

Thèse pour le  
Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie



**Automédication et interactions  
médicamenteuses :  
Étude sur la base nationale de  
pharmacovigilance et mesures  
préventives à l'officine**

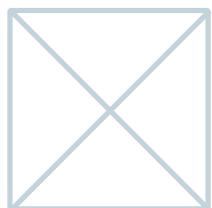
**VACHER Robin**

Né le 17 août 1994 à Château-Gontier (53)

**Sous la direction de Mme LAGARCE Laurence**

Membres du jury

Mr DUVAL Olivier | Président  
Mme LAGARCE Laurence | Directeur  
Mr LAFFILHE Jean-Louis | Membre  
Mme GUERIN Anne | Membre



Soutenu publiquement le :  
12 juillet 2019



# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné VACHER Robin  
déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une  
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,  
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.  
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées  
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant le **26 / 06 / 2019**



# LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

**Doyen de la Faculté** : Pr Nicolas Lerolle

**Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie** : Pr Frédéric Lagarce

**Directeur du département de médecine** : Pr Cédric Annweiler

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologue ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DINOMAIS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine
DUCANCELLA Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédo-psychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine

LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et Biologie Moléculaire	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / physiologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie
LEBDAI Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Pharmacognosie	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	Bactériologie-virologie	Médecine
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RINEAU Emmanuel	Anesthésiologie réanimation	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistiques	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie
SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine

SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique	Pharmacie
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Médecine Générale	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine

### AUTRES ENSEIGNANTS

AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

### **PAST**

CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
LAFFILHE Jean-Louis	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Pharmacie clinique	Pharmacie

### **ATER**

FOUDI Nabil	Physiologie	Pharmacie
KILANI Jaafar	Biotechnologie	Pharmacie
WAKIM Jamal	Biochimie et chimie biomoléculaire	Médecine

### **AHU**

BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaire	Pharmacie
CHAPPE Marion	Pharmacotechnie	Pharmacie
LEBRETON Vincent	Pharmacotechnie	Pharmacie

### **CONTRACTUEL**

VIAULT Guillaume	Chimie organique	Pharmacie
------------------	------------------	-----------

# REMERCIEMENTS

Tout d'abord, mes premiers remerciements sont pour Laurence LAGARCE qui a dirigé cette thèse depuis son tout début. Merci pour votre soutien et vos nombreuses relectures au cours de cette année de travail et notamment tous ces samedis matin passés au CRPV. Merci également de m'avoir permis de publier un poster, ainsi que mon premier article scientifique en collaboration avec le CRPV.

Merci à Olivier DUVAL qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse.

Merci à Anne GUERIN, ma maître de stage, d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour ces six mois passés à vos côtés qui m'ont permis de parfaire mes connaissances et d'apprendre mon futur métier dans les meilleures conditions possibles.

Merci à Jean-Louis LAFFILHE d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour ces années d'apprentissage à vos côtés au sein de la faculté d'Angers.

Merci à Marie BRIET d'avoir participé à la rédaction de l'article et d'en avoir assuré la traduction en anglais.

Merci à l'ensemble du personnel du CRPV du CHU d'Angers pour le soutien apporté pendant mon stage 5HU mais aussi tout au long de la rédaction de la thèse et de l'article.

Merci à l'ensemble du personnel de la pharmacie GUERIN pour ces six mois de stage à vos côtés au cours desquels j'ai appris énormément. Merci d'avoir participé à faire de moi le pharmacien que je suis aujourd'hui.

Merci à l'ensemble du personnel de la faculté de pharmacie d'Angers d'avoir participé à ma formation tout au long de mon cursus universitaire.

Merci à l'ensemble du personnel de la pharmacie Sauvaget-Giraud pour sa participation à ma formation professionnelle.

# REMERCIEMENTS

Un grand merci à mes parents grâce à qui je suis là aujourd’hui. Je tiens à vous remercier de m’avoir permis de faire ces études et d’avoir été d’un soutien sans faille depuis la première année.

Merci à mon frère, Pacôme et à Julia pour leur soutien au cours de ces week-end détente et ce malgré la distance.

Merci à ma mamie d’avoir toujours été présente pour moi malgré les épreuves traversées.

Merci à l’ensemble des membres de ma famille qui m’ont soutenu et ont toujours cru en moi.

Merci à mes amis Bilal, Abdou et Kilian pour tous ces moments de détente passés au cours de ces années d’études. Je vous souhaite le meilleur à chacun de vous pour la suite et vous pourrez toujours compter sur moi.

Merci à mes amis du foot de m’avoir permis de me défouler à de nombreuses reprises durant ces années.

Enfin, merci à toi Elodie. Depuis maintenant presque 8 ans que je t’ai rencontré tu as toujours été présente à mes côtés pour me soutenir et ce même dans les moments les plus difficiles. Merci pour la patience dont tu as su faire preuve et désormais l’avenir est devant nous. Je t’aime.

Je souhaite dédier cette thèse à mon Michou parti trop tôt et à Naïa, ma nièce qui a vu le jour le 21/06/2019.

## *Liste des Abréviations*

5HU : 5<sup>ème</sup> année Hospitalo-Universitaire

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ATC : Anatomique, Thérapeutique et Chimique

BNPV : Base Nationale de PharmacoVigilance

BPM : Bilan Partagé de Médication

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CI : Contre-Indication

CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance

DMP : Dossier Médical Partagé

DP : Dossier Pharmaceutique

EMA : European Medecine Agency

LAD : Logiciel d'Aide à la Dispensation

MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities

OFMA : Observatoire Français des Médicaments Antalgiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SOC : System Organ Class

## *Introduction Générale*

L'automédication est une pratique répandue mais qui n'est pas sans risque pour les patients (risques d'effets indésirables ou d'interactions médicamenteuses par exemple).

Il n'y a pas de consensus sur sa définition. Elle est parfois définie comme la prise de tout médicament sans prescription médicale ou conseil d'un pharmacien mais peut aussi selon l'Assurance maladie (ameli.fr [1]) et le collège national de pharmacologie médicale [2] être restreinte à la prise des seuls médicaments à prescription médicale facultative.

Les interactions médicamenteuses [3] représentent près de 20% de la iatrogénie médicamenteuse totale en France. Elles sont réparties en 2 grandes catégories : les interactions pharmacocinétiques et les interactions pharmacodynamiques. Les interactions pharmacocinétiques correspondent à la modification du devenir d'un médicament dans l'organisme (cinétique) par un autre médicament. L'interaction peut alors intervenir à différents niveaux du parcours du médicament dans l'organisme tels que : son absorption, sa distribution, son métabolisme ou encore son excréition. On retrouve par exemple des cas de médicaments à marge thérapeutique étroite dont l'élimination va être modifiée par un autre médicament à l'origine d'un surdosage ou d'un sous dosage du premier. Les interactions pharmacodynamiques quant à elles, sont divisées en trois catégories détaillées ci-dessous :

- ❖ Synergiques : association de 2 médicaments ayant des effets similaires entraînant une majoration de l'effet. (Exemple : association de 2 anti-hypertenseurs)
- ❖ Potentialisation : association de 2 médicaments ayant des effets thérapeutiques différents mais dont les effets secondaires vont se potentialiser. (Exemple : Hypokaliémiant + allongeur du QT qui donne torsade de pointe)
- ❖ Antagonisme : association de 2 médicaments dont les mécanismes d'action vont s'opposer entraînant une diminution de l'efficacité d'un des médicaments ou des 2. (Exemple : Anti-parkinsoniens agonistes dopaminergiques et Neuroleptiques antagonistes dopaminergiques)

Cette étude a été menée avec le Centre Régional de Pharmacovigilance du CHU d'Angers. En France, la pharmacovigilance est définie par l'article R5121-150 du Code de la Santé Publique [4] : son objectif est « la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain ». Elle a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effets indésirables des médicaments.

Cette surveillance est permise par l'identification et l'évaluation des effets indésirables.

La pharmacovigilance est également réglementée par l'Union Européenne, notamment par un règlement du conseil et du parlement européens [5] qui la définit comme une nécessité « à la protection de la santé publique afin de prévenir, de détecter et d'évaluer les effets indésirables des médicaments à usage humain mis sur le marché de l'Union Européenne, dans la mesure où le profil de sécurité des médicaments à usage humain ne peut être connu dans son intégralité qu'après la commercialisation des produits ».

L'organisation de la pharmacovigilance française comporte plusieurs niveaux :

- Niveau local : surveillance des effets indésirables et déclaration le cas échéant par les professionnels de santé, les patients et association de patients. Pour les professionnels de santé, cette déclaration est obligatoire selon l'article L5121-25 créé par la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011-art.28 [6].
- Niveau régional : les notifications établies au niveau local sont recueillies à ce niveau dans les 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), répartis sur le territoire français. Après analyse des cas et imputabilité des médicaments, ils enregistrent les cas dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et les transmettent à l'ANSM. Ils assurent aussi un service de réponse aux demandes d'avis des professionnels de santé, une mission de formation et d'information et une activité d'expertise auprès de l'ANSM.
- Niveau national : à ce niveau, la pharmacovigilance est sous l'autorité de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament). Elle permet de centraliser toutes les informations des 31 CRPV et peut donc établir une évaluation de l'ensemble des effets indésirables déclarés. Elle a également accès aux données de PharmacoVigilance des industriels. En fonction des résultats, elle assure une communication descendante vers les CRPV mais aussi vers les professionnels de santé afin de les informer des conclusions. L'ANSM a aussi en charge le pilotage du réseau des CRPV et l'animation de groupes de travail sur des thématiques spécifiques (interactions par exemple). C'est à ce niveau que l'ensemble des déclarations d'effets indésirables sont rentrées dans la BNPV et transmises à Eudravigilance et Vigilyse.
- Niveau européen : la pharmacovigilance européenne est gérée par l'EMA qui a pour but de coordonner les activités de pharmacovigilance au sein de l'Europe.

Les déclarations d'effet indésirable réalisées au sein de l'Union Européenne peuvent être incrémentées dans la base de données européenne : Eudravigilance©.

- Niveau international : l'OMS a en charge la gestion de la pharmacovigilance à l'échelle internationale. Il existe à ce niveau aussi une base spécifique permettant de rassembler les déclarations d'effets indésirables : Vigilyze©.

L'exploitant ou titulaire de l'AMM travaille sur l'ensemble de ces niveaux. Il se doit d'enregistrer les effets indésirables qui lui sont déclarés et de les transmettre aux autorités compétentes sur le territoire français et européen.

Il existe deux types de notifications en pharmacovigilance : sollicitées et spontanées. Les notifications sollicitées peuvent être : du recueil actif d'effets indésirables dans les services hospitaliers ou des études ciblées prospectives ou rétrospectives. Les notifications majoritaires en pharmacovigilance sont les notifications spontanées. Elles s'appliquent à n'importe quel effet indésirable : attendu ou inattendu, grave ou non. Les différents professionnels de santé sont tenus de déclarer tout effet indésirable sans délai, qu'ils aient prescrit, dispensé, administré ou non le médicament, et sans tenir compte de la gravité de l'effet indésirable.

## *Présentation de l'étude*

Le projet de cette étude est né au cours du stage 5HU réalisé au sein du CRPV d'Angers suite à l'analyse de cas impliquant des médicaments pris en automédication.

L'objectif principal de l'étude a donc été d'analyser les cas de la BNPV afin d'identifier les principales interactions médicamenteuses pourvoyeuses d'effets indésirables impliquant un médicament pris en automédication. L'objectif secondaire étant de mieux cerner les risques d'interactions inhérents à l'automédication et de proposer des mesures de minimisation de risque applicables à l'officine.

Pour cela, une recherche a été effectuée dans la BNPV sur les cas enregistrés jusqu'à la fin du mois de juillet 2018, afin de sélectionner l'ensemble des dossiers de type interactions médicamenteuses impliquant un médicament codé en automédication. Dans le cadre de l'étude, la pratique de l'automédication a été considérée comme l'ensemble des médicaments et compléments alimentaires pris dans un but thérapeutique sans le conseil avisé d'un médecin ou d'un pharmacien. Cette étape a permis la sélection de 176 dossiers qui ont d'abord été analysés une première fois afin d'éliminer ceux qui ne répondaient pas aux critères de notre étude. Ainsi, 73 dossiers ont été écartés dont :

- ❖ 49 mal complétés, peu informatifs ou interactions n'impliquant pas le médicament pris en automédication
- ❖ 18 avec une substance prise dans un but non thérapeutique
- ❖ 3 cas survenus chez des patients atteints de démence
- ❖ 3 cas d'intoxication médicamenteuse volontaire (tentative de suicide)

Pour les dossiers mal complétés, il s'agit bien souvent d'une automédication non avérée avec possible erreur de codage. En ce qui concerne les substances prises dans un but non thérapeutique il s'agit d'alcool ou de drogue pris dans un but récréatif.

Cent trois cas ont donc été conservés et intégrés à l'étude représentant un total de 153 interactions médicamenteuses potentielles. Ces cas ont été analysés et enregistrés dans un tableau excel en intégrant un certain nombre de paramètres concernant :

- ❖ Le type de dossier
- ❖ L'interaction
- ❖ La gravité
- ❖ Le patient
- ❖ Les médicaments en interaction (médicament 1 à 5)

❖ Les effets indésirables (effet 1 à 5)

Les médicaments ont été classés selon la classification ATC et les effets indésirables et antécédents suivant la classification MedDRA.

L'analyse des données a ensuite donné lieu à la réalisation d'un poster présenté au congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique en juin 2019 (cf annexe 1) et à la rédaction d'un article présenté ci-dessous.

## *Article*

# DRUG INTERACTIONS RELATED TO SELF-MEDICATION: A FRENCH PHARMACOVIGILANCE DATABASE STUDY

Vacher R<sup>1</sup>, Lagarce L<sup>1</sup>, Ghamrawi S<sup>1</sup>, Laugier-Castellan D<sup>2</sup>, Vial T<sup>3</sup>, Bagheri H<sup>4</sup>,  
Babin M<sup>1</sup>, Briet M<sup>1,5,6</sup>

- 1- Service de Pharmacologie-Toxicologie et Pharmacovigilance, Centre hospitalo-Universitaire d'Angers, Angers, France
- 2- CRPV Marseille-Provence-Corse, Service de Pharmacologie Clinique et Pharmacovigilance, Aix Marseille Université, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, Marseille, France
- 3- Service Hospitalo-Universitaire de Pharmacologie-Toxicologie, Centre régional de Pharmacovigilance, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
- 4- Service de Pharmacologie Clinique, Centre Régional de Pharmacovigilance, Centre Hospitalo-Universitaire, Toulouse, France
- 5- Université d'Angers, Angers, France
- 6- Laboratoire MitoVasc, UMR CNRS 6214 INSERM 1083

## **Abstract**

Self-medication (SM) is a common practice that involves the intake of over-the-counter drugs or the reuse of previously prescribed drugs to treat self-recognized illnesses or symptoms. Often perceived by patients as inoffensive and more practical, this practice can, however, entail health risks. The aim of the present study was to identify SM drugs implicated in drug interactions leading to adverse events in the National French Pharmacovigilance Database. All adverse drug reaction reports from January 1, 1985 to July 31, 2018, coded as "interaction" and "self-medication", were selected and studied. Patient characteristics, the level and type of interaction and the properties of drugs involved were examined. Adverse drug reactions (ADR) were analyzed and classified according to the system organ classes of the Medical Dictionary for Regulatory Activities.

One hundred and three reports were selected; within which 153 drug interactions (59.2% pharmacodynamic interactions), 158 adverse drug reactions (71% severe cases) and 234 drugs were identified. The latter included 119 SM drugs (51% available on prescription) such as analgesics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, dietary supplements and antibiotics. Haemostasis disorders and renal failure represented the most frequently reported ADRs. The analysis of reference documents, such as the thesaurus of The French National Agency for the Safety of Medicines and Health Products, the summary of product characteristics and package leaflets, raised concerns on the lack of information provided to patients on 33% of drug interactions.

In conclusion, the present study documents a list of drug interactions leading to serious undesirable effects associated with SM. The reported interactions highlight the risks of medically-unapproved re-use of prescription drugs or the uncareful intake of dietary supplements without monitoring possible interactions and side effects. Increasing the awareness of health professionals and patients on common drug interactions related to SM is critical. Patient knowledge could also be improved by more regular updates of medication package inserts.

## **Introduction**

Management of minor illnesses through SM is an essential component of an individual's health-related decision-making (1, 2); it is a well-known behavior, even among pregnant women (3), with both benefits and risks. It has been defined by the World Health Organization as "the selection and use of medicines by individuals to treat self-recognized illnesses or symptoms" (4). Alleviating symptoms by SM is an easily accessible alternative that saves time and money for patients and reduces unnecessary health-care utilization. However, SM can only be beneficial in a well-informed context where a patient correctly identifies symptoms of minor illnesses, administers the proper medication at the correct dosage and schedule; all while being aware of possible interactions and side effects and while monitoring his/her response to treatment. As a matter of fact, the practice of SM is so widely common and frequent worldwide that patients can engage in and grow accustomed to inappropriate behavior at various levels with possible detrimental health effects.

SM prevalence varies between countries and studied populations. In Europe it ranges from 8.4% and 12.9% in Spain and France, respectively, to 51% in Great Britain (5). Drug intake without medical advice in elderly people varies from 4 to 87 %, depending on the study, with an average of 37.7% (1); while it rises to 50% on average in adolescents (2).

SM has been associated with a higher risk of adverse events (3, 6-10). The lack of knowledge about the pharmacological characteristics of a drug, or the recommended dosage in relation with the clinical situation of the patient, or

the potential pharmacokinetic or pharmacodynamic interactions with other drugs can lead to deleterious health effects, microbial resistance, treatment failure, or delayed diagnosis and treatment. In the literature, only few clinical data evaluating the risk of drug interactions associated with SM are available. The present study was performed to identify SM drugs implicated in drug interactions leading to undesirable effects in the National French PharmacoVigilance Database.

## Methods

We selected all adverse drug reaction (ADR) reports from January 1, 1985 to July 31, 2018 coded as “interaction” and “self-medication”. The term self-medication encompassed the use of over-the-counter drugs, food supplements and prescription drug left-overs without medical guidance. All reports including these terms were reviewed and those mentioning an interaction as a consequence of SM were selected. The medical and pharmacological comments were analyzed to refine report selection according to the following exclusion criteria: the absence of self-medication drug in the reported interaction, voluntary drug poisoning, interactions involving a substance taken for a non-therapeutic purpose such as alcohol or illicit drugs, and patients with dementia. We investigated patient characteristics (age, gender, medical context), interactions (level, type of interaction “pharmacokinetic” “pharmacodynamics”), the citation of the specific interaction in reference documents, drug characteristics (ATC classification system, indication, route of administration, regulatory status), compliance with the summary of product

characteristics, drug adverse effects (system organ classes (SOC) of the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), severity, evolution). The repositories used for interaction analyses were: Thesaurus from The French National Agency for the Safety of Medicines and Health Products (Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), march 2018), Summary of Product Characteristics (SmCP) and the repository of Pharmaceutical Specialties from the ANSM.

For statistical analyses, numbers and percentages were calculated for qualitative variables. Mean and standard deviation or median and range were calculated for quantitative variables.

## **Results**

### ***General characteristics of the studied reports***

One hundred and seventy six reports were selected with the terms "SM" and "interaction" for the studied period. Seventy three reports were excluded for the following reasons: SM drug not included in the reported interaction (n=49), interaction involving alcohol or recreational drugs (n=18), patient suffering from dementia (n=3), or voluntary drug poisoning (n=3). The median age was 62 years (from 14 to 91 years so range = 77) with the majority of reports concerning patients older than 50 years (Figure 1) and slightly more females (56.3 %) than males.

### ***Drugs involved in the reported drug interaction leading to ADRs***

Two hundred and thirty four drugs or food supplements were implicated in drug interactions, among them, 119 were taken in the context of self-medication and 115 under regular prescription.

The distribution of the 119 SM drugs by ATC class is shown in Table 1. Analgesics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, antibiotics and nalmefene were the main reported SM drugs involved in drug interactions. In second position came dietary supplements with 4 products that contained Saint John's wort. A large category of identified SM drugs, normally available on prescription only, were re-used outside their original medication course leading to drug interactions and ADRs (n=61, 51%).

In addition to SM drugs, the identified interactions also involved 115 drugs under regular prescription. The class of antithrombotics came first (total: n=34, 29.5%, anti-vitamin K: n=24, 20.9%, direct oral anticoagulant: n=3, 2.6% and antiplatelet agents: n=7, 6.1%), followed by neurological drugs (analgesics: n=3, 2.6%, anti-epileptics agents: n=6, 4.3%), psycholeptic (n=5, 4.3%) and psychoanaleptic drugs (n=6, 5.2%), cardiac drugs (diuretics: n=9, 7.8%, drugs acting on the renin-angiotensin system: n=9, 7.8%; beta-blockers: n=1, 0.9%; and calcium-channel blockers: n=1, 0.9%), and anti-tiretoviral drugs (n=5, 4.3%).

### ***Drug interactions***

One hundred and fifty three drug interactions were identified, the majority of which were pharmacodynamic interactions (59.2%), 24.3% pharmacokinetic interactions and 16.5% undetermined. Of note, half of the undetermined interactions involved dietary supplements.

Among the 153 identified drug interactions, 129 (84 %) were already described in the ANSM Thesaurus (contraindicated n=12, avoid if possible n=28, use precaution n=55, to be taken into account n=34), 124 (81 %) in the SmPC, and only 103 (67%) in the package leaflet of the drug. Contraindica-

tions mainly involved anticoagulant medications (n=4) and opioid substitution drugs (n=5). Among the 24 interactions that were not mentioned any reference documents, 16 involved dietary supplements and 2 homeopathic medicines. Six among the unreferenced interactions were the following: 1) Paracetamol / pseudoephedrine / chlorphenamine and acebutolol causing atrial fibrillation 2) Ispaghul, furosemide and spironolactone resulting in diarrhea, dehydration and renal failure 3) Carbamazepine and pregabalin causing tremors and blurred vision 4) Generic and branded paracetamol Dafalgan® resulting in overdosage leading to vomiting and abdominal pain 5) Fluindione and chlorhexidine / tetracaine causing an increased INR.

### **SM-ADRs**

Among the 103 retained cases after applying exclusion criteria, 73 (71 %) were considered as “serious”: 53 hospitalizations, 6 life threatening ADRs, 3 deaths, and 11 other serious medical complications. These cases reported 158 ADRs that were classified by SOC according to the MedDRA classification (Figure 2). The most common ADRs were related to haemostasis disorders including haemorrhages (n=21, 14 %), elevated INR (n=19, 12%), and anemia (10, 6,3%) found under the labels “SOC investigation”, “haematological effects” and “gastro-intestinal disorders”. Haemostasis disorders were identified in twenty seven percent of cases. Reported ADRs in the SOC “affection of the kidneys and of the pathways urinary system” represented 18 cases (11.4%) mostly due to interactions involving NSAIDs (n=16), diuretics (n=10), sartans (n=5) and converting enzyme inhibitors (n=4). Twelve reported ADRs were related to nervous system disorders and included cases of tremors and convulsions (n=7), haemorrhagic stroke and

cerebral hematoma (n=3) and serotonergic syndrome (n=2). Six reports of cardiac rhythm disorders were also observed.

Fatal cases were associated with the occurrence of haemorrhage: a case of gastrointestinal bleeding that occurred in an 80-year-old women in the context of fluindione (Previscan®) overdosage confirmed by an INR at 10 after tramadol / paracetamol combination (Zaldiar®) taken in a SM context, a case of meningeal haemorrhage in a 91-year-old women who was usually treated by fluindione (Previscan®) and took pristinamycin (Pyostacine®) in the context of SM for a finger abscess resulting in an INR increase up to 8.3, and finally a case of an 87-year-old women who died from a cerebral hematoma in the context of warfarine (Coumadine®) and ketoprofen (Profenid®) pharmacodynamic interaction.

## **Discussion**

The present study reports ADRs in the context of drug interactions involving SM drugs with 6 being newly identified. Most of the interactions reported were pharmacodynamic interactions and led to severe ADRs.

Surprisingly, the majority of the reported SM drugs linked to interactions were drugs available on prescription only such as opioid substitution therapy, drugs used in alcohol-related disorders, or antibiotics. Antibiotics are drugs frequently found in households and could account for up to 28% of a patient's medicine cabinet (11). A study conducted on 2700 patients showed that half of them intend to self-treat with antibiotics and a third have already done so in the past 12 months (12). A survey confirmed that patients keep the drugs at home at the end of a prescription-based therapy, and re-use them despite a low level of knowledge about the drugs (13). Furthermore, the absence of unit

dispensation favors this behavior. The medical risk associated with this practice is demonstrated in this study, which highlights the importance of medical and pharmaceutical advice that accompanies medical prescriptions and encourages the development of unit dispensation.

Over-the-counter drugs, in particular NSAIDs and analgesics, are particularly involved in drug interactions reported in our study. Free access to such drugs, their wide consumption and the trivialization of their use aggravates the situation (14, 15). The risk of interactions associated with NSAIDs was already described by Moore et al. (16). In their study, the associated drugs were diuretics, ACE inhibitors, methotrexate, aspirin, warfarin, St. John's wort, ginkgo biloba and corticosteroids. In the literature, interactions between paracetamol and alcohol, fluindione or warfarin, between codeine and tramadol have also been reported (17). Yet providing such information to patients during dispensation of NSAIDs and analgesics seems to be insufficient to minimize the risk of adverse effects associated with these drugs.

Every population has a different relationship to SM. Several studies conducted in France found that the French people use SM mainly against pain (especially headache), winter diseases (colds, angina, flu-like illness) and digestive disorders (18,19). Analgesics and NSAIDs are therefore widely used in SM in France and are frequently found in the interactions reported in our study. Renal failure was in fact one the most frequent ADR associated with the use of NSAIDs in the present study (20, 21).

Several cases of interactions involving anticoagulants were also reported with consequent hemorrhages, increased INR or anemia. Because of their pharmacokinetic profile and their narrow therapeutic range, increased vigilance

is needed when introducing any new treatment in association with oral anticoagulant therapies (22). Patient education about the risk of SM when treated with anticoagulant is crucial. Despite efforts in this area, the knowledge of patients on anticoagulants is still poor (23) thus favoring the occurrence of ADRs caused by drug interactions.

A significant number of potential interactions involving dietary supplements are reported in our study. Potential interactions of food supplements are undoubtedly poorly known and ill-documented. It is therefore important to encourage their reporting to the Nutrivigilance. Dietary supplements do not have the status of a drug, and can therefore be mistaken by patients as safe products. This misconception is even more strengthened by the natural origin of many food supplements and their sales outside pharmacies (24). Yet recent publications highlight the medical risk associated with dietary supplements (25) especially when they are used in a poor condition of knowledge (26). The National French Food Safety, Environment and Labor Agency has also warned people against the use of food supplements containing melatonin (27, 28).

The analysis of different sources of information on suspected drug interactions also pointed out discrepancies between references. Most of the reported drug interactions are indeed described in the ANSM Thesaurus and the SmPCs but not in the package leaflet of drugs. This latter usually mentions a general warning about drug interactions and SM. However, a such lack of information is deleterious for patients since the package leaflet of the drug is their main source of information. A more detailed interaction section would allow a better spread of awareness and decreases per se the risk of adverse effects.

In conclusion, the present study showed that SM is a source of drug interaction that can lead to serious adverse events. Relaying knowledge to patients is therefore critical. SM should be sought during medical consultations, drug dispensing at the pharmacy and during home-based nursing interventions, which will help identify risks and provide the most appropriate advice for each patient.

## References

1. Jerez-Roig J, Medeiros LFB, Silva VAB, Bezerra CLPAM, Cavalcante LAR, Piuvezam G, et al. Prevalence of self-medication and associated factors in an elderly population: a systematic review. *Drugs Aging.* 2014;31(12):883-96
2. Gualano MR, Bert F, Passi S, Stillo M, Galis V, Manzoli L, Siliquini R. Use of self-medication among adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Public Health.* 2015 Jun;25(3):444-50
3. Montastruc J-L, Bondon-Guitton E, Abadie D, Lacroix I, Berreni A, Pugnet G, et al. Pharmacovigilance, risks and adverse effects of self-medication. *Therapie.* 2016;71(2):257-62
4. [https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jwhozip32e/WHO \(2000\) Guidelines for the Regulatory Assessment of Medicinal Products for Use in Self-Medication., Geneva. Available: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2218e/s2218e.pdf>. Accessed may, 201](https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jwhozip32e/WHO (2000) Guidelines for the Regulatory Assessment of Medicinal Products for Use in Self-Medication., Geneva. Available: http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2218e/s2218e.pdf. Accessed may, 201)
5. 16eme-barometre-afipa-du-selfcare-2017-et-4eme-observatoire-europeen-automedication-2016.pdf [Internet]. [cité 9 mai 2019]. <https://www.afipa.org/wp-content/uploads/2018/02/16eme-barometre-afipa-du-selfcare-2017-et-4eme-observatoire-europeen-automedication-2016.pdf>
6. Ruiz ME. Risks of self-medication practices. *Curr Drug Saf.* 2010;5(4):315-23
7. Schmiedl S, Rottenkolber M, Hasford J, Rottenkolber D, Farker K, Drewelow B, et al. Self-medication with over-the-counter and prescribed drugs causing adverse-drug-reaction-related hospital admissions: results of a prospective, long-term multi-centre study. *Drug Saf.* 2014;37(4):225-35
8. Asseray N, Ballereau F, Trombert-Paviot B, Bouget J, Foucher N, Renaud B, et al. Frequency and severity of adverse drug reactions due to self-medication: a cross-sectional multicentre survey in emergency departments. *Drug Saf.* 2013;36(12):1159-68
9. Indermitte J, Reber D, Beutler M, Bruppacher R, Hersberger KE. Prevalence and patient awareness of selected potential drug interactions with self-medication. *J Clin Pharm Ther.* 2007;32(2):149-59
10. Stevenson R, MacWalter RS, Harmse JD, Wilson E. Mortality during the winter flu epidemic--two cases of death associated with self-medication. *Scott Med J.* 2001;46(3):84-6
11. Bismuth M, Oustric S, Boyer P, Escourrou B, Brillac T, Mesthe P, et al. [Family pharmacy: survey of a sample of patients in Midi-Pyrénées]. *Therapie.* 2011;66(2):131-4

12. Ilhan MN, Durukan E, Ilhan SO, Aksakal FN, Ozkan S, Bumin MA. Self-medication with antibiotics: questionnaire survey among primary care center attendants. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18(12):1150-7
13. Ivanovska V, Zdravkovska M, Bosevska G, Angelovska B. Antibiotics for upper respiratory infections: public knowledge, beliefs and self-medication in the Republic of Macedonia. *Pril Makedon Akad Na Nauk Umet Oddelenie Za Med Nauki.* 2013;34(2):59-70
14. Peterson GM. Selecting nonprescription analgesics. *Am J Ther.* 2005;12(1):67-79.
15. Wilcox CM, Cryer B, Triadafilopoulos G. Patterns of use and public perception of over-the-counter pain relievers: focus on nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol.* 2005;32(11):2218-24
16. Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1061-75
17. Hersh EV, Pinto A, Moore PA. Adverse drug interactions involving common prescription and over-the-counter analgesic agents. *Clin Ther.* 2007;29 Suppl:2477-97
18. Palazzolo J. Le comportement d'automédication chez les plus de 65ans : une étude qualitative en médecine générale. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie.* 2017;17(97):63-9
19. Baumelou A., Lauraire S., Tachot S., Flachaire M. Automédication. EMC (Elsevier SAS, Paris), Traité de Médecine Akos 2006, 1-0153,
20. Ghane Shahrba F, Assadi F. Drug-induced renal disorders. *J Ren Inj Prev.* 2015;4(3):57-60
21. Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS, Matteson EL. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Intern Med.* 2015;26(4):285-91
22. Sørensen R, Olesen JB, Charlot M, Gislason GH. Risk of bleeding related to antithrombotic treatment in cardiovascular disease. *Curr Pharm Des.* 2012;18(33):5362-78
23. Janoly-Duménil A, Bourne C, Loiseau K, Luauté J, Sancho P-O, Ciancia S, et al. Oral anticoagulant treatment - evaluating the knowledge of patients admitted in physical medicine and rehabilitation units. *Ann Phys Rehabil Med.* 2011;54(3):172-80
24. Cicero AFG, Ferroni A, Ertek S. Tolerability and safety of commonly used dietary supplements and nutraceuticals with lipid-lowering effects. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11(5):753-66

25. Poppenga RH. Risks associated with the use of herbs and other dietary supplements. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 2001;17(3):455-77, vi-vii
26. Chiba T, Sato Y, Nakanishi T, Yokotani K, Suzuki S, Umegaki K. Inappropriate usage of dietary supplements in patients by miscommunication with physicians in Japan. *Nutrients.* 2014;6(12):5392-404
27. L'Anses recommande à certaines populations d'éviter la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 19 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/l%E2%80%99anses-recommande-%C3%A0-certaines-populations-d%E2%80%99%C3%A9viter-la-consommation-de-compl%C3%A9ments-0>
28. Les compléments alimentaires à visée articulaire déconseillés à certaines populations | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 19 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-compl%C3%A9ments-alimentaires-%C3%A0-vis%C3%A9e-articulaire-d%C3%A9conseill%C3%A9s-%C3%A0-certaines-populations>

Figure 1

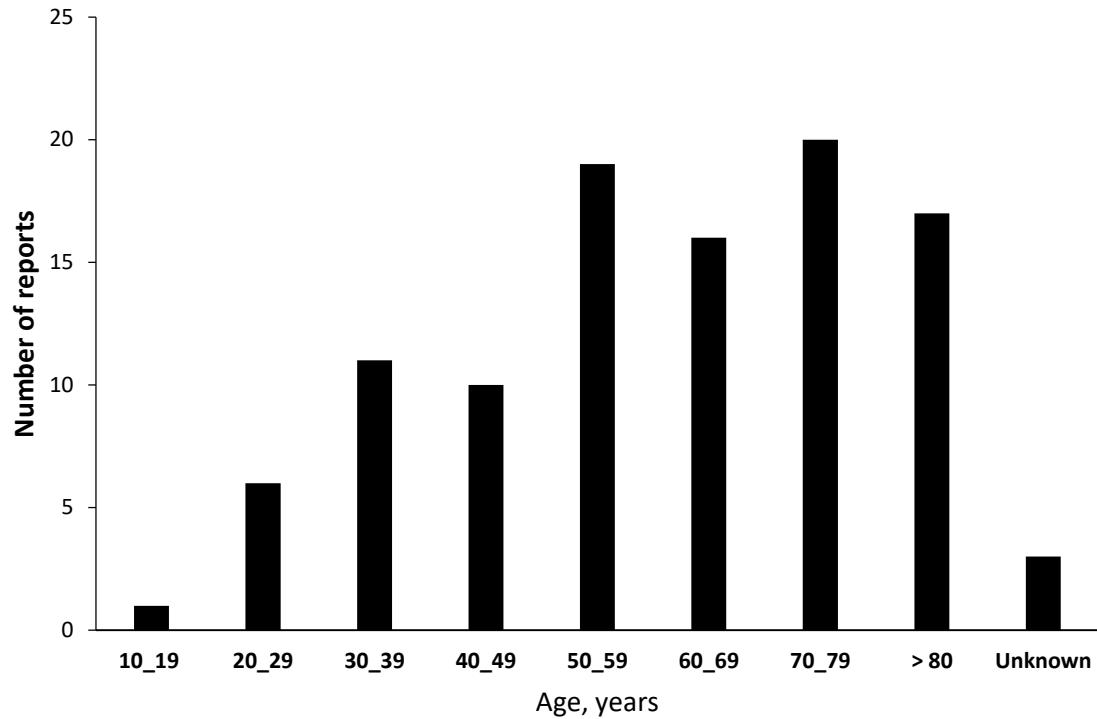
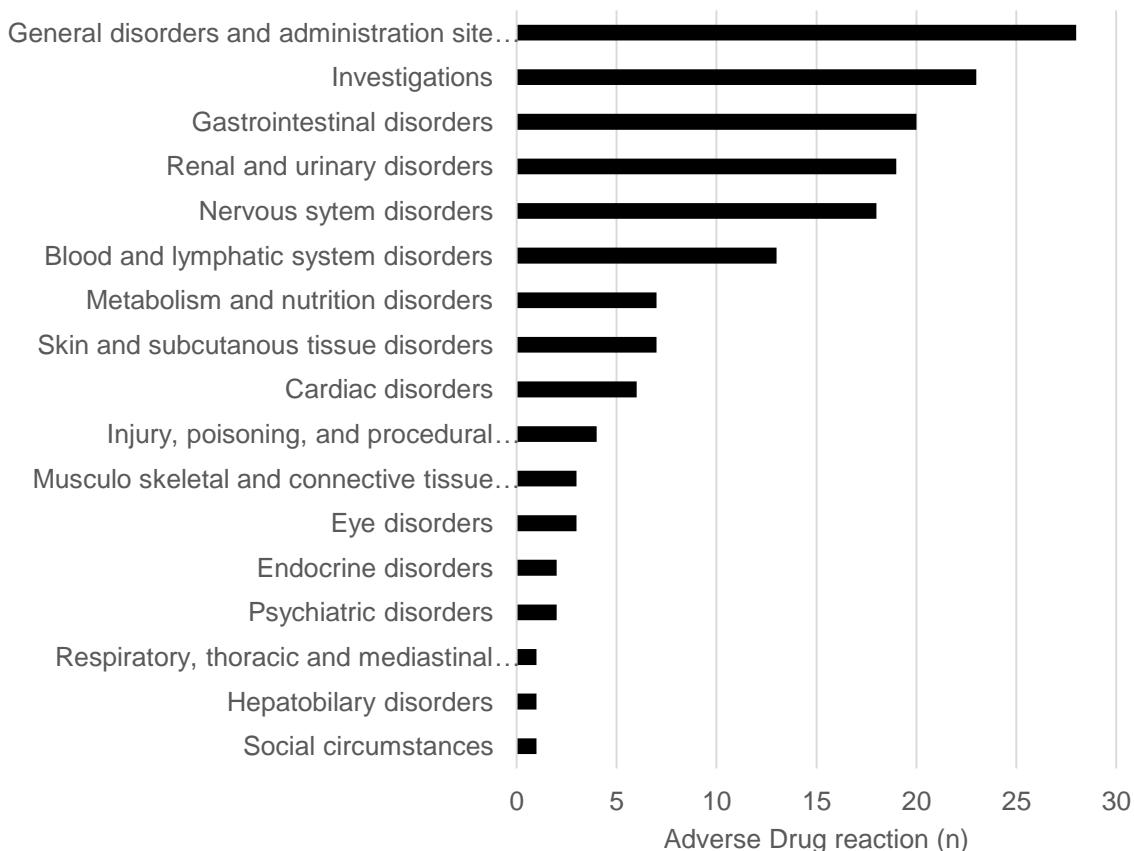


Figure 2



## Tableau

ATC class of SM drugs	SM drugs, n	Drugs involved in interaction with SM drugs
M01- ANTIINFLAMMATORY AND ANTRHEUMATIC PRODUCTS n=36	Ibuprofen, n=14  Diclofenac, n=10  Ketoprofen, n=7  Flurbiprofen, n=2  Nimesulide, n=2  Niflumic acid, n=1	Acetylsalicylic acid Mésalazine Acetylsalicylic acid (SM) + Paracetamol (SM) + Fluindione Fluindione, n=2 Diclofenac (SM) Diclofenac + Misoprostol Tenofovir/Emtricitabine + Ritonavir Ramipril, n=2 Methotrexate Lisinopril + Aliskiren Furosemide + Spironolactone Lithium Telmisartan Rivaroxaban Valsartan/Hydrochlorothiazide Acetylsalicylic acid (n=2) Périndopril + Furosemide Hydrochlorothiazide + Irbesartan Fluindione Ibuprofen (SM) Ketoprofen (SM) Losartan/Hydrochlorothiazide Gentamicine Diclofenac Fluindione Niflumic acid (SM) Diclofenac (SM) + Losartan/Hydrochlorothiazide Escitalopram Warfarine Piroxicam Warfarine + Acetylsalicylic acid Spironolactone/Furosemide + Candesartan Lithium Ketoprofen (SM) Codeine/Paracetamol (SM) Lormetazepam + Escitalopram Tramadol (SM) Fluindione Zolpidem Tramadol (SM) Venlafaxine Fluindione Tramadol/Paracetamol (SM) Cafeine/Opium/paracetamol (SM) Fluoxetine + Amitriptyline Tramadol/Paracetamol (SM) Paracetamol (SM) (n=2) Fluindione (n=2) Ibuprofen (SM) + Acetylsalicylic acid (SM) + Fluindione Acetylsalicylic acid Furosemide Dabigatran Ibuprofen (SM) + Paracetamol (SM) + Fluindione Zolpidem (SM) Codeine/Paracetamol (SM), n=2 Tramadol/Paracetamol (SM) CarbamazepineBuprenorphine Etifoxine + Tetrazepam Carbamazepine Tramadol Buprenorphine Methadone, n=2 Methadone Naltrexone (SM) Methadone (SM)
N02- ANALGESICS n=30	Tramadol/Paracetamol, n=6  Tramadol, n=6  Paracetamol, n=5  Acetylsalicylic acid, n=4  Codéine/Paracetamol, n=4  Dextropropoxyphene/Paracetamol, n=4  Cafeine/Opium/Paracetamol, n=1	Cafeine/Opium/paracetamol (SM) Fluoxetine + Amitriptyline Tramadol/Paracetamol (SM) Paracetamol (SM) (n=2) Fluindione (n=2) Ibuprofen (SM) + Acetylsalicylic acid (SM) + Fluindione Acetylsalicylic acid Furosemide Dabigatran Ibuprofen (SM) + Paracetamol (SM) + Fluindione Zolpidem (SM) Codeine/Paracetamol (SM), n=2 Tramadol/Paracetamol (SM) CarbamazepineBuprenorphine Etifoxine + Tetrazepam Carbamazepine Tramadol Buprenorphine Methadone, n=2 Methadone Naltrexone (SM) Methadone (SM)
N07- OTHER NERVOUS SYSTEM DRUGS n=6	Nalmefene, n=3  Buprenorphine, n=1 Methadone, n=1 Naltrexone, n=1	Tramadol Buprenorphine Methadone Naltrexone (SM) Methadone (SM)

R05- COUGH AND COLD PREPARATIONS n=5	Dextromethorphan, n=2  Chlorhexidine/Tetracaine, n=1  Ibuprofene/Pseudoephedrine, n=1  Paracetamol/pseudoephedrine/Chlorphenaminen=1	Baclofene Phenelzine  Baudry® paste (SM) + Stodal® (SM) + Fluindione Rivaroxaban Acibutolol Colchicine/Opium Fluindione + Fusidic acid  Prednisolone + Budesonide + Budesonide/Formoterol + Beclometasone/formoterol Fluindione Lopinavir/Ritonavir Spironolactone/Altizide Spironolactone + Furosemide
J01- ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE n=4	Pristinamycin, n=2  Metronidazole, n=1 Roxithromycin, n=1	Phenobarbital Warfarine
H02- CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE n=3	Betamethasone, n=1  Methylprednisolone, n=1 Prednisolone, n=1	Prednisolone + Budesonide + Budesonide/Formoterol + Beclometasone/formoterol Fluindione Lopinavir/Ritonavir Spironolactone/Altizide Spironolactone + Furosemide
A06- DRUGS FOR CONSTIPATION n=2	Bisacodyl, n=1 Ispaghul, n=1	
C03- DIURETICS n=2	Hydrochlorothiazide, n=1 Spironolactone, n=1	Venlafaxine Hydrochlorothiazide
Homeopathic drugs n=2	Baudry® paste, n=1  Stodal®, n=1	Chlorhexidine/Tetracaine (SM) + Stodal (SM) + Fluindione Baudry® paste (SM) + Chlorhexidine/Tétracaine (SM) + Fluindione
N05- PSYCHOLEPTICS n=2	Bromazepam, n=1 Zolpidem, n=1	Clonazepam Codéine/Paracétamol (SM)
A03- DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS, n=1	Metoclopramide, n=1	Cabergoline
A07- ANTIARRHEALS, INTESTINAL ANTIINFLAMMATORY/ANTIINFECTIVE AGENTS, n=1	Loperamide, n=1	Morphine
B01- ANTITHROMBOTIC AGENTS, n=1	Acetylsalicylic acid, n=1	Escitalopram + Clopidogrel
C07- BETA BLOCKING AGENTS, n=1	Atenolol, n=1	Verapamil + Flecainide
M03- MUSCLE RELAXANTS, n=1	Tetrazepam, n=1	Morphine
M04- ANTIGOUT PREPARATIONS, n=1	Colchicine + Opium, n=1	Fluindione
N03- ANTIEPILEPTICS, n=1	Carbamazepine, n=1	Pregabalin
N06- PSYCHOANALEPTICS, n=1	Saint John's wort, n=1	Fluindione
R03- DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES, n=1	Budesonide, n=1	Fluticasone + Itraconazole + Hydrocortisone
V06- GENERAL NUTRIENTS,n=1 DIETARY SUPPLEMENTS, n=16	Vegetal charcoal, n=1 Active charcoal, n=1 Glucosamine, n=1 Aloe vera, n=1 Saint John's wort, n=3  Salicylic acid Cranberry, n=1 Saint John's wort /tryptophan, n=1 Spirulina, n=1 Fenugreek arkogelule®, n=1 Senna leaf, n=1 Other dietary supplements, n=5	Lamotrigine Fluindione Glibenclamide + Rosiglitazone/Metformine Fluindione Fluindione Alfacalcidol Colchicine/Opium Fluindione Warfarine Venlafaxine Fluindione Atazanavir Tenovovir/Emtricitabine + Ritonavir + Darunavir Warfarine Fluindione Fluindione Ticagrelor Levothyroxine

## Discussion

L'étude a permis de révéler que l'automédication n'est pas une pratique sans danger. En effet, même si le nombre de cas analysés n'est pas très important on constate que la majorité des interactions sont codées comme graves. Ces interactions sont très variées et concernent un grand nombre de médicaments différents, aussi bien sur prescription obligatoire que facultative. Le risque de survenue d'interaction médicamenteuse semble être le même quel que soit le sexe des personnes. Cependant, ce risque augmente avec l'âge des patients ce qui coïncide souvent avec l'augmentation du nombre de médicaments consommés.

Parmi les 103 cas, on dénombre 73 cas graves soit près de 71% ce qui met bien en avant la dangerosité des interactions dans un contexte d'automédication. On note notamment 10 cas particulièrement graves avec une incapacité, 6 mises en jeu du pronostic vital et surtout les 3 décès qui concernent à chaque fois des personnes âgées. Ce résultat souligne la fragilité de cette population face aux risques d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables. Cette fragilité est due en partie à l'altération des fonctions vitales et biologiques de ces personnes notamment rénales et hépatiques ce qui peut modifier l'élimination des médicaments entraînant des risques d'accumulation de ces derniers. Il paraît donc important d'informer ces patients des risques d'interactions médicamenteuses et d'être vigilant notamment en cas de traitement par médicaments à marge thérapeutique étroite (anticoagulants, digoxine, lithium) ou par médicaments à élimination rénale ou hépatique.

Le classement des effets indésirables par SOC a permis des regroupements et une meilleure visualisation des différents types d'effets représentés. Les types de cas les plus représentés dans cette étude sont les hémorragies et les insuffisances rénales. Ces résultats montrent bien qu'il est important, pour les médecins et les pharmaciens, d'être vigilant avec les patients sous médicaments anti-coagulants et néphro-toxiques. Pour les pharmaciens, cela passe notamment par l'apport de conseils permettant aux patients de gérer au mieux ces traitements et par une vigilance accrue sur le risque d'interactions médicamenteuses.

L'analyse des interactions a permis de mettre en avant des points importants à améliorer pour permettre de diminuer le risque de survenue d'interactions médicamenteuses en lien avec l'automédication. En effet, même s'il a été constaté que le référentiel choisi contenait presque l'intégralité des interactions identifiées dans l'étude, on ne peut pas en dire autant des notices des médicaments. Les interactions étaient mentionnées sur les

notices patients dans près de 68% des cas ce qui laisse tout de même de nombreux cas pour lesquelles cette information n'est pas disponible. Or, lorsque les patients ont besoin d'informations, ils vont les chercher principalement dans les notices car ils n'ont pas forcément connaissance des référentiels existants. Il semble donc important d'enrichir et de mieux détailler les interactions dans les notices patients.

Un nombre non négligeable d'interactions (20) impliquent des compléments alimentaires, il semble important de s'y attarder. En effet, ces interactions ne sont mentionnées ni dans les notices ni dans le référentiel. Ce manque d'informations vient du fait que les compléments alimentaires ne sont pas soumis aux mêmes tests et études que les médicaments. Ainsi, on ne connaît pas réellement leur risque d'interaction avec les autres médicaments au moment de la mise sur le marché. On pourrait envisager un renforcement de leur cadre réglementaire afin de les soumettre à des études comme celles exigées pour les médicaments dans le but d'identifier ces potentielles interactions. Ce manque d'informations pourrait également être comblé en renforçant la démarche de nutrividéillance afin d'identifier le plus possible d'interactions médicamenteuses impliquant des compléments alimentaires.

La déclaration en nutrividéillance peut se faire via le portail de déclaration regroupant l'ensemble des vigilances (<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr/>). Le signalement sera ensuite géré par l'ANSES qui est en charge de la nutrividéillance. De plus, il semble important que les pharmaciens améliorent leurs connaissances sur ces produits afin de mieux conseiller les patients qui en font la demande.

Les médicaments impliqués dans les interactions sont principalement les médicaments à prescription obligatoire. Cependant, une part non négligeable de médicaments à prescription facultative est également impliquée et notamment des AINS et des antalgiques. Ces médicaments sont déjà connus pour leur toxicité en particulier en cas de surdosage (hépatique pour le paracétamol et rénale pour l'ibuprofène) mais l'étude a aussi permis de mettre en avant leur implication dans certaines interactions. La prévention de ces interactions passe par une plus grande vigilance des professionnels de santé sur ces médicaments. La limitation du libre accès de ces médicaments pourrait également être envisagée car elle facilite la prise par les patients et le défaut de conseil de la part des pharmaciens. En effet, leur prise est trop souvent banalisée et de nombreux patients les achètent plus pour en avoir à disposition chez eux que par réel besoin. Ce comportement est

risqué car il a tendance à atténuer leur image de médicaments aux yeux des patients, les faisant ainsi passer pour de simple produit de consommation sans risques.

Ces différents points semblent déjà importants pour réduire le risque de survenue d'interactions médicamenteuses avec les médicaments en automédication mais il faut aussi prendre en compte la grande part de médicaments sur prescription médicale impliquée dans l'étude. La consommation de ces médicaments en automédication est souvent liée au fait que les patients gardent à leur domicile les traitements qui n'ont pas été utilisés. Pour limiter ces risques, 2 possibilités qui sont déjà utilisées dans d'autres pays ou pour d'autres types de médicaments peuvent être envisagées. La première serait d'insister sur l'importance, pour les patients, de ramener dans les pharmacies leurs fins de traitement non utilisées afin de ne pas les conserver chez eux et donc de ne pas avoir la possibilité de les reprendre plus tard. On pourrait par exemple envisager l'utilisation d'affiches ou de campagnes publicitaires insistant sur ce point et sur le système de recyclage des médicaments (CYCLAMED) afin d'inciter les patients à ramener leurs médicaments à la pharmacie. La deuxième serait d'envisager la mise en place du déconditionnement et de la dispensation à l'unité des médicaments comme cela est déjà le cas pour les stupéfiants par exemple. Cette option permettrait de ne délivrer au patient que la quantité nécessaire pour son traitement afin qu'il ne puisse pas lui rester de médicaments après. Cette idée est évoquée depuis maintenant quelques années et commence à être vraiment envisagée par le ministère de la santé comme le prouve ce rapport de la cour des comptes qui en fait la demande [7]. Dans ce texte, on remarque que le pouvoir en place envisage la dispensation à l'unité en commençant par un test sur les antibiotiques dans un premier temps. Cela semble être une bonne idée car les antibiotiques sont très souvent impliqués dans des interactions médicamenteuses et sont parfois utilisés en automédication comme l'a montrée notre étude et d'autres travaux publiés [8].

Les différents professionnels de santé ont donc chacun un rôle important à jouer dans l'encadrement de l'automédication et son contrôle. Les infirmières gèrent souvent les traitements de nombreux patients et pourraient les questionner sur leur rapport à l'automédication. En effet, même si elles n'ont pas toutes les connaissances pour identifier d'éventuelles interactions, elles peuvent alerter sur les risques de cette pratique et arrêter certaines pratiques à risques comme la prise itérative d'AINS en automédication par des patients sous anticoagulants.

Les médecins ont également un rôle à jouer dans la prévention des interactions liées aux médicaments pris en automédication. En effet, le recueil systématique des médicaments pris en automédication permettrait de prévoir d'éventuelles interactions et d'ajuster au mieux les traitements du patient.

Enfin, les pharmaciens sont les professionnels de santé les plus disposés à prévenir et encadrer l'automédication. En effet, ils possèdent les connaissances nécessaires pour intervenir à de nombreux niveaux de la dispensation afin d'éviter la survenue d'éventuelles interactions médicamenteuses :

- ❖ Recherche du traitement habituel lors de toute dispensation de médicaments en automédication afin d'éviter les doublons, les incohérences et les interactions médicamenteuses notamment en CI absolues. Questionner également le patient sur son rapport à l'automédication lors de la dispensation du traitement de fond du patient. Pour cela, le pharmacien peut être aidé par le DP ou le LAD en se mettant sur le profil du patient.
- ❖ Limitation des médicaments en accès libre en particulier pour ceux à risques identifiés dans l'étude. On pense notamment aux AINS et dans une moindre mesure aux antalgiques qui sont parfois placés devant les comptoirs dans les pharmacies. Ce positionnement en banalise l'achat par les patients et peut diminuer la vigilance du pharmacien qui n'a pas pris la boîte lui-même.
- ❖ Mention des délivrances de traitements et des médicaments en automédication dans le DP. Cela permettrait, lorsque le patient se rend dans une autre pharmacie, que le pharmacien puisse identifier les traitements du patient et sa consommation de médicaments d'automédication permettant ainsi d'identifier d'éventuelles interactions.
- ❖ Formation des patients par le biais principalement de la discussion et des conseils au comptoir. Le pharmacien pourrait alors insister sur l'automédication et les interactions médicamenteuses qui peuvent en découler en particulier dans le cadre du traitement du patient. Cet élément semble encore plus important pour les patients ayant des traitements à risques tels que les anticoagulants par exemple. Ces formations pourraient également se faire lors de campagnes nationales.
- ❖ Remise de documents : bon usage des médicaments antalgiques OFMA (annexe 1), document de France Assos Santé sur l'automédication mais aussi des documents spécifiques en fonction des médicaments pris par les patients ou de leur maladie (fiches conseils).

- ❖ Incitation à rapporter la fin de traitement par l'information orale mais aussi la disposition en vitrine des affiches CYCLAMED.

Au-delà du DP dont nous avons déjà discuté les avantages ci-dessus, on peut espérer beaucoup du développement du DMP dans les années à venir. En effet, il permettra de centraliser toutes les informations médicales du patient mais aussi les médicaments pris. Les différents professionnels de santé pourront le consulter et ainsi prendre en compte l'ensemble des données du patient avant de prescrire ou de délivrer des médicaments ou des examens médicaux.

Dans l'optique de détecter d'éventuelles interactions et d'identifier les médicaments pris en automédication par les patients, les Bilans Partagés de Médication semblent pouvoir jouer un rôle important également. Ces BPM font partie des nouvelles missions du pharmacien d'officine et s'adressent en priorité à une population âgée. Or, l'étude a montré que les interactions avec les produits d'automédication touchaient principalement cette population. Il est donc important d'insister sur cette nouvelle mission et d'augmenter sa pratique par différents moyens afin de se donner un maximum de chance de réduire les interactions médicamenteuses dues aux médicaments pris en automédication. Ces différents moyens peuvent être des campagnes publicitaires comme celles pour le DMP ou une modification de la rémunération avec plus de simplicité et de rapidité.

## *Conclusion*

Cette étude a donc montré que les interactions médicamenteuses avec les médicaments pris en automédication pouvaient être relativement dangereuses. Afin de minimiser les risques de survenue de ces interactions, plusieurs mesures impliquant les professionnels de santé encadrant la prescription et la délivrance des médicaments, mais également les instances de santé en charge de la mise en place de nouvelles règlementations pour encadrer la dispensation des médicaments peuvent être envisagées. Les pharmaciens sont au premier plan de cette lutte d'autant qu'ils sont souvent considérés comme l'interlocuteur privilégié des patients. De plus, ils ont les connaissances spécifiques pour détecter les interactions médicamenteuses et possèdent de nombreux outils à leur disposition. En attendant la mise en place éventuelle de certaines mesures il est important que les professionnels impliqués redoublent de vigilance concernant la pratique de l'automédication et le risque d'interactions médicamenteuses.

# Annexes

Annexe 1 : Poster présenté au congrès de la SFPT 2019

Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique

**Automédication et interactions médicamenteuses : étude dans la Base Nationale de PharmacoVigilance (BNPV)**

R Vacher<sup>1</sup>, D Bourneau-Martin<sup>1</sup>, M Babin<sup>1</sup>, G Drablier<sup>1</sup>, D Laugier-Castellan<sup>2</sup>, T Vial<sup>3</sup>, H Bagheri<sup>4</sup>, M Briet<sup>1</sup>, L Lagarce<sup>1</sup>

1 : Service de Pharmacologie Toxicologique et CRPV, CHU d'Angers-France  
2 : CRPV Marseille Provence Corse, Service de Pharmacologie Clinique et pharmacovigilance, Aix Marseille Université, APHM, Marseille-France  
3 : Service Hospitalo-Universitaire de Pharmacologie-Toxicologie, centre régional de pharmacovigilance, HCL, Lyon-France  
4: Service de Pharmacologie Clinique, centre régional de pharmacovigilance, CHU Toulouse-France

université angers

PS1-060

EFCPV

## Introduction

L'automédication est une pratique fréquente mais non dénuée de risques. La détection d'éventuelles interactions médicamenteuses avec les autres traitements des patients est difficile car les professionnels de santé ne sont pas informés de la prise de ces médicaments. L'objectif de cette étude est donc d'identifier les principales interactions médicamenteuses, impliquant des médicaments en automédication, retrouvées dans la BNPV et leurs conséquences.

## Matériel et méthodes

- **Période de sélection :** création de la BNPV jusqu'au 31/07/2018
- **Sélection des dossiers :** type de dossiers -> « interaction » et type de médicament -> automédication : oui
- **Critères d'exclusion :** intoxication médicamenteuse volontaire, patient dément, substances prises dans un but non thérapeutique (alcool, drogue illicite, ...), dossiers trop peu informatifs ou mal complétés, médicament en automédication non impliqué dans l'interaction.

## Résultats

176 cas ont été extraits de la BNPV → **103 ont été retenus.**

### Caractéristiques des patients :

- Moyenne d'âge : 59,4 ans ; médiane : 62 ans (n=100)
- Un seul patient de moins de 20 ans (14 ans).
- Sexe ratio H/F : 0,8 ; pas de femme enceinte

### 153 interactions médicamenteuses potentielles ou avérées identifiées

- 129 décrites dans le Thésaurus de l'ANSM
- 124 décrites dans les RCP
- 103 dans les notices des médicaments concernés

### 234 médicaments ou compléments alimentaires impliqués dans ces interactions.

- 119 produits utilisés en automédication :
  - 102 médicaments (cf Table 1) :
    - **61 médicaments à prescription médicale obligatoire**
    - 40 médicaments à prescriptions médicale facultative
    - 1 de statut inconnu (Imodium®)
    - 17 compléments alimentaires

**73 cas graves** (53 hospitalisations ou prolongations d'hospitalisation, 10 autres situations médicalement significatives, **6 mises en jeu du pronostic vital, 1 incapacité et 3 décès**).

### 158 effets indésirables

- **SOC principaux :** troubles généraux [...] (17,7%), investigations (14,5%), affections gastro-intestinales (12,6%), affections du rein et des voies urinaires (12,2%), affections du système nerveux (11,4%) et affections hématologiques [...] (8,2%)...
- **21 hémorragies** (13,3%)

Classe ATC	Nb de cas/classe ATC	DCI + nbre de cas	Nb de cas /DCI
M01	36	Ibuprofène Diclofénac Kétoprofène Flurbiprofène Nimesulide Acide ibuprofénique	14 10 7 2 2 1
N02	30	Tramadol + Paracétamol Tramadol Paracétamol Acide acétylsalicylique Codéine + Paracétamol DXP + paracétamol	6 6 5 5 4 4
N07	6	Nalméfène Buprénorphine Méthadone Naltrexone	3 1 1 1
R05	5	Dextrométhorphane Chlorhexidine + tétracaine Ibuprofène + pseudoéphédrine Paracétamol + pseudoéphédrine et chlorphénamine	2 1 1 1
J01	4	Pristimantide Métronidazole Roxithromycine	2 1 1
H02	3	Bétaméthasone Méthylprednisolone Prednisolone	1 1 1
A06	2	Bisacodyl Ipratropium	1 1
C03	2	Hydrochlorothiazide Spironolactone	1 1
Homéo	2	Pilote Baudry Stodal	1 1
N05	2	Bromazepam Zolpidem	1 1
A03	1	Méthoclopramide	1
A07	1	Lopéramide	1
B01	1	Acide acétylsalicylique	1
C07	1	Aténolol	1
M03	1	Tétrazépam	1
M04	1	Codéine + opium	1
N03	1	Carbamazépine	1
N05	1	Millepertuis	1
R03	1	Budésonide	1
V06	1	Charbon végétal	1

## Discussion/conclusion

L'automédication est une pratique courante pouvant entraîner des effets indésirables graves en particulier par le biais d'interactions avec le traitement habituel du patient. La part importante de médicaments soumis à prescription médicale pris en automédication souligne le risque de conservation au domicile des restes de traitement non utilisés lors de la prescription initiale.

L'étude fait ressortir l'implication des AINS et des antalgiques qui sont les médicaments non soumis à prescription médicale obligatoire les plus utilisés par les patients en raison de la banalisation de leur usage et de leur mise à disposition en accès libre. Les compléments alimentaires et la phytothérapie sont également très représentés, leur caractère « naturel » n'incitant pas à la prudence des patients.

Une information des patients semble donc nécessaire d'autant que les notices des médicaments ne sont pas toujours très précises sur les interactions.

La sensibilisation des patients et des professionnels de santé sur le risque d'interaction en cas d'automédication est donc primordiale. L'automédication doit être recherchée lors des consultations médicales, des dispensations de médicaments à l'officine et lors d'interventions d'infirmiers à domicile ce qui permettrait de prodiguer les conseils les plus adaptés à chaque patient.

Remerciements ARPTA

Congrès SFPT – 12 au 14 juin 2019 - Lyon

## Annexe 2 : document OFMA sur le bon usage du Paracétamol et de l'Ibuprofène

### Je fais bon usage du PARACÉTAMOL

Comment bien utiliser le paracétamol pour traiter une douleur légère à modérée sans avoir consulté mon médecin ou demandé conseil à mon pharmacien ?

-

**JE NE PRENDS PAS DE PARACÉTAMOL si :**

- j'ai une allergie au paracétamol
- j'ai une maladie grave du foie

Je pense à signaler que j'ai pris du paracétamol si l'on doit prendre ma température.

!

**Pour bien utiliser le paracétamol :**

- Je commence par la dose la plus faible efficace : 500 mg.
- Je ne dépasse jamais 1 gramme (1000 mg) par prise.
- Je ne dépasse jamais 3 grammes (3000 mg) par jour en automédication ; si la douleur n'est pas soulagée, je consulte mon médecin.
- J'attends 4 à 6 heures minimum avant d'en prendre à nouveau.
- Je vérifie la présence de paracétamol dans les autres médicaments pour ne pas dépasser 3 grammes par jour (médicaments contre la douleur, la fièvre et les symptômes du rhume ou de l'état grippal).
- Je ne consomme pas d'alcool pendant le traitement.
- Je ne dépasse pas 5 jours de traitement en automédication sans avis de mon médecin.

**Si je dépasse la dose maximale (par prise ou par jour), je risque d'endommager mon foie de manière irréversible.**

Pour un adulte ou un enfant de moins de 50 kg :  
Je consulte la notice pour connaître la dose maximale recommandée en fonction de l'âge ou du poids.

Pour un adulte ou un enfant de moins de 30 kg :  
Je consulte la notice pour connaître la dose maximale recommandée en fonction de l'âge ou du poids.

### Je fais bon usage de l'IBUPROFÈNE

Comment bien utiliser l'ibuprofène pour traiter une douleur légère à modérée sans avoir consulté mon médecin ou demandé conseil à mon pharmacien ?

En cas de douleur, je privilégie l'utilisation du paracétamol.

-

**JE NE PRENDS PAS D'IBUPROFÈNE si :**

- j'ai une allergie à l'ibuprofène
- j'ai des antécédents d'asthme
- je suis enceinte ou si j'allaite
- j'ai la varicelle
- j'ai des troubles de la coagulation ou si je prends des anticoagulants
- j'ai des antécédents de saignements ou d'ulcère de l'estomac
- j'ai une maladie digestive, des reins, du foie ou du cœur

En cas de toux, de douleur pulmonaire, dentaire, des oreilles ou des sinus, je consulte mon médecin, l'ibuprofène pouvant masquer les signes d'infection.

Je pense à signaler que j'ai pris de l'ibuprofène si l'on doit prendre ma température.

!

**Pour bien utiliser l'ibuprofène :**

- Je commence par la dose la plus faible efficace : 200 mg.
- Je ne dépasse jamais 400 mg par prise.
- Je ne dépasse jamais 1200 mg par jour ; si la douleur n'est pas soulagée, je consulte mon médecin.
- J'espaces les prises d'au moins 6 heures.
- Je ne prends jamais en même temps un autre médicament contenant de l'ibuprofène (médicaments contre la douleur, la fièvre, les symptômes du rhume ou de l'état grippal), de l'aspirine, ou un autre anti-inflammatoire. Je vérifie la notice des autres médicaments.
- Je ne dépasse pas 5 jours de traitement en automédication sans avis de mon médecin.
- J'arrête le traitement en cas de troubles digestifs (douleurs) ou d'éruption cutanée et je consulte mon médecin.

## Bibliographie

1. Automédication et diabète [Internet]. [cité 16 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diabete-traitement/automedication>
2. L'automédication [Internet]. [cité 16 juin 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/enjeux-financiers-du-medicament/96-l-automedication/129-l-automedication>
3. Interactions médicamenteuses [Internet]. [cité 9 mai 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/risque-des-medicaments/50-interactions-medicamenteuses>
4. Journal Officiel de la République Française, Article R5121- 150.
5. Laroche M-L, Batz A, Géniaux H, Féchant C, Merle L, Maison P. Pharmacovigilance in Europe: Place of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) in organisation and decisional processes. Therapie. avr 2016;71(2):161-9.
6. Journal Officiel de la République Française, Article R5121- 150.
7. 20190214-refere-S2018-3239-pertinence-prescription-antibiotiques.pdf [Internet]. [cité 22 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/system/files/2019-02/20190214-refere-S2018-3239-pertinence-prescription-antibiotiques.pdf>
8. Bismuth M, Oustric S, Boyer P, Escourrou B, Brillac T, Mesthe P, et al. La pharmacie familiale : enquête auprès d'un échantillon de patients en Midi-Pyrénées. Therapie. avr 2011;66(2):131-4.

## *Table des matières*

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>9</b>
<b>INTRODUCTION GENERALE .....</b>	<b>10</b>
<b>PRESENTATION DE L'ETUDE .....</b>	<b>13</b>
<b>ARTICLE .....</b>	<b>15</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>34</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>39</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>40</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>42</b>
<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>43</b>

## Table des illustrations

Figure 1 : Distribution of reports by age	30
Figure 2 : Distribution of adverse drug reactions by system organ classes (SOC) of the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)	31

## Table des tableaux

Tableau 1 : Drugs involved in the reported interactions

32,33

# RÉSUMÉ

## Automédication et interactions médicamenteuses : analyse et solutions applicables à l'officine

L'automédication est une pratique de plus en plus répandue en France et pourtant elle présente certains risques pour le patient (risque d'effets indésirables ou d'interactions médicamenteuses par exemple). Les interactions médicamenteuses représentent près de 20% de la iatrogénie médicamenteuse totale en France. Elles sont réparties en 2 catégories : les interactions pharmacocinétiques et les interactions pharmacodynamiques.

L'objectif principal de l'étude a été d'analyser les cas de la BNPV afin d'identifier les principales interactions médicamenteuses pourvoyeuses d'effets indésirables impliquant un médicament pris en automédication. L'objectif secondaire étant de mieux cerner les risques d'interactions inhérents à l'automédication et de proposer des mesures de minimisation du risque applicables à l'officine.

Ainsi, une recherche a été effectuée dans la BNPV sur les cas enregistrés jusqu'à la fin du mois de juillet 2018, afin de sélectionner l'ensemble des dossiers de type interactions médicamenteuses impliquant un médicament codé en automédication. Pour cela, la pratique de l'automédication a été considérée comme l'ensemble des médicaments et compléments alimentaires pris dans un but thérapeutique sans le conseil avisé d'un médecin ou d'un pharmacien.

Cette sélection a permis d'extraire 176 cas dont 103 ont été conservés, après prise en compte des critères d'exclusions, pour un total de 153 interactions médicamenteuses potentielles analysées.

Les résultats ont montré que les personnes âgées étaient plus soumises au risque d'interactions médicamenteuses avec les médicaments utilisés en automédication. De plus, on a constaté que les AINS et les antalgiques étaient les médicaments d'automédication les plus impliqués dans les interactions. La majorité des effets indésirables sont des troubles hémorragiques et rénaux mettant en avant la dangerosité des médicaments anticoagulants et néphrotoxiques.

Les professionnels de santé, et notamment le pharmacien d'officine, ont un rôle important à jouer dans la prévention de la survenue de ces interactions. En effet, ce dernier a les connaissances et les outils à disposition pour pouvoir empêcher la survenue des interactions dans son travail quotidien.

**mots-clés :** automédication, interaction médicamenteuse, pharmacovigilance, AINS, antalgiques, troubles hémorragiques, troubles rénaux, prévention, dispensation

# ABSTRACT

## Self-medication and drug interactions: analysis and solutions for pharmacy

Self-medication is an increasingly common practice in France and yet it presents some risks for the patient (risk of adverse effects or drug interactions for example). Drug interactions account for almost 20% of total iatrogenic medication in France. They are divided into two categories: pharmacokinetic interactions and pharmacodynamic interactions.

The main objective of the study was to analyze the BNPV cases in order to identify the main drug interactions with adverse effects involving a medication taken for self-medication. The secondary objective is to better identify the risks of interactions inherent in self-medication and to propose risk minimization measures applicable to the pharmacy.

So, a search was conducted in the BNPV on cases registered until the end of July 2018, in order to select the set of drug interaction type files involving a drug coded for self-medication. For this, the practice of self-medication was considered as all drugs and dietary supplements taken for a therapeutic purpose without the advice of a doctor or pharmacist.

This selection made it possible to extract 176 cases, 103 of which were retained, after considering the exclusion criteria, for a total of 153 potential drug interactions analyzed.

The results showed that the elderly were more at risk of drug interactions with drugs used in self-medication. In addition, NSAIDs and analgesics were found to be the self-medication drugs most involved in interactions. The majority of adverse effects are hemorrhagic and renal disorders highlighting the dangerousness of anticoagulant and nephrotoxic drugs.

Health professionals and especially the pharmacist have an important role to play in preventing the occurrence of these interactions. Indeed, the latter has the knowledge and tools available to prevent the occurrence of interactions in his daily work.

**keywords :** self-medication, drug interaction, pharmacovigilance, NSAIDs, analgesics, hemorrhagic disorders, renal disorders, prevention, dispensing