

ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS

COMMERCIALISÉS

PARTIE 2 : IATROGÉNIE

★ ★ ★

Sommaire :

- I) **Définitions**
 - a. L'iatrogénie
 - b. La pharmacovigilance (rappels)
 - c. Les effets indésirables
 - d. Dosage, réponse dose / effet
 - e. Cause d'effets indésirables

- II) **Surdosage et toxicité des médicaments**
 - a. Rappels : Définitions et conséquences du surdosage
 - b. Centres antipoison et toxicovigilance (CAPTV)
 - c. Dépendance
 - d. Tolérance
 - e. Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance

- III) **Interactions médicamenteuses**
 - a. Interactions pharmacocinétiques
 - b. Interactions pharmacodynamiques



Et bonjour la team voici (enfin) la version complète du cours qui traite de l'iatrogénie (partie 2 de l'évaluation du médicament, les autres parties arrivent extrêmement prochainement). Comme d'hab il y a beaucoup de logique et de liens avec les autres cours de pharmaco (d'ailleurs je vous conseille de faire pharmacocinétique 2 pour déjà gérer les rajouts hors TTR) et en plus il tombe BEAUCOUP au concours donc on le bosse bieeeen. Comme d'hab je prévois de le mettre à jour quand le cours sera fait. Mes commentaires seront sous cette forme et je vous souhaite bon courage vous êtes des guerriers <3333

★ ★ ★

I) Définitions

a) 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

b) La pharmacovigilance (rappels)

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.

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.

c) Les effets indésirables


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

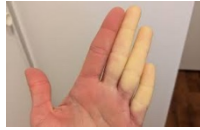
Apprenez bien les deux tableaux qui vont suivre. Ils sont importants ++ ça tombe tout le temps

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

Exemples d'effets indésirables de type A	Exemples d'effets indésirables de type B
<ul style="list-style-type: none"> ○ Hémorragie sous antiagrégant plaquettaire (aspirine) ○ Morphine (dose-dépendant) : risque de dépression respiratoire du système nerveux central ○ Ulcération muqueuse gastrique (avec AINS ou aspirine) (dose-dépendant) ○ Syndromes parkinsoniens avec antipsychotiques (dose-dépendant) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Éruption cutanée (pénicilline) ○ Réactions idiosyncrasiques (syndrome malin des neuroleptiques) ○ Hypersensibilité ou réactions allergiques : œdème de Quincke, syndrome de Lyell aux sulfamides, thrombopénie à l'héparine, allergie à la pénicilline (amoxicilline)... <p>→ Syndrome de Lyell (peut être dû aux sulfamides) : Nécrolyse épidermique, réaction immuno-</p> 

- **Syndrome de Raynaud** aux bêtabloquants : doigts froids, vasoconstriction des artères périphériques notamment au niveau des pieds et des mains, plus fréquent chez les jeunes femmes
- **Œdème déclive** dû à l'amlodipine (inhibiteur calcique/anti-hypertenseur) : vasodilatation périphérique et donc rétention d'eau au niveau des membres inférieurs



allergique/hypersensibilité retardée.
Lésions cutanées très graves : la peau se décolle comme chez les grands brûlés, pouvant toucher peau, muqueuses, parties internes (ex : muqueuse intestinale). Pronostic vital engagé.

→ **Érythème pigmenté fixe** :

Réaction cutanée immuno-allergique surtout avec certains antibiotiques.

Tache très ronde et localisée, apparaît rapidement après prise du



médicament allergène. Peut persister longtemps avant de régresser, voire ne jamais disparaître.

- **Œdèmes angioneurotiques** (angioedèmes bradykiniques) : touche paupières, visage, bouche, lèvres.

Peut être causé par l'amoxicilline.



Sous IEC (inhibiteur de l'enzyme de conversion, anti-hypertenseur) : Augmente le taux de bradykinine, ce qui cause les œdèmes (PAS immuno-allergique).



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**.

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, surtout pour les effets :**
 - Graves
 - Inattendus (non mentionnés dans le RCP)

Pour des questions de mise en page on passe à la page suivante 😊

J'en profite pour vous dire que vous êtes trop fort !! Ne lâchez jamais de vue votre objectif < 333

d) Dosage et réponse dose / effet

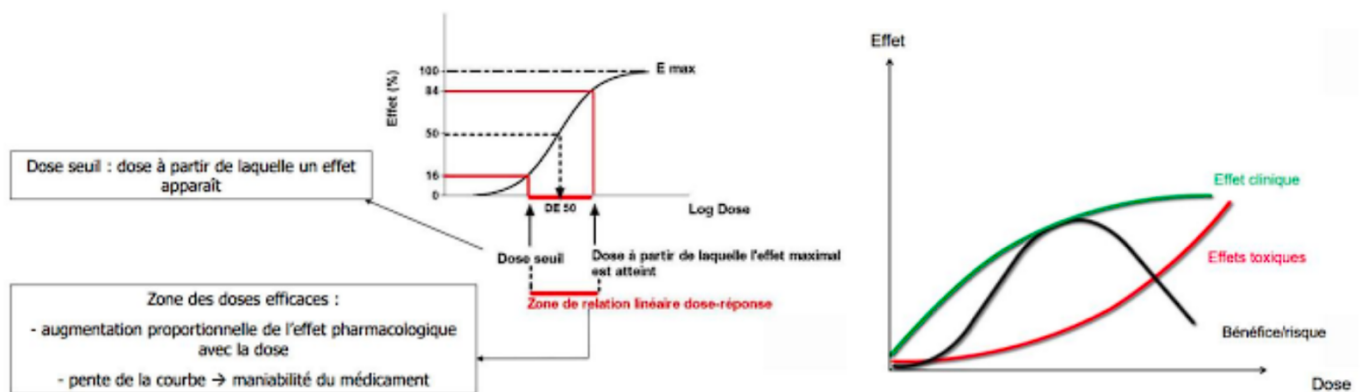
Pour un **même** médicament, il y a des **effets cliniques (bénéfiques) et toxiques**

→ 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)



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 1 : 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...

Exemple 2 : Absence de diminution de posologie chez l'insuffisant rénal :

- L'insuffisance rénale diminue l'élimination du médicament → Augmentation des concentrations du médicament dans l'organisme
- Risque de toxicité
- Du fait du professionnel de santé
- Surdosage et effets indésirables de type A

Exemple : Toxicité des aminosides

Ce sont des antibiotiques par voie injectable, très efficaces pour les infections sévères, avec un spectre assez restreint. Ils 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 insuffisants rénaux
- Contrôler les concentrations sanguines pour vérifier qu'elles n'atteignent pas des valeurs toxiques

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).

→ Quelqu'un qui prend trop souvent des laxatifs (qui accélèrent le transit) verra son transit ralentir car le corps s'habitue à la présence des laxatifs (il cherche à retrouver un transit de vitesse normale donc compense les laxatifs en ralentissant). Il faudra alors nécessairement des laxatifs pour maintenir une vitesse normale de transit.

On passe encore à la page suivante 😊

Exemples d'effets indésirables graves médicamenteux :

*(Ils ne sont probablement pas à apprendre par cœur mais il faut comprendre qu'ils peuvent toucher tous les organes et se manifester de manière très variée. **Cependant ce qui est en gras a déjà été dit à l'oral**)*

- Dermatologiques : Éruptions (très diverses), **réactions cutanées**
- Allergiques : Choc anaphylactique, œdème de Quincke (**œdèmes du visage, de la bouche**)
- Digestifs : **Nausées, vomissements (chimiothérapie anticancéreuse)**, stomatite, diarrhée, constipation, gastralgies, gastrite, ulcère gastroduodéal, hémorragie digestive, hépatite
- Rénaux : **Insuffisance rénale (aminosides)**, troubles ioniques
- Urinaires : Troubles mictionnels (**rétention urinaire causée par des médicaments à effet atropinique, comme certains antidépresseurs tricycliques ou des médicaments prescrits pour l'hypertrophie bénigne de la prostate qui donnent de la sécheresse cutanée, sécheresse buccale, constipation**)
- Neuropsychiatriques : Somnolence, excitation, hallucinations, convulsions, syndrome **confusionnel (traitements neurologiques et psychiatriques, dose-dépendants)**
- Cardiaques : Tachycardie, bradycardie (bêtabloquants), hypo- ou hypertension artérielle
- Métaboliques : Hypoglycémie, **hyperglycémie, hypertriglycémie, élévation du cholestérol** ou des triglycérides (**tout ce qui est en gras est causé par les corticoïdes à forte dose**)
- Endocriniens : **Troubles des règles (pilule)**, saignements utérins, gynécomastie, impuissance
- Hématologiques : Thrombopénie, neutropénie (**toxicité hématologique des traitements anticancéreux, dose-dépendants**)
- Tératogènes : Malformations embryo-fœtales (**ex : thalidomide, à retenir ++, un peu aussi les AINS**)

★ ★ ★

II) Surdosage et toxicité des médicaments

a. Rappels : 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. Centres antipoison et toxicovigilance (CAPTV)

Pour tout ce qui est **surdosage**, il existe un réseau de vigilance :

- Réseau **national**
- Présent dans **13 CHU** en France
- Le nôtre est situé à **Marseille**

Ce réseau fournit :

- De l'information sur les risques toxiques
 - Pour les professionnels de santé et le public
 - Concernant **tous les produits existants**
- Une aide par téléphone
 - Pour le diagnostic, la prise en charge et le traitement des intoxications
- Une participation active à la toxicovigilance
 - **Surveillance** des effets toxiques pour l'homme d'un produit
 - D'une substance ou d'une pollution
 - **Actions d'alerte**, de prévention, de formation et d'information

c. 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 irréprouvable 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.

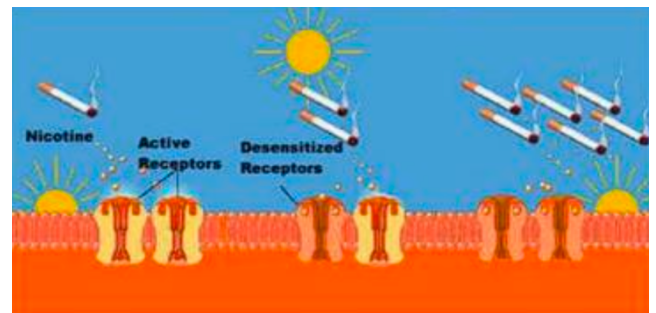
Répétition +++ : la dépendance est à la fois psychique et physique.

d. 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, β_2 agonistes, vasoconstricteurs administrés par voie nasale.



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

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

*Petit point sur l'erratum repéré lors de la TTR : Après consultation des mails de réponse aux questions de la prof je vous confirme que la tolérance entraîne bien une **down régulation** (et non up regulation) comme dit dans le cours de pharmacodynamie !*

e. Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP)

- Réseau **national**
- **10 centres** : Bordeaux, Caen, Grenoble, Lyon, Marseille, Montpellier, Nantes, Nancy, Paris et Toulouse
- Recueil et évaluation des cas de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné de substances psychoactives, à l'exception de l'alcool et du tabac
- Évaluation du potentiel d'abus, de dépendance, et d'usage détourné des médicaments et autres substances



- Recherche sur la pharmacodépendance
- Enquêtes et expertises pour l'ANSM
- Information et prévention sur les pharmacodépendances
- **Mesures réglementaires** à visée préventive :
 - Classement des substances psychoactives (stupéfiants / psychotropes)
 - Réglementation des conditions de prescription et de délivrance
 - Réduction de la durée de prescription (hypnotiques / anxiolytiques)
 - Détermination des doses d'exonération (*quantité maximale d'un médicament qu'un patient peut obtenir sans avoir à payer de frais supplémentaires*)

★ ★ ★

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 grâce aux cours de mes merveilleuses co tut vous connaissez déjà bien les notions ;)

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 polypathologique.

- **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**, il existe des **recommandations** qui disent au prescripteur quoi faire en cas d'association médicamenteuse (quelles posologies utiliser pour chacun des médicaments...).

Bon là c'est le moment un peu terrible du cours où je dois vous mettre les énormes tableaux que je vous ai refait et qui sont issus de la ronéo. Normalement vous devez déjà connaître la logique et les notions grâce aux cours de pharmacocinétique et pharmacodynamie !!

1) Interactions pharmacocinétiques

<p>Absorption (estomac)</p>	<p>→ Réduction de l'absorption des tétracycline, sulfamides, calcium (yaourt, laitage...)</p> <p>Ex : Anti acide Maalox : interaction physico-chimique</p> <p>→ Protecteur gastrique = film qui recouvre la muqueuse gastrique et diminue les douleurs (repas gras, épicés)</p> <p>→ Indication : brûlures d'estomac</p> <p><u>Conséquences</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ★ Pas d'absorption digestive ★ Diminution de l'absorption des médicaments, co-administré. Ex : corticoïde <p>Solution : espacer la prise des médicaments de plus de 2 heures par rapport aux antiacide</p>
<p>Distribution</p>	<p>Elle est rendue possible grâce au déplacement des <u>protéines plasmatiques</u> (trans)porteuses :</p> <ul style="list-style-type: none"> ★ Une fois votre médicament absorbé, il est distribué/transporté dans tout l'organisme via le réseau sanguin grâce à des protéines plasmatiques ★ Déplacement de médicaments <u>fortement fixés aux protéines</u> plasmatiques et dont la distribution est limitée à ce secteur : si deux médicaments doivent être transportés par la <u>même</u> protéine, le médicament A peut <u>défixer le médicament B</u> qui se trouve alors <u>libre</u> dans la circulation sanguine. Seule la concentration (fraction) <u>libre</u> du médicament est active donc : <p>→ Augmentation de la fraction libre active et donc de la concentration plasmatique du médicament : risque de surdosage</p> <p>→ Facteur important si la fixation protéique est supérieure à 95 % voire 98 %</p> <p>Ex : Sulfamides hypoglycémiants, AVK déplacés</p>
<p>Métabolisme (foie)</p>	<p>Compétition au niveau de la métabolisation :</p> <p>→ 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 enzymatique/ d'inhibition enzymatique (cytochromes+++)</p> <p>Pour de nombreux médicaments, voici comment se font la plupart des <u>interactions médicamenteuses</u> :</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Métabolisés par des enzymes hépatiques (substrat) ○ Interagissent avec des enzymes hépatiques (inducteurs/ inhibiteurs) <p>À propos des cytochromes P450 (CYP) :</p> <p>→ Enzymes ubiquitaires intervenant dans le métabolisme de substrats endogènes ou exogènes (dont médicaments)</p> <p>→ Familles : CYP 450 1-2-3, sous familles : CYP450 1A-2C-2D-3A</p> <p>→ Principaux CYP impliqués : CYP 450 3A4 +++++ (environ 50% des médicaments), CYP 450 1A2, CYP 450 2C8, CYP 450 2D6</p>
<p>Élimination (reins)</p>	<p>Il peut y avoir une compétition d'élimination : on a des sites de fixation (comme des petits canaux) au niveau des reins qui permettent aux médicaments d'être évacué dans l'urine. Ces petits canaux, c'est comme une porte : quand vous entrez dans un supermarché, il y a des portes coulissantes, vous ne pouvez rentrer qu'à un ou deux, si vous êtes quatre ou cinq vous allez devoir attendre votre tour. Les médicaments vont rentrer en compétition et ne pourront pas sortir en même temps. Il va falloir qu'ils attendent leur tour.</p> <p>→ Et en attendant on aura une augmentation de concentration, et donc un risque de surdosage.</p> <p>La modification de l'élimination de science produit peut se faire :</p> <ul style="list-style-type: none"> ★ <u>Par compétition</u> <i>Exemple : au niveau de la sécrétion, tubulaire, AINS et méthotrexate : toxicité, hématologique, diurétique et acide urique : crise de goutte</i> ★ <u>Par altération de la fonction rénal</u> <i>Exemple : AINS</i>

Donc pour les **interactions médicamenteuses** d'ordre **pharmacocinétique** : Un médicament affecte l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'élimination d'une **autre molécule**.

Deux notions **HYPER importantes** a bien comprendre et connaître ++ : **L'inhibition et l'induction** enzymatique :

Induction enzymatique (Pharmacocinétique uniquement)	Inhibition enzymatique (Pharmacocinétique uniquement)
<p>Augmentation, par une substance, de la vitesse de biotransformation d'un médicament par un processus lié au système des cytochromes P450</p> <p>→ Augmente la biotransformation donc diminution de la concentration plasmatique</p> <p>→ Risque de sous-dosage</p>	<p>Diminution, par une substance, de la vitesse de biotransformation d'un médicament par un processus lié au système des cytochromes P450</p> <p>→ Diminue la biotransformation donc augmentation de la concentration plasmatique</p> <p>→ Risque de surdosage</p>

Induction enzymatique (Pharmacocinétique uniquement)	Inhibition enzymatique (Pharmacocinétique uniquement)
<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 (visée 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

2) Interactions pharmacodynamiques

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

★ Potentialisation des effets :

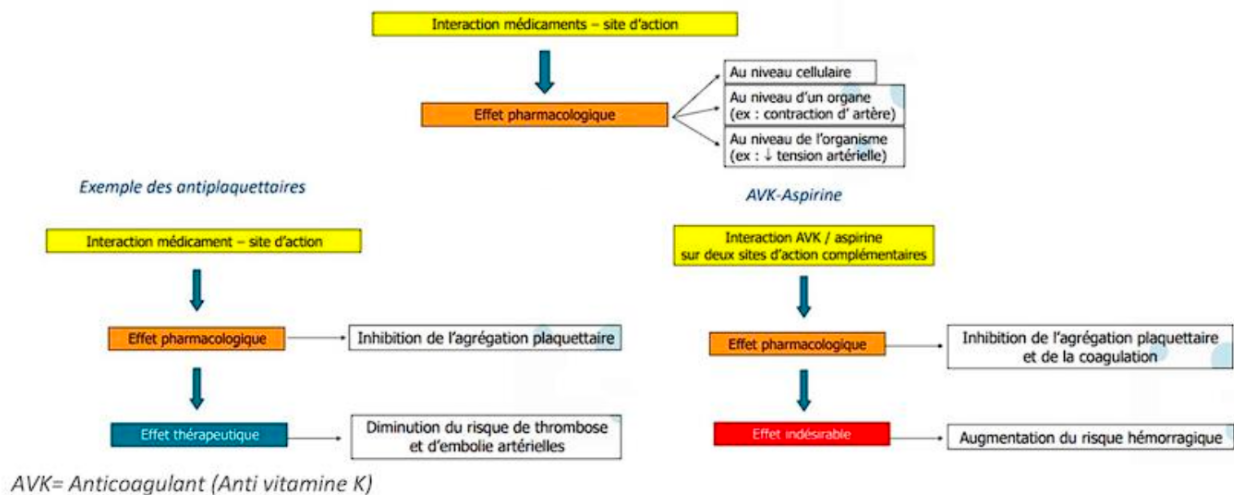
- Alcool + benzodiazépines
- Anticoagulants + aspirine ou AINS

★ Augmentation de la dangerosité :

- Digoxine + diurétiques hypokaliémiants

★ Effets contraires :

- Béta-bloquants + Béta-2-agonistes



Exemple l'AVK-aspirine :

C'est deux médicaments, AVK et aspirine, entraînent des saignements

→ Malgré qu'ils aient tous les deux une efficacité différente (aspirine = anti-agrégation plaquettaire ; AVK = anticoagulation), ils créent tous les deux un risque de saignement qui est alors augmenté.

On a bel et bien une interaction pharmacodynamique par potentialisation d'un risque de toxicité.

Deux modes d'action d'une interaction (toujours entre 2 molécules différentes) **pharmacodynamique** :

- ♥ **Antagonisme** : Lorsque deux médicaments se fixent sur des **sites de fixation similaires** :
 - L'effet des deux médicaments est opposé.
 - **Diminution de l'efficacité**

- ♥ **Synergie** : Deux molécules se fixent sur **le même récepteur à des endroits différents** :
 - L'effet des deux médicaments est potentialisé.
 - Effet complémentaire, catalyseur.
 - Beaucoup utilisé en antibiothérapie.
 - **Augmente l'efficacité**

Petite remarque de mon vieux pour bien retenir : Essayez de comprendre les mécanismes, c'est plus facile pour les retenir :

Antagonisme : les deux molécules sont en compétition pour aller sur le même site donc l'effet diminue.

Synergie : ils sont complémentaires (donc ne peuvent pas être sur le même site) et l'effet augmente (ils s'aident).

Et aussi remarque de moi cette fois ci : retenez et faites bien la différence entre les interactions de types pharmacocinétiques et pharmacodynamiques !!

Exemples :

1. *Antidotes : utilisation d'une interaction médicamenteuse à des fins thérapeutiques.*
2. *Antiparkinsonien : la maladie de Parkinson est caractérisée par un déficit en dopamine. Chez le patient parkinsonien, on compense ce déficit en administrant de la L-dopa, qui se transforme en dopamine, et en ajoutant un inhibiteur de la dopa décarboxylase (enzyme qui dégrade la L-dopa) pour augmenter davantage les concentrations de dopamine. Cela constitue une interaction pharmacodynamique visant à maximiser les effets thérapeutiques.*
3. *Augmentin : association de l'acide clavulanique (qui perce les parois des bactéries) et de l'amoxicilline (qui pénètre plus facilement et devient beaucoup plus efficace en combinaison). C'est un effet synergique recherché intentionnellement.*

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

★ INSTANT DÉDIS ★

Dédi à Youngmin (aka Mini sodium) et nos contre soirées <333

Dédi à mon meilleur ami Adam qui ne lira jamais cette dédi mais qui la mérite parce que c'est une personne exceptionnelle

Encore dédi à ma meilleure amie qui m'a grandement aidé en relisant tout ce que j'ai fait pour le tutorat

Anti dédi aux cours de biomatériaux qui m'endorment dès lundi matin 8h

Anti dédi à la grippe qui m'a tuée pendant les partiels de psycho au S1 au point où j'ai fait un malaise le matin du premier jour (#lagrippec'estpasdeslolfinallement)

Dédi à la saga Black Water qui est un pur banger et que j'ai lu au S2 en P1

Dédi au pass culture d'ailleurs qui a bien sauvé mon compte en banque pendant 2 ans

Dédi à vous qui allez gérer votre semestre comme des chefs <3

