

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE 2022

THESE 2022/TOU3/2015

THESE

POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

Rébecca Olive

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES PHARMACOCINETIQUES
IMPLIQUANT DES MEDICAMENTS A MARGE THERAPEUTIQUE
ETROITE (MTE) ET PRATIQUE OFFICINALE

Le 8 avril 2022

Directrices de Thèse :

Madame le Professeur Elisa BOUTET et Madame le Docteur Emilie JOUANJUS

JURY

Président : Madame le Professeur Elisa Boutet

1^{er} assesseur : Madame le Docteur Emilie Jouanjus

2^{ème} assesseur : Madame le Docteur Julie Roques

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2020

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATToux K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitolo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme SERONIE-VIVIEN S. (*)	Biochimie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERAËVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELENDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitolo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
Mme LARGEAUD L.	Immunologie	M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
M. MOUMENI A.	Biochimie		
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique		
Mme SALABERT A.S	Biophysique		
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique		

Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

Aux membres du jury,

Madame le Professeur Elisa Boutet et Madame le Docteur Emilie Jouanjus pour leur soutien et critique constructive tout au long de la rédaction de ce travail.

Madame le Docteur Julie Roques, qui m'a accompagné dans l'apprentissage pratique du métier, t'avoir présente dans ce jury est rempli de sens. Merci d'avoir accepté !

À mes parents,

Pour m'avoir encouragée et poussée vers le bout de ce travail. Pour avoir été les premiers à corriger, en quelques jours, une centaine de pages d'un champ lexical qui vous était inconnu. Mais surtout, pour votre exemple d'une éducation aimante et stimulante, qui prend à cœur l'épanouissement personnel et professionnel de l'enfant avec ses talents et son caractère. Je ne mesure pas la grande chance que j'ai de vous avoir comme parents !

Mon Papa, merci pour ta présence, ton conseil et surtout ton implication au choix et à la persévérance de mes études. Merci de m'avoir permis de vivre l'expatriation qui a modelé mon caractère et ma vision du monde.

Ma Maman, merci pour ton exemple de réussite professionnelle et maternelle. Toujours disponible, toujours rieuse, toujours d'une grande sagesse.

À mes Grands-Parents,

Grand-Père et Grand-Mère, qui m'avez poussée à continuer. Merci pour ces weekends de révisions passés chez vous, où la tisane du soir était accompagnée d'écoute, de conseil et enfin, d'une prière tous les trois. Je garde précieusement ces souvenirs dans mon cœur.

Et aussi ceux du ciel, Papinou qui aurait été fier de voir sa « petite-fille rigolote » soutenir une thèse comme une « grand-euh savant-euh » et Maminou, toujours remplie de joie et de tendresse.

À ma fratrie,

Corentin mon jumeau, Franklin ma ficelle, Cyprien qui est très très gentil, et bien-sûr Louise, amie si chère devenue famille. L'admiration et l'amour que je vous porte est profond, merci de m'offrir cette fraternité vraie, tendre et extrêmement drôle.

À mes filleuls,

Florence, Charlotte et Comète-Étoile. Ainsi qu'à Béatrice et Gauthier.

À tous mes amis qui me sont chers,

Corentin Olivier, compatriote de série F, binôme au travers des années, mais surtout un ami fidèle. Je te suis redevable de beaucoup de joie !

Ceux de Toulouse, Camille, Cécile, Constance, Elisabeth, Inès, Maïalen et Raphaëlle. Et bien-sûr Barthélémy, Benoit-Henri, Gabriel, Jacques, Louis, Louis-Marie, Martin, Nicolas, Pierre, Timothée, Vincent et tous les autres.

Ceux de la Bandasse, Garance, Grégoire, Hélène, Johan, Maelys, Quentin, Thibaut, Valentin et, évidemment, les plus importants.

Ceux des MEPs, Anne et Hélène, toujours là, toujours en mission.

Ceux de l'APA, mes jolies colocataires de la « Pequeña Familia », chaque jour source de joie : Alondra, Catherine, Claire, Ingela et Maïmouna. Mais aussi le pôle et l'association : Adam, Catherine, Clément, Colombe, Didier, Louis, Madenn, Pascal, Philippe et tous les autres.

À mes collègues,

Antoine et toute l'équipe de la pharmacie de Kermario, qui m'ont donné envie de l'officine. Merci à Clément de la pharmacie de l'embouchure pour mon premier poste d'assistante !

Et enfin, à la Grande Pharmacie Garibaldi, à Céline, Cylia, Djahida, Eric, Hao, Nabila, Samuel, Virginie et Zineb, qui m'ont aidé à progresser en m'accompagnant, en me faisant confiance, en me responsabilisant. Grace à vous, je progresse dans une assurance professionnelle qui m'épanouit.

À Celui qui Est...chaque jour présence, amour, chemin : merci.

Table des matières

Liste des Figures.....	9
Liste des abréviations.....	10
Liste des Tableaux.....	12
Introduction.....	13
1. Epidémiologie.....	15
2. Les Médicaments à Marge Thérapeutique Etroite.....	16
2.1. Définition.....	16
2.2. Une classification ambiguë.....	17
2.2.1. En France.....	17
2.2.2. A l'Etranger.....	20
3. La Pharmacocinétique : Devenir du médicament.....	22
3.1. Déroulement.....	22
3.1.1. Absorption.....	22
3.1.2. Distribution.....	23
3.1.3. Métabolisation.....	25
3.1.4. Elimination.....	27
3.2. Acteurs.....	31
3.2.1. Protéines de transport.....	31
3.2.2. Protéines plasmatiques.....	39
3.2.3. Les Enzymes du Métabolisme.....	39
3.2.3.1. Cytochromes P ₄₅₀	39
3.2.3.2. L'UDP-Glucuronyltransférase.....	40
4. Les Interactions médicamenteuses.....	42
4.1. Interactions Médicamenteuses Pharmacodynamiques.....	42
4.2. Interactions Médicamenteuses Pharmacocinétiques.....	42
4.2.1. Définition.....	42
4.2.2. Phénomène d'induction.....	43
4.2.3. Phénomène d'inhibition.....	45
4.3. Les quatre niveaux de contrainte.....	47
4.4. Notion d'interaction pertinente.....	51
5. Interactions médicamenteuse pharmacocinétiques et MTE.....	52
5.1. Interactions physicochimiques.....	52
5.2. Interactions MTE et transporteurs.....	54

5.2.1.	Transporteurs d'Influx.....	55
5.2.2.	Transporteurs d'Efflux.....	57
5.3.	Interactions MTE et protéines plasmatiques	59
5.4.	Interactions MTE et Cytochromes	62
5.4.1.	CYP1A2	64
5.4.2.	CYP2C8	65
5.4.3.	CYP 2C9.....	66
5.4.4.	CYP 2C19.....	67
5.4.5.	CYP 2D6	68
5.4.6.	CYP 3A4	69
5.5.	Interactions MTE et UDP-Glucuronyltransférase	71
5.6.	Interactions MTE et Elimination	74
5.7.	Variabilité de la Réponse	76
5.7.1.	Facteurs liés au Patient	76
5.7.2.	Facteurs liés aux principes actifs	79
6.	En Pratique	82
6.1.	Les Outils à disposition	82
6.1.1.	Les Sources Théoriques.....	82
6.1.2.	Les Logiciels d'Aide à la Dispensation (LAD)	83
6.1.3.	Le devoir de formation continue	87
6.2.	Démarche suivie.....	89
6.3.	Les sources de variabilité.....	94
6.3.1.	Liées au prescripteur(s).....	94
6.3.2.	Liées au Patient.....	95
6.3.3.	Liées aux outils.....	96
	Conclusion	98
	Annexe.....	100
	Bibliographie.....	108

Liste des Figures

Figure 1: Fenêtre thérapeutique d'un médicament "classique" versus un médicament MTE ..	16
Figure 2: Equilibre fraction libre-fraction liée du Moniteur des pharmacies "Liaison aux protéines" n°3102, nov 2015.	24
Figure 3 : Structure schématique d'un Néphron rénal tiré du cours d'UE 2.3 de Pharmacologie Rénale de Nantes (2019)	29
Figure 4: Expression des transporteurs aux membranes des entérocytes tiré de Nature "Membrane transporters in drug development" (mars 2010)	35
Figure 5: Expression des transporteurs aux membranes des hépatocytes tiré de Nature "Membrane transporters in drug development" (mars 2010)	36
Figure 6: Expression des transporteurs aux membranes des cellules tubulaires rénales tiré de Nature "Membrane transporters in drug development" (mars 2010)	37
Figure 7 : Inducteurs des Cytochromes P450 et de la Pgp du service de pharmacologie et toxicologie clinique des Hôpitaux Universitaires de Genève (2017)	44
Figure 8 : Inhibiteurs des Cytochromes P450 et de la Pgp du service de pharmacologie et toxicologie clinique des Hôpitaux Universitaires de Genève (2017)	46
Figure 9 : Les quatre niveaux de contrainte des interactions médicamenteuses tiré de Actualités Pharmaceutiques, Supplément au n°554.....	47
Figure 10: Arbre décisionnel pour l'estimation de la probabilité de survenue d'interactions médicamenteuses causés par un déplacement à partir des protéines plasmatiques tiré de Bousquet-Mélou (La Lettre du Pharmacologue vol 26)	62
Figure 11: Les 4 étapes de démarche de prise en charge d'une IM au comptoir.....	90

Liste des abréviations

ABC : ATP Binding Cassette

ADO : Anti-Diabétique Oral

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AOD : Anticoagulant Oraux Direct

ASC : Aire Sous la Courbe

ATP : Adénosine Tri-Phosphate

AVK : Anti-Vitamine K

BdM : Base de données du Médicament

CNHIM : Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

DCI : Dénomination Commune Internationale

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DP : Dossier Pharmaceutique

DRESS : Drug Reaction with Eosinophilia and Systematic Symptoms

DRP : Drug Related Problem

ECG : ElectroCardioGramme

FA : Fibrillation Auriculaire

FDA : Food and Drug Administration

Gie-SIPS : Groupement d'intérêt économique-Système d'Information sur les Produits de Santé

HAS : Haute Autorité de Santé

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

INR : International Normalized Ratio

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Proton

ITK : Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase

IV : Intra-veineux

LAD : Logiciel d'Aide à la Dispensation

LI : Libération Immédiate

LP : Libération Prolongée

MDR : MultiDrug Resistance

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

MTE : Marge Thérapeutique Etroite

OATP : Organic Anion Transporting Polypeptides

OMI : Œdème des Membres Inférieurs

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P-gp : P-glycoprotéine

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SLC : SoLute Carrier

Liste des Tableaux

Tableau 1: Caractéristiques principales des deux types de liaison protéique tiré du Moniteur des Pharmacies n°3102 "Liaison aux Protéines", nov 2015.	25
Tableau 2: Profil d'expression tissulaire des Transporteurs d'influx SLC adapté de I. Tamai « OATP transporter-mediated drug absorption and interaction » (2012) et du Consortium international de transporteurs « Membrane transporters in drug development » (2010).....	32
Tableau 3: Profil d'expression tissulaire des Transporteurs d'efflux ABC tiré du Consortium international de transporteurs « Membrane transporters in drug development » (2010)	33
Tableau 4: Comparaison induction et inhibition enzymatique tiré de "Interactions médicamenteuses : mécanismes et analyse de cas" (2eme Edition)	47
Tableau 5 : Substrats MTE et modulateurs des transporteurs d'influx	55
Tableau 6 : Substrats à MTE et modulateurs des transporteurs d'efflux.....	57
Tableau 7: Effets d'une altération de la liaison aux protéines plasmatiques sur les concentrations plasmatiques totale et libre tiré de Bousquet-Mélou (La Lettre du Pharmacologue Vol 26).....	61
Tableau 8: Substrats à MTE et modulateurs du CYP1A2	64
Tableau 9: Substrats MTE et modulateurs du CYP2C8.....	65
Tableau 10: Substrats MTE et modulateurs du CYP2C9	66
Tableau 11: Substrats MTE et modulateurs du CYP2C19	67
Tableau 12: Substrats MTE et modulateurs du CYP2D6.....	68
Tableau 13: Substrats MTE et modulateurs du CYP3A4.....	69
Tableau 14 : Localisation et substrats MTE des UDP-Glucuronyltransférases humaines	71
Tableau 15 : Inducteurs et Inhibiteurs principaux des UDP-Glucuronyltransférase	72
Tableau 16 : Augmentation posologique recommandée chez l'adulte dans le traitement des troubles bipolaires tiré du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)	73
Tableau 17 : Niveau de Contrainte selon les doses de Methotrexate et d'Aspirine	75

Introduction

Selon la revue Prescrire, « *on parle d'interaction médicamenteuse quand l'administration simultanée de deux médicaments ou plus, conduit à potentialiser ou opposer les effets désirés ou indésirables d'au moins un des deux médicaments* »(1).

Deux grandes catégories d'interactions médicamenteuses se distinguent :

- Les interactions pharmacodynamiques
- Les interactions pharmacocinétiques

Le pharmacien d'officine doit les apprécier avec aisance afin d'anticiper et gérer les situations à risque d'interaction médicamenteuse au comptoir. Dans le cas de délivrance de médicaments à marge thérapeutique étroite (MTE), dont les variations de concentrations sont plus susceptibles d'entraîner des effets indésirables cliniquement significatifs, la veille officinale devient fondamentale.

A l'exception des contre-indications absolues et la déclaration obligatoire des effets indésirables aux différents centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), il n'existe pas de consensus clairement établi en France pour la prise en charge des interactions médicamenteuses à l'officine. Chaque pharmacie, en lien avec le prescripteur, peut être amenée, pour une même interaction, à agir différemment en fonction d'un large panel de variables : outils consultés, physiopathologie du patient, réglages du logiciel d'aide à la dispensation (LAD), connaissances du professionnel... Pourtant, la détection des interactions constitue un rôle primordial du pharmacien ; rôle pour lequel il a été formé.

Ce travail propose de décrire les grandes interactions médicamenteuses ainsi que la variabilité des facteurs de leur prise en charge au sein des officines françaises. Dans un premier temps nous définirons les termes et principes de marge thérapeutique étroite (MTE),

pharmacocinétique et interactions médicamenteuses. Dans un deuxième temps nous analyserons les interactions connues dans la littérature des MTE avec chaque acteur pharmacocinétique et les facteurs de variabilité théoriques. Enfin, nous verrons l'aspect pratique de la prise en charge des interactions médicamenteuses, au comptoir par le pharmacien. Dans un souci de concision, nous nous focaliserons sur les interactions pharmacocinétiques et n'entrerons donc pas dans le détail des interactions pharmacodynamiques. D'autre part, nous aborderons seulement les interactions à impact clinique avéré et potentiellement graves qui concernent les médicaments à marge thérapeutique étroite.

1. Epidémiologie

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), la iatrogénie est définie comme étant « *une conséquence indésirable ou négative sur l'état de santé individuel ou collectif de tout acte ou mesure pratiqués ou prescrits par un professionnel habilité et qui vise à préserver, améliorer ou rétablir la santé* ».

La iatrogénie inclut donc les effets indésirables produits par interaction médicamenteuse bien qu'on ne puisse la restreindre à eux seuls.

Selon les CRPV (Centre Régional de Pharmacovigilance), en 2000 les effets indésirables médicamenteux (EIM) étaient responsables de plus de 3% des hospitalisations (2) (contre 6,5% en Angleterre en 2004)(3). Ces hospitalisations restent relativement stables en 2015, avec une prévalence de 3,6% dont 32% liés à des EIM « évitables », 16,5% « potentiellement évitables », 16,5% « non évitables » et 35% non classifiables. Sur la totalité de ces admissions liées aux effets indésirables médicamenteux, ceux liés aux interactions médicamenteuse représentaient 29,9% soit presque un tiers (4).

En France, les interactions médicamenteuses représenteraient 1% des hospitalisations dans la population générale et 2 à 5% chez les personnes âgées (5). 7,4% des admissions aux urgences de patients de plus de 75 ans sont liés à des interactions médicamenteuses de haut grade (contre-indication et association déconseillée) (6).

2. Les Médicaments à Marge Thérapeutique Etroite

2.1. Définition

Selon l'Assurance Maladie, un Médicament à Marge Thérapeutique Etroite (MTE) est un médicament pour lequel la concentration efficace est proche de la concentration toxique. De ce fait, de faibles variations de dose ou de concentration peuvent entraîner une modification du rapport bénéfice/risque (7) (figure 1).

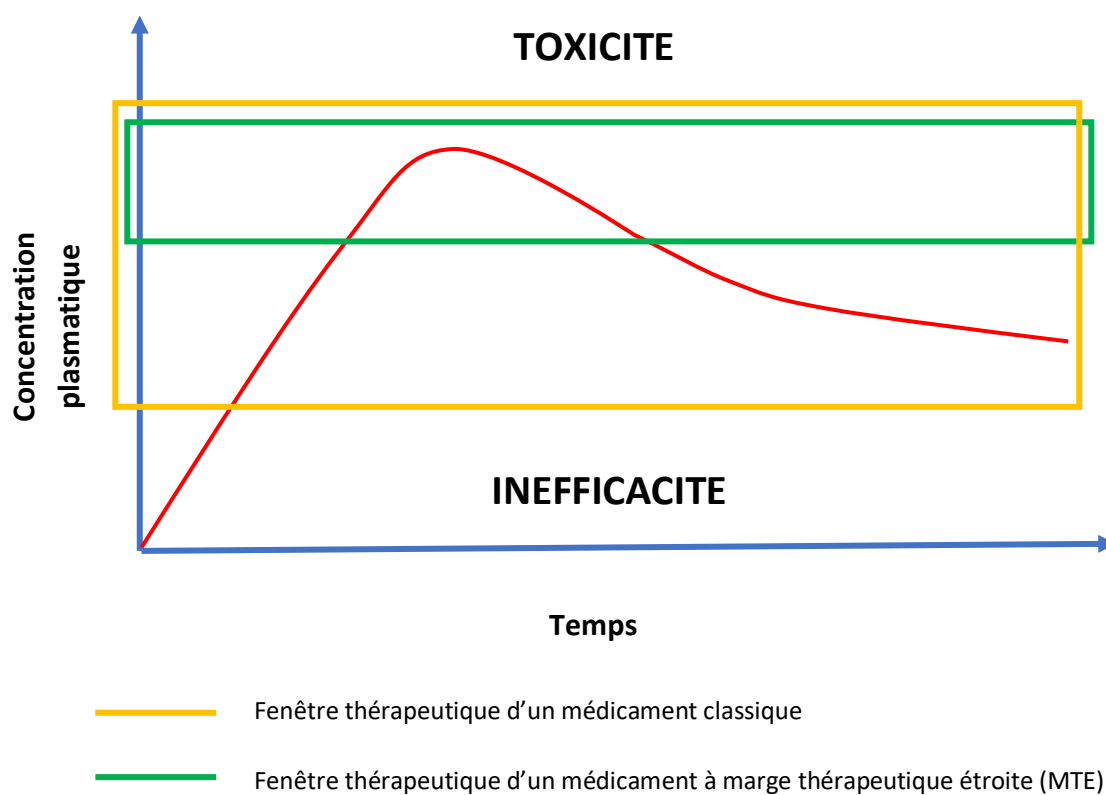


Figure 1: Fenêtre thérapeutique d'un médicament "classique" versus un médicament MTE

Dans cette optique, une interaction médicamenteuse pharmacocinétique (c'est-à-dire, avec des répercussions sur la concentration du principe actif concerné) peut avoir des conséquences d'une portée clinique significative. Les professionnels de santé, prescripteurs et délivrants, se doivent donc de tenir une vigilance particulière quant aux ordonnances comportant ces

médicaments et ce d'autant plus si la prescription contient des inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques, ou si le patient présente un profil de polymédication.

2.2. Une classification ambiguë

Bien qu'elles soient des molécules-clefs à prendre en compte lors de la prescription et l'analyse de l'ordonnance, il n'existe pas, à ce jour, de liste précise de médicaments MTE provenant d'ouvrages de référence Français ou étrangers.

Cependant, les experts en matière de médicaments ont une compréhension largement convergente des principes actifs devant appartenir au groupe. Ainsi, et de façon générale, les médicaments présentant une petite différence entre la plage de concentration plasmatique entraînant une efficacité et celle entraînant une toxicité sont appelés médicaments MTE.

2.2.1. En France

2.2.1.1. Selon l'arrêté de 12 novembre 2019

L'arrêté du 12 novembre 2019 (mis en vigueur au 1^{er} janvier 2020) précisant « *les situations médicales dans lesquelles peut être exclue la substitution à la spécialité prescrite d'une spécialité du même groupe générique* » liste 13 principes actifs pouvant être exclus du devoir de substitution du fait de leur caractère de marge thérapeutique étroite (MTE) (Annexe 1). Le prescripteur accompagne alors la mention « *non substituable* » par la précision « *MTE* », donnant droit au tiers-payant (8).

Il s'agit d'antiépileptiques :

- Lamotrigine (LAMICTAL®)
- Prégabaline (LYRICA®)
- Zonisamide (ZONEGRAN®)
- Lévétiracétem (KEPPRA®)
- Topiramate (EPITOMAX®)
- Valproate de sodium (DEPAKINE®, DEPAKINE CHRONO®, MICROPAKINE®)

D'hormones thyroïdiennes :

- Levothyroxine (LEVOTHYROX®)

D'un traitement substitutif aux opiacés :

- Buprénorphine (SUBUTEX®, SUBOXONE®, TEMGESIC®)

Et d'immunosuppresseurs :

- Mycophénolate mofétil (CELLCEPT®)
- Mycophénolate sodique (MYFORIC®)
- Azathioprine (IMUREL®)
- Ciclosporine (NEORAL®, IKERVIS®)
- Évérolimus (AFINITOR®, CERTICAN®, VOTUBIA®)

L'avis de l'ANSM n'étant pas consultable, les critères d'inclusion des MTE éligibles à la mention « non substituable » ne sont pas connus.

L'absence de MTE évidents, tels le Lithium ou les AVK (Anti-Vitamine K), ne nous permet pas de baser ce travail de thèse sur la seule liste de cet arrêté.

2.2.1.2. Selon l'ANSM

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), sur son site internet (www.ansm.sante.fr), dresse un tableau récapitulatif des médicaments MTE affectés par l'action d'inducteurs ou d'inhibiteurs d'isoformes du cytochrome P₄₅₀ (CYP) (9). Bien que ce document soit une source fiable, détaillée et particulièrement utile pour le travail de cette thèse, il se limite aux MTE dont la pharmacocinétique est modifiée par les CYP. Il n'englobe donc ni les MTE modifiés par d'autres acteurs de l'étape de métabolisation, ni les MTE modifiés à d'autres étapes du devenir du médicament (Absorption, Distribution et Elimination). Toutefois, cette source cite presque 40 principes actifs dits « à marge thérapeutique étroite » pour cette seule interaction avec les CYP.

2.2.1.3. Selon d'autres organismes

- Le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Grenoble

Pour tenter de pallier à cette absence de classification exacte, le CRPV de Grenoble a réalisé un travail de thèse listant 149 molécules considérées comme étant des MTE dans le cadre de « *l'élaboration d'un thesaurus des médicaments à risque* » (Annexe 2) (10).

Le thesaurus réalisé est pertinent et particulièrement intéressant, mais cette analyse exhaustive s'applique majoritairement à des médicaments peu ou pas délivrés en officine de ville et s'avère donc assez éloigné de la pratique courante officinale.

- Le Moniteur des Pharmacies

Dans sa deuxième édition des mécanismes d'interactions médicamenteuses, la revue du Moniteur des Pharmacies liste les principaux médicaments à marge thérapeutique étroite. Ils sont au nombre de 19 (11). On y retrouve beaucoup de médicaments mentionnés dans l'arrêté

du 12 novembre 2019 (les antiépileptiques, les hormones thyroïdiennes, et quelques immunosuppresseurs), ainsi que dans le tableau de l'ANSM (AVK, théophylline, immunosuppresseurs...) (Annexe 3).

2.2.2. A l'Etranger

2.2.2.1. Etats-Unis

En avril 2010, lors d'une réunion sur les médicaments à MTE, le Comité de Conseil en Sciences Pharmaceutiques et Pharmacologie Clinique (ACPS - Pharmaceutical Science and Clinical Pharmacology Advisory Committee) a recommandé que la Food and Drug Administration (FDA) élabore une liste de MTE à partir de critères clairs et adaptés (12).

L'autorité de santé américaine a donc rédigé une définition plus précise des « *Narrow Therapeutic Index Drugs* ». Toutefois, elle n'a pas établi de liste claire des médicaments en question en dehors d'exemples : warfarine, lévothyroxine, carbamazépine, digoxine, lithium, phénytoïne et théophylline.

2.2.2.2. Canada

L'université d'Alberta, elle, référence 103 molécules possédant une MTE sur sa base de données Drugbank accessible en ligne (www.drugbank.ca) (13). Cette source, fiable et complète, s'avère très utile pour consulter un principe actif donné mais ambitieuse et complexe lorsqu'il s'agit d'analyser les médicaments MTE dans leur globalité.

Pour résumer, bien que la mention de médicaments MTE soit courante dans les revues et ouvrages pharmacologiques, il n'existe pas de consensus quant à l'étendue exacte des

molécules concernées. Les listes établies par les différentes sources se chevauchent mais souvent, une molécule est citée dans l'une sans être figurée dans l'autre.

Tout au long du travail de cette thèse, nous avons étudié les interactions pharmacocinétiques des principes actifs tels que mentionnés par au moins une des différentes sources citées ci-dessus.

3. La Pharmacocinétique : Devenir du médicament

La pharmacocinétique est décrite comme l'influence que l'organisme a sur le devenir du médicament. Elle se déroule en plusieurs phases : absorption, distribution, métabolisation et élimination ou « ADME ».

3.1. Déroulement

3.1.1. Absorption

L'absorption d'un médicament correspond à son passage du site d'administration jusqu'à la circulation générale (14). A l'exception de la voie IV (intra-veineuse), les médicaments doivent traverser une ou plusieurs barrières formées de membranes semi-perméables pour atteindre le compartiment sanguin.

Ce passage transmembranaire peut s'effectuer selon plusieurs mécanismes :

- Diffusion passive

C'est le moyen de passage le plus fréquent. Un médicament, dissout et apolaire, traverse la membrane selon son gradient de concentration, afin d'établir un équilibre de part et d'autre de la bicouche lipidique. Ce transport n'est ni saturable, ni spécifique, ni consommateur d'énergie. La vitesse de diffusion passive peut être mesurée par la première Loi de Fick (14,15) :

$$J = K(C_2 - C_1)$$

J est le flux de diffusion ($\text{mol.m}^{-2}.\text{s}^{-1}$)

K représente le coefficient de transfert (m.s^{-1})

C_1 et C_2 correspondent aux concentrations de l'espèce moléculaire de part et d'autre de la membrane (mol.m^{-3}) (15)

- Diffusion active

Elle correspond au passage d'un médicament dans la cellule contre son gradient de concentration par un transporteur. Ce type de diffusion transcellulaire est donc spécifique et nécessite de l'énergie sous forme d'ATP (adénosine triphosphate) (14). De par sa spécificité et saturabilité, ce mécanisme peut mettre en jeu une compétition moléculaire.

L'absorption de médicaments par voie orale est un processus très complexe qui est influencé par de nombreux facteurs peu prévisibles tels que la motilité gastro-intestinale, la teneur en eau de l'intestin, les propriétés de dissolution du médicament, l'activité de diffusion passive et des transporteurs d'influx et d'efflux (16).

3.1.2. Distribution

Cette distribution peut être quantifiée par le paramètre pharmacocinétique V_D ou le Volume de Distribution. Il correspond au *volume théorique dans lequel le médicament devrait être réparti pour être à la même concentration que dans le plasma* (17). Il se calcule à partir de l'équation suivante :

$$V_D = \frac{D}{C_0}$$

D est la dose administrée

C_0 est la concentration plasmatique initiale lors d'une administration en IV

Ou, de façon plus exacte :

$$V_D = \frac{Cl}{k} = \frac{D}{ASC \times k}$$

Cl est la Clairance

D est la dose administrée

ASC est l'Aire Sous la Courbe

K est la constance d'élimination

Le V_D , exprimé en L, est un volume fictif qui ne reflète pas une réalité physiologique.

Plus le V_D d'un médicament est élevé, plus celui-ci est lipophile ou présente une affinité forte pour un tissu donné. Plus il est faible, plus la substance se restreint au compartiment sanguin.

Le taux de principe actif disponible fait intervenir les protéines plasmatiques circulantes. En effet, l'équilibre fraction liée (indisponible) ou fraction liée (disponible) influe sur l'effet pharmacologique. Cet équilibre répond à une loi d'action de masse (figure 3).

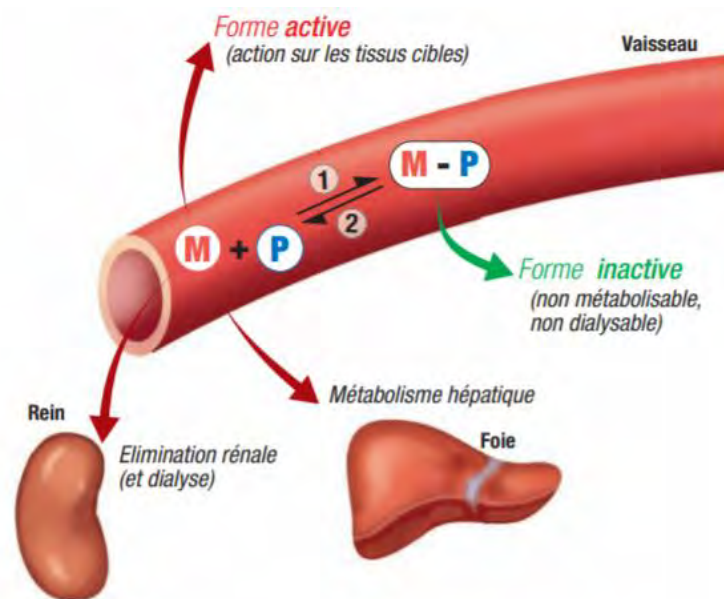


Figure 2: Equilibre fraction libre-fraction liée du Moniteur des pharmacies "Liaison aux protéines" n°3102, nov 2015.

L'affinité du médicament, sa concentration, son caractère hydrophobe et le nombre de sites de liaisons disponibles influent sur le degré de liaison d'un médicament avec une protéine plasmatique (18).

Deux types de liaisons protéiques sont à différencier, selon la nature du substrat (tableau 2).

Tableau 1: Caractéristiques principales des deux types de liaison protéique tiré du Moniteur des Pharmacies n°3102 "Liaison aux Protéines", nov 2015.

	Type 1	Type 2
Nature du Médicament	Acide faible	Base faible Substance non ionisable (neutre)
Protéine(s) de liaison majoritaire(s)	Albumine	Albumine, glycoprotéines acides, lipoprotéines
Affinité	Forte	Faible
Nombre de sites de fixation sur l'Albumine	Peu (<4)	Important (>30)
Saturabilité	Oui	Non
Risque d'interaction	Probable	Improbable
Exemple de substrats	Valproate, AINS, fibrates, etc	Propranolol, lidocaïne, prazosine, chlorpromazine et tricycliques, etc..

3.1.3. Métabolisation

L'organe majoritaire de cette métabolisation est le foie, dont l'équipement enzymatique est particulièrement riche et varié. D'autres réactions de métabolisation peuvent aussi se produire au niveau pulmonaire, rénal et plasmatique mais elles sont très largement minoritaires.

La métabolisation se déroule en plusieurs phases et fait intervenir des acteurs divers, l'objectif commun étant de rendre les métabolites solubles afin d'en faciliter l'excrétion.

Certains médicaments, déjà solubles, ne font pas l'objet de métabolisation particulière. On dit alors qu'ils sont « éliminés dans les urines sous forme inchangée ».

Concernant la voie orale : après avoir été absorbé par les entérocytes, le principe actif est véhiculé par le système porte jusqu'au foie où il subit, selon sa nature, des modifications enzymatiques. Le médicament peut donc subir certaines modifications avant même d'arriver

dans la circulation générale : c'est l'effet de premier passage hépatique (EPPH). Il se déroule alors avant la distribution (19).

La métabolisation comporte deux phases :

- Phase I de fonctionnalisation
- Phase II de conjugaison

3.1.3.1. Phase I de fonctionnalisation

Elle comprend les différentes réactions enzymatiques simples d'oxydation, de réduction, de déalkylation (O et N) ou d'hydrolyse, permettant d'augmenter l'hydrosolubilité des principes actifs en ajoutant ou enlevant un ou plusieurs groupement(s) fonctionnel(s). Les catalyseurs d'un très grand nombre de ces oxydations de Phase I sont les CYP.

Le plus souvent, plusieurs CYP sont impliqués dans la métabolisation d'un médicament. Les interactions médicamenteuses sont, dans ce cas, facilement compensées et les conséquences cliniques peuvent passer inaperçues. Il est rare qu'un médicament ait une métabolisation par un CYP unique. C'est pourtant dans ce cas que les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques ont un risque plus élevé (9).

Cette étape conduit généralement à la perte de l'activité pharmacologique du médicament. Cependant, dans certains cas, la stratégie de formulation galénique peut permettre l'activation d'une molécule inactive par sa métabolisation : on parle alors de prodrogue. C'est le cas du mycophénolate mofétil (MTE) qui, après métabolisation, devient l'acide mycophénolique, molécule active (20). Dans d'autres cas, les métabolites formés sont toxiques ce qui peut avoir des conséquences cliniques non négligeables, particulièrement si le processus de détoxification est saturé (par exemple en cas de surdosage) (19).

3.1.3.2. Phase II de Conjugaison

Elle comprend les réactions de transfert de groupements polaires sur un groupe fonctionnel (OH, NH₂, COOH) de la molécule avec la formation d'une liaison covalente. L'objectif est toujours d'aboutir à une substance plus hydrophile qui sera plus facilement éliminée par les urines ou la bile.(19) Le groupement majoritairement transféré est l'acide glucuronique catalysé par les UDP-Glucuronyl-Transférases (UGT), on parle alors de glucuronoconjugaison. Mais il existe aussi la glycoconjugaison (par la glycine), la sulfoconjugaison (par le sulfate), la conjugaison par l'acétate ...

Une interaction d'ordre pharmacocinétique sur cette enzyme peut donc avoir des répercussions cliniques en termes d'efficacité de traitement.

3.1.4. Elimination

La dernière étape dans le devenir du médicament dans l'organisme est son excrétion : c'est l'étape d'élimination.

Il existe plusieurs voies d'élimination, dont la proportion peut varier en fonction du principe actif. On peut tout de même distinguer deux groupes :

- Les voies principales : rénale et biliaire
- Les voies annexes : pulmonaire, sudorale, lacrymale, salivaire et lactée.

3.1.4.1. Marqueurs cinétiques

L'élimination peut être quantifiée par plusieurs marqueurs pharmacocinétiques :

- La clairance (Cl)

C'est le volume de plasma (ml) épuré d'une substance par unité de temps (min). La clairance reflète la faculté d'élimination d'un organe ou d'un groupe d'organes.

En pratique, la clairance de la créatinine ou débit de filtration glomérulaire (DFG) est utilisée pour évaluer le niveau de l'insuffisance rénale et donc la nécessité d'adaptation posologique. Il existe deux formules d'estimation de celle-ci :

La formule de Cockcroft et Gault

$$Cl_{cr\acute{e}at} = \left[(140 - \hat{a}ge) \times \frac{poids}{S_{cr\acute{e}at}} \right] \times k$$

$Cl_{cr\acute{e}at}$ est la Clairance de la Créatinine (ml/min/1,73 m²)

$S_{cr\acute{e}at}$ est la Créatinine sérique (μmol/l)

Le *poids* est exprimé en kg

L'*âge* est exprimé en années

k est une constante (homme = 1,23 ; femme = 1,03)

La formule « modification of diet in renal disease » (MDRD 186)

$$Cl_{cr\acute{e}at} = 186 \times (S_{cr\acute{e}at} \times 0,0113)^{-1,154} \times \hat{a}ge^{-0,203}$$

$Cl_{cr\acute{e}at}$ est la Clairance de la Créatinine (ml/min/1,73 m²)

$S_{cr\acute{e}at}$ est la Créatinine sérique (μmol/l)

L'*âge* est exprimé en années

A l'origine, la formule MDRD comportait six variables (« MDRD 175 ») mais a ensuite été simplifiée à quatre variables (« MDRD 186 ») où la constante (186) intègre une surface corporelle normalisée de 1,73 m², le sexe et l'ethnie (21).

La formule Cockcroft et Gault nécessite la connaissance de l'âge et du poids du patient ce qui en fait une formule plus utilisée pour l'adaptation posologique des médicaments. De plus, cette dernière est plus précise pour les personnes âgées ou obèses (21,22).

- La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$)

C'est le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique d'un principe actif se réduise de moitié. On considère qu'un médicament est complètement éliminé au bout de sept demi-vies.

3.1.4.2. Elimination Rénale

Par son importante faculté de filtration sanguine, le rein constitue un organe épurateur majeur de l'organisme.

Il est constitué de plusieurs milliers de néphrons qui en sont l'unité fonctionnelle (figure 4).

L'excrétion urinaire est basée sur trois processus parfois combinés : la filtration glomérulaire, la sécrétion tubulaire et la réabsorption tubulaire qui mettent en jeu des transporteurs d'influx et d'efflux.

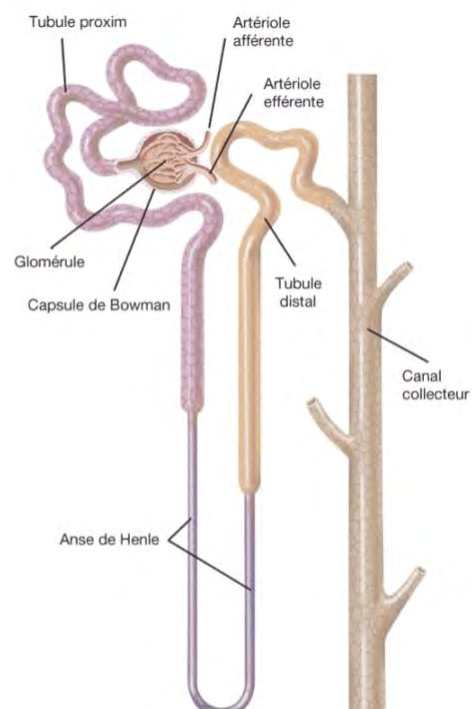


Figure 3 : Structure schématique d'un Néphron rénal tiré du cours d'UE 2.3 de Pharmacologie Rénale de Nantes (2019)

- Filtration glomérulaire

La filtration glomérulaire, du sang vers l'urine, se fait par diffusion passive exclusivement et concerne la fraction libre des molécules de petite taille.

- Sécrétion tubulaire

La sécrétion tubulaire, du sang vers l'urine, a lieu au niveau du tube contourné proximal et met en jeu des transporteurs actifs. Par conséquent, elle est saturable et peut être sujette à des compétitions pharmacodynamiques. Elle concerne plusieurs MTE tels que le méthotrexate ou la quinine (11,22).

- Réabsorption tubulaire

La réabsorption tubulaire concerne des molécules ayant subi une filtration préalable. Elles passent de l'urine vers le sang le plus souvent par diffusion passive.

Parfois, des médicaments sont réabsorbés par transport actif. C'est le cas du lithium qui est un MTE. D'autre part, les molécules ioniques hydrosolubles ont tendance à rester dans l'urine. Une modification du pH urinaire peut donc augmenter l'excrétion de certains médicaments ioniques, par diminution de leur réabsorption (22).

3.1.4.3. Elimination Biliaire

L'élimination biliaire se fait par le foie et abouti à l'excrétion de médicaments glucuro-conjugués dans les fèces. Elle peut venir partiellement compenser une excrétion urinaire insuffisante (dans le cas d'une insuffisance rénale par exemple) (22).

Certains médicaments sont réabsorbés par l'intestin grêle et retournent dans la circulation sanguine pour subir un cycle entéro-hépatique. Ce phénomène retarde leur excrétion et peut prolonger l'effet d'un médicament non-inactivé (11).

3.2. Acteurs

Différents acteurs protéiques sont impliqués dans la pharmacocinétique du médicament. Les transporteurs régulent l'absorption à toutes les étapes du devenir, les protéines plasmatiques assurent le transport de certains médicaments à l'étape de distribution, les cytochromes et les enzymes de conjugaison permettent la métabolisation des substances pour faciliter leur élimination.

Il existe une collaboration étroite entre le transport et le métabolisme.

3.2.1. Protéines de transport

Tous les transporteurs sont poly-spécifiques, c'est-à-dire qu'ils peuvent accepter plusieurs substances différentes comme substrats et sont distribués de façon polaire dans les cellules épithéliales (23).

Un fonctionnement altéré de ce type de transporteur peut être à l'origine de pathologies. A titre d'exemple, la mucoviscidose est une maladie génétique liée à une anomalie du gène codant pour la protéine de transport CFTR (24).

3.2.1.1. Les Transporteurs d'influx

Les transporteurs d'influx, situés au niveau des membranes des cellules hépatiques et intestinales, jouent un rôle dans la capture des substances. Ils permettent l'entrée des médicaments ou de leurs métabolites dans la cellule par voie active. Ce transport actif vers la cellule est médié par des protéines membranaires de la superfamille SLC (Solute Carrier). Elle constitue une famille très vaste comprenant des transporteurs d'oligopeptides protons

dépendant (PEPT1, PEPT2, ..), d'anions organiques (OAT) et de cations organiques (OCT, OCTN).

Les transporteurs les plus décrits sont les OATP (Organic Anion Transporting Polypeptides).

Tableau 2: Profil d'expression tissulaire des Transporteurs d'influx SLC adapté de I. Tamai « OATP transporter-mediated drug absorption and interaction » (2012) et du Consortium international de transporteurs « Membrane transporters in drug development » (2010)

Transporteur d'Influx	Tissus prédominant
OATP1A2	Intestin, cerveau et tissus variés
OATP1B1	Foie (pas d'expression intestinale)
OATP1B3	Foie (pas d'expression intestinale)
OATP2B1	Intestin, foie, placenta, muscle, etc.
OATP3A1	Intestin et tissus variés
OATP4A1	Intestin et tissus variés
OATP1C1	Cerveau et testicules (pas d'expression intestinale)
OATP4C1	Rein (pas d'expression intestinale)
OAT1	Rein et placenta
OAT3	Rein, plexus choroïde et cerveau
OCT1	Foie et intestin
OCT2	Foie et intestin
PEPT1	Intestin et rein
PEPT2	Rein, plexus choroïde et poumon

3.2.1.2. Les Transporteurs d'efflux

Les protéines de transport d'efflux font partie de la superfamille ABC (ATP Binding Cassette). Ces transporteurs véhiculent, grâce à l'hydrolyse de l'ATP, une grande variété de substrats tels que des cations, des anions et des macromolécules.

En 1999, Klein et *al.* ont réalisé l'inventaire des protéines ABC humaines (25) (tableau 3).

Tableau 3: Profil d'expression tissulaire des Transporteurs d'efflux ABC tiré du Consortium international de transporteurs « Membrane transporters in drug development » (2010)

Transporteur d'Efflux	Tissus prédominant
MDR1/P-gp	Intestin, rein, foie et cerveau
BCRP/MXR	Intestin, foie, rein, cerveau, placenta, glandes mammaires
BSEP/SPGP	Foie
MRP2	Foie, rein et intestin
MRP3	Foie et intestin
MRP4	Rein, plexus choroïde, foie et plaquettes
MDR3	Foie
MATE	Foie

Malgré son appartenance à famille SLC, MATE constitue un transporteur d'efflux (26).

Les transporteurs ABCB1 (P-gP ou P-glycoprotéine), ABCC2 (ou MRP2) et ABCG2 (ou BCRP) agissent en limitant l'absorption de médicaments par leur action d'efflux de ces substrats vers la lumière intestinale (16,27,28).

Il existe des données démontrant l'implication de membres des familles de transporteurs MRP (multidrug resistance protein) et MATE (multidrug and toxin extrusion) dans l'élimination du médicament. Cependant, au vu de la nécessité de focaliser le champ d'application de ce travail et de conséquences limitées en officine, ils ne seront pas abordés en détail.

- Multi Drug Resistance (MDR) ou P-glycoprotéine (P-gp)

La glycoprotéine de perméabilité ou P-glycoprotéine (P-gp), traduite du gène de Multi Drug Resistance (MDR1 ou ABCB1), effectue un contre transport des médicaments sur le pôle apical (luminal) des entérocytes et une élimination active au pôle apical des hépatocytes et des cellules tubulaires proximales rénales (25,27). La P-gp va donc diminuer la biodisponibilité orale et favoriser la sécrétion biliaire et l'excrétion tubulaire (29).

La P-gp est le transporteur d'efflux cible de beaucoup d'interactions médicamenteuses. Contrairement aux cytochromes, elle est impliquée à toutes les étapes pharmacocinétiques pour les transferts actifs cellulaires, particulièrement lors de l'absorption et la distribution (26). Une inhibition ou une induction de la protéine transmembranaire entraînera donc, respectivement, une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques des médicaments substrats.

L'approche pharmacocinétique *in vivo* est compliquée d'une part par sa grande variabilité interindividuelle et d'autre part par sa susceptibilité accrue aux phénomènes inducto-inhibiteurs de nombreux médicaments. Les études cliniques sur l'importance du CYP3A et de la P-gp intestinale par l'inhibition ou l'induction de ces protéines ont démontré que le rôle de la P-gp dans l'intestin va au-delà de la simple limitation de l'absorption du médicament (27).

De nombreux substrats de la P-gp sont aussi substrats du CYP 3A4 (30).

- Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)

La BCRP est exprimée dans le tractus gastro-intestinal, le foie, les reins, le cerveau, le tissu mammaire, les testicules et le placenta. Elle y assure la limitation de la biodisponibilité orale et le transport de substrats à travers la barrière hémato-encéphalique, hémato-testiculaire et la barrière materno-foétale (27).

3.2.1.3. Au niveau intestinal

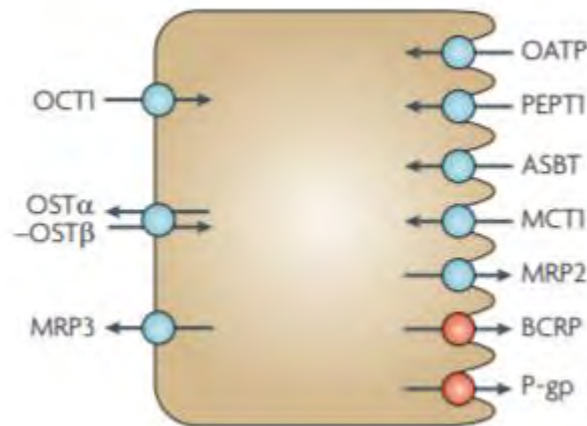


Figure 4: Expression des transporteurs aux membranes des entérocytes tiré de Nature "Membrane transporters in drug development" (mars 2010)

▪ Mécanisme d'influx

Au sein des tissus intestinaux, les diffusions passive et paracellulaire sont majoritairement impliquées dans l'absorption des médicaments. Bien que beaucoup de transporteurs d'influx opèrent dans l'absorption de nutriments, celle des médicaments par transport actif est limitée (31).

Les OATP influencent tout de même la perméabilité intestinale (et par extension, de l'organisme) au médicament et, par conséquent, sa biodisponibilité. OATP1A2 et OATP2B1 sont les types majoritaires mis en jeu lors de l'étape pharmacocinétique d'absorption intestinale.

PEPT1 est impliqué dans l'influx de petits peptides et de nombreux médicaments « peptide-like » tels que certains agents anticancéreux, certains β -lactamines, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), le valaciclovir et la L-dopa (27,28,32).

- Mécanisme d'Efflux

L'expression des protéines d'efflux (P-gp et BCRP) au pôle apical des entérocytes permet de limiter la biodisponibilité des substrats absorbés en les expulsant dans la lumière intestinale. Tout au long du système digestif, la quantité de P-gp exprimée au pôle apical des cellules augmente (33).

3.2.1.4. Au niveau hépatique

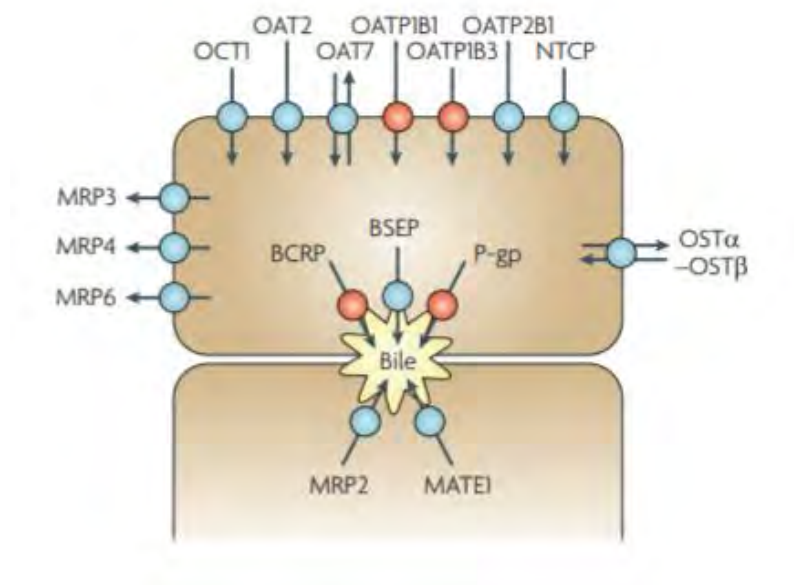


Figure 5: Expression des transporteurs aux membranes des hépatocytes tiré de Nature "Membrane transporters in drug development" (mars 2010)

- Mécanisme d'influx

Parmi la grande famille des transporteurs anioniques, l'expression de OATP1B1 et OATP1B3 est confinée au niveau du foie. Ils sont situés à la membrane baso-latérale (ou sinusoidale) des hépatocytes et contribuent ainsi - avec OATP2B1, OCT1 et OAT2 - à l'absorption de xénobiotiques dans les hépatocytes depuis la circulation sanguine (26,31,34,35). Ces transporteurs sont donc clefs pour la distribution tissulaire de leurs substrats.

Déterminer si l'inhibition d'un isoforme de l'OATP provoquerait réellement des modifications significatives de pharmacocinétique est complexe. D'une part, il possède un chevauchement de substrat et une très large sélectivité et d'autre part, il y aurait une fonction compensatoire d'un autre isoforme (34).

- Mécanisme d'efflux

Les protéines d'efflux hépatiques sont situées au niveau du pôle canaliculaire. P-gp, BCRP, MATE1 et MRP2 permettent l'excrétion biliaire de leurs substrats. Au contraire, MRP3, MRP4 et MRP6 sont situés à la membrane baso-latérale pour permettre le retour de substances des hépatocytes vers la circulation sanguine.

3.2.1.5. Au niveau rénal

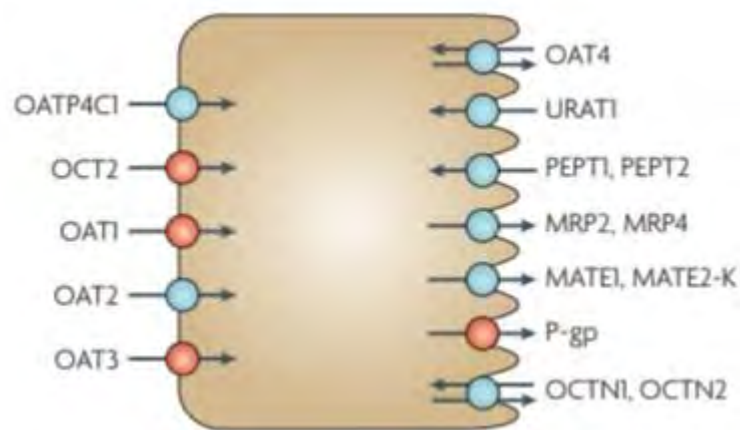


Figure 6: Expression des transporteurs aux membranes des cellules tubulaires proximales rénales tiré de Nature "Membrane transporters in drug development" (mars 2010)

La sécrétion et la réabsorption rénales reposent sur la collaboration très étroite des transporteurs tubulaires rénaux (26). Selon leur localisation sur la membrane des cellules polarisées, les transporteurs d'efflux ou d'influx peuvent participer à l'une ou l'autre fonction. De manière simplifiée, le transport des substances anioniques est assuré par les transporteurs

OAT au pôle basal puis MRP au pôle apical et celui des substances cationiques organiques par les transporteurs OCT au pôle basal puis MATE au pôle apical (26,27).

- Mécanisme de réabsorption

Au pôle luminal, les transporteurs d'influx (OAT4, PEPT1 et PEPT2, OCTN1 et OCTN2) permettent la réabsorption de substances filtrées depuis la lumière tubulaire jusqu'à la cellule. Dans un second temps, le transporteur d'efflux MRP6 transporte les substances de la cellule vers la circulation sanguine (26).

- Mécanisme de sécrétion

Au pôle baso-latéral des cellules tubulaires proximales, les transporteurs d'influx (OAT1, OAT2 et OAT3, OCT2 et OATP4C1) assurent le passage du sang vers la cellule.

Cette absorption représente la première étape du processus de sécrétion rénale des médicaments, qui est complétée par l'activité des transporteurs d'efflux exprimés dans la membrane plasmique luminale. La P-gp, MATE1, MATE2-K, MRP2 et OCTN1-2 permettent alors le transfert de la cellule vers l'urine (23).

La coordination de transporteurs basaux et apicaux d'un même substrat constitue donc une faculté primordiale pour son élimination rénale. Par exemple, l'excrétion rénale de la metformine est dépendante du bon fonctionnement d'OCT2 et de MATE1 (26). Une interaction médicamenteuse entraînant la dysfonction d'un – ou plusieurs- transporteurs peut donc entraîner une augmentation de l'élimination ou, à contrario, une accumulation plasmatique. Cela peut se traduire par, respectivement, un risque d'inefficacité ou de surdosage.

In vivo, cette coordination fonctionnelle rend l'approche d'une IM plus compliquée dans la mesure où plusieurs transporteurs sont impliqués, avec des sens parfois opposés et à des emplacements cellulaires différents. De plus, parfois, une *up-regulation* d'un transporteur A est observée pour compenser la perte d'activité d'un transporteur B (36).

3.2.2. Protéines plasmatiques

Les protéines plasmatiques assurent la distribution des principes actifs lipophiles aux tissus. On estime à 60-70 g/l la concentration de protéines dans le plasma (18).

On en distingue quatre types :

- L'Albumine
- L' α 1-glycoprotéine acide
- Les Lipoprotéines
- La γ -globuline

L'Albumine et l' α 1-glycoprotéine acide sont les protéines plasmatiques majoritairement impliqués dans la fixation des médicaments (18,37). La fixation se fait selon les caractères acido-basiques du médicament fixé. De façon générale et schématique, l'Albumine fixe plutôt les substances acides, l' α 1-glycoprotéine acide plutôt les substances basiques (18).

3.2.3. Les Enzymes du Métabolisme

3.2.3.1. Cytochromes P₄₅₀

Les Cytochromes P₄₅₀ (CYP) sont les enzymes de la métabolisation des xénobiotiques. Ils sont principalement exprimés dans le foie, mais sont également présents dans l'intestin grêle, les poumons, le cerveau, le placenta et les reins (38,39).

Les Cytochromes P₄₅₀ sont ainsi nommés parce qu'ils sont liés à des membranes cellulaires du réticulum endoplasmique (« Cyto- ») et contiennent un pigment hème (« chrome » et « P ») qui absorbe la lumière à une longueur d'onde de 450 nm lorsqu'il est exposé au monoxyde de carbone(38,40,41).

La classification des CYP se retrouve dans leur dénomination. En effet, chaque enzyme contient un chiffre désignant la famille CYP (par exemple, CYP1, CYP2, CYP3). Cette désignation est suivie d'une lettre indiquant la sous-famille (par exemple, CYP1A) et d'un autre chiffre représentant le gène (ou isoenzyme) individuel (par exemple, CYP1A1) (41,42). Ainsi, CYP2C9 fait référence à la famille CYP 2, la sous-famille A et la protéine 9 dans la sous-famille.

Bien qu'on puisse référencer au moins 57 gènes CYP différents et 58 pseudogènes chez l'homme, les enzymes des familles 1-3 sont les plus actives dans le métabolisme hépatique des xénobiotiques, tandis que les autres familles ont des fonctions endogènes importantes (synthèse du cholestérol, des stéroïdes, des prostacyclines, du thromboxane A₂,...) (38,41).

On considère que les cytochromes CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 et CYP3A5 métabolisent 90 % des médicaments (38,41,42). Le CYP3A4 est, responsable, à lui seul, de la métabolisation de plus de la moitié des médicaments (9). Souvent, les substrats de ces derniers sont aussi pris en charge par la P-gp (30).

3.2.3.2. L'UDP-Glucuronyltransférase

Les enzymes UDP-glucuronosyltransférase (UGT), situées dans la membrane interne du réticulum endoplasmique, catalysent la conjugaison de diverses substances endogènes (la bilirubine) et de composés exogènes (les médicaments) (43).

La superfamille des UGT humaines est composée de 2 familles (UGT1 et UGT2) et de 3 sous-familles (UGT1A, UGT2A, et UGT2B). Les enzymes UGT sont exprimées non seulement dans le foie mais aussi dans les tissus extra-hépatiques, où le degré de glucuronidation peut être important (43). La nomenclature suit celle des cytochromes : un chiffre représente la famille (par exemple UGT1), suivi d'une lettre désignant la sous-famille (UGT1A), et d'un chiffre désignant le gène individuel (UGT1A1).

Une réaction de glucuronidation catalysée par les enzymes UGT rend un médicament plus hydrophile et donc plus facilement excrété (43). Dans la plupart des cas, cela abolit l'activité pharmacologique. Cette réaction met en jeu un transfert de l'acide UDP-glucuronique à des groupes fonctionnels des médicaments hydrophobes ou leurs métabolites pour former un O-, N-, C- ou S-glucuronide (43).

Les réactions de glucuronidation catalysées par l'UGT sont responsables d'environ 35 % des réactions des médicaments concernés par la phase II de métabolisation (43). Il est donc important de mieux comprendre la fonction et la régulation des enzymes UGT et le rôle qu'elles jouent dans les interactions médicamenteuses.

4. Les Interactions médicamenteuses

Selon une étude de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) menée en 2012 sur 113 interactions, 46 (41%) ont été identifiées comme purement pharmacodynamique ; 28 (25 %) comme pharmacocinétique ; et 18 (16 %) étaient un mélange des deux types (44). Pour 11 autres interactions, le principal mécanisme d'action était supposé ne pas expliquer l'effet total de l'interaction.

4.1. Interactions Médicamenteuses Pharmacodynamiques

Les interactions pharmacodynamiques relèvent d'une action directe ou indirecte de deux médicaments (ou plus), par des mécanismes d'actions connus, sur une même cible, provoquant une modification de l'effet pharmacologique général (11,45,46). Les conséquences sont variables mais peuvent être de trois types : synergie, potentialisation ou antagonisme. Elles n'ont, en aucun cas, une influence sur les concentrations plasmatiques des médicaments et ne font pas l'objet de ce travail.

4.2. Interactions Médicamenteuses Pharmacocinétiques

4.2.1. Définition

La pharmacocinétique est l'influence que l'organisme a sur le devenir du médicament. Elle se déroule en plusieurs phases : ADME.

Les interactions pharmacocinétiques ont donc pour conséquence, à différentes étapes du devenir du médicament, une modification de la quantité du principe actif circulant et ainsi de la quantité disponible au site d'action. Une augmentation de la concentration entraînerait une

majoration des effets indésirables avec un risque de surdosage là où une diminution entraînerait une inefficacité de la stratégie thérapeutique en lien avec un sous-dosage.

On distingue deux phénomènes d'interaction pharmacocinétiques :

- Phénomène d'inhibition
- Phénomène d'induction

Les procédés d'interactions pharmacocinétiques les plus étudiés et décrits dans la littérature impliquent les cytochromes. D'autres enzymes métabolisant des médicaments, telles que les enzymes de conjugaison de phase II, ont reçu moins d'attention. Pourtant, on retrouve des phénomènes d'inhibition et d'induction d'autres acteurs du métabolisme et aussi des autres étapes pharmacocinétiques avec des conséquences non négligeables.

Il est important de garder en tête l'important chevauchement de substrats entre les transporteurs d'une part, et entre transporteurs et enzymes du métabolisme d'autre part. Par conséquent, il est presque impossible de quantifier la contribution précise d'un transporteur donné, dans la pharmacocinétique ou dans les interactions médicamenteuses *in vivo* (26,47).

4.2.2. Phénomène d'induction

Un inducteur enzymatique est une substance capable d'induire l'action de certaines enzymes du métabolisme. L'induction peut entraîner une accélération de l'élimination et une diminution de l'activité dans le cas d'un médicament classique (par exemple : induction de la métabolisation des AVK par la rifampicine – CYP2C9) avec un risque de surdosage lors de l'arrêt de l'effet d'induction. Dans le cas d'un effet inducteur sur une prodrogue, les conséquences seront liées au risque de surdosage du métabolite actif.

Un inducteur peut aussi agir sur l'UDP-Glucuronosyltransférase avec des conséquences non négligeables. Dans le cas de l'OATP, une augmentation de sa synthèse ou de son activité entrainera une augmentation de l'absorption intestinale ou hépatique et, ainsi, un risque plus prononcé de surdosage.

L'effet d'un Inducteur est progressif, durable et généralement non spécifique d'un système enzymatique, à la différence d'un inhibiteur (38,46,48). Dans le cas des cytochromes, le mécanisme d'induction aboutit à une prolifération du réticulum endoplasmique de l'hépatocyte et ainsi à une augmentation de la synthèse et donc de l'activité des CYP (19,38). Cette induction atteint son maximum 2 à 3 semaines après initiation de traitement et peut perdurer de la même façon, à l'arrêt (46). Par conséquent, les répercussions cliniques induites peuvent survenir plusieurs semaines après la modification du traitement et perdurer plusieurs semaines après son arrêt (49,50). Ces délais d'effet et d'action peuvent rendre la détection d'une interaction d'induction délicate par les professionnels de santé.

Le phénomène d'induction concerne principalement les CYP 2C et 3A (9).

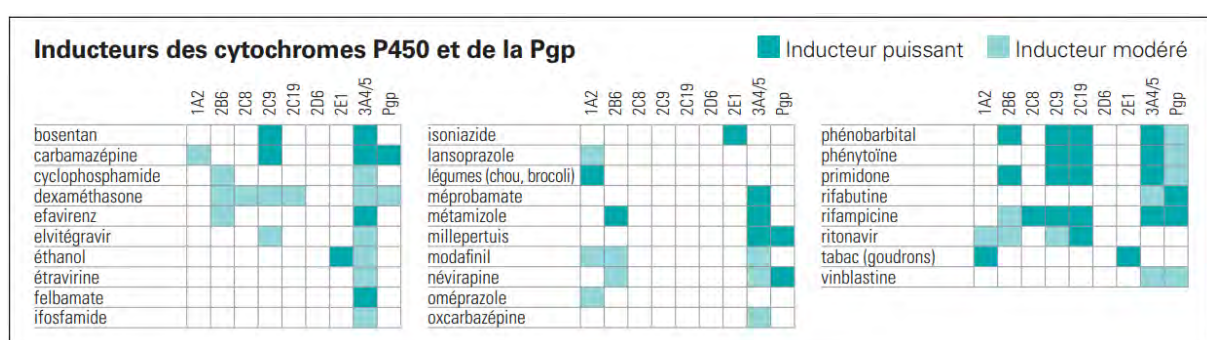


Figure 7 : Inducteurs des Cytochromes P450 et de la Pgp du service de pharmacologie et toxicologie clinique des Hôpitaux Universitaires de Genève (2017)

Prenons par exemple la rifampicine qui est un inducteur puissant du CYP3A4. Pris avec un contraceptif à base d'éthinylestradiol, ce dernier verra sa métabolisation accélérer,

diminuant l'efficacité contraceptive. Il faudra attendre non pas l'arrêt de la Rifampicine, mais plus de deux semaines après la disparition celui-ci dans le sang, pour retrouver une activité normale du contraceptif.

4.2.3. Phénomène d'inhibition

Un inhibiteur enzymatique est une substance capable d'inhiber l'action de certaines enzymes du métabolisme en réduisant l'affinité pour ses substrats. Lors de la prise concomitante d'un médicament inhibiteur, le métabolisme de la molécule cible se voit diminué. Sa concentration plasmatique et, subséquent, ses effets cliniques vont augmenter, mettant le patient à risque de surdosage.

A contrario, dans le cas d'une prodrogue, l'inhibition de la formation du métabolite actif entraîne une inefficacité du traitement.

Le processus d'inhibition commence généralement lorsque la première dose de l'inhibiteur est administrée (38,41). Sa durée est en corrélation avec la demi-vie du médicament concerné (41). A l'arrêt de l'inhibiteur, il faut compter 4 demi-vies pour retrouver une activité normale du Cytochrome(50).

De plus, un médicament peut être métabolisé par la même enzyme et l'inhiber (par exemple, l'erythromycine qui est inhibiteur et substrat du CYP 3A4), ou il peut être métabolisé par une enzyme et en inhiber une autre (par exemple, la terbinafine qui est inhibiteur du CYP2D6 et substrat du CYP1A2 et du CYP2C9) (38,50).

Prenons l'exemple de la duloxétine, puissant inhibiteur de la P-gp. Pris avec la ciclosporine (substrat de la P-gp), elle entraînera une augmentation de la biodisponibilité de cette-dernière. L'accumulation de l'immunosuppresseur s'accompagne des conséquences cliniques de

surdosage (de façon non exhaustive : hyperglycémie, hyperkaliémie, hyperuricémie, hyperplasie gingivale, éruption cutanée, risque de neuropathie périphérique,..) en plus du risque de néphrotoxicité (46,51).

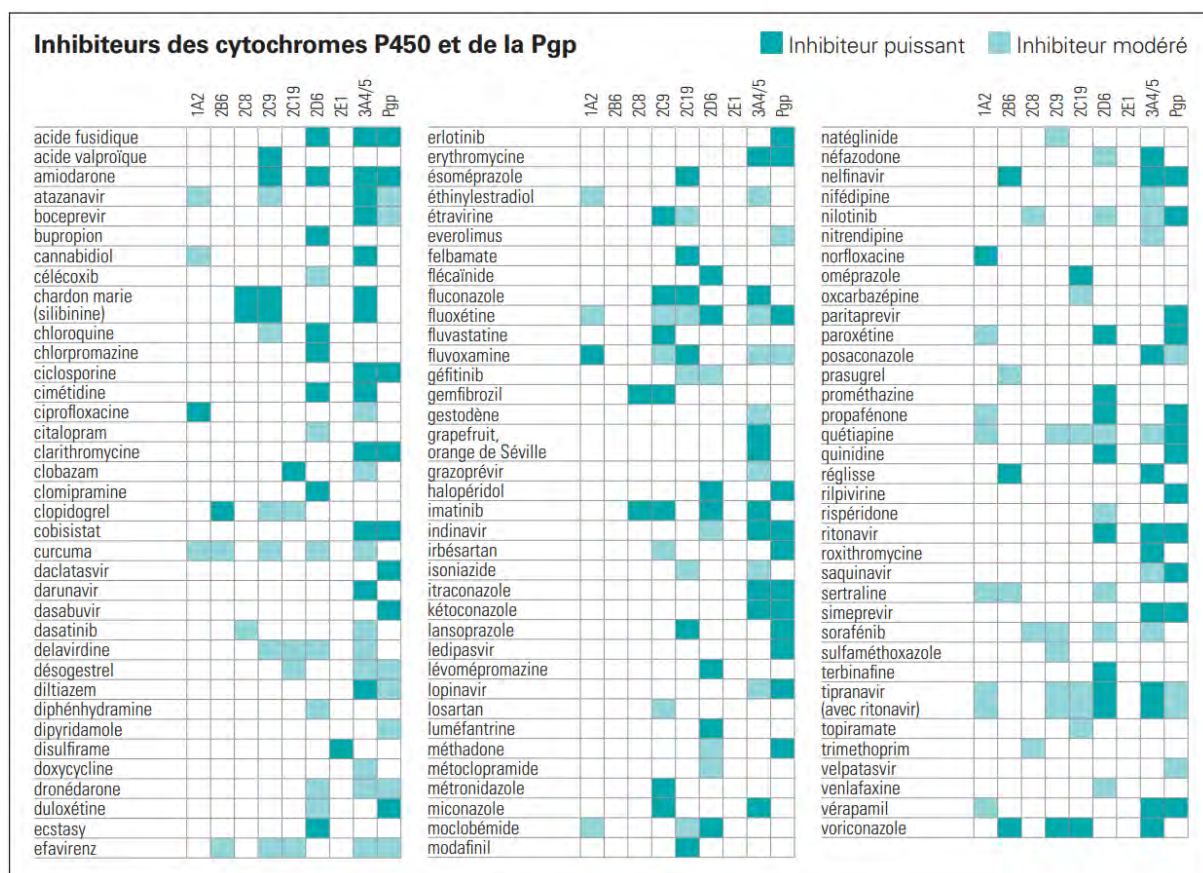


Figure 8 : Inhibiteurs des Cytochromes P450 et de la Pgp du service de pharmacologie et toxicologie clinique des Hôpitaux Universitaires de Genève (2017)

L'inhibition et l'induction enzymatiques sont deux propriétés distinctes, qui peuvent exister pour une même substance. Toutefois, les substances inhibitrices sont plus nombreuses que les substances inductrices (9).

De nombreux substrats, inhibiteurs et inducteurs de la P-gp sont aussi ceux du CYP 3A4(30).

Il est à noter qu'un même médicament peut avoir un effet inducteur ou inhibiteur sur plusieurs Cytochromes, P-gp et UGT ce qui rend la quantification des conséquences pharmacologiques complexes (27). De plus, un médicament peut avoir un effet inhibiteur sur un acteur

pharmacocinétique, et un effet inducteur sur un autre. C'est le cas de la rifampicine, respectivement sur le transporteur OATP1B1 et les Cytochrome P₄₅₀3A4 (52).

Tableau 4: Comparaison induction et inhibition enzymatique tiré de "Interactions médicamenteuses : mécanismes et analyse de cas" (2eme Edition)

INDUCTION ENZYMATIQUE	INHIBITION ENZYMATIQUE
Non spécifique d'un CYP	Souvent spécifique d'un CYP
Apparition progressive Maximale après 10 à 15 jours Disparition progressive à l'arrêt de l'inducteur	Apparition rapide
↗ Synthèse et activité des CYP ↗ Métabolisation du substrat ↘ Activité du substrat	↘ Synthèse et activité des CYP ↘ Métabolisation du substrat ↗ Activité du substrat

4.3. Les quatre niveaux de contrainte

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) propose une méthodologie simple pour aiguiller les professionnels de santé sur la prise en charge des interactions médicamenteuses. Elle les classe donc par niveau de contrainte en fonction de la sévérité des conséquences cliniques (Figure 11).



Figure 9 : Les quatre niveaux de contrainte des interactions médicamenteuses tiré de Actualités Pharmaceutiques, Supplément au n°554

4.3.1.1. Contre-indication

Selon l'ANSM, « la Contre-indication revêt un caractère absolu et ne doit pas être transgressée » (53). Ce niveau de contrainte est inviolable. Si délivrance, au regard de la loi, le pharmacien enfreint alors deux de ses obligations : celle de se livrer à l'analyse pharmaceutique de la prescription (Art. R. 4235-20) et, d'autre part, celle de refuser la délivrance lorsque l'intérêt du patient l'exige (Art. R. 4235-21) (54).

Des quatre niveaux, la contre-indication est le moins fréquent. Ainsi, les interactions concernées sont à connaître par le pharmacien dans la mesure où elles sont dangereuses d'une part, et exhaustives d'autre part. Nous pouvons citer en exemple MTE les alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle (ergotamine – GYNERGENE CAFEINE® et dihydroergotamine - DIERGOSPRAY®) avec les inhibiteurs puissants du CYP 3A4 (amiodarone, dérivés azolés, certains inhibiteurs calciques, ...) (55).

4.3.1.2. Association déconseillée

L'Association déconseillée « doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque, et impose une surveillance étroite du patient » (53).

Ce niveau peut être entrepris à condition d'être l'alternative la plus envisageable, et dont le procédé de suivi est connu et établi. C'est le cas du tamoxifène, anti-œstrogène à marge thérapeutique étroite utilisé dans le traitement du carcinome mammaire, lorsqu'administré avec la paroxétine, antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine (ISRS). Cette interaction, par inhibition du Cytochrome P₄₅₀ 2D6 de la paroxétine, entraîne une diminution de la formation du métabolite actif du tamoxifène : l'endoxifène. La patiente encourt donc un risque d'inefficacité du traitement(55).

Pourtant, cette interaction n'est pas toujours mentionnée dans les références, et la démarche à suivre n'est pas toujours indiquée. Dans le supplément « Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses : comprendre et décider » de la Revue Prescrire, il est indiqué : « Si la prise d'un inhibiteur de l'iso-enzyme CYP2D6 est justifiée par ailleurs, mieux vaut envisager de remplacer le tamoxifène par l'anastrozole » (46).

4.3.1.3. Précaution d'Emploi

C'est le cas le plus fréquent. D'après l'ANSM, « Elle est possible dès lors que sont respectées, notamment en début de traitement, les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, biologique, ECG) » (53).

Nous pouvons citer en exemple le répaglinide, un médicament à MTE insulino-sécréteur non sulfamidé employé dans le traitement du diabète de type 2 est métabolisé majoritairement par l'isoenzyme CYP2C8 et minoritairement par le CYP3A4. Par conséquent, il présente une interaction potentielle d'un niveau de contrainte de « Précaution d'emploi » avec les inhibiteurs enzymatiques du cytochrome P450. Le patient encourt un risque d'hypoglycémie par augmentation des concentrations plasmatiques de la substance active.

Pour mémoire, lors de la prise concomitante avec un inhibiteur du CYP2C8, voie majoritaire de métabolisation du répaglinide, le niveau de contrainte est une contre-indication absolue. C'est le cas du gemfibrozil. Dans cet exemple, les risques encourus par l'interaction médicamenteuse seront suivis par une surveillance de la glycémie et il peut y avoir une adaptation posologique du répaglinide durant la prise concomitante comme précisé dans le Thesaurus des Interactions Médicamenteuses de l'ANSM (46,55).

4.3.1.4. A prendre en compte

Selon l'ANSM, dans le cas d'une association à prendre en compte, le risque d'interaction « existe et correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables » (53). Aucune recommandation n'est alors proposée, il revient au médecin de juger du bénéfice apporté.

A titre d'exemple, la ciclosporine, immunosuppresseur à MTE et aux nombreuses interactions potentielles, présente un niveau de contrainte « à prendre en compte » lors de la prise concomitante de corticoïdes tels que la prednisolone. Ce niveau est dû à une probable augmentation des concentrations de la prednisolone par diminution de sa clairance. Sûrement dû au niveau faible de contrainte, la démarche à suivre pour le lecteur qu'il soit médecin prescripteur ou pharmacien délivrant n'est pas indiquée ni dans le supplément Prescrire, ni dans le thesaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM. Son existence n'est d'ailleurs pas mentionnée dans le RCP de la ciclosporine. Cette interaction est, comme son nom l'indique, simplement à prendre en compte.

D'autre part, le niveau de contrainte peut varier avec la dose (c'est le cas lors de la prise concomitante du méthotrexate et d'un IPP (55)) ainsi qu'avec le pouvoir inducteur ou inhibiteur de la molécule.

En pratique, il ne suffit pas de mentionner le niveau de contrainte pour amener le praticien à modifier sa prescription, le pharmacien doit donc s'appuyer sur la consultation d'outils solides de référence et présenter, toujours en se fondant sur ces mêmes outils, des alternatives envisageables.

4.4. Notion d'interaction pertinente

Une interaction médicamenteuse a lieu dès lors que deux traitements sont pris simultanément. Toutefois, même en ayant des répercussions biologiques décelables, une interaction médicamenteuse n'a pas forcément de répercussion clinique tangible. Une interaction médicamenteuse est définie comme cliniquement pertinente ou significative lorsqu'elle conduit à une efficacité thérapeutique réduite ou, au contraire, à une toxicité (56). En conséquence, on peut facilement imaginer qu'une interaction mettant en jeu un médicament à MTE peut, même si la variation de concentration reste subtile, avoir des répercussions cliniques significatives.

Par exemple, Fenner et *al.* ont suggéré que les interactions de la digoxine avec les inhibiteurs de la P-gp étaient limitées (27). Cependant, en raison de son indice thérapeutique étroit, les interactions qui modifient l'aire sous la courbe (ASC) de la digoxine de plus de 1,25 fois peuvent être considérées comme cliniquement pertinentes (27).

5. Interactions médicamenteuse pharmacocinétiques et MTE

En 2010, *Blix et al.* ont démontré dans une étude Norvégienne, que les complications liées aux médicaments étaient nettement plus souvent liées à l'utilisation de médicaments MTE qu'à celle de non-MTE (57). De plus, des huit Drug Related Problems inclus dans l'étude, trois sont ressortis comme devant faire l'objet d'une attention particulière : la nécessité d'une surveillance clinico-biologique, une dose non-optimale et la présence d'une interaction médicamenteuse (57).

Au cours de ce travail, nous avons retenu puis référencé les substrats MTE rencontrés pour chacun des acteurs ou procédés pharmacocinétiques (Annexe 6).

5.1. Interactions physicochimiques

En dehors des interactions mettant en jeu des modulateurs pouvant intervenir à chaque étape pharmacocinétique (qu'ils soient inhibiteurs ou inducteurs), certains procédés physicochimiques peuvent affecter l'absorption d'un médicament et donc sa concentration sérique. Nous pouvons alors citer :

- Les interactions par modification du pH gastrique

Certains médicaments présentent une absorption pH-dépendante. Les MTE concernés sont les Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase (ITK) (sauf l'imatinib) dont la solubilité augmente dans un environnement acide. Lors d'une prise simultanée avec un antisécrétoire gastrique Inhibiteur de la Pompe à Proton (IPP) tel que l'oméprazole (Mopral®) qui augmentera le pH, l'ITK verra son absorption, et donc sa concentration plasmatique, diminuée (11).

Au contraire, dans la même situation, la digoxine verra son absorption digestive, et donc sa concentration plasmatique et sa toxicité, augmentée.

- Interaction par complexation

Certains médicaments actifs forment des complexes avec des sels (ex : Fe^{2+} , Ca^{2+}) qui, en raison de leur haut poids moléculaire ne pourront être absorbés et seront éliminés dans les fèces. Nous pouvons prendre l'exemple MTE de la lévothyroxine avec des sels de fer (ex : les spécialités Tardyferon® ou Fero-Grad®)(11,48). On conseillera alors un intervalle de 2h entre les prises.

- Interaction par modification de la vitesse du transit

Les laxatifs, en augmentant la vitesse de transit, vont diminuer l'absorption des médicaments au niveau digestif, entraînant donc une diminution de leur concentration plasmatique et donc de l'effet thérapeutique. D'autres médicaments peuvent agir sur la motilité intestinale (les anticholinergiques par exemple) (16).

- Interaction par modification de la vidange gastrique

C'est le cas de l'exénatide (Byetta®), analogue de Glucagon-like peptide (GLP)-1, ou les médicaments à effet anticholinergique. En diminuant la vidange gastrique, ils vont augmenter le temps de présence dans l'estomac et retarder l'absorption digestive. Cela pourra retarder voire diminuer l'effet recherché (11,48).

- Interaction par adsorption sur une surface inerte

C'est le cas des résines chélatrices des acides biliaires tels que la colestyramine (Questran®) ou des pansements gastro-intestinaux tels que la diosmectite (Smecta®). Prenons l'exemple d'une prise concomitante avec la fluindione (Previscan®), l'INR peut être altéré par diminution de l'absorption de ce dernier avec risque de sous-dosage et donc de thrombose (11).

5.2. Interactions MTE et transporteurs

Pendant longtemps, les interactions pharmacocinétiques ont été attribuées au seul effet inducteur ou inhibiteur d'une molécule sur un cytochrome. Parce que les modulateurs avaient un pouvoir inhibiteur ou inducteur sur de multiples protéines, transporteurs et enzymatiques, l'acteur pharmacocinétique spécifique (ou majoritaire) impliqué dans l'interaction médicamenteuse ne pouvait être déterminé avec précision. C'est le cas général pour beaucoup d'interactions médicamenteuses impliquant des inducteurs ou inhibiteurs à large sélectivité. Les données présentées et les rapports de la littérature indiquent d'ailleurs un manque de spécificité pour un grand nombre des transporteurs, substrats et inhibiteurs.

L'attribution des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques aux CYP était généralement accepté jusqu'à la mise en évidence d'une interaction cliniquement significative mettant en jeu la seule statine non métabolisée par les cytochromes : la pravastatine (47). Dès lors, le rôle des transporteurs dans les interactions pharmacocinétiques devenait non-négligeable et ce mécanisme, globalement plus complexe.

Substrats et modulateurs des transporteurs ont été étudiés et analysés dans la littérature : *Lévêque et al.* (2010) (52), *Le Guellec et al.* (2011) (47), *The International Transporter Consortium* (2010) (27), *Zhang et al.* pour la FDA (2006) (58), *Ayme-Dietrich et al.* (2011) (33).

Aux Etats-Unis, la *Food and Drug Administration (FDA)* dresse une liste d'interactions médicamenteuses impliquant les transporteurs, avec une pertinence clinique manifeste (Annexe 4) (58).

Dans un souci de simplicité et de précision dans ce travail, nous avons extrait des sources ci-dessus les seuls médicaments à MTE pour les tableaux de cette sous-partie.

5.2.1. Transporteurs d'Influx

Tableau 5 : Substrats MTE et modulateurs des transporteurs d'influx

TRANSPORTEUR	SUBSTRAT MTE	INHIBITEURS
OATP1A2	méthotrexate statines imatinib	naringine ritonavir, lopinavir, saquinavir rosuvastatine
OATP2B1	glibenclamide statines	
OATP1B1 OATP1B3	statines	macrolides (sauf azithromycine) ciclosporine gemfibrozil antiprotéases rifampicine
OCT1	metformine	répaglinide
OCT2	cisplatine répaglinide	cimétidine
OAT3	méthotrexate	probénécide

Prenons par exemple la ciclosporine qui augmente fortement les concentrations plasmatiques des statines (5 fois l'ASC pour la cériastatine, 7 fois pour la rosuvastatine) et du répaglinide (2,4 fois l'ASC). Malgré le fait qu'elle puisse inhiber d'autres transporteurs (P-gp [glycoprotéine P], MRP2, OATP1B3, OATP2B1) et enzymes (CYP3A5) ; cet effet serait très majoritairement dû à l'inhibition de OATP1B1 (27,47,58).

Des études *in vitro* confirment que, à l'exception de l'azithromycine, les macrolides peuvent aussi inhiber le transport membranaire de la pravastatine au travers d'OATP1B1 et OATP1B3 (47). Notons qu'OATP1B1 et OATP1B3 ayant un chevauchement important de substrats, les résultats concernant leur implication dans les interactions médicamenteuses sont superposables (47).

La majorité des études effectuées sur les interactions médicamenteuses avec les transporteurs d'influx se sont concentrés sur OATP1B1. Toutefois, en 2020, *Costa et al.* ont

étudié l'interaction cétirizine-gabapentine par l'effet inhibiteur de l'antihistaminique sur l'OCT2 rénal. Ils ont observé une réduction de l'exposition à la Gabapentine et donc de son effet sur la douleur neuropathique. Cependant, celle-ci ne serait pas médiée par les transporteurs rénaux, mais suggérerait l'implication de transporteurs intestinaux (23). En inhibant OCT2 au pôle basal et MATE1 au pôle apical des cellules rénales, la cimétidine provoque une augmentation de la concentration de metformine et expose le patient à un risque de toxicité de l'antidiabétique par diminution de son excrétion (47,59).

D'autres interactions basées sur les transporteurs ont été signalées, notamment les interactions probénécide-céphalosporine (OAT) et cimétidine-dofétilide (OCT) (58). Ces exemples confirment l'opinion de plus en plus reconnue selon laquelle le métabolisme seul ne rend pas compte de manière adéquate des variations individuelles d'absorption, de distribution et d'élimination des médicaments et que les transporteurs peuvent jouer un rôle dans ces processus.

Il existe des études expérimentales évaluant l'influence d'inhibiteurs d'OATPs, néanmoins, afin de mieux prévoir la réaction *in vivo* il serait nécessaire de quantifier avec précision *in vitro* les paramètres de diffusion passive, la médiation des transporteurs et l'effusion active dans la bile ou dans la circulation (34).

La modulation des transporteurs par des inhibiteurs s'avère donc avoir une importance clinique pour de nombreux substrats. Cependant, la littérature disponible ne décrit qu'une faible induction des OATP. On suppose que les changements signalés dans la pharmacocinétique des statines individuelles (et les profils plasmatiques du biomarqueur OATP CPI), après l'administration de doses multiples de Rifampicine (inducteur connu), peuvent être attribués à l'induction du CYP3A4 et des transporteurs ABC dans l'intestin et le foie, ainsi qu'à son auto-induction (60).

5.2.2. Transporteurs d'Efflux

Tableau 6 : Substrats à MTE et modulateurs des transporteurs d'efflux

TRANSPORTEUR	SUBSTRAT MTE	INHIBITEURS	INDUCTEURS
BCRP	anthracyclines, mitoxantrone, topotécan, méthotrexate, imatinib, erlotinib, digoxine, quinidine	ciclosporine, tacrolimus, sirolimus amprénavir, atazanavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir efavirenz, abacavir, tamoxifène, fumitrémorgine (ftc), gf120918	rifampicine

Dans le tableau précédent ont été référencés des modulateurs « puissants ». Des modulateurs modérés peuvent aussi être mentionnés. Pour la P-gp nous pouvons noter comme inducteurs modérés la dexaméthasone, le phénobarbital, la phénytoïne et la vinblastine. Et d'autre part des inhibiteurs modérés tels que le désogestrel, l'efavirenz, le diltiazem, l'everolimus, la fluvoxamine et le posaconazole.

Pour rappel, nous nous sommes limités aux substrats à marge thérapeutique étroite. La P-gp par exemple présente un tableau de substrats bien plus large (ritonavir, macrolides, rifampicine, tétracycline, fexofénadine, lopéramide, statines, colchicine, ondansétron, ...) (33). Les substrats de la BCRP ont tendance à recouvrir la P-gp mais comprennent également des conjugués de médicaments qui ne sont pas de bons substrats pour la P-gp.

Par exemple, la digoxine est un substrat de la P-gp qui est éliminé principalement sous forme inchangée par excrétion rénale et biliaire. On a constaté que son Aire Sous la Courbe (ASC) augmente avec l'administration simultanée de plusieurs inhibiteurs de la P-gp, par

exemple la quinidine ou l'itraconazole et diminue avec l'administration simultanée d'inducteurs de la P-gp, la rifampicine et le millepertuis (58,61). Greiner *et al.* ont mis en évidence, lors de leur étude, une diminution de 30% du facteur (F) de biodisponibilité de la digoxine (MTE) lors de la prise concomitante avec la rifampicine (62). L'induction de la pompe d'efflux entraîne une diminution accrue de l'absorption intestinale de la digoxine. L'efficacité du cardiotonique est moindre, exposant le patient à des risques de décompensation d'insuffisance cardiaque, de flutter, de FA (Fibrillation Auriculaire).

A l'inverse, Rengelshausen *et al.* ont étudié l'effet d'une co-administration d'un macrolide inhibiteur de la P-glycoprotéine, la clarithromycine. Ils démontrent alors une augmentation de l'ASC de 64% (63). Cette inhibition, en limitant considérablement l'efflux de la digoxine dans la lumière intestinale, augmente son absorption. L'élévation de la biodisponibilité du médicament expose le patient à des risques de surdosage qui peuvent être sévères : céphalées, troubles digestifs, coloration jaune de la vision ainsi qu'une perturbation de l'ECG (ElectroCardioGramme) où tout type de troubles de la conduction et de l'excitabilité pourraient être remarqués (64). D'autre part, des études ont montré une diminution de 35% de la clairance rénale de la digoxine en présence d'inhibiteurs de P-gp (MDR1). Cette interaction n'implique donc pas seulement la biodisponibilité orale par inhibition de la P-gp intestinale, mais également l'élimination rénale de la digoxine (47).

Les agents antirétroviraux, quant à eux, font partie des classes de médicaments thérapeutiques pour lesquelles des interactions médicamenteuses complexes impliquant à la fois des enzymes métaboliques et des transporteurs ont été observées. Les données *in vitro* et *in vivo* suggèrent que le tipranavir (inhibiteur de Protéase) est un inducteur de CYP3A et de P-gp, tandis que le ritonavir est un inhibiteur de CYP3A et de P-gp. Par conséquent l'effet de

tipranavir sur les (nombreux) médicaments qui sont à la fois des substrats du CYP3A et du Pgp est difficile à prévoir (58).

Il existe beaucoup d'interactions impliquant les transporteurs membranaires, dont bon nombre ne sont pas encore complètement élucidés (25,27). Toutefois, et à la différence des interactions impliquant les enzymes du métabolisme, elles s'accompagnent généralement d'une variation modérée de la pharmacocinétique.

De plus, la prédiction des différents mouvements des substrats dans l'organisme suite à une interaction médicamenteuse impliquant les transporteurs est d'autant plus compliquée que la conséquence d'une induction ou inhibition sera plutôt dépendante de la localisation du transporteur et du sens du transport que du type influx/efflux.

5.3. Interactions MTE et protéines plasmatiques

Dans le plasma, l'équilibre fraction libre – fraction liée comprend un fort potentiel d'interactions en cas de compétition pour les sites de fixations aux protéines plasmatiques, en particulier à l'albumine(18). On peut alors assister à une perturbation de l'équilibre et une variation des proportions fraction libre-fraction liée.

Logiquement, un médicament à plus forte affinité pour une protéine plasmatique déplacera l'équilibre du médicament cible vers une augmentation de sa forme libre.

Toutefois, cette interaction reste difficile à appréhender en raison du fait que, bien que la fraction libre, diffusible et disponible du médicament puisse augmenter, cela reste aussi la fraction éliminable par voie hépatique ou rénale. Ainsi, l'augmentation de la forme libre du médicament ne se manifeste pas nécessairement par une augmentation de ses effets (18,48).

De plus, l'augmentation de la fraction libre entraînée par le déplacement du taux de liaison reste transitoire avant le rétablissement d'un nouvel équilibre.

Pour que les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques impliquant les protéines plasmatiques aient une incidence clinique significative, il est nécessaire d'une part que la liaison protéique soit élevée (supérieure à 90%) et d'autre part que le médicament impliqué ait une marge thérapeutique étroite (18). En effet, si la liaison du médicament à la protéine est faible, les modifications de concentration de la fraction libre seront peu flagrantes. Les conséquences de ces interactions médicamenteuses peuvent être très variables, elles dépendent en effet de l'état physiologique du patient et de son taux de protéines plasmatiques. Elles ont, en revanche et en dehors de cas particuliers, rarement des répercussions cliniques véritables (65,66).

Certains exemples d'interactions avec les protéines plasmatiques notamment avec des anticoagulants ou des antidiabétiques sont disponibles dans la littérature ; en revanche, leur portée clinique réelle est très controversée.

En réalité, les interactions à répercussions clinique avérées décrites dans ces études résultent plutôt de changements concomitants dans la clairance métabolique et non de changements dans la liaison protéique (66,67). Cependant, et parce que des modifications de la liaison aux protéines plasmatiques entraînent, *in vitro* des variations notables de pharmacocinétique, il persiste une croyance en la pertinence clinique de ces interactions (66,67).

Tableau 7: Effets d'une altération de la liaison aux protéines plasmatiques sur les concentrations plasmatiques totale et libre tiré de Bousquet-Mélou (La Lettre du Pharmacologue Vol 26)

Situation	Concentration indépendante de fu	Concentration dépendante de fu	Variations	
In vitro	C_{totale}	C_{libre}	fu ↗ fu ↘	C_{libre} ↗ C_{libre} ↘
In vivo • Clairance faible (très majoritaires)	C_{libre}	C_{totale}	fu ↗ fu ↘	C_{totale} ↘ C_{totale} ↗
In vivo • Clairance forte (très minoritaires)	C_{totale}	C_{libre}	fu ↗ fu ↘	C_{libre} ↗ C_{libre} ↘

Selon P.E. Rolan, pour avoir un impact clinique significatif, une interaction ayant lieu au niveau des protéines plasmatiques doit répondre à quatre critères (67) :

- Fixation aux protéines plasmatiques de plus de 90%
- Administration en IV (Intraveineux)
- Médicament à marge thérapeutique étroite (MTE)
- Elimination par des systèmes de clairance très efficaces.

Il établit un algorithme décisionnel pour déterminer les interactions à analyser (figure 10). La Lidocaïne serait alors le seul médicament à risque.

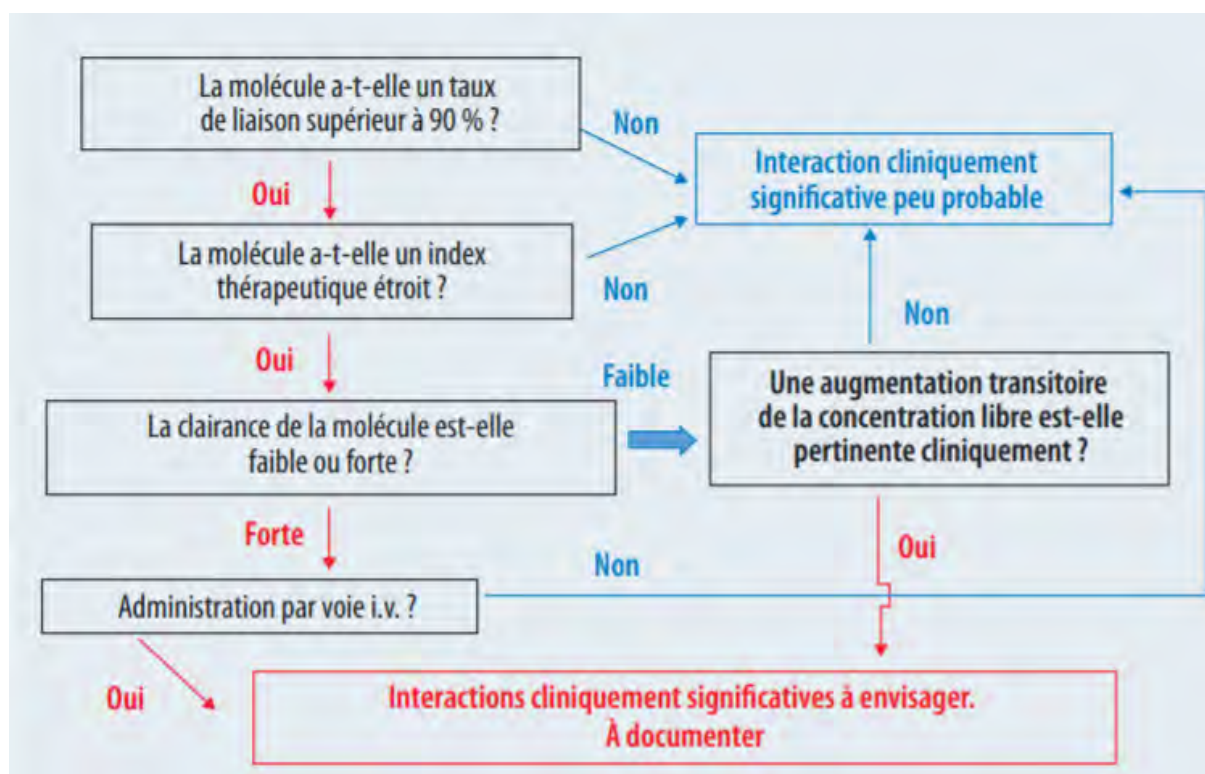


Figure 10: Arbre décisionnel pour l'estimation de la probabilité de survenue d'interactions médicamenteuses causées par un déplacement à partir des protéines plasmatiques tiré de Bousquet-Mélou (La Lettre du Pharmacologue vol 26)

5.4. Interactions MTE et Cytochromes

De par les nombreuses protéines qu'elle fait intervenir, la métabolisation est très certainement l'étape pharmacocinétique à plus grand risque d'interactions médicamenteuses. Aujourd'hui, des études *in vitro* des molécules nouvelles vis-à-vis des cytochromes sont intégrées dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) mais elles ne permettent pas de prévoir exactement les répercussions cliniques (46). Même avec un peu de recul, les variabilités interindividuelles sont telles qu'il existe peu de certitudes en termes d'impact clinique.

Pour chaque rubrique, nous avons fait un travail d'analyse à partir de deux sources : « Principaux Cytochromes (CYP), principes actifs à marge thérapeutique étroite et métabolisés par ces CYP, inhibiteurs et inducteurs » de L'agence Nationale de Sécurité du Médicament et

des produits de santé (ANSM) (9) et le document, plus exhaustif, « Interactions médicamenteuses, cytochromes P₄₅₀ et P-glycoprotéine » du service de pharmacologie et toxicologie clinique des Hôpitaux Universitaires de Genève (Annexe 5) (50). Ce travail nous a permis d'élaborer les tableaux 8 à 13 listant, pour chaque cytochrome, les substrats à marge thérapeutique étroite (MTE) et modulateurs concernés.

En italique : Métabolites actifs

En Souligné : Médicament prodrogue

* : Faisant l'objet de suivi biologique

En Gras : Molécules mentionnées dans les deux sources

Nous avons analysé seulement les substrats ayant un métabolisme majeur pour les différents acteurs pharmacocinétiques. En effet, souvent, une interaction ayant lieu au niveau d'un métabolisme minoritaire pour un substrat donné, est compensée par la voie majoritaire.

5.4.1. CYP1A2

Tableau 8: Substrats à MTE et modulateurs du CYP1A2

SUBSTRATS MTE	INDUCTEURS		INHIBITEURS	
	Puissants	Modérés	Puissants	Modérés
clozapine* méthadone* ropinirole théophylline* caféine	chou, brocolis tabac (goudrons)	carbamazépine lansoprazole modofinil oméprazole ritonavir	ciprofloxacin norfloxacin fluvoxamin	cannabidiol curcuma ethinylestradiol fluoxétine moclobémide paroxétine propafénone quétiapine sertraline vérapamil

En 2016, Meyer et *al.* présentent le cas d'une femme non fumeuse de 28 ans présentant une déficience intellectuelle traitée par clozapine 100 mg par voie orale à raison de deux fois par jour. La patiente a été traitée pour une infection présumée des voies urinaires avec de la ciprofloxacin (antibiotique de la famille des Fluoroquinolones) à 500 mg par voie orale deux fois par jour. Elle décède deux jours plus après instauration du traitement, avec un taux plasmatique de clozapine *post-mortem* au niveau fémoral était très élevé (2900 ng/ml). La cause du décès est attribuée une toxicité aiguë de clozapine par inhibition puissante du CYP1A2 (68).

L'interaction ciprofloxacin-clozapine avait déjà été décrite à plusieurs reprises : Markowitz et al. (1997) (69), Raaska et Neuvonen (2000) (70), Gex-Fabry et al. (2001)(71), Brownlowe et Sola (2008)(72) et Brouwers et al. (2009)(73).

Dans le Thesaurus des Interactions Médicamenteuses de l'ANSM, cette interaction est gradée d'un niveau de Précaution d'emploi. Il est mentionné d'ajuster la « Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de la clozapine pendant le traitement par la ciprofloxacin et après son arrêt »(55).

5.4.2. CYP2C8

Le CYP2C8 est présent en forte concentration dans le foie et métabolise plus de 100 médicaments, dont beaucoup sont classés comme inhibiteurs ou inducteurs du CYP2C8 (41).

Tableau 9: Substrats MTE et modulateurs du CYP2C8

SUBSTRATS MTE	INDUCTEURS		INHIBITEURS	
	Puissants	Modérés	Puissants	Modérés
paclitaxel répaglinide	millepertuis rifampicine, rifabutine efavirenz anticonvulsivants	dexaméthasone	chardon marie gemfibrozil imatinib clopidogrel	dasatinib nilotinib sorafénib triméthoprim

Le paclitaxel et le répaglinide sont des exemples de substances métabolisées par deux isoformes : Le CYP2C8 (voie principale) et le CYP3A4. Le rôle du CYP3A4 peut cependant augmenter si la voie du CYP2C8 est inhibée (74). Pour le paclitaxel, il a par exemple été démontré qu'une prise concomitante avec le kétoconazole, inhibiteur du CYP3A4 n'avait pas de répercussions pharmacocinétiques notables sur le paclitaxel et qu'une adaptation posologie n'était donc pas nécessaire (75). Le RCP incite tout de même à la précaution quant aux autres inhibiteurs et inducteurs du CYP2C8 et même du CYP3A4, pour lesquels les études cliniques sont limitées (74,75).

En outre, des variantes génétiques du CYP2C8 altèrent son activité, ce qui explique les différences de fréquence interethniques importantes (41).

Le RCP du répaglinide indique que l'étude de l'interaction de ce dernier avec le triméthoprim, inhibiteur modéré du CYP2C8 entraînait une augmentation des indicateurs pharmacocinétiques du répaglinide sans effets significatifs sur la glycémie. Toutefois, cette étude avait été faite sur des dosages sub-thérapeutiques et ainsi, l'utilisation concomitante de ces deux molécules est à éviter. Si elle doit avoir lieu, un suivi glycémique et une attention médicale doivent être réalisés

(74). Elle est référencée comme interaction au niveau de contrainte « Association déconseillée » dans le Thesaurus des Interactions Médicamenteuses de l'ANSM (55).

5.4.3. CYP 2C9

Tableau 10: Substrats MTE et modulateurs du CYP2C9

	INDUCTEURS		INHIBITEURS	
	Puissants	Modérés	Puissants	Modérés
avk* acénocoumarol warfarine fluindione phénytoïne	bosentan carbamazépine phénobarbital phénytoïne primidone rifampicine rifabutine efavirenz millepertuis	dexaméthasone ritonavir	acide valproïque amiodarone chardon marie etravirine fluconazole gemfibrozil imatinib métronidazole miconazole vorniconazole	atazanavir chloroquine clopidogrel curcuma delavirdine efavirenz fluoxétine fluvocamine irbésartan natéglidine quétiapine sorafénib sulfaméthoxazole

Les substrats à MTE du CYP₄₅₀ 2C9 sont les AVK (Anti-Vitamine K) qui regroupent quatre spécialités. Des dérivés coumariques : l'acénocoumarol (SINTROM® et MINISINTROM®) et la warfarine (COUMADINE®), et des dérivés de l'indanedione : la fluindione (PREVISCAN®) (76).

Cette sous-classe d'anticoagulants oraux, indiquée en prévention de complications thrombo-emboliques, reste fréquemment prescrite (1% de la population (77)) malgré l'arrivée d'Anticoagulants Oraux Directs (AOD).

Le suivi et l'adaptation de la dose d'AVK s'effectue à l'aide de l'International Normalized Ration (INR) dont l'objectif courant est situé entre 2 et 3. Un INR inférieur traduit un risque thrombotique tandis qu'un INR supérieur traduit un risque hémorragique. Les conséquences d'une interaction médicamenteuse pharmacocinétiques peuvent alors être à répercussions fatales.

Prenons l'exemple d'un patient ayant une fibrillation auriculaire : l'association de l'amiodarone (inhibiteur puissant du CYP2C9) et de l'acénocoumarol (substrat) entraîne un retard de métabolisation et d'élimination de ce dernier. Cette inhibition expose le patient à un risque hémorragique accru justifiant une surveillance rapprochée de INR lors de la mise en place du traitement et, s'il a lieu, de son arrêt. Cette interaction amiodarone-acenocoumarol est décrite comme une interaction au niveau de contrainte « Précaution d'Emploi » dans le Thesaurus des Interactions Médicamenteuses de l'ANSM où il est conseillé d'effectuer un « Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par l'amiodarone et jusqu'à 4 semaines après son arrêt » (55).

Il est à noter que pour le miconazole, anti-infectieux et (aussi) inhibiteur puissant du CYP2C9, cette même interaction est référencée comme contre-indication absolue.

5.4.4. CYP 2C19

Tableau 11: Substrats MTE et modulateurs du CYP2C19

SUBSTRATS MTE	INDUCTEURS		INHIBITEURS	
	Puissants	Modérés	Puissants	Modérés
phénytoïne diazépam	carbamazépine millepertuis phénobarbital phénytoïne primidone rifampicine rifabutine efavirenz	dexaméthasone	clobazam esoméprazole fluconazole fluvoxamine lansoprazole modafinil oméprazole ticlodipine voriconazole	clopidogrel delavirdine desogestrel efavirenz etravirine fluoxétine géfitinib isoniazide moclobémide oxcarbazépine quétiapine topiramate

L'interaction Diazépam-IPP (Inhibiteur de la Pompe à Protons : oméprazole, esoméprazole et lansoprazole) n'est pas mentionnée dans le Thesaurus des Interactions Médicamenteuses de

l'ANSM alors qu'ils sont référencés comme étant des inhibiteurs puissants du métaboliseur du diazépam. En revanche, elle est mentionnée dans le supplément de la revue prescrire.

La prescription concomitante de Phénytoïne, anticonvulsivant, et de fluconazole, antifongique, appelle à une surveillance clinique et biologique renforcée avec un niveau relativement faible de contre-indication (Précaution d'emploi)(55).

5.4.5. CYP 2D6

Tableau 12: Substrats MTE et modulateurs du CYP2D6

SUBSTRATS MTE	INDUCTEURS	INHIBITEURS	
		Puissants	Modérés
tamoxifène* flécaïnide	AUCUN	acide fusidique amiodarone bupropion chloroquine clomipramine ecstasy flécaïnide fluoxétine halopéridol imatinib lévomépromazine luméfántrine moclobémide paroxétine prométhiazine propafénone quinidine ritonavir terbinafine	celecoxib citalopram curcuma delavirdine diphenhydramine dronedarone duloxétine géfitinib indinavir methadone metoclopramide nefazodone nilotinib quetiapine risperidone sertraline sorafénib venlafaxine

Prenons le cas d'une ordonnance de tamoxifène (Nolvadex®) et de paroxétine (Deroxat®). La paroxétine étant un inhibiteur puissant du CYP2D6, celle-ci va s'opposer à la formation du métabolite actif du tamoxifène : l'endoxifène. Le risque encouru est non négligeable avec une perte de l'efficacité antinéoplasique. Cette interaction présente le niveau de contre-

indication « Association déconseillée ». Il convient de contacter le prescripteur afin de trouver une alternative thérapeutique non modulatrice du CYP2D6 (11). Si la prise de l'antidépresseur est justifiée, il convient alors de proposer de remplacer le tamoxifène par l'anastrozole (46).

5.4.6. CYP 3A4

Tableau 13: Substrats MTE et modulateurs du CYP3A4

SUBSTRAT MTE	INDUCTEURS		INHIBITEURS	
	Puissants	Modérés	Puissants	Modérés
apixaban rivaroxaban inhibiteurs de la tyroxine kinase pimozide ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, temsirolimus sildénafil, tadalafil, vardénafil ergotamine, dihydroergotamine amiodarone, midazolam, alprazolam, zolpidem, zopiclone simvastatine, atorvastatine vinblastine, vincristine	bosentan carbamazépine efavirenz meprobamate métamizole millepertuis phénobarbital phénytoïne primidone rifampicine	cyclophosphamide dexaméthasone ethanol ifosfamide modafinil névirapine oxcarbazépine rifabutine vinblastine	acide fusidique amiodarone atazanavir boceprevir cannabidiol ciclosporine cimétidine clarithromycine cobisistat carunavir diltiazem erythromycine fluconazole jus de pamplemousse imatinib indinavir itraconazole ketoconazole miconazole néfazodone nelfinavir posaconazole régliste ritonavir roxithromycine vérapamil voriconazole	ciprofloxacine clobazam curcuma dasatinib désogestrel doxycycline efavirenz ethhinylestrodiol fluoxétine gestodène isoniazide lopinavir nifédipine nilotinib nitrendipine quetiapine saquinavir sorafénib

Par exemple, l'utilisation du millepertuis, un puissant inducteur du CYP 3A4 et de la P-glycoprotéine (Pgp), conjointement avec la ciclosporine, réduit la concentration de ciclosporine dans le sang, ce fait entraîner un risque de rejet d'organes (41).

Prenons un autre exemple, courant à l'officine, de deux ordonnances prescrites par des prescripteurs différents : de la dihydroergotamine, dérivé de l'ergot de seigle prescrit dans les crises migraineuses par un neurologue, et une ordonnance d'un médecin généraliste pour de la clarithromycine (Zeclar®), un antibiotique de la classe des macrolides. Cette association peut conduire, par inhibition du CYP3A4, à une augmentation de la concentration plasmatique de l'Ergot de Seigle et donc une majoration du risque toxique (ergotisme avec fourmillements, nausées, et risque de nécrose des extrémités) (11). Cette association revêt un niveau de contrainte absolue et il ne peut y avoir délivrance. L'alternative thérapeutique serait de privilégier une autre classe antibiotique.

- Cas du Jus de Pamplemousse

L'action inhibitrice du jus de pamplemousse est rapide et durable : à partir de 4h après l'ingestion et jusqu'à trois jours après (temps nécessaire au renouvellement complet de l'activité intestinale du CYP3A4). La prise d'un seul verre de jus (200-250mL) suffirait à provoquer une interaction cliniquement pertinente(78). Pour des patients suivants des traitements au long court, une éviction est conseillée.

5.5.Interactions MTE et UDP-Glucuronyltransférase

En 2005, *Kiang et al.* ont publié une revue des études cliniques prospectives sur l'effet des inhibiteurs présumés de l'UGT sur la glucuronidation des médicaments et, par extension, leur impact clinique (43). Nous avons retenu les interactions impliquant des substrats à marge thérapeutique étroit (tableau 6).

Tableau 14 : Localisation et substrats MTE des UDP-Glucuronyltransférases humaines

ENZYME	LOCALISATION	SUBSTRAT MTE
UDGT1A1	Foie, colon	ethinylestradiol tamoxifène (<i>cis ou trans</i> -oh) a. mycophénolique
UDGT1A3	Foie, colon	a. valproïque
UDGT1A4	Foie, colon	tamoxifène (<i>cis ou trans</i> -oh)
UDGT1A6	Foie, colon	a. valproïque
UDGT1A7	Œsophage, estomac, poumon	a. mycophénolique
UDGT1A8	Intestin, estomac, colon, rein	a. mycophénolique
UDGT1A9	Foie, colon, rein	gemfibrozil tamoxifène (<i>cis ou trans</i> -oh) a. valproïque
UDGT1A10	Intestin, estomac, colon, rein	a. mycophénolique
UDGT2B7	Foie, colon, rein	gemfibrazole tacrolimus a. valproïque
UDGT2B15	Foie, prostate	tamoxifène (<i>cis ou trans</i> -oh)
UDGT2B28	Foie, tissus mammaire	17 β -estradiol

L'étude de *Zucker et al.* a montré le pouvoir inhibiteur puissant du tacrolimus et de la ciclosporine sur l'UGT, en étudiant la glucuronidation de l'acide mycophénolique chez des patients transplantés rénaux (79).

Tableau 15 : Inducteurs et Inhibiteurs principaux des UDP-Glucuronyltransférase

INDUCTEURS	INHIBITEURS
rifampicine phénytoïne phénobarbital carbamazépine oestroprogestatifs	tacrolimus probénécid acide valproïque cimétidine fluconazole

L'absence de modulateurs sélectifs de l'enzyme UGT est un facteur qui rend difficile l'interprétation des études sur les interactions médicamenteuses UGT. Prenons l'exemple de la rifampicine qui agit couramment dans les interactions médicamenteuses basées sur l'UGT. Elle induit non seulement des enzymes UGT mais aussi d'autres enzymes métabolisant les médicaments, telles que CYP2B6, CYP2C et CYP3A. *In vivo*, la quantification de tel ou tel mécanisme pharmacocinétique dans une interaction médicamenteuse est donc quasi-impossible.

- Cas des Anticonvulsivants

Les anticonvulsivants sont une classe de médicaments qui sont fréquemment associés à des interactions médicamenteuses. La plupart de celle-ci sont médiées par les enzymes du cytochrome P450 ; cependant, quelques médicaments de cette classe thérapeutique sont partiellement ou largement glucuronidés rendant possible une interaction à médiation UGT. Ainsi, des interactions résultant de l'inhibition des enzymes UGT ont été signalées pour la carbamazépine et lamotrigine. L'effet de l'acide valproïque sur la glucuronidation de la carbamazépine a été étudié par *Bernus et al.* en 1997 : l'acide valproïque a réduit la clairance de formation du conjugué carbamazépine-diol. De plus, un pourcentage moyen plus faible de la dose de carbamazépine était excrété sous forme de conjugué carbamazépine-diol, et un

pourcentage moyen plus élevé de la dose de carbamazépine était excrété sous forme non-conjuguée(80).

La lamotrigine, anticonvulsivant largement glucuronidé, est souvent prescrit avec d'autres anticonvulsivants pour le traitement complémentaire de troubles bipolaires. On suppose que l'interaction cliniquement pertinente entre l'acide valproïque et la lamotrigine est due à l'inhibition des enzymes UGT : le premier augmentant les concentrations sériques du deuxième ainsi que sa demi-vie d'un facteur 2 (11,43).

Le risque encouru est celui de l'apparition, dans les 8 premières semaines de traitement, d'éruptions cutanées sévères (Syndrome de Lyell, Syndrome de Steven-Johnson ou Syndrome DRESS Drug Reaction with Eosinophilia and Systematic Symptoms). Ces effets pourraient être évités par une introduction de la lamotrigine à des doses très progressives.

Bien que l'effet de cette interaction puisse être fatal, le niveau de contrainte est une « Association Déconseillée ». La vigilance des professionnels de santé est donc de mise.

Le RCP de la lamotrigine précise différents schémas posologiques en cas d'associations avec des modulateurs de la glucuroconjugaison.

Tableau 16 : Augmentation posologique recommandée chez l'adulte dans le traitement des troubles bipolaires tiré du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

	Semaines 1 et 2	Semaines 3 et 4	Posologie d'entretien
Monothérapie	25 mg/j	50 mg/j	100 à 200 mg/j
+ inhibiteur	12,5 mg/j	25 mg/j	100 à 200 mg/j
+ inducteur	50 mg/j	100 mg/j	200 à 400 mg/j

5.6.Interactions MTE et Elimination

Nous avons vu que la capacité d'élimination d'un médicament peut influencer sa concentration plasmatique, et donc son efficacité. Deux interactions notables mettant en jeu les processus d'élimination, peuvent être mentionnées.

- Le lithium (TERALITHE®) lors de la réabsorption tubulaire

Le Lithium est un normothymique à marge thérapeutique étroite dont le suivi des concentrations fait l'objet d'une vigilance particulière. Parce que sa voie d'excrétion majoritaire est le rein (90%) sous forme inchangée, une variation de la clairance peut avoir des conséquences cliniques graves. Il est par exemple déconseillé de suivre un régime hyposodé afin d'éviter une variation de la lithémie dont les ions entrent en compétition avec les ions de sodium dans le tube proximal.

En exemple médicamenteux, l'association de Lithium avec des Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) suit un niveau de contrainte « Association Déconseillée ». Les AINS augmentent la réabsorption tubulaire du Lithium par leur effet d'inhibition de la synthèse rénale des prostaglandines. Le risque encouru est celui d'une augmentation de la Lithémie jusqu'aux doses toxiques de surdosage avec nausées, diarrhées, vertiges, confusion mentale, troubles de la vision...) (11,46).

On retrouve le même mécanisme lors d'association avec des antagonistes de l'angiotensine II et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

- Le méthotrexate (NOVATREX® et IMETH®) lors de la sécrétion tubulaire

La prise concomitante de l'immunosuppresseur et d'un AINS met en jeu une inhibition compétitive de la sécrétion tubulaire dont les conséquences sont une diminution de l'excrétion du méthotrexate avec une majoration des effets-indésirables (ecchymoses, saignements

inexpliqués, fatigue, fièvre, plaies, inflammation de la bouche, nausées vomissements, diarrhées sévères, selles foncées)(11,46).

Cette interaction pharmacocinétique répond à des niveaux de contraintes variables selon la dose des deux médicaments en jeu.

Tableau 17 : Niveau de Contrainte selon les doses de méthotrexate et d'Aspirine

ASPIRINE	METHOTREXATE	
	Dose ≤ 20 mg/sem	Dose ≥ 20mg/sem.
Dose antiagrégante		Précaution d'Emploi
Dose anti-inflammatoire	Précaution d'Emploi	Contre-Indication

A cause du même mécanisme, l'association à des dosages supérieurs à 20mg/sem est déconseillée avec la ciprofloxacine, les Pénicillines et les Inhibiteurs de la Pompe à Proton (IPP).

5.7. Variabilité de la Réponse

5.7.1. Facteurs liés au Patient

- Facteurs Génétiques

Comme mentionné précédemment, il existe un polymorphisme génétique des enzymes du métabolisme qui engendre une grande variabilité interindividuelle vis-à-vis du parcours pharmacocinétique.

Les polymorphismes du cytochrome ont été associés à un risque de développement de maladies ainsi qu'à la capacité de métaboliser les médicaments (41). On distingue alors des sujets « métaboliseurs lents » et des sujets « métaboliseurs rapides » voire « ultra-rapides ». La faculté de métabolisation lente ou rapide d'un individu peut le prédisposer à une sensibilité plus accrue aux interactions médicamenteuses pharmacocinétiques par majoration des effets influant sur les concentrations.

On retrouve un polymorphisme plus couramment associé aux CYP de la famille 2 (2C9, 2C19 et 2D6) (39). Pour 5% de la population générale, CYP2D6 fait défaut (46). De plus, les interactions mettant en jeu les cytochromes peuvent mimer un défaut génétique. Par exemple, la fluoxétine, inhibiteur puissant du 2D6, pourrait rendre un métaboliseur normal en métaboliseur lent (39).

On retrouve aussi un polymorphisme chez les UDP-Glucuronyltransférases (81). Cependant, seules quelques études ont examiné leur impact sur la pharmacocinétique chez l'homme. La présence de ces polymorphismes génétiques peut potentiellement compliquer l'interprétation des données sur les interactions médicamenteuses, car les patients possédant des variantes alléliques peuvent présenter une activité de glucuronidation accrue ou réduite. Par exemple, les personnes possédant les allèles polymorphes UGT1A1*28 ont une capacité de

glucuronidation réduite pour divers substrats d'UGT1A1, alors que ceux qui possèdent l'allèle UGT1A1*33 ont, au contraire, une activité de glucuronidation accrue (43).

De nombreux polymorphismes dans les gènes des transporteurs ont été récemment identifiés même si la pertinence clinique des variations est moins établie que celles des enzymes du métabolisme. Des rapports ont été publiés sur l'importance des variations génétiques de la P-gp mais ils étaient souvent incohérents voire contradictoires. Il subsiste encore beaucoup de difficultés à appréhender la pertinence clinique des variations génétiques des transporteurs pour les interactions médicamenteuses (58).

- Facteurs physiologiques

Le nouveau-né a une pharmacocinétique perturbée, due à une immaturité tissulaire. Il en est de même pour le sujet âgé (>75ans) pour qui les fonctions organiques ne sont plus optimales. De manière générale, la fixation protéique est plus faible, l'activité rénale et la fonction d'excrétion métabolique est diminuée. La biodisponibilité des médicaments est, elle aussi, sujette aux variations. Chez la personne âgée, due à une répartition particulière de la masse adipeuse, le Volume de Distribution (Vd) peut se voir augmenter pour les médicaments liposolubles mais diminuer pour les médicaments hydrosolubles (19,82). A ceci s'ajoute le risque lié à la polymédication chez la personne âgée. Toutes ces données font des âges extrêmes des patients plus à risque face aux interactions pharmacocinétiques.

Chez la femme enceinte, on peut observer une augmentation des marqueurs pharmacocinétiques et donc une diminution de la demi-vie d'élimination (82). Pourtant, le risque d'interaction médicamenteuses pharmacocinétiques reste moindre. D'une part par une activité plus intense du métabolisme et l'élimination et d'autre part par le fait que la

prescription durant la grossesse est limitée. En revanche, la vigilance doit tout de même être de mise compte tenu de l'exposition foétale.

- Facteurs pathologiques

De multiples pathologies peuvent influencer la capacité hépatique à mener à bien son rôle de métabolisation. Ce peut être de façon directe comme en cas de cirrhose, de carcinome, ou de toute autre pathologie impliquant ou entraînant une insuffisance hépatique.

De même, l'insuffisance rénale ou les pathologies y aboutissant modifient aussi la concentration plasmatique du médicament et peuvent favoriser la survenue d'interactions médicamenteuses et d'effets de surdosage par défaut d'élimination.

De façon indirecte, certaines pathologies cardiaques, endocriniennes ou respiratoires peuvent aussi affecter la fonction de métabolisation. Par exemple, une diminution du débit cardiaque et, par conséquent, une altération du flux sanguin vers le tractus intestinal, associée à une insuffisance cardiaque congestive, peut influencer l'absorption d'un principe actif (83).

D'autre part, on observe une diminution du taux des protéines plasmatiques lors d'une immobilisation prolongée, de traumatismes (brûlures par exemple) et une augmentation de celui-ci lors de syndromes néphrotiques ou d'hépatopathies (18). L'obésité ou la dénutrition, de par leur concentration variable en albuminémie, peuvent influencer la métabolisation. La diarrhée ou la constipation peuvent aussi influencer le temps de présence du médicament dans le tube digestif et donc son absorption.

- Facteurs environnementaux

La consommation d'alcool ou de tabac, qui sont des inducteurs enzymatiques, peuvent majorer les effets d'interactions pharmacocinétiques mettant en jeu des inducteurs.

De même, l'alimentation va influencer sur la phase d'absorption de nombreux médicaments. Certains principes actifs sont mieux assimilés lors d'un repas riche en certains nutriments ; c'est le cas de la phénytoïne avec un repas riche en glucides, de certains antirétroviraux avec un repas riche en lipides (84,85). L'activité du cytochrome P₄₅₀ augmente lors d'un repas riche en protéines ce qui affectera la métabolisation de médicaments (85).

D'autres substances verront leur absorption diminuée lors d'une prise alimentaire et devront être pris à distance du repas. C'est le cas des Bi-phosphonates, de la lévothyroxine, de l'isoniazide, de certains antibiotiques tels que la fosfomycine ou des antibiotiques de la famille des macrolides... (84).

5.7.2. Facteurs liés aux principes actifs

- Propriétés Galéniques

La formulation galénique a pour objectif une absorption et distribution optimale du principe actif dans l'organisme. Certains médicaments existent sous plusieurs formes. Certaines formes seront favorisées par le prescripteur par rapport à l'indication (une libération immédiate ou une libération prolongée). D'autres seront laissées à la convenance du patient (gélules, comprimés, formes orodispersibles ou effervescentes).

La formulation de digoxine dans une capsule souple améliorerait le degré d'absorption et semblerait assurer une absorption plus régulière que celle d'un comprimé (83).

La voie orale, bien qu'étant la forme d'administration la plus fréquente, est associée avec plusieurs difficultés telles qu'une biodisponibilité affaiblie et sujette à une grande variabilité (inter et intra individuelle) ; un impact substantiel du dosage administré sur le dosage absorbé ; et des interactions peu prévisibles (16).

- Propriétés pharmacocinétiques

Les études pharmacocinétiques cliniques sur les interactions médicamenteuses ont suggéré que les transporteurs agissent souvent en collaboration avec les enzymes de métabolisation (27). A ce fait s'ajoutent des inducteurs, inhibiteurs et substrats communs pour certains transporteurs et cytochromes. Une seule interaction médicamenteuse suit en fait, plusieurs mécanismes. Il en résulte une approche complexe et difficile de l'interaction médicamenteuse et de sa part d'imputabilité.

De même, l'importance relative de la voie d'élimination induite ou inhibée par rapport à la clairance totale, la présence ou non de métabolites actifs peuvent influencer grandement sur la variabilité de la réponse *in vivo* (50).

- Puissance du modulateur

L'ampleur des conséquences d'induction ou d'inhibition dépend aussi de facteurs liés aux molécules actrices. Comme indiqué précédemment, il existe une notion de puissance inhibitrice ou inductrice. La variabilité des conséquences d'une interaction médicamenteuse est donc aussi liée à puissance d'un inducteur ou inhibiteur. Prenons l'exemple du CYP1A2, les effets pharmacocinétiques d'une prise concomitante du ropinirole avec un inhibiteur puissant

(tel que la Ciprofloxacine) ou modéré (tel que la Fluoxétine) devraient, en théorie, être d'une ampleur différente (Annexe 5).

La mesure dans laquelle un inhibiteur affecte le métabolisme d'un médicament dépend de facteurs tels que la dose et la capacité de l'inhibiteur à se lier à l'enzyme. Par exemple, la sertraline (Zoloft[®]) est considérée comme un inhibiteur léger du CYP2D6 à une dose de 50 mg, mais si la dose est augmentée à 200 mg, elle devient un inhibiteur puissant (38). Cette notion reste toutefois difficilement quantifiable au comptoir.

6. En Pratique

6.1. Les Outils à disposition

6.1.1. Les Sources Théoriques

Le pharmacien d'officine dispose de nombreux outils de référence pour appuyer son analyse d'ordonnance tels que : Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du dictionnaire Vidal, le supplément « Interactions médicamenteuses » de la revue Prescrire qui permet une actualisation annuelle des connaissances en termes d'IM, le Thésaurus de l'ANSM avec son mode d'emploi (86) et le Thériaque (ses fiches produits et sa rubrique analyse de prescription). Il peut aussi, lorsque les sources nationales ne lui suffisent pas, se référencer à des outils internationaux, accessibles en ligne : Stockley's Drug Interactions ou des publications scientifiques en ligne (Micromedex, Pubmed).

Bien que toutes ces références théoriques soient des sources officielles, des discordances ont été mises en évidence à plusieurs reprises. *Bergk et al.* (2005) ont souligné l'absence d'interactions cliniquement significatives dans le RCP alors qu'elles sont mentionnées dans les bases de données (87).

En France, le travail de deux études de *Fusier et al.* en 2004 ont mis en exergue deux types de décalage :

- Interaction médicamenteuse présente dans le RCP mais absente dans le Thésaurus, ou inversement ainsi qu'une interaction médicamenteuse présente dans deux sources mais à des degrés de contrainte différents (88)
- Discordances des données sur une interactions médicamenteuse entre deux RCP (89)

De plus, il existe un risque relatif au temps de latence procédural pour la mise à jour (90,91).

Certains outils proposent, selon l'interaction, une démarche à suivre. A titre d'exemple dans la revue *Prescrire* pour une interaction entre le ropinirole et un inhibiteur du CYP1A2 il est indiqué « *Mieux vaut informer le patient, et le plus souvent utiliser un autre médicament d'efficacité voisine mais avec moins de risques d'interaction. Si cette association est néanmoins réalisée, ajuster la dose de Ropinirole et assurer une surveillance clinique rapprochée* » (1). Cette indication reste un aiguillage et non une procédure détaillée. Le RCP du Ropinirole, quant à lui, a la particularité de ne pas indiquer de niveau de contre-indication pour une prise concomitante avec des inhibiteurs du CYP 1A2. Il signale toutefois la nécessité d'ajuster la posologie lors de l'introduction de ces inhibiteurs (92).

La nature de l'ajustement posologique, ou la molécule à substituer, est alors à déterminer en accord avec le prescripteur. Celle-ci est donc laissée, non plus aux données des sources théoriques mais à l'expertise du médecin et du pharmacien ce qui expose une même interaction médicamenteuse à une grande variabilité de prise en charge.

6.1.2. Les Logiciels d'Aide à la Dispensation (LAD)

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), « Un logiciel d'aide à la dispensation (LAD) est un logiciel dont au moins une des fonctions permet l'enregistrement d'une dispensation de médicaments (analyse des prescriptions, conseil et délivrance des médicaments) que ce soit à l'hôpital (Pharmacie à Usage Intérieur) ou en officine. » (93).

6.1.2.1. Certification

Pour être disponible à l'usage officinal un LAD doit disposer d'une certification d'un organisme certificateur (SGS-ICS, accrédité par le Comité français d'Accréditation Cofrac)(93,94). Après audit par essai de type, la décision est publiée sur le site de la Haute Autorité de Santé (HAS)(93).

Parmi les différentes exigences du dossier de demande d'accréditation, l'éditeur du LAD doit notamment « s'appuyer sur une Base de données sur les Médicaments agréée par la HAS »(93).

Le référentiel de certification des LAD a en effet pour objectif, entre autres, de faciliter la détection des contre-indications, des interactions médicamenteuses et incompatibilités physico-chimiques par le professionnel de santé. Toutes ces données lui sont obtenues par le biais de BdM (Base de données du Médicament) fiables et reconnues que l'éditeur mettra en place sur sa plateforme de façon à faciliter au mieux la prise en charge du patient lors de son passage au comptoir.

Il existe une liste des Bases de données sur les Médicaments (BdM) possédant l'accréditation de la HAS (Annexe 7) (95). Elles sont au nombre de cinq :

- Le Thériaque (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament CNHIM)

Agrée le 22 avril 2015 pour le support des Logiciels d'Aide à la Prescription (LAP) hospitaliers et ambulatoires. Il n'est donc pas intégré dans un LAD, mais reste facilement consultable en ligne par les pharmaciens qui le souhaitent. Le Thériaque est indépendant et mis à jour quotidiennement par des professionnels de santé (56).

- Thésorimed (Groupement d'intérêt économique – Système d'Information sur les Produits de Santé Gie-SIPS)

Agrée le 22 avril 2015 pour le support des LAP hospitaliers et ambulatoires ainsi que pour le support des LAD d'Officine.

- Clickadoc (SOLUSOFT)

Agrée le 10 décembre 2014 pour le support des LAD d'officine ainsi que les plateformes de vente en ligne.

- Claude Bernard (RESIP)

Agrée 29 octobre 2014 pour le support des LAP hospitaliers et ambulatoires ainsi que pour le support des LAD d'Officine. La base de données des médicaments Claude Bernard inclut : Banque Claude Bernard, Base Claude Bernard, BCB et BCB Dexter.

- Vidal (Groupe VIDAL)

Agrée le 29 octobre 2014 pour le support des LAP hospitaliers et ambulatoires ainsi que pour le support des LAD d'Officine. La base de données des médicaments VIDAL inclut : VIDAL Expert, VIDAL Hoptimal, VIDAL DataSEMP et eVIDAL.

6.1.2.2. Avantages

En Australie, une étude menée par *Curtain et al.* notait 31% de réduction de fréquence des interactions médicamenteuses grâce aux alertes des systèmes informatisés (96).

Pourtant, la majorité des études soulignent que l'amélioration de la prise en charge face, entre autres, aux interactions médicamenteuses, serait plutôt liée à une communication directe entre pharmaciens et prescripteurs, ou indirecte par le biais d'une éducation du patient (96).

6.1.2.3. Limites

Il existe peu d'études évaluant l'efficacité des logiciels dans la réduction des interactions médicamenteuses et ainsi de la iatrogénie au sein de l'officine (97,98).

Les systèmes d'alerte sur les interactions médicamenteuses sont souvent trop élémentaires. Elles interpellent le professionnel délivrant pour une interaction, quel que soit le niveau de contrainte, conduisant à un nombre excessif d'alertes qui risquent de désensibiliser le pharmacien ; les anglophones parlent de *Alert Fatigue* (91,96–99,99–102).

Le dilemme est alors questionnant : Le réglage des alertes sur la sélection du seul niveau de contrainte « contre-indication » élimine la détection de 90% des interactions avec un risque potentiel (91). Celui de sélection des trois premiers niveaux de contrainte expose à la banalisation de l'alerte que le pharmacien, dans l'urgence de la délivrance et pour peu qu'il y ait du monde dans la queue, écarte avec nonchalance. Beaucoup d'alertes sont alors ignorées.

Déterminer a priori la signification clinique d'une interaction médicamenteuse, c'est-à-dire son impact clinique véritable, pourrait être une solution afin de trier les alertes pour les rendre plus efficaces. Pour *Meslin et al.* cette évaluation clinique des IM devrait être faite avant la mise en œuvre du logiciel (97). *Heringa et al.* ont observé une diminution de 93% de la fréquence des alertes grâce à cette démarche qu'ils ont mis à l'essai au sein d'officines pour 10 interactions médicamenteuses courantes (101).

Face aux désaccords des professionnels qui doivent alors décider, au préalable et sans contexte, d'une pertinence clinique de telle ou telle interaction, cette approche reste difficile à mettre en place (90,99).

Une autre approche pour limiter le phénomène d'*Alert Fatigue* serait de cantonner les alertes d'interactions médicamenteuses aux patients qui présentent un plus grand risque d'interactions médicamenteuses. Ce fut la méthode de *Horn et al.* qui a réussi à diminuer la fréquence des alertes de 93.5% (102).

Pourtant, cette méthode est très difficile à mettre en place à l'officine.

Les logiciels sont des outils utiles, mais ils ne peuvent se substituer à la réflexion professionnelle humaine ni à l'expertise du pharmacien.

6.1.3. Le devoir de formation continue

Il va de soi qu'une connaissance exhaustive par le pharmacien sur les interactions médicamenteuses est impossible, même si on la réduit à celles impliquant les MTE.

« Le développement professionnel continu a pour objectifs le maintien et l'actualisation des connaissances et des compétences ainsi que l'amélioration des pratiques. Il constitue une obligation pour les professionnels de santé. » (Article L4021-1 du Code de la Santé Publique)(103).

Il est aussi mentionné dans le Code de Déontologie à l'article R4235-11 du Code de la Santé Publique (CSP) que « les Pharmaciens ont le devoir d'actualiser leurs connaissances »(104). De ce devoir en effet dépend l'expertise du pharmacien et, ainsi, l'honneur de la profession.

Le pharmacien a donc l'obligation de justifier, tous les trois ans (103), d'une formation continue certifiée dont l'objectif est de se perfectionner et d'actualiser ses connaissances. Dans ce cadre-

là, s'offre à lui la possibilité d'évaluer et de compléter ses connaissances en matière d'interactions médicamenteuses.

L'obligation du Développement Professionnel Continu (DPC) ne se limite évidemment pas à l'actualisation des connaissances tenant MTE ni aux interactions médicamenteuses, la pratique du métier ne pouvant se restreindre (où même se spécifier) à ces deux compétences. Mais la conscience professionnelle du pharmacien doit le pousser à s'y former afin de valoriser premièrement son rôle d'analyse lors de la délivrance de médicament et deuxièmement son rôle d'acteur et de coordination avec les professionnels de santé.

Différents organismes peuvent proposer une formation continue certifiante : Agences de formation, groupements pharmaceutiques, grossistes répartiteurs, ... Celles-ci peuvent prendre la forme de stage d'une journée ou plus, en e-learning ou web-formation, que peuvent suivre l'équipe officinale (titulaire et salariés, pharmaciens et préparateurs en pharmacie).

Certaines formations (éligibles ou non au DPC) mettent en jeu une actualisation des connaissances concernant les interactions médicamenteuses et leur prise en charge, bien qu'elles ne résument pas à celles-ci. Nous pouvons notamment citer les formations sur les nouvelles missions du pharmacien (Bilan Partagé de Médication, Relations avec le Prescripteur, Entretiens de patients sous AVK ou chimiothérapie...) ou l'amélioration de la prise en charge du patient (Iatrogénie, Observance, PDA...).

6.2.Démarche suivie

Lorsqu'une interaction médicamenteuse à pertinence clinique problématique est identifiée au comptoir, le pharmacien doit en faire part au médecin prescripteur. Cet appel et cet échange professionnel sont indispensables avant toute action : il s'agit de l'intervention auprès du prescripteur.

Les relations d'un pharmacien d'officine avec les prescripteurs avoisinants, particulièrement dans une officine à patientèle fidèle, doivent être de qualité. Idéalement, les échanges doivent être réguliers avec, pour objectif commun, la prise en charge globale de qualité de chaque patient.

Lors d'un appel au médecin pour faire part d'une interaction médicamenteuse, le pharmacien doit préparer à l'avance son argumentaire avec des solutions à proposer. Les extraits d'ouvrages sur lesquels s'appuie son raisonnement doivent être ciblés et courts. L'envoi simple d'un RCP aux informations trop exhaustives peut conduire à une lecture diagonale d'un prescripteur pressé, au risque de passer à côté d'une information importante (91).

La sélection des données concernées relève du rôle du pharmacien, la décision de celui du médecin. Ainsi, pour chaque problème soulevé par le pharmacien lors de son appel au prescripteur, il doit pouvoir fournir une (si ce n'est plusieurs) solutions possibles.

Dans un souci de traçabilité, l'appel du prescripteur doit être mentionné sur l'ordonnance pré-scannée avec la date, l'heure précise, le contexte et la décision prise. Pour une démarche qualité optimale, elle doit être aussi tracée dans un support prévu à cet effet.

De manière générale, la prise en charge d'une interaction médicamenteuse suit quatre étapes (Fig 11). Il s'agit d'abord d'identifier l'interaction, puis de l'analyser par les outils

disponibles, de le signaler par intervention et échange auprès du prescripteur et enfin d'appliquer et de tracer les mesures qui ont été décidées.

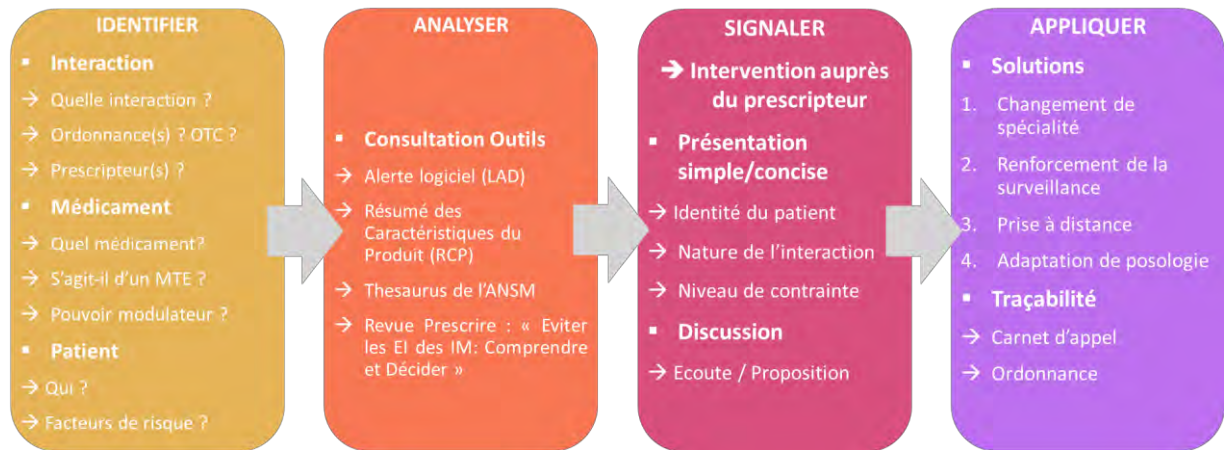


Figure 11: Les 4 étapes de démarche de prise en charge d'une IM au comptoir

OTC : Over The Counter drugs

MTE : médicament à Marge Thérapeutique étroite

LAD : Logiciel d'Aide à la Dispensation

EI : Effets Indésirables

IM : Interactions Médicamenteuses

Face à une interaction médicamenteuse, plusieurs solutions peuvent être envisagées :

- Changement de spécialité
- Renforcement de la surveillance
- Prise à distance
- Adaptation de posologie

6.2.1. Changement de spécialité

L'alternative la plus courante est un changement de spécialité justifié au profit d'un principe actif peu ou pas affecté par un modulateur. Par exemple, pour un patient greffé rénal sous ciclosporine, et si les critères de morbi-mortalité le préconisent, on favorisera le choix d'une statine non métabolisée par le CYP3A4 : la pravastatine plutôt que l'atorvastatine.

6.2.2. Prise à distance

Cette solution est souvent proposée lors d'interactions intervenant durant l'étape d'absorption. C'est le cas des prises de MTE avec des pansements digestifs (MTE-diosmectite), des médicaments susceptibles de former des complexes (lévothyroxine – fer), des résines chélatrices (MTE – colestyramine), des médicaments ralentissant la vidange gastrique (MTE – exénatide) et des médicaments modifiant le pH gastrique (erlotinib-IPP).

La durée de la distance de prise à respecter est renseignée dans la sous-section des interactions médicamenteuses du RCP. Elle suit souvent un niveau de contre-indication « A prendre en compte » et ne nécessite donc pas souvent une intervention auprès du prescripteur.

6.2.1. Renforcement de la surveillance

Les MTE possèdent, pour beaucoup, un suivi de paramètres afin de vérifier la présence de sa concentration dans la fenêtre efficace et non-toxique. Ce suivi peut être renforcé lorsqu'une interaction médicamenteuse est mise en jeu. Ce sont souvent des fréquences de suivi plus rapprochées, ou bien des suivis complémentaires.

Ils peuvent être de deux types :

- ◆ Suivi biologique :

- De paramètres reflétant l'effet d'une concentration déséquilibrée du médicament cible : La glycémie pour les anti-diabétiques, le taux de Créatine PhosphoKinase (CPK) pour les Statines, l'International Normalized Ratio (INR) pour les AVK...

- De paramètres physiologiques exposés : La clairance rénale, la pression artérielle...
- Dosage direct des concentrations du médicament (Lithémie)
- ♦ Suivi Clinique :
 - De paramètres cliniques reflétant le dosage du médicament (Electrocardiogramme ECG, Electroencephalogramme EEG, ...)

Ces alternatives dépassent la seule compétence du pharmacien d'officine mais il se doit de les proposer lorsqu'il le juge nécessaire et d'en suivre le cours jusqu'à l'arrêt de l'inducteur ou de l'inhibiteur. Il vérifiera alors, conformément aux bonnes pratiques, que celui-ci s'accompagne d'un retour à la posologie initiale du médicament associé, et d'une surveillance biologique complémentaire si un MTE est en jeu (9).

6.2.2. Adaptation de la posologie

Pour compenser le déséquilibre de concentration engendré par une interaction médicamenteuse pharmacocinétique d'induction ou d'inhibition, une modification de la posologie du médicament associé peut être envisagée. L'adaptation de la dose journalière est à la hausse avec un inducteur, et à la baisse avec un inhibiteur (sauf dans le cas d'une prodrogue). Ces recommandations d'adaptation de posologie sont généralement mentionnées dans le RCP. Certaines suivent un protocole bien précis comme les Anti-Vitamine K (AVK) (105). Globalement, on retrouvera plutôt une recommandation d'adaptation posologique plutôt pour une interaction médicamenteuse de type précaution d'emploi. Les adaptations face aux associations déconseillées sont plus rares (9). Elle est souvent éclairée par la mesure des paramètres cités plus haut.

L'adaptation de posologie, accompagnée d'un suivi biologique des concentrations, est d'autant plus importante que la cinétique d'une prise concomitante est peu prévisible, voire surprenante. Prenons l'exemple du Répaglinide, antidiabétique oral métabolisé principalement par le CYP2C8 et, de façon minoritaire, par le CYP3A4 en prise concomitante avec la rifampicine. Le RCP du répaglinide prévoit un « *ajustement de la posologie du répaglinide qui doit être basé sur le suivi attentif de la glycémie, non seulement lors de l'initiation du traitement par la rifampicine (forte action inhibitrice), mais également au cours du traitement (action inductrice et inhibitrice combinée) et à l'arrêt du traitement (action inductrice seule), et ce, jusqu'à deux semaines environ après l'arrêt de la rifampicine, lorsque l'action inductrice de la rifampicine a disparu* » (74).

L'équation de Cockcroft et Gault est très utilisée pour l'adaptation posologique des médicaments, afin d'anticiper le plus précisément possible l'élimination (21).

Un arrêt momentané d'une des spécialités peut aussi être envisagé par le prescripteur lorsque la balance bénéfice-risque le permet. Une vigilance particulière doit être suivie lors de l'arrêt d'un médicament inducteur/inhibiteur vis-à-vis du risque d'effet-rebond des concentrations du médicament cible.

6.3. Les sources de variabilité

Dans l'approche des interactions médicamenteuses, il existe deux groupes de variables à aborder : les premiers sont pharmacologiques (cf. 5.7 plus haut) et les deuxièmes sont circonstanciels (ci-dessous).

6.3.1. Liées au prescripteur(s)

La première analyse des interactions médicamenteuses s'effectue sur l'ordonnance à délivrer. Toutefois, et particulièrement chez les personnes polymédiquées comme les personnes âgées, des interactions médicamenteuses surviennent fréquemment entre des ordonnances de prescripteurs différents. Par exemple, une ordonnance d'un spécialiste et celle du généraliste ou bien, une ordonnance du chirurgien-dentiste avec celle du généraliste.

Cette source d'erreur fait de la conciliation médicamenteuse, pratiquée notamment à l'hôpital, un outil à valoriser. Même s'il est compliqué de le mettre en place au comptoir, il doit se faire à l'oral : « En dehors de cette ordonnance, prenez-vous d'autre médicaments ou compléments alimentaires ? »

La consultation du Dossier Pharmaceutique (DP) et un entretien complet sur les antécédents du patient s'avèrent alors cruciaux pour une prise en charge optimale. En effet, il arrive qu'un patient oublie un traitement qu'il aurait pris, ou bien tout simplement son nom.

Une vigilance particulière doit donc être de mise, et ce, même (voire particulièrement) dans le cas d'une ordonnance solitaire d'un patient de passage par exemple, sans Dossier Pharmaceutique (DP) ouvert.

6.3.2. Liées au Patient

- Observance

L'observance thérapeutique est définie comme étant « la mesure avec laquelle les comportements d'une personne devant prendre un médicament, suivre un régime alimentaire et/ou changer de mode de vie correspondent aux recommandations convenues avec un professionnel de santé » (OMS – 2003)(106). Le suivi éduqué, par le patient, de la prescription et des recommandations des professionnels de santé constitue une condition d'efficacité du traitement.

L'application des règles hygiéno-diététiques, le respect des jours et heures de prise, la connaissance des effets indésirables et des notions vulgarisées de pharmacocinétique appliquées au traitement, impliquent le patient dans son traitement et en font une personne observante, capable de prévenir les interactions médicamenteuses évitables.

- Automédication

L'automédication est une source d'interactions médicamenteuse non-négligeable pour lequel le pharmacien a un rôle de veille. Elle concerne aussi bien des médicaments d'allopathie disponible sans ordonnance (Over The Counter drugs – OTC) que des substances de Phytothérapie, d'Aromathérapie ou des Compléments Alimentaires.

Lors d'une étude de thèse menée en 2018 intitulée « Automédication et interactions médicamenteuses : Étude sur la base nationale de pharmacovigilance et mesures préventives à l'officine », sur 103 cas d'interactions médicamenteuses mettant en jeu une automédication, 73 ont été caractérisés de « graves » (risque d'incapacité, mise en jeu du pronostic vital et décès) soit 71% (107).

Les substances d'automédication sont de par leur accès libre, sans prescription, ou leur propriété « naturelle », banalisés par les patients qui ne soupçonnent pas un potentiel interactif avec les traitements qu'ils suivent au plus ou moins long court.

Par exemple, le Millepertuis (*Hypericum perforatum*) est une plante utilisée dans le traitement des épisodes dépressifs transitoire. Son caractère « naturel » le rend attractif pour des patients qui veulent éviter des médicaments allopathiques. Pourtant, c'est un inducteur puissant du Cytochrome (CYP3A4, CYP2C9 et CYP2C19) et de la glycoprotéine P (50), ce qui en fait une substance dangereuse lorsqu'elle est ingérée de façon concomitante avec un médicament à marge thérapeutique étroite métabolisé par l'un de ces acteurs de pharmacocinétique.

La délivrance du Millepertuis doit donc toujours être accompagnée d'un interrogatoire précis et d'une alerte concernant les risques d'interactions.

Les pharmaciens, de par leur place en tant qu'interlocuteurs privilégiés et accessibles, ont un rôle de veille et de conseil fondamental dans le risque lié à l'automédication.

6.3.3. Liées aux outils

De nombreuses bases documentaires de référence (citées plus haut) sont à la disposition du pharmacien d'officine afin de faciliter la détection et prise en charge des interactions au comptoir. A disposition, mais pas forcément disponibles. En effet, tel ou tel ouvrage sera plus ou moins accessible dans une officine donnée et pas dans une autre. A ceci s'ajoutent les préférences de chacun pour consulter une base de référence en particulier plutôt qu'un autre.

Lors de la consultation de l'ouvrage de référence, la priorité du pharmacien est l'efficacité. La détection d'une interaction médicamenteuse a lieu lors de la délivrance d'une

ordonnance. Il existe une contrainte de temps et une recherche d'information précise et claire parmi des descriptions souvent consistantes et fastidieuses.

Les sources de référence se doivent alors d'être solides dans la mesure où le praticien (prescripteur ou pharmacien) basera toute sa démarche de prise en charge dessus avec une grande confiance professionnelle. Durant le laps de temps (même rallongé) qu'offre la délivrance, il serait quasi-impossible pour un pharmacien qui doit déjà analyser l'ordonnance, les antécédents et les traitements d'automédication, de repérer en plus les limites du plan expérimental ou les erreurs de calcul d'un article ou d'une étude (91).

De surcroît, il existe des discordances entre plusieurs bases de données et ouvrages de référence. Nous pouvons revenir sur l'exemple cité plus haut d'une interaction entre le tamoxifène (prodrogue) et la duloxétine ou la paroxétine (antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine – ISRS) qui sont inhibiteurs enzymatiques du Cytochrome P₄₅₀ 2D6. Dans le Thesaurus des Interactions Médicamenteuses de l'ANSM, cette interaction est mentionnée comme étant d'un niveau de contrainte « Association Déconseillée » et ce, avec plusieurs études à l'appui : *Borges et al.* (2006), *Goetz et al.* (2008), *Schroth et al.* (2009) et *Kelly et al.* (2010) (108). Pourtant, le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du tamoxifène et de son princeps, le NOLVADEX®, ne la référence pas.

Cette double hétérogénéité des sources et logiciels disponibles/utilisés et des sources consultées, avec les discordances possibles inter-source, peuvent amener deux pharmaciens et deux prescripteurs à avoir une approche différente pour deux situations autrement comparables. Il pourrait être intéressant d'homogénéiser la démarche liée aux interactions médicamenteuses en imposant la consultation d'une seule source pour le niveau de contrainte (par exemple, le Thesaurus des Interactions Médicamenteuses de l'ANSM, mis à jour chaque année).

Conclusion

Durant ce travail, nous avons essayé dans un premier temps de référencer les nombreuses interactions médicamenteuses potentielles des MTE pour chaque étape (ADME) et acteur pharmacocinétique (protéines d'influx et d'efflux, protéines plasmatiques, cytochromes P₄₅₀ et UDP-glucuronyltransférases).

Nous avons vu que les interactions pharmacocinétiques ayant un plus grand risque de retentissement clinique sont celles impliquant les enzymes du métabolisme puis, celles impliquant les protéines du transport membranaire. Les interactions liées aux protéines plasmatiques ont rarement une portée clinique significative.

Le grand chevauchement de substrat des différents acteurs et modulateurs (inducteur ou inhibiteur), leur absence de sélectivité et la possibilité d'activité compensatoire par un autre isoforme voire une autre protéine rendent la prédiction d'une variation de concentration tangible complexe. Souvent, une interaction médicamenteuse pharmacocinétique détectée est en fait la somme de plusieurs mécanismes impliquant plusieurs acteurs.

La deuxième partie du travail de cette thèse s'est portée sur l'exploration et le raisonnement de la démarche de prise en charge d'une interaction médicamenteuse impliquant un MTE. En dehors de certaines interactions à niveau de contrainte élevé, prévoir un impact cliniquement pertinent d'une IM au comptoir est quasi-impossible. En pratique, le pharmacien dispose d'outils officiels de référence pour l'aider à évaluer la dangerosité potentielle d'une interaction qu'il aura détecté.

Les nombreuses sources existantes peuvent être d'une grande richesse. En revanche, elles accentuent la variabilité de la démarche aux seins d'officines consultant plutôt tel ou tel ouvrage, utilisant tel ou tel logiciel, ayant effectué telle ou telle formation. En effet, plusieurs

études ont mis en évidence des discordances de données pour une même interaction entre deux sources voire une interaction développée dans une mais non mentionnée dans une autre. Les alertes des systèmes informatisés peuvent être d'une grande aide mais ont aussi leurs limites. Vouloir détecter toutes les interactions possibles peut conduire à une désensibilisation du personnel délivrant : c'est l'*Alert Fatigue*.

Nous avons vu que les facteurs de variabilité sont nombreux et présents à chaque étape d'analyse d'une interaction. Ils peuvent être liés au patient : facteurs génétiques (polymorphisme enzymatique), physiologiques (âges extrêmes, grossesse), pathologiques (insuffisance hépatique, rénale, cardiaque...), environnementaux (alcool, tabac, alimentation, observance, automédication). Ou bien liés aux principes actifs : médicament MTE, facteurs galéniques (influant l'absorption), facteurs d'affinités du substrat et de puissance du modulateur. Ou bien encore liés à la prise en charge : facteurs liés au prescripteur (une même ordonnance ou ordonnances de spécialistes différents.), aux ouvrages de référence consultés, au type de logiciel employé ainsi qu'à la nature de la décision (adaptation de posologie, changement de spécialité, prise à distance ou suivi renforcé).

En conclusion, la prise en charge sous forme procédurière de chaque interaction, même chaque interaction impliquant un MTE, serait trop rigide alors que le grand nombre de facteurs de variabilité individuels en font des situations à prendre et analyser au cas par cas. La démarche générale en revanche, mériterait d'être un peu plus consensuelle afin d'homogénéiser et faciliter la conduite à tenir lors de la détection d'une interaction. Ainsi, nous avons élaboré quatre étapes (Identifier, Analyser, Signaler, Appliquer) pouvant guider un pharmacien lorsqu'il se retrouve confronté à une situation à risque.

Annexe

Annexe 1 : Annexe de l'arrêté du 12 novembre 2019 (mis en vigueur au 1^{er} janvier 2020)

Modifié par Arrêté du 2 décembre 2019 - art. 1

Liste des principes actifs rentrant dans la composition des médicaments pouvant relever de la situation médicale prévue au 1^o du I de l'article 1er du présent arrêté :

- lamotrigine,
- pregabaline,
- zonisamide
- lévétiracétam,
- topiramate (*),
- valproate de sodium (*),
- lévothyroxine,
- mycophénolate mofétil (*),
- buprénorphine,
- azathioprine,
- ciclosporine,
- évérolimus,
- mycophénolate sodique.

(*) sous tarif forfaitaire de responsabilité.

Fait le 12 novembre 2019.

La ministre des solidarités et de la santé,

Pour la ministre et par délégation :

L'adjoint à la sous-directrice de la politique des produits de santé et de la qualité des pratiques et des soins,

F. Bruneaux

Le sous-directeur du financement du système de soins,

N. Labrune

Le ministre de l'action et des comptes publics,

Pour le ministre et par délégation :

Le sous-directeur du financement du système de soins,

N. Labrune

Annexe 2 : Liste des médicaments MTE selon le CRPV de Grenoble

ALFENTANIL	CARBAMAZEPINE	GLIBENCLAMIDE	DOZULEPINE
FENTANYL	LAMOTRIGINE	GLIBORNURIDE	IMIPRAMINE
METHADONE	PHENOBARBITAL	GLICLAZIDE	MAPROTILINE
OXYCODONE	PHENYTOINE	GLIMEPIRIDE	PIMOZIDE
PETHIDINE	PRIMIDONE	GLIPIZIDE	QUETIAPINE
LIDOCAINE	ITRACONAZOLE	LIRAGLUTIDE	TRIHXYPHENIDYLE
ADENOSINE	POSACONAZOLE	LIXISENATIDE	TRIMIPRAMINE
ATROPINE	VORICONAZOLE	METFORMINE	POTASSIUM CHLORURE
AMIODARONE	DIHYDROERGOTAMINE	MIGLITOL	ALFUZOSINE
DILTIAZEM	ERGOTAMINE	PIOGLITAZONE	TAMSULOZINE
VERAPAMIL	ATAZANAVIR	REPAGLINIDE	DAPOXETINE
DISOPYRAMIDE	AZIDOVUDINE	SAXAGLIPTINE	COLCHICINE
DRONEDARONE	DARUNAVIR DRV	SITAGLIPTINE	LEVOTHYROXINE
METOPROLOL	DIDANOSINE	VILDAGLIPTINE	ACEPROMETAZINE
MEXILETINE	FOSAMPRENAVIR FPV	INSULINE ASPARTE	ALIMEMAZINE
PROCAINAMIDE	INDINAVIR	INSULINE DETEMIR	DOXYLAMINE
PROPAFENONE	LOPINAVIR / RITONAVIR LPV/RTV	INSULINE GLARGINE	FLUVASTATINE
QUINIDINE	NELFINAVIR	INSULINE GLULISINE	ATORVASTATINE
SOTALOL	OMBITASVIR	INSULINE HUMAINE	SIMVASTATINE
EPLERENONE	PARITAPREVIR	INSULINE LISPRO	ACARBOSE
RIOCIGUAT	RITONAVIR RTV	AZATHIOPRINE	ALOGLIPTINE
IVABRADINE	SAQUINAVIR SQV	CICLOSPORINE	CANAGLIFLOZINE
ISOPRENALINE	TIPRANAVIR	IMMUNOGLOBULINE	CARBUTAMIDE
DIGOXINE	ACENOCOUMAROL	MYCOPHENOLATE	EXENATIDE
CLONIDINE	FLUINDIONE	SIROLIMUS	CABAZITAXEL
GUANFACINE	WARFARINE	TACROLIMUS	IBRUTINIB
METHYLDOPA SESQUIHYDRATE	DALTEPARINE	VARDENAFIL	IFOSFAMIDE
MOXONIDINE	DANAPAROIDE	TADALAFIL	IRINOTECAN
PRAZOSINE	ENOXAPARINE	SILDENAFIL	LANREOTIDE
RILMENIDINE	NADROPARINE	ALOE VERA	LAPATINIB
AMIKACINE	TINZAPARINE	BOURDAINE	LENALIDOMIDE
BEDAQUILINE	APIXABAN	CASCARA	METHOTREXATE
CLINDAMYCINE	RIVAROXABAN	RHUBARBE DE CHINE	METHYLE AMINOLEVULINATE
GENTAMYCINE	DABIGATRAN ETEXILATE	SENE	MILTEFOSINE
TOBRAMYCINE	BIVALIRUDINE	AMITRIPTYLINE	REGORAFENIB
VANCOMYCINE	AMINOPHYLLINE	AMOXAPINE	ACIDE VALPROIQUE
ISONIAZIDE	DIPROPHYLLINE	CLOMIPRAMINE	
BOSUTINID	THEOPHYLLINE	CLOZAPINE	
BUSULFAN	ETHINYLESTRADIOL	DOXEPINE	

Annexe 3

Principaux médicaments à MTE selon Interactions médicamenteuses : Mécanismes et Analyses de cas (2^e édition) (11)

Digitaliques	
Digoxine	Digoxine Nativelle® Hémigoxine Nativelle®
Antiépileptiques	
Carbamazépine	Tégrétol®, Tégrétol LP®
Phénobarbital	Gardénal®, Alepsal®, Kaneuron®
Phénytoïne	Di-Hydan®
Valproate de sodium	Dépakine®, Dépakine Chrono®, Micropakine LP®
Primidone	Mysoline®
Normothymique	
Lithium	Téralithe®
Anticoagulants AVK	
Warfarine	Coumadine®
Acénocoumarol	Sintrom®, Minisintrom®
Fluindione	Préviscan®
Immunosuppresseur	
Ciclosporine	Néoral®, Sandimmun®
Antiarythmique	
Flécaïnide	Flécaïne®
Antiasthmiques	
Théophylline	Dilatrane®, Tedralan®, Théostat®
Bamifylline	Trentadil®
Antigoutteux	
Colchicine	Colchicine Opocalcium®, Colchimax®
Hypoglycémiants oraux	
Gliclazide	Diamicron®
Glibenclamide	Daonil®, Héli-Daonil®
Metformine	Glucophage®, Stagid®
Hormones thyroïdiennes	
Lévothyroxine	Lévothyrox®

Annexe 4

Liste d'interactions médicamenteuses à pertinence clinique impliquant les transporteurs selon la Food and Drug Administration (FDA)

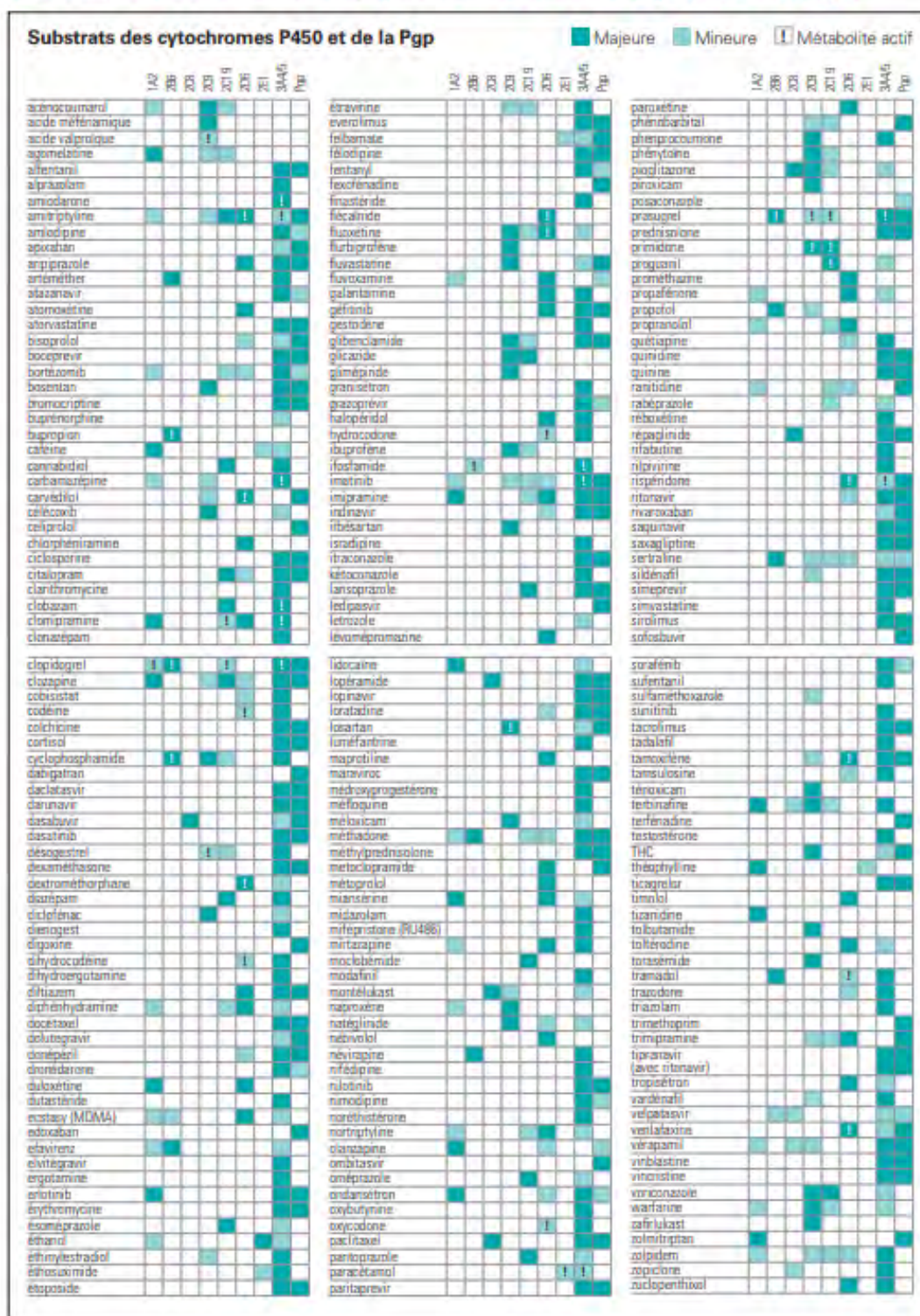
Table 1. Major Human Drug Transporters

gene	aliases	tissue	substrate	inhibitor	inducer
<i>ABCB1</i>	P-gp, MDR1	intestine, liver, kidney, brain, placenta, adrenal, testes	digoxin, fexofenadine, indinavir, vincristine, colchicine, topotecan, paclitaxel, talinolol, loperamide	ritonavir, cyclosporine, verapamil, erythromycin, ketoconazole, itraconazole, quinidine, elacridar (GF120918) azithromycin, valsopodar	rifampin, St. John's wort
<i>ABCB11</i>	BSEP	liver	vinblastine		
<i>ABCC1</i>	MRP1	intestine, liver, kidney, brain	adefovir, indinavir		
<i>ABCC2</i>	MRP2, CMOAT	intestine, liver, kidney, brain	indinavir, cisplatin		
<i>ABCC3</i>	MRP3, CMOAT2	intestine, liver, kidney, placenta, adrenal	etoposide, methotrexate, tenoposide		
<i>ABCC6</i>	MRP6	liver, kidney	cisplatin, daunorubicin		
<i>ABCG2</i>	BCRP	intestine, liver, breast, placenta	daunorubicin, doxorubicin, topotecan, rosuvastatin	elacridar (GF120918)	
<i>SLCO1B1</i>	OATP1B1, OATP-C, OATP2	liver	rifampin, rosuvastatin, methotrexate, pravastatin, thyroxine	cyclosporine rifampin	
<i>SLCO1B3</i>	OATP1B3, OATP8	liver	digoxin, methotrexate, rifampin,		
<i>SLCO2B1</i>	SLC21A9, OATP-B	intestine, liver, kidney, brain	pravastatin		
<i>SLC15A1</i>	PEPT1	intestine, kidney	ampicillin, amoxicillin, captopril, valacyclovir		
<i>SLC15A2</i>	PEPT2	kidney	ampicillin, amoxicillin, captopril, valacyclovir		
<i>SLC22A1</i>	OCT-1	liver	acyclovir, amantadine, desipramine, ganciclovir, metformin	disopyramide, midazolam, phenformin, phenoxy- benzamine, quinidine, quinine, ritonavir, verapamil	
<i>SLC22A2</i>	OCT2	kidney, brain	amantadine, cimetidine, memantine	desipramine, phenoxy- benzamine, quinine	
<i>SLC22A3</i>	OCT3	skeletal muscle, liver, placenta, kidney, heart	cimetidine	desipramine, prazosin, phenoxy-benzamine	
<i>SLC22A4</i>	OCTN1	kidney, skeletal muscle, placenta, prostate, heart	quinidine, verapamil		
<i>SLC22A5</i>	OCTN2	kidney, skeletal muscle, prostate, lung, pancreas, heart, small intestine, liver	quinidine, verapamil		
<i>SLC22A6</i>	OAT1	kidney, brain	acyclovir, adefovir, methotrexate, zidovudine	probenecid, cefadroxil, cefamandole, cefazolin	
<i>SLC22A7</i>	OAT2	liver, kidney	zidovudine		
<i>SLC22A8</i>	OAT3	kidney, brain	cimetidine, methotrexate, zidovudine	probenecid, cefadroxil, cefamandole, cefazolin	

Annexe 5

« Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine » du service de pharmacologie et toxicologie clinique des Hôpitaux Universitaires de Genève⁽⁵⁰⁾

Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (Pgp)



Annexe 6

Tableau récapitulatif des substrats MTE rencontrés au cours de ce travail

Alprazolam	Phénytoïne
Amiodarone	Pimozide
Anthracyclines	Pravastatine
Apixaban	Prégabaline
Atorvastatine	Quinidine
Azathioprine	Répaglinide
Buprénorphine	Rivaroxaban
Caféine	Ropinirole
Ciclosporine	Rosuvastatine
Cisplatine	Sildénafil
Clozapine	Simvastatine
Diazépam	Sirolimus
Digoxine	Sotalol
Dihydroergotamine	Tacrolimus
Ergotamine	Tadalafil
Erlotinib	Tamoxifène
Ethinylestradiol	Taxanes
Everolimus	Taxcrolimus
Flécaïnide	Temsirolimus
Fluindione	Théophylline
Gemfibrozil	Topiramate
Glibenclamide	Topotécan
Imatinib	Valproate de Sodium
ITK	Vardénafil
Lamotrigine	Vinblastine
Lévétiracétem	Vinca-alcaloïdes
Lévothyroxine	Vincristine
Lithium	Warfarine
Méthadone	Zolpidem
Méthotrexate	Zonisamide
Midazolam	Zopiclone
Mitoxanytone	

Annexe 7

Tableau récapitulatif des bases de données de médicaments ayant reçu un agrément HAS

Editeur	Base de données	Dénomination commerciale du produit	Logiciels supportés			Date d'agrément	Version d'agrément
			L A P A	L A P H	L A D O		
CNHIM	Thériaque	Base Thériaque	X	X		22/04/15	V2
GIE SIPS	Thésorimed	Thésorimed	X	X	X	22/04/15	V2
SOLUSOFT	Clickadoc	Clickadoc			X	10/12/14	V2
RESIP	Claude Bernard	Banque Claude Bernard					
		Base Claude Bernard	X	X	X	29/10/14	V2
		BCB					
		BCB Dexther					
Groupe VIDAL	Vidal	VIDAL Expert	X				
		VIDAL Hoptimal		X			
		VIDAL DataSEMP	X	X	X	29/10/14	V2
		eVIDAL	X		X		

Bibliographie

1. Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses : Comprendre et Décider. Rev Prescrire. juin 2018; supplément Interactions Médicamenteuses.
2. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs J-L, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. Br Med J. 15 avr 2000;320:1036.
3. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. BMJ. 3 juill 2004;329(7456):15-9.
4. Bénard-Larivière A, Miremont-Salamé G, Pérault-Pochat M-C, Noize P, Haramburu F, the EMIR Study Group on behalf of the French network of pharmacovigilance centres. Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: the EMIR study. Fundam Clin Pharmacol. févr 2015;29(1):106-11.
5. Létinier L, Cossin S, Mansiaux Y, Arnaud M, Salvo F, Bezin J, et al. Risk of Drug-Drug Interactions in Out-Hospital drug dispensings in France: Results from the DRUG-Drug interaction prevalence study. Front Pharmacol. 22 mars 2019;10:265.
6. Duthoit-Sichel P. Prévalence des interactions médicamenteuses potentielles de niveaux 3 et 4 figurant sur l'ordonnance des sujets âgés de 75 ans ou plus, admis aux urgences du CHU de Bordeaux entre le 1er septembre 2016 et le 31 août 2017. [Bordeaux]: U.F.R Sciences Médicales; 2019.
7. Ameli. Règles de prescription des médicaments génériques [Internet]. Ameli.fr pour les pharmaciens. 2019 [cité 11 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-garonne/pharmacien/exercice-professionnel/dispensation-prise-charge/medicaments-generiques/regle-prescription-medicaments-generiques>
8. La ministre des solidarités et de la santé et le ministre de l'action et des comptes publics. Arrêté du 12 novembre 2019 précisant, en application de l'article L. 5125-23 du code de la santé publique, les situations médicales dans lesquelles peut être exclue la substitution à la spécialité prescrite d'une spécialité du même groupe [Internet]. Code de la santé publique, SSAS1932504A nov 19, 2019. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000039393124&categorieLien=id>

9. Interactions médicamenteuses et cytochromes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2017 [cité 7 févr 2020]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1#paragraph_1807](https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1#paragraph_1807)
10. Richard R, Michel T. Elaboration d'un thesaurus des médicaments à risque au CHU Grenoble Alpes: Projet Med-APPRAISE [Internet]. [Grenoble]: Grenoble Alpes; 2017. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01565193/document>
11. Le Gueut D. Interactions médicamenteuses: mécanismes et analyses de cas. Le Moniteur des pharmacies. 2019. (Pro-Officina).
12. FDA. Quality and Bioequivalence Standards for Therapeutic Index Drugs [Internet]. 2011. Disponible sur: www.fda.gov
13. University of Alberta. Narrow Therapeutic Index Drugs [Internet]. Drugbank. [cité 31 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.drugbank.ca/categories/DBCAT003972>
14. Lechat P. Pharmacologie - Niveau DCEM1 [Internet]. Médecine Sorbonne Université. 2006 [cité 1 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/cinetique.html>
15. Phénomènes de transport en biologie [Internet]. [cité 1 avr 2020]. Disponible sur: http://www.montefiore.ulg.ac.be/systems/GBIO/gbio001/chap_4.pdf
16. Oswald S, Gröer C, Drozdik M, Siegmund W. Mass spectrometry-based targeted proteomics as a tool to elucidate the expression and function of intestinal drug transporters. AAPS J. oct 2013;15(4):1128-40.
17. Collège national de pharmacologie médicale. Volume de distribution [Internet]. Pharmacomédicale. [cité 16 avr 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/38-parametres-pharmacocinetiques/82-volume-de-distribution>
18. Richard D. Liaison aux protéines plasmatiques. Monit Pharm. 7 nov 2015;(3102).
19. Richard D. Métabolisme hépat. Monit Pharm. 16012016; Cahier 1(3111):54-5.
20. Widmer N, Gouzmann E, Fayet A, Csajka C, Decosterd L, Buclin T, et al. Suivi thérapeutique des médicaments (II) la pratique clinique. Rev Médicale Suisse. 16 juill 2008;4:1649-60.

21. Livio F, Biollaz J, Burnier M. Estimation de la fonction rénale par l'équation MDRD : intérêt et limites pour l'adaptation des doses de médicaments. Rev Médicale Suisse. 26 nov 2008;4(2596):600.
22. Richard D. L'excrétion des médicaments. Monit Pharm. 6 avr 2013;(2978).
23. Costa ACC, Yamamoto PA, Lauretti GR, Benzi JR, Zanelli CF, Barz V, et al. Cetirizine reduces gabapentin plasma concentrations and effect: role of renal drug transporters for organic cations. J Clin Pharmacol. août 2020;60(8):1076-86.
24. Ferec C. Mucoviscidose · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 18 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/mucoviscidose/>
25. Klein I, Sarkadi B, Váradi A. An inventory of the human ABC proteins. Biochim Biophys Acta BBA - Biomembr. déc 1999;1461(2):237-62.
26. Le Guellec C. Rôle des transporteurs dans l'élimination des médicaments et leurs effets indésirables. Lett Pharmacol. 2011;25(4).
27. The International Transporter Consortium. Membrane transporters in drug development. Nat Rev Drug Discov. mars 2010;9(3):215-36.
28. Shugarts S, Benet LZ. The Role of Transporters in the Pharmacokinetics of Orally Administered Drugs. Pharm Res. sept 2009;26(9):2039-54.
29. Chouchana L. Pharmacogénétique des transporteurs de médicaments [Internet]. Variabilité pharmacologique de la réponse aux médicaments - UE PPT7; 2015 mars 4 [cité 8 févr 2020]; Univeristé Paris Descartes. Disponible sur: <https://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2015/06/PG-Transporteurs-LC.pdf>
30. Drouadaine A. Plusieurs interactions médicamenteuses font appel à la glycoprotéine P. De quoi s'agit-il? Monit Pharm. 17 févr 2018;Cahier 1(3212).
31. Tamai I, Nakanishi T. OATP transporter-mediated drug absorption and interaction. Curr Opin Pharmacol. déc 2013;13(6):859-63.
32. Wang C-Y, Liu S, Xie X-N, Tan Z-R. Regulation profile of the intestinal peptide transporter 1 (PepT1). Drug Des Devel Ther. déc 2017;Volume 11:3511-7.
33. Ayme-Dietrich E, Verstuyft C. Transporteurs impliqués dans l'absorption digestive des médicaments et interactions médicamenteuses. Lett Pharmacol. 2011;25(4).

34. Kimoto E, Yoshida K, Balogh LM, Bi Y, Maeda K, El-Kattan A, et al. Characterization of Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP) Expression and its functional contribution to the uptake of substrates in human hepatocytes. *Mol Pharm*. 3 déc 2012;9(12):3535-42.
35. Tamai I. Oral drug delivery utilizing intestinal OATP transporters. *Adv Drug Deliv Rev*. mai 2012;64(6):508-14.
36. Vlaming MLH, Pala Z, van Esch A, Wagenaar E, van Tellingen O, de Waart DR, et al. Impact of Abcc2 (Mrp2) and Abcc3 (Mrp3) on the In vivo elimination of methotrexate and its main toxic metabolite 7-hydroxymethotrexate. *Clin Cancer Res*. 15 déc 2008;14(24):8152-60.
37. Distribution.pdf [Internet]. [cité 15 avr 2020]. Disponible sur: <https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Distribution.pdf>
38. Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions and adverse effects. *Am Fam Physician*. 1 août 2007;3(76):391-6.
39. Desmeules J. Importance des cytochromes P450: pharmacogénétique et interactions médicamenteuses. *Pharma-Flash*. 2010;37(2).
40. Guengerich FP. Cytochrome P450 research and *The Journal of Biological Chemistry*. *J Biol Chem*. 1 févr 2019;294(5):1671-80.
41. Manikandan P, Nagini S. Cytochrome P450 structure, function and clinical significance: a review. *curr drug targets* [Internet]. 5 janv 2018 [cité 11 nov 2020];19(1). Disponible sur: <http://www.eurekaselect.com/149505/article>
42. P.B. Danielson BSP. The Cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans. *Curr Drug Metab*. 1 déc 2002;3(6):561-97.
43. Kiang T, Ensom M, Chang T. UDP-glucuronosyltransferases and clinical drug-drug interactions. *Pharmacol Ther*. avr 2005;106(1):97-132.
44. Strandell J, Wahlin S. Pharmacodynamic and pharmacokinetic drug interactions reported to Vigibase, the WHO global individual case safety report database. WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring.
45. Gacem H, Ahmane A. Les interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique. *Batna J Med Sci*. déc 2014;(1):96 à 99.
46. Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses : comprendre et décider. *Rev Prescrire*. juin 2018;Supplément Interactions Médicamenteuses.

47. Le Guellec CL, Benz I. Interactions médicamenteuses impliquant les transporteurs biliaires et rénaux. *Lett Pharmacol.* déc 2011;25(4).
48. Buxeraud J, Faure S, Picard N. Les principales interactions médicamenteuses pharmacocinétiques. *Actual Pharm.* mars 2016;55(554):6-15.
49. Scheen AJ. Interactions médicamenteuses : de la théorie à la pratique. *Rev Médicale Liège.* 2006;61(5-6):471-82.
50. Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (Pgp) [Internet]. Hôpitaux Universitaires de Genève, service de pharmacologie et toxicologie clinique; 2017 [cité 5 févr 2020]. Disponible sur: https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf
51. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - NEORAL 50 [Internet]. 2011 [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0197414.htm>
52. Levêque D, Lemachatti J, Nivoix Y, Coliat P, Santucci R, Ubeaud-Séquier G, et al. Mécanismes des interactions médicamenteuses d'origine pharmacocinétique. *Rev Médecine Interne.* févr 2010;31(2):170-9.
53. Interactions médicamenteuses - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 11 févr 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0)
54. Conseil national de l'ordre des pharmaciens. Projet de Code de déontologie des pharmaciens. Code de la santé publique.
55. ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses. 2019.
56. Lorenzini KI, Reutemann B, Samer CF, Guignard B, Bonnabry P, Dayer P, et al. Quel programme informatique de détection des interactions médicamenteuses néfastes? *Rev Médicale Suisse.* 17 oct 2012;1978-82.
57. Blix HS, Viktil KK, Moger TA, Reikvam A. Drugs with narrow therapeutic index as indicators in the risk management of hospitalised patients. *Pharm Pract.* janv 2010;8(1):50-5.
58. Zhang L, Strong JM, Qiu W, Lesko LJ, Huang S-M. Scientific perspectives on drug transporters and their role in drug interactions. *Mol Pharm.* févr 2006;3(1):62-9.

59. Tsuda M, Terada T, Ueba M, Sato T, Masuda S, Katsura T, et al. Involvement of human multidrug and toxin extrusion 1 in the drug interaction between cimetidine and metformin in renal epithelial cells. *J Pharmacol Exp Ther.* avr 2009;329(1):185-91.
60. Rodrigues AD, Lai Y, Shen H, Varma MVS, Rowland A, Oswald S. Induction of human intestinal and hepatic organic anion transporting polypeptides: where is the evidence for its relevance in drug-drug interactions? *Drug Metab Dispos.* mars 2020;48(3):205-16.
61. Ho R, Kim R. Transporters and drug therapy: Implications for drug disposition and disease. *Clin Pharmacol Ther.* sept 2005;78(3):260-77.
62. Greiner B, Eichelbaum M, Fritz P, Kreichgauer H-P, von Richter O, Zundler J, et al. The role of intestinal P-glycoprotein in the interaction of digoxin and rifampin. *J Clin Invest.* 15 juill 1999;104(2):147-53.
63. Rengelshausen J, Göggelmann C, Burhenne J, Riedel K-D, Ludwig J, Weiss J, et al. Contribution of increased oral bioavailability and reduced nonglomerular renal clearance of digoxin to the digoxin-clarithromycin interaction: digoxin-clarithromycin interaction. *Br J Clin Pharmacol.* 27 juin 2003;56(1):32-8.
64. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - Digoxine [Internet]. [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0157209.htm>
65. Bonnabry P. Les interactions médicamenteuses : Injections de rappel [Internet]. Formation continue de la société genevoise de pharmacie; 2001; Genève, Suisse. Disponible sur: https://pharmacie.hug-ge.ch/ens/conferences/pb_cyp_sgph01.pdf
66. Benet L. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther.* mars 2002;71(3):115-21.
67. Bousquet-Mélou A, Toutain PL. Les interactions impliquant les protéines plasmatiques ne sont plus ce qu'elles étaient. *Lett Pharmacol.* juin 2012;26(2).
68. Meyer JM, Proctor G, Cummings MA, Dardashti LJ, Stahl SM. Ciprofloxacin and clozapine: a potentially fatal but underappreciated interaction. *Case Rep Psychiatry.* 2016;2016:5606098.
69. Markowitz. Fluoroquinolone inhibition of clozapine metabolism. *Am J Psychiatry.* juin 1997;154(6):881a-81.
70. Raaska K, Neuvonen PJ. Ciprofloxacin increases serum clozapine and N-desmethylozapine: a study in patients with schizophrenia. *Eur J Clin Pharmacol.* nov 2000;56(8):585-9.

71. Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE, Balant LP. Therapeutic drug monitoring databases for postmarketing surveillance of drug-drug interactions: *Drug Saf.* 2001;24(13):947-59.
72. Brownlowe K, Sola C. Clozapine Toxicity in smoking cessation and with ciprofloxacin. *psychosomatics.* mars 2008;49(2):176.
73. Brouwers EEM, Söhne M, Kuipers S, van Gorp ECM, Schellens JHM, Koks CHW, et al. Ciprofloxacin strongly inhibits clozapine metabolism: two case reports. *Clin Drug Investig.* 2009;29(1):59-63.
74. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - Répaglinide [Internet]. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0200885.htm>
75. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - Paclitaxel [Internet]. Répertoire des spécialités pharmaceutiques. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0201856.htm>
76. HAS. Les anticoagulants oraux [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 25 juin 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2851086/fr/les-anticoagulants-oraux
77. ANSM. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. 2008 avr.
78. Pardo A, Duez P, Generet M, Sténuit S. Interactions médicaments-pamplemousse : conséquences cliniques et pharmacocinétiques. *Rev Méd-Chir CHU Charleroi.* 2016;(2016-1).
79. Zucker K, Rosen A, Tsaroucha A, de Faria L, Roth D, Ciancio G, et al. Unexpected augmentation of mycophenolic acid pharmacokinetics in renal transplant patients receiving tacrolimus and mycophenolate mofetil in combination therapy, and analogous in vitro findings. *Transpl Immunol.* sept 1997;5(3):225-32.
80. Bernus I, Dickinson RG, Hooper WD, Eadie MJ. The mechanism of the carbamazepine-valproate interaction in humans. *Br J Clin Pharmacol.* juill 1997;44(1):21-7.
81. Hu DG, Mackenzie PI, McKinnon RA, Meech R. Genetic polymorphisms of human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) genes and cancer risk. *Drug Metab Rev.* 2 janv 2016;48(1):47-69.
82. Collège National de Pharmacologie Médicale. Variabilités pharmacocinétiques [Internet]. 2019 [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/les-sources-de-variabilite-de-la-reponse-au-medicament/45-variabilites-pharmacocinetiques>

83. Mayersohn M. Drug Absorption. J Clin Pharmacol. sept 1987;27(9):634-8.
84. Julien C, Allaire A, Mrozovski J-M, Bontemps F. Horaires, alimentation et médicaments. Monit Pharm. 8 janv 2005;(2563/2564).
85. Deng J, Zhu X, Chen Z, Fan CH, Kwan HS, Wong CH, et al. A review of food–drug interactions on oral drug absorption. Drugs. nov 2017;77(17):1833-55.
86. Mode d'utilisation du Thesaurus - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. ANSM. [cité 11 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/Mode-d-utilisation-du-Thesaurus>
87. Bergk V, Haefeli WE, Gasse C, Brenner H, Martin-Facklam M. Information deficits in the summary of product characteristics preclude an optimal management of drug interactions: a comparison with evidence from the literature. Eur J Clin Pharmacol. juill 2005;61(5-6):327-35.
88. Fusier I, Freville C, Tollier C, Husson M. Discordances d'informations sur les interactions médicamenteuses : analyse par un auteur d'une base de données informatisée sur le médicament pour les professionnels de santé. J Pharm Clin. 2004;23(1):25-30.
89. Fusier I, Tollier M, Husson M. Infovigilance : impact sur le contenu des résumés des caractéristiques du produit. J Pharm Clin. 2004;23(2):69-74.
90. Deschênes M. A la recherche d'un logiciel de détection des interactions médicamenteuses. Pharmactuel. juill 2005;38(3):147-50.
91. Charpiat B, Allenet B, Roubille R, Escofier L, Bedouch P, Juste M, et al. Facteurs à prendre en considération pour la gestion des interactions médicamenteuses en pratique clinique. Presse Médicale. avr 2008;37(4):654-64.
92. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - REQUIP [Internet]. Répertoire des spécialités pharmaceutiques. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0190593.htm>
93. Certification des logiciels des professionnels de santé [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2017 [cité 12 févr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_989142/fr/certification-des-logiciels-des-professionnels-de-sante
94. Certification par essai de type des logiciels d'aide à la dispensation d'officine [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2015 [cité 12 févr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_989142/fr/certification-des-logiciels-des-professionnels-de-sante

sante.fr/jcms/c_1776625/fr/certification-par-essai-de-type-des-logiciels-d-aide-a-la-dispensation-d-officine

95. Bases de données sur les médicaments ayant reçu un agrément HAS [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2017 [cité 12 févr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2790851/fr/bases-de-donnees-sur-les-medicaments-ayant-recu-un-agrement-has

96. Curtain C, Peterson GM. Review of computerized clinical decision support in community pharmacy. *J Clin Pharm Ther.* août 2014;39(4):343-8.

97. Meslin S, Zheng W, Day R, Tay E, Baysari M. Evaluation of clinical relevance of drug–drug interaction alerts prior to implementation. *Appl Clin Inform.* oct 2018;09(04):849-55.

98. Calabretto J-P, Warren J, Bird L. Pharmacy decision support: where is it? A systematic literature review. *Int J Pharm Pract.* sept 2005;13(3):157-63.

99. Van der Sijs H, Aarts J, van Gelder T, Berg M, Vulto A. Turning off frequently overridden drug alerts: limited opportunities for doing it safely. *J Am Med Inform Assoc.* 1 juill 2008;15(4):439-48.

100. Abarca J, Malone D, Skrepaek G, Rehfeld R, Murphy J, Grizzle A, et al. Community pharmacy managers' perception of computerized drug-drug interaction alerts. *J Am Med Inform Assoc.* avr 2006;46(2):148-53.

101. Heringa M, van der Heide A, Floor-Schreudering A, De Smet PAGM, Bouvy ML. Better specification of triggers to reduce the number of drug interaction alerts in primary care. *Int J Med Inf.* janv 2018;109:96-102.

102. Horn J, Ueng S. The effect of patient-specific drug-drug interaction alerting on the frequency of alerts: a pilot study. *ann pharmacother.* nov 2019;53(11):1087-92.

103. Article L4021-1 [Internet]. Code de la Santé Publique, 2016-41 janv 26, 2016. Disponible sur:

https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=497E03B2BAEC5A06506C2D03B044BA8F.tplgfr34s_3?idSectionTA=LEGISCTA000020897548&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20200212

104. Article R4235-11 [Internet]. Code de la Santé Publique nov 28, 2016. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006913662&dateTexte=&categorieLien=cid>

105. AFSSAPS. Schéma Commun Antivitamines K (AVK) [Internet]. 2008. Disponible sur: https://www.anism.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5520feaf26fd4213a492d140bbebcb448.pdf
106. OMS. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Genève, Suisse; 2003.
107. Vacher R. Automédication et interactions médicamenteuses : Étude sur la base nationale de pharmacovigilance et mesures préventives à l'officine. Université d'Angers; 2019.
108. ANSM. Tamoxifene et fluoxétine ou paroxétine : pourquoi il est déconseillé de les associer [Internet]. [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Tamoxifene-et-fluoxetine-ou-paroxetine-pourquoi-il-est-deconseille-de-les-associer-Point-d-information>

RESUME en français

Les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques mettant en jeu des médicaments à marge thérapeutique étroite (MTE), c'est-à-dire dont la variation de la concentration plasmatique est plus sujette à des répercussions cliniques, font l'objet de peu de consensus. Pourtant, la iatrogénie engendrée est souvent évitable. Le pharmacien a donc une responsabilité dans la veille, détection et prise en charge de ces interactions. L'objectif de cette thèse est de décrire les interactions couramment rencontrées au comptoir, puis d'analyser les facteurs de variabilité de leur prise en charge en pratique afin de pouvoir davantage sensibiliser les professionnels prescripteurs et délivrants.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Sciences Pharmaceutiques

MOTS-CLES : Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques, Marge Thérapeutique Etroite (MTE), *Alert fatigue*, protéines de transport, protéines plasmatiques, Cytochrome P450, UDP-Gucuronyltransférase, niveau de contrainte.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté de Santé – Département des Sciences Pharmaceutiques

Directrices de thèse : Boutet Elisa, Jouanjus Emilie.

TITLE : Pharmacokinetic drug-drug interactions involving drugs with a narrow therapeutic index (NTI) and pharmacy practice

ABSTRACT :

Pharmacokinetic drug-drug interactions involving drugs with a narrow therapeutic index (NTI), whose variation in plasma concentration is more prone to clinical repercussions, are subject of little consensus. However, the iatrogeny generated is often avoidable. The pharmacist therefore has a responsibility to monitor, detect and manage them. The purpose of this thesis is to describe the interactions involving NTIs commonly found at the pharmacist's counter, and then to analyze the variability factors in their management in practice in order to greaten awareness to prescribing and dispensing professionals.

KEYWORDS : Pharmacokinetic drug-drug interactions, Narrow Therapeutic Index (NTI), *Alert* fatigue, carrier proteins, plasma proteins, Cytochrome P450, UDP-Gucuronosyltransferase, Pharmacist.