

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 **patients âgés**. Elle se chiffre en **120 à 140 000 hospitalisations/an** et **8 à 13 000 décès/an** → **problème de santé publique**.

2 – Erreurs médicamenteuses

Selon l'ANSM, une erreur médicamenteuse, qui concerne **tous** les professionnels de santé, est l'**omission** ou la **réalisation non intentionnelle d'un acte survenu au cours d'un processus de soin** :

- ✓ Impliquant un médicament
- ✓ Qui peut être à l'origine d'un risque
- ✓ Ou d'un événement indésirable pour le patient.

Peut concerner :

- ✓ **La prescription** → erreur, patient, forme galénique, voie d'administration, posologie.
- ✓ **La dispensation** → analyse, préparation, délivrance, stockage.
- ✓ **L'administration** par le patient ou le professionnel de santé → dose, débit horaire.
- ✓ L'information et l'éducation du patient.
- ✓ Le suivi thérapeutique.

Doit être **prévenue quand c'est possible** via la sensibilisation et la formation de tous les professionnels de santé, et par la sécurisation du circuit du médicament.

3 – 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	Effet indésirable inattendu = de type B
- Expliqué par les propriétés pharmacologiques connues d'une molécule, EI mentionné dans le RCP .	- Non expliqué par les propriétés pharmacologiques connues d'une molécule, EI non mentionné dans le RCP .
- Incidence est élevée (<i>favorisé par dose unique</i>), EI dépisté durant le dev clinique.	- Plus rare , habituellement non dépisté durant le développement clinique.
- Gravité généralement faible à modérée.	- Généralement plus grave : œdèmes angioneurotiques aux IEC, syndrome de Lyell.
- Souvent dose-dépendant : syndrome de Raynaud aux bêta-bloquants, œdème déclives amlodipine.	

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

Effet indésirable grave :

- Entraîne le **décès**.
- Met en jeu le **pronostic vital**.
- Entraîne une **hospitalisation** ou une prolongation d'hospitalisation.
- Entraîne une **invalidité** ou une **incapacité fonctionnelle**.
- Entraîne des **malformations** ou des **anomalies congénitales**.

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).

4 – Interactions médicamenteuses (IM)

Les interactions médicamenteuses sont un **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, digitaliques, sulfamides hypoglycémiantes*), 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. Sulfamides hypoglycémiantes, anti vit K.			
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 border="1"><thead><tr><th>Inducteurs enzymatiques</th><th>Inhibiteurs enzymatiques</th></tr></thead><tbody><tr><td>Substances provoquant une augmentation de la vitesse de biotransformation d'un médicament → diminution de la concentration sanguine en médicament. <i>Ex</i> : <u>antiépileptiques</u> (<i>barbituriques</i>), <u>antituberculeux</u>, certains <u>antirétroviraux</u>, certains <u>toxiques xénobiotiques</u> (<i>alcool chronique, tabac, pesticides</i>), <u>millepertuis</u> (<i>anti-dépresseur</i>), cycle benzène.</td><td>Substances provoquant une diminution de la vitesse de biotransformation d'un mdt, plus fréquent → augmentation de la concentration sanguine. <i>Ex</i> : tous les <u>macrolides</u> (<i>antibiotiques</i>), certains <u>imidazolés</u> (<i>antimycosique</i>), <u>antirétroviraux</u> (<i>ritonavir</i>), certains <u>aliments</u> (<i>jus de pamplemousse, fruits amers</i> → <i>action sur les cyt 3A4</i>).</td></tr></tbody></table>	Inducteurs enzymatiques	Inhibiteurs enzymatiques	Substances provoquant une augmentation de la vitesse de biotransformation d'un médicament → diminution de la concentration sanguine en médicament. <i>Ex</i> : <u>antiépileptiques</u> (<i>barbituriques</i>), <u>antituberculeux</u> , certains <u>antirétroviraux</u> , certains <u>toxiques xénobiotiques</u> (<i>alcool chronique, tabac, pesticides</i>), <u>millepertuis</u> (<i>anti-dépresseur</i>), cycle benzène.
Inducteurs enzymatiques	Inhibiteurs enzymatiques			
Substances provoquant une augmentation de la vitesse de biotransformation d'un médicament → diminution de la concentration sanguine en médicament. <i>Ex</i> : <u>antiépileptiques</u> (<i>barbituriques</i>), <u>antituberculeux</u> , certains <u>antirétroviraux</u> , certains <u>toxiques xénobiotiques</u> (<i>alcool chronique, tabac, pesticides</i>), <u>millepertuis</u> (<i>anti-dépresseur</i>), cycle benzène.	Substances provoquant une diminution de la vitesse de biotransformation d'un mdt, plus fréquent → augmentation de la concentration sanguine. <i>Ex</i> : tous les <u>macrolides</u> (<i>antibiotiques</i>), certains <u>imidazolés</u> (<i>antimycosique</i>), <u>antirétroviraux</u> (<i>ritonavir</i>), certains <u>aliments</u> (<i>jus de pamplemousse, fruits amers</i> → <i>action sur les cyt 3A4</i>).			
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 :

Modification de l'effet du médicament sans modification de sa concentration. Dépend de l'interaction médicament-site d'action :

- ✓ Reconnaissance mutuelle des 2 protagonistes.
- ✓ Affinité du médicament pour son site d'action.

Synergisme : effets **potentialisés** (*majoration*) de 2 médicaments :

- ✓ Alcools et benzodiazépines.
- ✓ Aspirine (*anticoagulant*) et anti-vitamine K (*anticoagulant*) → risque hémorragique.
- ✓ Anti-migraineux ergotamine et tryptans → AVC, infarctus du myocarde.

Antagonisme : effets **opposés** de 2 médicaments :

- ✓ Récepteurs β -2 adrénergiques : β -bloquants (*bronchoconstriction*) et β -2-agonistes (*bronchodilatateur*).

Augmentation de la **dangerosité** :

- ✓ Digoxine et diurétiques hypokaliémiants.

5 – 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.

Ex : Surdosage en Aspirine (*éliminé par les reins*) → bourdonnement, céphalées, vertige, acidose. Traitement par diurèse alcaline via des bicarbonates.

Les conséquences sont la survenue d'effets toxiques et indésirables. L'utilisation de **traitements spécifiques** peuvent être nécessaire. Ne jamais mettre de produit chimique dans un contenant alimentaire.

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**.

6 – Pharmacodépendance et tolérance

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

- ✓ **Psychique** : **assétude**, désir irrésistible 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)** sous la dépendance de l'ANSM (*régionaux*), par appel ou déclaration en remplissant une fiche.

Points essentiels : La iatrogénèse médicamenteuse est :

- Un problème de **santé publique**.
- Corrélée à la **consommation de médicaments**.
- Existante sous **différentes formes** → EI, interactions médicamenteuses, surdosage et toxicité des médicaments, dépendance et tolérance.
- **Prévisible** grâce au respect des règles de bon usage du médicament.