

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**, 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

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

ex : Diane 35, AMM pour l'acné, prescrit hors AMM comme pilule => thrombophlébites (EI connu)

❖ **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

I/ EFFETS INDESIRABLES DES MEDICAMENTS :

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

Effets indésirables = toutes les réactions **non recherchées** apparaissant fortuitement chez l'Homme après la prise d'un M à **posologie normale** et administré de manière préventive (vaccin), diagnostique (produit de contraste) ou thérapeutique (anti hypertenseur).

CRPV = faits pour **recevoir les notifications** d'EI et les **transmettre** à l'ANSM (malgré sous notif des médecins).

2 types d'effets indésirables :

Type A	Type B
Attendu vis à vis de l'effet du M	Non attendus, imprévisibles
Expliqué par les propriétés pharmacologiques	Non expliqués par les propriétés pharmaco connues
Incidence et fréquence élevée	Plus rares
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)
*Anti-coagulant => hémorragie si forte C° *AINS => ulcère gastrique car *Acide valproïque => tremblements *Anti-psychotiques (Halopéridol) => syndrome parkinsoniens RMQ : Psychoses entraînent délires (agressions), en bloquant les Rc de la Dopamine (surtout les DA2), on supprime les psychoses mais déplétion en Dopamine => tremblements comme chez les Parkinson	*Antibiotiques => éruptions sous-cutanée * Syndromes idiosyncratiques (prédisposition particulière de l'organisme) => syndrome malin après neuroleptiques : - fièvre, lyse musculaire => morts rares *Hypersensibilité aux réactions allergiques => œdème Quinck => empêche la respiration * Sulfamides => syndrome Lyell (bulles sous la peau => brûlures => mort) *Héparine => Thrombopénies (immunoallergie => caillots)

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 M 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 + (plus ou augmente le nbre de M, + on augmente le risque)

Rappel : médecins français prescrivent 3-4 M par ordonnance => limiter prescription au strict nécessaire

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

- Elles sont nombreuses
- Souvent cliniquement peu significatives (M 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 M)

❖ **Situations à risques :**

- Médicaments à index thérapeutique étroit :
 - anticoagulants (hémorragies)
 - lithium (efficace dans les psychoses maniaco-dépressives mais risque de coma/mort subite,
 - antibiotiques (aminosides très toxiques pour le rein)
 - digitaliques cardiaques (troubles du rythme cardiaque, troubles digestifs et neurologiques)
 - sulfamides hypoglycémiantes (hypoglycémie)
- 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

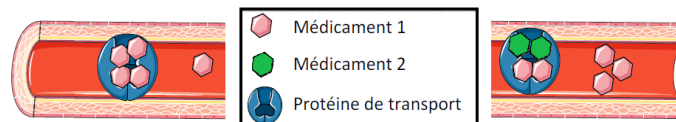
A) Interactions pharmacocinétiques :

❖ Absorption :

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

❖ Distribution :

- Médicaments fortement liés aux protéines
=> risque de surdosage et toxicité s'il est déplacé
- Si fixé à 99%, en libérant 1% on double la fraction libre => doubler l'effet
⇒ Sulfamides hypoglycémiantes et AVK (anticoagulants)



❖ Métabolisme :

- Représentent la majorité des interactions (nombreux mdcs)
- Induction et Inhibition enzymatique
⇒ Nécessité de bien connaître la pharmacologie des mdcs (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
=> familles et sous familles dont le 1A2 ; 2C8 ; 2D6 ; 3A4 (+++ qui métabolise 50% des M)
Système hépatique d'élimination hérité du Cro-Magnon, qui bouffait n'importe quoi => 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 => si utilisé en excès, gastralgies et céphalées)

Dans la population caucasienne, 93% de 2D6 fonctionnel / 70% en orient => notion à prendre en compte

Induction Enzymatique	Inhibition Enzymatique
Substance induit l'activité du cytochrome	Substance Inhibe l'activité des cytochromes
↗ vitesse de métabolisation et ↘ concentration	↘ vitesse métabolisation et ↗ 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 => ↗ métabolisme pilule et annule contraception • Antituberculeux (Rifampicine) • Certains rétroviraux • Toxiques xénobiotiques (alcoolisme chronique, tabac, pesticide) • Molécules comportant cycles benzènes (barbecue) 	<ul style="list-style-type: none"> • Antibiotiques macrolides (érythromycine) • Antimycosiques => imidazolés (miconazole) => compresse avec passage cutané • Anti-rétroviraux (saquinavir, ritonavir, idinavir) => utilisat° ritonavir comme booster (bloque cyt P450 et ↗ AUC) • Pamplemousse et fruits amers (contient des naringénines) => action sur cyt 3A4

NB : Toutes les voies d'administration sont importantes à considérer pour les interactions médicamenteuses.

❖ Elimination :

- Compétition entre différents produits modulant leurs éliminations
- Immunosuppresseurs et AINS => inhibition de l'élimination urinaire de l'immunosuppresseur
=> retarde excrétion et maintient la C° sanguine en Mdc élevée => potentiellement toxique
- Risque d'aggravation des EI hématologiques 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

Effet Antagoniste	Effet Synergique
β -Bloquants (propranolol pour l'HTA) + B Agonistes (Salbutamol pour crise d'asthme)	Ergotamine (vasoconstriction) + Tryptans (vasoconstriction)
Effets opposés sur les bronches => annulation des effets sur les Rc en commun => il ne se passe rien	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 :

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

Surdosage = utilisation en excès d'un mdc :

- 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)
- Interactions Mdc

➤ Effets toxiques/indésirables nécessitant ttt spécifiques :

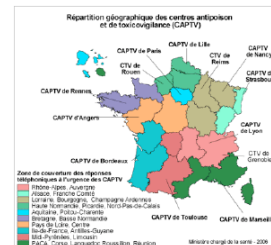
- Antagonistes des opiacés (Naloxone pour réveiller les overdoses de morphine)
- Antagonistes des BZP (réveiller patients intoxiqués)
- Anticorps anti-digoxine (personne âgée qui a pris trop de gouttes)
- Dialyse (mais tous les Mdc ne dialysent pas)
- Charbon actif (capter certains Mdc dans le TD, mais pas pour ceux déjà dans le sang)
- Diurèse Osmotique (pisser 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 => bourdonnmts d'oreille, céphalées, vertiges, acidose méta => 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 :**

- Moins nombreux que CPRV et CEIP
- Insérés dans les CHU
- Information des médecins et des patients sur produits toxiques existants (industriels et nat => champi)
- Aide téléphonique diagnostique et de prise en charge
- Toxicovigilance => actions d'alerte, prévention et formation



IV/ PHARMACO DEPENDANCE ET TOLERANCE :

Pharmacodépendance : perte de liberté de s'abstenir du Mdc

Comprend :

- ✓ Dépendance **Psychique** (assuétude) = désir irrépessible 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 (dur à arrêter + résistance au sevrage)

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)

⇒ Mécanismes **complexes**

- Neurotransmission (système dopaminergique)
- Désensibilisation/Up Régulation du 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)

+ 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

<p>Les médecins doivent :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se former, s'informer (formation médicale continue) • suivre les recommandations • diagnostics précis • choix thérapeutiques hiérarchisés et adaptés au patient 	<p>Iatrogénèse Médicamenteuse :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Problème de Santé Publique en Fr • Corrélée à la forte conso Mdc • Différentes formes • Prévention = respect des règles du bon usage des Mdc
---	--