

UE 4.3 Pharmacie Clinique

2025-2026

D. Antier 8h CM + 1,5h TD

- L'analyse pharmaceutique de la prescription
- La conciliation médicamenteuse
- Les interactions médicamenteuses
- Validation des prescriptions (TD)

Pharmacie clinique

Sécurisation de la prise en charge
médicamenteuse des patients

La dispensation du médicament définie par le CSP (Art. R 4235-48) :

Acte pharmaceutique associant :

- 1/ **Validation pharmaceutique** de la prescription médicamenteuse
- 2/ Mise à disposition des infos / conseils de BU du médicament
- 3/ Préparation éventuelle des doses à administrer
- 4/ Délivrance du médicament

Méthodologie de la validation de la prescription

1/ Vérifier l'authenticité du document et l'exhaustivité des informations « légales »

■ *Prescripteur*

- Nom Prénom ; Spécialité; N° d'inscription à l'Ordre ; Adresse - Tél ; Signature et le N°RPPS

■ *Patient*

- Nom Prénom; Age ; Sexe

■ *Médicament(s)*

- Nom commercial / DCI, dosage
- Dose par prise - Nombre de prises / jour (horaires ou période de prise)
- Mode d'administration
- Durée du traitement

A suivre : la prescription numérique **e-prescription**

Les médecins rédigent leur prescription dématérialisée et la transmettent sur une base de données sécurisée de l'Assurance maladie.

Chaque ordonnance est associée à un numéro unique de prescription, accessible par QR code (via la carte vitale).

En scannant le QR code, le pharmacien accède à la prescription depuis son LGO et peut procéder à la dispensation.

2/ Procéder à la validation pharmaco-thérapeutique

A qui s'adresse l'ordonnance ?

Homme ? Femme ?

NN ? Nourrisson ? Enfant ? Ado ? Adulte ? Sujet âgé ?

Des conséquences pharmacocinétiques sur les traitements prescrits ?

Présence de traitements contre-indiqués à l'âge ?



L'ordonnance est-elle retirée pour la 1^{ère} fois ou est-ce un renouvellement ?

CAS DU RENOUVELLEMENT D'UNE ORDONNANCE

1^{ère} question à se poser : le patient prend-il régulièrement les médicaments prescrits ?



Si NON : quel(s) médicament(s) ne prend-il pas régulièrement ?

⇒ informer le médecin ?

Comment détecter l'inobservance ?

1/ dates de retrait incompatibles avec la continuité du traitement

2/ questionnaire d'observance (AMELI / GIRERD)

Entretien patient Ville/Hôpital pour évaluer le niveau d'observance

1. Ce matin, avez-vous oublié de prendre votre traitement ?
2. Depuis la dernière consultation chez votre médecin, avez-vous été en panne de médicaments ?
3. Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?
4. Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?
5. Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?
6. Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?

non à toutes les questions	=> bon observant.
oui 1 ou 2 fois	=> non observant mineur
oui 3 fois ou plus	=> non observant

CAS DU RENOUVELLEMENT (suite)

Le patient prend-il régulièrement les médicaments prescrits ? **OUI**



2^{ème} question : ressent-il les effets bénéfiques du traitement ?

OUI



Ne pas arrêter sans avis du prescripteur



NON

3^{ème} question : ressent-il des effets indésirables (EI) ?

OUI



Surveillances clinique et/ ou biologique bien suivies ?



Pb de Posologies ?
Interactions ?
Automédication ?

En cas d'effet indésirable avéré et significatif
rapporté par le patient

**Informer le prescripteur en
lui adressant une IP =
intervention pharmaceutique**

**Faire une déclaration au CRPV
surtout si EI non connu**

CAS D'UNE PRIMO-DISPENSATION

Le patient a-t-il des ATCD allergiques ?

OUI



NON

L'allergie concerne-t-elle un médicament de l'ordonnance ?

Selon gravité : IP

Présence de médicaments contre-indiqués pour le patient sur l'ordonnance ?



OUI



NON

Selon gravité : IP

Présence de sur- ou sous-dosages ?

Présence d'interactions à risque pour le patient ?

Selon gravité : IP

EN RÉSUMÉ

3 éléments essentiels à vérifier lors de la validation pharmaceutique

- ① Présence de **contre-indications** (Insuffisance rénale, hépatique ; âges extrêmes ; grossesse...)
- ② Problèmes de **posologies** surtout si :
âges extrêmes ; **Médicaments à Marge Thérapeutique Etroite** ;
Insuffisance rénale chronique
- ③ Présences d'**Interactions médicamenteuses de grade élevé**
(contre-indications ; associations déconseillées...)

Un symptôme clinique rapporté ou observé chez un patient est-il un effet indésirable d'un de ses médicaments ?

Principaux symptômes cliniques potentiellement d'origine iatrogène

Sensoriels

- Visuels
- Auditifs

Neuro-Psy

- Confusion
- Agitation
- Sédatation

Respiratoires

- Toux
- Dyspnée
- Bronchospasme

Rénaux

- Insuffisances
- chronique
 - aiguë

Chutes iatrogènes

- Chute isolée
- Chutes répétées

Digestifs et viscéraux

- UGD
- Diarrhées
- Constipation
- Hépatite

Cutanés

- Rougeurs
- Lésions
- Syndrome de Lyell

Cardiaques

- Insuffisance
- Arythmie
- Crises d'angor

Hémostase

- Hémorragie+

L'intervention pharmaceutique sur la prescription médicamenteuse

IP = avis motivé du pharmacien portant sur le traitement médicamenteux d'un patient.

L'IP est rédigée **par écrit** (document papier ou saisie informatique dans logiciel dédié) **et transmise oralement**.

① Une copie de l'IP doit toujours être conservée dans le dossier du patient (papier ou informatique)

Les destinataires de l'IP

Le prescripteur = destinataire obligatoire

L'IP n'a d'intérêt sur le plan thérapeutique et légal que si le prescripteur en a eu connaissance suffisamment tôt pour réagir

Le patient (en ville) destinataire de l'IP ?



Le patient doit être informé du refus de délivrance mais la raison invoquée ne doit pas fragiliser la confiance du patient en son médecin.

Quel message dans une IP ?

- Arrêt de médicaments contre-indiqués, redondants, inutiles
- Interaction de niveau élevé et à risque pour le patient
- Adaptation posologique (hausse ou baisse)
 - Voie d'administration à revoir
 - Renfort du contrôle biologique nécessaire
 - Ajout d'un médicament pour corriger un EI (prévisible ou avéré)

Aspect médico-légal de l'IP



L'IP peut clarifier les responsabilités respectives du pharmacien et du médecin en cas d'accident iatrogène

Un dépassement de dose ou le non-respect d'une CI même justifiés par le prescripteur n'exonère pas le pharmacien de sa responsabilité

Mise en situation

Vous êtes pharmacien de garde et recevez à 20h un patient avec une ordonnance à son nom émanant d'un neurologue

Carbamazépine LP 400 mg : 12 cp/ jour en 3 prises qsp 1 mois
(AMM : 10-15 mg/kg/j => patient 70kg en moyenne 2 cp/j)

Vous tentez de joindre par téléphone :

- 1/ **Le prescripteur (spécialiste)** : il n'est pas joignable mais il bénéficie de sa présomption de spécialiste
- 2/ **Le labo pharmaceutique** : son service d'info médicale restreint sa responsabilité à l'AMM (sans forcément méconnaître l'usage de posologies hors AMM mais sous la responsabilité des professionnels de santé)
- 3/ **Le neurologue de garde du CHU** reconnaît l'originalité de la posologie mais dit ne pas pouvoir émettre d'avis sans voir le dossier du malade

2 possibilités s'offrent à vous :

Vous délivrez l'ordonnance avec les conséquences éventuelles dues à un dépassement de la dose usuelle.

La prescription n'exonérant pas la responsabilité du pharmacien, on pourrait vous reprocher d'avoir ignoré l'AMM

OU

Vous refusez de délivrer avec les risques éventuels liés à l'arrêt du traitement. On pourrait vous reprocher d'avoir méconnu l'intérêt de la santé du patient

(et d'avoir modifié la prescription sans l'accord du prescripteur)

Rédiger une IP destinée au prescripteur

Le message délivré par l'IP vise à optimiser la prise en charge médicamenteuse du patient et *non à dénoncer une erreur*

Bien documenter votre intervention en expliquant les éléments

- relevant de l'état du patient (Biologie ? Clinique ?)
- Et de ses traitements

qui justifient de modifier la prescription

si possible proposer une alternative thérapeutique

La conciliation médicamenteuse

Définition

La conciliation médicamenteuse (CM) est un processus visant à **prévenir et corriger des erreurs de prescription médicamenteuse.**

La CM est pluridisciplinaire
(en général) sous responsabilité pharmaceutique

Elle compte plusieurs étapes pouvant être réalisées par différents profils d'intervenants.

2 notions essentielles

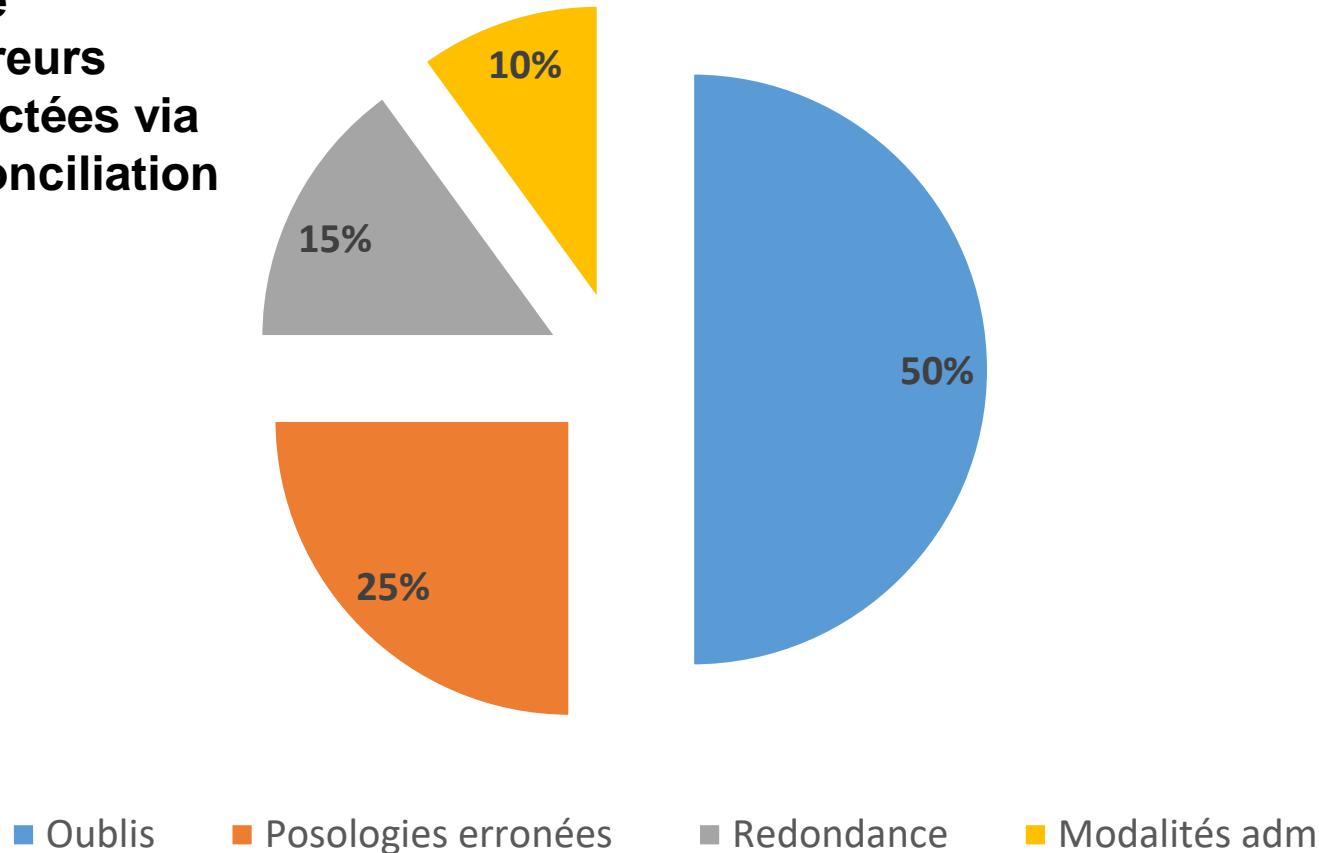
Le bilan médicamenteux (BM)

⇒ la liste *exhaustive* des traitements du patient
avant sa prise en charge à l'hôpital

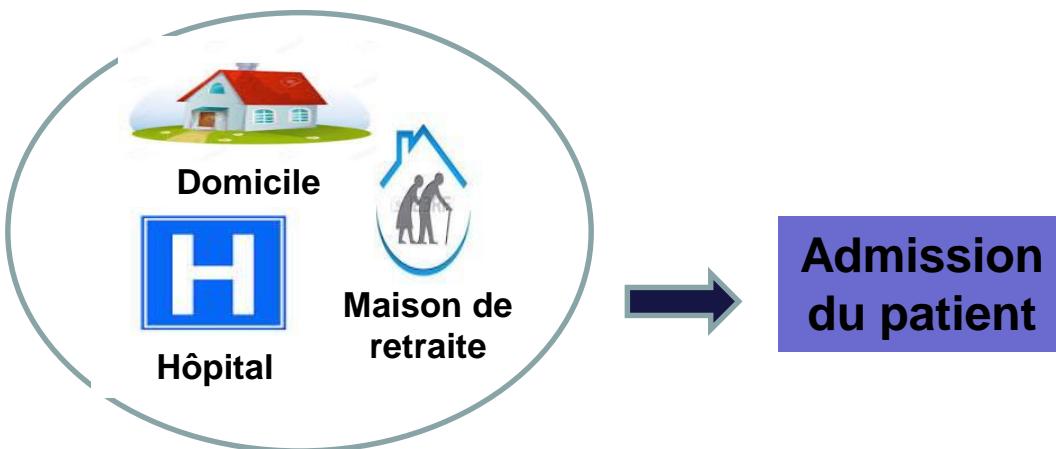
La divergence non intentionnelle (DNI)

⇒ un décalage entre la prescription lors de la prise
en charge du patient et le BM

Type d'erreurs déTECTées via la conciliation



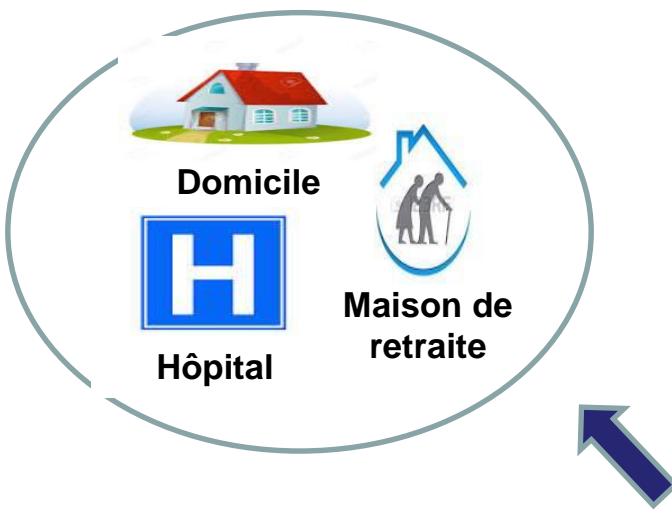
La CM est un processus pluridisciplinaire qui vise à prévenir et corriger des erreurs de prescription médicamenteuse.



Conciliation d'entrée

- ▼ Réalisation du bilan médicamenteux « BM » = liste des traitements antérieurs du patient
- ▼ Recherche des divergences non intentionnelles (oublis, poso erronées..) entre BMO et ordonnance à l'admission

La CM est un processus pluridisciplinaire qui vise à prévenir et corriger des erreurs de prescription médicamenteuse.



**Sortie
du patient**

Conciliation de sortie

- ▲ Communication des infos aux pro en ville (MT, PO, IDE) et aux ETS d'aval

- ▲ Sécurisation de la PECM en aval (continuité des traitements ; non reprise des médicaments arrêtés)

La conciliation d'entrée

« Rétroactive »

**1/ Rédaction de l'ordonnance
médicale à l'admission (OMA)**

2/ Réalisation du BMO

**Comparaison BMO / OMA pour
rechercher des DNI**



1^{ère} étape : Recherche des infos sur les traitements (nom, dosage, forme, posologie) du patient

BUT ? Établir la juste liste des médicaments pris par le patient - observant ou non - prescrits ou non

QUI ? Pharmacien / interne / 5AHU / PPH / IDE

COMMENT ? Consultation de 3 sources d'info minimum pour faire un BMO fiable



Ordonnances papier (5 min)

- 😊 Médicaments + Officine + MD
- 😊 Exhaustivité ?

Boîtes de médicament (5 min)

- 😊 Noms + dosage médicaments
- 😊 Bon patient ? TRT en cours ?

Courrier hôpital d'amont (5 min)

- 😊 Souvent exhaustif
- 😊 Interlocuteur dur à joindre

Dossier patient informatisé (DPI) (5 min)

- 😊 rapide (infos TRT + cliniques)
- 😊 intérêt si infos anciennes ?

Dossier Pharmaceutique (DP) (5 min)

- 😊 rapide
- 😊 DCI+dosages+quantité/4 mois

LES PRINCIPALES SOURCES D'INFO

(temps moyen de consultation)

Avantages
vs
Inconvénients

LES PRINCIPALES SOURCES D'INFO

(temps moyen de
consultation)

**Avantages
vs
Inconvénients**

**Les plateformes
d'échange**

Entretien avec le patient (10 min)

- ☺ Confirmation BMO + automédication et observance
- ☺ Fiabilité ?

Entretien avec la famille (10 min)

- ☺ idem patient selon implication
- ☺ Fiabilité ?

Appel du Médecin Traitant ou spécialiste (7 min)

- ☺ Infos TRT + cliniques
- ☺ Echange +/- selon interlocuteur

Appel Officine + fax (12 min)

- ☺ Historique des dispensations,
- Copie des ordonnances
- ☺ Très sollicité ; échange des infos sécurisé ?



2^{ème} étape : BM vs OMA

BUT ? Établir le statut des médicaments du BM dans la PECM du patient : **Poursuivi** ? **Arrêté** ? **Remplacé** ? **Modifié** ? **Ajouté** ?

QUI ? Pharmacien / interne / 5AHU / PPH / IDE

COMMENT ? Comparaison ligne par ligne du BM et de l'OMA

3^{ème} étape : Retour d'information au prescripteur si divergences identifiées



BUT ? Qualifier les divergences : DI ou DNI ?

- Arrêt/ajout d'un traitement
- Changement de posologies
- Changement de dosage du médicament
- Changement de DCI, de forme, d'horaire

QUI ? Pharmacien / Prescripteur

COMMENT ? Échange direct

⇒ DNI = EM



4^{ème} étape : Modification de la prescription ?

Le prescripteur suit ou ne suit pas la recommandation du pharmacien.

**La conciliation engage fortement son auteur.
Croiser les sources d'info est primordial.**

Exemple de BM

Sources d'info	
1	Hôpital d'amont
2	DPI
3	DP
4	Boites de méd.
5	Ordo
6	Officine
7	MT/Spécialiste
8	Patient / Famille

Sources d'info	Médicaments (nom, dosage, forme)	Posologie
5 ; 6 ; 8	Nicardipine LP 50 mg cp	1 0 0 1
5 ; 6 ; 8	Tacrolimus 5mg gélule	1 0 0 1

Suite : BM vs OMA

BM		STATUT	OMA	
Médicaments	Posologie		Médicaments	Posologie
Nicardipine LP 50 mg cp	1 0 0 1	P	Nicardipine LP 50 mg cp	1 0 0 1
Tacrolimus 5mg gélule	1 0 0 1	M	Tacrolimus 0,5mg gélule	1 0 0 1

Poursuivi (P) - Arrêté (AR)

Modifié (M) - Remplacé (R) - Ajouté (AJ)

Fin : DI ou DNI ?

BM			OMA		DI / DNI	Retour échange Phien/Médecin
Médicaments	Poso		Médicaments	Poso		
Nicardipine LP 50 mg cp	1 0 0 1	P	Nicardipine LP 50 mg cp	1 0 0 1		
Tacrolimus 5mg gélule	1 0 0 1	M	Tacrolimus 0,5mg gélule	1 0 0 1	DNI	Erreur

La conciliation d'entrée

« Proactive »

1/ Réalisation du BMO

**2/ Rédaction de l'ordonnance
médicale à l'admission (OMA)**

Le BMO est utilisé directement pour rédiger l'OMA

Soit en urgence
au SAU

Soit pour les patients
programmés (chirurgie)

**Concilier en proactif pour les patients
en chirurgie programmée**

Plusieurs semaines avant l'hospitalisation

- Appel de l'officine - Collecte des prescriptions
- Appel du MT +/- spécialiste
- Consultation du DP si données enregistrées par les admissions à partir de la CV du patient
- Appel du patient /famille si nécessaire en fin de conciliation

Transmission du BMO à l'anesthésiste pour la consultation de pré-anesthésie (CPA)

Gain de temps + Sécurité patient

La conciliation de sortie (CMS)

Objectifs spécifiques

- 1/ Garantir la continuité des TRT lors du transfert ou du retour à domicile
- 2/ Améliorer l'observance du patient
- 3/ **Éviter la re-prescription des traitements dont l'arrêt est documenté**

1^{ère} étape : Comparaison AVANT / PENDANT / APRES



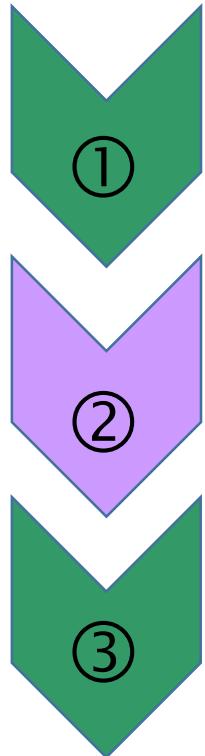
BUT ? Retrouver la logique des arrêts, modification et ajouts de traitements intervenus au cours de l'hospitalisation du patient

QUI ? Pharmacien ; interne en pharmacie ; 5AHU

COMMENT? Comparaison des prescriptions

- avant l'hospitalisation (BM)
- la veille de la sortie
- de sortie (OMS)

& Repérage et qualification des divergences (DI / DNI)



Retour d'info au prescripteur de l'OMS

BUT ? Résolution des DNI observées

QUI ? Pharmacien / interne pharma / 5AHU + **Prescripteur**

COMMENT ? Échange direct avec le prescripteur

⇒ correction éventuelle de l'OMS

3^{ème} étape : Sécuriser la PECM post-hospitalisation



AVEC LE PATIENT

⇒ **Entretien pharmaceutique de sortie** avec remise d'un **plan de prise** (observance et bon usage).

! Eviter la reprise des traitements arrêtés !

AVEC LE PHARMACIEN D'OFFICINE

AVEC LE MÉDECIN TRAITANT

⇒ Transmission du **courrier de conciliation de sortie expliquant les changements** intervenus dans la PECM

! Eviter la represcription et dispensation des traitements arrêtés !

Modèle de conciliation de sortie

Cas du retour à domicile d'un patient hospitalisé

BMO		Prescription la veille de la sortie		OMS	
Médicaments	Poso	Médicaments	Poso	Médicaments	Poso
Amiodarone 200mg	1 0 0	Amiodarone 200mg	1 0 0	Amiodarone 200mg	1 0 0
Rivaroxaban 20mg	0 0 1	Rivaroxaban 15mg	0 0 1	Rivaroxaban 15mg	0 0 1

Recherche des DNI (= divergences non argumentées dans le DPP)

Modèle de conciliation de sortie (fin)

Les destinataires

COURRIER DE CONCILIATION MEDICAMENTEUSE DE SORTIE																																				
SERVICE																																				
PATIENT	PHARMACIE DE VILLE <table border="1"> <tr><td>Nom</td><td>Commune</td><td>#N/A</td></tr> <tr><td>Téléphone</td><td>#N/A</td><td></td></tr> <tr><td>Fax</td><td>#N/A</td><td></td></tr> <tr><td>email</td><td>#N/A</td><td></td></tr> <tr><td>MSSANTE</td><td>#N/A</td><td></td></tr> </table>					Nom	Commune	#N/A	Téléphone	#N/A		Fax	#N/A		email	#N/A		MSSANTE	#N/A		MEDECIN TRAITANT <table border="1"> <tr><td>Nom</td><td>Commune</td><td>#N/A</td></tr> <tr><td>Téléphone</td><td>#N/A</td><td></td></tr> <tr><td>Fax</td><td>#N/A</td><td></td></tr> <tr><td>email</td><td>#N/A</td><td></td></tr> <tr><td>MSSANTE</td><td>#N/A</td><td></td></tr> </table>	Nom	Commune	#N/A	Téléphone	#N/A		Fax	#N/A		email	#N/A		MSSANTE	#N/A	
	Nom	Commune	#N/A																																	
	Téléphone	#N/A																																		
	Fax	#N/A																																		
	email	#N/A																																		
MSSANTE	#N/A																																			
Nom	Commune	#N/A																																		
Téléphone	#N/A																																			
Fax	#N/A																																			
email	#N/A																																			
MSSANTE	#N/A																																			
Ddn																																				
Poids / taille																																				
DFG (ml/min/1,73m ²)																																				
Autres résultats de biologie (INR, kaliémie)																																				

Cher confrère, chère consoeur, votre patient(e) a été hospitalisé(e) au CHRU de Tours. Nous vous informons par la présente des modifications effectuées durant son séjour hospitalier
Pour toutes questions, contacter la pharmacie en charge de l'activité de conciliation : tél 02 47 47 38 89 / fax 02 47 47 88 45

Motif d'hospitalisation	Inclusion PAERPA (personne âgée en risque de perte d'autonomie)		Date d'entrée	Date de sortie	Durée
					0 jours

AVANT hospitalisation		Devenir	APRES hospitalisation		Commentaires
DCI / dosage	Posologie		DCI / dosage	Posologie	
Amiodarone 200mg	1 0 0	C	Amiodarone 200mg	1 0 0	La posologie de l'anticoagulant a été réduite en raison de l'état de la fonction rénale du patient (DFG 40ml/min)
Rivaroxaban 20mg	0 0 1	M	Rivaroxaban 15mg	0 0 1	

Pharmacien Hospitalier :		Pour le service de soins : Dr
--------------------------	--	-------------------------------

Modèle de conciliation de sortie (suite)

le plan de prise remis et expliqué au patient

Médicament	A quoi ça sert ?	Vous devez prendre votre médicament :					
		au Lever	au Petit Déjeuner	au Déjeuner	à 16h	au Dîner	au Couche
Amiodarone 200mg	Pour ralentir le cœur		1				
Rivaroxaban 15mg	Pour éviter les caillots					1	

Important : la dose de votre médicament pour prévenir la formation d'un caillot a été réduite. Vous devez désormais prendre 1 comprimé à 15mg et rapporter vos boites de 20mg à votre pharmacie.

Mettre en œuvre l'activité de conciliation médicamenteuse

L'activité prend du temps et donc consomme des moyens

Durée moyenne constatée pour une CM d'entrée : 30 à 45 min

Durée moyenne constatée pour une CM de sortie : 1h à 1h30

Nécessité de **prioriser** pour optimiser l'utilisation des moyens

Le sujet le plus exposé au risque iatrogène en cas de non-conciliation ?
> 65 ans polymédiqué hospitalisé en court séjour et admis via le SAU

Critères « Patients » : âge ; insuffisance rénale ou hépatique ; comorbidités...

Critères « Médicaments » : Nombre $> 5 \pm$ présence de MAR

Critères « Prise en charge » : entrée programmée ou non programmée

Nécessité de **gagner du temps**

Le digital pour concilier

2019 : Création de l'Agence du Numérique en Santé (ANS).

2022 : **Mon espace santé (numérique) MES**

⇒ Ouverture automatique du DMP et du DP articulés dans MES

Le plan « Ma santé 2022 »

⇒ Le pharmacien d'officine doit travailler en réseau avec la **communauté professionnelle territoriale de santé (CPTS)** pour assurer la PEC des patients

et

⇒ en **collaboration Ville / Hôpital**

Comment échanger efficacement les données patients ville ⇔ hôpital ?

Les enjeux des échanges V/ H

Exhaustivité des infos = efficacité

Gain de temps V et H = efficience

Collaboration bilatérale (cf Ma Santé 2022)

Cybersécurité !

MaPUI Labs (module Hospiville)

REFORCER LE LIEN VILLE-HÔPITAL



Améliorer la communication et les échanges d'informations entre les pharmacies hospitalières et les professionnels de santé de ville (pharmacie d'officine, médecin,...).

...Afin d'optimiser la prise en charge du patient durant son parcours de soin.

OPTIMISER LA CONCILIATION ET LE BILAN MÉDICAMENTEUX



UNE CONNECTION PAR CARTE E-CPs
Cette connexion est proposée afin de sécuriser au maximum l'accès à la plateforme.

UNE MESSAGERIE SÉCURISÉE
La messagerie Ms-Santé permet d'échanger des données sensibles entre la ville et l'hôpital, sans risque.

DES DOCUMENTS STRUCTURÉS
Afin de permettre des échanges clairs et concis, Hospiville propose une panoplie de documents.

DES STATISTIQUES ET INDICATEURS
Il est possible d'accéder à des statistiques d'activité pour améliorer le suivi d'activité clinique.



FICHE PATIENT
Le pharmacie hospitalière rencontre le patient et recueille ses données, qu'elle renseigne dans ce document.

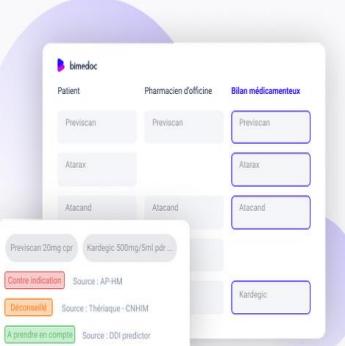
BILAN MÉDICAMENTEUX
La pharmacie d'officine envoie l'ordonnance du patient à la pharmacie hospitalière, via messagerie sécurisée, contribuant ainsi à la réalisation du bilan médicamenteux.

CONCILIATION DES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX
L'équipe de pharmacie hospitalière réalise les conciliations d'admission et de sortie. La fiche de conciliation de sortie est transmise à la pharmacie d'officine pour préparer la sortie d'hospitalisation du patient.

PLAN DE PRISE
Un plan de prise est généré à partir de la conciliation de sortie et est remis au patient.

bimedoc Solutions ▾ Fonctionnalités ▾ Parcours ▾ Ressources ▾ Je suis un patient Connexion Inscription

La démarche de conciliation médicamenteuse en toute simplicité



- L'ensemble des étapes de la conciliation des traitements médicamenteux réunis en 1 seul outil
- Assistant d'analyse pharmaceutique intégré
- Lien ville-hôpital facilité à l'aide de la messagerie sécurisée intégrée

Demander une démo

- Synapse medicine
- Globule
- Apodis
-

LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Détection et gestion

**IAM = modification *in vivo* des effets d'un PA
par un autre PA
(ou par l'alimentation)**

avec **des conséquences variables** selon les médicaments,
les doses, **les patients**

± Efficacité

± EI

Les interactions pharmacocinétiques

Risque accru pour les sujets âgés, insuffisants rénaux et hépatiques

IAM au niveau de l'absorption / résorption

IAM induites par les médicaments pouvant :

1/ modifier le pH (antiH₂ ; IPP)

2/ modifier la motilité gastro-intestinale

(ex : vidange gastrique ↗ par les macrolides)

3/ former des complexes (charbon activé, pansements gastriques...)

La présence de ces IAM requiert des précautions d'emploi

IAM au niveau du transport transmembranaire

La Pgp (glycoprotéine-P) = transporteur transmembranaire ATP-dpt diminuant l'absorption intestinale de substrats en les expulsant dans la lumière des intestins

INDUCTEURS de la Pgp

rifampicine

carbamazépine

phénytoïne

+

Les substrats de la Pgp

erlotinib nilotinib

ciclosporine tacrolimus

rivaroxaban dabigatran++

ticagrélor

colchicine

gliptines...

+

INHIBITEURS de la Pgp

diltiazem
vérapamil
nicardipine
amiodarone

macrolides
imidazolés
ritonavir



Perte d'effet
du substrat



Surdosage
en substrat

Au niveau de la fixation protéique

Fraction libre d'un PA = activité pharmacologique

Dé-fixation => élévation de la fraction libre = augmentation des effets

Sont concernés par l'IAM **les PA fortement liées (>90%) et les MMTE**

Que se passe t-il si la fixation protéique d'un PA chute de 99 à 95 % ?

Principaux « déplacés »

- AVK
- sulfamides hypoglycémiants oraux

Principaux « déplaceurs »

- salicylés
- fibrates
- imidazolés

Au niveau du métabolisme

> 50 % des IAM cliniquement significatives

⇒ superfamille des cytochromes P450

4 familles (CYP1, CYP2, CYP3 et CYP4)

- subdivisées en 6 sous-familles (de A à F)

- subdivisées en groupes (CYP3A4, CYP2D6, etc.).

5 CYP responsables du métabolisme de 90% des médicaments :

CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, **CYP3A4**

L'induction enzymatique

Effet **lent et progressif** (qqs jours ou semaines selon les inducteurs)

Effet **durable après l'arrêt** de l'administration de l'inducteur

Les principaux **inducteurs** du cytochrome P450

- rifampicine
- phénytoïne
- phénobarbital
- nevirapine, efavirenz
- carbamazépine / oxcarbazépine

Ex de molécules à risque de perte d'efficacité si associées à un inducteur

Immunosuppresseurs ; contraceptifs oraux ; anticoagulants oraux ; antirétroviraux ; inhibiteurs de la tyrosine kinase...

Quels risques pour les patients ?

L'inhibition enzymatique

Phénomène **rapide** avec impact clinique souvent > **induction**

Principaux inhibiteurs du cytochrome P450

- Amiodarone
- Diltiazem, Vérapamil
- Macrolides
- Imidazolés
- Booster des ARV (ritonavir ; cobicistat)
- Valproate de sodium
- Jus de pamplemousse

Ex de molécules à risque de surdosage si associées à un inhibiteur

Immunosuppresseurs ; anticoagulants oraux ; statine

Quels risques pour les patients ?

IAM pharmacodynamiques

IAM ne modifiant pas les concentrations plasmatiques des PA

Synergie

Augmentation de l'effet ou de la
durée d'action du médicament A
par le médicament B

Antagonisme

Diminution de l'effet
de A par B

La synergie additive

Effet de A + B = somme exacte des effets cumulés

Concerne les médicaments **administrés à faibles doses et agissant sur le même type de récepteur.**

Exemple

Association d'anti-H₁ de 1^{ère} génération franchissant la BHE

- prométhazine (Phenergan)
- alimémazine (Theralene)
- dexchlorphéniramine (Polaramine)

La synergie potentialisatrice (via le SNA)

Les organes ont double innervation **sympathique** (Σ) et **parasympathique** ($P\Sigma$) dont les effets sont opposés

**Activation d'un système et blocage de l'autre système
= potentialisation**

Exemple

salbutamol bêta2+ ($\Sigma+$) => action bronchodilatation

+

ipratropium anticholinergique ($P\Sigma-$) => action : blocage de l'effet constricteur de l'Ach sur les fibres musculaires des bronchioles

⇒ intérêt ++ dans l'état de mal astmatique

L'antagonisme compétitif

L'augmentation de la dose de « A » permet de restaurer l'effet qu'il développait avant l'administration de « B »

Un **agoniste** et un **antagoniste** agissent sur le même récepteur.

Le **salbutamol** est prescrit en raison de ses propriétés utérorelaxantes chez une femme enceinte présentant un risque d'accouchement prématuré.

Quelle classe de médicaments éviter en cas d'arythmie cardiaque chez cette femme ?

L'antagonisme non compétitif

L'augmentation de la dose de « A » ne permet pas de restaurer l'effet qu'il développait avant l'administration de « B »

- ⇒ soit blocage irréversible du récepteur de « A » par « B »
- ⇒ soit « B » bloque les effets de « A » en agissant au niveau de la voie effectrice

Exemple : Traitement par des neuroleptiques

Les NL bloquent les récepteurs dopa centraux

=> L'hypo-dopaminergie induit la stimulation des récepteurs à l'acétylcholine

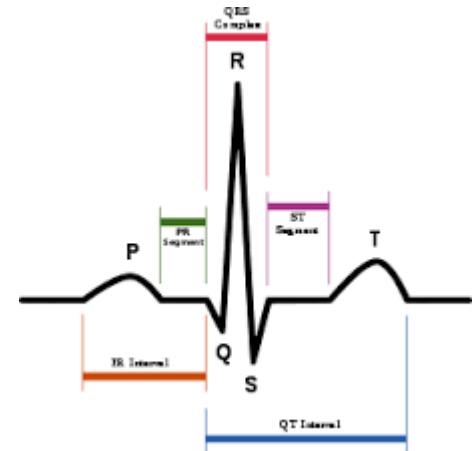
=> Apparition d'un syndrome extrapyramidal

Comment le traiter ?

Les principaux risques relatifs aux interactions

Allongement du QT et torsades de pointe

Trouble du rythme du type **tachycardie ventriculaire** caractérisé par une succession de complexes ventriculaires QRS larges à l'ECG



Risque : en général spontanément régressif mais **récidivant** avec évolution possible vers la **FV** → **arrêt cardio-circulatoire**

Risque de TP accru si conjonction de MDTP + facteurs de risque de TP

Les FDR de torsades de pointes

- âge élevé, sexe féminin
- **bradycardie** préexistante
ou **bradycardie iatrogène** ⇒ identifier les bradycardisants
- IH ou IRC
- **hypoK+** d'origine pathologique (diarrhées, NV, maladies métaboliques)
et/ou **hypoK+ iatrogène** ⇒ identifier les hypokaliémiants
- pathologies susceptibles d'altérer la repolarisation ventriculaire
(diabète, hypothyroïdie, cardiopathies...)

Les médicaments torsadogènes (MDTP)

⇒ Anti-arythmiques

amiodarone - disopyramide - sotalol

⇒ Anti-infectieux

macrolides IV ; FQ (moxifloxacine)

⇒ AntiH1

Ebastine ; hydroxyzine

⇒ Psychotropes

Psychotropes Effet arythmogène à doses élevées

⇒ Antipsychotiques de 1^{ère} génération

Butyrophénones

- **halopéridol IV : risque+++**

Benzamides

- **pimozide (Orap) : risque ++**

Phénothiazines

- chlorpromazine (Largactil) : risque +

- **cyamémazine (Tercian) : le plus sûr**

⇒ Antipsychotiques de 2^{ème} génération

Meilleure tolérance cardiological

- **clozapine** : anomalies ECG chez 25% des patients

- **rispéridone** ; **olanzapine** ; **aripiprazole** ; **quétiapine** : risque faible

Antidépresseurs

⇒ **AD3C** : Risque d'arythmie ventriculaire surtout si ATCD de CMI

- amitriptyline et maprotiline : risque++
- clomipramine : le plus sûr

⇒ **ISRS** : tolérance cardiaque > AD3C

- citalopram ++ ; escitalopram+ : TP rapportés à forte dose
- sertraline ; fluoxétine ; paroxétine : rares cas d'allongement du QT

⇒ **AD4C** : des cas d'allongements du QT rapportés

⇒ **Duloxétine** : pas d'allongements du QT rapportés

L'hypokaliémie

Elle favorise l'apparition des TP

Diurétiques hypokaliémiants de l'anse et thiazidiques

Laxatifs (stimulants ++) : Tamarine®, Dulcolax®

AIS surtout à doses++ : prednisone, prednisolone...

L'hyperkaliémie

- diurétiques hyperK
- IEC ; sartans
- AINS
- Ciclosporine ; tacrolimus

Syndrome sérotoninergique

Ensemble potentiellement létal de symptômes

Catégories	Symptômes
psychique	agitation, confusion → coma
végétatif	hypo/hypertension ; tachycardie ; fièvre
moteur	myoclonies ; tremblements ; rigidité
digestif	diarrhées

Diagnostic posé si ≥ 3 symptômes de catégories différentes

Interaction la + à risque : IMAO + tout inhibiteur de la recapture 5HT

Dépression du SNC

Les médicaments dépresseurs du SNC associés entre eux ou à l'alcool, majorent la dépression centrale → altération de la vigilance

Principaux dépresseurs du SNC

-psychotropes

-anti-H1 de 1^{ère} génération

-antalgiques et antitussifs morphiniques

-anti-HTA centraux

Les effets anticholinergiques (AC)

des effets centraux

sédation, confusion, désorientation,
agitation, agressivité

des effets périphériques

constipation, hypertonie oculaire, hypotension
orthostatique, tachycardie, rétention urinaire...



Risque de perte
d'autonomie des
sujets âgés

*> 120 molécules connues pour
des effets AC à retentissement clinique*

Les médicaments anticholinergiques les plus prescrits (gériatrie++)

	Grade 1+	Grade 2++	Grade 3+++
BZD	alprazolam clorazépate clonazépam oxazépam		
Anti-dépresseur	citalopram fluoxétine duloxétine AD4C	paroxétine	AD3C
Anti-parkinson	bromocriptine L-dopa entacapone pramipexole	amantadine	tropatépine ; trihexyphénidyle
Opioïdes	codéine tramadol fentanyl oxycodone morphine		« vessie instable » trospium ; oxybutinine ; olifénacine
Anti-spasmo			chlorpromazine ; clozapine cyamémazine ; fluphénazine
NL	alimémazine dompéridone métoclopramide rispéridone	pimozide quétiapine olanzapine loxapine	
SCV	aténolol diltiazem digoxine furosémide	disopyramide	
Anti-H1		loratadine cétirizine fexofénadine	hydroxyzine ; méquitazine prométhazine

Comment calculer la charge AC d'une prescription ?

Plusieurs échelles d'évaluation de la charge disponibles :

- Echelle du **risque AC** (Anticholinergic Risk Scale [ARS])
- Echelle des **médicaments AC** (Anticholinergic Drugs Scale)

Et **un score de calcul** (score de Marante) **de la charge AC** d'une prescription = Grade AC (1, 2 ou 3) x Pondération de dose /j

DCI	Posologie	Poids atropinique	Pondération de dose
Bisoprolol	5mg/jr	0	0
Rispéridone	1mg/jr	1	1
Hydroxyzine	50mg/jr	3	2
Paracétamol	3g/jr	0	0
Oxycodone	10mg/jr	1	1
Charge atropinique totale = 5 (3+1+1)			
Score Marante = 8 (3*2+1*1+1*1)			

En pratique : éviter les associations de molécules AC++ chez le sujet âgé

Les principaux MMTE

MMTE & MMTE relatives

Anti-arythmiques

digoxine, quinidine

Antiépileptiques

CBZ, VPA, phénytoïne

Anti-asthmatiques

théophylline

Dérivés de l'ergot

ergotamine, dihydroergotamine

Immunosuppresseurs

ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus

Inhibiteurs tyrosines kinases

erlotinib, imatinib, sorafénib, sunitinib...

Anticoagulants oraux

AVK, AOD

La catégorisation des IAM

Elle repose sur la gravité de leurs conséquences cliniques

UE 4.3 Pharmacie Clinique

4 niveaux d'interaction (rappel)

Contre-indication (CI) : conséquences cliniques fréquentes et graves

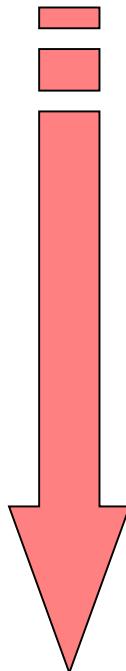
Association déconseillée (AD) : conséquences cliniques potentiellement graves mais moins fréquentes

Précaution d'emploi (PE) : association possible mais nécessitant de respecter certaines précautions

Association à prendre en compte (APC) : ne justifie pas de modifier la prescription (ex: 2 PA avec des effets indésirables atropiniques modérés)

Antibiotiques : les macrolides

Macrolide = inhibiteur du CYP450 3A4



Spiramycine : risque d'IAM **le plus faible**

Dirithromycine, azithromycine : risque faible

Clarithromycine, josamycine et roxithromycine : risque modéré

Erythromycine : risque d'IAM **le plus élevé**

MACROLIDES	PA associé	Niveau	Risque ?
Tous macrolides (sauf spiramycine)	Dérivés de l'ergot de seigle	AD / CI	
	Colchicine	CI	
	AVK	PE	

Macrolides IV (erythromycine / spiramycine)	MDTP (amiodarone ; sotalol...)	CI	
--	-----------------------------------	----	--

Autres antibiotiques

AMINOSIDES

- + Autres aminosides si administration simultanée : **Cl**
 - ⇒ néphrotoxicité et ototoxicité ++

FLUOROQUINOLONES = INH ENZ - Torsadogènes

- + MDTP : AD / **Cl avec moxifloxacine**

Les anti-épileptiques de 1^{ère} génération

Carbamazépine Phénytoïne Phénobarbital = Inducteurs enz

- + Cobicistat ⇒ Perte d'efficacité par induction enzymatique (CI)
- + Anticalcineurines ; Contraceptifs oraux ; Théophylline
 - ⇒ Perte d'efficacité par induction enzymatique (AD / PE)

Acide valproïque (VPA) = Inhibiteur enz

- + Méfloquine (CI) = inducteur enz du VPA + effet proconvulsivant
 - ⇒ crises d'épilepsie
- + Lamotrigine (AD) = surdosage par inhibition enz
 - ⇒ toxicité cutanée

Inhibiteurs de la protéase du VIH

= inhibiteurs enz.

Les plus prescrits en France : ritonavir ; atazanavir ; darunavir

+ pimozide (CI)

+ vardenafil, tadalafil, sildenafil (CI)

+ dérivés de l'ergot (CI)

+ simvastatine (CI)

+ colchicine (AD)



SURDOSAGE

Atazanavir + IPP (CI)

⇒ PERTE D'ACTIVITE DE L'IP

Inhibiteurs non nucléosidiques de la TI = inducteurs enzymatiques

Viramune (nevirapine)

Sustiva (efavirenz)

Edurant (rilpivirine)

Intelence (étravirine)

Pifeltro (doravirine)

Interaction potentiellement à risque avec tous MMTE

et

- contraceptifs oraux : AD
- pimozide : CI
- IPP / rilpivirine : CI
- tous inducteurs enzymatiques puissants CI

Avec une prescription d'ARV (risque d'IAM PK++) => toujours vérifier

Les hypolipémiants

Statines : atorvastatine, simvastatine

+ inhibiteurs enzymatiques (érythromycine ; rironavir etc...) (**AD / CI**)

⇒ toxicité musculaire ⇒ rhabdomolyse (destruction muscles striés)

Fibrates : gemfibrozil

+ répaglinide (**CI**)

⇒ hypoglycémie ++ par inhibition enzymatique

Les hypoglycémiants

TOUS

+ Alcool (aigu) : (AD)

+ bêta- (PE) : masquage

Sulfamides hypoglycémiants (glipizide ; gliclazide ; glibenclamide)

+ miconazole (**CI**) ⇒ hypoglycémies++ (double mécanisme)

Biguanides (Metformine)

+ **CONTRASTANTS IODÉS (CI)** ⇒ risque d'acidose lactique

⇒ arrêter la metformine pendant les 48 h post-injection
(ou pas selon état rénal et FDR individuels)

Rappel : Répaglinide + gemfibrozil (**CI**)

Pour mémoire :

Les médicaments hyperglycémiants

- Progestatifs macrodosés
- Neuroleptiques à fortes doses
- AIS
- Bêta 2 +

Les médicaments hypoglycémiants

- IEC
- Salicylés fortes doses
- Bêta-

Les antidépresseurs

IMAO A Moclobémide et IMAO non sélectifs Iproniazide

NB: Linézolide (Zyvoxid) ; Tédizolid (Sivextro) : oxazolidinones avec effet IMAO

+ **Tramadol ; Triptans (CI)**

⇒ HTA + VSC coronaire par addition des effets 5HT

Respecter un délai de 2 sem post-arrêt IMAO

+ **Antidépresseurs sérotoninergiques AD3C, AD4C, ISRS, IRS-NA (CI)**

⇒ **Syndrome 5HT**

ISRS (inhibiteurs enzymatiques)

Citalopram / Escitalopram

+ MDTP (surtout amiodarone et pimozide) **(CI)**

⇒ TP

Duloxétine (Cymbalta) IRSNA (multi AMM)

+ Fluvoxamine (inhibiteur CYP1A2) **(CI)**

⇒ Surdosage en duloxétine ⇒ Syndrome 5HT

AD4C

Miansérine + MDTP **(CI)**

⇒ TP

anti-H1

■ Ebastine ; Fexofénadine ; Hydroxyzine

+ Inhibiteurs enzymatiques (macrolides...) (**AD/ CI**)

+ MDTP (**CI**)

⇒ risque de TP

=> infos divergentes pour les
anti-H1 de 2^{ème} G

Les anticalcineurines

- MMTE
- Métabolisme via cyt. P 450 3A4
- Inhibiteurs enzymatiques
- Néphrotoxicité dose-dépendante

Ciclosporine, tacrolimus

■ IAM induisant une des taux sanguins de l'immunosuppresseur

+ imidazolés ; amiodarone ; nicardipine ; diltiazem ; vérapamil (**AD**)

⇒ inhibition enzymatique ⇒ toxicité rénale

■ IAM induisant une des taux sanguins de l'immunosuppresseur

+ inducteurs enzymatiques (CBZ ; phénytoïne ; rifampicine...) (**PE**)

⇒ induction enzymatique ⇒ rejet

■ Autres AD avec la ciclosporine

+ rosuvastatine ⇒ toxicité musculaire par inhibition enz

+ nifédipine ⇒ gingivopathies ++

+ colchicine ⇒ surdosage en colchicine

Les anticoagulants oraux

- soit ↗ de l'effet anticoagulant (le plus fréquent) : **risque hémorragique**
- soit ↘ de l'effet anticoagulant : **risque thrombotique**

AVK = métabolisme hépatique + forte fixation protéique

IAM Phcinétiques induisant une augmentation de l'effet des AVK

- + Salicylés (fortes doses : **CI** ; faibles doses : PE)
- + Miconazole : **CI**

IAM Phcinétiques induisant une baisse de l'effet des AVK

- + Inducteurs enzymatiques (PE)

IAM Phdynamiques augmentant le risque hémorragique

- + Anticoagulants (AOD ; héparines) (**CI**)
- + Antiagrégants plaquettaires (clopidogrel, ticagrelor, prasugrel) (AD/ PE)

Principales interactions médicamenteuses des AOD

dabigatran
métab foie
substrat++ de la P-gp

rivaroxaban
métab foie
substrat de la P-gp

apixaban
métab foie
substrat de la P-gp

Contre-indication

HNF, HBPM, fondaparinux, AVK (SAUF RELAIS)

Asso déconseillée

Tous antiagrégants plaquettaires

Asso déconseillée
=> Sur-dosage
en AOD

Amiodarone,
Vérapamil,
Macrolides

Imidazolés
IP VIH
Macrolides

Imidazolés
IP VIH
Diltiazem

Asso déconseillée
=> Sous-dosage
en AOD

Tous inducteurs enzymatiques

Les anti-arythmiques

MDTP anti-arythmiques

+ autre MDTP anti-arythmique (CI)

⇒ Spiramycine IV/PO - Erythromycine IV - Moxifloxacine

⇒ Pimozide - Dompéridone - Cyamémazine - Halopéridol

⇒ Hydroxyzine

⇒ Citalopram - Escitalopram - Miansérine

+ Médicaments hypoK ou bradycardisants (AD / PE)

Colchicine

MMTE

Surdosage ⇒ agranulocytose ; thrombopénie ; Insuff resp ; convulsions

Signes d'alerte surdosage : NV ; diarrhées

+ pristinamycine (**CI**)

+ inhibiteurs enz (macrolides ; imidazolés ; vérapamil...) (**AD**)

Les anti-parkinsoniens

Agonistes Dopa : bromocriptine (Parlodel) ; Lévodopa ; ropinirole...

+ neuroleptiques (CI) ⇒ antagonisme réciproque

Anti-cholinergiques : trihexyphénidyle (Artane) ; tropatépine (Lepticur)

+ autres molécules à effets anticholinergiques (PE) ⇒ Effets AC++

AINS

+ MTX (>20mg/sem) (**CI** sinon PE)

⇒ toxicité hémato du MTX aggravée par ↓ de sa clairance rénale

Les topiques gastro-intestinaux

sels et hydroxydes de magnésium (Gelox®, Maalox®, Rocgel®)

+ MMTE ; H thyroïdiennes (PE) ⇒ baisse de l'absorption digestive

Les anti-hypertenseurs

IEC - ARA2

- + racécadotril ⇒ risque d'angioédème (**Cl si ATCD**)
- + AINS ⇒ risque d'IRA si terrain à risque (PE/AD)

Diurétiques hyperK

- + IEC, ARA2, Tacrolimus (**AD**) ⇒ hyper K++

INCa (rappels)

Diltiazem, vérapamil, nicardipine + ciclosporine ou tacrolimus (AD)

Vérapamil + dabigatran (AD) ; Diltiazem + apixaban (AD) ⇒ hémorragies

Nifédipine + ciclosporine (AD) ⇒ gingivopathies

Les nutriments inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques

jus de pamplemousse/oranges sanguines (inhibiteur enz)

+ ciclosp/tacrolimus, docétaxel, simvastatine, CBZ, ISRS, TCO...

⇒ AD

millepertuis (inducteur enzymatique)

+ AVK, ciclosporine, Antirétroviraux, pilule, antiépileptiques, TCO...

⇒ CI