

Iatrogénèse Médicamenteuse



Iatrogénèse/Iatrogénie = Ensemble des csqcs **indésirables** ou négatives sur l'état de santé individuel/collectif de tout **acte**/mesure pratiqués ou prescrits par un **pro de santé habilité**, visant à préserver/améliorer/rétablir la santé.

⇒ Conséquence négative d'un **acte médical** pratiqué par un professionnel de santé

La iatrogénèse médicamenteuse concerne :

- Effets indésirables (EI)
- Interactions médicamenteuse (IM)
- Toxicité liée au surdosage ⇒ **attention individus petit poids/taille**

Pas forcément la conséquence d'un **mésusage** ou d'une **erreur de prescription**.

❖ Iatrogénèse médicamenteuse :

- **Proportionnelle à la consommation** ⇒ Fr particulièrement concernés en car gros conso (++) âgés)
- 120 000 à 140 000 hospitalisations par an
- 8000 à 13 000 décès/an (énorme)

I/ EFFETS INDESIRABLES DES MEDICAMENTS :

Présents avec chaque médicament : il n'y a **pas de Mdc sans effets indésirables** (++).

Effets indésirables = toute réaction **non recherchée** apparaissant fortuitement chez l'Homme après la prise d'un Mdc à **posologie normale** et administré de manière prophylactique (vaccin), diagnostique (produit de contraste) ou thérapeutique (anti hypertenseur).

CRPV = faits pour **recevoir les notifications** d'EI et les **transmettre** à l'ANSM (au niveau d'une base nationale).

2 types d'effets indésirables (++) :

Type A	Type B
Attendus vis à vis de l'effet du Mdc	Non attendus, imprévisibles
Expliqués par les propriétés pharmacologiques	Non expliqués par les propriétés pharmaco connues
Incidence et fréquence élevée ⇒ Favorisé par dose unique	Plus rare s
Souvent dose-dépendants	-
Gravité faible à modérée (parfois + grave)	Généralement + graves
Dépistage fréquent avant AMM, lors du dev clinique ⇒ l'industriel décide alors en fc° du B/R de poursuivre dev	Habituellement pas dépistés lors du dev clinique (car si trop d'effets graves, on arrête le dev)
<ul style="list-style-type: none"> • Ex : Ivabradine = mdc bradycardisant (empêche douleurs poitrine) mais peut trop ↘ baisser la fréquence ⇒ syncopes • Anti-aggrégant plaquettaire ⇒ hémorragies si plaie sur vaisseaux • AINS/Aspirine ⇒ ↘ COX1 ⇒ ↘ synthèse de prostaglandines ⇒ Ulcères gastriques (car ↘ mucus, vascu et renouvelmt €) • Inhibiteurs Calciques (antihypertenseur) ⇒ oedèmes prenant godet • Anti-psychothiques (Halopéridol) ⇒ syndrome parkinsonien • Acide valproïque ⇒ tremblements 	<ul style="list-style-type: none"> • Antibiotiques ⇒ éruption cutanée • Syndromes idiosyncratiques (prédisposition particulière l'organisme) ⇒ syndrome malin après neuroleptiques : - fièvre, lyse musculaire, coma ⇒ morts rares • Hypersensibilité aux réactions all ⇒ œdème de Quinck • Sulfamides ⇒ syndrome Lyell (bulles sous la peau) • IEC (antihypertenseurs) ⇒ • Héparine ⇒ Thrombopénies • Distilbène ⇒ phocomélie (en 58)

Un effet indésirable est considéré comme grave si :

entraîne le décès	Anti-allergique => mort subite
met en jeu le pronostic vital	Diane 35 => embolies pulmonaires massives
entraîne hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation	AINS => Ulcère gastrique
entraîne invalidité/incapacité fonctionnelle importante permanente ou temporaire	Pilule oestro-progestatives => AVC secondaire
entraîne malformation ou anomalie congénitale	Anticoagulants pdnt 1er mois de grosses => malformation cardiaque

❖ **Conséquences des Effets Indésirables :**

- Prise en charge médicale adaptée ⇒ coûts en + pour la société
- Arrêt du Mdc si effet de type B
- Réduction des doses si effet de type A (dose-dépendant)
- Déclaration au CPRV des effets graves/inattendus (=non présents dans le RCP)

II/ INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

⇒ à partir de **2 médicaments** ou + (+ ou augmente le nbre de Mdc, + on augmente le risque ⇒ exponentielle)

Rappel : médecins français prescrivent 3-4 Mdc par ordonnance ⇒ limiter prescription au strict nécessaire

Interaction médicamenteuse = changement dans l'intensité/durée de la réponse de l'organisme à un Mdc en présence d'un autre Mdc

- Elles sont **nombreuses**
- Souvent cliniquement peu significatives (Mdc à index thérapeutiques larges ⇒ interactions inaperçues) sauf dans certains cas

❖ **Conséquences :**

- Aggravation ou apparition d'un effet EI
- Moindre efficacité du TTT (par inhibition de l'effet du Mdc)

❖ **Situations à risques :**

- Médicaments à **index thérapeutique étroit** (détaillé dans autres cours) :
 - anticoagulants ⇒ hypocoagulabilité ⇒ hémorragies
 - hormones thyroïdiennes ⇒ tachycardies
 - lithium = efficace dans les psychoses maniaco-dépressives ⇒ risque de coma/mort subite/délir
 - antibiotiques = aminosides ⇒ très toxiques pour le rein
 - digitaliques cardiaques ⇒ troubles du rythme cardiaque, troubles digestifs et neurologiques
 - sulfamides hypoglycémiantes ⇒ hypoglycémies excessives donc dangereuses
- Médicament avec **relation dose-effet importante** (forte pente) ⇒ faible ↗ dose augmente fortement l'effet
- Polymédication (Prescription + Automédication)
- Sujets âgés (poids faibles donc hte C° sanguine, capacité de détoxification moins importante car foie/reins défaillants, polypathologiques donc polymédiqués)

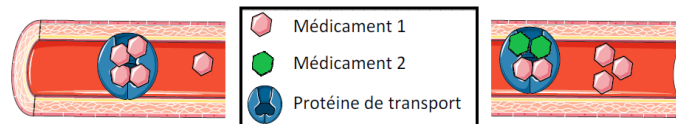
Les interactions peuvent être de **2 ordres** :

- **Pharmacocinétiques** (ADME) = devenir du médicament dans l'organisme
- **Pharmacodynamiques** = affectant l'effet **sans modifier** les concentrations

A) Interactions pharmacocinétiques :

❖ Absorption :

- Aigreur d'estomac \Rightarrow anti-acides (Maalox®) \Rightarrow épaisse couche sur la muqueuse gastrique qui empêche la sécrétion d'acide et modifie le pH (et donc l'ionisation des Mdc) + empêche absorption gastrique des médicaments co-administrés (corticoïdes) \Rightarrow nécessité d'espacer les prises (+ de 2 heures)
- Tétracyclines \Rightarrow idem
- Calcium (produits laitiers) \Rightarrow idem



❖ Distribution :

- Médicaments fortement liés aux protéines \Rightarrow risque de surdosage et toxicité s'il est déplacé
- Si fixé à 99%, en libérant 1% on double la fraction libre (car 1% libre + 1% libéré = 2%) \Rightarrow doubler l'effet \Rightarrow Sulfamides hypoglycémifiants et AVK (anticoagulants)

❖ Métabolisme :

- Représentent la majorité des interactions (nombreux mdc)
- Induction et Inhibition enzymatique \Rightarrow Nécessité de bien connaître la pharmacologie des mdc (Vidal, site ANSM et RCP)
- Modification de la vitesse de métabolisation des M par une substance (médicament ou autre)
- **Cytochromes** P450 = enzymes ubiquitaires intervenant dans le métabolisme de substances endo et exogènes \Rightarrow familles et sous familles dont le 1A2 ; 2C8 ; 2D6 ; **3A4** (+++ qui métabolise 50% des Mdc)
Système hépatique d'élimination hérité du Cro-Magnon, qui bouffait n'importe quoi \Rightarrow oxydation

Ex : 2D6 transforme la codéine en morphine. Si fonctionnel, effets de codéine (antitussif) et morphine (antalgique) car codéine métabolisé immédiatement "flash de morphine"

(Néocodion pour les toxico \Rightarrow si utilisé en excès, gastralgies et céphalées)

Dans la population caucasienne, 93% de 2D6 fonctionnel donc **7% inactifs ++**/ 70% en orient/Chine

\Rightarrow notion à prendre en compte

Induction Enzymatique	Inhibition Enzymatique
Substance induit l'activité du cytochrome	Substance Inhibe l'activité des cytochromes
\nearrow vitesse de métabolisation et \searrow concentration	\searrow vitesse métabolisation et \nearrow C° sanguine
Activité augmente ou diminue selon si molécule mère ou métabolites porteurs de l' activité	Idem
<ul style="list-style-type: none">• Antiépileptiques : barbituriques, phénytoïne, carbamazépine \Rightarrow \nearrow métabolisme pilule et annule contraception• Antituberculeux (Rifampicine)• Certains rétroviraux• Toxiques xénobiotiques (alcoolisme chronique, tabac, pesticides)• Molécules comportant cycles benzènes (barbecue)• MILLEPERTUIS ++ \Rightarrow antidépresseur (attention chez les gens qui aiment la phytothérapie, le mdc est hypermétabolisé \Rightarrow inefficace)	<ul style="list-style-type: none">• Antibiotiques macrolides (érythromycine)• Antimycosiques \Rightarrow imidazolés (miconazole) \Rightarrow compresse avec passage cutané• Anti-rétroviraux (saquinavir, ritonavir, idinavir) \Rightarrow d'où l'utilité comme booster thérapeutique• Pamplemousse et fruits amers (contient des naringénines) \Rightarrow action sur cyt 3A4 (au moins 25 mdc ++)

NB : Ttes les voies d'administration sont importantes à considérer pour les interactions mdc (pommades +++).

❖ Elimination :

- **Compétition** entre différents produits modulant leurs éliminations
- Immunosuppresseurs et AINS \Rightarrow inhibition de l'élimination urinaire de l'immunosuppresseur \Rightarrow retarde excrétion et maintient la C° sanguine en Mdc élevée \Rightarrow potentiellement toxique
- Risque d'aggravation des EI hémato du méthotrexate

B) Interactions pharmacodynamiques :

Au niveau du site d'action et de l'effet pharmacologique :

- majoration de l'effet
- augmentation de la dangerosité
- effet antagoniste ou synergique entre les Mdc

❖ AVK (anticoagulant) et Aspirine (empêche agrégation plaquettaire) :

- = même effet par des voies différentes
⇒ **addition** des effets ⇒ hémorragies (surtout si patient mal surveillé)
- 1er EI en fréquence et dangerosité en Fr)
- Idem pour BZP (aider à dormir) et alcool ⇒ **majoration** de l'effet

❖ Digoxine et Diurétiques hypokaliémants :

- Augmente dangerosité car Digoxine dangereuse du fait de son index thérapeutique étroit
- Si stock de potassium faible (hypokaliémie), toxicité encore augmentée ⇒ troubles du rythme

Effet Antagoniste	Effet Synergique
β -Bloquants (Propanolol pour l'HTA) + B Agonistes (Salbutamol pour crise d'asthme)	Ergotamine (vasoconstriction) = antimigraineux + Tryptans (vasoconstriction) = IM et AVC
Effets opposés sur les bronches ⇒ annulation des effets sur les Rc en commun ⇒ il ne se passe rien et en plus ça peut rajouter des effets indésirables	Les deux Mdc ont le même effet , prescrits dans les migraines ⇒ si pris ensemble risque d'AVC ou IM

Les Interactions Mdc dépendent donc des **2 protagonistes** et de l'**affinité** des Mdc pour leurs sites d'actions.
Pour **prévenir** les interactions médicamenteuses :

- ⇒ Bien **connaître** la PK et PD des Mdc
- ⇒ **Limiter** la prescription au strict nécessaire
- ⇒ Ne pas hésiter à **consulter** Vidal ou site de l'ANSM si doute sur EI ou interactions

III/ SURDOSAGE ET TOXICITE :

Surdosage = utilisation en **excès** d'un mdc :

- Pharmacologie : Doses thérapeutiques
- Toxicologie : Doses supra-thérapeutiques

- erreur de **prescription** (pas en accord avec poids ou âge du patient)
- erreur de **délivrance** (faute du pharmacien, rare)
- usage **anormal** par le patient (accidentel ou volontaire ⇒ tentative de suicide)

Il peut aussi apparaître à **dosage normal mais inapproprié** (facteurs favorisant surdosage) :

- **Insuffisance rénale** (diminuer les doses car Mdc mal éliminé)
- Insuffisance **hépatique** (diminuer doses car Mdc mal métabolisé)
- Polymorphisme génétique des cytochromes (patient déficient en cyt 2D6 bourré de codéine = inutile)
- Interactions Mdc

➤ Effets toxiques/indésirables nécessitant TTT spécifiques :

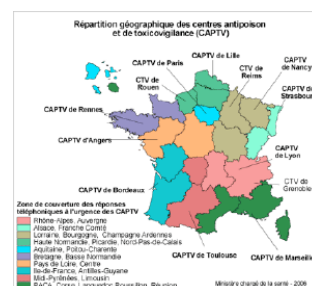
- Antagonistes des opiacés (Naloxone pour réveiller les overdoses de morphine) ⇒ attention, ils frappent
- Antagonistes des BZP (réveiller patients intoxiqués)
- Anticorps anti-digoxine (personne âgée qui a pris trop de gouttes)
- Dialyse (mais tous les Mdc ne dialysent pas)
- Charbon actif (capter certains Mdc dans le TD, mais pas pour ceux déjà dans le sang) ⇒ agir vite
- Diurèse Osmotique (pissier pour élimination rénale des molécules toxiques)

➤ Exemple du surdosage en Aspirine :

- Acide faible à élimina° rénale, réabsorbé par diffusion passive par tubule distal lorsqu'il est non ionisé
- Redoutable en grande quantité ⇒ bourdonnements d'oreille, céphalées, vertiges, acidose métabolique ⇒ coma
- TS avec aspirine + codéine ⇒ diagnostic avec dosages plasmatiques
- Diurèse alcaline (bicarbonate en V élevé) ⇒ acide faible en milieu alcalin ⇒ ionisé et pas réabsorbé

➤ Centres anti-poisons et de toxicovigilance = CAPTV :

- Moins nombreux que CPRV et CEIP
- Insérés dans les CHU, surveillance
- Information des médecins et des patients sur produits toxiques existants (industriels et naturels ⇒ champignons)
- Aide téléphonique diagnostique, prise en charge et TTT
- Toxicovigilance ⇒ actions d'alerte, prévention et formation



⇒ **IL NE FAUT JAMAIS METTRE DE PRODUIT CHIMIQUE DANS UN CONTENANT ALIMENTAIRE ++++++**

IV/ PHARMACODEPENDANCE ET TOLERANCE :

Pharmacodépendance : perte de liberté de s'abstenir du Mdc

Comprend :

- ✓ Dépendance **Psychique** (assuétude) = désir irrésistible de répéter prises pour retrouver effets (meth, coc)
- ✓ Dépendance **Physique** = troubles physiques parfois intense à l'arrêt (symptôme de **sevrage**) ou reprise de la symptomatologie de manière exacerbée à l'arrêt (**effet rebond**)
ex : Opiacés et BZP (5 propriétés = hypnotiques, antiépileptiques, myorelaxantes, anxiolytiques, amnésiantes)
⇒ dur à arrêter + résistance au sevrage = effets inverses/effets rebonds

Tolérance : diminution de l'effet d'une **dose fixe** de Mdc au fur et à mesure que se **répète** son administration

⇒ augmenter posologie pour retrouver l'effet initial recherché (surtout automédication et codéine)

ex : BZP, dérivés nitrés (trinitrine), β -agonistes (surtout Mdc au long court), Salbutamol (Ventoline®)

⇒ Mécanismes **complexes**

- Neurotransmission (système dopaminergique)
- Désensibilisation/Up régulation du Rc (β bloquant ⇒ \nearrow synthèses Rc)
- Systèmes de transduction
- Approche préventive = prescription adaptée et limitée dans le tps



⇒ Existence de **Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP)** = régionaux

+ proche est à Marseille, en lien avec l'ANSM ⇒ découvrir les Mdc créant pharmacodépendance et phénomène de tolérance pour modifier les RCP, conditions de prescription et de délivrance

LES POINTS ESSENTIELS

Les médecins **doivent** :

- Se former, s'informer (formation médicale continue)
- Suivre les recommandations
- Diagnostiques précis
- Choix thérapeutiques hiérarchisés et adaptés au patient

Iatrogénèse Médicamenteuse :

- Problème de Santé Publique en Fr
- Corrélée à la forte conso Mdc
- Différentes formes
- Prévention = respect des règles du bon usage du mdc