

Évaluation des médicaments commercialisés

Pharmacovigilance et Pharmaco-épidémiologie

- Partie 1 : Introduction et Iatrogénèse -

Salut les copains, voici le plus long cours de l'année... J'ai mis littéralement un siècle à faire cette fiche, mon âme a quitté mon corps RIP. Après le sondage, j'ai décidé de vous la couper en plusieurs parties. Ce cours est intéressant et pas vraiment difficile : Enjoy ! La pharmaco vous aime <3

I. GÉNÉRALITÉS

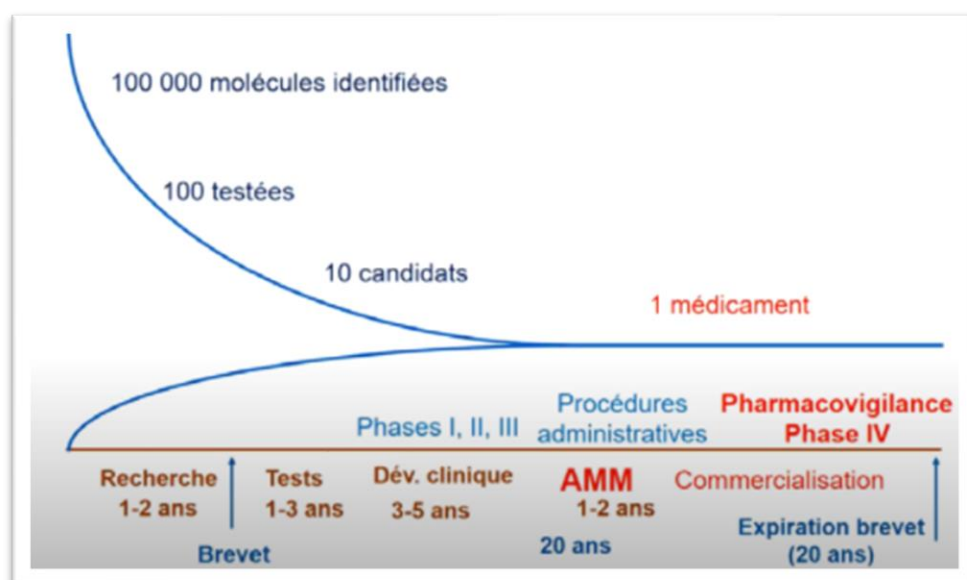
Entre la sélection d'un médicament parmi des centaines de milliers de molécules et sa production s'écoulent une **vingtaine d'années**.

Les étapes sont :

- Screening
- Recherche pré-clinique (in-vitro, in-vivo chez l'animal)
- Études cliniques (phase 1, 2 et 3 chez l'Homme)
- Dossier de demande d'AMM (déposé aux autorités de santé)

Les autorités compétentes déterminent ensuite le taux de remboursement et le prix. C'est seulement après toutes ces étapes que le produit pourra être commercialisé.

Alors, commencent les études de phase 4 = **pharmacovigilance**. Elles visent à étudier le médicament en **conditions réelles d'utilisation**.



Les procédures d'AMM :

- **Nationale** : la demande d'AMM est déposée uniquement à l'agence nationale de sécurité des médicaments du pays concerné
- **Centralisée** : un État membre fait l'évaluation et celle-ci est valable pour tous les États membres de l'Union Européen
- **Reconnaissance mutuelle** : un pays fait l'évaluation pour lui puis les autres pays de l'Union Européenne du médicament décident d'accepter ou non cette évaluation
- **Décentralisée** : étape intermédiaire entre la procédure centralisée et la procédure de reconnaissance mutuelle

L'évaluation des médicaments commercialisés se fait après les études précliniques, les essais cliniques et l'AMM. Elle se fait donc à **différents niveaux** de la vie d'un médicament.

La pharmacovigilance se fait uniquement après l'AMM, en conditions réelles d'utilisation, dans la population **générale**.

Raisons de la différence entre la population générale et celle des essais cliniques :

- 1) Dans les études cliniques, les **indications sont restreintes**.
Ex : pour un antidiabétique → patient d'un tel âge, avec ou sans insuffisance rénale, seulement un certain type de diabète...
- 2) Les études cliniques concernent un **faible nombre de patients** (100 - 10 000). En conditions réelles d'utilisation le médicament sera exposé à des milliers/millions de patients, dans le monde entier.

La pharmacovigilance permet :

- **Meilleures connaissances** sur le médicament
 - **Identification fine des effets indésirables rares** (non-identifiés au cours des essais cliniques)
- 3) Les sujets très jeunes ou âgés, les femmes enceintes, les patients avec critères de non-inclusion (insuffisants rénaux, hépatocellulaires ou cardiaques), polypathologiques ou polymédicamentés sont **rarement inclus** dans les essais cliniques.

La pharmacovigilance permet :

- **Connaissances sur l'efficacité et la sécurité** des médicaments lors de l'exposition de ces populations non-incluses dans les essais cliniques
- 4) Lors des essais cliniques les traitements sont de **courte durée** (1 semaine à 5 ans). En conditions réelles d'utilisations des patients peuvent être traités pendant une très longue durée voire toute leur vie. La sécurité d'emploi au long cours n'est pas parfaitement connue, des **toxicités** peuvent apparaître à long terme.

→ Il y a donc une nécessité d'évaluer les médicaments après l'AMM, d'où l'intérêt de la **pharmacovigilance**.

Exemple : le drame du Thalidomide

La thalidomide est un sédatif commercialisé en 1956, utilisé comme anti-nauséeux chez les femmes **enceintes**.

Dans les années qui suivent, on a noté une cinquantaine de cas d'une malformation très rare : la **phocomélie**.

Une enquête de Santé Publique a révélé que toutes les mères avaient été exposées à la thalidomide pendant leur grossesse.

Les études de tératogénèse avaient été conduites chez **une seule** espèce animale (le rat), insensible à la thalidomide. Le médicament a été **retiré du marché** mondial en 1961.

Aujourd'hui les études précliniques se font sur plusieurs espèces animales.

- On estime qu'il y a eu **4000 à 6000 cas** de phocomélie induites par l'utilisation du Thalidomide avec **40%** de létalité.
- Le Thalidomide est utilisé dans indications très restreintes excluant les grossesses

Après ce drame, l'**OMS** a mis en place un système de **surveillance des effets indésirables** (= pharmacovigilance).

Au niveau régional, on a des **CRPV** (Centre Régional de Pharmacovigilance) créé en 1983 à Nice.

Autres vigilances sanitaires apparues :

- **Hémovigilance** : sang, produits sanguins labiles dérivés du sang
- **Matéiovigilance** : dispositifs médicaux
- **Addictovigilance** : produits susceptibles d'entraîner une addiction
- **Cosmétovigilance** : produits cosmétiques

18 vigilances sanitaires minimum seront prises en compte sur un futur portail de signalement.

Réforme des vigilances = stratégie nationale de santé qui vise à :

- Améliorer la visibilité
- Faciliter la déclaration des événements sanitaires indésirables
- Valoriser la participation des professionnels de santé
- Coordonner et améliorer la sécurité sanitaire

Cette vigilance s'organise au niveau régional par les agences régionales de santé (= **ARS**). Elles coordonnent les réseaux de vigilances, visent l'**harmonisation** des pratiques et des conduites à tenir.

II. DÉFINITIONS

Iatrogénèse (= iatrogénie) : *ensemble des conséquences indésirables ou négatives sur l'état de santé, individuel ou collectif, de tout acte ou mesure pratiqué ou prescrit par un professionnel habilité et qui vise à préserver, améliorer ou rétablir la santé.* +++

L'iatrogénèse médicamenteuse comprend :

- Les **effets indésirables** des médicaments
- Les **interactions** médicamenteuses
- La **toxicité** liée au surdosage
- La **pharmacodépendance** et la **tolérance**.

L'iatrogénie médicamenteuse n'est **PAS TOUJOURS** la conséquence d'un mauvais usage du médicament ou d'une erreur médicamenteuse.

Dans certains cas, le patient tolère juste mal un médicament (même si la prescription était conforme aux recommandations), ou celui-ci provoque un effet inattendu.

Le risque est **proportionnel** à la consommation de médicament.

→ *Logique : plus on utilise de médicaments, plus on risque d'avoir des effets indésirables*

En France nous consommons énormément de médicaments, en particulier les **benzodiazépines** (anxiolytiques/hypnotiques) ou les **antibiotiques**.

La consommation est encore plus importante chez le **sujet âgé**.

Les conséquences de l'iatrogénèse chaque année :

- **120 à 140 000** hospitalisations
- **8 à 13 000** décès

À retenir : ces chiffres sont largement sous-estimés ++

Astuce de roro : Petit point QCM !

Ça peut paraître évident mais on va quand même préciser :

- L'iatrogénèse cause plus de 100 000 hospitalisations chaque année → **VRAI**
- L'iatrogénèse cause exactement 13 000 décès chaque année → **FAUX**

Pharmacovigilance : *ensemble des activités qui visent à détecter, évaluer, comprendre, analyser et prévenir tous les effets indésirables médicamenteux une fois que le médicament est mis sur le marché.* +++

But de la pharmacovigilance :

- **Réévaluer** le rapport bénéfice risque
- **Améliorer** le rapport bénéfice risque
- **Promouvoir** le bon usage du médicament
- **Prévenir** les effets indésirables

*Attention piège : Tout ça concerne les médicaments commercialisés, donc la partie **post-AMM** !*

Cette évaluation se fait à :

- **L'échelon individuel** : traitement le mieux adapté pour un malade donné
- **L'échelon populationnel** (santé publique) : maintien du médicament sur le marché, information des prescripteurs sur les risques etc.

Effets indésirables : réaction nocive et non voulue en cas de prise d'un médicament dans des conditions normales de prises ou lorsqu'il résulte de conditions particulières comme le surdosage, mésusage, abus, les interactions et l'erreur médicamenteuse. +++

Types d'effets indésirables :

- Effets indésirables **prévisibles = type A** : expliqués par les propriétés pharmacologiques connues d'une molécule
- Exemple : saignements et hémorragies sous antiagrégant plaquettaire
- Effets indésirables **imprévisibles = type B** : non-expliqués par les propriétés pharmacologiques connues d'une molécule (ou rarement)
- Exemple : éruptions cutanées (sous pénicilline) et réactions immunoallergiques

Ces effets nécessitent une bonne compréhension de la relation de **Dose-effet** ou **Réponse** :

- On doit dépasser une dose seuil pour voir apparaître **l'effet**
- En augmentant la dose, on va atteindre celle qui procure l'effet **maximal**
- Plus la courbe dose-effet est pentue, moins le médicament est **maniable**

Un médicament a des effets cliniques recherchés et des effets toxiques. Ils peuvent être liés aux **mêmes propriétés pharmacologiques**. En fonction de l'apparition des effets toxiques, la **balance bénéfice/risque** évolue.

Dans le tableau ci-après, on peut voir que certains E.I. de type B causent des **œdèmes**. Ils peuvent être graves (toucher les voies respiratoires) :

- Mise en place d'un autre traitement, pas de réintroduction du médicament qui a causé cet effet indésirable.

Coup de pouce de roro :

- * **AINS** = Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens (ex : Ibuprofène)
- * **IEC** = Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (ex : Enalapril) → contre l'hypertension artérielle

E. I. type A	E. I. type B
<ul style="list-style-type: none"> - Incidence élevée - Gravité faible à modérée - Souvent dose-dépendants (DD) - Dépistés pendant le dvp clinique - Fréquents 	<ul style="list-style-type: none"> - Plus rares - Plus graves - Plus difficiles à prévoir - Habituellement non dépistés durant le développement clinique - Principalement réactions idiosyncrasiques (RI) dépendant d'une susceptibilité individuelle ou hypersensibilité/réactions allergiques (A) avec développement d'anticorps spécifiques au médicament
<p>Exemples :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ulcération de la muqueuse gastrique sous AINS ou aspirine (DD) - Syndromes parkinsoniens sous antipsychotiques (DD) - Syndrome de Raynaud sous bétabloquants = lié aux propriétés vasoconstrictrices du médicament - Œdèmes déclives sous amlodipine = lié aux propriétés vasodilatatrices des inhibiteurs calciques 	<p>Exemples :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Syndrome malin sous neuroleptiques (RI) - Œdème de Quincke (A) - Thrombopénie sous Héparine (A) - Œdèmes angioneurotiques (= angioœdèmes bradykiniques) par accumulation de bradykinine - Œdèmes angioneurotiques sous IEC - Syndrome de Lyell, très grave (décollements cutanés) → réanimation - Érythème pigmenté fixe (toxidermie) = apparition de macules - Fibrose pulmonaire sous amiodarone (accumulation, apparaît très vite)

Surdosage : utilisation de médicament en quantité supérieure à la posologie maximale recommandée dans le Résumé Caractéristique du Produit (RCP) et tenant compte des caractéristiques du patient (âge, poids, insuffisance rénale...). Il peut être volontaire ou involontaire. Il est dû au professionnel de santé ou au patient.

Mésusage : utilisation intentionnelle, non-conforme par rapport aux recommandations du RCP. Il est dû au professionnel de santé ou au patient.

Exemples de mésusage :

- Jeannine a mal au ventre, elle digère mal ses raclettes quotidiennes. Elle en parle à Mireille, sa voisine, qui lui donne les médicaments que lui avait prescrit son médecin quand elle avait mal au ventre → **Gros problème !** Jeannine n'a pas demandé d'avis médical, elle risque de prendre un médicament non-adapté à son cas ou d'avoir des interactions... ~~pas maligne la Jeannine~~
- Un médecin qui prescrit un **diurétique pour maigrir** (utilisation hors AMM)

Erreur médicamenteuse : utilisation non-intentionnelle et inappropriée par rapport aux recommandations. Elle est due au professionnel de santé ou au patient.

Exemples :

- Erreur dans le calcul de la dose
- Association médicamenteuse contre-indiquée

Cette erreur peut concerner toutes les étapes du circuit du médicament comme :

1) La prescription :

- Erreur sur le patient (donner à José le médicament de Bernard)
- Erreur sur la forme galénique (prescrire une intramusculaire à un patient alité)
- Erreur sur la voie d'administration (avaler un suppositoire)
- Erreur sur la posologie (prescrire 1000 mg de paracétamol à un enfant au lieu de 500)

2) La dispensation :

- Erreur sur l'analyse de l'ordonnance (René ton pharmacien myope qui lit mal la dose)
- Erreur sur la préparation (bon bah René qui prépare mal ses médocs quoi)
- Erreur sur la délivrance (René le grand fou qui te met la mauvaise boîte dans le sac)
- Erreur sur le stockage (René qui ne les laisse pas aux bonnes températures et lumières)

3) L'administration : par le patient ou le professionnel de santé

- Erreur sur la dose
- Erreur sur le débit (de la perfusion par exemple)
- Erreur sur l'horaire de prise

4) L'information et l'éducation du patient

5) Le suivi thérapeutique

Il faut essayer d'éviter les erreurs médicamenteuses, surtout celles prévisibles.

- **Sensibiliser** et **former** les professionnels de santé et les patients
- **Sécuriser** le circuit du médicament (surtout l'administration du médicament)

Exemples d'erreur médicamenteuse due au professionnel de santé :

- Absence de diminution de la posologie chez un insuffisant rénal (accumulation du médicament, risque de toxicité)
- Cas de la toxicité des **aminosides** (=antibiotiques) provoquant une toxicité auditive et rénale, proportionnelle aux doses administrées
- **Ajuster les doses chez les insuffisants rénaux**, espacer les prises et contrôler les concentrations sanguines.

- Utilisation chez la femme enceinte d'un médicament **contre-indiqué** avec risque de toxicité pour l'embryon/fœtus tel que : tératogène, fœtotoxicité, fausse couche (**IEC, AINS, AVK**)

Abus médicamenteux : utilisation de médicament intentionnelle et excessive avec des réactions psychologiques ou physiques nocives. L'abus est dû au patient.

Exemples :

- Abus d'anxiolytiques (Géraldine qui est très stressée et qui s'enfile une boîte en 2h)
- Abus de dérivés d'opiacés (Pablo le toxico qui se dope au doliprane codéiné)

Cet abus peut être dû à :

- ➔ La recherche d'un effet
- ➔ Une tolérance qui s'installe poussant le patient à augmenter les doses

On a bien parlé d'effets indésirables jusqu'ici, caractérisons lesquels sont des « E.I. **GRAVES** »

Un effet grave répond à un de ces critères (ou plus) :

- Provoque une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation
- Provoque une invalidité ou une incapacité fonctionnelle, importante ou durable
- Provoque une malformation ou une anomalie congénitale
- Met en jeu le pronostic vital
- Entraîne le décès (oui oui carrément)

Effet indésirable inattendu : effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne sont pas conformes à ce qui est décrit dans le RCP.

Les conséquences des effets indésirables sont multiples :

- **Prise en charge** médicale adaptée et nécessaire
- **Arrêt** du médicament (pour E.I. de type B surtout) → nouvelle contre-indication
- **Déclarer TOUS** les effets indésirables médicamenteux au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) surtout graves ou inattendus !

Exemples d'effets indésirables médicamenteux classés par appareil :

- **Dermatologiques** : éruptions (très diverses)
- **Allergies** : choc anaphylactique, œdème de Quincke
- **Digestifs** : nausées, vomissements, diarrhées, constipations, gastralgies, hépatites, hémorragies digestives ...
- **Rénaux** : insuffisance rénale, troubles ioniques
- **Appareil urinaire** : troubles mictionnels (pour uriner)
- **Neuropsychiatriques** : somnolences, excitations, hallucinations, convulsions, syndrome confusionnel
- **Cardiaques** : tachycardie, bradycardie, hypo ou hypertension artérielle, arythmies

- **Métaboliques** : hypo ou hyperglycémie, élévation du cholestérol ou des triglycérides
- **Endocriniens** : troubles des règles, saignements utérins, gynécomastie, impuissance
- **Hématologiques** : thrombopénie, neutropénie
- **Tératogènes** : malformation embryofœtale (Phocomélie dues à l'exposition *in utero* à la thalidomide)

III. SURDOSAGE ET TOXICITÉ DES MÉDICAMENTS

Surdosage = utilisation en excès du médicament pouvant survenir dans différents contextes :

- **Erreur** de prescription, de délivrance ou d'administration (dû au professionnel de santé ou au patient)
- **Mésusage** volontaire ou accidentel par le patient
- Dose normale mais **non-appropriée** aux caractéristiques du patient :
 - Insuffisance rénale / hépatique
 - Polymorphisme génétique modifiant ses capacités de métabolisation
 - Interaction médicamenteuse (inhibiteur ou activateur enzymatique...)

Les conséquences du surdosage sont des **effets toxiques** et **indésirables**.

➔ Parfois il y a nécessité de mettre en place des **traitements spécifiques antidotiques** qui peuvent agir de plusieurs manières :

- Antagonistes du médicament : **opiacés, benzodiazépines**
- Anticorps ciblant le toxique et empêchant sa fixation sur la cible : **Ac anti-digoxine**
- Vitamine K injectable si surdosage **d'AVK**
- Dialyse (accélérer l'élimination du toxique)
- Charbon actif bloque absorption par voie orale
- Diurèse osmotique ou alcaline

Exemple du surdosage en aspirine :

L'**aspirine** (acide acétylsalicylique) est un **acide faible** d'élimination **rénale**.
Sous forme non-ionisée elle a une réabsorption tubulaire par diffusion passive.

La forme non-ionisée est source d'intoxication dont les signes cliniques sont :

- Bourdonnements d'oreille, céphalées, vertiges
- Alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma

Les dosages plasmatiques sont corrélés à la clinique avec un dosage supra-thérapeutique **>200mg/L** avec possibilité d'effets sévères au-delà de **500mg/L**.

Le traitement :

- Diurèse alcaline provoquée par apport en bicarbonates
- L'acide faible sera dans un milieu alcalin donc sa forme ionisée sera prédominante
- La forme ionisée ne peut pas être réabsorbée donc on facilite l'élimination

- En pharmacologie, on parle de doses **thérapeutiques**
- En toxicologie on parle de doses **supra-thérapeutiques**

« *Tout est poison, rien n'est sans poison, ce qui fait le poison c'est la dose* » - Paracelse

A. Les Centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV)

Ce sont des structures spécialisées dans la toxicovigilance. Il en existe **13** en France, rattachés à des CHU.

Leur mission est d'**informer** les professionnels de santé et le public des risques toxiques de tous les produits.

Ils ont une permanence téléphonique **24h/24** avec une **aide** au diagnostic, à la prise en charge et aux traitements des intoxications.

Ils participent activement à la toxicovigilance via leurs rôles :

- **Surveiller** les effets toxiques des produits, substances et pollutions
- Mener des actions **préventives** :
 - Alerte
 - Formation
 - Information

B. La dépendance

Pharmacodépendance : *perte de la liberté de s'abstenir de prendre un médicament (Dr House, Prince, Michael Jackson...)* Elle se manifeste par une dépendance physique et psychique.

- Dépendance **psychique** (= assuétude) : désir irréprensible de répéter les prises pour retrouver les effets liés au produit
- Dépendance **physique** : apparition de troubles physiques parfois intenses lorsque l'administration du produit est suspendue (sevrage aux opiacés...) + Reprise des symptômes de la maladie de manière **exacerbée** lors de l'arrêt de l'utilisation
→ (Effet **rebond** avec **antihypertenseurs**, **bétabloquants**, **benzodiazépines**)

C. La tolérance

Tolérance : *diminution des effets d'une dose fixe du produit au fur et à mesure que son administration se répète.*

- Il y a une obligation d'augmenter les doses afin de retrouver l'effet pharmacologique recherché.

Ce phénomène est beaucoup observé avec l'automédication pour certains médicaments :

- Benzodiazépines
- Dérivés nitrés
- β -2 agonistes
- Vasoconstricteurs d'administration nasale

La durée du traitement doit être limitée dans le temps !

La tolérance va faire intervenir des mécanismes complexes au niveau de la neurotransmission, notamment le système **dopaminergique** (de récompense).

Mécanismes :

- **Désensibilisation** des récepteurs
- « **Up regulation** » des récepteurs = pour les **inhibiteurs/antagonistes**. La cellule détecte qu'on bloque ses récepteurs. Par mécanisme de défense, elle en synthétise de nouveaux → **tolérance** car il faudra utiliser plus de médicament pour bloquer ces nouveaux récepteurs.
- « **Down regulation** » = pour les **agonistes**. La cellule détecte qu'il y a beaucoup plus de ligand que prévu. À long terme, elle va synthétiser moins de récepteurs. Il en restera un nombre qu'elle estime comme suffisant pour capter le taux de ligand naturel → **tolérance** car le médicament perd aussi en efficacité.

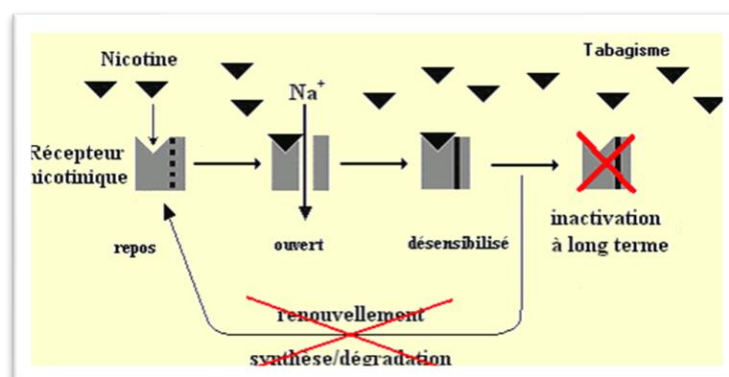
Exemple :

Pour la nicotine, petit à petit les récepteurs vont se désensibiliser. On va devoir augmenter le nombre de cigarettes pour obtenir le même effet. C'est comme ça qu'on arrive à des patients qui fument plus de 2 paquets par jour (fumez pas, bouhh)

Pour éviter ce phénomène de tolérance il faut agir de manière **préventive**.

Pour cela, la prescription doit être :

- **Adaptée**
- **Limitée** dans le temps



D. Les centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP)

Les CEIP s'intéressent à la **pharmacodépendance**.

Leur mission est de :

- **Recueillir**
- **Analyser** tous les cas de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné des substances psychoactives (sauf alcool et tabac)
- **Évaluer** le potentiel d'abus, de dépendance et d'usage détourné des médicaments et des autres substances
- **Recherche** sur la pharmacodépendance, lien avec l'ANSM (enquêtes et expertises)
- **Information**
- **Prévention** sur les pharmacodépendances

Les CEIP vont mettre en place des mesures réglementaires pour prévenir cette pharmacodépendance par :

- o **Classement** des substances psychoactives (décision ministérielle après avis de l'ANSM et du CEIP) → soit stupéfiant soit psychotrope
- o **Règlementation** des conditions de prescription et de délivrance des substances
- o **Réduction des durées** des prescriptions (surtout les hypnotiques = 4 semaines et les anxiolytiques = 12 semaines)
- o **Détermination** des doses à partir desquelles on considère qu'une substance classée comme stupéfiant ou psychotrope

Il y a **10 CEIP** en France (Bordeaux, Caen, Grenoble, Lyon, Marseille, Montpellier, Nantes, Nancy, Paris et Toulouse). Comme pour la pharmacovigilance, il y a une organisation nationale.

Les CEIP travaillent ensemble au niveau régional et avec **l'ANSM**. Les comités techniques évaluent les décisions concernant la pharmacodépendance.

Les **déclarations** se font par le biais du **CEIP**.

Pour les médecins, les pharmaciens, les dentistes et les sage-femmes : déclarations de pharmacodépendance **OBLIGATOIRES** +++

Elles peuvent se faire par :

- **Appel** auprès du CEIP
- Voie **postale**
- **Mail** en remplissant des formulaires.

L'organisation se fait aussi au niveau **Européen** avec une communication entre **l'ANSM** et **l'EMA** pour les *médicaments*. Pour les *autres substances* c'est par le biais de **l'ONU**.

IV. LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les effets indésirables médicamenteux peuvent résulter d'une interaction médicamenteuse qui peut elle-même être :

- Pharmacocinétique
- Pharmacodynamique
- Parfois les deux

Interaction médicamenteuse : *changement dans l'intensité ou la durée de la réponse de l'organisme à un médicament en présence d'un autre médicament.*

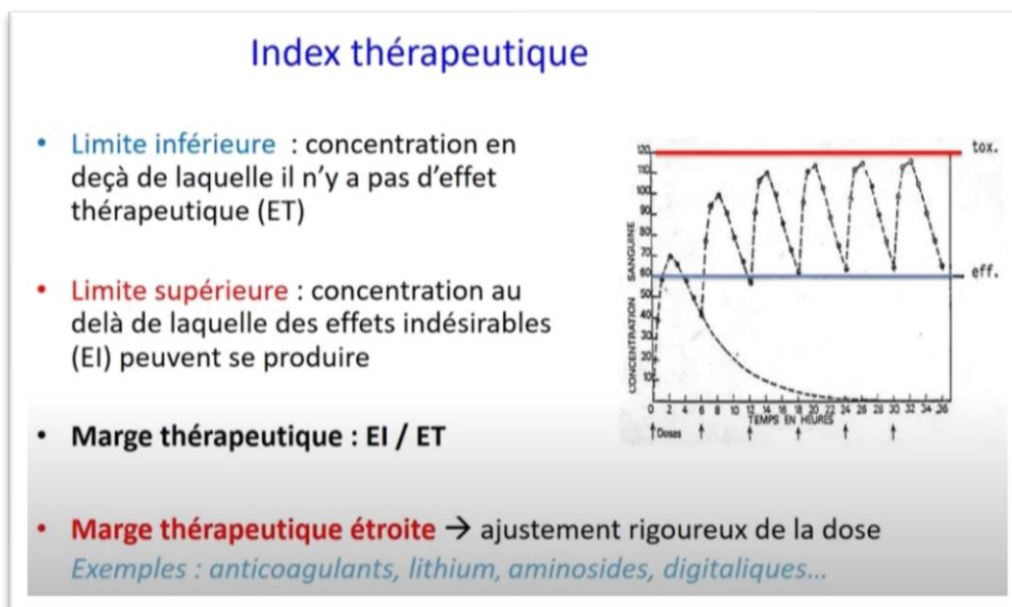
Les interactions sont nombreuses, la plupart du temps elles sont **peu cliniquement significatives** sauf pour certains médicaments.

Conséquences potentielles :

- Apparition des effets indésirables
- Aggravation des effets indésirables
- Moindre efficacité des traitements

Situations à risques :

- **Polymédication** (+ on prend de médicaments + il y a risque d'interaction)
- **Sujet âgé** car il est souvent **polyathologique** donc polymédicamenté avec une **diminution** des fonctions physiologiques qui l'expose à un risque d'interactions médicamenteuses
- Médicaments à **index thérapeutique étroit** = pour lesquels il y a une faible marge entre la concentration efficace et la concentration toxique → **ajustement rigoureux** de la dose pour éviter E.I. ou inefficacité du traitement



Rappel :

- **Pharmacocinétique** : devenir des médicaments dans l'organisme.
- **Pharmacodynamie** : étude des effets et actions des médicaments.

Les interactions médicamenteuses peuvent concerner l'un ou l'autre de ces systèmes.

a. Les interactions pharmacocinétiques

Ces interactions vont entraîner une modification de la concentration plasmatique :

- Réduction de l'**Absorption** (Tétracyclines, Calcium)
- Déplacement de protéine porteuse = **Distribution** (Sulfamides hypoglycémisants, AVK)
- **Métabolisation** du médicament (Induction enzymatique, Inhibition enzymatique)
- **Élimination** / excrétion

ABSORPTION :Exemple des antiacides :

Les **antiacides** réalisent une interaction physico-chimique pour réduire les brûlures d'estomac et font un pansement gastrique → **pas d'absorption digestive**.

Ce pansement va inhiber l'absorption d'autres médicaments coadministrés (comme les **corticoïdes**) → risque d'inefficacité.

→ Espacer la prise d'autres médicaments d'au moins 2 heures par rapport aux antiacides.

DISTRIBUTION :

On peut avoir une interaction pharmacocinétique quand un médicament va déplacer un autre médicament de son site de transport → **augmentation de la forme libre** du médicament initialement fixé.

Seule la concentration libre du médicament est active. On s'expose alors à un risque de **surdosage**. Cela peut avoir des conséquences cliniques, surtout pour des médicaments très fixés (> 95% voire 98%).

L'effet thérapeutique était déjà obtenu grâce aux **2%** libres, si on déplace le médicament et qu'on obtient **4%** libres, ça peut paraître léger mais mine de rien, on **double** la concentration → potentiellement très dangereux.

MÉTABOLISME :

Il peut y avoir de nombreuses interactions. La plupart du temps cela concerne la métabolisation **hépatique** car de nombreux médicaments y sont métabolisés.

Les enzymes hépatiques, les **cytochromes (CYP) P450** sont des enzymes ubiquitaires qui interviennent dans le métabolisme des substrats endogènes ou exogènes (dont les médicaments).

Ces enzymes sont classées :

- Par familles : CYP 450 1-2-3...
- Par sous-familles : 1A – 2C – 2D – 3A...

Pour les médicaments, les principaux cytochromes impliqués sont :

- **CYP 450 3A4** qui concerne environ **50%** des médicaments +++
- CYP 450 1A2, 2C8, 2D6.

Types d'interactions au niveau des cytochromes :

1. Induction enzymatique : augmentation par une substance de la vitesse de biotransformation d'un médicament, par un processus lié au système des cytochromes P450.

- ➔ Risque de **sous-dosage** : biotransformation augmentée donc le médicament va être éliminé plus rapidement.

Exemples d'inducteurs enzymatiques :

- Antiépileptiques : Barbituriques (Phénobarbital), Phénytoïne, Carbamazépine
- Antituberculeux : Rifampicine
- Antirétroviraux : Éfavirenz, Névirapine
- Toxiques xénobiotiques : Alcool chronique, Benzopyrènes (tabac), Pesticides
- Antidépresseurs : Millepertuis +++++

2. Inhibition enzymatique : diminution par une substance de la vitesse de biotransformation d'un médicament, par un processus lié au cytochromes P450.

- ➔ Risque de **surdosage** : accumulation du médicament moins métabolisé donc moins éliminé.

Exemples d'inhibiteurs enzymatiques :

- Antibiotiques macrolides : Érythromycine, Clarithromycine
- Antimycosiques imidazolés : Métronidazole (Daktarin®)
- Antirétroviraux : Indinavir, Ritonavir, Saquinavir

- Jus de pamplemousse +++++
- Orange amère

Il suffit d'un verre de jus de pamplemousse par jour pour avoir un effet inhibiteur enzymatique. Cet effet perdure pendant plusieurs jours.

De nombreux médicaments sont concernés avec des conséquences parfois cliniques.

Exemples :

- Les **statines** peuvent s'accumuler et provoquer des **rhabdomyolyses** (aouch).
- Les **immunosuppresseurs** comme la ciclosporine ou encore les **anti-hypertenseurs**.

ÉLIMINATION :

Au niveau rénal il peut y avoir une modification de l'élimination de certains produits par :

1. Compétition :

Exemples : au niveau de la sécrétion tubulaire

- Les **AINS** inhibent la sécrétion tubulaire du **méthotrexate** et donc induisent un risque de **toxicité hématologique** par accumulation de méthotrexate.
- Les **diurétiques** diminuent la sécrétion tubulaire de **l'acide urique** et induisent un risque de **crise de goutte**.

2. Altération de la fonction rénale :

Exemple :

- Les **AINS** induisent une diminution du débit de filtration glomérulaire et peuvent provoquer **l'accumulation** des médicaments qui sont éliminés principalement par cette voie.

b. Les interactions pharmacodynamiques

On s'intéresse réellement à **l'effet pharmacologique** du médicament. Il n'y a pas de modification de la concentration comme pour les interactions pharmacocinétiques.

Cet effet pharmacologique est obtenu par l'interaction d'un médicament avec son site d'action et va être traduit au niveau :

- Cellulaire
- D'un organe
- Systémique (organisme)

Cet effet pharmacologique va être soit **diminué** soit **amplifié** par l'interaction pharmacodynamique.

Exemple :

Les **antiplaquettaires** ont un effet pharmacologique qui va être l'inhibition de l'**agrégation** plaquettaire → diminution du risque de *thrombose* et d'*embolie artérielle*.

Les **AVK** sont des inhibiteurs de la **coagulation**.

L'aspirine et les AVK ont des effets pharmacologiques différents (pas la même cible), cependant ils augmentent tous les deux le **risque hémorragique**. On a donc une interaction **pharmacodynamique**.

Quelques fois, l'interaction peut se faire au niveau de la même cible : un médicament diminue l'affinité d'un autre pour son site d'action ou alors le modifie en se fixant sur lui → le médicament ne peut plus se fixer sur sa cible.

1. **Antagonisme** : l'effet des deux médicaments est opposé

Exemples :

- L'association de **béta-bloquant** et de **béta-mimétiques**, ils vont avoir la même cible mais des actions opposées.
- L'utilisation d'un **antidote** pour déplacer le toxique de sa cible ou alors de modifier le toxique afin de l'empêcher de se positionner sur la cible.

2. **Effet synergique** : l'effet des deux médicaments est potentialisé

Exemples :

- L'**amoxicilline** qui augmente son spectre antibiotique grâce à l'**acide clavulanique**.
 - Les **antihistaminiques** et les **hypnotiques** auront une potentialisation des effets indésirables **sédatifs**.
- Pour prévenir ces interactions médicamenteuses il faut avoir une **très bonne connaissance** de la pharmacologie des médicaments sur le plan de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie afin d'anticiper les interactions.
- Il faut **limiter** les prescriptions au strict nécessaire surtout pour les populations à risques.
- En cas de doute : consulter des sites **fiables** qui référencent toutes ces interactions, comme le site de l'ANSM (thesaurus des interactions référencées dans le RCP de chacun des produits qui dispose d'une AMM en France).

Fin de la première partie !

Conseil de pro : prend-toi une petite pause bien méritée.

Tu vas y arriver !