

Iatrogénèse médicamenteuse



1 – Introduction

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

La **iatrogénèse médicamenteuse** concerne uniquement l'utilisation des médicaments et n'est **pas obligatoirement la conséquence d'un mauvais usage du médicament** ou d'une erreur de prescription (*médicament pouvant être utilisé dans le cadre du RCP*), de plus elle est **proportionnelle à la consommation de médicament** :

- ✓ Effets indésirables.
- ✓ Interactions médicamenteuses.
- ✓ Toxicité liée au surdosage.
- ✓ Pharmacodépendance et tolérance.

La **France** est particulièrement concernée par la iatrogénie en raison d'une **forte consommation** de médicaments. Elle touche en particulier les **sujets âgés**. Elle se chiffre en **120 à 140 000 hospitalisations/an** et **8 à 13 000 décès/an** → **problème de santé publique**.

2 – Effets indésirables (EI) des médicaments

Un effet indésirable (EI) correspond à toute **réaction non recherchée** apparaissant fortuitement chez l'homme avec la prise de médicaments, administrés à **posologie normale** et utilisés à des fins prophylactiques, diagnostiques ou thérapeutiques. La gestion des effets indésirables implique les **Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)**.

Effet indésirable **attendu** = de type A

- **Expliqué** par les propriétés pharmacologiques connues d'une molécule, **mentionné dans le RCP**.
- **Incidence est élevée**, **dépisté** durant le développement clinique.
- Gravité généralement **faible** à modérée.
- Souvent **dose-dépendant** : tremblements sous acide valproïque, syndromes parkinsoniens avec antipsychotiques.

Effet indésirable **inattendu** = de type B

- **Non expliqué** par les propriétés pharmacologiques connues d'une molécule, **non mentionné dans le RCP**.
- **Plus rare**, habituellement non dépisté durant le développement clinique.
- Généralement **plus grave** : réactions idiosyncratiques, hypersensibilité ou **réactions allergiques (oedème)**, syndrome de Lyell aux sulfamides, thrombopénie à l'héparine.

	Type A	Type B
Lien avec propriétés pharmacodynamiques	fréquent	rare
Incidence	élevée	faible
Gravité	faible	sévère
Dépistage avant AMM	fréquent	rare

Les conséquences sont :

- ✓ **Prise en charge** médicale adaptée.
- ✓ **Diminution des doses (type A)** ou **arrêt du médicament (type B)**.
- ✓ **Déclaration au CRPV** pour les effets indésirables graves ou inattendus (*non mentionnés dans le RCP*).

3 – Interactions médicamenteuses (IM)

Définition : **changement dans l'intensité ou la durée de la réponse de l'organisme à un médicament en présence d'un autre médicament**.

Elles sont **nombreuses** et passent souvent **inaperçues** (*cliniquement peu significatives*). Les conséquences sont l'apparition ou l'aggravation d'effet indésirable, ou la diminution de l'efficacité d'un traitement.

Les IM concernent particulièrement les médicaments à **index thérapeutique étroit**. Cette **marge thérapeutique faible** nécessite un **ajustement rigoureux de la dose** (*anticoagulants, hormones thyroïdiennes, aminosides, digitaux, sulfamides hypoglycémisants*), surtout pour :

- ✓ **Médicaments à relation dose-effet importante** : pente de la courbe dose réponse importante.
- ✓ **Sujets âgés** : élimination plus faible.
- ✓ **Polymédication** : nombreuses prescription et auto-médication.

Une **prévention** est possible en connaissant mieux la PD et la PK des médicaments, en limitant les prescriptions au plus strict nécessaire. Et en cas de doute, consulter le dictionnaire **Vidal**, le site internet de l'ANSM.

1- IM d'ordre pharmacocinétique (modification des étapes ADME) :

Réduction de l'absorption	Provoque une réduction de la concentration plasmatique en mdt . Antiacides (<i>interactions physico-chimiques</i>), modifie le pH.			
Modification de la distribution	Seule la concentration libre de médicament est active, le déplacement de médicament est fortement liés aux protéines plasmatiques → risque de surdosage.			
Modification du métabolisme	De nombreux médicaments sont métabolisés dans le foie par les enzymes hépatiques . Ceci passe principalement par l' oxydation via les CYP 450 , sous familles 3A4 (<i>métabolise 50% des médicaments</i>) et 2D6 (<i>transforme la codéine en morphine, 7% d'inactifs</i>). Risque de surdosage et d'effets indésirables ou d'inefficacité en cas de sous dosage.			
	<table> <tr> <th>Inducteurs enzymatiques</th><th>Inhibiteurs enzymatiques</th></tr> <tr> <td>-augmentation de la vitesse de bio-transformation d'un médicament → diminution de la concentration sanguine en médicament.</td><td>Substances provoquant une diminution de la vitesse de bio-transformation d'un mdt, plus fréquent → augmentation de la concentration sanguine.</td></tr> </table>	Inducteurs enzymatiques	Inhibiteurs enzymatiques	- augmentation de la vitesse de bio-transformation d'un médicament → diminution de la concentration sanguine en médicament.
Inducteurs enzymatiques	Inhibiteurs enzymatiques			
- augmentation de la vitesse de bio-transformation d'un médicament → diminution de la concentration sanguine en médicament.	Substances provoquant une diminution de la vitesse de bio-transformation d'un mdt, plus fréquent → augmentation de la concentration sanguine.			
Modification de l'élimination	Compétition lors de l'élimination de certains produits → immunosuppresseur (<i>IEC</i>) + AINS qui retarde l'excrétion (<i>toxicité</i>).			

2- IM d'ordre pharmacodynamique : + tard dans l'année

4 – Surdosage et toxicité des médicaments

Utilisation en excès d'un médicament, **doses supra-thérapeutiques** soit par :

- ✓ **Erreur de prescription** ou de délivrance.
- ✓ **Usage anormal** : accidentel ou volontaire de la part du patient.
- ✓ **Dosage normal** : mais inapproprié si le patient présente certains **facteurs de risque** → insuffisance rénale/hépatique, polymorphisme génétique, à cause d'interactions médicamenteuses.

Les conséquences sont la survenue d'effets toxiques et indésirables. L'utilisation de **traitements spécifiques** peuvent être nécessaire.

Il est possible de contacter les **Centre Anti-Poison et de Toxicovigilance (CAPTV)**, service des **CHU** moins nombreux que les CRPV et CEIP :

- ✓ **Information** : auprès des professionnels de santé et du public, sur tous les produits existants.
- ✓ **Aide par téléphone**.
- ✓ **Toxicovigilance**.

5 – Pharmacodépendance et tolérance

Dépendance : **perte de liberté** de s'abstenir du médicament (*benzodiazépines, opiacés*) :

- ✓ **Psychique** : **assuétude**, désir irrépessible de répéter les prises pour retrouver l'effet lié au produit.
- ✓ **Physique** : **sevrage**, apparition de troubles physiques parfois intenses à l'arrêt de l'administration.
- ✓ **Effet rebond** : reprise symptomatique de manière exacerbée → les prescriptions doivent être très courtes.

Tolérance : **diminution des effets d'une dose fixe** au fur et à mesure que se répète son administration → nécessité d'augmenter la posologie afin de retrouver l'effet pharmacologique recherché, risque de l'automédication (*benzodiazépines, dérivés nitrés, β 2-agonistes*).

Ceci se fait pas neurotransmission via : un **système dopaminergique**, par désensibilisation ou **up régulation** des récepteurs, et par système de transduction intracellulaire.

Il est possible de faire une **approche préventive** :

- en faisant des prescription adaptée et limitée dans le temps
- en **déclarant** des cas d'abus ou de dépendance grave **obligatoire** pour les médecins aux **Centre d'Evaluation et d'Informations sur les Pharmacodépendances (CEIP)**