

## IATROGÉNÈSE MÉDICAMENTEUSE

**Iatrogénèse** : l'ensemble des conséquences indésirables ou négatives sur l'état de santé individuel ou collectif, de tout acte ou mesure pratiqués ou prescrits par un professionnel habilité visant à préserver, améliorer, rétablir la santé.

**Iatrogénèse médicamenteuse** n'est pas forcément la conséquence d'un mésusage et est proportionnelle à la consommation médicamenteuse, elle comprend :

- ✓ les **Effets Indésirables** : présent dans chaque mdt, ce sont **toutes les réactions non recherchées apparaissant fortuitement chez l'Homme** après la prise d'un médicament à **posologie normale** et administré de manière préventive, diagnostique ou thérapeutique.
  - **Type A** = attendu, expliqué par les propriétés pharmacologiques de la molécule, incidence et une fréquence élevée, dose dépendants, gravité faible à modérée → **dépistés lors du développement clinique**
  - **Type B** = non attendu, pas expliqué par les propriétés pharmacologiques de la molécule, incidence faible, grave → **pas dépisté lors du développement clinique**
  - **Effet indésirable Grave**, entraîne :
    - le décès
    - met en jeu le pronostic vital
    - hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation
    - invalidité ou incapacité fonctionnelle
    - malformation ou anomalie congénitale
  - **Conséquences** :
    - prise en charge médicale adaptée
    - arrêt du médicament si type B
    - réduire les doses si effet de type A (dose dépendant)
    - déclaration au CRPV des effets graves ou inattendus (= non présent dans le RCP)
  
- ✓ les **Interactions médicamenteuses** : changement dans l'intensité ou la durée de la réponse de l'organisme à un médicament en présence d'un autre médicament (à partir de 2 mdt, prescription doivent donc être limiter au strict nécessaire, et il faut bien connaître la Pk et PD des mdt)
  - **Concerne** :
    - médicaments à index thérapeutique étroit
    - médicaments avec une relation dose-effet importante
    - polymédication et patients âgés
  - **Interactions Pharmacocinétiques** : affectent l'ADME
    - **Absorption** : diminution de l'absorption par phénomènes chimiques ou physiques (ex : anti-acides, tétracyclines)
    - **Distribution** : déplacement des mdt fortement liés aux protéines, augmentat° de la fraction libre, augmentat° de la fraction se distribuant, donc de l'effet (ex : sulfamides hypoglycémiant, AVK)
    - **Métabolisme** :
      - ⇒ Cytochromes P450 (enzymes ubiquitaires utiles dans le métabolisme des substances endo/exo-gène, 3A4 métabolise 50% des mdt, polymorphisme génétique)
      - ⇒ Induction enzymatique : substance induisant l'activité des Cyt, augmentant la vitesse de métabolisat° du mdt (ex : les anti-épileptiques/tuberculeux/rétroviraux, OH chronique, tabac, pesticides)
      - ⇒ Inhibition enzymatique : substance inhibant l'activité des Cyt donc diminut° de la vitesse de métabolisation du mdt (ex : les anti-biotiques/mycosiques/rétroviraux, Pamplémousse)
    - **Elimination** : compétition entre différents produits modulant leurs éliminations

- **Interactions Pharmacodynamiques** : affectent l'effet du mdt au niveau du site d'action
  - **majoration de l'effet**, même effet par des voies différentes (ex : anticoagulant/aspirine)
  - **augmentation de la dangerosité** (ex : digoxine avec des diurétiques hypokaliémiants)
  - **effet antagoniste**, effet inverse sur les mm Rc, dc plus d'effet (ex :  $\beta$ -bloquant/agoniste)
  - **effet synergique**, mm effet, potentialisation (ex : ergotamine/tryptans)
- **Conséquences** :
  - aggravation/apparition d'un effet indésirable
  - moindre efficacité du traitement
- ✓ **Surdosage et toxicité** = l'utilisation en excès d'un médicament soit par :
  - erreur de prescription
  - erreur de délivrance
  - usage anormal par le patient, de manière accidentelle, ou volontaire
  - **Mais le surdosage peut aussi apparaître à dosage normal mais inapproprié** :
    - insuffisant rénal/hépatique
    - polymorphisme génétique des Cytochromes
    - en cas d'interactions médicamenteuses ++
  - Conséquences nécessitent parfois des traitements spécifiques : *antagonistes des opiacés/benzodiazépines, anticorps anti-digoxine, dialyse, charbon actif, diurèse osmotique*
  - La **pharmacologie** = doses thérapeutiques et la toxicologie = doses supra thérapeutiques.
  - Centres anti-poison et de toxico-vigilance insérés dans les CHU :
    - informent médecins/patients sur les produits toxiques existants
    - apportent une aide téléphonique diagnostique, de prise en charge
    - participent activement à la toxico-vigilance (actions d'alerte, prévention et de formation)
- ✓ **Pharmacodépendance et Tolérance**
  - **Pharmacodépendance** = **perte de liberté de s'abstenir du mdt** (ex : opiacés, Benzodiazépines)
    - **psychique** = désir irrésistible de répéter les prises pour retrouver les effets liés aux produits (meth, cocaïne)
    - **physique** = troubles physique parfois intenses à l'arrêt (signe de sevrage) + reprise de la symptomatologie de manière exacerbée à l'arrêt (effet rebond)
  - **Tolérance** = **diminution de l'effet d'une dose fixe de médicament au fur et à mesure que se répète son administration** (*on augmente donc les posologies pour retrouver l'effet pharmacologique initial et recherché*). Cela concerne essentiellement l'automédication et la codéine (ex : benzodiazépines, dérivés nitrés,  $\beta$ -agonistes → surtout les mdt au long court)
  - Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance : découvrir les mdts créant pharmacodépendance et phénomène de tolérance afin de modifier les RCP, les conditions de prescription, de délivrance

### Conclusion les médecins :

- ont le **devoir de se former, de s'informer** par le biais de la Formation Médicale Continue
- doivent **suivre les recommandations**
- doivent **faire des diagnostics précis**, avec des **choix thérapeutique hiérarchisé et adapté** au patient soigné
- le **suivi doit être rigoureux**, sans hésiter à **dé-prescrire** et **remettre en question les traitements précédents**

**La Iatrogénèse médicamenteuse** est un **problème de Santé Publique en France**, due à notre forte consommation médicamenteuse, pour l'éviter, respecter les règles de bon usage des médicaments est la seule prévention possible !