EVALUATION 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

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

Coucou !! J'espère que vous allez bien en ce début de mois d'octobre. Voici la partie 2 de l'évaluation des médicaments commercialisés intitulée « Iatrogénie ». Les 3 parties de ce cours sont à relier entre elles, pour les qcms je vous conseille de vous entrainer sur ce que vous avez déjà appris mais vous verrez aussi que tout ira mieux quand vus aurez vu les 3 parties. Vous allez voir dans les annales les 3 parties tombent bien donc hyper important de bien comprendre ! Il y aura des heures en présentiel pour ces cours, faites par Pr Rocher, je vous actualiserai la fiche ! Comme d'habitude mes commentaires sont de cette couleur. Bon courage ne lâchez jamais de vue votre objectif, vous en êtes capables ne doutez pas de vous !!

Pareil pour la partie 2 les modifications apportées par les vidéos de la prof sont en bleu, bon courage ♥.

I) Définitions

La prof précise que c'est une partie du cours peu amusante mais que les définitions sont toujours importantes ++. Ces définitions se trouvent dans le code de la santé publique donc la prof insiste 2 fois c'est +++.

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. **Ce n'est pas forcément médicamenteux : ça englobe tout ce qui entraine quelque chose de mauvais chez un patient exposé à un soin.**

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. Parfois les effets secondaires sont propres à chacun, à notre métabolisme, à notre façon de digérer… donc cela correspond bien à l'état de santé INDIVIDUEL comme c'est dit dans la def mais aussi collectif car parfois on peut ressentir les mêmes effets !

L'iatrogénie est donc :

- ♥ La conséquence d'un acte médical ou paramédical

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

- ♥ Pratiqué par un professionnel de santé

L'iatrogénèse médicamenteuse peut être due à :

- ♥ Des **effets indésirables médicamenteux**
- ♥ Des **interactions médicamenteuses**
- ♥ Une toxicité liée au **surdosage**
- ♥ De la **pharmacodépendance ou une tolérance**
- ♥ **Tératogénèse médicamenteuse**
- ♥ **Erreur médicamenteuse, abus, mésusage**

➔ 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 : « vous donnez à un patient, un antibiotique de type amoxicilline, votre patient va se couvrir de boutons. Pourtant, vous aviez donné le bon antibiotique au bon patient pour une bonne indication bien comme il faut, mais voilà ce n'est pas de chance, ce patient-là va faire une éruption cutanée. C'est de l'iatrogénèse médicamenteuse. On ne pouvait pas le prévoir, ce n'est pas un mauvais usage du médicament, ce n'est pas une erreur de prescription. »*

➔ **Elle est proportionnelle à la consommation de médicaments**

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

- ➢ **Forte consommation** de médicaments
- ➢ En particulier chez les **sujets âgés** +++(polymédication et polypathologie) (**car fragilité physiologique et polymédicamentés**)
- ➢ **120 à 140 000** hospitalisations/an
- ➢ **8 à 13 000** décès/an (la prof ne lit pas ces chiffres, ils sont simplement sur sa diapo)
- ➢ Phénomène largement **sous-estimé**

Quelques chiffres de l'étude Iatrostat (2018) : Etude sur les hospitalisations pour un effet indésirable (EI) médicamenteux

- 8.5% des hospitalisations totales = 212 500 hospitalisations / an pour EI médicamenteux. ***C'est énorme !!***

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

- Evolution fatale : 1.3% de ces hospitalisations = 2 760 décès / an

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 :

1 : **Amélioration du rapport bénéfice/risque** des médicaments commercialisés
2 : Promotion du **bon usage du médicament**

1 : Amélioration du rapport bénéfice/risque de médicaments commercialisés

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.

Exemple : L'antibiotique de type pénicilline.

➔ *Il y a un risque de réaction immunoallergique. Si vous êtes allergique aux pénicillines, le **bénéfice risque individuel est négatif**. Cependant à l'échelon populationnel, l'amoxicilline soigne de nombreuses infections, elle a un bénéfice majeur **au niveau populationnel**. Le bénéfice risque populationnel est largement positif et supérieur au risque de présenter des réactions immuno-allergiques, risque finalement relativement mineur dans la population générale parce qu'il concerne relativement peu de patients. **« Donc ayez bien cette différence bénéfice risque individuel, bénéfice risque 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.

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

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

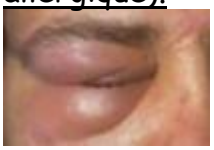
Il y a **2 types** d'effets indésirables : les effets de **type A et de type B** :

Effet indésirable de type A	Effet indésirable de type B
♥ **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	♥ **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 dépisté durant le développement clinique car plus rares**

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

Effet indésirable de type A	Effet indésirable de type B
☆ **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) ☆ **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 	☆ **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)… ☆ **Syndrome de Lyell** (peut-être dû aux sulfamides) : Nécrolyse épidermique, réaction immuno-allergique/hypersensibilité retardée. <u>Lésions cutanées très graves</u> : 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. <u>Tâche très ronde</u> et localisée, apparaît rapidement après prise du médicament allergène. Peut persister longtemps avant de 

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

La prof lit les exemples, elle ne dit pas s'il faut les apprendre ou non. Dans le doute, je vous conseille de les lire à chaque fois que vous lisez la fiche. Essayez de bien les visualiser, moi je me disais que les photos montrant l'œdème et les doigts ne sont pas « d'urgence vitale » donc c'est type A (bien évidemment c'est juste pour imager, la prof ne dit pas ça hein) *Ne vous cassez pas la tête* 😊	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**.

	Type A	Type B
Lien avec propriétés pharmacodynamiques	fréquent	rare
Incidence	plutôt élevée	faible
Gravité	plutôt faible	plutôt sévère
Dépistage avant AMM	fréquent	rare

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

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**
- ✧ **Peut également être considéré comme grave tout effet indésirable jugé comme tel par un professionnel de santé :** *ex → élévation des transaminases à 5 fois la normale qui nécessite un arrêt de ttt amis pas une hospitalisation*

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) (*RCP = répertoire qui décrit les caractéristiques du mdc pour l'industriel sinon c'est l'équivalent de la notice du mdc pour le patient*)
- ✧ **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**.

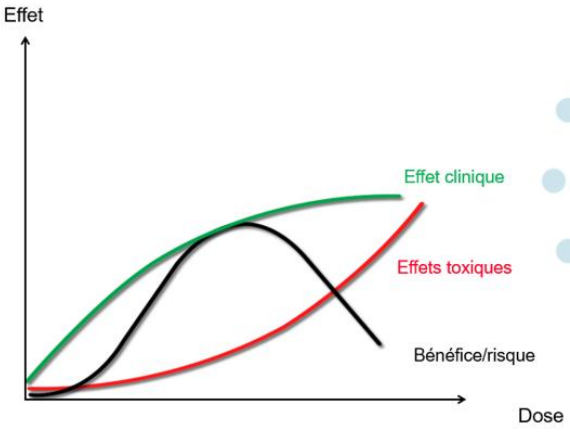
Ce qu'il faut faire en **conséquence** des effets indésirables médicamenteux :

- ✶ 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)

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

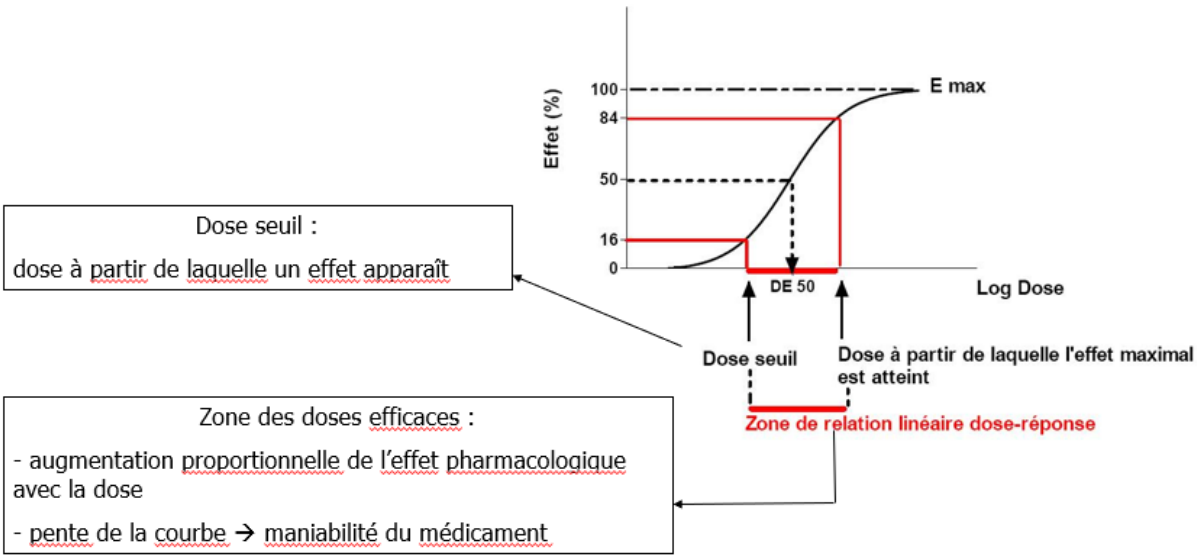
d) Dosage et réponse dose / effet

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** (dose minimale efficace)
- ➔ En augmentant encore la dose, on atteint une dose à partir de laquelle l'effet **maximal** est atteint, et au-delà cette dose devient toxique et inefficace
- ➔ Enfin : l'intervalle entre la dose seuil et la dose à partir de laquelle l'effet maximal est atteint est **la zone thérapeutique**, ou marge thérapeutique ou encore l'index thérapeutique. C'est cette zone qui est particulièrement visée par les posologies qui sont recommandées.
- ➔ **Plus la courbe de la dose-réponse est pentue, plus l'index thérapeutique est étroit, moins le médicament est maniable** *(en gros si la pente évolue directement de manière pentue, alors cela veut dire qu'elle réagit vite. Donc la moindre modification va faire basculer le médicament vers la toxicité : ainsi, il est moins maniable donc on dit en pharmaco que l'index thérapeutique est plus étroit ! Si ce n'est pas clair go forum 😉)*

Relation dose-effet ou réponse



Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

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 (quand on est addict aux médicaments par exemple les antidépresseurs) sans ordonnance pour vous ou un médecin prescrit de l'Ozempic chez un patient non diabétique pour maigrir.*

Erreur médicamenteuse : utilisation **non intentionnelle++** et **inappropriée** par rapport aux recommandations.
→ Du fait du professionnel de santé ou du patient
Quand on commet une erreur on ne fait pas exprès → c'est non intentionnel !
Ex : Erreur de calcul de dose, de médicament (sufentanyl / fentanyl), association médicamenteuse contre-indiquée…

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** : défaut de surveillance du patient → ex HTA

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

Exemple : le plus courant → les jeunes parents : ils peuvent mettre des huiles essentielles à la place de collyre dans les yeux, double dose au lieu d'une, amoxicilline en poudre sans reconstituer le sirop, utiliser une autre pipette inadaptée pour l'enfant…
Les aidants peuvent également se tromper pour leur proche, une personne handicapée, on peut louper des étapes ou ne pas avoir vu un événement qui modifie le traitement, on peut se tromper sur la dose, le rythme…

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 3 : 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

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

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

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 (avant d'avoir une migraine) 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).*

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, comprenez-les bien svp on ne sait jamais c'est mieux ++)*

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

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

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, hypertriglycéridémie, élévation du cholestérol ou des triglycérides**
Endocriniens	**Troubles des règles (pilule),** saignements utérins, gynécomastie, impuissance, troubles thyroïdes
Hématologiques	Thrombopénie, neutropénie
Tératogènes	Malformations embryo-fœtales (ex : **thalidomide, à retenir ++, un peu aussi les AINS)**

Autre exemple de la prof :

- *Fibrose pulmonaire sous amiodarone : effet grave qui peut entrainer des incapacités, invalidités, morbimortalité…*



- *Phocomélie (cf drame de la thalidomide)*

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

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 (il y en a donc + dans le corps et il y reste au lieu d'être éliminé naturellement → ça devient toxique)
  - Insuffisance hépatique : moins bonne métabolisation, donc concentrations plasmatiques plus élevées (cf ADME)
  - Polymorphisme génétique (ex : CYP450 2D6) : certains patients métabolisent mal (nous sommes tous différents vis-à-vis de notre génétique, et ça joue sur les mdcs)
  - Interactions médicamenteuses ++ (pamplemousseee)

(je vous rappelle que mes commentaires en violet sont à titre informatifs ++ c'est pour vous aider, pas à apprendre ! ☺)

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.



Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

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.

Conséquences

- Effets toxiques indésirables
- Nécessité de traitements spécifiques (s'ils existent)
  - Antagonistes opiacés, benzodiazépines…
  - Anticorps anti-digoxine
  - Vitamine K injectable
  - Dialyse
  - Charbon actif si médicaments absorbés oralement
  - Diurèse osmotique ou diurèse alcaline …

Exemple du surdosage en aspirine :

- ✓ L'aspirine = acide acétyle salicylique, c'est un acide faible d'élimination quasiment exclusivement rénal. Ce qui veut dire qu'un patient qui aurait une insuffisance rénale va éliminer **moins bien** l'acide acide salicylique.
- ✓ Comme toutes les molécules, son élimination se fait essentiellement sous forme **non ionisée** avec une réabsorption tubulaire par diffusion passive.
- ✓ Laisser une intoxication en aspirine provoque des céphalées, des vertiges, des acouphènes (=bourdonnements d'oreilles)
- ✓ Dans les cas les plus graves, on a un **excès d'acide** → **acidose métabolique** qui s'installe par cet excès d'acide → on va avoir tendance à respirer beaucoup plus et beaucoup plus vite pour **éliminer l'acide de l'organisme**.
- ✓ Ça entraîne une **alcalose au niveau respiratoire (car le corps essaye de compenser)** et cette combinaison d'alcalose respiratoire et d'acidose métabolique peut entraîner un coma.
- ✓ Le traitement : augmenter l'élimination urinaire de l'aspirine en provoquant une diurèse alcaline avec apport de bicarbonate.
- ✓ On va provoquer une **élimination accélérée** et plus importante de ces acides en apportant une base alcaline, qui va permettre de se fixer à l'acide et la transformer en forme ionisée et non réabsorbée qui sera plus vite éliminée.
- ✓ *Essayez de bien comprendre avant tout, n'apprenez pas bêtement par cœur svp, si ce n'est pas clair dites le moi et je vous fais un vocal pour vous expliquer* 😊

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

Exemple du surdosage en aspirine

- *Acide acétylsalicylique*
  - *Acide faible d'élimination rénale*
  - *Sous forme non ionisée : réabsorption tubulaire par diffusion passive*
- *Signes d'intoxication*
  - *Bourdonnements d'oreille, céphalées, vertiges*
  - *Alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma*
- *Dosage plasmatique médicament > 200 mg/L (T > 500 mg/L)*
- *Traitement*
  - *Diurèse alcaline provoquée avec apport de bicarbonates*
    - *Acide faible en milieu alcalin : forme ionisée prédominante*
    - *La forme ionisée est non réabsorbée ➔ augmentation de l'élimination*

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)** (=marge thérapeutique)

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 +++)



➔ On se rappelle la fameuse citation de Paracelse : « *tout est poison, rien n'est sans poison, ce qui fait le poison c'est la dose* »)

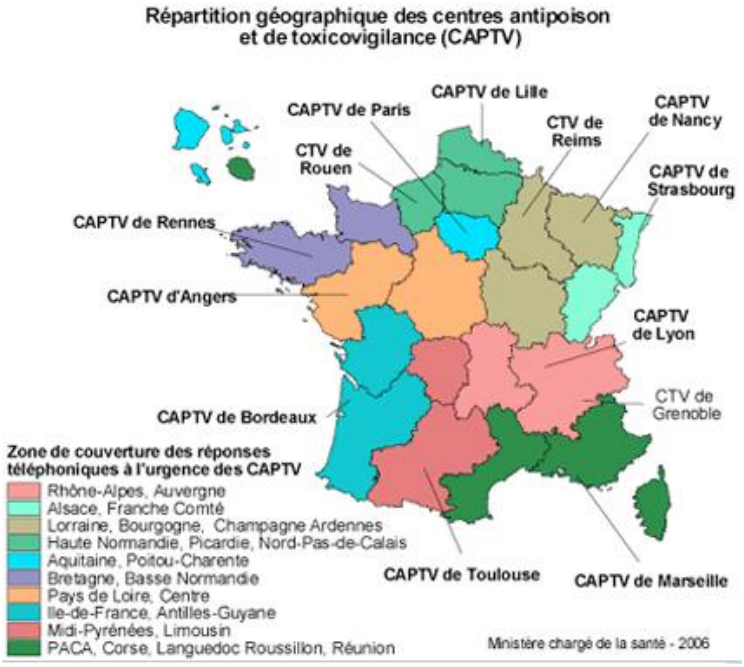
➔ Même l'eau peut être toxique !!

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

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 (*n'apprenez pas les villes c'est à titre indicatif*)
- ✧ 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 **pharmacodépendance** (type de 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 : synonyme : **assuétude**. Désir irrépressible (obsessionnel) de répéter les prises de médicaments pour retrouver les effets liés au produit. Ce besoin **compulsif** rend la dépendance psychique particulièrement **difficile à surmonter**. Ex : fumeurs



Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

- ♥ 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, insomnie, 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 : *bétabloquants, 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.

Souvent on essaye de faire un programme d'arrêt progressif du traitement pour ne pas ne pas subir de dépendance psychique et physique trop forte, ni d'effet repos. Donc on va diminuer très progressivement les posologies sur plusieurs semaines, voire sur plusieurs mois suivant la profondeur de la dépendance...

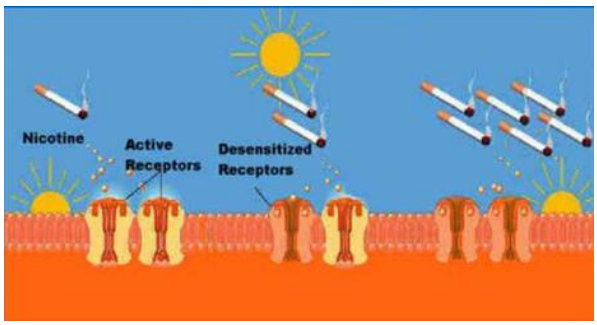
d. Tolérance

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, β2 agonistes, vasoconstricteurs administrés par voie nasale.*
Cela pousse le patient à augmenter les posologies et donc la toxicité car il s'accoutume du médicament.

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

- Neurotransmission
  → Système dopaminergique
- La nicotine de la cigarette se fixe sur les rc nicotiniques et active des rc qui provoque des sensations de bien être
- **Désensibilisation** ou « **DOWN régulation** » des récepteurs avec le temps



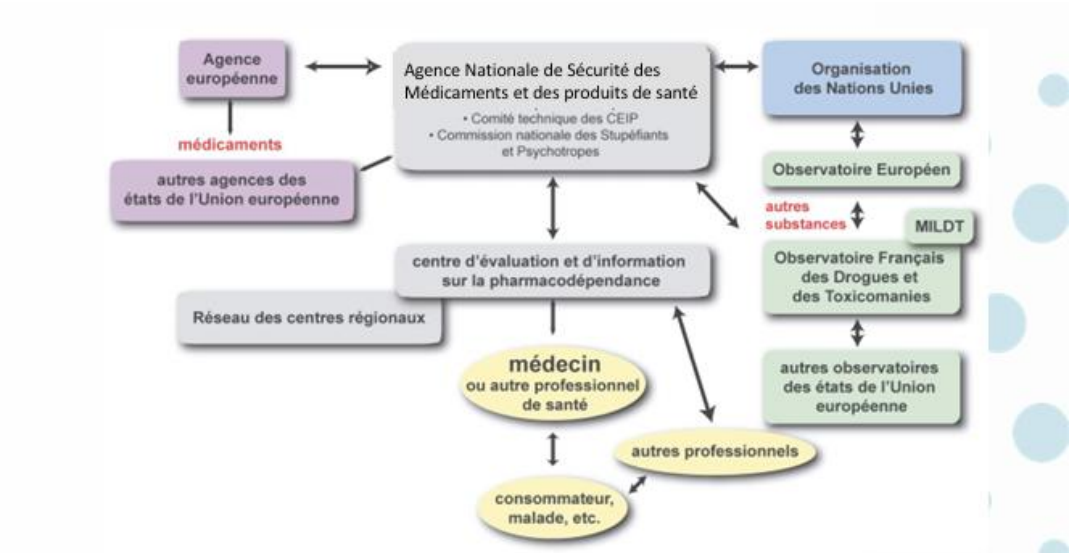
Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

- Systèmes de transduction : on a besoin de plus de cigarette pour stimuler plus de rc car certains ne fonctionnent plus en étant désensibilisés
- Approche préventive
  → Prescription adaptée
  → Limitée dans le temps

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)*



Déclaration des cas d'abus ou de dépendance grave
- Obligatoire pour les médecins, pharmaciens, dentistes, sage femme
- Contact CEIP (téléphone, courrier)

C'est un schéma dans le diapo de la prof, elle le lit 😊

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.

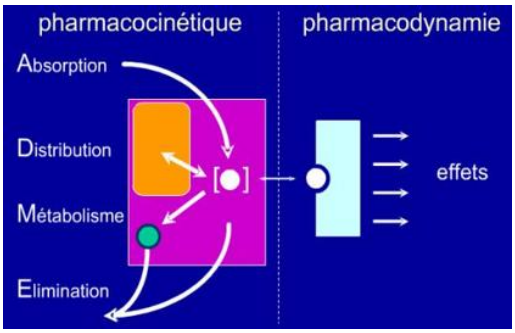


Elles peuvent avoir comme **conséquences potentielles** :

- ✶ Apparition ou aggravation d'un effet indésirable (= surdosage, toxicité)
- ✶ Moindre efficacité des traitements (= sous-dosage)
- ✶ Apparition d'effets inattendus positifs (= synergie : on associe 2 molécules ensemble pour booster l'une par rapport à l'autre)

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) (ADME)
- ♥ 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 ;)



Interactions médicamenteuses

D'ordre pharmacocinétique

Un médicament affecte l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'élimination d'une autre molécule

D'ordre pharmacodynamique

Un médicament modifie l'effet d'une autre molécule sans modification de sa concentration

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

Il y a des situations à risques :

- ✧ **Polymédication** :
  ➔ Nombreuses prescriptions et automédication (pas de supervision par un professionnel de santé)
- ✧ **Sujet âgé** :
  ➔Le sujet âgé possède un organisme plus faible et/ou il est polypathologique.
- ✧ **Médicament avec index thérapeutique étroit (=marge thérapeutique) :**
  ➔ Faible différence entre concentration efficace et concentration toxique : risque accru de se retrouver dans une situation de sous-dosage ou de surdosage (*si vous n'avez pas compris cette notion envoyez moi un message)*

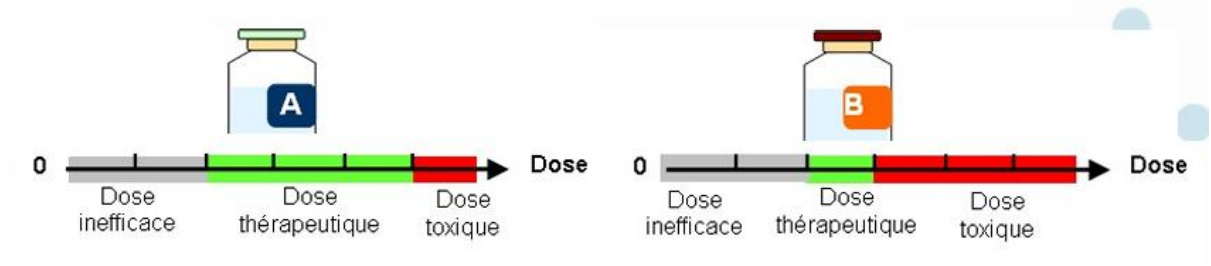
L'index thérapeutique est important ++

Il y a une **limite inférieure** (dite inefficace) 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 entre la dose efficace et la dose toxique.**

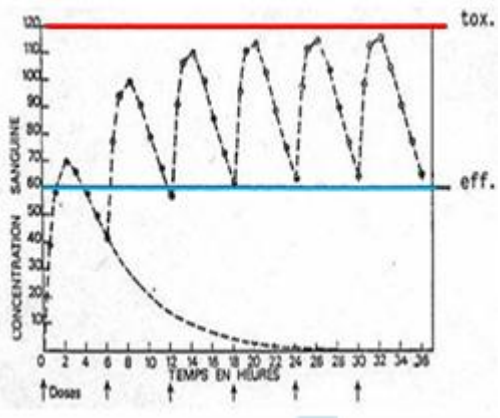


Sur l'illustration on voit bien que pour deux médicaments différents (A et B) on a deux marges thérapeutiques différentes. Ici le médicament A a une marge plutôt large tandis que le B possède une marge thérapeutique plus étroite.

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).

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

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**.

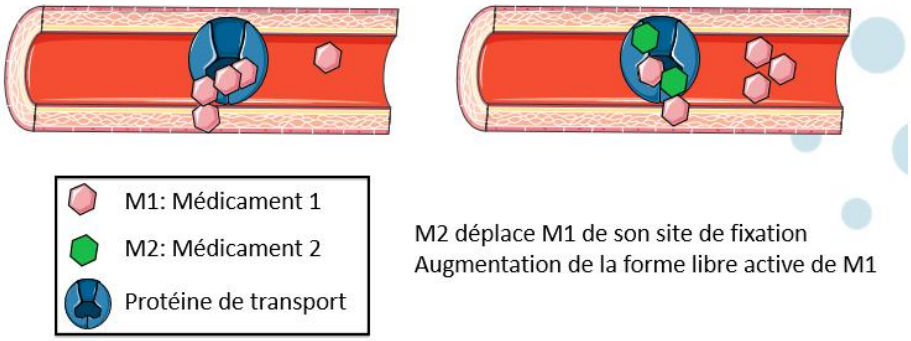
Exemples : anticoagulants, lithium, colchicine, immunosuppresseurs, aminosides, … qui demandent un suivi thérapeutique.

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…).
Normalement vous devez déjà connaître les tableaux qui vont venir, la logique et les notions grâce aux cours de pharmacocinétique et pharmacodynamie !!

A) Interactions pharmacocinétiques

Absorption (estomac)	→ **Réduction de l'absorption** des tétracycline, sulfamides, **calcium** (yaourt, laitage…) Ex : *Anti acide Maalox* : **interaction physico-chimique** → Protecteur gastrique = film qui recouvre la muqueuse gastrique et diminue les douleurs (repas gras, épicés) → Indication : brûlures d'estomac Conséquences : ☆ **Pas d'absorption digestive** ☆ **Diminution de l'absorption des médicaments**, co-administré. Ex : *corticoïde* **Solution** : espacer la prise des médicaments de plus de 2 heures par rapport aux antiacides
Distribution	Elle est rendue possible grâce au déplacement des protéines plasmatiques (trans)porteuses : ☆ Une fois votre médicament absorbé, il est distribué/transporté dans tout l'organisme via le réseau sanguin grâce à des protéines plasmatiques

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

	✫ 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 **même** protéine, le médicament A peut <u>défixer le médicament</u> B qui se trouve alors <u>libre</u> dans la circulation sanguine. Seule la concentration **<u>(fraction) libre</u>** du médicament est **<u>active</u>** donc : ➔ **Augmentation de la fraction libre** active et donc de la concentration plasmatique du médicament : risque de **<u>surdosage</u>** ➔ Facteur important si la fixation protéique est supérieure à 95 % voire 98 % *Ex : Sulfamides hypoglycémiants, AVK déplacés* 
Métabolisme (foie)	**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 : **<u>on parle d'induction enzymatique/ d'inhibition enzymatique</u>** (cytochromes+++) (cf tableau p24) Pour de nombreux médicaments, voici comment se font la plupart des **<u>interactions médicamenteuses</u>** : ✧ Métabolisés par des enzymes hépatiques (substrat) ✧ Interagissent avec des enzymes hépatiques (inducteurs/ inhibiteurs) *À propos des cytochromes P450 (CYP) :* → Enzymes ubiquitaires intervenant dans le métabolisme de substrats endogènes ou exogènes (dont médicaments) → Familles : CYP 450 1-2-3, sous familles : CYP450 1A-2C-2D-3A → **Principaux CYP impliqués** : CYP 450 3A4 ++++ (environ 50% des médicaments), CYP 450 1A2, CYP 450 2C8, CYP 450 2D6

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

Élimination (reins)	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. → Et en attendant on aura une **augmentation** de concentration, et donc un **risque de surdosage**. La modification de l'élimination de science produit peut se faire : ✶ Par compétition *Exemple : au niveau de la sécrétion, tubulaire, AINS et méthotrexate : toxicité, hématologique, diurétique et acide urique : crise de goutte* ✶ Par altération de la fonction rénal *Exemple : AINS*

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** à bien comprendre et connaitre ++ : **l'inhibition et l'induction enzymatique :**

Induction enzymatique (Pharmacocinétique uniquement)	**Inhibition enzymatique (Pharmacocinétique uniquement)**
Augmentation, par une substance, de la vitesse de biotransformation d'un médicament par un processus lié au système des cytochromes P450 → **Augmente** la biotransformation donc **diminution de la concentration plasmatique** → Risque de **sous-dosage** • Médicaments (A NE PAS APPRENDRE PAR CŒUR) : → **Antiépileptiques** : barbituriques (phénobarbital), phénytoïne, carbamazépine → **Antituberculeux** : rifampicine	**Diminution, par une substance, de la vitesse de biotransformation d'un médicament par un processus lié au système des cytochromes P450** → **Diminue** la biotransformation donc **augmentation** de la concentration plasmatique → Risque de **surdosage** • Médicaments (A NE PAS APPRENDRE PAR CŒUR) : → **Antibiotiques macrolides** : érythromycine, clarithromycine… → **Antimycosiques imidazolés** : métronidazole (Daktarin)

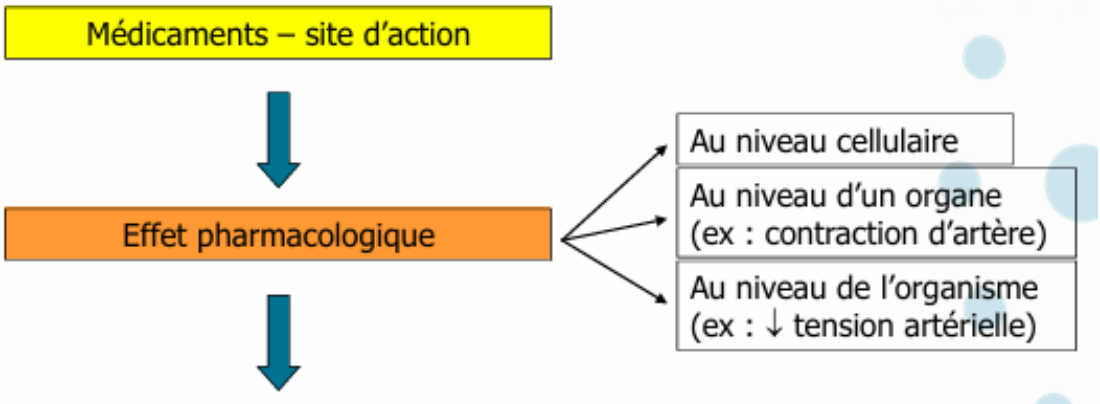
Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

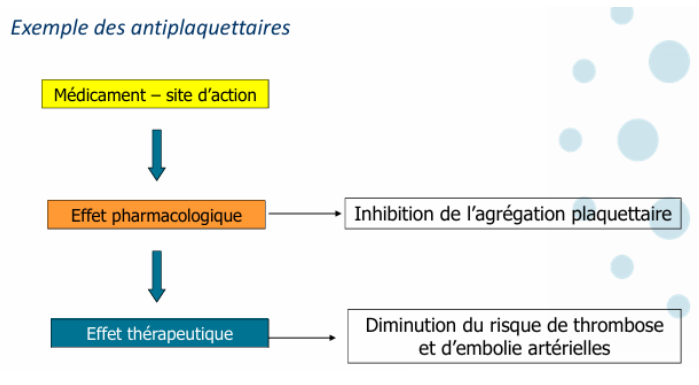
→ **Antirétroviraux** : éfavirenz, névirapine • **Toxiques xénobiotiques** : → Alcool chronique, benzopyrènes (tabac), pesticides • **Millepertuis** (visée sédative / antidépresseur)  Le millepertuis est une tisane que l'on prend notamment dans les périodes hivernales. Si je fais un récap : on en prend en hiver quand on est triste, et ça va ralentir les effets des autres médicaments car cette plante va **augmenter** la biotransformation. C'est à dire à la fin : l'élimination du médicament. Le médicament comme il est accéléré il a moins le temps d'agir et devient vite éliminer donc ne peut plus agir du tout. C'est pour cela qu'on dit qu'il y a une diminution de la concentration plasmatique. *Si j'ai mal expliqué n'hésitez pas à m'envoyer un message* 😊	→ **Antirétroviraux** : indinavir, ritonavir, saquinavir • Aliments : → **Jus ou fruit de pamplemousse** (naringénines…), CYP450 3A4, effet dissipé une semaine après l'absorption, 25 médicaments concernés au moins (*comme les statines, ciclosporine, félodipine*)  → **Orange amère** **Vous allez réussir croyez en vous**

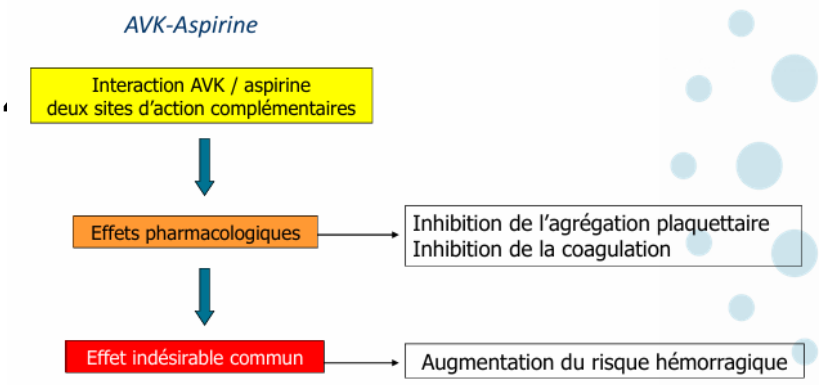
B) Interactions pharmacodynamiques

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 à Anticoagulants + aspirine ou AINS
- ☆ Augmentation de la dangerosité :
- ➔ Digoxine + diurétiques hypokaliémiants
- ☆ Effets contraires :
- ➔ Béta-bloquants + Béta-2-agonistes



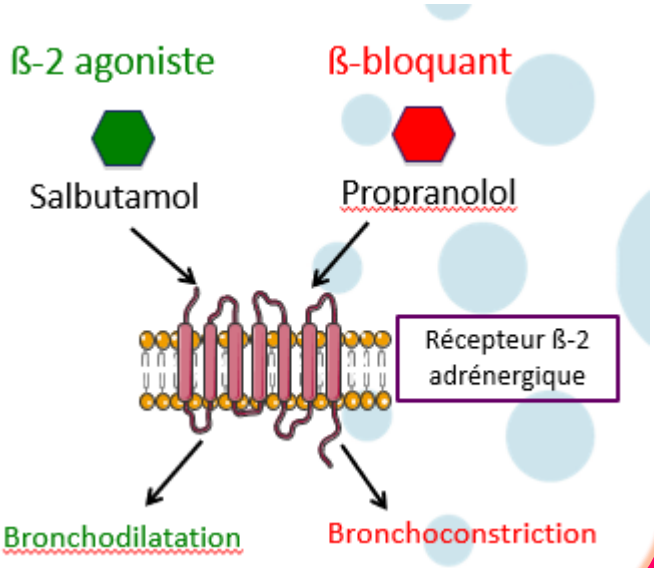




Exemple l'AVK-aspirine : C'est deux médicaments, AVK et aspirine, entraînent des saignements ➔ Malgré qu'ils aient tous les deux une efficacité différente (aspirine = anti-agrégation plaquettaire ; AVK = anticoagulation), ils créent tous les deux un risque de saignement qui est alors augmenté. On a bel 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 mes vieux pour mieux 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'e et diminue.
- ✓ Synergie : ils sont complémentaires (donc ne peuvent pas être sur le même site) et l'effet augmente (ils s'aident).

Et aussi : retenez et faites bien la différence entre les interactions de types pharmacocinétiques et pharmacodynamiques !!

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

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.
Forum si ce n'est pas clair

Encore une fois, il existe de **nombreuses** interactions médicamenteuses qui entraînent beaucoup **d'iatrogénie** *(est-ce que vous comprenez mieux ce mot maintenant ?)*.
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(=*liste*) des interactions médicamenteuses de **l'ANSM,** *Liverpool database, DDI predictor, RCP*
  - → Contacter votre CRPV

Et voilà pour cette partie 2 c'est enfin fini !!! Vous verrez il reste qu'une partie et elle est plus courte.
Je sais combien c'est dur, vous êtes fatigués et le stress du concours approche. Mais ce n'est justement en aucun cas le moment de se démotiver !! Vous en êtes capables. C'est énormément de mental mais je vous assure que ça vaut le coup. Accrochez-vous, je crois en vous.

Place aux dédis♥♥♥

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite

Dédis

- ☆ Dédi une fois de plus à ma mère, je compte la mettre dans chaque fiche si vous n'aviez pas compris
- ☆ Dédi à mes 2 meilleures amies encore une fois mes bb ce sont les meilleures
- ☆ Re dédi à mes meilleurs amis du lycée avec qui je passe de trop bons moments
- ☆ Dédi à mes amis du tut, Lisa, Lilou, Manon, Myriam, Romain, Théo, Abder, Gabin, Axel, Sara, Lylia, Lena, Oriane, Anaïs, Marie, Angelika et les autres bien sur vous êtes de trop belles rencontres
- ☆ Re dédi à mes merveilleuses co-tut qui font un travail d'enfer
- ☆ Dédi à ceux qui disent que mes fiches sont bien ça me fait trop plaisir à chaque fois
- ☆ Dédi à Faustine je t'adore
- ☆ Dédi à mon réveil de p1, j'étais folle j'avais noté « oublie pas pourquoi tu te lèves » MDRRR au moins ça me motivait, essayez si vous voulez être fous comme moi ça marche (pov j'ai le même en p2…)
- ☆ Dédi aux soirées pyjamas/sessions potins ce sont les meilleures soirées
- ☆ Dédi aux fêtes, on revit en p2 restez branchés ce sera votre tour
- ☆ Dédi au s1 car c'est ici que tout commence
- ☆ Dédi à mes fillots les meilleurs
- ☆ Dédi à Victorrrr
- ☆ Dédi à Paul bien évidemment, Daphné, Diane, Sherazad, Anais, Samuel vous allez gérer
- ☆ Dédi à Emma et Romane ♥
- ☆ Dédi aux matchs de basket que Kelliah m'a fait découvrir c'est la frappe
- ☆ Big dédi aux stages, j'adore me faire passer pour une médecin alors que je ne connais rien mdr
- ☆ Dédi à vous comme je vous l'ai dit, vous arrivez dans une période de révision hyper importante et c'est là qu'il ne faut pas lâcher !!! Car c'est là que vous faite des liens, que vous consolidez vos connaissances. Prenez des pauses pour ne pas craquer et dormez bien.

- ✧ Anti dédi à Nolan qui ne respecte pas les ddl
- ✧ Dédi à Paul qui l'a cramé c'était hilarant
- ✧ Anti dédi au karting sous la pluie

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite










RUE
BENOIT BUNICO
CARRIERA
DE L'ARC
LIVE MUSIC
SHAPKO
LIVE MUSIC EVERYNIGHT!
