

**ONZE ASSOCIATIONS
MEDICAMENTEUSES
FORMELLEMENT
CONTRE-INDIQUEES**

Situation en 2000

JANVIER 2003



l'Assurance Maladie
des salariés - sécurité sociale

caisse nationale

Onze associations médicamenteuses formellement contre-indiquées

Situation en 2000

MAITRISE D'OUVRAGE

Daniel LENOIR – Directeur

MAITRISE D'OUVRAGE DELEGUEE

Professeur Hubert ALLEMAND – Médecin Conseil National

Docteur Pierre FENDER – Médecin Conseil National Adjoint

CONDUITE DE PROJET

Emmanuel GOMEZ – Département Réglementation et Information Opérationnelle,

Direction Déléguée aux Risques

CHEF DE PROJET DELEGUE

Docteur Sophie PEPIN - Département des Produits Sanitaires - Direction du Service Médical

AVEC LA PARTICIPATION DE

Docteur Catherine CHATELLIER

Département des soins de ville, Direction du Service Médical

Cécile FONTANILLE

Département Réglementation et Information Opérationnelle, Direction Déléguée aux Risques

Docteur Michelle RICATTE

Département des produits sanitaires, Direction du Service Médical

Docteur Philippe RICORDEAU

Département des soins de ville, Direction du Service Médical

Docteur Anne BAZUS-DESFARGES

Echelon Local du Service Médical de Lyon

Pour la réalisation des requêtes sur le système d'informations :

Laurence GAUFFRIAU

Direction des Systèmes d'Information, CENTI

Richard REYS

Direction des Systèmes d'Information, MIDAM

TABLE DES MATIERES

1. CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'ETUDE	7
1.1. LE CONTEXTE.....	7
1.2. LES OBJECTIFS DE L'ÉTUDE.....	7
2. MATERIEL ET METHODES	7
2.1. LES RÉFÉRENTIELS	7
2.2. LES MODALITÉS DE RECUEIL DE L'INFORMATION.....	8
2.3. LE CHAMP DE L'ÉTUDE	8
2.4. L'EXPLOITATION DES DONNÉES	9
3. RESULTATS.....	10
3.1. LES RÉSULTATS POUR LES 11 AFCI CONFONDUES	10
3.2. LES RÉSULTATS POUR CHACUNE DES 11 AFCI CIBLÉES	13
4. DISCUSSION.....	19
4.1. LES CHOIX MÉTHODOLOGIQUES DE L'ÉTUDE.....	19
4.2. LA PLACE DE L'ÉTUDE	20
4.3. LA NATURE DES RISQUES POTENTIELS ET LES CIRCONSTANCES DANS LESQUELLES ILS PEUVENT SURVENIR	21
TABLE DES ANNEXES	28

RESUME

Objectifs :

Cette étude a pour objectif d'évaluer l'importance du risque évitable de iatrogénie médicamenteuse lié à certaines Associations Formellement Contre Indiquées (AFCI). Les résultats permettront d'engager avec les professionnels de santé concernés une réflexion sur la prévention possible de ce risque, et sur la mise en œuvre de mesures susceptibles de le réduire.

Matériel et méthodes :

L'étude a porté France entière et par région URCAM, sur les facturations de médicaments établies au cours de l'année 2000 par des pharmaciens d'officine, et présentées au remboursement entre le 1^{er} janvier 2000 et le 30 septembre 2001.

Elle a concerné les bénéficiaires du régime général d'assurance maladie stricto sensu c'est à dire sections locales mutualistes exclues.

Les couples de médicaments correspondant à des AFCI ont été identifiés dans la base de données des remboursements par exploitation du codage des médicaments.

L'étude a porté sur onze AFCI¹, sélectionnées pour le caractère incontestable que leur reconnaissent des experts du réseau de pharmacovigilance, et pour la fréquence avec laquelle elles ont été identifiées dans des études régionales antérieurement menées par l'assurance maladie.

Résultats :

Sur près de 300 millions de délivrances remboursées, 58 823 (1,9 pour 10 000) comportaient au moins l'une des onze AFCI ciblées. Ces délivrances correspondaient à 52 062 prescriptions destinées à 38 402 patients.

Parmi les prescripteurs toutes spécialités confondues (médecins généralistes inclus), 15 % avaient prescrit au moins une fois l'une des onze AFCI ciblées. Cette proportion était de 31 % des médecins généralistes seuls. Parmi les prescripteurs d'AFCI, 88 % étaient des médecins généralistes.

Une délivrance de l'une des onze AFCI a été identifiée au moins une fois pour plus de 70 % des pharmacies d'officine.

Cinq AFCI représentaient plus de 85 % des AFCI identifiées :

- l'association d'un anti-migraineux de la famille des triptans et d'un dérivé de l'ergot de seigle (21 299 prescriptions, 25 836 délivrances, 15 522 patients concernés),
- l'association de lévodopa ou d'agonistes dopaminergiques, et de neuroleptiques anti-émétiques (7 979 prescriptions, 8 994 délivrances, 4 653 patients concernés),
- l'association d'un antibiotique de la famille des macrolides à un dérivé de l'ergot de seigle (7 022 prescriptions, 7 045 délivrances, 6 531 patients concernés),
- l'association du cisapride à un antibiotique de la famille des macrolides (6 446 prescriptions, 6 507 délivrances, 5 806 patients concernés),
- l'association du cisapride avec un anti-fongique azolé (2 469 prescriptions, 2 523 délivrances, 2 128 patients concernés).

La répartition des patients par tranche d'âge est très différente d'une AFCI à l'autre (la prévalence des pathologies traitées varie également en fonction de l'âge).

Discussion :

L'étude reposait sur l'exploitation du codage des médicaments (taux de codage supérieur à 90 % en 2000). La recherche des onze AFCI sélectionnées a été effectuée entre les médicaments facturés sur une même feuille de soins. Les AFCI impliquant des médicaments non codés et/ou des médicaments figurant sur des feuilles de soins différentes établies pour un même patient, n'ont pas été prises en compte.

Il n'y a pas eu de retour à l'ordonnance papier : les conseils écrits, -a fortiori les conseils formulés oralement-, du prescripteur et du pharmacien pour éviter la prise concomitante de deux médicaments dont l'association est contre indiquée, n'ont pas été appréhendés.

La méthode utilisée a mis en évidence des situations de danger potentiel pour les patients dont les remboursements de médicaments comprenaient une ou plusieurs AFCI. Ces situations peuvent être rattachées à trois circonstances de prescription : association de médicaments destinés au traitement d'une même pathologie ; association du traitement d'une pathologie chronique à un traitement anti-infectieux ; association du traitement d'une pathologie chronique à un traitement symptomatique.

Les prescriptions et délivrances des AFCI les plus fréquemment identifiées ne peuvent pas être attribuées à quelques professionnels isolés : sur une année, elles ont concerné une forte proportion des médecins généralistes et plus forte encore des pharmacies d'officine.

C'est avec l'ensemble de ces professionnels que ce problème doit être évoqué.

Face à la diversité des médicaments disponibles, le recours à la seule mémoire humaine, et/ou l'utilisation de dictionnaires papier ne semblent plus complètement adaptés aux conditions actuelles d'exercice de la médecine et de la pharmacie.

La généralisation des logiciels d'aide à la prescription et à la dispensation devrait permettre de mieux prévenir le risque lié aux AFCI, et le risque iatrogène de manière plus générale.

Si certaines situations justifient la présence sur une même ordonnance de médicaments dont l'association est contre indiquée, tous les conseils nécessaires doivent être donnés au patient pour éviter la prise concomitante de ces médicaments. La remise d'un document écrit reprenant les conseils formulés semble être l'un des moyens les mieux adaptés à la prévention du risque.

- 1- 1 - Macrolides (spiramycine exclue) avec les dérivés de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine),
- 2 - Anticoagulants oraux avec le miconazole, 3 - Sulfamides hypoglycémisants avec le miconazole, 4 - Cyclines avec les rétinoïdes, 5 - Inhibiteurs de la Mono Amine Oxydase (IMAO) avec certains morphinomimétiques : péthidine, tramadol et dextrométorphane, 6 - Triptans avec les dérivées de l'ergot de seigle : ergotamine, dihydroergotamine, méthysergide,
- 7 - Cisapride avec les azolés : fluconazole, itraconazole, kétoconazole, miconazole, 8 - Cisapride avec les macrolides à l'exception de la spiramycine, 9 - Deux fibrates, 10 - Statines : atorvastatine, simvastatine, avec le kétoconazole,
- 11-Lévodopa (L Dopa) et agonistes dopaminergiques, avec les neuroleptiques antiémétiques (alizapride, métoclopramide, métopimazine).

1. CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

1.1. Le contexte

Lutter contre les accidents iatrogènes est un enjeu majeur de Santé Publique : ce thème a été jugé prioritaire dès la 1^{ère} Conférence Nationale de Santé en 1997. Cet axe de la politique de santé est réaffirmé dans le rapport annexé à chacune des lois de financement de la sécurité sociale parues depuis 1998.

1.2. Les objectifs de l'étude

Cette étude a pour objectif d'évaluer l'importance du risque évitable de iatrogénie médicamenteuse (cf. définitions en annexe 1) lié à certaines associations médicamenteuses formellement contre-indiquées (AFCI).

Les résultats permettront d'engager avec les professionnels de santé concernés une réflexion sur la prévention possible de ce risque, et sur la mise en œuvre de mesures susceptibles de le réduire.

2. MATERIEL ET METHODES

2.1. Les référentiels

Deux instances, au sein de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) gèrent les risques liés aux associations médicamenteuses :

- le Groupe Technique Interactions Médicamenteuses (GTIAM) établit la liste des associations présentant un risque. Il classe ces associations en quatre niveaux, selon la nature et la gravité du risque : à prendre en compte, précautions d'emploi, déconseillée, contre indiquée. Il actualise en permanence la liste et le classement en fonction des données de pharmacovigilance.
- La Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) intègre les données produites par le GTIAM aux annexes de l'AMM : Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) destiné à l'information des professionnels de santé, notice destinée aux patients.

Le référentiel est la liste des associations formellement contre indiquées établie par l'AFSSAPS.

L'AFSSAPS ne met pas directement ces données à disposition des professionnels de santé. Elle les communique à des éditeurs de bases de données et de dictionnaires tels Vidal[®] ou Thériaque[®].

Pour la période de l'étude, la liste et le libellé des APCI constituant le référentiel étaient reprises à l'identique dans les bases et dictionnaires consultés : Vidal[®] ; Thériaque[®] ; Base de Données des Médicaments (BDM), outil interne à l'assurance maladie, intégrant la base de données Thériaque[®].

2.2. Les modalités de recueil de l'information

Le Régime général dispose, avec le Système d'Information de l'Assurance Maladie (SIAM), d'une base de données où sont enregistrées pour chaque Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) toutes les prestations remboursées aux assurés sociaux. Cette base de données contient des informations administratives et comptables sur les bénéficiaires de ces prestations, sur les professionnels de santé et sur les montants remboursés.

Elle contient également l'identification précise, sous forme de codes, des médicaments inscrits sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et délivrés par des pharmaciens d'officine¹. Chaque fois qu'une spécialité pharmaceutique est remboursée, son code CIP (Club Inter-Pharmaceutique), code unique de 7 chiffres attribué lors de son autorisation de mise sur le marché, est enregistré.

Sur l'année 2000, le taux de codage des médicaments remboursés par le régime général stricto sensu, c'est à dire sections locales mutualistes exclues, était de 90,2 %, hors Départements d'Outre-Mer (DOM).

L'étude a reposé sur l'exploitation des données du codage des médicaments. Il n'y a pas eu de retour aux feuilles de soins et ordonnances sous leur forme papier ni de recueil d'informations auprès des malades ou des professionnels de santé.

2.3. Le champ de l'étude

L'étude concerne les assurés du régime général stricto sensu, c'est-à-dire hors assurés des sections locales mutualistes, pour l'ensemble des régions françaises (DOM compris).

Dans un premier temps, l'interrogation du SIAM a permis la sélection des bénéficiaires ayant présenté au remboursement, entre le 1^{er} janvier 2000 et le 30 septembre 2001, une facturation de médicaments établie au cours de l'année 2000.

Dans un deuxième temps, ont été recherchés :

- Les remboursements à ces bénéficiaires de feuilles de soins comportant les codes de médicaments correspondant à l'une au moins des APCI,
- les prescripteurs libéraux de ces APCI et la date de chaque prescription,
- les pharmacies d'officine ayant délivré ces prescriptions d'APCI et la date de chaque délivrance.

Dans la suite de l'exposé, on appellera « patient » le bénéficiaire ayant présenté au remboursement une facturation de médicaments ; on appellera « prescription » d'APCI, un couple de codes CIP lié dans le SIAM à un prescripteur à une date donnée ; on appellera « délivrance » d'APCI, un couple de codes CIP, lié dans SIAM à un pharmacien d'officine à une date donnée de délivrance. Une même prescription peut correspondre à plusieurs délivrances.

¹ Le codage des médicaments ne concerne, à ce jour, ni les médicaments délivrés par les pharmacies hospitalières, ni les médicaments non remboursables.

Dans une approche pragmatique, compte tenu du mode de recueil de l'information sans retour à l'ordonnance ni contact avec les professionnels de santé concernés (Cf. 2.2), il a été décidé de faire porter l'étude sur un nombre restreint d'AFCI. Les AFCI retenues devaient répondre aux critères suivants :

- contre indication incontestable,
- effet indésirable induit grave,
- médicaments relevant essentiellement d'une pratique de ville,
- existence d'alternatives thérapeutiques.

Ces critères conduisaient à écarter :

- les associations dont le niveau de contre indication est en cours de réévaluation et/ou dont la prescription peut être envisagée avec un suivi clinique ou biologique adapté (diurétiques épargneurs de potassium associées entre eux ou avec des médicaments à teneur élevée en potassium, Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase (IMAO) et antidépresseurs sérotoninergiques...),
- les associations dont la contre indication est liée à un niveau de posologie (salicylés avec les antivitaminiques K, salicylés et méthotrexate...),
- les associations impliquant des médicaments destinés à des pathologies nécessitant une réévaluation périodique en milieu hospitalier et/ou dont la gravité et la complexité peuvent conduire un médecin à prendre un risque qu'il estime mesuré : cancers, infections à VIH, psychoses, insuffisance cardiaque grave...

Au total, onze AFCI ont été retenues, à savoir les associations de :

- Macrolides, à l'exception de la spiramycine, avec les dérivés de l'ergot de seigle : ergotamine, dihydroergotamine,
- Anticoagulants oraux avec le miconazole,
- Sulfamides hypoglycémisants avec le miconazole,
- Cyclines avec les rétinoïdes,
- Inhibiteurs de la Mono Amine Oxydase (IMAO) avec certains morphinomimétiques : péthidine, tramadol et dextrométorphane,
- Triptans avec les dérivées de l'ergot de seigle : ergotamine, dihydroergotamine, méthysergide,
- Cisapride avec les azolés : fluconazole, itraconazole, kétoconazole, miconazole,
- Cisapride avec les macrolides à l'exception de la spiramycine,
- Deux fibrates,
- Statines : atorvastatine, simvastatine, avec le kétoconazole,
- Lévodopa (L Dopa) et agonistes dopaminergiques, avec les neuroleptiques antiémétiques (alizapride, métoclopramide, métopimazine).

Pour chacune de ces AFCI, le mécanisme de l'interaction, le risque potentiel et les médicaments entrant dans le champ de l'étude, font l'objet d'une fiche descriptive en annexe 2.

En juin 2001, ces 11 AFCI correspondaient à 2 918 couples de codes CIP, dont la présence sur une même feuille de soins remboursée a été recherchée dans le SIAM, par requête informatique anonyme.

2.4. L'exploitation des données

La présentation des résultats a été organisée autour de 3 thèmes : les prescriptions et délivrances, les patients, les professionnels de santé. Les résultats sont présentés France entière et par région.

L'analyse est faite pour les 11 AFCI confondues, puis pour chacune des AFCI.

Les indicateurs produits visent à comparer les régions entre elles ou à apprécier la fréquence relative des AFCI :

- Pour les prescriptions et délivrances :
 - le nombre de délivrances comprenant au moins l'une des AFCI ciblées, rapporté au nombre total de délivrances de médicaments, afin d'en déduire la fréquence des délivrances d'AFCI, France entière et par région ; le nombre de délivrances pour chacune des AFCI,
 - le nombre de prescriptions correspondant aux délivrances d'AFCI dénombrées, afin d'en déduire la part des renouvellements d'ordonnance.

- Pour les patients :

le nombre et l'âge des patients concernés par les AFCI ciblées, rapporté au nombre de bénéficiaires ayant présenté au remboursement au moins une feuille de soins mentionnant un médicament, ce qui a permis de calculer la fréquence des bénéficiaires concernés par les AFCI France entière et par région ; la répartition des patients par tranche d'âge et par nature d'AFCI.

- Pour les professionnels de santé :
 - le nombre de prescripteurs toutes spécialités confondues (la liste des spécialités de prescripteurs figure en annexe 3), et le nombre de médecins généralistes ayant au moins une fois porté sur une ordonnance l'une des onze AFCI ciblées,
 - le nombre de pharmacies ayant délivré au moins une fois l'une des onze AFCI ciblées.

Ces différents effectifs ont été rapportés au nombre total de professionnels de santé répertoriés sur la période considérée², ce qui a permis de calculer la proportion de professionnels ayant prescrit ou délivré les AFCI ciblées.

3. RESULTATS

3.1. Les résultats pour les 11 AFCI confondues

3.1.1. La fréquence de la délivrance des AFCI ciblées

Sur près de 300 millions de délivrances de médicaments présentées au remboursement, **58 823 délivrances, soit 1,9 pour 10 000**, contenaient au moins l'une des 11 AFCI ciblées (tableau 1).

Cette fréquence était très variable d'une région à l'autre : les résultats extrêmes allaient de 1,2 délivrance pour 10 000 en Bretagne à 2,4 délivrances pour 10 000 en région Centre.

² Fichier national des professionnels de santé 2000 de la CNAMTS : 152 100 prescripteurs toutes spécialités confondues, 64 590 généralistes, 23 270 pharmacies

Tableau 1 : Délivrances de médicaments effectuées au cours de l'année 2000, et présentées au remboursement entre le 1^{er} janvier 2000 et le 30 septembre 2001. Résultats France entière et par région URCAM

Région URCAM	Délivrances de médicaments présentées au remboursement	Délivrances de médicaments comprenant au moins l'une des 11 AFCI ciblées	
	Effectifs	Effectifs	Fréquence pour 10 000
Centre	11 240 004	2 777	2,4
Bourgogne	7 371 697	1 710	2,3
Poitou-Charentes	7 869 006	1 795	2,3
Limousin	3 302 629	733	2,2
Auvergne	5 840 147	1 281	2,2
Ile-de-France	53 880 976	12 922	2,1
Picardie	10 184 707	2 233	2,1
Franche-Comté	5 613 126	1 203	2,1
Provence-Alpes-Côte d'Azur	25 471 131	5 311	2,1
Nord-Pas-de-Calais	25 061 862	5 139	2,0
Haute-Normandie	9 938 437	1 979	2,0
Alsace	9 782 896	1 946	1,9
Corse	1 085 554	217	1,9
Aquitaine	14 211 015	2 773	1,9
France	299 923 446	58 823	1,9
Champagne-Ardenne	6 730 954	1 281	1,9
Midi-Pyrénées	13 107 029	2 434	1,9
Lorraine	12 763 440	2 219	1,7
Languedoc-Roussillon	11 631 306	1 925	1,7
Basse-Normandie	6 580 987	1 002	1,5
Rhône-Alpes	24 448 326	3 714	1,5
Pays-de-la-Loire	14 889 881	2 320	1,5
Bretagne	12 952 741	1 614	1,2
Réunion*	2 777 126	203	n.c
Martinique*	1 609 453	57	n.c
Guadeloupe*	1 298 152	25	n.c
Guyane*	280 864	10	n.c

* La montée en charge du codage des médicaments a été plus tardive dans les départements d'outre-mer (DOM) qu'elle ne l'a été en métropole. Pour cette raison, bien que les données recueillies pour l'étude soient indiquées, aucun indicateur n'a été calculé.

Source : Onze associations médicamenteuses formellement contre-indiquées. Situation en 2000. CNAMTS, décembre 2002

A l'origine des 58 823 délivrances contenant au moins l'une des 11 AFCI ciblées, on trouvait **52 062 prescriptions différentes** : 6 761 délivrances correspondaient donc à des renouvellements de traitements, soit plus de 11 % des délivrances des onze AFCI ciblées.

3.1.2. Les patients auxquels ont été délivrées les onze AFCI ciblées

Les 58 823 délivrances comportant au moins l'un des onze AFCI étaient destinées à **38 402 patients différents**, soit 9 patients sur 10 000 ayant présenté au remboursement au moins une délivrance de médicaments sur la période de l'étude (tableau 2).

Un même patient a pu recevoir plusieurs fois une délivrance de médicaments comportant au moins l'une des onze AFCI ciblées.

D'une région à l'autre, la proportion de patients concernés est variable : de 6 bénéficiaires sur 10 000 en Bretagne à 12 bénéficiaires sur 10 000 en Nord-Pas-de-Calais et Limousin.

Tableau 2 : Patients bénéficiaires de délivrances de médicaments effectuées au cours de l'année 2000, et présentées au remboursement entre le 1^{er} janvier 2000 et le 30 septembre 2001.

Résultats France entière et par région URCAM

Région URCAM	Nombre de patients ayant reçu au moins une des onze AFCI ciblées	Fréquence des patients ayant reçu au moins une des onze AFCI ciblées, pour 10 000 patients ayant présenté au remboursement une délivrance de médicaments
Nord-Pas-de-Calais	3 794	12
Limousin	503	12
Provence-Alpes -Côte d'Azur	3 584	11
Picardie	1 543	11
Poitou-Charentes	1 148	11
Aquitaine	1 845	10
Midi-Pyrénées	1 702	10
Centre	1 677	10
Haute-Normandie	1 353	10
Alsace	1 288	10
Auvergne	825	10
Franche-Comté	775	10
Corse	155	10
FRANCE	38 402	9
Ile-de-France	7 810	9
Lorraine	1 441	9
Languedoc-Roussillon	1 389	9
Bourgogne	1 009	9
Champagne-Ardenne	820	9
Basse-Normandie	638	7
Rhône-Alpes	2 377	6
Pays-de-la-Loire	1 424	6
Bretagne	1 027	6
Réunion*	187	n.c
Martinique*	54	n.c
Guadeloupe*	25	n.c
Guyane*	9	n.c

* La montée en charge du codage des médicaments a été plus tardive dans les départements d'outre-mer (DOM) qu'elle ne l'a été en métropole. Pour cette raison, bien que les données recueillies pour l'étude soient indiquées, aucun indicateur n'a été calculé.

Source : 11 Associations médicamenteuses formellement contre-indiquées. Situation en 2000. CNAMTS, décembre 2002.

3.1.3. Les professionnels de santé ayant prescrit ou délivré les 11 AFCI ciblées

- **La prescription des AFCI**

Les prescripteurs, toutes spécialités confondues - médecins généralistes inclus)

Toutes spécialités confondues, **22 744 prescripteurs, soit 15,0 % parmi les 152 100 prescripteurs répertoriés²**, ont prescrit au moins une fois l'une des 11 AFCI ciblées.

Les médecins généralistes

Les médecins généralistes ont été 20 110, soit 31,1 % des 64 590 médecins généralistes répertoriés², à prescrire au moins une fois l'une des onze AFCI ciblées.

Les médecins généralistes représentent 88 % des prescripteurs d'au moins une fois l'une des onze AFCI ciblées.

Si l'on exclut les médecins généralistes, 2 634 prescripteurs appartenant aux autres spécialités, sur les 87 510 répertoriés (3,0 %), ont prescrit au moins une fois l'une des onze AFCI ciblées.

- **La délivrance des AFCI**

Les pharmacies dans lesquelles ont été effectuées au moins une délivrance de l'une au moins des onze AFCI ciblées étaient 16 853, soit 72,4 % des 23 270 pharmacies répertoriées² en 2000.

3.2. Les résultats pour chacune des 11 AFCI ciblées

Pour chacune des onze AFCI ciblées ont été étudiés :

- le nombre de prescriptions et le nombre de délivrances (tableau 3) ;
- les effectifs de patients concernés et leur répartition par tranche d'âge (tableau 4) ;
- les effectifs et les proportions de professionnels de santé les ayant prescrites ou délivrées (tableau 5).

²Source : Fichier national des professionnels de santé 2000, CNAMTS : 152 100 prescripteurs toutes spécialités confondues, 64 590 généralistes, 23 270 pharmacies d'officine.

Tableau 3 : Répartition des 11 AFCI ciblées, identifiées dans les délivrances de médicaments réalisées au cours de l'année 2000, et présentées au remboursement entre le 1^{er} janvier 2000 et le 30 septembre 2001

Nature de l'association	Nombre de prescriptions comprenant au moins l'une des 11 AFCI ciblées	Nombre de délivrances comprenant au moins l'une des 11 AFCI ciblées
Triptans/dérivés de l'ergot de seigle	21 299	25 836
Lévodopa et agonistes dopaminergiques/neuroleptiques antiémétiques	7 979	8 994
Macrolides/dérivés de l'ergot de seigle	7 022	7 045
Cisapride/macrolides	6 446	6 507
Cisapride/azolés	2 469	2 523
IMAO/Morphinomimétiques	1 893	2 194
Deux fibrates ensemble	1 639	2 231
Sulfamides hypoglycémiants/miconazole	1 278	1 337
Cyclines/rétinoïdes	1 102	1 157
Statines/kétoconazole	458	512
Anticoagulants oraux/miconazole	477	487
Total pour les 11 AFCI ciblées	52 062	58 823

Source : 11 Associations médicamenteuses formellement contre-indiquées. Situation en 2000.
CNAMTS, décembre 2002

L'AFCI identifiée le plus grand nombre de fois est l'association de triptans à des dérivés de l'ergot de seigle.

Tableau 4: Effectifs et répartition par tranches d'âge des patients ayant présenté au remboursement entre le 1^{er} janvier 2000 et le 30 septembre 2001, une délivrance de médicament réalisée au cours de l'année 2000, et comportant l'une des 11 AFCI ciblées

Nature de l'association	Nombre de patients concernés	Répartition des patients par tranches d'âges (en %)					
		0-19 ans	20-39 ans	40-64 ans	65-74 ans	75 ans et +	Total
Triptans/Dérivés de l'ergot de seigle	15 522	3,8	39,2	52,7	3,6	0,7	100,0
Macrolides/Dérivés de l'ergot de seigle	6 531	8,7	33,5	46,0	8,7	3,2	100,0
Cisapride/macrolides	5 806	38,6	12,5	28,9	11,9	8,0	100,0
Lévodopa et agonistes dopaminergiques/Neuroleptiques antiémétiques	4 653	0,8	15,5	18,2	21,7	43,8	100,0
Cisapride/Azolés	2 128	43,6	8,5	23,9	11,3	12,8	100,0
Sulfamides hypoglycémiants/Miconazole	1 106	0,2	1,9	40,1	30,0	27,8	100,0
Cyclines/Rétinoïdes	753	40,9	42,2	14,2	1,6	1,1	100,0
Deux fibrates ensemble	751	0,1	2,9	47,7	31,4	17,8	100,0
IMAO/Morphinomimétiques	738	0,1	2,7	33,1	24,7	39,4	100,0
Anticoagulants oraux/Miconazole	419	0,0	2,6	26,0	32,0	39,4	100,0
Statines/Kétoconazole	360	0,6	5,3	62,8	22,2	9,2	100,0
Toutes AFCI ciblées confondues	38 387 *	12,1	26,6	40,5	10,4	10,4	100,0

* Un même patient a pu être concerné par plusieurs des 11 AFCI ciblées pour l'étude. De ce fait, le total indiqué pour les 11 AFCI est inférieur à la somme des patients indiqués pour chaque nature d'AFCI.

Source : 11 Associations médicamenteuses formellement contre-indiquées. Situation en 2000.
CNAMTS, décembre 2002

La répartition des patients par tranche d'âge est très différente d'une AFCI à l'autre (la prévalence des pathologies traitées varie également en fonction de l'âge).

Tableau 5 : Effectifs et proportions de professionnels de santé ayant prescrit ou délivré les onze AFCI ciblées, identifiées dans les délivrances de médicaments effectuées au cours de l'année 2000, et présentées au remboursement entre le 1^{er} janvier 2000 et le 30 septembre 2001

Nature de l'association	Les professionnels de santé concernés au sein de leur communauté					
	Toutes spécialités confondues (généralistes inclus)		Généralistes seuls		Pharmacies	
	Nombre	%*	Nombre	%*	Nombre	%*
Triptans/Dérivés de l'ergot de seigle	10 550	6,9 %	9 456	14,6 %	10 453	44,9 %
Macrolides/Dérivés de l'ergot de seigle	5 477	3,6 %	5 327	8,2 %	5 387	23,1 %
Cisapride/macrolides	4 608	3,0 %	4 033	6,2 %	4 844	20,8 %
Lévodopa et agonistes dopaminergiques/ Neuroleptiques antiémétiques	4 039	2,7 %	3 819	5,9 %	4 092	17,6 %
Cisapride/Azolés	1 697	1,1 %	1 372	2,1 %	1 998	8,6 %
Sulfamides hypoglycémisants/Miconazole	1 014	0,7 %	997	1,5 %	1 051	4,5 %
IMAO/Morphinomimétiques	682	0,4 %	645	1,0 %	768	3,3 %
Cyclines/Rétinoïdes	632	0,4 %	298	0,5 %	854	3,7 %
Deux fibrates ensemble	637	0,4 %	583	0,9 %	765	3,3 %
Anticoagulants oraux/Miconazole	380	0,2 %	373	0,6 %	415	1,8 %
Statines/Kétoconazole	318	0,2 %	301	0,5 %	363	1,6 %

Note de lecture : On comprendra par exemple, qu'en France, 44,9% des pharmacies ont délivré l'association "Triptans/dérivés de l'ergot de seigle" au moins une fois en 2000.

*Effectifs rapportés à l'ensemble des professionnels de santé correspondants exerçant en France : 152 100 prescripteurs toutes spécialités confondues, 64 590 généralistes, 23 270 pharmacies (Source : Fichier national des professionnels de santé 2000, CNAMTS).

Source : 11 Associations médicamenteuses formellement contre-indiquées. Situation en 2000. CNAMTS, décembre 2002

Quelle que soit l'AFCI, la proportion des médecins généralistes prescripteurs est plus forte que la proportion des professionnels de santé prescripteurs, toutes spécialités confondues.

▪ **Triptans et dérivés de l'ergot de seigle**

Cette association a été délivrée 25 836 fois à 15 522 patients différents. A l'origine de ces délivrances, 21 299 prescriptions ont été identifiées. Certains patients ont reçu plusieurs délivrances de l'AFCI triptans et dérivés de l'ergot de seigle au cours de l'année 2000 (1,7 délivrance par patient en moyenne).

La majorité des patients appartenait à la classe d'âge 40 – 64 ans, plus de 90 % avaient entre 20 et 64 ans.

La délivrance de cette AFCI a été identifiée au moins une fois dans les délivrances, effectuées au cours de l'année 2000, de 44,9 % des pharmacies d'officine.

Les prescripteurs qui étaient à l'origine des délivrances identifiées représentaient 6,9 % des prescripteurs toutes spécialités confondues – médecins généralistes compris – et 14,6 % des médecins généralistes.

- ***L Dopa ou agonistes dopaminergiques, et neuroleptiques antiémétiques (alizapride, métoclopramine, métopimazine)***

Cette association a été délivrée 8 994 fois, à 4 653 patients différents. A l'origine de ces délivrances, 7 979 prescriptions ont été identifiées.

Certains patients ont reçu plusieurs délivrances de cette AFCI au cours de l'année 2000 (environ 2 délivrances par patient en moyenne).

Les patients étaient âgés de 65 ans et plus, dans 65,5 % des cas.

La délivrance de cette AFCI a été identifiée au moins une fois dans les délivrances, effectuées au cours de l'année 2000, de 17,6 % des pharmacies d'officine.

Les prescripteurs qui étaient à l'origine des délivrances identifiées représentaient 2,7 % des prescripteurs toutes spécialités confondues -médecins généralistes compris- ; et 5,9 % des médecins généralistes.

- ***Macrolides (à l'exception de la spiramycine) et dérivés de l'ergot de seigle***

Cette association a été délivrée 7 045 fois, à 6 531 patients différents. A l'origine de ces délivrances, 7 022 prescriptions ont été identifiées.

Les cas de délivrances répétitives de cette AFCI à un même patient au cours de l'année 2000 étaient peu nombreux (1,1 délivrance par patient en moyenne).

Les patients avaient, pour 79,5 % d'entre eux, entre 20 et 64 ans.

La délivrance de cette AFCI a été identifiée au moins une fois dans les délivrances, effectuées au cours de l'année 2000, de 23,1 % des pharmacies d'officine.

Les prescripteurs qui étaient à l'origine des délivrances identifiées représentaient 3,6 % des prescripteurs toutes spécialités confondues -médecins généralistes compris- ; et 8,2 % des médecins généralistes.

- ***Cisapride et macrolides***

Cette association a été délivrée 6 507 fois, à 5 806 patients différents. A l'origine de ces délivrances, 6 446 prescriptions ont été identifiées.

Les cas de délivrances répétitives de cette AFCI à un même patient au cours de l'année 2000 étaient peu nombreux (1,1 délivrance par patient en moyenne).

Les patients avaient, pour 38,6 % d'entre eux, moins de 20 ans.

La délivrance de cette AFCI a été identifiée au moins une fois dans les délivrances, effectuées au cours de l'année 2000, de 20,8 % des pharmacies d'officine.

Les prescripteurs qui étaient à l'origine des délivrances identifiées représentaient 3,0 % des prescripteurs toutes spécialités confondues -médecins généralistes compris- ; et 6,2 % des médecins généralistes.

- ***Cisapride et azolés***

Cette association a été délivrée 2 523 fois, à 2 128 patients différents. A l'origine de ces délivrances, 2 469 prescriptions ont été identifiées.

Les cas de délivrances répétitives de cette AFCI à un même patient au cours de l'année 2000 étaient peu nombreux (1,2 délivrance par patient en moyenne).

Les patients avaient moins de 20 ans dans 43,6 % des cas.

La délivrance de cette AFCI a été identifiée au moins une fois dans les délivrances, effectuées au cours de l'année 2000, de 8,6 % des pharmacies d'officine.

Les prescripteurs qui étaient à l'origine des délivrances identifiées représentaient 1,1 % des prescripteurs toutes spécialités confondues -médecins généralistes compris - ; et 2,1 % des médecins généralistes.

- ***IMAO et morphinomimétiques (tramadol, péthidine, dextrométorphan)***

Cette association a été délivrée 2 194 fois, à 738 patients différents. A l'origine de ces délivrances, 1 893 prescriptions ont été identifiées.

Certains patients ont reçu plusieurs délivrances de cette AFCI au cours de l'année 2000 (environ 3 délivrances par patient en moyenne).

Les patients avaient 75 ans ou plus dans 39,4 % des cas. Plus de 97 % d'entre eux avaient 40 ans ou plus.

La délivrance de cette AFCI a été identifiée au moins une fois dans les délivrances, effectuées au cours de l'année 2000, de 3,3 % des pharmacies d'officine.

Les prescripteurs qui étaient à l'origine des délivrances identifiées représentaient 0,4 % des prescripteurs toutes spécialités confondues -médecins généralistes compris - ; et 1,0 % des médecins généralistes.

- ***Deux fibrates ensemble***

Cette association a été délivrée 2 231 fois, à 751 patients différents. A l'origine de ces délivrances 1 639 prescriptions ont été identifiées.

Certains patients avaient reçu plusieurs délivrances de cette AFCI au cours de l'année 2000 (environ 3 délivrances par patient en moyenne).

La tranche d'âge dominante était celle des 40 – 64 ans, avec 47,7 % des patients ; 31,4 % d'entre eux avaient entre 65 et 74 ans ; 17,8 % avaient 75 ans ou plus.

La délivrance de cette AFCI a été identifiée au moins une fois dans les délivrances, effectuées au cours de l'année 2000, de 3,3 % des pharmacies d'officine.

Les prescripteurs qui étaient à l'origine des délivrances identifiées représentaient 0,4 % des prescripteurs toutes spécialités confondues -médecins généralistes compris - ; et 0,9 % des médecins généralistes.

- ***Sulfamides hypoglycémiants et miconazole***

Cette association a été délivrée 1 337 fois, à 1 106 patients différents. A l'origine de ces délivrances 1 278 prescriptions ont été identifiées.

Les cas de délivrances répétitives de cette AFCI à un même patient au cours de l'année 2000 étaient peu nombreux (1,2 délivrance par patient en moyenne).

La tranche d'âge dominante était celle des 40 – 64 ans, avec 40,1 % des patients ; 97,9 % des patients avaient 40 ans ou plus.

La délivrance de cette AFCI a été identifiée au moins une fois dans les délivrances, effectuées au cours de l'année 2000, de 4,5 % des pharmacies d'officine.

Les prescripteurs qui étaient à l'origine des délivrances identifiées représentaient 0,7 % des prescripteurs toutes spécialités confondues -médecins généralistes compris - ; et 1,5 % des médecins généralistes.

- **Cyclines et rétinoïdes**

Cette association a été délivrée 1 157 fois, à 753 patients différents. A l'origine de ces délivrances 1 102 prescriptions ont été identifiées.

Certains patients avaient reçu plusieurs délivrances de cette APCI au cours de l'année 2000 (1,5 délivrance par patient en moyenne).

Les patients concernés avaient, pour 83,1 % d'entre eux, moins de 40 ans.

La délivrance de cette APCI a été identifiée au moins une fois dans les délivrances, effectuées au cours de l'année 2000, de 3,7 % des pharmacies d'officine.

Les prescripteurs qui étaient à l'origine des délivrances identifiées représentaient 0,4 % des prescripteurs toutes spécialités confondues -médecins généralistes compris- ; et 0,5 % des médecins généralistes.

- **Statines et kétoconazole**

Cette association a été délivrée 512 fois, à 360 patients différents. A l'origine de ces délivrances, 458 prescriptions ont été identifiées.

Certains patients avaient reçu plusieurs délivrances de cette APCI au cours de l'année 2000 (1,4 délivrance par patient en moyenne).

La tranche d'âge 40 – 64 ans incluait 62,8 % des patients.

La délivrance de cette APCI a été identifiée au moins une fois dans les délivrances, effectuées au cours de l'année 2000, de 1,6 % des pharmacies d'officine.

Les prescripteurs qui étaient à l'origine des délivrances identifiées représentaient 0,2 % des prescripteurs toutes spécialités confondues -médecins généralistes compris- ; et 0,5 % des médecins généralistes.

- **Anticoagulants oraux et miconazole**

Cette association a été délivrée 487 fois, à 419 patients différents. A l'origine de ces délivrances 477 prescriptions ont été identifiées.

Les cas de délivrances répétitives de cette APCI à un même patient au cours de l'année 2000 étaient peu nombreux (1,2 délivrance par patient en moyenne).

La tranche d'âge dominante était celle des 75 ans et plus, avec 39,4 % des patients ; 97,4 % des patients ont 40 ans ou plus.

La délivrance de cette APCI a été identifiée au moins une fois dans les délivrances, effectuées au cours de l'année 2000, de 1,8 % des pharmacies d'officine.

Les prescripteurs qui étaient à l'origine des délivrances identifiées représentaient 0,2 % des prescripteurs toutes spécialités confondues -médecins généralistes compris- ; de 0,6 % des généralistes.

4. DISCUSSION

4.1. Les choix méthodologiques de l'étude

- ***L'étude repose sur l'exploitation du codage des médicaments dans la base de données de remboursement de l'assurance maladie***

L'étude repose sur l'analyse exhaustive sur la période de l'étude, des bases de données de remboursement du régime général.

Cette analyse a permis, grâce au codage des médicaments, d'identifier au sein d'une même facturation de médicaments remboursables, effectuée par une pharmacie d'officine, les médicaments dont l'association est formellement contre-indiquée.

Le taux de codage des médicaments remboursables délivrés par les pharmacies d'officine est important même s'il n'est pas totalement exhaustif : dans le SIAM, plus de 90 % des remboursements de médicaments effectués par les caisses primaires du régime général en 2000 et en métropole étaient accompagnés d'un codage. Le développement du codage dans les départements d'outre-mer s'est effectué plus lentement : pour ces départements, il a été retenu de ne calculer aucun indicateur sur la base des informations recueillies en 2000.

Les médicaments non remboursables ont échappé à l'analyse. Il en est de même pour les médicaments délivrés par les pharmacies hospitalières pour lesquels les bases de données de remboursement ne comportent pas de codage, de même que pour les médicaments délivrés mais non présentés au remboursement, qu'ils soient prescrits ou relèvent de l'automédication.

La recherche d'AFCl n'a pas été effectuée entre médicaments figurant dans des facturations différentes et destinés à un même patient.

Par ailleurs, l'approche utilisée dans cette étude ne permet pas de décrire l'exacte réalité de la prescription : les médicaments prescrits ont pu ne pas être tous délivrés et échapper à notre analyse. A contrario, on peut également envisager que dans quelques cas des médicaments non prescrits aient été présentés au remboursement, à la suite d'une erreur de facturation ou de délivrance.

En l'absence d'examen de l'ordonnance papier, il est impossible de préjuger des conseils que le prescripteur a pu rédiger à l'attention du patient, accompagnés ou non de conseils oraux donnés par le prescripteur et/ou le pharmacien, afin d'éviter la prise concomitante de plusieurs médicaments dont l'association est contre-indiquée.

La méthode utilisée identifie des situations de danger potentiel pour les patients dont les remboursements de médicaments comprennent une ou plusieurs AFCl.

- ***L'étude identifie une partie des associations formellement contre indiquées***

L'étude ne recense pas de manière exhaustive l'ensemble des associations contre indiquées : l'option prise est de donner un état des pratiques des médecins et des pharmaciens au cours de l'année 2000, pour 11 AFCl choisies pour leur caractère incontestable, et le plus souvent évitables du fait d'alternatives possibles dans la nature ou la conduite du traitement (se reporter aux fiches descriptives des AFCl en annexe 2).

Ces 11 AFCI figurent parmi les associations les plus fréquemment identifiées dans des études régionales effectuées par l'assurance maladie [1,2,3].

- ***Seules les données du régime général stricto sensu sont prises en compte***

Par recours aux données du SIAM, seules les données de liquidation relevant du régime général de l'assurance maladie, *stricto sensu*, (c'est-à-dire sections locales mutualistes exclues), ont été exploitées : ce dernier couvre 70,7 % de la population résidente protégée³.

4.2. La place de l'étude

D'où qu'elles proviennent, les données existantes sur la iatrogénie médicamenteuse ne permettent pas d'avoir une connaissance globale du phénomène.

Le système national de pharmacovigilance [4,5,6] repose sur la notification des effets indésirables graves par les professionnels de santé. De ce champ particulier et de l'existence d'une sous notification [7,8], il résulte que le recensement des signalements ne donne pas une vue exhaustive des effets iatrogènes des médicaments.

Dans deux études menées par le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance, le taux de prévalence des effets indésirables médicamenteux chez les malades hospitalisés a été estimé à 10,3 % [9] et le taux d'incidence des hospitalisations pour accident iatrogénique grave à 3,2 % [10].

Une enquête réalisée en Poitou-Charentes [11] par le centre régional de pharmacovigilance et l'assurance maladie montre que 12,5 % des patients de plus de 70 ans admis dans les services d'accueil des urgences des hôpitaux publics de la région, avaient présenté un effet indésirable médicamenteux grave. Dans 20 % de ces cas, le motif de l'hospitalisation pouvait être imputé directement à une prise médicamenteuse comportant une contre indication ou une association déconseillée.

Une étude [12] a analysé pendant une année les prises médicamenteuses des malades admis pour une pathologie aiguë dans le service de gériatrie d'un hôpital universitaire : sur les 894 malades (89,4 %) qui prenaient au moins deux médicaments, 538 (60,2 %) étaient exposées à 1087 interactions potentielles (1 à 10 interactions par malade). Des effets cliniques ou biologiques avaient été observés chez 130 patients (14,5 % des patients prenant 2 médicaments ou plus).

Ces études montrent la gravité potentielle de la iatrogénie médicamenteuse, mais n'appréhendent pas la part des effets indésirables qui s'expriment en milieu ambulatoire et qui ne conduisent pas à une hospitalisation.

Sur ce champ ambulatoire, le professeur Queneau, chargé en 1998 par les pouvoirs publics d'une mission sur la iatrogénie médicamenteuse et sa prévention, soulignait dans son rapport [13] combien les connaissances étaient pauvres sur le champ ambulatoire.

Grâce à l'analyse des données de remboursement, qui comportent le codage des médicaments délivrés en officine de ville, l'Assurance Maladie apporte un éclairage particulier dans le domaine de la iatrogénie en général [1] et des associations médicamenteuses potentiellement dangereuses en particulier.

³Source : La population protégée par les régimes de sécurité sociale au 31 décembre 1999. Dossier études et statistiques n°48 . CNAMTS, mai 2001.

Dans une étude menée au premier trimestre de l'année 1999, l'URCAM du Nord Pas de Calais [2], avait recherché toutes les AFCI qualifiées de « sans réserves de prescriptions » (quelques AFCI sont libellées avec une « réserve » : niveau de posologie...). L'URCAM de Rhône Alpes [3] a travaillé sur une période allant de mai 1998 à avril 1999, sur 13 AFCI considérées comme incontestables par le centre régional de pharmacovigilance. Les principales AFCI rencontrées sont similaires dans les deux études. La présente étude est ciblée sur onze AFCI, sélectionnées pour le caractère incontestable que leur reconnaissent des experts du réseau de pharmacovigilance, et pour la fréquence avec laquelle elles ont été identifiées dans des études régionales précédemment menées par l'assurance maladie. Elle est la première à apporter des données nationales et par région, à partir de l'analyse des données de remboursement.

4.3. La nature des risques potentiels et les circonstances dans lesquelles ils peuvent survenir

4.3.1. L'importance relative des onze AFCI ciblées

La fréquence des délivrances comportant au moins l'une des 11 AFCI est faible : 1,9 délivrance pour 10 000, concernant 9 bénéficiaires pour 10 000 ayant présenté au remboursement des médicaments.

Elle correspond toutefois, en valeur absolue, à 38 402 patients qui ont reçu 58 823 fois une association médicamenteuse formellement contre indiquée au cours de l'année 2000.

Les onze AFCI retenues diffèrent à la fois par la fréquence avec laquelle elles ont été retrouvées (cinq d'entre elles représentent plus de 85 % des AFCI identifiées), et par la nature de la démarche thérapeutique qui peut aboutir à leur prescription.

Elles peuvent être rattachées à trois situations de prescription : certaines correspondent à l'association de médicaments destinés au traitement d'une même pathologie ; d'autres à l'association du traitement d'une pathologie chronique à un traitement anti-infectieux ; les dernières correspondent à l'association du traitement d'une pathologie chronique à un traitement symptomatique.

- **L'association de médicaments destinés au traitement d'une même pathologie**

Le traitement de la migraine par des triptans et des dérivés de l'ergot de seigle

La prise trop rapprochée de triptans et de dérivés de l'ergot de seigle est contre-indiquée car elle expose à un risque d'hypertension et de vasoconstriction artérielles.

Les délais à respecter entre les prises, diffèrent suivant le sens de l'association : vingt quatre heures après la dernière prise de dérivés de l'ergot de seigle avant de prendre un triptan ; six heures après la dernière prise de triptan avant de prendre un dérivé de l'ergot de seigle (le naratriptan fait exception à la règle : un délai minimum de 24 heures est recommandé avant la prise de dérivés de l'ergot de seigle).

L'association d'un triptan à un dérivé de l'ergot de seigle est l'association la plus fréquemment identifiée parmi les 11 AFCI ciblées.

Dans l'étude réalisée par l'URCAM Rhône Alpes [3] sur la période mai 1998 - avril 1999, cette AFCI concernait encore peu de patients ; elle était déjà au 2^{ème} rang des associations contre-indiquées sans réserves retrouvées par l'URCAM Nord Pas de Calais [2] au 1^{er} trimestre 1999.

La fréquence de cette AFCI en 2000 doit être mise en perspective avec le développement de la classe des triptans.

Jusqu'en 1998, l'Imiject[®] était le seul triptan remboursable. Il a le statut de médicament d'exception dans la seule indication « algie vasculaire de la face ». Depuis 1998, de nouvelles spécialités, sous formes orales ou nasales, ont été régulièrement inscrites au remboursement, dans l'indication « traitement de la crise de migraine ».

Globalement, les volumes remboursés de triptans ont progressé d'un tiers entre 1999 et 2000 [14]. De nouvelles molécules continuent à être régulièrement commercialisées depuis.

Les dérivés de l'ergot de seigle sont des médicaments plus anciens. Aucune molécule nouvelle n'est apparue depuis longtemps mais cette classe a été rajeunie par l'apparition de formes nasales. On y trouve des médicaments constituant un traitement de fond de la migraine et des médicaments de la crise, même si la migraine n'est pas l'indication unique pour certains de ces produits.

Dans le traitement de fond de la migraine, la Commission de la Transparence a jugé que le service médical rendu par les dérivés de l'ergot de seigle est faible dans le traitement de fond de la migraine, et qu'il est modéré dans le traitement de la crise ; le service médical rendu par les triptans a été jugé important [15].

Dans ses avis [16], cette commission ne précise pas de stratégie globale de prise en charge de la migraine, et n'indique pas les situations dans lesquelles il est nécessaire de recourir à l'association de ces 2 classes thérapeutiques.

Face à la multiplication des spécialités disponibles, une réflexion d'experts sur ce point semble nécessaire.

L'importance de la souffrance provoquée par la crise de migraine peut favoriser la prise compulsive de médicaments. La présence sur une même ordonnance de deux médicaments dont la prise trop rapprochée entraîne un risque iatrogénique nécessite une parfaite compréhension du schéma thérapeutique par le patient.

Cette étude ne permet pas de connaître l'accompagnement dont a bénéficié le patient. Prescripteurs et pharmaciens doivent s'attacher à fournir toutes les explications nécessaires. La remise d'un document écrit reprenant les conseils formulés semble être l'un des moyens les mieux adaptés à la prévention du risque.

Le traitement de l'acné et l'association d'une cycline à un rétinoïde.

Deux rétinoïdes sont commercialisés en France : le Soriatane[®] (acitrétine), indiqué dans les troubles graves de la kératinisation, qui donne lieu à des prescriptions peu nombreuses, et le Roaccutane[®] (isotrétinoïne), indiqué dans le traitement de l'acné sévère ou de l'acné ayant résisté à un traitement antibiotique associé à un traitement local pendant au moins trois mois, dont la prescription est beaucoup plus fréquente [14].

Les cyclines font partie des antibiotiques indiqués dans le traitement de l'acné.

Il est nécessaire de ne prescrire le rétinoïde qu'après arrêt strict du traitement par cycline, car l'association expose à un risque d'hypertension intracrânienne.

Débuter ou renouveler un traitement par Roaccutane[®] chez une femme en âge de procréer nécessite, du fait d'un risque tératogène, la mise en œuvre d'un ensemble de précautions, parmi lesquelles l'évaluation de la compréhension du risque par la patiente, et la signature par cette dernière d'un accord de contraception et de soins.

Le prescripteur doit confirmer par écrit sur son ordonnance que toutes les précautions exigées par l'AMM sont prises.

Ces exigences semblent imposer d'elles même que chez les femmes en âge de procréer, le traitement par isotrétinoïne fasse l'objet d'une prescription à part, complètement dissociée de celle du traitement antérieur par cycline.

Si les exigences sont moins fortes pour les hommes, le constat par le médecin de l'échec du traitement par cycline et la prescription du Roaccutane[®] seul, en relais, semble être la logique.

Le mode de recueil de l'information dans cette étude ne permet pas d'appréhender l'objectif thérapeutique de la prescription concomitante d'une cycline et d'un rétinoïde. Si certaines situations la justifiait, tous les conseils nécessaires devraient être donnés au patient.

Contrairement à l'association des triptans et des dérivés de l'ergot de seigle, les AMM ne prévoient pas la possibilité d'une prise à distance d'une molécule puis de l'autre. Les deux traitements sont à mettre en œuvre en relais strict.

Le traitement des dyslipidémies par l'association de deux fibrates

Parmi les effets indésirables des fibrates, figurent les risques d'accidents musculaires dont les plus graves sont les rhabdomyolyses.

L'association de deux fibrates, illogique sur le plan thérapeutique, renforce ce risque et est contre indiquée. Cette contre-indication est explicitement reprise dans les recommandations sur la prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique publiées par l'AFSSAPS [17].

▪ **L'association du traitement d'une pathologie chronique et d'un traitement anti-infectieux**

Parmi les onze AFCl ciblées, six associations impliquent des antifongiques azolés ou des antibiotiques de la famille des macrolides :

Les associations d'anti-infectieux au cisapride

Le cisapride est une molécule qui du fait de ses effets indésirables cardiaques, majorés par de nombreuses interactions médicamenteuses, fait l'objet d'une surveillance depuis plusieurs années. L'association du cisapride aux macrolides ou aux azolés est contre indiquée car elle renforce le risque de torsades de pointes.

En France, des modifications du libellé de l'AMM du cisapride sont intervenues à plusieurs reprises, accompagnées des lettres d'informations aux professionnels de santé diffusées sous la responsabilité de l'AFSSAPS (1995, 1996, 1997). Une restriction des indications thérapeutiques est intervenue au cours de l'année 2000, accompagnée d'une nouvelle information des professionnels de santé [18]. Enfin, une réévaluation du rapport bénéfice/risques menée au niveau européen a conduit, à compter de septembre 2002, à en restreindre encore l'utilisation [19]. Les indications ont été limitées à la gastroparésie chronique de l'adulte et au reflux gastro-œsophagien de l'enfant, dûment prouvés, en cas d'échec des autres thérapeutiques. La prescription initiale de ce médicament est réservée à des spécialistes hospitaliers ; son renouvellement est réservé à des spécialistes, libéraux ou hospitaliers.

Pour le régime général, en 2000, malgré les informations successives dont avaient déjà bénéficié les professionnels de santé, les deux APCI impliquant le cisapride ont été identifiées dans 8 915 prescriptions et 9 030 délivrances remboursées. Près de 8 000 patients étaient concernés.

Les anti-infectieux majorant l'effet thérapeutique ou les effets indésirables du traitement d'une pathologie chronique

Parmi ces associations, la plus fréquemment identifiée a été l'association des macrolides à des dérivés de l'ergot de seigle, qui expose à un risque d'ergotisme et qui a été délivrée à 6 500 patients.

L'association du miconazole à des anticoagulants oraux entraîne un risque hémorragique, et son association aux antidiabétiques oraux entraîne un risque d'hypoglycémie.

L'association du kétoconazole aux statines majore le risque de rhabdomyolyse. Ces trois dernières APCI ont été moins fréquemment identifiées.

Les anti-infectieux sont nombreux. Dans la plupart des situations, il existe une alternative thérapeutique qui permet de ne pas exposer le patient aux risques générés par une APCI.

La vigilance nécessaire lors de l'adjonction d'un traitement anti-infectieux à un traitement chronique

Ces différentes APCI impliquent des anti-infectieux, s'ajoutant à un traitement chronique comportant des médicaments avec lesquels les risques d'interactions sont nombreux.

La difficulté pour les prescripteurs, comme pour les pharmaciens, est d'être en permanence vigilants.

La consultation systématique des libellés d'AMM sur support papier ne semble pas correspondre aux conditions actuelles d'exercice de la médecine et de la pharmacie. De même, la diffusion répétée d'informations sur les risques liés au cisapride n'a pas été complètement efficace.

La généralisation des logiciels d'aide à la prescription et à la dispensation devraient permettre de limiter, notamment dans ces situations, le risque iatrogénique.

Cette étude ne prend en compte que les médicaments facturés sur une même feuille de soins. Le traitement chronique habituel du patient et le traitement anti-infectieux souvent destiné au traitement d'une pathologie aiguë intercurrente, peuvent également figurer sur deux ordonnances différentes.

La recherche des associations contre-indiquées devrait inclure un historique des prescriptions réalisées pour un même patient, afin de rechercher les interactions possibles entre médicaments figurant sur des ordonnances différentes.

Cela implique la constitution d'un dossier patient par le médecin.

La constitution d'un dossier patient par le pharmacien présente l'intérêt de regrouper les médicaments issus de prescriptions de médecins différents, même s'il ne faut pas méconnaître qu'un même patient pouvant fréquenter plusieurs pharmacies, l'exhaustivité du recueil n'est pas toujours atteinte.

- **L'association du traitement de fond d'une pathologie chronique et d'un traitement symptomatique**

L'association de la L Dopa et des agonistes dopaminergiques, aux neuroleptiques antiémétiques (alizapride, métoclopramine, métopimazine)

La L Dopa est indiquée dans le traitement de la maladie de Parkinson. Il s'agit également de la principale indication des agonistes dopaminergiques. La symptomatologie de cette maladie correspond à la triade extrapyramidale : tremblement de repos, hypertonie, akinésie.

Parmi les effets indésirables fréquents de ces traitements de la maladie de Parkinson, notamment en début de traitement, figurent les nausées et les vomissements.

Les neuroleptiques peuvent engendrer un syndrome extrapyramidal, qui s'ajoute à la symptomatologie due à la maladie de Parkinson. D'autre part, ils diminuent l'activité des anti-parkinsoniens par un phénomène d'antagonisme, en bloquant les récepteurs des agonistes dopaminergiques.

C'est un effet de classe, qui concerne la plupart des neuroleptiques.

Début 1999, l'association avec les neuroleptiques antipsychotiques, initialement contre indiquée, a été réévaluée et classée en association déconseillée, du fait des difficultés de traitement des troubles psychiques dont souffrent certains parkinsoniens à un stade avancé de leur maladie.

Dans le même temps, la contre indication absolue de l'association aux neuroleptiques anti-émétiques, à visée symptomatique, été confirmée.

La conférence de consensus de mars 2000 relative à la maladie de Parkinson [20] mentionne qu'en présence de dyskinésies, il faut avant tout réajustement thérapeutique, envisager la responsabilité de médicaments susceptibles de les aggraver. Les neuroleptiques cachés ou atypiques, auxquels appartiennent ces antiémétiques, sont notamment cités.

Il existe des alternatives, comme le dompéridone (Motilium[®], Pérydis[®]), dont les effets extrapyramidaux sont minimes.

Cette AFCI était la deuxième en fréquence parmi les onze AFCI recherchées.

L'association d'IMAO et morphinomimétiques (tramadol, péthidine, dextrométorphane)

Cette association peut entraîner l'apparition d'un syndrome sérotoninergique, qui se caractérise par un ensemble de symptômes psychiques, moteurs (tremblements, rigidité...), végétatifs et digestifs, apparaissant de manière simultanée ou séquentielle.

Les principales indications des IMAO sont le traitement des états dépressifs (IMAO A) et le traitement de la maladie de Parkinson (IMAO B), en monothérapie ou en association à la L Dopa dans les stades plus avancés de la maladie.

Parmi les morphinomimétiques dont l'association aux IMAO est contre indiquée, la molécule faisant l'objet des remboursements les plus nombreux est le tramadol, antalgique de niveau 2 dans la classification de l'OMS.

Pour la péthidine, antalgique de niveau 1 dans cette même classification, les volumes remboursés sont très faibles [14].

Une seule spécialité à base de dextrométorphane est remboursable. Ce principe actif antitussif est essentiellement présent dans les spécialités antitussives destinées à l'automédication.

Cette AFCI n'est pas parmi celles qui ont été le plus fréquemment identifiées (738 patients concernés).

Elle pose cependant le problème de la gestion des douleurs chroniques et/ou intenses dans des pathologies nécessitant une polymédication.

C'est en particulier le cas de la maladie de Parkinson : les douleurs y accompagnent tous les stades de l'évolution, qu'elles soient secondaires à des problèmes articulaires ou péri articulaires, ou liés à des fluctuations motrices (dystonies douloureuses) ou sensitives. Même si elles sont améliorées par l'optimisation du traitement anti-parkinsonien, elles relèvent aussi d'un traitement antalgique [20].

Les antalgiques sont nombreux et des alternatives efficaces peuvent être recherchées.

Les sirops antitussifs destinés à l'automédication et contenant du dextrométhorphan sont nombreux. Les risques liés à ces spécialités pour la plupart non remboursables, qui ne sont pas appréhendés dans cette étude, doivent être gérés par les pharmaciens d'officine.

La constitution d'un historique des dispensations prendrait tout son intérêt dans cette situation.

L'utilisation de médicaments à visée symptomatique chez des malades chroniques requiert toute la vigilance des professionnels de santé.

Comme cela a été précédemment évoqué, la généralisation des logiciels d'aide à la prescription et à la dispensation devrait permettre de mieux prévenir le risque lié à ces AFCI.

4.3.2. Les professionnels de santé impliqués

Les professionnels de santé sont, selon leur spécialité, plus ou moins impliqués dans la prescription des onze AFCI identifiées :

- Plus de 30 % des généralistes ont prescrit au moins l'une des onze AFCI au cours de l'année 2000, et 88 % des prescripteurs des onze AFCI sont des médecins généralistes.
- Hors généralistes, 3 % seulement des autres prescripteurs sont concernés.

On sait que les prescriptions des médecins généralistes sont à l'origine de plus de 80 % des montants de médicaments remboursés [14]. Le choix des onze AFCI étudiées, qui écarte les médicaments impliqués dans les pathologies graves ou complexes, a pu majorer leur représentation.

Plus de 70 % des pharmacies d'officine ont délivré au moins une fois l'une des onze AFCI au cours de l'année 2000. Le rôle du pharmacien est de dispenser les médicaments, après analyse pharmacologique de la prescription. Cette étude ne permet pas d'identifier les associations dangereuses prescrites et non délivrées grâce à la vigilance du pharmacien. Elle met en évidence des situations où sa vigilance a pu être prise en défaut.

Les prescriptions et délivrances des AFCI les plus fréquemment identifiées ne peuvent pas être attribuées à quelques professionnels isolés : sur une année, elles ont concerné une forte proportion des médecins généralistes et plus forte encore des pharmacies d'officine.

C'est avec l'ensemble de ces professionnels que ce problème doit être évoqué.

Face à la diversité des médicaments disponibles, le recours à la seule mémoire humaine, et/ou l'utilisation de dictionnaires papier ne semblent plus complètement adaptés aux conditions actuelles de la médecine et de la pharmacie.

La généralisation des logiciels d'aide à la prescription et à la dispensation devrait permettre de mieux prévenir le risque lié aux AFCI, et le risque iatrogène de manière plus générale.

Si certaines situations justifient la présence sur une même ordonnance de médicaments dont l'association est contre indiquée, tous les conseils nécessaires doivent être donnés au patient pour éviter la prise concomitante de ces médicaments. La remise d'un document écrit reprenant les conseils formulés , semble être alors l'un des moyens les mieux adaptés à la prévention du risque.

TABLE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Définitions

ANNEXE 2 : Liste descriptive des 11 AFCI retenues

ANNEXE 3 : Liste des spécialités de prescripteurs

ANNEXE 4 : Bibliographie

- ANNEXE 1 - Définitions

On appelle **iatrogénie médicamenteuse** [21,22], tous les effets indésirables provoqués par les médicaments.

Cette iatrogénie est dite **inévitable** lorsque les effets indésirables sont liés de manière inéluctable à un médicament ou lorsqu'un incident ou accident complètement inattendu est imputé à l'administration d'un médicament.

La iatrogénie médicamenteuse est au contraire dite **évitable** lorsqu'elle découle du non respect des règles de bon usage du médicament, et notamment des recommandations formulées, sous la responsabilité de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), par l'autorisation de mise sur le marché (AMM) : résumé des Caractéristiques du produit (RCP) mis à la disposition des professionnels de santé ; notice d'utilisation mise à la disposition des patients dans le conditionnement du médicament.

Les associations médicamenteuses pouvant présenter un risque sont répertoriées dans l'AMM et sont présentées dans le paragraphe « interactions médicamenteuses » du RCP et de la notice d'utilisation.

Le Groupe Technique Interactions Médicamenteuses (GTIAM) est spécifiquement chargé au niveau de l'AFSSAPS du suivi des interactions médicamenteuses et de l'actualisation des données, en vue de leur intégration dans les AMM.

Les associations médicamenteuses, exposant à une interaction, sont classées par l'AFSSAPS en 4 niveaux, selon la nature et la gravité du risque :

- **A prendre en compte** : le risque d'interactions existe mais aucune conduite à suivre n'est préconisée. Il revient au praticien de se déterminer sur l'opportunité de prescrire et/ou sur les conditions de prescription,
- **Précautions d'emploi** : l'association est possible dans le respect des recommandations,
- **Association déconseillée** : contre indication relative, à éviter sauf mise en œuvre de mesures adaptées dans des situations particulières,
- **Contre indication** : elle est en principe absolue. On parle d'Association Formellement Contre Indiquée (AFCI).

- ANNEXE 2 - Fiches descriptives des 11 AFCI retenues

N° de la fiche	Nature de l'association	Nature du risque
1	Macrolides (spiramycine exclue) et dérivés de l'ergot de seigle (ergotamine, DHE)	Ergotisme
2	Anticoagulants oraux et miconazole	Hémorragie
3	Sulfamides hypoglycémisants et miconazole	Hypoglycémie
4	Cyclines et rétinoïdes	Hypertension intracrânienne
5	IMAO et morphinomimétiques (tramadol, péthidine, dextrométorphane)	Syndrome sérotoninergique
6	Triptans et dérivés de l'ergot de seigle (ergotamine, DHE, méthysergide)	Vasoconstriction artérielle
7	Cisapride et azolés (fluconazole, itraconazole, kétoconazole, miconazole)	Torsade de pointe
8	Cisapride et macrolides (spiramycine exclue)	Torsade de pointe
9	Deux fibrates ensemble	Rhabdomyolyse
10	Statines (atorvastatine, simvastatine) et kétoconazole	Rhabdomyolyse
11	Lévodopa et agonistes dopaminergiques, et neuroleptiques antiémétiques (alizapride, métoclopramide, métopimazine)	Antagonisme rendant les traitements inefficaces

1 - Macrolides (spiramycine exclue) et dérivés de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine)

Il est contre-indiqué d'associer l'érythromycine, la josamycine et la clarithromycine (et par extrapolation l'ensemble des macrolides, sauf la spiramycine) d'une part, et les dérivés de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine) d'autre part, en raison du risque d'apparition d'ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités.

Médicaments entrant dans le champ de l'étude

Macrolides :

Il s'agit d'antibiotiques indiqués notamment,

- dans les angines aiguës streptococciques et les sinusites aiguës en alternative aux pénicillines,
- dans les formes peu sévères d'exacerbation de bronchite chronique, les pneumonies aiguës communautaires,
- dans les infections cutanées streptococciques en alternative aux bêta lactamines.

Elles constituent également le traitement de référence des légionelloses.

- azithromycine : AZADOSE[®], ZITHROMAX[®]
- clarithromycine : NAXY[®], ZECLAR[®]
- dirithromycine : DYNABAC[®]
- érythromycine : érythromycine éthylsuccinate (ERYTHROCINE[®] et ses génériques), érythromycine propionate (PROPIOCINE[®] et ses génériques)
- josamycine : JOSACINE[®]
- midécacine : MOSIL[®]
- roxithromycine : CLARAMID[®], RULID[®]

Dérivés de l'ergot de seigle

L'ergotamine et la dihydroergotamine sont indiqués dans le traitement de la migraine (traitement de fond et/ou traitement de la crise selon les spécialités). Certaines spécialités sont également indiquées dans l'hypotension orthostatique, dans l'amélioration des symptômes liés à l'insuffisance veino-lymphatique.

- dihydroergotamine : groupe générique DHE 2 mg/ml et groupe générique DHE 3 mg cpr (DHE SANDOZ[®] et leurs génériques), DHE SANDOZ[®] 1 mg/ml, DIERGOSPRAY[®], IKARAN[®] 5 mg gélules, IKARAN LP[®] 5 mg cpr, SEGLOR[®] 5 mg gélules, SEGLOR LYOC[®].
- ergotamine : GYNERGENE CAFEINE[®] cpr et suppos, MIGWELL[®] cpr

Risque

Des vasoconstrictions artérielles susceptibles d'entraîner des ischémies ou des crises hypertensives peuvent survenir lors de l'association de certains macrolides avec un dérivé de l'ergot de seigle. Ce risque est bien étayé par des observations cliniques pour l'érythromycine, per os, la josamycine et la clarithromycine. Par prudence, l'association est contre indiquée pour l'ensemble des macrolides à l'exception de la spiramycine qui a une affinité moins forte que les autres macrolides pour le cytochrome P450.

Références

GTIAM n° 6 (octobre 1994) et n°17 (novembre 1996).

Ghali R, De Lean J, Douville Y, Noel HP, Labbe R. Erythromycin-associated ergotamine intoxication : arteriographic and electro- physiologic analysis of a rare cause of severe ischemia of lower extremities and associated ischemic neuropathy. Am Vasc Surg 1993;7:291-6.

Francis H, Tyndall A, Webb J. Severe vascular spasm due to erythromycin-ergotamine interaction. Clin Rheumatol 1984;3:243-6.

Leroy F, Asseman P, Pruvost P, Adnet P, Lacroix D, They C. Dihydroergotamine-erythromycin-induced ergotism. Ann InternMed 1988;109:249.

Grolleau JY, Martin M, De la Guerrande B, Barrier J, Peltier P. Ergotisme aigu lors d'une association josamycine/tartrate d'ergotamine Thérapie 1981;36:319-21.

Horowitz RS. Arch Int Med 1996;156:456-8.

Ergotisme médicamenteux Rev Prescr 1985;5 (49):15-17.

Juge S et coll « Les interactions entre les dérivés de l'ergot de seigle et les macrolides sont toujours d'actualité : les méfaits de l'automédication » Rev Med Interne 1995;16:295.

Horowitz RS et coll « Clinical ergotism with lingual ischemia induced by clarithromycin – ergotamine interaction » Arch Intern Med 1996;156:456-458.

Prescrire Rédaction « Choisir un macrolide – Les interactions sont à prendre en compte » Rev Prescr 1999;19 (195):371-375.

2 - Anticoagulants oraux et miconazole

Il est contre-indiqué d'associer les anticoagulants oraux et le miconazole (y compris sous forme de gel buccal), en raison du risque hémorragique qui en résulte.

Médicaments entrant dans le champ de l'étude

Anticoagulants oraux

Ces médicaments, appartenant à la classe des antivitamines K, ont pour indication la prévention des complications thromboemboliques en cardiologie (certaines fibrillations auriculaires, certaines valvulopathies, prothèses valvulaires, infarctus compliqué), la prévention des récurrences d'infarctus du myocarde en cas d'intolérance à l'aspirine, le traitement de la maladie veineuse thromboembolique.

- acénocoumarol : SINTROM[®], MINISINTROM[®]
- fluindione : PREVISCAN[®]
- phénindione : PINDIONE[®]
- tiocloमारol : APEGMONE[®]
- warfarine : COUMADINE[®]

Miconazole

Il s'agit d'un antifongique indiqué dans le traitement des mycoses de localisations variées. Il existe un gel buccal pour le traitement des mycoses de la cavité buccale (muguet, perlèche, glossites...). Cette contre indication a été étendue en 2001 au miconazole utilisé par voie vaginale (GYNODAKTARIN[®]). Cette extension n'entre pas dans le champ de l'étude.

- miconazole : DAKTARIN[®] COMPRIME ET GEL BUCCAL (GYNODAKTARIN[®] depuis 2001).

Risque

Des cas d'hémorragies graves et imprévisibles ont été rapportés. Le mécanisme de cette interaction est à l'heure actuelle discuté. Une augmentation de la forme circulante suite à un déplacement de l'anticoagulant de sa liaison aux protéines plasmatiques ainsi qu'une inhibition de son métabolisme par le miconazole peuvent être envisagées.

Références

GTIAM n° 16 (septembre 1996).

Loupi E, Descotes J, Lery N, Evreux JC. Interactions médicamenteuses et miconazole. *Thérapie* 1982;37:437-41.

Ponge T, Barrier J, Spreux A, Guillou B, Larousse CL, Grolleau JY. Potentialisation des effets de l'acénocoumarol par le miconazole. *Thérapie* 1982;37:221-2.

Bailey GM, Magee P, Hickey FM, Beeley L. Miconazole and warfarin interaction. *Pharm J* 1989;242 : 183.

Marotel C, Cerisay D, Vasseur P, Rouvier B, Chabanne JP. Potentialisation des effets de l'acénocoumarol par le gel buccal de miconazole. *Presse Méd* 1986;15:1684-5.

Prescrire Rédaction « Vingtèmes journées françaises de pharmacovigilance » : les faits marquants » *Rev Prescr* 1999;19(197):519-521.

Prescrire Rédaction « Vigilancia – Interactions avec le miconazole par voie vaginale » *Rev Prescr* 2001;21(217):355.

3 - Miconazole et sulfamides hypoglycémiants

Il est contre-indiqué d'associer le miconazole (voie générale et gel buccal) et les sulfamides hypoglycémiants en raison de la majoration de l'effet hypoglycémiant qui en résulte. Cette association peut entraîner des manifestations hypoglycémiques, voire un coma hypoglycémique.

Médicaments entrant dans le champ de l'étude

Sulfamides hypoglycémiants

Ces médicaments sont indiqués dans le diabète non insulino-dépendant, en association au régime adapté, lorsque ce régime n'est pas suffisant pour rétablir à lui seul l'équilibre glycémique.

- carbutamine : GLUCIDORAL[®]
- glibenclamide : DAONIL[®], HEMIDAONIL[®], DAONIL FAIBLE[®], EUGLUCAN[®], MIGLUCAN[®]
- glibornuride : GLUTRIL[®]
- glicazide : groupe générique glicazide (DIAMICRON[®] et ses génériques)
- glimépiride : AMAREL[®]
- glipizide : OZIDIA[®], groupe générique glipizide (GLIBENESE[®], MINIDIAB[®], leurs génériques)

Miconazole

Il s'agit d'un antifongique indiqué dans le traitement des mycoses de localisations variées. Il existe un gel buccal pour le traitement des mycoses de la cavité buccale (muguet, perlèche, glossites...)

- miconazole : DAKTARIN[®] COMPRIME ET GEL BUCCAL

Risque

Cette association peut entraîner des manifestations hypoglycémiques allant jusqu'au coma. Le mécanisme de cette interaction n'est pas établi.

Références

Loupi E, Descotes J, Lery N, Evreux JCL. Interactions médicamenteuses et miconazole. A propos de 10 observations. *Thérapie* 1982;37:437-41.

Meurice JC, Lecomte P, Renard JP, Girard JJ. Interaction miconazole et sulfamides hypoglycémiants. *Press Med* 1983;12:1670.

Girardin E, Vial T, Pham E, Evreux JC. Hypoglycémies induites par les sulfamides hypoglycémiants. *Ann Med Interne* 1992;143:11-7.

4 - Cycline et rétinoïdes

Il est contre-indiqué d'associer les cyclines et les rétinoïdes, en raison du risque d'hypertension intracrânienne encouru.

Médicaments entrant dans le champ de l'étude

Cyclines

Les indications de cette famille d'antibiotiques sont devenues restreintes car de nombreuses espèces bactériennes y sont actuellement résistantes. De ce fait, les cyclines ne doivent pas être utilisées pour le traitement empirique des affections ORL justifiant d'une antibiothérapie.

Elles restent indiquées dans le traitement des affections à bactéries intracellulaires (Chlamydia, Mycoplasme,...) et dans le traitement de l'acné (manifestations cutanées associées à Propionibactérium acnes).

- doxycycline : groupe générique doxycycline chlorhydrate (VIBRAMYCINE[®] et ses génériques), DOXYGRAM[®], DOXYLETS[®], GRANUDOXY[®], TOLEXINE[®]
- lymécycline : TETRALYSAL[®]
- métacycline : LYSOCLINE[®], PHYSIOMYCINE[®]
- minocycline : groupes génériques MYNOCINE[®] et MESTACINE[®],
- oxytétracycline : TERRAMYCINE[®], TETRANASE[®], AMPHOCYCLINE[®]
- tétracycline : ABIOSAN[®], TETRACYCLINE DIAMANT[®], TETRACYCLINE RPG[®]

Rétinoïdes

Il s'agit des rétinoïdes utilisés par voie générale. Deux molécules sont actuellement commercialisées.

- acitrétine : SORIATANE[®], indiqué dans le traitement des dermatoses liées à des troubles sévères de la kératinisation (ichtyoses graves, maladie de Darier...)
- isotrétinoïne : ROACCUTANE[®], indiqué dans l'acné sévère (nodulokystique et conglobata) et dans l'acné ayant résisté à un traitement classique d'au moins trois mois (traitement antibiotique en association avec des traitements locaux).

Risque

Hypertension intracrânienne

Références

Adverse effects with isotretinoin. FDA Drug Bull 1983;13:21-3. Quoted verbatim in J Am Acad Dermatol 1984;10:519-20.

Hoffmann La Roche, data on file. Quoted by Shalita AR, Cunningham WJ, Leyden JJ, Pochi PE, Strauss JS. Isotretinoin treatment of acne and related disorders ; an update. J Am Acad Dermatol 1983;9:629-38.

Viraben R, Matthieu C, Fonton B. Benign intracranial hypertension during etretinate therapy for mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol 1985;13:515-7.

5 - IMAO et certains morphinomimétiques

Il est contre-indiqué d'associer les IMAO sélectifs B et la péthidine ou le tramadol. Il est contre indiqué d'associer les IMAO non sélectifs (et par extrapolation les IMAO A sélectifs) et certains morphinomimétiques (péthidine, tramadol, dextrométorphane).

Médicaments entrant dans le champ de l'étude

IMAO (inhibiteurs de la monoamine oxydase)

◆ Les IMAO non sélectifs

Antidépresseurs efficaces, leur usage thérapeutique est limité par leur manque de maniabilité.

- iproniazide : MARSILID[®]

◆ Les IMAO sélectifs de type A

Il s'agit d'antidépresseurs, beaucoup mieux tolérés et plus maniables que les IMAO non sélectifs.

- toloxatone : HUMORYL[®]
- moclobémide : MOCLAMINE[®]

◆ Les IMAO sélectifs de type B

Ces médicaments sont utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson, en monothérapie au début de la maladie, en association à la lévodopa dans les stades plus avancés.

- sélégiline : groupe générique sélégiline 5 mg (DEPRENYL[®] 5 mg cpr et ses génériques)

Péthidine, tramadol et dextrométhorphane

Ces morphinomimétiques sont utilisées en ce qui concerne les deux premières molécules dans le traitement de la douleur, pour la troisième comme antitussif.

- péthidine : DOLOSAL[®]
- tramadol : groupe générique tramadol 50 mg (CONTRAMAL[®] 50, TOPALGIC[®] 50 et leurs génériques), CONTRAMAL LP[®], TOPALGIC LP[®], ZAMUDOL LP[®]
- dextrométhorphane : NORTUSSINE[®] et de nombreux antitussifs non remboursables, qui n'entrent pas dans le champ de l'étude.

Risque

Apparition d'un syndrome sérotoninergique.

Celui-ci se manifeste par l'apparition (éventuellement brutale) simultanée ou séquentielle d'un ensemble de symptômes pouvant nécessiter l'hospitalisation, voire entraîner le décès. Ces symptômes peuvent être d'ordre :

- psychiques (agitation, confusion, hypomanie, éventuellement coma),
- moteurs (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité),
- végétatifs (hypo ou hypertension, tachycardie, frissons, hyperthermie, sueurs),
- digestifs (diarrhées).

Références

GTIAM n° 5 (septembre 1994) et GTIAM n° 20 (avril 1997).

Zydol (Tramadol) datasheet GD Searle, October 1984.

Sovner R, Wolfe J. Interaction between dextrometorphan and monoamine oxidase inhibitor therapy with isocarboxazid. N Engl J Med 1988;319:1671.

Meyer D, Halfin V. Toxicity secondary to meperidine in patients on monoamine oxidase inhibitors : a case report and a critical review. J Clin Psychopharmacol 1981;1:319-21.

Amrein R, Güntert TW, Dingemans J, Lorscheid T, Stabl M, Schmid-Burgk W. Interaction of moclobemide with concomitantly administered medication : evidence from pharmacological and clinical studies. Psychopharmacology 1992;106:S24-31.

6 - Triptans et dérivés de l'ergot de seigle

Il est contre-indiqué d'associer les triptans (sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan, rizatriptan, almotriptan) et les dérivés de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine -y compris par voie nasale-, méthysergide), en raison du risque d'hypertension artérielle et de vasoconstriction artérielle qui en résulte.

Médicaments entrant dans le champ de l'étude

Triptans

Ils sont indiqués dans le traitement de la phase céphalalgique de la crise de migraine. Le sumatriptan injectable est indiqué dans le traitement de la crise d'algie vasculaire de la face.

- naratriptan : NARAMIG[®]
- sumatriptan : IMIGRANE[®], IMIJECT[®]
- zolmitriptan : ZOMIG[®], ZOMIGORO[®]

Le rizatriptan et l'almotriptan n'étaient pas commercialisées en France à la date de l'étude.

Dérivés de l'ergot de seigle

Il s'agit de médicaments indiqués dans le traitement de la migraine (traitement de fond et/ou traitement de la crise selon les spécialités). Certaines spécialités sont également indiquées dans l'hypotension orthostatique, dans l'amélioration des symptômes liés à l'insuffisance veino-lymphatique.

- dihydroergotamine : groupe générique DHE 2 mg/ml et groupe générique DHE 3 mg cpr (DHE Sandoz[®] et leurs génériques), DHE SANDOZ[®] 1 mg/ml, DIERGOSPRAY[®], IKARAN[®] 5 mg gélules, IKARAN LP[®] 5 mg cpr, SEGLOR[®] 5 mg gélules, SEGLOR LYOC[®].
- ergotamine : GYNERGENE CAFEINE[®] cpr et suppos, MIGWELL[®] cpr
- méthysergide : DESERNYL[®] cpr

Risque

Par additivité des effets vasoconstricteurs des deux types de produits, risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire en cas d'association au cours d'une même crise.

Le délai devant s'écouler entre l'utilisation du triptan et des médicaments contenant des dérivés de l'ergot de seigle diffère selon l'ordre d'administration : il est conseillé d'attendre au moins 24 heures après la prise d'un dérivé de l'ergot de seigle avant de prendre un triptan ; il est conseillé d'attendre au moins 6 heures après la prise d'un triptan avant de prendre un dérivé de l'ergot de seigle, sauf en ce qui concerne le naratriptan, molécule pour lequel le délai minimum recommandé est de 24 heures.

Références

Yfelt-Hansen P, Sperling B, Winter PDO'B. Transient additional effect of sumatriptan on ergotamine-induced constriction of peripheral arteries in man. Clin Pharmacol Ther 1995,51:149.

Imigran Injection (Glaxo). ABPI Datasheet Compendium 1994-5,p606.

Committee on the Safety of Medicines. Current Problems 1992,3 :2.

Martindale, The Extra Pharmacopeia. 30th Edition.

Prescrire Rédaction « Interactions médicamenteuses : nouveautés 2001 » Rev Prescr 2001;20(219): 515-518.

7 - Cisapride et azolés

Il est contre-indiqué d'associer le fluconazole, l'itraconazole, le kétonazole et le miconazole (y compris sous forme de gel buccal) d'une part, et le cisapride d'autre part, en raison de la majoration de troubles du rythme ventriculaire, notamment à type de torsades de pointes.

Médicaments entrant dans le champ de l'étude

Antifongiques azolés

Les différentes molécules de cette famille diffèrent par leur spectre et leur bio disponibilité. Il en découle qu'elles possèdent des indications différentes : pour les formes disponibles en ville, l'indication est limitée au traitement des candidoses buccales et digestives pour le miconazole ; elle concerne le traitement des mycoses systémiques et viscérales à souches sensibles, pour chacune des autres molécules.

- fluconazole : TRIFLUCAN[®]
- kétoconazole : NIZORAL[®]
- miconazole : DAKTARIN[®]

L'itraconazole (SPORANOX[®], non disponible en ville) n'entre pas dans le champ de l'étude.

Cisapride

Du fait de nombreuses interactions médicamenteuses et du constat récurrent d'effets indésirables cardiaques, les indications du cisapride à la date de l'étude, étaient limitées chez l'adulte au traitement de la gastroparésie symptomatique prouvée de manière objective en cas d'échec des autres traitements médicamenteux ; chez le nouveau né, le nourrisson, et le petit enfant jusqu'à 36 mois, au traitement du reflux gastro-œsophagien compliqué de pathologie respiratoire ou ORL, d'œsophagite ulcérée ou de troubles de la croissance.

- cisapride : PREPULSID

Risque

Le cisapride, médicament inducteur de QT long, expose par lui même au risque de torsades de pointe. Il est principalement métabolisé par l'enzyme CYP3A4 du cytochrome P450.

L'association aux médicaments fortement inhibiteurs du cytochrome P450 comme les azolés, majore le risque d'effets indésirables cardiaques.

Références

GTIAM n° 8 (avril 1995) et n° 11 (janvier 1996).

Ahmad SR, Wolfe SM. Cisapride and torsades de pointes. Lancet 1995;345:508.

Prescrire Rédaction « Torsades de pointe avec cisapride (Prépulsid) » Rev Prescr 1995;15(152):433.

Prescrire Rédaction « Interactions avec le cisapride » Rev Prescr 1996;16(161):290–291.

Moriawiecka I « Cisapride (Prépulsid) : interactions with grape-fruit and drugs » Can Adverse Drug React Newsletter 2000;10(1):1–2.

Communiqué de presse AFSSAPS – Réévaluation du Prépulsid – 17/07/2000 (<http://agprod.sante.fr>).

Prescrire Rédaction «Troubles du rythme cardiaque graves sous cisapride » Rev Prescr 2000;20 (208):519–521.

Interactions médicamenteuses et cytochromes. In : « Dictionnaire Vidal » OVP Edition du Vidal, Paris 2001 : 1 page non numérotée au début du dictionnaire.

Prescrire Rédaction « Interactions médicamenteuses : nouveautés 2001 » Rev Prescr 2001;21(219): 514-520.

Jones J., Fife D., Curkendall S., Goehring E., Guo J.J., Shannon M. « Coprescribing and codispensing of cisapride and contraindicated drugs » JAMA 2001;286:1607–1609.

Commission de transparence - Avis de la Commission des 21/02/2001 et 21/03/2001 (<http://agprod.sante.fr>).

8 - Cisapride et macrolides (spiramycine exclue)

Il est contre-indiqué d'associer le cisapride et les macrolides (sauf la spiramycine), en raison de la majoration du risque de troubles ventriculaires, notamment de torsades de pointes.

Médicaments entrant dans le champ de l'étude

Cisapride

Du fait de nombreuses interactions médicamenteuses et du constat récurrent d'effets indésirables cardiaques, les indications du cisapride étaient limitées à la date de l'étude, chez l'adulte au traitement de la gastroparésie symptomatique prouvée de manière objective en cas d'échec des autres traitements médicamenteux ; chez le nouveau né, le nourrisson, et le petit enfant jusqu'à 36 mois, au traitement du reflux gastro-oesophagien compliqué de pathologie respiratoire ou ORL, d'oesophagite ulcérée ou de troubles de la croissance.

- cisapride : PREPULSID®

Macrolides

Il s'agit d'antibiotiques indiqués notamment,

- dans les angines aiguës streptococciques et les sinusites aiguës en alternative aux pénicillines,
- dans les formes peu sévères d'exacerbation de bronchite chronique, les pneumonies aiguës communautaires,
- dans les infections cutanées streptococciques en alternative aux bêta lactamines,

Elles constituent également le traitement de référence des légionelloses.

- azithromycine : AZADOSE®, ZITHROMAX®
- clarithromycine : NAXY®, ZECLAR®
- dirithromycine : DYNABAC®
- érythromycine : érythromycine éthylsuccinate (ERYTHROCINE® et ses génériques),
érythromycine propionate (PROPIOCINE® et ses génériques)
- josamycine : JOSACINE®
- midécacine : MOSIL®
- roxithromycine : CLARAMID®, RULID®

Risque

Le cisapride, médicament inducteur de QT long, expose par lui même au risque de torsades de pointes. Il est principalement métabolisé par l'enzyme CYP3A4 du cytochrome P450.

L'association aux médicaments fortement inhibiteurs du cytochrome P450 comme les macrolides, en ralentissant le catabolisme du cisapride, majore le risque d'effets indésirables cardiaques.

Références

GTIAM n° 11 (janvier 1996).

Janssen-Cilag UK, Dear Doctor letter, November 1995.

Prescrire Rédaction « Torsades de pointe avec cisapride (Prépulsid) » Rev Prescr 1995;15(152):433.

Prescrire Rédaction « Interactions avec le cisapride » Rev Prescr 1996;16(161):290–291.

Moriawiecka I « Cisapride (Prépulsid) : interactions with grape-fruit and drugs » Can Adverse Drug React Newsletter 2000;10(1):1–2.

Communiqué de presse AFSSAPS – Réévaluation du Prépulsid – 17/07/2000 (<http://agprod.sante.fr>).

Prescrire Rédaction « Troubles du rythme cardiaque graves sous cisapride » Rev Prescr 2000;20(208):519–521.

Interactions médicamenteuses et cytochromes. In : « Dictionnaire Vidal » OVP Edition du Vidal, Paris 2001 : 1 page non numérotée au début du dictionnaire.

Prescrire Rédaction « Interactions médicamenteuses : nouveautés 2001 » Rev Prescr 2001;21(219):514-520.

Jones J., Fife D., Curkendall S., Goehring E., Guo J.J., Shannon M. « Coprescribing and codispensing of cisapride and contraindicated drugs » JAMA 2001;286:1607–1609.

Commission de transparence - Avis de la Commission des 21/02/2001 et 21/03/2001 (<http://agprod.sante.fr>).

Prescrire Rédaction « Choisir un macrolide – Les interactions sont à prendre en compte » Rev Prescr 1999;19(195):371-375.

9 - Deux fibrates ensemble

Il est contre-indiqué d'associer les fibrates entre eux, en raison du risque majoré d'effets indésirables à type de rhabdomyolyse et d'antagonisme pharmacodynamique entre les deux molécules qui en résulte.

Le risque est dose – dépendant.

L'association de 2 fibrates entre eux, qui est illogique sur le plan de la conduite du traitement hypolipémiant, majore le risque d'accident musculaire.

Médicaments entrant dans le champ de l'étude

Fibrates

- bézafibrate : BEFIZAL[®] cp. 200 mg, BEFIZAL LP[®] cp. 400 mg
- ciprofibrate : LIPANOR[®] gél. 100 mg
- gemfibrozil : LIPUR[®] cp. 450 mg
- fénofibrate :
 - . fénofibrate 100 mg : FENOX[®] gél. 100 mg (non commercialisé) et ses génériques
 - . fénofibrate 300 mg : FENOX[®] gél. 300 mg (non commercialisé) et ses génériques
 - . fénofibrate 67 mg : LIPANTHYL 67 micronisé gél. et ses génériques
 - . fénofibrate 200 mg : LIPANTHYL 200 micronisé gél. et ses génériques

Références

Réf. : GTIAM n° 18 (janvier 1997).

Prescrire Rédaction « Interactions médicamenteuses : nouveautés 1998 » Rev Prescr 1998;18(186):522.

10 - Statines (atorvastatine, simvastatine) et kétoconazole

Il est contre-indiqué d'associer le kétoconazole (et l'itraconazole) et certains inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (atorvastatine, simvastatine) en raison d'un risque majoré d'effets indésirables (dose dépendant) à type de rhabdomyolyse.

Le mécanisme de cette interaction correspond à la diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. En effet, ces statines sont principalement métabolisées par le cytochrome 3A4 dont l'antifongique est un inhibiteur.

Il convient d'utiliser une autre statine.

Médicaments entrant dans le champ de l'étude

Statines

Parmi les hypolipémiants de la famille des statines (atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, simvastatine), seules deux molécules exposent à un risque d'interaction avec le kétoconazole (et l'itraconazole).

- atorvastatine : TAHOR[®] cp. 10 mg, 20 mg, 40 mg
- simvastatine : ZOCOR[®] cp. 20 mg, 40 mg ; LODALES[®] cp. 20 mg, 40 mg

Kétoconazole

Il s'agit d'un antifongique indiqué dans le traitement des infections systémiques ou viscérales ; des infections cutanéomuqueuses lorsque ces infections ne peuvent être traitées localement du fait de l'étendue des lésions ou de la résistance aux traitements antifongiques habituels ; dans la prévention des affections mycosiques chez les déprimés immunitaires congénitaux ou acquis

- kétoconazole : NIZORAL[®] cp. 200 mg

L'itraconazole (Sporanox[®] : non disponible en ville) n'entre pas dans le champ de l'étude.

Références

GTIAM n° 17 (novembre 1996).

Prescrire Rédaction « Interactions médicamenteuses : nouveautés 1999 » Rev Prescr 1999;19(196):438-439.

11 - Lévodopa et agonistes dopaminergiques, et neuroleptiques antiémétiques

Il est contre indiqué d'associer les agonistes dopaminergiques (amantadine, apomorphine, bromocriptine, cabergoline, entacapone, lévodopa, lisuride, pergolide, piribédil, pramiprexole, quinagolide, ropinirole) et les neuroleptiques antiémétiques (alizapride, métoclopramide, métopimazine).

Le mécanisme de cette interaction correspond à l'antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et du neuroleptique.

Il convient d'utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux (dompéridone).

Médicaments entrant dans le champ de l'étude

L Dopa et agonistes dopaminergiques

Il s'agit de médicaments indiqués dans le traitement de la maladie de Parkinson, et/ou le traitement des hyperprolactinémies et/ou dans l'inhibition de la montée laiteuse et l'arrêt de la lactation.

Le Trivastal[®] est par ailleurs indiqué dans le traitement de certaines manifestations ischémiques.

- amantadine : MANTADIX[®]
- apomorphine : APOKINON[®]
- bromocriptine : BROMOCRIPTINE BIOGYNE[®], BROMO KIN[®], CRIPTOGYNE[®], PARLODEL[®]
- cabergoline : DOSTINEX[®]
- entacapone : COMTAN[®]
- lévodopa : MODOPAR[®], SINEMET[®]
- lisuride : AROLAC[®], DOPERGINE[®]
- pergolide : CELANCE[®]
- piribédil : TRIVASTAL[®]
- quinagolide : NORPROLAC[®]
- ropinirole : REQUIP[®]

Les neuroleptiques antiémétiques

- alizapride : PLITICAN[®]
- métoclopramide : ANAUSIN[®], CEPHALGAN[®], ELAPRAMID[®], METOCLOPRAMIDE GNR[®], METOCLOPRAMIDE MERCK[®], MIGPRIV[®], PRIMPERAN[®] et ses génériques, PROKINYL[®]
- métopimazine : VOGALENE[®]

Risque

L'effet de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques est diminué, l'accès à leurs récepteurs étant bloqué par les neuroleptiques. L'effet antiémétique des neuroleptiques est diminué, selon un mécanisme inconnu. De plus, il faut tenir compte du syndrome extra-pyramidal que peuvent engendrer les neuroleptiques.

Références

GTIAM n° 17 (novembre 1996) et n° 22 (septembre 1997).

Campbell JB. Long term treatment of Parkinson's disease with levodopa. Neurology 1970,20 (december suppl):18.

Yaryura-Tobia JA. Action of levodopa in drug-induced extra-pyramidalism. Dis Nerv Syst 1970,1:60.

Prescrire Rédaction « Interactions médicamenteuses : nouveautés 2001 » Rev Prescr 2001;21(219):515.

- ANNEXE 3 - Liste des spécialités de prescripteurs

Spécialité	Spécialité détaillée
GENERALISTES	MEDECINE GENERALE
SPECIALISTES	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION CHIRURGICALE
	PATHOLOGIE CARDIO-VASCULAIRE
	CHIRURGIE GENERALE
	DERMATOLOGIE VENEREOLOGIE
	RADIODIAGNOSTIC ET IMAGERIE MEDICALE
	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
	GASTRO-ENTEROLOGIE ET HEPATOLOGIE
	MEDECINE INTERNE
	NEURO-CHIRURGIE
	OTO RHINO LARYNGOLOGIE
	PEDIATRIE
	PNEUMOLOGIE
	RHUMATOLOGIE
	OPHTAMOLOGIE
	CHIRURGIE UROLOGIQUE
	NEURO-PSYCHIATRIE
	STOMATOLOGIE
	REEDUCATION-READAPTATION FONCTIONNELLES
	NEUROLOGIE
	PSYCHIATRIE
	NEPHROLOGIE
	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
	MEDECIN BIOLOGISTE
	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE
	ENDOCRINOLOGIE ET METABOLISME
	CHIRURGIE INFANTILE
	CHIRURGIE MAXILLO -FACIALE
	CHIRURGIE MAXILLO -FACIALE ET STOMATOLOGIE
	CHIRURGIE PLASTIQUE RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE
	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
	CHIRURGIE VASCULAIRE
	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
	GYNECOLOGIE MEDICALE
	HEMATOLOGIE
	MEDECINE NUCLEAIRE
	ONCOLOGIE MEDICALE
	ONCOLOGIE RADIOTHERAPIQUE
	PSYCHIATRIE DE L ENFANT ET DE L ADOLESCENT
	RADIOTHERAPIE
	OBSTETRIQUE
	GENETIQUE MEDICALE
DENTISTES	DENTISTE-CHIRURGIEN DENTISTE
	DENTISTE SPECIALISTE
SAGES -FEMMES	SAGE FEMME

- ANNEXE 4 - Bibliographie

- 1 - CNAMTS « Iatrogénie médicamenteuse » Faits marquants Edition 2002;46-61.
- 2 - URCAM Nord Pas de Calais « Les interactions médicamenteuses – Contre indications absolues dans le Nord Pas de Calais » - 2000.
- 3 - URCAM Rhône Alpes « Etude du risque iatrogène – Les associations formellement contre indiquées » - 2000.
- 4 - Loi du 7 Juillet 1980 J.O. du 9 Juillet 1980.
- 5 - Code de la Santé Publique Art. R. 5144-1 à R. 5144-40.
- 6 - AFSSAPS Bulletin de pharmacovigilance « Le système national de pharmacovigilance » - Juin 2000 0:5.
- 7 - Haramburu F et coll « Reporting of adverse drug reactions : comparison of the data of a cohort study and of spontaneous reporting » 19èmes journées françaises de pharmacovigilance, mars 1998: abstr.19 (1page).
- 8 - Rédaction Prescrire “19èmes journées françaises de pharmacovigilance : faits marquants” Rev Prescr 1998;18 (187):595-597.
- 9 - Imbs JL, Pouyane P, Haramburu F et al « Iatrogénie médicamenteuse : estimation de sa prévalence dans les hôpitaux publics français » Therapie 1999;54(1):21-27.
- 10 - Pouyane P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B « Admissions to hospitals caused by adverse drug reactions : cross sectionnal incidence study » BMJ 15 Avril 2000;320:1036-1037.
- 11 - Perochon Perault-Pochat Mattern Vandiel « Etude prospective des admissions de personnes âgées pour iatrogénie médicamenteuse en Poitou Charentes ».
- 12 - Doucet J et coll. « Drug – drug interactions related to hospitals admissions in older adults : a prospective study of 1 000 patients » J Am Geriatr Soc 1996;44(8):944-948 rapporté dans Rev Prescr 1998;18(181):142-143.
- 13 - Queneau P « Rapport de mission sur la iatrogénie médicamenteuse et sa prévention » 20 mars 1998.
- 14 - CNAMTS « Médicam – les médicaments remboursés par le régime général d’assurance maladie au cours du 1^{er} semestre 1999 et du 1^{er} semestre 2000 ».
- 15 - AFSSAPS « Service médical rendu des 4500 spécialités pharmaceutiques » 22 août 2001;(http://agprod.sante.fr).
- 16 - AFSSAPS « Les avis de la commission de la transparence »;(http://agprod.sante.fr).
- 17 - AFSSAPS « La prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique »;Recommandations de septembre 2000.

- 18 - AFSSAPS « Réévaluation du Prépulsid® »; Communiqué de presse du 17 juillet 2000; (<http://agprod.sante.fr>).
- 19 - AFSSAPS « Prépulsid® (cisapride) : Restrictions des indications thérapeutiques et modification des conditions de prescription et de surveillance »; Communiqué de presse du 20 août 2002; (<http://agprod.sante.fr>).
- 20 - ANAES « La maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques »; Conférence de consensus - 3 mars 2000; (<http://www.anaes.fr>).
- 21 - Bulletin juridique de la Santé Publique « Sécurité Sanitaire et pharmacovigilance »; novembre 1998; 12:8-10
- 22 - AFSSAPS Bulletin de pharmacovigilance « Bonnes pratiques de pharmacovigilance » - mai 2001; 1:1-2