

# **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<sup>ère</sup> fois  
ou est-ce un renouvellement ?

## CAS DU RENOUELEMENT D'UNE ORDONNANCE

**1<sup>ère</sup> 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 RENOUELEMENT (suite)

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



**2<sup>ème</sup> question : ressent-il les effets bénéfiques du traitement ?**

**OUI**



Ne pas arrêter sans avis du prescripteur



**NON**

**3<sup>ème</sup> 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

**Informez 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**

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

Selon gravité : IP

**NON**

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



**OUI**

Selon gravité : IP



**NON**

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
- Sédation

## 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**

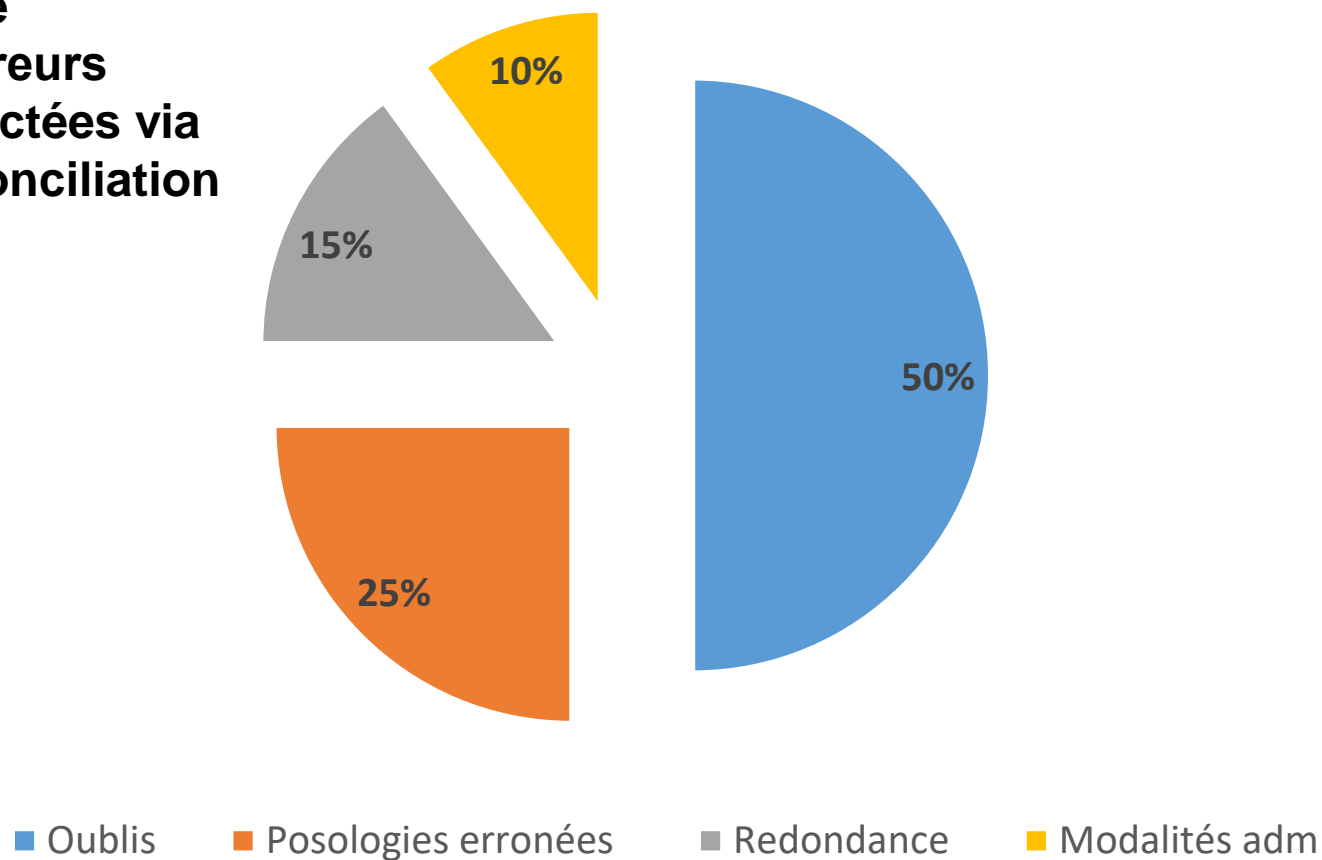
### **Le bilan médicamenteux (BM)**

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

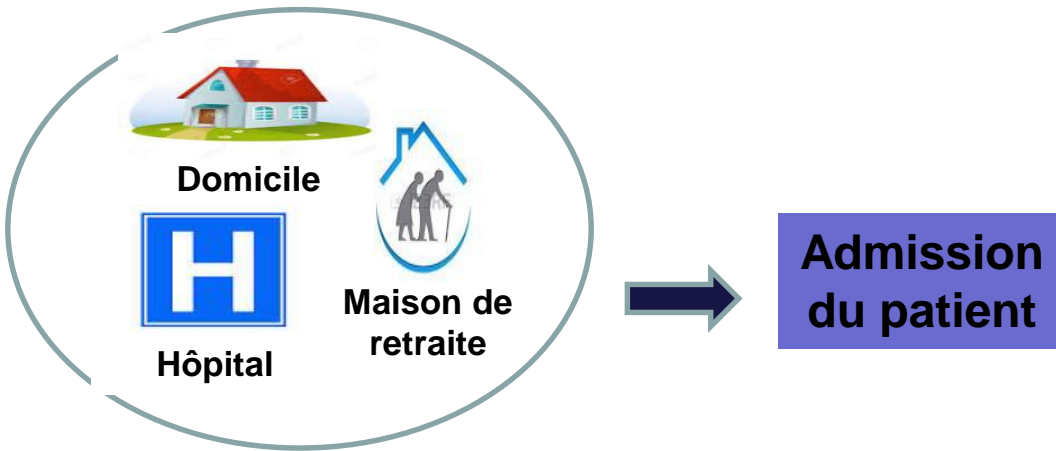
### **La divergence non intentionnelle (DNI)**

⇒ 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**.

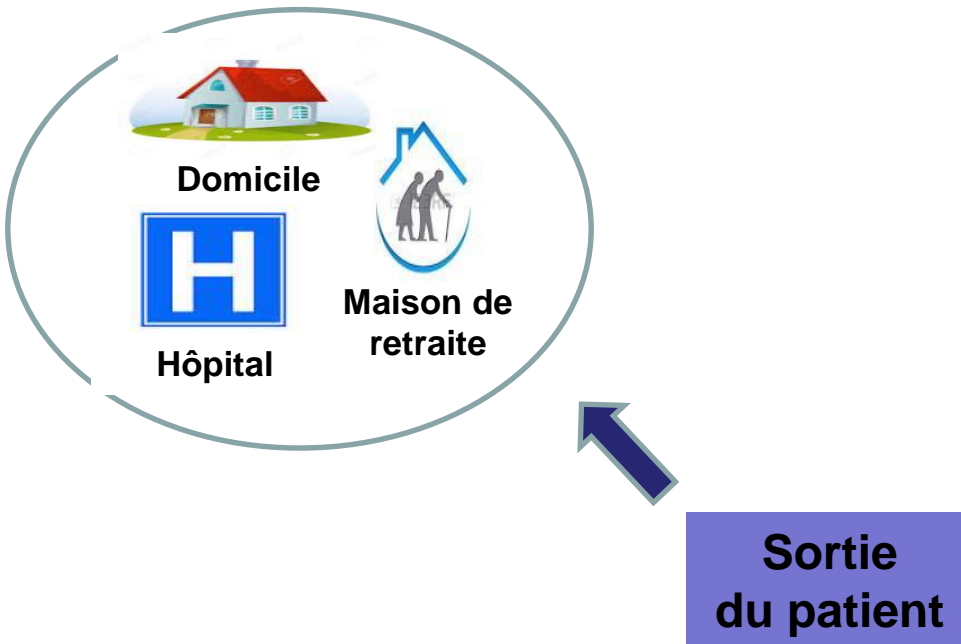


### Conciliation d'entrée

▼ 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**.



### 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)

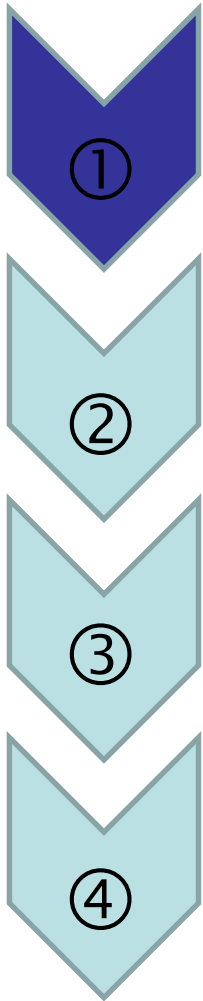
# La conciliation d'entrée

## « *Rétroactive* »

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

**2/ Réalisation du BMO**

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



## 1<sup>ère</sup> 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)

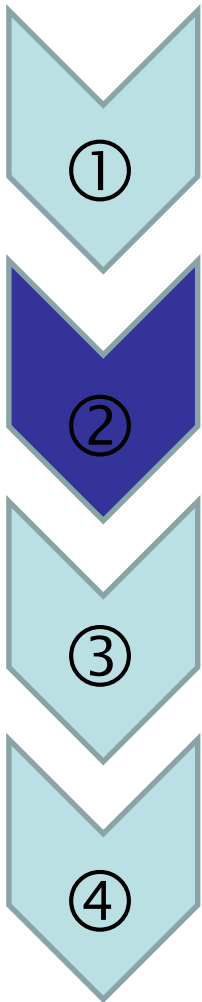
- ☺ idem patient selon implication
- ☹ Fiabilité ?

### 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<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> 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	Boîtes 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)

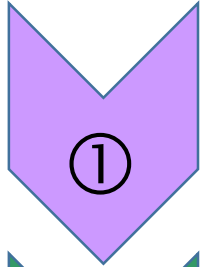
Gain de temps + Sécurité patient

# 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<sup>ère</sup> étape : Comparaison AVANT / PENDANT / APRES



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



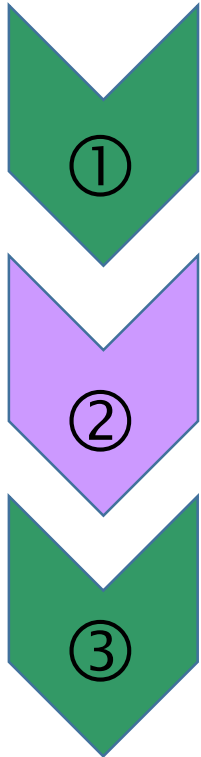
**QUI ?** Pharmacien ; interne en pharmacie ; 5AHU



**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<sup>ème</sup> 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 <b>15</b> mg	0 0 1	Rivaroxaban <b>15</b> mg	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

Nom/prénom :

Ddn

Poids / taille

DFG (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)

Autres résultats de biologie (INR, kaliémie)

#### PHARMACIE DE VILLE

Nom

Commune #N/A

Téléphone #N/A

Fax #N/A

email #N/A

MSSANTE #N/A

#### MEDECIN TRAITANT

Nom

Commune #N/A

Téléphone #N/A

Fax #N/A

email #N/A

MSSANTE #N/A

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

DCI / dosage

Posologie

### Devenir

### APRES hospitalisation

DCI / dosage

Posologie

### Commentaires

Amiodarone  
200mg

1 0 0

C

Amiodarone  
200mg

1 0 0

Rivaroxaban  
20mg

0 0 1

M

Rivaroxaban  
15mg

0 0 1

La posologie de  
l'anticoagulant a été  
réduite en raison de  
l'état de la fonction  
rénale du patient  
(DFG 40ml/min)

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 Coucher
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 boîtes 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)


## RENFORCER 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 CONNEXION 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

La 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

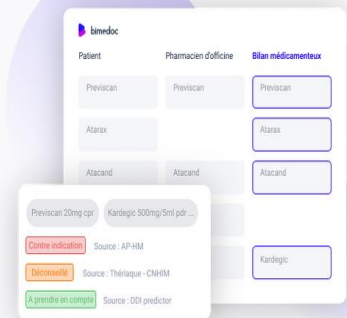
Un plan de prise est généré à partir de la conciliation de sortie et est remis au patient.


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 réuni en 1 seul outil
- Assistant d'analyse pharmaceutique intégré
- Lien ville-hôpital facilité à l'aide de la messagerie sécurisée intégrée

Demander une démo



Patient	Pharmacien d'officine	Bilan médicamenteux
Previscan	Previscan	Previscan
Atarax	Atarax	Atarax
Atacand	Atacand	Atacand
Previscan 20mg cpr	Kardégic 500mg/5ml pdr ...	
Continue indication	Source : AP-HPM	
Déconvenue	Source : Thériaque - CHHM	
À prendre en compte	Source : D29 predictor	
		Kardégic

- 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 (antiH<sub>2</sub> ; IPP)

2/ modifier la motilité gastro-intestinale

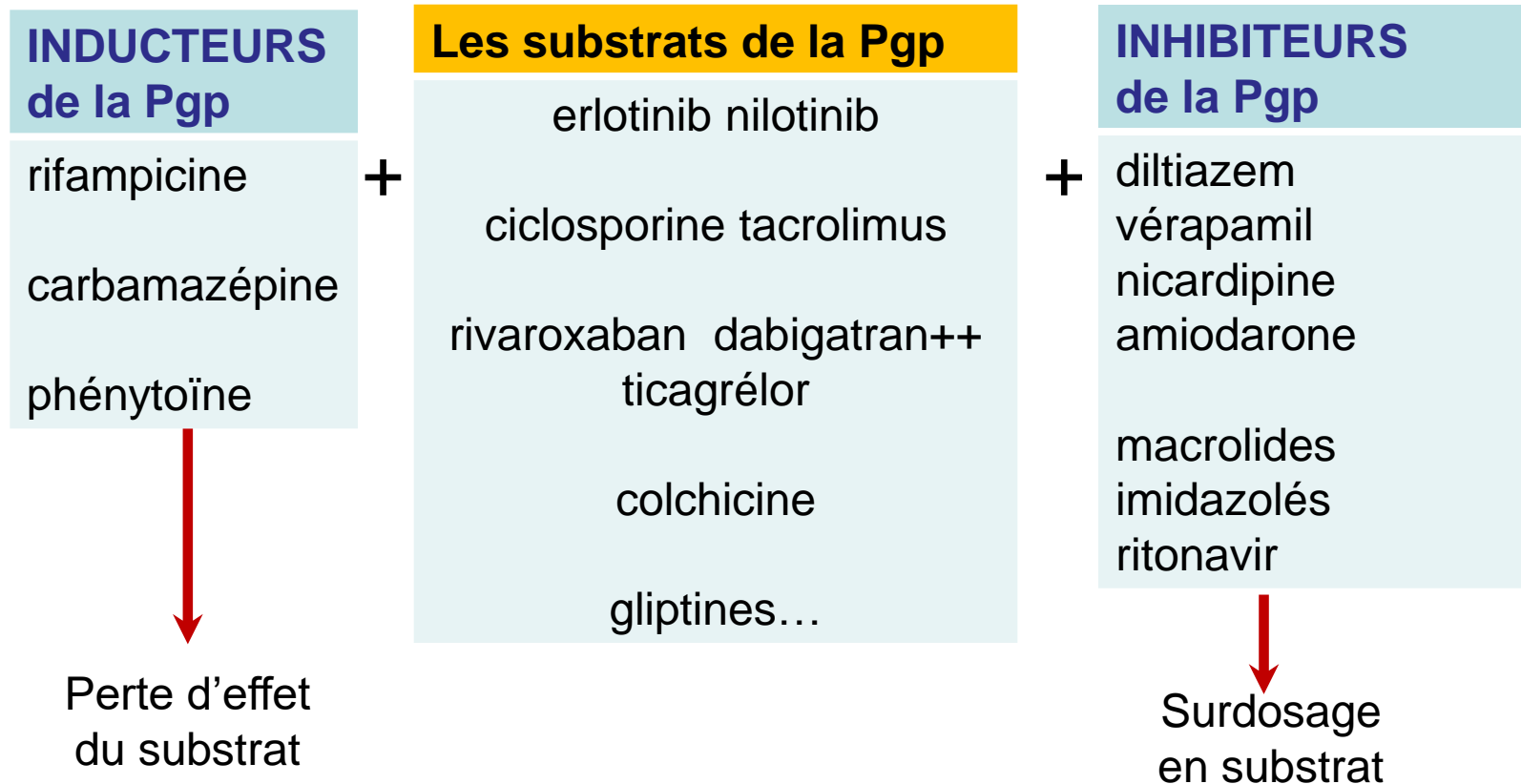
(ex : vidange gastrique ➡ par les macrolides)

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



## 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- $H_1$  de 1<sup>ère</sup> génération franchissant la BHE**

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

## La synergie potentialisatrice (via le SNA)

Les organes ont double innervation **sympathique** ( $\Sigma$ ) 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 constrictor de l'Ach sur les fibres musculaires des bronchioles

➡ **intérêt ++ dans l'état de mal asthmatique**

## 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

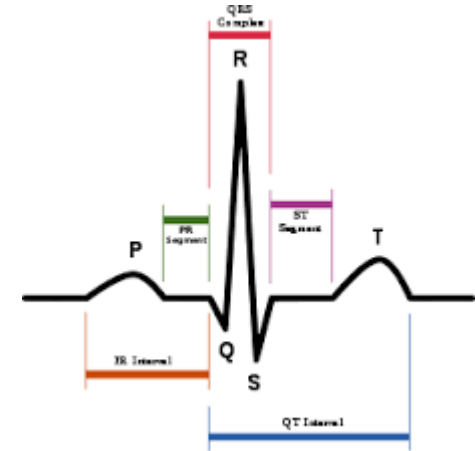
=> Apparition d'un syndrome extrapyramidal

**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 (moxifloxacin)

### ⇒ **AntiH1**

Ebastine ; **hydroxyzine**

### ⇒ **Psychotropes**

# **Psychotropes** Effet arythmogène à doses élevées

## ⇒ Antipsychotiques de 1<sup>ère</sup> génération

### **Butyrophénones**

- **halopéridol IV : risque+++**

### **Benzamides**

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

### **Phénothiazines**

- chlorpromazine (Largactil) : risque +
- **cyamémazine (Tercian) : le plus sûr**

## ⇒ Antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération

Meilleure tolérance cardiologique

- **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 léthal de symptômes

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

**Diagnostic posé si  $\geq 3$  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<sup>ère</sup> 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+++
<b>BZD</b>	alprazolam clorazépate clonazépam oxazépam		<b>lorazépam</b>
<b>Anti-dépresseur</b>	citalopram fluoxétine duloxétine AD4C	<b>paroxétine</b>	<b>AD3C</b>
<b>Anti-parkinson</b>	bromocriptine L-dopa entacapone pramipexole	amantadine	tropatépine ; trihexyphénidyle
<b>Opiïdes</b>	codéine tramadol fentanyl oxycodone morphine		
<b>Anti-spasmo</b>			« vessie instable » trospium ; oxybutinine ; olifénacine
<b>NL</b>	alimémazine dompéridone métoclopramide rispéridone	pimozide quétiapine olanzapine loxapine	chlorpromazine ; clozapine <b>cyamémazine</b> ; fluphénazine
<b>SCV</b>	aténolol diltiazem digoxine furosémide	disopyramide	
<b>Anti-H1</b>		loratadine cétirizine fexofénadine	<b>hydroxyzine ; méquitazine</b> 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

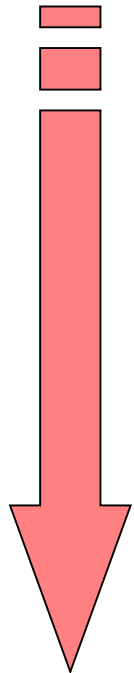
**Association déconseillée (AD)** : conséquences cliniques potentiellement graves mais moins fréquentes

**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 / <b>spiramycine</b> )	MDTP (amiodarone ; sotalol...)	CI	
---	-----------------------------------	----	--



# Autres antibiotiques

## AMINOSIDES

+ **Autres aminosides** si administration simultanée : **CI**

⇒ néphrotoxicité et ototoxicité ++

## FLUOROQUINOLONES = INH ENZ - Torsadogènes

+ MDTP : AD / **CI avec moxifloxacin**

# Les anti-épileptiques de 1<sup>ère</sup> 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)

**Intelligence** (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 ⇒ rhabdomyolyse (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<sup>ème</sup> 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  $\nearrow$  de l'effet anticoagulant (le plus fréquent) : **risque hémorragique**
- soit  $\searrow$  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 - Moxifloxacin

⇒ Pimozide - Domperidone - 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'angioedème (**CI** 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**