



Iatrogénie

Évaluation des médicaments commercialisés

Wii Tut



Clarythmie



I. Définitions



C'est quoi la pharmacovigilance ?

La pharmacovigilance est l'ensemble des activités visant à **détecter, évaluer, comprendre et prévenir** les effets indésirables des médicaments mis sur le marché en **post-AMM** (= *après leur commercialisation*).

Elle a deux buts ultimes :

- **Amélioration** du **rapport bénéfice/risque** des médicaments commercialisés
- **Promotion** du bon usage du médicament





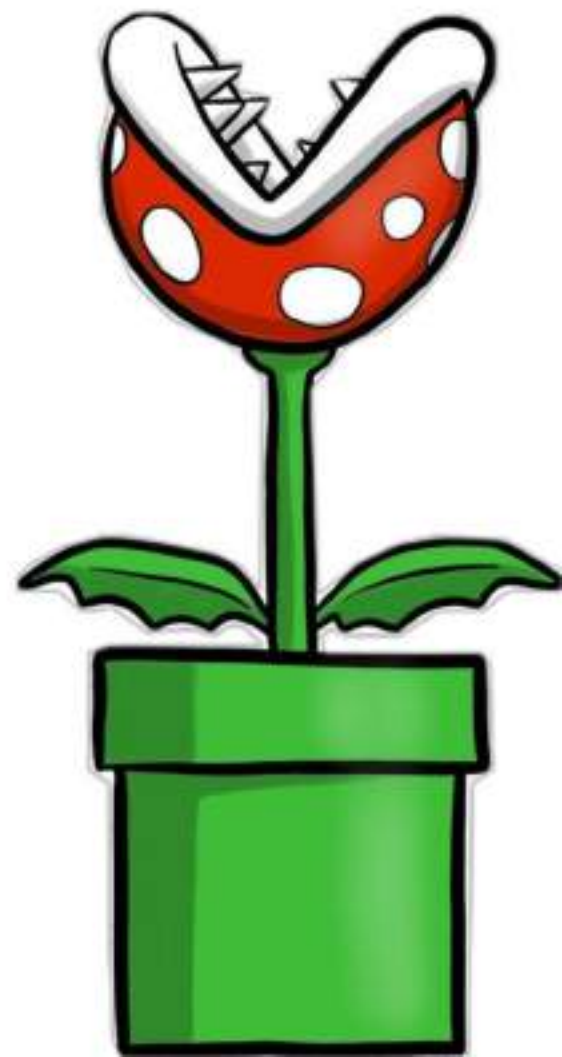
1. Amélioration du rapport bénéfice/risque de médicaments commercialisés

Dans la pharmacovigilance, on évalue et cherche à **améliorer ce rapport B/R.**

On évalue cette amélioration du rapport B/R à **deux échelons** :

- **Échelon individuel** : traitement le mieux adapté pour un malade donné
- **Échelon populationnel** (santé publique) : maintenir ou non un médicament sur le marché, informer les prescripteurs des risques (mises en garde, précautions d'emploi, etc.)

Notons que les deux peuvent être différents pour un même médicament !



2. Promotion du bon usage du médicament

En surveillant les effets du médicament dans la population et grâce à cette pharmacovigilance, on obtient une **meilleure compréhension** de celui-ci, de son fonctionnement et donc de comment en faire un bon usage.



I. Définitions



C'est quoi l'iatrogénie ?

(synonyme = iatrogénèse)

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 habilité et qui vise à préserver, améliorer ou rétablir la santé.



L'iatrogénie **est** donc :

- La conséquence d'un **acte médical ou paramédical**
- **Pratiqué** par un professionnel de santé

L'iatrogénie **peut être due** à :

- Des effets indésirables médicamenteux
- Des interactions médicamenteuses
- Une toxicité liée au surdosage
- De la pharmacodépendance ou une tolérance





Elle n'est **pas obligatoirement** la conséquence : d'un **mauvais usage du médicament** (il peut y avoir bon usage mais mauvaise tolérance), ni d'une **erreur de prescription** (l'effet négatif peut être inattendu : (ex : *diarrhée sous antibiotiques*))

! Tous les acteurs de santé (soignants et patients) sont concernés !





La France est **particulièrement concernée** par l'iatrogénie :

- **Forte consommation de médicaments**
- En particulier chez les **sujets âgés** (polymédication et polypathologie)
- 120 à 140 000 hospitalisations/an
- 8 à 13 000 décès/an
- Phénomène **largement sous-estimé**



I. Définitions



C'est quoi un effet indésirable ?

Un effet indésirable est une **réaction nocive non voulue**, qui a lieu lors de la prise d'un médicament, soit :

- dans les conditions normales d'utilisation
- dans des cas de surdosage, mésusage, d'abus, d'interaction ou d'erreur médicamenteuse

Il y a 2 types d'effets indésirables : les effets de type **A** et de type **B**



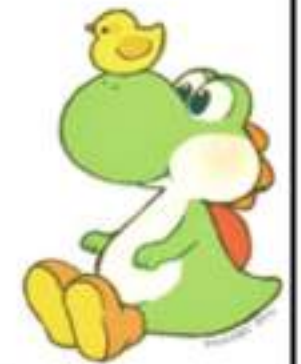


Effet indésirable de type A	Effet indésirable de type B
<ul style="list-style-type: none">♥ <u>Prévisible</u> +++♥ Expliqué par les propriétés pharmacologiques connues de la molécule♥ <u>Lien</u> avec les propriétés pharmacodynamiques fréquent♥ Incidence élevée / plutôt élevée♥ Gravité souvent faible à modérée♥ Souvent <u>Dose-dépendant</u>♥ <u>Dépisté</u> durant le <u>développement clinique</u>	<ul style="list-style-type: none">♥ <u>Imprévisible</u> +++♥ <u>Non expliqué</u> par les <u>propriétés pharmacologiques connues</u> d'une molécule♥ Lien avec les propriétés pharmacodynamiques rare♥ Incidence faible (rare)♥ Gravité plutôt sévère♥ Habituellement <u>non dépistés durant le développement clinique</u>





Exemples d'effets indésirables de type A	Exemples d'effets indésirables de type B
<ul style="list-style-type: none">○ Ulcération muqueuse gastrique avec AINS ou aspirine (dose – dépendant)○ Morphine : risque de dépression respiratoire du système nerveux central (dose – dépendant)	<ul style="list-style-type: none">○ Éruption cutanée : pénicilline○ Hypersensibilité ou réactions allergiques : œdème de Quincke, syndrome de Lyell aux sulfamides, thrombopénie à l'héparine, allergie à la pénicilline (amoxicilline)...



Instant QCM



QCM 1 : À propos de l'iatrogénie, indiquez la ou les réponse(s) exacte(s) :

- A. Un effet indésirable de type A est impévisible
- B. Une réaction allergique est une réaction imprévisibile
- C. Un effet indésirable de type B est toujours detecté lors des essais cliniques
- D. L'iatrognie est sur estimée en France
- E. Les propositions A, B, C et D sont fausses



Correction



QCM 1 : B

A. Faux : Un effet indésirable de type A est prévisible

B. Vrai

C. Faux : Les effets indésirables de type B sont généralement non dépistés lors des essais cliniques

D. Faux : L'iatrogénie est SOUS estimée en France

E. Faux

Certains effets indésirables **ne peuvent être rangés** dans l'une des deux catégories (A ou B) : c'est ce que l'on appelle les **effets idiosyncrasiques**, **leurs mécanismes ne sont pas encore connus.**

Il existe 2 autres types d'effets : Les effets indésirables **graves** et **inattendus**



Effets indésirables GRAVES (SERIOUS):

Un effet est considéré comme grave s'il entraîne au moins un des cas suivants :

- o **Hospitalisation** ou **prolongation** d'hospitalisation
- o **Invalidité** ou incapacité fonctionnelle importante ou durable
- o **Malformation** ou **anomalie congénitale**
- o Mise en jeu du **pronostic vital**
- o **Décès**





Effets indésirables INATTENDUS (UNEXPECTED):

Effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne sont :

- **PAS** conformes à ce qui est décrit dans le **RCP** (Résumé des Caractéristiques du Produit)
- **PAS** décrits dans les **recommandations**
- **PAS** attendus dans le cadre des **essais cliniques**
- **PAS identifiés** à ce jour, aussi bien dans les **essais cliniques** que dans les données de **pharmacovigilance**



Ces deux derniers effets (grave et inattendu) sont particulièrement intéressants à **déclarer et à rapporter**, car ce sont eux (par leur déclaration) qui contribuent à apporter des informations complémentaires sur le médicament et à revoir sa **balance bénéfique/risque populationnelle**.

Ce qu'il faut faire en conséquence des effets indésirables médicamenteux :

- **Prise en charge médicale adaptée** :
 - **Diminuer sa posologie (type A)** (*On se rappelle : dose-dépendant donc diminuer la dose = diminuer les effets indésirables*)
 - **Arrêt du médicament (type B ++)**
- **Déclaration au CRPV** (Centre Régional de Pharmacovigilance), surtout pour les effets :
 - Graves
 - Inattendus (non mentionnés dans le RCP)



Dosage et réponse dose / effet

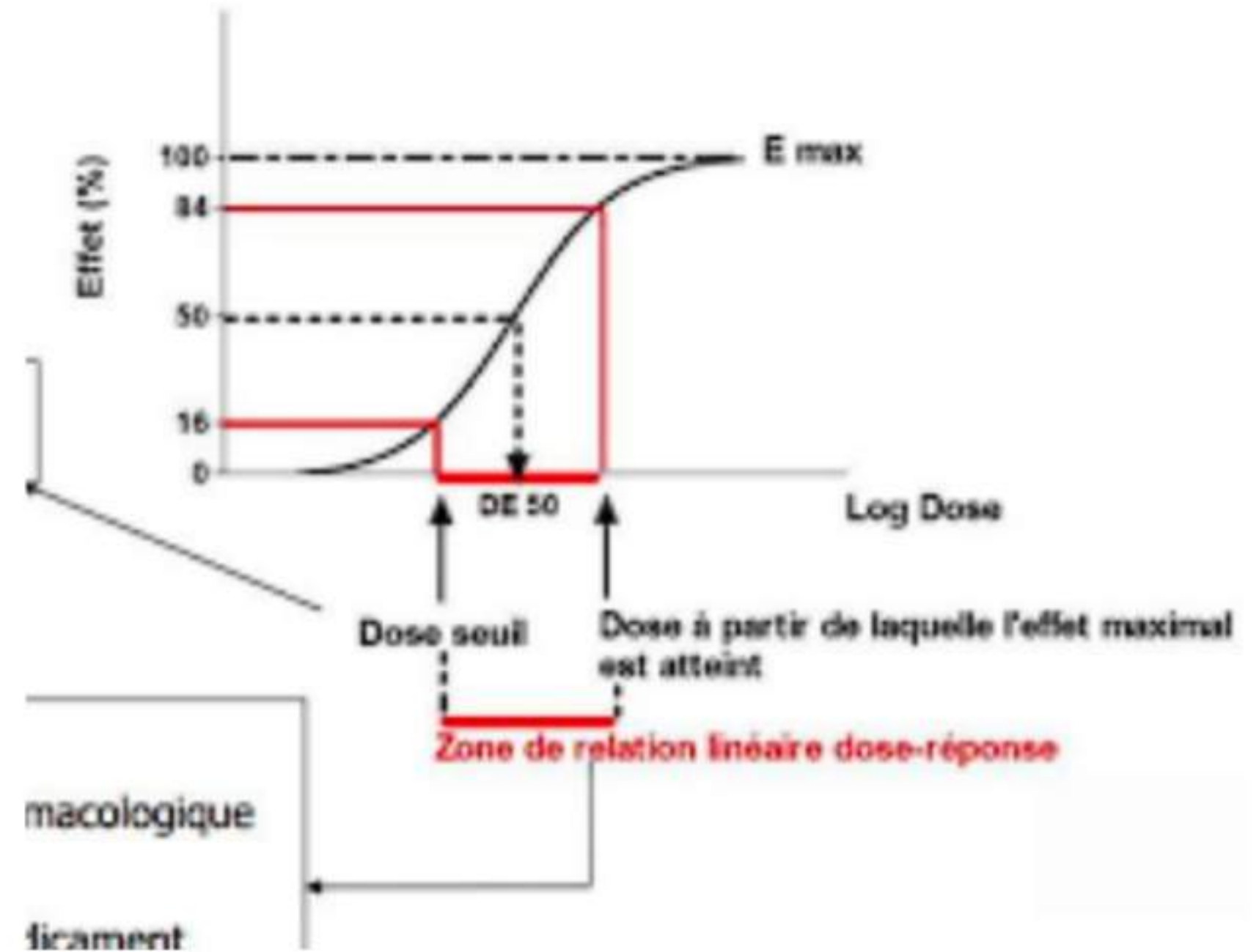


Pour un même médicament, il y a des **effets cliniques (bénéfiques et toxiques)**

→ Pour obtenir une certaine **efficacité** du médicament, il faut dépasser une dose, c'est la **dose seuil** = **dose d'apparition de l'effet**

→ En **augmentant** encore la dose, on atteint une dose à partir de laquelle **l'effet maximal** est atteint

→ Plus la courbe de la dose-réponse est **pentue**, plus **l'index thérapeutique est étroit**, **moins** le médicament est **maniable**



Causes des effets indésirables



Le surdosage : utilisation de médicament en **quantité supérieure à la posologie maximale recommandée** dans le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) et tenant compte des caractéristiques du patient (âge, poids, insuffisance rénale, ...).

→ Du fait du professionnel de santé ou du patient

Causes des effets indésirables



Le **mésusage** : (mauvais usage) C'est l'utilisation **intentionnelle**, **non conforme** par rapport aux recommandations du RCP (*trouvé dans les bases de données publiques des médicaments ou encore les monographies du dictionnaire Vidal®*) et **non justifiée**.

→ Du fait du professionnel de santé ou du patient

Causes des effets indésirables



Erreur médicamenteuse : utilisation **non intentionnelle** et **inappropriée** par rapport aux recommandations.

→ Du fait du professionnel de santé ou du patient

Causes des effets indésirables

L'erreur médicamenteuse peut concerner toutes les étapes du circuit du médicament :

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



Causes des effets indésirables

Ces 3 causes : **Surdosage, mésusage, erreur médicamenteuse** doivent être **prévenus** quand c'est possible :

- **Sensibilisation et formation** de tous les professionnels de santé
- **Sécurisation** du circuit du médicament
- Surtout lors de **l'administration** +++

Exemple : Utilisation chez une femme enceinte d'un médicament contre-indiqué

pendant la grossesse :

→ Risque de toxicité pour l'embryon ou le fœtus

→ Exemple des Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion, des AINS à partir du 3e trimestre, des AVK...



Causes des effets indésirables



L'abus médicamenteux : utilisation **intentionnelle et excessive** d'un médicament, entraînant des réactions psychologiques ou physiques nocives.
→ Du fait du PATIENT CHRONIQUE (qui utilise ce médicament depuis longtemps)

Les **patients chroniques** utilisent parfois les médicaments pour **éviter le retour de symptômes**, mais ils peuvent néanmoins finir par **habituer** leur organisme à ces médicaments, ce qui entraîne une forme de **dépendance**.



II. Surdosage et toxicité des médicaments

Définition et conséquences du surdosage

Lorsqu'on prescrit un médicament, il est très important de faire attention à la **dose/posologie prescrite**





II. Surdosage et toxicité des médicaments

Définition et conséquences du surdosage

Le surdosage peut être dû :

→ À une **utilisation excessive** :

- o Erreur de prescription ou de délivrance (erreur médicamenteuse)
- o Usage anormal, accidentel ou volontaire par le patient (mésusage)

→ Mais aussi à une **dose normale MAIS inappropriée** :

- o Insuffisance rénale : diminue l'élimination du médicament
- o Insuffisance hépatique : moins bonne métabolisation, donc concentrations plasmatiques plus élevées
- o Polymorphisme génétique (ex : CYP450 2D6) : certains patients métabolisent mal
- o **Interactions médicamenteuses ++**





II. Surdosage et toxicité des médicaments

Définition et conséquences du surdosage

La **dose** en pharmacologie est très importante car elle est à la base de la **majorité des effets indésirables**.

En cas de surdosage médicamenteux des **effets toxiques** peuvent survenir et il est parfois nécessaire d'administrer des **antidotes** notamment pour les médicaments à effets « **dose-dépendants** » (type A)

Il faut donc trouver des antidotes adaptés aux situations (s'il y en a) :
ex : Pour des substances comme la morphine ou les benzodiazépines





II. Surdosage et toxicité des médicaments

Définition et conséquences du surdosage

Des antidotes spécifiques à certaines molécules existent donc (pour morphine et benzodiazépine).

Mais aussi des antidotes NON spécifiques, comme le **charbon actif**, qui absorbe l'excès de médicament dans l'estomac.

À noter que :

En toxicologie, on utilise une **dose supra-thérapeutique** (au-delà de la dose d'effet thérapeutique max)

En pharmacologie, on utilise une **dose thérapeutique** (= la bonne)



La dépendance



La dépendance à un produit se manifeste à la fois par des composantes **psychiques et physiques**. Elle se caractérise par une perte de liberté de s'abstenir du médicament.

Dépendance psychique : Désir irrépressible de répéter les prises de médicaments pour retrouver les effets liés au produit. Ce besoin compulsif rend la dépendance psychique particulièrement difficile à surmonter.

Dépendance physique : Apparition de troubles physiques parfois intenses lorsque l'administration du produit est interrompue : on parle de sevrage (ex. : opiacés), avec des symptômes cliniques tels que tachycardie, diarrhée, bouche sèche, etc.



La dépendance



La dépendance à un produit se manifeste à la fois par des composantes **psychiques et physiques**.
Elle se caractérise par une perte de liberté de s'abstenir du médicament.

→ **Reprise** des symptômes de manière **exacerbée** : on parle alors **d'effet rebond**, où l'intensité des symptômes est doublée par rapport à ce qu'ils seraient normalement.

Ex : bêtabloquants, certains antihypertenseurs, benzodiazépines...

→ La **dépendance physique** est **plus facile** à éliminer que la dépendance psychique.







La tolérance



La tolérance est **souvent associée** à la **dépendance**. C'est lorsqu'on prend l'habitude de consommer un médicament ou une substance toxique créant une **diminution des effets d'une dose fixe au fur et à mesure des prises**. L'organisme se « *désensibilise* » progressivement à la substance.

Exemples : benzodiazépines, dérivés nitrés, β 2 agonistes, vasoconstricteurs administrés par voie nasale.



La tolérance

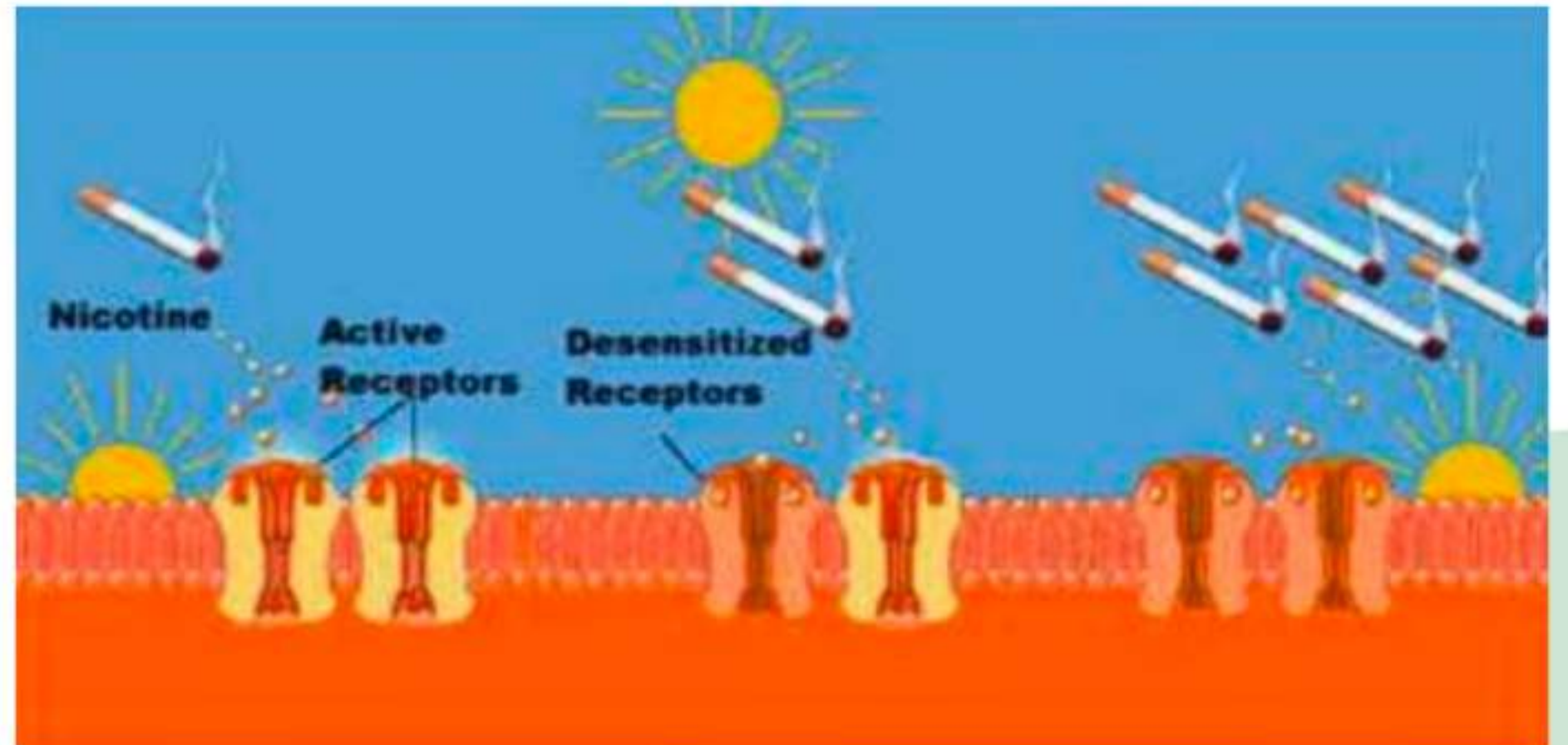


Des mécanismes complexes (pharmacodynamiques) sont impliqués :

- **Neurotransmission**
→ Système dopaminergique
- **Désensibilisation** ou « *up regulation* » des récepteurs avec le temps
- Systèmes de **transduction**

→ Approche préventive

- à Prescription adaptée
- à Limitée dans le temps





III. Interractions médicamenteuses

L'interaction médicamenteuse est le **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, mais souvent peu cliniquement significatives, sauf pour certains médicaments.

Elles peuvent avoir comme conséquences potentielles :

- Apparition ou aggravation d'un effet indésirable (= surdosage)
- Moindre efficacité des traitements (= sous-dosage)
- Apparition d'effets inattendus positifs (= synergie)





III. Interractions médicamenteuses

On observe ces interactions au niveau de la cinétique et de la dynamique d'un médicament (et parfois les deux) :

- **Pharmacocinétique** : Devenir du médicament dans l'organisme.
→ Absorption, distribution, métabolisation, excrétion (ou élimination)
- **Pharmacodynamique** : Comment fonctionne la molécule, où est-ce que la molécule va se fixer dans l'organisme et comment elle modifie la fixation dans l'organisme.





III. Interractions médicamenteuses

Il y a des **situations à risques** :

- **Polymédication :**

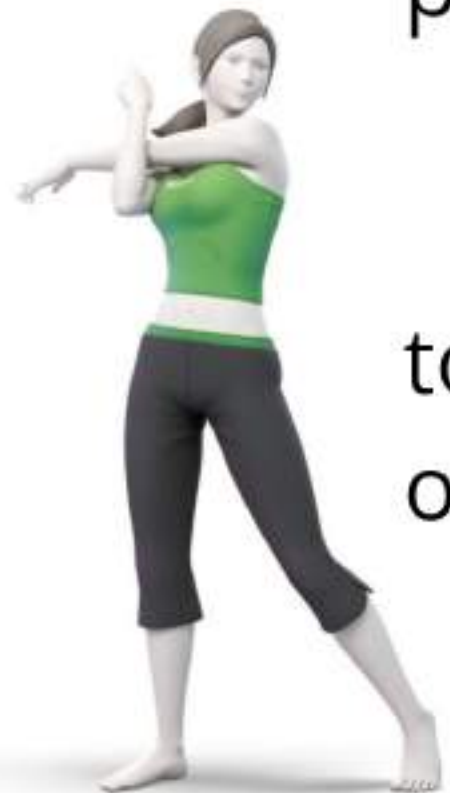
- Nombreuses prescriptions et automédication

- **Sujet âgé :**

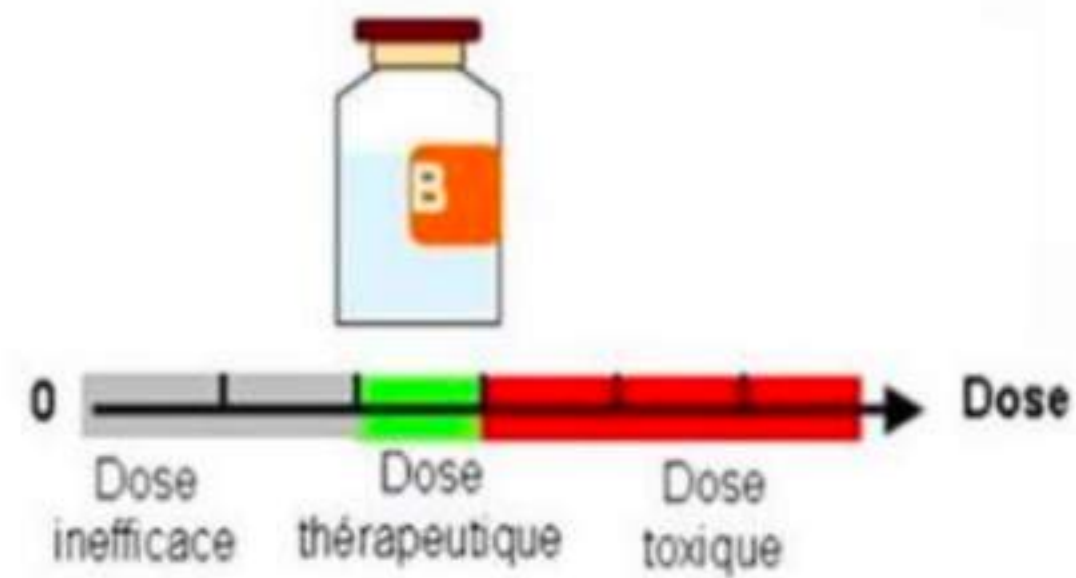
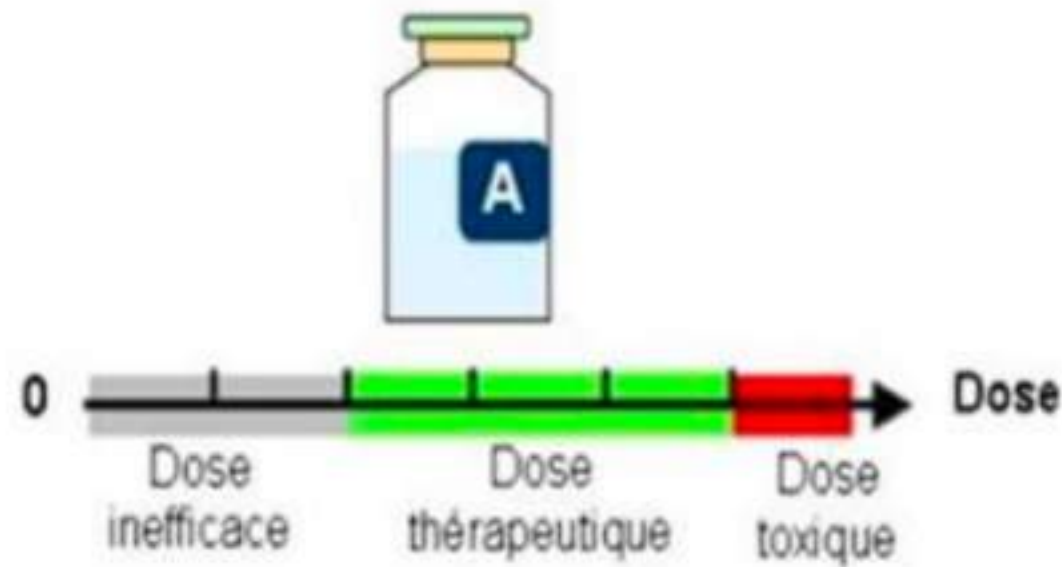
- Le sujet âgé possède un organisme plus faible et/ou il est polypathologique

- **Médicament avec index thérapeutique étroit**

- Faible différence entre concentration efficace et concentration toxique : risque accru de se retrouver dans une situation de sous-dosage ou de surdosage



III. Interractions médicamenteuses



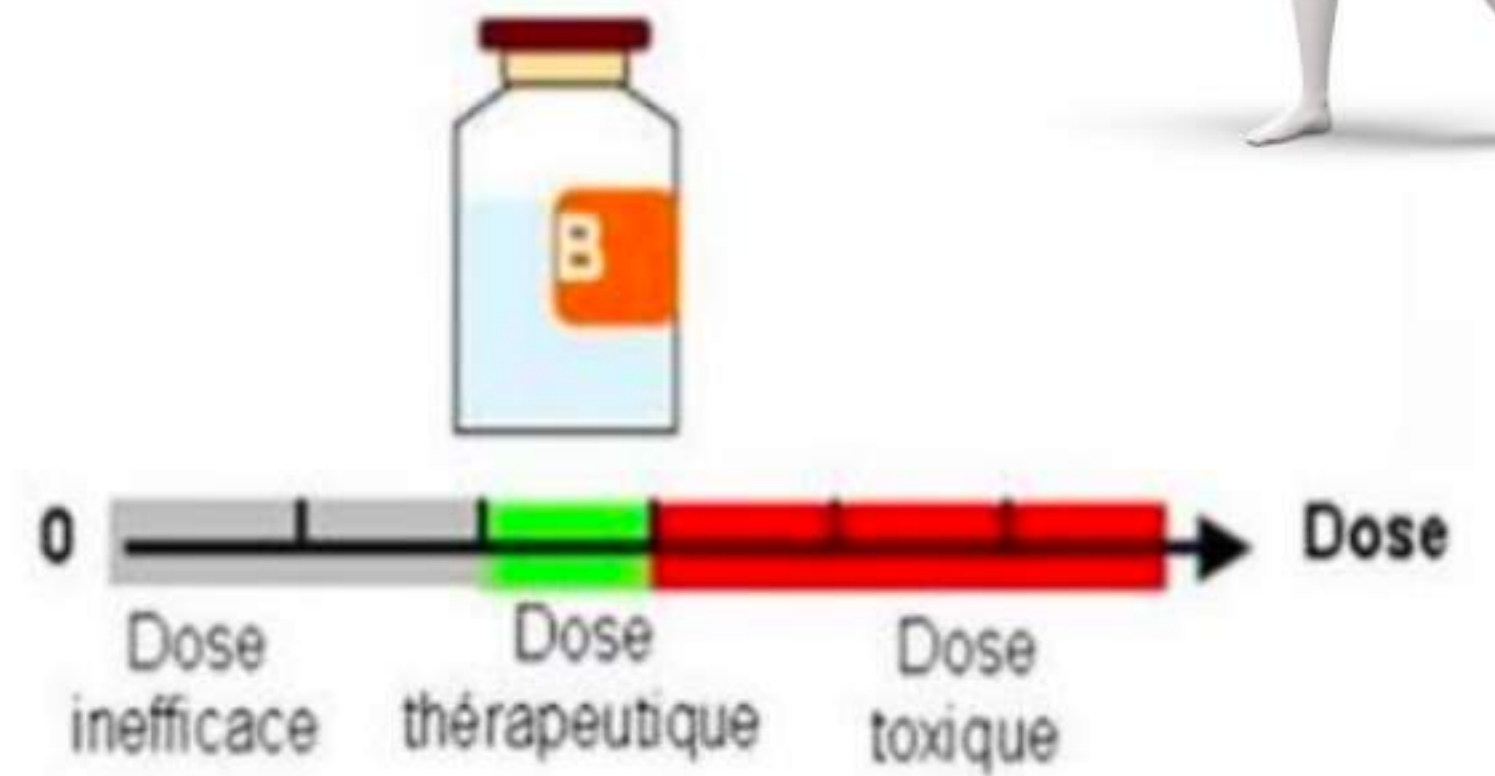
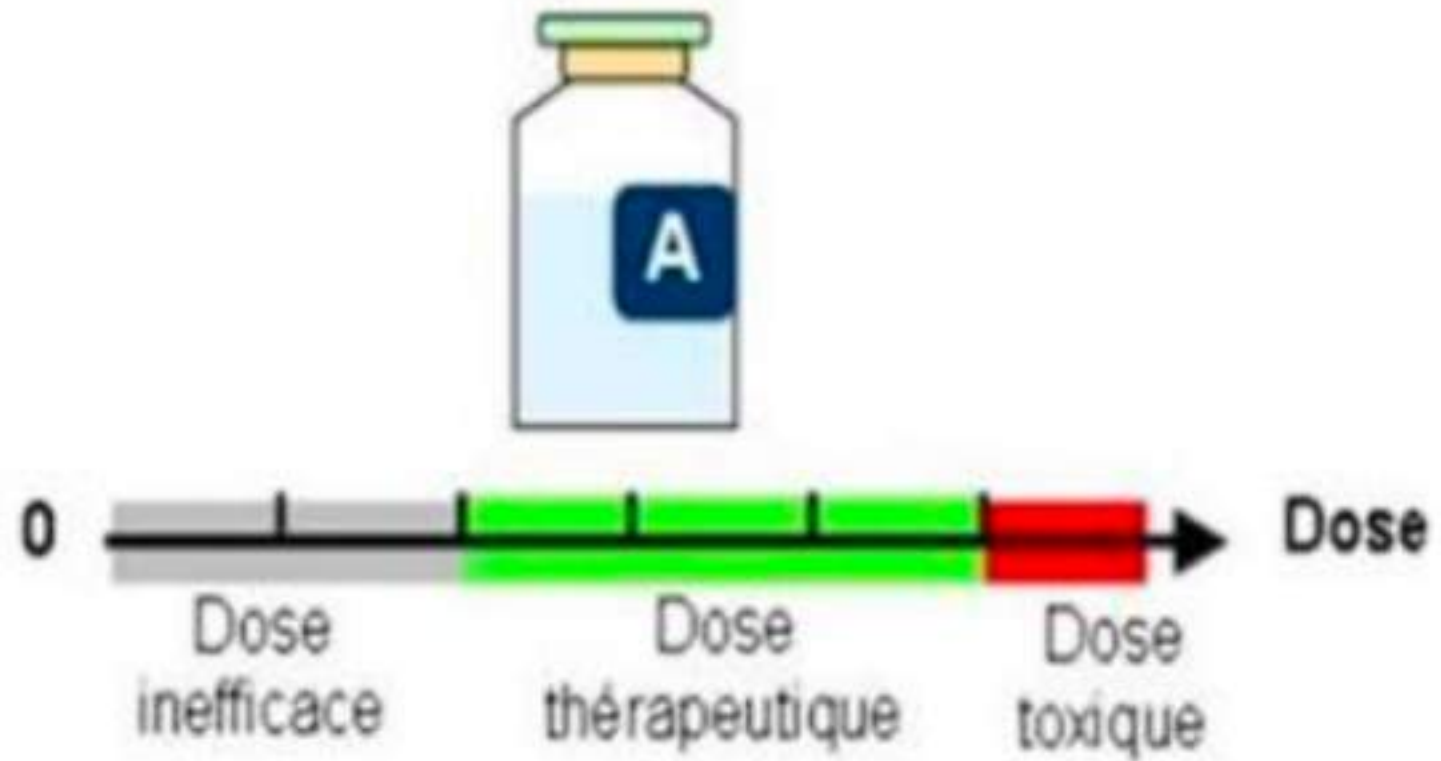
Il y a une **limite inférieure** (dite efficace) en dessous de laquelle la concentration de médicament n'a **pas d'effet thérapeutique** (ET)

Il y a aussi une **limite supérieure (dite toxique)** au-delà de laquelle la concentration en médicament produit des **effets indésirables** (EI)

La **marge thérapeutique** = EI/ ET

→ C'est la zone où la dose (= concentration) produit un **effet thérapeutique**

III. Interractions médicamenteuses





III. Interractions médicamenteuses

Si une marge thérapeutique est très étroite pour un médicament il faudra être **très précis et rigoureux** lors de l'administration (un dépassement de la concentration EI étant vite arrivé → effets indésirables)

Une marge thérapeutique étroite c'est un écart entre la ligne inférieure et la ligne supérieure très réduit ; on a donc une marge de manoeuvre très faible.

Ces médicaments sont **encore plus difficiles à utiliser s'il y a des interactions médicamenteuses**, car il est très facile d'atteindre le surdosage ou le sous-dosage.

Dans le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) , il existe des recommandations qui disent au prescripteur quoi faire en cas d'association médicamenteuse (quelles posologies utiliser pour chacun des médicaments...).



Instant QCM



QCM 1 : À propos de l'iatrogénie, indiquez la ou les réponse(s) exacte(s) :

- A. La tolérance implique des mécanismes complexes (ex : la neurotransmission)
- B. La dépendance est physique mais jamais psychologique
- C. Les antidotes sont utilisés pour les médicaments dose-dépendant
- D. Le mésusage est l'utilisation intentionnelle d'un médicament
- E. Les propositions A, B, C et D sont fausses



Correction



QCM 1 : ACD

A. Vrai

B. Faux : La dépendance est physique **ET** psychologique +++

C. Vrai

D. Vrai


E. Faux



Conclusion

Il existe de nombreuses interactions médicamenteuses qui entraînent beaucoup d'iatrogénie.

Afin de prévenir ces interactions médicamenteuses :

- **Connaissance des médicaments :**
 - Pharmacodynamie
 - Pharmacocinétique
 - **Limiter les prescriptions au STRICT NECESSAIRE ++**
 - *En cas de doute :*
 - Sites de référence
 - Trésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM
- 

FIN !!!

