

Effets indésirables liés aux interactions médicamenteuses

Adverse drug reactions related to drug interactions

Lylia Kheddouci

Département de Pharmacie.
Faculté de Médecine d'Alger –
Algérie.

Correspondance à :
Lylia KHEDDOUCI
kheddouci@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.48087/BIMStf.2014.1213>

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

RÉSUMÉ

Les interactions médicamenteuses (IAM) sont nombreuses et en constante augmentation, au fur et à mesure de l'apparition de nouvelles molécules sur le marché, de la large utilisation au sein de la population et/ou de la polymédication. Même si bon nombre d'IAM ont un impact anodin sur le patient, d'autres sont à l'origine d'une augmentation de l'hospitalisation, de la morbi-mortalité et donc du coût. Cet article passe en revue de manière non exhaustive ce que la littérature a publié en matière d'effets indésirables liés aux IAM : leurs impacts, les facteurs favorisant leur survenue ainsi que la problématique autour de cette thématique. La plupart des études publiées sont d'ordre pharmaco-épidémiologique et les résultats varient selon différents facteurs.

Mots clés : effets indésirables ; interactions médicamenteuses ; hospitalisation ; sujet âgé ; polymédication.

ABSTRACT

Adverse drug reactions are numerous and steadily increasing as the emergence of new drugs on the market, the wide use within the population and/or polypharmacy. Even if many drug interactions have an insignificant impact on the patient, others are causing an increase in hospitalization, morbidity and mortality and therefore the cost. This article is a non-exhaustive review of published literature regarding adverse events related to drug interactions: their impacts, the factors favoring their occurrence, and the problematic around this theme. Most published studies are pharmaco-epidemiological and results vary depending on various factors.

Keywords: Adverse drug reactions; drug interactions; hospitalization; elderly; polypharmacy.

المخلص

ان التفاعلات الدوائية عديدة وفي تزايد مستمر مع ظهور ادوية جديدة في السوق، وكذا الاستهلاك الواسع أو الإفراط الدوائي من قبل السكان. وبالرغم من أن العديد من التفاعلات الدوائية تأثيرها بسيط على المريض، فإن البعض الآخر خطير وسبب في تضاعف الاستشفاء والممارسة والوفيات، وبالتالي التكلفة. هذا البحث يطرق بالتحقيق على ما كتب حول الآثار الجانبية المرتبطة بالتفاعلات الدوائية: تأثيرها، العوامل المؤثرة، فضلا عن المشاكل حول هذا الموضوع. ان معظم الدراسات التي نشرت دراسات صيدلانية-وبائية والنتائج تختلف تبعا لمختلف الظروف.

كلمات البحث: الآثار الجانبية، التفاعلات الدوائية، الاستشفاء، كبار السن. الإفراط الدوائي.

CONTEXTE HISTORIQUE

C'est en 1990, lorsque les associations: kétoconazole ou érythromycine avec la terfenadine ont conduit à des effets indésirables sévères (torsades de pointe fatales), qu'a été décidé le retrait du marché de la terfenadine. Il s'est donc avéré nécessaire de reconnaître et d'étudier les IAM avant la commercialisation des médicaments.

En effet, la terfenadine, un antihistaminique non sédatif, est métabolisée en fexofenadine par le système enzymatique des mono-oxygénases d'origine hépatique: CYP450 (isoforme 3A). Le ketoconazole ou l'érythromycine sont des inhibiteurs de ce cytochrome conduisant à l'accumulation de l'antihistaminique et le blocage des canaux potassiques cardiaques responsables des torsades de pointe [1-3].

Suite à ces graves accidents, l'agence étasunienne des produits alimentaires et médicamenteux, *Food and Drug Administration* (FDA) a publié en 1997, des recommandations « *guidelines* » pour la réalisation d'études *in vivo/in vitro* sur les IAM durant le développement des médicaments [3].

Par la suite, d'autres médicaments, parfois récemment introduits sur le marché, ont subi le même sort que la terfenadine ; c'est le cas d'un antagoniste calcique, le mibéfradil retiré du marché pratiquement une année après son approbation en Europe et aux USA, du fait de son caractère inhibiteur du CYP3A4. Ce sont des études qui ont révélé des interactions sévères avec plusieurs médicaments dont la simvastatine (survenue de rhabdomyolyses) [4]. Ces accidents auraient malheureusement pu être évités sur la base des données pharmacocinétiques sur le médicament fournies dans le dossier technique en vue de la

Pour citer l'article :

Kheddouci L. Effets indésirables liés aux interactions médicamenteuses. *Batna J Med Sci* 2014;1(2):111-115. <https://doi.org/10.48087/BIMStf.2014.1213>

demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) [5]. La compréhension de ce mécanisme a mis également en exergue l'importance clinique du cytochrome P450 dans la survenue d'effets indésirables [2]. Ceci a eu également pour conséquence l'augmentation d'études publiées dans diverses revues internationales dans cette thématique.

TERMINOLOGIES DE L'INNOCUITÉ

L'iatrogénie médicamenteuse est un réel problème de santé publique dans notre pays mais aussi dans d'autres pays du monde ayant des systèmes de santé très divers. Elle correspond à la pathologie ou à toute manifestation clinique indésirable pour le patient, induite par l'administration d'un ou de plusieurs médicaments. Ainsi, elle est à l'origine d'évènements iatrogènes médicamenteux [6]. Les conséquences néfastes se situent à différents niveaux : cliniques, sociaux et économiques.

Un événement iatrogène médicamenteux (EIM) est défini comme : « tout dommage survenant chez le patient, lié à sa prise en charge médicamenteuse et résultant de soins appropriés, de soins inadaptés ou d'un déficit en soins » [6]. L'évènement médicamenteux est soit évitable, dans ce cas nous avons affaire à une erreur médicamenteuse, soit inévitable, c'est l'effet indésirable [6].

L'OMS a défini l'effet indésirable comme : « une réaction nocive, inattendue, non voulue, aux doses normalement utilisées chez l'homme dans le but de la prophylaxie, du diagnostic ou du traitement d'une maladie ». Plus tard cette définition a été complétée par la mention suivante : « ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit » [6].

Très souvent, les termes : événements et effets indésirables sont confondus dans la littérature. Selon Saedder *et al* [7], l'effet indésirable, contrairement à l'évènement iatrogène, est employé lorsqu'une relation entre le produit et l'apparition de l'effet est réellement établie. La même source précise que l'effet indésirable peut survenir lorsque le produit est utilisé en respectant les caractéristiques du produit mais aussi lorsque ces dernières ne le sont pas ; ceci inclut : le surdosage, le mésusage, l'abus et l'erreur médicamenteuse.

L'erreur médicamenteuse, quant à elle, est définie comme un écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient [6]. Elle représente l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un évènement indésirable pour le patient [6].

L'IAM : UN ÉVÈNEMENT IATROGÈNE MÉDICAMENTEUX ÉVITABLE

Les interactions médicamenteuses (IAM) sont nombreuses et en constante augmentation, du fait de l'apparition de nouvelles molécules sur le marché et la large utilisation au sein d'une population très hétérogène. L'IAM est considérée comme une erreur médicamenteuse intervenant au stade de la prescription ; elle est donc évitable [8]. Selon Strand *et al*, il s'agit d'un problème pharmaco-thérapeutique. Il existe 8 problèmes liés au médicament, l'IAM est le sixième problème décrit comme suit : « un patient présente un problème lié au médicament s'il subit une interaction entre un médicament et un autre médicament, une réaction adverse avec une pathologie, un aliment ou un test biologique » [9].

LES EFFETS INDÉSIRABLES : CONSÉQUENCE NÉFASTE DES IAM

Une proportion non négligeable des effets indésirables est probablement due aux interactions médicamenteuses. Les interactions médicamenteuses accroissent la morbi-mortalité et sont responsables d'hospitalisations [3]. Les études publiées en la matière sont surtout des études pharmaco-épidémiologiques, et les chiffres obtenus varient considérablement selon la population sélectionnée, le choix de la méthode d'imputabilité des effets indésirables ainsi que l'outil utilisé pour la détection des interactions médicamenteuses [10].

La majorité d'entre elles se sont focalisées sur l'analyse de prescriptions de ville avant l'admission des patients à un hôpital [11-17]. Une étude italienne originale [10] a utilisé quant à elle, comme source de détection des IAM la base de données nationale des rapports spontanés sur les effets indésirables ; ainsi, selon cette étude, plus de 1 patient sur cinq ayant été exposés à de potentiels IAM ont expérimenté un effet indésirable parfois sévère voire fatal.

Mc Donnell [13] précise que les effets indésirables de manière générale peuvent être évités. Les IAM ont représenté 26% des effets rencontrés dans cet exemple, d'autres études avancent les chiffres de 16,6% (15-19%) [12] et de 20 à 30% [5]. En outre, Leone *et al* [10] citent un article qui montre un taux d'admission à l'hôpital suite à des IAM allant de 0 à 2,8%.

En ce qui concerne les aspects financiers ; il faut savoir qu'en 2000 aux Etats Unis, pour chaque dollar dépensé en traitements, plus d'un dollar l'ont été en coûts médicaux directs liés à un problème médicamenteux [18]. Pour ce qui est des frais liés aux IAM, l'hospitalisation suite à des associations avec la théophylline était peu fréquente mais néanmoins coûteuse [19]. Les associations avec la warfarine, pour leur part, ont augmenté le coût de la prise en charge thérapeutique (par prolongement de la durée d'hospitalisation et augmentation des analyses de laboratoire) [20].

Aussi, il ne faut pas perdre de vue les retombées sur l'industrie pharmaceutique des accidents iatrogènes par interactions : Ainsi, comme déjà cité, les IAM peuvent conduire les autorités réglementaires à prendre les mesures nécessaires en matière d'innocuité lorsque de sérieux effets indésirables se sont déclarés : arrêt prématuré du développement, refus d'approbation, restrictions d'utilisation, retrait du marché [21].

CIRCONSTANCES À RISQUE

Même s'il existe théoriquement un nombre très élevé d'IAM basées sur des mécanismes pharmacologiques, très peu ont une implication en pratique clinique c'est à dire sont susceptibles de provoquer ou majorer des effets indésirables [1,3]. En outre, l'impact clinique, s'il existe, varie considérablement puisque l'on peut rencontrer des manifestations indésirables allant de modérées jusqu'à sévères voire fatales [1]. La proportion des interactions cliniquement significatives varie de 3 à 20% et est liée au nombre de médicaments consommés [22].

La fréquence de survenue d'accidents indésirables cliniquement significatifs est tributaire de nombreux facteurs : liés aux médicaments ou aux caractéristiques des patients [1]:

Les médicaments

Les médicaments ayant un faible index thérapeutique sont des médicaments à haut risque, nécessitant de nombreuses précautions d'emploi et susceptibles d'interactions potentiellement dangereuses [21]: ainsi, une étude de cohorte chez des patients ayant des taux sanguins de digoxine excessifs a permis d'identifier chez 12% d'entre eux, une IAM [23].

Plusieurs études ont montré que les médicaments les plus incriminés sont les médicaments cardiovasculaires et les psychotropes notamment chez le sujet âgé [10, 11, 14]. Chez cette population particulièrement sensible, les classes les plus en cause étaient : les benzodiazépines, les diurétiques, les IEC, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et les bêta bloquants [17].

La revue « prescrire » [24] précise les classes ou « groupes pharmaco-thérapeutiques », exposant au risque d'effets indésirables par IAM ; ce sont notamment les suivants: anti arythmiques, anticoagulants, antiretroviraux, anti-épileptiques, antidépresseurs, hypoglycémiant, bêta-bloquants, digitaliques, sympathomimétiques, dérivés vasoconstricteurs ergotés, triptans, AINS, hypolipémiants, antifongiques azolés.

Des exemples d'accidents sévères ayant entraîné des décès ont été retrouvés avec l'association : acide acétylsalicylique (AAS) - warfarine (hémorragies intra-crâniennes) ou acide acétylsalicylique - diclofenac ou encore AINS-AINS (hémorragies gastro-intestinales). L'association : diurétique-IEC a été aussi fatale suite à l'insuffisance rénale qui en a découlé [12]. D'autres associations graves ont été retrouvées : digoxine -diurétique ; anticoagulants-AINS ; anticoagulant - anticoagulant [10].

La polymédication est un facteur de risque important ; ainsi on constate une augmentation quasi-exponentielle du risque d'IAM avec le nombre de médicaments consommés par le patient [5, 14, 21, 25]. Elle résulte souvent d'une prescription abusive [21]. L'incidence des interactions médicamenteuses potentielles est de 40% chez des patients consommant 5 médicaments mais elle s'élève à plus de 80% lorsque la prescription comporte 7 médicaments ou plus [18]. Lorsqu'une interaction est détectée, en moyenne, 4 à 8 médicaments ont été consommés par le patient [5].

Les patients

Les caractéristiques propres aux patients, telles que : l'âge, le sexe, le polymorphisme génétique, les habitudes de consommation, les pathologies associées sont également primordiales dans la survenue d'accidents indésirables [1]. De nombreuses études sont dédiées aux effets indésirables notamment induits par les IAM chez le sujet âgé. Il s'agit d'une population sensible du fait de la combinaison entre différents facteurs : augmentation fréquente des maladies chroniques conduisant à la polymédication et altération des fonctions hépatique et rénale [17,21].

Environ 3 à 5% des admissions des sujets âgés à l'hôpital sont la résultante d'une problématique liée aux IAM [17,21] ; plus de 30% de la pathologie iatrogène pourrait être imputable aux interactions médicamenteuses [17].

Ainsi les patients âgés admis pour hypoglycémie sévère sont 6 fois plus nombreux après association de co-trimoxazole à un traitement par glibenclamide, ceux hospitalisés en urgence pour intoxication digitalique sont 12 fois plus nombreux après co-prescription de clarithromycine et de digoxine et ceux admis pour hyperkaliémie sont 20 fois plus nombreux après l'ajout d'un diurétique épargneur potassique à un traitement par IEC [11].

Il existe des discordances dans la littérature à propos de la survenue préférentielle de ces accidents chez l'un des deux sexes ; ceci est en rapport avec la pathologie traitée et donc la population cible [1, 5, 10,11]. La prédisposition génétique, notamment le polymorphisme de certaines isoformes de cytochromes peut expliquer, en partie, certaines interactions médicamenteuses : le tramadol est métabolisé en un métabolite déméthylé responsable en partie de son activité antalgique, l'association à un puissant inhibiteur enzymatique du CYP2D6 tel que la paroxétine, à fortiori chez un patient métaboliseur lent, va réduire l'activité de l'antalgique. Ainsi, un génotypage ou un phénotypage est nécessaire, lorsque c'est possible, avant toute coprescription de ce genre de médicaments [26].

Les habitudes du patient (consommation d'aliments, d'alcool, recours à la phytothérapie, ou tabagisme) sont des facteurs prédisposant à la survenue d'interactions potentielles qui expliquent parfois la survenue d'une interaction chez certains individus et pas d'autres. Si l'on prend comme exemple l'interaction bien connue entre le tacrolimus et le pamplemousse : un cas a démontré que ce risque existait même après que le fruit ait cuit longuement. Le patient, médecin de profession, a présenté des effets cardiovasculaires par augmentation des taux sanguins de tacrolimus suite à l'ingestion d'une grande quantité de marmelade d'orange dont une partie contenait du pamplemousse. Les auteurs signalent aussi que cette interaction est passée inaperçue alors que le patient est un professionnel de la santé, donc bien au fait des interactions : médicament-aliment [27].

L'automédication est un comportement très fréquent chez le sujet âgé ; elle entraîne une polymédication plus ou moins conséquente : Alomar [28] cite les travaux de Routledge *et al*, lesquels ont trouvé que les sujets âgés de plus de 65 ans, utilisaient en moyenne 2 à 6 médicaments prescrits sur ordonnance et 1 à 3-4 médicaments sans ordonnance.

Les insuffisances hépatiques et rénales influent sur la pharmacocinétique des médicaments administrés augmentant de ce fait le risque d'effets indésirables [24].

Un autre facteur est retrouvé dans la littérature ; il s'agit de la défaillance de communication/collaboration entre les différents acteurs du système de santé (médecins, pharmaciens, infirmiers) rendant une association jusque là bien tolérée, dangereuse. Ainsi, un cas rapporté dans la littérature fait état du décès par arrêt cardiaque d'une patiente sous l'association : labétalol- nifedipine à libération retardée. Cette forme galénique particulière a été broyée pour être administrée à la patiente via un tube nasogastrique, altérant ainsi les caractéristiques du système de libération retardée et conduisant à une accélération de la libération du principe actif au niveau systémique. Ce cas révèle un problème fondamental de communication entre les professionnels de la santé [29].

DIFFICULTÉS RENCONTRÉES EN PRATIQUE

En pratique quotidienne, le professionnel de la santé, qu'il soit médecin ou pharmacien, peut être confronté à des difficultés relatives aux accidents iatrogènes dus aux IAM, en voici quelques exemples très variés :

- ✓ Les conséquences néfastes d'une IAM peuvent survenir même à l'arrêt d'un seul traitement issu d'une polythérapie jusque là bien équilibrée ou lors d'un changement de posologies d'un ou de plusieurs médicaments co-prescrits ; une surveillance du patient est donc de rigueur en cas de changement de ce genre [21].
- ✓ Certains prescripteurs seraient tentés d'éviter les interactions potentiellement dangereuses. En pratique, il n'est pas toujours possible de le faire. Il s'agit plutôt d'évaluer continuellement la balance bénéfique/risque et de réduire le nombre de médicaments co-prescrits au strict nécessaire [24].
- ✓ Un lien entre effet indésirable et IAM peut être sous-estimé ; il s'agit ici de la cascade de prescription : si le symptôme (ou effet indésirable) est mal interprété, c'est-à-dire attribué à tort à une pathologie, le médecin rajoutera des traitements qui peuvent augmenter le risque d'IAM [30].
- ✓ L'évitement des effets indésirables dus aux interactions passe par un long entretien avec le patient à la recherche d'éventuels autres médicaments consommés sur prescription (consultation chez un autre praticien), en conseil ou en automédication ainsi que pour détecter les groupes pharmacologiques et les situations cliniques à risque ; cette démarche dépend beaucoup de l'initiative du prescripteur, du pharmacien et de la coopération du patient [24].
- ✓ Le manque de communication entre les différents protagonistes de la santé est un réel problème ; l'exemple du broyage de la nifedipine à libération retardée en est une bonne illustration [29]. Ils devraient développer un modèle de collaboration entre eux [31].
- ✓ Les divergences dans les sources d'informations relatives aux interactions : les différents référentiels dédiés aux IAM et à leurs conséquences cliniques ne les classent pas selon le même niveau de sévérité conduisant ainsi à minimiser parfois l'impact d'une interaction par le prescripteur en fonction de la source consultée [3,24, 32] ; aussi, il existe des décalages dans la mise à jour de l'information dans certaines sources consultables [3, 32].
- ✓ Il se pourrait aussi que le professionnel de la santé s'appuie sur des études de faible valeur scientifique, non confirmées voire même contestées par la suite ; c'est le cas de l'intoxication digitale suite à l'association à la paroxétine [33] ; les résultats de cette étude ont été contestés ultérieurement [34].
- ✓ Des études peuvent mettre en exergue des interactions peu fréquentes ; le professionnel de la santé devra rester vigilant car en dépit de leur faible fréquence, elles peuvent être graves : exemple d'une étude de cohorte qui a révélé que le nombre élevé de mort subite par arrêt cardiaque était multiplié par 5 lorsque l'érythromycine était associée à un inhibiteur du CYP3A [35].

CONCLUSION

Considérée comme une épidémie silencieuse [1], l'interaction médicamenteuse mérite toute l'attention des médecins et pharmaciens. Les accidents iatrogènes qui peuvent en résulter sont évitables dès lors qu'ils en connaissent la portée. Les professionnels de la santé doivent quotidiennement actualiser leurs données du fait de la constante évolution des informations relatives à l'innocuité des médicaments. Ils doivent néanmoins faire preuve de prudence tout en gardant l'esprit critique devant la pléthore d'articles et travaux parfois contradictoires en la matière. La connaissance des facteurs de risque, la réduction au minima du nombre de médicaments prescrits à la fois, ainsi que la collaboration entre les dits professionnels permettra une meilleure prise en charge thérapeutique des patients.

Déclaration d'intérêts : l'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

1. Brewer L, Williams D. Drug interactions that matter. *Medicine*. 2012; 40 (7): 371-375.
2. Kraft WK, Waldman SA. Manufacturer's drug interaction and postmarketing adverse event data. *Drug safety*. 2001; 24(9):637-643.
3. Charpiat B, Allenet B, Roubille R, Escofier , Bedouch P, Juste M et al. Facteurs à prendre en considération pour la gestion des interactions médicamenteuses en pratique clinique. *Presse Med*, 2008 ; 37(4):654-664.
4. Chmassmann-Suhijar D, Bullingham R , Schmutz J, Haefeli WE. Rhabdomyolysis due to interaction of simvastatin with mibefradil. *Lancet*. 1998 ; 351: 1929-1930
5. Kuhlmann J, Mück W. Clinical-pharmacological strategies to assess drug interaction potential during drug development. *Drug safety*. 2001;24(10):715-725.
6. Calop J, Limat S, Fernandez C, Aulagner G. *Pharmacie Clinique et thérapeutique*. 4ème édition. Paris : Elsevier Masson ; 2012.
7. Saedder EA, Brock B, Nielsen LP, Bonnerup DK, Lisby M. Identifying high-risk medication: a systemic literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014; 70(6):637-645.
8. Mille F. *Systèmes de détection des interactions médicamenteuses : points faibles et propositions d'amélioration*. [Thèse]. Informatique médicale. Paris ; décembre 2008. 184p.
9. Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drug-related problems: their structure and function. *Dicp*. 1990; 24(11):1093-1097.
10. Leone R, Magro L, Moretti U, Cutroneo P, Moschini M, Motola D and al. Identifying adverse drug reactions associated with drug-drug interactions. *Drug safety*. 2010; 33(8): 667-675.
11. Doucet J, Chassagne P, Trivalle C, Landrin I, Pauty MD, Kadri N and al. Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults: a prospective study of 1000 patients. *Am Geriatr Soc*. 1996; 44(8):944-948.

12. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ and al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18,820 patients. *Br Med J*, 2004; 329(7456):15–19.
13. McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Annals of Pharmacotherapy*, 2002; 36(9):1331-1336.
14. Vargas E, Navarro MI, Laredo L, Garcia-Arenillas M, Garcia-Mateos M, Moreno A. Effect of drug interactions on the development of adverse reactions. *Clinical drug investigation*.1997; 13(5):282-289.
15. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA*. 2003;289(13):1652-1658.
16. Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Annals of emergency medicine*. 2001; 38(6):666-671.
17. Barre E, Bisseux L, Chiadmi F, Toledano A, Cisternino S, Schlatter J and al. Interactions médicamenteuses dans une population âgée: Étude prospective de leur fréquence et de leur gravité auprès de 56 malades. *Presse Med*. 2005; 34(12): 837-841.
18. Buça C, Farçaş A, Cazacu I, Leucuta D, Achimas-Cadariu A, Mogosan C and al. How many potential drug–drug interactions cause adverse drug reactions in hospitalized patients?. *European journal of internal medicine*, 2013; 24(1):27-33.
19. Hamilton RA, Gordon T. Incidence and cost of hospital admissions secondary to drug interactions involving theophylline. *Ann Pharmacother*.1992; 26: 1507-1511.
20. Jankel CA, McMillan JA, Martin BA. Effect of drug interactions on outcome of patients receiving warfarin or theophylline. *Am J Hosp Pharm*.1994; 51: 661-666.
21. Scheen, A. Interactions médicamenteuses: de la théorie à la pratique. *Revue Médicale de Liège*. 2006; 61(5-6) :471-482.
22. Brunton LL, Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11ème édition. London: McGraw-Hill; 2007.
23. Marik PE, Fromm L. A case series of hospitalized patients with elevated digoxin levels. *Am J Med*. 1998;105:110-115.
24. Une démarche pour éviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses. *La Revue Prescrire*. 2011;31(338 suppl. interactions médicamenteuses) : 41-43.
25. Alderman CP. Patient-oriented strategies for the prevention of drug interactions. *Drug safety*, 2000; 22(2):103-109.
26. Laugesen S, Enggaard TP, Pedersen RS, Sindrup SH, Brosen K. Paroxetine, a cytochrome P450 2D6 inhibitor, diminishes the stereoselective O-demethylation and reduces the hypoalgesic effect of tramadol. *Clin Pharmacol Ther*.2005;77:312–323.
27. Peynaud D, Charpiat B, Vial T, Gallarvardin M, Ducerf C. Tacrolimus severe overdosage after intake of masked grapefruit in orange marmalade. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007; 63 :721–722.
28. Muae'd Jamal Alomar. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). *Saudi Pharmaceutical Journal*.2014.22(2):83–94.
29. Schier JG, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. Fatality from administration of labetalol and crushed extended-release nifedipine. *Ann Pharmacother*.2003;37:1420–1423
30. Goncè L C. Le rôle du pharmacien dans les interactions médicamenteuses : cas pratiques en gériatrie. [Thèse]. Pharmacie. Grenoble; 2011. 69p.
31. Zillich AJ, McDonough RP, Carter BL, Doucette WR. Influential characteristics of physician/pharmacist collaborative relationships. *Ann Pharmacother*.2004; 38:764–770.
32. Fusier I, Freville C, Tollier C, Husson MC. Discordances d'informations sur les interactions médicamenteuses: analyse par un auteur d'une base de données informatisée sur le médicament pour les professionnels de santé. *Journal de Pharmacie Clinique*. 2004 ;23(1):25-30.
33. Yasui Furukori N, Kaneko S. Digitalis intoxication induced by paroxetine co-administration. *Lancet*. 2006;367:788.
34. Bateman DN, Thanacoody HK, Waring WS. Digitalis intoxication induced by paroxetine co-administration. *Lancet*. 2006;368:1962–1963.
35. Ray WA, Murray KT, Meredith S, Narasimulu SS, Hall K, Stein CM. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med*.2004;351:1089–1096.

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

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

Avantages à publier dans **BJMS** :

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

Pour plus d'informations, contacter BatnaJMS@gmail.com ou connectez-vous sur le site de la revue : www.batnajms.com

