



*« Tout est poison, rien n'est
sans poison, ce qui fait le
poison c'est la dose »
Paracelse*

UE6

Initiation à la connaissance
du médicament

Introgénèse médicamenteuse

Cours du Pr. Drici

Iatrogénie médicamenteuse

Plan :

- 1 – Introduction
- 2 – Erreur médicamenteuse
- 3 – Effets indésirables des médicaments
- 4 – Interactions médicamenteuses
- 5 – Surdosages et toxicité des médicaments
- 6 – Pharmacodépendance et tolérance

1 – Introduction

Iatrogénèse / Iatrogénie :

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

➤ **Pas forcément la conséquence d'un mésusage / erreur de prescription !**

Elle concerne : Effets indésirables, interactions, toxicité liée au surdosage, pharmacodépendance / tolérance.

Elle est **proportionnelle** à la consommation de médicament.

1 – Introduction

La France est particulièrement concernée par la iatrogénie en raison d'une **forte consommation** de médicaments. Elle touche en particulier les **sujets âgés**.

Quelques chiffres :

- **120 à 140 000 hospitalisations/an**
- **8 à 13 000 décès/an**

→ C'est un véritable problème de santé publique...

2 – Erreurs médicamenteuses

Définition, de l'ANSM :

Omission ou réalisation non intentionnelle d'un acte survenu au cours du processus de soin :

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

2 – Erreurs médicamenteuses

Elle peut concerner :

- ✓ **Prescription** : Erreur, forme galénique, voie d'administration, posologie...
- ✓ **Dispensation** : Analyse, préparation, délivrance, stockage...
- ✓ **Administration** (par le patient ou le pro. de santé) : Dose, débit...
- ✓ **Information / Éducation du patient**
- ✓ **Suivi thérapeutique**

2 – Erreurs médicamenteuses

Elle doit évidemment 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)

Définition : Toute réaction non recherchée apparaissant fortuitement chez l'Homme après la prise d'un médicament à posologie normale, administré de manière préventive, diagnostique ou thérapeutique.

Elle concerne TOUS les médicaments.

La déclaration des EI se fait au niveau des CRPV, qui les transmet à l'ANSM.

→ CRPV = Centre Régionaux de Pharmaco-Vigilance

3 – Effets indésirables (EI)

Deux types d'effets indésirables :

El de type A

El de type B

Attendus	Non attendus
Expliqués par les propriétés pharmaco. → EI mentionné dans le RCP.	Non expliqués par les propriétés pharmaco. → EI non mentionné dans le RCP.
Incidence élevée → EI dépistés durant le dév. clinique.	Rares → Non dépistés pendant le dév. clinique
Gravité généralement faible à modérée	Généralement plus graves
Dose-dépendants	

3 – Effets indésirables (EI)

Un effet indésirable est considéré comme grave s'il :

- ✓ 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**

3 – Effets indésirables (EI)

Les conséquences sont donc :

- **Prise en charge** médicale adaptée (coût financier)
- **Diminution des doses** (type A) ou **arrêt du médicament** (type B)
- **Déclaration au CRPV** pour les effets indésirables graves ou inattendus (~~RCP~~)

3 – Effets indésirables (EI)

Exemple : Phocomélie

Distilbène :

Donné aux femmes enceintes contre les nausées.

Conséquence : Naissance de bébés avec des malformations génétiques (et physiques...)



4 – Interactions médicamenteuses

Définition :

Changement dans **l'intensité/durée** de la réponse de l'organisme à un médicament **en présence d'un autre médicament**.

Elles sont nombreuses et passent souvent inaperçues, car elles sont cliniquement peu significatives !

Conséquences :

- Apparition / Aggravation d'un effet indésirable
- Diminution de l'efficacité d'un traitement

4 – Interactions médicamenteuses

Situations à risques :

- **Index thérapeutique étroit** : Ajustement rigoureux de la dose
- **Relation dose-effet importante** : Pente courbe dose-réponse importante
- **Poly-médication** : Nombreuses prescriptions, automédications
- **Sujets âgés** : Élimination plus faible

4 – Interactions médicamenteuses

Index thérapeutique :

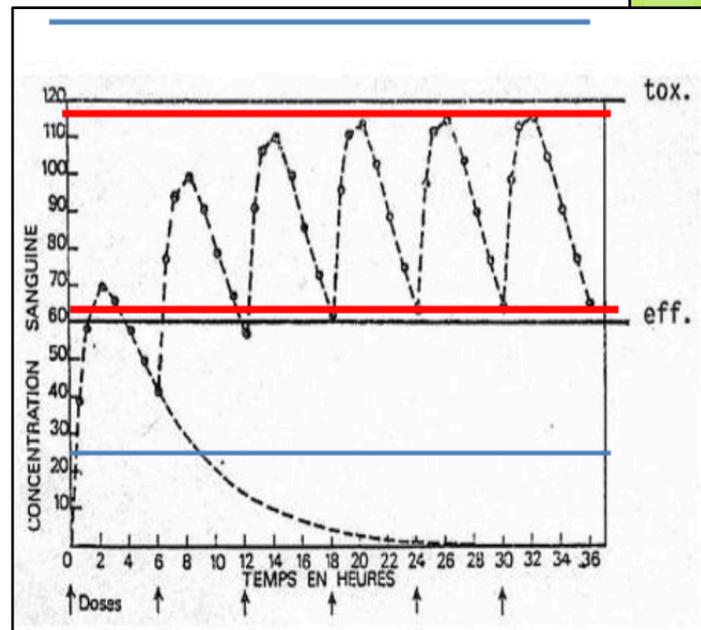
Limite inférieure :

Concentration en deçà de laquelle il n'y a pas d'effet thérapeutique (ET).

Limite supérieure :

Concentration au delà de laquelle des effets indésirables (EI) peuvent survenir.

Marge thérapeutique = EI / ET



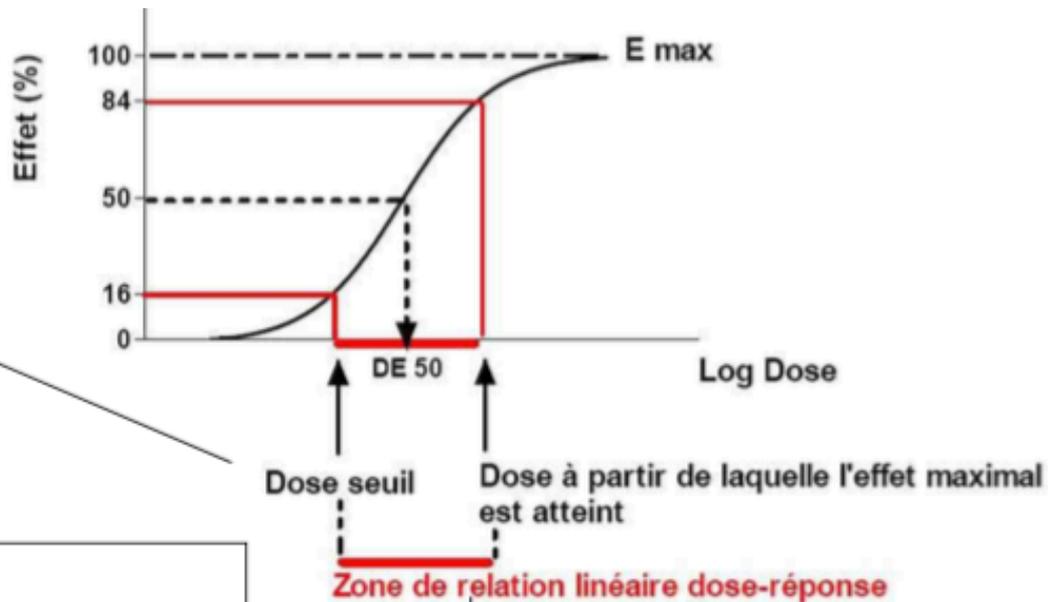
4 – Interactions médicamenteuses

Relation dose-effet :

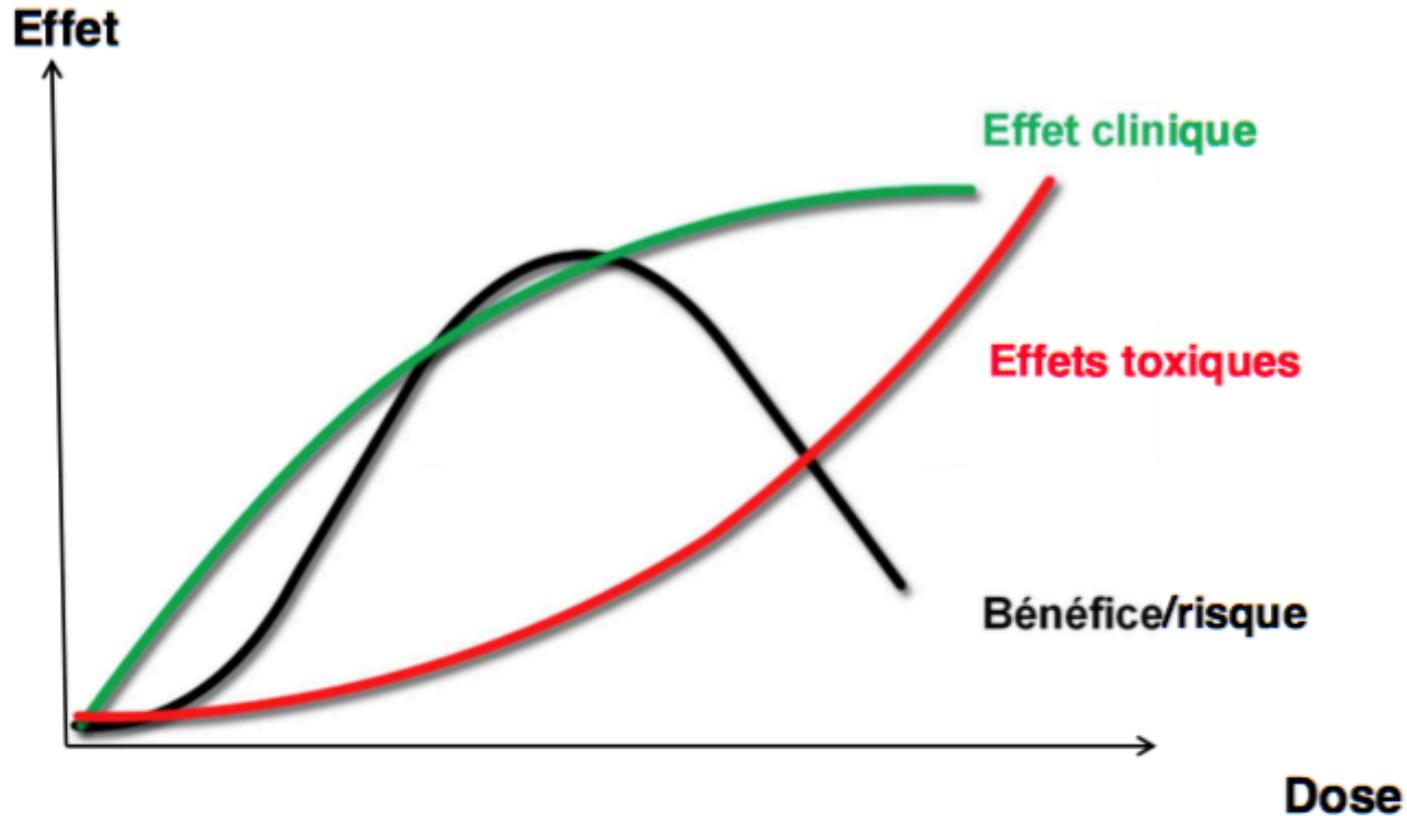
Dose seuil : dose à partir de laquelle un effet apparaît

Zone des doses efficaces :

- augmentation proportionnelle de l'effet pharmacologique avec la dose
- pente de la courbe → maniabilité du médicament



4 – Interactions médicamenteuses



4 – Interactions médicamenteuses

D'ordre pharmacocinétique :

Un médicament affecte l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'élimination d'une autre molécule.

D'ordre pharmacodynamique :

Modification de l'effet des médicaments, sans modification de leur concentration.

4 – Interactions médicamenteuses

De nature pharmacocinétique :

- Modification de la concentration
 - Réduction de l'absorption
 - Déplacement des protéines porteuses
- Induction enzymatique
- Inhibition enzymatique

4 – Interactions médicamenteuses

De nature pharmacocinétique :

Absorption :

Provoque une réduction de la concentration plasmatique en médicament.

Ex : Anti-acides (interaction physico-chimique), modifie le pH.

Distribution :

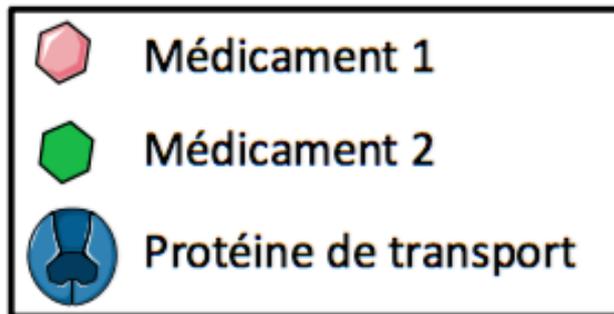
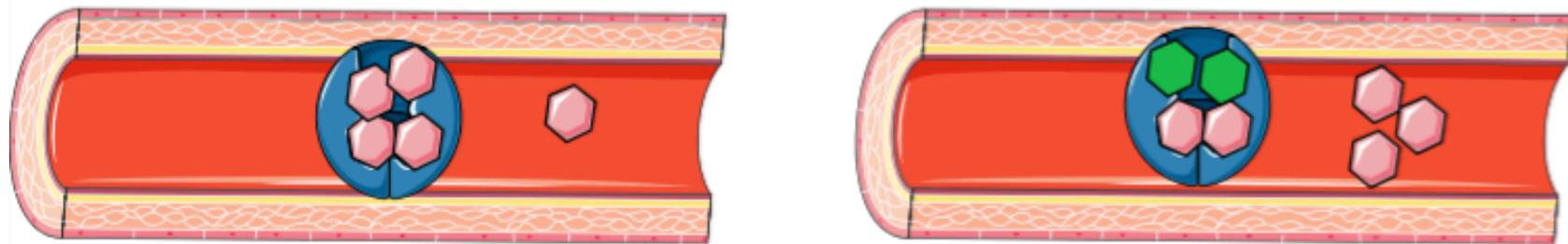
Provoque le déplacement du médicament de sa liaison aux prots. plasmatiques.

Risques de surdosages !

Elimination :

Existence de compétitions lors de l'élimination.

4 – Interactions médicamenteuses



M2 déplace M1 de son site de fixation
Augmentation de la forme libre active de M1

4 – Interactions médicamenteuses

Métabolisme :

La plupart des mdcs sont métabolisés par le foie via ses enzymes. Cela passe principalement les “**CYP 450**” :

- **3A4** → Métabolisent 50% des médicaments
- **2D6** → Transforment la codéine en morphine

Induction enzymatique

Inhibition enzymatique

Augmente l'activité des cytochromes	Réduit l'activité des cytochromes
↑ vitesse de bio-transformation	↓ vitesse de bio-transformation
↓ concentration du médicament	↑ concentration du médicament

Risque de surdosage et d'EI ou d'inefficacité !

4 – Interactions médicamenteuses

Inducteurs :

- **Médicaments :**

- Anti-épileptiques
- Anti-tuberculeux
- Antirétroviraux

- **Toxiques xénobiotiques**

- Alcool chronique, benzopyrène (tabac), pesticides

Millepertuis !

4 – Interactions médicamenteuses

Inhibiteurs :

- **Médicaments :**

- Antibiotiques : Macrolides
- Antimycosiques : Imidazolés
- Antirétroviraux

- **Aliments**

- Jus de pamplemousse...

4 – Interactions médicamenteuses

De nature pharmacodynamique :

Modification de l'effet du médicament **sans modification de sa concentration.**

Définitions :

- ◆ **Synergisme** : Effets **potentialisés** (*majoration*) de 2 médicaments
- ◆ **Antagonisme** : Effets **opposés** de 2 médicaments

4 – Interactions médicamenteuses

De nature pharmacodynamique :

- Potentialisation des effets : Alcool et benzodiazépines
- Effets contraires : Béta-bloquants et bêta-agonistes

5 – Surdosage / Toxicité

Définition : Utilisation en excès d'un médicament, doses supra-thérapeutiques.

Origines :

- **Erreur de prescription** ou de **délivrance**.
- **Usage anormal** : Accidentel ou volontaire
- **Dosage normal** : Mais inapproprié.

Facteurs de risque → insuffisance rénale/hépatique; polymorphisme génétique ; à cause d'interactions médicamenteuses.

5 – Surdosage / Toxicité

Conséquences :

Survenue d'effets toxiques et indésirables.

L'utilisation de traitements spécifiques peut être nécessaire.

5 – Surdosage / Toxicité

Centre Anti-Poison et de Toxicovigilance (CAPTV)

- Sont présents **en CHU**.
- Il y en a moins que les CRPV (13)
- Leur rôle :
 - **Information** auprès des professionnels de santé et du public, sur tous les produits existants.
 - **Aide par téléphone**
 - **Toxicovigilance** : Actions d'alerte, prévention et formation

6 – Pharmacodépendance

Définition :

Perte de liberté de s'abstenir du médicament :

- **Psychique : Assuétude**, désir irrépressible 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.

CEIP : Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance

→ Éducation du patient et des professionnels de santé

6 – Tolérance

Définition :

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...

Ce sont des mécanismes complexes de désensibilisation qui interviennent.

Prévention possible avec des prescriptions adaptées et limitées dans le temps.

CONCLUSION

La iatrogénie est :

- **Un problème de santé publique en France**
- **Corrélée à la consommation de médicaments**
- **Existante sous différentes formes**
- **Prévisible grâce au respect des règles de bon usage du médicament**

QCM TIME

QCM 1 : Quelques définitions.

- A – La iatrogénie ne découle pas forcément d'un mésusage ou d'une erreur de prescription.
- B – Une omission volontaire concernant un médicament est une erreur médicamenteuse.
- C – Une interaction médicamenteuse nécessite la présence d'au moins deux médicaments.
- D – Un surdosage est l'utilisation en excès d'un médicament, à des doses supra-thérapeutiques.
- E – Les réponses A, B, C et D sont fausses.

QCM TIME

QCM 1 : Quelques définitions.

- A – La iatrogénie ne découle pas forcément d'un mésusage ou d'une erreur de prescription.
- B – Une omission volontaire concernant un médicament est une erreur médicamenteuse.
- C – Une interaction médicamenteuse nécessite la présence d'au moins deux médicaments.
- D – Un surdosage est l'utilisation en excès d'un médicament, à des doses supra-thérapeutiques.
- E – Les réponses A, B, C et D sont fausses.

→ Réponses A, C et D !

QCM TIME

QCM 2 : Concernant les interactions

- A – Une induction enzymatique baisse la concentration en médicament.
- B – Une inhibition enzymatique baisse la vitesse de biotransformation.
- C – Une induction enzymatique augmente la vitesse de biotransformation.
- D – Une inhibition enzymatique augmente la concentration en médicament.
- E – Les réponses A, B, C et D sont fausses.

QCM TIME

QCM 2 : Concernant les interactions

- A – Une induction enzymatique baisse la concentration en médicament.
- B – Une inhibition enzymatique baisse la vitesse de biotransformation.
- C – Une induction enzymatique augmente la vitesse de biotransformation.
- D – Une inhibition enzymatique augmente la concentration en médicament.
- E – Les réponses A, B, C et D sont fausses.

→ Réponses A, B, C, et D !

QCM TIME

QCM 3 : Concernant les effets indésirables

- A – Certains médicaments ne sont pas concernés par les effets indésirables.
- B – Un effet indésirable de type A est rare.
- C – Un effet indésirable de type B est dose-dépendant.
- D – Les effets indésirables graves ou inattendus se déclarent aux CRPV.
- E – Les réponses A, B, C et D sont fausses.

QCM TIME

QCM 3 : Concernant les effets indésirables

- A – Certains médicaments ne sont pas concernés par les effets indésirables.
- B – Un effet indésirable de type A est rare.
- C – Un effet indésirable de type B est dose-dépendant.
- D – Les effets indésirables graves ou inattendus se déclarent aux CRPV.
- E – Les réponses A, B, C et D sont fausses.

→ Réponse D !

Merci pour votre attention !

