

# médicaments et effets iatrogènes

## en médecine vétérinaire

Le médicament n'est pas un produit de consommation ordinaire.

Sa mise sur le marché et sa distribution font l'objet d'un encadrement réglementaire strict au regard des risques associés à son utilisation.

Le médicament est un des outils essentiels du vétérinaire dans sa pratique quotidienne pour prévenir et/ou soigner. Malgré son utilisation quotidienne et parce qu'il n'existe pas de médicaments dépourvus d'effets secondaires, le vétérinaire doit rester vigilant et garant de son bon usage.

- En médecine humaine, la pharmacie clinique est attachée à l'exercice du pharmacien en milieu hospitalier.
- En médecine vétérinaire, elle fait partie intégrante de l'exercice du vétérinaire s'agissant d'optimiser les choix thérapeutiques, la dispensation et l'administration des médicaments à l'animal. L'objectif est d'améliorer l'efficacité, la sécurité et la précision selon laquelle les médicaments doivent être utilisés et donc de prévenir, limiter ou contrôler le risque iatrogène.
- Après avoir rappelé quelques grandes définitions, nous indiquons les circonstances d'apparition des effets iatrogènes et les principaux médicaments concernés en médecine vétérinaire.

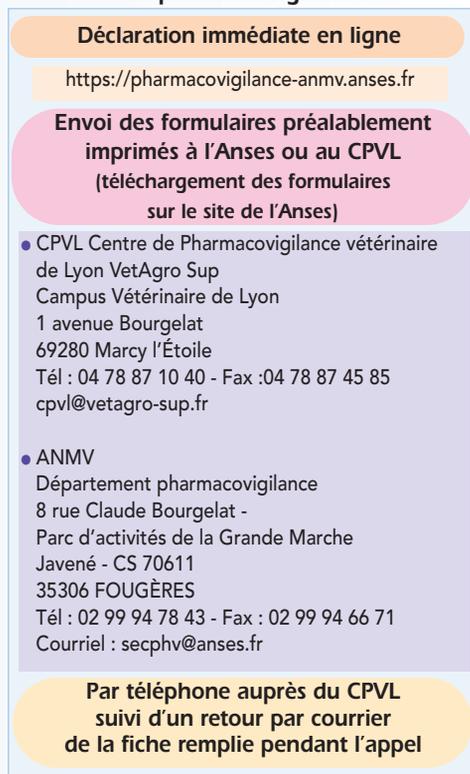
### IATROGÉNIE, ERREURS MÉDICAMENTEUSES

- La déclaration des événements indésirables graves et/ou inattendus survenus chez l'animal et liés aux produits de santé est une obligation du vétérinaire (Article R 5141 CSP)

#### NOTE

\* cf. l'article "Iatrogénie médicamenteuse chez les carnivores domestiques", de C. Hugnet, M. Hugnet, X. Pineau, S. Queffélec, F. Buronfosse-Roque dans ce numéro.

Figure 1 - Les modalités de déclaration de pharmacovigilance



qui doit la réaliser auprès de l'Anses ou du Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire de Lyon\*. Les modalités de déclarations sont rappelées à la **figure 1**.

- Un effet indésirable est grave lorsqu'il entraîne la mort, ou qu'il est susceptible de mettre la vie en danger, de provoquer des symptômes permanents ou prolongés, de se traduire par une anomalie ou par une malformation congénitale, ou de provoquer un handicap ou une incapacité importante chez l'animal traité.
- L'effet indésirable inattendu (qu'il soit grave ou non) est un effet indésirable dont la nature, la gravité ou l'effet ne concordent pas avec les mentions du résumé des caractéristiques du produit défini.
- L'iatrogénie médicamenteuse peut résulter d'un effet indésirable, grave ou inattendu, d'un mésusage ou d'une erreur médica-

Caroline Prouillac<sup>1</sup>  
Christophe Hugnet<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire Pharmacie - Toxicologie  
VetAgro Sup - Campus Vétérinaire de Lyon  
1 avenue Bourgelat  
69280 Marcy L'Étoile

<sup>2</sup>Clinique Vétérinaire des Lavandes  
Quartier Boulagne - BP 54  
26160 La Bégude de Mazenc

### Objectifs pédagogiques

- Identifier les risques d'apparition des effets iatrogènes.
- Savoir identifier les mésusages.

### Définitions

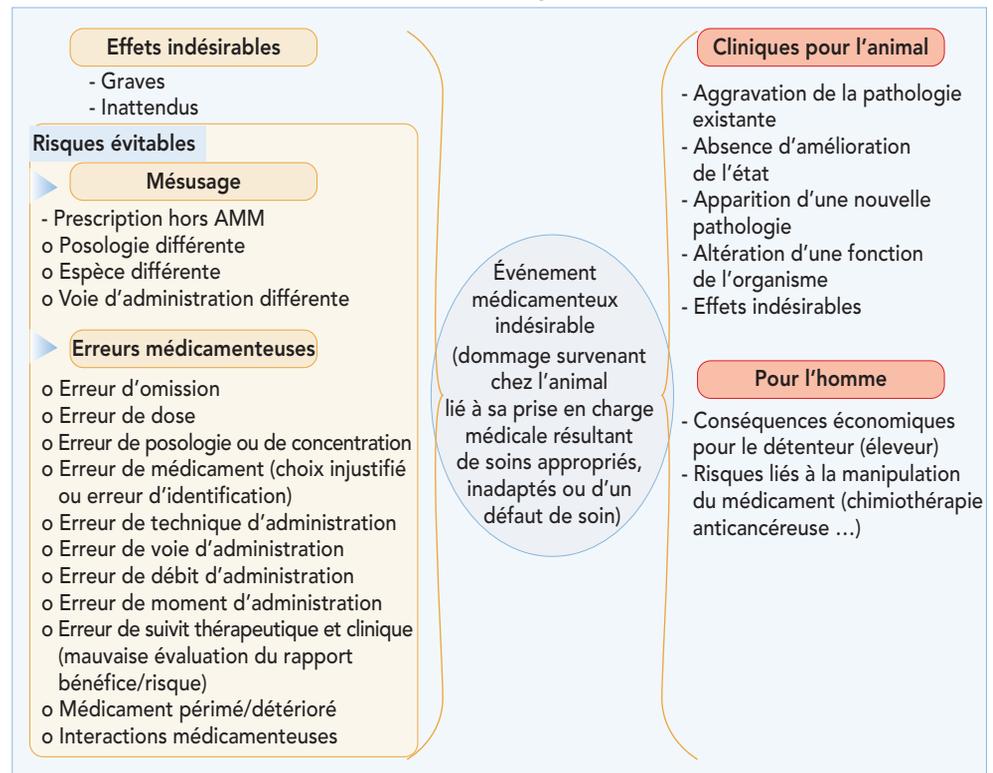
■ **Iatrogénie** : D'un point de vue étymologique, le terme iatrogénie tire son origine du grec "iatros" = médecin et "génos" = origine, causes. L'iatrogénie médicamenteuse fait référence à toute affection ou réactions, événements ou accidents indésirables pour l'animal consécutifs à l'administration d'un ou plusieurs médicaments. Ce phénomène est lié tant aux effets propres des médicaments concernés qu'au contexte et aux modalités de leur utilisation [15].

■ **L'effet indésirable** : une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'animal pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique (Article R 5141-92 CSP).

## CANINE - FÉLINE

■ **Crédit Formation Continue :**  
0,05 CFC par article

**Figure 2 - Les différents types d'événements médicamenteux indésirables et leurs conséquences**



## Essentiel

■ L'iatrogénie médicamenteuse peut résulter d'un effet indésirable, grave ou inattendu, d'un mésusage ou d'une erreur médicamenteuse.

■ Le mésusage est la conséquence d'une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament en rapport avec la dose autorisée ou prescrite, la voie d'administration, les indications, ou non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché.

■ Le mésusage est encadré par le respect du principe de la cascade pour les vétérinaires.

menteuse (figure 2). On parle également d'événement iatrogène médicamenteux qui est le dommage résultant de l'utilisation d'un médicament avec manifestation d'un événement indésirable [15].

● Dans les cas de mésusage et d'erreur médicamenteuse, par définition, l'iatrogénie médicamenteuse peut être évitable dans la mesure où ces situations font référence à un écart par rapport à la pratique recommandée.

### L'effet indésirable

● L'effet indésirable peut survenir sans pour autant qu'il y ait de répercussions sur l'état de santé de l'animal.

● Les autres conséquences peuvent être : une aggravation de l'affection, une absence d'amélioration attendue de l'état de santé, la survenue d'une pathologie nouvelle ou non prévenue, l'altération d'une fonction de l'organisme ou une réaction nocive due à la prise d'un médicament.

### Les erreurs médicamenteuses

● Les erreurs médicamenteuses ne font pas strictement l'objet d'une déclaration obligatoire en médecine vétérinaire même si la déclaration de tout effet indésirable est encouragée.

● En médecine humaine, depuis 2005, les erreurs médicamenteuses, qu'elles soient ou non à l'origine d'un effet indésirable, sont à déclarer spécifiquement au Guichet des erreurs médicamenteuses de l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé.

Ces signalements peuvent concerner la dénomination du médicament ou de la substance active (par exemple, risque de confusion entre deux médicaments) ou la présentation du médicament (défaut de conditionnement et inadaptation aux pratiques, similitude d'étiquetage entre deux spécialités, informations manquantes, erronées ou illisibles figurant dans le RCP, la notice, l'étiquetage, les documents, ...).

Ces erreurs peuvent être d'origine diverses et se caractérisent selon les produits de santé impliqués, par leur nature, leur gravité et le moment où elles sont produites (prescription, administration, dispensation, ...).

● Compte tenu de leur nature, ces erreurs peuvent généralement être évitées. Si l'on associe souvent l'erreur médicamenteuse à une mauvaise utilisation d'un ou de plusieurs médicament(s), elle peut également survenir par omission (c'est-à-dire en absence de prise du médicament) avec ou sans conséquence pour l'animal.

### Le mésusage

● Le mésusage est la conséquence d'une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament en rapport avec la dose autorisée ou prescrite, la voie d'administration, les indications, ou non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché (usage dit "hors AMM").

Il se distingue de l'erreur médicamenteuse qui, quant à elle, est généralement non intentionnelle.

● Le mésusage est encadré par le respect du principe de la cascade pour les vétérinaires ; il doit reposer sur des bases scientifiques et réglementaires et reste sous la responsabilité du prescripteur.

● Le mésusage peut être le fait du propriétaire de l'animal qui ne respecterait pas les recommandations du vétérinaire (mauvaise observance). Ce type de mésusage reste imprévisible [5].

### LES MÉDICAMENTS CONCERNÉS

● Les médicaments pour lesquels la dose thérapeutique est proche de la dose provoquant des signes de toxicité sont les plus à risque.

● Une faible variation de la concentration plasmatique de ces médicaments peut modifier de façon sensible les effets pharmacodynamiques et faire apparaître une toxicité.

● Les médicaments concernés en médecine vétérinaire et pour lesquels un suivi thérapeutique est préconisé sont les hormones thyroïdiennes, les antiépileptiques, les antibactériens, les digitaliques, les antiasthmatiques (**tableau 1**) [13, 19].

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

● Les erreurs médicamenteuses peuvent être consécutives à des interactions médicamenteuses associant deux traitements. Le risque d'apparition d'un événement iatrogène résultant d'une interaction médicamenteuse est d'autant plus important pour les médicaments dont la marge thérapeutique est étroite\*.

● Les interactions médicamenteuses peuvent être des interactions pharmacodynamiques ou des interactions pharmacocinétiques.

### NOTE

\* Marge thérapeutique est la différence entre la dose entraînant un effet toxique et celle entraînant l'effet thérapeutique.

**Tableau 1 - Principes actifs pour lesquels un suivi thérapeutique est recommandé en médecine vétérinaire [13, 19]**

Classe pharmacologique	Molécules	Suivi
● Hormones thyroïdiennes	- Thyroxine	- Dosage des hormones thyroïdiennes
● Antiépileptiques	- Phénobarbital	- Dosage plasmatique des principes actifs
● Antibactériens	- Gentamicine, colistine	- Suivi de la fonction rénale
● Digitaliques	- Digoxine	-
● Antiasthmatiques	- Théophylline	- Mesure de la concentration plasmatique en théophylline

**Tableau 2 - Mécanismes d'interaction pharmacocinétique et exemples de molécules concernées**

	Mécanisme	Exemples de molécules
● Absorption	- Formation de complexe	- Tétracyclines, fluoroquinolones
	- Modification du pH	- Sels d'aluminium, de calcium, de magnésium, cimétidine, ranitidine, oméprazole
	- Modification du transit intestinal	- Anti-diarrhéiques, laxatifs
	- Modification de la vidange gastrique	- Métoclopramide
	- Adsorption	- Charbon
● Distribution	- Barrière physique	- Pansements gastriques
	- Fixation aux protéines plasmatiques	- Anti-inflammatoires non stéroïdiens, anti-vitamine K, certains antiparasitaires
● Métabolisme	- Induction enzymatique	- Phénobarbital, primidone, rifampicine, ciclosporine
	- Inhibition enzymatique	- Cimétidine, fluoroquinolones, macrolides, ketoconazole, itraconazole, fluconazole, diltiazem, oméprazole, propofol
● Élimination	- Modification de la réabsorption (modification du pH)	- Acides ou bases faibles

### Les interactions pharmacocinétiques

● Les interactions pharmacocinétiques se produisent lors de l'absorption, de la distribution, du métabolisme ou de l'élimination du principe actif dans l'organisme (**tableau 2**). Il en résulte une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques et/ou tissulaires du médicament, donc une modification potentielle de l'effet pharmacologique et de la toxicité de ce dernier [1, 13].

## En pratique

Les interactions pharmacodynamiques ont lieu au niveau du site d'action du médicament et peuvent se traduire à la fois par une modification de l'intensité et de la nature de l'effet pharmacologique recherché.

Une base de données Stabilis répertorie les principales incompatibilités physico-chimiques relevées en médecine humaine ([www.stabilis.org](http://www.stabilis.org)). Il existe une autre base de données [www.kinggguide.com](http://www.kinggguide.com).

- Les interactions survenant lors de la phase d'absorption des principes actifs sont le plus souvent d'ordre physico-chimiques ou mécanique. La formation de chélates avec des métaux ou des cations bivalents est un phénomène connu pour les tétracyclines et les fluoroquinolones. L'absorption digestive de ces chélates est alors diminuée [6, 17].

- Si les interactions sont théoriquement possibles au niveau de la fixation aux protéines plasmatiques, elles n'ont en réalité pas de répercussion clinique notable en médecine vétérinaire [18].

- Concernant les interactions pharmacocinétiques d'ordre métaboliques, le kétocozazole est décrit comme un inhibiteur du cytochrome P450 3A4 chez le chat et chez le chien. Ainsi, chez ces deux espèces, l'association concomitante du kétocozazole avec des substrats de ce cytochrome tels que la ciclosporine ou la quinidine est à l'origine d'une modification de la pharmacocinétique de ces substrats (élimination plus lente). Les répercussions cliniques d'une telle interaction sont toutefois peu observées [12, 16]. Le chloramphénicol est également un inhibiteur connu des cytochromes P450 [11].

- D'autres cytochromes P450 ont leur activité modifiée par certains principes actifs chez l'animal ; par exemple, la médétomidine est un inhibiteur du cytochrome P450 2B11 chez le chien [3]. Les substrats de ce cytochrome sont notamment le propofol, la kétamine et le midazolam couramment associés à la médétomidine dans les protocoles d'anesthésie. Toutefois, les conséquences cliniques de cette interaction semblent compensées par d'autres facteurs.

- Les cytochromes présentent des activités différentes selon les espèces [2, 3].

### Les interactions pharmacodynamiques

- Les interactions pharmacodynamiques ont lieu au niveau du site d'action du médicament et peuvent se traduire à la fois par une modification de l'intensité et de la nature de l'effet pharmacologique recherché. Il s'agit le plus souvent d'une compétition au niveau du site d'action avec l'intervention de molécules de plus grande affinité (agonistes, antagonistes ou agonistes inverses).

- La plupart du temps, les antagonistes sont utilisés pour réverser les effets d'un agoniste ; c'est, par exemple, le cas de la naloxone (antagoniste pur des récepteurs opioïdes) et de la morphine (agoniste des récepteurs opioïdes). Les interactions pharmacodynamiques peuvent être le fait d'une potentiali-

sation des effets secondaires sur un même organe.

### Les interactions physico-chimiques

- Les interactions physico-chimiques ne doivent pas être confondues avec des incompatibilités médicamenteuses qui, elles, résultent d'une incompatibilité physico-chimique entre plusieurs principes actifs, ou un principe actif et un excipient d'une autre préparation mélangés ensemble. Ces incompatibilités se produisent donc avant l'administration du médicament et le plus souvent par voie injectable, notamment en perfusion [1, 7].

- Pour les éviter, il est important de dissocier les administrations, quand cela est possible, ou de bien vérifier la stabilité des médicaments dans les solutés de perfusion ou en présence d'autres principes actifs ajoutés.

**N. B. :** Il est non recommandé de pratiquer des mélanges de deux préparations commerciales dans une même seringue ou perfusion.

Physiquement, les incompatibilités peuvent aboutir à la formation d'un précipité, à l'obstruction de cathéters, à une irritation veineuse et à des embolies pulmonaires ou rénales.

- Ces réactions physiques surviennent la plupart du temps avec des concentrations élevées de médicaments et si le temps de contact entre les médicaments est long (utilisation de prolongateur).

Elles peuvent également survenir si un mélange entre un principe actif très acide et un principe actif très basique est réalisé (exemple du midazolam avec le furosémide).

- Toutes les interactions physico-chimiques ne sont pas visibles à l'œil nu. En effet, elles ne se traduisent pas systématiquement par un changement des caractéristiques organoleptiques (formation de précipités, changement de couleur). De façon invisible, le pH peut se trouver modifier ainsi que la teneur en principe actif par des phénomènes de chélation ou de complexation.

- Une base de données Stabilis répertorie les principales incompatibilités physico-chimiques relevées en médecine humaine ([www.stabilis.org](http://www.stabilis.org)). Il existe également une autre base de données [www.kinggguide.com](http://www.kinggguide.com).

### FACTEURS PHYSIOLOGIQUES

- Certains facteurs physiopathologiques ou d'origine génétique peuvent être à l'origine d'événements iatrogènes.

**Tableau 3 - Molécules décrites pour être substrats de la P-glycoprotéine**  
(en orange les substrats démontrés chez le chien)

● Antibactériens	- Érythromycine, tétracycline, doxycycline, rifampicine
● Antifongiques	- Kétoconazole, itraconazole,
● Antiparasitaires	- Ivermectine, milbémycine, moxidectine, sélamectine, spinosad, émodepside
● Molécules du système cardiaque	- Digoxine, diltiazem
● Immunosuppresseur	- Ciclosporine
● Sédatifs	- Acépromazine
● Opiacés	- Butorphanol, morphine
● Agents cytotoxiques	- Doxorubicine, mitoxantrone, vincristine, vinblastine
● Stéroïdes	- Dexaméthasone, hydrocortisone, méthylprednisolone, prednisolone, aldostérone, progestérone
● Inhibiteurs tyrosine kinase	- Imatinib
● Anti-émétique	- Dompéridone
● Anti-diarrhéique	- Lopéramide
● Anti-histaminiques	- Cimétidine, ranitidine

● Parmi les principaux facteurs figurent les états physiopathologiques modifiant les capacités de métabolisation et d'élimination des médicaments, dont l'insuffisance hépatique. Dans ce dernier cas, il est recommandé de modifier la posologie, voire de ne pas recourir à certaines molécules. Il s'agit notamment du phénobarbital, du diazépam, du furosémide, du métronidazole et de la lidocaïne [19].

### PROTÉINES DE TRANSPORT

● La diffusion passive est le principal mécanisme de franchissement des membranes des médicaments. Toutefois, certaines molécules sont prises en charge par des transporteurs membranaires actifs leur permettant de franchir certaines barrières épithéliales.

Au niveau de la paroi intestinale, ces transporteurs conditionnent l'absorption et/ou l'excrétion intestinale de leur substrat ; au niveau des canalicules biliaires, ils influencent leur excrétion dans la bile ; au niveau de la barrière hémato-encéphalique, ils influencent leur pénétration dans le système nerveux central ; au niveau rénal, ils contribuent aux phénomènes de sécrétion.

● Ils jouent donc un rôle dans toutes les étapes pharmacocinétiques.

● Ces transporteurs peuvent être divisés en transporteurs d'influx, qui favorisent l'entrée d'une substance dans la cellule, et en

transporteurs d'efflux, qui favorisent l'expulsion d'une substance.

● Ces transporteurs ont la particularité de pouvoir prendre en charge un large éventail de substances ; dans le cas où deux médicaments sont substrats du même transporteur, un phénomène de compétition peut se produire entraînant une réduction du transport de l'un par rapport à l'autre ou des deux. Selon la localisation tissulaire du transporteur, les conséquences peuvent être variables. Il serait donc opportun de ne pas associer deux molécules substrats du même transporteur lorsque cela est possible.

**Exemple :** L'association chez le chat de la clarythromycine avec la ciclosporine induit une augmentation de la biodisponibilité de la ciclosporine. Cette modification serait liée à l'activité inhibitrice de la clarythromycine sur la p-glycoprotéine (P-gp) exprimée au niveau intestinal et sur le cytochrome P450 3A4 au niveau hépatique [10]. La P-glycoprotéine est également impliquée dans des modifications de la pharmacocinétique d'agents anticancéreux. La P-glycoprotéine (P-gp) appartient à la famille des transporteurs ABC (*ATP Binding Cassette*). Elle limite l'absorption des médicaments à partir du tractus gastro-intestinal, en favorise l'élimination dans l'urine et la bile. Elle participe aussi à la protection du système nerveux central en limitant le passage des molécules substrats [14].

### En pratique

■ L'absence de P-gp fonctionnelle chez certaines races de chien est à l'origine d'une contre-indication des médicaments substrats de cette dernière.

### Références

1. Andrejak J, Enriquez B, Tissier R. Interactions médicamenteuses chez les carnivores domestiques. ed Vigot Maloine Paris, 2011;160 p.
2. Antonovic L, Martinez M. Role of the cytochrome P450 enzyme system in veterinary pharmacokinetics: where are we now? Where are we going? *Future medicinal chemistry*. 2011(3):855-79.
3. Baratta MT, Zaya MJ, White JA, Locuson CW. Canine CYP2B11 metabolizes and is inhibited by anesthetic agents often co-administered in dogs. *J Vet Pharmacol Ther*. 2010(33):50-5.
4. Berlin S, Wallstabe S, Scheuch E, coll. Intestinal and hepatic contributions to the pharmacokinetic interaction between gamithromycin and rifampicin after single-dose and multiple-dose administration in healthy foals. *Equine Vet J*. 2018(50):525-31.
5. Calop J, Limat S, Fernandez C, coll. Association Nationale des Enseignants de Pharmacie Clinique. L'iatrogénie médicamenteuse : quels enjeux pour la pharmacie clinique ? *Pharmacie Clinique et Thérapeutique 4<sup>e</sup> éd*. Elsevier Masson, 2011;9-17.

► Suite p. 20

Références (suite)

6. Chin TF, Lach JL. Drug diffusion and bioavailability: tetracycline metallic chelation. *Am J Hosp Pharm.* 1975(32):625-9.

7. Davis JL. Drug-drug interactions (Proceedings) CVC San Diego Proceedings: San Diego Convention Center, San Diego, CA, October, 2011.

8. Hugnet C, Lespine A, Alvinerie M. Multiple oral dosing of ketoconazole increases dog exposure to ivermectin. *J Pharm Pharm Sci.* 2007(10):311-8.

9. Kalliokoski A, Niemi M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. *Br J Pharmacol.* 2009(158):693-705.

10. Katayama M, Nishijima N, Okamura Y, coll. Interaction of clarithromycin with cyclosporine in cats: pharmacokinetic study and case report. *J Feline Med Surg.* 2012(14):257-61.

11. KuKanich B, KuKanich K. Chloramphenicol significantly affects the pharmacokinetics of oral methadone in Greyhound dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2015(42):597-607.

12. Kuroha M, Azumano A, Kuze Y, coll. Effect of multiple dosing of Ketoconazole on pharmacokinetics of midazolam, a cytochrome P-450 3A substrate in beagle dogs. *Drug Metab Dispos.* 2002(30):63-8.

13. Le Gueut D. Interactions médicamenteuses : mécanismes et analyses de cas. Les éditions Le Moniteur des Pharmacies. 2017;224 p.

14. Mealey KL, Fidel J. P-Glycoprotein Mediated Drug Interactions in Animals and Humans with Cancer. *J Vet Intern Med.* 2015(29):1-6.

15. Schmitt D, Antier D, Bernheim C, coll. Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse. Société Française de Pharmacie Clinique, 2006.

16. Shah SS, Sasaki K, Hayashi Y, coll. Inhibitory Effects of Ketoconazole, Cimetidine and Erythromycin on Hepatic CYP3A Activities in Cats. *J Vet Med Sci.* 2009(71):1151-9.

17. Simon Z, Katja B, Darko U, coll. Metal cation-fluoroquinolone complexes do not permeate through the intestinal absorption barrier. *J Pharm Biomed Anal.* 2010(53):655-9.

18. Toutain PL, Bousquet-Melou A. Free drug fraction vs. free drug concentration: a matter of frequent confusion. *J Vet Pharmacol Ther.* 2002(25):460-3.

19. Trepanier LA. Applying Pharmacokinetics to Veterinary Clinical Practice. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2013(43):1013-26.

20. Virkel G, Ballent M, Lanusse C, Lifschitz A. Role of ABC transporters in veterinary medicine: pharmacotoxicological implications. *Curr Med Chem.* 2018(25).

21. Zandvliet M, Teske E. Mechanisms of Drug Resistance in Veterinary Oncology- A Review with an Emphasis on Canine Lymphoma. *Vet Sci.* 2015(2):150-84.

Les auteurs déclarent ne pas être en situation de lien d'intérêt en relation avec cet article.

Tableau 4 - Molécules décrites pour être substrats de *Multi Drug Resistance Protein (MRP1)* et *Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)*

	MRP1	BCRP
• Antibactériens	- Difloxacin	- Nitrofurantoin
• Antiparasitaires	-	- Albendazole, oxfendazole
• Immunosuppresseur	- Méthotrexate	- Méthotrexate
• Agents cytotoxiques	- Doxorubicine, vincristine, vinblastine	- Doxorubicine, mitoxantrone
• Inhibiteurs tyrosine kinase	- Imatinib	- Imatinib

• Des niveaux d'expression variables de la P-gp (polymorphisme du gène MDR1, inducteurs ou inhibiteurs) pourraient modifier l'absorption et la distribution des médicaments [8].

• L'absence de P-gp fonctionnelle chez certaines races de chien est d'ailleurs à l'origine d'une contre-indication des médicaments substrats de cette dernière. Le **tableau 3** rassemble les principales molécules d'intérêt en médecine vétérinaire connues pour être substrat de la P-gp [7, 14, 21].

• Si la P-gp est le transporteur le plus étudié, d'autres protéines membranaires telles que MRP1 (*Multi Drug Resistance Protein*) et BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*) sont également impliquées dans la pharmacocinétique des médicaments, y compris en médecine vétérinaire.

Le **tableau 4** rapporte les principales molécules démontrées comme étant substrats de ces autres transporteurs [21].

• D'autres exemples d'interaction existent avec d'autres protéines de transport plus récemment décrites. Par exemple, chez le poulain, la rifampicine entraîne une diminution de l'élimination biliaire de la gamithro-

mycine par inhibition de transporteurs de la famille des *organic-anion-transporting polypeptide* (OATP2B1) [4, 9].

• L'implication de ces transporteurs dans la survenue d'effets iatrogènes en médecine vétérinaire n'est pas encore bien connue [20].

CONCLUSION

• En médecine humaine, la iatrogénie médicamenteuse serait responsable de 130 000 hospitalisations par an, soit 5 à 10 p. cent des hospitalisations au total. Or, 40 à 60 p. cent de ces événements iatrogènes seraient évitables (données AMELI 2006).

• En médecine vétérinaire, hormis des données de pharmacovigilance, il n'existe pas de données équivalentes permettant de caractériser l'iatrogénie médicamenteuse. Il est indéniable que cette dernière existe également et qu'elle représente un coût supporté par le propriétaire de l'animal. La compréhension des mécanismes à l'origine des effets iatrogènes doit permettre de limiter leur apparition, la plupart d'entre eux pouvant être évités. □

formation continue

- Le risque d'apparition d'un effet iatrogène est-il d'autant plus important que la marge thérapeutique est étroite ? **a.** oui **b.** non
- Une modulation de l'activité des protéines de transport peut-elle être à l'origine de modification de la pharmacocinétique d'un principe actif substrat ? **a.** oui **b.** non
- L'insuffisance hépatique diminue t-elle le risque d'apparition d'un effet indésirable en limitant le métabolisme ? **a.** oui **b.** non
- Le mésusage correspond-il à une erreur non intentionnelle dans l'utilisation d'un médicament ? **a.** oui **b.** non
- L'induction des cytochromes P450 est-elle toujours corrélée à l'apparition d'effets secondaires ? **a.** oui **b.** non