

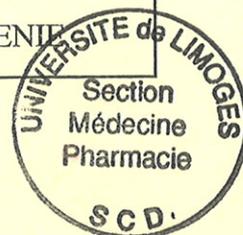
UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2001



THESE N° 104/1

ETAT DES LIEUX DES ADMISIONS DES PERSONNES AGEES DE PLUS DE 65 ANS
AU SERVICE DES URGENCES DU CHRU DE LIMOGES POUR IATROGENIE



THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le : 31 Janvier 2001

PAR

Karine CHANUT
épouse KEITA.
Née le 08 Décembre 1967 à La Rochelle (17).

EXAMINATEURS DE LA THESE

Mr le Professeur COLOMBEAU Pierre	- Président
Mr le Professeur BERTIN Philippe	- Juge
Mr le Professeur BUCHON Daniel	- Juge
Mr le Professeur MERLE Louis	- Juge
Mr le Docteur DANTOINE Thierry	- Juge
Mr le Docteur GOMES José	- Directeur de thèse et membre invité

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François
Monsieur le Professeur GASTINNE Hervé

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE
BENSAID Julien	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	ORTHOPEDIE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LEGER Jean-Marie	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MAUBON Antoine	RADIOLOGIE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PHILIPPE Henri-Jean	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)
(C.S)
RIGAUD Michel
ROUSSEAU Jacques
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNEGRE Alain
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)

HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
MEDECINE LEGALE
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
MEDECINE INTERNE
REANIMATION MEDICALE
CARDIOLOGIE
MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A Monsieur le Professeur COLOMBEAU Pierre,

Professeur d'urologie à l'hôpital Dupuytren de Limoges

Chirurgien des hôpitaux

Chef de service.

Nous vous remercions de nous faire l'honneur de présider cette thèse.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre reconnaissance et de
notre profond respect.

A Monsieur le Professeur BERTIN Philippe,

Docteur en médecine

Docteur en sciences

Rhumatologue des hôpitaux

Professeur des universités de thérapeutique.

Vous avez accepté de siéger dans le jury de notre thèse

Nous vous exprimons notre profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur BUCHON Daniel,

Professeur de médecine générale à la faculté de Limoges

Maître de conférence associé.

Nous sommes très honorés de vous compter parmi nos juges.

Soyez remerciés de l'enseignement dont vous nous avez fait bénéficier.

A Monsieur le Professeur Merle Louis,

Professeur de pharmacologie clinique à l'hôpital Dupuytren de Limoges.

Médecin des hôpitaux.

Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse.

Nous vous remercions pour votre accueil et votre aide durant ce travail.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre profond respect.

A Monsieur Docteur DANTOINE Thierry,

Maître de conférences

Praticien hospitalier.

Vous avez accepté de juger ce travail.

Nous vous exprimons notre profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur Gomes José,

Docteur en médecine

Enseignant de médecine général à la faculté de Poitiers

Vous nous avez confié ce travail.

Nous vous remercions pour toute l'aide que vous m'avez apportée et la disponibilité dont vous avez fait preuve durant ce travail.

Vous nous avez aidé lors de nos premiers pas en médecine générale.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

A mon époux qui m'a aidé et soutenu pendant la durée de ce travail.

A mes parents qui m'ont aidé et soutenu tout au long de mes études.

A ma belle-famille qui m'a accueilli si chaleureusement.

A la mémoire de ma grand mère et de tout ceux qui m'étaient chers.

A mes amis.

A tous ceux qui, de près au de loin, ont participé à ce travail.

Nous aimerions également remercier :

- **Monsieur le Professeur PIVA Claude** pour m'avoir permis de réaliser cette enquête dans son service.
- **Madame le Docteur Vallejo Christine** pour l'aide qu'elle m'a apportée dans ce travail.
- **Les secrétaires du service des urgences** pour leur gentillesse, leur accueil et leur aide au cours de ce travail.
- **Tous les chefs de services** qui m'ont permis de consulter les dossiers médicaux de leur patients.
- **Toutes les secrétaires des différents services et le personnel du Département des Dossiers Médicaux** pour leur gentillesse, leur accueil et leur aide.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	2
I. RAPPELS DE PHARMACOLOGIE GENERALE CHEZ LES PERSONNES AGEES.....	4
A. INTRODUCTION	4
B. MODIFICATIONS PHARMACOCINÉTIQUES CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES.....	4
C. LES MODIFICATIONS PHARMACODYNAMIQUES CHEZ LES PERSONNES AGÉES.....	6
II. PATHOLOGIE IATROGENE	8
A. DEFINITION	8
B. LES EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS AUX PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES	8
C. EFFETS INDÉSIRABLES INDÉPENDANTS DES PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES.....	10
D. LES FACTEURS FAVORISANT LES EFFETS INDÉSIRABLES.....	12
E. MÉTHODE D'IMPUTABILITÉ DES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS	19
III. ETAT DES LIEUX DES PATHOLOGIES IATROGENES OBSERVEES DANS LE SERVICE DES URGENCES DUCHRU DE LIMOGES DU 1^{ER} AU 31 JANVIER 2000 CHEZ LES PERSONNES DE 65 ANS ET PLUS.	26
A. OBJECTIFS :	26
B. PATIENTS ET MÉTHODES	26
C. RÉSULTATS	30
IV. DISCUSSION.....	54
A. DISCUSSION SUR L'ENSEMBLE LES DOSSIERS.....	54
B. DISCUSSION SUR LES DOSSIERS DE PATHOLOGIES IATROGÈNES	56
V. CONCLUSION	63
ANNEXE	64
ANNEXE : QUESTIONNAIRE	65
TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX.....	67
BIBLIOGRAPHIE	68
TABLES DES MATIERES.....	77

INTRODUCTION

Les progrès de la médecine et de la thérapeutique médicamenteuse ont largement contribué à l'augmentation de l'espérance de vie. Grâce à ces progrès, l'espérance de vie est passée de 70,2 ans à 74,2 pour les hommes et de 78,4 ans à 82 ans pour les femmes entre 1980 et 1996 (1).

Au cours des dernières années les personnes âgées ont bénéficié d'un meilleur accès aux soins et aux thérapeutiques efficaces, et, d'une façon générale, leur état de santé et leurs conditions de vie, dans une classe d'âge donnée, se sont améliorés (2).

Lors du dernier recensement en 1999 les personnes de 65 ans et plus représentaient 16,8 % de la population totale en France et 21,8 % de la population totale en Haute Vienne (3, 4). Plus d'1 personne sur 10 a plus de 75 ans en Haute-Vienne, contre 1 français sur 13. Ce taux passe chez les femmes à 1 femme sur 8 en Haute-Vienne contre 1 femme sur 13 en France (3, 4).

En parallèle des aspects positifs du progrès médical et thérapeutique, d'autres problématiques sont apparues. Les effets indésirables des médicaments restent une préoccupation de santé publique, car responsables d'une morbidité significative en induisant des hospitalisations chez les malades ambulatoires et allongeant la durée de séjour des patients hospitalisés (2).

Les personnes âgées forment une population particulièrement exposée au risque d'effets indésirables des médicaments et à leurs conséquences, en raison des polyopathologies dont elles souffrent. Il en résulte une polymédication qui augmente d'autant les risques de pathologie iatrogène (5).

Pour toutes ces raisons, il nous a semblé intéressant d'étudier la pathologie iatrogène chez les personnes âgées de 65 ans. Dans cette thèse nous avons en fait un état des lieux des pathologies iatrogène dans le service des urgences du CHRU de Limoges et envisager une prévention de ces accidents.

Pour cela nous avons effectué une enquête épidémiologique rétrospective dans le service des urgences du CHRU Dupuytren de Limoges entre le 1er et le 31 janvier 2000.

Ce travail se divise en quatre parties :

- Rappels de pharmacologie générale chez les personnes âgées
- Définition de pathologie iatrogène
- Etude rétrospective des admissions pour pathologie iatrogène
- Comment diminuer la fréquence de ces pathologies.

I. RAPPELS DE PHARMACOLOGIE GENERALE CHEZ LES PERSONNES AGEES

A. INTRODUCTION

Chez la personne âgée, les effets des médicaments peuvent être différents (le plus souvent accentués) de ceux attendus chez l'adulte jeune pour des raisons de pharmacocinétique et de réactivité cellulaire (6).

Lors des essais thérapeutiques précédant l'A M M, les personnes âgées sont très rarement incluses ou retenues au terme d'une liste de critère d'inclusion strict . Ceci rend les résultats de ces études difficilement applicables à l'ensemble de la population âgée (7,8,9).

B. MODIFICATIONS PHARMACOCINETIQUES CHEZ LES PERSONNES AGEES

1. La résorption :

Les changements physiologiques liés à l'âge sont : la diminution de la sécrétion et de la motricité gastrique, la réduction du débit sanguin, et la réduction de la surface active d'absorption de l'intestin grêle. Cependant les modifications de la résorption digestive ne sont pas assez importantes pour entraîner des conséquences thérapeutiques (10).

Les autres voies de résorption peuvent être modifiées par des facteurs locaux : sécheresse cutanée, fibrose pulmonaire, baisse du débit sanguin local ou systémique.

2. La distribution :

Elle dépend du débit sanguin, de la masse grasse, de la liaison aux protéines et du débit cardiaque.

Chez les personnes âgées, la proportion de la masse grasse augmente de 20 à 40% aux dépens de la masse maigre, du fait de l'atrophie musculaire et d'une diminution de l'eau corporelle totale. Dans ces conditions on conçoit que la diffusion tissulaire de médicaments plus hydrosolubles que liposolubles puisse être diminuée et leur concentration sanguine plus élevée. Quant aux médicaments liposolubles, leur

accumulation dans le tissu adipeux peut provoquer une prolongation de leur action (10).

La concentration sanguine des protéines plasmatiques diminue avec l'âge, touchant particulièrement l'albumine. Pour des médicaments fortement liés à l'albumine, cela entraîne une augmentation de la concentration en forme libre (donc de l'activité) au niveau des récepteurs, avec un risque accru d'effets secondaires. C'est le cas pour la phénylbutazone, la tolbutamide, la phénytoïne, la warfarine.

Cette diminution de concentration en protéines a des conséquences beaucoup moins importantes que les effets sur la protidémie d'un syndrome néphrotique, d'une atteinte hépatique ou d'une néoplasie au cours desquels il existe aussi une altération qualitative des protéines plasmatiques (11).

Le débit cardiaque diminue avec l'âge. Cela entraîne une diminution des débits hépatique et rénal provoquant une redistribution préférentielle vers le cerveau et le cœur. Ces deux organes pourraient être alors exposés à une concentration médicamenteuse excessive (10).

3. Paramètres pharmacocinétiques usuels

Le volume de distribution (Vd) : Le volume apparent de distribution des médicaments est modifié avec l'âge. En effet, il répond à l'équation :

$$Vd = Vc + (VT \times \frac{fu}{fuT})$$

Vd : volume apparent de distribution.

Vc : volume circulant (7 litres environ).

VT : volume tissulaire de diffusion.

fu : fraction libre plasmatique.

fuT : fraction libre tissulaire.

L'augmentation de la masse grasse avec l'âge entraîne pour les médicaments liposolubles une augmentation du Vd (par augmentation du volume tissulaire de distribution) et une diminution du Vd pour les substances hydrosolubles (7).

La perméabilité de la barrière hémato-encéphalique augmente avec l'âge, ce qui explique la brutalité, chez le vieillard, de l'action de nombreux psychotropes : neuroleptiques, tranquillisants, analgésiques morphiniques. Cela explique également la facilité avec laquelle il réagit par une dépression respiratoire à l'administration, par exemple, de benzodiazépines (11).

L'élimination rénale : une baisse de filtration glomérulaire et tubulaire est constatée avec l'âge. Cependant tous les patients ne sont pas porteurs d'une détérioration importante de leur fonction rénale. Il est néanmoins souhaitable d'apprécier la fonction rénale d'un patient âgé, par le calcul de la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft-Gault :

$$\text{Clairance de la créatinine (ml/min)} = \frac{[140 - \text{âge (en année)}] \times \text{poids (en kg)}}{0,8136 \times \text{créatinine sérique } (\mu\text{mol/l})} \text{ chez l'homme.}$$

Chez la femme, ce résultat est à multiplier par 0.85 (12).

Le métabolisme hépatique : L'intensité du métabolisme oxydatif et de l'hydroxylation diminue avec l'âge. L'acétylation et la glycuronotransformation sont peu modifiées (10).

C. LES MODIFICATIONS PHARMACODYNAMIQUES CHEZ LES PERSONNES AGEES

Elles portent sur les récepteurs, les tissus et sur les neuromédiateurs.

1. Les récepteurs

Le vieillissement s'accompagne d'une sensibilité accrue à de nombreux médicaments par l'altération de la liaison aux récepteurs et des mécanismes post récepteurs. Ce phénomène est particulièrement présent au niveau du cerveau et du cœur (5).

2. Les tissus :

Les possibilités de réparation, de compensation physiologique, de défense immunitaire, de cicatrisation, de réparation des gènes sont amoindries chez les personnes âgées. Cela explique leur sensibilité aux dérivés agressifs comme les antimétabolites, les anti-inflammatoires stéroïdiens ou les antibiotiques à larges spectres (11).

3. Les neuromédiateurs :

Le système nerveux végétatif et le système nerveux endocrinien sont à la fois plus sensibles aux médicaments stimulant ou bloquant, et moins efficaces à mettre en action les contre régulations. Cela explique les dysrégulations tensionnelles (hypo ou hypertension) ou les troubles glycémiques (13).

Chez la personne âgée, il existe une diminution globale du tonus et de la mobilité des fibres musculaires lisses au niveau de tous les organes. Cela explique, au moins en partie, la sensibilité des patients âgés aux médicaments anti-cholinergiques, qui induisent fréquemment, dans cette population, iléus paralytique, obstruction intestinale et rétention urinaire (6).

II. PATHOLOGIE IATROGENE

A. DEFINITION

Les affections iatrogènes peuvent se définir comme l'ensemble des accidents liés à l'utilisation de médicaments ou de matériel médical. Cette définition, large, regroupe les accidents survenant dans les conditions normales ou anormales d'emploi (14).

Nous nous intéresserons dans ce travail aux effets indésirables des médicaments répondant à la définition suivante :

« On appelle effet indésirable toute réaction nocive non recherchée apparaissant aux doses normalement utilisées chez l'homme ». Cette définition correspond au terme anglo-saxon « adverse réaction »

Aucun médicament n'est dénué d'effets indésirables; même les substances dépourvues d'activité pharmacologique objective (placebo) peuvent avoir des effets néfastes.

Les effets indésirables sont toujours le résultat d'une interaction complexe entre d'une part, le médicament avec son spectre d'effets pharmaco-toxicologiques propre, et, d'autre part, le malade qui apporte un ensemble de conditions physiopathologiques et de facteurs extérieurs susceptibles de modifier sa réponse au médicament.

Les effets indésirables peuvent être classés en deux grandes catégories :

— *les prévisibles*, liés aux propriétés pharmacologiques ou toxiques du principe actif ou de certains de ces métabolites. Ils sont habituellement dose-dépendants et relativement fréquents.

— *les effets imprévisibles*, habituellement sans relation avec la dose et relativement peu fréquents. Ce sont les réactions immuno-allergiques et idiosyncrasiques (11).

B. LES EFFETS INDESIRABLES LIES AUX PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Les effets indésirables liés aux propriétés pharmacologiques sont prévisibles sur la base d'études précédant la mise sur le marché. Tous les individus traités sont susceptibles de développer ce type d'effets indésirables bien que leur survenue dépende d'un certain nombre

de facteurs de variation. L'ajustement de posologie, le remplacement du médicament par une molécule similaire mais plus sélective, éventuellement l'adjonction d'un traitement correcteur, peuvent réduire leur incidence (15).

1. Effets indésirables liés à l'effet principal du médicament

Ces effets sont liés à l'effet principal qui est à l'origine de l'utilisation thérapeutique du produit.

Par exemple :

- Sécheresse de la bouche et mydriase avec les antispasmodiques atropiniques (qui agissent sur tous les récepteurs muscariniques),
- Atteinte de la muqueuse gastrique par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (inhibiteurs de la prostaglandine synthétase, nécessaire à la synthèse du mucus gastrique) (15).

2. Effets latéraux ou « side-effects »

Ils sont liés à une propriété pharmacologique traduisant l'activité du médicament au niveau de sites autres que ceux que l'on souhaite atteindre dans une indication thérapeutique donnée. Ces effets sont donc difficilement dissociables des effets thérapeutiques, par exemple :

- effets indésirables de type atropinique avec les antidépresseurs imipraminiques,
- dépression respiratoire des morphinomimétiques (15).

3. Surdosage relatif

C'est une exagération de l'effet thérapeutique recherché, survenant à une dose thérapeutique usuelle, par exemple :

- abaissement excessif du taux de prothrombine lors d'un traitement par les anti-vitamines K, avec le risque hémorragique qu'un tel abaissement comporte (10).

Tous ces effets indésirables, en relation avec une propriété pharmacologique principale ou accessoire du médicament, frappent de façon inégale les sujets qui sont soumis à un traitement donné. Ils peuvent relever d'un mécanisme pharmacodynamique (sensibilité accrue des organes cibles à l'action du médicament, par exemple) ou pharmacocinétique (concentration anormalement élevée au niveau du site d'action, en rapport avec une modification de pharmacocinétique liée à l'âge ou à certaines conditions pathologiques) (11).

C. EFFETS INDESIRABLES INDEPENDANTS DES PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Ils sont habituellement imprévisibles et justifient une surveillance spécifique après la commercialisation : la pharmacovigilance.

Ils ne sont pas la conséquence d'un effet pharmacodynamique et ne se développent que chez un tout petit nombre de sujets. Il s'agit de réaction d'hypersensibilité, d'idiosyncrasie et des réactions d'expression différée (11).

1. Réactions d'hypersensibilité

Pratiquement tous les médicaments peuvent être en cause. On peut distinguer les réactions immuno-allergiques, les réactions pseudo-allergiques et les réactions auto-immunes.

- Les réactions immuno-allergiques :

Elles se caractérisent par l'absolue nécessité d'un contact sensibilisant préalable de l'organisme. Lors de tout contact ultérieur, la réaction pourra être déclenchée (mais pas obligatoirement) par une dose éventuellement très faible. Ces réactions sont sans aucun rapport avec les propriétés pharmacologiques de la molécule.

Les manifestations cliniques sont extrêmement polymorphes et peuvent être regroupées dans la classification classique de Gell et Coombs (14).

Classification de Gell et Coombs	
Type I	<p>Hypersensibilité immédiate : - Choc anaphylactique, - Oedème de Quincke - Urticaire</p> <p>Exemples : Pénicilline, anesthésiques locaux, vaccins, Sulfamides</p>
Type II	<p>Accident cytotoxique : - Anémie hémolytique, - Thrombopénie - Agranulocytose</p> <p>Exemples : Pénicilline, noramidopyrine, quinidine, héparine</p>
Type III	<p>Complexes immuns : - Maladie sérique - Vascularite - Néphrite, myocardite</p> <p>Exemples : Pénicilline, aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens</p>
Type IV	<p>Hypersensibilité retardée : - Dermite de contact - Photoallergie</p> <p>Exemples : Carbamazépine</p>

Les mécanismes immuns sont très complexes car un même médicament peut mettre en jeu plusieurs types de sensibilisation telle la pénicilline. Celle-ci serait le médicament le plus souvent responsable d'allergies médicamenteuses.

Le rôle de l'atopie dans la survenue de ces manifestations immuno-allergiques est très controversé. Elle ne semble pas constituer un facteur prédisposant, cependant les patients atopiques auraient des réactions plus sévères (14).

• Les réactions pseudo-allergiques (réactions anaphylactoïdes) :

Elles sont très difficiles à différencier des réactions immuno-allergiques. Cependant le stimulus déclenchant n'est plus d'origine immunologique (réaction antigène-anticorps, par exemple). Les principaux exemples en sont les phénomènes d'histamino-libération non spécifiques, induits par les morphinomimétiques. Les réactions non spécifiques du

complément liées aux produits de contrastes radiologiques ou certains accidents d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, et en particulier l'aspirine.

- Les réactions auto-immunes :

Il s'agit de médicaments induisant la formation d'auto-anticorps, comme l'hydralazine responsable de lupus induit. Ces manifestations auto-immunes seraient plus fréquentes chez les porteurs de certains antigènes d'histocompatibilité (HLA DR 4) (11).

2. Les réactions idiosyncrasiques :

On regroupe sous ce terme des réactions difficilement classables. La tendance actuelle est de se limiter aux seuls accidents faisant intervenir une particularité pharmacogénétique de l'individu. C'est à dire une susceptibilité particulière d'un sujet vis à vis d'un médicament, liée à une particularité acquise ou constitutionnelle (11).

3. Les réactions d'expression différée :

Il peut s'agir d'une toxicité cumulative ou d'une accumulation insidieuse (néphrotoxicité de la phénacétine, pleuropneumopathie de la Cordarone®, toxicité cardiaque des anthracyclines, neuropathie périphérique des alcaloïdes de pervenche, cisplatine, métronidazole, isoniazide) ou de réactions (mutagenèse, ontogenèse) survenant ou s'exprimant parfois très longtemps après l'exposition au médicament (survenue d'adénocarcinomes vaginaux chez les fillettes exposées in utero au diéthylstilbestrol, leucémie aiguë induite par les antimétabolites) (11).

D. LES FACTEURS FAVORISANT LES EFFETS INDESIRABLES

L'effet indésirable est toujours le résultat d'une interaction complexe entre un médicament et un malade. Chacun d'entre eux apporte ses propres facteurs favorisant (11).

1. Facteurs liés aux médicaments

a) Le comportement pharmacocinétique du médicament :

Il découle des caractéristiques physico-chimiques de la molécule et peut permettre de prévoir le risque d'accroissement des taux plasmatiques du médicament, donc du risque de majoration des effets au niveau des sites d'action, et par-là, la survenue d'effets indésirables (11).

b) La formulation galénique :

Elle a son importance, car elle peut être responsable d'effets indésirables par différents éléments.

- La biodisponibilité du principe actif :

Elle varie selon les formes galéniques (forme à libération prolongée ou forme retard).

- Les excipients :

Ils peuvent avoir leur toxicité propre mais il faut surtout penser au pouvoir allergisant d'un certain nombre d'additifs (colorants, aromatisants etc.) (15).

c) La conservation :

La conservation défectueuse du médicament peut entraîner une transformation du médicament en dérivés toxiques (exemple : les tétracyclines s'altèrent à la chaleur et à l'humidité donnant des produits néphrotoxiques. Ce problème ne survient que très rarement actuellement) (11).

d) Les modalités d'administration :

- Voies d'administration :

La voie intraveineuse est celle qui présente le risque le plus élevé de surdosage relatif, en raison des taux circulants élevés pouvant être atteints et ce, d'autant plus que la vitesse d'injection est rapide

Les voies sous-cutanée ou intramusculaire ne sont pas dénuées de risques : hématome, atrophie locale au point d'injection.

- Moment de la prise

Il a son importance dans les médicaments par voie orale, notamment par rapport au repas, tant pour les effets pharmacologiques que pour les effets indésirables ; mais aussi en fonction du rythme nyctéméral, par exemple, pour l'administration des glucocorticoïdes afin de limiter l'atrophie des glandes surrénales (15).

2. Facteurs liés à l'individu

a) Facteurs physiologiques

- L'âge

La fréquence et la gravité des accidents iatrogènes augmentent avec l'âge. Ils sont en moyenne 2 fois plus fréquents après 65 ans, mais aussi plus graves (20% des effets indésirables conduisant à l'hospitalisation). Dix à 20% des hospitalisations des personnes âgées sont dues à des effets indésirables médicamenteux (16).

Cette hausse de la gravité est en partie liée à la fragilité du terrain, mais aussi au retard de diagnostic lié à l'expression atypique de ces pathologies iatrogènes.

Ces accidents iatrogènes sont dus à la fois aux modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques que l'on observe chez le patient âgé, mais aussi, aux pathologies associées, fréquentes chez ces malades et à la polythérapie qui en découle.

La multiplicité des traitements est bien connue comme facteur d'effets indésirables, notamment par interactions médicamenteuses, d'autant qu'il s'y ajoute souvent une automédication (17).

- Le sexe :

La fréquence de survenue et la gravité des effets indésirables seraient plus élevées chez les femmes. Cependant toutes les études ne retrouvent pas cette sensibilité accrue du sexe féminin. Il serait nécessaire de faire une stratification selon l'âge, la proportion de femmes âgées étant plus importante que celles des hommes, et surtout selon le nombre de maladies et de médicament avant de retenir ce critère. Le rapport de la Food and Drug Administration pour 1985 précise que les pourcentages d'hospitalisation et de décès liés aux accidents iatrogènes sont comparables dans les deux sexes (14).

- b) Les facteurs génétiques*

Les caractéristiques génétiques des individus peuvent être à l'origine de certains effets indésirables.

Ces caractéristiques peuvent être divisées en 2 groupes, selon qu'elles sont en relation avec une modification des caractéristiques pharmacocinétiques du médicament ou avec une altération de la réactivité tissulaire.

- Facteurs génétiques d'ordre pharmacocinétique :

Leur incidence est particulièrement nette en ce qui concerne les réactions de biotransformation de certains médicaments.

Exemples:

Il existe pour les réactions d'acétylation une répartition bimodale de la population, permettant de la diviser en acétyleurs lents et acétyleurs rapides. La proportion est très variable selon les ethnies (60% d'acétyleurs lents chez les Européens contre 5 à 20% chez les Japonais ou les Esquimaux). Parmi les médicaments concernés, l'isoniazide (INH) a été particulièrement étudié ; la demi-vie, de 45 à 80 minutes chez les acétyleurs rapides, peut atteindre 140 à 200 minutes chez les acétyleurs lents. L'adaptation posologique, basée sur la détermination de l'indice d'acétylation, a considérablement amélioré la tolérance de l'INH.

- Facteurs génétiques d'ordre pharmacodynamique

Ils peuvent provoquer une réponse exagérée ou une réponse totalement différente.

Exemple :

Le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) est l'origine d'anémie hémolytique. Chez les sujets ayant ce déficit, l'acide nalidixique, la nitrofurantoïne, la quinidine, provoquent cet accident, avec une fréquence plus élevée chez certaines ethnies (Africains en particulier) (15).

c) Les antécédents d'accidents iatrogènes

L'existence d'un antécédent d'accident iatrogène pour un médicament donné accroît le risque d'accident iatrogène lors d'un nouveau contact avec ce médicament, mais augmente également le risque d'accident avec un autre médicament (le risque passe de 7% en l'absence d'antécédent à 15 à 25 % s'il existe un antécédent d'accident iatrogène) (14).

d) Les facteurs pathologiques

Certains états pathologiques jouent un rôle prépondérant dans la survenue des effets indésirables par le biais des modifications pharmacocinétiques qu'ils provoquent, plus particulièrement sur les fonctions d'élimination. La conséquence la plus commune est l'accroissement des concentrations du principe actif au niveau des récepteurs, donc un surdosage relatif.

- Défaillance cardiaque

Lors de la défaillance cardiaque, la chute du débit cardiaque s'accompagne d'une re-répartition de l'irrigation qui privilégie les "organes nobles" : cœur et cerveau aux dépens, entre autres, des organes d'éliminations tels que le foie et le rein. Il en résulte :

- un accroissement de la distribution des médicaments vers les organes dont l'irrigation est préservée et donc, une augmentation des effets indésirables cardiaques et centraux des médicaments,

- une diminution des fonctions d'épuration rénale et hépatique avec une augmentation des effets néfastes des substances actives excrétées par le rein (aminosides); une augmentation de la biodisponibilité et donc des effets des médicaments soumis à un important premier passage hépatique (propranolol).

- Atteintes hépatiques

Elles sont fréquentes. Une cholestase est un facteur favorisant des effets indésirables des médicaments à excrétion biliaire.

En ce qui concerne l'insuffisance hépatocellulaire, les conclusions sont moins tranchées. Si elle est modérée, les réactions de biotransformation sont peu perturbées, l'atteinte cellulaire proprement dite étant compensée fréquemment par une induction enzymatique. Ce n'est que lorsque l'insuffisance hépatocellulaire est sévère qu'un ralentissement net des processus de biotransformation se manifeste, entraînant une accumulation des médicaments biotransformés. Cela impose alors la prudence dans les prescriptions ou la contre indication de celles ci. Dans tous les cas d'atteinte hépatocellulaire, la prescription de molécules transformées doit inciter à une surveillance du traitement.

- Atteintes rénales

Il faut toujours penser à l'éventualité d'une insuffisance rénale. Avant de prescrire un médicament dont l'élimination se fait par voie rénale, surtout chez les patients à risque (personnes âgées, diabétique, hypertendu), il faut évaluer la valeur fonctionnelle rénale par un dosage de la créatinine sanguine et le calcul de la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft-Gault (12) et en suivre l'évolution sous traitement afin d'ajuster la posologie si besoin.

Il faut contrôler l'équilibre acido-basique, sa modification perturbe l'élimination des substances acides ou basiques.

L'association de plusieurs de ces atteintes, fréquente chez les patients âgés, augmente d'autant les risques d'effets indésirables (15).

e) L'observance

L'observance est très irrégulière chez les patients âgés, souvent inversement proportionnelle au nombre de médicaments et à l'ancienneté de la prescription.

La compréhension de l'ordonnance : posologie, heure des prises, durée du traitement est importante pour l'observance. D'où la nécessité d'une bonne lisibilité et d'une explication claire de la prescription.

L'isolement, les troubles de la mémoire, de la vue, de l'audition, peuvent entraîner des défauts d'observance ainsi que des erreurs de prises médicamenteuses (17).

3. Facteurs extérieurs

a) Les habitudes de vie et l'environnement

Certains effets indésirables peuvent être plus ou moins bien ressentis et avoir des conséquences plus ou moins sévères selon le mode de vie des patients. La somnolence due à l'utilisation de certains psychotropes risque d'avoir des conséquences graves chez les conducteurs d'automobiles ou de machines. L'hypotension orthostatique, fréquente chez les patients âgés prenant des psychotropes ou des anti-hypertenseurs, augmente les risques de chute lors du passage à la position debout et ainsi, les risques de fracture.

L'état nutritionnel intervient aussi. La dénutrition agit en augmentant la concentration en formes libres des médicaments liés aux protéines.

La carence en vitamine K augmente l'effet des anticoagulants coumariniques.

La consommation d'alcool ou de tabac, outre les pathologies qu'elle peut provoquer, a également un retentissement sur le métabolisme de certains médicaments : inhibition ou induction des réactions enzymatiques microsomiales (15).

b) Médicaments associés

L'incidence des effets indésirables augmente exponentiellement avec le nombre de médicaments administrés.

Ce nombre augmente souvent avec l'âge du fait de pathologies multiples et de prescripteurs multiples. En effet, le médecin généraliste n'est pas toujours informé du traitement prescrit par le ou les spécialistes vus par le patient de sa propre initiative, et, souvent, le spécialiste ignore les médicaments déjà prescrits au patient (11).

E. METHODE D'IMPUTABILITE DES EFFETS INDESIRABLES DES MEDICAMENTS

En pharmacovigilance, établir l'imputabilité d'un médicament dans la survenue d'un effet indésirable, c'est évaluer le degré de responsabilité d'un médicament dans le déterminisme d'un événement nocif. Il est nécessaire de rechercher cette imputabilité par une méthode garantissant une bonne fiabilité et une bonne reproductibilité dans l'estimation d'un cas.

Nous avons utilisé dans ce travail la méthode française d'imputabilité de Dangoumau J. et coll. (18), actualisée par Begaud B. et coll.(19).

Elle se définit en fonction de deux critères :

- l'imputabilité intrinsèque
- la cotation bibliographique

1. Imputabilité intrinsèque :

Elle concerne exclusivement la possibilité d'une relation de cause à effet, non obligatoirement exclusive, entre chaque médicament pris par un malade donné et la survenue d'un événement clinique ou paraclinique déterminé. Elle doit être établie pour chaque médicament pris par le malade avant la survenue de l'événement et n'est pas influencée par le degré d'imputabilité des médicaments associés. Elle repose sur 7 critères répartis en deux groupes : critères chronologiques et sémiologiques. Les données ressortant de l'analyse du cas sont appréciées à la lumière des connaissances générales concernant l'événement (évolution habituelle, différentes causes possibles) et le (ou les) médicaments(s). Mais il est très

important de considérer que les connaissances concernant le couple, événement-médicament, ne doivent être prises en compte que dans la mesure où elles sont validées, précises et surtout suffisamment spécifiques (modalités évolutives, degré et facteurs de risques, sémiologie clinique, examens complémentaires etc) d'une étiologie médicamenteuse donnée pour pouvoir aider à l'imputation.

a) Les critères chronologiques

Les critères chronologiques concernent l'administration, l'arrêt et la réadministration du médicament.

• Administration du médicament

Le délai entre l'administration du médicament et la survenue de l'effet inattendu ou toxique présumé peut être :

— *très suggestif* : par exemple, un choc anaphylactique survenant immédiatement après une injection parentérale ou 15 à 20 minutes après une prise orale ; mais aussi malformation foetale pour laquelle l'administration du médicament suspect chez la mère coïncide avec une période précise et limitée de formation de l'organe atteint,

— *incompatible* : par exemple,

- un cancer ou une cirrhose hépatiques détectés quelques jours après la prise du médicament,

- un médicament manifestement pris après la survenue de l'événement,

- l'aggravation d'une maladie préexistante (ou une amélioration imprévue puisque cette méthode concerne les effets inattendus, donc éventuellement bénéfiques),

— *compatible* : autres cas.

• Arrêt du médicament

L'évolution de l'effet inattendu ou toxique présumé après l'arrêt du médicament peut être :

— *suggestive* : régression de l'événement coïncidant bien avec cet arrêt,

— *non concluante* : régression paraissant au contraire plutôt spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles (par exemple : corticoïde appliqué sur un eczéma), ou évolution inconnue, ou recul insuffisant ou lésions de type irréversible (par exemple : insuffisance rénale par néphropathie interstitielle chronique), ou enfin, médicament non arrêté.

La survenue d'un décès est généralement, en dehors de la mort subite inexpliquée, considérée comme une modalité évolutive de l'événement initial. Elle peut éventuellement gêner l'imputation de celui-ci, si elle est précoce, en empêchant de constater sa régression,

— *non suggestive*, allant à l'encontre du rôle du médicament : absence de régression de troubles de type réversible (mais aussi régression complète des troubles sans que le médicament ne soit arrêté).

• Réadministration du médicament

La séquence des événements après réadministration ou reprise (généralement fortuite) du médicament permet d'envisager la réadministration selon trois possibilités :

— R (+) : *positive* : l'événement récidive quand le médicament est réadministré (ou bien une lésion irréversible mais initialement partielle s'aggrave),

— R (-) : *négative* : l'événement ne récidive pas lorsque le médicament est réadministré,

—R(0) : *non faite* ou absence de réadministration évaluable.

Ce critère apparaît très rarement.

Après évaluation de ces critères chronologiques, il est possible d'établir un *score chronologique* (à l'aide du tableau 1), constituant ainsi une imputabilité chronologique intermédiaire (C) avec quatre résultats possibles :

- C₃ chronologie vraisemblable,
- C₂ chronologie plausible,
- C₁ chronologie douteuse,
- C₀ chronologie incompatible.

Tableau 1: Score chronologiques

Administration du médicament :	Délai d'appartition de l'événement								
	très suggestif			compatible			incompatible		
Réadministration du médicament	R ₊	R ₀	R ₋	R ₊	R ₀	R ₋	R ₊	R ₀	R ₋
Arrêt et évolution suggestive	C ₃	C ₃	C ₁	C ₃	C ₃	C ₁	C ₀	C ₀	C ₀
Arrêt et évolution non concluante	C ₃	C ₂	C ₁	C ₃	C ₁	C ₁	C ₀	C ₀	C ₀
Arrêt et évolution non suggestive	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₀	C ₀	C ₀

b) Les critères sémiologiques

Les critères « sémiologiques » concernent la sémiologie proprement dite, les facteurs favorisant éventuels, une autre explication non médicamenteuse possible et les examens complémentaires spécifiques.

• Sémiologie proprement dite

Deux possibilités :

— *évocatrice* : (clinique et paraclinique) du rôle du médicament,

— *autres éventualités sémiologiques*.

- Facteurs favorisants

Un facteur *très* favorisants et bien validé (qu'il s'agisse d'une maladie ou d'un état physiologique sous-jacent ou d'une interaction médicamenteuse très significative) peut augmenter l'imputabilité du médicament dont l'activité ou la toxicité est fortement majorée (il faut remarquer que c'est le seul cas où le médicament associé peut influencer l'imputabilité).

- Autre explication (non médicamenteuse)

Deux choix :

— *absente* : après bilan approprié,

— *possible* : non recherchée possible ou présente.

- Examen complémentaire spécifique fiable

En faveur du rôle causal du médicament dans la survenue de cet événement.

Trois possibilités :

— L(+) : *positif*,

— L(-) : *négatif* (ceci impose que le test soit sensible),

— L(0) : *non disponible* test non effectué ou n'existant pas pour ce couple médicament-effet indésirable considéré (ou encore test négatif mais insuffisamment sensible).

Ces critères conduisent à l'élaboration d'un *score sémiologique*, à l'aide du tableau 2, avec 3 résultats possibles :

- S3 sémiologie vraisemblable,

- S2 sémiologie plausible,

- S1 sémiologie douteuse.

Tableau 2: Score sémiologique

Sémiologie	Evocatrice			Autres eventualités sémiologiques		
Autres explication non médicamenteuse :	Examen complémentaire spécifique fiable					
	L+	L0	L-	L+	L0	L-
Absente (après bilan)	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Possible (non recherchée ou présente)	S3	S2	S1	S3	S1	S1

Les résultats des deux tables de décisions précédentes servent d'entrée à une troisième table finale qui donne l'imputabilité intrinsèque avec 5 scores possibles de I₀ à I₄ (tableau 3)

Tableau 3: Score d'imputabilité intrinsèque

Chronologie	Sémiologie		
	S ₁	S ₂	S ₃
C ₀	I ₀	I ₀	I ₀
C ₁	I ₁	I ₁	I ₂
C ₂	I ₁	I ₂	I ₃
C ₃	I ₃	I ₃	I ₄

I₀ : pathologie iatrogène paraissant exclue,

I₁ : Pathologie iatrogène douteuse,

I₂ : pathologie iatrogène plausible,

I₃ : pathologie iatrogène vraisemblable,

I₄ : pathologie iatrogène très vraisemblable.

2. Cotation bibliographique :

Elle correspond à l'imputabilité extrinsèque. Cette cotation est utile pour quantifier le degré de nouveauté de l'effet inattendu ou toxique au moment de sa constatation.

Elle se divise en quatre degrés :

-B₃ : effet notoire bien décrit,

-B₂ : effet non notoire, publié une ou deux fois avec une sémiologie relativement différente,

-B₁ : effet non décrit,

-B₀ : effet tout à fait nouveau et jamais publié.

III. ETAT DES LIEUX DES PATHOLOGIES IATROGENES OBSERVEES DANS LE SERVICE DES URGENCES DU CHRU DE LIMOGES DU 1^{er} au 31 JANVIER 2000 CHEZ LES PERSONNES DE 65 ANS ET PLUS.

A. OBJECTIFS :

Nos objectifs durant cette étude ont été :

- de faire l'état des lieux des admissions des patients âgés de 65 ans et plus aux urgences du CHRU de Limoges entre le 1^{er} et le 31 janvier 2000 ;
- de déterminer la proportion de patients souffrant de pathologie iatrogène dans cette population ;
- de déterminer la fréquence des pathologies iatrogènes en fonction de différents critères dont : l'âge, le sexe, les prises médicamenteuses ;
- de déterminer les types de pathologies iatrogènes observées et les médicaments les plus fréquemment en cause ;
- enfin, de discuter les possibilités de diminuer la fréquence de ces pathologies iatrogènes et par conséquent, la fréquence des hospitalisations qui en résultent.

B. PATIENTS ET METHODES

1. Présentation du service des urgences

L'enquête a eu lieu dans le service d'accueil des urgences du CHRU Dupuytren à Limoges.

Le service d'accueil des urgences se divise en :

- Un secteur médecine composé de :
 - 3 chambres de soins intensifs.
 - 1 chambre à 3 lits.
 - 4 chambres à 1 lit.

- 1 chambre dont l'équipement en matériel est plus succinct où sont admis les patients agités, en état d'ébriété. Cette chambre peut être mise à contribution en cas de manque de place.

• Un secteur chirurgical composé de :

- 5 chambres à 1 lit.

- 1 chambre de soins intensifs.

- 2 chambres réservées à la petite traumatologie équipées en brancards et chaises.

- 1 bloc opératoire pour les petites sutures et l'exploration des plaies.

• Une salle de consultation pour les patients venant pour des problèmes médicaux pouvant être traités en ambulatoire.

• Une antenne de radiologie et d'échographie à l'usage exclusif du service des urgences pendant les heures d'ouverture de la radiologies centrale.

Après 18 heures et jusqu'à 8 heures du matin, cette antenne assure les urgences des autres services ainsi que le week-end et les jours fériés.

2. Patients et méthodes

a) Répartition mensuelle des admissions

Le nombre de patients admis aux service des urgences du CHRU de Limoges a été recensé en fonction des mois de l'année entre le 1^{er} Juin 1999 et le 31 Mai 2000. Les données ont été recueillies auprès de l'administration du service des urgences.

b) Patients

L'enquête a consisté dans un premier temps à enregistrer les noms des patients âgées de 65 ans et plus, admis dans le service des urgences de CHRU Dupuytren de

Limoges entre le 1^{er} au 31 Janvier 2000, ainsi que leur orientation dans les différents services à partir des registres des admissions du services des urgences.

A partir de ces données, une liste de patients a été établie pour chaque service. Les dossiers ont été consultés dans les services concernés ou au département des dossiers médicaux (DDM), après avoir obtenu l'accord de chaque chef de service.

Un questionnaire a été établi sur le programme Epi-info 6.04 version française édition janvier 1999, pour recueillir les données du dossier de chaque patient. Ce questionnaire comprenait notamment l'état civil du patient, son adresse, sa situation sociale, le motif de l'hospitalisation, son traitement, son devenir et les médicaments suspects de pathologie iatrogène s'ils étaient mentionné dans ce dossier (Annexe1).

c) Analyse des données

Tous les fiches de patients ont été examinées. Nous avons exclu tous les dossiers incomplets (en particulier absence du traitement) et sélectionné les dossiers évoquant une pathologie iatrogène. L'imputabilité des médicaments a été établie en examinant la chronologie des faits, le délai d'apparition de la pathologie iatrogène, les signes cliniques et/ou biologiques et les données bibliographiques (20, 21). Nous avons classé ces pathologies iatrogènes en 5 catégories : pathologie iatrogène exclue (I₀), pathologie iatrogène douteuse (I₁), pathologie iatrogène plausible (I₂), pathologie iatrogène vraisemblable (I₃), pathologie iatrogène très vraisemblable (I₄). Nous n'avons conservé et analysé que les dossiers classés I₂, I₃ ou I₄.

Les résultats ont été obtenus à partir de programme spécifiques écrits sous logiciel Epi info 6.04 version française édition janvier 1999, et mis en forme avec les logiciels Microsoft® Excel version 7.0 et Word 6.0.

α Variables étudiées pour l'ensemble des dossiers :

Les variables auxquelles nous nous sommes intéressés pour l'ensemble des dossiers sont :

- le sexe,
- l'âge,
- le lieu d'habitation : rural, semi-rural ou urbain (à partir des codes postaux),
- la situation sociale : seul(e), en couple, en famille ou dans une institution (maison de retraite, foyer logement, long séjour),
- le motif d'hospitalisation,
- l'orientation du patient : hospitalisation, retour à domicile ou décès,
- pour les patients hospitalisés, la durée de l'hospitalisation,
- le devenir à la sortie de l'hôpital,
- le nombre de médicaments prescrits.

β Variables étudiées pour les dossiers de pathologies iatrogènes

Les variables étudiées pour ces dossiers sont les mêmes que pour l'ensemble des dossiers auxquelles nous avons ajouté :

- le type de médicaments prescrits,
- le type de manifestations iatrogènes et les médicaments responsables,
- les interactions médicamenteuses en utilisant le guide des interactions médicamenteuses et des contre indications,(22)
- le caractère évitable ou non évitables des pathologies iatrogènes.

C. RESULTATS

1. Répartition mensuelle des admissions

L'analyse des données recueillies a montré une répartition inégale des admissions des patients dans le service des urgences du CHRU de Limoges entre le 1^{er} Juin 1999 et le 31 Mai 2000 (figure 1).

Cette étude a montré un nombre plus important d'entrée durant le mois de Janvier 2000.

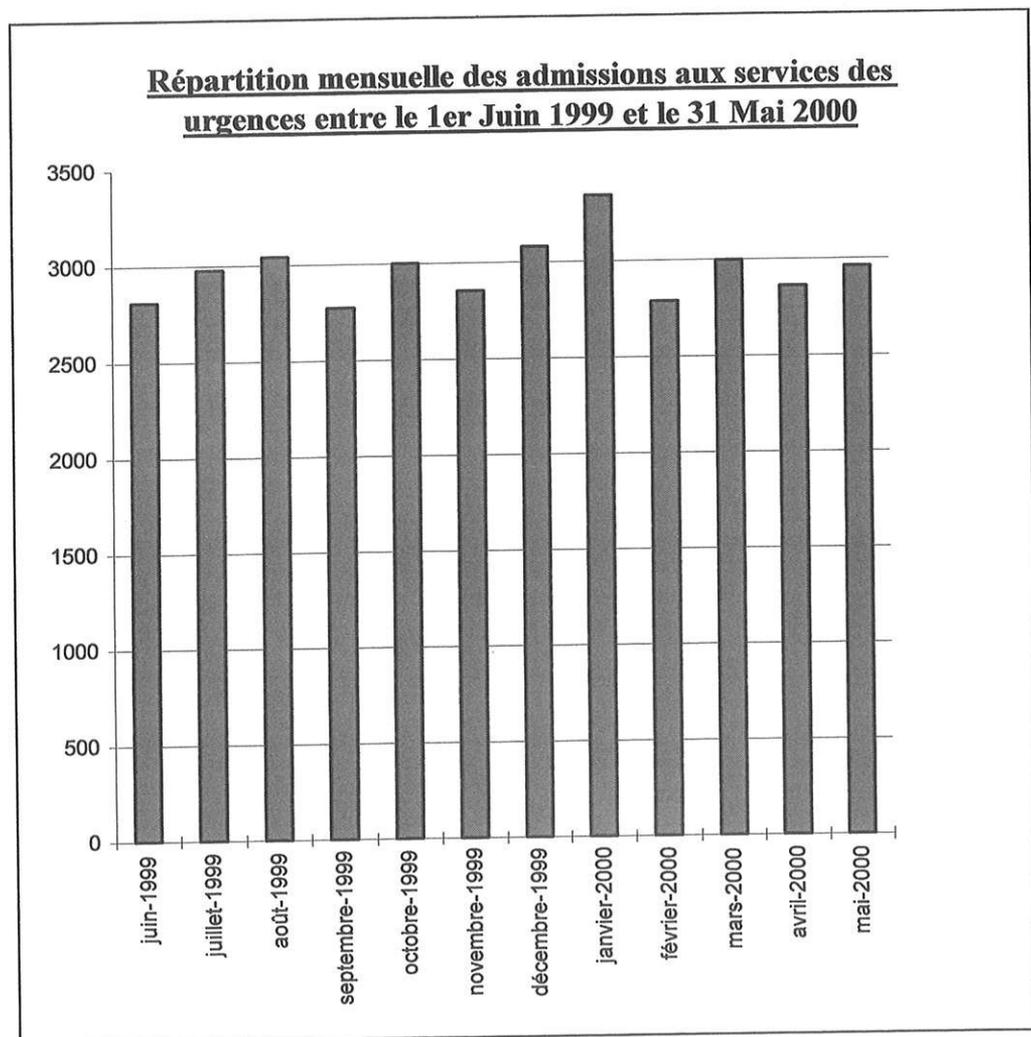


Figure 1

2. Patients

Entre le 1^{er} et le 31 Janvier 2000, 1123 personnes âgées de 65 ans et plus ont été admises dans le service des urgences du CHRU de Limoges.

Parmi ces 1123 dossiers:

- 203 ont été déclarés perdus de vue,
 - 145 incomplets,
 - 776 dossiers ont pu être étudiés.(soit 69% des patients âgés de 65 ans et admis).
- Parmi ces dossiers, 96 cas de pathologies iatrogènes (12,37%) ont été recensés.

3. Analyse de tous les dossiers

a) Sexe

Sur l'ensemble des dossiers examinés, soit 776 patients admis durant le mois de Janvier 2000, la répartition selon le sexe est de: 435 femmes et 341 hommes (figure 2).

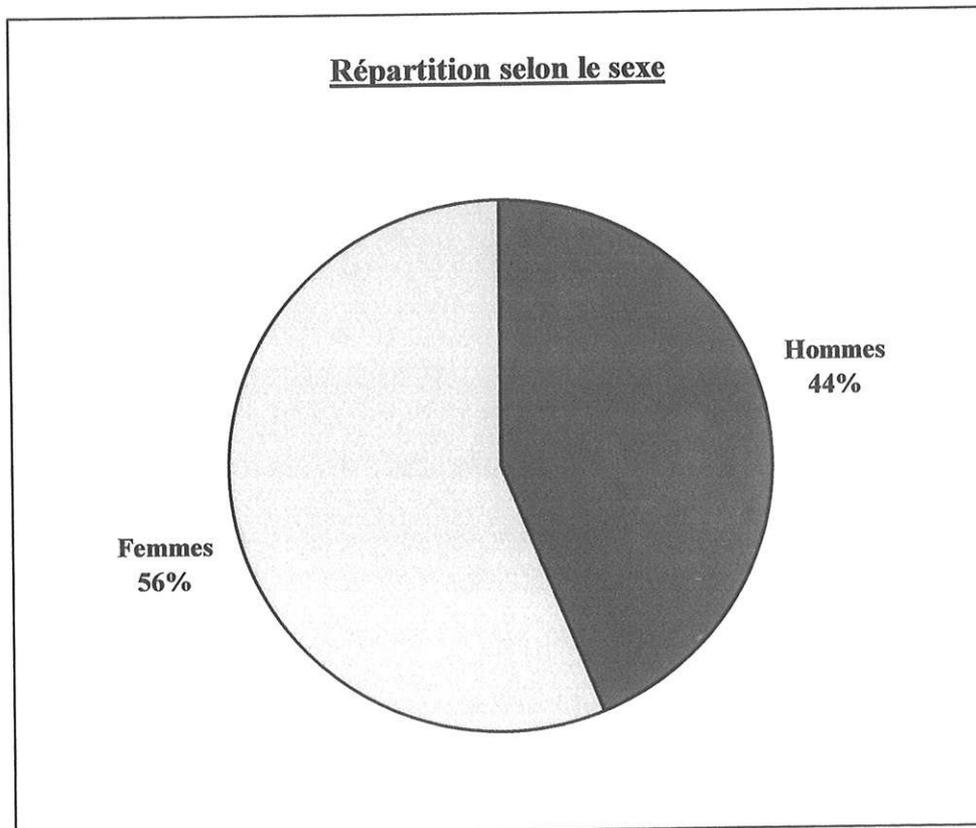


Figure 2

b) Age :

La limite inférieure d'inclusion dans l'enquête est de 65 ans. L'âge moyen est de 79.90 ± 8.278 ans avec des extrêmes de 65 et 103 ans. La proportion de patients âgés de plus de 75 ans est de :70,7 % (n= 549). La proportion de femmes de plus de 75 ans est de 77,24%.(figure 3).

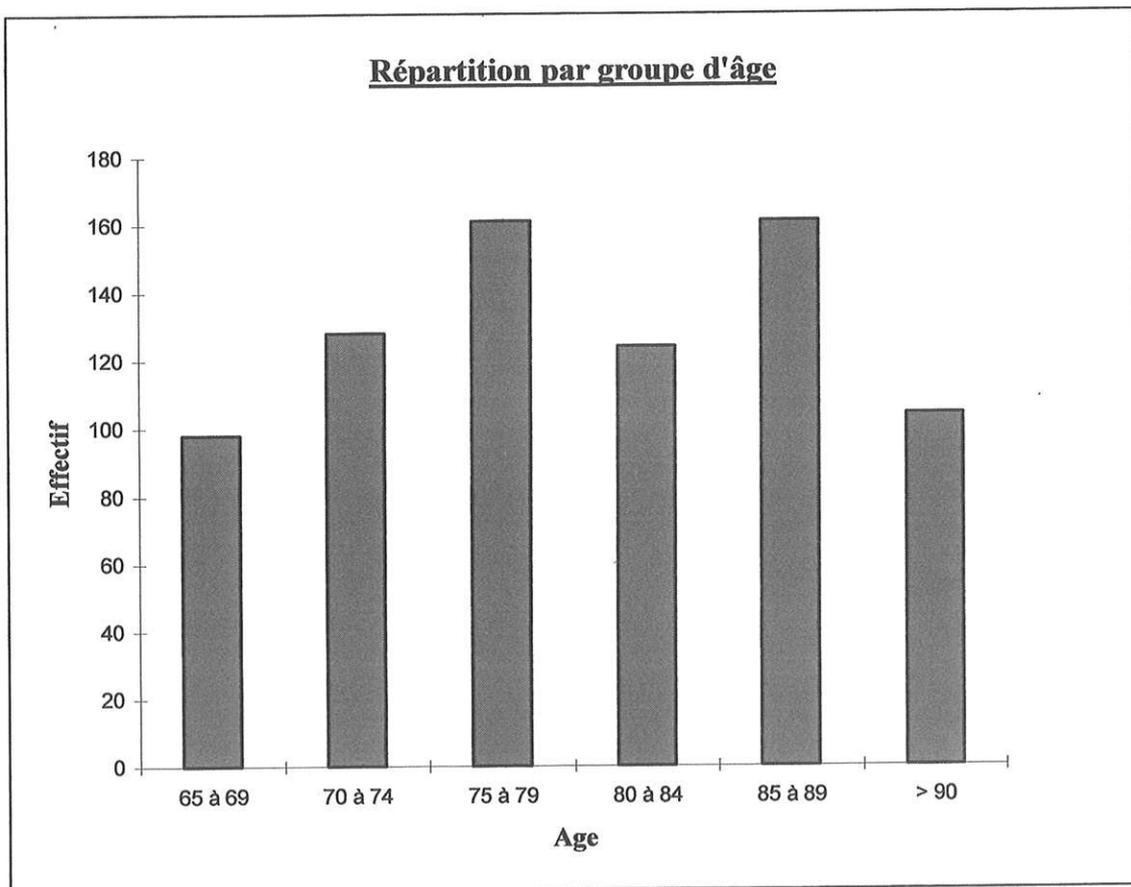


Figure 3

c) La zone d'habitation :

Une majorité des patients habitent en zone urbaine (49,5%). Le reste des patients habitent en zone rurale ou semi rurale en proportions relativement égales (figure 4).

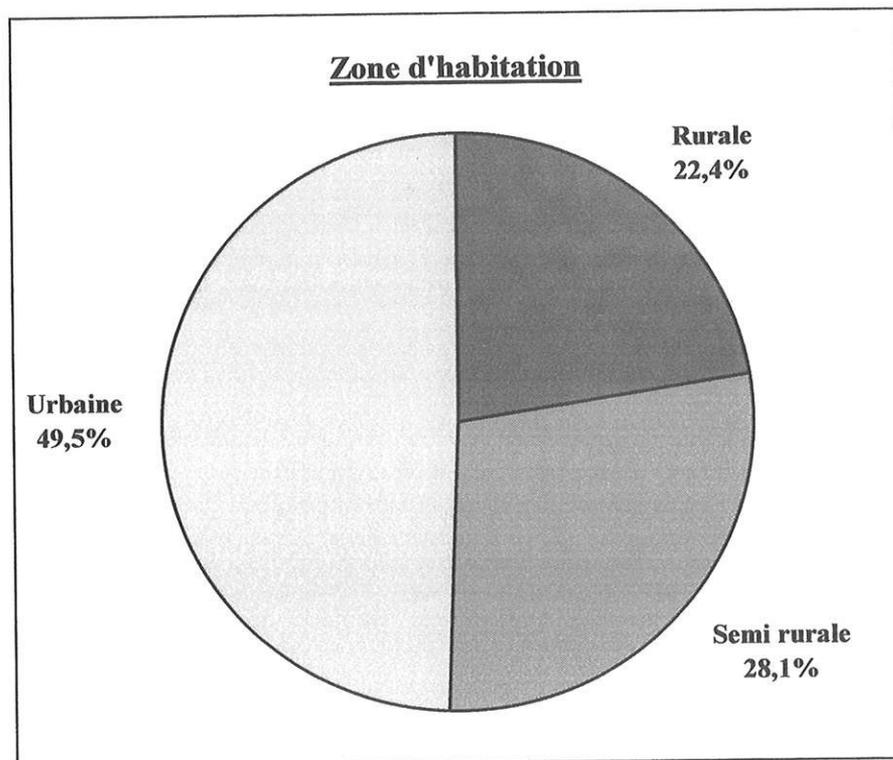


Figure 4

d) Situation sociale

La majorité des patients vivent en couple (40,56%), 27,06% vivent seules. Le reste des patients se répartit de façon à peu près équivalente entre institution et famille (figure 5).

Les personnes vivant seules sont 2 fois plus fréquemment des femmes (142 femmes contre 68 hommes ; sexe ratio = 2,08).

Les personnes vivant en famille sont plus fréquemment des femmes (75 femmes et 28 hommes ; sexe ratio = 2,68).

Les personnes vivant en institution sont plus fréquemment des femmes (97 femmes et 51 hommes ; sexe ratio = 1,90).

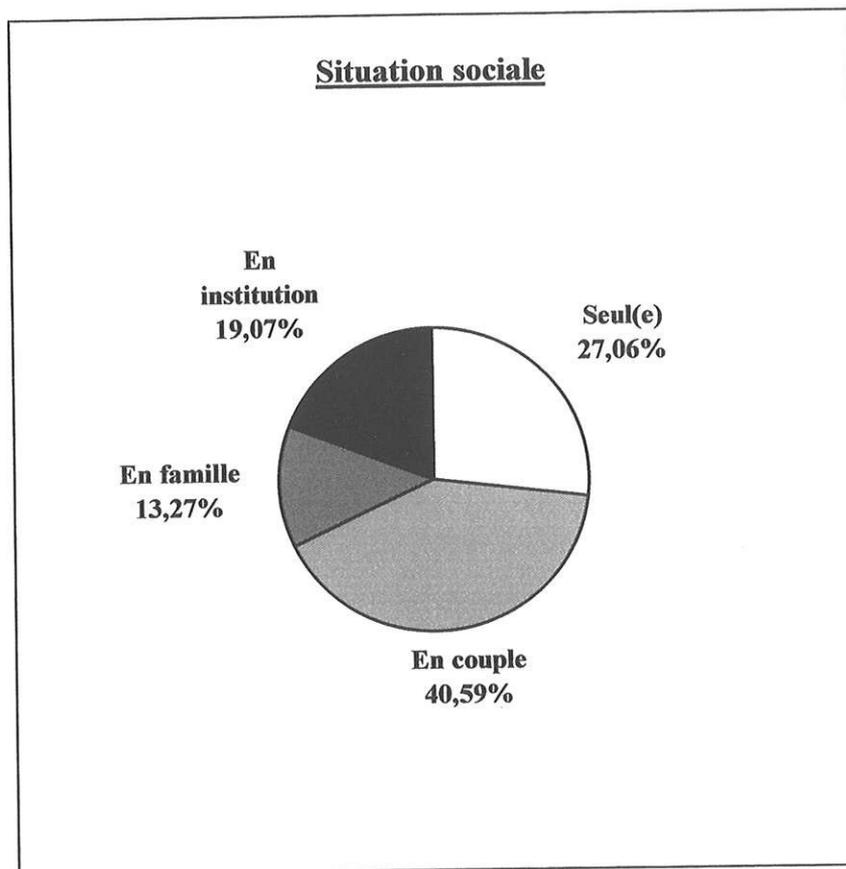


Figure 5

e) Motifs d'admission :

Nous avons trié les motifs d'admission des patients aux urgences en 11 catégories :

- Pneumologie.
- Malaise, chute.
- Neuropsychiatrie.

- Cardio-vasculaire.
- Gastro-entérologie.
- Orthopédie, traumatologie.
- Altération de l'état général (Aeg).
- Uro-néphrologie.
- Rhumatologie.
- Endocrinologie.
- Autres.

Les hospitalisations pour embolie pulmonaire ont été inclus dans la catégorie pneumologie.

La pneumologie, les malaises et chutes, la neuropsychiatrie, les motifs d'admissions cardio-vasculaires, la gastro-entérologie et l'orthopédie traumatologie constituent plus de 80 % des motifs d'admissions avec une répartition à peu près équivalente. Le reste des motifs d'admission représente moins de 20 % (figure 6).

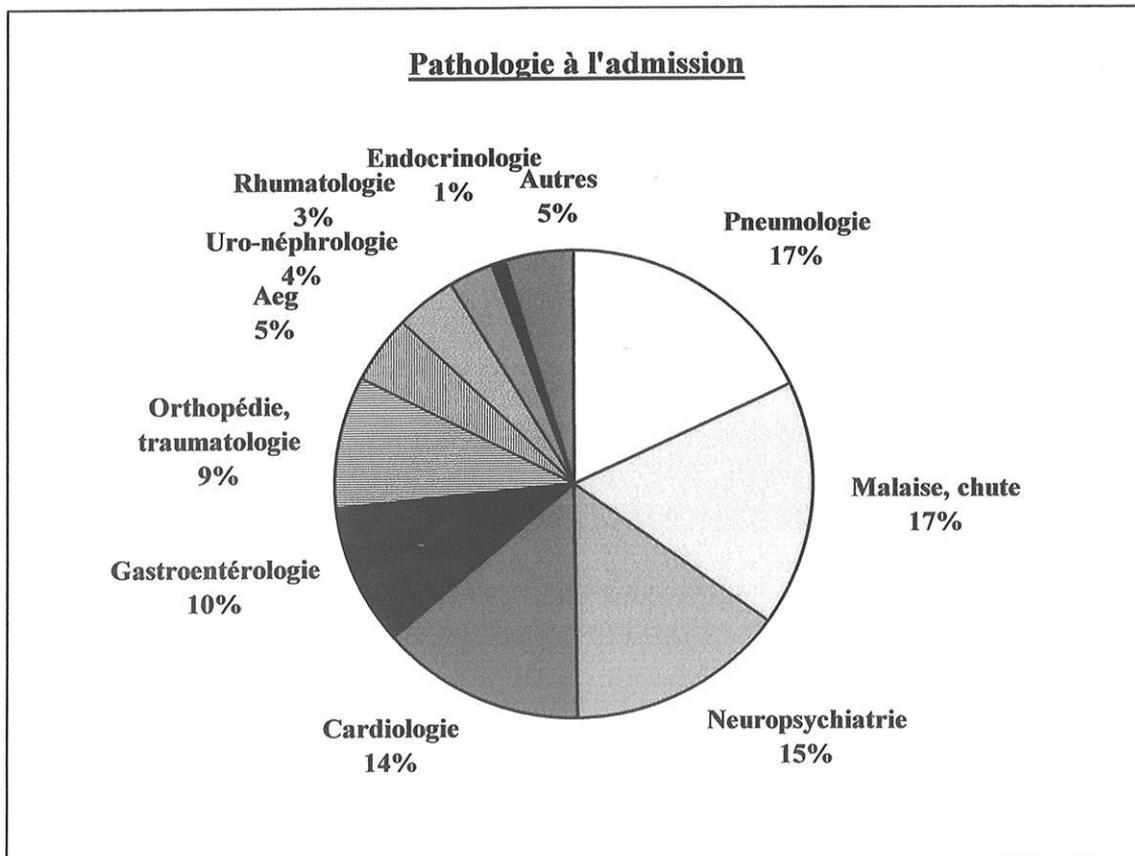


Figure 6

f) Orientation du patient :

- 15 sont décédés aux urgences.

- 92 patients (11,85 %) sont rentrés chez eux après traitement aux urgences
parmi eux :

- 21 avaient pour motifs d'hospitalisation malaise ou chute. Les patients venant pour chute sans perte de connaissance ne sont pas hospitalisés lorsque leur état le permet. La recherche de l'étiologie de ces phénomènes étant laissée à la charge du médecin traitant.
- 19 avaient des motifs d'hospitalisations traumatologiques ou orthopédique (figure 7).

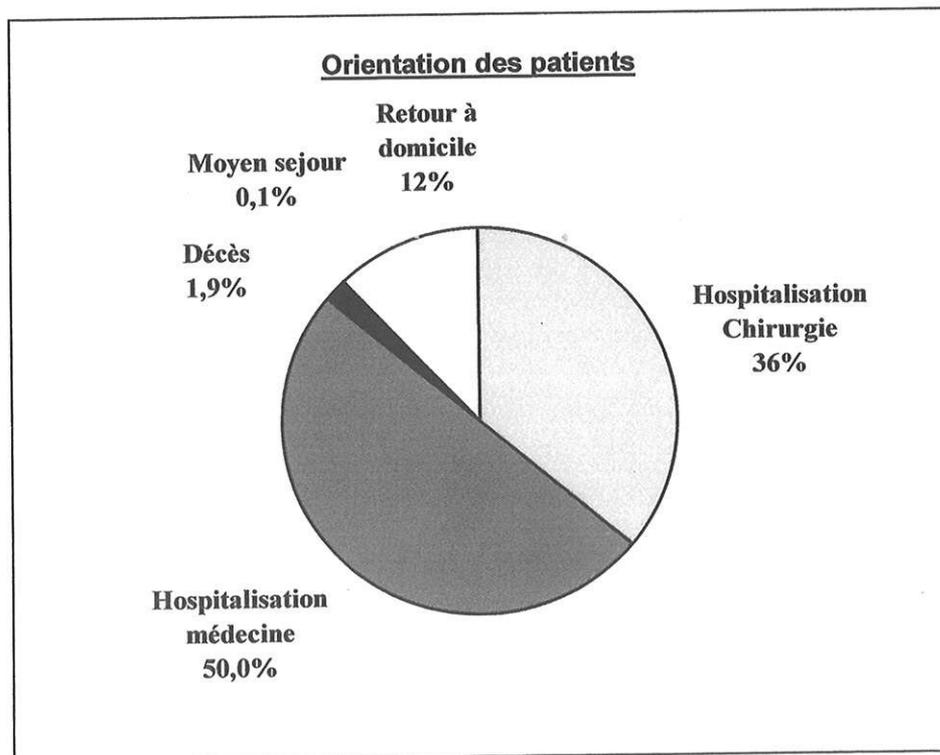


Figure 7

g) Durée d'hospitalisation :

La durée moyenne d'hospitalisation est de $9,890 \pm 8,268$ jours avec un minimum de 0 (les patients en traitement externe) et un maximum de 63 jours.

L'institutionnalisation des patients (maison de retraite ou long séjour) survient pour 1,95% seulement des patients.

Les décès au cours de l'hospitalisation représentent 9.30% (n=62) de la population étudiée.

h) Devenir des patients :

Après leur hospitalisation, le grande majorité des patients repartent à domicile (70,31 %).

L'institutionnalisation représente 1,95 % de la population étudiée.

Le reste est représenté par des transferts en moyen séjour (figure 8).

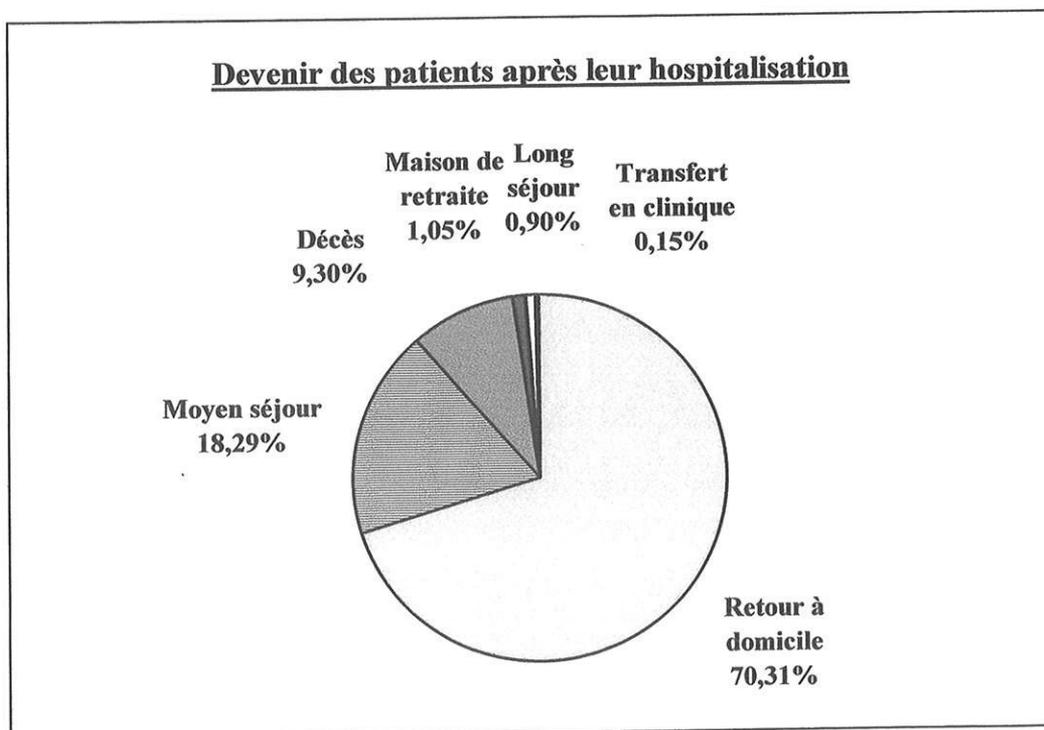


Figure 8

i) Nombre de médicaments

Le nombre de médicaments prescrits est en moyenne de $5,9730 \pm 3,020$ avec un minimum de 0 et un maximum de 18. Vingt huit patients (3,35 %) ne prennent aucun médicament, 128 (16,5 %) prennent entre 1 et 3, 309 (39,81%) prennent entre 4 et 6, et 313 (40,33 %) prennent plus de 6 médicaments (figure 9).

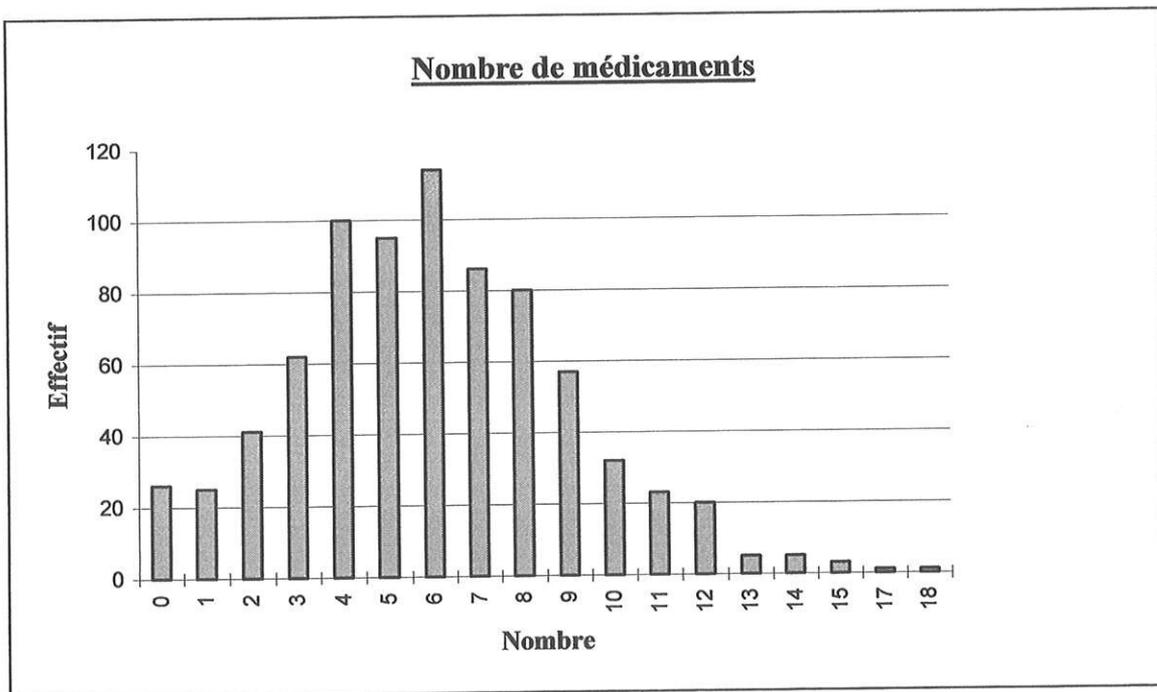


Figure 9

4. Analyse des dossiers de pathologies iatrogènes

a) Sexe

Sur l'ensemble des 96 dossiers de pathologie iatrogène, la proportion de femmes est supérieure à celles des hommes (64 femmes / 32 hommes sexe ratio 2) (Figure 10).

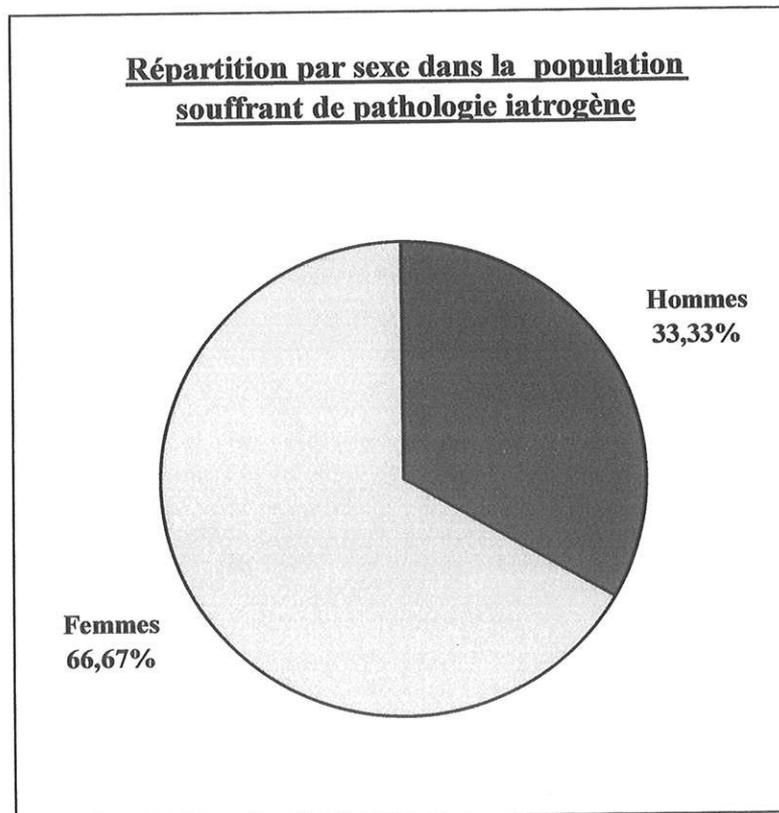


Figure 10

b) Age

L'âge moyen est de $79,65 \pm 7.794$ ans, avec des extrêmes à 65 et 102 ans. Soixante quatorze patients (77,55 %) ont plus de 75 ans dont, 52 femmes (70,27%). La proportion des femmes âgées de plus de 75 ans est de 80% (Figure 11).

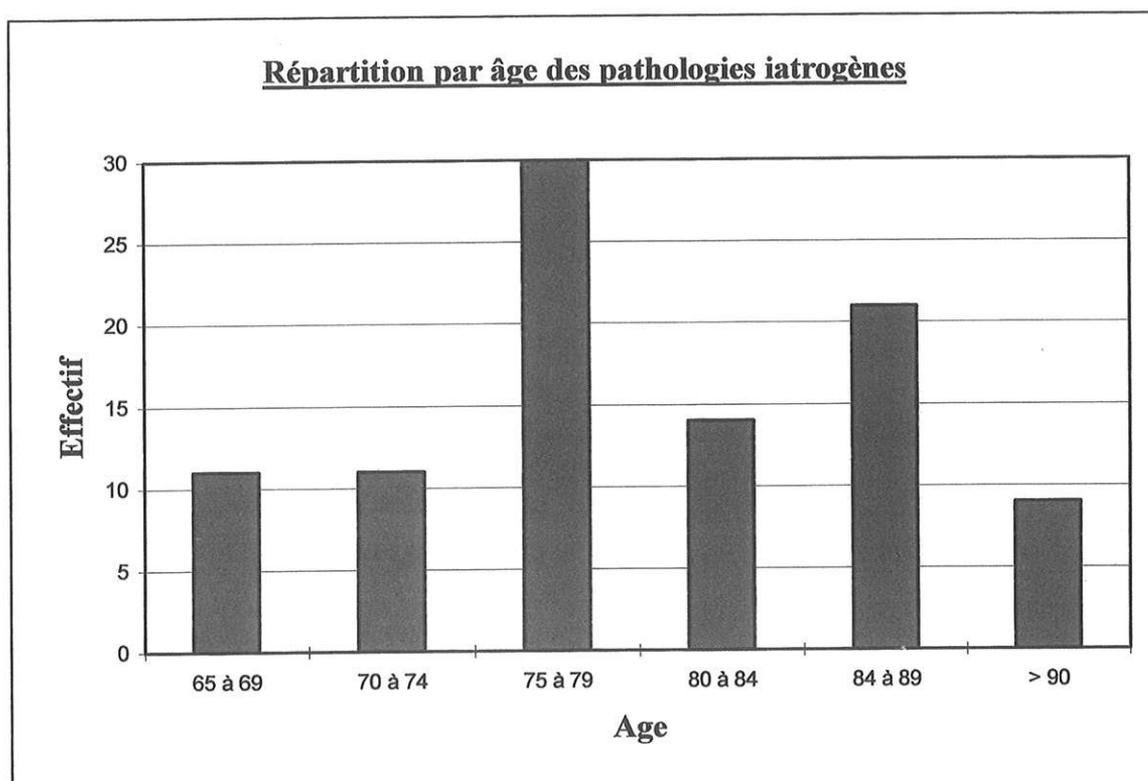


Figure 11

c) La zone d'habitation :

La majorité des patients habitent en zone urbaine (49,6%). Le reste se répartit à peu près équitablement entre zone rurale et zone semi-rurale (figure 12).

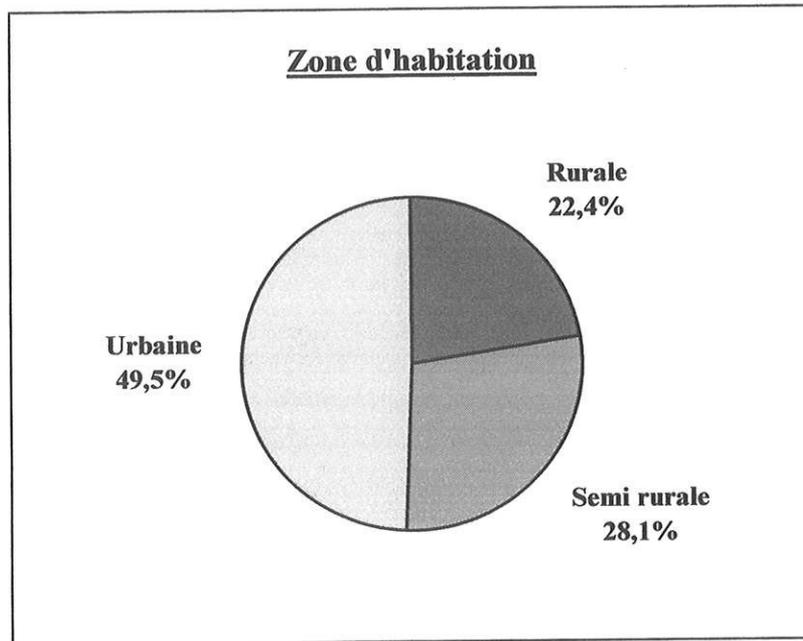


Figure 12

d) Situation sociale :

Les personnes vivant en couple sont majoritaires (35,4 %), suivies par les solitaires (figure 13).

Les femmes vivent beaucoup plus fréquemment que les hommes en famille (12 femmes et 2 hommes ; sexe ratio = 6) ; en institution (16 femmes et 4 hommes ; sexe ratio =4).

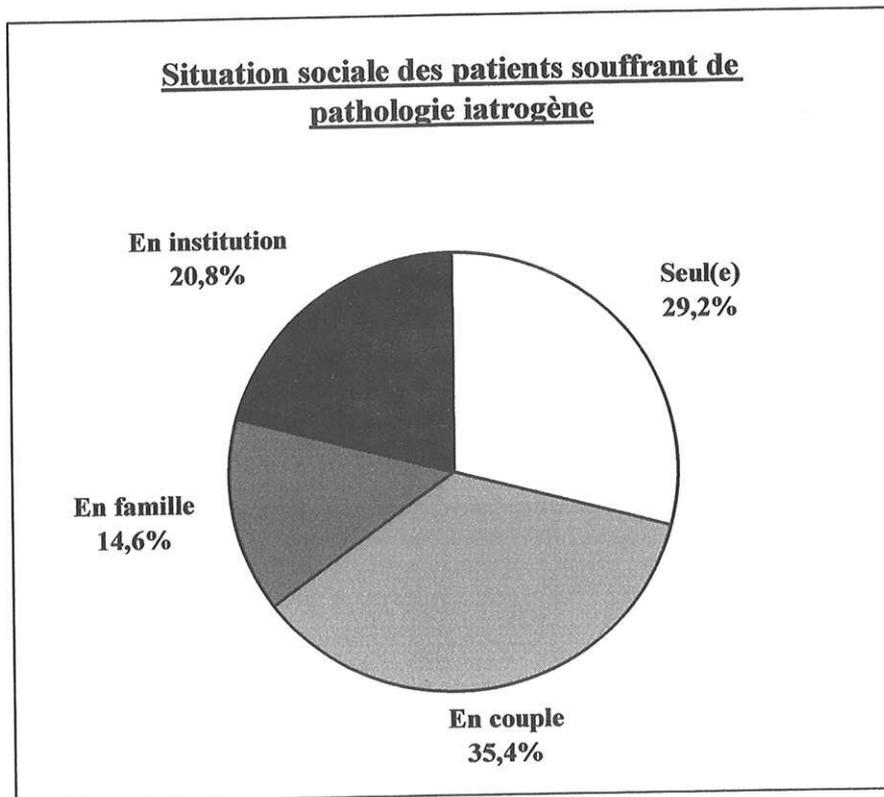


Figure 13

e) Motifs d'admission

Le tri s'est effectué selon les mêmes catégories que précédemment. Les catégories pneumologie et rhumatologie n'apparaissent pas car elles ne contiennent qu'1 cas (figure 14).

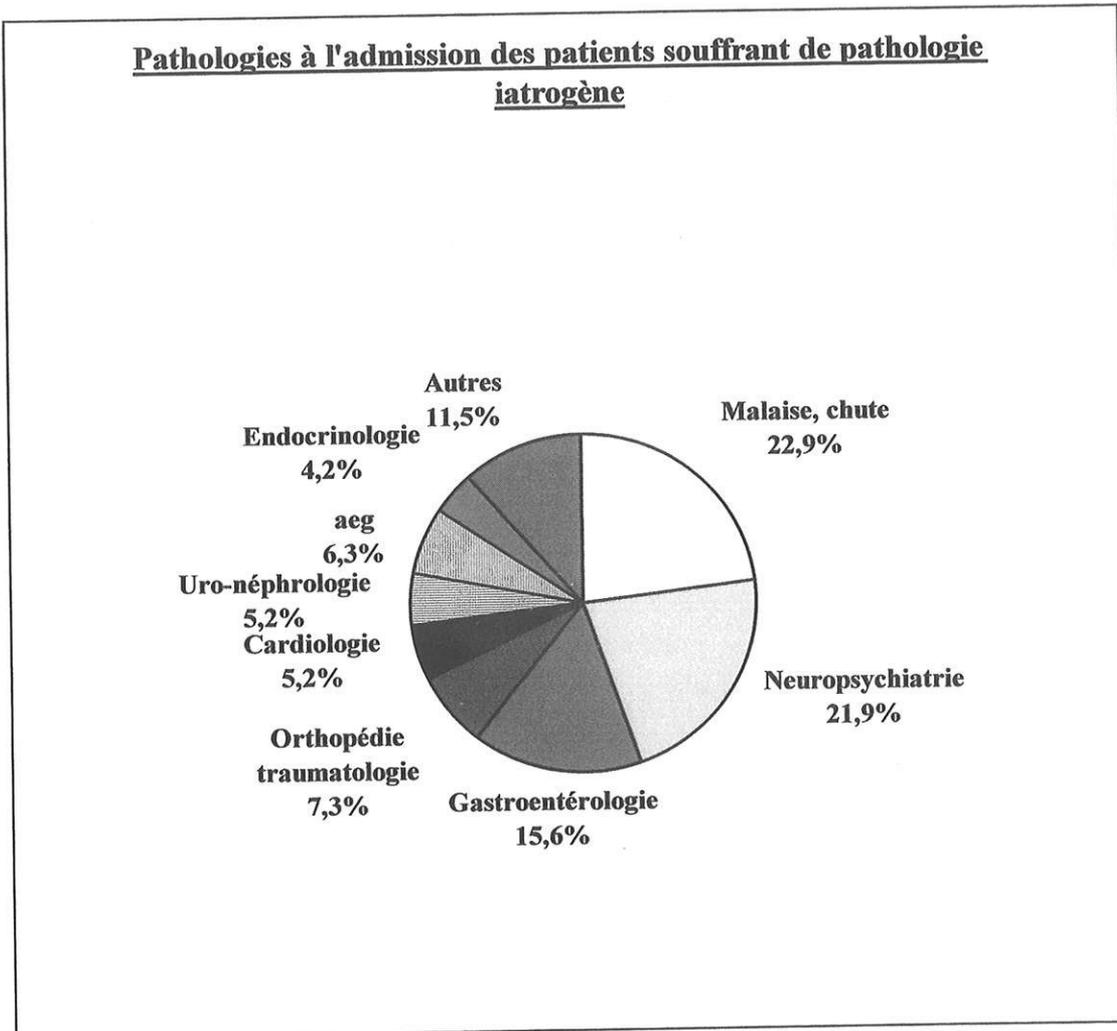


Figure 14

f) Orientation des patients :

Après leur arrivée aux urgences, les patients sont orientés en majorité vers un service de médecine (55,2%) ou de chirurgie (35,4%). Le retour à domicile représente seulement 9,4% des patients (Figure 15).

Le nombre de traitement externe est de 9 dont 3 pour malaise, 3 pour problèmes neurologiques ou psychiatriques, 1 pour problème de traumatologie, 1 pour problème gastro-entérologique et 1 pour autres problèmes.

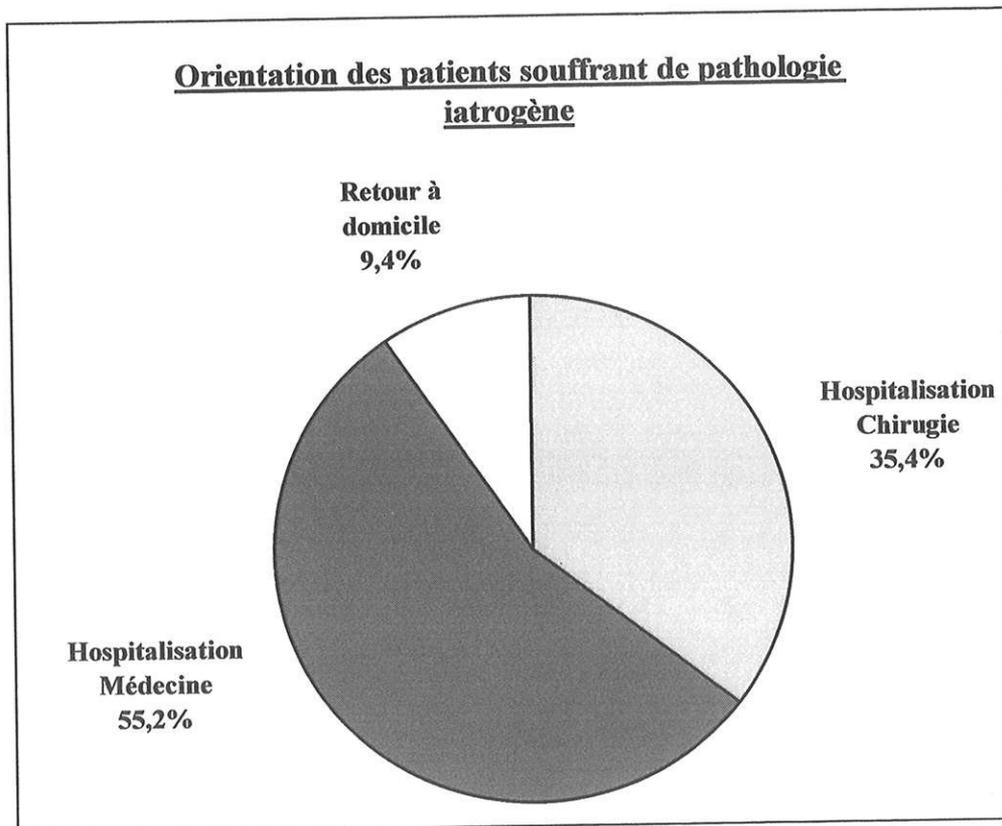


Figure 15

g) Durée d'hospitalisation :

La durée moyenne d'hospitalisation iatrogène est de $7,458 \pm 6,274$ avec un minimum de 0 (traitements externes) et un maximum de 37.

h) Devenir des patients :

A l'issue de leur hospitalisation, près de 78 % des patients rentrent à domicile, 17,44% sont transférés en moyen séjour et les décès représentent 3,49% (Figure 16).

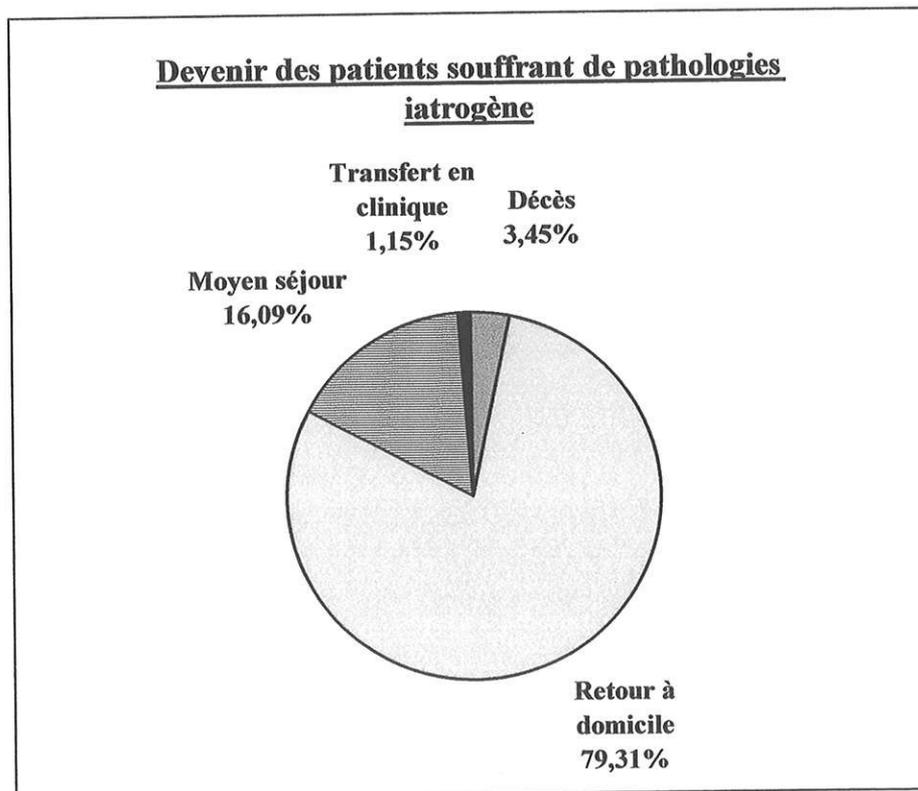


Figure 16

i) Nombre de médicaments:

Dans le cadre des pathologies iatrogènes, le nombre moyen de médicaments absorbés par patient est de $6,865 \pm 3,004$ avec un minimum de 2 et un maximum de 18. Onze malades (11,46 %) prennent 2 ou 3 médicaments, 38 (39,58 %) prennent entre 4 et 6 et 47 patients (48,96%) prennent plus de 6 médicaments (figure 17).

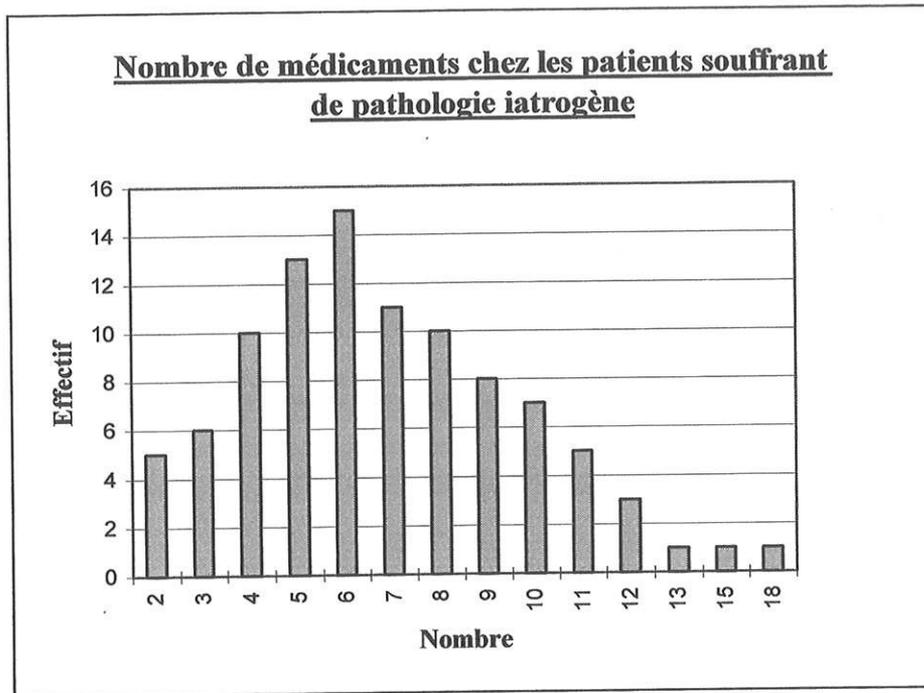


Figure 17

j) Type de médicaments

Nous avons trié l'ensemble des médicaments pris par les patients souffrant de pathologie iatrogène en 12 catégories :

1 = Anti-arythmiques : les digitaliques ,la cordarone[®] ont été inclus ainsi que le Sotalex[®].

2 = Cardiaques : les hypolipémiants y ont été inclus. Nous avons exclus les salicylés à visée cardiaque de façon arbitraire pour les regrouper avec les autres salicylés.

3 = Médicaments du système nerveux central (SNC).

4 = Endocrinologie

5 = AINS, les corticoïdes, les salicylés, les anti-vitamine K(AVK) et les anti-agrégants plaquettaires.

6 = Les antibiotiques

7 = Les antalgiques. En dehors des salicylés, des AINS et des corticoïdes.

8 = Pneumologie.

9 = Les vasodilatateurs, anti-ischémiques, les vasculoprotecteurs et les veinotoniques.

10 = Gastro-entérologie.

11 = Rhumatologie. Les corticoïdes, les AINS, les salicylés et les antalgiques sont exclus.

12 = Divers. Les collyres et les traitement topiques y sont inclus ainsi que les anti-histaminiques.

Les médicaments à visée cardiaque représentent la majeure partie des prescriptions des patients souffrant de pathologie iatrogène, suivis dans l'ordre par les médicaments neuro-psychiatriques, gastro-entérologiques, l'ensemble constitué par les AINS, corticoïdes, salicylés, AVK et anti-agrégants plaquettaires. Les autres médicaments représentent des prescriptions mineures (figure 18).

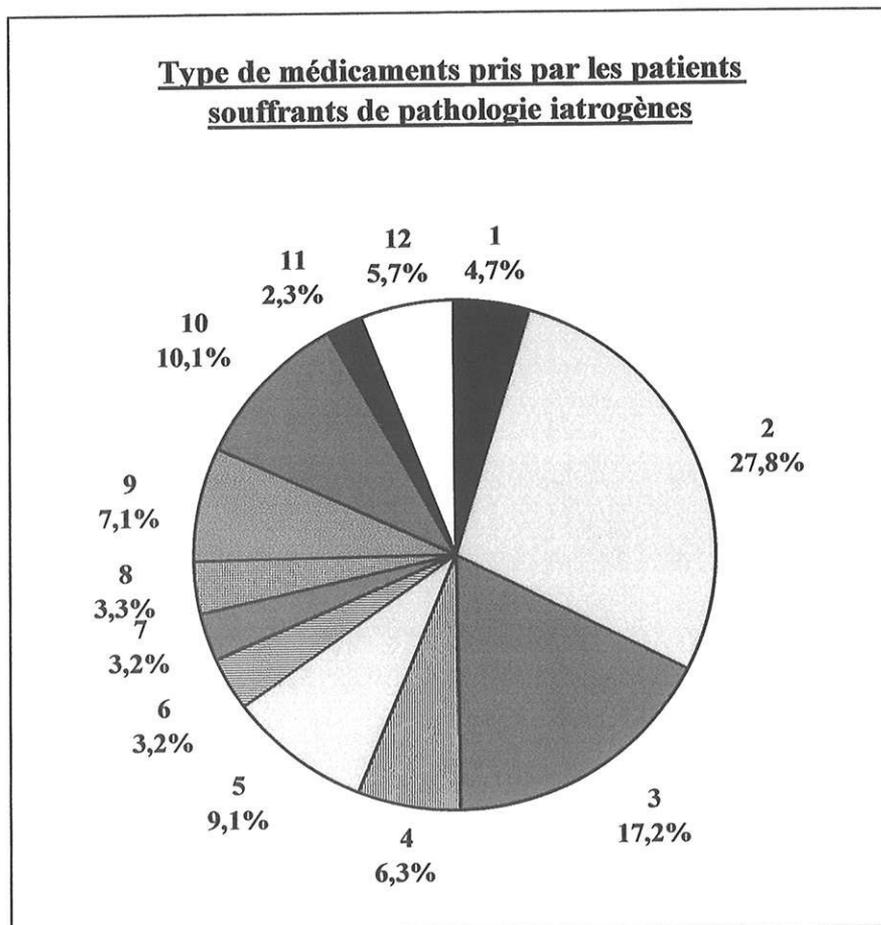


Figure 18

k) Médicaments responsables et types de manifestations iatrogènes

• **Type de médicaments**

Les médicaments cardiaques et l'ensemble constitué par les AINS, corticoïdes, salicylés, AVK et anti-agrégants plaquettaires représentent la majorité (51,7%) des molécules responsables de pathologies iatrogènes, viennent ensuite les traitements neuro-psychiatriques et endocrinologiques 26,3%, puis les anti-arythmiques 7,1%. Les autres prescriptions représentent une part mineure des traitements responsables de pathologies iatrogènes (figure 19).

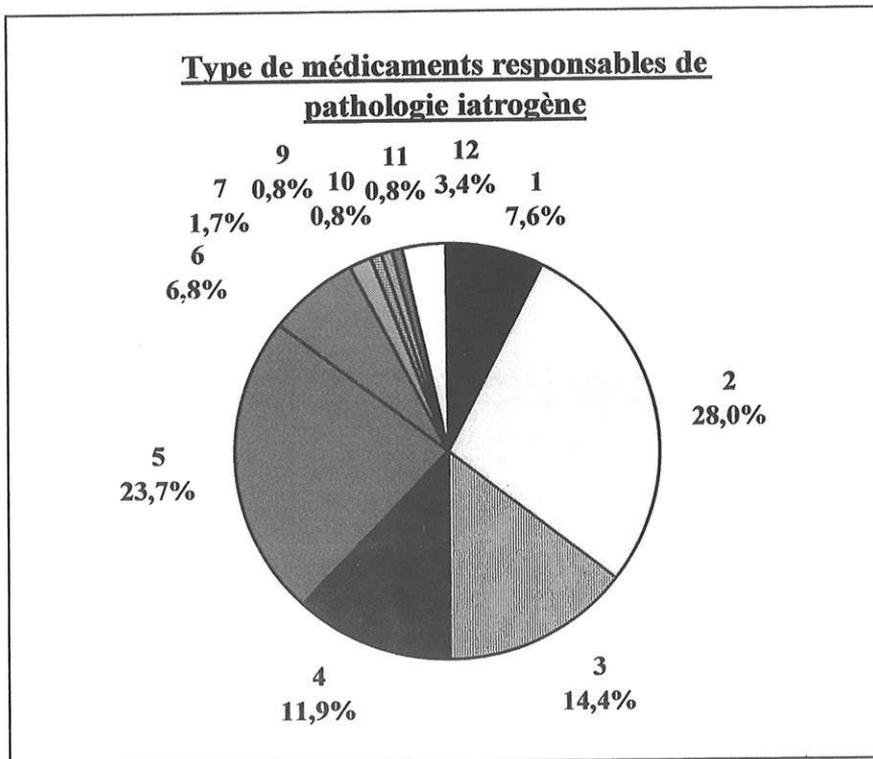


Figure 19

- **Type de manifestations iatrogènes**

Les manifestations cardiaques (n = 29 ;30,20%)

Dix sept hypotensions orthostatiques, 6 bradycardies, 3 surdosages en digoxine, 3 blocs auriculo-ventriculaires complets.

Les médicaments responsables sont :

- Les médicaments à visée cardiaque (n = 11), parmi lesquels : les diurétiques =2, les β bloquants =5, les dérivés nitrés =3, les inhibiteurs calciques =1.

- Les médicaments du SNC (n = 20), parmi lesquels : les antidépresseurs =7, les anxiolytiques =5, les neuroleptiques =3, les normothymiques=2, les barbituriques=1, les hypnotiques =1 et les dopaminergiques =1.

- Les anti-arythmiques (n = 9), parmi lesquels: les digitaliques =5, l'amiodarone =1, les autres =3.

- Les vasodilatateurs (n =1).

- Divers (n =1) (α bloquants).

Les pathologies iatrogènes sont dues à des interactions médicamenteuses dans 10 cas.

Les troubles ioniques (n=16 ; 16,67%)

Sept hyponatrémies, 7 hypokaliémies, 1 hyperkaliémie, 1 hyponatrémie et hypokaliémie.

Les médicaments responsables sont :

- Les médicaments à visée cardiaque (n=18), parmi lesquels : les diurétiques (y compris les associations fixes diurétiques hypokaliémiantes-diurétiques hyperkaliémiantes) =12, les associations

fixes inhibiteurs de l'angiotensineII-diurétique thiazidiques=2, les associations fixes inhibiteurs de l'enzyme de conversion-diurétiques thiazidiques =3 parmi lesquels un non respect de la posologie par le patient, inhibiteurs de l'enzyme de conversion=1.

Les pathologies iatrogènes sont dues à des interactions médicamenteuses dans 2 cas.

Les manifestations digestives (n=15 ; 10,42%)

Sept hémorragies digestives hautes ou basses, 3 diarrhées, 2 nausées ou vomissements, 1 bulbite, 1 fécalome, 1 mycose.

Les médicaments responsables sont :

- Les médicaments de l'ensemble constitué par les AINS, corticoïdes, salicylés, AVK et anti-agrégants plaquettaires (n =10), parmi lesquels : les AVK =1, les AINS =3 parmi lesquels 2 auto-médications, les salicylés=4, les antiagrégants plaquettaires =1, les corticoïdes =1.

- Les antibiotiques (n =3).

- Les autres médicaments responsables sont : les médicaments gastroentérologiques (n =1), les médicaments rhumatologiques (n =1) et divers (n =1).

Les pathologies iatrogènes sont dues à des interactions médicamenteuses dans 1 cas

Les manifestations endocriniennes (n=12; 12,5%)

Huit hypoglycémies, 2 hyperthyroïdies, 2 hyperglycémies sur mauvaises observance du traitement anti diabétique.

Les médicaments responsables sont :

- Les médicaments endocrinologiques (n =14), parmi lesquels : les sulfamides hypoglycémiantes n=5, l'insuline n=5, les biguanides n=2, les hormones thyroïdiennes =2

- Les AINS (n =1).

Les pathologies iatrogènes sont dues à des interactions médicamenteuses dans 3 cas

Les manifestations neurologiques (n=6 ; 8,34%)

Trois syndromes hallucinatoires, 1 syndrome confusionnel, 1 sensation vertigineuse et 1 crise d'épilepsie.

Les médicaments responsables sont :

- Les médicaments du SNC (n=3), parmi lesquels les agonistes dopaminergiques=2, les anti-épileptiques=1.

- Les autres médicaments responsables sont : les antalgiques (n=1), les corticoïdes (n =1) et les antibiotiques (n =1).

Les manifestations hématologiques (n=8 ; 8,33%) sont les anomalies du taux de prothrombine avec ou sans syndrome hémorragique. Les AVK sont responsables à chaque fois.

Les manifestations dermatologiques (n=5 ; 5,21%):

Trois réactions urticariennes et 1 toxidermie.

Les médicaments responsables sont :

- Les antibiotiques (n =4).

- Les antalgiques (n=1).

Les réactions diverses (n=5 ; 2,08%) sont :

Une amygdalite, 2 insuffisances rénales, 2 hémorragies intra-cérébrales.

Les médicaments responsables sont :

- Les médicaments à visée cardiaque (n=3), parmi lesquels : les diurétiques=1, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion =2.

- Les autres médicaments responsables sont : l'ensemble constitué par les AINS, corticoïdes, salicylés, AVK et anti-agrégants plaquettaires =2 et divers =1.

Les pathologies iatrogènes sont dues à des interactions médicamenteuses dans 1 cas.

l) Les interactions médicamenteuses :

L'ensemble des ordonnances des patients souffrant de pathologies iatrogènes a été examiné avec le guide INCOMPATEX des interactions médicamenteuses et contre indications (16).

Chez ces 96 patients, sont comptabilisés 662 prescriptions. Nous avons relevé 279 interactions (42,14%) soit une moyenne de 2,9 interactions par patient avec un minimum de 0 et un maximum de 14. Ces interactions se répartissent (selon la classification du guide INCOMPATEX) en : 1 association à proscrire, 26 associations déconseillées, 188 associations à prendre en compte et 64 associations à surveiller.

Les médicaments du SNC sont présents dans 8 des 17 interactions médicamenteuses responsables de pathologies iatrogènes (47,06%) et 6 sont directement liées à une interaction entre molécules de cette catégorie.

Les médicaments à visée cardiaque sont présents dans 7 des interactions (41,76%) responsables de pathologie médicamenteuses dont 5 pour les diurétiques.

L'ensemble constitué par les AINS, corticoïdes, AVK et anti-agrégants plaquettaires, est présent dans 3 interactions médicamenteuses responsables de pathologies iatrogènes.

Les hypoglycémifiants sont présents dans 2 interactions médicamenteuses (tableau 4).

Tableau 4: Interactions médicamenteuses et pathologies iatrogènes

Interactions médicamenteuses	Manifestations iatrogènes
Dérivés nitrés + inhibiteur calcique	Hypotension
Diurétiques + IEC	Insuffisance rénale
Diurétiques + diurétiques	Hyponatrémie
β bloquant + diurétiques	Hypotension
Diurétiques + diurétiques	Hypokaliémie
Diurétique + anti-arythmique+ dopaminergique	Hypotension
Neuroleptique + anxiolytique + anxiolytique	Hypotension
Anxiolytique + normothymiques	Hypotension
Anxiolytique + barbiturique	Hypotension
Neuroleptique + hypnotique +alcool	Hypotension
Antidépresseur + anxiolytiques + hypnotique	Hypotension
β bloquant + antidépresseur	Hypotension
Antidépresseurs + neuroleptique	Hypotension
Salicylés + anti-agrégant plaquettaire	Hémorragie digestive
Sulfamide hypoglycémiant + biguanide	Hypoglycémie
AINS + sulfamide hypoglycémiant	Hypoglycémie
Sulfamide hypoglycémiant + biguanide	Hypoglycémie

m) Pathologies iatrogènes évitables et non évitables

Nous avons défini comme pathologie iatrogène évitable, toute pathologie iatrogène qui aurait pu être évitée par une surveillance clinique et biologique régulière du patient au cours du traitement. Toute pathologie iatrogène liée à une allergie, une sensibilité individuelle ou un défaut d'observance a été définie comme pathologie iatrogène non évitable.

Parmi, les pathologies iatrogènes recensées dans cette étude, 62 patients (64,58%) souffrent de pathologie iatrogène évitable et 34 patients (35,42%) souffrent de pathologie iatrogène non évitable.

Les associations de psychotropes (évitable) sont mises dans les non évitables.

IV. Discussion

L'analyse des admissions mensuelles des patients dans le service des urgences du CHRU de Limoges entre le 1^{er} Juin 1999 et le 30 Mai 2000 permet de constater l'absence d'homogénéité. Cependant la répartition des entrées sur cette période est comparable à celle des années précédentes.

Pendant le mois de Janvier 2000, la fréquentation du service des urgences a été la plus forte de la période étudiée. Cette différence pourrait être due à différents facteurs, dont les événements climatiques, en particulier la « tempête » du 28 Décembre 1999 qui avait entraîné des coupures d'eau et d'électricité prolongées dans certains endroits de la périphérie de Limoges et dans le Limousin. Une des conséquences du manque d'électricité est, à juste titre pendant le mois de Janvier, l'apparition de pathologies liées au manque de chauffage ou à l'utilisation de chauffage d'appoint. Ce « surplus » de patients est sans doute venu s'ajouter à la fréquentation habituelle de l'hôpital Dupuytren à cette période de l'année.

A. DISCUSSION SUR L'ENSEMBLE LES DOSSIERS

Cette étude a permis de recenser tous les patients âgés de plus de 65 ans admis au service des urgences au CHRU de Limoges du 1^{er} au 31 Janvier 2000.

Tous les dossiers enregistrés et analysés au cours de cette période ont montré une répartition inégale des patients en fonction du sexe et de l'âge. Le nombre de femmes est légèrement supérieur à celui des hommes. Ce résultat pourrait être lié au fait que le nombre global de femmes est supérieur à celui des hommes dans cette tranche d'âge dans le département de la Haute Vienne. En effet, d'après une étude de l'Institut Nationale des Statistiques et des Etudes Economiques l'INSEE, le pourcentage de femmes âgées de plus de 65 ans en Haute Vienne est de 58,73% alors que celui des hommes est de 41,27% d'après le dernier recensement effectué en 1999 (3).

Nous avons montré que le nombre de femmes de plus de 75 ans hospitalisées était supérieur à celui des hommes. Ce constat pourrait être liée à l'espérance de vie plus longue pour les femmes (82,4 ans) que pour les hommes (74,7 ans) d'après une étude de l'INSEE effectuée en 1996 en Haute Vienne (1). Ces chiffres sont quasiment identiques à ceux obtenus

dans une étude effectuée en 1996 par l'INSEE sur l'ensemble de la France : 82 ans pour les femmes et 74,8 pour les hommes (1).

La répartition des patients selon leur lieu d'habitation montre que la moitié des patients habitent une zone urbaine, l'autre moitié résidant dans une zone rurale ou semi rurale avec une légère différence en faveur des zones semi rurales. La provenance de ces patients en majorité d'une zone urbaine semble justifié par la répartition de la population en Haute-Vienne (zone urbaine : 48,97% ; zone semi rurale : 13,89% ; zone rurale : 37,14%) d'après le recensement de Mars 1999 (23). Par contre, le pourcentage de patients habitant en zone semi rurale représente près du double du chiffre dans le département. Les raisons de ce constant sont inconnus et pourraient être liées à un phénomène de proximité par rapport à l'hôpital. Les chiffres pour la zone urbaine sont comparables à ceux retrouvés par Czernichow et coll.(24).

La distribution des patients de plus de 65 ans admis aux urgences en fonction de la situation sociale donne des chiffres comparables à ceux obtenus par Poupet et coll. (1995). Cette étude effectuée aux urgences du CHRU de Poitiers a montré que 47,4% des patients vivaient en couple, 26,3% seul(e) et 26,3% en famille ou en institution. Au niveau national, les personnes âgées de plus de 60 ans vivent à 94,3% à domicile (en couple, seul(e) et en famille) et le reste en institution, soit 5,7% (25).

Les motifs d'admission pour l'ensemble des patients de plus de 65 ans étaient pour plus de 80%, répartis en parts plus ou moins égales par les pathologies respiratoires (17%), les malaises et chutes (17%), les pathologies neuro-psychiatriques (15%), cardio-vasculaires (14%), gastro-entérologiques (10%), et traumatologiques (9%).

Au CHRU de Poitiers, les chiffres obtenus par Poupet et coll. (24) sont : Malaises (4,88%), maladies neuro-psychiatriques (15,39%), cardio-vasculaires (27,83%), traumatologiques (10,58%), gastro-entérologiques (14,47%), respiratoires (5,76%).

Au niveau national, les chiffres donnés en 1998 par la DREES (direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques) sur un an et concernant l'ensemble des hôpitaux sont : maladies cardio-vasculaires (17%), gastro-entérologiques (10,53%), maladies respiratoires (5,75%), neuro-psychiatriques (5,13%) et traumatologiques (7,34%) (26).

Pour les pathologies respiratoires, il existe des différences considérables entre notre étude et celles de Poupet et coll. (25) et de la DREES de 1998 (26). Ces différences pourraient être liées à la « Tempête de fin Décembre 1999 » ayant entraîné des coupures d'électricité et donc de chauffage pendant plusieurs jours.

Dans cette étude, sur l'ensemble des patients de plus de 65 ans admis aux urgences du CHRU de Limoges durant le mois de Janvier 2000, seuls 11, 86% sont retournés à domicile. Les décès aux urgences ont été constatés pour 1,9%.

Pour tous les patients, tout âge confondu, admis aux urgences du CHRU de Limoges dans la même période, le retour à domicile représente 47,30% et les décès 0,56%. Ceci montre que les patients de plus de 65 ans sont plus souvent hospitalisés que les autres tranches d'âge.

A la sortie de l'hôpital, nos résultats sur le devenir des patients après leur hospitalisation est relativement identique à ceux obtenus par Fradet et coll. (1996) sur l'ensemble des patients de la même tranche d'âge au centre hospitalier de Luçon : retour à domicile (69%), convalescence, maison de retraite, moyen et long séjour (29%) et décès (2%) (27).

B. DISCUSSION SUR LES DOSSIERS DE PATHOLOGIES IATROGENES

Nous avons montré dans cette étude que la fréquence des pathologies iatrogènes médicamenteuses est de 12,37% chez les patients de plus de 65 ans admis au service des urgences du CHRU de Limoges durant l'ensemble du mois de Janvier 2000. Il a été montré que cette fréquence varie entre 4,2 et 22,1% selon les structures hospitalières et les catégories de service sur l'ensemble des tranches d'âge en France (28). Ainsi, le taux de pathologie iatrogène dans notre étude semble correspondre, même si cette valeur est supérieure, aux valeurs déjà obtenues dans différentes études : 7,7% selon Fradet et coll. (27), 6,28 selon Queneau et coll. (29) et 8,8% selon Roblot et coll. (30), 5,7% selon Brennan (31), 4,13% selon Pouyanne (32), 5,29% selon Thomas (33), 5,4% selon Lakshmanan (34), 42% selon Mannesse (35). Cette différence pourrait être liée au fait que pour certaines de ces études les taux ont été calculés par rapport à l'ensemble des patients (tous âges confondus). Ceci est le cas par exemple pour Queneau et coll. (29) et Roblot et coll. (30) pour les études réalisées en France. Les taux dans les autres études ont été calculés uniquement dans les tranches d'âge supérieures ou égales à 65 ans. Parmi les études réalisées en France sur les patients âgés de 65

ans et plus, comme cela est le cas pour Fradet et coll.(27) ainsi que Pouyanne et coll.(32), la différence pourrait être liée uniquement à la fourchette de variation de la fréquence des pathologies iatrogènes d'un établissement à l'autre. Pour les études réalisées aux USA (31, 33) d'autres facteurs non déterminés pourraient être mis en cause. La fréquence de la pathologie iatrogène varie en fonction de la méthodologie utilisée (critère d'imputabilité, caractère prospectif ou rétrospectif de l'étude), de l'inclusion ou non de la iatrogénicité non médicamenteuse ou des cas de iatrogénie survenus en cours d'hospitalisation.

La distribution des patients souffrant de pathologies iatrogènes en fonction de l'âge et du sexe montre une fréquence plus élevée chez les patients de plus de 75 ans avec une prédominance de femmes (sex-ratio femmes/hommes = 2). Ces constats sont proches de ceux obtenus dans les études précédentes. Thomas et coll.(33) ont montré une augmentation régulière du pourcentage d'accidents iatrogéniques de 2,80% entre 16 et 34 ans jusqu'à 5,29% au-delà de 65 ans. Mannesse et coll. (35) ont montré une fréquence atteignant jusqu'à 42% chez une population de patients âgés de plus de 70 ans.

Pour la distribution des pathologies iatrogènes en fonction du sexe, une étude réalisée en France par Fradet et coll. (27) a montré un sex-ratio de 3,5 (femmes/hommes). Une étude prospective au service des urgences du CHU de Nantes a donné un sex-ratio de 1,5 (femme/hommes) (36). L'ensemble de ces résultats montre que la pathologie iatrogène médicamenteuse touche préférentiellement la population âgée et les femmes semblent plus souvent concernées, peut être parce que le déséquilibre des sexes s'accroît en faveur des femmes au cours du vieillissement.

Les résultats obtenus dans la répartition des patients en fonction de leur situation sociale chez les personnes âgées de 65 ans ne montre pas de différence significative entre les patients souffrant de pathologie iatrogène et l'ensemble des patients de la tranche d'âge considérée. Cette observation suggère que la situation sociale ne jouerait pas un rôle important dans la fréquence des pathologies iatrogènes.

Parmi les motifs d'admission aux urgences, les pathologies les plus représentées sont : les malaises et chutes (22,9%), les maladies neuro-psychiatriques (21,9%) et gastro-entérologiques (15,6). La comparaison des motifs d'admission entre les patients souffrant de pathologies iatrogènes et l'ensemble des patients considérés dans cette étude montre certaines différences dans les chiffres obtenus. La différence des chiffres dans les motifs d'admission

(pathologie iatrogène - ensemble des patients) donne près de 6% pour les malaises et chutes, près de 7% pour les maladies neuro-psychiatriques, près de 6% pour les pathologies gastro-entérologiques. Les chutes provoqués directement par les médicaments sont estimés à 5% dans une étude pour hospitalisation pour malaise chez le sujet âgé (37). Dans d'autres études réalisées en France, il a été montré que les complications gastro-entérologiques représentent plus de 25% des motifs d'admission des patients souffrant de pathologies iatrogènes (tous les âges confondus), (28, 32). Les pathologies pulmonaires, très fréquentes chez l'ensemble des patients, sont, par contre, très peu observées chez les patients souffrant de pathologies iatrogènes. Ceci pourrait s'expliquer par notre hypothèse précédemment discutée (voir Chapitre précédent), c'est à dire, l'apport des « effets de la Tempête »).

Comme pour l'ensemble des patients âgés de 65 ans et plus admis au service des urgences du CHRU, la grande majorité des patients souffrant de pathologies iatrogènes ont été hospitalisés. Environ 9,4% seulement de ces patients sont retournés à domicile ce qui correspond au chiffre trouvé par Ulmer et coll. 1988 (38). Ce constat montre que les pathologies iatrogènes conduisent à un schéma d'orientation des patients similaires à celui observé pour l'ensemble des pathologies.

D'après notre étude, les pathologies iatrogènes n'induiraient pas de très grosses modifications dans la durée d'hospitalisation des patients de 65 ans et plus ($7,458 \pm 6,274$ pour les pathologies iatrogènes contre $9,890 \pm 8,268$ jours pour l'ensemble des patients). D'autres études réalisées en France ont montré des durées relativement identiques à celles que nous avons obtenues ; 9,7 jours d'après Pouyane et coll. (32), 9 jours d'après Darchy et coll. (39), 12 d'après Queneau et coll. (29) ; toutefois, ces durées ont été calculées pour l'ensemble des tranches d'âge.

Le devenir des patients souffrant de pathologie iatrogène s'est effectué selon un schéma légèrement différent de celui de l'ensemble des patients de la même tranche d'âge. Le retour à domicile s'est effectué à près de 80% contre 70% pour l'ensemble des patients. Le pourcentage de décès directement lié à une pathologie iatrogène est de 3,45% contre 9,30% pour l'ensemble des patients. Ces observations nous interrogent sur la gravité réelle des pathologies iatrogènes comparées aux autres pathologies observées chez les personnes âgées de 65 ans et plus. La faible fréquence des pathologies cardio-vasculaires et

respiratoires chez les patients admis pour pathologie iatrogène par rapport à l'ensemble des patients pourrait être une des sources d'explication à ces constats.

Le nombre de médicaments consommés quotidiennement par les patients de 65 ans et plus admis pour pathologies iatrogènes durant le mois de Janvier 2000 aux urgences du CHRU de Limoges est de $6,865 \pm 3,004$ contre $5,973 \pm 3,020$ pour l'ensemble des patients de la même tranche d'âge et admis durant la même période. Cette différence est statistiquement significative ($p = 0,06$). Il a déjà été montré que le risque de survenue d'un accident iatrogène médicamenteux est corrélé au nombre de médicaments consommés quotidiennement (Ponge et coll. 1989 40, 41, 42). Colt et Shapiro (43) ont retrouvé dans une population âgée de 65 ans et plus, présentant une iatrogénie médicamenteuse, une consommation moyenne de 6,3 médicaments par personne comparée aux 3,8 médicaments par personne dans une population de même âge exempte de pathologie iatrogène. Manchon et coll. (44) retiennent une prise médicamenteuse moyenne de $4,4 \pm 2,8$ médicaments par malade dans une étude sur les tranches d'âge de 65 ans et plus. En France, Roblot et coll. (30) ont obtenu $3,92 \pm 2,5$ contre $3,37 \pm 2,7$ pour une population tous âge confondus (15 à 98 ans). Le taux de 5,973 obtenu pour l'ensemble des patients de plus de 65 ans semble important sans doute à cause du fait que cette valeur a été calculée en incluant les prises médicamenteuses des patients ayant une pathologie iatrogène ; ceci n'étant pas le cas dans toutes les études citées.

Nous avons montré dans cette étude que les types médicamenteux les plus fréquemment impliqués dans une pathologie iatrogène chez les patients de 65 ans et plus sont : les médicaments à visée cardio-vasculaire, en particulier les diurétiques, l'ensemble constitué par les AINS, corticoïdes, salicylés, AVK et anti-agrégants plaquetaires, les psychotropes, et les traitements endocriniens. En France, cette observation est comparable aux résultats obtenus par Fradet et coll. (27), par Lavie à Nantes (36), Roblot et coll. (30). La fréquence de ces médicaments justifie les principaux symptômes qui sont les troubles digestifs, neuro-psychiatriques, ioniques, cardiologiques avec notamment des hypotensions orthostatiques.

Les interactions médicamenteuses sont responsables de 17,7% des accidents iatrogènes. Ce chiffre peut paraître peu élevé par rapport au nombre d'interactions médicamenteuses ($n=279$, prévalence 42,14%) relevées dans l'analyse des prescriptions quotidiennes suivies par les malades. Fradet et coll. (27) ont abouti au même type d'analyse.

La part prépondérante des médicaments cardio-vasculaires et des psychotropes dans ces interactions s'explique par la grande fréquence d'utilisation de ces classes thérapeutiques chez les personnes âgées (44).

La répartition des dossiers de pathologie iatrogène selon le critère évitable ou non évitable montre une forte proportion de cas qui auraient pu être évités (64,58% contre 35,42% non évitables). Ce taux est certes supérieur, mais comparable à ceux déjà publiés dans la littérature (31, 34, 39, 45, 46, 47,48). Si les causes immédiates des pathologies iatrogènes évitables de cette étude sont banales (46, 49, 50) (inattention dans les interactions ou défaut de surveillance), en revanche les causes profondes des défaillances humaines aboutissant à ces erreurs sont exceptionnellement étudiées. Imbs et coll. 1998 ont essayé en utilisant une grille d'évaluation de l'évitabilité d'un effet indésirable d'avoir des informations sur les mesures pour réduire la part des pathologies iatrogènes pouvant être évitées (51).

La part d'automédication ou du non respect des prescriptions responsables de pathologies iatrogènes est faible dans notre étude (2,08%) mais correspond au chiffre retrouvé par Roblot et coll. (30). Elle varie de 18 à 30% dans d'autres études (29, 52). Cette différence est peut être due au fait que l'automédication n'a pas été systématiquement recherchée lors de l'arrivée des patients aux urgences.

Les pathologies iatrogènes chez les personnes âgées sont fréquentes et « graves » puisqu'elles entraînent une hospitalisation dans 90,6% des cas. Le coût de ces hospitalisation a été estimé à 8103 francs par patient par Hugues et coll. (53) à 18202 francs par patients par Roblot et coll. (30). Queneau (29) estimait le coût des pathologies iatrogènes en France à 10 milliards de francs tout âge confondu.

Au terme de ce travail nous pouvons retenir comme facteurs de risques des pathologies iatrogènes chez les personnes âgées de 65 ans et plus : l'âge, le sexe féminin, lapolymédication, la consommation de médicament cardio-vasculaire, d'AINS ,de corticoïdes , de salicylés , d'AVK , d'anti-agrégants plaquettaires et de médicaments du système nerveux central. Si l'on ne peut pas agir sur les deux premiers, on peut essayer de faire des propositions pour agir sur les 2 autres.

Queneau et coll. (49) ont fait différentes propositions, insistant sur la formation.

Dans le cadre de la formation initiale à la faculté :

- Améliorer la formation en thérapeutique pratique,
- Enseigner l'épidémiologie, la prévention, le dépistage et le traitement des accidents thérapeutiques,
- Former à une lecture critique des publications thérapeutiques.

Dans le cadre de la formation médicale continue, réaliser des programmes permettant les changements de comportements dans le choix des stratégies thérapeutiques (49).

On peut préconiser de limiter, chez les patients âgées, le nombre de médicaments maximum à 3 ou 4 (en utilisant au maximum la monothérapie, 54).

Il faudrait supprimer les produits peu actifs qui, s'ils sont fréquemment aussi peu dangereux que peu efficaces, viennent alourdir et compliquer l'ordonnance, donc multiplier les risques d'erreurs.

Il faut :

- S'interroger régulièrement sur le bénéfice en comparaison des risques du traitement ; notamment pour les médicaments à visée cardio-vasculaire, les AINS, les corticoïdes, les salicylés, les AVK, les anti-agrégants plaquettaires et les médicaments du SNC ;

- S'interroger sur la possibilité d'une interaction et ses conséquences, sur la durée du traitement.

- Effectuer une surveillance clinique et biologique régulière, en s'assurant de la bonne compréhension du traitement, de son intérêt, ses risques et de sa surveillance par le patient.

Il faut vérifier que le malade est capable de lire l'ordonnance (pour faciliter cela, faire des prescriptions claires, bien écrites, avec des noms de produits en majuscules) et qu'il peut utiliser le mode galénique choisi (éviter les gouttes lorsque le patient voit mal).

Il faut simplifier au maximum le nombre de prises et éviter sur une même ordonnance d'associer plusieurs types de fenêtres thérapeutiques (1 jours sur 2 et 5 jours sur 7 par exemple) (54).

Si le malade semble incapable d'assurer une prise médicamenteuse en toute sécurité, il faut s'assurer qu'une tierce personne puisse le faire (membre de la famille, infirmière, travailleur social) (54)

D'autre part, toujours penser que tout symptôme anormal chez un patient âgé peut être en rapport avec une prise médicamenteuse (17).

Il faut améliorer la prise en charge des patients âgés sur le plan thérapeutiques en évitant les prescriptions par différents acteurs (médecin(s) généraliste(s) et médecin(s) spécialiste(s)) sans coordination, ce qui augmente les risques d'interactions néfastes par ignorance des médicaments prescrits par d'autres thérapeutes (par exemple la prescription de collyre β bloquant par l'ophtalmologiste dont l'effet bradycardisant vient s'ajouter au β bloquant per os prescrit par le cardiologue et renouvelé par le médecin généraliste). Ce problème lié aux prescriptions multiples pourrait être réduit par la possibilité de chaque thérapeute en toute circonstance (même en urgence), de connaître le traitement actuel et les antécédents du patient en consultant le carnet de santé ou le dossier médical (lorsqu'il sera sur la carte vitale du patient). On peut noter que la convention médicale signée entre la Caisse Nationale d'Assurance Maladie et une organisation syndicale de médecins généralistes, a permis la mise en place de « l'option médecin référent », qui bien que contestée, présente l'avantage de promouvoir une véritable coordination des soins entre les différents acteurs de santé.

V. Conclusion

L'état des lieux des admissions des personnes âgées de plus de 65 ans dans le service des urgences du CHRU de Limoges entre le 1^{er} et 31 Janvier 2000 permet de mettre en évidence une fréquence des pathologie iatrogène de 12,7%. Ce chiffre correspond à ceux relevés dans la littérature. L'analyse de la fréquence de ces pathologies en fonction de différents facteurs de risques tels que : l'âge, le sexe, le nombre de médicaments, les traitements à visée cardio-vasculaire, la prise d'AINS, de corticoïdes, de salicylés , d'anti-agrégants plaquettaires et de médicaments du SNC ; permet d'émettre des suggestions afin d'en diminuer l'incidence. Cette diminution pourrait se faire par :

- une meilleure formation initiale,
- la formation continue permettant de changer les habitudes de prescription,
- une prescription plus attentive et une vigilance tout au long du traitement,
- une meilleure coordination entre les différents acteurs de santé du patient.

C'est un enjeu de santé publique qui devrait motivé tous les acteurs de santé, en particulier les enseignants en médecine et les praticiens surtout les médecins généralistes.

ANNEXE

TTT _____	PosM ____/Mi ____/So ____	Deb _____
TTT _____	PosM ____/Mi ____/So ____	Deb _____
TTT _____	PosM ____/Mi ____/So ____	Deb _____
TTT _____	PosM ____/Mi ____/So ____	Deb _____
TTT _____	PosM ____/Mi ____/So ____	Deb _____
TTT _____	PosM ____/Mi ____/So ____	Deb _____
TTT _____	PosM ____/Mi ____/So ____	Deb _____

TOTAL : ____

AUTOMEDICATION :

	Depuis - 48H	Occasionnelle	Régulière
Med _____	- 48H _	Occ _	Rég _
Med _____	- 48H _	Occ _	Rég _
Med _____	- 48H _	Occ _	Rég _
Med _____	- 48H _	Occ _	Rég _

DIAGNOSTIC AUX URGENCES : _____

ORIENTATION DU MALADE :

- Retour à domicile : _
- Chirurgie : _
- Service de médecine : _ Service moyen séjour : _
- Décès : _

DUREE D'HOSPITALISATION : ____

DEVENIR APRES HOSPITALISATION :

RAD : _
Moy Sej : _
Lg Sej : _
DC : _

DIAGNOSTIC FINAL : _____

MEDICAMENTS SUSPECTS

	POSOLOGIE	DATE DEBUT	DUREE
Med sus _____	Nb ____	Date _____	Durée ____
Med sus _____	Nb ____	Date _____	Durée ____
Med sus _____	Nb ____	Date _____	Durée ____
Med sus _____	Nb ____	Date _____	Durée ____
Med sus _____	Nb ____	Date _____	Durée ____

TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX

Tableau 1	22
Tableau 2	24
Tableau 3	24
Figure 1	30
Figure 2.....	31
Figure 3.....	32
Figure 4.....	33
Figure 5.....	34
Figure 6.....	35
Figure 7.....	36
Figure 8.....	37
Figure 9.....	38
Figure 10.....	39
Figure 11	40
Figure 12.....	41
Figure 13.....	42
Figure 14.....	43
Figure 15.....	44
Figure 16.....	45
Figure 17.....	46
Figure 18.....	47
Figure 19.....	48
Tableau 4	53

BIBLIOGRAPHIE

1. Situation démographique en 1997. Mouvement de la population.
INSEE Résultats. Démographie, Société N°75,76, p 136-137.

2. BELMIN J.
L'utilisation des médicaments chez les personnes âgées : entre Docteur Jekyll et Mister Hyde
Presse méd., 1999, 28, 1779.

3. Tableaux Références et Analyse : France métropolitaine
INSEE Année 1999 Recensement de la population, p 8,12,13.

4. Tableaux Références et Analyse : Haute Vienne
INSEE Année 1999 Recensement de la population, p 8,12,13.

5. Thérapeutique de la personne âgée / APNET sous la direction de Jean DOUCET
Paris : Maloine, 1998, 685p.

6. JOLLIET P., BARRE J., HAMON B. et al.
Pharmacologie du sujet âgé.
Ann. Méd. int, 1995, 146, 328-334.

7. PIETTE F., FERRY M., SOUBRIE C. et TEILLET L.
Pathologie iatrogène du sujet âgé. Editions techniques
Encycl. Med. Chir. (Paris-France), Thérapeutique, 25004 A¹⁰, 1992, 12 p.

8. GURWITZ J. H., AVORN J.
The ambiguous relation between aging and adverse drug reactions.
Ann. Intern. Med., 1991, 114, 956-966.

9. ROCHON P.A., GURWITZ J. H.

Drug therapy.

Lancet, 1995, 346, 32-36

10. CHEYMOL G., BIOUR M.

Bases pharmacocinétiques des effets indésirables médicamenteux chez le sujet âgé.

Thérapie, 1983, 38, 475-484

11. Cours de pharmacologie / Association Française des enseignants de pharmacologie

facultés de médecine, sous la direction de BAUNIN M., LIEVE M., ALLAIN H.,

3^e Edition.

Paris : Ellipse, Ed. Marketing, 1993.

12. COCKROFT D. W., GAULT M. H.

Prediction of creatinine clearance from serum creatinine.

Nephron, 1976, 16, 31-41.

13. Moulin. M.

Pharmacologie

Paris : Masson, 1998, 708 p (abrégés).

14. SAUVAGET F., LEJONC J L.

Affections iatrogéniques liées à l'emploi des médicaments et du matériel à usage médical courant.

Rev. Prat., 1997, 47, 1251-1260

15. Cours de pharmacologie / Association des enseignants de pharmacologie des facultés

de médecine, 2^e édition.

Paris : Ellipse, Ed. Marketing, 1987.

16. DOUCET J., CAPET C., JEGO A. et al.

Les effets indésirables des médicaments chez le sujet âgé : épidémiologie et prévention.
Presse méd., 1999, 28, 1789-1793.

17. BERIGAUD S., SAINT-JEAN O.

Particularités des accidents médicamenteux chez les sujets âgés.
Rev. Prat, 1990, 40, 15, 1366-1370.

18. DANGOUMAU J., EVREUX J C., JOUGLARD J.

Méthode d'imputabilité des effets indésirables des médicaments.
Thérapie, 1978, 33, 373-381.

19. BEGAUD B., EVREUX J C., JOUGLARD J., LAGIER G.

Imputabilité des effets inattendus ou toxique des médicaments. Actualisation de la méthode
utilisée en France.
Thérapie, 1985, 40, 111-118.

20. VIDAL.

Dictionnaires des spécialités pharmaceutiques.
Paris : éditions OVP, 2000.

21. MARTINDALE. The complete drug reference . 32nd edition.

Londres, the pharmaceutical press, 1999.

22. AULAGNER G., CALOP J.

INCOMPATEX. Guide des interactions médicamenteuses et des contre indications. 10^e
édition.
Paris : SEMP, 1999, 1113 p.

23. Tableaux Références et Analyse : Haute Vienne

INSEE Année 1999 Recensement de la population, p 30

24. CZERNICHOW P., BARREL A J., MOYNOT Y. et al

L'admission des personnes âgées à l'hôpital. Recherche de facteurs de risques en médecine libérale.

Rev. Geriatr., 1988, 13, 58-62.

25. POUPET J. Y., INGRAND P., PRADERE C. et al.

Rev. Gériatr., 1995, 20, 465-470

26. Etudes et Résultats N°21 Septembre 2000

Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. Ministère de l'emploi et de la solidarité.

27. FRADET G., LEGAC X., CHARLOIS T. et al.

Pathologie iatrogène médicamenteuse après 65 ans, responsable d'une hospitalisation. Etude rétrospective sur 1 an dans un service de médecine interne.

Rev. Méd. Interne, 1997, 17, 456-460.

28. IMBS J. L., POUYANNE P., HARAMBURU F. et al.

Iatrogénie médicamenteuse : estimation de sa prévalence dans les hôpitaux publics français.

Thérapie, 1999, 54, 21-27.

29. QUENEAU P., CHABOT J. M., RAJAONA H. et al.

Iatrogénie observée en milieu hospitalier. A propos de 109 cas colligés à partir d'une enquête transversale de l'APNET.

Bull. Acad. Natle. Méd., 1992, 176, 511-529.

30. ROBLLOT P., DE BAYSER L., BARRIER J. et al.

Primum non nocere. Etude prospective de 115 observations de pathologies iatrogènes recueillies en 1 an chez 106 malades.

Rev. Med. Interne, 1994, 15, 720-726

31. BRENNAN T. A., LEAPE L. L., LAIRD N. M. et al.

Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard medical practice study I

Engl. J. Med, 1991, 324, 370-376.

32. POUYANNE P., HARAMBURU F., IMBS J. L. et al

Admissions to hospital caused by adverse drug reactions : cross sectional study.

BMJ, 2000, 320, 1036

33. THOMAS E. J., BRENNAN T. A.

Incidences and types of preventables adverse events in elderly patients : population based review of medical records.

BMJ, 2000, 320, 741-744.

34. LASKMANAN M. C., HERSHLEY C. O., BRESLAU D.

Hospital admission caused by iatrogenic disease.

Arch. Intern. Med., 1996, 146, 1931-1934.

35. MANNESSE C. K., DERKX F. H. M., DE RIDDER M. A. J. et al

Adverse drug reactions in elderly patients as contributing factor for hospital admission : cross sectional study.

BMJ, 1997, 315, 1057-1058.

36. LAVIE Y. N.

Pathologie iatrogène médicamenteuse chez le sujet âgé. Etude prospective (sur 500 cas) dans le service d'accueil et d'urgence de Nantes.

Th. : Méd. : Nantes, 1997 M-39.

37. MASSON I., DAVIGNEAU J.M.

Chute du sujet âgé.

Rev. Prat. Med. Gén., 1994, 263, 31-34

38. ULMER B., AUBERTY E., BRION N. et al

Etude des effets indésirables médicamenteux reçus dans une unité d'urgences médicales, et n'ayant pas conduit à une hospitalisation.

Thérapie, 1988, 43, 317-320.

39. DARCHY B., LE MIERE E., FIGUEREDO B. et al.

Patients admis en réanimation pour pathologie iatrogène : facteurs de risque et conséquences.

Rev Med Interne, 1998, 19, 470-478.

40. PONGE T., COTTIN S., FRUNEAU P. et al.

Evaluation de la consommation médicamenteuse des sujets hospitalisés.

Thérapie, 1989, 44, 59-62.

41. PONGE T., COTTIN S., FRUNEAU P. et al

Pathologie iatrogène. Enquête prospective, lien avec la consommation médicamenteuse.

Thérapie, 1989, 44, 63-66.

42. PONGE T., FRUNEAU P., COTTIN S. et al.

Personnes âgées et consommation médicamenteuse : influence sur la pathologie iatrogènes.

Rev. Geriatr., 1989, 14, 127-134.

43. COLT H. G., SHAPIRO A.P.
Drug-induced illness as a cause for admission to a community hospital.
J. Am. Geriatr. Soc., 1989, 37, 323-326.
44. MANCHON N. D., BERCOFF E., LEMARCHAND P. et al.
Fréquence et gravité des interactions médicamenteuses dans une population âgée : étude prospective concernant 639 malades.
Rev. Med. Interne, 1989, 10, 521-525.
45. TRUNET P., LE GALL J. R., LHOST F. et al.
The rôle of iatrogenic disease in admission to intensive care.
JAMA, 1980, 244, 2614-2620.
46. GIRAUD T., DHAINAUT J. F., VAXELAIRE J. F. et al.
Iatrogenic complications in adult intensive care units : a prospective two-center study
Crit. Care Med., 1993, 21, 40-51.
47. BRENNAN T.A., HERBERT L.E., LAIRD N. M. et al.
Hospital characteristics associated with adverse events and substandard care.
JAMA, 1991, 265, 3265-3269.
48. WILSON R. M., RUNCINAN W. B., GIBBERD R. W. et al.
The quality in australian health care study.
Med. J. Aust., 1995, 163, 458-471.
49. QUENEAU P., CHABOT J. M., RAJOANA H. et al.
Iatrogénie observée en milieu hospitalier (partie 2).
Bull. Acad. Natle. Méd., 1992, 176, 651-667.

50. LEAPE L.L., BRENNAN T. A., LAIRD N. M. et al
The nature of adverse events in hospitalized patients. Result of the Harvard medical practice study II
N. Engl. J. Med., 1991, 324, 377-384.
51. IMBS J. L., PLETAN Y., SPRIET A. et al.
Evaluation de la iatrogénèse médicamenteuse évitable : méthodologie.
Thérapie, 1998, 53, 365-370.
52. GOUET D., GONON N., ROBLOT P. et al.
Pathologie iatrogène à l'admission dans un service de médecine interne. Résultats d'une étude prospective sur 6 mois.
53. HUGUES F.-C., LE JEUNNE C., BOUTOT F. et al
Evaluation de l'incidence de la pathologie d'origine médicamenteuse dans un service de médecine interne
Ann. Med. Interne, 1986, 137, 41-45.
54. BOUCHON J.-P.
Comment diminuer la iatropathogénie chez les personnes âgées.
Rev. Prat., 1990, 40, 1371-1374.

TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE.....	1
INTRODUCTION	2
I. RAPPELS DE PHARMACOLOGIE GENERALE CHEZ LES PERSONNES AGEES.....	4
A. INTRODUCTION	4
B. MODIFICATIONS PHARMACOCINÉTIQUES CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES.....	4
1. La résorption :	4
2. La distribution :	4
3. Paramètres pharmacocinétiques usuels.....	5
C. LES MODIFICATIONS PHARMACOCINÉTIQUES CHEZ LES PERSONNES AGÉES	6
1. Les récepteurs	6
2. Les tissus :	6
3. Les neuromédiateurs :	7
II. PATHOLOGIE IATROGENE	8
A. DEFINITION	8
B. LES EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS AUX PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES	8
1. Effets indésirables liés à l'effet principal du médicament.....	9
2. Effets latéraux ou « side-effects »	9
3. Surdosage relatif	9
C. EFFETS INDÉSIRABLES INDÉPENDANTS DES PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES.....	10
1. Réactions d'hypersensibilité	10
2. Les réactions idiosyncrasiques :	12
3. Les réactions d'expression différée :	12
D. LES FACTEURS FAVORISANTS LES EFFETS INDÉSIRABLES	12
1. Facteurs liés aux médicaments	13
a) <i>Le comportement pharmacocinétique du médicament</i> :	13
b) <i>La formulation galénique</i> :	13
c) <i>La conservation</i> :	13
d) <i>Les modalités d'administration</i> :	13
2. Facteurs liés à l'individu	14
a) <i>Facteurs physiologiques</i>	14
b) <i>Les facteurs génétiques</i>	15
c) <i>Les antécédents d'accidents iatrogènes</i>	16
d) <i>Les facteurs pathologiques</i>	16
e) <i>L'observance</i>	18
3. Facteurs extérieurs.....	18
a) <i>Les habitudes de vie et l'environnement</i>	18
b) <i>Médicaments associés</i>	19
E. MÉTHODE D'IMPUTABILITÉ DES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS	19
1. Imputabilité intrinsèque :	19
a) <i>Les critères chronologiques</i>	20

b) Les critères sémiologiques	22
2. Cotation bibliographique :	25
III. ETAT DES LIEUX DES PATHOLOGIES IATROGENES OBSERVEES DANS LE SERVICE DES URGENCES DUCHRU DE LIMOGES DU 1^{ER} AU 31 JANVIER 2000 CHEZ LES PERSONNES DE 65 ANS ET PLUS.	26
A. OBJECTIFS :	26
B. PATIENTS ET METHODES	26
1. Présentation du service des urgences	26
2. Patients et méthodes	27
a) Répartition mensuelle des admissions	27
b) Patients	27
c) Analyses des données	28
α Variables étudiées pour l'ensemble des dossiers :	29
β Variables étudiées pour les dossiers de pathologies iatrogènes	29
C. RÉSULTATS	30
1. Répartition mensuelle des admissions	30
2. Patients	31
3. Analyse de tous les dossiers	31
a) Sexe	31
b) Age :	32
c) La zone d'habitation :	33
d) Situation sociale	33
e) Motifs d'admission :	34
f) Orientation du patient :	36
g) Durée d'hospitalisation :	37
h) Devenir des patients :	37
i) Nombre médicaments	38
4. Analyse des dossiers de pathologies iatrogènes	39
a) Sexe	39
b) Age	40
c) La zone d'habitation :	41
d) Situation sociale :	42
e) Motifs d'admission	43
f) Orientation des patients :	44
g) Durée d'hospitalisation :	45
h) Devenir des patients :	45
i) Nombre de médicaments:	46
j) Type de médicaments	46
k) Médicaments responsables et types de manifestations iatrogènes :	48
l) Les interactions médicamenteuses :	52
m) Pathologies iatrogènes évitables et non évitables	53
IV. DISCUSSION	54
A. DISCUSSION SUR L'ENSEMBLE LES DOSSIERS	54
B. DISCUSSION SUR LES DOSSIERS DE PATHOLOGIES IATROGÈNES	56
V. CONCLUSION	63

ANNEXE	64
QUESTIONNAIRE	65
TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX	67
BIBLIOGRAPHIE	68
TABLE DES MATIERES	77

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur de maison, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

RESUME

Ce travail est un état des lieux des admissions de personnes âgées de plus de 65 ans dans le service des urgences du CHRU Dupuytren à Limoges, effectué à partir d'une enquête rétrospective des admissions du 1^{er} au 31 Janvier 2000.

La première partie de cette thèse est consacrée à des rappels de pharmacologie chez les personnes âgées et à la définition de pathologie iatrogène.

Ensuite, est présenté un état de lieux des admissions des personnes de 65 ans et plus dans le service des urgences du CHRU de Limoges. Dans cette étude les pathologies iatrogènes représentent 12,7% des admissions et entraînent une hospitalisation dans 90,4% des cas. Les pathologies iatrogènes touchent plus fréquemment les patients de plus de 75 ans (77,55% des cas de pathologies iatrogènes) et surtout les femmes (sexe ratio =2). La polymédication augmente le risque. Les médicaments les plus fréquemment mis en cause dans cette étude sont les médicaments à visée cardiaque dont les diurétiques, les AINS, les bêta-bloquants, les statines, les anti-coagulés, les anti-agrégants plaquettaires, et les médicaments du système nerveux central. Les interactions médicamenteuses sont fréquentes et responsables de 17,7% des cas de pathologies iatrogènes. A partir de ces résultats, nous avons fait quelques propositions sur les possibilités de prévention de ces pathologies.

ABSTRACT

Thèse de Diplôme d'état de docteur en médecine

Présenté par

M. M. M. M.

2, rue du docteur Maréchal

87000 Limoges

Université de Limoges

Faculté de médecine

2, rue du docteur Maréchal

87000 Limoges.