

L'ASTHME ET LE DIABÈTE SONT-ILS DES MALADIES IATROGÈNES ?

À l'échelle internationale, il y a des épidémies de diabète et d'asthme qui, dans certains pays comme le Royaume-Uni, existent depuis des décennies. Ce sont deux des maladies chroniques les plus fréquentes chez les enfants. À la suite de l'étude des dossiers médicaux des enfants en Angleterre, je suis d'avis que ces épidémies sont principalement le résultat de l'exposition aux antibiotiques. L'augmentation de l'incidence des deux maladies imite également l'augmentation de la prescription d'antibiotiques au Royaume-Uni et dans le monde.

Le tableau 1 présente les médicaments prescrits à un enfant né en 1980 et fréquentant un cabinet médical en Angleterre.

Année	Ordonnance	Symptômes
1980	Keflex (céphalexine)	
1981	Septtrin	LIVRS
1981	Sirop de Piriton donné par un pharmacien pour <i>le rhume des foins</i>	<i>La mère veut un antibiotique</i> . Aucune donnée
1981	Stylo-V	IVRS Toux++
1981	Appel d'urgence	Grizzly refusant de manger ou de boire
1981	Bactrim (en anglais seulement)	
1982	Bactrim (en anglais seulement)	
1982	Keflex	IVRS Toux++ Catarhe+
1982	L'Amoxil	<i>Asthmatique</i>
1982	Penbritine	LIVRS
1983	Keflex	<i>Toux thoracique</i> . Vomissement
1983	L'Amoxil	LIVRS
1983	Érythropé	<i>Poitrine</i>
1983	L'Amoxil	Appel d'urgence
1983	Crème à l'hydrocortisone	
1983	Érythropédèque (érythromycine)	Appel d'urgence
	Maxolon	IVRS Vomissements de nourriture
1983	Keflex	Appel d'urgence. Pharyngite
1983	Crème à l'hydrocortisone	
1983	Sirop de Vallergan	<i>Éruption cutanée allergique</i> . Cause?
1984	Keflex	Appel d'urgence URTI
1984	Keflex	IVRS Toux
1984	Cephalex Alupent	
1984	Keflex	
1984		Toux
1984	Érythropé	Bronchite
1984	Crème à la diprosone	
1984	Vallergan	
1984	Le Ceporex	Bronchite
1985	Le Ceporex	<i>Toux thoracique</i>
	Crème à la diprosone	Eczéma sur le dos
1985	L'Amoxil	<i>Poitrine sifflante</i>
1985	L'Amoxil	<i>Bronchite sifflante</i>
1985	Sirop Triludan	<i>Rhume des foins</i>
1985	Keflex	<i>Asthmatique</i>
	Ventoline	
1985	Distaclor Ventolin	
1985	Amoxil Ventolin	LIVRS
1985	L'Amoxil	LIVRS
1985	Crème à l'hydrocortisone	Démangeaisons faciales de 6 mois
1985	Crème à la fucidine	Impétigo
1986	Le Ceporex	LIVRS
1986	Keflex Ventolin	<i>Respiration sifflante asthmatique</i>
1986	Ventoline	<i>Asthmatique</i>
1986	Ventoline	
1986	Ventoline	
1986	Érythropé	Varicelle

Tableau 1. Médicaments prescrits à un enfant en Angleterre avant qu'on ne lui diagnostique de l'asthme. Les antibiotiques sont en gras.

À l'âge de six ans, l'enfant dont les antécédents de prescription sont détaillés dans le tableau 1 avait reçu un total de 30 traitements antibiotiques. Après une seule cure de Keflex en 1980, l'enfant retourne chez le médecin avec une infection des voies respiratoires supérieures (IVRS). Les céphalosporines sont indiquées dans la pharmacopée Drug Information de l'American Hospital Formulary Service¹, qui en 2017 comptait 3823 pages et a été publiée par l'American Society of Health-System Pharmacists, comme provoquant des effets indésirables de « *l'épanchement pleural, de l'infiltrat pulmonaire, de la détresse respiratoire, de la toux et de la rhinite* », de sorte que les céphalosporines doivent être considérées comme toxiques pour le système respiratoire.

En effet, de nombreux médicaments sont connus pour présenter une toxicité pulmonaire. Les maladies pulmonaires d'origine médicamenteuse peuvent provoquer de l'asthme bronchique et des réactions toxiques et allergiques². La toxicité est susceptible d'être dose-dépendante, de sorte que les effets peuvent ne pas devenir apparents avant que quelques traitements n'aient été pris. Les effets de la prise répétée d'un médicament ou de la prise de divers médicaments ne sont généralement pas étudiés dans les essais cliniques. Comme me l'a dit en 1991 le responsable de l'information sur les médicaments de la société pharmaceutique britannique Beechams, « les compagnies pharmaceutiques ne vont pas chercher les ennuis ». De plus, cela ne ferait qu'augmenter les coûts et beaucoup d'argent est investi dans un médicament avant qu'il ne soit mis sur le marché.

En regardant le tableau 1, il devrait devenir évident qu'une IVRS survient souvent après que l'enfant a pris un antibiotique, et en quelques années, les symptômes évoluent vers une respiration sifflante et de l'asthme. Plus un enfant est jeune lorsqu'il est exposé à un médicament, plus il est susceptible de souffrir d'effets secondaires dus à des systèmes corporels immatures impliqués dans l'absorption, le métabolisme et l'élimination des médicaments³.

Après les deux premières cures d'antibiotiques Keflex et Septrin en 1980/81, l'enfant souffre pour la première fois du rhume des foins, bien qu'il semble qu'un pharmacien ait dû diagnostiquer le rhume des foins alors que les symptômes peuvent être dus à une exposition à Septrin. Cependant, le rhume des foins a été lié aux antibiotiques dans une méta-analyse d'Ahmadizar et al. 2018⁴. L'enfant continue de se voir prescrire des antibiotiques, de sorte qu'en 1982, *une respiration sifflante* est signalée pour la première fois après un traitement par Pen-V et deux cycles de Bactrim.

Bactrim se compose de deux produits chimiques, le sulfaméthoxazole et le triméthoprime, et parmi la longue liste des effets secondaires, on trouve « *infiltrats pulmonaires, toux, essoufflement*⁵ ». La longue liste d'autres effets toxiques est impressionnante. Les effets secondaires rares comprennent des problèmes respiratoires et un gonflement de la gorge⁶. Un autre article examiné médicalement par un docteur en pharmacie indique qu'un effet secondaire moins courant est les problèmes respiratoires⁷. La Mayo Clinic, l'hôpital le mieux classé en Amérique, déclare que la difficulté à respirer est un effet secondaire⁸ et que « vous devez appeler votre médecin immédiatement si vous ressentez un essoufflement ou des difficultés respiratoires ». Son site Web contient la plus longue liste d'effets secondaires et d'interactions médicamenteuses que j'ai jamais vue pour l'amoxicilline. C'est peut-être parce qu'en Amérique, il y a toujours un avocat prêt à tenter une action en justice sur une base pro bono ou sans gain et sans honoraires.

En 1983, l'enfant s'est vu prescrire une crème à base d'hydrocortisone, peut-être pour une éruption cutanée « allergique » qui n'a pas été enregistrée. L'éruption cutanée ou les démangeaisons ont dû persister car le vallegan pour traiter les démangeaisons a ensuite été prescrit par le médecin qui s'est interrogé sur la cause de l'éruption cutanée. Les effets secondaires des pénicillines n'auraient pas été aussi bien connus dans les années 1980, et le BNF9 de 1981 indique que les pénicillines peuvent provoquer une éruption cutanée, mais cela n'est pas mentionné dans les informations de dosage et rien ne dit que le médicament doit être arrêté si un patient présente une éruption cutanée.

Même aujourd'hui, les éruptions cutanées qui surviennent peu de temps après l'administration d'une pénicilline sont considérées comme dues à une hypersensibilité du patient, au lieu de les considérer comme dues à une exposition à une toxine. Il est intéressant de noter que l'exposition à l'herbe à puce peut également provoquer une éruption cutanée, mais cela aussi est considéré comme une réaction allergique. Après d'autres antibiotiques en 1984 et 1985, l'enfant aurait une respiration sifflante et sera traité pour le rhume des foins et sera finalement diagnostiqué asthmatique en 1985.

Malheureusement, Ventolin^{10,11} et Advair¹² couramment utilisés pour traiter l'asthme ont des effets secondaires qui comprennent la toux, l'inflammation des voies respiratoires supérieures et l'oppression ou la douleur thoracique qui sont des symptômes de l'asthme. La notice d'information du patient (PIL) de la MHRA pour la solution de nébuliseur de salbutamol sur le site Web des produits de la MHRA¹³ sous les effets secondaires possibles, comprend *une respiration sifflante, des difficultés respiratoires, de la toux et un bronchospasme*.

Advair a été lié à 80% des décès liés à l'asthme aux États-Unis, une conclusion basée sur une méta-analyse de 19 essais publiés. La Mayo Clinic indique également que la prise d'un inhalateur peut « *provoquer un bronchospasme paradoxal, ce qui signifie que votre respiration ou votre respiration sifflante s'aggravera* ». Le fait que l'inhalation de nombreuses poussières et produits chimiques soit connue pour provoquer de l'asthme professionnel devrait, à mon avis, amener à s'interroger sur la sécurité de l'inhalation de produits chimiques. La fiche de données de sécurité chimique de ThermoFisher pour le sulfamide de salbutamol te14 à utiliser en laboratoire, indique que le produit chimique peut causer des difficultés respiratoires et, en cas d'inhalation, passer à l'air frais et, en cas de contact avec la peau, laver immédiatement et abondamment à l'eau pendant 15 minutes.

Le deuxième enfant (tableau 2) montre les médicaments prescrits à un enfant né en 1983 et fréquentant un cabinet médical en Angleterre. L'enfant a été induit et avait reçu 18 traitements antibiotiques avant d'être diagnostiqué avec un diabète insulino-dépendant (DT1) à l'âge de 8 ans. À l'instar de l'enfant dont l'exposition aux drogues est détaillée dans le tableau 1, le dossier médical de cet enfant ne montre rien d'exceptionnel, si ce n'est une prescription prolifique d'antibiotiques. Les similitudes avec l'enfant détaillées dans le tableau 1 montrent qu'une IVRS a été diagnostiquée comme virale après Amoxil en 1984 sans aucun test diagnostique, et une éruption cutanée après Amoxil en 1984 et une otite moyenne qui n'est pas résolue avec Erythroped ou Amoxil. Il a été rapporté que les enfants traités avec de l'amoxicilline pour des maux d'oreille souffraient de 2 à 6 fois plus d'infections récurrentes¹⁵.

Date	Ordonnance	Condition traitée
1983		Visiteur de santé à appeler
1983		Eczéma
1983	L'Amoxil	Otite moyenne. Dans la douleur
1983		Oreilles ok
1983	L'Amoxil	Mal d'oreille, R oreille rouge, écoulement L
1984	L'Amoxil	Toux, rhume, yeux collants
1984	Chloromycétine	
1984		Poitrine dégagée

1984	Stylo-V	Amygdalite subaiguë. L tympan rouge
1984	L'Amoxil	R otite moyenne
1984		IVRS virales
1984	L'Amoxil	A été absent, utilisant Amoxil pendant 4 jours. <i>Éruption?</i> Rubéole? Continuer Amoxil
1984		Éruption cutanée lorsqu'elle est chaude. Eczéma allergique ?
1984	Érythropé	Poitrine dégagée
1986	L'Amoxil	Mal d'oreille. Légère inquiétude au niveau de l'ouïe
1986		Douleur?
1986	Le lactulose	Toujours constipé
1987	Chloromycétine	Conjonctivite. Col de la glande en L
1987	Cephorex	Amygdalite. Otite moyenne L
1987	Distaclor	Laryngite. Croupe
1987	Dimotane	Enrouement? Tympan rouge
1987	Érythropé	Otite moyenne L
1987	L'Amoxil	R otite moyenne
1987	L'Amoxil	Amygdalite. Otite moyenne subaiguë bilatérale.
	Dimotane	
1988		Démarche vers l'intérieur
1988		Maux de tête il y a 2 jours. ?Associé vomissement. À l'examen très bien
1988	L'Amoxil	Otite moyenne L
1989	Amoxil Bactroban	
1990	L'Amoxil	R otite moyenne
1990	Ventoline	Toux la nuit ?à l'effort
1990		Arrêtez Ventolin. Toux, gorge légèrement enflammée.
1990	Stylo-V	Amygdalite
1990	L'Amoxil	R otite moyenne. Pharyngite
		Soif ++. Glycémie 35,5 mmol

Tableau 2. Médicaments prescrits à un enfant en Angleterre avant le diagnostic de DT1.

En 1986, il y avait de légères inquiétudes au sujet de l'audition après une cure d'Erythroped. Plus de 200 médicaments sont ototoxiques et il y a eu de nombreux cas de perte auditive due à l'érythromycine¹⁶. L'érythromycine n'a pas fait l'objet d'un test de toxicité auditive avant sa mise sur le marché pour usage clinique, mais plutôt d'un test de toxicité vestibulaire.



Fig. 2 Jeune enfant s'injectant de l'insuline

Le tableau 3 montre la liste des prescriptions pour un enfant de l'Angleterre rurale né en 1961, qui a été diagnostiqué avec le DT1 en 1970 à l'âge de 8 ans. Trente-trois des médicaments sur un total de 134 étaient des antibiotiques et, comme l'enfant indiqué dans le tableau 1, après des prescriptions d'antibiotiques et d'une variété d'autres médicaments, les symptômes ont évolué de la toux à la respiration sifflante, aux mucosités vertes, à la toux aboyante, à l'otite moyenne, à l'asthme et enfin au diabète.

L'enfant n'a reçu que de la pénicilline-V et du Phenergan avant l'âge de 2 ans, suivis des médicaments énumérés dans le tableau

3. L'achromycine, l'antibiotique le plus fréquemment prescrit à l'enfant, a été commercialisée à la fin des années 1940 et au début des années 1950, tandis que l'amoxicilline est arrivée sur le marché en 1972.

Prednisone	Achromycin	Mysteclin
Robitussin	Prednisone	Penbritine (ampicilline)
Phenergan	Prednisone	Prednisone
Euglate	Achromycin	Achromycin
Phenergan	Alupent	Achromycin
Alupent	Euglate	Éphédrine
L'aminophylline	Prednisone	Lédermycine
Dimotane	Spincaps intaux	L'aminophylline
Alupent	Chloromycétine	Prednisone
Achromycine (tétracycline)	Achromycin	Prednisone
Codéine	Prednisone	Achromycin
Prednisone	Achromycin	L'aminophylline
Alupent	Achromycin	Alupent
Éphédrine	Pénidurale (une pénicilline)	Achromycin
Achromycin	Strepto ?	Prednisone
Alupent	Alupent	Alupent
Salut ?	Alupent	Lédermycine
Échantillon d' oxytétracycline	L'avomine	Robitussin
Robitussin	Euglate	Prednisone
Pénidurale (une pénicilline)	Solfex	Alupent
Euglate	Dimotane	Achromycin
Achromycin	Achromycin	Éphédrine
L-codéine	Alupent	Alupent
Tedral	Phenergan	Alupent
Alupent	Achromycin	Éphédrine
Éphédrine	Achromycin	Prednisone
Prednisone	Phenergan	Robitussin
Alupent	Éphédrine	Robitussin
Phenergan	Alupent	L'aminophylline
Prednisone	Phenergan	Achromycin
Robitussin	Achromycin	Alupent
Érythropé	Phenergan	Achromycin
Dimotane	Robitussin	Achromycin
Éphédrine	Dimotane	Robitussin
Phenergan	Robitussin	Prednisone
Prednisone	Achromycin	Achromycin
Éphédrine	Prednisone	Robitussin
Aérotrol	Élixir de cholédyle	Achromycin
Alupent	Achromycin	Alupent
Robitussin	Adrénaline	Achromycin

Tableau 3. Médicaments prescrits à un enfant né en 1961 en Angleterre et diagnostiqué avec un diabète à DT1 à 8 ans.

Étant né dans une région rurale, je me demande si la prolifique prescription a quelque chose à voir avec le fait que l'enfant consultait un médecin d'officine. Les médecins ruraux sont plus susceptibles d'avoir leurs propres pharmacies, de sorte que les patients vivant à plus d'un kilomètre d'une pharmacie peuvent repartir avec leur médicament prescrit. Les médecins dispensateurs reçoivent des honoraires pour chaque article délivré et peuvent également réaliser un profit sur le médicament. Ils ont été signalés par le professeur Goldacre en 2019¹⁷ comme prescrivant des médicaments de marque plus coûteux, car ils peuvent profiter de la différence entre le paiement du NHS et le prix de gros. Les médecins des zones rurales peuvent également avoir moins de patients, mais ont encore des frais généraux à payer et peuvent donc être inconsciemment motivés à prescrire.

En 1991, l'incidence du DT1 était plus faible en Irlande du Nord, qui est desservie par le NHS, qu'en République d'Irlande dans le sud, où les gens devaient payer 20 £ pour consulter un médecin, contrairement à l'Irlande du Nord où les gens devaient payer 20 £ pour consulter un médecin.

Les visites chez le médecin sont gratuites. À Hokkaido, au Japon, où les services médicaux étaient très chers en 1991, le taux de DT1 chez les enfants était l'un des plus bas au monde.

Si l'on s'interroge sur l'efficacité des antibiotiques, on découvrira qu'il a été démontré par le professeur Little dans 202118 dans le *Lancet* que donner des antibiotiques n'est pas mieux que de ne pas donner de médicaments.

Sur la base de l'examen des dossiers médicaux d'enfants diabétiques et non diabétiques en Angleterre en 1991 et de l'examen des structures médicamenteuses des produits chimiques signalés comme causant le diabète, et des publications liant les antibiotiques à l'asthme, je crois que l'asthme et le diabète sont tous deux des maladies iatrogènes.

RÉFÉRENCES

1. AHFS 2017, publié par l'American Society of Health-System Pharmacists. Céphalosporines ; Autres effets indésirables ; à la page 56 ; 18:12.06.
2. Medici T, Fontana S. Medikamentöse Lungenerkrankungen (Maladies pulmonaires médicinales). Schweiz Med Wschr 1977 ; **107** : 162-171.
3. Elzagallaai A, Greff M, Rieder M. Effets indésirables des médicaments chez les enfants : l'épée à double tranchant de la thérapeutique. Clin Pharmacol Ther 2017 ; **101**(6) : 725 à 735.
4. Ahmadizar F, Vijverberg S, Arets H et al. L'exposition aux antibiotiques au début de la vie augmente le risque de développer des symptômes allergiques plus tard dans la vie : une méta-analyse. Allergie 2018 ; **73**(5) ; 967–1146.
5. AHFS 2017, publié par l'American Society of Health-System Pharmacists. Bactrim ; Autres effets indésirables ; à la page 403 ; 8:12.20.
6. L'amoxicilline provoque des problèmes respiratoires. Effets secondaires rares, problèmes respiratoires et gonflement de la gorge. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/amoxicillin-side-effects>.
7. Healthline.com. Effets secondaires de l'amoxicilline (Amoxil, Trimox). Médicalement examiné par Femi Aremu, PharmD.
8. Mayoclinic.org. Médicaments et suppléments ; Amoxicilline (voie orale).
9. BNF 1981 Numéro 1. La British Medical Association et la Société pharmaceutique de Grande-Bretagne. Numéro ISBN : 0 85369 140 1. ISSN : 0260–535X.

10. Mayoclinic.org. Ventoline.

11. products.mhra.gov.uk. Dépliant d'information pour les patients (PIL). Le salbutamol.
12. Ramanujan K. Cornell Chronicle, 9 juin 2006. Les inhalateurs courants pour l'asthme causent jusqu'à 80% des décès liés à l'asthme, affirment des chercheurs de Cornell et de Stanford.
<https://news.cornell.edu/stories/2006/06/common-asthma-inhaler-causing-deaths-researchers-assert>.
13. products.mhra.gov.uk. Dépliant d'information pour les patients (PIL). Le salbutamol.
14. Fiche de données de sécurité ThermoFisher, sulfate de salbutamol.
15. Schmidt M, Smith L, Sehnert K. Au-delà des antibiotiques. Livres de l'Atlantique Nord, ISBN 1 55643 134X.
16. Rybak L, Ramkumar V, Mukherjea D. Ototoxicité des antibiotiques non aminoglycosides. Neurol avant 2021. Sec. Neuro-Otologie Vol 12. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.652674>.
17. Goldacre B, Reynolds C, Powell-Smith A et al. Les médecins qui pratiquent des ordonnances en situation de conflit d'intérêts financiers prescrivent-ils des médicaments plus coûteux ? Une analyse transversale des données de prescription de soins primaires en anglais. BMJ Open 2019 ; N° 9 : E026886.
18. Little P, Francis N, Stuart B. Antibiotiques pour l'infection des voies respiratoires inférieures chez les enfants se présentant en soins primaires en Angleterre (ARTIC PC) : un essai en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo. Lancet 2021 ; **398** (10309) : 1417-1426.