

Iatrogénie médicamenteuse



I) Vigilance sanitaire

→ Au total, **au moins 18** vigilances sanitaires sont prévues ou existent déjà

Exemples :

- 1) Pharmacovigilance
- 2) Hémovigilance
- 3) Matéiovigilance
- 4) Addictovigilance
- 5) Cosmétovigilance
- 6) Vigilance alimentaire, des produits de tatouages, des produits vétérinaires

Une **réforme des vigilances** est en cours, et intègre la **stratégie nationale de santé** qui va disposer de déclinaison territoriale.

- 13 régions de santé comportant chacune 1 agence régionale de santé (ARS).
- Les **ARS** participent à la mise en place des réseaux de vigilance et d'appui

Objectifs de la réforme :

- Améliorer la visibilité des vigilances
- Faciliter la déclaration des événements sanitaires indésirables
- Valoriser la participation des professionnels de santé face à une **sous-déclaration** importante
- Coordonner et améliorer la sécurité sanitaire de la population -> **diminuer la iatrogénèse**

II) Iatrogénèse (= Iatrogénie)

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

→ C'est la conséquence d'un acte médical pratiquée par un **professionnel de santé** (sage-femme, kiné, pharmacien, médecin)

La iatrogénie concerne : (+++)

- Les **EI** des mdc
- Les **interactions** médicamenteuses
- La toxicité liée au **surdosage**
- La notion de **pharmacodépendance** et de **pharmacotolérance**

Attention : La iatrogénie n'est pas obligatoirement due à un **mauvais usage du mdc**, ni d'une **erreur de prescription**

- ➔ Généralement, la iatrogénie est directement **proportionnelle à consommation de mdc**.
- ➔ On observe une très forte consommation en France (sujet âgé ++)

La iatrogénie entraîne :

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

III) Erreurs médicamenteuses

Définition de l'ANSM : Omission ou réalisation **non intentionnelle** d'un acte survenu au cours d'un processus de soin impliquant un mdc qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient. Elle **implique tous les professionnels de santé**

• La prescription :

- Erreur de prescription
- Patient
- Forme galénique
- Voie d'administration
- Posologie

• La dispensation : analyse, préparation, délivrance, stockage

• Les voies d'administration

- ➔ Nécessité de donner l'information, **d'éduquer le patient** et cela concerne tous les professionnels de santé.
- ➔ Nécessité de **sécuriser le circuit du mdc** surtout au niveau administratif

IV) Effets indésirables des mdcs (+++)

Définition des EI : Réaction **nocive** et **non voulue** à un mdc administré à posologie normale et utilisé à des fins prophylactiques, diagnostiques ou thérapeutiques en **conditions normales** d'utilisation ou en cas de **mésusage, abus, surdosage, erreurs médicamenteuses**.

- ➔ Tous les professionnels de santé sont tenus de notifier les cas graves aux CRPV (31 en France)

Il existe 3 types d'EI : **de type A, de type B, graves**

1) Tableau des différences entre EI de type A et EI de type B (+++)

	Type A (expliqué par les propriétés pharmacologiques)	Type B (non expliqué par les propriétés pharmacologiques)
Incidence	Elevée	Rare
Gravité	Relative	Souvent importante
Dépistage pendant les essais cliniques	Souvent	Peu fréquent
Dose-dépendant	Oui -> diminuer la dose	Non -> arrêt immédiat du traitement
Exemples	<ul style="list-style-type: none"> - Hémorragie (aspirine) - Syndrome de Raynaud (bêtabloquants) - Oedèmes déclives (anti-calciques) 	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome de Lyell (sulfamides) - Erythème (anti-TNFα) - Œdème angioneurotique (IEC)

Remarques :

→ Pour les EI A :

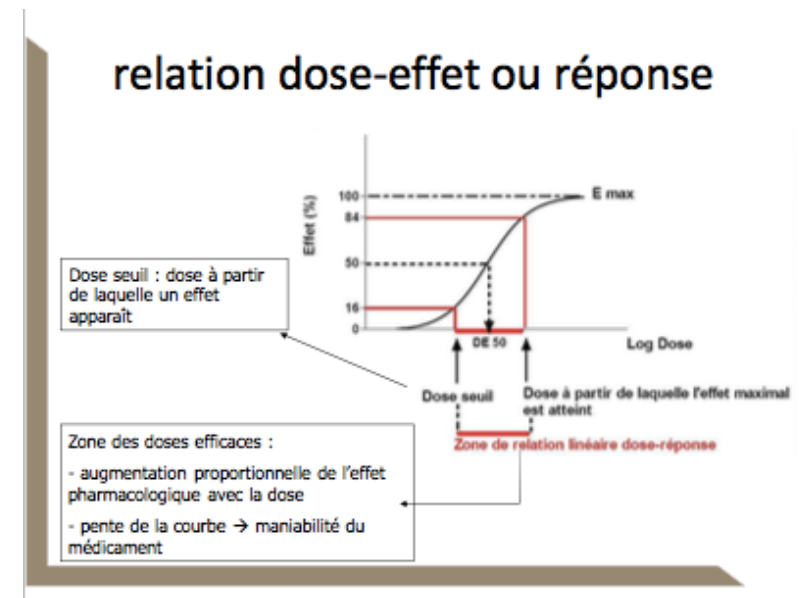
- La **relation dose réponse** est à considérer
- Mdc à **index thérapeutique étroit** : lithium, aminosides (ATB), digitaliques

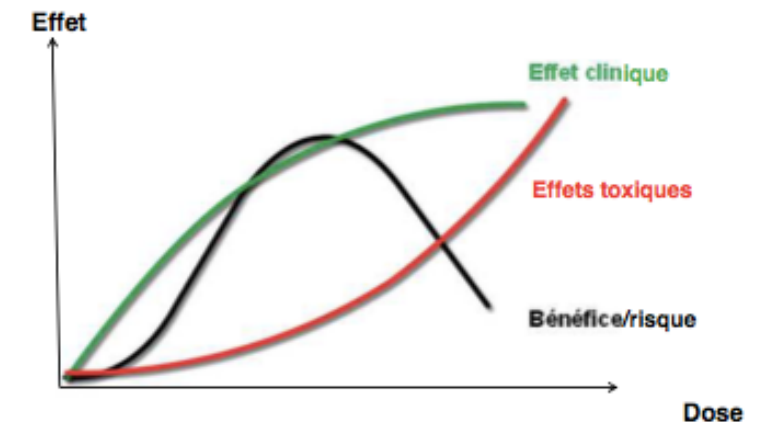
Donc lorsqu'on augmente la dose, on augmente le risque d'avoir des EI

→ Pour les EI B :

Ils peuvent être :

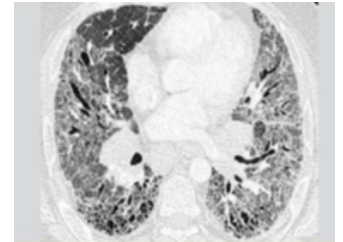
- Des réactions **idosyncrasiques** (inappropriés)
- Des réactions **allergiques** ou **hypersensibilités**





Exemples :

- Fibrose pulmonaire (*Amiodarone*)
- Phocomélie (*Thalidomide ++*)



2) Effets indésirables graves

Un EI est 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** importante, permanente ou temporaire
- Entraîne des **malformations** ou des **anomalies congénitales**

Attention : Il faut déclarer tous les **EI graves** ou **inattendus** aux CRPV

V) Interactions médicamenteuses

→ Peuvent être d'origine **pharmacocinétique, pharmacodynamique**, voire **les deux**

Définition : Changement dans l'intensité ou la durée de la réponse de l'organisme à un mdc en présence d'un autre mdc.

→ Ces interactions sont **nombreuses** et concernent au moins deux mdc.

→ Elles sont cliniquement **peu significatives** sauf pour certains mdc

2 conséquences potentielles : **Apparition ou aggravation d'EI ; Moindre efficacité des traitements**

Concernent essentiellement :

- Les mdc ayant un **index thérapeutique étroit**
- Les mdc avec une **relation dose-effet importante** (une faible augmentation de dose augmente énormément l'effet)
- La **polymédication** avec l'automédication
- Le **sujet âgé** (épuration moindre)

Les interactions peuvent aussi intéresser :

- **La Pharmacocinétique** : ce que l'organisme fait au mdc
- **La Pharmacodynamie** : étude des effets et des actions des mdc

1) Interactions pharmacocinétiques (A, D, M, E)

On peut avoir :

→ Des modifications de la concentration

- Par réduction de l'absorption
- Par déplacement des protéines porteuses uniquement pour les mdc fortement fixés (> 95%)

→ Une Induction enzymatique (induction du métabolisme hépatique)

→ Une Inhibition enzymatique (via les cytochromes)

- Il faut donc bien connaître la pharmacologie des mdc (Vidal, ANSM) pour contourner cette difficulté

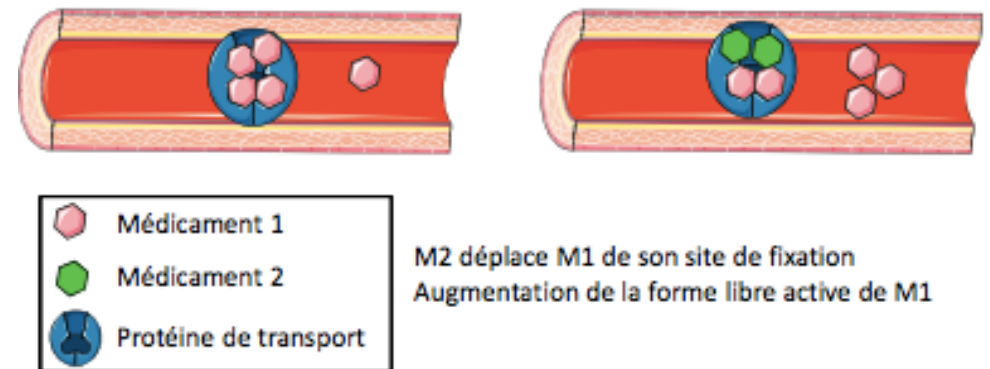
a) Absorption

On donne des antiacides qui tapissent la muqueuse gastrique :

➤ **Interaction physico-chimique**

- Indication dans les brûlures d'estomac
- Ils empêchent l'absorption digestive => **diminution de l'absorption des mdc co-administrés**
- Il faut espacer la prise de mdc de plus de 2h par rapport aux antiacides

b) Distribution



Soit M1 et M2, deux mdc ayant une certaine affinité (K1 et K2) pour une même protéine.

$K2 > K1$ donc M2 va davantage se lier sur la protéine que M1

- Augmentation de la **forme libre active** de M1

c) Métabolisme

➔ Les mdc sont des **xénobiotiques**, le foie va tout faire pour les éliminer en les métabolisant via un système de détoxification et des **cytochromes**

- Induction enzymatique :

- Augmentation de la vitesse de biotransformation du mdc par activation des **cytochromes P450**
- Diminution des **concentrations circulantes en mdc**

- Inhibition enzymatique :

- Diminution de la vitesse de biotransformation par inactivation des **cytochromes P450**
- Augmentation des **concentrations circulantes en mdc**

Les cytochromes P450 :

- Enzymes de métabolisation **ubiquitaires**
- Interviennent dans le **métabolisme** de substrats endogènes ou exogènes

➔ Les CYP 450 **3A4** et **3A5** métabolisent **50%** des mdc

Les différents inducteurs et inhibiteurs : Go p.9 !!

Pour **prévenir** les interactions médicamenteuses, il faut connaître les mdc, leur PK et PD et surtout **limiter les prescriptions de mdc**

d) Elimination

On peut assister à une compétition lors de l'élimination de certains produits (*ex : AINS/immunosuppresseurs*)

2) Effets pharmacodynamiques

➔ Modification de l'effet du mdc **sans modification de sa concentration** -> La PD agit sur le site d'action

➔ Production d'un effet augmenté ou indésirable au niveau **cellulaire**, d'un **organe** ou d'un **organisme**

3 conséquences issues d'un mécanisme PK :

- **Potentialisation des effets** (*alcool et benzodiazépines*)
- **Augmentation de la dangerosité** (*digoxine et diurétiques hypokaliémiants*)
- **Effets contraires** (*béta-bloquants et béta-agonistes*)

Effet synergique versus antagoniste :

ANTAGONISME	SYNERGIE
Effet des 2 mdc opposé, annulé	Effet des 2 mdc potentialisé
<i>Béta-mimétiques/béta-bloquants</i>	<i>Anti-hypertenseurs/ Psychotropes</i>

VI) Surdosage et toxicité des mdc

Définition :

- Utilisation **en excès** (erreur de prescription ou de délivrance / usage anormal, accidentel ou volontaire par le patient)
- Dosage **normal** mais **inapproprié** (insuffisants rénaux, métabolisme hépatique diminué, polymorphisme génétique, interactions mdc)

Face aux effets indésirables provoqués par le surdosage, on retrouve parfois certains antidotes -> **Diurèse alcaline** pour se débarrasser de l'**aspirine** en excès

PHARMACOLOGIE = DOSES THERAPEUTIQUES
TOXICOLOGIE = DOSE SUPRA-THERAPEUTIQUES

Centres Anti-Poison et de Toxicovigilance (CAPTV)

Les CAPTV se trouvent dans 13 CHU, le nôtre étant à Marseille

Fonctions :

- **Information** sur les **risques toxiques** auprès des professionnels de santé et du public sur tous les produits existants (**médicamenteux, industriels, naturels**)
- **Aide par téléphone** concernant les **intoxications** (diagnostic, prise en charge, traitement)
- Participation active à la **toxicovigilance**

- Alerte, prévention, formation, information

Conseil d'ami : NE JAMAIS METTRE QUELQUE CHOSE DE NON ALIMENTAIRE DANS UN CONTENANT ALIMENTAIRE !

VII) Pharmacodépendance et tolérance

a) Pharmacodépendance

Définition : Perte de liberté de s'abstenir du mdc

- Dépendance psychique = assuétude : désir irréprouvable de répéter les prises pour retrouver les effets liés aux produits
- Dépendance physique : apparition de troubles physiques lorsque l'administration du produit est suspendue ou reprise symptomatologique exacerbée (effet rebond)
Exemple : *Délirium tremens* à l'arrêt de l'alcool

b) Pharmacotolérance

Définition : diminution des effets d'une dose fixe du produit au fur et à mesure que se répète son administration

➔ **Augmentation des posologies** pour retrouver l'effet pharmacologique recherché (auto-médication++)

➔ La pharmacotolérance fonctionne par des mécanismes complexes :

- **Neurotransmission** = système dopaminergique
- **Désensibilisation** :
- **Down regulation** -> diminution de la **production de récepteurs** b adrénergiques par stimulation de ces derniers au long cours
- **Up regulation** -> augmentation de la **production de récepteurs** par bloquage de ces derniers au long cours
- **Système de transduction**

D'où une approche préventive de ces troubles avec une **prescription adaptée au patient et limitée dans le temps**

Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP)

Situés à Marseille,

- Sous la dépendance de l'**ANSM**
- Disposent de médecins
- Remontent les infos sur les aspects détournés de la consommation de mdc

➤ La **déclaration de dépendance** est obligatoire pour les médecins et se fait auprès des **CEIP**

Conclusion :

La **formation médicale continue** est nécessaire face à la **iatrogénie** médicamenteuse demeurant un **problème de santé publique majeur**. Cela est à prévenir grâce au respect des règles de bon usage des mdc.

*J'espère que cette dernière fiche vous a plu,
si vous avez la moindre question, go forum !
Courage ;)*



Les différents inducteurs et inhibiteurs

	INDUCTEURS ENZYMATIQUES	INHIBITEURS ENZYMATIQUES
MEDICAMENTS	<ul style="list-style-type: none">-Antiépileptiques : phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine-Antituberculeux : rifampine-Antirétroviraux : éfavirenz, névirapine- Antidépresseur : millepertuis	<ul style="list-style-type: none">- ATB macrolides : érythromycine, clarythromycine-Antimycosiques : Métronidazole (en crème, les gens oublient de le citer)- Anti-rétroviraux : indinavir, ritonavir, saquinavir
TOXIQUES	Alcoolisme chronique, benzopirène (tabac, carbonisation de la viande, pesticides)	
ALIMENTS		<ul style="list-style-type: none">-jus de pamplemousse (dont les naringénines...)– orange amère ...