

ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS

COMMERCIALISÉS

IATROGÉNIE

VERSION TUT' RENTRÉE



Sommaire :

- I) **Définitions**
 - a. C'est quoi la pharmacovigilance ?
 - b. L'iatrogénie
 - c. Les effets indésirables
 - d. Dosage et réponse dose / effet
 - e. Causes d'effets indésirables

- II) **Surdosage et toxicité des médicaments**
 - a. Définition et conséquences du surdosage
 - b. Dépendance
 - c. Tolérance

- III) **Interactions médicamenteuses**



Coucou la team !! Je me présente : je suis Clarisse aka Clarythmie sur le forum. Je serai une de vos trois tut de pharmaco avec Alexane et Charlotte. Je vous souhaite la bienvenue en P1 !! Pour le contexte ce cours est issu d'un ensemble de cours nommé : Évaluation des médicaments commercialisés qui comporte 3 parties toutes indépendantes. Pour cette tut' rentrée j'ai fait le choix de vous présenter la seconde partie : l'iatrogénie. Je l'ai allégée parce que vous avez déjà beaucoup à apprendre mais ne vous inquiétez pas les fiches complètes arrivent TRÈS vite ;) Aussi si je peux vous donner un conseil pour cette tut rentrée qui est très dense c'est de bien miser sur la COMPRÉHENSION. Genre n'essayez pas de tout apprendre dès le début mais essayez de vous coucher en ayant compris ce que vous avez vu en amphi. Bon je sais je parle trop mais si vous avez la moindre question : go sur le forum !! Aussi tous mes commentaires seront sous cette forme. Bisous et bon courage <33 (j'espère que vous aimez Mario)



I) Définitions

a. C'est quoi la pharmacovigilance ?

Définition : 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 (= après leur commercialisation).

Elle a **deux buts** ultimes :

- ♥ **Amélioration du rapport bénéfice/risque** des médicaments commercialisés
- ♥ **Promotion du bon usage** du médicament

1) Amélioration du rapport bénéfice/risque de médicaments commercialisés

(Est-ce que j'ai intérêt à mettre ce médicament à ce patient-là ? Est-ce que les effets indésirables qu'il risque d'avoir ne risquent pas d'être plus importants que le bénéfice qu'il va en tirer ?)

Dans la pharmacovigilance, on **évalue** et cherche à **améliorer** ce rapport B/R.

On évalue cette amélioration du rapport B/R à deux échelons :

- Échelon **individuel** : traitement le mieux adapté pour un malade donné
- Échelon **populationnel** (santé publique) : maintenir ou non un médicament sur le marché, informer les prescripteurs des risques (mises en garde, précautions d'emploi, etc.)

Notons que les deux peuvent être différents pour un même médicament.

(Par exemple, si un médicament est le seul traitement efficace pour UN patient donné et lui empêche la mort = bon rapport B/R, mais si le même médicament a une mortalité ou des complications trop importantes dans

la population, donc pour un plus grand échantillon, alors le rapport B/R n'est pas bon à l'échelon populationnel.)

2) Promotion du bon usage du médicament

En surveillant les effets du médicament dans la population et grâce à cette pharmacovigilance, on obtient une meilleure compréhension de celui-ci, de son fonctionnement et donc de comment en faire un bon usage.

b. L'iatrogénie

Définition : (synonyme = iatrogénèse) :

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 ou secondaires (comme une diarrhée après la prise d'un médicament), ou si après une chirurgie le patient contracte une infection nosocomiale (infection associée aux soins, en général à l'hôpital), cela relève de la iatrogénèse.

L'iatrogénie est donc :

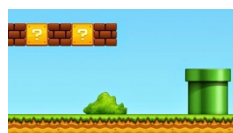
- ♥ La conséquence d'un acte médical ou paramédical
- ♥ Pratiqué par un professionnel de santé

L'iatrogénie peut être due à :

- ♥ Des **effets indésirables médicamenteux**
- ♥ Des **interactions médicamenteuses**
- ♥ Une toxicité liée au **surdosage**
- ♥ De la **pharmacodépendance ou une tolérance**

→ Elle n'est **pas obligatoirement la conséquence** : d'un mauvais usage du médicament (il peut y avoir bon usage mais mauvaise tolérance), ni d'une erreur de prescription (l'effet négatif peut être inattendu : ex : diarrhée sous antibiotiques)

Tous les acteurs de santé (soignants et patients) sont concernés



La France est **particulièrement concernée** par l'iatrogénie :

- **Forte consommation** de médicaments
- En particulier chez les sujets âgés (**polymédication et polypathologie**)
- **120 à 140 000** hospitalisations/an
- **8 à 13 000** décès/an
- Phénomène largement **sous-estimé**

c. Les effets indésirables

Partie importante +++


Définition : 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, mésusage, d'abus, d'interaction ou d'erreur médicamenteuse

Il y a **2 types** d'effets indésirables : les effets de **type A** et de **type B** :

Effet indésirable de type A	Effet indésirable de type B
<ul style="list-style-type: none"> ♥ Prévisible +++ ♥ Expliqué par les propriétés pharmacologiques connues de la molécule ♥ Lien avec les propriétés pharmacodynamiques fréquent ♥ Incidence élevée / plutôt élevée ♥ Gravité souvent faible à modérée ♥ Souvent Dose-dépendant ♥ Dépisté durant le développement clinique 	<ul style="list-style-type: none"> ♥ Imprévisible +++ ♥ Non expliqué par les propriétés pharmacologiques connues d'une molécule ♥ Lien avec les propriétés pharmacodynamiques rare ♥ Incidence faible (rare) ♥ Gravité plutôt sévère ♥ Habituellement non dépistés durant le développement clinique

Là dans la fiche complète vous aurez droit à un tableau avec pleins d'exemples mais vous avez de la chance pour la TTR je vous épargne. Je vous donne 2 exemples par catégorie d'effets indésirables que je vais vous expliquer ☺ Mes explications ne sont pas à apprendre, elles sont juste là pour vous aider

Exemples d'effets indésirables de type A	Exemples d'effets indésirables de type B
<ul style="list-style-type: none"> ○ Ulcération muqueuse gastrique avec AINS ou aspirine (dose – dépendant) → Ici c'est un effet prévisible parce que les anti inflammatoires c'est très acide comme l'estomac et c'est aussi dose dépendant parce qu'à prises trop répétées ça fait un cocktail d'acidité qui peut trouer la muqueuse ○ Morphine : risque de dépression respiratoire du système nerveux central (dose – dépendant) → Ici c'est un effet prévisible parce que la morphine ralentit le système nerveux central (cerveau en gros) et surtout la zone qui contrôle la respiration. Et c'est dose-dépendant, parce qu'à trop forte dose le cerveau "oublie" de faire respirer et ça peut devenir très dangereux. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Éruption cutanée : pénicilline ○ Hypersensibilité ou réactions allergiques : œdème de Quincke, syndrome de Lyell aux sulfamides, thrombopénie à l'héparine, allergie à la pénicilline (amoxicilline)... <p>→ Ces deux exemples sont des effets imprévisibles car ce sont des réactions allergiques qui dépendent de chaque individu et non des caractéristiques mêmes du médicament</p> 

Récap +++

- ♥ Effet indésirable de **type A = PRÉVISIBLE** = Pharmacologiquement **attendu** = **DOSE – DÉPENDANT**
- ♥ Effet indésirable de **type B = IMPRÉVISIBLE** = Pharmacologiquement **inattendu**

Certains effets indésirables **ne peuvent être rangés** dans l'une des deux catégories (A ou B) : c'est ce que l'on appelle les **effets idiosyncrasiques**, leurs mécanismes ne sont **pas encore connus**.

Il existe 2 autres types d'effets : les effets indésirables graves et les effets indésirables inattendus

Effets indésirables **GRAVES (SERIOUS)** :

Un effet est considéré comme grave s'il entraîne au moins un des cas suivants :

- **Hospitalisation** ou prolongation d'hospitalisation
- **Invalidité ou incapacité fonctionnelle** importante ou durable
- **Malformation ou anomalie congénitale**
- Mise en jeu du **pronostic vital**
- **Décès**

Effets indésirables INATTENDUS (UNEXPECTED) :

Effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne sont :

- **PAS conformes** à ce qui est décrit dans le **RCP** (Résumé des Caractéristiques du Produit)
- **PAS décrits** 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 pharmacovigilance

→ Ces deux derniers effets (grave et inattendu) sont particulièrement intéressants à **déclarer et à rapporter**, car ce sont eux (par leur déclaration) qui contribuent à apporter des informations complémentaires sur le médicament et à **revoir sa balance bénéfice/risque populationnelle**.

Ce qu'il faut faire en conséquence des effets indésirables médicamenteux :

- ★ **Prise en charge médicale adaptée :**
 - **Diminuer sa posologie (type A)**
(On se rappelle : dose-dépendant donc diminuer la dose = diminuer les effets indésirables)
 - **Arrêt du médicament (type B ++)**
- ★ **Déclaration au CRPV (Centre Régional de Pharmacovigilance), surtout pour les effets :**
 - Graves
 - Inattendus (non mentionnés dans le RCP)

d. Dosage et réponse dose / effet

Pour un **même** médicament, il y a des **effets cliniques (bénéfiques) et toxiques**

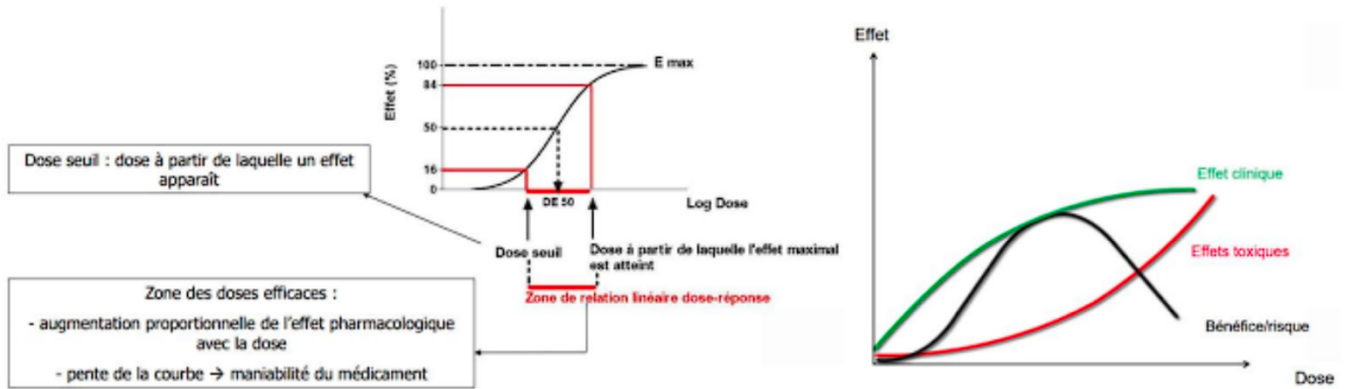
→ Pour obtenir une certaine **efficacité** du médicament, il faut **dépasser** une dose, c'est la **dose seuil = dose d'apparition de l'effet**

→ En augmentant encore la dose, on atteint une dose à partir de laquelle **l'effet maximal** est atteint

→ Plus la courbe de la **dose-réponse** est **pentue**, plus **l'index thérapeutique est étroit**, **moins** le médicament est **maniable**

Rappel : tout est toxique à forte dose (même l'eau) (#Paracelselesang)

Les schemas sont à la page suivante sorry



e. Cause d'effets indésirables

Là il va y avoir pleins de définitions encadrées. Je vous invite à bien les apprendre parce que les termes se ressemblent et qu'il est facile de se faire piéger sur ça 😊

Le **surdosage** : utilisation de médicament en **quantité supérieure à la posologie maximale recommandée** dans le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) et tenant compte des **caractéristiques du patient** (âge, poids, insuffisance rénale, ...).
→ Du fait du **professionnel de santé** ou du **patient**

Le **mésusage** : (mauvais usage) C'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 : vous prenez un médicament prescrit à un voisin sans ordonnance pour vous ou un médecin prescrit un diurétique pour maigrir

Erreur médicamenteuse : utilisation **non intentionnelle et inappropriée** par rapport aux recommandations.
→ Du fait du **professionnel de santé** ou du **patient**

L'erreur médicamenteuse peut concerner **toutes les étapes du circuit du médicament** :

- La **prescription** : patient, forme galénique, voie d'administration, posologie...
- La **dispensation** : analyse de l'ordonnance, préparation, délivrance, stockage (température, lumière)
- **L'administration** par le patient ou le professionnel de santé : dose, débit horaire...

- **L'information et l'éducation** du patient
- Le **suivi thérapeutique**

Exemple : Erreur de calcul d'une dose à la distribution ou utilisation de matériel inadapté : des parents ont donné du tramadol avec une pipette faite pour l'administration d'un antibiotique à leur enfant. La pipette n'étant pas adaptée (erreur d'administration), l'enfant est mort de surdosage.

Ces **3** causes : **Surdosage, mésusage, 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 +++**

Exemple : Utilisation chez une femme enceinte d'un médicament contre-indiqué pendant la grossesse :

- Risque de toxicité pour l'embryon ou le fœtus
- Exemple des Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion, des AINS à partir du 3e trimestre, des AVK...

L'abus médicamenteux : utilisation **intentionnelle et excessive** d'un médicament, entraînant **des réactions psychologiques ou physiques nocives**.

- Du fait du **PATIENT CHRONIQUE** (qui utilise ce médicament depuis longtemps)

Les patients chroniques utilisent parfois les médicaments pour **éviter le retour de symptômes**, mais ils peuvent néanmoins finir par **habituer leur organisme** à ces médicaments, ce qui entraîne une forme de **dépendance**.

Exemples :

- Abus d'anxiolytiques, abus de dérivés opiacés...
- Chez un patient migraineux, utilisation préventive d'anti-migraineux sans symptômes migraineux. En conséquence, leur corps s'habitue aux anti-migraineux et, s'ils arrêtent le médicament, ils risquent de déclencher une migraine (syndrome d'abus d'anti-migraineux).

II) Surdosage et toxicité des médicaments



a. Définitions et conséquences du surdosage

Lorsqu'on prescrit un médicament, il est **très important** de faire attention à la **dose/posologie prescrite** (*notion majeure +++++*)

Le surdosage peut être dû :

- ★ À une **utilisation excessive** :
 - Erreur de prescription ou de délivrance (**erreur médicamenteuse**)
 - Usage anormal, accidentel ou volontaire par le patient (**mésusage**)
- ★ Mais aussi à une **dose normale mais inappropriée** :
 - Insuffisance rénale : diminue l'élimination du médicament
 - Insuffisance hépatique : moins bonne métabolisation, donc concentrations plasmatiques plus élevées
 - Polymorphisme génétique (ex : *CYP450 2D6*) : certains patients métabolisent mal
 - **Interactions médicamenteuses** ++

La **dose** en pharmacologie est **très importante** car elle est **à la base de la majorité des effets indésirables**. (*oui ça se répète entre les cours mais c'est important +++*)

En cas de surdosage médicamenteux des effets toxiques peuvent survenir et il est parfois nécessaire d'administrer des **antidotes** notamment pour les médicaments à **effets « dose-dépendants » (type A)**

→ Il faut donc trouver des antidotes adaptés aux situations (s'il y en a) :

Ex : Pour des substances comme la morphine ou les benzodiazépines, des antidotes spécifiques sont disponibles, souvent utilisés dans des cas de tentatives de suicide par ingestion massive. Les patients arrivent aux urgences dans le coma, et l'administration de l'antidote permet un réveil quasi immédiat. Ces antidotes ont une forte affinité pour les récepteurs des molécules de morphine ou de benzodiazépine, sans pour autant reproduire leurs effets, ce qui permet de neutraliser la toxicité et de restaurer rapidement la conscience du patient.

Des **antidotes spécifiques** à certaines molécules existent donc (pour morphine et benzodiazépine). Mais aussi des **antidotes NON spécifiques**, comme le charbon actif, qui absorbe l'excès de médicament dans l'estomac.

Récap : +++

En **toxicologie**, on utilise **une dose supra-thérapeutique** (au-delà de la dose d'effet thérapeutique max)

En **pharmacologie**, on utilise une **dose thérapeutique** (= la bonne)



b. Dépendance

La dépendance à un produit se manifeste à la fois par des composantes **psychiques et physiques**. Elle se caractérise par une perte de liberté de s'abstenir du médicament.

- ♥ **Dépendance psychique** : Désir irréprensible de répéter les prises de médicaments pour retrouver les effets liés au produit. Ce besoin compulsif rend la dépendance psychique particulièrement difficile à surmonter.
- ♥ **Dépendance physique** : Apparition de troubles physiques parfois intenses lorsque l'administration du produit est interrompue : on parle de sevrage (ex. : opiacés), avec des symptômes cliniques tels que tachycardie, diarrhée, bouche sèche, etc.



Il peut également y avoir une **reprise des symptômes de manière exacerbée** : on parle alors **d'effet rebond**, où l'intensité des symptômes est doublée par rapport à ce qu'ils seraient normalement.

Ex : bêtabloquants, certains antihypertenseurs, benzodiazépines...

Bien que la dépendance physique soit la seule qui **se manifeste cliniquement**, elle est plus facile à éliminer que la dépendance psychique.

Répétition +++ : la dépendance est à la fois psychique et physique.

c. Tolérance

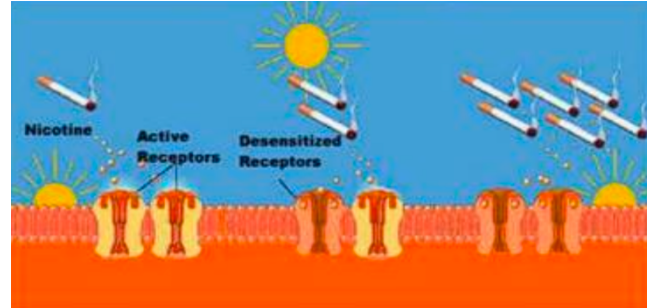
La tolérance est **souvent associée à la dépendance**. C'est lorsqu'on prend l'habitude de consommer un médicament ou une substance toxique créant une **diminution des effets d'une dose fixe au fur et à mesure des prises**.

L'organisme se « désensibilise » progressivement à la substance.

Exemples : benzodiazépines, dérivés nitrés, $\beta 2$ agonistes, vasoconstricteurs administrés par voie nasale.

Des **mécanismes complexes** (pharmacodynamiques) sont impliqués :

- ★ **Neurotransmission**
 - Système dopaminergique
- ★ **Désensibilisation** ou « **up regulation** » (***) des récepteurs avec le temps
- ★ Systèmes de **transduction**
- ★ **Approche préventive**
 - Prescription adaptée
 - Limitée dans le temps



(***) J'ai remarqué que le terme « up regulation » est pas très cohérent ici parce qu'on parle de désensibilisation donc se serait plus logique que ce soit une « **down regulation** ». Je poserai la question au prof pour savoir si c'est un erratum ou non.



III) **Interactions médicamenteuses**

Définition : **L'interaction médicamenteuse** est le 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, mais souvent peu cliniquement significatives, sauf pour certains médicaments.

Elles peuvent avoir comme **conséquences potentielles** :

- **Apparition** ou **aggravation** d'un effet indésirable (= **surdosage**)
- **Moindre efficacité** des traitements (= **sous-dosage**)
- Apparition d'effets inattendus positifs (= **synergie**)

On observe ces interactions au niveau de la **cinétique** et de la **dynamique** d'un médicament (et **parfois les deux**) :

- ★ **Pharmacocinétique** : Devenir du médicament dans l'organisme.
 - Absorption, distribution, métabolisation, excrétion (ou élimination)
- ★ **Pharmacodynamique** : Comment fonctionne la molécule, où est-ce que la molécule va se fixer dans l'organisme et comment elle modifie la fixation dans l'organisme.

Normalement vous pouvez déjà bien avoir une idée de ces notions grâce aux cours de mes co tut ;)

Il y a des situations à risques :

- **Polymédication** :
 - Nombreuses prescriptions et automédication

- **Sujet âgé :**
→ Le sujet âgé possède un organisme plus faible et/ou il est polyopathologique.
- **Médicament avec index thérapeutique étroit :**
→ Faible différence entre concentration efficace et concentration toxique : risque accru de se retrouver dans une situation de sous-dosage ou de surdosage

L'index thérapeutique est important ++



Il y a une **limite inférieure** (dite efficace) en dessous de laquelle la concentration de médicament n'a pas d'effet thérapeutique (ET)

Il y a aussi une **limite supérieure** (dite toxique) au-delà de laquelle la concentration en médicament produit des **effets indésirables** (EI)

La **marge thérapeutique** = EI/ ET

→ C'est la zone où la dose (= concentration) produit un **effet thérapeutique**

Sur l'illustration on voit bien que pour deux médicaments différents (A et B) on a deux marges thérapeutiques différentes. Ici le médicament A a une marge plutôt large tandis que le B possède une marge thérapeutique plus étroite.

Si une marge thérapeutique est **très étroite** pour un médicament il faudra être **très précis et rigoureux** lors de l'administration (un dépassement de la concentration EI étant vite arrivé → effets indésirables)

Une marge thérapeutique étroite c'est un écart entre la ligne inférieure et la ligne supérieure très réduit ; on a donc une **marge de manœuvre très faible**.

Si le prescripteur se trouve dans ce dosage, il va arriver très vite soit sur des doses inefficaces, soit sur des doses toxiques. Ces médicaments sont encore plus difficiles à utiliser s'il y a des **interactions médicamenteuses**, car il est très facile d'atteindre le surdosage ou le sous-dosage.

Dans le RCP (*Résumé des Caractéristiques du Produit*), il existe des recommandations qui disent au prescripteur quoi faire en cas d'association médicamenteuse (quelles posologies utiliser pour chacun des médicaments...).

Dans la fiche complète vous aurez deux parties sur les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Là j'ai fait le choix de vous les enlever pour pas que vous vous emmêliez les pinceaux et qu'en plus la plupart des notions sont déjà traités justement dans les cours de pharmacocinétique et de pharmacodynamie. Sur ce je vous laisse avec la conclusion 😊

Encore une fois, il existe de **nombreuses interactions médicamenteuses** qui entraînent **beaucoup d'iatrogénie**.

Afin de prévenir ces interactions médicamenteuses :

★ **Connaissance des médicaments** :

→ Pharmacodynamie

→ Pharmacocinétique

★ **Limiter les prescriptions au STRICT NECESSAIRE ++**

★ En cas de **doute** :

→ Sites de référence

→ Thésaurus des interactions médicamenteuses de L'ANSM



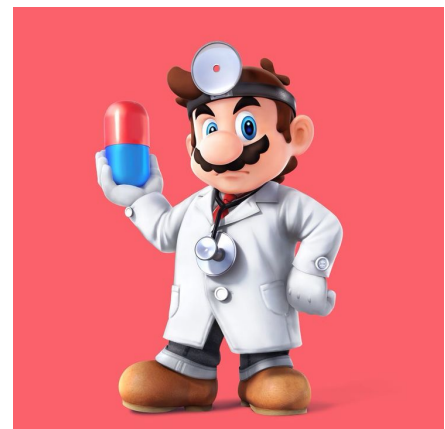
Et voilà bravo vous avez terminé cette fiche !!

J'ai mis deux QCM dans mon diapo donc n'hésitez pas à aller voir et je vais aussi sortir un DM pour ce cours

(Même si on dirait pas Docteur Mario est fière de toi)

Maintenant place aux dédis à la page suivante

Bon je vous préviens ça risque d'être aléatoire parce que je trouve le thème de la TTR trop cool donc j'ai envie de faire pleins de dédis : (d'ailleurs je suis vraiment désolée à ceux qui n'ont pas les ref nintendo la TTR va être longue)



**INSTANT DÉDIS**

Déjà **dédi spéciale** à ma meilleure amie qui a eu la fameuse détresse respiratoire due à la morphine. #c'est dangereux tout ça #no more co-doliprane #on veut respirer 🚑

Dédi à ma vielle Alexandra qui est super gentille et investie qui nous a grandement aidé pour mettre en place tout ce dont on avait besoin pour être les meilleures tutrices possibles cette année <3

Dédi à la pharmaco aussi. C'est vraiment une super matière à ne pas négliger. Franchement elle vous garantit beaucoup de points et elle est moins ambiguë que la physio à l'examen (oui oui je clash le professeur Favre et ses énigmes)



Anti dédi à Mario party et ma malédiction à ce jeu. Je n'ai gagné qu'une seule fois à mon grand âge et voici la preuve :



Anti dédi à ce boss de Zelda skyward sword qui est super dur à battre au début et qui est très gênant de surcroît donc partageons tous la gêne quelques instants :



Anti dédi à Resetti dans Animal Crossing qui te défonce si tu sauvegarde pas



Dédi à mes deux personnages préférés d'animal crossing : **Hippy et Bob**



D'ailleurs énorme RIP sur moi parce que j'étais pas très futée à l'époque et j'avais effacé mon île avec ces deux persos :(

Dédi au circuit route arc en ciel avec la partie sur la lune dans Mario Kart

Dédi à l'arène Wii Fit sur Smash qui me déconcentre à cause des instructions d'exercices physiques

Dédi à Luigi aussi qui est trop souvent oublié

Dédi à Link qui n'a pas la possibilité de parler. Ça se trouve il veut pas sauver Hyrule hein on sait pas... (en revanche **anti dédi** à ceux qui ont fait des films ou des jeux où il parlait)

Sur ce je vous quitte sur cette merveilleuse image trouvée lorsque je préparais cette fiche :

