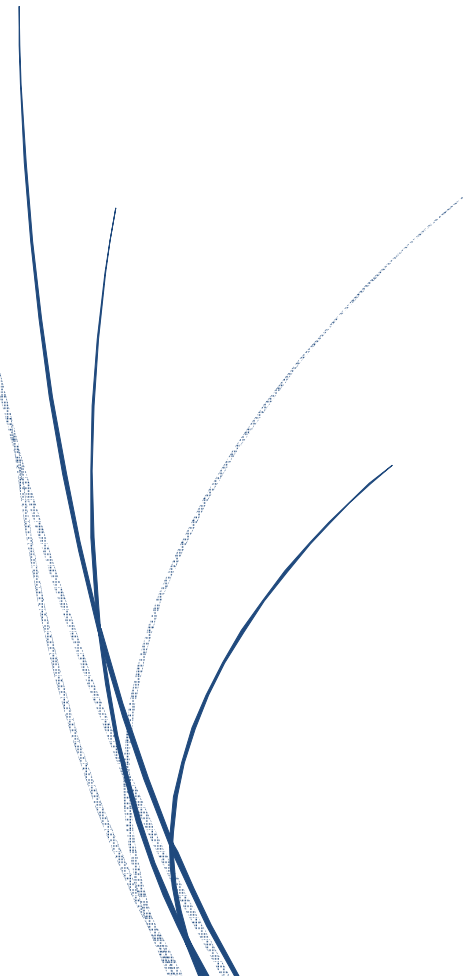
تم التذكير أولاً بأنواع التفاعلات الدوائية .بعد ذلك قمنا بتحليل الوصفات الطبية

اللاتي تم رصدها.

أخيراً تم عرض بعض أدوات المساعدة للكشف عن التفاعلات وكيفية تسييرها.



# *BIBLIOGRAPHIE ET WEBOGRAPHIE*



- [1] BRIQUANNE Estelle  
Les statines : effets indesirables et interactions medicamenteuses  
These de doctorat en pharmacie ; Nancy ; 2003
- [2] VIARS P, SEEBACHER J  
Les interactions medicamenteuses, risques therapeutiques  
Arnette, Paris, 1971
- [3] ALLAIN Pierre  
Les medicaments.  
Cdm Edition ; 3eme edition ; novembre 2000
- [4] COSTENTIN J.  
Pharmacotherapie pratique à l'officine : l'essentiel.  
Paris : Elsevier 2004. 237p.
- [5] MOULIN M, COQUEREL A  
Pharmacologie  
Masson ; abrege 2ieme edition ; 2000
- [6] CAMPBELL NR, HASINOFF BB  
Iron supplements : a common cause of drug interactions  
Br J Clin ; 1991 ; 31 : 251-255
- [7] TONINI M  
Recent advances in the pharmacology of gastrointestinal prokinetics.  
Pharmacol Res ; 1996 ; 33 : 217-226

- [8] SADOWSKI DC  
Drug interactions with antiacids. Mechanisms and clinical significance.  
Drug safety, 1994 ; 11 : 395-407
- [9] LABAUNE JP  
Pharmacocinetique, principes fondamentaux  
Masson ; 1984
- [10] TANAKA H, MATSUMOTO K, UENO K, et al.  
Effect of clarithromycin on steady-state digoxin concentrations  
Ann Pharmacother ; 2003 ; 37 : 178
- [11] Médicaments. 2ème édition.  
Rueil-Malmaison : Groupe Liaisons Santé 2002. 779p. (Collection Le  
Moniteur Internat.  
[2e éd.];6).
- [12] Toxicologie : environnement, législation. 2ème édition.  
Rueil-Malmaison : Groupes Liaisons Santé 1999.470p. (Collection Le  
Moniteur Internat.  
[2e éd.];1).
- [13] AULAGNER G, CALOP J.  
Incompatex 1998 : Guide des interactions médicamenteuses et des  
contre-indications.  
10ème édition.  
Paris : SEMP 1998. 1113p.

- [14] BOURIN M, JOLLIET P.  
Pharmacologie générale et pratique. 3ème édition.  
Paris : Ellips-Marketing 1999. 142p.
- [15] BRUXERAUD J.  
Interactions médicamenteuses.  
Actualités pharmaceutiques, les carnets de formation pharmaceutique  
continue 2006. 16p.
- [16] DOROSZ P.  
Guide pratique des interactions médicamenteuses. 5ème édition.  
Paris : Maloine 1997. 456p.
- [17] HARDMAN JG, LIMBIRD LE, MOLINOFF PB, RUDDON RW,  
GOODMAN GILMAN A.  
Goodman & Gilman : les bases pharmacologiques de l'utilisation des  
médicaments. 9ème édition.  
Londres : McGraw-Hill International 1998. 1677p.
- [18] KATZUNG BG.  
Pharmacologie fondamentale et clinique. 5ème édition.  
Padoue : Piccin 1996. 1277p.
- [19] NEAL M.  
Pharmacologie médicale. 2ème édition.  
Paris Bruxelles : De Boeck Université 2003. 105p.

- [20] SCHORDERET M.  
Pharmacologie : des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. 3ème édition.  
Paris : Ed Frison-Roche ; Genève : Slatkine 1998. 1010p
- [21] MICHAUD V, TURGEON J  
Les cytochromes P450 et leur role clinique  
Le Medecin du Quebec ; 2002 ; 37 (8) ; 73-84
- [22] ALLAIN P.  
Pharmacologie : les médicaments. 3ème édition.  
Bouchemaine : CDM 2000. 501p
- [23] FERRY S.  
L'usage du médicament.  
Paris : Technique & Documentation 2000. 641p.
- [24] TALBERT M, WILLOQUET G, GERVAIS R.  
Guide pharmaco : [pharmaciens et étudiants en pharmacie]. 6ème édition.  
Rueil-Malmaison : Éd Lamarre 2006. 1085p.
- [25] AFSSAPS. Référentiel national des interactions médicamenteuses.  
Interactions médicamenteuses et cytochromes. Mise à jour du 22.04.2005.  
Disponible sur :  
< <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/iam/iamcyto.htm> > (consulté le 20.09.2006).

- [26] ALLAIN H, BENTUE-FERRER D.  
Interactions médicamenteuses : Principes et mécanismes.  
Pharma : l'info pratique des pharmaciens d'officine 2006;13:55-58.
- [27] Le Guide 2008 : Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses – Comprendre et décider.  
La Revue Prescrire 2007;27(suppl. 290). 210p.
- [28] AFSSAPS. Référentiel national des interactions médicamenteuses.  
Interactions médicamenteuses et cytochromes. Mise à jour du 22.04.2005.  
Disponible sur :  
< <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/iam/iamcyto.htm> > (consulté le 20.09.2006).
- [29] MOULIN M, COQUEREL A.  
Pharmacologie. 2ème édition.  
Paris : Masson 2002. 845p.
- [30] Julien JUZWISZYN Interactions médicamenteuses avec les antibiotiques : de l'analyse à la rédaction d'une fiche pratique pour un guide de bon usage des antibiotiques "Antibioville"
- [31] SCHEEN AJ.  
Interactions médicamenteuses : de la théorie à la pratique.  
Rev Med Liege 2006;61:471-82.

- [32] FRAISSE Muriel  
Les interactions médicamenteuses contre-indiquées  
Thèse de doctorat de pharmacie ; Grenoble ; 2006
- [33] ALLAIN H.  
Interactions médicamenteuses. Mise à jour du 07.12.1998.  
Disponible sur : < [http://www.med.univrennes1.fr/etud/pharmaco/interactions\\_medicamenteuses.htm](http://www.med.univrennes1.fr/etud/pharmaco/interactions_medicamenteuses.htm) > (consulté le 20.09.2006).
- [34] site internet de l'afssaps  
Thésaurus des interactions médicamenteuses  
<http://www.afssaps.fr>
- [35] L. Mansouri\*Revue de Médecine Générale et de Famille / N°1 • Mars 2017
- [36] Les interactions médicamenteuses: mécanismes et conduites à tenir pour le pharmacien dans la délivrance des médicaments et le conseil à l'officine.  
Kihel Youssef
- [37] L. Mallet, A. Spinewine, A. Huang, "The challenge of managing drug interaction in elderly people", Lancet 2007,
- [38] Dr P. Bonnabry, "Les interactions médicamenteuses : des mécanismes théoriques à la gestion dans la pratique " Symposium de formation continue Novartis, 2007

- [39] E Veyriac " Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses. Comprendre et décider – Le guide 2009", La Revue Prescrire, Décembre 2008, supplément au n° 302, Tome 28
- [40] Weideman RA, Berstein IA, McKinney WP. "Pharmacist recognition of potential drug interactions". Am J Health Syst Pharm 1999;56:1524-9.
- [41] Halkin H, Katzir I, Kurman I, Jan J, Malkin BB. "Preventing drug interactions by online prescription screening in community pharmacies and medical practices". Clin Pharmacol Ther 2001;69:260-5.
- [42] Malone DC, Hutchins DS, Hauptert H, Hansten P, Duncan B, Van Bergen RC et al. "Assessment of potential drug-drug interactions with a prescription claims database". Am J Health Syst Pharm 2005;62:1983-91.
- [43] Hazlet TK, Lee TA, Hansten PD, Horn JR. "Performance of community pharmacy drug interaction software". J Am Pharm Assoc (Wash) 2001;41:200-4.
- [44] Hansten PD. "Drug interaction management". Pharm World Sci 2003;25:94-7.
- [45] Mille F, Bourdon O, Fontan JE, Brion F. "Evaluation de la spécificité d'un système de détection automatisée des interactions médicamenteuses". Acta Pharmacol Biol Clin 2005;12:361-8.

- [46] Weingart SN, Toth M, Sands DZ, Aronson MD, Davis RB, Phillips RS.  
"Physicians' decisions to override computerized drug alerts in primary  
care". Arch Intern Med 2003;163:2625-31.
- [47] Van der Sijs H, Aarts J, Vulto A, Berg M.  
"Overriding of drug safety alerts in computerized physician order  
entry". J Am Med Inform Assoc 2006;13:138-47.
- [48] Peng CC, Glassman PA, Marks IR, Fowler C, Castiglione B, Good CB.  
"Retrospective drug utilization review: incidence of clinically relevant  
potential drug-drug interactions in a large ambulatory population". J  
Manag Care Pharm 2003;9:513-22.
- [49] MOULIN M, COQUEREL A.  
Pharmacologie. 2ème édition.  
Paris : Masson 2002. 845p.
- [50] CHARPIAT B, ALLENET B, ROUBILLE R, ESCOFIER L,  
BEDOUCHE P, JUSTE M, ROSE FX,  
CONORT O.  
Facteurs à prendre en considération pour la gestion des interactions  
médicamenteuses en pratique clinique.  
Presse Med 2008;37:654-64.
- [51] CARRIER S, LALEIX S.  
Le pharmacien, spécialiste du médicament.  
Paris : Dunod 1993. 160p

- [52] BARRE E, BISSEUX L, CHIADMI F, TOLEDANO A, CISTERNINO S, SCHLATTER J, CHAMPAULT G, RATINEY R, FONTAN JE.  
Interactions médicamenteuses dans une population âgée : étude prospective de leur fréquence et de leur gravité auprès de 56 malades.  
Presse Med 2005;34:837-41.
- [53] ARDOIN AM.  
La place du pharmacien dans la prévention des effets indésirables des médicaments.  
Thérapie 2001;56:279-83.
- [54] Responsabilité : pharmacien, une profession à risque.  
Le Moniteur des Pharmacies 1998;2245:14-27.
- [55] FALLET P, FOUASSIER E.  
Exercer en pharmacie d'officine : droits et obligations.  
Paris : Lamy / Les Echos 1997. 163p.
- [56] Interactions médicamenteuses : responsabilité médicale et pharmaceutique.  
Bulletin de l'Ordre des Pharmaciens 1994;343:236-9.
- [57] AFSSAPS. La iatrogénie médicamenteuse. Janvier 2001.  
Disponible sur :  
< <http://afssaps.sante.fr/htm/5/5703c.htm> > (consulté le 20.05.2008).

- [58] Ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative.  
La iatrogénie médicamenteuse en France. Juillet 1998.  
Disponible sur :  
< [http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34\\_980706s.htm](http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_980706s.htm) > (consulté le 20.05.2008).
- [59] HITTY C.  
Réduire le risque iatrogène.  
Le Moniteur des Pharmacies 1998;2283:14-6.
- [60] BARRE E, BISSEUX L, CHIADMI F, TOLEDANO A, CISTERNINO S, SCHLATTER J, CHAMPAULT G, RATINEY R, FONTAN JE.  
Interactions médicamenteuses dans une population âgée : étude prospective de leur fréquence et de leur gravité auprès de 56 malades.  
Presse Med 2005;34:837-41.
- [61] JANKEL CA, FITTERMAN LK.  
Epidemiology of drug-drug interactions as a cause of hospital admissions.  
Drug Saf 1993;9:51-9.
- [62] REMY N, LAPEYRE-MESTRE M, BAREILLE MP, BAGHERI H, MONTASTRUC JL.  
Interactions médicamenteuses : à propos d'une étude prospective pilote en médecine générale libérale.  
Thérapie 2000;55:395-8.

- [63] SCHEEN AJ.  
Interactions médicamenteuses : de la théorie à la pratique.  
Rev Med Liege 2006;61:471-82.
- [64] CHARPIAT B, ALLENET B, ROUBILLE R, ESCOFIER L,  
BEDOUCHE P, JUSTE M, ROSE FX,  
CONORT O.  
Facteurs à prendre en considération pour la gestion des interactions  
médicamenteuses en pratique clinique.  
Presse Med 2008;37:654-64.
- [65] Outil thériaque disponible sur : <http://www.theriaque.org/>

# *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرباط -

### قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَأَحْسِنُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبآداب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

## التفاعلات الدوائية للمجموعات العلاجية الكبرى وأمثلة للحالات السريرية

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

**السيد: محمد أمين الداودي**

المزاد في: 12 أكتوبر 1992 بالرباط

### لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: تفاعلات دوائية - تفاعلات دوائية ديناميكية - تفاعلات دوائية حركية -  
وصفة طبية - صيدلية.

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: رشيد الموساوي

أستاذ في التخدير والإنعاش

مشرف

السيد: جواد الحارثي

أستاذ في الكيمياء العلاجية

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

أعضاء

السيد: رشيد نجاري

أستاذ في علم الصيدلة النباتية