



IATROGENIE

Définition - Prévention

Marine AUFFRET
Service Hospitalo-Universitaire de Pharmacotoxicologie
marine.auffret@univ-lyon1.fr

Nov 2024

Objectifs pédagogiques

- Connaître les mécanismes de survenue des effets indésirables médicamenteux
- Connaître les situations à risque d'iatrogénie médicamenteuse
- Savoir se poser les bonnes questions lors de la prescription pour limiter le risque d'iatrogénie médicamenteuse

Plan

1/ Introduction

2/ Définition

3/ Mécanisme des effets indésirables médicamenteux

4/ Facteurs favorisant les EIM

5/ Conclusion

Introduction

Enfant âgé de 12 ans, 38 kg, suivi pour un TDAH (Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité) et des troubles anxiodépressifs

14/02/2019 : est adressé aux urgences pour des **propos incohérents** depuis le matin, **hallucinations visuelles** sans fièvre, sans éruption, **troubles du comportement** depuis quelques jours.

A l'examen clinique :

- Apyrétique, FC 125/min, saturation 100%, TA 110/80 mmHg
- Propos incohérents, répond aux consignes simples
- ROT+, bonne force musculaire, marche normale
- Mydriase réactive
- Le reste de l'examen est sans particularité

A quoi pensez-vous ?

Introduction

Traitement habituel :

- CLOPIXOL® (zuclopentixol) 10 mg/j
- LOXAPAC® (loxapine) 25 mg/j
- MEDIKINET® (méthylphénidate) 40 mg/j, débuté en janvier 2019
- **LEPTICUR® (tropatépine) 10 mg x2/j, débuté le 11/02/2019**
- **SULFARLEM® (anétholtritone) 12,5 mg, débuté le 11/02/2019**

Tropatépine : Indiqué dans le traitement des syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques.

Antagonistes des récepteurs muscariniques = parasympholytiques

Anétholtritone : indiquée dans les hyposialies médicamenteuses, post-radio thérapeutiques, hyposialies de la sénescence.

Mécanisme ?

Introduction

Dosage des toxiques sanguins :

- **tropatépine : 0.049 mg/L (pour norme haute à 0.0208 mg/l),**

- Présence de loxapine, zuclopenthixol à dose thérapeutique

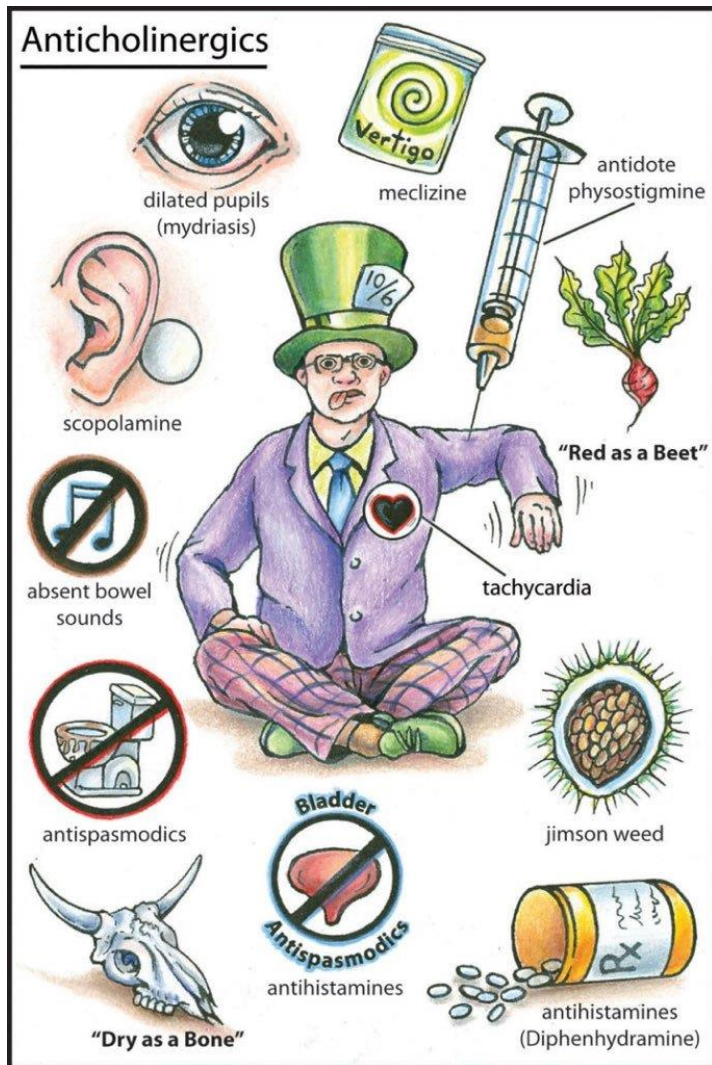
- Ionogramme sanguin, bilan hépatique, CPK normaux

- Gaz du sang normal (pH 7.39, PCO 6 kPa)

- Arrêt du LEPTICUR®.
- Le 16/02/19 : est resté Glasgow 15 toute la nuit, PRS.
- Réponses appropriées aux consignes et demandes simples.
Absence de désorientation temporo spatiale.
- PRS, non en mydriase. Examen somatique parfait.
⇒ Retour à domicile

SYNDROME ANTICHOLINERGIQUE

- Bouche sèche
- Constipation, abolition des bruits intestinaux
- Mydriase
- Troubles de l'accommodation, élévation de la pression intra-oculaire
- Diminution de la sécrétion lacrymale
- Tachycardie sinusale
- Risque de rétention urinaire, et de glaucome aigu en cas de glaucome à angle fermé
- Excitation, hallucination
- Confusion mentale
- Hyperthermie



- **Tout médicament** expose à la survenue d'un effet indésirable médicamenteux (EIM)
- **Effet indésirable Médicamenteux (EIM)** : réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un médicament survenant dans les conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'AMM, de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'interaction, lors d'une prise pendant la grossesse, l'allaitement et lors d'une exposition professionnelle.
- Rôle du médicament dans un EIM=> souvent un diagnostic d'élimination
- L'absence de diagnostic d'une affection iatrogène peut conduire à une prescription supplémentaire masquant la symptomatologie et elle-même source d'iatrogénèse supplémentaire !

- Les affections iatrogènes sont à l'origine de morbidités, hospitalisations, mortalité ⇒ retentissement économique

Etude **EMIR (2006)**

**Taux d'hospitalisations pour un
EIM : 3.6%**

Etude **IATROSTAT (2018)**

**Taux d'hospitalisations pour un
EIM : 8.5%**

Augmentation de +136% entre 2006 et 2018

⇒ augmentation de la consommation de médicaments

⇒ population plus âgée

Médicaments les plus impliqués :

- Antithrombotiques (12,6% vs 15%)
- Antinéoplasiques (12,6% vs 15%)
- Diurétiques (9% vs 7%)
- Anxiolytiques, hypnotiques, antipsychotiques (6,6% vs 9%)

Introduction

- Les affections iatrogènes sont à l'origine de morbidités, hospitalisations, mortalité ⇒ retentissement économique

Etude **EMIR (2006)**

**Taux d'hospitalisations pour un
EIM : 3.6%**

⇒ **32% des EIM évitables !!**

EVITABLE : Si l'on prend toutes précautions nécessaires lors de la prescription (contre-indications, posologies, des précautions d'emploi), l'administration et la surveillance du patient

ex : surdosage de médicament d'élimination rénale chez l'insuffisant rénal chronique non pris en compte

NON EVITABLE : malgré le respect des règles de prescription et d'administration

ex : hémorragie sous anticoagulant chez un patient sans antécédent digestif connu

Classification :

- A : Augmented
- B : Bizarre
- C : Chronic
- D : Delayed
- E : End of use
- F : Failure

A. Effet de type A : Augmented

- En relation avec les propriétés pharmacologiques
- Connus avant commercialisation
- Dose-dépendant le plus souvent
- Fréquent
- Peu grave sauf pour médicaments à marge thérapeutique étroite
- Mentionné dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

A. Effet de type A : Augmented

Exemples :

- Lié à l'action principale de la molécule
 - *Hypoglycémie sous insuline*
 - *Hypokaliémie sous diurétique thiazidique*
- Lié à une action latérale de la molécule
 - *Sécheresse buccale liée aux effets atropiniques des antiH1*

B. Effet de type B : Bizarre

- Le plus souvent sans relation avec le mécanisme pharmacologique et sans relation avec la dose
- Rare
- Souvent grave
- En général inévitables
- Non détectés au cours des essais cliniques
- Non mentionné dans le RCP (initialement)

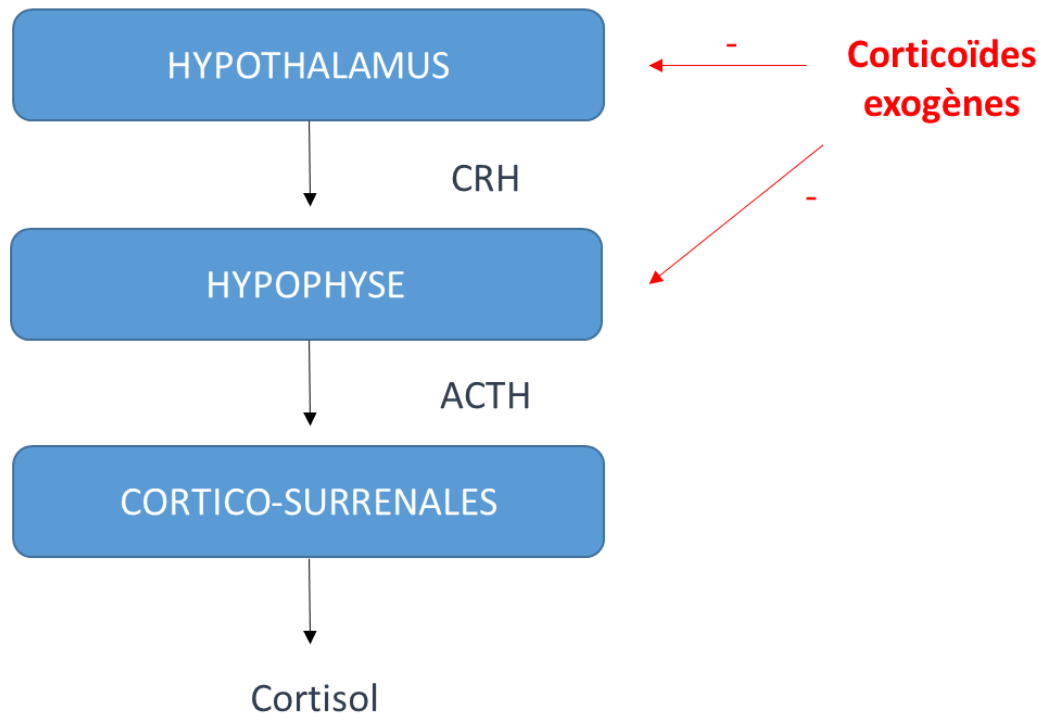
Exemples :

- Réactions immunoallergiques

C. Effet de type C : Chronic

- Dose-dépendant ET durée-dépendant

Ex : *Corticoïdes et insuffisance cortico-surrénalienne*



D. Effet de type D : Delayed

- Rare
- En général dose-dépendant
- Apparaît ou devient apparent parfois après la prise du médicament

D. Effet de type D : Delayed

- Tératogénèse
 - Exposition in utero au Diethylstilbestrol (DES)
 - ⇒ infertilité, cancer vagin et sein.

D. Effet de type D : Delayed

- Dyskinésie tardive induite par les neuroleptiques
 - Mouvements anormaux et involontaires de la langue, de la mâchoire, du tronc et/ou des membres qui surviennent **au cours d'un ttt prolongé par antipsychotique ou après son arrêt**, et **présents sur une période d'au moins 4 semaines**
 - Prise en charge :
 - adaptation du ttt (\searrow posologie, substitution ou arrêt)
 - adjonction d'un ttt antikinétique
 - intervention neurochirurgicale pour les dyskinésies sévères et pharmaco-résistantes

E. Effet de type E : End of use

- Ensemble des troubles somatiques présentés au décours de l'arrêt d'un médicament
- Expliqué par le mécanisme pharmacologique
- Survient en général rapidement après l'arrêt du médicament

Exemples :

- *Benzodiazépine*
- *Opioïdes*
- ...

Peut aussi concerner les enfants exposés in utero lors du traitement maternel

F. Effet de type F : Failure

- En lien avec la dose
- Causes :
 - Interaction médicamenteuse (inducteurs enzymatiques)
 - Mauvaise observance
 - Altération du produit
 - Date de péremption dépassée,

Préoccupation surtout pour :

-Contraceptifs oraux

-Vaccins

-Médicaments utilisés pour des maladies mettant en jeu le pronostic vital (ex : anesthésiques)

F. Effet de type F : Failure

- En lien avec la dose
- Causes :
 - Interaction médicamenteuse (inducteurs enzymatiques)
 - Mauvaise observance
 - Altération du produit
 - Date de péremption dépassée,

Préoccupation surtout pour :

-Contraceptifs oraux

-Vaccins

-Médicaments utilisés pour des maladies mettant en jeu le pronostic vital (ex : anesthésiques)

Inefficacité – interactions médicamenteuses

2 types d'interactions médicamenteuses :

- Pharmacodynamique
- Pharmacocinétique

Inefficacité – interactions médicamenteuses

Interactions pharmacodynamiques

- Modulation de l'effet pharmacologique ou des effets indésirables des médicaments agissant sur une même cible ou la même fonction physiologique
- Pas de modification de la concentration plasmatique.
- IAM généralement prévisibles (car expliquées par mécanisme d'action)

Interactions pharmacodynamiques

Conséquences :

- antagonisme total ou partiel des effets
- addition des effets
- potentialisation des effets

⇒ Penser aux propriétés pharmacologiques des produits (efficacité thérapeutique) mais également à leurs effets indésirables

Interactions pharmacodynamiques

- Par diminution de l'effet thérapeutique

| Molécules | Action mu | Action kappa |
|---------------|------------------|------------------|
| morphine | agoniste | agoniste |
| oxycodone | agoniste | agoniste |
| hydromorphone | agoniste | - |
| méthadone | agoniste | - |
| nalbuphine | antagoniste | agoniste |
| buprénorphine | agoniste partiel | antagoniste |
| nalméfène | antagoniste | agoniste partiel |
| naloxone | antagoniste | antagoniste |

Association **agoniste pur** + **agoniste/antagoniste**

⇒ diminution de l'action antalgique

⇒ éventuel syndrome de sevrage

Inefficacité – interactions médicamenteuses

Interactions pharmacocinétiques

Cytochrome P450 : inhibition & induction enzymatique

Bcp de médicaments peuvent induire ou inhiber le CYP450 ⇒ risque d'IAM significatives

Ensemble d'enzymes (isoformes) impliquées dans la métabolisation des médicaments (foie et intestin). Le CYP3A4 est quantitativement le + important (50% des médicaments métabolisés)

Inhibition enzymatique

Risque de surdosage sauf exception si métabolite actif

- Phénomène sélectif (1 ou 2 CYP affectés)
- Phénomène d'apparition rapide (24-48 h)
- Durée effet variable selon demi-vie inhibiteur

Induction enzymatique

Risque de sous-dosage et de perte d'efficacité sauf exception si métabolite actif/toxique

- Phénomène non sélectif
- Phénomène retardé (10-15 jours) et dose-dépendant
- Disparition progressive à l'arrêt

Inefficacité – interactions médicamenteuses

Interactions pharmacocinétiques

Cytochrome P450 : inhibition & induction enzymatique

| CYP | PRINCIPAUX INHIBITEURS | PRINCIPAUX INDUCTEURS |
|-----|--|---|
| 1A2 | Ciprofloxacine | Fumée de tabac |
| 2C8 | Gemfibrozil | Antiépileptiques : Carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne |
| 2C9 | Amiodarone, fluconazole | Anti-infectieux : rifampicine +++, rifabutine |
| 2D6 | Fluoxétine, paroxétine, quinidine | Antirétroviraux : éfavirenz, névirapine |
| 3A4 | Antifongiques azolés : kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole Ritonavir +++ Macrolides : tous sauf spiramycine Divers : amiodarone, diltiazem, vérapamil, Jus de pamplemousse | Modafinil Millepertuis +++ |

Inefficacité – interactions médicamenteuses

- ***Concernant l'éthinylestradiol***

CONTRE INDICATION :
Millepertuis



DECONSEILLE :

- **Anti-épileptique** : carbamazepine, esclicarbazépine, fosphenytoine, oxcarbazepine, phenobarbital, phénytoïne, primidone, topiramate ≥ 200 mg/j
- **Antibiotiques** : rifabutine, rifampicine
- **Anticancéreux** : dabrafénib, vémurafénib, enzalutamide
- **Traitement du VIH** : efavirenz, ritonavir, nevirapine,
- **Modafinil**
- **Lumacaftor**
- **Pitolisant**

Inefficacité – interactions médicamenteuses

- *Concernant les progestatifs*

CONTRE INDICATION :
Millepertuis



DECONSEILLE :

- **Anti-épileptique** : carbamazepine, esclicarbazépine, fosphenytoine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoine, primidone,
- **Antibiotiques** : rifabutine, rifampicine
- **Anticancéreux** : dabrafénib, enzalutamide
- **Traitement du VIH** : efavirenz, nevirapine,
- **Lumacaftor**
- **Pitolisant**

Mécanismes de survenue d'un EIM

B

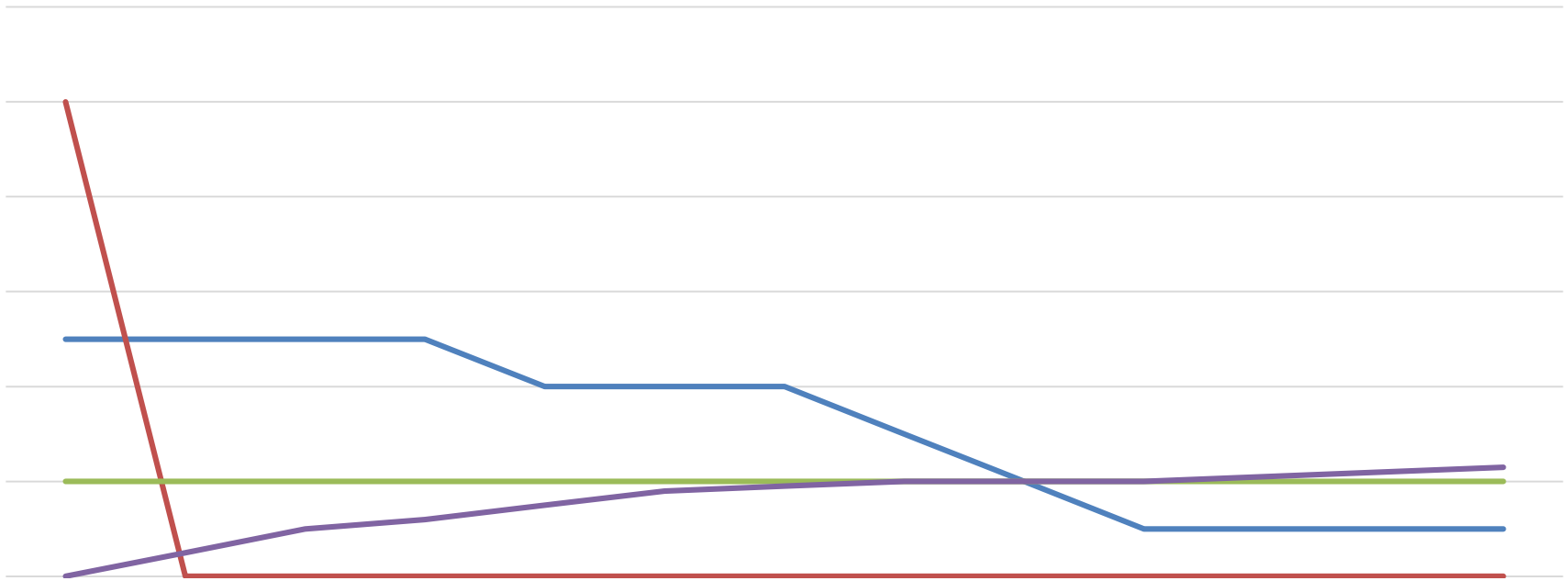
| Type of reaction | Mnemonic | Features | Examples | Management |
|---|------------|--|---|--|
| A: Dose-related | Augmented | <ul style="list-style-type: none"> ● Common ● Related to a pharmacological action of the drug ● Predictable ● Low mortality | <ul style="list-style-type: none"> ● Toxic effects: Digoxin toxicity; serotonin syndrome with SSRIs ● Side effects: Anticholinergic effects of tricyclic antidepressants | <ul style="list-style-type: none"> ● Reduce dose or withhold ● Consider effects of concomitant therapy |
| B: Non-dose-related | Bizarre | <ul style="list-style-type: none"> ● Uncommon ● Not related to a pharmacological action of the drug ● Unpredictable ● High mortality | <ul style="list-style-type: none"> ● Immunological reactions: Penicillin hypersensitivity ● Idiosyncratic reactions: Acute porphyria Malignant hyperthermia Pseudoallergy (eg, ampicillin rash) | <ul style="list-style-type: none"> ● Withhold and avoid in future |
| C: Dose-related and time-related | Chronic | <ul style="list-style-type: none"> ● Uncommon ● Related to the cumulative dose | <ul style="list-style-type: none"> ● Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression by corticosteroids | <ul style="list-style-type: none"> ● Reduce dose or withhold; withdrawal may have to be prolonged |
| D: Time-related | Delayed | <ul style="list-style-type: none"> ● Uncommon ● Usually dose-related ● Occurs or becomes apparent some time after the use of the drug | <ul style="list-style-type: none"> ● Teratogenesis (eg, vaginal adenocarcinoma with diethylstilbestrol) ● Carcinogenesis ● Tardive dyskinesia | <ul style="list-style-type: none"> ● Often intractable |
| E: Withdrawal | End of use | <ul style="list-style-type: none"> ● Uncommon ● Occurs soon after withdrawal of the drug | <ul style="list-style-type: none"> ● Opiate withdrawal syndrome ● Myocardial ischaemia (β-blocker withdrawal) | <ul style="list-style-type: none"> ● Reintroduce and withdraw slowly |
| F: Unexpected failure of therapy | Failure | <ul style="list-style-type: none"> ● Common ● Dose-related ● Often caused by drug interactions | <ul style="list-style-type: none"> ● Inadequate dosage of an oral contraceptive, particularly when used with specific enzyme inducers | <ul style="list-style-type: none"> ● Increase dosage ● Consider effects of concomitant therapy |

SSRIs=serotonin-selective reuptake inhibitors.

Table 1: **Classification of adverse drug reactions**

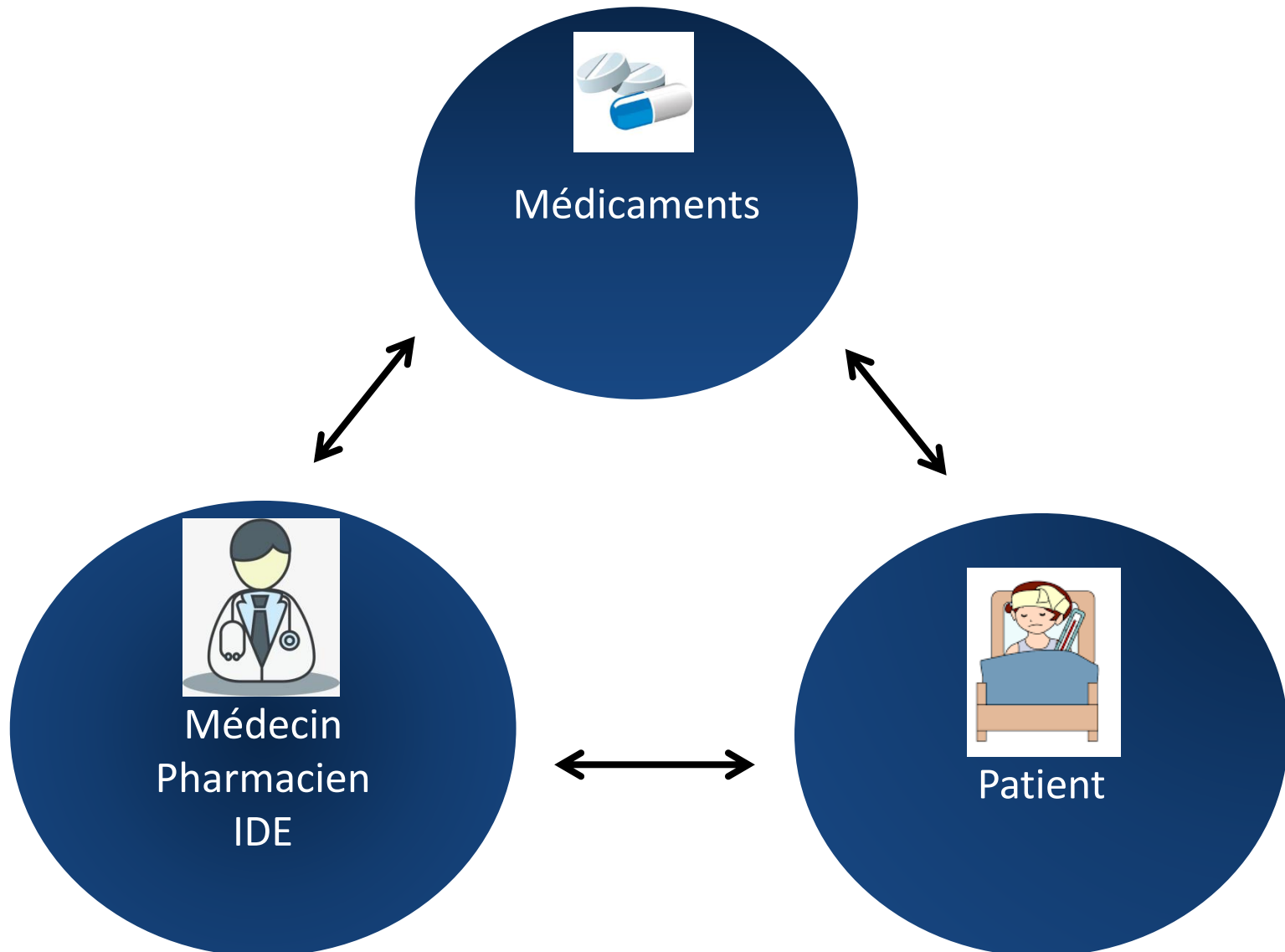
Lancet. 2000 Oct 7;356(9237):1255-9.

Variation du risque d'effet indésirable au cours du temps



- Troubles musculaires et statines
- Réaction anaphylactique
- Saignements gastrointestinaux sous AINS
- Insuffisance cortico-surrénalienne et corticoïdes

Facteurs de risque



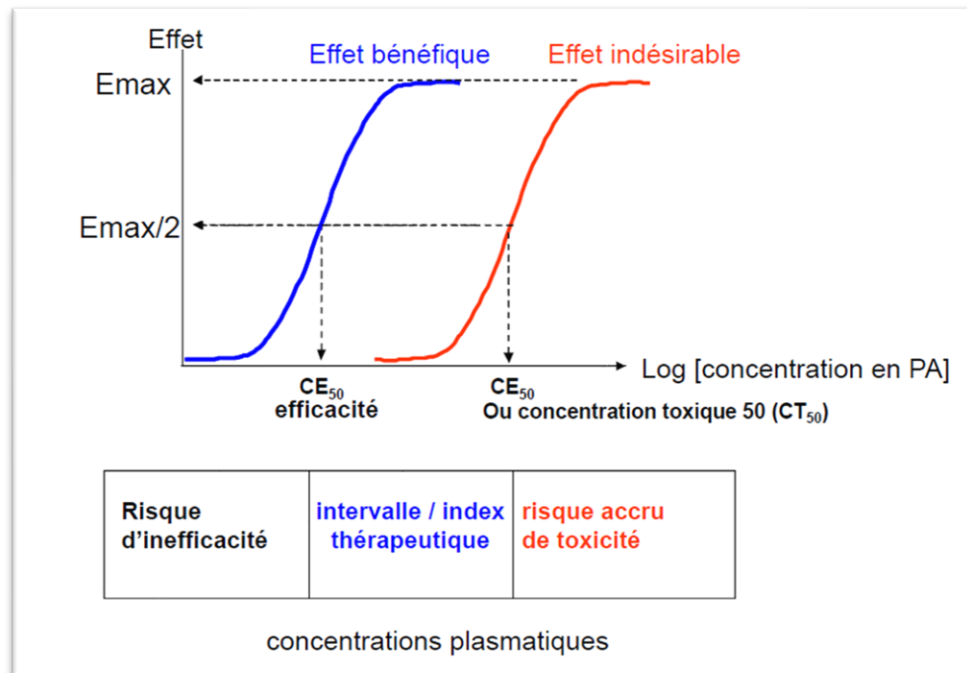
1. Circonstances en rapport avec le médicament

- **Propriétés pharmacologiques :**

- **Marge thérapeutique étroite**

= dose toxique proche de la dose efficace (surveillance)

Ex : digitaliques, colchicine, lithium ...



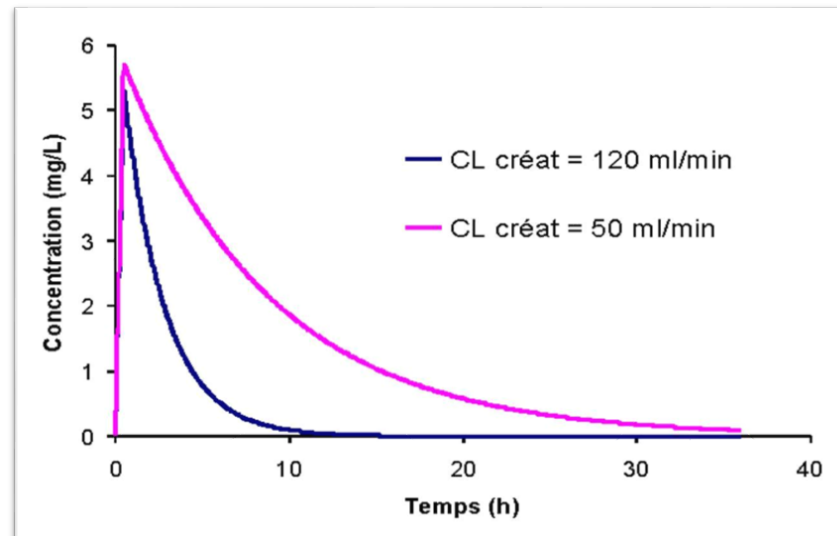
1. Circonstances en rapport avec le médicament

- **Propriétés pharmacologiques :**

- Médicaments à **longue demi-vie**

Risque d'accumulation, notamment si atteinte rénale et/ou hépatique

Ex : benzodiazépines telle que le clorazépate TRANXENE



1. Circonstances en rapport avec le médicament

- **Nombre de médicaments prescrits**
 - ↗ du risque d'EIM
 - Cumul de la toxicité et risque d'interaction médicamenteuse
 - Diminue la qualité de l'observance

1. Circonstances en rapport avec le médicament

- **Mise sur le marché récente d'un médicament**

EIM rares non connus le plus souvent au cours des essais cliniques

Exemple : lamotrigine (LAMICTAL®) et syndrome de Lyell

- AMM en 1995, sur le marché en 1997 dans l'épilepsie puis les épisodes dépressifs avec troubles bipolaires
- 1^{er} rectificatif d'information en décembre 1997 (après 6 mois de commercialisation): mise en évidence d'un risque cutané à type de Stevens Johnson et de Lyell, dans les 1^{ères} semaines de traitement (8 semaines) favorisé par la prescription concomitante d'acide valproïque - **Effet indésirable inattendu** – Envoi d'une lettre aux prescripteurs et ajout dans le RCP.

2. Circonstances liées au prescripteur, dispensateur

- **Connaissance insuffisante du médicament :**
 - Habitudes de prescription
 - Nouveau médicament

2. Circonstances liées au prescripteur, dispensateur

- **Objectifs et moyens thérapeutiques inadaptés au patient**

Quant à la gravité de sa maladie, sa qualité de vie, son souhait

Exemple : Contraception

Nombreuses modalités d'administration possibles adaptées aux patientes

- Orale
- Patch transdermique
- Anneau intravaginal
- Dispositif intra-utérin
- Implant sous-cutané



2. Circonstances liées au prescripteur, dispensateur

- **Appréciation insuffisante de la comorbidité**

Exemples :

- état rénal,
- cardio-vasculaire,
- cognitif,
- nutritionnel ...

Facteurs de risque

2. Circonstances liées au prescripteur, dispensateur

- **Difficulté pour le prescripteur d'extrapoler en pratique médicale courante les données des essais cliniques**

Ex : RALES et hyperkaliémie sous spironolactone

Facteurs de risque

Spirolactone et insuffisance cardiaque

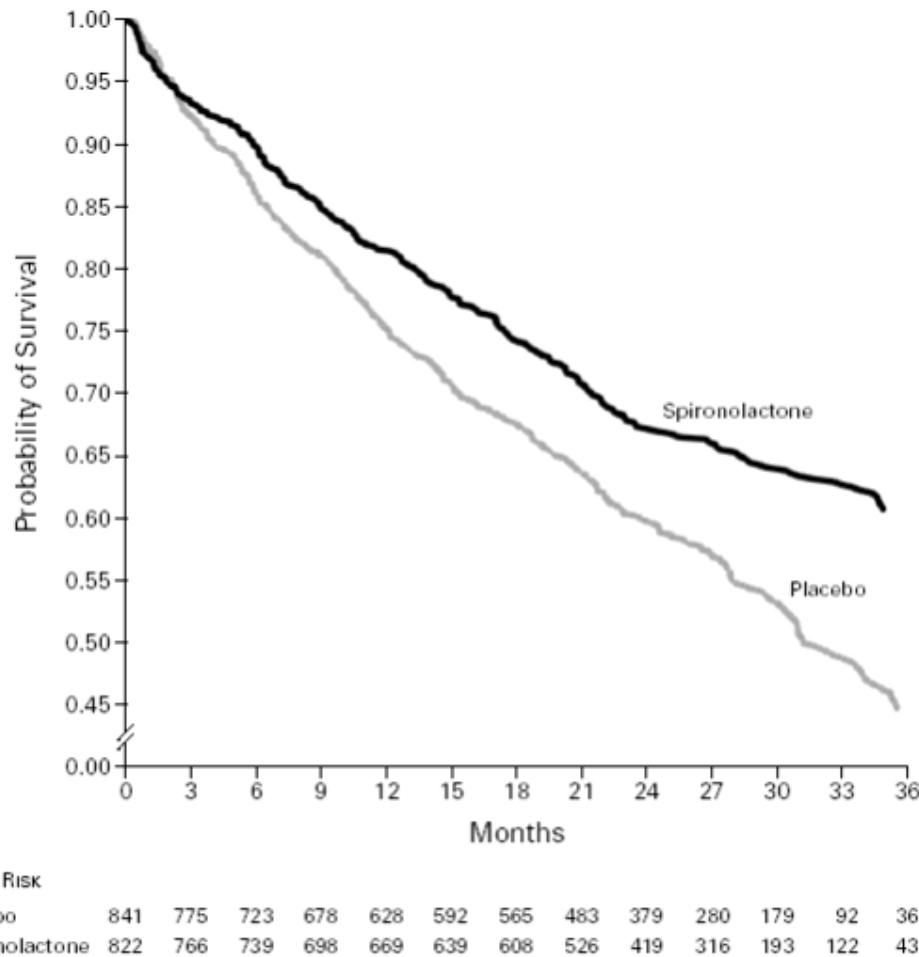
- Essai RALES (NEJM 1999;341:709-17)

TABLE 1. BASE-LINE CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS.*

| CHARACTERISTIC | PLACEBO GROUP (N= 841) | SPIRONOLACTONE GROUP (N=822) |
|---|---------------------------|---------------------------------|
| Age — yr | 65±12 | 65±12 |
| New York Heart Association class — no. (%) | | |
| II | 3 (0.4) | 4 (0.5) |
| III | 581 (69) | 592 (72) |
| IV | 257 (31) | 226 (27) |
| Left ventricular ejection fraction — %† | 25.2±6.8 | 25.6±6.7 |
| Cause of heart failure — no. (%)‡ | | |
| Ischemic | 453 (54) | 454 (55) |
| Nonischemic | 386 (46) | 368 (45) |
| Medications — % | | |
| Loop diuretics | 100 | 100 |
| ACE inhibitors | 94 | 95 |
| Digitalis | 72 | 75 |
| Aspirin | 37 | 36 |
| Potassium supplements | 27 | 29 |
| Beta-blockers | 10 | 11 |

Facteurs de risque

Spironolactone et insuffisance cardiaque



Bénéfice absolu /
1000 traités 2 ans :
138 [83; 184]

Hyperkaliémie
grave:
Pbo 10/841 (1.2%)
Spi 14/822 (1.7%)

“Spironolactone in patients with recent or current class IV symptoms, preserved renal function, and a normal potassium concentration”

Figure 1. Kaplan–Meier Analysis of the Probability of Survival among Patients in the Placebo Group and Patients in the Spironolactone Group.

The risk of death was 30 percent lower among patients in the spironolactone group than among patients in the placebo group ($P < 0.001$).

Spironolactone et insuffisance cardiaque

Et dans la vraie vie...

- Etude Juurlink DN, et al (N Engl J M, 2004)
 - N° de cartes de SS
 - Enregistrement des prescriptions du « Ontario Drug Benefit Program » concernant tous les habitants > 65 ans (1.3 M)
 - Comptes rendus de sortie des hôpitaux canadiens
 - Identification des patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque
 - Identification des prescriptions de spironolactone et autres traitements pouvant modifier la kaliémie
 - Identification des hospitalisations pour hyperkaliémie et des décès consécutifs

Facteurs de risque

Spironolactone et insuffisance cardiaque

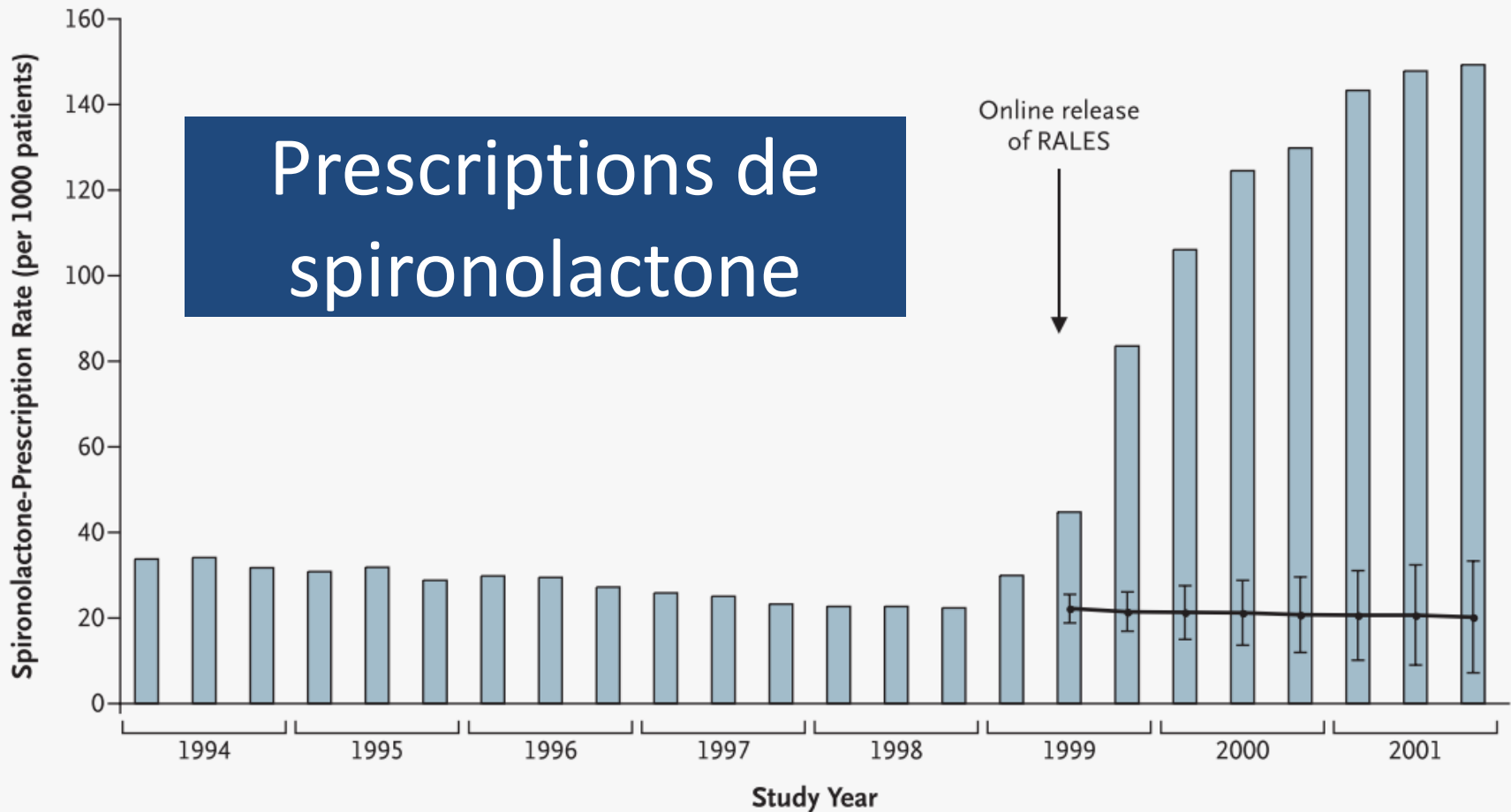


Figure 1. Rate of Prescriptions for Spironolactone among Patients Recently Hospitalized for Heart Failure Who Were Receiving ACE Inhibitors.

Facteurs de risque

Spironolactone et insuffisance cardiaque

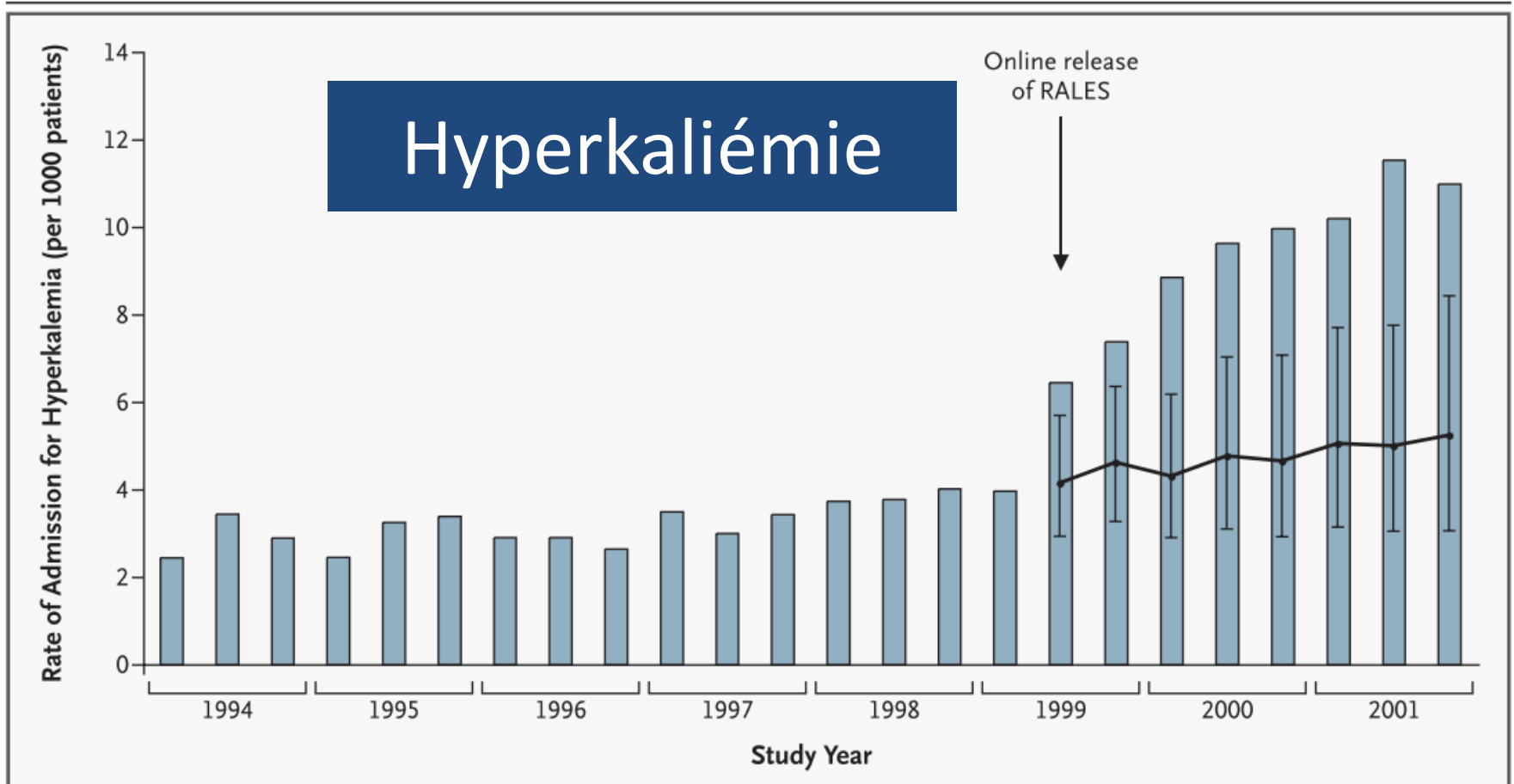


Figure 2. Rate of Hospital Admission for Hyperkalemia among Patients Recently Hospitalized for Heart Failure Who Were Receiving ACE Inhibitors.

Facteurs de risque

Spironolactone et insuffisance cardiaque

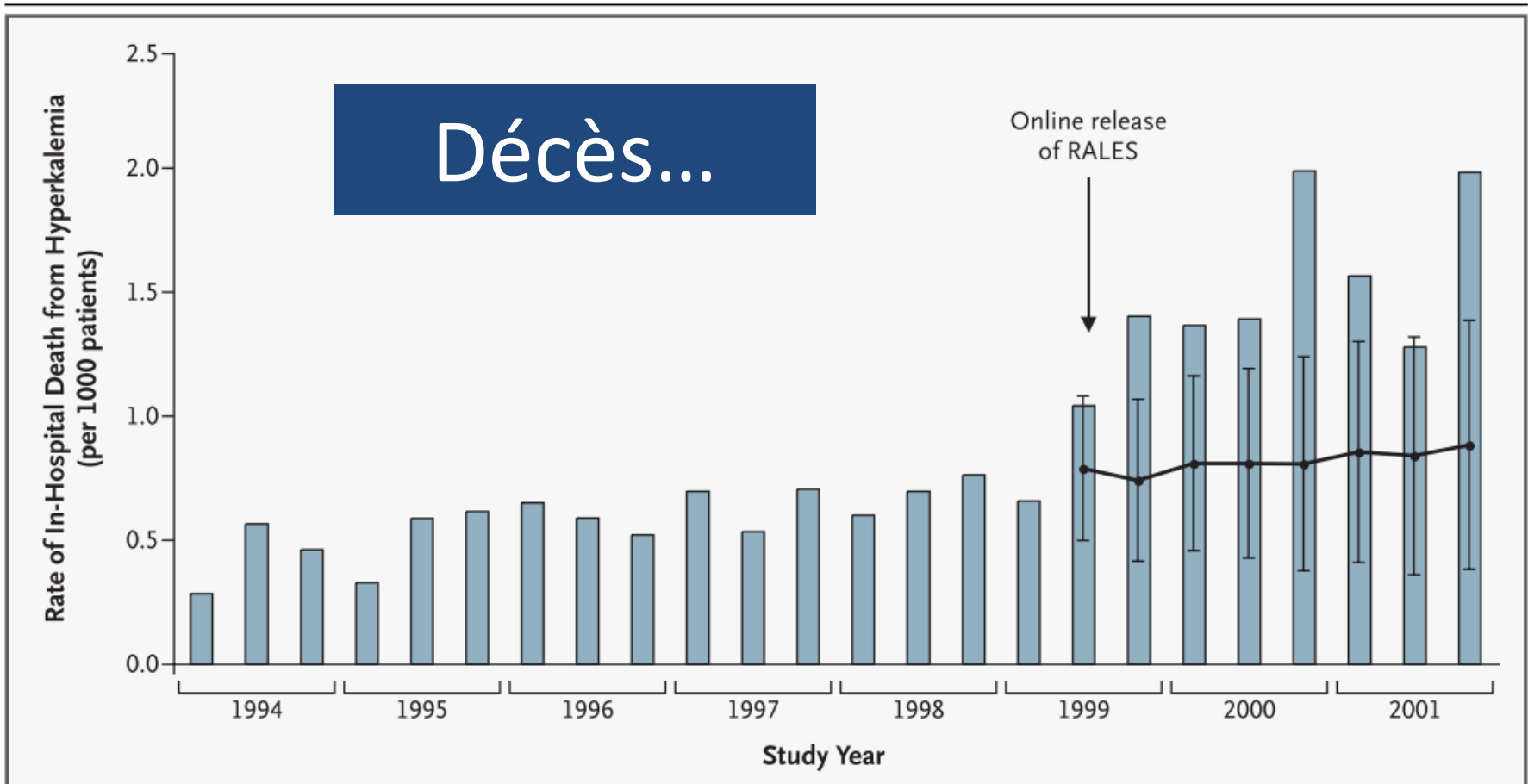


Figure 3. Rate of In-Hospital Death Associated with Hyperkalemia among Patients Recently Hospitalized for Heart Failure Who Were Receiving ACE Inhibitors.

Spironolactone et insuffisance cardiaque

- Le rapport bénéfice / risque évalué par les essais ne s'applique qu'à la population incluse dans ces essais
- Une trop large utilisation de la spironolactone dans l'insuffisance cardiaque peut conduire à une détérioration du rapport bénéfice / risque
- La mise en application des résultats des essais dans la pratique courante peut conduire à une modification du rapport bénéfice / risque

2. Circonstances liées au prescripteur, dispensateur

- **Surveillance insuffisante**

- **Harmonisation insuffisante des prescriptions**

Plusieurs prescripteurs, absence de communication médecin-pharmacien ou médecin-soignant

- **Absence de réévaluation de l'ordonnance, voire de déprescription**

3. Circonstances en lien avec la situation du patient

- **Défaut d'observance**

Expose à un risque de sevrage ou de surdosage ou d'inefficacité

- **Situations qui ↗ le risque d'EIM**

- Pathologiques :
 - insuffisance respiratoire chronique (benzodiazépine)
- Physiologiques (grossesse, sujet âgé, anomalies enzymatiques ...)

Exemple : Déficit en DPD et (5-FU)

Facteurs de risque

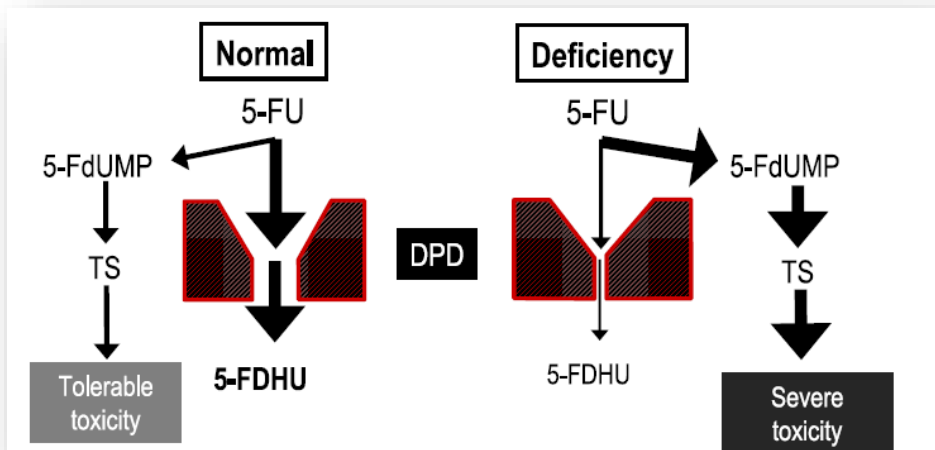
3. Circonstances en lien avec la situation du patient

• Situations qui ↗ le risque d'EIM

Exemple : Déficit en DPD et 5FU / Capécitabine (pro-drogue du 5-FU)

- Indiquée dans le traitement des tumeurs solides
- Toxicités sévères de grade 3-4 observée chez 10% à 30% des patients et des toxicités létales chez 0,3 à 2% des patients, selon les protocoles.
- Elimination du 5FU majoritairement sous la dépendance de la dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD) qui transforme le 5FU en dihydro-5FU inactif (environ 90% de la dose de 5FU administrée).
- Variabilité de l'activité de la DPD. Si diminution de l'activité de la DPD, risque de toxicités sévères.

Obligation d'effectuer un dépistage du déficit en DPD avant toute instauration de 5FU et capécitabine



- **Autres situations à risque :**
 - **Erreurs médicamenteuses**
 - ✓ OMS : tout événement **fortuit** survenant à un niveau quelconque dans le circuit qui va de la fabrication, à la prescription et à l'administration des médicaments et incluant les erreurs causées par tout acte de soin, qu'il soit médicamenteux, chirurgical ou de diagnostic
 - ✓ ANSM : omission ou réalisation **non intentionnelle** d'un acte survenu au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient

- **Autres situations à risque :**
 - **Erreurs médicamenteuses**

Comprendre les erreurs médicamenteuses **Causes (le + souvent multiples)**

- ✓ le produit de santé lui-même : présentation, modalités de préparation...
- ✓ les professionnels de santé : connaissances, compétences, expérience...
- ✓ l'organisation des pratiques professionnelles
- ✓ la gestion logistique du circuit du médicament : commande, réception, transport, stockage, préparation des doses...
- ✓ le patient: comportement face à sa pathologie et son traitement.

- **Autres situations à risque :**
 - Erreurs médicamenteuses



- **Autres situations à risque :**

- **Utilisation hors-AMM**

Utilisation hors AMM de la dompéridone dans la stimulation de la lactation : mise en garde - Point d'information

- mai 2018, début d'un traitement par dompéridone pour stimuler son allaitement. Elle s'approvisionne en Suisse (en OTC). Aucun médecin en France n'a accepté de lui prescrire.
- septembre 2018 : posologie augmentée à 10 cp/j. Elle suit les recommandations de la Leche league (posologie max de 16 cp/j).
- 17/11/2018 : palpitations et malaise ⇒ SOS médecins. Réalisation d'un ECG qui est normal.
- arrêt de la dompéridone
- 11/02/2019 : Elle continue à allaiter son enfant. Pas de troubles cardiaques

- **Autres situations à risque :**
 - **Mesusage**

Le « Purple Drank », un exemple de l'usage détourné de la codéine par les adolescents.



La composition, plutôt simple, comprend un sirop contre la toux à base de **codéine** et d'un antihistaminique (prométhazine, Phénergan®) mélangé avec un soda, traditionnellement du Sprite®. C'est le sirop qui donne sa couleur violette si particulière à la potion. On retrouve des recettes sur les sites de cocktails et des conseils de consommation sur les forums de jeux vidéo, notamment (3). D'autres appellations sont également utilisées : *Syrup*, *Sizzurp*, *Lean*, *the barre* ou encore *Texas tea*.

- **Autres situations à risque :**
 - **Achat de médicaments sur internet / médicaments falsifiés**

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime qu'environ 50% des médicaments vendus sur Internet sont des médicaments falsifiés :

- médicaments contrefaits
- médicaments non autorisés
- médicaments de qualité inférieure

Viagra Original

Viagra pour homme légendaire – une invention la plus connue, créée par la société Pfizer pour l'amélioration de la puissance et des satisfactions sexuelles vives.



Le principe actif citrate de sildénafil améliore la vascularisation des vaisseaux, ce qui permet à l'homme d'atteindre l'érection dans une demi-heure et de la garder pendant 5-6 heures.

La dose standard constitue 100 mg, ce qui est suffisant pour toute la nuit. Viagra pour homme – c'est un résultat fort et rigide sans effets secondaires visibles et altération de la qualité du sperme.

Dans notre pharmacie en ligne vous pouvez acheter Viagra sans ordonnance et aux prix les plus intéressants sur le marché.

| Quantity + Bonus | | Prix | Commande |
|------------------|-------------|---------|----------|
| 100mg | 4 comprimés | € 38.99 | |

- **Autres situations à risque :**
 - **Achat de médicaments sur internet / médicaments falsifiés**

OPERATION PANGEA X (12 - 19 sept 2017 menée dans 123 pays :

- Saisie de 25 millions de médicaments falsifiés dans le monde, pour une valeur de 50 millions USD
- Arrestation de plus de 400 personnes,
- Fermeture de 3584 sites web
- Ouverture de 1058 enquêtes



- **Autres situations à risque :**
 - **Achat de médicaments sur internet / médicaments falsifiés**

OPERATION PANGEA X – En France

- 466 000 produits de santé illicites saisis , 1,4 tonne de produits de santé en vrac
- Identification de 185 sites internet illégaux
- 7 enquêtes portant sur des **PRODUITS ERECTILES** (sildenafil, tadalafil, etumax) et **ANABOLISANTS** (stanozolol, méthandienone).
- Les produits saisis étaient principalement des médicaments sans AMM, des médicaments détournés de leur usage et utilisés comme **STUPEFIANTS**, des produits **DOPANTS** (stéroïdes, hormones de croissance, etc.), des **CREMES ECLAICRISSANTES** pour la peau, **produits AMINCISSANTS**.

- **Autres situations à risque :**
 - **Achat de médicaments sur internet / médicaments falsifiés**

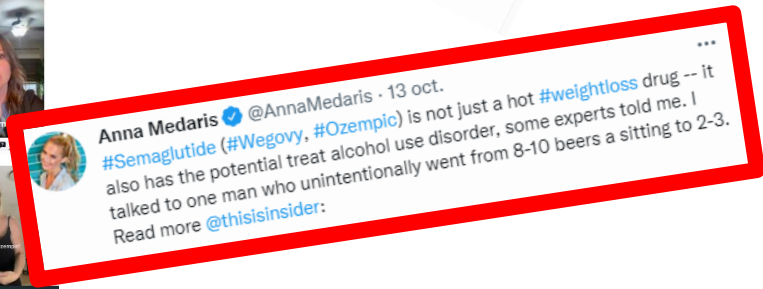
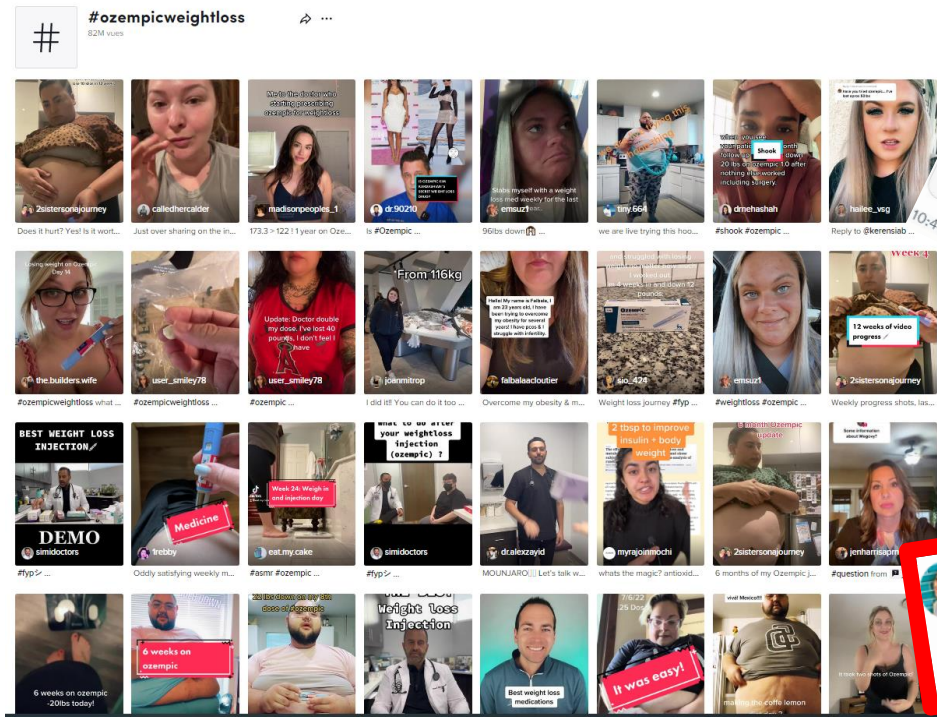


ORDRE NATIONAL
DES PHARMACIENS

- En France, les médicaments qui peuvent être commercialisés en ligne sont **les médicaments non soumis à prescription obligatoire.**
- Les pharmaciens établis en France titulaires d'une pharmacie d'officine, les pharmaciens gérants d'une pharmacie mutualiste ou d'une pharmacie de secours minière peuvent avoir une activité de commerce électronique de médicaments.

Facteurs de risque

- Autres situations à risque :
 - Impact des réseaux sociaux ??



Facteurs de risque

- **Autres situations à risque :**
 - **Impact des réseaux sociaux ??**

OZEMPIC® = sémaglutide

Analogue du glucagon-like peptide 1 (aGLP-1)

- Les aGLP-1 s'administrent par voie sous-cutanée
- Mécanisme d'action : augmente l'action du GLP-1, une hormone intestinale (appelée « incrétine ») qui est sécrétée par l'intestin lors des repas et stimule la sécrétion d'insuline en réponse à l'hyperglycémie. Elle agit aussi au niveau central en ralentissant la vidange gastrique et entraîne un effet satiétogène (réduction de la sensation de faim) qui réduit la prise alimentaire.

Facteurs de risque

- **Autres situations à risque :**

- **Impact des réseaux sociaux ??**

OZEMPIC® = sémaglutide

analogue du glucagon-like peptide 1 (GLP-1)

- Indication: chez les **adultes** pour le traitement du **diabète de type 2** insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique :

- en **monothérapie**, qd l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée (intolérance ou de contre-indications) ;

- en association à d'autres médicaments destinés au ttt du diabète

- dose initiale est de **0,25 mg** de sémaglutide **une fois par semaine** **durant 4 semaines**

- **Augmentation** par palier jusqu'à **2 mg par semaine**

Facteurs de risque

- **Autres situations à risque :**
 - **Impact des réseaux sociaux ??**

WEGOVY[®] sémaglutide

CT: avis favorable AAP (07/2022)

En complément d'un régime hypocalorique + activité physique, chez des patients adultes ayant un IMC ≥ 40 kg/m² + a minima un facteur de comorbidité lié au poids et en l'absence d'alternative thérapeutique.

Facteurs de risque

- **Autres situations à risque :**
 - **Impact des réseaux sociaux ??**



PUBLIÉ LE 01/03/2023 - MIS À JOUR LE 31/07/2023

Ozempic (sémaglutide) : un médicament à utiliser uniquement dans le traitement du diabète de type 2

Estimation du mésusage pour la spécialité Ozempic

Les données du système national des données de santé extraites pour la période du 1^{er} octobre 2021 au 30 septembre 2022 montrent qu'environ 600 000 patients ont reçu un médicament de la classe des analogues du GLP-1 dont 215 000 patients la spécialité Ozempic. Parmi ces patients, 2 185 bénéficiaires d'Ozempic peuvent être considérés comme non diabétiques selon les estimations de l'Assurance Maladie. Ainsi, sur la base des seules données de remboursement, le mésusage potentiel pour la spécialité Ozempic est estimé à environ 1%.

Bien qu'à ce jour, les détournements semblent limités selon les données disponibles, et qu'aucun signal de sécurité n'a été identifié, nous rappelons que :

- Ozempic doit être prescrit uniquement dans le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé, conformément à son autorisation de mise sur le marché (AMM) ;
- Le détournement de ce médicament pour perdre du poids a un impact direct sur sa disponibilité pour les patients diabétiques et peut causer, ou accentuer, des tensions d'approvisionnement les privant de ce traitement essentiel ;
- Ce médicament peut entraîner des effets indésirables potentiellement graves, tels que des troubles gastro-intestinaux, des pancréatites ou des hypoglycémies.

Actualisation du 31/07/2023

Après une première alerte en mars 2023, de nouvelles données de l'Assurance Maladie confirment la persistance de l'usage détourné d'Ozempic (sémaglutide). La part de patients considérés comme en mésusage parmi ceux ayant perçu un remboursement d'Ozempic est passée de 0,7% en mai 2022, 1% en septembre 2022 à 1,4% fin mai 2023. Nous rappelons que ce mésusage se fait au détriment des personnes diabétiques (type 2) qui peuvent avoir des difficultés d'accès à leur traitement.

En septembre, l'ANSM et l'Assurance Maladie réuniront les associations de patients et les professionnels afin de faire un nouveau point d'étape et définir un plan d'actions concerté en fonction des dernières données disponibles.

Par ailleurs, l'Agence européenne du médicament a débuté l'évaluation du risque d'idées suicidaires et d'automutilation avec les médicaments de la classe des agonistes des récepteurs au GLP-1. En France, les spécialités concernées sont Victoza (liraglutide), Saxenda (liraglutide), Xultophy (liraglutide/insuline dégludec), Ozempic (semaglutide), Byetta (exenatide), Trulicity (dulaglutide).

Facteurs de risque

- **Autres situations à risque :**

- **Compléments alimentaires**

- Leur consommation concerne : **22 % des adultes** et **14 % des enfants**
- La durée annuelle de la prise d'un complément alimentaire est en **moyenne de 4 mois et demi chez les adultes** et de **2 mois et demi chez les enfants**
- Chez les adultes, les plus grands consommateurs sont les femmes, les individus âgés de 18 à 44 ans et ceux ayant un niveau d'étude élevé.
- Une saisonnalité de consommation est également observée, avec **une consommation plus élevée en hiver**.
- A noter que les compléments alimentaires sont principalement achetés en pharmacie mais **l'achat sur Internet s'est fortement développé** chez les adultes depuis 2015, passant de 1 % à 11 %.

Facteurs de risque

- **Autres situations à risque :**
 - **Compléments alimentaires**
 - Définition : **denrées alimentaires** dont le but est de compléter un régime alimentaire normal et qui constituent une **source concentrée de nutriments** ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique.
 - Peuvent contenir : des nutriments (vitamines et minéraux), des plantes, des substances à but nutritionnel ou physiologique, des ingrédients traditionnels, des additifs, des arômes et des auxiliaires technologiques (support d'additifs) dont l'emploi est autorisé en alimentation humaine.
 - Régies par une réglementation européenne

Facteurs de risque

- **Autres situations à risque :**

- **Compléments alimentaires**

- ne doit pas revendiquer la prévention ou le traitement des maladies, mais les étiquettes des compléments alimentaires peuvent comporter des **allégations de santé**.
- Une allégation de santé est définie comme tout message ou représentation « qui affirme, suggère ou implique l'existence d'une relation entre d'une part, une catégorie de denrées alimentaires, une denrée alimentaire ou l'un de ses composants, et d'autre part, la santé ».
- Seules les allégations autorisées peuvent être mentionnées.

Melatonin

Melatonin contributes to the reduction of time taken to fall asleep

Health relationship: reduction of sleep onset latency

Facteurs de risque

- **Autres situations à risque :**
 - **Compléments alimentaires**



Melatonin

Melatonin contributes to the reduction of time taken to fall asleep
Health relationship: reduction of sleep onset latency

Calcium and vitamin D

Calcium and vitamin D are needed for normal growth and development of bone in children

Health relationship: -/-

Facteurs de risque

- **Autres situations à risque :**
 - **Compléments alimentaires**

Risques :

- **Non soumis systématiquement à une évaluation scientifique** préalable visant à garantir leur qualité
- Mal utilisés, peuvent avoir des conséquences néfastes sur la santé des consommateurs et entraîner des **effets toxiques en raison notamment de surdosage**
- Beaucoup d'achats de compléments alimentaires s'effectuent sur internet => s'informer et vérifier la composition du produit et les autres mentions figurant sur l'étiquetage.
- Les sites Internet basés hors de France peuvent proposer des compléments alimentaires contenant des substances interdites par la législation française.

Facteurs de risque

- **Autres situations à risque :**
 - **Compléments alimentaires**



- La levure de riz rouge est une moisissure de couleur rouge cultivée sur du riz et utilisée dans de nombreux compléments alimentaires revendiquant le « **maintien d'une cholestérolémie à un niveau normal** ».
- Contient de la **monacoline K**, qui inhibe une enzyme (HMG-CoA réductase) intervenant dans la voie de synthèse du cholestérol. La monacoline K est ainsi commercialisée en tant que médicament sous la dénomination commune internationale « **lovastatine** » aux Etats-Unis notamment.
- Donc présente un **profil d'effets indésirables similaires aux statines : risque d'atteinte musculaire parfois sévère et d'interactions médicamenteuses**

Conclusion

Enfant âgé de 12 ans, 38 kg, suivi pour un TDAH (Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité) et des troubles anxiodépressifs

14/02/2019 : est adressé aux urgences pour des **propos incohérents** depuis le matin, **hallucinations visuelles** sans fièvre, sans éruption, **troubles du comportement** depuis quelques jours.

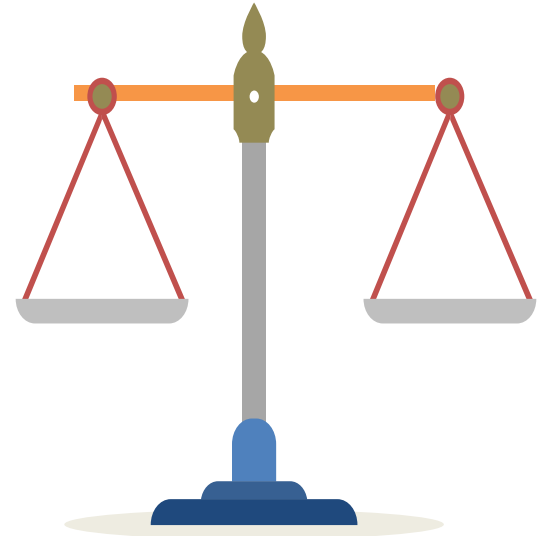
Traitement habituel :

- CLOPIXOL® (zuclopentixol) 10 mg/j
- LOXAPAC® (loxapine) 25 mg/j
- MEDIKINET® (méthylphénidate) 40 mg/j, débuté en janvier 2019
- **LEPTICUR® (tropatépine) 10 mg x2/j, débuté le 11/02/2019**
- **SULFARLEM® (anétholtritone) 12,5 mg, débuté le 11/02/2019**

Conclusion

- Instauration du LEPTICUR[®] en raison de dyskinésie induite par les neuroleptiques.

Eviter l'exposition à un médicament dont le bénéfice ne justifie pas le risque

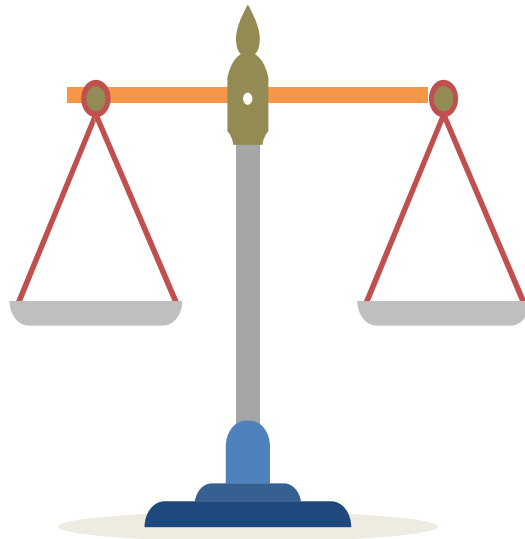


- Pas d'indication du LEPTICUR chez l'enfant
- Dose d'instauration du LEPTICUR[®] chez cet enfant = dose maximale adulte

Conclusion

Bénéfices

Risques



- Données d'efficacité
- Recommandations des sociétés savantes
- Alternatives thérapeutiques avec une AMM

- Enfants plus sensibles aux EI anticholinergiques
- Dose minimale efficace
- Surveillance des effets indésirables potentielles

Conclusion

- Risque iatrogène indissociable de l'acte de prescription
- Evaluer régulièrement la balance Bénéfice / Risque pour tout médicament prescrit
- Prescription raisonnée et judicieuse
- Connaître les situations à risque de iatrogénie et savoir les identifier