

# IATROGENESE

## I – la vigilance sanitaire

Une réforme vise à restructurer la vigilance sanitaire en France. Elle fait partie de la stratégie nationale de santé et vise la **déclinaison territoriale du système de vigilance**, anciennement centralisé à Paris.

Les déclinaisons territoriales de la vigilance sanitaire se font selon les 13 régions Françaises avec comme bases les **13 ARS (= Agences Régionales de Santé)** dont les objectifs sont de **renforcer la sécurité sanitaire** et de mettre en place des **réseaux de vigilance et d'appui** dans leurs régions respectives.

Dans chaque région il y a un ensemble d'au moins **18 vigilances sanitaires** avec :

- **La pharmacovigilance** : gérée par les **31 CRPV** (= Centre Régionaux de PharmacoVigilance) répartis dans chaque CHU.
- **L'hémovigilance** : pour les **produits sanguins**.
- **La matériovigilance** : pour les **dispositifs médicaux**.
- **La réactovigilance** : pour les dosages avec **certaines réactifs**.
- **L'addictovigilance** : pour les produits utilisés en **toxicologie (drogue)**.
- **La cosmétovigilance**.
- La vigilance : **alimentaire, des produits de tatouages, des produits vétérinaires**.

La réforme de la vigilance sanitaire a **plusieurs objectifs** :

- **Améliorer la visibilité des différentes vigilances.**
- Faciliter la **déclaration des événements sanitaires indésirables** cela permettrait de régler un problème de **sous-notification** des effets indésirables.
- **Valoriser la participation des professionnels de santé.**
- **Coordonner et améliorer la sécurité sanitaire** cela permettra de regrouper et de gérer à l'échelle régionale tous les effets indésirables quel que soit leurs origines.

## II – la iatrogénèse

La iatrogénèse (= iatrogénie) est l'ensemble des conséquences indésirables ou négatives sur l'état de santé individuel ou collectif de tout acte ou mesure pratiqués ou prescrits par un professionnel habilités et qui vise à préserver, améliorer ou rétablir la santé.

La iatrogénèse est donc la **conséquence d'un acte médical**, que ce soit un traitement prescrit ou encore un acte chirurgical, qui sera pratiqué par n'importe quel professionnel de santé habilité et qui entraînera des **effets indésirables et facheux**. La iatrogénèse **doit au maximum être prévenue** en sensibilisant et en formant les professionnels de santé et en sécurisant tous les circuits du médicament.

## 1) La iatrogénèse médicamenteuse

La iatrogénèse médicamenteuse concerne :

- **Les effets indésirables des médicaments.**
- **Les interactions médicamenteuses.**
- **La toxicité liée à un surdosage.**
- **La notion de pharmacodépendance et de pharmaco-tolérance.**

La iatrogénèse n'est **pas obligatoirement la conséquence** :

- **D'un mauvais usage d'un médicament** : *la posologie peut être correcte cependant des accidents surviennent malgré un suivi des instructions du RCP (= résumé des caractéristiques du produit).*
- **D'une erreur de prescription** : *il arrive que l'on prescrive une dose normale à un patient qui est insuffisant rénal non diagnostiqué.*

Cette iatrogénèse médicamenteuse est en général **directement proportionnelle à la consommation de médicament** :

- **Plus l'on prends de médicaments plus on risque de subir un effet indésirable .**
- La France est très concernée par ce constat dû à une **consommation excessive de médicaments** en particulier **chez le sujet âgé**.

En France on estime que la iatrogénèse occasionne :

-120 000 à 140 000 hospitalisations par an.

-8 000 à 13 000 décès par an.

*Il faut retenir l'ordre de grandeur*

La iatrogénèse médicamenteuse est un **réel problème de santé publique en France** et elle **est largement sous-estimée**.

*Les accidents graves causés par la iatrogénie sont souvent des accidents hémorragiques de patients traités par anticoagulants.*

## 2) Erreur médicamenteuse

Une erreur médicamenteuse est définie par l'ANSM comme étant 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, cela implique TOUS les professionnels de santé.

L'erreur médicamenteuse peut concerner :

### a) La prescription

- Erreur dans la prescription de l'ordonnance : dans le nom ou l'unité du médicament.
- Erreur concernant la posologie : *très fréquent chez l'enfant avec le paracétamol.*
- Erreur concernant la forme galénique.

### b) La dispensation

- Erreur dans l'analyse du produit.
- Erreur dans la préparation magistrale.
- Erreur pendant la délivrance du médicament au patient.
- Erreur au niveau du stockage : *les médicaments ne doivent pas rester au soleil ou exposé à la lumière.*

### c) L'administration

- Erreur sur l'identité du patient.
- Erreur sur la voie d'administration.
- Erreur sur la dose que l'on donne au patient.

### d) L'information et l'éducation du patient

- C'est très important que les patients atteints de **maladies chroniques comprennent très bien comment prendre leurs traitements.**

### e) Le suivi thérapeutique

- Il est nécessaire de suivre le patient pour **vérifier qu'il prend bien son traitement et vérifier l'efficacité et la tolérance.**

### III – effets indésirables des médicaments

Un effet indésirable (=EI) est une réaction nocive et non voulue à un médicament administré à une posologie normale et utilisé à des fins prophylactiques, diagnostiques ou thérapeutiques en conditions normales d'utilisation ou en cas de mésusage, abus, surdosage et d'erreur médicamenteuses.

Exemple :

- Mésusage : *c'est ma voisine qui me l'a donné car ça marchait chez elle donc je vais le prendre.*
- Abus : *je prends un médicament antalgique puis j'en prends encore 1h après car j'ai encore mal.*
- Surdosage : *un enfant prend un comprimé de paracétamol avec 10X la dose qu'il devait recevoir.*
- Erreur : *j'ai pris la boîte d'à côté sans faire exprès car elles se ressemblaient.*

Les 31 CRPV de France **centralisent** l'ensemble des EI qui leurs sont déclarés. **Tous les professionnels de santé sont tenus de notifier les EI** aux centres nationaux de pharmacovigilance par l'intermédiaire d'un portail internet, par mail, fax et par téléphone.

On va classer les EI en deux types :

- Les EI attendus de type A.
- Les EI inattendus de type B.

#### Les effets indésirables de type A :

- Ces EI de type A sont **expliqués par les propriétés pharmacologique connues d'une molécule** : ils sont **dépiétés pendant les essais cliniques**.
- Ils sont **inscrits dans le RCP** et sur la notice d'utilisation du médicament.
- **D'incidence élevée par définition.**
- **Dose-dépendant** : l'EI diminue ou disparaît si on diminue la dose du médicament responsable.
- **De gravité faible à modérée en général** : on les surveille et on sait comment les prévenir.

Ces effets apparaissent lorsqu'on **dépasse la concentration seuil de l'individu**, cette dose seuil peut-être dépassée même en respectant les dosages (= **variabilité intrinsèque**). Lorsqu'on réduit la dose, on va réduire les effets indésirables de type A.

Pour chaque médicament on peut définir l'**index thérapeutique** (= intervalle entre la dose minimale efficace et la dose maximale tolérée).

Exemple d'effets indésirables de type A :

- *Risque sous traitement bradychardisant.*
- *Risque qu'un patient sous anti-hypertenseur se lève et qu'il ait la tête qui tourne parce que sa pression artérielle est trop basse.*
- *Risque qu'un patient sous hypnotiques comme des benzodiazépines s'endorme au volant.*
- *Risque d'hémorragie sous antiplaquettaires comme l'aspirine en prévention des thromboses.*
- *Déshydratation sous diurétiques.*
- *Douleurs à l'estomac sous anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) par érosion de la muqueuse gastrique.*
- *Risque pour un patient souffrant du syndrome de Raynaud et mis sous B-bloquant.*
- *Œdèmes sous amlodipine (inhibiteur calcique) prescrit dans le cadre de l'hypertension artérielle.*
- *Symptômes parkinsoniens sous antipsychotiques.*

Les effets indésirables de type B (non attendus) :

- Ces EI ne sont **pas expliqués par les propriétés pharmacologiques connues d'une molécule** : ils sont souvent la cause **d'une réaction anormale de l'organisme (= idiosyncratiques)**.
- **Non indiqués dans le RCP** ou la notice d'utilisation du médicament : ils sont à déclarer au CRPV +++
- Ils sont rares et habituellement **non dépistés pendant les essais cliniques**.
- **De gravité plutôt sévère.**

Exemple d'effets indésirables de type B :

- *Éruption cutanée sous antibiotiques.*
- *Mort-subite sous antipsychotiques.*
- *Fibrose pulmonaire sous amiodarone.*
- *Syndrome malin sous neuroleptiques.*
- *Réaction dites idiosyncrasiques.*
- *Réaction d'hypersensibilité ou réaction allergiques comme l'œdème de Quincke.*
- *Syndromes de Lyell aux sulfamides.*
- *Thrombopénie induite par l'héparine.*
- *Œdèmes angioneurotiques sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).*
- *Érythème pigmenté fixe au point d'injection d'un anti-TNF pour traiter une hépatite C.*

Ces effets indésirables peuvent également être caractérisés comme graves ou non graves.Un effet indésirables est considéré comme grave si : (5 criteres) ++++

- Il entraîne **le décès**.
- Il met en jeu **le pronostic vital**.
- Il entraîne une **hospitalisation ou une prolongation d'une hospitalisation**.
- Il entraîne **une invalidité ou une incapacité fonctionnelle importante**, qu'elle soit **permanente ou temporaire**.
- Il entraîne **des malformations ou des anomalies congénitales**.

Un effet indésirable grave nécessite une **prise en charge adaptée** ainsi que :

- **L'arrêt immédiat du traitement si c'est un EI de type B**, voir la contre-indication aux médicaments de cette classe.
- **Une réduction de la dose du traitement ou l'arrêt du traitement si c'est un EI de type A.**
- **Une déclaration impérative au CRPV**, de même pour les EI inattendus même s'ils ne sont pas graves.

Exemples d'effets indésirables graves :

- *phocomélie sous thalidomide.*

- *Fibrose pulmonaire sous amiodarone.*

## IV – Les interactions médicamenteuse

Une interaction médicamenteuse est un changement dans l'intensité du traitement ou la durée de réponse de l'organisme à un médicament en présence d'un autre médicament.

Les interactions médicamenteuses sont **souvent nombreuses et peu cliniquement significatives** sauf exceptions concernant certains médicaments. Les conséquences potentielles de ces interactions sont :

- **L'apparition ou l'aggravation d'un effet indésirable.**
- **La diminution de l'efficacité d'un traitement.**

Les situations les plus à risques d'interactions médicamenteuses concernent :

- Les mdcs à **index thérapeutiques étroits** (anticoagulants, lithium, aminosides, digitaliques).
- Les mdcs à **relation dose-effet importante.**
- **Les sujets âgés** : ils sont plus fragiles, ont un poids plus faible, les reins éliminent moins bien les mdcs et le foie métabolise moins bien les mdcs.
- **La polymédication.**

Ces interactions peuvent être **prévenues par la connaissances pharmacologique des mdcs**, la **limitation de la prescription au strict nécessaire**, ainsi que la consultation du VIDAL ou du site de l'ANSM.

Les interactions médicamenteuses peuvent être de deux sortes :

- **D'ordre pharmacocinétique** : le mdcs modifie l'un des étapes ADME d'un autre mdcs.
- **D'ordre pharmacodynamique** : le mdcs modifie l'effet d'un autre médicament sans en modifier sa concentration.

Parfois les interactions peuvent **même combiner les deux** :

*Les pansements gastriques dont l'action pharmacodynamique va être de créer une cloison amortissante contre la muqueuse, cette cloison va empêcher l'absorption d'un autre mdcs en créant une interaction pharmacocinétique.*

*De la même manière les ralentisseurs de transit peuvent augmenter l'absorption d'un autre mdcs.*

## A) Les interactions d'ordre pharmacocinétique

### ABORPTION :

#### Réduction de l'absorption d'un mdcs et donc de sa concentration plasmatique :

- *Les tétracyclines ne doivent pas être administrés avec des laitages car elle sont chélatées par le calcium.*
- *Diminution de l'absorption des corticoïdes co-administrés.*

### DISTRIBUTION :

**Déplacement des protéines porteuses** : si on a un mdcs qui a beaucoup plus d'affinité qu'un autre mdcs avec la même protéine porteuse, cela va occasionner une **augmentation de la fraction libre, donc active** de cet autre mdcs et **potentiellement un risque de surdosage.**

Le plus souvent les médicaments les plus fixés sont les plus dangereux :

- *Les sulfamides hypoglycémiants et les AVK (anticoagulants) sont très fixés.*

### MÉTABOLISME :

De nombreux médicaments sont **métabolisés dans le foie par les enzymes hépatiques de la famille des cytochromes CYP450** qui sont des enzymes ubiquitaires intervenant dans la métabolisation des substrats endogènes et exogènes, permettant la **détoxification des substances étrangères qui le traverse.**

En fonction de l'évolution, des humains ont développé certains types de cytochromes et d'autres non selon des ethnies.

**Les cytochromes sont classifiés en familles (1, 2, 3) et en sous-familles (1A, 1B, 1C), certains sont spécialisés dans les médicaments :**

- **3A4 métabolise plus de 50% des médicaments.**
- **2D6 transforme la codéine en morphine.**
- **2E1 très actif chez le fumeur et l'alcoolique** donne un dérivé particulièrement réactif du paracétamol.
- **2C9 métabolise les anticoagulants**

Ces cytochromes sont **soumis aux polymorphismes génétiques** : 7% de la population à un 2D6 non fonctionnel et ne peut pas bénéficier des effets antalgiques de la morphine par métabolisation de la codéine.

Ces enzymes peuvent à leur tour être activées ou inhibées par d'autres substances :

#### Inducteurs enzymatiques :

- **Augmentation de la vitesse** de biotransformation par CYP450.
- **Diminution de la concentration sanguine de médicament sous forme active.**
- Le millepertuis
- Les antiépileptiques : barbituriques, phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine
- Les antituberculeux : rifampicine
- Les toxiques xénobiotiques : alcool, tabac, pesticides
- Les antirétroviraux : névirapine, éfavirenz

#### Inhibiteurs enzymatiques :

- **Diminution de la vitesse** de biotransformation par CYP450.
- **Augmentation de la concentration sanguine de médicaments sous forme active, avec risque éventuel de surdosage.**
- Le pamplemousse (orange amère)
- Les antibiotiques : macrolides
- Les antimycosiques : imidazolés
- Les antirétroviraux : ritonavir, indinavir, saquinavir

**Le millepertuis est un très puissant inducteur enzymatique**. Il est utilisé dans les dépressions non majeurs.

Le jus de pamplemousse (ou l'orange amère) influe sur le **cytochrome 3A4** et son effet se maintient une semaine avant de disparaître. Son effet concerne au moins 25 mdcs dont les statines, la ciclosporine, la félodipine et la nifedipine.

Aux USA comme les mdcs coûtent cher, ils diminuent le nombre de cachets pris en les potentialisant avec du jus de pamplemousse, **cette pratique est contre indiquée en Europe.**

L'exposition d'un médicament peut changer drastiquement. **Ces propriétés peuvent également être utilisées à des fins thérapeutiques lorsqu'elles sont bien ajustées** : pour augmenter l'exposition de certains antirétroviraux on leur associe une toute petite dose de Ritonavir.



## ELIMINATION

Elle est souvent effectuée par les reins, **certains mdcs rentrent en compétition pour l'élimination** ce qui entraîne **des risques de surdosage**. Elle peut également s'effectuer par les fécès, la sudation, la ventilation...

- *Les AINS et les immunosuppresseurs utilisés dans les greffes rentrent en compétition.*
- *Risque d'aggravation des effets indésirables hématologiques du méthotrexate.*

## B) les interactions d'ordre pharmacodynamique

Il s'agit d'interactions **entre le médicament et le site d'action qui aboutissent à un effet pharmacologique**, que ce soit au niveau de la cellule, d'un organe, de l'organisme.

Il peut s'agir **d'effets synergiques**, c'est-à-dire que l'effet de deux médicaments est potentialisé :

- Cas des anticoagulants et des AINS comme l'aspirine :
  - **L'aspirine est un antiagrégant plaquettaire** : son effet thérapeutique attendu est d'éviter la formation de thromboses et d'embolies artérielle.
  - **Les anti-vitamine K sont des anticoagulants** : leur effet thérapeutique attendu est d'empêcher la formation de caillot.

Si on prescrit chez un même patient des AVK et de l'aspirine on va d'une part inhiber la coagulation et d'autre part on va inhiber la formation plaquettaire. **L'effet indésirable est l'augmentation du risque hémorragique si on a une brèche vasculaire.**

- *Cas des benzodiazépines et de l'alcool : l'alcool potentialise l'effet des benzodiazépines.*
- *Cas des anti-hypertenseurs et certains psychotropes.*
- *Cas de la digoxine et de l'hypokaliémie.*

Il peut s'agir **d'effets antagonistes**, c'est-à-dire que l'effet de deux médicaments est opposé :

- *Cas des B-bloquants et des B-mimétiques.*

## V – Surdosage et toxicité des médicaments

### 1) Surdosage

Le surdosage est l'utilisation en excès d'un médicament :

- Par erreur de prescription ou de délivrance.
- Par usage anormal qu'il soit accidentel ou volontaire.
- Par dosage normal mais inapproprié.

Les conséquences d'un surdosage sont **des effets indésirables toxiques indésirables, avec parfois la nécessité de traitements spécifiques** :

- *L'antidote pour un surdosage aux opiacés et le Naloxone.*
- *Lors d'un surdosage de benzodiazépines on donne des antagonistes des benzodiazépines.*
- *Lors d'un surdosage de digitaliques on donne des anticorps anti-digoxine.*
- *Lors d'un accident hémorragique causé par les AVK on donne de la vitamine K.*
- *On peut dialyser pour épurer le sang d'une substance toxique.*
- *On peut administrer des charbons actifs pour absorber les mdcs dans l'intestin.*
- *On peut provoquer une diurèse osmotique : faire uriner le patient pour les mdcs éliminés par les reins.*
- *On peut provoquer une diurèse alcaline : on donne des bicarbonates de manière à alcaliniser les urines : exemple du surdosage en aspirine.*

#### Exemple du surdosage en Aspirine\*

- Acide acétylsalicylique
  - acide faible d'élimination rénale
  - sous forme non ionisée : la réabsorption est tubulaire par diffusion passive
- Signes d'intoxication
  - bourdonnements d'oreille, céphalées, vertiges voire
  - acidose métabolique, coma
- Dosage plasmatique médicament > 200 mg/L (T > 500 mg/L)
- Diurèse alcaline provoquée avec apport de bicarbonates
  - Acide faible en milieu alcalin : forme ionisée prédominante
  - Or la forme ionisée est non réabsorbée → **augmentation de l'élimination**

### B) Toxicité

En pharmacologie on parle de doses thérapeutiques, en toxicologie on parle de doses supra-thérapeutiques

Pour les cas d'intoxication, médicamenteuses ou autres il existe des centres particuliers : **les centres anti-poison et de toxicovigilance (CAPTV)** :

- Il y en a **13** en France.
- Ils disposent d'une **permanence téléphonique** qui permet le diagnostic, la prise en charge et le traitement des patients.
- Ils ont aussi pour rôle **d'informer les professionnels de santé et le public** concernant tous les produits existants : les mdcs mais aussi les produits industriels ou naturels.
- Ils **participent à la toxicovigilance**, qui est la **surveillance des effets toxiques** pour l'homme d'un produit, d'une substance ou d'une pollution : ils mènent des actions **d'alerte, de prévention, de formation et d'information.**

## VI – Dépendance et tolérance

### 1) Dépendance

La pharmacodépendance est la perte de liberté de s'abstenir du médicament, plus souvent des stupéfiants.

Cette pharmacodépendance est de plusieurs types :

- **La dépendance psychique ou l'assuétude** : il s'agit du **désir irréprensible de répéter les prises pour retrouver les effets liés au produit.**
- **La dépendance physique** : il s'agit de l'apparition de **troubles physiques** parfois intenses lorsque l'administration du produit est suspendue.
- **Il peut aussi s'agir d'une reprise symptomatologique exacerbée à l'arrêt du mdcs, appelée effet rebond.**
  - *On n'arrête jamais le traitement par B-bloquant d'un coup.*
  - *On n'arrête jamais un traitement par antihypertenseur centraux d'un coup.*
  - *L'arrêt d'un traitement par benzodiazépines peut provoquer des insomnies, de l'anxiétés, de la colère, des crises d'angoisses, des convulsions.*

L'arrêt de ces médicaments ne doit pas se faire d'un coup mais par pallier

Pour ces cas de dépendance et de tolérance, il existe des **Centres d'Évaluations et d'Informations sur le Pharmacodépendance (CEIP)**, il en existe **10**.

Ces centres recueillent **les cas de pharmacodépendance et d'abus liés à la prise de substances psychoactives** notifiés par les professionnels de santé. Leurs enquêtes préparent les travaux de la commission nationale des stupéfiants et des psychotropes de l'ANSM.

La commission nationale des stupéfiants n'existe plus et a été transformé en **CSP (comité scientifique permanent) « sécurité et qualité des médicaments »** au niveau de l'ANSM.

Les consommateurs et les patients sont signalés ou déclarent ces cas de tolérance **aux médecins et aux autres professionnels de santé qui en réfèrent au CEIP**.

**Les médecins sont obligés de déclarer les cas d'abus ou de dépendance grave au CEIP**, la déclaration se fait sous forme d'appel au CEIP de la région ou de fiche à remplir sur internet.

L'ANSM récupère ces informations au niveau national afin d'avoir **une vue d'ensemble sur le territoire** et ainsi de remarquer un **potentiel glissement de l'utilisation d'un médicament dans un but stupéfiant ou toxicomanogène**.

## 2) Tolérance

**La tolérance est la diminution des effets d'une dose fixe d'un produit au fur et à mesure que son administration se répète.**

La conséquence de la tolérance à un médicament se traduit par **une augmentation des posologies afin de retrouver l'effet pharmacologique recherché.**

Les mdcs pouvant entraîner une tolérance sont par exemple *les benzodiazépines, les dérivés nitrés, les B-2 agonistes, les vasoconstricteurs d'élimination nasale.*

**Cette tolérance est beaucoup retrouvée dans l'automédication.**

La pharmaco-tolérance fonctionne par des **mécanismes complexes à différents niveaux :**

- **La neurotransmission à travers le système dopaminergique.**
- **La désensibilisation ou « up régulation » des récepteurs :** si on bloque des récepteurs alors on aura une biosynthèse de ces mêmes récepteurs à la surface de la cellule.
- **La « down régulation » à l'inverse, est la moindre production des récepteurs lorsqu'on les stimule au long cours, c'est un mécanisme d'échappement à la stimulation continue que l'on provoque.**
- **Les systèmes de transduction post-récepteurs.**

L'approche de ces troubles doit avant tout être **préventive :**

- **La prescription doit être adaptée aux patients.**
- **La prescription doit être limitée dans le temps.**
- **Il faut aussi pouvoir envisager de déprescrire.**

## **VII – Formation médical continue**

Les médecins ont le devoir de continuer de **se former et de s'informer durant toute leurs carrières.** Pour cela il existe des recommandations afin de poser des diagnostics précis devant un effet indésirable grave ou une erreur, en hiérarchisant les choix thérapeutiques afin qu'ils soient adaptés aux patients soignés. **Un suivi rigoureux est également nécessaire, ainsi qu'une remise en question régulière des traitements.**

La iatrogénèse est **un problème de santé publique en France car on consomme trop de mdcs.** Cela peut prendre de multiples formes : **effets indésirables aggravés, interactions médicamenteuses, surdosage, dépendance, tolérance...**

**La prévention est le respect du bon usage des mdcs dicté par la HAS.**