

Évaluation des médicaments commercialisés partie 2 : iatrogénie

I/ Définitions :

A) La iatrogénie :

Définition : L'iatrogénie (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 / secondaire (diarrhée après prise de médicament ...), si après une chirurgie le patient contracte une infection nosocomiale (infection associée à des soins, en général à l'hôpital) ..., c'est de la iatrogénèse.

• **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 tolérance**

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

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

La France est particulièrement concernée par l'iatrogénie :

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

B) La pharmacovigilance : (rappel)

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 de 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** :

- Echelon **individuel** : traitement le mieux adapté pour un malade donné
- Echelon **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 différent 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, 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

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

(Oui encore un tableaux mais en vrai vous aller vite comprendre et en soit c'est facile a différencier normalement si vous avez des doutes posez des questions !)

Effet indésirable de type A	Effet indésirable de type B
<ul style="list-style-type: none">• Leurs caractéristiques sont :<ul style="list-style-type: none">- <u>Prévisible</u>- Expliqué par les propriétés pharmacologiques connues de la molécule- Lien avec les <u>propriétés pharmacodynamiques fréquent</u>- Incidence élevée / plutôt élevée- Gravité souvent faible à modérée- Souvent <u>Dose-Dépendants</u>- <u>Déisté durant le développement clinique fréquent</u>	<ul style="list-style-type: none">• Leurs caractéristiques sont :<ul style="list-style-type: none">- <u>Imprévisible</u>- <u>Non expliqués</u> par les propriétés pharmacologiques connues d'une molécule- Lien avec les <u>propriétés pharmacodynamiques rare</u>- Incidence faible (rare)- Gravité plutôt sévère- Habituellement <u>non déisté durant le développement clinique</u>

Je vous laisse du blanc désolé je voulais pas que le tableau soit coupé au milieu

Effet indésirable de type A Exemples	Effet indésirable de type B Exemples
<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) - Syndrome de Raynaud aux bêtabloquants : doigts froids, vasoconstriction des artères périphériques notamment au niveau des pieds et des mains, + fréquent chez les jeunes femmes  - Œdème déclive dû à l'amlodipine (inhibiteur calcique/anti hypertenseur) : vasodilation périphérique et donc rétention d'eau au niveau des membres inférieurs  	<ul style="list-style-type: none"> - Eruption 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 au sulfamides) = nécrolyse épidermique : réaction immuno-allergique / d'hypersensibilité retardée, on a des lésions cutanées gravissimes : la peau se décolle comme chez les grand brûlés, ça peut toucher la peau, les muqueuses, les parties internes (muqueuse interne de l'intestin ..), et le pronostic vital est engagé  - Erythème pigmenté fixe : réaction cutanée immuno-allergique qui survient principalement avec certains antibiotiques  → Tache très ronde et très localisée, comme une tache colorée qui survient très rapidement après l'administration d'un médicament auquel on est allergique et qui peut rester très longtemps avant de régresser, voir ne disparaît jamais. - Œdèmes angioneurotiques (angioedèmes bradykiniques) : touche les paupières, le visage, la bouche, les lèvres , peut être dû à l'amoxicilline Sous IEC (inhibiteur d'enzymes 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**.

Il y a aussi les effets indésirables **GRAVE (SERIOUS)** :

Définition : un effet est considéré comme grave si il y a :

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

Il y a les effets indésirables **INNATENDUS (UNEXPECTED)**:

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

- **PAS conformes** à ce qui est décrit dans le RCP,
- **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 la pharmacovigilance.

Ces deux derniers effets (grave et innatendu) sont particulièrement intéressants à **déclarer et à rapporter** car que ce sont eux (leur déclaration) qui contribuent à apporter des infos 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 ++)

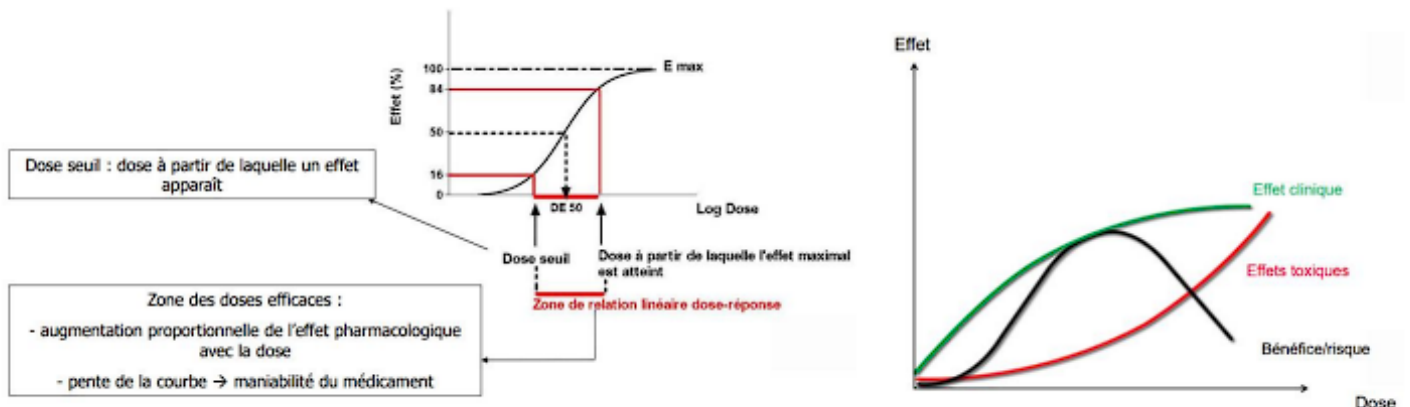
• **Déclaration au CRPV, surtout pour les effets :**

→ Graves

→ Inattendus (non mentionnés dans le RCP)

D) Dosage, réponse dose effet :

Relation dose-effet ou réponse :



- 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 max est atteint

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

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

E) Cause d'effets indésirables :

Le surdosage :

Définition : Le surdosage est l'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 :

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

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

Ex : vous prenez un médicament prescrit à un voisin sans ordonnance pour vous, un médecin prescrit un diurétique pour maigrir

Erreur médicamenteuse :

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

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

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**

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

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...

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

→ l'insuffisance rénale diminue l'élimination du médicament →

Augmentation des concentrations du médicament de l'organisme

→ risque de toxicité

→ du fait du professionnel de santé

→ Surdosage et effets indésirables de type A

Ex : Toxicité des aminosides : Ce sont des antibiotiques par voie injectables, très efficaces pour les infections très sévères, avec un spectre assez restreint → Peuvent provoquer des toxicités dose-dépendantes :

→ Toxicité auditive = perte irréversible de l'audition

→ Toxicité rénale = risque d'interaction médicamenteuse - Toxicités dose cumulée dépendante : augmente avec la concentration de l'aminoside dans la circulation sanguine

- Il faut donc :

→ Ajuster la posologie chez les insuffisant rénaux

→ Contrôler les concentrations sanguines pour vérifier qu'elles n'atteignent pas des valeurs toxiques

L'abus médicamenteux :

Définition : L'**abus médicamenteux** est l'utilisation de médicament **intentionnelle et excessive** avec **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**, ils peuvent néanmoins finir par **habituer leur organisme** à ces médicaments ce qui entraîne une forme de **dépendance**.

Ex : Abus d'anxiolytiques, abus de dérivés opiacés ... On peut voir aussi chez un patient migraineux l'utilisation préventive d'anti migraineux sans avoir de symptômes migraineux → en conséquence leur corps s'habitue aux anti-migraineux et alors s'ils ne prennent plus leur médicament ils risquent de déclencher une migraine (syndrome d'abus d'anti-migraineux)

Autre exemple : Quelqu'un qui prend trop souvent des laxatifs (qui accélère 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) et donc il faudra nécessairement des laxatifs pour garder une vitesse normale de transit.

• Exemples d'effets indésirable graves médicamenteux (**Ils ne sont probablement pas à apprendre mais comprendre qu'ils peuvent atteindre tous les organes et se développer différemment, ils sont très variés**) **ce qui est en gras a déjà été dit à l'oral** :

- Dermatologiques : Éruptions (très diverses), **réactions cutanées**
- Allergies : Choc anaphylactique, œdème de Quincke (**œdèmes du visage, de la bouche**)
- Digestifs : **Nausées, vomissements (chimiothérapie anticancéreuse)**, stomatite, diarrhée, constipation, gastralgies, gastrite, ulcère gastroduodénal, hémorragie digestive, hépatite
- Rénaux : **Insuffisance rénale (aminosides)**, Troubles ioniques
- Urinaire : troubles mictionnels (**rétention urinaire causée par des médicaments avec des effets atropiniques comme certains antidépresseurs notamment tricycliques ou des médicaments prescrits pour l'hypertrophie de la prostate qui donnent aussi sécheresse cutanée, sécheresse du visage et constipation**)
- Neuropsychiatriques : Somnolence, excitation, hallucinations, convulsions, syndrome confusionnel (**traitements à visée neurologique et psychiatrique dose-dépendants**)
- Cardiaques : Tachycardie, bradycardie (béta-bloquants), hypo ou hypertension artérielle
- Métaboliques : Hypoglycémie, **hyperglycémie, hypertriglycérémie, élévation cholestérol** ou TG ... (**en gras tous causés par des corticoïdes à forte dose**)
- Endocriniens : **Troubles des règles (pilule)**, saignements utérins, gynécomastie, impuissance
- Hématologiques : Thrombopénie, neutropénie (**toxicités hématologiques avec les traitements anti-cancéreux dose-dépendants**)
- Tératogènes : Malformation embryo-fœtale etc... (**un peu les AINS, retenir surtout le thalidomide**)

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 du :

- **A une utilisation excessive :**
 - Erreur de prescription, délivrance (**erreur médicamenteuse**)
 - Usage anormal, accidentel ou volontaire par le patient (**mésusage**)
- Mais aussi à **une dose normale mais inappropriée :**
 - Insuffisance rénale (va diminuer l'élimination du médicament)
 - Insuffisance hépatique (moins bonne métabolisation donc concentrations plasmatiques + élevées)
 - Polymorphisme génétique (exemple CYP450 2D6), ne vont pas pouvoir bien métaboliser
 - **Interactions médicamenteuses ++**

Donc, la **dose** en pharmacologie est très importante, car elle est à **la base de la majorité des effets indésirables**. *Répétitions +++.*

En cas de surdosage médicamenteux, des effets toxiques peuvent survenir, et il est parfois nécessaire d'**administrer des antidotes**, notamment pour les médicaments ayant des effets dits "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 (Charbon actif qui absorbe l'excès de médicament dans l'estomac)

Récap :+++.

Toxicologie = Dose supra-thérapeutique (au-delà de la dose d'effet thérapeutique max).

Pharmacologie = Dose thérapeutique

B) Centres antipoison et toxicovigilance (CAPTV):

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

- Réseau **national**
- Dans **13 CHU** en France
- Le nôtre est situé à **Marseille**
- Information sur risques toxiques
 - Professionnels de santé et public,
 - **Tous produits existants**
- Aide par téléphone
 - diagnostic, prise en charge et traitement des intoxications
- Participation active à la toxicovigilance
 - **Surveillance** effets toxiques pour l'homme d'un produit,
 - d'une substance ou d'une pollution,
 - **Actions d'alerte,** prévention, formation et 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 irrésistible 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 : 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.

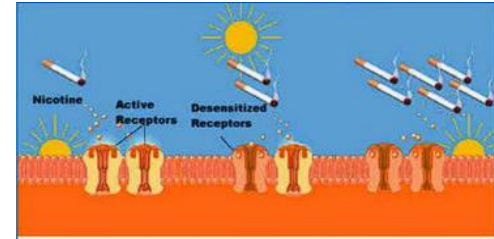
Répétition +++ : La dépendance est à la fois psychique et physique.

D) Tolérance :

La tolérance est **souvent associée à la dépendance**... C'est lorsqu'on prend l'habitude de prendre un médicament ou une substance toxique créant une **diminution des effets d'une dose fixe du produit** au fur et à mesure que se répète son administration

L'organisme se "**désensibilise**" progressivement à la substance.

Ex : Benzodiazépines, dérivés nitrés, $\beta 2$ agonistes, vasoconstricteurs administrés par voie nasale...



→ **Mécanismes complexes** (point de vue pharmacodynamique) :

- Neurotransmission
 - Système dopaminergique
- Désensibilisation ou « up regulation » des récepteurs au fil du temps
- Systèmes de transduction
- 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
- Evaluation sur le 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



III / Interactions médicamenteuse

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, souvent peu cliniquement significatives, sauf concernant 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 avec les cours sur chacun des deux vous connaissez ++

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'as **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**



On voit bien ici pour deux médicaments différents (A et B) deux marges différentes (le médicament A a une marge plutôt large tandis que le B en possède une 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 arriver → 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.

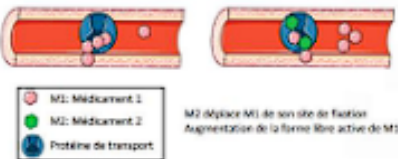
Dans le RCP, il existe des recommandations qui disent au prescripteur quoi faire en cas d'association médicamenteuse (quelles posologies utiliser pour chacun des médicaments...).

Maintenant un horrible tableau de la ronéo je vous avoue ça se présente pas mieux autrement désolé...

Les interactions pharmacocinétique et pharmacodynamiques

Oui encore du blanc mais au moins vous avez un tableau entier

1) Interactions pharmacocinétiques

INTERACTIONS PHARMACO- CINETIQUES	ABSORPTION (estomac)	<ul style="list-style-type: none"> - Réduction de l'absorption de tétracyclines / sulfamides / calcium (yaourts, laitages...) • Antiacides (Maalox) : interaction physico-chimique <ul style="list-style-type: none"> ➔ Protecteur gastrique = film qui recouvre la muqueuse gastrique et diminue les douleurs (repas gras, épicé) ➔ Indication : brûlures d'estomac ➔ Pas d'absorption digestive ➔ Diminution de l'absorption des médicaments coadministrés (exemple : corticoïdes) ➔ Solution : espacer la prise de médicaments de plus de deux heures par rapport aux antiacides
	 DISTRIBUTION	<ul style="list-style-type: none"> - Déplacement des protéines plasmatiques (trans)porteuses : • Une fois que votre médicament est absorbé il est distribué/transporté dans tout l'organisme (via le réseau sanguin) grâce à des protéines plasmatiques • Déplacement médicaments fortement fixés aux protéines plasmatiques et dont la distribution est limitée à ce secteur : si deux médicaments doivent être transporté par la même protéine, le médicament A peut défixer le médicament B qui se retrouve libre dans la circulation sanguine (or seule la concentration libre de médicament est active +++) ➔ Augmentation de la fraction libre active et donc de la concentration plasmatique du médicament : risque de surdosage ➔ Facteur important si la fixation protéique > 95% voire 98% - Sulfamides hypoglycémifiants, AVK déplacés
	METABOLISME (foie)	<ul style="list-style-type: none"> • Compétition au niveau de la métabolisation, c'est à dire qu'il peut y avoir une interférence au niveau des enzymes qui prennent en charge les médicaments, qui vont les métaboliser : on parle d'induction enzymatique/ d'inhibition enzymatique (cytochromes ++) • Nombreux médicaments : là où on se font la plupart de interactions médicamenteuses <ul style="list-style-type: none"> ➔ métabolisés par enzymes hépatiques (substrat) ➔ interagissent avec enzymes hépatiques (inducteur, inhibiteur) • Cytochromes P450 (CYP) <ul style="list-style-type: none"> ➔ 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

		<p>→ Principaux CYP impliqués : CYP 450 3A4 +++ (environ 50% des médicaments), CYP 450 1A2, CYP 450 2C8, CYP 450 2D6</p>
	ELIMINATION (reins)	<p>- Il peut y avoir une compétition d'élimination : on a des sites de fixation (comme des petits canaux) au niveau du rein qui permettent aux médicaments d'être évacués dans l'urine. Ces petits canaux c'est comme une porte : quand vous rentrez dans un supermarché, il y a des portes coulissantes, vous ne pouvez rentrer qu'à 1 ou 2, si vous êtes 4 ou 5 vous allez devoir attendre votre tour. 2 médicaments vont rentrer en compétition et ne pourront pas sortir en même temps, il va falloir qu'ils attendent leur tour, et en attendant on aura une augmentation des concentrations et un risque de surdosage</p> <p>- Modification l'élimination de certains produits</p> <p>→ Par compétition</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Exemple : au niveau de la sécrétion tubulaire, AINS et méthotrexate : toxicité hématologique, Diurétiques et acide urique : crise de goutte <p>→ Par altération de la fonction rénale</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Exemple : AINS

Interaction médicamenteuse 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 connaitre ++** :

L'inhibition et l'induction enzymatique :

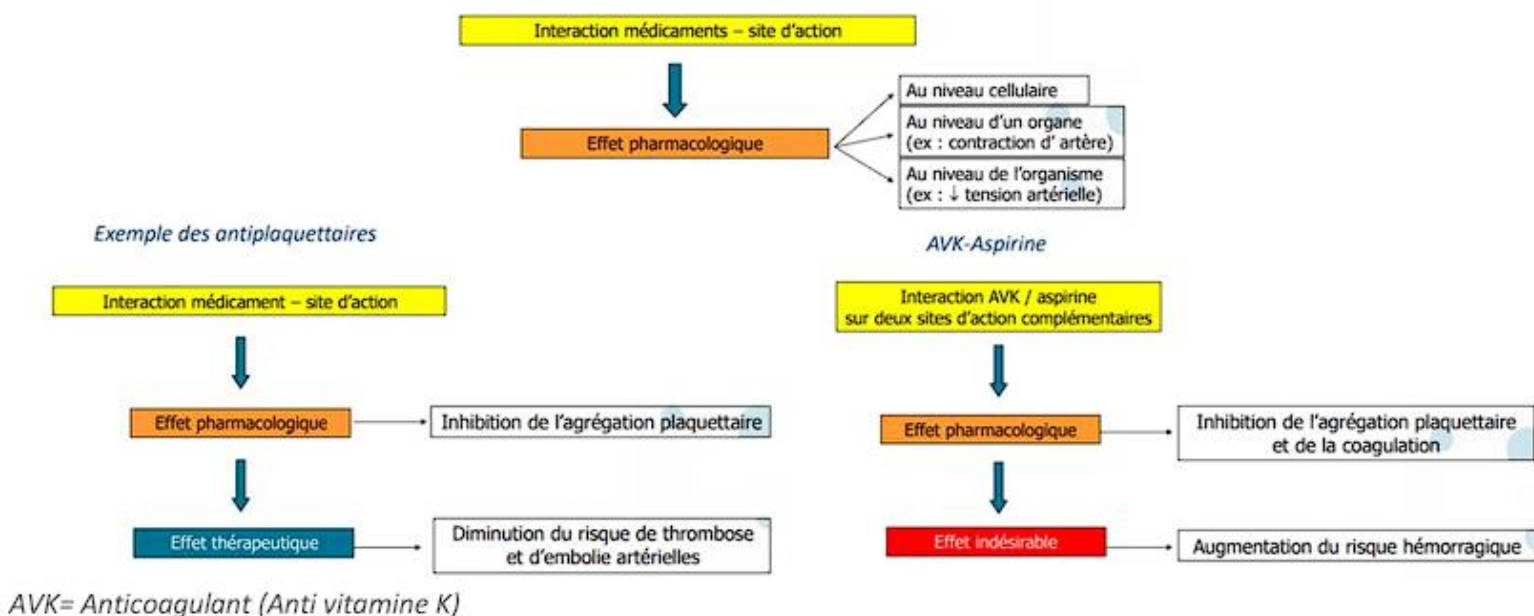
Induction enzymatique (Pharmacocinétique uniquement)	Inhibition enzymatique (Pharmacocinétique uniquement)
<p>Augmentation, par une substance, de la vitesse de biotransformation d'un médicament par un processus lié au système des <u>cytochromes P450</u></p> <p>→ Augmente la biotransformation donc diminution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

Induction enzymatique (Pharmacocinétique uniquement)	Inhibition enzymatique (Pharmacocinétique uniquement)
-Médicaments : → Antiépileptiques : barbituriques (phénobarbital), phénytoïne, carbamazépine → Antituberculeux : Rifampicine → Antirétroviraux : efavirenz, nevirapine - Toxiques xénobiotiques → alcool chronique, benzopyrènes (tabac), pesticides - Millepertuis (visé sédatif/ antidépresseur)	Médicaments : → Antibiotiques macrolides : Érythromycine, clarithromycine ... → Antimycosiques imidazolés : Métronidazole (Daktarin) → 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 → Orange amère

2) Interactions pharmacodynamiques

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

- **Potentialisation des effets** :
 - Alcool + benzodiazépines
 - Anticoagulants + aspirine ou AINS
- **Augmentation de la dangerosité** :
 - Digoxine + diurétiques hypokaliémisants
- **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) il crée tous les 2 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 (*qu'interaction pharmacodynamique*) : Lorsque deux médicaments se fixent sur des sites de fixation similaires :

- L'effet des deux médicaments est opposé.
- **Diminution de l'efficacité**

Synergie (*qu'interaction pharmacodynamique*) : 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.**

Vraiment essayez de comprendre ces 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)

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

- **Limitier les prescriptions au STRICT NECESSSAIRE ++**

- **En cas de doute :**

- Sites de référence

- Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM

Et voilà fiche MAJ (bien que y'ai que de ridicules changements), encore une fois si questions, problèmes ou autres → **discord ou forum** je suis là pour ça n'hésitez vraiment pas c'est de votre année qu'on parle c'est hyper important donc si y'a un souci dit le moi !

DEDICACCESS ENCORE :

Dédis toujours et encore à Mathis et oui il sera dans TOUTE mes fiches

De même pour Emma qui casse déjà tout cette année et qui va continuer

Dédis à mon père désolé d'avoir perdu ton collier

Dédis aux ronéos vues que j'ai pas moyen d'être à vos cours moi non plus

Dédis à la corpo et au randonneurs promeneurs marseillais

Dédis à Bastien et a Flo

Dédis à la chimie orga de pharmacie

Et PAS dédis à l'Hémato / Immuno / Microbio

Dédis à mes co tut de pharmacostar et de physio qui me supportent malgré tout

Dédis à ma famille et a mon frère cette fois un grand homme

Dédis à mon potager qui me permet de manger bien et moins cher

Et comme d'hab dédis à vous on garde la motivation et on n'abandonne jamais c'est le seul moyen de réussir