

Iatrogénie médicamenteuse :
fréquence, gravité et
évitabilité.
Capacité 29 mars - 2010

**Evenement iatrogénique
médicamenteux**

(ADE : adverse drug event)

- Tout dommage résultant de l'utilisation d'un médicament ou de l'intervention d'un professionnel de santé relative à un médicament
- Cet événement iatrogénique médicamenteux peut provenir d'une erreur médicamenteuse ou d'un effet indésirable.

Les accidents iatrogéniques

- **ADR : adverse drug reaction (OMS 1969)**
«Toute réaction à un médicament néfaste et non recherchée survenant à des doses utilisées chez l'homme, à des fins de prophylaxie, de diagnostic ou de traitement. Cette définition exclut les intoxications volontaires ou accidentelles et les toxicomanies ».
→ **effet indésirable**

Effet iatrogénique médicamenteux

- **ADE : « adverse drug event »**
Il résulte de l'utilisation d'un médicament ou de l'intervention d'un professionnel de santé relative à un médicament.
- Il relève :
 - soit de l'effet indésirable (ADR),
 - soit d'une erreur médicamenteuse (ME : medication error »).

Erreur médicamenteuse

- Elle peut se situer à différents niveaux :
 - prescription,
 - dispensation,
 - observance,
 - suivi
- Des exemples trop fréquent :
le cumul de DCI et génériques à la sortie d'hôpital ; cumul d'ordonnances ; absence d'éducation ex diurétiques

Les effets indésirables

- Type A +++ :
effets résultants de l'action pharmacologique du médicament, parfois ≠ action principale
effets dose - dépendants,
ex. : saignement sous AVK, bouche sèche sous AC, constipation sous morphine.
Effets potentiellement évitables,
les moins notifiés en pharmacovigilance
- Type B : réactions inattendues, plus rares
ex. : choc anaphylactique et Pénicilline,
toxidermie sous fluoroquinolone

Les accidents iatrogéniques

- Ils ne semblent pas plus fréquents du seul fait de l'âge. Revue de la littérature Medline 1966-1990

Gurwitz et al. Arch Med Intern 1991

- 10% à 20% (OMS) des admissions hospitalières chez les >65 ans
20% chez les >80 ans
- FDR :
 - polymédication
 - polypathologie ?
 - âge chronologique ?

Les accidents iatrogéniques

- Le principal FDR est la polymédication : nombre absolu de médicaments pris de façon concomitante

Atkins Drugs and Aging 1999

- Leur gravité augmente de façon significative avec l'âge :
 - malades plus fragiles,
 - co-morbidités,
 - retard diagnostique.

Les accidents iatrogéniques

- Ils sont de diagnostic difficile chez des sujets souvent polypathologiques :
 - chute rapportée à la prise d'un IRS
 - AVC révélateur d'une hypoglycémie,
 - amaurose très brève témoignant d'une hypotension artérielle excessive
 - adynamie évoquant une intoxication digitalique ou une hypo-(hyper)natrémie

Iatrogénèse et admission

- Etude prospective et exhaustive dans deux CH anglais (2001-2002)
- >16 ans, sur 6 mois
- exclusion : intox. volontaire et pb d'observance
- 3 niveaux d'évitabilité
- N= 18 820 admissions ; 6.5% ADR (80% en totalité responsables) ; âge moyen : 76 ans vs 66

Pirmohamed et al. BMJ 2004

Iatrogénèse et admission

- 95% de type A ; 28% inévitables ; 9% totalement évitables (médico - légal) ; 63% possiblement
- 2.3% : décès dont 54% hémorragie digestive aspirine impliquée dans 61% des décès
- Médicaments les plus impliqués : AINS 29.6% > diurétiques 27.3 % >AVK 10.5% > IEC, sartans antidépresseurs > β -bloquants > morphiniques 6%
- Interactions m. : 15.6%

Pirmohamed et al. BMJ 2004

Iatrogénèse et admission en gériatrie

- En court séjour gériatrique CHU Rouen >70 ans (âge moyen : 82.4 ans) 1997- 1999
- N=2691 sujets, 500 ADE consécutifs ; 17.7% admissions
- Etude approfondie : dose, comorbidités, comédications, événements intercurrents
- 66.7% ADE : signes cvx, métabolique, rénal et neuro Ψ
- 43.7% m cvx ; 31.2% psychotropes
- FDR 81.2% : comorbidités ou comédications
- Événement intercurrent (déshydratation) : 44.2%

Doucet et al. Clin Drug Invest 2002

Iatrogénèse et admission en gériatrie

- Nature des ADE :
 - c vx : hypoTA orthostatique, trouble du rythme ou de la conduction 28.2%
 - trouble métabolique ou rénal : déshydratation, trouble ionique, insuffisance rénale 25.8%
 - tr. neuroΨ : agitation, tr. vigilance, confusion 15.2%
 - tr. digestifs : diarrhée, vomissement 10%
- Interaction m. 60.6% ; surdosage : 14.8%
- 41.3% évitables

Doucet et al. Clin Drug Invest 2002

Évitabilité de la iatrogénie en milieu ambulatoire

- N=30 397 sujets suivis par un groupe de spécialistes USA (Medicare HMO)
- Étude sur 1 an 1999-2000 âge moyen 74,7 ans
- Nombreux outils de dépistage des ADE
- Objectifs : incidence, gravité et évitabilité
- Évitéabilité : analyse des différentes étapes : prescription, dispensation, observance, suivi
- N= 1523 ADEs ; 38% sérieux (0.7% fatals)
- Évitéabilité : 27.6% (42.2% sévères)

Gurwitz et al. JAMA 2003

Évitabilité de la iatrogénie en milieu ambulatoire

- Incidence : 50/1000 personnes > 65 ans /
année
- M. impliqués :
 - cvx 26%,
 - anti-infectieux 14.7%,
 - diurétiques 13.3%,
 - hypoglycémifiants 10.9%,
 - anticoagulants 7.9%,
 - SNC 4.3%
- Troubles digestifs et électrolytiques ++

Gurwitz et al. JAMA 2003

Évitabilité de la iatrogénie en milieu ambulatoire

- Erreurs :
 - 58.4% prescription initiale,
 - 60,8% suivi,
 - 21,1% observance
- ADRs évitables : très variables en fonction
de la classe médicamenteuse
 - # 1/2 diurétiques et hypoglycémifiants
 - # 1/3 M cvx et anticoagulants
 - seulement 6% anti-infectieux

Gurwitz et al. JAMA 2003

Etude EMIR 2007

- Afssaps 2007 ; Prospective 31 CRPV
- 14 j consécutifs : 63 CHG et CHU
- Services de médecine, incluant pédiatrie
- 1998 vs 2007 : 3.2% H liées au médicament vs 3.6%
- 20% hémorragies ; effets neuro-psy 11% : chutes 8%
- 30% liées à une interaction
- Un tiers d'accidents évitables

Les symptômes d'appel

- Les malaises et / ou chutes
 - Le syndrome confusionnel
 - Les troubles digestifs
- Qui chez le sujet âgé ont des conséquences potentiellement graves
- Mais aussi, comme chez le sujet plus jeune, Les éruptions cutanées

Les chutes

- Leur mécanisme est multiple :
 - Syncope
 - Hypotension (orthostatique ou non)
 - Troubles de la vigilance
 - Troubles neurosensoriels
 - Myorelaxation

Malaise et / ou chute

- Psychotropes (AD, NL, hypnotiques, BZD)
- Myorelaxants, antiépileptiques
- Troubles neurosensoriels ↔ Indométhacine, fluoroquinolones
- Bradycardie ou hypotension ↔ M. cardiovx antihypertenseurs, digitaliques, antiarythmiques
- Par un mécanisme indirect :
 - Hyponatrémie ↔ thiazide, IRS
 - Hypoglycémie ↔ sulfamides, insuline
 - Anémie ↔ AVK, AINS, antithrombotique

L'hypotension orthostatique

- Psychotropes
 - Neuroleptiques : ils ne sont pas égaux
phénothiazine et loxapine > halopéridol
tiapride et risperidone
 - Antidépresseurs imipraminiques
et venlafaxine
- Antihypertenseurs
- Vasodilatateurs nitrés ou apparentés ou
autres
- L-Dopa, agonistes dopaminergiques
- α -bloquants

Syndrome confusionnel (1)

- Psychotropes (AD, NL, anxiolytiques
hypnotiques)
- Morphiniques, antalgiques de palier 2
- Corticoïdes
- Antiparkinsoniens
- Antiépileptiques
- Anti-H2

Syndrome confusionnel (2)

- Déshydratation (diurétiques), surtout si dysnatrémie
- Hyponatrémie ↔ thiazide, Tegretol, IRS
- Hypercalcémie ↔ vitamine D
- Hypoglycémie ↔ sulfamides, insuline
- Anémie ↔ AVK, AINS, AAP, fondaparinux...

Nausées / Vomissements

- Il peut s'agir seulement d'une anorexie qui peut être négligée dans un premier temps, d'où la nécessité de suivre le poids.
- Ex : Anticholinestérasiques, IRS, Digitaliques, Théophylline, Calcium, et par un mécanisme indirect : tous les médicaments constipants
hyponatrémie ↔ thiazide, IRS
hypercalcémie ↔ vitamine D
et la polymédication...

Constipation

- Le risque majeur est celui de fécalome, mais aussi d'anorexie.
- Il faut y penser et prévenir la constipation par l'utilisation de laxatifs.
- De très nombreux médicaments sont incriminés, en particulier :
 - morphine, antalgiques de palier 2
 - anticholinergiques
 - miansérine.

Neuroleptiques atypiques

- Risperdal® et Zyprexa®
- Indications : psychoses et schizophrénies
- A été utilisé dans les troubles psychocomportementaux des démences
- Bénéfice mal démontré
- ↑ risque d'AVC x 3 et de la mortalité x 2 (Z)
 - attention au rapport risque / bénéfice
 - privilégier une prise en charge globale (techniques de soins appropriées, rôle de l'environnement et des facteurs intercurrents)

**Pharmacocinétique / Pharmacodynamie
et vieillissement**

- **Pharmacocinétique (PK) :**
modifications de la relation entre la dose administrée et la concentration plasmatique ou tissulaire.
- **Pharmacodynamie (PD) :**
modifications de la relation entre l'effet et la concentration du produit au niveau tissulaire.

- **Vieillessement optimal :**

ensemble des phénomènes physiologiques observés dans le centile (décile) supérieur d'une classe d'âge. → Faible variabilité.

- **Vieillessement moyen :**

moyenne de chacun des phénomènes physiologiques observés dans la totalité d'une classe d'âge. → Grande variabilité.

Vieillessement physiologique

- **Pharmacocinétique**

- résorption
- distribution
- métabolisme
- excrétion

- **Pharmacodynamie**

- réponse des organes
- régulation homéostatique

Résorption

- Faible impact des changements physiologiques liés à l'âge.
- Rôle prédominant des interactions médicamenteuses.
- Importance variable du repas.

Résorption

- Résorption digestive
- Diminution du débit sanguin intestinal
- Diminution de la sécrétion acide gastrique : absorption diminuée (C_{max}) et ralentie (T_{max}).
→ Incidence clinique ?

Distribution

- Trois paramètres :
 - hydro/liposolubilité :
 - Augmentation de la masse grasse avec diminution de l'eau corporelle totale
 - Ex risque de surdosage de la digoxine / stockage et relargage prolongé de neuroleptiques
 - Fixation aux protéines
 - Flux sanguins desservant les organes

Distribution

- Seule la forme libre peut diffuser dans les tissus
- Protéines porteuses :
 - Albumine
 - α 1 acides glycoprotéine acide AAG.
- Pas de modification significative du taux sérique de l'albumine avec l'âge.
- Rôle de :
 - la dénutrition (quelqu'en soit le mécanisme)
 - l'insuffisance rénale
 - l'infection (augmente l'AAG)
- La fixation aux protéines plasmatiques dépend des caractéristiques acido-basiques des médicaments.

Distribution

- Albumine
 - α_1 glycoprotéines
- M.acide faible
- M.base faible
- AVK
- sulfamides
- hypoglycémiant
- antiépileptiques
- quinidine
- imipramine
- β -bloquants
- chlorpromazine

Distribution

- Deux conséquences pratiques pour le clinicien:
 - Interactions médicamenteuses :
Risque de toxicité au pic
lors du déplacement protéique, pour des médicaments à action immédiate.
 - Interprétation des dosages plasmatiques chez le sujet dénutri.
(concerne la fraction totale)

Métabolisme hépatique

- Il ne concerne pas tous les médicaments.
- La plupart des métabolites formés sont inactifs.
- ↓ du flux sanguin hépatique.
- ↓ du métabolisme oxydatif des enzymes du cytochrome P 450 : peu importante
- Conjugaison inchangée.

Métabolisme hépatique

- Rôle de l'alitement et de l'hypovolémie sur le flux sanguin hépatique.
- Rôle des facteurs génétiques plus important que celui de l'âge sur le capital enzymatique.
- Impact de la dénutrition et de l'infection.
- Interactions médicamenteuses +++

Inducteurs et inhibiteurs enzymatiques

- Inducteurs

barbituriques
phénytoïne
carbamazépine
rifampicine
griséofulvine

- Inhibiteurs

macrolides
fluconazole
cimétidine
nitroimidazolés
amiodarone
fluoroquinolones
IRS

Effet de premier passage hépatique

- Diminué chez le sujet âgé
 - ↓ du flux hépatique
 - ↓ des capacités enzymatiques.
- Augmentation des [] plasmatiques
 - propranolol
 - antagonistes du calcium
- Conséquences différentes :
 - molécule mère
 - métabolite actif
 - fluoxétine, morphine, allopurinol, procainamide

Métabolisme hépatique

- Le métabolisme hépatique d'un sujet âgé est très difficile à évaluer par le clinicien.
- Choix préférentiel de médicaments à élimination rénale quand cela est possible :
digoxine / digitaline
- Limiter la polymédication

Élimination rénale

- Très souvent altérée avec l'âge :
 - ↓ FSR
 - ↓ FG
 - ↓ fonctions tubulaires.
- Impact pour tous les médicaments (et leurs métabolites actifs) éliminés par le rein.
- Facteur mesurable

Elimination rénale

- La créatininémie, à elle seule, n'est pas un bon indicateur de la fonction rénale.
- Avec l'âge :
 - Diminution de la masse musculaire.
 - Diminution de la filtration glomérulaire.

Elimination rénale

- Pour estimer la fonction rénale : deux formules
- MDRD et Cockcroft

Méthodes d'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG)

- Cockcroft & Gault (Nephron 1976)

$$Ccr^* = [(140 - \text{age}) \times \text{poids}] / 0,814 \times Scr (\mu\text{mol/l})$$

*(ml/mn, corriger par 0,85 pour les femmes)

- MDRD simplifiée (Levey AJKD 2002)

$$DFG^* = 186 \times Scr^{-1,154} \times \text{age}^{-0,203}$$

*(ml/mn, corriger par 0,742 pour les femmes, 1,21 pour les sujets de race noire)

Formule simplifiée de Cockcroft

- Elle prend en compte la créatininémie, l'âge, le sexe et le poids du sujet.
- $CF = (140 - \text{âge}) \times \text{poids} / \text{créatininémie}$
 $CH = CF \times 1,25$
- F. de 80 ans ; créatininémie :
80 $\mu\text{mol/l}$; poids : 45 kgs.
Clairance de la créatininémie
= 33 ml/mn.

Cockcroft et Gault / MDRD

- Cockcroft & Gault : clairance corrigée par âge et poids.
Biais : postulat que clairance linéaire au poids
 - Faux dans toutes les situations où le poids ne reflète pas la masse musculaire : PA-surcharge-Femme enceinte-enfants
 - Sous-estime chez PA (sur-estime chez obèse)
- MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)
 - Non validé chez plus de 85 ans-Femme enceinte-enfants
 - Peu précis chez > 60 ml/min/1.73m²
- Comparaison Cockcroft / MDRD:
 - Variable selon études : MDRD plus exact que Cockcroft ou similaire
 - MDRD plus exact chez PA-Obèses mais plus récemment MDRD moins exact chez PA hospitalisées ?

En pratique

- Les études d'adaptation de dose thérapeutique ont été établies, pour la plupart, à partir de la formule de Cockcroft & Gault (Vidal)
- Donc utiliser Cockcroft & Gault pour adapter les thérapeutiques en particulier si médicament à élimination rénale. (Vidal+++)
- Attention aux modifications du métabolisme hydro-sodé avec le vieillissement

Pharmacodynamie

- L'effet d'un médicament ne se limite pas à son action directe au niveau tissulaire.
- Il dépend aussi des réponses homéostatiques observées en réponse à cette action pharmacologique.

Pharmacodynamie

- Système nerveux central.
 - ↓ des neurones cholinergiques : plus grande sensibilité aux anti-cholinergiques.
 - Diminution des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques (?) : sensibilité accrue aux neuroleptiques.
 - ↓ du flux sanguin rénal e et modification de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique

Anticholinergiques

- Les neuroleptiques
- Les antidépresseurs imipraminiques
- Les antiparkinsoniens et correcteurs des NL
- Les antihistaminiques H1
- Certains antispasmodiques
- L'oxybutynine (Ditropan[®])
- La scopolamine
- Le disopyramide (Rythmodan[®])
- Les collyres atropiniques

Hypotension orthostatique et vieillissement

- ↓ réponse des barorécepteurs
- ↓ réponse des récepteurs β -adrénergiques
- ↓ réponse vasomotrice.
- Modification de la régulation volémique : le rein âgé, même sans néphropathie, modifie ses capacités d'adaptation du bilan hydro-sodé.

Interactions médicamenteuses PK

- Au niveau pharmacocinétique
 - Ex 1 : Calcium et biphosphonates.
 - Ex 2 : Dihydan et Dépakine.
 - Ex 3 : AVK et IRS
 - Ex 4 : Lasilix et produits de contraste iodés ou Théralithe

Interactions médicamenteuses PD

- Pharmacodynamie = action au niveau des mêmes récepteurs ou des mêmes systèmes physiologiques.
 - Ex 1 : Anticholinestérasiques et β -.
 - Ex 2 : Opioides, alcool, anti-H1
 - Ex 3 : Thiazides et digitaliques.
 - Ex 4 : Diurétiques / AINS / IEC

**Le risque iatrogénique
n'est pas le même**

- **chez tous les sujets âgés**
- **avec tous les médicaments**
- **dans toutes les situations.**

**Il faut avoir une vigilance accrue
chez les sujets :**

- Polypathologiques
- Insuffisants rénaux
- Dénutris
- Déments
- avec des troubles locomoteurs
- avec un déficit sensoriel
- avec un profil psychologique particulier.

Il faut avoir une vigilance accrue lorsque l'on prescrit :

- Un médicament :
 - à marge thérapeutique étroite
 - psychotrope
 - cardiovasculaire
 - mis récemment sur le marché.
- Une association de produits actifs.
- Plusieurs médicaments ayant une même propriété pharmacologique.

Il faut avoir une vigilance accrue lors d'affections intercurrentes

- Troubles digestifs, fièvre avec anorexie, coup de chaleur et toute situation induisant une déplétion hydrosodée
- Episodes infectieux
- Education thérapeutique du patient (et/ou de son entourage).