

# IATROGÉNIE



Travaux dirigés destinés aux étudiants de 6<sup>ème</sup> année

Année universitaire 2023-2024

## INTRODUCTION-DEFINITION

- La iatrogénie est « l'ensemble des affections liées à la prescription médicale dans un but thérapeutique ou diagnostique ».
- Cette définition englobe donc tout ce qui est provoqué par le soignant et ses techniques thérapeutiques, à savoir les complications chirurgicales, les complications des techniques instrumentales notamment celles de l'imagerie, les infections nosocomiales, et enfin la iatrogénie médicamenteuse

## DEFINITION

Iatrogénie médicamenteuse

« l'ensemble des circonstances au cours desquelles on peut observer un incident médicamenteux en rapport avec la prescription médicale ».

## INTRODUCTION

En ce qui concerne la iatrogénie médicamenteuse on peut retenir trois définitions :

- **un événement iatrogène médicamenteux (EIM)** correspond à un dommage résultant de l'utilisation d'un médicament soit par un effet secondaire, soit par une erreur médicamenteuse ;
- **un effet indésirable (EI)** est une réaction nocive et non voulue se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification physiologique, ou résultant du mésusage du médicament ou produit
- **l'erreur médicamenteuse** est un EIM évitable résultant d'un dysfonctionnement non intentionnel dans l'organisation de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient

## CAS CLINIQUE N1

Un homme de 40ans tabagique, sans autres antécédents qu'une scarlatine à l'âge de 10ans, est hospitalisé pour une pneumonie franche lobaire aigue du lobe supérieur droit et doit recevoir initialement un traitement par ampicilline +acide clavulanique (Augmentin®) à raison de 2g par voie veineuse lente trois fois par jour

Deux à trois minutes après l'injection, le malade se plaint d'une sensation de malaise intense, devient pale, son pouls devient imperceptible et les extrémités froides.

À l'auscultation cardiaque, la fréquence est à 130 bpm, la PAS est à 60mmHg, peu après apparaissent un œdème péri orbitaire et un rash cutané à la face antérieure du thorax, le malade se plaint d'une gêne respiratoire et à l'auscultation pulmonaire vous trouvez des râles sibilants et un wheezing

**1- Quel diagnostic portez-vous? Argumentez.**

**Réponse 1**

Ce tableau évoque un choc anaphylactique

Les arguments en faveur de ce diagnostic sont:

- l'injection d'un antibiotique dérivé de la pénicilline par voie intraveineuse quelques minutes avant la survenue de l'état de choc
- la rapidité de la chute de la pression artérielle
- l'existence de signes en rapport avec une histaminolibération (œdème péri-orbitaire, et laryngé, rash urticarien)

**2- Quels examens complémentaires demandez-vous pour confirmer votre diagnostic?**

**Réponse 2:**

L'urgence du traitement ne laisse place à aucun examen complémentaire

**3- Quel(s) traitement(s) faut-il mettre en œuvre pour ce malade? Indiquez-en avec précision les modalités.**



### Réponse 3

Admission du malade dans une unité de soins intensifs ou en service de réanimation, oxygénothérapie après mise en place d'un abord veineux de bon calibre, le traitement repose sur le remplissage vasculaire par cristalloïde (éviter les gélamines)

Injection intraveineuse d'adrénaline à la posologie de 1mg dilué dans 10ml de serum salé isotonique si réponse au remplissage insuffisante

**4- Dans l'hypothèse ou vous avez obtenu la retrocession des principaux symptomes graves quelle évolution ultérieure de ce trouble hémodynamique vous préparez vous? Comment?**

### Réponse 4

L'évolution possible est la récurrence du collapsus dans les trente minutes suivant la prise en charge, nécessitant une nouvelle administration d'adrénaline

Plus à distance une pression artérielle basse motiverait un remplissage vasculaire modéré pour compenser les pertes liquidiennes trans-capillaires.

**5- Comment envisagez-vous la poursuite du traitement de la pneumonie?**

### Réponse 5:

L'arrêt immédiat de l'antibiothérapie par Augmentin est indispensable et la réutilisation d'un dérivé de la pénicilline est contre indiqué

Les alternatives thérapeutiques sont la prescription d'un macrolide avec un risque important de résistance, l'utilisation d'une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération en connaissant le risque d'allergie croisée avec les pénicillines (5à15%) ou d'un glycopeptide qui sera constamment efficace sur le pneumocoque

### ETAT DE CHOC ANAPHYLACTIQUE

**Physiopathologie :** la pénétration d'un allergène chez un sujet préalablement sensibilisé, entraîne une dégranulation des mastocytes et des PN basophiles, avec libération de l'histamine responsable d'une vasodilatation périphérique intense avec défaut de perfusion tissulaire périphérique.

**l'exposition à un allergène** retrouvé à l'interrogatoire est essentielle.

signes cutanés: **œdème** cervicofacial et pharyngé, **urticaire** (prurit, érythème cutané) associés à des signes respiratoires (**bronchospasme**) et des signes digestifs (nausées, vomissements, diarrhées).

Attention : lors de la survenue d'un choc anaphylactique sévère, les signes cutanés peuvent être initialement absents et apparaître secondairement lors de la correction de l'état de choc.

**Clinique :** Les manifestations cliniques sont classées en 4 stades de gravité croissante :

- Stade I : signes cutané-muqueux généralisés (Prurit palmo-plantaire, urticaire, exanthème, œdème de Quincke pharyngé ou laryngé)
- Stade II : atteinte multi-viscérale modérée avec signes cutané-muqueux, hypotension, tachycardie et hyperréactivité bronchique.
- Stade III : atteinte multi-viscérale menaçant la vie : exp IDM.
- Stade IV : arrêt circulatoire et/ou respiratoire.

### TRAITEMENT :

Arrêt de l'administration de l'allergène, remplissage vasculaire et traitement spécifique en fonction du stade clinique :

- Stade I : seul les mesures générales suffisent.
- Stade II/III : les mesures générales plus :

-Adrénaline : 1amp=1mg diluée dans 9 ml de SSI 0,9%, puis injection de 1ml=0,1 mg en IVD jusqu'à retour de la PA à la normale.

-Corticoïdes : 100 à 200 mg d'HHC (hémisuccinate d'hydrocortisone) en IVD.

-Anti-histaminiques : en relais de l'HHC.

- Stade IV : massage cardiaque externe + 1 mg d'adrénaline en IVD répétés/3min.

### Cas clinique 2

Une patiente de 60 ans est ramenée au pavillon des urgences pour altération de l'état de conscience

L'interrogatoire des parents vous rapporte un diabète sous insuline depuis l'âge de 45 ans, une HTA sous association ARA II et diurétique depuis 5 ans, sur le plan chirurgical la patiente a bénéficié d'un remplacement valvulaire à savoir une valve mitrale mécanique a été mise en place il y'a 1 an, il y'a quelques jours de cela la patiente s'est plainte de gonarthroses qu'elle a traité pas anti-inflammatoires



**1-Lors de l'interrogatoire avec les parents une donnée importante semble manquer, laquelle?**

**Réponse 1**

La patiente étant porteuse de valve mécanique cette dernière est automatiquement mise sous traitement anticoagulant, de ce fait la patiente est sûrement sous AVK

**2-Quelles étiologies suspectez vous ?**

**Réponse 2**

- Coma hypoglycémique
- Traumatisme crânien (même minime vu le contexte)
- Infection neuro méningées (bactéries, virus +++)
- Intoxications exogènes
- Encéphalopathies de causes endogènes
- Troubles hydro électrolytiques
- Etat de mal épileptique (coma post critique)
- Accidents vasculaires cérébraux
- Tumeurs cérébrales

**3- Quels examens complémentaires demandez vous?**

**Réponse 3**

- Examens biologique (glycémie, ionogramme, fct rénale, fct hépatique, gaz du sang, NFS, bilan d'hémostase, recherche de toxique dans le sang, dosage du monoxyde de carbone, si fièvre hémoculture)
- ECG et Rx de thorax
- TDM cérébrale sans injection en urgence, IRM encéphalique (si suspicion d'AVC)
- PL devant une suspicion de méningite

**4-Dans quelles autres circonstance les AVK sont ils prescrits?**

**Réponse 4**

- Le traitement et la prévention de la maladie thromboembolique.
- Les cardiopathies responsables d'embolie : prothèses valvulaires, valvulopathies, fibrillation auriculaire.
- L'infarctus du myocarde compliqué d'insuffisance cardiaque, ou troubles du rythme, embolies systémiques récidivantes.

**5-Citez les INR cibles selon les pathologies ?**

**Cas clinique 2**

**Réponse 5**

- Prothèse valvulaire mécanique:  
Mitrale: 3 - 4,5  
Aortique: 2 - 3
- Embolie pulmonaire et TVP: 2 - 3
- Arythmie atriale (ACFA) : 2 - 3

**6-Quelles précautions faut il prendre lors de la prescription d'un AVK**

**Contre-indications et précautions d'emploi des AVK**

Contre-indications	<p>Hypersensibilité connue à ce médicament, ou à l'un des excipients. Insuffisance hépatique sévère. Association avec les médicaments suivants :</p> <p>acide acétylsalicylique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (<math>\geq 1</math> g par prise et/ou <math>\geq 3</math> g par jour),</li> <li>pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (<math>\geq 500</math> mg par prise et/ou <math>&lt; 3</math> g par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal ;</li> <li>miconazole utilisé par voie générale ou en gel buccal ;</li> <li>AINS pyrazolés : la phénylbutazone (toutes les formes de phénylbutazone y compris locales).</li> </ul> <p>Millepertuis.</p>
Précautions d'emploi	<p><u>Déconseillés</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>en cas de risque hémorragique</li> <li>en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance <math>&lt; 20</math> ml/mn)</li> <li>en association avec l'acide acetyl-salicylique, les AINS, le 5 fluoro-uracile</li> </ul> <p><u>Précautions</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chez la personne âgée</li> <li>en cas d'insuffisance rénale</li> <li>en cas d'insuffisance hépatique</li> <li>en cas d'hypoprotidémie</li> <li>en cas de déficit connu en protéine C ou S</li> <li>en cas de geste chirurgical ou d'acte invasif</li> </ul>



## 7-Quelle conduite thérapeutique adoptez vous en fonction des valeurs INR obtenues ?

### **Surdosage**

INR < 5, pas de saignement	Supprimer la prise
INR > 5 et < 9 sans signe de saignement ou saignement mineur	Supprimer une ou deux prises d'AVK. Contrôle rapproché de l'INR. Reprise des AVK à une dose plus faible. Autre possibilité : Vitamine K per os 1 mg, supprimer une prise, contrôles rapprochés de l'INR. Reprise des AVK à une dose plus faible.
Si risque hémorragique plus important	Vitamine K per os 1 à 2,5 mg ou 0,5 à 1 mg en perfusion d'une heure, supprimer une prise, contrôles rapprochés de l'INR. Reprise des AVK à une dose plus faible.
INR > 9 sans saignement	Vitamine K per os 2 à 5 mg, supprimer une prise, contrôles rapprochés de l'INR. Reprise des AVK à une dose plus faible.
Si manifestation hémorragique grave ou correction rapide nécessaire	Vitamine K 10 mg en perfusion d'une heure ± PPSB (Kaskadil® 20 UI/kg de facteur IX), ± PFC (10 à 20 mL/kg)

### **Cas clinique 2 conclusion**

L'âge avancé, l'antécédent d'hémorragie gastro-intestinale, la comorbidité (hypertension artérielle, pathologie cérébro-vasculaire, pathologie cardiaque grave, insuffisance rénale), l'intensité de l'anticoagulation, interactions médicamenteuses et alimentaires, sont tous des facteurs de risque à prendre en compte en cas de traitement par AVK.

### **Cas clinique 3**

- Vous recevez aux urgences un jeune homme de 28 ans, amenée par sa famille pour un tableau neurologique fébrile, avec un coma Glasgow à 05, sans signe de localisation, la température est à 41°C
- La pression artérielle est à 80/50 mmHg, la fréquence cardiaque à 130 bpm, une tachypnée superficielle avec SpO2 à 90%
- L'interrogatoire des parents rapporte une notion d'habitudes toxiques à savoir consommation d'alcool ainsi qu'une prise de plusieurs comprimés de Paracétamol (dosé à 1g) pour une rage de dents intense, environ 30 comprimés sur 3 jours

### **1- Quelle est votre attitude thérapeutique initiale ?**

#### **Réponse 1**

- Urgence médicale, pronostic engagé
- 2 Voies veineuses+ Intubation+ ventilation mécanique
- Traitement de l'hypotension (remplissage + amines vasopresseives)
- Lutter contre l'hyperthermie (pas de paracétamol)
- Antibiotrophylaxie probabiliste IV à dose méningée, à débiter immédiatement après prélèvement bactériologique et PL + Antiviral (acyclovir)
- Surveillance (scope ECG, TA, FC, SpO2, diurèse, T°)

### **2- Quel bilan para clinique réalisez-vous en urgence?**

#### **Réponse 2**

- NFS, Bilan de coagulation
- Ionogramme, Urée, Créatinine
- Bilan hépatique (ASAT, ALAT, bilirubine, GGT, PAL)



- Amylasémie, lipasémie
- Gaz de sang
- Hémoculture
- TDM cérébrale
- PL
- Bilan toxicologique
- Dosage paracétamolémie et alcoolémie

Vous recevez les premiers résultats des examens demandés:

- NFS: GB 20 000 elt/l, Hb 10,7g/l, plaquettes 82 000 elt/l
- Na<sup>+</sup> 134 mmol/l, K<sup>+</sup> 3,8 mmol/l
- Créatinine 9,6 mg/l, urée 0,3 g/l, glycémie 0,5 g/l
- Albumine 32 g/l, BRB totale 35 mg/l, BRB conjuguée 26 mg/l
- ASAT 7 600 UI/l, ALAT 6 500 UI/l, PAL 135 UI/l, YGT 35UI/l
- TP 30 %, fibrinogène 1 g/l, facteur V 11%
- Bilan toxicologique: Paracetamolémie 300 mg/l

**3- Quel est votre diagnostic? Justifiez votre réponse? Quel traitement instaurez vous?**

**Réponse 3**

- Hépatite fulminante par intoxication accidentelle au paracétamol
- Diagnostiquée devant:
  - Une cytolysé hépatique ( augmentation des transaminases, cholestase associée)
  - Une insuffisance hépatocellulaire (effondrement du complexe prothrombenique, hypoglycémie, diminution du fibrinogène)
  - Une paracetamolémie élevée
- On adapte le traitement de la manière suivante:
- N acétyl cystéine par voie IV: c'est l'antidote du paracétamol, il va neutraliser le métabolite toxique du paracétamol, il peut être administré per os (Mucomyst) si le patient est conscient sans risque de fausse route et s'il n'a pas reçu au préalable du charbon activé car ce dernier empêche l'absorption digestive du NAC, la voie IV (Fluimucil) est choisie dans notre cas avec une dose de charge 150 mg/kg dans 250 cc de SG 5% sur 30 min puis 50 mg/kg dans 500 cc de SG 5% sur 4h et enfin 100 mg/kg dans 1L de SG 5% sur 16h
- Transfusion de PFC en raison des troubles majeurs de la coagulation et des risques d'hémorragie
- Si évolution défavorable transplantation hépatique

### **CAS CLINIQUE 3 Conclusion**

Malgré son utilisation longtemps reconnue comme inoffensive a dose recommandée (4g/jour), le paracétamol a un potentiel hépatotoxique variable d'un individu a un autre et dépend fortement de la présence ou non de facteurs de risque pouvant mener a une hépato toxicité sévère même a dose thérapeutique, il convient de les rechercher systématiquement,

### **IATROGENIE Conclusion**

La pathologie iatrogène, de part la fréquence et de part les conséquences potentiellement graves, est un véritable enjeu de santé publique pour l'ensemble des professionnels de santé. Les services d'urgences n'échappent pas à cette problématique et représentent un lieu privilégié d'observatoire épidémiologique pour l'étude des EIM. La charge thérapeutique induite au niveau des urgences dans des conditions parfois difficiles d'exercice peut être à l'origine d'erreurs thérapeutiques et leur fréquence doit être suivie pour permettre des axes de correction. Enfin des mesures préventives doivent être mises en place et adaptées aux conditions d'exercice.

### **LES ANTIHISTAMINIQUES**

#### **INTRODUCTION**

- L'allergie est une pathologie relevant d'une séquence d'événements de nature immunologique, elle est caractérisée par une libération de médiateurs due à une stimulation antigénique, dont l'histamine.
- Les médicaments antagonistes des récepteurs de l'histamine de type H1 sont les plus prescrits au monde, en raison de leurs effets symptomatiques favorables.



- La principale substance responsable de ce type de réaction allergique a été isolée puis synthétisée vers 1907 et nommée: *histamine*
- L'histamine = une amine biogène, découverte par Dale en 1910
- Elle est l'un des principaux médiateurs impliqués dans la physiopathologie de l'allergie.
- L'histamine: médiateur essentiel de la physiopathologie de nombreuses pathologies allergiques.
- Les actions biologiques de l'histamine dérivent de l'activation de 4 types de récepteurs H1, H2, H3 et H4.
- Les antihistaminiques H1 sont efficaces dans le traitement des réactions allergiques, telles que les rhinites allergiques saisonnières ou perannuelles, les conjonctivites, les dermatoses (urticaires aiguës, piquûre d'insectes, prurits allergiques, etc...).
- Les actions biologiques de l'histamine dérivent de l'activation de 4 types de récepteurs:
- **Récepteur H1**: La distribution des récepteurs H1 est ubiquitaire: muscles lisses, endothélium et cerveau.
- **Récepteur H2**: Principalement situés au niveau de la muqueuse gastrique, mais aussi dans le muscle cardiaque et le système nerveux central.
- **Récepteur H3 et H4**: Il existe des récepteurs de l'histamine de type H3, à localisation essentiellement présynaptiques, et, plus récemment décrits, de type H4.

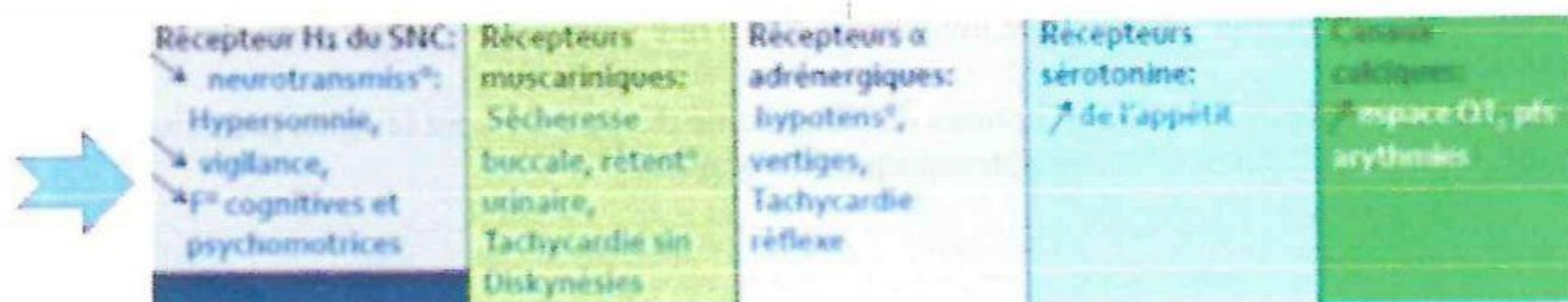
### RECEPTEURS ET EFFETS DE L'HISTAMINE

Tissus	Récepteurs	Effets biologiques
Poumon	H <sub>1</sub>	Broncho constriction Œdème et sécrétion du mucus
Estomac	H <sub>2</sub>	Hyperacidité, ulcère
Intestin	H <sub>1</sub>	contraction
Cœur	H <sub>1</sub> H <sub>2</sub>	Inotrope+ Inotrope+ ; chronotrope + ; dromotrope+
Vaisseaux	H <sub>1</sub> et H <sub>2</sub>	Vasodilatation, œdème (augmente la perméabilité micro vasculaire).
SNC	H <sub>1</sub>	Migraine, stimulation de l'éveil, diminution de l'appétit
	H <sub>2</sub>	Inhibition de la sécrétion de prolactine.
	H <sub>1</sub> et H <sub>2</sub>	Vomissement, hypothermie, sécrétion de la vasopressine.
Muqueuse nasale	H <sub>1</sub>	Vasodilatation, sécrétion
Peau	H <sub>1</sub> + H <sub>2</sub>	Vasodilatation (érythème), œdème, douleur

### CLASSIFICATION ANTIHISTAMINIQUE 1ère GENERATION

- Diphenhydramine
- Hydroxyzine
- Prométazine
- Alimemazine.....

- Passage barrière H-E: Sédatifs (sommolence)
- Faible spécificité pour les récepteurs H1 (Action anticholinergique adrénolytique)
- Durée d'action courte
- ↑ effets secondaires





## CLASSIFICATION ANTIHISTAMINIQUE H1 2ième GENERATION

- |  |   |  |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Loratadine et son métabolite la desloratadine</li> <li>• Mizolastine</li> <li>• Cetirizine et son énantiomère levocetirizine</li> </ul> | } | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ne traverse pas la BHE</li> <li>• Moindre sédation</li> <li>• Pas d'effets anticholinergique</li> </ul> |
|--|---|--|

## CLASSIFICATION DES ANTIHISTAMINIQUES

Antihistaminiques sédatifs et anticholinergiques	Antihistaminiques non sédatifs et non anticholinergiques
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dexchlorphéniramine (Polaramine®)</li> <li>- Prométhazine (Phénergan®)</li> <li>- Kétotifène (Zaditen®)</li> <li>- Bromphéniramine (Dimégan®)</li> <li>- Mequitazine (Primalan®)</li> <li>- Alimémazine (Théralène®)</li> <li>- Hydroxyzine (Atarax®)</li> <li>- Cyproheptadine (Periactine®)</li> <li>- Oxomérazine (Toplexil®)</li> <li>- Doxylamine (Donormyl®)</li> <li>- Dimenhydrinate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cétirizine (Zyrtec, Virlix®)</li> <li>- Lévocétirizine (Xyzall®)</li> <li>- Loratadine (Clarytine®)</li> <li>- Desloratadine (Clarinox®, Acrius®)</li> <li>- Fexofénadine (Telfast®)</li> <li>- Mizolastine (Mizollen®)</li> <li>- Bilastine (Bilaska®, Inorial®)</li> <li>- Ebastine (Kestin®)</li> <li>- Rupatadine (Wystamm®)</li> </ul>

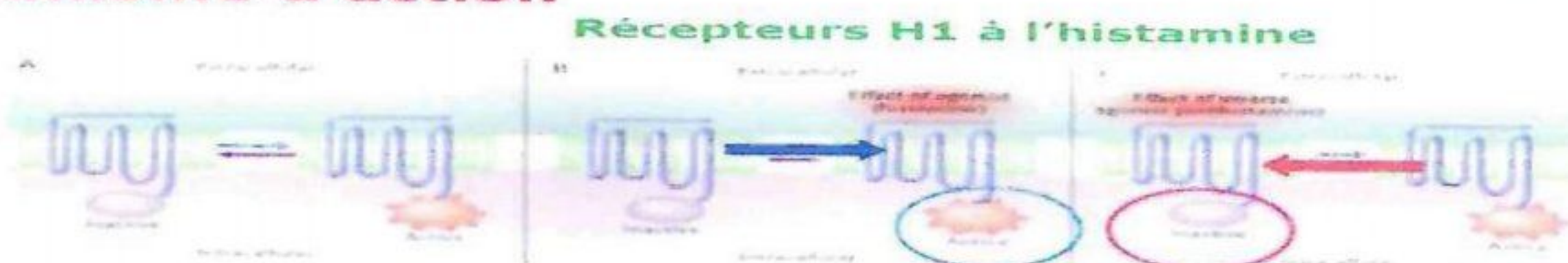
### LES ANTIHISTAMINIQUES H1

- Les antihistaminiques H1 se fixent sur les récepteurs de l'histamine inhibent d'une manière compétitive ses effets et plus particulièrement l'effet vasodilatateur et l'augmentation de la perméabilité capillaire à l'origine des réactions oedémateuses
- Ils ne s'opposent pas aux réactions Ag/Ac ni à la libération de l'histamine

### ANTI-HISTAMINIQUE H1

## Antihistaminique H1 (anti H1)

### Mécanisme d'action



### Récepteur H1 équilibre: état activé/état inactivé

- Les Anti H1 sont des **agonistes inverses** (et pas des antagonistes des récepteurs H1) généralement compétitifs → état inactif

### INDICATION

- Les affections allergiques (rhinite allergique, ou les urticaires histaminiques)
- Mal de transport : dimenhydrinate, pipéraziné(cyclizine, meclozine, prometazine, doxylamine)
- Anti émétique: doxylamine, dimenhydrinate



- Antitussifs: alimemazine
- Traitement des insomnies occasionnelles ou transitoires: doxylamine, prométhazine, alimemazine
- Anxiété modérée: hydroxyzine

### **EFFETS INDESIRABLES**

- Effets indésirables liés aux éventuels effets centraux: sédation, sensation de fatigue, incoordination, une vision trouble, un état de nervosité (1<sup>ière</sup> génération++++)
- Effets indésirables liés à une action anticholinergique (antihistaminiques d'ancienne génération): secheresse oropharyngée, constipation, rétention d'urine, trouble de l'accomodation, palpitation, troubles neurologiques.....
- Effets cardiaque: allongement de l'espace QT et des arythmies ventriculaires (terfenadine, astémizole)
- Autres: allergie surtout s'ils sont administrés par voie cutanée

### **CONTRE INDICATION**

- Alcoolisme
- Troubles de la miction (hypertrophie de la prostate)
- Glaucome à angle fermé

### **INTERACTION MEDICAMENTEUSE**

<b>Association à éviter</b>	<b>Mécanismes et / ou conséquences</b>
Antihistaminique H <sub>1</sub> conventionnels (sédatifs, effets cérébraux) + hypnotiques neuroleptiques sédatifs et alcool éthyliques. + IMAO ou + catécholamine	Potentialisation mutuelle des effets sédatifs et dépresseurs du SNC. Potentialisation des effets cardio-accélérateurs et cardio toxiques des catécholamines (inhibition de leur recapture par les antihistaminiques H <sub>1</sub> ).
Dimenhydrinate + antibiotique ototoxique.	L'ototoxicité
Astémizole, térfénadine + macrolides ou antifongiques imidazolé (itraconazole, kétoconazole)	Inhibition du Cyt CYP3A4 et effets cardio toxiques (arythmie, prolongement de l'intervalle QT).