Gestion des interactions médicamenteuses

Management of drug interactions

Houari Toumi, Fatima Boudia, Fatima Zohra Nadjat Mekaouche, Habiba Fetati, Fatima Zohra Benabed, Zahia Bouhedadja

Service de pharmacovigilance,
EHU Oran, Oran – Algérie.

Correspondance à :
Houari TOUMI
toumi54@live.fr

DOI: <https://doi.org/10.48087/BIMStf.2014.1214>

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

RÉSUMÉ

Les risques d'interactions médicamenteuses (IAM) chez les patients augmentent avec le nombre croissant de médicaments au sein des régimes thérapeutiques. Pour les éviter ou les réduire, une gestion de ces IAM s'impose. Cette gestion consiste à identifier les IAM potentielles en ayant recours aux ressources appropriées, d'en juger la pertinence clinique et intervenir en conséquence auprès du prescripteur. Cet article expose les niveaux de gravité des IAM et met en évidence la nécessité de leur gestion. Une partie de l'expérience du service de Pharmacovigilance de l'EHU d'Oran est présentée comme exemple. L'intervention du pharmacologue s'avère bénéfique en aidant le clinicien à gérer les associations à risque au profit d'une meilleure efficacité thérapeutique et d'un minimum d'effets indésirables.

Mots clés : IAM, pertinence clinique, gestion, intervention pharmacologique.

ABSTRACT

The risk of drug interactions in patients increases with the increasing number of drugs in the therapeutic regimens. To avoid or reduce them, a management of these interactions is imperative. This management is to identify potential drug interactions by using the appropriate resources, to judge the clinical relevance and to act accordingly with the prescriber. This article discusses the levels of severity of drug interactions and highlights the need for their management by presenting a part of the experience of the department of Pharmacovigilance EHU Oran. The intervention of the pharmacologist turns out beneficial by helping the clinician to manage risk associations in favor of a better therapeutic efficacy and minimal side effects.

Keywords: interactions, pharmacokinetic, induction, inhibition, transporters.

المخلص

ان خطر التفاعلات الدوائية على المرضى في تزايد مع زيادة عدد الأدوية في الوصفات العلاجية. ولتجنب أو التقليل من هذا الخطر فإننا مطالبون بإدارة خطر التفاعلات الدوائية. هذه الإدارة تتطلب تحديد خطر التفاعلات الدوائية المحتملة من خلال استخدام الطرق المناسبة، للحكم على الأهمية السريرية والتصدي وفقاً لذلك لوصف الدواء. ان هذا البحث يوضح مدى خطر التفاعلات الدوائية ويسلط الضوء على الحاجة الملحة لإدارته. ويورد كذلك جزءاً من تجربة مصلحة الرقابة الدوائية بالمؤسسة الاستشفائية الجامعية بهران. ان دور الصيدلي أضحى ضرورياً في مساعدة الطبيب لتدبير الجمع الخطير بين الأدوية من أجل كفاءة علاجية أفضل وأثار جانبية أقل.

كلمات البحث: التفاعلات الدوائية، الأهمية السريرية، الإدارة، والتدخلات الدوائية.

INTRODUCTION

Les sujets les plus menacés par les IAM sont les personnes âgées et les patients recevant une polymédication. Selon une étude anglaise, en 2004 les IAM représentaient 1,1% des causes d'admission à l'hôpital et 16,5% des causes d'admission liées à un effet indésirable [1]. 3,6% des hospitalisations en France sont dues à un effet indésirable et parmi les effets indésirables observés, 30% ont été imputés à une IAM [2].

De nombreuses études ont montré que les IAM représentaient 3 à 5% de toutes les erreurs de médication à l'hôpital [3]. Oberli *et al* ont

trouvé dans leur étude que l'incidence des effets indésirables liés aux IAM était de 6,5% [4]. L'étude HALMED a montré que sur 468 (38,7%) des rapports sur les IAM possibles, 94 (7,8% du total des rapports) était des IAM réelles avec une proportion significativement élevée d'événements iatrogènes médicamenteux (EIM) (53 sur 94 et le nombre de médicaments n = 4) [3].

Des méta-analyses ont mis en revue des études d'effets indésirables par IAM [5, 6, 7]. Elles ont montré que près de 20% des patients hospitalisés étaient sensibles à des IAM et l'incidence était plus élevée chez les patients avec une maladie cardiaque et les personnes âgées. Elles ont, aussi, estimé qu'environ un

Pour citer l'article :

Toumi H, Boudia F, Mekaouche FZN, et al. Gestion des interactions médicamenteuses. Batna J Med Sci 2014;1(2):116-120. <https://doi.org/10.48087/BIMStf.2014.1214>

tiers des patients atteints de cancers sont à risque d'IAM. Une analyse multivariée a indiqué que l'*odds ratio* ajusté (OR) est passé de 0,91 chez les patients âgés de 65-69 ans à 4,40 chez les patients âgés de 80 ans ou plus [4].

Bien que la prescription de plusieurs médicaments pour un patient est, souvent, une pratique nécessaire, il a été montré que l'incidence des IAM potentielles est proche de 40% chez les patients prenant 5 médicaments, et dépasse 80% chez les patients prenant 7 ou plus [8]. Les patients qui ont pris cinq médicaments ou plus avaient un risque significativement plus élevé de réactions indésirables liées aux IAM (OR = 2,72) que les patients qui ont pris trois ou quatre médicaments (OR = 0,93) [4].

Pour rappel, on parle d'IAM lorsque l'administration de deux médicaments ou plus conduit à potentialiser ou à opposer les effets thérapeutiques ou indésirables d'au moins un de ces médicaments [9]. Cette interaction est parfois recherchée lorsqu'il s'agit de renforcer l'activité thérapeutique. Elle doit être évitée lorsque l'association se traduit par une diminution de l'activité clinique ou une augmentation des effets indésirables [10]. Toutes les interactions détectées ne sont pas cliniquement significatives. L'interaction est considérée comme cliniquement significative si l'activité thérapeutique ou la toxicité du médicament est suffisamment modifiée pour qu'une modification de la posologie ou une autre intervention médicale soit justifiée, les règles de prescription des deux médicaments étant satisfaites [11].

Les sources d'information sur les IAM sont des bases de données médicamenteuses (BDM) de nature variable : livre ou logiciel. Cependant, il n'a pas été démontré que ces différentes BDM étaient de qualité suffisante et équivalente. De ce fait, chaque professionnel doit connaître la source d'information qu'il utilise et les limites de la BDM qu'il a choisie. Ne prescrire et ne dispenser que des médicaments sans risque d'IAM connu n'est pas une solution pour prévenir des effets indésirables par IAM. Dans la grande majorité des cas, l'IAM est synonyme de 'gestion' en individualisant la thérapie. Cela peut améliorer la qualité du traitement médicamenteux et augmenter la sécurité des patients.

Cet article expose les niveaux de gravité des IAM et met en évidence la nécessité de leur gestion, une partie de l'expérience du service de Pharmacovigilance de l'EHU d'Oran est présentée comme exemple.

NIVEAUX DE CONTRAINTE DES IAM [12]

Les IAM sont classées selon leur gravité et leur fréquence (par ordre décroissant) en : contre-indication, déconseillée, précaution d'emploi et à prendre en compte.

Contre-indication

Il peut s'agir d'une contre-indication absolue ; Différentes situations sont possibles :

- le risque attendu est potentiellement grave et volontiers imprévisible (torsades de pointes, ergotisme, rhabdomyolyse, etc.). Pour ces situations, il semble illusoire de proposer une surveillance clinique ou biologique adaptée ;

l'effet d'un inducteur peut conduire à un quasi-échec thérapeutique, et celui d'un inhibiteur peut entraîner une augmentation très importante de l'aire sous la courbe ;

Comme il peut s'agir d'une contre-indication relative à gérer selon le cas.

Association déconseillée

Ce niveau de contrainte impose une évaluation précise du rapport bénéfice/risque de l'association au cas par cas. En effet, le risque de l'association est potentiellement important mais il peut être justifié en raison de la sévérité de la pathologie à traiter et de la nécessité de maintenir l'un des médicaments de l'association. Ces associations déconseillées peuvent être assorties d'une surveillance clinique et/ou biologique renforcée, comme le cas de l'association Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) avec antivitamin K où le risque hémorragique est difficilement gérable.

Précaution d'emploi

Cette situation, la plus fréquente, est le reflet d'un risque modéré ou aisément évitable par une surveillance renforcée (clinique, paraclinique, biologique, suivi des taux plasmatiques) permettant l'adaptation des doses. C'est le cas de médicaments à marge thérapeutique étroite et facilement dosables (immunosuppresseurs, certains antiépileptiques) ou pour lesquels un suivi biologique est aisé (antivitamine K, sulfamide hypoglycémiant).

À prendre en compte

Il s'agit du signalement d'un risque potentiel aux conséquences peu sévères et qui résultent d'une addition d'effets indésirables liés aux propriétés pharmacologiques des médicaments concernés. Dans ce cas, aucune recommandation particulière n'est proposée, ce qui laisse le prescripteur juge de la pertinence de l'association pour un patient donné.

GESTION DES IAM

Le pharmacologue, avec le prescripteur ont le devoir de veiller à ce que les patients soient conscients du risque des IAM. Grâce à sa connaissance approfondie, le pharmacologue a un rôle majeur à jouer en matière de prévention, de détection et de gestion des IAM.

Connaissance des situations à risque

Pour éviter ces IAM, il faut connaître d'une part les situations à risque : Polymédication, patients âgés et certaines affections susceptibles de modifier les paramètres pharmacocinétiques (Insuffisance rénale, insuffisance hépatique) et d'autre part le groupe de médicaments à risque.

Sujet polymédiqué : C'est la situation à risque la plus évidente : le risque d'interactions croît de manière exponentielle avec le nombre de médicaments administrés. La restriction de la polymédication nécessite de définir des objectifs thérapeutiques prioritaires (intérêt d'une antibiothérapie, médicament à visée antalgique plutôt qu'anti-inflammatoire). Avant chaque prescription, il convient également de connaître les prescriptions médicales en cours ainsi qu'une éventuelle automédication [13].

Groupe de médicaments à risque: Antiarythmiques, Anticoagulants, Antiépiléptiques, Antirétroviraux, Antidépresseurs, Hypoglycémiant, Béta-bloquants, Digitaliques, Dérivés de l'ergot de seigle, AINS, Hypolipémiants, Antifongiques azolés et Immunosuppresseurs [9].

Sujet âgé: Chez ces patients, l'existence de polypathologies rend parfois inévitable la prescription conjointe de plusieurs médicaments. Les principales étapes du devenir des médicaments dans l'organisme peuvent être modifiées en raison du vieillissement. Le sujet âgé présente souvent une insuffisance hépatique et/ou une insuffisance rénale [13].

Pathologies sensibles: toutes les affections susceptibles de modifier les paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés créent des situations à risque d'interactions médicamenteuses. C'est le cas des éthyliques, des immunodéprimés et des insuffisants rénaux et/ou hépatiques [13].

Choix de la base de données

Les bases de données médicamenteuses (BDM) sont devenues des outils indispensables à la détection et à la gestion des IAM. Elles doivent être utilisées comme un guide pharmaco-thérapeutique d'aide à la prescription. Il est essentiel de s'assurer d'une actualisation régulière de ces outils et de souligner qu'aucune procédure de validation officielle de ces logiciels n'est en place. A noter que ces outils présentent les conséquences d'une interaction et proposent une attitude standard mais ne prédisent pas, sur la base d'informations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, quand agir pour un patient donné.

Au-delà des références, un élément-clé pour l'appréciation de la situation et la gestion de l'interaction est donc le travail en réseau entre patients, médecins, pharmacologues et infirmiers. Il est important de rappeler que l'identification d'éventuelles interactions médicamenteuses et la proposition de mesures de gestion font partie des tâches du pharmacologue.

A notre connaissance, Il n'existe que très peu de publications ayant comparé des BDM d'IAM élaborées sur une série de critères permettant de tester leur qualité scientifique [14, 15]. Dans ce sens, une comparaison de trois BDM à philosophie différente (Vidal expert, Thériaque, Prescrire) a été réalisée au niveau du service de pharmacovigilance de l'EHU d'Oran et une divergence entre les trois BDM sur les IAM officielles, reconnues et validées a été constatée.

Dans un but de clarté et de concision, un exemple d'un cas recensé au niveau du Service illustre les divergences rencontrées dans la pratique quotidienne : dans le groupe des statines, l'IAM Ciclosproine / Atorvastatine et Ciclosporine / Simvastatine est décrite par les 3 bases de données. Par contre l'IAM Ciclosporine / Pravastatine n'est décrite que par Prescrire mais de façon indirecte. Cette IAM est confirmée par deux études [16, 17]. De plus, Vidal propose comme remplacement à la Simvastatine et l'Atorvastatine la Pravastatine alors que cette dernière peut interagir avec la Ciclosporine. Dans ce cas, lors de l'utilisation d'une statine, on propose de choisir plutôt la Fluvastatine, car il semble qu'elle soit la moins susceptible d'interagir avec la Ciclosporine.

En résumé, mieux vaut utiliser les trois BDM, car elles sont complémentaires, et confronter l'information qu'elles fournissent par d'autres études publiées.

Options de gestions des IAM

Les options de gestion des interactions médicamenteuses comprennent [18] :

- Éviter entièrement la combinaison : pour certaines interactions médicamenteuses, le risque l'emporte, et l'association doit être évitée.
- Ajuster la dose du médicament objet de l'IAM : parfois, il est possible de donner les deux médicaments qui interagissent en toute sécurité aussi longtemps que la dose du médicament qui subit l'interaction est ajustée.
- Espacer les prises afin d'éviter l'interaction: certaines interactions médicamenteuses impliquant le tractus gastro-intestinal (complexation) peuvent être évitées, en prenant l'un des médicaments au moins 2 h avant ou 4 heures après le second.
- Surveiller pour une détection précoce : dans certains cas, quand il est nécessaire d'administrer certains médicaments, l'interaction peut être gérée grâce à une étroite surveillance clinique ou biologique. De cette façon, les modifications de doses peuvent être réalisées, ou alors les médicaments interrompus si nécessaire.

EXEMPLES DE GESTION D'IAM

Expérience du Service de Pharmacovigilance de l'EHU d'Oran.

Association Fentanyl+Temgesic :

L'EHU d'Oran a informatisé, en 2014, le dossier médical du patient (DMP). Cette informatisation autorise l'envoi en temps réel de documents nécessaires au suivi médical du patient vers les messageries sécurisées du DMP. Le DMP comprend, la prescription médicale, la validation pharmaceutique des ordonnances, la délivrance des médicaments jusqu'à leur administration par les infirmiers. Au cours de l'analyse d'ordonnance d'un patient admis au service de Médecine interne une interaction d'ordre association contre-indiquée a été détectée. Il s'agit de l'association Temgesic + Fentanyl qui entraîne une diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage. On a conseillé au clinicien de garder un seul antalgique ou d'associer deux antalgiques du même type par exemple agoniste morphinique et d'éviter de les associer avec les antalgiques type agoniste-antagoniste.

Association Rifampicine + Antivitamine K

Il s'agit d'un patient âgé de 28 ans qui a bénéficié d'un remplacement valvulaire le 07/10/2010, suite auquel il a été mis sous acénocoumarol. Le patient était bien équilibré (son INR était inclus dans la fourchette thérapeutique 2,5 - 4). Atteint d'une tuberculose pulmonaire, une antibiothérapie de six mois par la rifampicine, isoniazide, pyrazinamide a été mise en place le 13/01/2012. Lors des deux premiers mois du traitement antituberculeux, le patient était bien équilibré sans aucune modification posologique, puis lors des 4 mois suivants, son INR était infrathérapeutique nécessitant une augmentation posologique répétée pour atteindre une valeur de 3cp/J avec un INR de 1,5. A l'arrêt des antituberculeux, la résistance au traitement a persisté malgré les fortes doses d'acénocoumarol prescrites conduisant à l'hospitalisation du patient le 17/06/2012. Le tableau I résume les résultats des INR obtenus, les adaptations posologiques effectuées ainsi que le traitement associé.

Tableau 1. résumé des résultats des INR obtenus et des adaptations posologiques effectuées ainsi que le traitement associé.

Date	Posologie de l'acénocoumarol	Résultat de l'INR	Traitement Associé
09/10/2010 au 12/01/2012	1CP/J	3 -3,5	/
13/01/2012 au 13/03/2012	1CP/J	3 -3,5	RHZ
14/03/2012 au 13/06/2012	1CP/J 1,25 1,5 2 2,5 3	1,2 - 1,5	RHZ
14/06/2012 au 17/06/2012	3	1,2 -1,5	/

Devant cette situation, notre équipe de pharmacologie a été sollicitée pour un avis spécialisé. L'interaction entre l'acénocoumarol et la rifampicine fut identifiée comme la cause principale de la résistance à l'acénocoumarol malgré l'arrêt de la rifampicine (l'effet inducteur enzymatique est un effet qui persiste dans le temps après l'arrêt du médicament inducteur). Après étude du dossier du patient, nous avons conseillé au prescripteur d'arrêter l'acénocoumarol, de maintenir un traitement par l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) (énoxaparine) jusqu'à la disparition de l'effet inducteur de la rifampicine et de réintroduire l'acénocoumarol avec des doses faibles qu'on augmentera jusqu'à l'obtention d'un INR dans la fourchette thérapeutique. Ces recommandations, jugées utiles par les médecins, ont toutes été acceptées et elles ont contribué à stabiliser l'INR du patient.

Ce cas clinique d'interaction entre la rifampicine et l'acénocoumarol est intéressant pour plusieurs raisons :

- l'effet inducteur enzymatique de la rifampicine, bien qu'il soit largement décrit dans la littérature, n'est pas encore assez pris en compte lors de la prescription, peut-être en raison de la complexité de cet effet : plusieurs isoformes sont concernées, avec des intensités très variables (très faibles pour le 2D6, très fortes pour le 3A4), les conséquences cliniques sont donc difficilement prévisibles : l'ampleur de l'effet d'induction enzymatique peut être très important, allant pour ce patient jusqu'à rendre pratiquement impossible tout traitement par l'acénocoumarol.
- Il souligne le rôle du pharmacologue dans l'optimisation de la thérapeutique avec le prescripteur, au plus près du patient.

Association à risque de complexation :

Au cours du suivi thérapeutique des patients, plusieurs cas d'interactions médicamenteuses à risque de formation de complexe dans le tube digestif ont été détectés. La conduite à tenir à savoir, un espacement de prise des deux médicaments d'au moins deux heures a été proposée aux cliniciens.

Tableau 2 : exemple d'interactions par formation de complexe.

Association	Nature du risque
Fer + Calcium	Diminution de l'absorption digestive des sels de fer.
Levothyroxine + Calcium	Diminution de l'absorption des hormones thyroïdiennes.
Biphosphonates + Calcium ou Fer	Diminution de l'absorption digestive des biphosphonates.

Addition d'effets indésirables

Les médicaments immunosuppresseurs type Ciclosporine et Tacrolimus sont des médicaments à effets indésirables hyperkaliémiant. Comme les malades greffés rénaux semblent être sujets à des hypertension, on a recours souvent à des traitements antihypertenseurs parfois de nature hyperkaliémiant. On propose alors au clinicien d'organiser une surveillance de la kaliémie, surtout si des facteurs de risques sont présents, ainsi qu'une surveillance de la fonction rénale.

Interactions et automédication

Les médicaments disponibles sans ordonnance sont des médicaments à part entière et peuvent interagir avec de nombreux autres traitements. Pour cette raison, il est fortement déconseillé de recourir à l'auto-médication lorsqu'on suit déjà un traitement régulier pour une autre maladie. En effet, la prise d'un médicament en supplément du traitement habituel pourrait provoquer des effets indésirables ou une diminution de l'efficacité du traitement pris régulièrement.

A titre d'exemple, on cite le cas d'une patiente suivie au niveau du Service de Pharmacologie de l'EHU d'Oran qui était équilibrée sous $\frac{3}{4}$ Cp de Sintrom : INR dans la fourchette thérapeutique (3-4). La prise du Tramadol sur automédication pour soulager des douleurs au niveau des membres, a augmenté l'INR à 6,69.

De ce fait, nous avons recommandé: au clinicien de remplacer le Tramadol par un autre antalgique (Codéine) pour éviter l'interaction Sintrom/Tramadol et le risque hémorragique. A la patiente de ne pas prendre de médicaments sans l'avis de son médecin traitant surtout qu'elle est sous antivitamine K. Ce cas souligne le rôle du pharmacologue dans la gestion des IAM.

EN PRATIQUE

A l'officine comme au cabinet médical, l'interrogatoire thérapeutique est indispensable et pour limiter les risques d'interactions médicamenteuses, Quelques règles simples s'imposent:

Pour le personnel de santé :

1. utiliser la monothérapie chaque fois que cela est possible.
2. vérifier dans les outils d'interactions que la spécialité prescrite n'est pas déjà une association de plusieurs médicaments.
3. connaître les diverses propriétés des médicaments qu'on utilise.
4. se méfier des médicaments à marge thérapeutique étroite.

5. penser à éviter l'interaction potentielle en se posant quelques questions à propos du médicament prescrit et adaptant si besoin le traitement
 - si le médicament modifie le pH gastrique ou la motilité gastro-intestinale ; le prescrire à l'écart des autres ;
 - le médicament est-il un inducteur ou un inhibiteur ? Y-a-t-il un autre médicament coprescrit métabolisé par le foie ?
 - y-a-t-il modification du pH urinaire ? Le médicament prescrit est-il sécrété par les cellules tubulaires et sous sa forme active ;
 - y-a-t-il un risque de compétition au niveau d'une même cible ou d'un même récepteur ?

Si les réponses sont négatives à toutes ces questions, le risque d'interactions prévisibles est faible (mais il existe des interactions imprévisibles) [11].

Pour les patients

1. Avant de commencer tout médicament (y compris vitamines et suppléments), en parler au médecin ou pharmacien [18].
2. Vérifiez les notices des médicaments (mises en garde, interactions médicamenteuses, précautions d'emploi et les avertissements) [18].
3. Si possible, se procurer les médicaments dans une seule pharmacie, de cette façon, le pharmacien constituera un historique de toutes les médications, qui lui permettra de prodiguer des conseils sur les interactions médicamenteuses et les effets secondaires [18].

CONCLUSION

Les IAM peuvent influencer le profil de sécurité et d'efficacité des médicaments, ces IAM non souhaitées et cliniquement pertinentes sont rencontrées le plus fréquemment chez des patients à risque. L'intervention du pharmacologue s'avère indispensable ; elle permet au clinicien une meilleure gestion des IAM au profit d'une meilleure efficacité thérapeutique et d'un minimum d'effets indésirables.

Déclaration d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

1. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18.820 patients. *BMJ*. 2004; 329(7456):15-19.
2. Castot A, Haramburu F, Kreft-Jaï C. Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : résultats d'une étude nationale. Accessible à l'adresse suivante: <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/EMIR.pdf>. (Consulté le 6 novembre 2011)
3. Skvrce NM, Šarinić VM, Mucalo I, et al. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions reported to Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices: a retrospective observational study. *Croatian Medical Journal*. 2011; 52(5): 604-614.

4. Obreli Neto PR, Nobili A, de Lyra DP Jr, et al. Incidence and predictors of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. *J Pharm Pharm Sci*. 2012;15(2):332-343.
5. Espinosa-Bosch M, Santos-Ramos B, Gil-Navarro MV, et al. Prevalence of drug interactions in hospital healthcare. *Int J Clin Pharm*. 2012; 34(6):807-817.
6. Hines LE, Murphy JE. Potentially harmful drug-drug interactions in the elderly: a review. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011; 9(6):364-377.
7. Riechelmann RP, Del Giglio A: Drug interactions in oncology: how common are they? *Ann of Oncol*. 2009; 20(12):1907-1912.
8. Bucşa C, Farcaş A, Cazacu I, et al. How many potential drug-drug interactions cause adverse drug reactions in hospitalized patients? *European Journal of Internal Medicine*. 2013; 24(1):27-33.
9. Une démarche pour éviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses. *La Revue Prescrire (suppl. Interactions Médicamenteuses)*. 2013; 33(362).
10. Levêque D, Lemachatti J, Nivoix et al. Mécanismes des interactions médicamenteuses d'origine pharmacocinétique. *La Revue de Médecine Interne*. 2010; 31(2):170-179.
11. Loichot C, Grima M. Module Pharmacologie Générale DCME « Interactions médicamenteuses ». Faculté de Médecine de Strasbourg. 2005/2006. mise à jour en Octobre 2011. Accessible à l'adresse suivante : http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/module_dcem1.htm
12. Vial T, Saint-Salvi B. Groupe de travail interactions médicamenteuses de l'ANSM : rôle et mode de fonctionnement. *La Lettre du Pharmacologue*. 2012; 26(2):38-43.
13. Mauprivez C, Roche Y, Hugly C. Interactions médicamenteuses. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Stomatologie/Odontologie*. 22-013-A-10, 1999.
14. Hacin L, Mainar A, Edouard B. Évaluation des bases de données médicamenteuses disponibles sur le marché français. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2013; 71(2):123-134.
15. Charpiat B, Bornet C, Bourdon O, et al. Gestion des interactions médicamenteuses en routine clinique : avons-nous le bon outil ? *Pharm Hosp et Clin*. 2011; 46(4):282-284.
16. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2006; 80(6):565-581.
17. La Lettre d'ICAR : Interactions médicamenteuses entre statines et ciclosporine. www.soc-nephrologie.org/PDF/epr/ICAR/2003-04.pdf
18. Ansari JA. Drug Interaction and Pharmacist. *J Young Pharm*. 2010; 2(3):326-331.

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans **BJMS** :

- Open access : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la relecture : des relecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter BatnaJMS@gmail.com

ou connectez-vous sur le site de la revue : www.batnajms.com