

LA IATROGENESE MEDICAMENTEUSE

Introduction

Définition de la iatrogénèse

C'est l'ensemble des conséquences indésirables ou négatives sur l'état de santé individuel ou collectif de tout acte ou mesure pratiqué ou prescrit par un professionnel habilité et qui vise à préserver, améliorer ou rétablir la santé. On parle aussi de iatrogénie.

→ La population peut déclarer les effets indésirables à l'ANSM

→ La iatrogénie c'est donc la conséquence d'un acte médical pratiqué par un professionnel de santé.

On parle de iatrogénie médicamenteuse lorsqu'on s'intéresse :

- aux EI des mdc
- aux interactions médicamenteuses
- à la toxicité liée à un surdosage
- à la notion de pharmacodépendance et de pharmacotolérance

La iatrogénèse médicamenteuse n'est pas obligatoirement la conséquence d'un mauvais usage du mdc, ni d'une erreur de prescription.

→ Généralement la iatrogénèse est directement proportionnelle à la consommation de mdc il y a un parallélisme entre les EI de ces mdc et la consommation au niveau de la population

On estime que la iatrogénèse médicamenteuse occasionne 120 à 140 000 hospitalisations par an et 8 à 13 000 décès par an (décès dus donc aux actes de soin et en particulier aux mdc que l'on prescrit) (+++++)

I. Erreurs médicamenteuses

C'est l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte survenu au cours d'un processus de soin impliquant un mdc qui peut être à l'origine d'un risque

ou d'un événement indésirable pour le patient. Ça implique tous les professionnels de santé.

La prescription :

- Erreurs de prescription
- Patient
- Forme galénique
- Voie d'administration
- posologie

La dispensation : analyse, préparation, délivrance, stockage

Les voies d'administration : la dose, le débit horaire

L'information et l'éducation du patient

Le suivi thérapeutique

L'erreur médicamenteuse doit être prévenue quand c'est possible. Il faut sensibiliser et former tous les professionnels de santé. Il faut également sécuriser le circuit du mdc en particulier au niveau de l'administration (en France il a trop d'intermédiaires)

II. Effets indésirables des mdc

C'est une réaction nocive et non voulue à un mdc administré à posologie normale et utilisé à des fins prophylactiques, diagnostiques ou thérapeutiques en conditions normales d'utilisation ou en cas de mésusage, abus, surdosage, erreurs médicamenteuses.

→ Tous ces EI sont à déclarer par région dans le centre de et ces centres remontent nationalement l'ensemble des EI.

→ Les effets indésirables des mdc peuvent être de 2 types : A et B.

1. Effets indésirables de type A = effets indésirables attendus ♥

L'effet indésirable de type A est expliqué par les propriétés pharmacologiques connues d'une molécule.

Incidence élevée en général ♥

Diminue voir disparaît avec diminution de la dose : DOSE-DEPENDANT ♥

Ils ont une gravité relative ♥

Souvent dépistés pendant les essais cliniques, ils sont notés sur la notice du médicament ♥

2. Effets indésirables de type B = effets indésirables non attendus ♥

→ Ce sont des EI non attendus et qui ne sont pas expliqués par les propriétés pharmacologiques connues d'une molécule.

Plus rares

Souvent plus graves

Parfois non dépistés pendant le développement clinique

Ca peut être :

- Des réactions idiosyncrasiques
- Réactions allergiques ou hypersensibilités

3. Effets indésirables graves

Un EI est grave si :

- S'il entraîne le décès
- S'il met en jeu le pronostic vital
- S'il entraîne une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation
- S'il entraîne une invalidité ou une incapacité fonctionnelle importante, permanente ou temporaire
- S'il entraîne des malformations ou des anomalies congénitales

→ Dans tous les cas il faut une prise en charge médicale adaptée. Si c'est un EI de type A on diminue les doses (voire on arrête). Si c'est de type B on arrête le mdc. Dans TOUS les cas il faut déclarer TOUS les EI

III. Interactions médicamenteuses

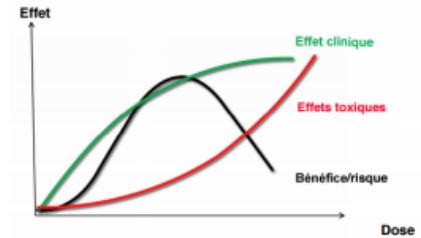
Définition : Changement dans l'intensité ou la durée de la réponse de l'organisme à un mdc en présence d'un autre mdc. Ces interactions sont nombreuses. Elles concernent au moins 2 mdcs (et plus il y a de mdcs prescrits plus il y a d'interactions médicamenteuses).

Conséquences potentielles :

- Apparition ou aggravation d'EI
- Moindre efficacité des ttt

Situations à risque :

- Médicament avec index thérapeutique étroit c'est-à-dire qu'entre la dose minimale efficace et la dose maximale tolérée l'intervalle dans lequel on utilise le mdc est très faible
- Médicament avec relation dose/effet importante c'est-à-dire que la pente entre la dose et l'effet est très verticalisée : une faible augmentation de dose provoque une énorme augmentation de l'effet
- Polymédication : prescriptions longues ou bien automédication
- Sujets âgés



Là nous avons la relation dose-effet d'un mdc. L'effet clinique d'un mdc augmente en même temps que son effet toxique. La balance bénéfice/risque d'un mdc va donc avoir cette courbe en cloche. On va chercher à avoir la dose qui produit l'efficacité maximale avec le minimum de risques. Les interactions pharmacologiques peuvent intéresser la pharmacocinétique ET la pharmacodynamie du mdc :

- PK : Un médicament affecte l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'élimination d'une autre molécule
- PD : Modification de l'effet des médicaments sans modification de leur concentration

1. Interactions pharmacocinétiques

Modification de la concentration

- Réduction de l'absorption
- Déplacement des protéines porteuses

Induction enzymatique

Inhibition enzymatique

a. Absorption

On donne des antiacides : interaction physico-chimique

- indiqués dans les brûlures d'estomac
- empêche l'absorption digestive car ils tapissent la muqueuse gastrique : d'où une diminution de l'absorption des mdc co-administrés (par exemple les corticoïdes)
- espacer la prise de mdc des plus de 2 heures par rapport aux antiacides à Interaction cinétique au niveau de l'absorption

b. Distribution

Un 2ème mdc peut déplacer le 1er de ses protéines porteuses parce qu'il a une plus grande affinité. Cela va donc augmenter la concentration libre du mdc.

→ risque de surdosage

c. Métabolisme

Le foie est là pour détoxifier, il est riche en systèmes de détoxification (oxydants et de métabolisation) et en cytochromes particulièrement. Il est la première barrière sur le tube digestif. Or les mdc sont des xénobiotiques (ils n'ont rien à faire dans l'organisme) donc le foie essaie de les virer.

On observe alors plusieurs phénomènes :

TEAM HAS DE L'AMBIANCE

- Induction enzymatique : augmentation de la vitesse de biotransformation (par une substance, un autre médicament).

→Essentiellement en agissant sur les cytochromes P450 (ça va les activer).

- Inhibition enzymatique : inhibition de la biotransformation enzymatique. Le mdc va donc se stocker dans l'organisme, il est beaucoup moins métabolisé.

→Cytochrome P450 (CYP450) : enzymes de métabolisation ubiquitaires intervenant dans le métabolisme de substrats endogènes ou exogènes, notamment médicamenteux.

Classification : en familles (CYP 450 1-2-3), en sous-familles (CYP 4501A-2C-2D-3A)

CYP particulièrement impliqués dans le métabolisme des mdc : (CYP 450 3A4 +++)

(CYP 450 1A2, 2C8+++)

CYP 450 2D6 : sujet au phénomène de polymorphisme génétique (toute la population n'a pas le même matériel génétique pour ce cytochrome

ATTENTION : pamplemousse : activateur métabolique → augmentation métabolisme

En France : On dit qu'il ne faut pas prendre le mdc avec du pamplemousse

d. Elimination

On peut assister à une compétition lors de l'élimination de certains produits.

2. Interactions pharmacodynamiques

C'est-à-dire au niveau du site d'action, ce qui va produire un effet pharmacologique augmenté ou indésirable au niveau cellulaire, d'un organe ou d'un organisme.

Interactions d'ordre pharmacodynamique → antagonisme ou synergie.

Antagonisme	Synergie
L'effet des 2 médicament est opposé au niveau d'un même récepteur	L'effet des 2 médicament est potentialisé

3. Prévention des interactions médicamenteuses

Pour prévenir les interactions médicamenteuses il faut bien connaître les mdc, leur pharmacocinétique et leur pharmacodynamie. Et il faut surtout limiter les prescriptions de mdc (moins on en prescrit moins il peut y avoir d'interactions).

IV. Surdosage et toxicité des médicaments

Définition du surdosage:

- Utilisation en excès
 - Soit par erreur de prescription
 - Soit par la suite d'un usage anormal, accidentel ou volontaire par le patient
- Dosage normal mais inapproprié
 - Patients insuffisants rénaux
 - Capacité de métabolisation hépatique diminuée
 - Polymorphisme génétique
 - Interactions médicamenteuses

Circonstances de survenue	<ul style="list-style-type: none">○ Intoxication médicamenteuse volontaire○ Usage anormal accidentel○ Erreur de prescription
Facteurs favorisants	<ul style="list-style-type: none">○ Insuffisance rénale ou hépatique○ Interactions médicamenteuses○ Polymorphisme génétique
Conséquences	→ Effets toxiques indésirables nécessitant des traitements spécifiques

PHARMACOLOGIE = DOSES THERAPEUTIQUES

≠

TOXICOLOGIE = DOSES SUPRA-THERAPEUTIQUES

V. Pharmacodépendance et tolérance

TEAM HAS DE L'AMBIANCE

Définition de la pharmacodépendance :

Pharmacodépendance : perte de liberté de s'abstenir du mdc (exemple du Dr House et sa codéine)

- Dépendance psychique = assuétude : désir irréprensible de répéter les prises pour retrouver les effets liés au produit
- Dépendance physique : apparition de troubles physiques parfois intenses lorsque l'administration du produit est suspendue (par exemple les opiacés), ou alors reprise symptomatologique de manière exacerbée, un effet rebond (par exemple avec les bêtabloquants)

Définition de la pharmacotolérance : Diminution des effets d'une dose fixe du produit au fur et à mesure que se répète son administration

Donc en automédication on cherche à augmenter les posologies afin de retrouver l'effet initial.

Il faut donc avoir une approche préventive de ces troubles :

- Prescription adaptée au patient
- Limitée dans le temps (pour les morphiniques et les somnifères on devient accro très rapidement)
- nécessité de la formation médicale continue : devoir de se former, de s'informer : recommandation, diagnostics précis, choix thérapeutiques hiérarchisés (d'abord paracétamol puis codéine et morphine), adaptés aux patients soignés (si précédents de toxicomanie : pas de morphine).
- Il faut également savoir suivre le patient et déprescrire les ttt inutiles ou délétères.
- La iatrogénèse médicamenteuse est un problème de Santé Publique en France corrélé à la consommation de mdc.



