

Les effets secondaires des médicaments

Pathologies induites
Leur prévention
La pharmacovigilance
Les interactions médicamenteuses
Les populations à risque

Effets secondaires: les pathologies induites

- Tout acte médical est porteur d'un risque (de l'examen invasif à l'annonce d'un diagnostic)
- Le médicament autant que les autres sinon plus: rapport bénéfice / risque
- Le rôle du médecin est de limiter ou d'éviter ces risques: parfois difficile: marge étroite, pas d'alternative

Evènements indésirables graves –DREES – 8754 pts et 450 EIG- 195 préalables, 225 secondaires –Juin 2004

- 3 à 5% des séjours hospitaliers sont liés à des EIG dus à des soins**
- Dans 48% des cas il s'agit d'un acte invasif (chir, endosc...)**
- Dans 48% des cas liés à un produit de santé (38% des cas à un médicament-2% des hospitalisations)**
- Dans un cas sur deux ils auraient pu être évités (# 100 000 séjours évitables par an!)**

Principaux effets indésirables

Effet nocebo

Effet toxique

Effet idiosyncrasique

Effet immunoallergique

Effet selon le terrain

Effet nocebo

- Réponse indépendante de la nature physique ou chimique de la substance: Effet placebo « nocif »
Ex.: somnolence - Peut influencer l'observance des traitements
- il s'agira soit d'un événement intercurrent, tout à fait indépendant de la situation, soit d'un événement qui survient du fait de l'interaction entre le malade et le médecin, effet psychogène.
- C'est pourquoi chaque fois qu'un effet (non désiré ou désiré) est observé après la prise de médicaments par un individu, on ne sait pas si on observe un effet lié à la molécule active ou un effet placebo / nocebo. C'est de là que découle la nécessité d'essais comparatifs, portant sur des nombres suffisants de sujets.

Effet toxique

- Lié à la dose et/ou à la durée (et qui surviendrait chez tous les malades si on augmentait suffisamment la dose)
- Certains effets indésirables ne sont qu'une exagération de l'effet recherché: hypoglycémie, accidents hémorragiques
- D'autres sont indirectement liés à l'effet recherché par la présence de sites d'action semblables à celui qu'on vise et d'une sélectivité imparfaite des molécules existantes : alpha bloquant du sphincter et PA...
- D'autres effets sont la manifestation d'un effet dissocié de l'effet recherché ; si cette propriété induit un effet gênant, le médicament n'aura l'AMM que si sa fréquence et sa gravité sont acceptables, compte tenu du bénéfice apporté: fréquence faible ou à des doses supra thérapeutiques
- Si les doses à risque sont très proche des doses thérapeutiques il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique étroite.

Effet immuno-allergique

- Survenant après une sensibilisation de plusieurs jours, ou lors d'un contact renouvelé, en rapport avec une immunisation contre la substance étrangère ou contre une molécule sur laquelle s'est fixé le médicament.
- Ces réactions immunitaires ne peuvent être prévues par l'expérimentation animale, ni chez quels sujets elles surviendront, ni quand.
- Leurs manifestations sont souvent cutanéomuqueuses (urticaire, angioœdème, éruptions variées), bronchiques ou vasculaires (hypotension, choc), hépatiques, rénales, hématologiques (destruction des éléments du sang), ou générales (fièvre, maladie sérique, etc...).
- La seule prévention passe par l'interrogatoire sur le passé médicamenteux.

Effet idiosyncrasique

- **Manifestation qui ne survient que chez des sujets présentant une particularité, qui s'avère essentiellement génétique,**
- **Chez ces sujets particuliers, il s'agit en général d'effets dose- dépendants.**

Effet en fonction du contexte

- La *gravité* d'un effet indésirable est variable : mineure (rougeur cutanée, un discret ralentissement cardiaque), à très grave (décollement cutané, aplasie médullaire, cécité ou surdité irréversibles, malformations, cancer ou même décès).
- Elle dépend pour une bonne part du sujet et de l'environnement (infections nosocomiales et risque chez l'immunodéprimé). Une confusion mentale chez un sujet âgé peut se traduire par une chute...)
- Il existe des formes plus ou moins *sévères* de chaque effet indésirable ; exemple : une neutropénie peut être mineure (entre 3000-1500 neutrophiles) ou sévère (moins de 500)
- La fréquence d'un effet indésirable n'a de sens qu'associée à sa gravité (échelle de l'OMS, autres échelles...)

Prévention des effets indésirables

Le choix du traitement

Le choix de la dose

**La détection précoce des effets
indésirables**

Les modalités de l'arrêt du traitement

Le suivi ou l'observance du traitement

Le choix du traitement

- Le médicament n'est qu'un des outils thérapeutiques et, il y a souvent plusieurs possibilités parmi lesquelles il faut faire un choix.
- Un des éléments du choix est l'efficacité optimale, l'autre la sécurité.
- Si la pathologie n'est ni grave ni trop évolutive, on peut choisir un traitement dont l'efficacité est modérée, et la sécurité très bonne. À l'inverse, s'il existe un risque vital, on peut choisir un médicament très efficace même s'il présente des risques importants.
- Pour un malade donné, selon ses *caractéristiques particulières*, certains risques peuvent être considérés comme acceptables : médicament tératogène chez l'homme, certains sujets peuvent considérer les nausées comme mineure, d'autres comme inacceptable... Discuter avec le patient s'impose.
- La connaissance d'*antécédent allergique* à certains médicaments, ou d'une réaction *indésirable d'autre mécanisme* peut-être un élément du choix
- Importance d'un interrogatoire soigneux pour éviter les erreurs par défaut ou par excès

Le choix de la dose

La première dose

- L'effet de première dose peut être beaucoup plus important que les effets après répétition: les contre régulations ne sont pas encore en place.
- Ainsi certains médicaments anti-hypertenseurs doivent être utilisés, en particulier chez les personnes âgées à dose progressivement croissantes. De même pour certains psychotropes.
- Cette stratégie devra être utilisée quand c'est possible. Lorsque l'effet recherché doit être obtenu rapidement, ou quand l'utilisation de doses faibles est inacceptable, ce n'est pas applicable. (ex des antibiotiques, et du traitement de la syphilis et de la typhoïde)

La dose habituelle

- Il existe pour la plupart des médicaments des doses moyennes à utiliser dans chaque indication et testées dans des essais cliniques.
- Dans certains cas, cette dose doit être adaptée en fonction de l'âge, du poids du sujet, et de la qualité de ses fonctions d'élimination hépatique et rénale.
- Lorsque plusieurs traitements sont pris simultanément, il des interactions (souvent prévisibles) peuvent amener un surdosage relatif de l'un d'eux.

La détection précoce des effets indésirables

- Beaucoup d'effets indésirables médicamenteux s'aggravent si le traitement n'est pas interrompu (neutropénie-agranulocytose-aplasie / atteinte rénale fonctionnelle-irréversible/ pétéchies-hémorragie cérébroméningée).
- Il est important que le médecin prescrive les examens utiles à cette détection, que le malade informé les fasse, que les résultats soient lus et interprétés.

- **Observation :**

Dans une classe donnée de médicaments, le dernier présente toujours ou presque, lors des essais cliniques avant la mise sur le marché, les effets indésirables des précédents, mais moins graves. La surveillance a-t-elle été similaire, le traitement a-t'il été arrêté dès les premiers effets indésirables, est il réellement moins toxique?

Les modalités de l'arrêt du traitement

- Pour de nombreux médicaments, dont l'introduction dans l'organisme suscite la mise en place de contre régulations, l'arrêt brutal de l'exposition démasque parfois la présence de ces contre régulations, qui peuvent persister après l'arrêt du traitement
- Certains anxiolytiques et antiépileptiques mettent en route des régulations au niveau de certains récepteurs ; à l'arrêt brutal du traitement risque de crises convulsives. L'arrêt des anti-hypertenseurs peut se manifester par l'apparition de poussées hypertensives. L'arrêt des anticoagulants et rebond d'hypercoagulabilité.

Le suivi ou l'observance du traitement

- Personne ne prend les médicaments qu'on lui prescrit exactement comme c'est écrit sur la prescription: contrôler l'observance du traitement
- Ce contrôle de l'observance peut être important pour démasquer des effets indésirables
- Il est démontré que la bonne observance du traitement immunosuppresseur s'accompagne d'un moindre risque de rejet de greffe. Ceci implique que la prise doit être quasi obsessionnelle L'arrêt brutal (oubli de fin de semaine, de voyage etc.) d'un traitement bêta-bloqueur fait courir un risque de crise hypertensive, ou d'infarctus chez des sujets prédisposés.
- Rôle majeur de l'explication au patient par le prescripteur

Prescrire ce que l'on connaît et savoir où se renseigner

Limites des connaissances dans le domaine du risque
La pharmacovigilance
Le repérage et le diagnostic d'un effet indésirable,
L'imputabilité

Limites des connaissances dans le domaine du risque

- Lorsqu'il est mis sur le marché, un médicament aura été administré à quelques centaines à milliers de malades pendant une durée limitée, à doses relativement constantes sous une surveillance attentive.
- Parmi ces patients, on trouvera des hommes, des femmes, généralement sous contraception, pas d'enfants, rarement des sujets âgés, assez peu de patients avec poly pathologies ou poly médicamentés.
- Dans les mois et années qui suivent la commercialisation d'une nouvelle molécule, on découvre des effets secondaires importants par exemple, qu'elle aggrave le glaucome, qu'elle induit des impuissances ou une anorgasmie, que chez certains sujets génétiquement prédisposés, elle induit des anémies hémolytiques, etc.

Limites des connaissances dans le domaine du risque (2)

- A l'AMM, on estime qu'on connaît les risques dont la fréquence dépasse environ 1 % en population générale.
- Après mise sur le marché, on détecte encore des risques médicamenteux ayant une fréquence de 1 % ou plus, dans certains sous-groupe particuliers, ou des risques de fréquence moindre, en population générale.
- On est loin de connaître la fréquence attendue d'un risque pour une population précise quelconque (p.ex les femmes de plus de soixante ans qui prennent une hormonothérapie, les jeunes sportifs qui absorbent de grandes quantités de caféine ou les hommes hypertendus).
- En terme décisionnel, l'estimation d'un risque dépend de sa fréquence, mais aussi de l'estimation du bénéfice qu'on en attend ; certains trouveront inacceptable de prendre un médicaments qui peut induire de l'acné. Ou un médicament qui ralentit le fonctionnement intellectuel.
Peu de gens accepteraient de prendre au long cours un médicament psychotrope qui présente des risques à long terme cardio-vasculaires et cancérigènes, induisant une mortalité globale supérieure à 10 % ; (Tabac, mais non remboursé...)

La pharmacovigilance

Qu'est ce qu'un effet indésirable

- **Définition: toute manifestation non désirée, associée dans la temps à l'usage d'un médicament**
- **Manifestation non désirée:**
 - **Signe physique**
 - **Symptôme**
 - **Anomalie paraclinique (laboratoire, ECG, radiologique...)**
 - **Association de signes, symptômes et anomalies paracliniques**

Effet secondaire sévère

- **Définition réglementaire:**
 - **Tout effet secondaire à un médicament survenant à n'importe quelle dose qui entraîne un des problèmes suivants:**
 - **Décès, un effet secondaire menaçant la vie, l'hospitalisation du patient ou la prolongation de l'hospitalisation, la persistance ou une incapacité/difficulté significative, ou une anomalie congénitale /un défaut à la naissance**

Facteurs de risque à évaluer

- *Liés au patient:*

1. Age
2. Sexe
3. Origine ethnique
4. Susceptibilité génétique
5. Maladie ciblée
6. comorbidités

- *Liés au médicament:*

2. dose
3. concentration plasmatique
4. durée du traitement
5. médicaments associés

Lien de causalité

- ***Situation:*** un effet indésirable est observé une ou plusieurs fois en rapport avec l'utilisation d'un médicament en développement
- ***Question:*** cette constatation peut être considérée comme liée en général à l'usage du médicament?
 - C'est une question qui requiert une approche de population
 - Et pas une question clinique sur la responsabilité du médicament dans chaque cas observé

Evaluation de l'imputabilité – approche populationnelle

- La relation entre un médicament et un effet indésirable est par essence comparative
- La fréquence d'un évènement rare doit être proche de zéro au cours du développement d'un nouveau médicament
- Des évènements fréquents exigent la comparaison du risque dans le groupe traités par rapport à un groupe contrôle.

Evaluation des évènements rares

- **Exemples d'évènements rares:**
 - Aplasie médullaire, hépatite fulminante, rhabdomyolyse, manifestations cutanées graves
- **La fréquence estimée d'un évènement rare dans un essai clinique est zéro**
- **L'observation d'évènements rares non attendus est un signal qui évoque le lien de causalité avec le médicament**
- **L'absence de ces caractères est généralement rassurant**
- **Un essai portant sur 3000 patients ne peut détecter que des risques $>1/1000$**

Evaluation d'effets indésirables fréquents

- **Certains évènements indésirables sont fréquents et attendus durant le développement d'un médicament**
- **P. ex. fièvre, toux, céphalées, vomissements...**
- **Quand ces manifestations surviennent, des données comparatives sont nécessaires pour affirmer si le risque est augmenté en relation exclusive avec le médicament à l'étude**

Quels types de données comparatives sont utiles

- Etudes contrôlées avec placebo**
- Etudes contrôlés actives**
- Autres groupes avec autres doses**
- Contrôles historiques sur des populations voisines**
- Contrôles historiques sur des populations non sélectionnées de la littérature**

Autres informations pertinentes pour l'imputabilité

- Considérer en plus du risque relatif associé au médicament si:
 - La molécule est un membre d'une classe connue pour entraîner l'EI
 - Des EI équivalents ont été observés avec le médicament chez l'animal
 - Des effets biologiques sont observés témoignant de différentes atteintes de l'organe considéré (ie transaminases...)

Pharmacovigilance

<http://www.pharmacovigilance.org>

Définition : La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain mentionnés à l'article L. 511-1, des produits mentionnés à l'article L. 658-11 et des médicaments et produits contraceptifs

Elle comporte : le signalement des effets indésirables mentionnés à l'article R. 5144-1 et le recueil des informations les concernant , l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention, la réalisation de toutes études et travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et produits mentionnés à l'article R. 5144-1
".
.

EudraVigilance

The European data-processing network and management system, has been launched in December 2001. It has been developed according to internationally agreed standards. As result, the European Medicines Agency (EMA) managed to implement successfully the electronic data exchange of Individual Case Safety Reports (ICSRs) of marketed medicinal products.

L'imputabilité

- Lorsqu'un effet indésirable se produit, il peut s'agir d'une coïncidence entre un événement médical intercurrent, - ou pas par hasard (effets placebo) -, ou d'une manifestation liée à la présence du médicament.
- La réflexion sur le rôle causal (l'imputabilité) du médicament se construit autour d'éléments chronologiques et de l'analyse de l'ensemble des causes possibles et de leur probabilité
- Dans un second temps, on prend en compte la probabilité a priori qu'un tel événement survienne en cas d'exposition à ce médicament, probabilité qu'on estime à partir des études antérieures, c'est-à-dire à partir de la bibliographie.
- L'*analyse chronologique* consiste à s'assurer que les premiers signes de la pathologie observée sont survenus après le début du traitement. Puis à observer si la régression survient de façon parallèle à l'arrêt, argument non définitif en faveur d'une relation de causalité
- Ainsi, devant tout événement médical qu'on soupçonne d'être un effet indésirable médicamenteux, si on veut faire la preuve du rôle du médicament, il faudra faire la preuve que *la majorité des autres causes possibles est écartée*.

Imputabilité: classification en France

- Absence de iatrogénie
- Iatrogénie possible mais douteuse (I1)
- Iatrogénie plausible (I2)
- Iatrogénie vraisemblable (I3)
- Iatrogénie très vraisemblable (I4)

Effets graves les plus fréquemment observés

Les effets qui amènent le plus souvent à l'hôpital (les seuls pour lesquels on a des chiffres récents français) sont :

- les hémorragies sous anticoagulants - effet stable et surveillance correcte difficile, variabilité individuelle importante, et interactions nombreuses.
- Les atteintes digestives (souvent hémorragiques) liées aux AINS. Une bonne partie évitables mais traitements « à vie » chez des sujets âgés (efficaces sur les douleurs lors des poussées d'arthrose mais non démontré qu'ils soient utiles entre ces poussées, ou plus utile que des antalgiques ayant moins de risques...
- Les atteintes cardiovasculaires (digitalodiurétiques)
- Les événements neuropsychiques



Erythematous maculopapular eruption due to penicillin:
rashes of this kind are by far the most common
reactions to drugs



Erythema multiforme due to sulphonamide treatment, showing characteristic target-like lesions



Fixed drug eruption, so called because the lesion recurs at the same site after each administration—in this case, due to barbiturates



ey
s

Exfoliative dermatitis—a severe complication in this case due to co-trimoxazole

Interactions médicamenteuses

quelques associations
formellement contre-indiquées



Une association formellement contre-indiquée correspond à une contre-indication absolue pouvant entraîner selon le cas, un risque mortel, un effet cliniquement très grave ou des séquelles.

- Les interactions relèvent de deux mécanismes principaux :
 - **mécanisme pharmacodynamique** : la réponse à un médicament est modifiée lorsqu'on l'associe à un second médicament, au niveau des récepteurs, des systèmes effecteurs ou des fonctions physiologiques, sans modification des concentrations plasmatiques du premier médicament,
 - **mécanisme pharmacocinétique** : l'interaction survient au niveau de l'absorption, des protéines, du foie ou du rein. Les concentrations plasmatiques d'un premier médicament peuvent être modifiées lorsqu'on l'associe à un second médicament.
- Plusieurs mécanismes peuvent être mis en jeu lors d'une interaction clinique.
- Il n'y a aucune étude pharmacocinétique sur l'association de plus de deux médicaments.

Les interactions pharmacodynamiques

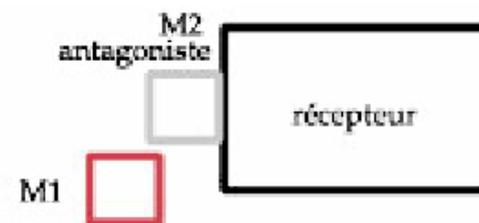
Antagonisme

L'effet des deux médicaments, M1 et M2, est opposé.

- Mécanisme



La fixation de M1 sur le récepteur entraîne la libération du neuromédiateur



M1 ne pouvant plus se fixer sur le récepteur, occupé par M2, il n'y a plus libération de neuromédiateur

- Exemple

médicaments	risque
L-Dopa + certains antiémétiques (métoclopramide, métopimazine)	aggravation des signes parkinsoniens, en particulier akinésie et hypertonie

Synergie

L'effet des deux médicaments est potentialisé

- Mécanisme



- Exemples

médicaments	risque
fibrate + fibrate	rhabdomyolyse
ergotamine, dihydroergotamine, méthysergide + triptans	hypertension artérielle, vasoconstriction (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral)
IMAO + tramadol	syndrome sérotoninergique (agitation, confusion, coma, myoclonies, hyperréflexie, rigidité, hypo- ou hypertension, tachycardie, hyperthermie, etc.) potentiellement mortel
tétracyclines + rétinoïdes (isotrétinoïne, étrétinate)	hypertension intra-crânienne

Les interactions pharmacocinétiques

Absorption

Protéines

Aucune interaction formellement contre-indiquée ne relève de ce mécanisme

- Mécanisme

Les protéines, plasmatiques ou tissulaires, sont impliquées dans le transport et la diffusion de certains médicaments. Certains médicaments, fortement fixés sur les protéines peuvent être déplacés de leur site de fixation par un médicament M2, ce qui entraîne un risque de surdosage.



M2 déplace M1 de son site de fixation, entraînant une augmentation considérable de la forme libre

- Exemples

médicaments	risque
anticoagulants oraux + aspirine ($\geq 3g/j^*$)	hémorragie
anticoagulants oraux + miconazole	hémorragie

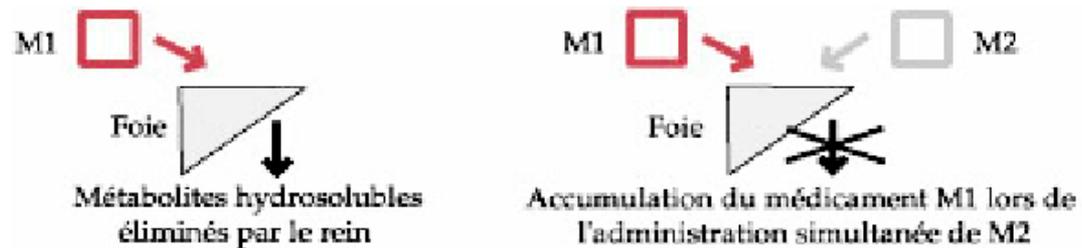
* association déconseillée à posologie inférieure

Foie

Les inhibiteurs enzymatiques

- Mécanisme

Un médicament inhibiteur enzymatique M2 peut diminuer le métabolisme hépatique d'un médicament M1, entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de M1, réalisant ainsi un surdosage.



- Exemples

médicaments	risque
alcaloïdes de l'ergot de seigle (dihydroergotamine, ergotamine) + macrolides (tous sauf spiramycine)	ergotisme, nécrose des extrémités
cisapride + antifongiques azolés (fluconazole, itraconazole, kétoconazole, miconazole)	troubles du rythme ventriculaire, en particulier torsade de pointes
cisapride + macrolides (tous sauf spiramycine per os)	
atorvastatine, simvastatine + antifongiques azolés (itraconazole, kétoconazole)	rhabdomyolyse
anticoagulants oraux + miconazole	hémorragie
sulfamides hypoglycémisants + miconazole	hypoglycémie

Foie suite

Les inducteurs enzymatiques

- Mécanisme

Un médicament inducteur enzymatique M2 peut augmenter le métabolisme hépatique d'un médicament M1, entraînant une baisse des concentrations plasmatiques de M1, aboutissant à une inefficacité. Si l'inducteur est arrêté sans adaptation de la posologie de M1, on aboutit en quelques jours à un surdosage.

- Exemples

médicaments	risque
anticoagulants oraux + millepertuis (pas d'AMM)	inefficacité du traitement anticoagulant
antiprotéases + rifampicine	inefficacité des antiprotéases

- Tableau récapitulatif inducteurs/inhibiteurs enzymatiques

Certains médicaments de la colonne de gauche peuvent avoir leur métabolisme hépatique ralenti par certains inhibiteurs enzymatiques ou accéléré par les inducteurs enzymatiques (à vérifier avant prescription).

principe actif	inhibiteurs	inducteurs
<ul style="list-style-type: none"> - alcaloïdes ergot seigle - antiarythmiques : amiodarone (Cordarone®), disopyramide (Rythmodan®, etc.), flécainide (Flécaïne®), propafénone (Rythmol®) - anticoagulants oraux - benzodiazépines et apparentés : midazolam (Hypnovel®), triazolam (Halcion®), zolpidem (Stilnox®) - cisapride (Prépulsid®) - ifosfamide (Holoxan®) - immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus - neuroleptiques : clozapine (Léponex®), pimozide (Orap®), thioridazine (Melleril®) - opiacés : alfentanil, fentanyl, méthadone - phénytoïne - sildénafil (Viagra®) - statines : atorvastatine (Tahor®), simvastatine (Zocor®) - théophylline 	<ul style="list-style-type: none"> - antiarythmiques : amiodarone (Cordarone®), quinidine (Quinimax®) - antifongiques : fluconazole (Triflucan®), itraconazole (Sporanox®), kétoconazole (Nizoral®), miconazole (Daktarin®) - antiprotéases : amprénavir (Agenérase®), indinavir (Crixivan®), nelfinavir (Viracept®), ritonavir (Norvir®, Kalétra®) - énoxacine (Enoxor®) - inhibiteurs calciques : diltiazem (Tildiem®), vérapamil (Isoptine®) - IRS : fluoxétine (Prozac®), fluvoxamine (Floxyfral®), paroxétine (Deroxat®) - macrolides : clarithromycine (Zeclar®), érythromycine, josamycine (Josacine®), etc. - autres : jus pamplemousse 	<ul style="list-style-type: none"> - anticonvulsivants : carbamazépine (Tégretol®), phénobarbital (Gardenal®), phénytoïne (Di-Hydan®) - antifongique : griséofulvine (Griséfuline®) - antirétroviraux : éfavirenz (Sustiva®), névirapine (Viramune®) - rifamycines : rifabutine (Ansatispine®), rifampicine (Rifadine®, etc.) - autres : alcool (consommation excessive chronique), tabac, millepertuis

Rein

- Mécanisme

L'élimination rénale d'un médicament M1 peut être modifiée par un médicament M2 : modification du pH urinaire, compétition pour le transport actif, sécrétion tubulaire, etc.

- Exemple

médicaments	risque
méthotrexate (>15mg/semaine) + aspirine ($\geq 3g/j$)	aplasie médullaire

Récapitulatif de quelques associations formellement contre-indiquées

Interaction pharmacodynamique

mécanisme	médicaments	risque	alternative
Antagonisme	<ul style="list-style-type: none"> L-DOPA (Modopar®, Sinemet®) + antiémétiques (métoclopramide : Primpéran®, Anausin®, métopimazine : Vogalène®) 	<ul style="list-style-type: none"> aggravation de la maladie de Parkinson 	<ul style="list-style-type: none"> utiliser la dompéridone (Motilium®, Peridys®) comme antiémétique (ne passe pas la barrière hémoméningée)
Synergie	<ul style="list-style-type: none"> fibrate + fibrate (fénofibrate : Lipanthyl®, bézafibrate : Béfizal®, gemfibrozil : Lipur®, etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> rhabdomyolyse 	<ul style="list-style-type: none"> ne pas associer deux fibrates
	<ul style="list-style-type: none"> ergotamine ou dihydroergotamine + triptans (sumatriptan : Imigrane®, zolmitriptan : Zomig®, naratriptan : Naramig®, etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> hypertension artérielle, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral 	<ul style="list-style-type: none"> pas d'association de deux médicaments très vasoconstricteurs : respecter un intervalle de 24 h entre les deux traitements
	<ul style="list-style-type: none"> IMAO (iproniazide : Marsilid®, moclobémide : Moclamine®, sélégiline : Déprenyl®, linézolide : Zyvoxid®) + tramadol : Topalgic®, etc. 	<ul style="list-style-type: none"> syndrome sérotoninergique 	<ul style="list-style-type: none"> utiliser un autre analgésique opiacé (codéine, d-propoxyphène, etc.)
	<ul style="list-style-type: none"> tétracyclines + rétinoïdes (isotrétinoïne : Roaccutane® et génériques, acitrétine : Soriatane®) 	<ul style="list-style-type: none"> hypertension intracrânienne 	<ul style="list-style-type: none"> utiliser une autre classe d'antibiotiques

Interaction pharmacocinétique

mécanisme	médicaments	risque	alternative
Compétition au niveau des protéines	<ul style="list-style-type: none"> anticoagulants oraux + aspirine ($\geq 3g/24h^*$) 	<ul style="list-style-type: none"> hémorragie 	<ul style="list-style-type: none"> utiliser du paracétamol
	<ul style="list-style-type: none"> anticoagulants oraux + miconazole (Daktarin®) 	<ul style="list-style-type: none"> hémorragie 	<ul style="list-style-type: none"> utiliser un autre antifongique
Métabolisme hépatique	<ul style="list-style-type: none"> dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine, méthysergide + macrolides (tous sauf spiramycine : Rovamycine®) 	<ul style="list-style-type: none"> nécrose des extrémités 	<ul style="list-style-type: none"> utiliser une autre classe d'antibiotique
	<ul style="list-style-type: none"> cisapride (Prépulsid®) + macrolides (tous sauf spiramycine per os : Rovamycine®) 	<ul style="list-style-type: none"> torsade de pointes 	<ul style="list-style-type: none"> utiliser une autre classe d'antibiotique ou arrêt temporaire du cisapride
	<ul style="list-style-type: none"> cisapride + antifongiques (fluconazole : Triflucan®, itraconazole : Sporanox®, kétoconazole : Nizoral®, miconazole : Daktarin®) 	<ul style="list-style-type: none"> torsade de pointes 	<ul style="list-style-type: none"> utiliser un autre antifongique ou arrêt temporaire du cisapride
	<ul style="list-style-type: none"> atorvastatine : Tahor®, simvastatine : Zocor®, Lodalès® + antifongiques azolés (itra-, kétoconazole) 	<ul style="list-style-type: none"> rhabdomyolyse 	<ul style="list-style-type: none"> utiliser d'autres antifongiques ou d'autres statines ou interrompre provisoirement la statine
	<ul style="list-style-type: none"> anticoagulants oraux + miconazole (Daktarin®) 	<ul style="list-style-type: none"> hémorragie 	<ul style="list-style-type: none"> utiliser un autre antifongique
	<ul style="list-style-type: none"> sulfamides hypoglycémiantes + miconazole (Daktarin®) 	<ul style="list-style-type: none"> hypoglycémie 	<ul style="list-style-type: none"> utiliser un autre antifongique
Élimination rénale	<ul style="list-style-type: none"> méthotrexate ($>15mg/semaine$) + aspirine $\geq 3g/j$ 	<ul style="list-style-type: none"> augmentation du risque d'aplasie 	<ul style="list-style-type: none"> utiliser du paracétamol

* association déconseillée à posologie inférieure

2^{ème} partie:

Populations à risque et iatrogenèse

Variations de la réponse aux médicaments

- Variation de la réponse secondaire à des différences dans la pharmacocinétique
 - Biodisponibilité
 - Fonction rénale
 - Fonction hépatique
 - Fonction cardiaque
 - Age du Patient
- Variation dans la réponse secondaire à des différences pharmacodynamiques
 - Activité enzymatique
 - Différences génétiques
- Variation de réponse liée à des interactions médicamenteuses

L'insuffisant rénal

- **Baisse d'un des processus d'élimination des médicaments.** La demi-vie du médicament chez l'IR sera prolongée.
- Il faudra donc ajuster la posologie, soit en diminuant chaque prise, soit en conservant la dose unitaire, mais en espaçant les prises.
- Le choix dépend de l'intérêt ou des risques d'avoir un pic élevé.
- On trouve souvent dans le RCP des recommandations pour ajuster la posologie selon le degré d'insuffisance rénale, c'est-à-dire selon la clairance de la créatinine.

Sensibilité différente à certains effets :

Un IRC présente habituellement des symptômes associés p ex une anémie. On cherchera à éviter la prise de médicaments qui induisent des anémies.

Interaction avec les médicaments qu'il prend déjà :

Un sujet qui a une insuffisance rénale prend habituellement plusieurs médicaments. A chaque nouvelle prescription, s'assurer de la compatibilité avec les autres médicaments.

La femme enceinte

- Une jeune femme « en activité génitale » peut être enceinte, le jour où on lui fait une prescription, le lendemain ou depuis quelques temps.
- Avant J12 risque abortif si toutes les cellules sont atteintes ; sinon, toutes les cellules peuvent remplacer celle qui serait atteinte, donc pas de risque malformatif à ce stade débutant de la grossesse.
- Entre J12 et J56 risque malformatif éventuel qui dépend des médicaments
- Jusqu'au moment où un nouveau-né serait viable, peu de médicaments présentent un risque pour le fœtus
- pendant tout ce temps, un médicament donné à la mère arrive à l'embryon ou au fœtus (pas de « barrière » placentaire, sauf, en principe, pour les très grosses molécules comme l'héparine, ou l'insuline) ; il est évacué par la mère.
- à partir du 7ème mois, lorsqu'un accouchement prématuré est susceptible de produire un bébé viable, il faut penser, que l'enfant, s'il naissait, ne doit pas être trop gêné de l'imprégnation par ce médicament.. — Les dépresseurs de sa respiration, — Les sédatifs, — Les hémolysants (la bilirubine risque de se déposer dans les noyaux gris centraux),
- Certains médicaments, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens / l'aspirine, ont des effets pharmacologiques gênants in utero, le dernier trimestre ; ils peuvent entraîner une fermeture prématurée du canal artériel

La femme enceinte

- **Les essais cliniques chez les femmes enceintes sont rares. On dispose donc, de données d'observations concernant des femmes suivies après :**
 - **qu'elles aient pris un médicament alors qu'elles ne se savaient pas enceintes ;**
 - **qu'on leur ait prescrit un médicament devant une situation où c'était indispensable, tout en sachant qu'elles étaient enceintes.**
- **Ces données sont, le plus souvent parcellaires (quelques dizaines ou centaines de femmes au plus) et il faut donc y penser en prescrivant à efficacité équivalente, des médicaments sur lesquels on a « du recul »,**
- **Très peu de médicaments sont clairement tératogènes dans l'espèce humaine (isotrétinone = Ro-Accutane, thalidomide++, certains antimétabolites) ; ces médicaments sont également tératogènes sur une des 2 espèces animales sur laquelle on les a testés. Il existe un doute pour quelques autres ; pour la majorité des médicaments existants, aucun signal inquiétant n'a été repéré mais les données humaines restent maigres.**

L'enfant

1. Sensibilité particulière, du fait qu'il est en croissance, et que les médicaments peuvent la modifier.
2. L'absorption (chez le tout-petit), la distribution et les transformations et éliminations se font différemment.
3. Les risques les plus habituels sont liés à des erreurs posologiques, conduisant au surdosage.

Les posologies sont exprimées en mg/kg/j souvent, et varient selon l'âge

4. Pour permettre au pharmacien de vérifier que la prescription n'est pas un surdosage évident, il convient de toujours noter sur l'ordonnance l'âge et le poids de l'enfant.

Les ordonnances doivent être écrites de façon lisible, pour éviter les erreurs de délivrance ou de prise

Les personnes âgées

- Quelques centaines sont concernés dans les essais de l'AMM spécifiques aux « plus de 65 ans », en fait très peu de sujets vraiment âgés.
- De nombreuses modifications rendent la prescription délicate chez les patients âgés. 1- le devenir du médicament dans l'organisme, 2- la capacité de réguler l'élimination 3- diverses fonctions (vue, mouvements précis nécessaires pour inhaler, pour faire tomber des gouttes...), déjà altérées. 4- le nombre de maladies ou de symptômes déjà traités par des médicaments.
- L'addition de nouveaux médicaments impose de réfléchir à l'intérêt de chacun d'entre eux.
- Il est impératif de préciser la durée de prise de chacun des médicaments

Les personnes âgées

- Au premier plan s'impose la diminution de la fonction rénale (physiologique) avec l'âge. Elle n'est pas apparente sur l'indicateur habituel, la créatininémie car cette dernière est fonction de la masse musculaire, qui diminue avec l'âge. Il faut donc estimer la clairance de la créatinine, à partir de la créatininémie, en tenant compte du poids, de l'âge, et du sexe.

Ex : formule de Cockcroft, une des plus utilisées pour faire ce type d'estimation

Clairance (en ml/mn) = Femme créatininémie (en μM / 1) poids/ (140-âge)

Clairance (en ml/mn) = Homme créatininémie (en μM / 1) poids \cdot 1,25/ (140-âge)

Les personnes âgées

- Pour les médicaments dont l'élimination rénale est prépondérante, ou dont l'élimination rénale d'un métabolite actif (ou toxique) est prépondérante, les posologies seront, en général, à diminuer (voir RCP et se baser sur la formule de Cockcroft)
- Compte tenu des difficultés de contre-régulation des personnes âgées faire attention aux effets de première dose (augmentation progressive)
- Chez le sujet âgé, l'adaptation de la dose en fonction des signes de début d'effets indésirables devra être soigneuse ;
- Le sujet âgé a besoin d'une bonne coordination entre ses différents médecins (cumul de médicaments). La coordination doit se faire par un bon médecin généraliste, et si possible un pharmacien unique.

16

Sujet âgé : particularités pharmacocinétiques

- Passage, revêtement cutané, pH gastrique plus basique et vidange allongée et troubles intestinaux
- Modifications de l'absorption (vascularisation, effet de premier passage)
- Modification des espaces de diffusion (diminution de la masse maigre, augmentation relative de la masse grasse)
- Altération de la liaison aux protéines du plasma (augmentation de la fraction libre)
- En général, diminution des métabolismes (hépatique)- très discuté en fait
- Diminution de l'excrétion rénale surtout à partir de 20 ans (-25% à 50 ans, -50% à 75 ans) : ajuster en fonction de la clairance de la créatinine.

18

Exemples

- Diazépam (Valium®)

- Adulte : demi-vie : 15 à 25 heures

- Sujet âgé : 50 à 150 heures

- Digoxine

élimination corrélée avec la clairance rénale posologie généralement à diviser au moins par 2

19

Sujet âgé : particularités pharmacodynamiques

- Modification du nombre fonctionnel de certains récepteurs (ex : adrénergiques centraux)
- Différences d'expression :
 - benzodiazépines et barbituriques : plus de confusion et moins de sédation par rapport au sujet adulte
- Sensibilité à l'effet hypotenseur orthostatique

Variabilité individuelle: la génétique

Polymorphisme génétique

Pharmacocinétique

Absorption

Distribution

Métabolisme

Élimination

Pharmacodynamie

Récepteurs

Canaux ioniques

Enzymes

Système immunitaire

32

Les déficits enzymatiques

- Soit gène silencieux
 - Le sujet ne présente pas de particularités apparentes
 - Révélée souvent par prise médicamenteuse
- Gène = maladie génétique
 - Porphyrrie et phénobarbital → troubles digestifs, psychiatriques et neurologiques
 - Déficit en G6PD et antipaludéens → hémolyse
 - Syndrome de l'angle aigu et anticholinergiques → glaucome

ΙΑΤΡΟΓΕΝΕΣΕ

IATROGENESE

- Pathologie d'origine médicamenteuse
- Problème majeur de santé publique (aux USA évalué à 100 000 décès par an chez les patients hospitalisés)
- Cause importante d'hospitalisation
- Evaluée par des enquêtes prospectives

P Queneau et al: Bull Acad Natle Med 2003

Intoxication

- Effets indésirables: réaction nocive et non voulue se produisant aux posologies «normales » pour le traitement d'une maladie ou résultant d'un mésusage
- Effet indésirable grave: effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger ou entraînant une invalidité ou incapacité ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation

latrogenèse

- Effet indésirable inattendu: effet indésirable non mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)
- Mésusage: utilisation non-conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit, à l'exclusion de l'usage abusif (prescription ou observance)
- Incluant les accidents aléatoires ou aléas thérapeutique

Imputabilité: classification en France

- Absence de iatrogénie
- Iatrogénie possible mais douteuse (I1)
- Iatrogénie plausible (I2)
- Iatrogénie vraisemblable (I3)
- Iatrogénie très vraisemblable (I4)

Iatrogenèse

- Scores de gravité:
- S0: pas de gravité immédiate
- S1: régression spontanée
- S2: régression après traitement symptomatique
- S3: hospitalisation >24h sans risque vital
- S4: risque vital ou décès

- Évitabilité théorique:
- E0: inévitable
- E1: évitabilité possible: imprudence
- E2: évitabilité plausible: «mauvais usage » du médicament par le malade ou le médecin
- E3: évitabilité vraisemblable

Symptomes et gravité des EIM

- Digestifs (16%)
- Neurologiques (16%)
- Cardiovasculaires (15%)
- Malaises ou vertiges avec ou sans chute (15%)
- Nbre moyen de médicaments = 5,17 (vs 3,82)

TABLÉAU 2. — Devenir des patients prenant un médicament avec ou sans effet indésirable médicamenteux (EIM).

	retour à domicile % (n)	convalescence % (n)	hospitalisation % (n)	décès % (n)	inconnu % (n)
Patients avec EIM	62,2 (204)	10,1 (33)	9,8 (32)	4,0 (13)	14,0 (46)
Patients sans EIM	68,8 (848)	4,3 (53)	6,3 (78)	3,0 (37)	17,7 (218)

Quelques conseils pratiques ⁽¹⁻⁴⁾

1 → Le dialogue et encore le dialogue ...

Expliquer aux personnes âgées le rôle et l'utilité de leurs médicaments: 1 sur 2 l'ignore ⁽¹⁾.

Encourager et faciliter les questions sur la prescription et les médicaments.

2 → Savoir «dé-prescrire»

Réévaluer le traitement au moins une fois par an ⁽²⁾.

3 → Savoir poser la question

Prenez-vous un autre médicament? :

- sur prescription médicale,
- sur conseil du pharmacien,
- de votre propre initiative.

4 → Attention à la sortie de l'hôpital

Les malades âgés peuvent être perturbés par des modifications de leur traitement. Revoez rapidement votre malade après sa sortie ^(3,4).

5 → L'aide de l'informatique professionnelle

Des logiciels d'alerte et des logiciels d'aide au suivi des personnes âgées sont disponibles.

[1] Doucet J. et coll. A.F.M.E.T. «Thérapeutique de la personne âgée». Médecine Ed., 1998, Chap. 1.5: 46-48.

[2] Quessau F. et coll. Diil. Acad. Natl.Méd. 2002, 187, n°: 647-670

[3] Copin de Galarreta 2000, Chap. 11: «Pathologie et médicaments, toxicopathologie»: 121-129

[4] Juhan-V. et coll. Revue de Gériatrie, 1981, Tome 16, n°7: 379-324

[5] Quessau F. Presse Méd., 2004, 33: 583-585

Les outils de l'action nationale



1 Document destiné à tous les Professionnels de la Santé: médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, infirmières, kinésithérapeutes...

2 Affiche «dialogue» diffusée dans les cabinets médicaux et les pharmacies

3 Document de suivi aux malades âgés remis personnellement par le médecin et le pharmacien aux malades âgés et permettant de les informer, de les inciter à s'exprimer, de faciliter le dialogue avec les soignants.

Cette action d'information a été mise en place à l'initiative:

- du Groupe «Santé en Action» qui est composé de représentants des Professionnels de la Santé du secteur privé, notamment des:



- syndicats de médecins,
- syndicats de pharmaciens,
- syndicats d'infirmières,
- et Les Entreprises de Médicaments,

- de l'Ordre National des Médecins, • de l'Ordre National des Pharmaciens,
- d'associations de malades, • d'associations de consommateurs,
- de spécialités hospitalo-universitaires en gériatrie, en thérapie gériatrique, en pharmacogérontologie.

Pour en savoir plus → www.sante-en-action.com

Symptômes

Quelques hypothèses étiologiques⁽⁵⁻⁶⁾

Tableau 1

- somnolence,
- confusion,
- troubles de l'équilibre,
- chutes.

Psychotropes,
Antiépileptiques,
Antibiotiques...

Tableau 2

- hypotension,
- maux de tête, chutes,
- amaigrissement,
- asthénie récente,
- troubles digestifs.

Anti-hypertenseurs,
Diurétiques,
Laxatifs...

Tableau 3

- nausées,
- vomissements,
- constipation,
- anorexie.

Antibiotiques,
Digitaliques,
Antalgiques,
Inhib. cholinestérase,
Théophylline...

Tableau 4

- asthénie récente,
- pâleur (hémorragie digestive, hématurie).

Anticoagulants,
Anti-agrégants,
Anti-inflammatoires...

Tableau 5

- confusion,
- hallucinations,
- troubles visuels,
- troubles urinaires.

Anti-histaminiques,
Inhib. cholinestérase,
Psychotropes...

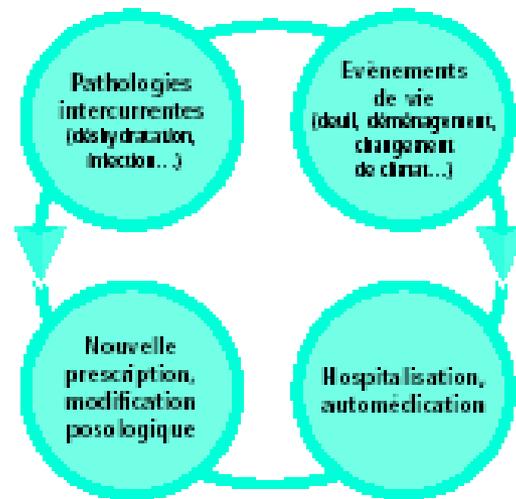
DÈS QUE QUELQUE CHOSE CHANGE...

Les effets indésirables médicamenteux sont 2 fois plus fréquents après 65 ans ⁽¹⁾

La plupart des effets iatrogènes surviennent dans 2 circonstances (1, 2).

Plus d'1 malade âgé sur 2 est inobservant ^(1, 4)

1 - Changement dans la vie du malade



2 - Changement dans la vie de la prescription

Les effets iatrogènes peuvent être graves : retard au diagnostic, diagnostic différentiel parfois difficile⁽²⁾

60% des effets iatrogènes sont évitables (1, 2).

2/3 des effets indésirables ne sont pas signalés par les malades âgés ⁽¹⁾

...AUGMENTONS NOTRE VIGILANCE.

