

Évaluation des médicaments commercialisés partie 2 : Iatrogénie

I/ DÉFINITIONS

A) La iatrogénie

La **iatrogénie** (**iatrogénèse**) est l'ensemble des **conséquences indésirables** ou **négatives** sur l'**état de santé individuel** ou **collectif** de tout **acte** ou **mesure** pratiqués ou prescrits par un **professionnel habilité** et qui vise à **préserver, améliorer** ou **rétablir la santé**

Quand on donne du soin à une personne et qu'il y a comme conséquence des effets néfastes / secondaire (diarrhée après prise de médicament ...), si après une chirurgie le patient contracte une infection nosocomiale (infection associée à des soins, en général à l'hôpital) ..., c'est de la iatrogénèse.

- La iatrogénie est donc :
 - 1) la **conséquence** d'un **acte médical** ou **paramédical**
 - 2) pratiqué par un **professionnel de santé**
- La iatrogénie peut être du à :
 - 1) des **effets indésirables médicamenteux**
 - 2) des **interactions médicamenteuses**
 - 3) de la **toxicité liée au surdosage**
 - 4) de la **pharmacodépendance ou tolérance**
- Elle n'est **pas obligatoirement** la conséquence d'un **mauvais usage** du médicament (bon usage mais mal toléré) ni d'une **erreur de prescription** (effet inattendu)
- Elle concerne **tous les acteurs de santé** (soignant et patients) et est **proportionnelle** à la consommation de médicament
- La France est particulièrement concernée par la iatrogénie :
 - **Forte consommation** de médicament
 - En particulier chez les **sujets âgés** (polymédication et polypathologie)
 - **120 à 140 000 hospitalisations/an**
 - **8 à 13 000 décès/an**
 - Largement **sous estimé**

B) La pharmacovigilance

La **Pharmacovigilance** est l'**ensemble des activités** visant à **détecter, évaluer, comprendre** et **prévenir** les effets **indésirables des médicaments** mis sur le marché en **post AMM**

- La pharmacovigilance a pour but :
 - 1) la **réévaluation du rapport bénéfice/ risque** (individuel et populationnel)
 - 2) l'**amélioration** du rapport bénéfice/risque
 - 3) la **promotion du bon** usage du médicament
- Cela se fait à :
 - à un **échelon individuel** : traitement le mieux adapté pour un malade donné (un patient aura un B/R négatif pour un médicament auquel il est allergique)
 - à un **échelon population** (santé publique) : maintenir ou non un médicament sur le marché, informer les prescripteurs des risques potentiels (mise en garde, précautions d'emploi, etc.)
 - Les deux peuvent être **différents pour un même médicament**

C) Les effets indésirables

Un **effet indésirable** est une **réaction nocive non voulue**, qui a lieu lors de la **prise d'un médicament**, soit :

- dans les **conditions normales** d'utilisation
- ou dans des cas de **surdosage, message, d'abus, d'interaction** ou **d'erreur** médicamenteuse

1) Les effets indésirables de type A et B

- On distingue 2 types d'effet indésirable :
 - **l'effet indésirable de type A** = **prévisible**, ils sont **expliqués par les propriétés pharmacologiques connues** d'une molécule et sont dits **dose dépendant**
 - **l'effet indésirable de type B** = **imprévisibles** et ils ne sont **pas expliqués par les propriétés pharmacologiques connues** de la molécule

Effet indésirable de type A	Effet indésirable de type B
<ul style="list-style-type: none"> - prévisible - Expliqué par les propriété pharmacologiques connues de la molécule - Lien avec les propriétés pharmacodynamiques fréquent - Incidence élevée / plutôt élevée - Gravité souvent faible à modérée - Souvent Dose-Dépendants - Dépisté durant le développement clinique fréquent 	<ul style="list-style-type: none"> - Imprévisible - Non expliqués par les propriété pharmacologiques connues d'une molécule - Lien avec le propriétés pharmacodynamiques rare - Incidence faible (rare) - Gravité plutôt sévère - Habituellement non dépistés durant le développement clinique
<ul style="list-style-type: none"> - Hémorragies sous antiagrégant plaquettaire (aspirine) - Morphine : risque de dépression respiratoire du système nerveux central (dose-dépendant) + état comateux + myosis - Ulcération des muqueuses gastriques sous AINS ou aspirine (dose-dépendant) - Syndromes parkinsoniens sous antipsychotiques (dose-dépendant) - Syndrome de Raynaud sous bétabloquants = doigts froids, vasoconstriction des artères périphériques (surtout des pieds et des mains), plus fréquent chez les femmes - Oedèmes décline dû à l'amlodipine (inhibiteur calcique/ anti-hypertenseur) = vasodilatation périphérique donc rétention d'eau au niveau des membre inférieur 	<ul style="list-style-type: none"> - Réactions idiosyncrasiques (par exemple le syndrome malin sous neuroleptiques) - Hypersensibilité ou réactions allergiques : <ul style="list-style-type: none"> - Syndrome de Lyell (peut être dû aux sulfamides) = nécrolyse épidermique. C'est une réaction <u>immuno-allergique/ d'hypersensibilité</u> retardée qui provoque des lésions cutanées graves → la peau et les muqueuses se décollent (comme chez les grands brûlés), ça peut toucher les parties internes (muqueuse interne de l'intestin...). Le pronostic vital est engagé - Erythème pigmenté fixe : réaction cutané <u>immuno-allergique</u> (en général dû aux antibiotiques). Tache colorée très ronde et très localisée qui survient rapidement après l'administration d'un mdc auquel on est allergique, elle peut rester très longtemps voir ne jamais disparaître - Oedème de Quincke / Thrombopénies à l'héparine / Allergie à la pénicilline (Amoxicilline)

Effe indésirable de type A	Effet indésirable de type B
	<ul style="list-style-type: none"> - Oedèmes angioneurotiques (<u>angioedèmes bradykiniques</u>) : touche les paupières, le visage, la bouche, les lèvres , peut être dû à <u>l'amoxicilline</u> - sous IEC (inhibiteur d'enzymes de conversion) : anti hypertenseur, augmente le taux de <u>bradykinine</u> ce qui cause les oedèmes (PAS immuno- allergique) - Le patient peut en mourir par étouffement - La survenue est complètement <u>imprévisible</u> (au bout d'1 ans, 2ans, etc.)



Oedème déclives - amlodipine (EI A)



Oedèmes angioneurotiques - IEC (EI B)



Syndrome de Raynaud - Béta-bloquants (EI A)



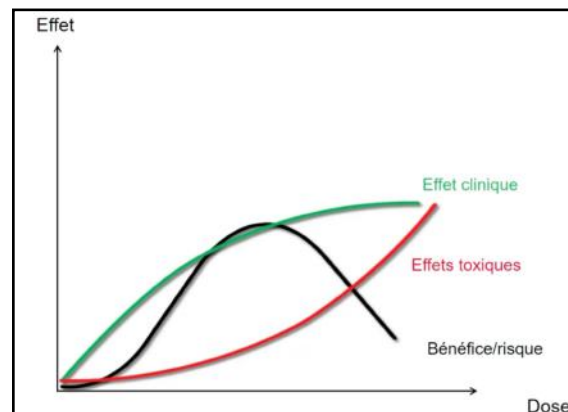
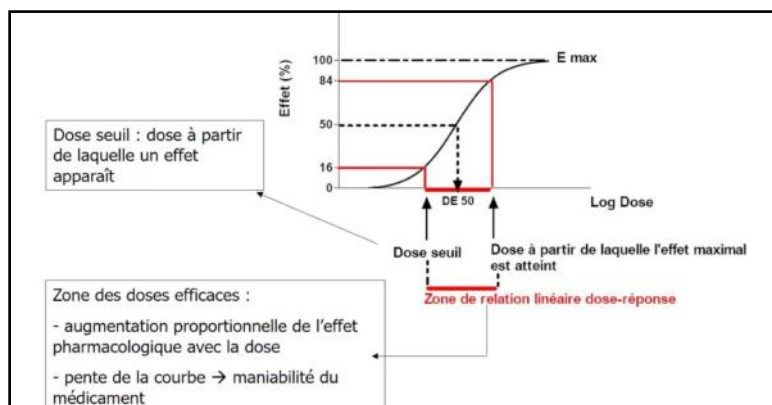
Syndrome de Lyell (EI B)



Erythème pigmenté fixe (EI B)

- La **relation dose-réponse/effet** :

- Pour un même médicament, il y a des **effets cliniques** (bénéfiques) et **toxiques**
- Pour obtenir une certaine efficacité du médicament, il faut dépasser une dose, c'est la **dose seuil** → **apparition de l'effet**
- En augmentant encore la dose, on atteint une dose à partir de laquelle **l'effet max** est atteint
- Plus la courbe de la **dose-réponse est pentu**, plus **l'index thérapeutique est étroit**, moins le médicament est maniable



Tout peut être toxique à forte dose, par exemple l'eau peut devenir toxique à forte dose

2) Les effet indésirable grave

- Un effet indésirable est considéré comme grave si il y a :
 - **Hospitalisation** ou **prolongation d'hospitalisation**
 - **Invalidité** ou **incapacité fonctionnelle importante** ou **durable** (ex : AVC)
 - **Malformation** ou **anomalie congénitale** (ex : thalidomide)
 - **Mise en jeu du pronostic vital**
 - **Décès**

3) Les effets indésirables inattendus

- Effet indésirable dont la **nature**, la **sévérité** ou **l'évolution** ne sont :
 - **pas conformes** à ce qui est **décrit dans le RCP**
 - **pas décrit** dans les **recommandations**
 - **pas attendus** dans le cadre des **essais cliniques**
 - **pas identifiés** à ce jour aussi bien dans les **essais cliniques** que dans les données de la **pharmacovigilance**.

- Ces deux effets sont particulièrement **intéressants à déclarer/rapporter** car c'est leur déclaration qui contribue à apporter des **infos complémentaires** sur le médicament et à **revoir sa balance bénéfice/risque populationnel**
- Conséquences des effets indésirables médicamenteux :
 - **Prise en charge médicale adaptée** :
 - Diminuer la posologie (type A)
 - Arrêt du médicament (type B)
 - **Déclaration au CRPV**, surtout les effets :
 - Graves
 - Inattendus (non mentionnés dans le RCP)

D) Le surdosage

Le **surdosage** est l'utilisation de médicament en **quantité supérieure à la posologie maximale recommandée dans le RCP** et **tenant compte des caractéristiques du patient** (âge, poids, insuffisance rénale ...).

→ Du fait du **professionnel de santé** ou du **patient**

E) Le mésusage

Le **mésusage** (mauvais usage) est l'**utilisation intentionnelle, non conforme par rapport aux recommandations du RCP**, (trouvé dans les Bases de données publiques des médicaments ou encore les monographies du dictionnaire Vidal®) et **non justifiée**

→ Du fait du **professionnel de santé** ou du **patient**

Ex : Les médicaments antidiabétiques utilisés pour maigrir peuvent entraîner des hospitalisations, mais également des ruptures de stocks (a donc un impact sur la santé publique car les personnes diabétiques qui en ont vraiment besoin n'en ont pas l'accès)

F) L'erreur médicamenteuse

L'erreur médicamenteuse est **l'utilisation non intentionnelle** et **inappropriée** par rapport aux recommandations

→ Du fait d'un **professionnel de santé** ou du **patient**

- L'erreur médicamenteuse peut concerner **toutes les étapes du circuit du médicament** :
 - La **prescription** : erreur sur le patient, la forme galénique, la voie d'administration, la posologie...
 - La **dispensation** : erreur dans l'analyse de l'ordonnance, la préparation, la délivrance, le stockage (température, lumière)...
 - **L'administration par le patient ou le professionnel de santé** : erreur sur la dose, le débit, l'horaire...
 - **L'information et l'éducation** du patient
 - **Le suivi thérapeutique**

Ex : Des parents ont donné du tramadol avec une pipette faite pour l'administration d'un antibio à leur enfant, la pipette n'étant pas adaptée (erreur d'administration) l'enfant est mort de surdosage

- Le surdosage, le mésusage et l'erreur médicamenteuse doivent être prévenus quand c'est possible :
 - **Sensibilisation et formation** de tous les **professionnels de santé**
 - **Sécurisation** du circuit du médicament
 - Surtout lors de **l'administration**

Ex : L'utilisation chez la **femme enceinte** d'un médicament contre-indiqué pendant la grossesse :

- risque de **toxicité pour l'embryon**
- **IEC, AVK, AINS** à partir du 6ème mois de grossesse, etc.

Ex : Absence de **diminution de posologie** chez **l'insuffisant rénal** :

- l'insuffisance rénale **diminue l'élimination** du médicament
- **Augmentation des concentrations** du médicament de l'organisme
 - risque de **toxicité**
 - du fait du **professionnel de santé**
- **Surdosage** et effets **indésirables de type A**

Ex : Toxicité des aminosides

- Ces sont des antibiotiques par voie injectables, très efficaces pour les infections très sévères, avec un **spectre assez restreint**
- Peuvent provoquer des **toxicités dose-dépendantes** :
 - **Toxicité auditive** = perte **irréversible** de l'audition
 - **Toxicité rénale** = risque **d'interaction médicamenteuse**
- **Toxicités dose cumulée dépendante** : augmente avec la concentration de l'aminoside dans la circulation sanguine
- Il faut donc :
 - **Ajuster la posologie** chez les **insuffisant rénaux**
 - **Contrôler les concentrations** sanguines pour vérifier qu'elles n'atteignent pas des valeurs toxiques

G) L'abus médicamenteux

L'abus médicamenteux est l'utilisation de médicament **intentionnelle** et **excessive** avec **réactions psychologiques** ou **physiques nocives**
→ Du fait du **patient**, à la suite d'un mésusage

Ex : Abus d'anxiolytiques, de dérivés opiacés, d'anti-migraineux (entraîne une dépendance qui augmente au fur et à mesure sa dose)

- Exemples d'effets indésirables graves médicamenteux
- Dermatologiques : Éruptions (très diverses), réactions cutanées
- Allergies : Choc anaphylactique, œdème de Quincke (œdèmes du visage, de la bouche)
- Digestifs : Nausées, vomissements (chimiothérapie anticancéreuse), stomatite, diarrhée, constipation, gastralgies, gastrite, ulcère gastroduodénal, hémorragie digestive, hépatite
- Rénaux : Insuffisance rénale (aminosides), Troubles ioniques
- Urinaire : troubles mictionnels (rétention urinaire causée par des médicaments atropiniques comme certains antidépresseurs notamment tricycliques ou des médicaments prescrits pour l'hypertrophie de la prostate qui donnent aussi sécheresse cutanée, sécheresse du visage et constipation)
- Neuropsychiatriques : Somnolence, excitation, hallucinations, convulsions, syndrome confusionnel (traitements à visée neurologique et psychiatrique dose-dépendants)
- Cardiaques : Tachycardie, bradycardie (bétabloquants), hypo ou hypertension artérielle

- Métaboliques : Hypoglycémie, hyperglycémie, hypertriglycéridémie, élévation cholestérol ou TG ... (en gras tous causés par des corticoïdes à forte dose)
- Endocriniens : Troubles des règles (pilule), saignements utérins, gynécomastie, impuissance
- Hématologiques : Thrombopénie , neutropénie (toxicités hématologiques avec les traitements anti- cancéreux dose-dépendants)
- Tératogènes : Malformation embryo-fœtale etc... (un peu les AINS, retenir surtout le thalidomide)

Pas à savoir mais faut comprendre qu'ils peuvent atteindre tous les organes et se développer de différentes façons



Amiodarone = antiaritmique qui provoque des fibrose (pneumopathie interstitielle)



Phocomélie = tératogénèse

II/ SURDOSAGE ET TOXICITÉ DES MÉDICAMENTS

A) Rappels : définitions et conséquences du surdosage

- Le **surdosage** peut être du :
 - À **une utilisation en excès** :
 - Erreur de prescription, de délivrance (erreur médicamenteuse)
 - Usage anormal, accidentel ou volontaire par le patient (mésusage/abus)
 - Mais aussi à **une utilisation en dose normale mais inappropriée** :
 - Insuffisance rénale (diminution de l'élimination du médicament)
 - Insuffisance hépatique (diminution métabolisation-> concentration plasmatique élevée)
 - Polymorphisme génétique (exemple du CYP450 2D6), qui ne métabolise pas correctement
 - Interactions médicamenteuses

- **Conséquences du surdosage :**

→ **Effets toxiques, indésirables, dose-dépendants** de type A

→ Nécessité de **traitements** :

- Antagonistes de médicaments : Opiacés, benzodiazépines...
- Anticorps anti-digoxine (empêche le médicament de se fixer sur sa cible)
- Vitamine K injectable : En cas de surdosage d'anti vitamine K (anticoagulants qui agissent sur les facteurs de coagulation vitamine K dépendants) l'injection de vitamine K permet de forcer la synthèse des facteurs de coagulation Vit K dépendant et de reverser le surdosage d'anti-vitamine K qui provoque un risque hémorragique potentiellement sévère
- Dialyse
- Charbon actif pour les médicaments absorbés oralement
- Diurèse osmotique/alcaline

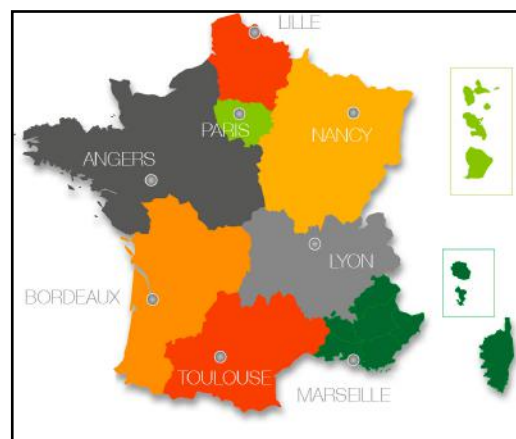
La prof passe le surdosage en aspirine car n'a pas le temps :)

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

B) Les centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV)

- C'est un **réseau de vigilance** qui s'occupe de tout ce qui est **surdosage** :

- Réseau national
- Dans **13** CHU de France (le notre est à Marseille)
- **Informe sur les risques toxiques**
 - Aux professionnels de santé et public
 - Sur tous les produits existants
- **Aide** par téléphone
 - Diagnostic, prise en charge et traitement des intoxications
- **Participation active à la toxicovigilance**
 - Surveille les effets toxiques pour l'homme de tout type de produits, de substances et de pollution
 - Mène des actions préventives, d'alertes, de formation et d'information



C) Dépendance

La **pharmacodépendance** est la **perte de liberté de s'abstenir d'un médicament** (Dr House, Prince, MJ...) , c'est un **abus médicamenteux**

→ Dépendance psychique (assuétude) :

- Désir irréprensible de répéter les prises pour retrouver les effets liés au produit
- Le plus important et le plus difficile à s'en débarrasser
- Il n'y a pas de traitement symptomatique

→ Dépendance physique :

- Apparition de troubles physiques intenses lorsque l'administration du produit est suspendue : **sevrage** (ex : opiacés) = symptômes cliniques de la dépendance (tachycardie, diarrhée, bouche sèche)
- Et/ou reprise symptomatologie de manière exacerbée : **effet rebond** (ex : bêta-bloquants, certains anti-hypertenseurs, benzo, etc.)

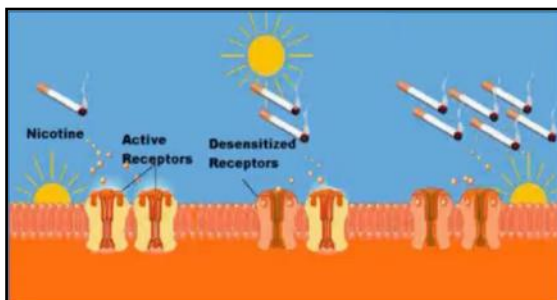
D) La tolérance

La **tolérance découle de dépendance**, c'est la **diminution des effets** d'une **dose fixe** d'un produit au fur et à mesure que se **répète son administration**

- Augmentation des posologies afin de retrouver l'effet pharmacologique recherché
- Automédication

Ex : Tolérance au benzo, dérivés nitrés, bêta 2 mimétique, vasoconstricteurs d'administration nasale, etc. qui sont donc des traitements qu'il faut limiter dans le temps

- À force de stimuler les récepteurs, ces derniers commencent à s'atrophier (certains rc ne fonctionnent plus) , il faut donc augmenter les doses pour revenir à l'effet initialement (première prise)



• Cela fait intervenir des **mécanismes complexes (pharmacodynamiques)** :

- **Neurotransmissions**
- Intervention du système dopaminergique (de récompense)
- **Désensibilisation** ou « **up régulation** » des récepteurs au cours du temps
- **Système de transduction**

III/ LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

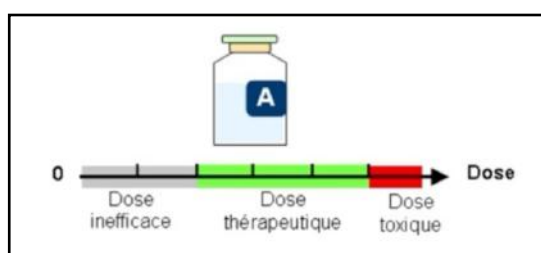
- Les **effets indésirables** des médicaments peuvent **résulter d'une interaction** médicamenteuse :
 - Pharmacocinétique
 - Pharmacodynamique
 - Parfois les deux

A) L'interaction médicamenteuse

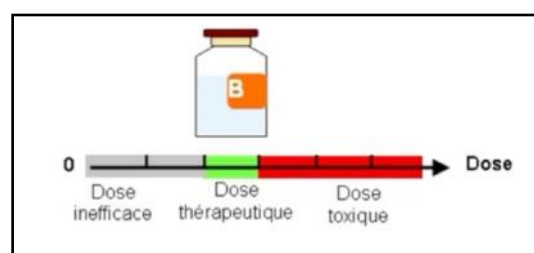
Une **interaction médicamenteuse** est un **changement dans l'intensité ou la durée de la réponse de l'organisme** à un médicament **en présence d'un autre médicament**. Elles sont nombreuses, souvent peu cliniquement significatives sauf concernant certains médicaments. Peuvent avoir comme conséquences potentielles :

- **Apparition ou aggravation d'effets indésirables**
- **Moindre efficacité des traitements**

- **Situations à risques :**
 - **Polymédication** : nombreuses prescriptions et automédication
 - **Sujet âgé** (polymédicamenté et polypathologique avec des possibles diminutions des fonctions physiologiques)
 - **Médicaments à index thérapeutique étroit**
 - La faible différence entre concentration efficace et concentration toxique provoque un risque accru de sous-dosage ou sur-dosage



Index thérapeutique large

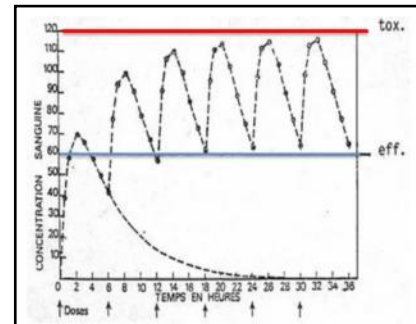


Index thérapeutique étroit

- **Index thérapeutique :**

- **Limite inférieur (eff.)** : concentration en deçà de laquelle il n'y a **pas d'effet thérapeutique** (ET)
- **Limite supérieur (tox.)** : concentration au-delà de laquelle des **effets indésirables** (EI) **peuvent se produire**
- **Marge thérapeutique** : EI/ET
- **Marge thérapeutique étroite** → ajustement rigoureux de la dose

EX : Anticoagulants, lithium, aminosides, digitaliques, etc.



1) Les interactions pharmacocinétiques

Ces interactions vont entraîner une **modification de la concentration plasmatique** :

- Réduction de **l'absorption**
- Déplacement de la protéine porteuse = **distribution**
- **Métabolisation** du médicament (induction et inhibition enzymatique)
- **Élimination/excrétion**

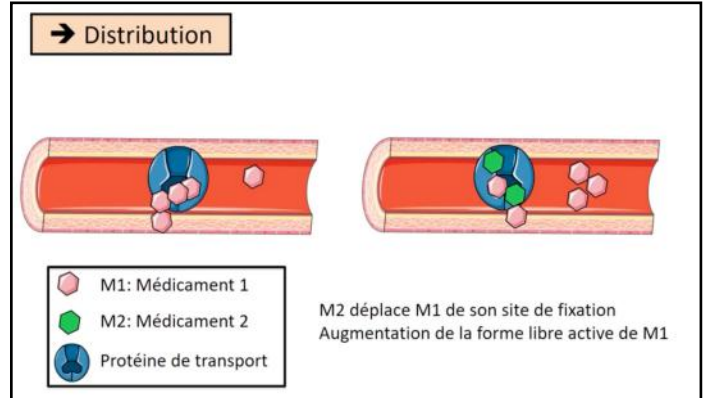
- **ABSORPTION** :

- **Réduction de l'absorption** de **tétracyclines** / **sulfamides** / **calcium** (yaourt, laitages...)
- **Antiacides** (Maalox) : interactions physico-chimiques
 - **Protecteur gastrique** = film qui recouvre la muqueuse gastrique et diminue les douleurs (repas gras, épicé)
 - Indication : brulures d'estomac
 - **Pas d'absorption digestive**
 - **Diminution de l'absorption** des médicaments coadministrés (ex : corticoïdes)
 - **Solution** : espacer la prise de médicaments de plus de deux heures par rapport aux antiacides

• DISTRIBUTION :

- Déplacement des protéines plasmatiques (trans)porteuses :

- Une fois que votre médicament est absorbé, il est distribué/transporté dans tout l'organisme (via le réseau sanguin) grâce à des protéines plasmatiques



- **Déplacement des médicaments fortement fixés aux protéines plasmatiques et dont la distribution est limitée à ce secteur** = si deux médicaments doivent

être transportés par la même protéine, le médicament A peut déloger le médicament B qui se retrouve libre dans la circulation sanguine (or seule la concentration libre du médicament est active)

- **Augmentation de la fraction libre** active et donc de la **concentration plasmatique** de médicament = **risque de surdosage**
- Facteur important si la **fixation protéique** > **95% voire 98%**

• MÉTABOLISME :

- **Compétition au niveau de la métabolisation**, c'est à dire qu'il peut y avoir une interférence au niveau des enzymes qui prennent en charge les médicaments, qui vont les **métaboliser** : on parle **d'induction/ d'inhibition enzymatique (cytochromes)**

- Nombreux médicaments : là où se font la plupart des interactions médicamenteuses

- **métabolisés par enzymes hépatiques** (substrat)
- **interagissent avec enzymes hépatiques** (inducteur, inhibiteur)

- **Cytochromes P450 (CYP)**

- **Enzymes ubiquitaires** intervenant dans le métabolisme de substrats endogènes ou exogènes (dont médicaments)
- Familles : CYP 450 1-2-3, sous familles : CYP 450 1A-2C-2D-3A
- Principaux CYP impliqués : **CYP 450 3A4** (environ 50% des médicaments), CYP 450 1A2, CYP450 2C8, CYP 450 2D6

Induction enzymatique (PK)	Inhibition enzymatique (PK)
<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation, par une substance, de la vitesse de biotransformation d'un médicament par un processus lié au système des cytochromes P450 <ul style="list-style-type: none"> → Augmente la biotransformation donc diminution de la concentration plasmatique → Risque de sous-dosage 	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution, par une substance, de la vitesse de biotransformation d'un médicament par un processus lié au système des cytochromes P450 : <ul style="list-style-type: none"> → Diminue la biotransformation donc augmentation de la concentration plasmatique → Risque de surdosage
<ul style="list-style-type: none"> - Médicaments : <ul style="list-style-type: none"> → Antiépileptiques : barbituriques (phénobarbital), phénytoïne, carbamazépine → Antituberculeux : Rifampicine → Antirétroviraux : efavirenz, nevirapine - Toxiques xénobiotiques <ul style="list-style-type: none"> → alcool chronique, benzopyrènes (tabac), pesticides - Millepertuis (visé sédatif/ antidépresseur) 	<ul style="list-style-type: none"> - Médicaments : <ul style="list-style-type: none"> → Antibiotiques macrolides : Érythromycine, clarithromycine ... → Antimycosiques imidazolés : Métronidazole (Daktarin) → Antirétroviraux = indinavir, ritonavir, saquinavir - Aliments ; <ul style="list-style-type: none"> → Jus ou fruit de pamplemousse (naringénines...), CYP450 3A4, effet dissipé une semaine après l'absorption, 25 médicaments concernés au moins → Orange amère

• ÉLIMINATION (reins) :

- Il peut y avoir une **compétition d'élimination** : on a des **sites de fixation** (comme des petits canaux) au niveau du **rein** qui permettent aux médicaments d'être **évacués dans l'urine**. Ces petits canaux c'est comme une porte : quand vous rentrez dans un supermarché, il y a des portes coulissantes, vous ne pouvez rentrer qu'à 1 ou 2, si vous êtes 4 ou 5 vous allez devoir attendre votre tour. 2 médicaments vont rentrer en compétition et ne pourront pas sortir en même temps, il va falloir qu'ils attendent leur tour, et en attendant on aura une **augmentation des concentrations et un risque de surdosage**

- Modification de l'élimination de certains produits

→ Par compétition

Ex : au niveau de la sécrétion tubulaire, AINS et méthotrexate : toxicité hématologique, diurétiques, et acide urique (crise de goutte)

→ Par altération de la fonction rénale

Ex : AINS

2) Interactions pharmacodynamiques

• Modification de l'effet des médicaments sans modification de leur concentration, mécanismes d'actions du médicament, compétitions au niveau de la fixation du médicament sur ces sites d'action

• Potentialisation des effets :

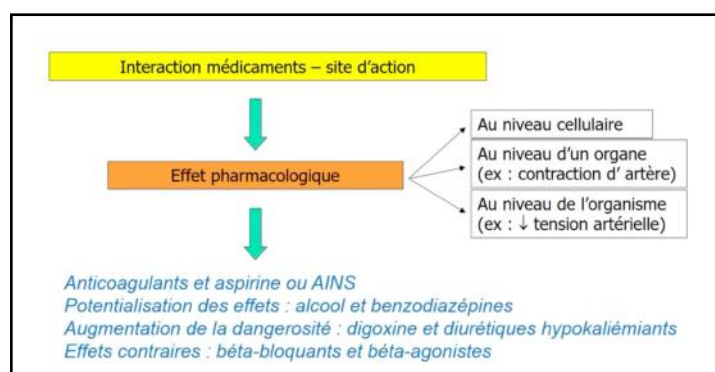
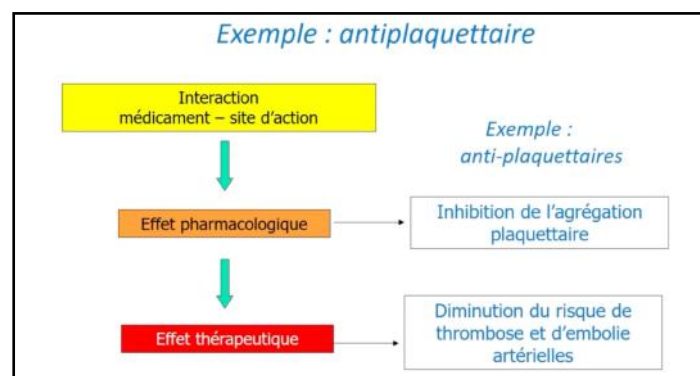
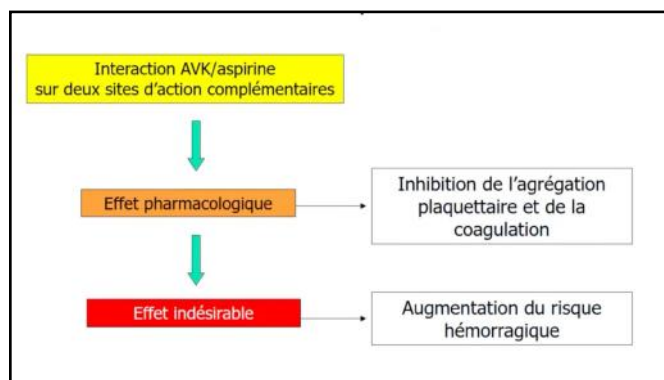
- Alcool + benzodiazépines
- Anticoagulants + aspirine ou AINS

• Augmentation de la dangerosité :

- Digoxine + diurétiques hypokaliémiants

• Effets contraires :

- Béta bloquants + Béta - 2 - agonistes

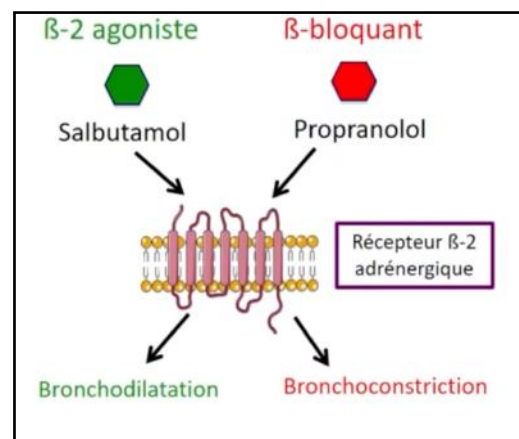


Effet antagoniste :

En se fixant sur des sites de **fixations similaires** :

- L'effet de 2 **médicaments** est opposé
- **Diminution de l'efficacité**

Ex : Bêtabloquants et bêtamimétiques, utilisation d'un antidote

**Effet synergique :**

2 molécules se fixent sur le **même récepteurs** à **deux endroits différents** :

- L'effet de 2 médicaments est **potentialisé**
- Effet **complémentaire, catalyseur**
- Beaucoup utilisé en **antibiothérapie**
- **Augmentation de l'efficacité**

Ex : La maladie de Parkinson est due à un manque de dopamine. On administre à un patient atteint de parkinson un médicament qui provoque la synthèse de la dopamine + un médicament qui inhibe la dégradation de la dopamine = effet synergique

Prévention des interactions médicamenteuses :

- Connaissance des médicaments :
 - Pharmacodynamie
 - Pharmacocinétique
- Limiter les prescriptions :
 - Au strict nécessaire
- En cas de doute :
 - Sites de référence
 - Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM