

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2023

N° 7

THESE

Présentée pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire
le lundi 16 janvier 2023

par

LABOUZ KOSKAS Léa

née le 15 octobre 1992 à SCHILTIGHEIM

LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES EN ODONTO-STOMATOLOGIE

Président : Professeur HUCK Olivier
Assesseurs : Docteur BAHI-GROSS Sophie
Docteur FERNANDEZ DE GRADO Gabriel
Docteur PEREZ Cyril

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE DE STRASBOURG

Doyen : Professeur Florent MEYER

Doyens honoraires : Professeur Maurice LEIZE
Professeur Youssef HAIKEL
Professeur Corinne TADDEI-GROSS

Professeurs émérites : Professeur Henri TENENBAUM
Professeur Anne-Marie MUSSET

Responsable des Services Administratifs : Mme Marie-Renée MASSON

Professeurs des Universités

Vincent BALL	Ingénierie Chimique, Energétique - Génie des Procédés
Agnès BLOCH-ZUPAN	Sciences Biologiques
François CLAUSS	Odontologie Pédiatrique
Jean-Luc DAVIDEAU	Parodontologie
Youssef HAÏKEL	Odontologie Conservatrice - Endodontie
Olivier HUCK	Parodontologie
Sophie JUNG	Sciences Biologiques
Marie-Cécile MANIERE	Odontologie Pédiatrique
Florent MEYER	Sciences Biologiques
Maryline MINOUX	Odontologie Conservatrice - Endodontie
Damien OFFNER	Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé - Odontologie Légale
Corinne TADDEI-GROSS	Prothèses
Béatrice WALTER	Prothèses
Matthieu SCHMITTBUHL	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques - Biomatériaux - Biophysique - Radiologie

Délégation (Juin 2024)

Maîtres de Conférences

Youri ARNTZ	Biophysique moléculaire
Sophie BAHI-GROSS	Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation
Yves BOLENDER	Orthopédie Dento-Faciale
Fabien BORNERT	Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation
Claire EHLINGER	Odontologie Conservatrice - Endodontie
Olivier ETIENNE	Prothèses
Gabriel FERNANDEZ DE GRADO	Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé - Odontologie Légale
Florence FIORETTI	Odontologie Conservatrice - Endodontie
Catherine-Isabelle GROS	Sciences Anatomiques et Physiologiques - Biophysique - Radiologie
Nadia LADHARI	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques - Biomatériaux - Biophysique
<i>Disponibilité (Déc. 2022)</i>	
Davide MANCINO	Odontologie Conservatrice - Endodontie
Catherine PETIT	Parodontologie
François REITZER	Odontologie Conservatrice - Endodontie
Martine SOELL	Parodontologie
Marion STRUB	Odontologie Pédiatrique
Xavier VAN BELLINGHEN	Prothèses
Delphine WAGNER	Orthopédie Dento-Faciale
Etienne WALTMANN	Prothèses

REMERCIEMENTS

Merci à ma directrice de thèse, Docteur Sophie Bahi-Gross.

Merci de m'avoir fait l'honneur et le privilège de diriger ma thèse. J'ai pu profiter de votre expérience, votre pédagogie et votre patience qui m'ont tant apporté pendant mon cursus universitaire. Vos encouragements ont été précieux et agréables.

Votre disponibilité et votre accueil (même à domicile !) m'ont beaucoup touché connaissant votre emploi du temps chargé.

Aussi, je vous prie de trouver ici toute ma gratitude, mon respect le plus profond et mes amitiés les plus sincères.

Merci au président de cette thèse, Professeur Olivier Huck.

Merci pour votre enseignement théorique pendant mes années d'études. Je n'ai pas eu la chance de vous côtoyer en clinique mais je vous remercie pour votre gentillesse et votre accessibilité.

Merci au Docteur Fernandez de Grado d'avoir accepté de siéger dans ce jury.

J'ai eu la chance de participer aux vacations de CASU sous votre direction en 6^{ème} année et j'en garde un très bon souvenir. Merci pour votre gentillesse et votre bienveillance.

Merci à Docteur Cyril Perez d'avoir également accepté ce rôle.

J'ai eu la chance de vous rencontrer lors de votre internat à Strasbourg et je suis admirative de votre parcours.

« Beni Sois Tu Eternel notre D., Roi de l'univers qui nous a fait vivre et nous a fait subsister et nous fait arrivé à ce moment-là ».

Merci au Maitre du monde de m'avoir accompagné dans cette voie, de m'avoir accordé la réussite dans ce que Tu as jugé bon pour moi. Rends moi digne de cette confiance et donne-moi la force et l'intelligence d'être un envoyé pour la guérison et la santé des patients.

« Et que soit la bienveillance du Seigneur notre D. sur nous et l'acte de nos mains dirige pour nous et l'action de nos mains dirige-là » (psaume 90)

A mon mari Ariel, l'amour de ma vie et mon pilier dans tout. Merci de m'avoir aidé dans ce travail tant au niveau de tes encouragements, que de ton aide matériel. Merci d'être là pour moi au quotidien, de me rassurer, de m'épauler. Merci pour cette famille qu'on a grâce à D. Merci de m'épauler également dans ma pratique clinique. Je t'aime. Que D. nous couvre de santé, d'amour, de paix, de joie et d'abondance.

Merci à mes enfants chéris qui ont aussi contribuer à ce moment, de par leur présence, leur patience, la force que me procure cet amour. Merci encore à D. qui m'a permis de construire une famille alors que j'étais encore étudiante.

A mes chers parents chéris, qui n'ont eu de cesse que de créer un environnement propice et favorable à notre évolution, nous ont donné les forces physiques et intellectuels par leur accompagnement dévoué et sans relâche.

A mon papa chéri, qui nous a appris le sens du travail et de l'amour du prochain. Merci pour ton accompagnement, tes encouragements. « Que la volonté soit devant Toi, Eternel notre D. et D. de nos pères, de nous sauver aujourd'hui et chaque jour des effrontés et de l'effronterie, d'un homme mauvais, du mauvais penchant, d'un mauvais ami, d'un méchant voisin, d'une mauvaise rencontre, d'un œil malveillant, d'un langage pernicieux, d'un jugement sévère et d'un accusateur difficile ». Cette prière que l'on récite tous les jours prend un sens différent aujourd'hui. Que D. nous couvre de bénédictions.

A ma maman chérie, qui par ses prières et ses bons plats nous a conduit à la réussite. Merci d'avoir été au-delà de nos besoins et d'avoir eu à cœur d'exaucer tous nos souhaits en particulier pendant la PACES et les périodes d'examens. Je sais à quel

point c'était intensif et comment tu as vécu chaque P1 avec tes enfants, comme si c'était toi qui les avais passé.

A mes frères et sœurs... qui m'ont ouvert la voie. Merci à David et Laura qui en plus de leur exemple, m'ont laissé une bonne renommé dans cette faculté. Merci à Laura pour ses prières et sa bienveillance. Je te souhaite de la passer très rapidement. Sans oublier Judith et Nathan qui m'ont également encouragé. Je te souhaite beaucoup de réussite et d'épanouissement dans tes études Nathan.

A mes grands-parents : pépé David, mémé Gamra, papi Joseph et mamie Simonette. Merci mamie Simonette d'avoir toujours été intéressé par ce que nous faisons. Merci pour tes encouragements et tes félicitations.

A mes beaux-parents et ma belle-famille pour leur bienveillance. Merci à mamie Stella pour ses encouragements et ses prières.

A mes camarades de promotions...

A toi Karen que j'ai eu la chance d'avoir dans ma promotion. Merci ne serait-ce que de ta présence, ton amitié... qui dure toujours. Merci aussi pour les moments de rires partagés en TPs et en cliniques. Ces 5 années n'auraient pas été les même sans toi.

A mes camarades des autres promotions, aujourd'hui bientôt confrères et consœurs qui ont fait de la clinique un moment plus convivial : Perle, Odélia, Myriam, Déborah, Sarah, Emmanuelle...

Merci Odélia pour ta disponibilité et ta motivation.

A tous les professeurs, attachés mais aussi aux assistant(e)s. Merci à ceux au regard bienveillant et encourageant.

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2023

N° 7

THESE

Présentée pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire
le lundi 16 janvier 2023

par

LABOUZ KOSKAS Léa

née le 15 octobre 1992 à SCHILTIGHEIM

LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES EN ODONTO-STOMATOLOGIE

Président : Professeur HUCK Olivier
Assesseurs : Docteur BAHI-GROSS Sophie
Docteur FERNANDEZ DE GRADO Gabriel
Docteur PEREZ Cyril

Liste des abréviations.....	8
Introduction.....	9
I. La définition du médicament, de la pharmacologie.....	11
II. La cinétique et le parcours du médicament dans l'organisme.....	12
A. Les voies d'administration.....	12
B. La résorption.....	12
C. La distribution.....	14
D. Le métabolisme.....	15
E. L'excrétion.....	16
III. La définition et la classification des interactions médicamenteuses.....	18
A. Les effets des interactions médicamenteuses.....	18
a) La flore digestive.....	18
b) Le système rénal.....	18
c) Le foie.....	19
B. Les interactions pharmacodynamiques.....	27
1. Les interactions directes.....	27
2. Les interactions indirectes.....	28
3. Les interactions diverses.....	28
C. Les interactions pharmacocinétiques.....	28
1. La modification des processus de résorption.....	29
a) La diminution ou le ralentissement de la résorption d'un médicament par un autre.....	29
b) L'accélération de la résorption d'un médicament.....	30
2. La modification de la distribution.....	30
3. La modification du processus de métabolisation.....	32
4. L'excrétion/ élimination.....	34
a) La voie rénale.....	34
b) La voie biliaire.....	35
c) La glycoprotéine P.....	35
D. Les interactions physico-chimiques.....	36
E. Les conséquences pharmacologiques des interactions médicamenteuses.....	36
1. La synergie.....	37
2. La potentialisation.....	37
3. L'antagonisme.....	37
F. La classification des interactions médicamenteuses.....	38
IV. Les facteurs de risque des interactions médicamenteuses.....	39
A. Liés au patient.....	39
1. L'état physiologique.....	39
a) Les sujets jeunes.....	39
b) Les sujets âgés.....	41
c) Les femmes enceintes et allaitantes.....	42
d) Le polymorphisme génétique.....	43
e) Le reflux gastro-œsophagien.....	44
2. Les sujets porteurs de pathologies et en cours de traitement.....	44
a) Les pathologies chroniques cardiaques.....	44
b) Les pathologies respiratoires : l'asthme.....	51
c) Les pathologies de la thyroïde.....	51
d) Les pathologies infectieuses ou inflammatoires.....	52
e) L'insuffisance rénale chronique.....	53
f) L'insuffisance hépatique et la cirrhose.....	53
g) Le diabète.....	54
h) L'hypercholestérolémie.....	56

i)	L'immunodépression	57
j)	Les troubles de l'humeur	58
k)	L'épilepsie	58
l)	La tuberculose	59
B.	Liés au traitement	59
1.	Médication	59
a)	Les femmes sous contraceptifs hormonaux	59
b)	La prise chronique de médicaments déprimeurs du SNC.....	60
c)	L'homéopathie	61
2.	La polymédication.....	61
3.	La posologie	61
4.	La durée du traitement.....	62
C.	Les autres causes d'interactions	62
1.	La consommation d'alcool	62
2.	L'alimentation et les boissons.....	62
3.	Les médications à base de plantes.....	63
V.	La détection et traitements des interactions médicamenteuses.....	64
A.	Le profil du patient.....	64
B.	L'analyse des traitements.....	64
C.	La recherche des effets indésirables	64
D.	La iatrogénie médicamenteuse	65
VI.	Les conséquences des interactions médicamenteuses	66
A.	Les conséquences défavorables.....	66
1.	La diminution de l'efficacité thérapeutique.....	66
2.	L'augmentation des effets indésirables	66
B.	Les conséquences favorables	66
VII.	La conduite à tenir face à une interaction médicamenteuse	67
1.	La suppression de l'association.....	67
2.	L'adaptation des modalités de prise	67
VIII.	Tableau des médicaments à risques.....	68
IX.	Pharmacologie de la prescription en odontostomatologie.....	85
A.	Les antibiotiques.....	86
1.	Les beta-lactamines	86
2.	Les macrolides.....	87
3.	Les lincosamides	89
4.	Les streptogramines.....	89
5.	Les tétracyclines.....	89
6.	Les imidazolés : le métronidazole	90
B.	Les médicaments prescrits pour la gestion de la douleur	91
1.	Les antalgiques purs.....	91
2.	Les antalgiques/ opioïdes : paracétamol / hydrocodone.....	92
3.	Les anti-inflammatoires (analgésiques)	93
a)	Les antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS)	93
b)	Les corticoïdes	94
4.	Les anesthésiques locaux.....	94
C.	Les anxiolytiques.....	96
D.	Les dispositifs médicaux.....	98
X.	Conclusions.....	99
	Table des illustrations	101

Bibliographie..... 102

Liste des abréviations

ADE : adverse drug event (correspond aux EMI)
AIS : anti-inflammatoire stéroïdien
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien
AL : anesthésique local
AMM : autorisation de mise sur le marché
AOD : anticoagulant oral directs
ATM : articulation temporo-mandibulaire
AVC : accident vasculaire cérébral
AVK : anti vitamine K
COC : contraceptif oral combiné
CPK : créatinine kinase
CYP : cytochrome P
EDTA : acide éthylène diamine tétra acétique
EMI : événement médicamenteux iatrogène
EP : embolie pulmonaire
FDA: Food and Drug Administration
HTA: hyper-tension artérielle
IC : inhibiteur calcique
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
IDM : infarctus du myocarde
INSERM : institut national de la santé et de la recherche médicale
IPP : inhibiteur de la pompe à protons
ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine
IV : intraveineux
LH : hormone lutéinisante
NAPQI : N- acétyl-p-benzoquinoneimine
PAD : pression artérielle diastolique
PAS : pression artérielle systolique
PO : per os
POP : progestatif oral seul
SFNDT : société francophone de néphrologie dialyse et transplantation
SNC : système nerveux central

Introduction

La problématique des interactions médicamenteuses est plus que jamais d'actualité. Avec le vieillissement de la population et la banalisation de certaines prescriptions telles que des antibiotiques ou de certains psychotropes, la population consomme de plus en plus de médicaments. On estime d'ailleurs que 75% de la population de plus de 55 ans prend des médicaments sur ordonnance de manière répétée (1).

L'utilisation simultanée de plusieurs médicaments augmente le pourcentage d'interactions. Les interactions entre médicaments font intervenir des mécanismes pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et physico-chimiques (2).

Les interactions médicamenteuses représentent 3 à 5% de tous les effets indésirables des médicaments (3) et le risque augmente avec le nombre de médicaments prescrits (4). Des études récentes (4) ont montré que ces interactions atteignent 7% des patients prenant 6 à 10 médicaments et qu'elle atteint 40% des patients qui en utilisent entre 16 à 20 (4).

Or, beaucoup de praticiens ne réalisent pas, que les médicaments couramment utilisés dans la pratique dentaire peuvent être impliqués dans des réactions indésirables parfois graves (5).

Les interactions médicamenteuses ne sont, malgré tout pas toutes significatives. Elles dépendent de l'index thérapeutique des médicaments concernés. Plus il est grand, plus la marge de sécurité est élevée. Plus il est étroit, plus la quantité déplacée aura un impact important. Généralement, les patients traités avec des médicaments à index thérapeutique étroit, sont surveillés de près (1). Dans ce contexte, une prise de contact avec le médecin traitant est nécessaire.

En plus des facteurs liés au médicament, les interactions médicamenteuses sont également soumises à des facteurs individuels tels que : l'âge, les conditions génétiques, les co-morbidités, l'état nutritionnel et l'adhésion au traitement (2).

Ainsi, une anamnèse rigoureuse sur les antécédents médicaux et un interrogatoire détaillé concernant l'hygiène de vie (consommation alimentaire, tabac, alcool) doivent être menés afin d'identifier la compliance du patient et les situations à risque (6).

Cette revue de littérature a donc pour objectif, de mettre en garde les praticiens et de les informer de la façon la plus claire possible sur les situations et classes de médicaments à risques utilisés dans la pratique quotidienne.

I. La définition du médicament, de la pharmacologie

Les médicaments font partie intégrante du système de soins, et cela dans tous les domaines de la médecine.

Ils peuvent être administrés pour traiter une pathologie ou des symptômes, mais aussi pour prévenir ou pratiquer un test diagnostique.

Le Code de la Santé Publique donne du médicament la définition suivante (7) : « on entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ».

Les médicaments sont constitués de plusieurs composants (8) :

- Le principe actif : il possède des effets thérapeutiques ou diagnostiques.
- Les excipients représentent tout ce qui n'est pas le principe actif ; ils permettent la mise en forme du médicament et la modulation de ses propriétés pharmacocinétiques. Ils peuvent également être source d'intolérance, voire même d'interactions.
- Le conditionnement : il peut être « primaire » au contact du médicament (blister, flacon...), permettant la conservation du médicament ; ou « secondaire » (boîte) permettant l'identification de celui-ci.

II. La cinétique et le parcours du médicament dans l'organisme (1,9)

La cinétique du médicament est essentielle dans la connaissance des possibles interactions médicamenteuses. Ainsi, afin de mieux comprendre, nous allons, dans cette partie, classer les interactions en fonction du parcours du médicament dans l'organisme, depuis son ingestion jusqu'à son élimination en suivant différentes étapes.

Tout d'abord la résorption qui correspond à l'assimilation d'un produit ou d'un aliment depuis la voie d'administration jusqu'au milieu intérieur. Puis, la distribution, c'est répartition dans les organes cibles. S'ensuit le métabolisme qui prépare à l'étape d'élimination. Enfin, l'excrétion, il s'agit du passage des éléments non désirables du produit ou de l'aliment du milieu interne au milieu extérieur.

A. Les voies d'administration (10)

On distingue la voie générale et la voie locale.

Dans les voies systémiques, les médicaments passent en premier lieu dans la circulation générale avant d'atteindre l'organe cible. Parmi elles, on retrouve les voies entérales que peuvent être la voie orale, sublinguale, rectale, vaginale. Et les voies parentérales représentées par la voie intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, pulmonaire.

Dans les voies locales, les médicaments sont administrés et agissent directement au niveau de l'organe cible. Par exemple, la voie cutané-muqueuse, oro-pharyngée, ophtalmique, auriculaire, vaginale.

B. La résorption

La résorption correspond au premier passage dans l'organisme. Cette étape sera évidemment conditionnée par la voie d'administration.

Elle se fait depuis le site d'administration jusqu'au milieu intérieur (liquide interstitiel, plasma).

Cette étape de résorption n'existe pas lorsque le médicament est administré directement par voie intraveineuse (11,12).

Remarque : le terme « absorption » est souvent utilisé à tort pour désigner la « résorption ». Absorber un médicament désigne le fait de l'ingérer (11).

Lorsqu'il s'agit d'un médicament administré par voie orale, l'étape de résorption est précédée par la solubilisation de la forme galénique du médicament. A la suite de cette étape, ce dernier va se retrouver dans l'intestin, où une partie du principe actif va se lier à des ions ; la forme non-ionisée dite « libre » et suffisamment liposoluble traversera la muqueuse digestive de façon active ou passive. A travers le foie par lequel il parvient à la veine porte, le médicament subira un effet de premier passage, avant de se retrouver dans la circulation générale (13,14).

La résorption digestive d'un médicament est conditionnée par différents facteurs.

- L'alimentation : certains médicaments sont mieux résorbés et présentent donc une meilleure biodisponibilité lorsqu'ils sont pris au moment des repas ; pour d'autres c'est l'inverse (12,15).
- Le pH gastrique
- L'organisme (11,12,14–16) : la vitesse du transit qui peut être accéléré ou ralenti selon un état physiologique (grossesse) ou pathologique (diarrhée/constipation, vomissement) ; l'état de la muqueuse intestinale (maladie cœliaque), notamment en terme d'absorption ; la puissance du débit sanguin mésentérique.
- Le médicament lui-même (11,14) : la liposolubilité ; s'il est acide ou basique, ce qui conditionnera l'ionisation (en fonction du pH du milieu) et donc la quantité du médicament libre dans la lumière intestinale ; le poids moléculaires.
- Le support galénique (forme à libération prolongée par exemple).
- Une association médicamenteuse (17).

Les conditions de cet environnement c'est-à-dire le pH acide ainsi que les éléments en présence (notamment les cations) y sont déterminants.

Quelques exemples :

Le Benzylpénicilline : cet agent est désactivé par l'acide gastrique. Il est donc nécessaire qu'il soit administré par voie injectable pour être efficace.

Le Kétoconazole : la dissolution et l'absorption de ce médicament est favorisée par l'acidité de l'estomac. Il faut donc éviter une prise d'anti-acide de façon rapprochée.

Les Tétracyclines : cette molécule forme des chélates avec les cations di et trivalent (par exemple Al^{3+} , Bi^{2+} , Ca^{2+} , Fe^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+}) que l'on retrouve dans des anti-acides, le quinapril, les produits laitiers, le fer, le zinc... ce qui a pour conséquence de réduire l'activité anti-microbienne. Pour ces mêmes raisons, la prise de tétracycline doit se faire à distance des repas (au moins 60 minutes avant ou après) (9).

Les médicaments qui interagissent avec la lumière intestinale, qui influencent la motilité gastrique ou la vidange, peuvent également modifier certains paramètres corporels ainsi que la résorption d'autres médicaments (1).

La pénicilline altère la paroi intestinale, conduisant à une diminution de la production de vitamine K (nécessaire à la production de facteurs de coagulation). Ceci a pour conséquence une potentielle augmentation de l'INR (1).

C. La distribution

Pour les médicaments qui passent par le tractus gastro-intestinal, la distribution se fait dans la circulation sanguine via les protéines plasmatiques. Ces dernières sont dotées d'un nombre limité de récepteurs sur lesquels se greffe une partie du médicament dite – liée/ non libre inactive. Cette partie liée par ces sites ne sont pas pharmacologiquement actives, contrairement à la partie libre du médicament.

Il faut donc être vigilant sur la prise de médicaments qui occupent les mêmes récepteurs. En effet, ils entreraient en compétition et déplaceraient la quantité normalement liée en partie libre (active) augmentant -de fait -les effets (9).

Un exemple sur ce type d'interaction est classiquement la prise simultanée de warfarine et d'aspirine. Ces 2 médicaments ont le même site de liaison aux protéines. Ceci a pour conséquence de déplacer la partie liée de la warfarine en partie libre active (9).

Les conséquences sont également fonction de l'index thérapeutique du médicament. Plus il est élevé, plus la marge de sécurité du médicament est grande. En revanche, plus il est faible, plus la quantité déplacée aura des conséquences.

C'est le cas de la warfarine qui est lié à 98-99% aux protéines plasmatiques et pour qui le déplacement de 1% de la partie liée entraîne un doublement des effets. Pour la warfarine, cela entraînera l'augmentation de l'INR et des risques hématologiques importants (9).

Outre la warfarine, sont concernés également dans cette catégorie, les antidiabétiques oraux ; chlorpropamide et autres sulfonylurées et un antiépileptique connue, la phénytoïne (9).

D. Le métabolisme

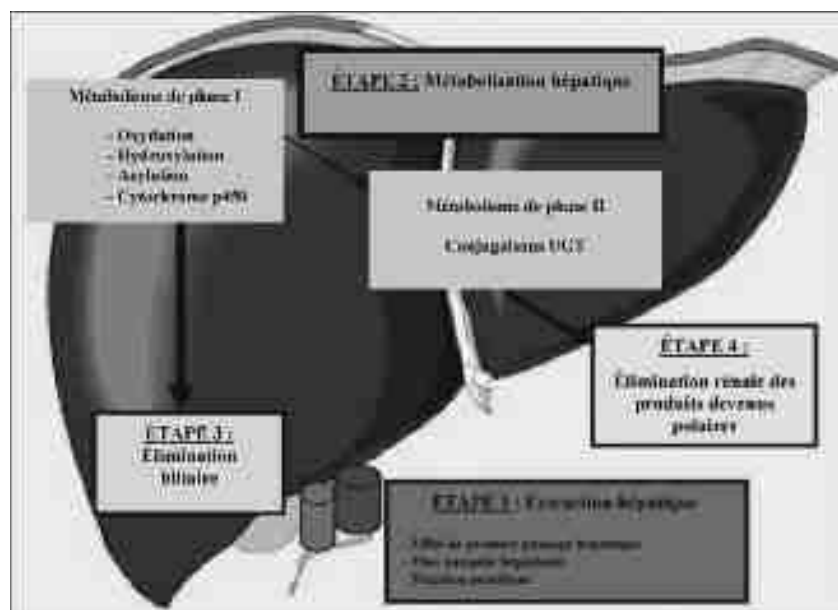


Figure 1: représentation schématique du métabolisme des médicaments (18)

De nombreux médicaments sont métabolisés par des enzymes dans le foie. Cette étape permet l'altération de la structure du médicament (1) et conduit à son inactivation, permettant une excrétion facilitée par le rein (1,9).

Inversement, le foie ou d'autres organes (tel que le cerveau), au métabolisme actif, peuvent conduire l'activation de certains médicaments (appelés pro-médicaments ou pro-drogues) en une forme plus ou entièrement active (1).

Par exemple, le levodopa est un médicament métabolisé en dopamine active dans le système nerveux centrale après avoir traversé la barrière hématoencéphalique (1).

Diverses iso-enzymes sont par ailleurs impliquées dans le métabolisme des médicaments (1). Le système d'iso-enzyme CYP450 est le plus souvent la cible d'interactions. Ce système d'enzymes métabolise certains médicaments, mais peut également être induit ou inhibé par d'autres (9). C'est le cas de :

- La rifampicine (antituberculeux)/ contraceptif oral (pilule) : la rifampicine induit le cytochrome qui métabolise la pilule diminuant son efficacité contraceptive.
- L'association érythromycine / simvastatine ou l'atorvastatine : l'érythromycine inhibe le CYP3A4 responsable de la biotransformation des statines causant un risque de myopathie. La physiopathologie de de ces effets indésirables est mal connue. Le taux de risque est dose-dépendant et plus fréquent en cas d'interaction.

La particularité de ce système d'iso-enzyme cytochrome, est qu'il est particulièrement sensible à d'autres produits ou aliments de la vie quotidienne tels que ; le tabac, l'alcool, les « drogues récréatives » ; mais également la viande grillée et surtout le jus de pamplemousse. En effet, la prise de 200ml de jus de pamplemousse 2 heures avant la prise de midazolam (benzodiazépine) peut avoir des conséquences graves sur des enfants ou des personnes fragiles (9). Ces conséquences résultent de son effet inhibiteur sur le CYP3A4 qui cause une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments avec un risque de surdose (céphalées, sédations, troubles mnésiques, troubles de la vision...).

E. L'excrétion

Les médicaments ou leurs métabolites sont principalement excrétés par le rein. C'est aussi un site potentiel d'interactions pour des médicaments qui partageraient le même site d'excrétion. Si deux médicaments entrent en compétition à ce niveau, la forme active de l'un d'eux restera plus longtemps en circulation. Son effet sera donc prolongé (1).

Dans ce domaine, il existe 2 types d'interactions possibles :

- L'interaction entre deux médicaments via la pompe d'efflux (mécanisme par lequel les cellules rejettent les composés toxiques).

Certains médicaments induisent ou inhibent la P-glycoprotéine, qui permet l'excrétion via la pompe d'efflux multi-médicaments. Les médicaments inducteurs entraîneront une plus grande excrétion du médicament. Au contraire, un médicament inhibiteur aura pour conséquence une excrétion moindre causant une augmentation de la concentration sérique du médicament (9).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (l'ibuprofène ou le diclofénac par exemple) inhibent l'excrétion rénale du lithium (qui possède un index thérapeutique étroit) causant une toxicité des reins et du système nerveux central graves.

- L'inhibition compétitive entre deux médicaments.

Exemples : l'interaction entre la pénicilline et le méthotrexate (chimiothérapie) dans les tubules rénaux entraîne une augmentation de la concentration sérique du méthotrexate (9). Elle concerne également les anti-inflammatoires non-stéroïdiens qui inhibent la synthèse de prostaglandines, entraînant une baisse de la perfusion rénale et une toxicité nocive du méthotrexate (1,9).

III. La définition et la classification des interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses se produisent à la suite de l'administration simultanée de plusieurs médicaments. Les conséquences se traduisent par des effets indésirables voire l'inefficacité de la pharmacothérapie (2).

A. Les effets des interactions médicamenteuses

Les interactions peuvent apparaître dans différents organes :

a) La flore digestive

Lors des étapes de résorption et de distribution.

b) Le système rénal

Le rein est le siège de l'excrétion et de la résorption médicamenteuse. Des interactions y sont alors possibles.

L'excrétion rénale peut être modifiée par :

- Le pH urinaire :
 - Une alcalinisation des urines diminue l'ionisation des bases faibles augmentant leur réabsorption ; et augmente l'ionisation des acides faibles favorisant leur élimination.
 - Une acidification augmente la réabsorption des acides faibles et l'élimination des bases faibles (15).
- Certains médicaments facilitent l'élimination d'autres médicaments en :
 - Augmentant le flux sanguin (19).
 - Déplaçant d'autres médicaments de leur site de fixation protéique. Ce qui augmente la partie libre qui est éliminée (20).

- Une compétition de transport entre 2 médicaments au niveau du tubule contourné distal. Ceci conduit au maintien des concentrations élevées et peut conduire à un surdosage (21).
- Le transport actif commun entre 2 médicaments présents simultanément (15).

c) Le foie

Le foie est également sujet aux interactions médicamenteuses via le système enzymatique du CYP450 (22).

Il s'agit d'un groupe d'enzymes contenant une hème, localisées principalement dans la bicouche lipidique du réticulum endoplasmique des hépatocytes du foie et des entérocytes de l'intestin grêle.

Les enzymes CYP participent au métabolisme oxydatif d'un certain nombre de classes de médicaments, ainsi que de diverses substances endogènes, (prostaglandines, hormones stéroïdes). Ils sont responsables du catabolisme de près de 60% des médicaments (15).

La nomenclature actuelle de ces enzymes se fait à 3 niveaux : CYP suivi d'un numéro représentant la famille d'enzymes, d'une lettre représentant la sous-famille, puis d'un autre numéro représentant le gène individuel. Chaque enzyme est appelée "iso-forme" ou "iso-enzyme" et plus de 30 iso-enzymes du CYP450 ont été identifiées.

Une série d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives mettent en cause des agents thérapeutiques dentaires qui agissent comme des sous- substrats ou des inhibiteurs du système CYP450 (tableau 1).

Les principaux responsables du métabolisme des médicaments sont le CYP1A2, le CYP2C9, le CYP2C19, le CYP2D6, le CYP2E1 et le CYP3A4.

L'iso-forme humaine CYP3A4 est la famille de cytochromes la plus abondante exprimée dans le foie et l'intestin humains. Elle est donc impliquée dans le métabolisme d'un plus grand nombre de médicaments et dans une plus grande proportion d'interactions médicamenteuses indésirables que les autres iso-formes.

Par exemple, les effets de sédation et de déficience psychomotrice du diazépam, alprazolam, midazolam et triazolam sont significativement augmentés par les inhibiteurs du CYP3A4 que l'on retrouve dans (22):

- Les antibiotiques de la famille des macrolides (érythromycine et claritromycine) ;
- Les antifongiques azolés ;
- Les inhibiteurs de la protéase ;
- La fluvoxamine (antidépresseur inhibiteur sélectif du re-captage de la sérotonine).
- La néfédazone (antagoniste des récepteurs de la sérotonine-2) ; et
- Le jus de pamplemousse.

L'hydrocodone (23), la codéine et le tramadol (2 pro-médicaments) largement utilisés seuls ou en association dans la gestion des douleurs post-opératoires sont des substrats du CYP2D6. Ceci implique que, les inhibiteurs de cette enzyme (l'anti-arythmique quinidine, la fluoxétine, le paroxétine, la sertraline et le célécoxib) abolissent l'activité analgésique de la codéine et du tramadol lorsqu'ils entrent en interaction avec eux.

A savoir que, le CYP2D6 est le cytochrome qui possède le plus grand polymorphisme génétique (c'est-à-dire que les personnes métabolisent plus ou moins le substrat, entraînant des réponses différentes selon le sujet) (22).

Le métabolisme d'un médicament peut être modifié par un autre médicament administré en même temps et métabolisé par les mêmes systèmes enzymatiques. En outre, de nombreux médicaments induisent ou inhibent l'activité d'une ou plusieurs iso-enzymes du cytochrome P450 (24) (tableau 2).

Aussi, des interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont à mettre en corrélation avec des médicaments inducteurs ou inhibiteurs de cytochrome P (tableau 3).

a. L'induction enzymatique

Il s'agit d'enzymes CYP450 dont l'activité est augmentée sous l'influence de l'environnement ou de certains médicaments. Ces derniers ont la capacité d'induire la synthèse et l'activité microsomiale hépatique. Ce phénomène a pour conséquence, l'augmentation du métabolisme du médicament cible de ces enzymes avec une demi-vie plasmatique diminuée (12).

Généralement, les inducteurs enzymatiques ne sont pas spécifiques d'une enzyme, mais en activent plusieurs à la fois. L'induction se fait crescendo de quelques jours à plusieurs semaines, de même que pour la diminution des effets (25).

La conséquence principale de cette induction est la diminution de l'activité du médicament dépendant de ces enzymes.

Plus rarement, il peut se produire une augmentation de la production d'un métabolite toxique (24,26).

A titre d'exemple, nous pouvons citer les barbituriques. Les barbituriques sont connus pour induire diverses iso-formes CYP450 ; notamment CYP2C9 et CYP3A4. Ceux-ci entraînent une diminution des taux sanguins d'un certain nombre de médicaments : la quinidine (anti-arythmique), les antifongiques azolés, la nifédipine et d'autres inhibiteurs calciques, l'agent chimio-thérapeutique anticancéreux étoposide, les agents contraceptifs combinés oraux (oestro-progestatifs), les agents immunosuppresseurs cyclosporine et tacrolimus, divers inhibiteurs de protéase du VIH, la méthadone et la warfarine, entre autres.

Compte tenu de leurs effets indésirables (index thérapeutique étroit, abus d'utilisation, perturbateur de sommeil, interactions médicamenteuses), les barbituriques ont été remplacés par des benzodiazépines pour certaines indications. Le traitement par barbituriques en dose unique utilisé pour la sédation dans la pratique dentaire est rarement impliqué dans les interactions car l'induction nécessite plusieurs jours d'utilisation.

En revanche, pour le traitement des dysfonctionnements des articulations temporo-mandibulaires ou des maux de tête, les barbituriques sont encore utilisés de façon prolongée (15).

b. L'inhibition enzymatique

L'inhibition enzymatique peut se faire via deux modèles. Soit par compétition métabolique entre deux médicaments, soit par l'action d'un inhibiteur enzymatique. Les inhibiteurs enzymatiques sont – contrairement aux inducteurs - spécifiques d'une iso-enzyme donnée.

Ce phénomène a tendance à être plus brutal que celui de l'induction.

Une inhibition conduit à une augmentation du taux sanguin du médicament, ainsi qu'à une demi-vie augmentée. Les effets du médicament sont alors exagérés et cela, même à une posologie normale (24,25).

Les inhibiteurs de CYP sont tous des agents antimicrobiens. Or, ces derniers sont souvent utilisés en usage chronique, ce qui accroît le risque d'être en interaction avec un autre composé.

La ciprofloxacine (un antibiotique de la famille des quinolones) est un puissant inhibiteur du CYP2A1, et également un inhibiteur du CYP3A4. Il est utilisé en dentisterie dans le traitement des infections parodontales réfractives qui hébergent *Actinobacillus actinomycetemcomitans* et d'autres bactéries gram-négatives, facultativement anaérobies.

L'interaction la plus importante se fait avec l'inhibition du métabolisme de la théophylline (substrat du CYP1A2). Son index thérapeutique faible entraîne une dysrythmie et des convulsions.

L'anti-psychotique clozapine (substrat du CYP2A1) entre également en compétition avec la ciprofloxacine entraînant des risques de sur-sédation, de rétention urinaire, de constipation, de convulsion et d'AVC.

Le métronidazole (antibiotique utilisé dans le traitement des maladies parodontales, des abcès péri-apicaux et des péri-implantites) est un inhibiteur connu du CYP2C9. Il augmente les concentrations de warfarine (anticoagulant) et de phénytoïne (anticonvulsivant). Cela cause des effets décuplés de ces médicaments, avec des risques vitaux.

Avant de prescrire du métronidazole à un patient qui suit un traitement chronique à la warfarine ou à la phénytoïne, il est conseillé aux chirurgiens-dentistes de consulter le médecin prescripteur.

L'érythromycine et la clarithromycine (contrairement à l'azithromycine) sont également de puissants inhibiteurs du CYP3A4. Ceci est lié au fait que le CYP3A4 possède une large spécificité de substrat et qu'il a été estimé qu'il contribue au métabolisme de plus de 50 % de tous les agents thérapeutiques disponibles. Ces interactions conduisent à une augmentation des effets médicamenteux. Généralement, plus la prise des médicaments est chronique, plus le risque d'interaction augmente, sauf si le substrat subit un métabolisme par le CYP3A4 supérieur à 60 % dans l'intestin et le foie avant d'atteindre la circulation systémique. Auquel cas, une ou deux doses du médicament substrat suffisent à générer l'interaction.

La terfénaire, l'astémizole, la simvastatine, la lovastatine, la féléodipine et le midazolam sont des exemples de substrats du CYP3A4 dont la biodisponibilité orale est relativement faible.

Les antifongiques azolés agissent par inhibition du CYP450 (en particulier le CYP3A4) nécessaire à un composant (ergostérol) de la membrane cellulaire des levures. Parmi eux, le kétoconazole et l'itraconazole sont associés à la plus grande incidence d'interactions médicamenteuses indésirables, résultant de l'accumulation et de la toxicité subséquente d'un certain nombre de substrats du CYP3A4. Bien que ces médicaments soient rarement utilisés en odontologie ambulatoire, la prudence reste de mise lors de l'administration de fluconazole ou de clotrimazole (traitement de la candidose orale) chez les patients prenant des substrats du CYP3A4.

Des interactions potentiellement graves ont été rapportées lorsque ces agents sont administrés à des patients prenant de la simvastatine, du tacrolimus, de la warfarine ou de la carbamazépine.

En outre, il est à noter qu'en ce qui concerne l'alcool, il peut jouer un rôle d'inhibiteur mais aussi d'inducteur enzymatique. En effet, lorsque la prise est occasionnelle, c'est l'inhibition enzymatique qui se produit. A contrario, lorsque la prise est chronique, l'alcool joue un rôle d'inducteur (12).

CYP	SUBSTRATS	INDUCTEURS	INHIBITEURS	
1A2	Théophylline Clozapine Clomipramine Caféine Tacrine	Paracétamol Warfarine Lidocaïne Tamoxifène Phénacétine	Oméprazole Ritonavir Fumée de tabac Cuisson au charbon de bois Brocolis Choux de Bruxelles	Cimétidine Fluvoxamine Ticlopidine Fluoroquinolones Amiodarone
2A6	Coumarine		Phénobarbital	
2C9	Ibuprofène Piroxicam Losartan	Warfarine Phénytoïne Tolbutamide	Barbituriques Rifampicine	Fluvastatine Fluconazole Amiodarone
2C19	Diazépam Méphénytoïne	Naproxène Propranolol	Rifampicine Millepertuis	Cimétidine Oméprazole Felbamate Fluoxétine Fluvoxamine Kétoconazole
2D6	Codéine Dextrométhorphan Hydrocodone Oxycodone Dextropropoxyphène Imipramine Fluoxétine Paroxétine	Flécaïnide Propafénone Mexilétine Métoprolol Timolol Halopéridol Clozapine Sélégrine	Dexaméthasone Rifampicine	Ritonavir Efavirenz Quinidine Amiodarone Paroxétine Fluoxétine Sertraline Cimétidine Halopéridol Bupropion Cocaïne Doxorubicine Halofantrine Méthadone
2E1	Paracétamol Chlorzoxazone Enflurane	Halothane Caféine Théophylline	Ethanol (chronique) Isoniazide	Disulfirame
3A4	Fentanyl Paracétamol Méthadone Amiodarone Quinidine Disopyramide Lidocaïne Cyclophosphamide Tamoxifène Ifosfamide Vincristine Cisapride Antihistaminiques H1 Dihydroergotamine Antiprotéases Névirapine Efavirenz Glucocorticoïdes Testostérone Ethinylestradiol Progestérone	Dapsone Zolpidem Diazépam Midazolam Triazolam Ciclosporine Tacrolimus Sirolimus Diltiazem Dihydropyridines Sildénafil Tadalafil Varnénafil Macrolides Rifabutine Rifampicine Griséofulvine Pimozide Statines (sauf pravastatine) Cocaïne	Phénobarbital Carbamazépine Phénytoïne Rifampicine Dexaméthasone Millepertuis	Amiodarone Fluoxétine Fluvoxamine Itraconazole Miconazole Fluconazole Kétoconazole Clarithromycine Josamycine Erythromycine Antiprotéases Cimétidine Vérapamil Diltiazem Imatinib Gestodène Ciprofloxacine Atorvastatine Jus de pamplemousse

Tableau 1: Les principales classes de cytochromes P450, leurs substrats, leurs inducteurs et inhibiteurs (16)

INDUCTEURS ENZYMATIQUES	INHIBITEURS ENZYMATIQUES	
Antifongiques : - pénicilline - griséofulvine - carbamazépine - primidone - oxcarbazépine Anti-infectieux : - rifampicine - rifabutine Antifongique : - griséofulvine Antituberculeux : (IP et INNT) : - rifamate - isoniazide - rifabutine - rifampicine - éthambutol - pyrazinamide Antihypertenseurs : - spiraprilolol - bosentan Antibiotique : - métronidazole Psychostimulant : - modafinil Antidépresseur : - mirtazapine Diures : - alcool et sels d'osmomol - tabac - hydrocarbures polycycliques aromatiques (benzopyrène) - certains pesticides et insecticides	Antibiotiques : - macrolides sauf érythromycine - furazolidonones - Antocycline et ciprofloxacine - chloramphénicol - linézolide - métrénolamide Antifongiques azolés : - kétoconazole - fluconazole - itraconazole - voriconazole - vémorandole Antituberculeux : IP et INNT : - rifamate - isoniazide - rifabutine - rifampicine - éthambutol - pyrazinamide - ampicilline - alizeravil - éthambutol Inhibiteurs catécholés : - fléozam - viproamil Antiarythmiques : - amiodarone - quinidine, sotalolol Anticécrotine gastrique : - cimétidine	Antidépresseurs : IRS, MAO et autres : - fluoxétine - paroxétine - sertraline - fluvoxamine - mirtazapine - venlafaxine - escitalopram Neuroleptique : - halopéridol Antalgiques : - dextropropoxyphène - phénylbutazone Anti-épileptiques : - acide valproïque - oxcarbazépine - éthopiridol Antiguaneux : - allopurinol Anticoagulant : - imatinib Diures : - diurétique - furosemide - acide et sels osmomolés - jus de prunelles (osmomol) - mannitol

(IP : Inhibiteurs de la polymérase, INNT : Inhibiteurs non nucléotidiques de la transcription inverse, IRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, MAO : inhibiteurs de la monoamine oxygénase)

Tableau 2: principaux inducteurs et inhibiteurs enzymatique (16)

<u>Interactions pharmacocinétiques</u>		<u>Interactions pharmacodynamiques</u>
<i>Inhibiteurs de CYP</i>	<i>Inducteurs de CYP</i>	
Ketoconazole	Phénytoïne	Opiacés
Fluconazole	Carbamazépine	Antipsychotiques
Itraconazole	Rifampicine	Autres benzodiazépines
Diltiazem	Millepertuis	Barbituriques
Verapamil		Alcool
Erythromycine		Propofol
Clarithromycine		Kétamine
Roxithromycine		Etomidate
Saquinavir		Antidépresseurs sédatifs
Atorvastatine		Antihistaminiques
Jus de pamplemousse		Antihypertenseurs à action centrale

Tableau 3: interactions entre médicaments (26)

c. L'élimination hépatique

Outre les systèmes enzymatiques présents dans le foie, des interactions peuvent prendre place au moment de l'élimination, par le système hépatique (26).

Cette élimination peut être :

➤ Diminuée par :

- Les substances qui diminuent le débit de la circulation porto-cave, ce qui est le cas des bétabloquants.
- Un phénomène de compétitions entre 2 médicaments au niveau des transports actifs d'excrétion.

➤ Augmentée par :

- Des accélérateurs du débit sanguin, ce qui est le cas du glucagon (26)

B. Les interactions pharmacodynamiques

La pharmacodynamie est définie par l'action des médicaments sur l'organisme (27).

Les interactions pharmacodynamiques résultent « d'une modification d'affinité des médicaments pour leurs récepteurs ou cibles pharmacologiques (systèmes de transduction et/ou systèmes effecteurs, transporteurs, enzymes), d'une synergie ou d'un antagonisme de leurs effets » (6,19).

Elles sont caractérisées par l'augmentation d'effets pharmacologiques similaires, par des processus de sommations, d'additions, de synergies ou d'antagonisme au niveau du site d'action (souvent au niveau des récepteurs) (4). Elles se résument donc par un effet antagoniste, additif ou amélioré/ potentialisé (1). Ceci entraîne une modification de l'effet du médicament, qui se traduit par une diminution ou une augmentation des effets du principe actif (6).

Ces interactions sont relativement prévisibles, car elles mettent en jeu les effets connus des médicaments. Une bonne connaissance de la pharmacologie devrait suffire à les éviter (21,24). Il faudra toutefois se méfier des effets dit « mineurs » pouvant aussi, être à l'origine d'interactions (28).

Ces médicaments peuvent être utilisés intentionnellement pour leur synergie d'interaction (4) comme par exemple la combinaison de l'amoxicilline et avec de l'acide clavulanique dans des indications de résistance à l'amoxicilline ou pour élargir le spectre antibactérien (1) ; dans la plupart des cas ce sont des interactions non souhaitées comme les associations aspirine/warfarine, atropine/antidépresseurs tricycliques (effets muscarinique), opioïdes/ alcool.

1. Les interactions directes

Elles concernent les médicaments qui interagissent sur les mêmes récepteurs ou par des mécanismes portant sur des effecteurs différents mais qui touchent le même récepteur (2,9,15).

La fixation sur les même récepteurs (14,19) peut se faire par antagonisme ou synergie.

L'antagonisme correspond au fait que deux médicaments agissent de façon opposé (agoniste/ antagoniste) au niveau de leur récepteur, entraînant une annulation de l'effet. Lorsqu'il s'agit de synergie, les deux médicaments sont agonistes du même récepteur et l'effet obtenu est amplifié, c'est-à-dire supérieur à la somme des deux effets séparés.

Les fixations sur des récepteurs différents peuvent conduire à un antagonisme, une augmentation des effets thérapeutiques ou des effets secondaires (13). Pour l'antagonisme, il s'agit de deux médicaments agissant sur des récepteurs différents et qui présentent des effets opposés. Lorsque deux médicaments aux mécanismes différents génèrent les mêmes effets, il y a une augmentation des effets thérapeutiques. Puis, lorsque deux médicaments ont des indications différentes mais des effets indésirables similaires qui se potentialisent, nous sommes face à une augmentation des effets secondaires.

2. Les interactions indirectes

Les interactions indirectes peuvent être de trois ordres. Elles peuvent être consécutives à une modification de la composition interne d'un organe (au niveau de l'équilibre ionique ou du pH), de la structure d'un organe (comme une ulcération à la suite de la prise d'AINS) (13). Ces interactions peuvent aussi être liées à une inhibition des systèmes de transport cellulaire (pouvant être un blocage synaptique) (11).

3. Les interactions diverses

Malgré l'évolution des connaissances dans le domaine de la pharmacologie, certaines interactions ne sont pas encore élucidées. La détection de ces interactions est isolée via des données de pharmacovigilance, mais doit être prise sérieusement en considération même si la cause reste inconnue (19).

C. Les interactions pharmacocinétiques

Les interactions pharmacocinétiques sont moins nombreuses que les interactions pharmacodynamiques (3).

Elles concernent les processus qui vont conduire à l'exposition systémique d'un médicament (6) et se traduisent par la modification des paramètres pharmacocinétiques des médicaments (4). Il s'agit donc ici, de l'action du médicament sur l'organisme (28).

Elles peuvent survenir à chaque étape du parcours du médicament.

La pharmacocinétique concerne les modifications des processus de :

- Résorption (compétition pour un transport (6)),
- Distribution (compétition pour les protéines de transport (6)),
- Biotransformation (induction/ inhibition enzymatique (6)) ou
- Excrétion (compétitions dans les systèmes d'élimination (6)) pour les médicaments concernés (2).

Ce sont des interactions simples, à mécanismes indirects (16) qui se traduisent par la modification des concentrations sanguines attendues pour ces médicaments (6) au niveau de leur site d'action (1). Elles ne sont pas induites volontairement à des fins thérapeutiques en raison de la variabilité physiologique individuelle et des conséquences imprévisibles (4).

Quasiment tous les médicaments prescrits en même temps qu'un autre sont susceptibles de conduire à des interactions pharmacocinétiques. Mais, fort heureusement, très peu ont des conséquences significatives (4).

1. La modification des processus de résorption

a) La diminution ou le ralentissement de la résorption d'un médicament par un autre

Dans ce contexte, c'est surtout l'action du médicament qui est retardé. La quantité du médicament résorbé n'étant pas toujours modifiée. Il peut s'agir de

- Complexation : il s'agit d'un mécanisme mettant en jeu 2 médicaments en interaction qui forment un complexe de haut poids moléculaire et qui ne peuvent être éliminés par les selles (16).

- Modification du pH gastrique : lorsqu'un médicament modifie le pH de l'estomac, cela a un impact sur les médicaments sensibles (16).
- Retard d'évacuation gastrique : lorsqu'un médicament ralentit la vidange gastrique, il cause une dégradation augmentée des médicaments. La conséquence sera une diminution de la résorption intestinale (16).
- Accélération significative du transit intestinal : lorsque le passage intestinal est trop rapide pour que la résorption se fasse de façon optimale (15,26).
- Compétition au niveau d'un transporteur : lorsque 2 médicaments ont le même transporteur, il peut se produire une saturation et donc un manque de résorption pour l'un d'eux (15,26).
- Destruction de la flore intestinale et perturbation du cycle entéro-hépatique (26). La prise d'antibiotiques conduit à un déséquilibre de la flore. Ceci entraîne une diminution de la synthèse de vitamine K, augmentant ainsi les effets anticoagulants (29).

b) L'accélération de la résorption d'un médicament (26)

Dans ce contexte, ce sont l'action et la quantité du médicament qui se trouvent augmentées.

- Accélération de la vidange gastrique : ce qui signifie que le médicament arrivera plus rapidement au niveau de son site de résorption intestinal. La résorption se fera donc plus précocement.
- Ralentissement du péristaltisme intestinal : ceci entraînera un temps de contact plus long avec la muqueuse intestinale, augmentant ainsi sa résorption.

2. La modification de la distribution (15)

Cette étape suit la résorption et conduit à la diffusion du médicament dans l'organisme. Elle opère via des protéines plasmatiques telles que l'albumine, l'alpha-1-glycoprotéine, les lipoprotéines, les immunoglobulines (Ig) ainsi que certaines cellules sanguines (érythrocytes, leucocytes), qui servent de transporteurs.

Elle donne place à une partie du médicament qui est :

- Inactive car liée à ces transporteurs ; et une partie
- Active (non liée), dite libre de diffuser dans les tissus cibles via le plasma

Cette liaison donne lieu à un équilibre : partie liée/ partie libre du médicament. Elle sera amenée à évoluer lors de la dissociation de la partie libre, laissant place à la libération de la forme liée en forme libre active. La partie liée agit donc comme un réservoir de principe actif qui va se libérer au fur et à mesure de l'élimination de la partie libre.

Cette fixation protéique peut être modifiée par certains paramètres physiologiques et physiopathologiques comme :

- Chez femmes enceintes, nouveaux nées, sujets âgés : qui présentent une diminution de la concentration des protéines plasmatiques.
- En cas de dénutrition, syndrome néphrotique, insuffisance hépatique : qui conduisent à une diminution du taux d'albumine.
- En cas d'élévation des taux d'inhibiteurs de la liaison tels que la bilirubine, l'urée, les acides gras libres.
- En cas de syndromes inflammatoires.

Certaines classes thérapeutiques présentent un taux de fixation plus élevé aux protéines plasmatiques (tableau 4). Il s'agit des AINS, des sulfamides hypoglycémifiants, des fibrates et des AVK (anticoagulants oraux) (15).

Classe thérapeutique	DCI	Pourcentage de fixation
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Prasflicouane	98-99 %
Sulfamides hypoglycémifiants	Glibenclamide	95 %
	Gliclazide	98 %
	Glicone	98-99 %
	Glibomide	96 %
	Glicazone	94 %
Fibrates	Fenofibrate	98 %
Anticoagulants II	Warfarine	97 %
	Acénocoumarol	97 %
	Fluindione	97 %
Diurétiques	Furosemide	98-99 %
Hypnotiques	Midazolam	98 %
Anxiolytiques	Diazepam	90-99 %
	Chlordiazépoxyde	97 %
Alpha-1 bloquants	Prazosine	97 %
Inhibiteurs calciques	Nifédipine	90-95 %
Anti-épileptiques	Acide valproïque	93 %
Salicylés	Acide salicylique	90 %
Antifongiques	Miconazole	90 %
Immunosuppresseurs	Ciclosporine	91 %

Tableau 4: des médicaments ayant une forte liaison aux protéines plasmatiques (16).

Ces données revêtent une importance particulière dans le domaine des interactions médicamenteuses. En effet, plus un médicament est lié aux protéines plasmatiques, plus une interaction médicamenteuse qui aurait pour conséquence le déplacement de cette partie liée, aura des répercussions significatives.

Ainsi, un médicament ayant un pourcentage de fixation élevé, sera dit : à faible index thérapeutique. Contrairement à un médicament dont le taux de fixation est faible, qui sera considéré comme ayant un index thérapeutique élevé.

Cet index thérapeutique sera donc le reflet de la marge de sécurité du médicament.

Exemple : un médicament A, a un taux de fixation de 95% aux protéines plasmatiques. Il entre en compétition avec un médicament B qui a une affinité supérieure pour ces protéines. Si 5% de la place du médicament A est accaparé par le médicament B, le taux de médicament libre passera de 5 à 10% ; soit deux fois plus que l'effet recherché (9,15).

3. La modification du processus de métabolisation

Il s'agit de la phase de biotransformation des médicaments en métabolites. Cette étape peut prendre place dans plusieurs organes tels que les intestins, les poumons, les reins, la peau, mais surtout le foie. En effet, celui-ci possède un débit sanguin très important (25% du débit cardiaque), ainsi que la majorité des systèmes enzymatiques impliqués dans ces réactions (comme détaillé précédemment) (15).

Ces transformations métaboliques donnent lieu à :

- Des métabolites inactifs ou moins actifs. Ce qui est le plus souvent le cas.
- Des dérivés avec une activité similaire, comme la métabolisation du diazépam en oxazépam.
- Des métabolites réactifs ou toxiques dans des conditions de saturation du système de détoxification (15).

Remarque : il est à noter que certains médicaments tels que le lithium ou les antiseptiques urinaires ne sont pas métabolisés. Ceci pour arriver à leur zone cible avant une transformation (17).

L'objectif de cette étape est la solubilisation du médicament permettant de le rendre apte à être éliminé facilement (par les voies biliaires et rénales) (15).

Les biotransformations hépatiques se font en 2 étapes :

- Phase I : l'oxydation, la réduction et l'hydrolyse. Ces réactions sont saturables, ce qui explique la faible marge thérapeutique de certaines molécules administrées en excès.
- Phase II : la conjugaison avec un co-substrat. Elle peut avoir lieu même sans phase I préalable si elle possède un groupement fonctionnel. Elle aboutit à un produit peu réactif et qui peut être facilement éliminé (20,30).

Les interactions pharmacocinétiques peuvent aussi être classées en deux grandes catégories dans la phase de métabolisation par le foie (31):

- Inhibition enzymatique : les médicaments ou leurs métabolites réagissent de manière covalente ou fortement avec le complexe enzymatique CYP dans le foie. Ceci entraîne une réduction du métabolisme du médicament et donc une augmentation de ses effets.
- Induction enzymatique : les substances entraînent une activation des gènes, augmentant le(s) CYP concerné(s). Ce qui conduit à une augmentation du métabolisme du médicament et par conséquent une diminution de ses effets.

Les facteurs capables de modifier la vitesse de biotransformation peuvent être d'origine endogène c'est-à-dire inhérente à la constitution du sujet ou d'origine exogène.

On distingue les facteurs endogènes qui sont l'âge, l'état pathologique et le patrimoine génétique, des facteurs exogènes qui sont l'environnement, le régime alimentaire, les doses de médicament administrées et les interactions avec d'autres médicaments administrés (induction et inhibition enzymatique).

L'âge car les enfants possèdent une immaturité du système enzymatique. Quant aux personnes âgées, elles font face à une diminution des réactions d'oxydation.

Les pathologies cardiaques (HTA, coronaropathie, insuffisance cardiaque, infarctus) et l'insuffisance hépatique diminuent le débit sanguin hépatique.

Le patrimoine génétique, qui varie en fonction des origines ethniques, conditionne l'équipement individuel en cytochrome P.

L'environnement avec l'exemple du tabac qui est un inducteur du CYP1A2. Le régime alimentaire a également une importance non négligeable. En effet, certaines carences conduisent à des diminutions de réactions enzymatiques, le chou de Bruxelles et les viandes cuites au feu de bois induisent le CYP1A2, le jus de pamplemousse inhibe le CYP3A4 et l'alcoolisme chronique induit le CYP2E1. Les doses de médicaments administrées ainsi que les interactions possibles (induction et inhibition enzymatique) avec d'autres médicaments sont également déterminantes dans le processus de biotransformation.

4. L'excrétion/ élimination

a) La voie rénale

La majorité des médicaments sont éliminés par voie rénale via l'urine. En effet, son débit sanguin élevé de 25% le rend apte à excréter les médicaments et leurs métabolites.

Cette élimination est la résultante d'une succession de 3 phénomènes au sein du tubule rénal :

- Filtration glomérulaire (passive) : elle laisse place à la fraction libre du médicament. La partie liée étant de trop haut poids moléculaire.
- Sécrétion tubulaire (active) : elle permet le passage de la forme libre ainsi que de la forme liée.
- Réabsorption tubulaire (active ou passive) (15).

Il existe toutefois un certain nombre de facteurs qui ont un impact sur l'élimination rénale parmi lesquels on trouve :

- Age : chez la personne âgée, la clairance rénale diminue.
- Insuffisance rénale : elle entraîne une moindre capacité d'élimination. Ce qui favorise l'accumulation du médicament dans l'organisme.

Il est donc important d'adapter la posologie ou la fréquence d'administration de certains médicaments en fonction du sexe, de l'âge, du poids et de la créatininémie du patient (15,20).

b) La voie biliaire

Il s'agit d'une voie généralement secondaire à la voie rénale. Elle entre en jeu lorsque la voie rénale est défaillante ou lorsque le métabolisme fait face à des médicaments de hauts poids moléculaires.

A la suite du passage hépatique, la fraction du médicament non métabolisée retourne dans la circulation générale où elle pourra être excrétée par la bile.

Dans certains cas, il peut se mettre en place un cycle entéro-hépatique c'est-à-dire que le médicament excrété par la bile rejoint l'intestin pour être à nouveau résorbé dans la circulation générale et revenir dans le foie (12,20). Ce phénomène contribue à prolonger l'exposition du médicament dans l'organisme.

c) La glycoprotéine P (24)

La glycoprotéine P est une protéine de transport présente dans les intestins, le foie et le rein. Elle intervient au cours de la résorption, la distribution et l'élimination (contrairement au système d'iso-enzymes CYP450 qui n'agit qu'à l'étape de métabolisation).

Il apparaît que de nombreux médicaments agissent comme substrat de cette protéine. Notamment, les anticancéreux, les immunodépresseurs (cyclosporine, tacrolimus), le saquinavir, la digoxine, la colchicine, le lopéramide. Ceci a pour conséquence une diminution de l'absorption intestinale de ces médicaments entre eux, ainsi que l'augmentation de leur élimination hépatique et rénale.

La pharmacocinétique de ces médicaments est alors dépendante de cette glycoprotéine P et sera modifiée par des inducteurs ou inhibiteurs de cette dernière. En effet, en présence d'inhibiteurs, les concentrations de médicament substrat seront susceptibles d'augmenter. Ce qui représenterait un risque de surdosage pour les médicaments à index thérapeutique étroit. De même que la concentration du

médicament substrat sera diminuée si l'absorption est diminuée ou l'élimination augmentée.

Exemples d'inhibiteurs de la glycoprotéine P : anti-arythmiques (amiodarone, quinidine, vérapamil), antibiotiques (érythromycine, clarithromycine), antidépresseurs (paroxétine, sertraline), antifongiques azolés (itraconazole, kétoconazole), ciclosporine.

Exemples d'inducteur de la glycoprotéine P : millepertuis, rifampicine, ritonavir.

Il est intéressant de noter que des médicaments peuvent à la fois être substrat du CYP3A4 et de la glycoprotéine P.

D. Les interactions physico-chimiques

Les interactions physico-chimiques sont à distinguer des interactions médicamenteuses pharmacodynamiques et pharmacocinétiques. En effet, contrairement à ces dernières qui se révèlent in vivo ; les interactions physico-chimiques interviennent in vitro (14).

Ces interactions dites galéniques, sont anticipées au stade de fabrication et de conditionnement du médicament. Les contrôles sont nombreux et minimisent fortement le risque d'accidents (26).

Le risque reste cependant présent au moment de la prise, et peut être révélé lors de la co-administration d'un médicament avec un autre, avec un aliment ou une boisson ou encore avec un dispositif médical.

Elles agissent par des mécanismes de précipitation, chélation ou d'absorption. Ces interactions ont une incidence sur la quantité de principe actif disponible au niveau du site d'administration.

Leurs conséquences impactent la quantité de principe actif réellement disponible (après une augmentation ou une diminution non souhaitée) (6).

E. Les conséquences pharmacologiques des interactions médicamenteuses

Les conséquences se traduisent par des modifications quantitatives d'un ou de plusieurs effets (désirés ou non) au niveau de leurs intensités et/ ou de leurs durées.

Les effets des médicaments peuvent être soit renforcés - il s'agit d'une synergie ou potentialisation- soit diminués ou annulés, c'est un antagonisme (13,16).

1. La synergie

La synergie concerne seulement les mêmes effets des médicaments. Elle peut être additive, partielle ou synergique (16,26).

2. La potentialisation

La potentialisation concerne seulement un des médicaments, qui voit ses effets augmentés.

3. L'antagonisme

L'antagonisme se traduit par un effet inférieur à celui du plus actif des produits, lorsqu'il est utilisé seul (16,26).

Soient deux médicaments A et B utilisés à des posologies qui provoquent des effets semblables, d'intensités respectives a et b. L'association A + B aux mêmes posologies provoque un effet d'intensité c. Soit B a l'effet le plus puissant des deux substances. Les effets retrouvés seront fonction du type de réponse tel qu'il apparaît dans le tableau ci-après (tableau 5).

Renforcement des effets $c > b$	Synergie additive : $a + b = c$
	Synergie partielle : $a + b > c > b$
	Synergie renforçatrice : $a + b < c$
	Potentialisation : $a = 0$ et $b < c$
Antagonisme des effets $c < b$	Partiel : $c \neq 0$
	Total : $c = 0$ (A et B ont des effets opposés)

Tableau 5: mécanismes des effets des interactions médicamenteuses (15,25).

F. La classification des interactions médicamenteuses

Ces interactions vont donner lieu à un système à 5 niveaux de contrainte dans la prescription.

Il s'agit de la classification ORCA (OpeRational Classification of Drug Interaction), la plus utilisée (tableau 6).

Catégorie 1	Contre-indication absolue car les risques sont supérieurs aux bénéfices. Caractère absolu, ne pouvant être enfreint
Catégorie 2	Association déconseillée : à éviter, choisir d'autres molécules de préférence (surveillance étroite du patient si nécessaire (6))
Catégorie 3	Association possible dans le respect des recommandations et avec des précautions d'emploi surveillance clinique, biologique, ajustement des posologies...)
Catégorie 4	Association possible sans précaution d'emploi particulière (pas d'effets cliniques significatifs)
Catégorie 5	Pas d'interaction entre les médicaments

Tableau 6: classification des interactions médicamenteuses

La conduite à tenir se résumera donc au seul niveau de contrainte.

IV. Les facteurs de risque des interactions médicamenteuses

A. Liés au patient

1. L'état physiologique

a) Les sujets jeunes

L'enfant n'est pas défini comme un « adulte miniature » chez qui nous pouvons établir le même modèle de prescription (en fonction du poids ou de la surface corporelle) que pour un adulte.

Les différences se situent aux niveaux pharmacocinétiques (tableau 7), mais aussi pharmacodynamiques.

L'ensemble des phases qui constituent la pharmacocinétique sont différentes entre l'enfance et l'âge adulte. Elles ne font qu'évoluer jusqu'à se « normaliser » à l'âge adulte (10).

Étapes	Variations
Absorption	Majorée avec des pics de concentration très importants chez le nourrisson. Les valeurs biologiques se rapprochent des valeurs adultes vers l'âge de deux ans.
Distribution	Compartiment hydrique et compartiment adipeux augmentés, Fraction libre des médicaments plus importante.
Métabolisme	Clairance moindre
Élimination	Moindre , normalisation vers deux ans

Tableau 7: Principales différences pharmacocinétiques de l'enfant et l'adulte sain (31)

Les indications de prescriptions médicamenteuses chez les sujets jeunes concernent les antibiotiques dont l'amoxicilline et l'azithromycine sont les plus utilisés. Ils peuvent être utilisés depuis la naissance. Quant à la clindamycine et l'association métronidazole/spiramycine, elles ne possèdent une autorisation de mise sur le marché ou AMM qu'à partir de 6 ans. En ce qui concerne les antalgiques, l'indication est fonction du palier (I à III) (32,33).

Le palier I correspond au paracétamol, à l'acide niflumique et à l'ibuprofène. L'ibuprofène ne possède une AMM qu'à partir de 3 ans.

Le palier II concerne les associations paracétamol/ibuprofène, paracétamol/codéine et paracétamol/tramadol. La codéine n'est pas autorisée avant 12 ans et est déconseillée avant 15 ans. Le tramadol est autorisé à partir de 3 ans en gouttes, de 12 ans en libération prolongée et de 15 ans en libération immédiate.

Le palier III fait référence à la morphine et ses dérivés. Elle est autorisée à partir de 6 mois.

Les anti-inflammatoires ont une indication AMM pour les sinusites mais pas dans le cadre de l'odontologie. Ils ont une faible capacité antalgique. La molécule de choix est la prednisolone chez l'enfant de plus de 10kg avec une posologie à 0,5-2mg/kg/jour (34,35).

Pour les sédations, sont utilisés le gaz MEOPA (protoxyde d'azote sous forme de gaz pour soulager les douleurs des patients et les aider à gérer leur anxiété) possible dès 1 mois, et l'hydroxyzine à partir de 3 ans en gouttes et 6 ans sous forme de comprimés. L'administration de ce dernier pour traiter l'anxiété en odontologie se fait hors AMM, et sa posologie est de 1mg/kg 1 heure avant le rendez-vous (36,37).

Les nausées peuvent gêner certains actes dentaires. Mais étant donné que le métopimazine a été suspendu (en raison d'effets neurologiques) et que le métoclopramide n'a une AMM qu'à partir de 6 ans ; l'ANSM recommande des mesures hygiéno-diététiques pour pallier ce risque.

Les bains de bouches à base de Chlorhexidine ne sont pas recommandés avant l'âge de 6 ans. Avant cet âge, de la Chlorhexidine sans alcool ou de la povidone iodée pourra être tamponné localement (38).

Le nystatine et l'amphotéricine B sont les deux antifongiques qui possèdent une AMM chez le nourrisson (39,40).

Concernant les antiviraux, l'aciclovir peut être utilisé à partir de 6 ans et le valaciclovir, à partir de l'adolescence (41,42).

A propos des anesthésiques, l'articaine 1/100 000 et 1/200 000 (maximum 5mg/mL) et scandicaïne 20mg/mL sont utilisés à partir de 4 ans. La mépivacaïne 1% et 2% dès 1 mois. La lidocaïne 10mg/mL à partir de 1 an.

Les produits fluorés (bains de bouche, dentifrices, comprimés, gouttes, vernis, gels, gommes à mâcher) contenant moins de 1500ppm de fluor ne sont pas soumis à une AMM. Ils ne sont pas considérés comme des médicaments mais comme des

cosmétiques (43–46). La complémentation en fluor doit faire l'objet d'une évaluation personnalisée en fonction des facteurs de risques de l'enfant (grignotage, non-respect des règles d'hygiène bucco-dentaire, antécédents carieux chez l'enfant ou chez les parents/fraternité, niveau social, prise de certains médicaments sucrés...) (47,48).

Il sera également important de détecter les éventuelles pathologies susceptibles de conduire à des interactions médicamenteuses.

Par exemple, il peut s'agir de l'insuffisance cardiaque, qui entraîne une diminution de la distribution.

Le rein atteint sa maturité à l'âge de 2 ans. Dans un contexte d'insuffisance rénale, les quatre phases de la pharmacocinétique du médicament sont touchées avec une importance particulière pour la phase d'élimination.

Chez certains asthmatiques, la prise d'aspirine ou d'anti-inflammatoire non-stéroïdiens ou AINS aggrave l'inflammation des bronches. La clindamycine est à éviter.

Concernant les diabétiques, des modifications peuvent avoir lieu au niveau de la distribution et de l'élimination. Chez ces patients, il faudra éviter les médicaments contenant du sucre, ainsi que les anti-inflammatoires stéroïdiens ou AIS (car ils augmentent la glycémie).

Les insuffisants hépatiques présentent des répercussions au niveau de l'absorption, du métabolisme et de l'élimination.

Les personnes souffrant d'obésité ont un volume de distribution augmenté. Il sera donc nécessaire d'augmenter les doses (sans dépasser la dose adulte) pour éviter les sous-dosages.

b) Les sujets âgés

On retrouve quatre fois plus d'effets indésirables chez les patients âgés de plus de 75 ans. Ceci, en raison des modifications du métabolisme, des mécanismes physiologiques de compensation, des fonctions organiques, ainsi que de la polymédication (49).

La sénescence a un impact sur la pharmacocinétique. Ceci dans toutes les étapes de la pharmacocinétique.

Nous sommes face à une diminution de la motilité intestinale, une augmentation du pH gastrique, une diminution de la concentration des protéines du transport actif, ainsi qu'une diminution de la surface d'absorption. Tout ceci entraîne une modification du degré d'ionisation des acides et bases faibles, un ralentissement de la vidange gastrique, une diminution de l'absorption (par le transport actif) causant une modification de la biodisponibilité des médicaments.

Ceux-ci font également face à une diminution de l'albumine sérique, une augmentation de la masse grasseuse et une diminution de la masse musculaire. Cela conduit à une augmentation du volume de distribution des médicaments liposolubles et inversement pour les médicaments hydrosolubles, et une augmentation de la fraction libre du médicament et donc de la toxicité.

La diminution de la masse et de la fonction hépatique, de l'activité enzymatique et du flux sanguin hépatique conduit à une diminution de la clairance hépatique des médicaments à fort potentiel d'extraction hépatique, et donc à une augmentation du risque de toxicité.

Enfin, la diminution du flux sanguin rénal, de la filtration et de la sécrétion glomérulaire entraîne la diminution de l'élimination, de l'augmentation de la concentration médicamenteuse et de leurs métabolites. Tout ceci nécessite une adaptation de la posologie qui sera évaluée en fonction de la clairance rénale.

Cette sénescence physiologique et l'éventuel terrain pathologique nécessite une bonne connaissance et l'adaptation des posologies (10).

c) Les femmes enceintes et allaitantes (50–52)

La grossesse et l'allaitement répondent à des mécanismes physiologiques d'adaptation du corps de la femme à la venue au monde et à l'alimentation d'un nouveau-né. Ces adaptations sont temporaires et se traduisent aux niveaux physiologiques, hormonaux, hématologiques et cardiaques entre autres.

La prescription médicamenteuse n'a pas un caractère anodin dans ce contexte de développement et elle devra être précédé d'une recherche via le site du CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) (53).

Chez la femme enceinte, l'utilisation d'amoxicilline, de macrolides et de métronidazole est possible.

Concernant les cyclines, lorsqu'elles sont utilisées au cours du 3^{ème} trimestre et pendant au moins 15 jours, présentent un risque de coloration de l'émail des dents temporaires (sans hypoplasie, ni risque augmenté de carie). Si leur utilisation présente un réel avantage, elle est possible au cours de la grossesse (53).

Chez la femme qui allaite, l'utilisation d'amoxicilline, spiramycine, et érythromycine est possible en raison de la faible quantité présente dans le lait maternel. Concernant le métronidazole administré par voie systémique (orale ou intraveineuse), le passage dans le lait maternel peut atteindre 34% de la dose pédiatrique (en mg/kg) ; et seulement de rares cas de diarrhée et de candidoses buccales ont été rapportés chez ses enfants allaités. La durée du traitement ne devra pas excéder 14 jours dans ce cas.

En revanche, l'utilisation de métronidazole par voie locale (vaginale et cutanée) est possible en raison du faible passage systémique.

Lors d'un traitement nécessaire par clindamycine, il sera préférable de ne pas allaiter. Néanmoins, en cas d'un traitement en dose unique, il ne sera pas nécessaire de suspendre l'allaitement (53).

Concernant les tétracyclines, il sera préférable de ne pas les utiliser dans un contexte d'allaitement étant donné le manque de données. Une utilisation de courte durée (une semaine) peut être envisagée (53).

d) Le polymorphisme génétique

Certaines personnes sont plus sujettes aux interactions médicamenteuses. Cela est dû au fait que le devenir du médicament dans l'organisme est fonction - d'une part - des capacités organiques de l'individu (en qualité de résorption, distribution, métabolisme, excrétion) ; et d'autre part, de son arsenal enzymatique (24).

e) Le reflux gastro-œsophagien

L'oméprazole est un antiacide (en vente libre), inhibiteur sélectif et irréversible de la pompe à protons, utilisé dans le traitement de la dyspepsie, de l'ulcère gastroduodéal, du reflux gastro-œsophagien, du reflux laryngo-pharyngé et du syndrome de Zollinger-Ellison.

En termes d'interactions médicamenteuses, il doit être évité chez les patients traités avec de la warfarine, car il peut augmenter les effets de celui-ci.

Au niveau général, le chirurgien-dentiste doit être attentif à l'hypo-magnésémie qui peut entraîner une faiblesse, des crampes musculaires, des arythmies, une dépression, une tétanie et des modifications de l'état mental (23).

2. Les sujets porteurs de pathologies et en cours de traitement

a) Les pathologies chroniques cardiaques

Les pathologies chroniques cardiaques sont caractérisées par l'hypertension artérielle, l'angine de poitrine, la tachycardie (ou trouble du rythme) et l'infarctus (IDM).

a. Les troubles du rythme cardiaque

Les troubles du rythme cardiaque sont représentés par une irrégularité du rythme cardiaque. Ils sont la conséquence de troubles de l'influx nerveux au niveau du cœur, mais peuvent aussi exprimer une cardiopathie sous-jacente.

Chez ces patients - traités par des anti-arythmiques - les antibiotiques de la famille des macrolides sont déconseillés car ils entraînent un risque de troubles du rythme ventriculaire.

b. L'hypertension artérielle (HTA)

L'hypertension artérielle est la maladie chronique la plus courante décrite dans les dossiers médicaux. L'anesthésie peut provoquer des modifications de la pression artérielle. Le chirurgien-dentiste a un rôle important dans la détection et l'orientation

des patients. Un contrôle de la tension artérielle peut être recommandé pendant le traitement dentaire pour le suivi de ces patients (2).

Les interactions médicamenteuses impliquant les AINS et les antihypertenseurs sont fréquentes. Les AINS peuvent annuler les effets des antihypertenseurs, des diurétiques thiazidiques ou de l'anse, des antagonistes des récepteurs alpha et bêta-adrénergiques, ainsi que des agents inhibant le système rénine-angiotensine-aldostérone.

Ceci peut entraîner une décompensation de la pression artérielle du patient. Il est aussi recommandé d'éviter l'utilisation concomitante d'antihypertenseurs et d'AINS, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et rénale. Si leur utilisation est effectivement nécessaire, la tension artérielle et la diurèse du patient doivent être surveillées (2). Leur utilisation ne devra pas dépasser 5 jours car les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent diminuer l'efficacité des antihypertenseurs et précipiter une insuffisance rénale et des anomalies électrolytiques ultérieures.

Nous parlerons maintenant plus précisément des différents traitements de l'hypertension artérielle et de leurs implications. Il s'agit de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), des bêtabloquants et les inhibiteurs calciques (IC).

- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Dans le traitement de l'hypertension artérielle, le lisinopril appartient à la classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC). Ils modulent les hormones du système rénine-angiotensine-aldostérone sans augmenter la fréquence cardiaque, ce qui réduit efficacement la pression artérielle.

Les soins bucco-dentaires courants et sous anesthésie locale peuvent se dérouler en toute sécurité.

Néanmoins, le chirurgien-dentiste doit être informé des effets secondaires des IEC – à savoir - l'hypotension orthostatique (posturale), la toux et l'œdème de Quincke. Concernant l'hypotension posturale, il conviendra de redresser le patient lentement pour éviter des étourdissements et une syncope.

Entre 10 et 35 % des patients prenant des IEC développent une toux sèche (augmentation de la production de bradykinine qui stimule la libération de prostaglandines), ce qui peut avoir un impact sur la prestation des soins dentaires. L'angio-oedème oral ou péri-oral décrit un processus de gonflement rapide des lèvres, de la langue, des surfaces muqueuses et sous-muqueux. L'incidence de cette affection induit par les IEC est rare de 0,1 % à 0,2 %. Mais, le professionnel de santé, doit reconnaître le lien entre les IEC et l'angio-oedème, et référer le patient au service des urgences pour une prise en charge urgente (23).

- Les bêtabloquants

Le traitement des pathologies cardiaques peut nécessiter la prise de bêtabloquants. Il existe 2 catégories de bêtabloquants :

Les bêtabloquants sélectifs (récepteurs du bloc 1 uniquement) tels que le métoprolol, l'atenolol et l'acébutol. Ce dernier permet la prise en charge de l'hypertension, de l'angine de poitrine, les troubles du rythme cardiaque et la réduction de la mortalité par infarctus du myocarde. Il agit de façon sélective sur les récepteurs bêta-adrénergiques de type 1 qui régissent la fréquence cardiaque.

Leur association avec l'adrénaline des anesthésiques locaux n'entraîne qu'une légère augmentation de la pression artérielle (9,23).

Au niveau général, le métoprolol peut provoquer une hypotension orthostatique et nécessite des précautions lors du passage de la station allongée à debout.

Au niveau bucco-dentaire, le métoprolol peut également provoquer une xérostomie, une dysgueusie et des réactions lichénoïdes orales.

Concernant les interactions avec d'autres médicaments, une prise simultanée avec des AINS peut réduire les effets antihypertenseurs du métoprolol (23).

Les bêtabloquants non-sélectifs (bloquant à la fois les récepteurs des blocs 1 et 2) tels que le propranolol, nadolol, sotalol. Ils agissent sur les récepteurs bêta adrénergique 1 mais aussi 2 qui modulent la relaxation des muscles lisses.

Les bêta-bloquants non sélectifs et en particulier le propranolol peuvent inhiber l'effet vasodilatateur bêta-2 de l'épinéphrine, laissant les effets vasoconstricteurs alpha-1 fonctionner sans opposition (de l'épinéphrine) dans les solutions d'anesthésiques locaux dentaires pouvant provoquer de l'HTA, un risque hémorragique et une bradycardie (5).

Pour les restaurations dentaires simples, la solution alternative pour les patients prenant du propranolol est l'utilisation d'autres agents anesthésiques comme la mépivacaïne à 2 % associée à la lévonordefrine ou mépivacaïne 3% ou de la prilocaïne ordinaire 4% qui ont des interactions moindres (5).

Chez les patients nécessitant une hémostase pour des procédures de chirurgie dentaire ou une durée d'action plus longue, un maximum de 0,034 mg de solution d'épinéphrine (2 cartouches d'une solution 1 :100 000 ou 4 cartouches d'une solution 1 :200 000) est conseillé (5).

Une technique d'aspiration préalable correcte est obligatoire pour éviter les injections intravasculaires par inadvertance, et des vitesses d'injection très lentes sont également recommandées (5).

Certains proposent l'administration d'une « dose-test » (de 1/2 -1 cartouche) afin de vérifier si l'augmentation de la pression artérielle est supérieure à 25%. Si ce n'est pas le cas, il est possible d'injecter jusqu'à 2 carpules.

Avant d'administrer des cartouches supplémentaires de solution anesthésique locale, il faut prendre la tension artérielle et la fréquence cardiaque pour s'assurer de la stabilité de ces signes vitaux. L'utilisation d'épinéphrine à 1 :50 000 et l'utilisation de cordon de rétraction gingivale imprégné d'épinéphrine qui contient 0,5 mg à 1 mg d'épinéphrine racémique par 2,5 cm,60 doivent être absolument évitées.

Les études ont aussi montré que l'augmentation de la PAS (pression artérielle systolique) était moindre avec du métoprolol que du propranolol (5).

Aussi, l'adrénaline se lie aux récepteurs alpha dans le système vasculaire périphérique, provoquant une vasoconstriction, ainsi qu'une augmentation de la fréquence cardiaque (tachycardie) en raison de la liaison avec les récepteurs β_1 -

adrénergiques sur la paroi cardiaque. Par conséquent, la réaction globale pourrait être une tachycardie potentiellement dangereuse avec vasoconstriction périphérique associée, entraînant une augmentation de la pression artérielle avec des conséquences potentiellement néfastes. Pour toutes ces raisons, plusieurs bonnes pratiques évoquées précédemment sont à mettre en place (aspiration, diminuer les doses de lidocaïne avec adrénaline, injection lente) (1).

Les anesthésiques locaux ne sont pas contre-indiqués chez les patients hypertendus, sauf si la pression artérielle systolique (PAS) est supérieure à 200mmHg ou la pression artérielle diastolique (PAD) supérieure à 115mmHg (1).

Ils entraînent une augmentation significative et dangereuse en combinaison avec de l'adrénaline. Ceci d'autant plus si l'adrénaline est administrée par voie intraveineuse. C'est pourquoi, certains recommandent l'administration d'une « dose-test » (de 1/2 -1 cartouche) afin de mesurer si l'augmentation de la pression artérielle augmente de plus de 25%. Si ce n'est pas le cas, nous pourrions alors donner jusqu'à 2 carpules.

Quoiqu'il en soit, il est important d'assurer une analgésie efficace afin d'éviter un stress et donc une augmentation de la production d'adrénaline endogène.

Par ailleurs, un cordon de rétraction contenant de l'adrénaline doit être complètement évité chez les patients prenant des bêtabloquants non sélectifs. Un tel cordon peut contenir jusqu'à 0,5 mg d'adrénaline, équivalent à 0,2 mg/cm (9).

Les bêtabloquants cardio-sélectifs présentent moins d'interactions avec les soins dentaires que les bêtabloquants non sélectifs.

- Les inhibiteurs calciques (IC)

L'amlodipine est un médicament antihypertenseur et anti-angineux, indiqué dans le traitement de l'hypertension et de l'angine de poitrine (angor) sans insuffisance cardiaque congestive ou avec fraction d'éjection supérieure à 40 %.

Ce médicament agit en inhibant l'influx de calcium extracellulaire à travers les cellules musculaires lisses myocardiques et vasculaires sans perturber les concentrations de

calcium sérique. Ceci inhibe la contraction des muscles lisses cardiaques et vasculaires, dilatant ainsi les artères coronaires et systémiques.

Au niveau bucco-dentaire, les patients sous amlodipine doivent être informés de l'apparition d'une hypertrophie gingivale comme effet secondaire indésirable, mais savoir qu'elle est rare, surtout à de faibles doses.

Concernant les interactions médicamenteuses, l'amlodipine est largement métabolisée dans le foie par l'enzyme CYP3A4. L'inhibition de cette enzyme augmente la biodisponibilité et la durée d'action. Celle-ci est fortement inhibée par certains macrolides : la clarithromycine et l'érythromycine (pas l'azithromycine), ce qui aura pour conséquence une augmentation des taux sériques d'amlodipine, entraînant une augmentation de l'effet hypotenseur.

C'est pour cela qu'il faudra éviter la prescription de macrolides chez les patients traités par des inhibiteurs calciques. Si la prise de macrolides est tout de même nécessaire, l'administration d'azithromycine est à privilégier.

Le diltiazem agit en bloquant les canaux calciques. Il est souvent utilisé dans le traitement des arythmies, de l'hypertension, et pour le contrôle de l'angine de poitrine. Il s'agit d'un inhibiteur du CYP3A4, qui entraîne une augmentation de l'aire sous la courbe de concentration lorsqu'il est co-administré avec du midazolam, ce qui signifie que sa concentration plasmatique est augmentée.

Dans un essai contrôlé randomisé (31), 30 patients qui devaient subir un pontage coronarien ont reçu en amont - 60 minutes en préopératoire - de façon aléatoire du diltiazem ou un placebo.

Tous les patients ont été induits avec 0,1mg / kg de midazolam, 50mg / kg d'alfentanil et 20-80mg de propofol. L'anesthésie était maintenue avec l'alfentanil, le midazolam et l'isoflurane. La demi-vie moyenne du midazolam était de 43% plus longue chez les patients recevant du diltiazem. L'extubation trachéale a été réalisée avec, en moyenne 2,5 heures de plus chez ces patients.

Il est aussi à prendre en compte que le métabolisme de l'alfentanil est également diminué en présence d'inhibiteurs du CYP450 (23).

c. L'angine de poitrine

L'angine de poitrine est une pathologie coronarienne due à l'accumulation de plaque d'athérosclérose qui obstrue les artères (54), dont les facteurs principaux sont les pathologies artérielles, le diabète, l'hypercholestérolémie.

Dans ce contexte, le traitement se fait par des antiagrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique ou clopidogrel) et par des hypo-lipidémiants (rosuvastatine, simvastatine, atorvastatine).

Ceux-ci peuvent causer des effets indésirables, en association avec les antibiotiques. En effet, l'érythromycine entraîne une diminution de la biodisponibilité de la rosuvastatine et cause un risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse avec la simvastatine.

Ce n'est pas le cas avec les anticoagulants oraux directs dits AOD (type Rivaroxaban) qui ne présentent pas de contre-indications d'après le Vidal (55).

d. L'infarctus du myocarde (IM), l'embolie pulmonaire (EP), l'accident vasculaire cérébral (AVC)

La warfarine est l'anticoagulant le plus prescrit au monde pour prévenir l'infarctus du myocarde, l'embolie pulmonaire et les accidents vasculaires cérébraux chez les patients à risques. Ayant un index thérapeutique faible, il est préconisé de doser l'INR tous les mois (5).

Le métronidazole et le fluconazole inhibent le métabolisme de la warfarine en bloquant le cytochrome P-450 2C9 (CYP-2C9) avec pour conséquence une augmentation de l'INR et un risque hémorragique majoré (5).

Sur la base de ces rapports de cas et de ces études cliniques, les auteurs recommandent aux chirurgiens-dentistes d'éviter de prescrire du métronidazole ou du fluconazole aux patients sous traitement concomitant par la warfarine (5).

b) Les pathologies respiratoires : l'asthme

L'albutérol est un bronchodilatateur utilisé dans le traitement de l'asthme et de la pathologie pulmonaire obstructive chronique, ou pour prévenir les difficultés respiratoires (due à la bronchoconstriction) pendant l'exercice (asthme d'effort).

Il existe 3 grandes classes de bronchodilatateurs :

- Les agonistes des récepteurs b2-adrénergiques,
- Les antagonistes des récepteurs musculaires,
- Les xanthines.

Bien qu'il s'agisse d'un médicament inhalé et que les effets systémiques y sont limités, les effets secondaires au niveau général peuvent être des tremblements, des maux de tête, des crampes musculaires, des palpitations et une tachycardie.

Au niveau bucco-dentaire, l'albuterol est susceptible de provoquer une xérostomie augmentant le risque de développement de lésions carieuses, de gingivites, de troubles parodontaux et d'une altération de l'émail. Le risque de candidose orale est également augmenté.

Concernant la médication en odontologie chez les asthmatiques, l'administration d'anesthésiques locaux contenant de l'épinéphrine peut exacerber la bronchoconstriction provoquant une hypertension et une bradycardie réflexe (suffisamment grave pour nécessiter l'administration d'atropine) (23).

c) Les pathologies de la thyroïde

La glande thyroïde est chargée de synthétiser et de libérer certaines hormones indispensables à la régulation de la croissance et du métabolisme. Chez les personnes souffrantes d'hypothyroïdie, le déficit de ces hormones requiert une supplémentation par des hormones de synthèse : la lévothyroxine. Etant donné son index thérapeutique étroit, celle-ci nécessite un titrage délicat.

Ces patients sont rarement confrontés à une situation d'urgence (23).

Cependant, ils sont exposés à un risque d'arythmie, d'insuffisance cardiaque et de coma myxoedémateux s'ils sont gravement déficients. C'est pourquoi, chez un patient hypothyroïdien récemment diagnostiqué (et donc pas encore régulé), il est préférable de différer les traitements et de procéder aux traitements d'urgence avec prudence. Chez un hypothyroïdien bien contrôlé, il n'y a pas d'interaction spécifique (23).

Concernant le traitement, la lévothyroxine présente plusieurs interactions médicamenteuses importantes avec :

- La warfarine : la lévothyroxine entraîne une augmentation de l'INR chez les patients sous warfarine. Il faudra donc ajuster le dosage de la warfarine lors d'un traitement à lévothyroxine.
- La kétamine : la lévothyroxine peut augmenter l'hypertension et la tachycardie, qui surviennent lors de l'administration de kétamine pendant la sédation parentérale.
- La carbamazépine : bien que peu utilisée, elle peut augmenter le métabolisme des hormones thyroïdiennes. Les patients pourront avoir besoin d'un ajustement du traitement de lévothyroxine (23).

d) Les pathologies infectieuses ou inflammatoires

Un essai contrôlé randomisé (double aveugle/ placebo) a été mis en place et mis à jour par Zhang et al en 2011 (56). Celui-ci avait pour objectif de mettre en lumière une éventuelle interaction entre la warfarine et l'amoxiclav (amoxicilline/ acide clavulanique). Cette interaction aurait des conséquences sur les valeurs de l'INR mais la conclusion de cette étude a écarté le lien direct d'interactions entre ces deux médicaments.

Cependant, d'autres hypothèses ont été rappelées. Une augmentation de l'INR lors de la prise de warfarine et concomitante à la prise d'amoxiclav (amoxicilline/ acide clavulanique) pourrait être liée à un terrain infectieux ou inflammatoire. En effet, ces mécanismes peuvent altérer le métabolisme de la warfarine ou la synthèse du facteur de coagulation hépatique.

Ils pourraient aussi altérer la flore intestinale normale entraînant une réduction de la synthèse intestinale de la vitamine K ou interférer avec le métabolisme hépatique dépendant du CYP2C9 de la warfarine (57).

e) L'insuffisance rénale chronique

Elle se traduit par une diminution de la filtration glomérulaire avec un impact direct sur la clairance rénale (58).

La dose d'antibiotiques sera fonction de la clairance de la créatinine (coefficient d'épuration plasmatique ou nombre de plasma épurés de créatinine par le rein, rapporté au temps (59)).

Pour une clairance <10ml/min, on administrera une demi-dose toutes les 24 heures.

Pour l'amoxicilline, la clairance est de 10-30ml/min. La première administration se fera normalement et laissera place ensuite à une demi-dose toutes les 12 heures.

Ayant un métabolisme hépatique, la clindamycine et le métronidazole ne sont pas concernés par une adaptation de posologie dans le cadre d'une insuffisance rénale.

Concernant les antalgiques, le paracétamol est excrété dans l'urine. Il est donc recommandé d'utiliser des doses plus faibles chez un patient atteint d'une insuffisance rénale modérée, et des intervalles de temps plus longs en cas d'insuffisance rénale grave (22).

f) L'insuffisance hépatique et la cirrhose

L'insuffisance hépatique peut être aiguë ou chronique. Elle se définit par l'atteinte des fonctions de synthèse au niveau du foie.

Quant à la cirrhose, elle se caractérise par une inflammation chronique qui détruit les cellules du foie (60). Elle peut être consécutive à une consommation excessive d'alcool ou encore à une hépatite chronique virale B ou C.

Dans le cas d'une affection hépatique, la prise d'antibiotiques est soumise à des précautions d'emploi :

- L'amoxicilline peut être utilisé car son métabolisme est rénal.
- Les macrolides et le métronidazole nécessitent une adaptation de posologie (diminution des doses).
- La clindamycine risque d'aggraver la situation hépatique. Elle est par conséquent, déconseillée (55,58).

L'utilisation d'hydrocodone (à visée analgésique en association avec le paracétamol) est controversée chez les personnes ayant une altération de la fonction hépatique. Que ce soit lié à une pathologie hépatique, à un alcoolisme chronique ou une cirrhose, la capacité du foie à éliminer les métabolites toxiques est compromise. Il est recommandé aux patients atteints de cirrhose de ne pas dépasser une limite quotidienne de 2000 mg d'hydrocodone (23).

g) Le diabète

Les connaissances sur la maladie, ses manifestations buccales, ainsi que son interférence dans le contrôle glycémique des médicaments utilisés pour prévenir ou combattre les infections buccales, sont cruciales. Il est également important de connaître les interactions possibles entre les médicaments hypoglycémisants et ceux utilisés dans le traitement des maladies parodontales (2). En effet, les patients diabétiques sont plus sensibles aux infections bactériennes et notamment à celles qui colonisent le parodonte et déclenchent les maladies parodontales.

Les maladies parodontales et le diabète sont liés par différents processus. Tout d'abord le contrôle de la glycémie. Les maladies parodontales élèvent les taux de sucre dans le sang. C'est pour cela que les diabétiques souffrant de pathologies parodontales ont du mal à réguler leur glycémie. De plus, les taux de sucres élevés dans la cavité buccale nourrissent les bactéries parodontales et aggravent la pathologie. L'épaississement des vaisseaux sanguins chez les diabétiques est une autre cause de gravité dans l'évolution des pathologies parodontales car ils empêchent une élimination correcte des déchets produit par les nutriments. La conséquence est l'affaiblissement des tissus gingivaux et l'évolution des pathologies parodontales.

Pour toutes ces raisons, un bon contrôle de ces pathologies est nécessaire pour mener à une stabilisation de l'état du patient et éviter les complications générales et buccales (2).

Les diabétiques de type 2 peuvent avoir recours à la metformine. Il s'agit d'un anti-hyperglycémique oral utilisé en première intention - en particulier - chez les diabétiques de type 2, chez les personnes en surpoids et obèses et celles dont la fonction rénale est normale. Il réduit la synthèse du glucose sanguin, supprime la néoglucogenèse hépatique, augmente la sensibilité périphérique à l'insuline et améliore l'utilisation périphérique du glucose.

L'utilisation à long terme de la metformine peut entraîner une carence en vitamine B12. Ce qui peut avoir des conséquences orales avec une altération du goût, une sensation de langue " brûlante " ou " douloureuse ", et/ou de langue élargie ou qui semble altérée.

Une conséquence buccale directe du diabète peut aussi être une dysgueusie (altération du goût en un goût métallique) qui impacte la qualité du plaisir alimentaire. De façon plus rare un angio-oedème ou œdème de Quincke (gonflement du visage et de la région orale (langue) et péri-orale peut se déclarer et durer de quelques minutes à plusieurs heures. Cet évènement est une urgence vitale qui doit être pris en charge par les services d'urgence et il faut être en mesure de la reconnaître (2).

h) L'hypercholestérolémie

L'atorvastatine et la simvastatine appartiennent au groupe des médicaments hypocholestérolémiants (réducteurs de cholestérol) appelés : inhibiteurs de l'hydroxyméthylglutaryl-coenzyme A réductase.

Ces derniers ont pour objectif de réduire la quantité de cholestérol circulant afin de diminuer le risque d'incidence d'accidents cardiovasculaires indésirables tels que l'angine de poitrine et l'infarctus du myocarde, et les accidents vasculaires cérébrales (dû à l'accumulation de plaque d'athérosclérose dans la carotide, menant au cerveau).

A savoir, que l'atorvastatine, utilisé dans le traitement contre l'hypercholestérolémie, a aussi montré une augmentation de la clairance du midazolam (in vivo et in vitro).

Les statines peuvent élever de manière significative les transaminases ; une surveillance régulière de leur fonction hépatique est donc nécessaire. Les statines sont dépendantes du foie pour leur métabolisme car elles sont métabolisées par l'enzyme hépatique CYP3A4. Ainsi, les inducteurs et inhibiteurs du cytochrome en question pourraient provoquer des conséquences.

Les principaux inhibiteurs du CYP3A4 comprennent des azolés antifongiques (l'itraconazole, le kétoconazole) et certains macrolides (l'érythromycine et la clarithromycine). Ils peuvent provoquer une myopathie et une faiblesse musculaire qui, si elles sont graves, peuvent entraîner une rhabdomyolyse (détecté par le dosage d'une enzyme dans le sang, la créatine kinase CPK) et une insuffisance rénale aiguë.

Aussi pour les patients traités avec de la warfarine (coumadine), la prise de simvastatine (contrairement à l'atorvastatine) peut conduire à une augmentation de l'INR en raison de la diminution du métabolisme et du déplacement des protéines de la warfarine. Il sera donc nécessaire de surveiller l'INR et d'ajuster les doses de warfarine pour que l'INR cible soit atteint (23).

i) L'immunodépression

Il s'agit d'un affaiblissement de l'immunité qui cause un dysfonctionnement des systèmes de défense. Son origine peut être génétique ou consécutive à certaines pathologies comme le SIDA (causé par le virus VIH) (61).

Des interactions sont possibles entre les inhibiteurs de la protéase (une classe des antirétroviraux tel que l'idinavir, le nelfinavir, le ritonavir et le saquinavir) dépendant du système microsomal hépatique P450. Leurs concentrations plasmatiques peuvent être modifiées lors de l'administration d'antimicrobiens type rifampicine et rifabutine (tableau 2) (2). La rifampicine est un puissant inducteur enzymatique qui est contre-indiquée avec tous les inhibiteurs de protéases non associés au ritonavir car elle diminue leurs concentrations plasmatiques en dessous des concentrations virales inhibitrices. S'il n'y a pas d'alternative, il sera nécessaire d'augmenter la concentration des inhibiteurs de la protéase car son induction enzymatique entraîne des modifications de concentrations.

La rifabutine est un inducteur moins puissant et des adaptations de posologie sont possibles. Il sera nécessaire de réduire sa posologie d'un quart de dose avec tout inhibiteur de protéase associé à une faible dose de ritonavir (62).

Associés aux inhibiteurs de la transcriptase inverse, les inhibiteurs de la protéase du VIH, ont grandement amélioré la qualité et la longévité des traitements. En effet, lorsqu'ils sont associés aux inhibiteurs de la transcriptase inverse, ils améliorent considérablement la qualité et la longévité de vie des patients infectés par le virus. Ceci est dû à leur qualité de substrat du CYP3A4 (22).

Chez les patients séropositifs qui prennent des inhibiteurs de la protéase, la prise concomitante d'un antidépresseur à base de plantes, le millepertuis (disponible sans ordonnance), diminue significativement les taux sanguins et l'efficacité antivirale de ces médicaments car le millepertuis est un puissant inducteur du CYP3A4 (22).

Le saquinavir (anti-rétroviral) - un inhibiteur de protéase utilisé chez les patients infectés par le VIH - a montré une puissante inhibition des enzymes CYP3A4. La biodisponibilité du midazolam oral passe de 41% à 90% en sa présence, avec une augmentation cliniquement significative des effets sédatifs. Le saquinavir a également diminué la clairance du midazolam intraveineux de 56%.

j) Les troubles de l'humeur

Le lithium est un antidépresseur avec index thérapeutique très étroit (c'est-à-dire que le delta entre une concentration efficace et toxique est faible : plage thérapeutique de 0,6 mmol/litre à 1mmol/litre).

Les AINS inhibent l'excrétion rénale du lithium entraînant une toxicité (rénale, gastro-intestinale et nerveuse centrale) de ce dernier (5).

Ainsi, avant toute prescription d'AINS chez un patient traité au lithium, il est nécessaire de prendre contact avec son psychiatre et d'effectuer des dosages tous les 4-5 jours. Deux solutions pourront être envisagées si la concentration plasmatique de lithium est instable :

- Diminuer les doses de lithium pendant la cure d'AINS,
- Eviter la prescription d'AINS, au profit d'une association acétaminophène/opioïde (ex : Vicodin®) (5).

k) L'épilepsie

La prise de phénytoïne (antiépileptique) entraîne une hypertrophie gingivale (23) surtout chez les femmes enceintes. De même chez les patients traités par valproate, carbamazépine et phénobarbitale.

On peut observer une perte d'os alvéolaire chez les patients traités par carbamazépine et phénitoïne. L'hyperplasie gingivale concerne 16-94% de ces patients (63).

La carbamazépine (antiépileptique), est un inducteur des enzymes CYP450. En association avec le midazolam, il réduit la concentration plasmatique de ce dernier.

L'utilisation d'anesthésiques locaux peuvent empêcher l'absorption d'un médicament antiépileptique, ou augmenter son métabolisme par l'utilisation concomitante d'érythromycine, de pénicillines, de métronidazole, d'acide salicylique et d'ibuprofène (2).

l) La tuberculose

La rifampicine (antituberculeux) est aussi un inducteur bien connu des enzymes CYP450. Dans une étude (31), la carbamazépine a réduit le pic de concentration de midazolam administré par voie orale, à 7,4% chez les sujets témoins (avec une réduction de la zone sous la courbe de concentration à 5,7% par rapport à sa valeur normale). Le passage oral du midazolam a mis en évidence l'effet de pré-diminution systémique de la biodisponibilité par l'enzyme CYP3A4 dès le passage au niveau intestinal.

B. Liés au traitement

1. Médication

a) Les femmes sous contraceptifs hormonaux

La pilule contraceptive orale est composée d'une combinaison d'œstrogènes et de progestatifs (contraceptif oral combiné, COC) ou de progestatif seul (pilule progestative seule, POP).

Concernant les contraceptifs oraux conjugués, les œstrogènes sont conjugués dans le foie avec de l'acide glucuronique, puis elles passent dans l'intestin où elles sont hydrolysées par des bactéries coliques à la suite de quoi l'œstrogène est libéré pour agir au niveau hypophysaire pour empêcher l'ovulation en bloquant le pic de LH par rétrocontrôle.

La contraception orale par contraceptif oral combiné peut être affectée de deux façons par les antibiotiques (figure 2).

Par l'induction du métabolisme (de la pilule) entraînant une diminution des taux circulants (exemple : rifampicine) et par la perturbation de la flore intestinale (due aux antibiotiques comme par exemple l'amoxicilline, l'érythromycine, les tétracyclines).

Il est donc nécessaire d'informer les patientes lors de la prescription de ces antibiotiques. Il sera recommandé de compléter la contraception par d'autres moyens

depuis le début du traitement antibiotique et jusqu'à une semaine après l'arrêt de celui-ci (2,9).

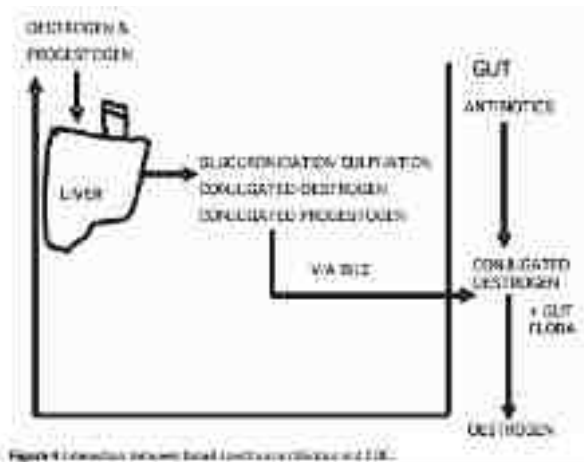


Figure 2: interaction entre les antibiotiques à large spectre et les contraceptifs oraux combinés (9)

Remarque : Le POP n'est pas concerné car il ne subit pas de recyclage entéro-hépatique.

b) La prise chronique de médicaments déprimeurs du SNC

Le chirurgien-dentiste doit être mis en garde contre la prescription de doses accrues d'opioïdes chez les patients sous opioïdes chroniques. En effet, ils représentent un risque connu d'interactions médicamenteuses en raison de l'augmentation de l'effet sédatif. Le chirurgien-dentiste est encouragé à envisager l'utilisation d'anesthésiques locaux à longue durée d'action, d'analgésie préventive et d'AINS péri-opératoires pour atténuer les besoins analgésiques post-opératoires de ces patients (23).

Les patients qui prennent en même temps d'autres substances sédatives, des antihistaminiques, des anxiolytiques et d'autres déprimeurs du système nerveux central doivent être prudents lorsqu'ils prennent de l'hydrocodone, car la dépression du système nerveux central est additive (ce qui signifie que les effets de ces médicaments sont synergiques) (23).

Le traitement par buprénorphine pour le sevrage aux opiacés, doit également être surveillé lorsqu'il est administré en association avec d'autres dépresseurs du système nerveux central (tels que les dérivés morphiniques, certains antidépresseurs, les antihistaminiques H1 sédatifs, les barbituriques, les benzodiazépines, les anxiolytiques autres que les benzodiazépines, les neuroleptiques et les clonidines et apparentés) (23).

Ces associations génèrent des troubles de la vigilance et une majoration de la dépression du système nerveux central (64).

c) L'homéopathie

Les traitements homéopathiques ont la particularité d'être tous inhibés par la prise de menthol. Ainsi, tous les aliments ou dentifrices à base de menthol sont à proscrire en cas de traitement homéopathique en cours. Il en est de même pour la prise de camomille, de verveine, de quinine, de camphre ou d'huile camphrée (6).

2. La polymédication

La polymédication a un impact direct sur les interactions médicamenteuses. En effet, celles-ci augmentent avec le nombre de médicaments prescrits (4). Elle est de 7% chez les patients qui utilisent 6-10 médicaments par jour et atteint 40% entre 16-20 médicaments (2).

3. La posologie

Le risque d'interactions médicamenteuses augmente par ailleurs avec la posologie administrée (13).

4. La durée du traitement

La durée thérapeutique reste aussi étroitement liée aux interactions en raison de certains déclenchements enzymatiques qui nécessitent un temps de latence pour la mise en route (2).

C. Les autres causes d'interactions

1. La consommation d'alcool

Le métronidazole, couramment utilisé en odontologie dans le traitement des maladies parodontales, abcès péri-apicaux et péri-implantites, est connu pour son interaction avec l'alcool. En effet le métronidazole a la capacité de bloquer une enzyme clé du métabolisme de l'alcool, à savoir l'acétaldéhyde déshydrogénase, ce qui entraîne une accumulation d'acétaldéhyde dans le sang après la consommation d'alcool. On appelle ce phénomène, l'effet antabuse (6). Il a pour conséquence des nausées, des vomissements, des maux de tête et des palpitations cardiaques.

Aussi, le disulfirame, utilisé pour lutter contre la dépendance à l'alcool - est déconseillé en association avec le métronidazole (23).

L'hydroxyzine est une substance chimique dérivée de la pippérazine. Sa principale propriété est d'être un antihistaminique. Cette molécule interagit avec l'alcool avec un risque de majoration de ses effets sédatifs. Ceci est, sérieusement à prendre en compte, surtout lors de la conduite automobile (6).

2. L'alimentation et les boissons

L'ensemble des jus de fruits peuvent conduire à des interactions pharmacocinétiques avec la plupart des médicaments. Il faut donc éviter leur prise simultanée (6).

C'est surtout le cas du jus de pamplemousse qui inhibe l'activité du CYP3A4 dans la paroi intestinale. Cet effet peut durer 24 heures et entraîne invariablement une augmentation de la biodisponibilité de médicaments tel que le midazolam, qui subit un

métabolisme pré-systémique. La concentration de midazolam mesuré a augmenté d'environ 41% à la suite de la prise de ce jus. Les tests psychométriques ont mis en évidence une plus grande déficience du patient dans cette situation.

Les produits laitiers sont riches en cations divalents. Ces derniers risquent de former des complexes avec certains antibiotiques. Raison pour laquelle cette association est à éviter (6).

Pour certaines substances, c'est la prise pendant un repas qui est nécessaire. C'est le cas pour la vitamine D qui est liposoluble et doit être prise au cours d'un repas pour être absorbé.

3. Les médicaments à base de plantes

Le millepertuis est l'un des remèdes à base de plantes les plus couramment utilisés pour les troubles de l'humeur. Il est reconnu comme un puissant inducteur de l'enzyme CYP450. Il accélère le métabolisme des substrats du système CYP, tel que le midazolam. Une diminution significative de la zone sous la courbe de concentration a été notée pour le midazolam par voie orale en association avec le millepertuis. On peut supposer qu'une diminution de la sédation sera une conséquence clinique (65).

Tout ceci révèle un panel de causes d'interactions médicamenteuses. C'est pourquoi, les prescriptions doivent être étudiées au travers de l'interrogatoire, et limitées au strict minimum, après l'évaluation du bénéfice/ risque (65).

V. La détection et traitements des interactions médicamenteuses

A. Le profil du patient

Cette détermination se fait par différents moyens.

Il s'agit de la fiche de renseignements dans laquelle figurent : le nom, le prénom, la profession, les coordonnées, l'âge, l'adresse postale et l'adresse mail.

C'est le questionnaire médical qui décrit l'état physiologique (grossesse, allaitement) et l'historique complet des pathologies antérieures ou en cours, ainsi que leurs traitements.

Les habitudes du patient sont renseignées : habitudes alimentaires, automédication, tabac, alcool, drogues (24).

B. L'analyse des traitements

Il est primordial d'être en mesure de détecter les médicaments à risque d'effets indésirables par interactions. Parmi eux, nous pouvons citer les anti-arythmiques, les anticoagulants, les anti-épileptiques, les antirétroviraux, les antidépresseurs, les sulfamides hypoglycémiantes, les bêtabloquants, les digitaliques, les sympathomimétiques, les dérivés vasoconstricteurs de l'ergot de seigle, les triptans, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les hypolipémiants, les antifongiques azolés, les immunodépresseurs. Ces médicaments nécessitent des précautions d'emploi dont les patients doivent être informés.

Il est également nécessaire de détecter les médicaments à marge thérapeutique étroite ; il s'agit des anticoagulants oraux anti-vitamine K (AVK), de la digoxine, de la théophylline, du lithium, des immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus), des aminosides (gentamicine), des inhibiteurs de protéases, des antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne phénobarbital) (17).

C. La recherche des effets indésirables

Les conséquences cliniques ci- après sont à surveiller car elles peuvent révéler une interaction médicamenteuse. Il s'agit des effets anticholinergiques, sérotoninergiques,

sympathomimétiques, hématotoxiques, ototoxiques, néphrotoxiques, hépatotoxiques, antihypertenseurs, ulcérogènes gastriques, sédatifs (24).

D. La iatrogénie médicamenteuse

Le terme iatrogénie prend son origine du grec iatros = médecin et genos = origine. Il s'agit d'un événement « provoqué par le médecin ». Cette iatrogénie est à l'origine d'événements médicamenteux iatrogène (EMI) ou Adverse Drug Event (ADE) dans la littérature anglaise.

Les EMI sont classés en événements évitables et inévitables.

Les EMI inévitables constituent les effets indésirables intrinsèques au médicament ; dit aussi Adverse Drug Reaction. Ceci signifie que l'utilisation médicamenteuse est conforme aux référentiels établis.

Contrairement aux EMI évitables, qui ne s'y conforment pas. La Société Française de Pharmacie Clinique les définit comme : « Tout écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. L'erreur médicamenteuse est 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 événement indésirable pour le patient. Par principe, l'erreur médicamenteuse est évitable car elle manifeste ce qui aurait dû être fait et qui ne l'a pas été au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse d'un patient. L'erreur peut concerner une ou plusieurs étapes du circuit du médicament, telles que : sélection au livret du médicament, prescription, dispensation, analyse des ordonnances, préparation galénique, stockage, délivrance, administration, information, suivi thérapeutique ; mais aussi ses interfaces, telles que les transmissions ou les transcriptions ».

VI. Les conséquences des interactions médicamenteuses

Ces conséquences peuvent être de deux ordres :

A. Les conséquences défavorables

1. La diminution de l'efficacité thérapeutique

Cette conséquence ne doit pas être ignorée car elle augmente les effets et les conséquences de la pathologie sous-jacente (13).

2. L'augmentation des effets indésirables

Cela peut être un effet indésirable prévisible mais exacerbé ; ou encore, un effet inattendu (65).

B. Les conséquences favorables

Certains médicaments peuvent être administrés simultanément pour leur complémentarité au niveau de la réponse (66).

Exemple : amoxicilline/ acide clavulanique

Il est intéressant de noter que les conséquences cliniques n'ont pas toujours un caractère reproductible d'un individu à l'autre. Elles ne peuvent être objectivées qu'à partir d'une étude de cohorte incluant assez de patients pour quantifier le risque.

Il est aussi à noter qu'un caractère même exceptionnel de conséquence clinique, doit être connu et anticipé (66).

VII. La conduite à tenir face à une interaction médicamenteuse

1. La suppression de l'association

Elle peut se concrétiser par l'arrêt complet de la prise simultanée, la modification associative en modifiant un des médicaments par un autre de la même classe ou par l'arrêt momentané d'un traitement chronique lors de la prise d'un traitement temporaire en phase aiguë (13).

2. L'adaptation des modalités de prise

Elle se fait par l'ajustement de la posologie, la modification du moment de prise (à distance des autres médicaments) ou la surveillance clinique ou biologique pour des populations particulières nécessitées (13).

VIII. Tableau des médicaments à risques

Les quatre classes pharmacologiques les plus à risques dans notre spécialité sont les antimicrobiens, les antifongiques, les anti-inflammatoires et les antalgiques.

Les plus impliqués sont de loin les macrolides et les imidazolés (miconazole et métronidazole), suivis par les AINS et le tramadol (29).

Compte tenu de leur fréquence de prescription, les AINS et les antimicrobiens sont les plus sujets aux interactions (2).

L'utilisation des AINS par les personnes atteintes de maladies cardiovasculaires, diabète de type II, coronaropathie et arythmie, inquiète particulièrement car leur arsenal thérapeutique est davantage sensible aux médicaments prescrits à des fins dentaires (2).

Concernant les agents antimicrobiens, il existe plusieurs classes disponibles et leurs administrations devront être soigneusement évaluées par le prescripteur en fonction de l'objectif (prophylactique ou thérapeutique), et des interactions éventuelles (2).

Les antibiotiques macrolides (à l'exception de la spiramycine) sont impliqués dans onze interactions médicamenteuses (contre-indiqués ou déconseillés) (29). La clarithromycine fait face à treize interactions (dont six contre-indiquées). Quant à l'azithromycine, quatre interactions (dont deux contre-indiquées) sont possibles.

Les dérivés azolés sont impliqués dans sept interactions (dont quatre contre-indications) qui concernent les antifongiques (miconazole) et les antibactériens (métrodinazole) (29).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont impliqués dans trois interactions médicamenteuses (29).

L'antalgique tramadol est impliqués dans deux interactions médicamenteuses (29).

Dans les tableaux ci-après, nous énumérerons les contre-indications, les associations déconseillées ainsi que les risques associatifs des grandes familles des médicaments :

les anti-infectieux, les anti-inflammatoire et les antalgiques, les médicaments à usage locaux et les sels de fluor (4,28).

Antibiotiques		Contre-indication	Association déconseillé	Risque associatif
Cyclines : Métacyclines		Rétinoïdes		Anticoagulants oraux Sels de calcium Sels de fer Sels de zinc Topiques gastro-intestinaux
Lincosanides	Clindamycine			Ciclosporine Curarisants Topiques gastro-intestinaux
	Lincomycine			Curarisants Topiques gastro-intestinaux
Macrolides	Azithromycine	Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs Cisapride Dihydroergotamine Ergotamine	Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques Colchicine	Anticoagulants oraux Cyclosporine

Tableau 8: Antibiotiques

Antibiotiques		Contre-indication	Association déconseillé	Risque associatif
Macrolides	Clarithromycine	Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs Bépridil Cisapride Dihydroergotamine Ergotamine Mizolastine Pimozide Sertindole Simvastatine	Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques Colchicine Ebastine Halofantrine Luméfantine Tacrolimus Toltérodine	Aminophylline Anticoagulants oraux Antiprotéases (atazanavir et ritonavir) Atorvastatine Carbamazépine Ciclosporine Digoxine Disopyramide Inhibiteurs de l'aphosphodiesterase de type 5 (sauf vardénafil) Midazolam Pravastatine Rifabutine Téophylline Triazolam Vardénafil

Tableau 9: Antibiotiques suite

Antibiotiques		Contre-indication	Association déconseillé	Risque associatif
Macrolides	Erythromycine	Alcaloïde de l'ergot de seigle vasoconstricteurs Bépridil Cisapride Dihydroergotamine Ergotamine Mizolastine Pimozide Sertindole Simvastatine	Alcaloïde de l'ergot de seigne dopaminergique Aminophylline Buspirone Carbazépine Ciclosporine Colchicine Disopyramide Ebastine Halofantrine Luméfántrine Tacrolimus Théophylline Triazolam	Alfentanil Anticoagulants oraux Atorvastatine Digoxine Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (sauf vardénafil) Lisuride Midazolam Pravastatine Vardénafil Vérápamil
	Josamycine	Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs Cisapride Dihydroergotamine Ergotamine Pimozide	Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques Colchicine Disopyramide Ebastine Halofantrine Triazolam	Aminophylline Anticoagulants oraux Carbamazépine Ciclosporine Téophylline

Tableau 10: Antibiotiques suite

Antibiotiques		Contre-indication	Association déconseillé	Risque associatif
Macrolides	Midécamycine	Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs Cisapride Dihydroergotamine Ergotamine	Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques Colchicine	Anticoagulants oraux Ciclosporine
	Spiramycine			Lévodopa
Macrolides associés	Spiramycine + métronidazole		Alcool Disulfirame	Anticoagulants oraux Lévodopa Fluorouracile
Pénicilline	Benzylpénicillines		Méthotrexate	
	Pénicillines A : amoxicilline, ampicilline, bacampicilline et pivampicilline		Méthotrexate	Allopurinol
Synergistines	Pristinamycine		Colchicine	Ciclosporine Sirolimus Tacrolimus

Tableau 11: Antibiotiques suite

Antifongique	Contre-indication	Association déconseillé	Risque associatif
Fluconazole	Cisapride Halofantrine Pimozide		Alfentanil Aminophylline Anticoagulants oraux Ciclosporine Fosphénytoïne Losartan Névirapine Phénytoïne Losartan Névirapine Phénytoïne Rifabutine Rifampicine Sirolimus Sulfamides hypoglycémiants Tacrolimus Théophylline Triazolam
Itraconazole	Atorvastatine Bépridil Cisapride Halofantrine Mizolastine Pimozide Sertindole Simvastatine Vardénafil	Buspirone Ebastine Lercanidipine Luméfántrine Midazolam Quinidine Tacrolimus Toltérodine Vardénafil Vinca-alcaloïdes cytotoxiques	Anticoagulants oraux Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques Antihistaminiques de type H2 Budésónide Buprénorphine Ciclosporine Digoxine Dihydropyridines Fluticasone Hydroquinidine Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 Inhibiteurs de la pompe à protons Rifampicine Triazolam

Tableau 12: Antifongiques

Antifongique	Contre-indication	Association déconseillé	Risque associatif
Kétonazole	Atorvastatine Bépridil Cisapride Halofantrine Mizolastine Névirapine Pimozide Sertindole Simvastatine Tacrolimus Vardénafil	Alcool Ebastine Lercanidipine Luméfantine Midazolam Toltérodine Vardénafil	Antihistaminiques de type H2 Budésonide Buprénorphine Ciclosporine Dihydropyridines Fluticasone Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 Inhibiteurs de la pompe à protons Isoniazide Rifampicine Topiques gastro-intestinaux Triazolam Zolpidem

Tableau 13: Antifongiques suite

AINS	Contre-indication	Association déconseillé	Risque associatif
Acide méfénamique, acide niflurique, morniflumate, nimésulide		Autres AINS (+ aspirine à dose non antiagrégante) Anticoagulants oraux Héparines à dose curative ou sujet âgé Lithium Méthotrexate (doses supérieures à 15mg par semaine)	Antagonistes de l'angiotensine II Antiagrégants plaquettaires Aspirine à dose antiagrégante Bêtabloquants (sauf esmolol) Ciclosporine Diurétiques Héparines à dose préventive (hors sujet âgé) Inhibiteurs de l'enzyme de conversion Médicaments hyperkaliémiant Méthotrexate (doses inférieures à 15mg par semaine) Tacrolimus
Acide troaprofénique		Autres AINS (+ aspirine à dose non antiagrégante) Anticoagulants oraux Héparines à dose curative ou sujet âgé Lithium Méthotrexate (doses supérieures à 15mg par semaine)	Antagonistes de l'angiotensine II Antiagrégants plaquettaires Aspirine à dose antiagrégante Bêtabloquants (sauf esmolol) Ciclosporine Dispositifs intra-utérins Diurétiques Héparines à dose préventive (hors sujet âgé) Inhibiteurs de l'enzyme de conversion Médicaments hyperkaliémiant Méthotrexate (doses inférieures à 15mg par semaine) Pentoxifylline Tacrolimus Thrombolytiques

Tableau 14: AINS

AINS	Contre-indication	Association déconseillé	Risque associatif
Aspirine	Anticoagulants oraux Méthotrexate (doses supérieures à 15mg par semaine)	Anticoagulants oraux AINS Héparines à dose curative ou sujet âgé Uricosuriques	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) Antidiabétiques (insulines) Antiagrégants plaquettaires Corticoïdes Dispositifs intra-utérins Diurétiques Héparines à doses préventive (hors sujets agé) Inhibiteurs de l'enzyme de conversion Interférons alfa Méthotrexate (doses inférieures à 15mg par semaine) Pentoxifylline Thrombolytiques Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon
Floctafénine	Bêtabloquants		
Ibuprofène		Autres AINS (+ aspirine à dose non antiagrégante) Anticoagulants oraux Héparines à dose curative ou sujet âgé Lithium Méthotrexate (doses supérieures à 15mg par semaine)	Antagonistes de l'angiotensine II Antiagrégants plaquettaires Aspirine à dose antiagrégante Bêtabloquants (sauf esmolol) Ciclosporine Dispositifs intra-utérins Diurétiques Héparines à dose préventive (hors sujet âgé) Inhibiteurs de l'enzyme de conversion Médicaments hyperkaliémiants Méthotrexate (doses inférieures à 15mg par semaine) Tacrolimus Thrombolytiques

Tableau 15: AINS suite

AINS	Contre-indication	Association déconseillé	Risque associatif
Kétoprofène		<p>Autres AINS (+ aspirine à dose non antiagrégante)</p> <p>Anticoagulants oraux</p> <p>Héparines à dose curative ou sujet âgé</p> <p>Lithium</p> <p>Méthotrexate (doses supérieures à 15mg par semaine)</p>	<p>Antagonistes de l'angiotensine II</p> <p>Antiagrégants plaquettaires</p> <p>Aspirine à dose antiagrégante</p> <p>Bêtabloquants (sauf esmolol)</p> <p>Ciclosporine</p> <p>Dispositifs intra-utérins</p> <p>Diurétiques</p> <p>Héparines à dose préventive (hors sujet âgé)</p> <p>Inhibiteurs de l'enzyme de conversion</p> <p>Médicaments hyperkaliémnants</p> <p>Méthotrexate (doses inférieures à 15mg par semaine)</p> <p>Tacrolimus</p>
Naproxène		<p>Autres AINS (+ aspirine à fortes doses)</p> <p>Anticoagulants oraux</p> <p>Héparines à dose curative ou sujet âgé</p> <p>Lithium</p> <p>Méthotrexate (doses supérieures à 15mg par semaine)</p>	<p>Antagonistes de l'angiotensine II</p> <p>Antiagrégants plaquettaires</p> <p>Aspirine à dose antiagrégante</p> <p>Bêtabloquants (sauf esmolol)</p> <p>Ciclosporine</p> <p>Dispositifs intra-utérins</p> <p>Diurétiques</p> <p>Héparines à dose préventive (hors sujet âgé)</p> <p>Inhibiteurs de l'enzyme de conversion</p> <p>Médicaments hyperkaliémnants</p> <p>Méthotrexate (doses inférieures à 15mg par semaine)</p> <p>Pentoxifylline</p> <p>Tacrolimus</p> <p>Thrombolytiques</p> <p>Zidovudine</p>

Tableau 16: AINS suite

AINS	Contre-indication	Association déconseillé	Risque associatif
Néfopam			Médicaments atropiniques
Valdécoxib		Autres AINS (+ aspirine à dose non antiagrégante) Anticoagulants oraux Héparines à dose curative ou sujet âgé Lithium Méthotrexate (doses supérieures à 15mg par semaine)	Antagonistes de l'angiotensine II Antiagrégants plaquettaires Bêtabloquants (sauf esmolol) Ciclosporine Diurétiques Héparines à doses préventive (hors sujet âgé) Inhibiteurs de l'enzyme de conversion Médicaments hyperkaliémiants Méthotrexate (doses inférieures à 15mg par semaine) Tacrolimus

Tableau 17: AINS suite

Antalgiques et opiacés		Contre-indication	Association déconseillé	Risque associatif
Agonistes de palier II	Codéine ou dihydrocodine		Alcool Buprénorphine Nalbuphine Naltrexone	Autres analgésiques morphiniques agonistes Antitussifs (type codéine, dextrométorphane, éthylmorphine, noscapine et pholcodine) Barbituriques Benzodiazépines et apparentés Médicaments sédatifs
	Dextropropoxyphène		Alcool Buprénorphine Carbamazépine Nalbuphine Naltrexone	Autres analgésiques morphiniques agonistes Antitussifs (type codéine, dextrométorphane, éthylmorphine, noscapine et pholcodine) Barbituriques Benzodiazépines et apparentés Médicaments sédatifs
	Tramadol	IMAO non sélectifs IMAO-A sélectifs IMAO-B sélectifs Linezolid	Alcool Carbamazépine Buprénorphine Nalbuphine Naltrexone	Autres analgésiques morphiniques agonistes Antitussifs (type codéine, dextrométorphane, éthylmorphine, noscapine et pholcodine) Benzodiazépines et apparentés Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine Médicaments sédatifs Venlafaxine

Tableau 18 : Antalgiques et opiacés

Antalgiques et opiacés		Contre-indication	Association déconseillé	Risque associatif
Agoniste de palier III	Fentanyl	Buprénorphine Nalbuphine	Alcool Naltrexone	Autres analgésiques morphiniques agonistes Antitussifs (type codéine, dextrométorphane, étylmorphine, noscapine et pholcodine) Barbituriques Benzodiazépines et apparentés Médicaments sédatifs Ritonavir
	Hydromorphone	Buprénorphine Nalbuphine	Alcool Naltrexone	Autres analgésiques morphiniques agonistes Antitussifs (type codéine, dextrométorphane, étylmorphine, noscapine et pholcodine) Benzodiazépines et apparentés Médicaments sédatifs
	Morphine	Buprénorphine Nalbuphine	Alcool Naltrexone	Autres analgésiques morphiniques agonistes Antitussifs (type codéine, dextrométorphane, étylmorphine, noscapine et pholcodine) Barbituriques Benzodiazépines et apparentés Médicaments sédatifs Rifampicine

Tableau 19 : Antalgiques et opiacés suite

Antalgiques et opiacés		Contre-indication	Association déconseillé	Risque associatif
Agoniste de palier III	Oxycodone	Buprénorphine Nalbuphine	Alcool Naltrexone	Autres analgésiques morphiniques agonistes Antitussifs (type codéine, dextrométorphane, étylmorphine, noscapine et pholcodine) Benzodiazépines et apparentés Médicaments sédatifs
	Péthidine	Buprénorphine IMAO non sélectifs IMAO-A sélectifs IMAO-B sélectifs Linezolid Nalbuphine	Alcool Naltrexone	Autres analgésiques morphiniques agonistes Antitussifs (type codéine, dextrométorphane, étylmorphine, noscapine et pholcodine) Barbituriques Benzodiazépines et apparentés Médicaments sédatifs
Agoniste antagoniste	Buprénorphine	Analgésiques morphiniques agonistes purs de palier III Méthadone	Alcool Analgésiques morphiniques agonistes purs de palier II Antitussifs (type codéine et étylmorphine) Naltrexone	Antiprotéases (amprénavir, atazanavir, fosamprénavir, nelfinavir et ritonavir) Barbituriques Benzodiazépines et apparentés Itraconazol Kétoconazole Médicaments sédatifs
	Nalbuphine	Analgésiques morphiniques Méthadone	Alcool Antitussifs (type codéine et étylmorphine) Naltrexone	Barbituriques Benzodiazépines et apparentés Médicaments sédatifs

Tableau 20 : Antalgiques et opiacés suite

Médicaments à usage locaux		Contre-indication	Association déconseillé	Risque associatif
Bains de bouche Antiseptique	Acide benzoïque Acide borique Cétylpyridium Chlorobutanol Chlorhexidine Cinéole Eugéno Formaldéhyde Hexétidine Lévomenthol Salicylate Salol Thymol Tyrothricine			Antiseptiques locaux
	Povidone iodée		Antiseptiques mercuriels	
Bains de bouche Antibiotique	Métrodinazole		Alcool Disulfirame	Anticoagulants oraux Fluorouracil
Bains de bouche Antifongique	Miconazole	Anticoagulants oraux Cisapride Halofantrine Pimozide Sulfamides hypoglycémiant		Fosphénytoïne Phénytoïne

Tableau 21: Bains de bouche

		Contre-indication	Association déconseillé	Risque associatif
Sialorrhants	Pilocarpine			Anticholinestérasiques Médicaments bradycardisants
Sels de fluor (voie orale)				Minéraux Topiques gastro-intestinaux

Tableau 22: Sialorrhants et Sels de fluor

IX. Pharmacologie de la prescription en odontostomatologie

Classes thérapeutiques	Principales molécules prescrites
Les anti infectieux	-Amoxicilline, Amoxicilline + acide clavulanique -Azithromycine -Clindamycine -Spiramycine -Métronidazole -Pristinamycine -Doxycycline
Les anti inflammatoires	-Non stéroïdiens (aspirine, ibuprofène diclofénac, acide niflumique). -Glucocorticoïdes : prednisone, prednisolone, méthylprednisolone, bétaméthasone, dexaméthasone
Les antalgiques	-Paracétamol -Aspirine -Autres AINS (ibuprofène, acide niflumique, acide tiaprofénique, diclofénac, kétoprofène) -Codéine, tramadol
Les antifongiques	-Polyènes : amphotéricine B, nystatine. -Azolés : kétoconazole, miconazole, fluconazole
Les antiviraux	-Aciclovir, valaciclovir
Correcteurs de l'hyposialie	-Pilocarpine, anétholthritiène
Antiémétiques	-Domperidone, métoclopramide, métopimazine, alizapride
Antihistaminique	-Hydroxyzine
Les anesthésiques	-Articaïne -Mépivacaïne -Lidocaïne -Procaïne
Les vasoconstricteurs	-Adrénaline -Noradrénaline

TABLEAU 12-MEDICAMENTS LES PLUS PRESCRITS EN MEDECINE BUCCODENTAIRE

Tableau 23: Les médicaments les plus prescrits en médecine buccodentaire (9)

A. Les antibiotiques

Antibiotique	Mécanisme d'action	Indications	Contre-indications et précautions
Amoxicilline	Inhibiteur de la synthèse de la paroi bactérienne (bêta-lactamine)	infections de l'OTM	Amoxicilline + pénicilline : risque de réaction allergique sévère. Amoxicilline + pénicilline : risque de réaction allergique sévère. Amoxicilline + pénicilline : risque de réaction allergique sévère.
Amoxicilline	Inhibiteur de la synthèse de la paroi bactérienne (bêta-lactamine)	infections de l'OTM	Amoxicilline + pénicilline : risque de réaction allergique sévère. Amoxicilline + pénicilline : risque de réaction allergique sévère. Amoxicilline + pénicilline : risque de réaction allergique sévère.
Amoxicilline	Inhibiteur de la synthèse de la paroi bactérienne (bêta-lactamine)	infections de l'OTM	Amoxicilline + pénicilline : risque de réaction allergique sévère. Amoxicilline + pénicilline : risque de réaction allergique sévère. Amoxicilline + pénicilline : risque de réaction allergique sévère.
Amoxicilline	Inhibiteur de la synthèse de la paroi bactérienne (bêta-lactamine)	infections de l'OTM	Amoxicilline + pénicilline : risque de réaction allergique sévère. Amoxicilline + pénicilline : risque de réaction allergique sévère. Amoxicilline + pénicilline : risque de réaction allergique sévère.
Amoxicilline	Inhibiteur de la synthèse de la paroi bactérienne (bêta-lactamine)	infections de l'OTM	Amoxicilline + pénicilline : risque de réaction allergique sévère. Amoxicilline + pénicilline : risque de réaction allergique sévère. Amoxicilline + pénicilline : risque de réaction allergique sévère.
Amoxicilline	Inhibiteur de la synthèse de la paroi bactérienne (bêta-lactamine)	infections de l'OTM	Amoxicilline + pénicilline : risque de réaction allergique sévère. Amoxicilline + pénicilline : risque de réaction allergique sévère. Amoxicilline + pénicilline : risque de réaction allergique sévère.
Amoxicilline	Inhibiteur de la synthèse de la paroi bactérienne (bêta-lactamine)	infections de l'OTM	Amoxicilline + pénicilline : risque de réaction allergique sévère. Amoxicilline + pénicilline : risque de réaction allergique sévère. Amoxicilline + pénicilline : risque de réaction allergique sévère.
Amoxicilline	Inhibiteur de la synthèse de la paroi bactérienne (bêta-lactamine)	infections de l'OTM	Amoxicilline + pénicilline : risque de réaction allergique sévère. Amoxicilline + pénicilline : risque de réaction allergique sévère. Amoxicilline + pénicilline : risque de réaction allergique sévère.
Amoxicilline	Inhibiteur de la synthèse de la paroi bactérienne (bêta-lactamine)	infections de l'OTM	Amoxicilline + pénicilline : risque de réaction allergique sévère. Amoxicilline + pénicilline : risque de réaction allergique sévère. Amoxicilline + pénicilline : risque de réaction allergique sévère.

Tableau 24: Les possibles interactions à partir de la prescription antibiotique (8)

Il existe deux types d'action chez les antibiotiques, l'action bactéricide qui détruit les bactéries et l'action bactériostatique qui empêchent les bactéries de se multiplier.

La prise d'un antibiotique bactériostatique réduirait l'action d'un antibiotique bactéricide. Même si nous ne disposons pas de preuve clinique solide, il est préférable de ne pas les administrer en même temps. Il n'y a de toute façon pas de raison de le faire en odontologie.

Exemple : tétracycline ou érythromycine avec pénicilline ou métronidazole (9).

Les principaux agents antimicrobiens à usage systémique en pratique dentaire sont : l'amoxicilline (en particulier), l'azithromycine, le métronidazole, la clindamycine, les tétracyclines et la ciprofloxacine (2).

1. Les beta-lactamines

L'amoxicilline représente le médicament de choix pour les personnes n'ayant pas d'allergie (67). Il ne présente que très peu d'interactions dangereuses en pratique (29).

Il est bien toléré dans la population générale (67) mais aussi chez la femme enceinte et allaitante (53).

Cette molécule génère néanmoins des déséquilibres au niveau de la flore digestive et génitale chez la femme. Il sera meilleur de l'associer à du *saccharomyces boulardii* 100mg 2 fois par jour, en raison des troubles digestifs qui peuvent être associés (68). En cas d'apparition d'infection mycosique ou même en prévention, un antifongique de la famille des imidazolés (69) ou des probiotiques pourront être prescrits.

En outre, l'association avec l'acide clavulanique augmente les risques de diarrhée (70).

Enfin, cette association est contre-indiquée en cas de leucémie lymphoïde (71).

Malgré cela, certaines associations demeurent problématiques. Il s'agit du méthotrexate (médicament immunosuppresseur) qui provoque un risque d'augmentation de la toxicité hématologique (en raison de l'inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par les pénicillines) (70), de l'allopurinol (médicament hypo-uricémiant) qui provoque un risque de réactions cutanées, de l'AVK (anticoagulants) qui provoque une augmentation du risque hémorragique et de l'aspirine qui provoque une augmentation du risque hémorragique (71).

2. Les macrolides

Les macrolides font partie du second groupe d'antibiotiques le plus fréquemment prescrit dans la pratique dentaire. Ils représentent une section d'antibiotiques de choix chez les patients sensibles à la pénicilline.

L'érythromycine a été le premier à être mis en évidence. Quant à la clarithromycine et la roxithromycine, ce sont des membres plus récents de cette famille connus pour être des inhibiteurs du CYP450.

Les macrolides (érythromycine et la clarithromycine) sont des puissants inhibiteurs du CYP3A4 qui ont pour conséquence d'augmenter les effets des sédatifs diazépam, alprazolam, midazolam et triazolam (22).

Il a été recommandé de réduire la dose de midazolam entre 50% et 75% chez les patients prenant simultanément de l'érythromycine.

Une étude (22) a été réalisée sur douze sujets. Ils ont reçu 500mg d'érythromycine pendant 5 jours, puis 15mg de midazolam par voie orale. Six d'entre eux ont reçu à nouveau le même traitement d'érythromycine, pour poursuivre avec 0,5mg/kg en intraveineux de midazolam. Ceci a permis de mettre en évidence une réduction de 54% de la clairance du midazolam intraveineux et une augmentation de quatre fois la zone sous la courbe de concentration lors de l'administration de midazolam par voie orale. Ces interactions ont été décrites comme significatives, avec un intervalle de temps compris entre 13 minutes et 6 heures.

Ces résultats ont été confirmés par d'autres chercheurs, qui ont étudié l'interaction entre différentes doses de midazolam oral (à savoir 5 mg, 10 mg et 15 mg) avec une seule dose d'érythromycine ou de roxithromycine.

Dans une autre étude (22), seize volontaires ont reçu 500 mg de clarithromycine pendant sept jours. Deux heures après la fin de la clarithromycine, les sujets ont reçu du midazolam en intraveineux et en per os. Pour les patients ayant reçu 0,05 mg / kg de midazolam intraveineux, l'aire sous la courbe de concentration a augmenté de 3,2. Pour ceux ayant reçu 3,5mg de midazolam par voie orale, l'aire sous la courbe a été multipliée par 8. Les effets cliniques n'ont pas été évalués.

Excepté pour la spiramycine, les interactions médicamenteuses sont très nombreuses dans cette famille d'antibiotiques (70).

De manière générale, les effets indésirables sont de 2 ordres dans cette famille (70) :

- Cutanéomuqueux, allergiques
- Gastro-intestinaux

Il convient d'être vigilant au cours d'un traitement par macrolides, lors de la prise d'ergotamines et de dopamine en raison du risque de surdosage (67). De même avec les molécules inhibitrices de la recapture de sérotonine (la fluoxétine ou l'escitalopram) (69), ainsi que d'autres médicaments (la disopyramide, l'ébastine, la fésotérodine, la toltéridine, le halofantrine, le luméfántrine, les immunosuppresseurs) (67), sans oublier l'alcool dont le catabolisme est diminuée par l'érythromycine. Ceci a pour conséquence un pic d'alcoolémie plus précoce (72) pouvant par ailleurs fausser les contrôles d'alcoolémie.

3. Les lincosamides

Les effets indésirables se trouvent surtout au niveau gastro-intestinal (70).

Il n'y a pas de contre-indication avec cette classe de médicament. Néanmoins une précaution d'emploi est recommandée.

Concernant la ciclosporine, son association avec les lincosamides entraîne une diminution de la concentration plasmatique conduisant à une perte d'activité (67).

La prise d'antiacides contenant de l'aluminium requiert un délai de 2 heures avec la prise de lincosamides (69).

4. Les streptogramines

Les effets indésirables se manifestent au niveau digestif.

Il s'agit d'une classe de médicament à faible toxicité de manière général, mais présentant plusieurs contre-indications : l'allergie à la pristinamycine ou à la virginiamycine, des antécédents d'éruption de pustules avec ce médicament, une hypersensibilité ou une intolérance au gluten (car il contient de l'amidon de blé), l'allaitement (70).

5. Les tétracyclines

Les effets indésirables se situent essentiellement aux niveaux :

- Digestif (nausée, diarrhée, candidose, dysphagie...),
- Allergique (rash, prurit, urticaire, œdème de Quincke),
- Troubles hématologiques (risque lors de la prise de doxycycline),
- Photosensibilisation.

Les contre-indications sont la prise concomitante avec la prise de rétinoïdes qui provoquent l'apparition d'une forte pression intracrânienne, d'anticoagulants oraux en raison du risque hémorragique, ainsi que d'oligoéléments tels que le fer, le calcium ou le strontium qui conduisent à une diminution de l'absorption digestive des cyclines. Les femmes enceintes sont aussi concernées par cette contre-indication, surtout à partir du 2ème mois de grossesse, de même que les enfants de moins de 8 ans à cause du

risque de dyschromie dentaire et d'hypoplasie de l'émail. Enfin, les personnes allergiques à ces médicaments sont également concernées (70).

6. Les imidazolés : le métronidazole

Les effets indésirables sont bien connus, notamment aux niveaux : digestifs (goût métallique, stomatite, anorexie...), cutanés (prurit), nerveux (céphalées, convulsions, vertiges, ataxie), rénale (avec la coloration des urines en brun-rouge en raison de la présence de pigments hydrosolubles, et hépatique avec l'effet antabuse (ne pas associer avec l'alcool) (70).

Les contre-indications sont peu nombreuses si ce n'est des antécédents d'hypersensibilité au médicament.

Cette association est déconseillée avec le busulfan (traitement pour la leucémie ou allogreffe), la rifampicine, le fluorouracile, le lithium (traitements des troubles bipolaires), les anticonvulsifiants, les anticoagulants antivitamine K (AVK) à cause du risque hémorragique, qui nécessite un contrôle régulier de l'INR et une adaptation de la posologie.

B. Les médicaments prescrits pour la gestion de la douleur

1. Les antalgiques purs (22)

Le paracétamol est l'agent analgésique et antipyrétique le plus largement utilisé dans le traitement de la fièvre et de la douleur légère à modérée. Il est probablement le plus sûr des analgésiques de palier 1 vendu sans ordonnance.

A des posologies thérapeutiques, le paracétamol subit à 96% une addition d'un groupe acide sulfonique ou glucuronique dans le foie ; formant des métabolites inactifs et non toxiques. Cependant, les 4% restant sont – par l'intermédiaire du CYP2E1- convertis en métabolite électrophile hépatotoxique hautement réactif : le NAPQI (N-acétyl-p-benzoquinoneimine). Ce composé se combine rapidement aux réserves de glutathion dans le foie et devient essentiellement inoffensif. Mais, en cas de surdose massive aiguë, le glutathion est saturé et le NAPQI cause l'alkylation des protéines hépatiques. Ceci cause des dommages cellulaires irréversibles ; à moins que l'antidote N-acétylcystéine ne soit administré dans les 16 premières heures.

Etant donné que la conversion en métabolite toxique se fait par l'intermédiaire d'une enzyme CYP450 inductible : le CYP2E1, l'association de paracétamol avec un inducteur du CYP2E1, même à des doses thérapeutiques est préoccupante. Il peut s'agir par exemple de l'éthanol, l'acétone, l'isoniazide, du benzène, du phénobarbital, et des hydrocarbures polycycliques présents dans la fumée de cigarette. (thèse pharmacie internet)

En outre, l'éthanol est connu pour être à la fois un inducteur et un substrat du CYP2E1, ainsi, il se pourrait qu'il ait un effet protecteur dans certaines circonstances.

Ainsi, les résultats des études réalisées ne sont pas encore clairs concernant la prise de paracétamol chez le patient alcoolique ou après consommation d'alcool. La tendance est donc à la précaution.

Subjekt	Interacting drug	Describe and recommend action
Paracetamol (acetaminophen)	Alcohol	Increased risk of hepatotoxicity, especially in the presence of chronic liver disease. Avoid alcohol consumption while taking paracetamol.
Paracetamol (acetaminophen)	Alcohol	Increased risk of hepatotoxicity, especially in the presence of chronic liver disease. Avoid alcohol consumption while taking paracetamol.
Paracetamol (acetaminophen)	Alcohol opioids sedatives anesthetics	Increased risk of respiratory depression and sedation. Use caution and monitor for signs of respiratory depression.
NSAIDs (ibuprofen)	Alcohol	Increased risk of gastrointestinal bleeding and ulcers. Use caution and monitor for signs of gastrointestinal bleeding.
NSAIDs (ibuprofen)	Alcohol opioids sedatives anesthetics	Increased risk of respiratory depression and sedation. Use caution and monitor for signs of respiratory depression.
NSAIDs	Alcohol	Increased risk of gastrointestinal bleeding and ulcers. Use caution and monitor for signs of gastrointestinal bleeding.
NSAIDs	Opioids	Increased risk of respiratory depression and sedation. Use caution and monitor for signs of respiratory depression.
NSAIDs	Sedatives anesthetics	Increased risk of respiratory depression and sedation. Use caution and monitor for signs of respiratory depression.

Tableau 25 : Les interaction avec des analgésiques fréquemment prescrits (8)

2. Les antalgiques/ opioïdes : paracétamol / hydrocodone (23)

Cette association confère une très bonne analgésie supérieure à celle obtenue par le paracétamol seul. Il s'agit d'antalgiques de palier 2.

L'hydrocodone agit sur le système nerveux central et sur les muscles lisses. Il est métabolisé par le foie et excrété dans l'urine. Il est recommandé d'utiliser des doses plus faibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et des intervalles de temps plus longs en cas d'insuffisance rénale grave.

Le paracétamol a une demi-vie plasmatique de 1,25 à 3 heures et sa concentration augmente chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Sa dose maximale ne doit pas dépasser 4000 mg en raison du risque d'hépatotoxicité.

Étant donné que l'on peut s'approcher des niveaux toxiques de paracétamol en l'associant à des opioïdes, la Food and Drug Administration (FDA) recommande de ne plus prescrire ni délivrer de médicaments associés contenant plus de 325 mg de paracétamol.

Il n'y a pas d'interactions spécifiques entre cette association antalgique et les traitements dentaires ou les anesthésiques locaux.

3. Les anti-inflammatoires (analgésiques)

a) Les antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS représentent les médicaments prescrits en première ligne grâce à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, notamment au niveau du site chirurgical. Ce mécanisme est donc très efficace dans les douleurs dentaires, en particuliers post-opératoires (5).

Les AINS célécoxib, diclofénac, ibuprofène et naproxène sont tous des substrats du CYP2C9.

Ainsi, les inhibiteurs de cet enzyme : certains antibiotiques, les antidépresseurs, les antiarythmiques, les antifongiques (22) pourraient nuire au métabolisme de ces médicaments, entraînant une accumulation des concentrations sanguines menant à une toxicité.

Cependant, étant donné que d'autres iso-formes du CYP450 participent au métabolisme des AINS, on ne devrait pas se retrouver face à des concentrations sanguines problématiques (22).

En réalité, l'association d'AINS n'entraînera pas d'analgésie supplémentaire et ne fera qu'augmenter le risque d'effets indésirables (9), notamment, lorsque l'aspirine et les ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine) sont prescrits simultanément. Les ISRS : fluoxétine, citalopram, paroxétine, sertraline inhibent la recapture de la sérotonine (qui est libérée en réponse à une blessure) dans les plaquettes, et qui a un rôle important dans la régulation de la réponse hémostatique en potentialisant l'agrégation plaquettaire en réponse à une blessure. Les AINS affectent également l'agrégation plaquettaire en bloquant la synthèse et la libération du thromboxane.

Ainsi, l'association AINS/ISRS augmentent de 15-16 fois le risque d'hémorragie gastro-intestinale (comparativement à une augmentation de 4-5 fois lorsque les AINS sont utilisés seuls) (9).

Ainsi, si l'association est essentielle, il serait bon d'envisager l'adjonction d'un gastroprotecteur comme un IPP (inhibiteur de la pompe à protons) comme l'oméprazole (9).

b) Les corticoïdes (22)

Les corticostéroïdes tels que la dexaméthasone et la méthylprednisolone sont de puissants agents anti-inflammatoires et immunosuppresseurs. Ils sont utilisés en médecine dans le traitement de pathologies chroniques. Ils sont également indiqués dans la pratique dentaire notamment en post-chirurgical afin de réduire les œdèmes post-opératoires, dans le traitement des symptômes du syndrome de l'articulation temporo-mandibulaire (par injection localisée), et dans le traitement topique de diverses lésions de la muqueuse buccale.

Les actions des corticostéroïdes sur le système CYP450 sont complexes, et divers médicaments de cette classe peuvent agir à la fois comme substrats et comme inducteurs de l'isoforme CYP3A45.

En outre, les inhibiteurs de cette enzyme tels que : les macrolides (érythromycine et clarithromycine), les antifongiques azolés (itraconazole et kétoconazole), les inhibiteurs calciques (diltiazem et mibefradil) ; ainsi que 200 ml de jus de pamplemousse (jusqu'à 3 jours après), conduisent à une augmentation des taux sanguins et de la demi-vie de la méthylprednisolone lors d'une administration concomitante.

Ceci a pour conséquence une immunosuppression indésirable, une surpression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et une hyperglycémie.

4. Les anesthésiques locaux (9,22)

Les anesthésiques locaux font partie intégrante de la pratique dentaire ambulatoire. Les 3 principaux composés utilisés sont des agents amides : lidocaïne, prilocaïne, articaïne. Ces derniers sont adaptés au niveau sécuritaire, lorsqu'ils sont utilisés à des posologies normales.

Généralement, le problème se situe dans la composante vasoconstrictrice du produit c'est-à-dire l'adrénaline. Ce vasoconstricteur est un agoniste des récepteurs adrénergiques 1 et 2. La stimulation du récepteur 1 provoque une vasoconstriction de la peau et des muqueuses, alors que l'activité du récepteur 2 entraîne une

vasodilatation dans les muscles squelettiques (ces actions sont de courte durée en raison de sa faible demi-vie dans la circulation sanguine).

Les interactions possibles sont les suivantes :

L'interaction avec les bêtabloquants se fait avec les anesthésiques locaux, via l'adrénaline qu'elle contient. Elle provoque une augmentation de pression artérielle qui peut se révéler dangereuse (9).

L'interaction avec les antidépresseurs tricycliques et l'atoméxatine (traitement du trouble de déficit de l'attention) peuvent se produire selon le même mode d'action entre ces 2 médicaments et l'adrénaline contenue dans les anesthésiques locaux. En effet, ils bloquent la recapture de la noradrénaline causant l'augmentation de la pression artérielle. Les expérimentations sur l'animal ont montré que l'interaction se produit au-delà de 7 cartouches. Néanmoins, il est recommandé de ne pas dépasser 3 cartouches d'anesthésiques contenant de l'adrénaline (9).

Les interactions avec les diurétiques non épargneurs de potassium (bendrofluméthiazide) et les diurétiques de l'anse (furosémide) se font par l'adrénaline, qui entraîne une diminution des taux plasmatiques de potassium. Ainsi, en association avec ces diurétiques, ils peuvent causer des troubles du rythme cardiaque. Il est donc recommandé de ne pas dépasser trois cartouches d'anesthésique locale contenant de l'adrénaline (9).

La lidocaïne est aussi le substrat de deux cytochromes P450 : CYP3A4 et CYP2D6, ce qui implique qu'il est peu probable que l'inhibition d'un seul iso-forme entraîne des variations significatives du taux sanguin.

La prise d'éthyl-succinate d'érythromycine (antibiotiques macrolides) augmenterait légèrement la demi-vie du médicament. Aussi, il semblerait que certains antihistaminiques (la diphénhydramine et la chlorphéniramine) auraient altéré le métabolisme de la lidocaïne chez les rongeurs ; mais cela n'a pas été démontré chez l'homme.

En outre, les moyens les plus pertinents pour éviter la toxicité des anesthésiques locaux dans le cadre des soins dentaires ambulatoires demeurent l'utilisation de bonnes techniques d'aspiration avant injection, associé au respect strict des directives relatives à la dose maximale recommandée (22).

C. Les anxiolytiques (31)

Le midazolam est une imidazo-benzodiazépine, qui a été synthétisée pour la première fois en 1976 par Fryer et Walser. Ses propriétés favorables incluent une demi-vie réduite, une lipophilie élevée et un pH de 3,5 ; ce qui lui permet d'être soluble dans l'eau dans une ampoule préparatoire. Ceci permet une administration intraveineuse indolore (contrairement au diazépam, où une thrombophlébite avait été fréquemment rapportée sur le site d'administration).

Le midazolam est rapidement devenu une alternative au diazépam et l'a rapidement remplacé en tant qu'agent pharmacologique principal de la sédation intraveineuse. Il a une plage thérapeutique comprise entre 2 mg et 7 mg lorsqu'il est administré par voie intraveineuse. Dans cette plage, les effets bien reconnus et souhaitables de l'agent sont observés - à savoir- l'anxiolyse, la sédation, l'amnésie et la relaxation musculaire. Il n'a pas d'effet analgésique. Bien que la dose exacte utilisée varie d'un patient à l'autre, la marge de sécurité est suffisamment large - lorsqu'elle est administrée à l'aide d'une technique de titration prudente et contrôlée - pour rendre improbable une sédation / anesthésie profonde ou une perte de conscience imprévue.

Le midazolam est principalement métabolisé par le foie par le complexe d'enzymes CYP3A4. Ce pourquoi, de nombreuses études l'ont utilisé comme marqueur sonde des perturbateurs du CYP3A4 par d'autres médicaments (en co-administration avec le midazolam) tels que : les macrolides (antibiotiques), les azolés (antifongiques), les inhibiteurs calciques (traitement de l'HTA), les antiviraux (inhibiteurs de la protéase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)).

Le midazolam lui-même n'affecte pas la pharmacocinétique de tout autre médicament. Le métabolisme et la biodisponibilité du midazolam sont invariablement modifiés par d'autres médicaments à des degrés divers.

Le midazolam a heureusement une gamme thérapeutique relativement large. Ceci n'empêche pas la nécessité permanente d'une surveillance clinique, d'un titrage et de la présence du flumazanil (agent d'inversion).

Malheureusement, la sédation orale ne permet pas le même titrage que lorsque le midazolam est administré par voie intraveineuse. Par conséquent, il sera important d'anticiper une interaction éventuelle d'après ce qui suit :

Des interactions pharmacodynamiques ont été signalées avec d'autres sédatifs et dépresseurs du SNC (opiacés, antipsychotiques, autres benzodiazépines, barbituriques, alcool, propofol, kétamine, étomidate, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques et antihypertenseurs à action centrale). Ces derniers causent – en co-administration avec le midazolam- une augmentation du risque de sur-sédation et de dépression respiratoire.

Ainsi, il faut s'abstenir de consommer de l'alcool pendant au moins 12 heures après avoir reçu du midazolam et avoir une vigilance particulière quant à la prise des substances mentionnées plus haut.

Concernant les antifongiques : le kétoconazole, le fluconazole et l'itraconazole, sont des antifongiques azolés. Ils présentent tous une inhibition du CYP450. Or, toute inhibition du CYP a des conséquences directes sur le métabolisme de premier passage des médicaments métabolisés ainsi.

Dans une étude contrôlée (31), du kétonazole est co-administré avec du midazolam afin d'évaluer les répercussions sur la biodisponibilité de ce dernier.

L'étude porte sur 9 sujets sains qui se sont vus administrer 2mg de midazolam en intraveineux et 6mg par voie orale. La biodisponibilité du midazolam a ensuite été évaluée ; seule d'une part et en association avec 3 fois 200mg de kétonazole per os d'autre part.

L'aire sous la courbe, reflet de la biodisponibilité du midazolam, a été multipliée par 5 après l'administration en intraveineux et par 16 après l'administration per os. Ceci peut s'expliquer par le fait que le complexe CYP intervient au niveau supérieur du tractus gastro-intestinal en métabolisant (c'est-à-dire en désactivant une partie du médicament). C'est pourquoi la dose cible initialement prescrite par voie orale est supérieure à celle administrée en intraveineux. La biodisponibilité totale est passé de 25% à 80%.

Les études in vitro et in vivo sur les rats ont mis en évidence une diminution claire de la clairance du midazolam en association avec du kétonazole.

Malheureusement, l'impact sur la pratique clinique n'a pas été mesuré. Néanmoins, les auteurs concèdent que toute diminution de la clairance / élimination du midazolam pourrait potentiellement conduire à une sédation de plus longue durée, avec un séjour ultérieur plus long en soins intensifs. La nécessité d'un ajustement de la dose de midazolam est reconnue.

Dans une autre étude (31), il a été administré à 40 sujets sains un de ces quatre antifongiques : kétoconazole, de la fluoxétine, de la fluvoxamine et de la néfazodone. A la fin de la période de traitement, les participants ont reçu leur dose de midazolam : 2 mg en per os et 0,4mg en IV.

La courbe de concentration a augmenté de 6,2 fois la normale attendue et 8,2 fois avec le kétonazole. Ceci conduit à une aire sous la courbe augmentée de 771%. Les conséquences incluent une déficience cognitive significative par le midazolam.

D. Les dispositifs médicaux (6)

Outre la prescription médicamenteuse, des dispositifs médicaux peuvent présenter des interactions ; notamment dans la pratique dentaire.

Lors des traitements endodontiques, l'irrigation canalaire avec de l'hypochlorite de sodium est de mise. Or, le rinçage concomitant avec de la chlorhexidine provoque la formation de précipités colorés inactifs difficiles à éliminer et qui peuvent être carcinogènes.

Il sera donc important de bien rincer le canal à l'eau stérile ou à l'alcool et de le sécher à l'aide de pointes de papiers. Aussi, l'irrigation à la chlorhexidine après un rinçage avec de l'acide éthylène diamine tétra- acétique (EDTA) conduit aussi à la formation d'un précipité non souhaitable.

Pour finir, il existe également un risque d'apparition d'érythème, de phlyctènes voire de nécroses cutanéomuqueuses en lien avec la formation de complexes caustiques en cas d'association entre la povidone iodée (Bétadine[®]) et les antiseptiques mercuriels (Solution aqueuse de Mercurescéine Gifrer 2%).

X. Conclusions

La problématique des interactions médicamenteuses, est toujours un sujet d'actualité. Son importance est capitale.

L'espérance de vie de la population mondiale s'accroît grâce à l'amélioration de la qualité des soins, mais également et en particulier à celle des thérapies pharmacologiques qui se multiplient. Ces thérapies permettent une prise en charge des pathologies chroniques chez les patients âgés. Des estimations (1) indiquent que plus de 75% des patients âgés de plus de 55 ans prennent des médicaments sur ordonnance renouvelée régulièrement. La gestion des interactions possibles entre les substances actives est alors indispensable si on veut optimiser les effets thérapeutiques sur des personnes particulièrement fragiles.

Ces interactions médicamenteuses peuvent être classées en plusieurs catégories. Elles peuvent se manifester à travers le parcours du médicament dans l'organisme, mais aussi par les effets du principe actif lui-même.

Les interactions sont aussi dépendantes des facteurs individuels tels que l'âge, l'état physiologique ou pathologique ainsi que les habitudes de vie. Tous ces facteurs sont à prendre en compte pour évaluer le niveau de risque.

Néanmoins, la prescription médicamenteuse reste bien évidemment, sous la responsabilité entière du professionnel de santé et prescripteur. Cela implique que les effets secondaires éventuels et en particulier les interactions lui incombent complètement. Il est donc dans le devoir de mener une anamnèse rigoureuse des pathologies antérieures et actuelles, des traitements préalables et en cours relatifs aux différentes pathologies (biphosphonates/ implants par exemple), des dispositifs médicaux, ainsi que de l'hygiène de vie (tabac, alcool, compléments alimentaires...) et des habitudes alimentaires du patient. En conséquence, le praticien se doit de bien réfléchir avant toute prescription, afin de déterminer s'il existe un potentiel d'interaction pouvant avoir un effet indésirable.

Le prescripteur a la possibilité de consulter le suivi thérapeutique pharmacologique (STP), utile pour l'adaptation et le suivi des concentrations sanguines des médicaments à marges thérapeutiques étroites. Elle est accessible dans les

laboratoires de pharmacologie clinique de tous les centres hospitaliers et universitaires de France.

En cas de doute le prescripteur ne doit pas hésiter à contacter le médecin traitant pour compléter le panel d'informations nécessaires.

De plus, tout prescripteur dispose d'un accès et d'un devoir de participation à l'activité disponible au sein des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). Cela signifie que le professionnel de santé a également la mission de recueillir les effets indésirables éventuels afin de prévenir les interactions possibles, en signalant toute anomalie iatrogène constatée.

Enfin, le prescripteur doit s'assurer de la bonne compréhension par son patient des enjeux et des risques de son traitement. Aussi, il devra expliciter clairement à l'oral et sur l'ordonnance, toutes les modalités de prise.

Il sera donc indispensable de se limiter à un nombre minimal nécessaire de médicaments prescrits et d'évaluer la balance bénéfique/ risque de manière récurrente (6).

Ne perdons pas de vue le principe fondamental de la médecine « primum non nocere ». Ce fondement doit guider le praticien tout au long de son exercice, car son rôle est de soulager le patient de sa souffrance quelle qu'elle soit si possible en faisant cesser la cause de la pathologie. Se faisant, il pourra s'aider de toute thérapeutique possible, y compris de la pharmacopée accessible, sans que celle-ci ne devienne une source de pathologie dite iatrogène.



SIGNATURE DES CONCLUSIONS

Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Nom - prénom de l'impétrant : LABOUZ Léa

Titre de la thèse : LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES EN ODONTO-STOMATOLOGIE

Directeur de thèse : Docteur Sophie BAHU-GROSS

VU

Strasbourg, le : 13/12/2022

Le Président du Jury,

Professeur O. HUCK

VU

Strasbourg, le : 13.12.2022

Le Doyen de la Faculté
de Chirurgie Dentaire de Strasbourg,

Professeur F. MEYER

Table des illustrations

Tableau 1: Les principales classes de cytochromes P450, leurs substrats, leurs inducteurs et inhibiteurs (16)	24
Tableau 2: principaux inducteurs et inhibiteurs enzymatique (16)	25
Tableau 3: interactions entre médicaments (26)	26
Tableau 4: des médicaments ayant une forte liaison aux protéines plasmatiques (16).	31
Tableau 5: mécanismes des effets des interactions médicamenteuses (15,25).	37
Tableau 6: classification des interactions médicamenteuse	38
Tableau 7: Principales différences pharmacocinétiques de l'enfant et l'adulte sain (31)	39
Tableau 8: Antibiotiques	70
Tableau 9: Antibiotiques suite	71
Tableau 10: Antibiotiques suite	72
Tableau 11: Antibiotiques suite	73
Tableau 12: Antifongiques.....	74
Tableau 13: Antifongiques suite	75
Tableau 14: AINS	76
Tableau 15: AINS suite	77
Tableau 16: AINS suite	78
Tableau 17: AINS suite	79
Tableau 18 : Antalgiques et opiacés	80
Tableau 19 : Antalgiques et opiacés suite.....	81
Tableau 20 : Antalgiques et opiacés suite.....	82
Tableau 21: Bains de bouche.....	83
Tableau 22: Sialorrhants et Sels de fluor	84
Tableau 23: Les médicaments les plus prescrits en médecine buccodentaire (9)....	85
Tableau 24: Les possibles interactions à partir de la prescription antibiotique (8)....	86
Tableau 25 : Les interaction avec des analgésiques fréquemment prescrits (8)	92
Figure 1: représentation schématique du métabolisme des médicaments (18).....	15
Figure 2: interaction entre les antibiotiques à large spectre et les contraceptifs oraux combinés (9).....	60

Bibliographie

1. Dawoud BES, Roberts A, Yates JM. Drug interactions in general dental practice-- considerations for the dental practitioner. *Br Dent J.* janv 2014;216(1):15-23.
2. Furini AADC, Malagoli JM de A, Dias NJ, Lima BM, Bonjardin MM, Machado PS, et al. Analysis of drug interactions in dental prescriptions. *Rev Bras Odontol* [Internet]. 26 juill 2018 [cité 4 janv 2019];75. Disponible sur: <http://revista.aborj.org.br/index.php/rbo/article/view/1021>
3. Farooqui R, Hoor T, Karim N, Muneer M. Potential Drug-Drug Interactions among Patients prescriptions collected from Medicine Out-patient Setting. *Pak J Med Sci.* févr 2018;34(1):144-8.
4. Biour M, Bandon D. Interactions médicamenteuses en stomatologie. *Wwwem-Premiumcomdatatraitessmb28-53173* [Internet]. 22 déc 2016 [cité 10 sept 2019]; Disponible sur: <http://www.em.premium.com/article/1097965/resultatrecherche/1>
5. Hersh EV, Moore PA. Three Serious Drug Interactions that Every Dentist Should Know About. *Compend Contin Educ Dent Jamesburg NJ* 1995. juin 2015;36(6):408-13; quiz 414, 416.
6. Egloff C, J SB, E P, Camelot F, Clement C, Yasukawa K. Les interactions médicamenteuses en médecine bucco-dentaire. *Inf Dent.* 24 juin 2015;97.
7. Article L5111-1 [Internet]. Code de la Santé Publique. Disponible sur: www.legifrance.gouv.fr
8. Prouchandy. Les médicaments génériques et biosimilaires. 2018.
9. Seymour RA. Drug interactions in dentistry. *Dent Update.* oct 2009;36(8):458-60, 463-6, 469-70.
10. Minsi.
11. COSTENTIN J. Pharmacothérapie pratique à l'officine : l'essentiel. Elsevier; 2004. 237 p.
12. Talbert M, Willoquet G, Gervais R. Guide pharmaco : [pharmaciens et étudiants en pharmacie]. 6 édition. Reuil-Malmaison: Lamarre; 2006. 1085 p.
13. Ferry S. L'usage du médicament. Paris: Technique & Documentation; 2000. 641 p.
14. Dorosz P. Guide pratique des interactions médicamenteuses. 5e édition. Maloine; 1997. 456 p.
15. Bourin M, Jolliet P. Pharmacologie générale et pratique. 3 édition. Paris: Ellips-Marketing; 1999. 142 p.
16. Giroud JP, Mathe G, Meyniel G. Pharmacologie clinique : bases de la thérapeutique. 2e édition. Paris: Expansion scientifique française; 1988. 2352 p.
17. Mathieu.
18. Buyse S, Paugam-Burtz C, Stocco J, Durand F. Adaptation des thérapeutiques médicamenteuses en cas d'insuffisance hépatocellulaire. *EM-Consulte.* 2007;16(7-8):576-86.
19. Allain H, Bentue-Ferrer D. Interactions médicamenteuses : Principes et mécanismes. *Pharma L'info Prat Pharm D'officine.* 2006;(13):55-8.
20. Médicaments. 2 édition. Reuil-Malmaison: Groupes Liaisons Santé; 2002. 779 p. (*Le Moniteur Internat.* [2e éd.];6).
21. Allain P. Pharmacologie : les médicaments. 3 édition. Bouchemaine: CDM; 2000. 501 p.
22. Hersh EV, Moore PA. Drug interactions in dentistry: The importance of knowing your CYPs. *J Am Dent Assoc.* 1 mars 2004;135(3):298-311.
23. Weinstock RJ, Johnson MP. Review of Top 10 Prescribed Drugs and Their Interaction

- with Dental Treatment. Dent Clin North Am. avr 2016;60(2):421-34.
24. Le Guide 2008 : Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses – Comprendre et décider. 2007. 210 p. (La Revue Prescrire).
 25. AFSSAPS. Référentiel national des interactions médicamenteuses. Interactions médicamenteuses et cytochromes. Mise à jour du 22.04.2005. 2005;
 26. Moulin M, Coquerel A. Pharmacologie. 2 édition. Paris: Masson; 2002. 845 p.
 27. Neal M. Pharmacologie médicale. 2e édition. Paris Bruxelles: De Boeck Université; 2003. 105 p.
 28. Aulagner G, CALOP J. Guide des interactions médicamenteuses et des contre-indications. ème 10 édition. Incompatex; 1998. 1113 p.
 29. Malthiéry È, Clarivet B, Fauroux MA, Hillaire-Buys D, Torres JH. Prescription en odontologie : le point sur les interactions médicamenteuses. Médecine Buccale Chir Buccale. 1 juill 2016;22(3):207-14.
 30. Toxicologie : environnement, législation. 2 édition. Reuil-Malmaison: Groupes Liaisons Santé; 1999. 470 p. (Le Moniteur Internat. [2e éd.];1).
 31. Broderick D, Clarke M, Stassen L. Midazolam and drug-drug interactions in dental conscious sedation. J Ir Dent Assoc. mars 2014;60(1):38-43.
 32. Agence Nationale d'Accréditation en d'Evaluation en Santé Evaluation et stratégies de prise en charge de la douleur aiguë en ambulatoire chez l'enfant d'un mois à 15 ans. 2000.
 33. Fiche mémo : Prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant : alternatives à la codéine. HAS. janv 2016;
 34. AFSSAPS. Rapport publique d'évaluation. Prednisolone substipharm 20 mg, comprimé orodispersible. 2011 juin.
 35. Dictionnaire eVidal. Prednisolone. In.
 36. Avis. Atarax 2 mg/ml, sirop. Atarax 25 mg, comprimé sécable. HAS Commission de la transparence; 2007 mai.
 37. GOTTLE M, Noirrit-Esclassan, Bailleul-Forestier I. Prescription en odontologie chez l'enfant. EMC Médecine Buccale. 2016;11(2):1-8.
 38. Avis. Prexidine® 0,12%, solution pour bain de bouche. HAS Commission de la transparence; 2006 avr.
 39. Avis. Fungizone® nourrissons et enfants dix pour cent, suspension buvable. HAS Commission de la transparence; 2002 oct.
 40. Avis. Fungizone® nourrissons et enfants dix pour cent, suspension buvable. Fungizone® dix pour cent, suspension buvable. HAS Commission de la transparence; 2012 juill.
 41. Avis. Zovirax® 200 mg comprimés. Zovirax® suspension buvable 200 mg/5mL. HAS Commission de la transparence; 2002 juin.
 42. Avis. Zelitrex® 500 mg, comprimé pelliculé. HAS Commission de la transparence; 2012 juin.
 43. Avis. Articadent® 1/100 000 et 1/200 000, solution injectable à usage dentaire en cartouche B/100. HAS Commission de la transparence; 2004 déc.
 44. Avis. Xylocaïne 10mg/mL et 20mg/mL adrénaline, solution injectable. Xylocaïne 5% à la naphazoline, solution pour application muqueuse. HAS Commission de la transparence; 2016 sept.
 45. Avis. Scandicaïne 30mg/mL, solution injectable à usage dentaire. HAS Commission de la transparence; 2014 mai.
 46. Avis. Mèpivacaïne B.Braun 1% et 2%, solution injectable. HAS Commission de la transparence; 2003 mai.
 47. Fluor et santé buccodentaire : situation en France. Ministère du travail, de l'emploi et de la santé;

48. Utilisation du fluor dans la prévention de la carie dentaire avant l'âge de 18 ans. AFSSAPS; 2008 oct.
49. Bruneau S, Bruhat C, Lagarce L, Laine-Cessac P. Etude rétrospective de la iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé : expérience d'un centre régional de pharmacovigilance. Ther 2001. (56):785-91.
50. Prise en charge des foyers infectieux bucco-dentaires. Société Fr Chir Orale. 2012;
51. Dossiers thématiques/médicaments et grossesse. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé; 2008 avr.
52. Centre de référence sur les agents tératogènes. Le Crat; 2015.
53. Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) [Internet]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/>
54. Athérosclérose Une évolution lente, mais parfois dramatique [Internet]. INSERM; 2014 Février. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/atherosclerose>
55. Davido N, Yasukawa K. Médecine orale et Chirurgie orale, Parodontologie. Paris: Maloine; 2014. 336 p.
56. Zhang Q, Simoneau G, Verstuyft C, Drouet L, Bal dit Sollier C, Alvarez JC, et al. Amoxicillin/clavulanic acid-warfarin drug interaction: a randomized controlled trial. Br J Clin Pharmacol. févr 2011;71(2):232-6.
57. Raja K, Coletti DP. Management of the dental patient with renal disease. Dent Clin North Am. oct 2006;50(4):529-45, vi.
58. Collège des universitaires en Hépatogastro-Entérologie et Société Nationale Française de Gastro-Entérologie. Hépatogastro-entérologie. 2014.
59. société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation (SNFDT) [Internet]. Disponible sur: snfdt.org
60. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) [Internet]. Disponible sur: inserm.fr
61. Hiv clinical resources. Oral health complications in the HIV-infected patient [Internet]. 2001. Disponible sur: https://aidsetc.org/sites/default/files/resources_files/nynj_oralhealth.pdf
62. BLANC FX. MODALITÉS DE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE TUBERCULOSE-MALADIE CHEZ MALADIE CHEZ LE PATIENT PATIENT INFECTÉ PAR LE VIH INFECTÉ PAR LE VIH. 2011 mars 28; Institut Pasteur, Paris.
63. Les effets des antiépileptiques sur la santé buccodentaire | jcda [Internet]. [cité 27 juill 2022]. Disponible sur: <https://jcda.ca/fr/article/b140>
64. Mentions légales - Buprenorphine ARROW.
65. Scheen AJ. Interactions médicamenteuses : de la théorie à la pratique. Rev Med Liège. 2006;61(471-82).
66. Charpiat B, Allenet B, Roubille R, escofier L, Bedouch P, Juste M, et al. Facteurs à prendre en considération pour la gestion des interactions médicamenteuses en pratique clinique. Presse Med 2008. 37(654):64.
67. Decroix V, Baaroun V, Lesclous P. et al. Pharmacologie et thérapeutique en médecine bucco- dentaire et chirurgie orale. Paris : CdP; 2015. 256 p.
68. Dorozs P. Guide pratique des médicaments. Paris : Maloine; 2012. 1877 p.
69. VIDAL. Le dictionnaire Vidal. Issy-les-Moulineaux; 2006.
70. Casamjor P, Descroix V. La prescription ciblée en odontologie. Alfabase : Editions CdP; 2009. 280 p.
71. Sixou M, Brion M, Dubreuil L, Feki A. Comprendre et prendre en charge le traitement antibiotique des infections bucco-dentaire. Paris: Dossier ADF; 2004. 67 p.
72. Edelbroek MA, Horowitz M, Wishart JM, Akkermans LM. Effects of erythromycin on

gastric emptying, alcohol absorption and small intestinal transit in normal subjects. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. avr 1993;34(4):582-8.

LABOUZ KOSKAS (Léa) – Les interactions médicamenteuses en odonto-stomatologie
(Thèse : 3^{ème} cycle Sci. odontol. : Strasbourg : 2023 ; N°7)

N°43.22.23.07

Résumé :

Le thème des interactions médicamenteuses est un sujet d'intérêt primordial dans le domaine médical. Que ce soit dans la médecine ou la chirurgie dentaire, les praticiens sont confrontés au quotidien à cette problématique.

L'évolution des connaissances dans le domaine de la recherche pharmacologique implique une évolution de la prise en charge et de la poly-médication. Tout cela nécessite une adaptation des prescriptions médicamenteuses à l'échelle individuelle.

Le chirurgien-dentiste a un rôle capital dans le parcours de soin. Ceci implique qu'il doit être en mesure de prévenir et détecter les interactions possibles comme tout praticien prescripteur. Les conséquences des interactions médicamenteuses prévisibles lui incombent.

Rubrique de classement :

Mots clés : *effets indésirables, interaction médicamenteuse, stomatologie, antibiotiques, analgésiques, dispositifs médicaux, sédation, cytochrome P, enzymes.*

Me SH : *side effects, drugs interactions, stomatology, antibiotics, analgesics, medical devices, sedation, cytochrome P, enzymes.*

Jury :

Président : Professeur HUCK Olivier

Assesseurs : Docteur BAHI-GROSS Sophie
Docteur FERNANDEZ DE GRADO Gabriel
Docteur PEREZ Cyril

Coordonnées de l'auteur :

Adresse postale :

Léa LABOUZ KOSKAS

4a impasse Ehrmann 67000 Strasbourg

Adresse de messagerie : lealabouz@gmail.com