

Iatrogénèse médicamenteuse et intoxications

Dr MAEKER Éric

Médecin Gériatre

Janv 2017

Iatrogénèse médicamenteuse et intoxications

- Plan
 - **Définitions et généralités**
 - Notions de base de pharmacocinétique
 - Origines de la iatrogénèse médicamenteuse
 - Limiter la iatrogénèse médicamenteuse
 - Iatrogénèse : le médicament et le reste

La Thérapeutique

« partie de la médecine qui se rapporte à la manière de traiter les maladies; manière choisie pour traiter une maladie »

Comprend essentiellement

- Substances chimiques (médicaments), rayonnements
- La chirurgie
- Rééducation et matériel
- Psychothérapie, massage...
- Hygiène de vie

Le Médicament

« Toute substance ou composition présentée comme présentant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques »

Plusieurs :

- Mécanismes d'actions,
- Effets : recherchés (le traitement) et indésirables
- incompatibilités

Le circuit du médicament

Après une étude sur l'animal, et avant d'être disponible sur le marché, le médicament suit un parcours de « validation scientifique chez l'homme » en 3 phases suivies d'une phase de post-AMM :

- Phase I : Tolérance et innocuité (volontaires sains, sauf anti-cancéreux)
- Phase II : Efficacité (étude chez le malade, comparative)
- Phase III : Expertises cliniques (plus de malades, longue durée ; pour préciser : efficacité thérapeutique, EIND les plus fréquents)
- Phase IV : Post-AMM (médicament sur le marché)

Définitions

- Les médicaments sont composés de :
 - Substances actives : molécules qui (transformées ou non) possède l'effet pharmacologique
 - Excipients : substances auxiliaires inertes servant à la formulation de la galénique
- Les métabolites
 - Substances résultant de l'étape de métabolisation de la substance active.
 - Peuvent être pharmacologiquement actifs ou inertes
- Nom des médicaments / classification
 - Noms commerciaux
 - Dénomination commune internationale (DCI)
 - ATC (Classification anatomique thérapeutique et chimique)

Définitions

Forme galénique

- Forme que prend le médicament
- Comprimés, gélules, injectables, sol buvable, sachets...

Posologie

- Quantité de principe actif présent dans un médicament
- Ex : Morphine 10% 1ml, 1% 1ml, 2% 1ml, 5% 1ml

Effets indésirables (EIND)

- Effets non désirés produit par les thérapeutiques
- Leur fréquence est variable
- Peuvent être transitoires, ou définitifs
- peuvent être **prévisibles et donc évitables**

Définitions : Iatrogénèse

- 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
- Peut provenir
 - du médicament lui-même (effets indésirables),
 - d'une association de médicaments (interactions, incompatibilité physico-chimique...),
 - d'une incompatibilité patient/médicament (insuffisance rénale, grossesse...)
 - Du mésusage du matériel médical (barrières de lit...)

Définitions : Iatrogénèse

- Peut être variable dans le temps
- Est en grande majorité prévisible et peut être prévenue
- Source de morbi-mortalité

Iatrogénèse médicamenteuse et intoxications

- Plan
 - Définitions et généralités
 - **Notions de base de pharmacocinétique**
 - Origines de la iatrogénèse médicamenteuse
 - Limiter la iatrogénèse médicamenteuse
 - Iatrogénèse : le médicament et le reste

Quelques notions de pharmacocinétique

La pharmacocinétique

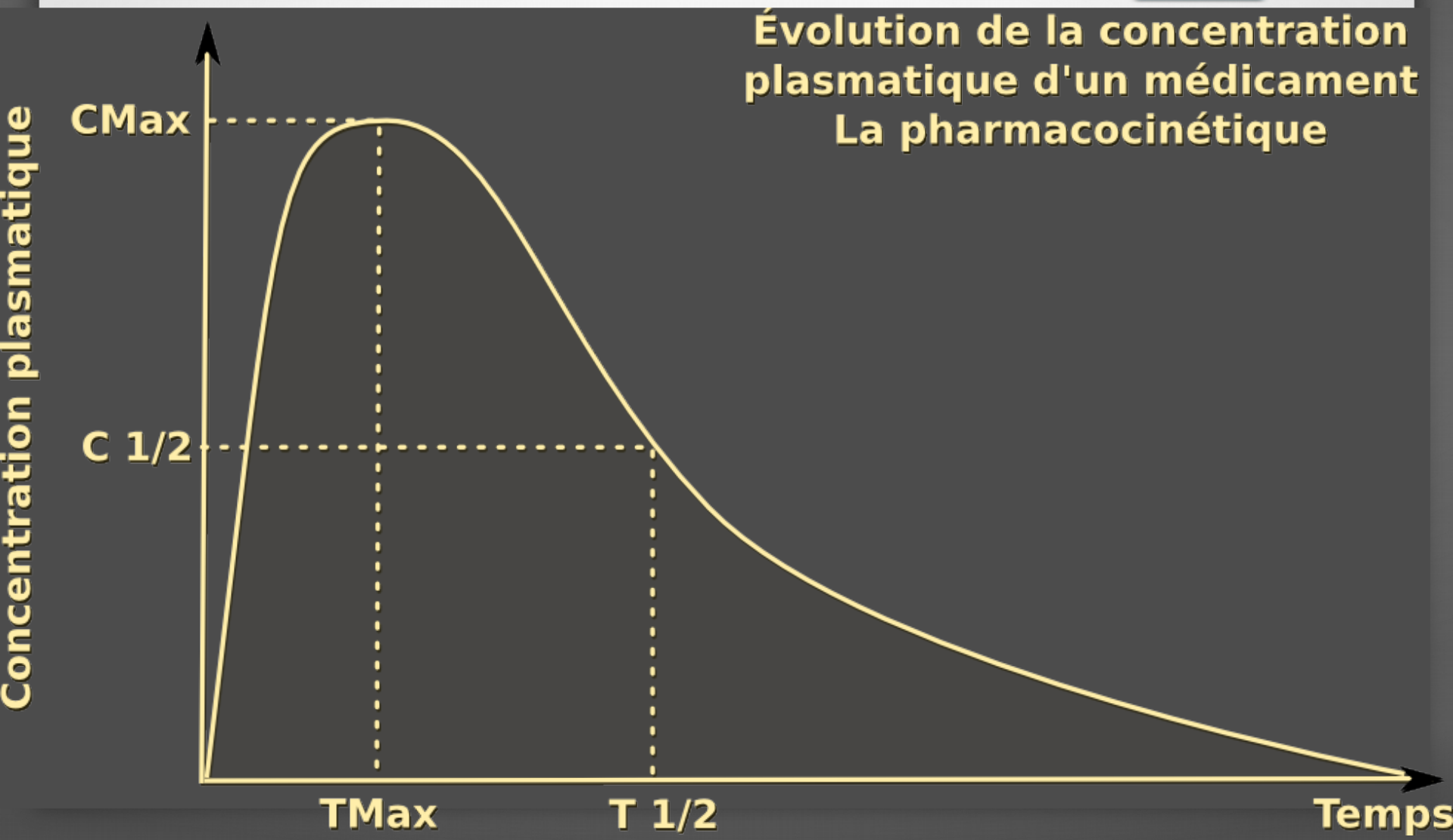
- Étudie le devenir du médicament dans l'organisme
- Se base essentiellement sur l'étude des variations de concentration
- Fournit les connaissances nécessaires à l'adaptation de la posologie pour obtenir les concentrations plasmatiques d'un médicament entraînant l'effet thérapeutique optimum
- Ce différencie de la pharmacodynamie qui, elle, mesure et étudie les effets des médicaments sur l'organisme

Quelques notions de pharmacocinétiques

Les 4 phases du métabolisme des médicaments

- **Absorption** : Passage du médicament dans le sang
- **Diffusion** : Répartition du médicament dans l'organisme
- **Métabolisation** : Réactions biochimiques conduisant à des métabolites
- **Élimination** : foie et reins

Pharmacocinétique



Pharmacocinétique

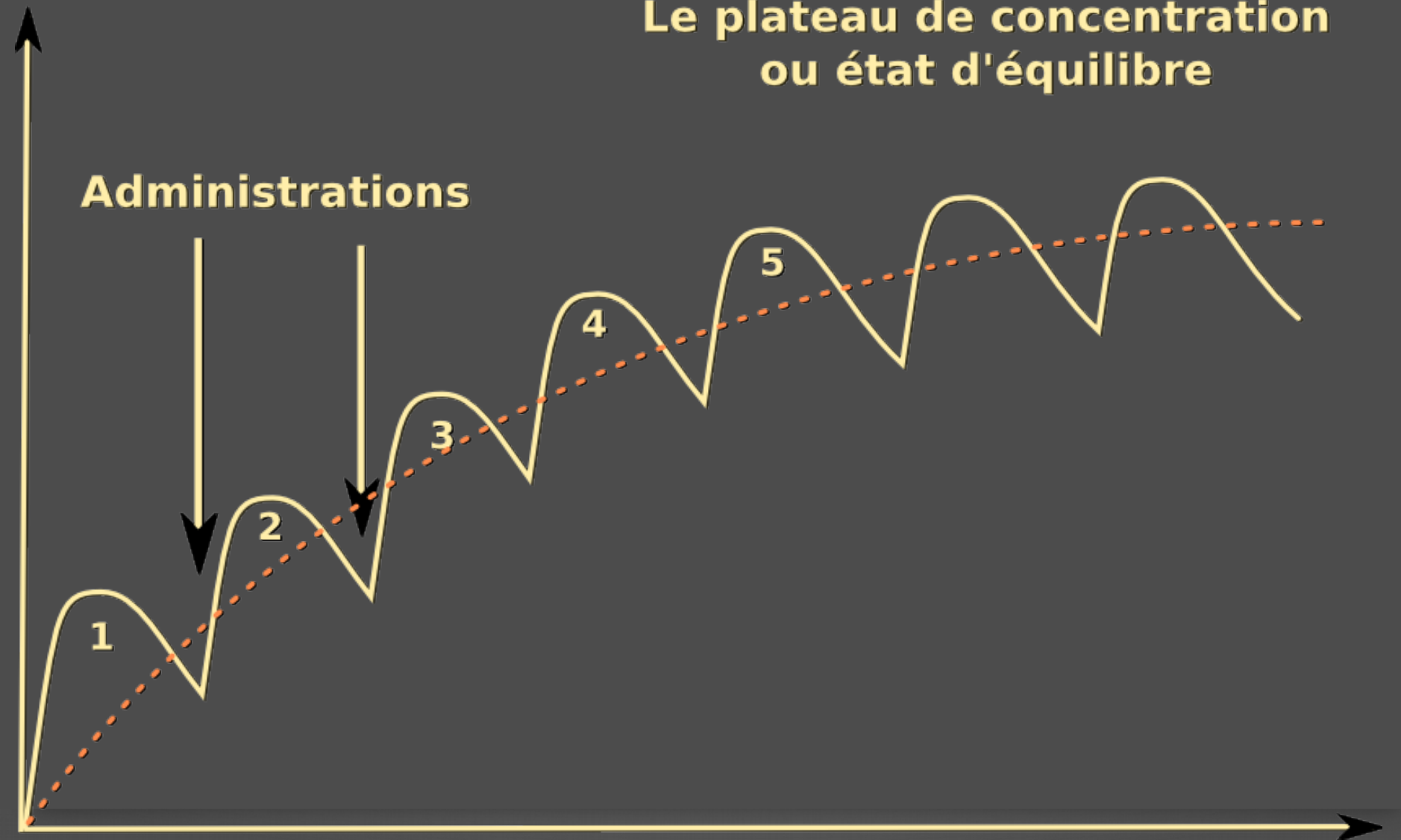
Demi-vie plasmatique

- Temps au bout duquel la concentration initiale est divisée par 2
- Permet de définir la fréquence d'administration des médicaments
- La concentration plasmatique optimum (plateau ou état d'équilibre) après $5 \frac{1}{2}$ vies plasmatiques
- Permet de connaître le temps nécessaire pour éliminer le médicament de l'organisme

Le plateau d'équilibre

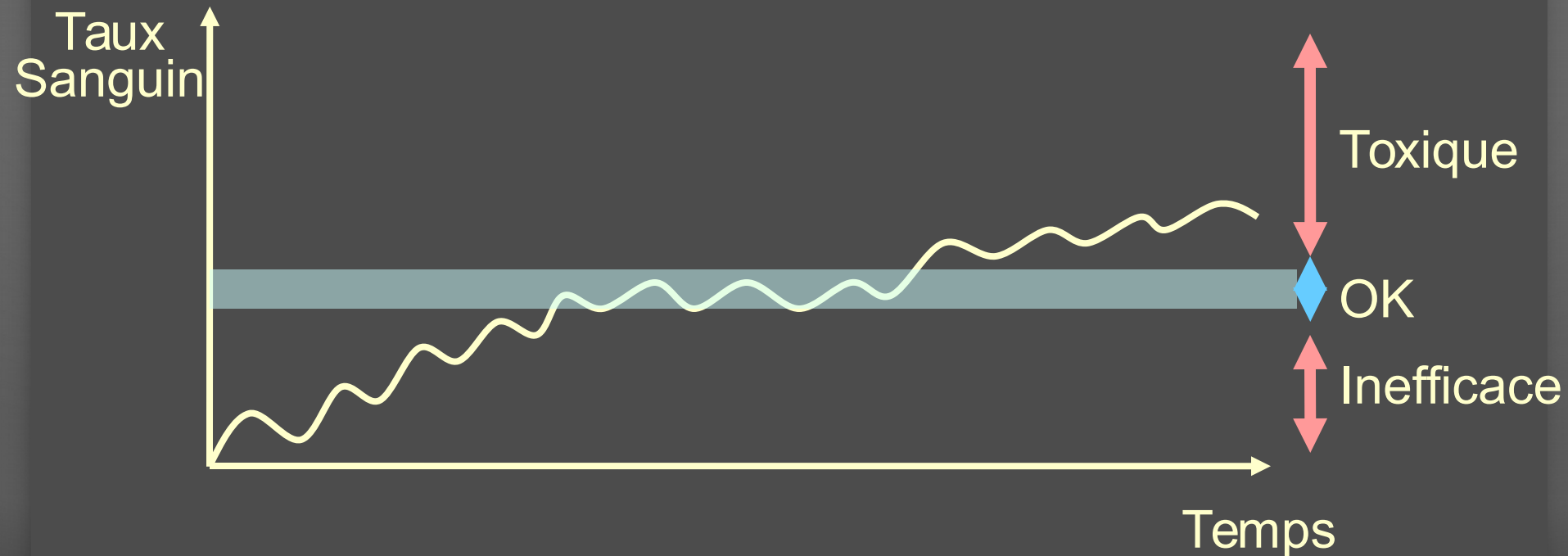
**Le plateau de concentration
ou état d'équilibre**

Administrations



Marge thérapeutique

Différence entre taux thérapeutique et taux toxique.
Toujours choisir une marge thérapeutique LARGE
Par ex : Digoxine, Lithium (faible marge de manœuvre)



Pharmacocinétique

L'aire sous la courbe

- mesure la « biodisponibilité » d'un médicament

Biodisponibilité

- pourcentage de médicament administré qui parvient dans le compartiment central

Définitions

Les interactions médicamenteuses (IAM)

- Un médicament peut interférer avec un autre
- Par une action directe (effet de potentialisation)
- Par une action indirecte (effet d'inhibition/induction enzymatique ; liaison aux protéines ; phénomène de compétition...)

Effet de potentialisation

- Addition des propriétés de certaines classes thérapeutiques.
- Par ex : un anti-coagulant + un anti-agrégant plaquettaire (AVK + Aspirine) = majoration du risque hémorragique

Définitions

Effets synergiques :

- Interaction de deux médicaments à effet pharmacologique identique.
- L'effet escompté est démultiplié par l'association.

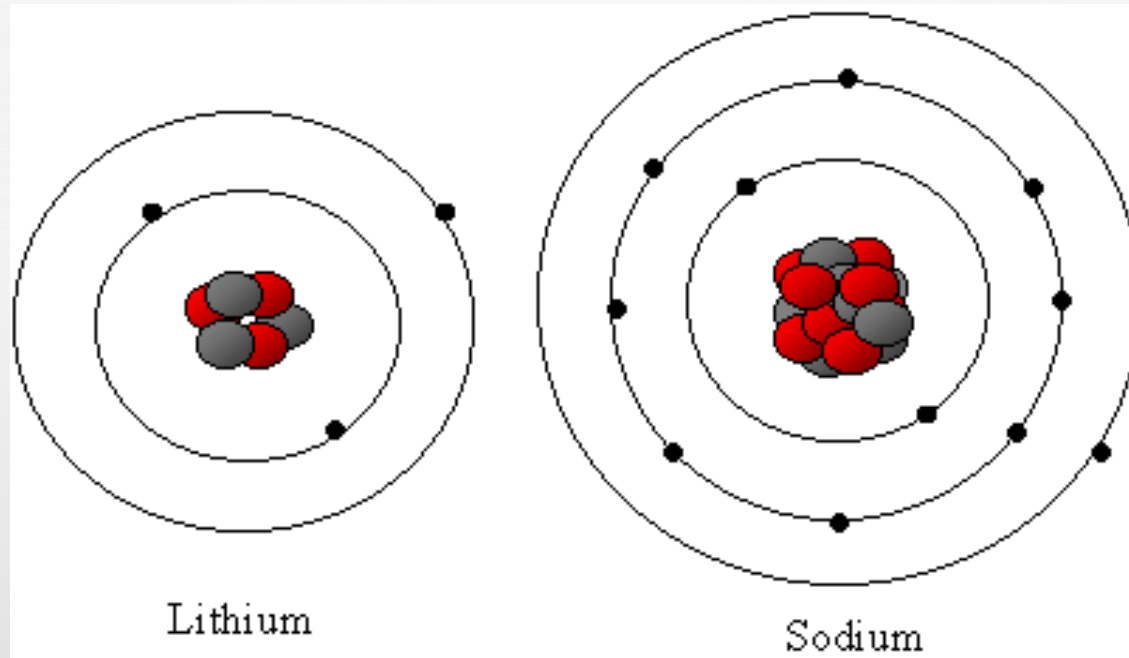
Antagonisme :

- Association de deux médicaments à effet contradictoire
- Entraîne une inhibition de l'effet des thérapeutiques

Effet de compétition

Deux médicaments entrent en compétition par ex lors de la phase d'excrétion.

Par ex : Lithium et Sodium.



Iatrogénèse médicamenteuse et intoxications

- Plan
 - Définitions et généralités
 - Notions de base de pharmacocinétique
 - **Origines de la iatrogénèse médicamenteuse**
 - Limiter la iatrogénèse médicamenteuse
 - Iatrogénèse : le médicament et le reste

Iatrogénèse : Les chiffres en ville

POLYMEDICATION / POLYPATHOLOGIE

En un mois, 8,6 % des SA achètent un médicament sans ordonnance = AUTO-MEDICATION +++

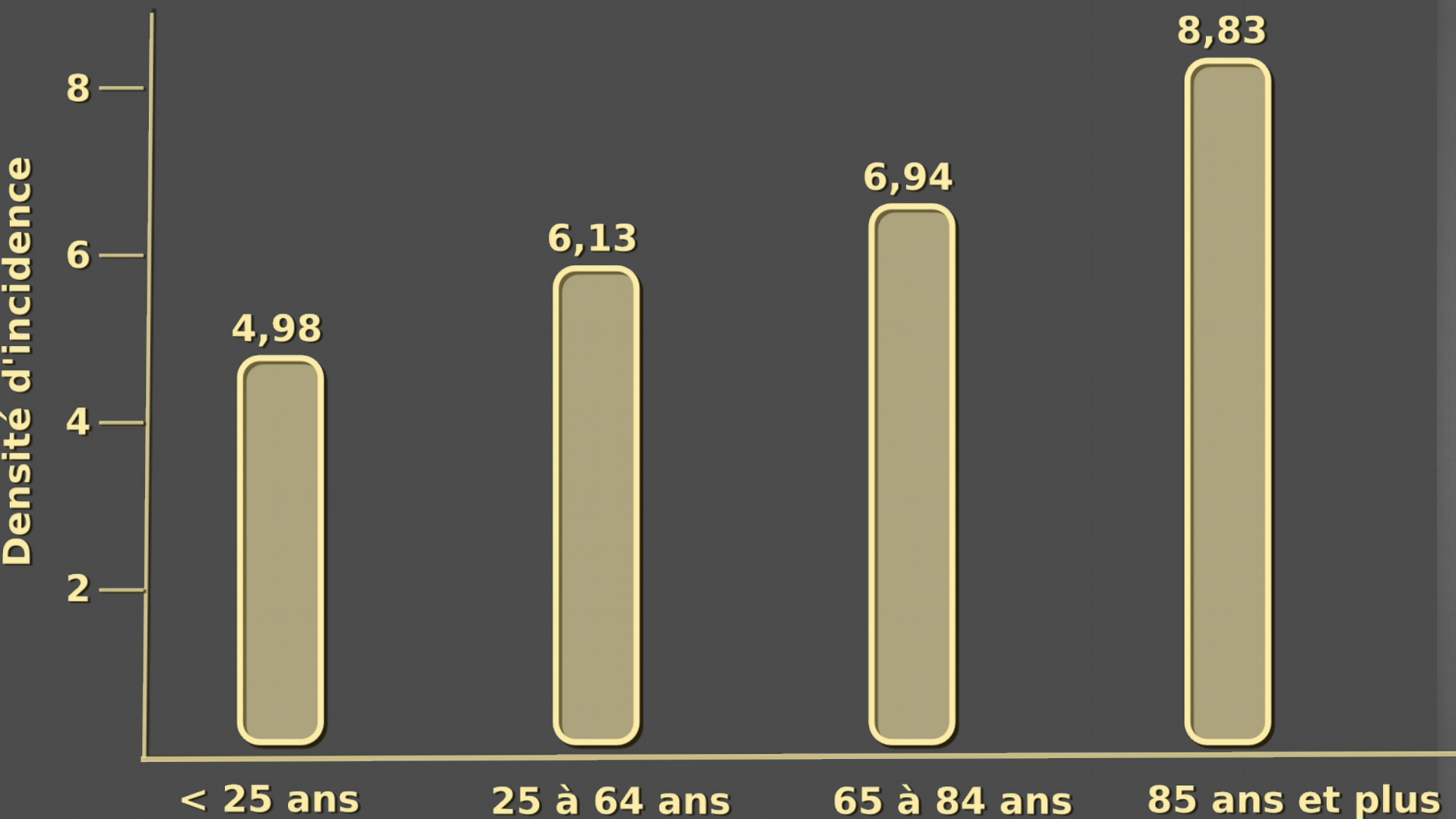
51 % des SA ont au moins une thérapeutique à visée cardiovasculaire +++

20 % des SA ont un ttt antalgique, puis viennent les ttt à visée gastroentérologique, app locomoteur, puis les psychotropes (17% des SA)

Dépense médicamenteuse moyenne annuelle pour un sujet âgé en 2000 est de 850 Euros (5575 F). Cette dépense augmente significativement avec l'âge +++ (971 Euros pour les + 75 ans)

Densité d'incidence des effets iatrogènes selon l'âge

A l'hôpital



Source : DREES, Etat de santé en 2006.

Iatrogénèse - Généralités

**T
•01**

fréquence, caractère évitable et conséquences des événements iatrogènes (EIA) identifiés aux États-Unis, en Australie, en Grande-Bretagne, au Danemark et en Nouvelle Zélande

Références	Nombre de patients	Patients ayant des EIA graves (en %)	EIA évitables ou liés à une négligence (en %)	EIA ayant conduit à un décès (en %)
Brennan T.A. et al, 1991 HPMS (États-Unis)	30 121	3,7	27,6	13,6
Wilson R.M. et al, 1995 QAHCS (Australie)	14 179	16,6	51,2	4,9
Thomas E.J. et al, 2000 UTCOS (États-Unis)	14 700	2,9	27,5 (Colorado) 32,6 (Utah)	6,6
Vincent C. et al, 2001 (Grande-Bretagne)	1 014	11,7	48,0	8,0
Schioler T. et al, 2001 (Danemark)	1 067	9,0	40,4	6,1
Davies T. et al, 2001 (Nouvelle Zélande)	1 326	10,7	49,0	

La iatrogénèse : la balance bénéfice/risque

- Une bonne connaissance de la thérapeutique utilisée et de la personne recevant la thérapeutique permet de définir au mieux le rapport bénéfice / risque
- Quel que soit le traitement proposé, le rapport bénéfice / risque sera évalué précautionneusement
- Il ne convient pas de proposer une thérapeutique lorsque le risque dépasse de loin le bénéfice escompté

La balance bénéfice / risque

Quelle que soit la population traitée

- Thérapeutiques les plus récentes
- Thérapeutiques les plus invasives

ET

Rester cohérent dans la démarche de soins

Toujours évaluer au mieux la **balance bénéfice / risque**

Évaluation pluri-disciplinaire

La iatrogénèse médicamenteuse et sujets âgés

Favorisée par les modifications de la pharmacocinétique des produits, la polypathologie et la polymédication.

TRES PEU D'ETUDES APRES 80 ANS

Responsable de

- 20% des hospitalisations chez les + de 80 ans
- 130 000 hospitalisations par an de façon générale
- Réel problème de santé publique

Les effets indésirables
médicamenteux sont 2 fois
plus fréquents après 65 Ans

Les effets iatrogènes
peuvent être graves :
retard au diagnostic,
diagnostic différentiel
difficile

**1 : Changement dans la vie
du malade**

**Pathologies
intercurrentes**
Déshydratation,
infection

**Évènements
de vie**
Déménagement,
Deuil,

**La plupart des
effets iatrogènes
surviennent
dans
2 circonstances**

**60% des effets
iatrogènes sont
EVITABLES**

**Nouvelle
prescription,
Modification
physiologique**

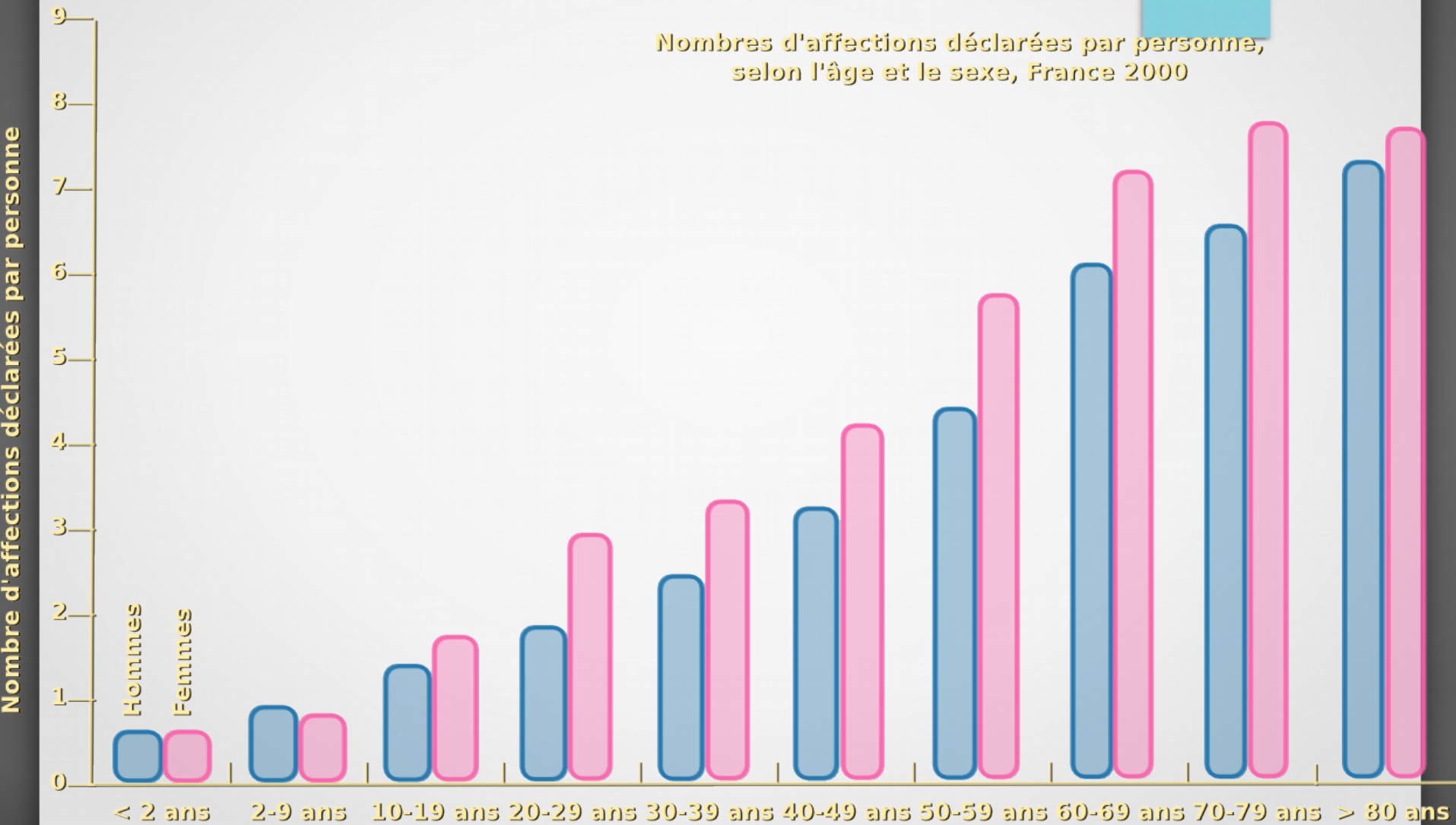
**Hospitalisation,
Automédication**

**2 : Changement dans la vie
de la prescription**

Plus d'un malade âgé sur 2
est inobservant

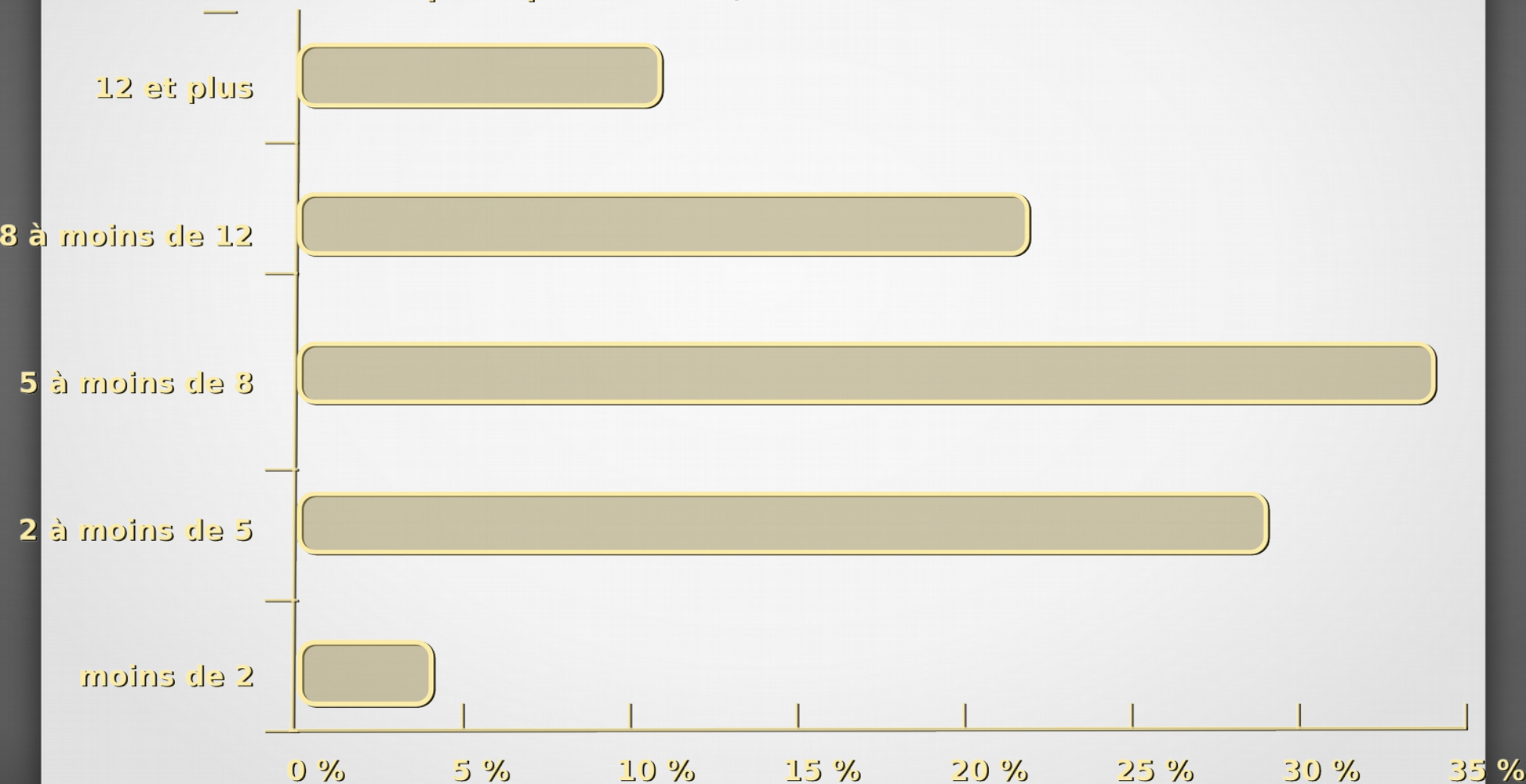
Deux tiers des EI ne sont pas
signalés par les
malades âgés

La polypathologie en général



La polypathologie en établissement

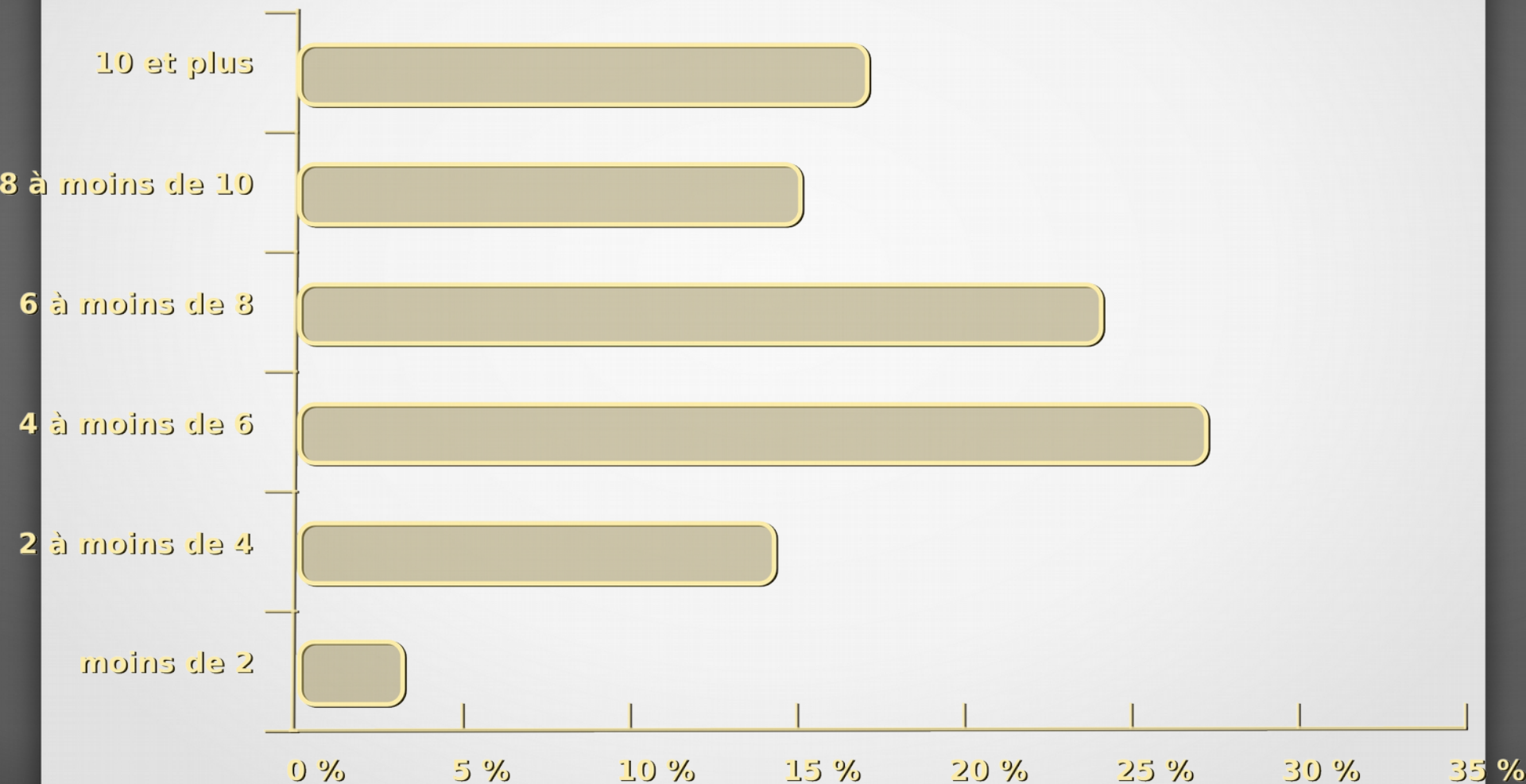
Répartition des résidants selon le nombre moyen de pathologies qu'ils présentent, France 2003. En %



Source : enquête EHPA 2003 - volet pathologies et morbidités, DREES

La polymédication

Répartition des résidents selon le nombre moyen de médicaments consommés par jour, France 2003. En %



Source : enquête EHPA 2003 - volet pathologies et morbidités, DREES

La polymédication

- Conduit à un certain niveau d'incertitude quant à l'efficacité des thérapeutiques
- Conduit à un risque accru d'exposition à des effets indésirables
- Conduit à un risque accru d'interactions médicamenteuses
- Conduit à une inobservance thérapeutique
- Ces risques sont directement liés au nombre de thérapeutiques dispensées
- Pathologies ou sujets particulièrement exposés :
 - SIDA (anti-rétroviraux)
 - Cancers (chimiothérapies, examens de radiologie...)
 - Sujets âgés (co-morbidités associées)

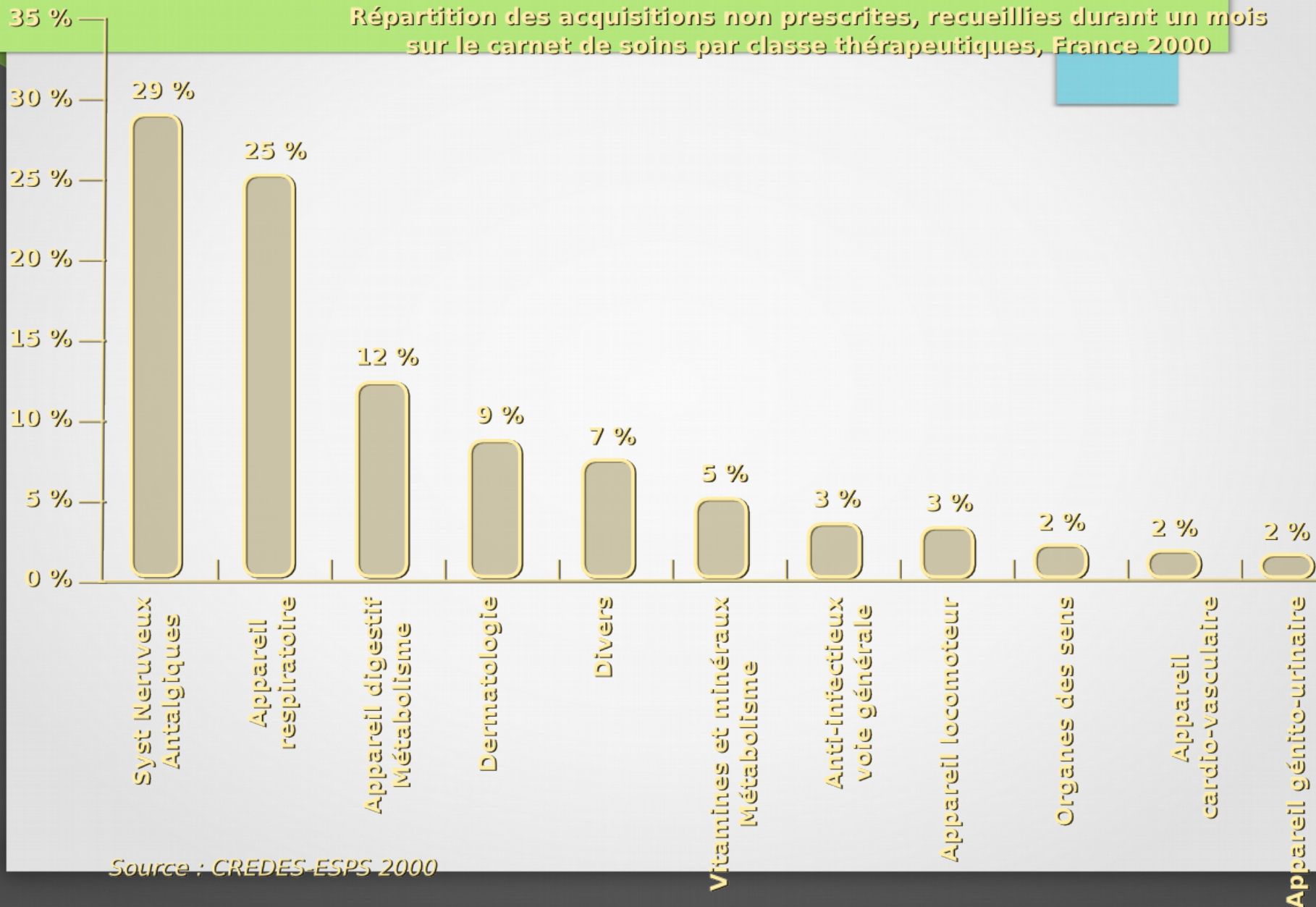
Automédication

- Utilisation, hors prescription médicale, par des personnes pour elles-mêmes ou pour leurs proches, et de leur propre initiative, de médicaments considérés comme tels et ayant reçu l'AMM, avec possibilité d'assistance et de conseils de la part des pharmaciens
- Problématique ancienne en plein « explosion »
- Majorée depuis l'augmentation considérable du nombre de médicaments en libre accès
- Concernerait environ 8 français sur 10
- Peut être source de problèmes iatrogéniques
- Favorisée par le « consumérisme », les publicités grand-public, certains sites internet et dictionnaires

Automédication

Répartition des acquisitions non prescrites, recueillies durant un mois sur le carnet de soins par classe thérapeutiques, France 2000

Pourcentage d'acquisition



Source : CREDES-ESPS 2000

iatrogénèse – Un modèle en trois mots

OVERUSE : « excès »

- TTT à efficacité limitée, voire inutiles
- Indication mal pesée ou hors AMM

MISUSE : « inapproprié »

- Lorsque le risque du ttt dépasse ses bénéfices escomptés

UNDERUSE : « insuffisance d'utilisation »

- Soulignée par de nombreuses études chez le sujet âgé +++
- Ex : AVK (ACFA, EP), IEC (Dysfonction VG), Anti-agrégant plaquettaire, Bêta bloquants (IDM), Anti-dépresseurs (mais excès de ttt sédatifs), Calcium vitamine D (ostéoporose fracturaire)...
- La liste est longue !!!

Le mésusage

Service rendu minime = Sur-utilisation

Médicaments utiles (preuves scientifiques) = Sous-utilisation

Manque de données scientifiques, d'études en gériatrie

Matériel → mauvaise utilisation ou usage détourné

Iatrogénèse et observance thérapeutique

Observance thérapeutique

- Niveau de concordance entre recommandations du soignant et le comportement du patient
- Concerne
 - Les prescriptions elles-mêmes
 - Les règles de vie
 - Le suivi
- Risques
 - Échec thérapeutique (mal expliqué)
 - Sur ou sous-dosage

Iatrogénèse et observance thérapeutique

Observance thérapeutique

- Directement liée au nombre de ttt à prendre par jour
- Complexité des prescriptions
- Explications données
- Capacité à prendre/comprendre son ttt
- Auto-observation d'EIND non déclarés
- Dans littérature varie entre 15 et 93%
- Impact très peu connu
- Serait responsable de 10% des hospitalisations de SA

Iatrogénèse et fonction rénale

Altération de la fonction rénale

- Particulièrement chez le sujet âgé
- Évaluation par la formule de Cockcroft et Gault
- Très fréquente
- Chez sujets âgés: insuffisance rénale avec prise de sang dans les normes (créatinine)
- Formule= âge en années

$(140 - \text{âge}) * \text{Poids (Kg)}$

----- * 0,85 (pour la femme)

$7,2 * \text{créatinine (mg/L)}$

Iatrogénèse – Pourquoi ? Induction / Inhibition Enzymatique

**INHIBITION ENZYMATIQUE
SUR DOSAGE THERAPEUTIQUE**

Médicament



Enzyme

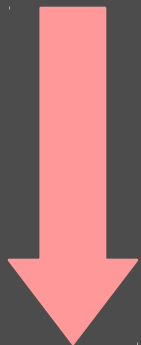
(cytochromes)



Élimination

NORMAL

**INDUCTION ENZYMATIQUE
SOUS DOSAGE THERAPEUTIQUE**



Induction / Inhibition enzymatique

Lors de la phase de métabolisation les principes actifs des thérapeutiques subissent des dégradations enzymatiques.

Médicaments peuvent avoir une action sur l'enzyme elle-même.

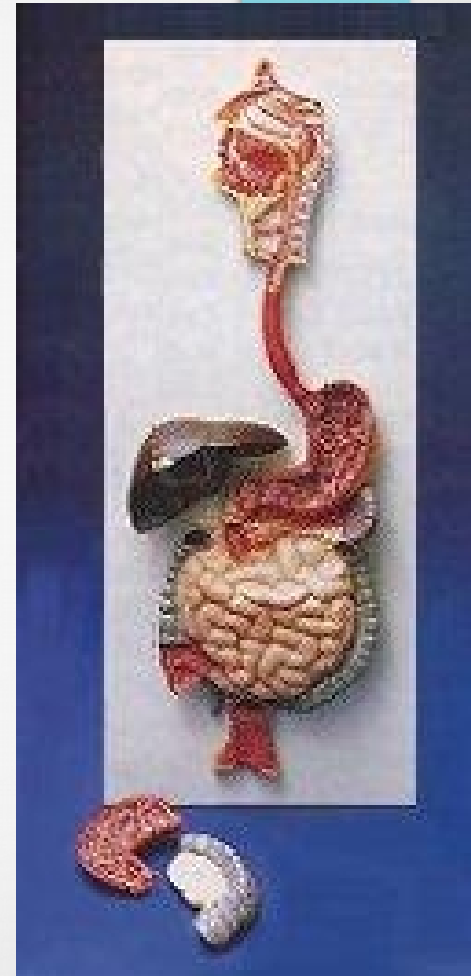
L'effet d'**induction enzymatique** aboutit à une augmentation de l'action de l'enzyme (catabolisme), et donc diminue le taux de principe actif non dégradé (actif) → **sous dosage**

Alors que l'effet d'**inhibition enzymatique** diminue la métabolisation, et donc augmente le taux de principe actif non dégradé → **surdosage**

Modifications pharmacocinétiques chez le sujet âgé

Les 4 phases du métabolisme des médicaments

- **Absorption** : Passage du médicament dans le sang
- **Diffusion** : Répartition du médicament dans l'organisme
- **Métabolisation** : Réactions biochimiques conduisant à des métabolites
- **Élimination** : foie et reins



Médicaments avec le plus fort taux d'EIND et/ou d'interactions

Digoxine

Quinidine

Héparine

Warfarine

Aspirine

Pénicilline

Corticoïdes

Anti-diabétiques oraux

Sans oublier le matériel

Infections liées aux matériaux implantables

Sondes urinaires et infection

Sondes d'oxygène et escarres

Lits et escarres

Dentiers inadaptés et dénutrition

...

Et les problèmes inhérents à l'hospitalisation et/ou
institutionnalisation

Le piège des blisters (emballages) et identification des médicaments

- Les emballages sont-ils adaptés ?
- Les emballages sont-ils suffisamment précis ?
- Les emballages permettent-ils de bien différencier les thérapeutiques ?
- Les médicaments une fois déconditionnés sont-ils facilement identifiables ?

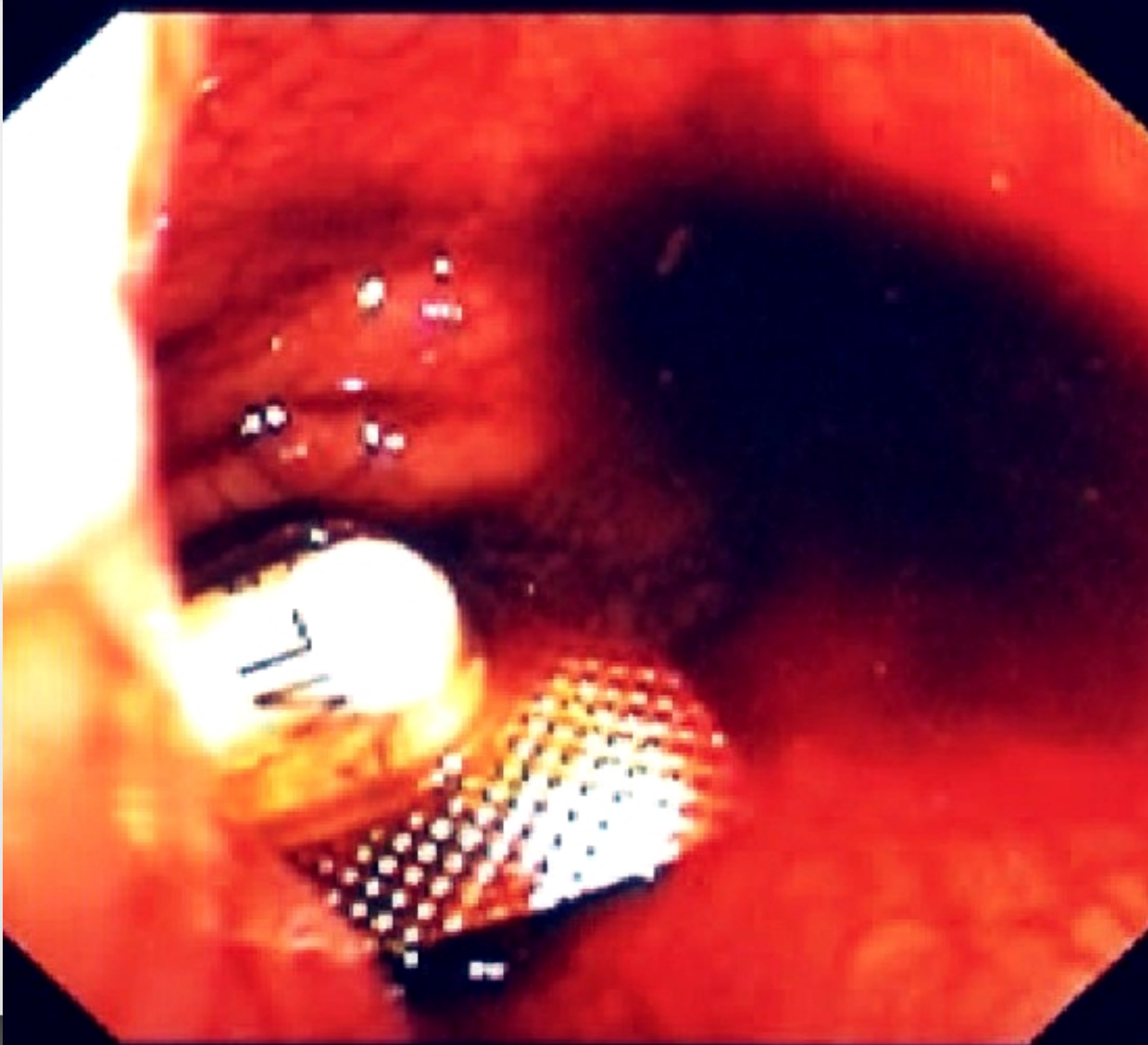


Attention aux blisters des génériques !



Attention aux blisters !!!!

Revue de gériatrie, Nov 2005



Choix des thérapeutiques

Aspect bénéfice/risque

Connaissance du patient

Connaissance des thérapeutiques
conduites

Fixer les OBJECTIFS du traitement

Mise à jour des connaissances

Recherche médicale

Iatrogénèse – Pourquoi ? – Conclusion

Personnes âgées = Population à risque d'EIND

- Augmentation des maladies chroniques et donc
 - DU NOMBRE DE MEDICAMENTS
- Plusieurs maladies = Plusieurs médicaments
 - AUGMENTATION DU NOMBRE D'INTERACTIONS
- Modification de l'organisme (pharmacocinétique)
 - RISQUE AUGMENTE D'EIND

Iatrogénèse – conséquences

Après 65 ans, les EIND sont :

- PLUS FREQUENTS +++ (3% -> 21%)
- PLUS GRAVES +++
- EVITABLES POUR LA PLUPART (30 à 60% des cas) +++
- AUGMENTENT LA MORBIDITE (hospitalisation, prolongation d'une hospitalisation...)

Iatrogénèse médicamenteuse et intoxications

- Plan
 - Définitions et généralités
 - Notions de base de pharmacocinétique
 - Origines de la iatrogénèse médicamenteuse
 - **Limiter la iatrogénèse médicamenteuse**
 - Iatrogénèse : le médicament et le reste

Informations à prendre en compte pour prescrire

Avant chaque prescription il convient de se poser les questions suivantes :

- Le diagnostic est-il sûr ? Et bien documenté ? La plainte du patient n'est-elle en rapport avec un EIND ?
- Bonne connaissance du patient (ATCD...) ?
- Etat d'hydratation ? Etat nutritionnel ?
- Etat Neuro-psychique ? Etat d'autonomie ?
- Évaluation de la fonction rénale (Cockroft +++) ?
- Totalité de l'ordonnance actuelle ? INTERACTIONS ?
- SURVEILLANCE ? OBSERVANCE ? FORME GALENIQUE ADAPTEE AUX HANDICAPS ?
- REEVALUATION DE LA THERAPEUTIQUE INTRODUITE ?
- INFORMATION ? ACCEPTATION ?
- Documentation sur la thérapeutique choisie ?

Les outils d'aide à la prescription

- L'augmentation rapide du nombre de thérapeutiques disponibles sur le marché
- Le nombre d'interactions inter-molécules / inter-médicaments connues en constante augmentation
- Entraînent un dépassement des capacités cognitives de l'être humain
- L'informatique est-elle une solution ? Les outils d'aide à la prescription sont-ils pertinents ? Et quels sont leurs limites ?

Après la prescription

SURVEILLANCE +++++

La prescription chronique (et même aiguë) sera régulièrement revue et, si besoin, actualisée.

En cas d'arrêt d'une thérapeutique, il est primordial de vérifier et de clarifier les modalités d'arrêt et de surveillance

En cas de remplacement d'une thérapeutique par une autre, la personne soignée sera informée du changement.

Iatrogénèse médicamenteuse et intoxications

- Plan
 - Définitions et généralités
 - Notions de base de pharmacocinétique
 - Origines de la iatrogénèse médicamenteuse
 - Limiter la iatrogénèse médicamenteuse
 - **Iatrogénèse : le médicament et le reste**

Iatrogénèse structurelle

Nombreuses études démontrent un fort taux prévalence de la iatrogénie en structure de soins (hôpital, clinique, EHPAD...)

- De la prescription médicale
- Au choix du type de matelas
- À la mise en place de « protections »
- En passant par l'inadaptation potentielle des locaux

Prescription « aveugle », exemple de la douleur chronique

Les plaintes des personnes en souffrance nécessitent d'être analysées.

La plainte initiale est parfois plus un prétexte qu'un problème appelant une prescription médicamenteuse.

Exemple :

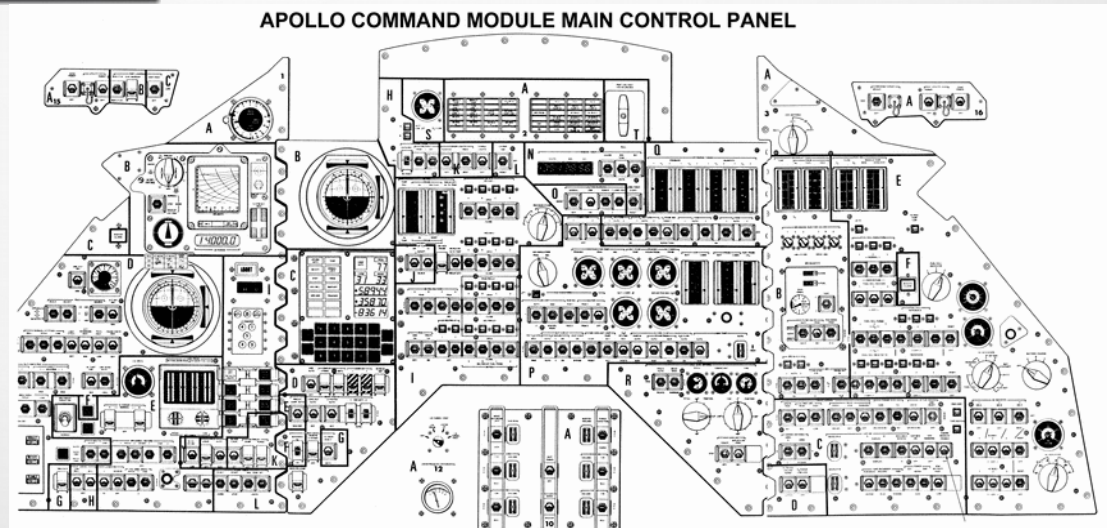
- Consultations de « rassurance » qui se terminent par une prescription de ... car « le médecin prescrit » et donc il est normal de sortir après chaque consultation avec une ordonnance
- La douleur est un symptôme complexe qui appelle parfois une analyse pluri-disciplinaire. La prescription d'antalgique est parfois une réponse « aveugle » à une plainte complexe.

Iatrogénèse structurelle

Nombreuses études démontrent un fort taux prévalence de la iatrogénie en structure de soins (hôpital, clinique, EHPAD...)

- De la prescription médicale
- Au choix du type de matelas
- À la mise en place de « protections »
- En passant par l'inadaptation potentielle des locaux

Un aspect humain aussi







BIEN! JE LUI EXPLIQUE EN DEUX MOTS CE QUE NOUS ALLONS FAIRE A SON MARI!

COMME ELLE LE SAIT, SON ÉPOUX PRÉSENTE UNE IRREGULARITÉ GRAVE DU DÉBIT ARTÉRIEL...

MON DIEU!!



CETTE IRREGULARITÉ, PROVOQUÉE PAR UNE SURCHARGE LIPIDIQUE DÉVELOPPÉE AU NIVEAU DE L'INTIMA, STÉNOSE PÉTA PÉTA LA LUMIÈRE ARTÉRIELLE...

MON DIEU!



"NOUS ALLONS DONC LUI FAIRE UN "PONTAGE" AORTO-CORONARIEN, C'EST À DIRE UNE GREFFE VEINEUSE, AFIN DE METTRE EN COMMUNICATION L'AORTE AVEC LES CORONAIRES EN AVAL DE LEUR OBSTRUCTION..."

MON DIEU!!



"CECI AF...!!

ALLONS BON! LA VOILA QUI PERD CONNAISSANCE!!!

ALLEZ DIRE LA VÉRITÉ AUX PARENTS, TIENS!!



MADAME! MADAME, S'IL VOUS PLAÎT!!

MONSIEUR, LE "PONTAGE" EST PRÊT!!

BAF
BAF
BAF



AA, ELLE REVIENT A ELLE!!

EXCUSEZ-NOI, C'EST L'ÉMOTION... EN PLUS, JE N'AI RIEN PRIS CE MATIN AVANT DE PARTIR...

MONSIEUR, LE "PONTAGE" ATTEND!

OUI, OUI, J'ARRIVE!!





