

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2006

THESE N° 104 / 11

**IATROGENIE MEDICAMENTEUSE AUX URGENCES :  
ETUDE PROSPECTIVE SUR 23 MOIS EN LIMOUSIN.**

THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

---

présentée et soutenue publiquement le 1<sup>er</sup> février 2006

PAR

**Séverine BOQUEHO**

**Née le 4 avril 1978 à Rennes (Ille-et-Vilaine)**

EXAMINATEURS DE LA THESE

- M. le Professeur MERLE Louis.....- Président  
M. le Professeur BERTIN Philippe.....- Juge  
M. le Professeur BUCHON Daniel.....- Juge  
M. le Professeur SALLE Jean-Yves.....- Juge  
Mle le Docteur LAROCHE Marie-Laure.....- Directeur de thèse  
M. le Docteur NOUAILLE Yves.....- Membre invité  
Mme le Docteur VALLEJO Christine.....- Membre invité

**UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE**

---

**DOYEN DE LA FACULTE:**

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

**ASSESEURS:**

Monsieur le Professeur LASKAR Marc  
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis  
Monsieur le Professeur COGNE Michel

**SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS**

**ROCHE Doriane**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:**

\* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (Sumombre 31/08/2006)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
CHAPOT René	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (Sumombre 31/08/2006)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
DESCOTTES Bernard (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
DUDOIGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Phillppe (C.S)	CHIRURGIE UROLOGIQUE ET ANDROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S)	MEDECINE DU TRAVAIL
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LE MEUR Yannick	NEPHROLOGIE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE

**MAUBON Antoine (C.S)**  
**MELLONI Boris**  
**MERLE Louis (C.S)**  
**MOREAU Jean-Jacques (C.S)**  
**MOULIES Dominique (C.S)**  
**NATHAN-DENIZOT Nathalie**  
**PARAF François**  
**PILLEGAND Bernard (Sumombre 31/08/2008)**  
**PIVA Claude (C.S)**  
**PLOY Marie-Cécile**  
**PREUX Pierre-Marie**  
**RIGAUD Michel (C.S)**  
**SALLE Jean-Yves**  
**SAUTEREAU Denis (C.S)**  
**SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)**  
**STURTZ Franck**  
**TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre**  
**TREVES Richard (C.S)**  
**TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)**  
**VALLAT Jean-Michel (C.S)**  
**VALLEIX Denis**  
**VANDROUX Jean-Claude (C.S)**  
**VERGNEGRE Alain (C.S)**  
**VIDAL Elisabeth (C.S)**  
**VIGNON Philippe**  
**VIROT Patrice (C.S)**  
**WEINBRECK Pierre (C.S)**  
**YARDIN Catherine (C.S)**

**RADIOLOGIE**  
**PNEUMOLOGIE**  
**PHARMACOLOGIE**  
**NEUROCHIRURGIE**  
**CHIRURGIE INFANTILE**  
**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE**  
**ANATOMIE PATHOLOGIQUE**  
**HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE**  
**MEDECINE LEGALE**  
**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE**  
**INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION**  
**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE**  
**MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION**  
**HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE**  
**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE**  
**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE**  
**ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES**  
**RHUMATOLOGIE**  
**CANCEROLOGIE**  
**NEUROLOGIE**  
**ANATOMIE – CHIRURGIE GENERALE**  
**BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE**  
**EPIDEMIOLOGIE-ÉCONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION**  
**MEDECINE INTERNE**  
**REANIMATION MEDICALE**  
**CARDIOLOGIE**  
**MALADIES INFECTIEUSES**  
**HISTOLOGIE-CYTOLOGIE, CYTOGENETIQUE ET BIOLOGIE**  
**CELLULAIRE ET DE LA REPRODUCTION**

#### **MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

**ALAIN Sophie**  
**ANTONINI Marie-Thérèse**  
**BOUTEILLE Bernard**  
**CHABLE Hélène**  
**DAVIET Jean-Christophe**  
**DRUET-CABANAC Michel**  
**DURAND-FONTANIER Sylvaine**  
**ESCLAIRE Françoise**  
**JULIA Annie**  
**LAPLAUD Paul**  
**MOUNIER Marcelle**  
**PETIT Barbara**  
**QUELVEN Isabelle**  
**RONDELAUD Daniel**  
**TERRO Faraj**  
**VERGNE-SALLE Pascale**  
**VINCENT François**

**Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière**  
**Explorations Fonctionnelles Physiologiques**  
**Parasitologie - mycologie**  
**Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles**  
**Médecine physique et réadaptation**  
**Epidémiologie, économie de la santé et prévention**  
**Anatomie – Chirurgie Digestive**  
**Biologie Cellulaire**  
**Hématologie**  
**Biochimie et Biologie Moléculaire**  
**Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière**  
**Anatomie et cytologie pathologiques**  
**Biophysique et Médecine Nucléaire**  
**Laboratoire Cytologie et Histologie**  
**Biologie Cellulaire**  
**Thérapeutique**  
**Physiologie**

#### **P.R.A.G.**

**GAUTIER Sylvie**

**ANGLAIS**

#### **PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS**

**BUCHON Daniel**  
**BUISSON Jean-Gabriel**

**MEDECINE GENERALE**  
**MEDECINE GENERALE**

A Monsieur le Professeur Louis MERLE,  
Président de Thèse  
Professeur de Pharmacologie clinique,  
Médecin des hôpitaux,

Vous m'avez proposé ce travail et chaleureusement accueillie dans le service de Pharmacologie et Pharmacovigilance. Cette étude m'a permis de mieux comprendre la place de la Pharmacovigilance qui, basée sur la vigilance quotidienne des praticiens, intègre la pratique médicale et les patients dans l'intérêt général de la Santé Publique. Je vous adresse mes sincères remerciements pour la gentillesse de votre accueil, pour votre attention et pour votre aide apportées tout au long de ce travail. Veuillez recevoir celui-ci comme le témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Philippe BERTIN,  
Professeur de Rhumatologie et de Thérapeutique,  
Médecin des hôpitaux,  
Docteur es sciences,

La Rhumatologie fut mon premier stage en milieu hospitalier. Dès le début de mes études, la découverte des bases de la pratique médicale à vos côtés m'a permis d'associer à la connaissance théorique et pratique de la Médecine les nécessaires qualités d'écoute et d'ouverture. Veuillez recevoir mon sincère remerciement pour votre enseignement et veuillez croire à ma profonde reconnaissance pour avoir accepté de juger cette thèse.

A Monsieur le Professeur Daniel BUCHON,  
Professeur de Médecine Générale,  
Professeur associé à mi-temps,

Vous m'avez apporté un enseignement, basé sur une expérience quotidienne de la Médecine Générale en milieu rural, qui m'a profondément intéressée et a participé à confirmer mon choix pour cette discipline. Veuillez recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger cette thèse. Recevez ce travail comme l'expression de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Jean-Yves SALLE,  
Professeur de Médecine Physique et Réadaptation,  
Professeur des Universités,  
Médecin des hôpitaux,

Mon passage en Médecine Physique et de Réadaptation fut marqué par l'ambiance à la fois sérieuse et amicale que votre présence instille au service. A l'heure où la science tend à cloisonner le savoir et les êtres, vous m'avez montré le bénéfice d'une prise en charge globale du patient en prenant en compte à la fois ses problèmes organiques, fonctionnels, psychologiques et sociaux et en le replaçant dans son environnement familial et professionnel. Cette approche fut pour moi un réel enrichissement. Je vous remercie pour la confiance et le soutien que vous m'avez apportés. Veuillez recevoir cette thèse comme l'expression de ma sincère gratitude.

A Mlle le Docteur Marie-Laure LAROCHE,  
Directeur de Thèse,  
Docteur en Médecine,  
Chef de clinique en Pharmacologie,

Ton encadrement sympathique et dynamique m'a permis de trouver le fil directeur de ce travail et de construire cette thèse dans une ambiance rigoureuse et agréable. Ta grande maîtrise des statistiques fut une aide bien précieuse... Je t'adresse mon sincère remerciement pour ta disponibilité et ton aide. Reçois cette thèse comme l'expression de mon amicale reconnaissance.



A Monsieur le Docteur Yves NOUAILLE,  
Docteur en Médecine,  
Praticien hospitalier au service de Pharmacologie,

Votre gentillesse et votre chaleureux accueil m'ont particulièrement touchée. Votre enseignement, marqué par une analyse critique originale, a laissé une empreinte colorée et agréable à mes cours de Pharmacologie. Soyez remercié pour votre précieuse collaboration à ce travail et veuillez recevoir ma profonde gratitude.

A Madame de Docteur Christine VALLEJO,  
Docteur en Médecine,  
Praticien Hospitalier au service des Urgences,

Ce travail n'aurait pu être mené sans votre précieuse collaboration. Vous êtes à l'origine de cette étude et avez encouragé la détection quotidienne des effets indésirables médicamenteux aux Urgences pendant près de deux ans. Veuillez recevoir mes sincères remerciements pour votre aide ainsi que pour le chaleureux accueil que vous m'avez réservé. J'espère que ce travail aura répondu à vos attentes. Qu'il soit le témoignage de ma profonde gratitude.

A mes parents,

# TABLE DES MATIERES

<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>16</b>
<b>2. DEFINITIONS.....</b>	<b>17</b>
<b>3. FACTEURS FAVORISANT LA SURVENUE D'UN EFFET INDESIRABLE MEDICAMENTEUX.....</b>	<b>18</b>
<b>3.1 Facteurs de risque liés au patient.....</b>	<b>18</b>
3.1.1 <i>le sexe.....</i>	18
3.1.2 <i>l'âge.....</i>	18
3.1.3 <i>la polymédication.....</i>	19
3.1.4 <i>le terrain rénal.....</i>	20
3.1.5 <i>le terrain hépatique.....</i>	21
3.1.6 <i>le terrain neuropsychologique.....</i>	21
3.1.7 <i>le terrain allergique.....</i>	22
3.1.8 <i>le terrain éthylique.....</i>	23
3.1.9 <i>l'automédication.....</i>	23
<b>3.2 Problèmes médicamenteux pouvant conduire à un effet indésirable médicamenteux.....</b>	<b>24</b>
3.2.1 <i>les interactions médicamenteuses.....</i>	24
3.2.1.1 <i>les interactions de nature pharmacocinétique.....</i>	24
3.2.1.2 <i>les interactions de nature pharmacodynamique.....</i>	26
3.2.1.3 <i>en pratique.....</i>	27
3.2.2 <i>la dose des médicaments.....</i>	28
3.2.3 <i>la notion de médicaments inappropriés.....</i>	28
<b>4. EVITABILITE D'UN EFFET INDESIRABLE MEDICAMENTEUX.....</b>	<b>30</b>
<b>5. QUELQUES DONNEES ET EPIDEMIOLOGIE.....</b>	<b>32</b>
5.1 <i>Quelques méta-analyses.....</i>	32
5.2 <i>Quelques études réalisées en France et à l'étranger.....</i>	32
5.3 <i>Au total.....</i>	36
<b>6. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....</b>	<b>37</b>
6.1 <i>Objectif principal.....</i>	37
6.2 <i>Objectif secondaire.....</i>	37

<b>7. METHODES</b> .....	38
<b>7.1 Type d'étude</b> .....	38
<b>7.2 Date et lieu de l'étude</b> .....	38
<b>7.3 Population de l'étude</b> .....	38
7.3.1 <i>critères d'inclusion</i> .....	38
7.3.2 <i>critères de non inclusion</i> .....	38
7.3.3 <i>identification des patients</i> .....	38
<b>7.4 Etape de validation par le service de pharmacovigilance</b> .....	39
7.4.1 <i>imputabilité</i> .....	39
7.4.2 <i>recherche des interactions médicamenteuses</i> .....	39
7.4.3 <i>dose des médicaments</i> .....	40
7.4.4 <i>détermination des médicaments inappropriés</i> .....	40
7.4.5 <i>évitabilité</i> .....	40
7.4.6 <i>saisie et analyse statistique des données</i> .....	41
<b>7.5 Aspects légaux et financement</b> .....	42
<b>8. RESULTATS</b> .....	43
<b>8.1 Population de l'étude</b> .....	43
8.1.1 <i>incidence</i> .....	43
8.1.2 <i>répartition par sexe et par âge</i> .....	43
8.1.3 <i>motif d'hospitalisation</i> .....	43
8.1.4 <i>moment de survenue de l'effet indésirable</i> .....	43
8.1.5 <i>nombre total de médicaments</i> .....	43
8.1.6 <i>terrain des patients</i> .....	44
8.1.7 <i>la notion d'automédication</i> .....	45
8.1.8 <i>nombre de facteurs de risque</i> .....	45
<b>8.2 Médicaments imputés</b> .....	45
8.2.1 <i>nombre de médicaments imputés</i> .....	45
8.2.2 <i>description des médicaments imputés</i> .....	46
8.2.3 <i>imputabilité et critère bibliographique des médicaments</i> .....	46
8.2.4 <i>ancienneté de la prise médicamenteuse</i> .....	47
8.2.5 <i>interactions médicamenteuses</i> .....	47
8.2.6 <i>dose</i> .....	47
8.2.7 <i>médicaments inappropriés</i> .....	47
<b>8.3 Les effets indésirables</b> .....	48
<b>8.4 Gravité du tableau et devenir du patient</b> .....	49
<b>8.5 Evitabilité</b> .....	51
<b>9. DISCUSSION</b> .....	53
<b>9.1 Méthode</b> .....	53

9.1.1	<i>mode de recueil</i> .....	53
9.1.2	<i>incidence et inclusion</i> .....	53
9.1.3	<i>limites</i> .....	54
<b>9.2</b>	<b>Médicaments en cause et effets</b> .....	<b>54</b>
9.2.1	<i>imputabilité</i> .....	54
9.2.2	<i>médicaments imputés</i> .....	54
9.2.3	<i>effets indésirables</i> .....	55
9.2.4	<i>insuffisance thérapeutique</i> .....	55
<b>9.3</b>	<b>Gravité et devenir</b> .....	<b>56</b>
<b>9.4</b>	<b>Les anticoagulants</b> .....	<b>56</b>
<b>9.5</b>	<b>Facteurs favorisants</b> .....	<b>57</b>
9.5.1	<i>une prédominance de femmes et de sujets âgés</i> .....	57
9.5.2	<i>une forte consommation médicamenteuse</i> .....	57
9.5.3	<i>analyse du terrain</i> .....	57
9.5.4	<i>automédication</i> .....	58
9.5.5	<i>interactions médicamenteuses</i> .....	58
9.5.6	<i>médicaments inappropriés</i> .....	59
9.5.7	<i>la dose</i> .....	59
<b>9.6</b>	<b>Evitabilité</b> .....	<b>59</b>
<b>9.7</b>	<b>Points importants à retenir</b> .....	<b>60</b>
<b>10.</b>	<b>MESURES PREVENTIVES</b> .....	<b>61</b>
10.1	<b>Connaître les médicaments à risque d'effets indésirables par interaction</b> .....	<b>61</b>
10.2	<b>Connaître les situations à risque</b> .....	<b>61</b>
10.3	<b>L'ordonnance n'est qu'une partie de la prescription</b> .....	<b>62</b>
10.4	<b>La nécessité d'une meilleure prise en charge des patients sous AVK</b> .....	<b>63</b>
10.5	<b>Diminuer la prescription des psychotropes en France</b> .....	<b>64</b>
10.6	<b>Mieux déclarer les effets indésirables médicamenteux</b> .....	<b>66</b>
10.7	<b>Mieux former les professionnels de santé</b> .....	<b>67</b>
<b>11.</b>	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>68</b>
<b>12.</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>69</b>
<b>13.</b>	<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>79</b>
<b>ANNEXE 1</b>	.....	<b>80</b>
<b>ANNEXE 2</b>	.....	<b>82</b>
<b>ANNEXE 3</b>	.....	<b>83</b>
<b>ANNEXE 4</b>	.....	<b>85</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

AAQTE : Association pour l'Assurance Qualité en Thérapeutique et l'Evaluation  
AC/FA : Arythmie complète par fibrillation Auriculaire  
AFSSaPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé  
AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé  
Anti-H2 : Anti-Histaminiques 2  
APNET : Association Pédagogique Nationale pour l'Enseignement de la Thérapeutique  
ARAI : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II  
ASA : American Society of Anesthesiology  
AVK : Anti-Vitamines K  
DRASS : Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales  
Hb : Hémoglobine  
HTA : Hypertension artérielle  
IC : Intervalle de Confiance  
IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion  
INR : International Normalised Ratio  
INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques  
INSERM : Institut national de la Santé et de la Recherche Médicale  
IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Protons  
OMS : Organisme Mondial de la Santé  
OR : Odds Ratio  
PAQUID : Personnes Agées Quid  
URCAM : Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie

# 1. INTRODUCTION

Des données épidémiologiques encore parcellaires ont contribué à faire connaître la iatrogénie dans les pays développés comme un problème majeur de santé publique en raison de sa fréquence, de sa gravité, de sa partielle évitabilité et de son coût.

La réduction du nombre d'effets iatrogènes évitables, médicamenteux et non médicamenteux, a été considérée comme prioritaire dans les recommandations de la Conférence Nationale de Santé de juin 1998 (Rapport de F BONNET de PAILLERETS, Président de la Conférence Nationale de Santé, 1998). Celle-ci présente une série de recommandations visant à réduire, dans les cinq prochaines années, le risque iatrogène actuel d'un tiers, fraction qui correspond à l'évaluation habituelle de la iatrogénie évitable.

Chaque année en France, selon l'étude de POUYANNE et al. (2000), on estime entre 97 000 à 170 000 le nombre d'admissions pour effet indésirable médicamenteux soit 1 285 250 journées d'hospitalisation. Selon l'Enquête Nationale sur les Evènements Indésirables liés aux Soins (ENEIS : MICHEL et al., 2004), si on applique les proportions mesurées par l'enquête au nombre d'admissions décomptées par les systèmes d'information hospitaliers, on peut estimer que les séjours causés par les événements indésirables graves, médicamenteux et non médicamenteux, se situent dans une fourchette de 175 000 à 250 000 par an dont 70 000 à 110 000 pourraient être évitables.

La part évitable de la iatrogénie globale se situerait entre 30% et plus de 50% selon 5 enquêtes épidémiologiques rétrospectives menées en France (chiffres INSERM 1997).

En France, on estime à plusieurs milliers par an les décès iatrogènes de toutes causes, immédiates et associées.

A ce jour, la connaissance de la pathologie iatrogène reste limitée. Les effets indésirables médicamenteux seraient responsables de 0,7 à 15,8% des admissions à l'hôpital dont la plupart passent d'abord par les Urgences. La détection aux Urgences de ces effets indésirables médicamenteux est donc primordiale. Elle va déterminer la qualité de la prise en charge du patient.

L'analyse de la iatrogénie médicamenteuse, des facteurs favorisants et de leur évitabilité a été abordée de manière non exhaustive. La connaissance de ce type de pathologie, aux conséquences parfois graves, est une étape indispensable à l'élaboration de plans de prévention et de sensibilisation à la pharmacovigilance.

Une étude prospective a été menée dans deux services des Urgences du Limousin pour analyser les accidents iatrogènes de nature médicamenteuse.



## 2. DEFINITIONS

Le terme = "iatrogène" vient du grec "iatros"= médecin et "genein" = engendrer. Initialement, le terme s'appliquait à la pathologie d'origine médicamenteuse. En 1996, le rapport de la Conférence Nationale de Santé en donnait une définition ciblant tous les actes médicaux. Est iatrogène "toute pathogénie médicale au sens large, compte-tenu de l'état de l'art à un moment donné, qui ne préjuge en rien d'une erreur, d'une faute ou d'une négligence". La pathologie iatrogène est donc la conséquence d'un acte de soin médical, qu'il soit diagnostique, de dépistage ou de thérapeutique (curative ou préventive).

L'OMS propose la définition suivante concernant un effet indésirable médicamenteux : "réaction nocive et non voulue d'un médicament, se produisant aux posologies *normalement* utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la modification d'une fonction physiologique".

Cette définition concerne uniquement l'utilisation appropriée de médicaments utilisés à des posologies adéquates. Cependant, beaucoup de pathologies iatrogènes sont liées au non-respect du résumé des caractéristiques du produit, à l'administration de produits sous ou surdosés, au non-respect d'interactions médicamenteuses ou du terrain particulier du patient, mais aussi au manque d'information du patient ou à la prise d'une automédication.

Ainsi, certaines études (NEBECKER et al., 2004 ; BUDNITZ et al., 2004 ; BATES et al., 1995 ; TRIFIRO et al., 2005 ; PRINCE et al., 1992 ; DOUCET et al., 2002 ; CAPUANO et al., 2004 ; DARTNELL et al. 1996 ; HAFNER et al., 2002 ; BUAJORDET et al., 2001) emploient le terme d'"événement indésirable médicamenteux" pour désigner une réaction nocive causée par l'utilisation d'un médicament que celle-ci soit appropriée ou non.

Devant cette confusion possible entre les termes "effet" et "événement" indésirable médicamenteux, des auteurs (ARONSON et al., 2005 ; EDWARDS et al., 2000) ont proposé une définition de l'effet indésirable médicamenteux plus large que celle de l'OMS : "réaction nocive ou désagréable consécutive à l'utilisation d'un médicament ; les effets indésirables prédisent habituellement le danger d'une future réadministration et justifient une prévention, un traitement spécifique, un changement de dosage ou le retrait du produit".

Les effets indésirables des médicaments sont habituellement classés en six catégories (EDWARDS et al., 2000 ; ARONSON et al., 2005) : catégorie A pour les médicaments donnés à dose excessive (Augmented), catégorie B pour les effets difficiles à classer comme les effets allergiques ou idiosyncrasiques (Bizarre), catégorie C pour les problèmes survenant sur des traitements au long cours (Chronic), catégorie D pour les problèmes survenant avec un temps de latence long (Delay), catégorie E pour les effets dus à l'arrêt de l'administration (End of use) et catégorie F pour les effets liés à une insuffisance thérapeutique (Failure).

L'analyse des effets indésirables médicamenteux met en évidence un ensemble de facteurs favorisants qui le plus souvent interagissent entre eux. Ces facteurs favorisants sont liés au terrain pharmacologique du patient, aux problèmes médicamenteux – interactions, dosage, médicaments inappropriés. Certains facteurs sont non maîtrisables (sexe, âge, comorbidités), d'autres peuvent être minimisés (maîtrise du dosage, des interactions médicamenteuses). Le plus souvent, ce sont plusieurs facteurs favorisants qui sont retrouvés dans l'analyse d'une pathologie iatrogène.

### 3. FACTEURS FAVORISANT LA SURVENUE D'UN EFFET INDESIRABLE MEDICAMENTEUX

#### 3.1 Facteurs de risque liés au patient

##### 3.1.1 le sexe

La majorité des études retrouve une prédominance féminine dans la iatrogénèse médicamenteuse (POUYANNE, 2000 ; PERAULT et al., 1999 ; DEMANGE et al., 1999 ; DARTNELL et al., 1996 ; CARPENTIER et al., 1986 ; BUDNITZ et al., 2005 ; TRIFIRO et al., 2005 ; WASSERFALLEN et al., 2001 ; JONVILLE-BERA et al., 2005 ; FIELD et al., 2001 ; FRADET et al., 1996 ; ONDER et al., 2002 ; HAFNER et al. 2002 ; FATTINGER et al., 2000 ; LAROCHE ML., sous presse ; thèse de médecine CHANUT K., 2001). En revanche, les études ayant comparé la population avec effet indésirable à un groupe témoin sans effet indésirable (MICHEL et al., 2005 ; QUENEAU et al., 2003 ; QUENEAU et al., 2005) retrouvent un sex-ratio identique dans les 2 groupes.

Il n'est donc pas certain que les effets indésirables médicamenteux soient plus fréquents chez la femme si on prend en compte les consommations médicamenteuses plus importantes chez elle (FOURRIER et al., 1993) et la plus grande longévité féminine (Source INSEE : espérance de vie chez la femme en 2004 = 83,8 ans versus 76,7 ans chez l'homme).

##### 3.1.2 l'âge

On retrouve une prépondérance de la pathologie iatrogène chez le sujet âgé dans les études de POUYANNE et al. (2000), LARMOUR et al. (1991), CLASSEN et al. (1997), ONDER et al. (2002), TRIFIRO et al. (2005), HAFNER et al. (2002), MOORE et al. (1998) et QUENEAU et al. (2005).

Les accidents iatrogènes médicamenteux sont en moyenne deux fois plus fréquents chez les personnes de plus de 65 ans (BEGAUD B et al., 2002 ; BRENNAN et al., 1991 ; LAMY, 1990 ; MONTAMAT et al., 1992 ; WALKER et WYNNE, 1994).

Chez les sujets âgés, 4 à 20% des hospitalisations sont dues à un effet indésirable médicamenteux (FRADET et al., 1996 ; LAMY, 1990 ; DOUCET et al., 1996 ; CAAMANO et al., 2005 ; HOHL et al., 2001 ; étude de l'URCAM du Poitou-Charentes, 1999 ; Thèse de médecine K. CHANUT, 2001).

En 1996, une analyse faite à partir des cas recensés par la Banque Nationale de Pharmacovigilance a montré qu'un quart des cas d'hospitalisation pour iatrogénie est représenté par les plus de 70 ans (MOORE et al., 1996).

Le risque individuel d'effet indésirable était de 15% par médicament après 65 ans contre seulement 6% avant 60 ans dans l'étude de CARPENTIER F et al. (2003).

Une étude dite "un jour donné" (B.BAUNE, 2003) ne retrouvait pas de différence d'âge entre les patients hospitalisés ayant un effet indésirable médicamenteux et la population hospitalisée témoin, mais retrouvait un risque de iatrogénie plus important chez le sujet fragilisé : 72% des patients présentant un effet indésirable avaient un score ASA supérieur à 2 versus 51% des autres patients ( $p < 0,01$ ).

L'âge est donc un facteur majeur indépendant, associé à d'autres facteurs tels que la polymédication et la polypathologie.

Chez les sujets âgés, les médicaments les plus en cause dans la survenue d'un effet indésirable par rapport au groupe témoin sont les antibiotiques, les anticoagulants, les antidépresseurs, les antipsychotiques, les médicaments du système cardiovasculaire, les médicaments hypoglycémisants et les hypnotiques (FIELD et al., 2001 ; GURWITZ et al., 2000 ; GURWITZ et al., 2005).

Les effets indésirables médicamenteux apparaissent aussi plus sévères chez le sujet âgé (ONDER et al., 2002) et peuvent entraîner une cascade iatrogène : une simple diarrhée peut entraîner une déshydratation elle-même responsable de confusion ou de chute. Les signes sont souvent peu spécifiques ce qui peut entraîner un retard de diagnostic : altération de l'état général, chutes, perte d'autonomie.

L'accroissement de la gravité est en partie lié à la fragilité du terrain. Le risque d'évolution fatale est plus que doublé à partir de 70 ans à 3,5% (MOORE et al., 1996). La mortalité par effet indésirable est difficile à évaluer : de 0,8 à 7% selon les études.

L'âge est un facteur de risque car le vieillissement s'accompagne de modifications physiologiques et pharmacologiques entraînant un risque accru de pathologie iatrogène. Parmi ces modifications, on peut noter :

- *l'altération de la fonction rénale*, fréquente, avec la réduction du nombre de néphrons fonctionnels qui nécessite l'adaptation de posologie des médicaments à élimination rénale (comme la digoxine, les aminosides...).
- *la diminution de la masse maigre*, qui contient le plus d'eau, au profit de la masse grasse, pauvre en eau. Les médicaments hydrosolubles comme le paracétamol, la digoxine ont donc une concentration sérique, à posologie égale, plus élevée chez les sujets âgés. Les médicaments liposolubles comme les benzodiazépines, les antidépresseurs, ont des taux sériques plus faibles et un relargage prolongé après stockage dans la masse grasse.
- *la modification de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique* qui entraîne une plus grande sensibilité aux médicaments agissant au niveau du système nerveux central (benzodiazépines, opioïdes).
- *l'hypo-albuminémie*, consécutive à une dénutrition, une insuffisance cardiaque, un syndrome inflammatoire, une néoplasie, une maladie rénale ou hépatique, qui entraîne une augmentation de la forme libre des médicaments que cette protéine vectrice fixe (comme la warfarine, le diazépam).
- *la réduction des capacités physiques*, les difficultés de communication, la baisse de l'acuité visuelle ou de l'audition, les troubles de la déglutition, les troubles des fonctions cognitives, les difficultés de préhension.

### 3.1.3 la polymédication

La prévalence des effets indésirables est fortement corrélée au nombre de médicaments prescrits (BAUNE et al., 2003 ; FIELD et al., 2001 ; GURWITZ et al., 2005 ; étude de l'URCAM du Poitou-Charentes, 1999 ; CAAMANO et al., 2004 ; ONDER et al., 2002 ; HAFNER et al., 2002 ; MOORE et al., 1998 ; FATTINGER et al., 2000 ; LAMY, 1990 ; MONTAMAT et al., 1992 ; LARMOUR, 1991 ; LAROCHE ML., sous presse). Dans l'étude

de BAUNE (2003), elle était de 1,30% [IC 95% : 0,0% - 3,9%] pour les patients prenant 1 médicament un jour donné versus 13,6% [5,3% - 21,9%] pour les patients prenant plus de 10 médicaments.

Dans l'étude de QUENEAU et al. (2005), le pourcentage d'effets indésirables médicamenteux s'élevait nettement avec le nombre de médicaments pris par les patients :

- 9,5% avec un seul médicament
- 19,4% avec 2 à 4 médicaments
- 35,6% avec 10 médicaments ou plus

Les ordonnances comportant la prescription de nombreux médicaments rendent les interactions médicamenteuses inévitables.

Des médicaments à action voisine peuvent être administrés simultanément. Si l'addition de leurs effets n'apporte pas toujours un gain, elle apporte systématiquement un danger lié à un surdosage potentiel, à l'addition des effets indésirables de chacun des médicaments, à la création d'interactions.

L'adjonction de tout nouveau traitement peut déséquilibrer un traitement antérieur.

La polymédication concerne essentiellement le sujet âgé, sujet polypathologique et fragilisé qui est souvent amené à consulter plusieurs intervenants différents.

Les personnes âgées de plus de 65 ans représentent 15% de la population mais consomment 35% des médicaments utilisés en France (SERMET, 2002).

Dans une étude autrichienne (HEININGER-ROTHBUCHER et al., 2003), le taux de patients prenant plus de 5 médicaments différents à leur entrée aux Urgences était de 25% chez les plus de 60 ans versus 2% chez les sujets de moins de 60 ans.

L'enquête épidémiologique PAQUID (FOURRIER et al., 1996) a révélé que 89% des personnes âgées prennent au moins un médicament et que 38,4% en consomment 5 à 10 par jour.

#### *3.1.4 le terrain rénal*

Dans l'étude de LARMOUR et al. (1991), l'altération des fonctions rénales était la comorbidité la plus fréquente retrouvée (22%) dans le groupe des patients avec un effet médicamenteux indésirable.

Dans l'étude de CAAMANO et al (2004), réalisée chez des sujets âgés, l'altération des fonctions rénales est davantage retrouvée dans le groupe avec effet indésirable que dans le groupe témoin (10,02% versus 4,85%).

Les reins subissent dès l'âge adulte un processus de vieillissement progressif qui conduit le plus souvent après l'âge de 65 ans à des modifications anatomiques et fonctionnelles significatives. A ce vieillissement naturel viennent s'ajouter d'autres facteurs génétiques, pathologiques (HTA, diabète, retentissement d'anomalies urologiques...), nutritionnels, toxiques.

Près des 2/3 des médicaments ont une élimination rénale prépondérante. Toute posologie médicamenteuse doit être adaptée à la fonction rénale du patient.

En pratique clinique, on se contente chez l'adulte de la valeur de la créatininémie pour évaluer la fonction rénale. Sa valeur normale est de 70 à 115  $\mu\text{mol/L}$  chez l'homme et de 55 à 95  $\mu\text{mol/L}$  chez la femme. Cependant, chez la personne âgée, la créatininémie est insuffisante pour évaluer avec précision la fonction rénale en raison d'une masse musculaire amoindrie.

Celle-ci est appréciée par la clairance de la créatinine dont la valeur normale est de 130 ml/min/1,73m<sup>2</sup> chez l'homme et de 120 ml/min/1,73m<sup>2</sup> chez la femme (CHARMES et al., 2005).

La formule de Cockcroft et Gault (COCKCROFT et GAULT, 1976) évalue la clairance de la créatinine et présente une fiabilité suffisante en pratique clinique :

$$\text{Cl créatinine (mL/min)} = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids} / [0,814 \times \text{créatininémie}]$$

Le résultat est multiplié par 0,85 pour la femme .

Le poids est exprimé en kg, l'âge en années, la créatininémie en µmol/L.

Par ailleurs, le rein du sujet âgé est fragile et très sensible aux désordres hémodynamiques et aux agressions toxiques. C'est pourquoi il faut être prudent dans la prescription des produits de contraste ou des médicaments capables d'entraîner des modifications hémodynamiques, comme les diurétiques, les IEC ou les ARA II, et les AINS.

### 3.1.5 le terrain hépatique

Le foie constitue le site principal du métabolisme des médicaments. Toute atteinte hépatique doit donc susciter la plus grande prudence dans le choix des médicaments prescrits, les doses prescrites et la surveillance du traitement.

Les deux principales causes d'insuffisance hépatocellulaire sont les hépatites cytolytiques aiguës (virales, toxiques, médicamenteuses) et les cirrhoses.

Il n'y a pas ou peu, dans les conditions normales, de ralentissement du métabolisme hépatique lié au vieillissement et un médicament éliminé par le foie peut être donné à une dose a priori normale chez le sujet âgé en l'absence d'autres pathologies hépatiques.

Très peu de travaux ont étudié l'influence du terrain hépatique dans la survenue d'effets indésirables médicamenteux. Dans l'étude de BAUNE et al. (2003), les hépatopathies n'étaient pas plus fréquentes dans le groupe avec effets indésirables que dans l'ensemble de la population hospitalisée témoin. Pour CAAMANO et al. (2005), les patients présentant une hépatopathie n'étaient pas plus nombreux dans le groupe avec effet indésirable que dans le groupe sans effet indésirable (4,78% versus 6,67%). Les mêmes résultats sont retrouvés dans l'étude de FIELD et al. (2001) qui porte sur des sujets âgés en institution.

### 3.1.6 le terrain neuro-psychologique

En France, dans quelques études (CARPENTIER et al., 1986 ; QUENEAU et al., 2005), les psychotropes (antidépresseurs, neuroleptiques, anxiolytiques et hypnotiques, thymorégulateurs) représentent la classe médicamenteuse la plus fréquemment incriminée dans la survenue des effets indésirables.

Dans une étude prospective de l'URCAM menée dans 18 établissements d'hospitalisation publique de Poitou-Charentes sur les admissions des personnes âgées pour iatrogénie médicamenteuse, les médicaments à visée neurologique représentaient la deuxième classe médicamenteuse incriminée dans la survenue d'effets indésirables (25,7%) après les médicaments à visée cardiologique (50%). Dans cette même étude, 1/3 des personnes âgées prenaient quotidiennement une benzodiazépine.

On retrouve les mêmes chiffres dans une étude sur la iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé, effectuée dans un service de post-Urgences en Limousin, avec une consommation

quotidienne de benzodiazépines chez 27% des patients (Thèse de médecine I. PLOQUIN, 2004).

Dans l'étude chez le sujet âgé de DOUCET et al. (2002), les psychotropes sont aussi la deuxième classe incriminée dans la survenue d'effets indésirables (31,2%) après les médicaments à visée cardiovasculaire (43,7%).

Les sujets présentant des troubles neuro-psychologiques sont souvent polymédicamentés et fragilisés, et parfois gros demandeurs de soins et de traitements.

Ce terrain soulève le problème d'observance : difficulté d'accès aux médicaments (pour les handicaps moteurs), troubles de la mémoire (parfois aggravés par la prise de psychotropes), troubles de la déglutition, troubles de la communication et de la compréhension, états fluctuants, états confusionnels...

Le dépistage d'une altération cognitive débutante à l'aide d'un test simple comme le Mini Mental Test (MMS) peut permettre de prévoir des problèmes d'observance.

Chez les patients déments, les troubles du comportement sont souvent mal acceptés par l'entourage (familial ou soignant) et peuvent conduire à une prescription excessive de sédatifs, parfois à la demande, sans possibilité d'en évaluer l'efficacité ou la tolérance (MONTAMAT et al., 1992 ; ADELMAN et al., 1990).

### 3.1.7 le terrain allergique

On appelle réactions d'hypersensibilité spécifiques d'antigènes ou réactions allergiques, des réactions immunitaires ayant des effets néfastes pour l'hôte en occasionnant des phénomènes inflammatoires exagérés ou des lésions cellulaires.

Le terme d'anaphylaxie est utilisé pour désigner les aspects néfastes immédiats des réactions immunes.

La classification classique de Gell et Goombs distingue :

- *l'hypersensibilité de type I* (ou *hypersensibilité immédiate* ou *anaphylaxie*) due aux anticorps de type IgE.

Les manifestations cliniques sont :

- l'asthme allergique
- la conjonctivite et la rhinite allergiques
- l'urticaire
- l'angio-œdème de Quincke
- le choc anaphylactique

Les principales classes médicamenteuses pouvant être citées sont les  $\beta$  lactamines, les produits de contraste iodés, certains antalgiques (noramidopyrine, acide acétylsalicylique), les sulfamides.

- *l'hypersensibilité de type II* due aux réactions de cytolyse par l'intermédiaire d'anticorps fixant le complément.

Les formes sont :

- les anémies hémolytiques
- les thrombopénies
- les neutropénies

On peut citer la pénicilline, la noramidopyrine, la quinidine, l'héparine.

- *l'hypersensibilité de type III* par formation de complexes antigène-anticorps insolubles se déposant dans les tissus ou les parois vasculaires.

Les manifestations sont :

- la maladie sérique qui survient lors de l'injection d'un antigène chez un sujet immun  
exemple : réactions (rares) au vaccin de l'hépatite B
- la glomérulonéphrite par anticorps anti-membrane basale glomérulaire  
exemple : pénicillamine
- certaines pneumopathies  
exemple : amiodarone

- *l'hypersensibilité de type IV* ou *retardée* impliquant l'induction d'une réaction inflammatoire par des lymphocytes T spécifiques.

Les manifestations sont principalement les dermites de contact, par exemple suite à l'application de certaines pommades comme les pommades anti-inflammatoires.

Les réactions allergiques représentent un tableau fréquemment rencontré : de 11,8% à 23,7% des patients admis pour effet indésirable médicamenteux (PERAULT et al., 1999; CARPENTIER et al., 1985).

Par contre, le terrain allergique considéré comme facteur de risque favorisant la survenue d'un effet indésirable médicamenteux est très peu étudié. Dans l'étude de BAUNE, ce terrain n'était pas plus retrouvé chez les patients présentant un effet indésirable médicamenteux que dans le groupe témoin.

### 3.1.8 le terrain éthylique

Ce terrain est peu étudié dans les divers travaux concernant la iatrogénie médicamenteuse.

Dans une étude italienne menée dans 81 hôpitaux (ONDER, PEDONE et al., 2002), la consommation d'alcool a été associée à un plus grand risque de survenue d'effets indésirables médicamenteux. Ceci est confirmé par d'autres études qui font de l'alcool un facteur de risque indépendant (HUTCHINSON et al., 1986 ; ONDER, LANDI et al., 2002).

En effet, l'alcool a des conséquences sur les systèmes hépatique (stéatose, hépatite alcoolique, cirrhose alcoolique), digestif (pancréatite aiguë ou chronique, gastrite...), neuropsychologique (syndromes confusionnels, perturbations cognitives, crises comitiales, syndrome dépressif...), cardiaque (cardiomyopathie non obstructive), endocrinologique, hématologique (pancytopénie...) et nutritionnelle (carences vitaminiques...).

Une induction enzymatique s'exerce au niveau hépatique et sur de nombreux organes ce qui peut contribuer à l'élimination ou à la métabolisation rapide de certains médicaments.

### 3.1.9 l'automédication

Une enquête sur l'automédication (HUGUES FC et al., 1990) retrouvait que 87,5% des individus prenaient des médicaments en automédication. Ce pourcentage ne variait ni en fonction de l'âge, ni en fonction de la situation professionnelle de l'individu. La principale

motivation de l'automédication était le caractère banal et bénin du trouble pour lequel le sujet désirait se soigner. Dans cette enquête, 59% des sujets pratiquant l'automédication le faisaient le plus souvent selon les conseils de leur pharmacien ; 22% s'estimaient tout à fait capables de se prendre en charge et 5 % le faisaient par manque de confiance vis-à-vis du corps médical. Les médicaments les plus utilisés étaient les antalgiques (particulièrement salicylés et paracétamol), les médicaments à visée respiratoire et ORL et les pansements digestifs.

Peu d'études prennent en compte l'automédication comme facteur favorisant la survenue d'une pathologie iatrogène.

Dans l'étude de CARPENTIER et al. (1986), l'automédication concernait 19,4% de la pathologie iatrogène médicamenteuse. En revanche, pour QUENEAU et al. (2005) et pour K. CHANUT (thèse de médecine, 2001), elle s'élevait à 2%. Trois classes sont préférentiellement retrouvées : les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les médicaments du système nerveux central et les antalgiques.

### **3.2 Problèmes médicamenteux pouvant conduire à un effet indésirable médicamenteux**

#### *3.2.1 les interactions médicamenteuses*

En pharmacologie, nos connaissances se limitent actuellement aux interactions médicamenteuses qui font intervenir un couple de médicaments, alors que les interactions qui impliquent 3 médicaments ou plus sont inconnues.

Les interactions médicamenteuses relèvent de deux mécanismes : les interactions de nature pharmacocinétique et les interactions de nature pharmacodynamique.

##### *3.2.1.1 les interactions de nature pharmacocinétique*

La pharmacocinétique étudie le devenir des médicaments dans l'organisme au cours du temps.

Dans le mécanisme pharmacocinétique, l'effet pharmacologique d'un médicament A varie, après l'administration d'un médicament B, en réponse à une modification de sa concentration sérique et donc tissulaire au niveau de son (ses) site(s) d'action. Les interactions peuvent se rencontrer à chaque étape du parcours du médicament : absorption, distribution, métabolisation, élimination.

- *L'absorption :*

Un médicament peut ralentir ou au contraire augmenter l'absorption d'un autre.

Exemples :

- Les modifications du pH gastrique par les anti-H2, les IPP, les anti-acides peuvent retarder ou diminuer l'absorption de certains principes actifs comme le furosémide, la digoxine, l'isoniazide.
- L'huile de paraffine entraîne avec elle tous les produits liposolubles.



- Le charbon actif, les pansements gastriques (sels de calcium, de magnésium, gels d'alumine) adsorbent certains médicaments actifs.
- Les concentrations sériques de simvastatine (ZOCOR, LODALES) peuvent être augmentées par la consommation notable de jus de pamplemousse. Le pamplemousse inhibe un transporteur de la cellule intestinale (la P-glycoprotéine) qui normalement rejette une partie de la simvastatine dans le tube digestif.

- *La distribution :*

Une substance médicamenteuse circule sous deux formes, une forme liée aux protéines, inactive, et une forme libre, potentiellement active. Lors de l'introduction d'un deuxième médicament la forme libre du premier peut augmenter rapidement si les deux médicaments ont le même site de fixation sur une protéine plasmatique.

Exemple :

Déplacement de l'AVK de sa liaison aux protéines plasmatiques par un AINS ce qui peut entraîner une augmentation de l'INR.

- *La métabolisation :*

Des médicaments entrent en compétition lorsqu'ils sont métabolisés par les mêmes enzymes. Deux facteurs sont susceptibles d'affecter le métabolisme des médicaments : ce sont les phénomènes d'induction et d'inhibition enzymatiques.

- L'induction enzymatique :

Certains médicaments (comme le phénobarbital, la carbamazépine, la rifampicine, le millepertuis) et polluants (comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques présents dans la fumée de tabac) augmentent l'activité des enzymes métabolisant les médicaments.

Exemples :

- ✓ Réduction de l'efficacité d'un contraceptif oral minidosé par la rifampicine ou la carbamazépine à cause d'une induction enzymatique.
- ✓ Diminution des concentrations plasmatiques de la ciclosporine, avec risque de rejet de greffe, lors de la prise de millepertuis à cause de l'induction enzymatique de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450.

- L'inhibition enzymatique :

Certains médicaments (comme l'érythromycine, la cimétidine) inhibent l'activité des enzymes métabolisant les médicaments.

Exemples:

- ✓ Augmentation des concentrations sériques de dérivés de l'ergot de seigle avec risque d'ergotisme lors de la prise de macrolides par inhibition enzymatique exercée par ces derniers.
- ✓ Augmentation des concentrations sériques de carvedilol, pouvant être préjudiciable en cas de traitement de l'insuffisance cardiaque, par diminution de son métabolisme hépatique sous l'effet de la cimétidine.

Le métabolisme des médicaments est soumis à un polymorphisme génétique entraînant une variation individuelle dans les réactions aux médicaments. C'est le cas des acétyleurs lents ou rapides.

- *L'élimination :*

L'élimination rénale d'un médicament peut être affectée par un traitement médicamenteux simultané.

Exemple : les AINS ou les IEC diminuent l'élimination rénale du lithium entraînant une augmentation de la lithémie.

\* \* \*

Les glycoprotéines P :

Ces glycoprotéines P sont de plus en plus impliquées, bien qu'encore mal connues, dans le mécanisme d'interactions médicamenteuses. Situées dans les membranes cellulaires, elles jouent un rôle de pompes, qui font entrer le médicament dans la cellule ou le font sortir. Elles sont présentes au niveau des cellules intestinales, des tubules rénaux, des canalicules biliaires, mais aussi de la barrière hémato-encéphalique. Elles limitent donc l'absorption intestinale des médicaments, facilitent leur élimination en les transportant dans la lumière des canaux biliaires et des tubules néphroniques et s'opposent à leur pénétration dans le système nerveux central. Les conséquences sont variées selon qu'il y a induction ou inhibition de la glycoprotéine, et selon les cellules concernées. Ainsi, l'inhibition de la glycoprotéine P facilite l'absorption des médicaments, modifie leur distribution et réduit leur élimination, contribuant à une élévation de leur concentration sérique. Les inhibiteurs enzymatiques (ex : macrolides, antifongiques azolés, ciclosporine) inhibent cette glycoprotéine. A l'inverse, les inducteurs enzymatiques, tels que la rifampicine, l'activent. Ce mécanisme explique certaines des interactions d'ordre pharmacocinétique observées pour lesquelles aucun mécanisme n'a été mis en évidence jusque-là.

### 3.2.1.2 les interactions de nature pharmacodynamique

La pharmacodynamie étudie l'action exercée par les médicaments sur l'organisme.

Dans le mécanisme pharmacodynamique, l'effet pharmacologique d'un médicament A varie, après l'administration d'un médicament B, sans modification de sa concentration sérique et tissulaire.

Les interactions entre deux médicaments interviennent au niveau de leur cible ou de leur système de transduction du signal, et ont des conséquences cliniques diverses :

- Effet synergique : augmentation des effets de deux médicaments. L'administration simultanée de deux médicaments donnant des effets similaires (exemples : deux vasodilatateurs, deux hypnotiques, deux médicaments bradycardisants), agissant par le même mécanisme ou non, conduit à des effets synergiques.
- Potentialisation : l'effet du médicament A est augmenté sous l'effet du médicament B de telle manière que le résultat final soit nettement supérieur à la

simple addition des 2 effets (exemple : potentialisation de l'action d'un AVK par un AINS).

- Antagonisme : l'effet d'un médicament A est diminué ou supprimé par l'effet d'un médicament B (exemple : antagonisme d'action d'un  $\beta$ -bloquant et d'un  $\beta$ -stimulant)

### 3.2.1.3 en pratique

La fréquence réelle des interactions médicamenteuses qui conduisent à un effet indésirable est très peu évaluée. La plupart nécessitent la conjonction d'un ou plusieurs facteurs de risque pour être symptomatiques.

Une étude (JONVILLE-BERA et al., 2005) réalisée sur 5 mois dans le Centre Régional de Pharmacovigilance de Tours a analysé tous les effets indésirables médicamenteux qui lui sont rapportés : parmi les 64 interactions médicamenteuses constatées, seules 4 sont directement la cause de l'effet iatrogène. Le non-respect du résumé des caractéristiques du produit correspond, dans cette étude, majoritairement à des interactions médicamenteuses (10%) ; cependant celles-ci sont rarement la cause des effets indésirables médicamenteux (6%).

D'autres études ont aussi montré que moins de 11% des interactions médicamenteuses identifiées entraînent un effet indésirable médicamenteux et ces interactions sont rarement la cause d'une hospitalisation (JANKEL et al., 1993 ; JANKEL et al., 1990).

Dans l'étude de LARMOUR et al. (1991), sur les 90 admissions pour effet indésirable médicamenteux, 27 interactions étaient suspectées soit 30% : 6 étaient classées parmi les interactions pharmacocinétiques et 21 parmi les interactions pharmacodynamiques. Les interactions comprenaient essentiellement les médicaments cardio-vasculaires, les AINS, les anticoagulants.

Dans une étude suisse réalisée dans un service d'Urgences médicales (WASSERFALLEN et al., 2001), on retrouvait chez 7,4% des patients hospitalisés pour effet indésirable médicamenteux une interaction médicamenteuse à l'origine du problème iatrogène. Ces patients recevaient en moyenne 5 médicaments.

Chez le sujet âgé, les interactions sont responsables de 15 à 20% des effets indésirables (DOUCET et al., 1996 ; MANCHON et al., 1989).

Dans la région Nord-Pas-de-Calais, en 1999, une étude a porté sur toutes les prescriptions enregistrées auprès de l'URCAM de cette région pendant le premier trimestre 1999, soit 5 358 574 ordonnances concernant 1 754 372 patients. L'objectif principal était de détecter toutes les associations médicamenteuses contre-indiquées mais néanmoins prescrites et délivrées. Les résultats montraient un faible pourcentage d'ordonnances comportant une contre-indication absolue (0,06%). 8 grandes interactions représentaient 90% des interactions avec contre-indication :

- Antiparkinsoniens dopaminergiques et neuroleptiques antipsychotiques
- Antiparkinsoniens dopaminergiques et neuroleptiques anti-émétisants
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle et triptans
- Cisapride et macrolides (sauf spiramycine) ou cisapride et antifongiques azolés
- Floctafénine et  $\beta$ -bloquants
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle et macrolide

- Disopyramide / quinidiniques / amiodarone et sotalol
- Antalgiques opioïdes agonistes purs et antalgiques opioïdes agonistes-antagonistes

### 3.2.2 la dose des médicaments

Les effets indésirables médicamenteux peuvent être consécutifs à :

- *un surdosage* qui peut être lié à :
  - une posologie quotidienne excessive, avec des médicaments à marge thérapeutique étroite, c'est-à-dire avec une zone de concentration thérapeutique proche de la zone de toxicité : AVK, digitaline, lithium, théophylline, hypoglycémifiants, aminosides, anticonvulsivants...
  - une dose totale cumulée dangereuse comme par exemple pour les anti-paludéens.
- *un sousdosage* qui correspond à une posologie insuffisante entraînant une insuffisance thérapeutique ou un sevrage médicamenteux : crises comitiales, crises d'asthme, poussées hypertensives, décompensation d'un diabète...

Ces problèmes de sur- ou sous-dosage peuvent être souvent évitables si on respecte les règles de bon usage du médicament : posologie adaptée à la fonction rénale, hépatique, au poids du patient, surveillance clinique et/ou biologique appropriée et adaptée à l'âge, information du patient...

### 3.2.3 la notion de médicaments inappropriés

La prise en compte du rapport bénéfice/risque intervient à l'instauration de chaque nouveau traitement et à chaque renouvellement. Elle tient compte de la gravité de la pathologie présentée, du "gain" clinique que peut apporter le médicament et de tous les effets indésirables potentiels du traitement, eux-mêmes étant plus ou moins prévisibles selon le terrain pharmacologique du patient.

Parfois, le prescripteur fait face à un rapport difficile à déterminer, que ce soit parce qu'il a affaire à un nouveau médicament dont les risques sont encore difficiles à appréhender ou parce que les bénéfices à apporter à la situation clinique sont incertains : y a-t-il un intérêt à prescrire un traitement par anticoagulant chez un sujet âgé en AC/FA qui présente un risque de chute ?

Cette notion de bénéfice/risque est plus délicate chez le sujet âgé ou polyopathologique du fait des modifications physiologiques et pharmacologiques observés chez ces sujets fragilisés.

Aussi a-t-il été envisagé de déterminer chez le sujet de plus de 65 ans une liste de médicaments potentiellement inappropriés en raison d'un profil de tolérance défavorable par rapport à d'autres solutions thérapeutiques et/ou en raison d'une efficacité douteuse. Cette liste est appelée "critères de BEERS" et a été élaborée après un consensus d'experts. Elle a été publiée en 1991 (BEERS et al., 1991) et modifiée en 1997 (BEERS, 1997). Elle comprend 28 médicaments ou classes médicamenteuses applicables à toutes les personnes âgées de 65 ans et plus et 35 médicaments applicables dans 15 conditions médicales connues (voir annexe 1).

La prévalence de la consommation d'au moins un médicament inapproprié chez les sujets âgés varie beaucoup selon les études : de 2,9% à 40,3% (BEERS et al., 1992 ; STUCK et al.,

1994 ; SPORE et al., 1997 ; WILLCOX et al., 1994 ; APARUSU et al., 1999 ; GOLDEN et al., 1999 ; FICK et al., 2001 ; HANLON et al., 2000 ; ZHAN et al., 2001 ; CHIN et al., 1999 ; HEINIGER-ROTHBUCHER et al., 2003).

Selon une étude réalisée dans le Département de Gériatrie clinique du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges sur une période de 51 mois (LAROCHE ML, sous presse), 66% des patients de 70 ans et plus prenaient au moins un médicament potentiellement inapproprié à l'admission. Les médicaments potentiellement inappropriés les plus prescrits à l'admission étaient les vasodilatateurs cérébraux (37%) et les benzodiazépines à demi-vie longue (23%).

Des études américaines ont noté que près de 25% des personnes âgées en ambulatoire et 12% des malades en institution recevaient un médicament considéré comme inapproprié : il s'agissait notamment de benzodiazépines, d'hypoglycémifiants oraux de longue demi-vie, d'anti-dépresseurs anticholinergiques ou de médicaments inefficaces sur la démence (BEERS et al., 1989 ; WILLIAMS et al., 1995).

## 4. EVITABILITE D'UN EFFET INDESIRABLE MEDICAMENTEUX

Certaines pathologies iatrogènes peuvent être évitables si le prescripteur prend en compte le terrain pharmacologique du patient, la possibilité d'interactions médicamenteuses avec les traitements déjà en cours, la balance bénéfique / risque du traitement qu'il souhaite instaurer et s'il informe le patient sur le traitement prescrit, la nécessité d'une surveillance rapprochée éventuelle et les médicaments potentiellement dangereux à ne pas associer en automédication.

La plupart des études sur les effets indésirables médicamenteux montrent qu'un certain nombre sont évitables. Le taux d'effets indésirables potentiellement évitables varie selon les données de la littérature de 15 à 85 % (BATES et al., 1995 ; BAUNE et al., 2003 ; DARTNELL et al., 1996 ; DOUCET et al., 2002 ; QUENEAU et al., 2005 ; TAFRESHI et al., 1999 ; WASSERFALLEN et al., 2001 ; WINTERSTEIN et al., 2002 ; CARPENTIER et al., 1986 ; LAKSHMANAN et al., 1986). Cette grande disparité des résultats peut s'expliquer d'une part par des différences de recrutement des patients et d'autre part par une grande hétérogénéité des méthodes utilisées, ce qui souligne l'importance d'élaborer une méthode standardisée pour pouvoir comparer les résultats.

Des méthodes de mesure de l'évitabilité des effets indésirables médicamenteux existent mais aucune n'a été validée.

Une échelle de mesure française a été proposée par des experts pharmacologues (IMBS et al., 1998). Elle comporte trois rubriques concernant le médicament, le patient, la prescription. Elle permet de tenir compte, pour un effet indésirable survenu chez un patient, des connaissances médicales au moment des faits, des facteurs de risque présentés par le patient, de l'importance que revêtait pour lui cette prescription et des mesures thérapeutiques prises pour éviter l'aggravation de l'effet indésirable. Cette échelle a été appliquée lors d'une étude exhaustive de pharmacovigilance dans un service d'Urgences du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse. Cette étude de faisabilité a mis en évidence les limites d'utilisation de l'échelle initiale : manque de concordance, surestimation du caractère non évitable de l'effet indésirable, manque de pertinence de certains items.

Un autre travail (OLIVIER et al., 2005) a consisté à construire une échelle d'évitabilité sur le même schéma que l'étude précédente (IMBS, 1998) puis à tester cette nouvelle échelle pour évaluer un échantillon d'effets indésirables médicamenteux. La compréhension de certains items et l'accord interjuges se sont révélés médiocres.

QUENEAU et al. (2003 et 2005) a utilisé dans les études de l'APNET un score d'évitabilité en 4 items cotés de E0 à E3 :

- *E0 : Inévitable* : respect du bon usage du médicament (conforme au résumé des caractéristiques du produit)
- *E1 : Evitabilité possible* : imprudence (précautions d'emploi non respectées)
- *E2 : Evitabilité plausible* : mauvais usage du médicament par le médecin et/ou le malade
  - Indication non conforme ou non respect d'une contre-indication
  - Durée de traitement et/ou posologie inappropriées
  - Interaction dangereuse

- Bénéfices/risques mal évalués
- *E3 : Évitabilité vraisemblable*, essentiellement de deux types :
  - Mauvais usage du médicament par le médecin et/ou le malade, comme pour E2, mais ici chez un patient à risques.
  - Erreur caractérisée du malade : arrêt inapproprié du traitement ou mauvaise observance patente et/ou automédication dangereuse

Ces études retrouvaient entre 38% et 47% d'effets indésirables évitables.

Les échelles de IMBS (1998), OLIVIER (2005) et QUENEAU (2003 et 2005) ne sont pas validées. Il n'existe pas, à ce jour, d'échelle de mesure fiable d'évaluation de l'évitabilité des effets indésirables médicamenteux.

## 5. QUELQUES DONNEES ET EPIDEMIOLOGIE

Il est retrouvé dans la littérature une grande diversité d'études publiées sur les accidents iatrogènes avec une grande variété de méthodes employées et de malades étudiés. La plupart des publications concerne la iatrogénie observée en milieu hospitalier, que l'accident iatrogène soit la cause de l'hospitalisation ou qu'il soit survenu au cours de l'hospitalisation. Les études sur la iatrogénie en pratique ambulatoire et dans le secteur privé de l'hospitalisation sont peu nombreuses.

### 5.1 Quelques méta-analyses

Une méta-analyse américaine de 15 études (WINTERSTEIN et al., 2002) a estimé à **4,3%** (intervalle de confiance : 3,1-9,5%) la prévalence des admissions hospitalières dues aux effets indésirables médicamenteux avec une évitabilité moyenne de 59% (IC : 50-73%).

Une méta-analyse de 39 études prospectives réalisées dans des hôpitaux des Etats-Unis (LAZAROU et al., 1998) retrouve **6,7%** [5,2-8,2%] de patients hospitalisés présentant un effet indésirable médicamenteux grave et 0,32% [0,23-0,41%] de patients hospitalisés décédés à la suite de celui-ci. La synthèse de ces 39 études met en évidence qu'en 1994, 106 000 patients [76000-137000] sont décédés aux Etats-Unis d'un effet indésirable médicamenteux et situe la iatrogénie médicamenteuse **entre la quatrième et la sixième cause de décès** dans ce pays.

Une méta-analyse australienne retrouve **2,4 à 3,6%** des admissions hospitalières en relation avec un évènement iatrogène médicamenteux.

### 5.2 Quelques études en France et à l'étranger

Une étude prospective (BLIX et al., 2004) a été réalisée de mai à décembre 2002 dans 6 services de Médecine Interne et 2 services de Rhumatologie de 5 hôpitaux de Norvège. Elle a étudié toutes les circonstances, impliquant des médicaments, qui entraînaient un effet indésirable médicamenteux *réel* ou *potentiel*. Ainsi, 81% des patients présentaient un effet indésirable médicamenteux réel ou potentiel. Parmi ces effets, seuls 8% étaient liés à des effets indésirables en rapport avec des médicaments utilisés de manière appropriée (selon le résumé des caractéristiques du produit). Les problèmes les plus fréquemment retrouvés étaient un dosage non optimal (35,1%), l'absence de recours à des tests biologiques (21,6%), l'utilisation de médicaments non optimaux (21,4%), l'absence de recours à des médicaments complémentaires (19,7%), l'utilisation de médicaments inutiles (16,7%). Les 5 classes médicamenteuses les plus retrouvées étaient les antithrombotiques, les AINS, les opioïdes, les IEC et les corticoïdes.



Tableau 1 : quelques études réalisées en France

Auteur Année	Type d'étude	Lieu de l'étude et ville	Durée	Nombre de patients étudiés	% d'effets indésirables	Type d'effets indésirables	Etude des facteurs de risque	Médicaments en cause	Etude de la gravité	Etude de l'évitabilité
PEYRIERE et al., 2003	prospective	Service de Méd. Int. Montpellier	48 jours	156 (pas de gr. témoin)		neurologique rénal hématologique	oui	Non précisé	non	oui (57.9%)
BAUNE et al., 2003	transversale	Services hospitaliers Paris	un jour donné	898	9.9%	hépatique hypoglycémie rénal	oui	Antibiotiques Hypoglycémiantes Diurétiques	oui	oui (25%)
POUYANNE et al., 2000	prospective	62 services de médecine 33 hôpitaux	14 jours	3137	3.19%	digestif hémorragie	oui	Syst. cardio-vasc Anti-cancéreux Anticoagulants	oui	non
QUENEAU et al., 2005	prospective	7 services d'Urgences 4CHU+3CH	2 semaines	1663	15.8%	malaise digestif neurologique	oui	Psychotropes Diurétiques Anticoagulants	oui	oui (46.8%)
PERAULT et al., 1999	prospective	Service d'Urgences Poitiers	27 jours	1235	2.5%	dermatologique digestif neurologique	oui	Antibiotiques Antalgiques Neuroleptiques	non	non
DEMANGE et al., 1999	prospective	Service d'Urgences St-Dié	un an	4951	2.3%	digestif allergie hypotension	oui	AINS et salicylés Psychotropes	oui (que décès)	non
CARPENTIER et al., 1986	prospective=30% rétrospective=70%	Service d'Urgences Grenoble	5 mois	4056	6.7%	digestif neuro-psy. cardio-vasculaire	oui	Psychotropes Système cardio-vasculaire AINS	oui	oui (15.7%) prescriptions médicales critiquables)
MOORE et al., 1998	prospective	Service de Médecine Interne Le Havre	6 mois	329	9.4%	allergique hypotension orthostatique	oui	Système nerveux Système cardio-vasculaire Antibiotiques	oui (décès)	oui (77%)

Tableau 2 : quelques études réalisées à l'étranger

Auteur, année	Type d'étude	Lieu de l'étude et pays	Durée	Nombre de patients	% d'effets indésirables	Type d'effets indésirables	Etude des facteurs de risque	Médicaments en cause	Etude de la gravité	Etude de l'évitabilité
TRIFIRO et al., 2005	prospective	22 services d'Urgences Italie	20 jours	18 854	3.3%	dermatologique digestif cardiovasc.	oui	AINS Antibiotiques Analgésiques	oui	non
CAPUANO et al., 2004	prospective (8H/20H) rétrospective (20H/8h)	2 services d'Urgences Italie	20 jours	2442	1.3%	dermatologique respiratoire digestif	oui	AINS Antibiotiques Antihypertenseurs	non	non
THUERMANN et al., 2003	prospective	Services de Médecine Allemagne	30 mois	41375	2.4%	non documenté	non	Antithrombotiques AINS Insuline	non	non
WASSERFALLEN et al., 2001	rétrospective	Service des Urgences Suisse	6 mois	3195	7%	digestif hématologique syst. cardiovasc.	oui	Antinéoplasiques Anticoagulants AINS/analgésiques	oui	oui (32%)
PRINCE et al., 1992	rétrospective	Service des Urgences Etats-Unis	4 mois	10 184	2.9%	non documenté	oui	Antiépileptiques Antibiotiques Syst. respiratoire	non	non
DARTNELL et al., 1996	prospective	Service d'Urgences Australie	30 jours	965	5.7%	oui	oui	Système cardiovasculaire Corticoïdes	oui	oui (65.5%)
LARMOUR et al., 1991	prospective	Services hospitaliers Australie	6 mois	5623	2.4%	digestif cardiovasculaire nerveux	oui	AINS et salicylés Digoxine Warfarine	non	non

Tableau 3 : quelques études réalisées à l'étranger (suite)

Auteur, année	Type d'étude	Lieu de l'étude et pays	durée	Nombre de patients	% d'effets indésirables	Type d'effets indésirables	Etude des facteurs de risque	Médicaments en cause	Etude de la gravité	Etude de l'évitabilité
LAKSHMANAN et al., 1986	rétrospective	Services de Médecine Etats-Unis	2 mois	834	5.4%	hématologique tr. ionique hypoglycémie dermatologique	oui	Syst. cardiovasc. Corticoïdes Antinéoplasiques	oui	oui (50%)
BUDNITZ et al., 2005	rétrospective	9 Services d'Urgences Etats-Unis	76 jours	90 810	0.7%	dermatologique neurologique hypoglycémie	oui	Antibiotiques Antidiabétiques Syst. Cardiovasc.	oui (que décès)	non
CLASSEN et al., 1997	rétrospective	Services hospitaliers Etats-Unis	4 ans	91 574	2.4%	syst. cardiovasc. digestif	non	Antalgiques Syst. cardiovasc	oui	non
BATES et al., 1995	prospective	11 unités hospitalières Etats-Unis	6 mois	4108	5%	neurologique digestif	oui	Analgésiques Antibiotiques Sédatifs	oui	oui (28%)
ONDER et al., 2002	prospective	Méd. Int. et Gériatr. de 81 hôpitaux Italie	15 mois	28 411	6%	digestif endocrinien hémorragie	oui	Syst. Cardiovasc. Antiagrégants plaquettaire/AINS Benzodiazépines	oui	non
HAFNER et al., 2002	rétrospective	Service d'Urgences Etats-Unis	3 mois	13 004	1.7%	hypoglycémie hémorragie dermatologique	oui	Antidiabétiques Antibiotiques Analgésiques	oui	non
HUIC et al., 1994	prospective	2 services hospitaliers Croatie	5 mois	5227	2.5%	hémorragie syst. Cardio-vasc.	oui	AINS et analgésiques Syst. Cardio-vasc.	oui	non
RASCHETTI et al., 1999	prospective	Service d'Urgences Italie	1 an	5497	4.3%	non précisé	oui	Non précisé	oui	oui (55%)

### 5.3 Au total

La fréquence de la iatrogénie varie selon les études notamment en fonction des lieux d'observation, du mode d'étude rétrospectif, prospectif ou dit "un jour donné", de la taille des échantillons, de la durée d'observation, des critères d'imputabilité, de la définition et du type d'accidents iatrogènes pris en compte.

Globalement, les effets indésirables médicamenteux seraient responsables de **0,7 à 15,8%** des admissions à l'hôpital et seraient observés chez **2,4 à 10%** des patients hospitalisés.

15 à 70% de ces effets indésirables médicamenteux seraient évitables.

Les médicaments concernés sont principalement les antibiotiques, les médicaments du système cardio-vasculaire, les antalgiques et AINS, les anticoagulants, les antidiabétiques, les psychotropes. Ces derniers sont retrouvés plus fréquemment dans les études françaises qu'à l'étranger en raison d'une consommation plus importante de psychotropes en France.

Les effets indésirables constatés sont principalement digestifs, neuro-psychologiques, dermatologiques et cardio-vasculaires.

Ces études présentent des données partielles concernant notamment les facteurs de risque : seuls l'âge, le sexe et le nombre total de médicaments pris sont généralement abordés. Le détail du terrain du patient est très peu évalué, ainsi que la notion d'automédication. La notion de médicaments inappropriés est peu ou pas abordée. Les critères d'imputabilité et d'évitabilité sont très variables selon les études et ne sont, le plus souvent, pas développés. L'ancienneté de la prise médicamenteuse n'est pas abordée.

La prise en compte plus exhaustive de ces critères constitue la finalité principale de notre étude.

## **6. OBJECTIFS DE L'ETUDE**

### **6.1 Objectif principal**

Décrire et analyser la pathologie iatrogène médicamenteuse observée dans les services des Urgences des hôpitaux de Limoges et de Guéret et déterminer les facteurs favorisants principaux.

### **6.2 Objectif secondaire**

Déterminer l'évitabilité de ces effets indésirables médicamenteux dans un but de prévention.

## 7. METHODES

### 7.1 Type d'étude

Il s'agissait d'une étude bicentrique, prospective et descriptive, impliquant les services d'Urgences des hôpitaux de Limoges et de Guéret ainsi que le Centre Régional de Pharmacovigilance de Limoges.

### 7.2 Date et lieu de l'étude

Le recrutement a eu lieu du 1/02/2003 au 31/12/2004, soit sur 23 mois, dans les services d'Urgences de Limoges et de Guéret.

A Limoges, le service des Urgences comprend un secteur médical et un secteur chirurgical. Le recrutement a eu lieu dans le secteur médical qui comprend en moyenne 16 000 entrées par an de sujets de 18 ans et plus. Ce service a admis sur les 23 mois de l'étude 29 300 patients de 18 ans et plus (les admissions pour intoxication volontaire ayant été exclues), dont 45% de femmes et 55% d'hommes. 12 554 patients étaient âgés de 65 ans et plus, ce qui représente 42,8% de l'ensemble des patients de 18 ans et plus.

A Guéret, le détail des admissions sur 23 mois n'a pas été obtenu.

### 7.3 Population de l'étude

#### 7.3.1 critères d'inclusion

Il a été inclus toutes les personnes de 18 ans et plus admises aux Urgences, quelle que soit l'heure, chez lesquelles le médecin du service des Urgences a retrouvé des éléments cliniques ou biologiques pouvant être mis en relation avec un effet indésirable médicamenteux. L'administration du ou des médicaments suspectés a pu avoir lieu antérieurement à l'hospitalisation ou durant le séjour dans le service des Urgences. L'effet indésirable constaté a pu constituer le motif d'hospitalisation ou être simplement un élément associé mineur dans le tableau présenté par le patient.

#### 7.3.2 critères de non inclusion

Ont été exclus tous les patients de moins de 18 ans et les patients admis à la suite d'une intoxication volontaire médicamenteuse.

#### 7.3.3 identification des patients

Le médecin du service des Urgences a été le seul responsable de la mise en évidence de la pathologie iatrogène médicamenteuse. En cas de suspicion, il remplissait une fiche de signalement standardisée (voir annexe 2) et l'adressait au Centre de Pharmacovigilance.

Cette fiche nominative mentionnait :

- la date de naissance du patient
- le motif d'hospitalisation
- les antécédents
- les traitements suspectés avec la posologie, la date de début de traitement et la date de dernière prise

- la notion éventuelle d'une automédication
- le traitement habituel
- l'effet indésirable observé
- la période de survenue de l'effet indésirable (avant ou pendant le séjour aux Urgences)
- l'évolution du tableau clinique
- la gravité (effet bénin, gravité modérée, pronostic vital engagé)
- le devenir du patient (retour à domicile, hospitalisation en rapport avec l'effet indésirable, hospitalisation sans rapport avec l'effet indésirable, décès en rapport avec l'effet indésirable, décès sans rapport avec l'effet indésirable)

## 7.4 Etape de validation par le service de Pharmacovigilance

La fiche de suspicion recevait un numéro au Centre de Pharmacovigilance de Limoges puis était analysée. L'effet indésirable était confirmé ou infirmé selon la démarche classique de pharmacovigilance avec établissement d'une imputabilité (voir annexe 3).

L'observation était saisie et codée au Centre de Pharmacovigilance avec comme seul identifiant son numéro.

Les observations non retenues n'avaient pas fait l'objet d'une saisie informatique.

Les observations retenues étaient complétées par des informations complémentaires, cliniques et biologiques, recherchées auprès du service des Urgences et éventuellement auprès du service où était hospitalisé le patient.

### 7.4.1 imputabilité

Le score d'imputabilité intrinsèque (de I1 à I4) et le critère bibliographique (de B1 à B3) étaient donnés pour chaque médicament responsable selon la méthode française de pharmacovigilance (voir annexe 3).

I1 correspond à une imputabilité intrinsèque douteuse, I2 à une imputabilité plausible, I3 à une imputabilité vraisemblable et I4 à une imputabilité très vraisemblable.

B3 correspond à un effet notoire bien décrit dans les livres usuels dont le Vidal, B2 correspond à un effet non notoire du médicament publié une ou deux fois, B1 correspond à un effet non décrit.

Les médicaments retenus comme imputables après validation étaient codés selon la classification internationale ATC (Anatomical Therapeutic Chemistry Code) 2002 hiérarchisée en cinq niveaux.

4 médicaments imputables au maximum ont été retenus (M1, M2, M3, M4).

### 7.4.2 recherche des interactions médicamenteuses

Les mécanismes d'action étant nombreux et complexes, cette information a été simplifiée en interaction "plus" et interaction "moins". Les interactions "plus" désignaient une association de 2 médicaments ou plus ayant abouti à une augmentation de l'effet d'un ou de plusieurs d'entre eux. Les interactions "moins" désignaient une association de 2 médicaments ou plus ayant abouti à la diminution de l'effet d'un ou de plusieurs d'entre eux.

Seules les interactions médicamenteuses directement en rapport avec l'effet indésirable ont été retenues. Ces interactions pouvaient être la cause directe de la survenue de l'effet indésirable ou avaient participé de près ou de loin à sa survenue. L'ouvrage utilisé pour les

déterminer a été le "Thésaurus des interactions médicamenteuses" de l'AFSSaPS (mise à jour de février 2005).

#### 7.4.3 dose des médicaments

La dose du ou des médicament(s) imputé(s) – normodosé(s), sousdosé(s), surdosé(s)- était déterminée par le VIDAL 2005 qui prend en compte l'adaptation de la posologie en fonction de l'âge et/ou de la fonction rénale.

#### 7.4.4 détermination des médicaments inappropriés

Les médicaments inappropriés étaient déterminés par les critères de Beers selon la liste adaptée à la pratique française (voir annexe 4).

#### 7.4.5 évitabilité

La grille de QUENEAU et al. (2005) a été reprise et adaptée aux situations rencontrées au cours de l'étude :

E0 = Inévitable : "respect du bon usage du médicament" conforme au résumé des caractéristiques du produit (RCP) incriminé dans l'effet indésirable médicamenteux

- exemples: choc anaphylactique sous pénicilline chez un patient sans antécédent d'allergie à la pénicilline, saignement sous AVK bien dosé et dont l'indication est conforme au RCP

E1 = Evitabilité possible : imprudence (précautions d'emploi non respectées), surdosage probable sans information suffisante, défaut de surveillance

- exemples : hémarthrose de l'épaule sous AVK probablement surdosé sans INR pour confirmer, insuffisance rénale sous IEC décompensée par une déshydratation aiguë, hyponatrémie sous diurétiques qui aurait pu être évitée si des contrôles biologiques plus fréquents avaient été faits

E2 = Evitabilité plausible : mauvais usage du médicament par le médecin et /ou le patient

- indication non conforme
  - durée de traitement et/ou posologie inappropriées
  - interaction dangereuse
- exemples : traitement par AVK instauré pour une phlébite et non arrêté (retrouvé des années après son instauration), surdosage médicamenteux (digoxine, AVK...), bradycardie à la suite de l'association de médicaments bradycardisants, hyponatrémie à la suite de l'association de médicaments favorisant l'hyponatrémie

E3 = Evitabilité vraisemblable :

- Mauvais usage du médicament par le médecin et/ou le patient comme pour E2 mais ici chez un patient à risques
- Erreur caractérisée du patient
- Erreur caractérisée du médecin



- Défaut de surveillance caractérisé
  - Non respect d'une contre-indication
  - Antécédent d'effet indésirable antérieur suite à la prise du même médicament
  - Automédication dangereuse
- exemples : hyperkaliémie et déshydratation chez une patiente de 93 ans sous spironolactone et IEC, prescription de TOPALGIC 150mg × 3 au lieu de TOPALGIC 50mg × 3, prise de 4 AINS différents en même temps en automédication

#### 7.4.6 saisie et analyse statistique des données

Les données des dossiers ont été saisies avec le logiciel de statistiques Statview 5.0 (SAS Institute, Cary, USA).

Les variables étudiées étaient :

- le centre de recrutement du patient (Guéret ou Limoges)
- le sexe
- la date de naissance qui déterminait 2 groupes : < 65 ans et ≥ 65 ans
- la relation entre le motif d'hospitalisation et l'effet indésirable retenu
- le moment de survenue de l'effet indésirable : avant ou pendant l'admission aux Urgences
- le nombre total de médicaments pris
- le terrain du patient : rénal, urologique, hépatique, éthylique, respiratoire, neurologique (dont la démence vasculaire ou sénile), psychiatrique, cardio-vasculaire (dont l'hypertension artérielle), endocrinien (dont le surpoids et l'obésité), digestif, rhumatologique, orthopédique, allergique, néoplasique, grossesse
- la notion d'automédication
- le nombre de facteurs de risque d'effets indésirables médicamenteux : les facteurs de risque retenus étaient l'âge (≥ 65ans), le nombre total de médicaments pris (≥ 5), les terrains rénal, hépatique, psychiatrique, éthylique, les antécédents personnels d'allergie, la notion d'automédication.
- les médicaments retenus comme imputables après validation, codés selon la classification internationale ATC (Anatomical Therapeutical Chemistry Code) 2002 hiérarchisée en cinq niveaux
- le score d'imputabilité intrinsèque (de I1 à I4) et le critère bibliographique (de B1 à B3) entrés pour chaque médicament responsable
- l'ancienneté de la prise du traitement : moins de 15 jours, plus de 15 jours ou inconnu
- l'existence d'interaction médicamenteuse à l'origine de l'effet indésirable décrit codée "plus" ou "moins"
- la dose du ou des médicament(s) retenu(s) – normodosé(s), sousdosé(s), surdosé(s)-déterminée par le Vidal 2005
- la notion de médicament inapproprié déterminée selon les critères de Beers
- le tableau présenté par le patient en rapport avec l'effet indésirable médicamenteux : neuropsychiatrique, syndrome extrapyramidal, chute/malaise, gastro-intestinal, dermato/allergie, choc anaphylactique, hémorragie, infections, endocrinien, cardio-vasculaire, hypotension artérielle / hypotension artérielle orthostatique, syncope/vertiges, troubles électrolytiques, rénal, urologique, anticholinergique, hématologique, hépatique

- la gravité de l'effet indésirable :
  - effet bénin : simple inconfort ou altération organique ou fonctionnelle réversible spontanément
  - gravité modérée : altération organique ou fonctionnelle réversible au prix de soins particuliers
  - pronostic vital engagé
- l'évolution : retour à domicile, hospitalisation en rapport avec l'effet indésirable, hospitalisation non en rapport avec l'effet indésirable, décès en rapport avec l'effet indésirable, décès non en rapport avec l'effet indésirable
- l'évitabilité codée de E0 à E3

L'analyse statistique a été effectuée avec le logiciel Stata 8.0 (State Corporation, Texas, USA).

Il a été conduit une analyse descriptive de la population de l'étude, des médicaments imputés et des effets indésirables. L'analyse comparative reposait sur le test de Student pour les variables quantitatives et le test du Chi 2 pour les variables qualitatives (seuil de significativité à 5%).

Le taux d'incidence de patients présentant un effet indésirable aux Urgences était le rapport entre le nombre de patients avec effet indésirable sur le nombre d'admissions aux Urgences de patients de 18 ans et plus. L'intervalle de confiance était de 95%.

## **7.5 Aspects légaux et financement**

Cette étude a été financée par le Programme Hospitalier de Recherche Clinique Régionale (PHRC) 2002.

Les fiches d'observation ont été saisies de manière anonyme dans la base nationale de pharmacovigilance française conformément à la procédure imposée par le décret du 13/03/1995.

Cette étude n'entre pas dans le cadre de la loi Huriet.

## 8. RESULTATS

### 8.1 Population de l'étude

#### 8.1.1 incidence

Au total, 253 patients de 18 ans et plus ont été inclus durant les 23 mois de l'étude, 241 à Limoges et 12 à Guéret.

L'incidence de patients présentant un effet indésirable aux Urgences de Limoges s'élevait à 0,8%, IC 95% [0,7-0,9].

#### 8.1.2 répartition par sexe et par âge

L'échantillon de l'étude était composé de 142 femmes (56%) et 111 hommes (44%).

L'âge moyen de cette population était de 67,8 ans  $\pm$  19,9 [18-99]. Les femmes étaient statistiquement plus âgées que les hommes avec respectivement 70,3 ans  $\pm$  21,2 [18-99] et 64,7 ans  $\pm$  17,9 [18-94] ( $p < 0,03$ ).

Cette population a été divisée en 2 classes : 164 (64,8%) avaient 65 ans et plus et 89 (35,2%) avaient entre 18 et 65 ans.

60% des patients de 65 ans et plus étaient de sexe féminin.

#### 8.1.3 motif d'hospitalisation

Pour 216 patients (85%) le motif d'hospitalisation était l'effet indésirable. Le taux de patients admis aux Urgences médicales de Limoges à la suite d'un effet indésirable était de 0,7%.

#### 8.1.4 moment de survenue de l'effet indésirable

Pour 247 patients (98%), l'effet indésirable était survenu avant l'admission aux Urgences.

#### 8.1.5 nombre total de médicaments

Les patients prenaient en moyenne 6,0 médicaments  $\pm$  3,4 [1-16]. Il n'y avait pas de différence significative entre les hommes et les femmes.

Tableau 4 : répartition des patients en fonction du nombre total de médicaments pris à l'admission

Nombre de médicaments	Nombre de patients (%)
1-3	69 (27,3%)
4-6	81 (32,0%)
7-9	59 (23,3%)
≥ 10	44 (17,4%)

62,8% des patients prenaient 5 médicaments ou plus. Ils étaient statistiquement plus âgés que ceux prenant moins de 5 médicaments (74,0 ans ± 16,3 versus 57,5 ans ± 21,3 ; p < 0,0001).

#### 8.1.6 terrain des patients

Tableau 5 : nombre de patients en fonction du terrain

Terrain des patients	Nombre de patients (%)
cardio-vasculaire	152 (60,1%)
neurologique	67 (26,5%)
endocrinien	48 (19,0%)
psychiatrique	47 (18,6%)
digestif	36 (14,2%)
respiratoire	33 (13,0%)
urologique	32 (12,7%)
allergique	31 (12,3%)
néoplasique	31 (12,3%)
rhumatologique	30 (11,9%)
orthopédique	26 (10,3%)
rénal documenté	24 (9,5%)
éthylique	16 (6,3%)
hépatique documenté	12 (4,7%)
grossesse	1 (0,4%)

### 8.1.7 la notion d'automédication

14 patients (5,6%) avaient pris les médicaments imputés en automédication. 57% étaient des hommes.

Les médicaments concernés étaient essentiellement les AINS et les topiques pour douleurs articulaires et musculaires.

### 8.1.8 nombre de facteurs de risque

Tableau 6 : nombre de patients en fonction du nombre de facteurs de risque qu'ils présentent

Nombre de facteurs de risque	Nombre de patients (%)
0	26 (10,3%)
1	59 (23,3%)
2	113 (44,7%)
3	47 (18,6%)
4	6 (2,4%)
5	2 (0,8%)

## 8.2 Les médicaments imputés

### 8.2.1 nombre de médicaments imputés

Au total, 423 médicaments ont été imputés chez les 253 patients inclus soit 1,7 médicaments par patient.

Tableau 7 : nombre de patients en fonction du nombre de médicaments imputés dans l'effet indésirable observé

Nombre de médicaments imputés	Nombre de patients (%)
1	147 (58,1%)
2	64 (25,3%)
3	21 (8,3%)
4	21 (8,3%)

### 8.2.2 description des médicaments imputés

Tableau 8 : nombre de médicaments imputés en fonction de leur classe selon la classification ATC aux premier et deuxième niveaux

Classe des médicaments imputés	Nombre (%)
N- Système nerveux	165 (39,0%)
N02-analgésiques	33 (7,8%)
N04-antiparkinsoniens	8 (1,9%)
N05-psycholeptiques	60 (14,2%)
N06-psychoanaleptiques	46 (10,9%)
C- Système cardiovasculaire	116 (27,4%)
C01-anti-arythmiques, vaso-dilatateurs, digoxine/digitoxine	17 (4,0%)
C03-diurétiques	42 (9,9%)
C07-β-bloquants	15 (3,5%)
C09-IEC et ARAII	26 (6,1%)
B- Sang et organes hématopoïétiques	45 (10,6%)
B01-antithrombotiques	44 (10,4%)
J- Anti-infectieux généraux	36 (8,5%)
J01-antibiotiques	36 (8,5%)
M- Muscle et squelette	28 (6,6%)
M01-anti-inflammatoires	23 (5,4%)

Parmi les 44 antithrombotiques (antiagrégants plaquettaires et anticoagulants), 32 étaient des AVK.

Les médicaments imputés du système nerveux ont majoritairement entraîné des effets neuropsychiatriques (60), des chutes (53) et des troubles ioniques (43).

### 8.2.3 imputabilité et critère bibliographique des médicaments

Tableau 9 : nombre de médicaments en fonction de leur imputabilité intrinsèque

Imputabilité intrinsèque	nombre de médicaments (%)
I1	368 (87,0%)
I2	49 (11,6%)
I3	6 (1,4%)

Tableau 10 : nombre de médicaments en fonction du critère bibliographique

Critère bibliographique	Nombre de médicaments (%)
B1	17 (4,0%)
B2	37 (8,8%)
B3	369 (87,2%)

#### 8.2.4 ancienneté de la prise du traitement

33% des médicaments imputés étaient pris depuis moins de 2 semaines. Les antibiotiques, les AINS et les antalgiques étaient principalement retrouvés.

21% des médicaments imputés étaient pris depuis plus de 2 semaines. Il s'agissait principalement des anticoagulants, des IEC et ARAII, et des psychotropes.

Pour 46% des médicaments imputés la date de début de traitement n'était pas connue.

#### 8.2.5 interactions médicamenteuses

Une ou plusieurs interactions médicamenteuses en rapport avec l'effet indésirable décrit ont été retrouvées chez 92 patients (36%).

Pour 91 patients, l'interaction a entraîné une augmentation de l'effet du médicament.

Pour 1 patient, l'interaction a entraîné une diminution de l'effet du médicament. Il s'agissait d'un patient de 43 ans aux antécédents d'épilepsie, traité par acide valproïque (DEPAKINE chrono), et admis aux Urgences à la suite de deux crises convulsives successives déclenchées par la prise récente de trimipramine (SURMONTIL).

Les médicaments impliqués dans les interactions médicamenteuses étaient essentiellement les psycholeptiques (52), les diurétiques (30), les psychoanaleptiques (27), les analgésiques (19) et les IEC et ARAII (16).

Le risque d'une interaction médicamenteuse est significativement lié au nombre de médicaments pris (OR=1,2 ; IC 95% [1,08-1,27] (analyse bivariée))

#### 8.2.6 dose

Le médicament imputé était surdosé pour 18,6% des patients. Parmi eux, 85% avaient plus de 65 ans et 21% avaient une insuffisance rénale documentée.

Parmi les 32 AVK ayant entraîné un effet indésirable, 25 (80,6%) étaient surdosés.

Pour 1 patient le médicament imputé était sous dosé (patient de 43 ans sous acide valproïque décrit au paragraphe 8.2.5).

Pour 79,8% des patients les médicaments imputés étaient normodosés.

Pour 3 patients (1,2%) la dose n'était pas documentée.

#### 8.2.7 médicaments inappropriés

Les médicaments imputés correspondant aux critères de Beers (adaptés à la pratique française), qui ont été élaborés pour les sujets âgés, ont été ici extrapolés à tous les patients de l'étude ( $\geq 18$  ans).

12 patients de 65 ans et plus (soit 7% des patients  $\geq 65$ ans) et 12 patients entre 18 ans et 65 ans (soit 13% des patients  $< 65$ ans) prenaient au moins un médicament inapproprié.

Tableau 11 : nombre de patients de 65 ans ou plus et de moins de 65 ans en fonction des critères de Beers adaptés à la pratique française

Critères	Nombre de patients	
	$\geq 65$ ans (%)	$< 65$ ans (%)
Critère 1 : Dextropropoxyphène seul ou associé	2 (1,2%)	3 (3,4%)
Critère 5 : Antiémétiques donnant des effets extrapyramidaux	1 (0,6%)	1 (1,1%)
Critère 6 : Relaxants musculaires et antispasmodiques	1 (0,6%)	0
Critère 7 : benzodiazépine à demi-vie longue (20 heures)	4 (2,4%)	3 (3,4%)
Critères 8 et 9 : antidépresseurs aux propriétés anticholinergiques	3 (1,8%)	3 (3,4%)
Critère 12 : chlordiazépoxyde et diazépam	1 (0,6%)	0
Critère 20 : antihistaminiques H1, anticholinergiques	0	2 (2,2%)
Critère 21 : diphenhydramine	1 (0,6%)	2 (2,2%)
Critère 22 : hydergine et vasodilatateurs cérébraux	1 (0,6%)	0
Critère 24 : barbituriques	0	2 (2,2%)
Critère 27 : anticholinergiques	1 (0,6%)	2 (2,2%)
TOTAL	15	33

Il était retrouvé autant d'hommes que de femmes prenant un médicament inapproprié ayant entraîné un effet indésirable médicamenteux.

Le terrain de ces patients était majoritairement neuropsychiatrique.

Des interactions médicamenteuses ont été retrouvées chez 79% des patients prenant un médicament inapproprié.

La prise de médicaments inappropriés a essentiellement entraîné un effet indésirable bénin (46%) ou un effet indésirable de gravité modérée (42%).

### 8.3 Les effets indésirables

Il a été retrouvé 1,7 effets indésirables par patient.



Tableau 12 : nombre de patients en fonction du tableau clinique et biologique présenté en rapport avec l'effet indésirable médicamenteux (421 effets chez 253 patients)

Tableau présenté	Nombre de patients (%)
effet électrolytique	66 (26,1%)
chutes/malaises	54 (21,3%)
effet neuropsychiatrique	51 (20,2%)
effet hémorragique	42 (16,6%)
effet digestif	38 (15,0%)
effet dermatologique	33 (13,0%)
effet hématologique	27 (10,7%)
effet cardiovasculaire	24 (9,5%)
effet rénal	17 (6,7%)
hypotension	15 (5,9%)
effet extrapyramidal	11 (4,3%)
effet urologique	10 (4,0%)
effet anticholinergique	8 (3,2%)
effet respiratoire	8 (3,2%)
choc anaphylactique	5 (2,0%)
effet hépatique	5 (2,0%)
effet métabolique	4 (1,6%)
infection	3 (1,2%)
TOTAL	421

Les anti-inflammatoires pris en automédication ont entraîné :

- 2 effets hémorragiques
- 2 effets digestifs
- 3 effets dermatologiques
- 1 effet rénal

#### 8.4 Gravité du tableau et devenir du patient

Tableau 13 : nombre de patients ≤ 65 ans et > 65 ans en fonction de la gravité

Gravité	Nombre de patients ≤ 65 ans (%)	Nombre de patients > 65ans (%)
Effet bénin	29 (32,2%)	33 (20,2%)
Gravité modérée	53 (58,9%)	95 (58,3%)
Pronostic engagé	8 (8,9%)	35 (21,5%)

Le pronostic vital était statistiquement plus engagé chez les sujets de plus de 65 ans (p = 0,01).

71 médicaments étaient impliqués dans un pronostic engagé chez 43 patients : les principaux retrouvés étaient les antithrombotiques (22), les diurétiques (8), les AINS (8), les IEC et ARAII (6), les psycholeptiques (5), les anti-infectieux (4).

Les antithrombotiques (classe ATC : B01) sont les anticoagulants et les antiagrégants plaquettaires.

Tableau 14 : nombre d'antithrombotiques en fonction de leur gravité

Gravité	Nombre d'antithrombotiques		
	anticoagulants	antiagrégants plaquettaires	total
Pronostic engagé (dont décès)	14 (5)	8 (2)	22 (7)
Gravité modérée	16	4	20
Effet bénin	2	0	2
TOTAL	32	12	44

Tableau 15 : devenir des patients en fonction de la gravité

Gravité	rad	hei	hnei	dcd	dcn	Total
Effet bénin	42 (67,7%)	13 (21,0%)	7 (11,3%)	0 (0%)	0 (0%)	62 (100%)
Gravité modérée	25 (16,9%)	108 (73,0%)	14 (9,5%)	0 (0%)	1 (0,7%)	148 (100%)
Pronostic engagé	1 (2,3%)	33 (76,7%)	0 (0%)	8 (18,6%)	1 (2,3%)	43 (100%)
Total	68 (26,8%)	154 (60,9%)	21 (8,3%)	8 (3,2%)	2 (0,8%)	253 (100%)

Rad : Retour à domicile

Hei : Hospitalisation en rapport avec l'effet indésirable

Hnei : Hospitalisation non en rapport avec l'effet indésirable

Dcd : Décès en rapport avec l'effet indésirable

Dcn : Décès non en rapport avec l'effet indésirable

Dans 61% des cas, l'effet indésirable se soldait par une hospitalisation.

68% des effets bénins se soldaient par un retour à domicile.

73% des effets de gravité modérée se soldaient par une hospitalisation.

77% des effets avec pronostic engagé se soldaient avec une hospitalisation et 19% entraînaient un décès.

Sur les 8 décès en rapport avec l'effet indésirable, 7 étaient liés à des antithrombotiques et 1 à la théophylline.

Tableau 16 : âge en fonction du devenir

Devenir	Age moyen (années)	Age minimum (années)	Age maximum (années)
Rad	54,4 ± 21,6	18,4	90,3
Hei	72,2 ± 16,8	18,7	98,9
Hnei	71,7 ± 18,8	31,4	94,3
Dcd	81,5 ± 6,5	73,0	91,5
dcn	92,4 ± 0,1	92,3	92,4

Rad : Retour à domicile

Hei : Hospitalisation en rapport avec l'effet indésirable

Hnei : Hospitalisation non en rapport avec l'effet indésirable

Dcd : Décès en rapport avec l'effet indésirable

Dcn : Décès non en rapport avec l'effet indésirable

## 8.5 Évitabilité

Tableau 17 : nombre de patients en fonction de l'évitabilité

Évitabilité	Nombre de patients (%)
E0 : effet inévitable	90 (35,6%)
E1 : évitabilité possible	72 (28,5%)
E2 : évitabilité plausible	72 (28,5%)
E3 : évitabilité vraisemblable	19 (7,5%)

94,4% des effets inévitables E0 et 100% des effets E1, E2, E3 sont survenus avant l'admission aux Urgences.

Tableau 18 : médicaments, désignés selon la classification ATC, impliqués dans un effet indésirable vraisemblablement évitable (E3) et leur nombre

Médicaments impliqués dans un effet indésirable E3	Nombre
M01 : anti-inflammatoires	8
C03 : diurétiques	7
N05 : psycholeptiques	5
C09 : IEC et AAI	4
N02 : analgésiques	4
C07 : $\beta$ -bloquants	3
B01 : anti-thrombotiques	2
C01 : antiarythmiques, vasodilatateurs, Digoxine/ Digitoxine	2
C08 : inhibiteurs calciques	2
J01 : antibiotiques	1
R03 : médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes	1
R05 : médicaments du rhume et de la toux	1

Les principaux médicaments impliqués dans un effet indésirable inévitable (E0) étaient les antibiotiques (29), les psycholeptiques (14), les analgésiques (13), les antithrombotiques (12), les psychoanaleptiques (9).

Tableau 19 : évitabilité en fonction de la gravité

Gravité	E0	E1	E2	E3	TOTAL
Effet bénin	34	16	10	2	62
Gravité modérée	45	50	45	8	148
Pronostic engagé	11	6	17	9	43
TOTAL	90	72	72	19	253

Sur les 8 décès en rapport avec l'effet indésirable, 2 étaient inévitables, 4 étaient de niveau E2 et 1 était de niveau E3.

43% des effets indésirables chez le sujet âgé étaient de niveau E2 ou E3, alors que ces niveaux n'étaient retrouvés que chez 23% des sujets jeunes.

63% des effets indésirables étaient inévitables chez le sujet jeune  $\leq 65$ ans contre 20% chez le sujet âgé  $> 65$ ans.

Les effets inévitables étaient majoritairement des effets dermatologiques (27) suivis par les effets gastriques (15).

Les effets évitables étaient majoritairement des troubles ioniques (8).

Parmi les interactions médicamenteuses, 50 (55%) étaient évitables (E2 + E3), 31 (34%) étaient de niveau E1 et 10 (11%) étaient inévitables.

## 9. DISCUSSION

### 9.1 Méthode

#### 9.1.1 *mode de recueil*

La particularité de cette étude est de s'être déroulée sur une longue durée (23 mois), jour et nuit, de manière prospective, ce qui en fait une des études les plus longues réalisées dans ce domaine. Ceci a l'avantage d'aplanir les différences qu'il pourrait y avoir selon les périodes de l'année et a permis d'obtenir le plus d'informations possible dans un but d'analyse qualitative.

En effet, cette étude avait pour objectif principal d'*analyser* la pathologie iatrogène. Cette étude avait donc un objectif qualitatif et non quantitatif.

Comme dans de rares études (PERAULT et al., 1999), une autre particularité de ce travail est la participation du service de Pharmacovigilance dans l'élaboration de l'imputabilité des médicaments selon la méthode française et dans l'analyse des résultats. Au total, 10 feuilles de signalement, remplies par le médecin urgentiste et présentant une suspicion d'effet indésirable médicamenteux, ont été rejetées, parce que la cause médicamenteuse pouvait être, après analyse du cas, finalement formellement éliminée.

#### 9.1.2 *incidence et inclusion*

Au total, 0,8% des patients admis aux Urgences médicales de Limoges présentaient un effet indésirable et 0,7% ont été admis aux Urgences à cause de cet effet indésirable. Ceci correspond aux taux les plus bas retrouvés dans les études.

La détermination du taux d'admissions aux Urgences pour effets indésirables a été probablement nettement sous estimée du fait d'une sous déclaration. Cette sous déclaration a été due essentiellement au fait que l'inclusion des patients a été, pour une raison pratique, sous la seule responsabilité du médecin référent de garde aux Urgences. La déclaration a donc été limitée par le manque de temps du médecin urgentiste, par sa méconnaissance de l'existence de l'étude, les médecins venant parfois de l'extérieur pour faire des gardes ponctuelles, par la prise en charge des patients par de multiples intervenants (internes, cardiologue, réanimateur...), par la nécessité de former différentes équipes et de renouveler l'information régulièrement.

Cette étude a eu lieu dans deux services d'Urgences de deux départements du Limousin. La comparaison entre les deux centres n'a pu être possible du fait d'une sous déclaration importante dans l'un des centres à la suite d'un changement d'organisation du service.

Cette sous déclaration constatée dans cette étude peut être rattachée au problème plus vaste de la sous déclaration des effets indésirables retrouvé dans tous les centres de pharmacovigilance. Les médecins, notamment en France, n'ont en général pas ce réflexe "santé publique". Ceci peut être dû à un manque de sensibilisation et d'éducation à un concept relativement récent, à un manque de temps à une époque où la charge administrative pèse de plus en plus sur un milieu médical et paramédical surchargé, et à un manque d'information sur la portée des déclarations de pharmacovigilance.

Localement, cette étude a permis de sensibiliser les médecins du service des Urgences à la nécessité de rechercher une pathologie iatrogène plus systématiquement et au réflexe de déclarer les effets indésirables médicamenteux suspectés.

### *9.1.3 limites*

L'analyse des facteurs de risque a été limitée par l'absence d'analyse du groupe témoin qui aurait pu permettre une comparaison des résultats avec l'ensemble de la population admise aux Urgences sur la période donnée. Leur étude est donc purement descriptive.

La recherche n'a pas porté sur la prise éventuelle de plantes (comme le millepertuis) ou d'aliments (comme le jus de pamplemousse) pouvant interférer avec le traitement médicamenteux. De même, la voie d'administration n'a pas été analysée.

Certains éléments n'ont pas été pris en compte, c'est le cas de la condition de prise du médicament : le nombre de prises, la formulation galénique étaient-ils adaptés au patient ? Le mode de conservation des médicaments a-t-il été respecté ?

Les problèmes d'observance et d'erreurs de prise n'ont pas été abordés. Ceux-ci sont mal connus mais ont sans doute un impact non négligeable sur la santé publique.

Enfin, ni les conditions de surveillance cliniques et biologiques du traitement, ni l'information et l'éducation qui ont pu être apportées au patient n'ont été abordées. Cela a limité la détermination de l'évitabilité.

## **9.2 Médicaments en cause et effets**

### *9.2.1 imputabilité*

Les médicaments imputés avaient généralement une imputabilité intrinsèque I1 (87% des médicaments). En effet, peu d'examen complémentaires ont été faits pour éliminer formellement une autre cause de l'effet décrit et, si le médicament suspecté a été arrêté, l'évolution n'a pas toujours été connue.

Les effets indésirables médicamenteux sont essentiellement déclarés lorsque l'effet est bien connu : 87,2% des médicaments imputés ont un critère bibliographique B3, ce qui signifie que l'effet iatrogène suspecté est bien décrit, notamment dans le Vidal. La pathologie iatrogène n'est pas forcément suspectée quand l'effet indésirable n'est pas décrit, ce qui présente un biais de sélection.

La méthode d'imputabilité française est plus difficile à appliquer chez le sujet âgé, souvent polymédicamenté. Les médicaments peuvent être directement incriminés ou être simplement des facteurs favorisants. C'est le cas par exemple d'une chute souvent d'origine multifactorielle chez le sujet âgé : la prise d'un hypnotique par exemple est alors un facteur favorisant parmi d'autres (troubles visuels, troubles de la marche et de l'équilibre, hypotension orthostatique...).

### *9.2.2 médicaments imputés*

Deux classes médicamenteuses étaient principalement imputées : les médicaments du système nerveux (39%) et du système cardio-vasculaire (27,4%). C'est essentiellement dans les études françaises (QUENEAU et al., 2005 ; CARPENTIER et al., 1986 ; MOORE et al., 1998) que

les psychotropes sont retrouvés en première ligne alors que l'importance du terrain cardiovasculaire ferait plutôt prévoir la prédominance des médicaments du système cardiovasculaire. Ceci peut être expliqué par la forte consommation de psychotropes spécifique à la France où la consommation est 2 à 3 fois supérieure à celle des autres pays européens.

Comme dans les études précédentes, le détail des médicaments en cause retrouvait principalement les psycholeptiques (14,2%) et les psychoanaleptiques (10,9%) suivis par les antithrombotiques (10,4%), les diurétiques (9,9%), les antibiotiques (8,5%), les analgésiques (7,8%), les IEC et les ARAII (6,1%) et les AINS (5,4%).

Le plus souvent, c'est un seul médicament qui a été incriminé chez un patient dans la survenue de l'effet indésirable (58,1%).

Contrairement à des études étrangères (THUERMAN et al., 2003 ; BUDNITZ et al., 2005 ; HAFNER et al., 2002), le plus souvent américaines, les antidiabétiques (souvent responsables d'hypoglycémies) prennent ici une place réduite dans la survenue d'effets indésirables. Ce facteur peut être dû au nombre moindre de patients diabétiques pris en charge en France et peut-être à une éducation différente des patients diabétiques français.

La pathologie iatrogène survenait plutôt pour des médicaments de prise récente de moins de 15 jours (33%) notamment pour les antibiotiques, les AINS et les antalgiques.

### 9.2.3 effets indésirables

Les principaux effets indésirables étaient les troubles ioniques (26,1%), les chutes et malaises (21,2%), les effets neuropsychologiques (20,2%), les effets hémorragiques (16,6%), les effets digestifs (15%), les effets dermatologiques (13%). Ces principaux effets indésirables sont retrouvés dans les autres études, sauf les troubles ioniques qui souvent n'ont pas été individualisés. Lorsqu'ils sont recherchés, ils représentent une part importante (FRADET et al., 1996 ; LAKSHMANAN et al., 1986).

### 9.2.4 insuffisance thérapeutique

Un seul problème de sous dosage lié à une interaction médicamenteuse a été relevé (il s'agit du cas d'un patient de 43 ans sous acide valproïque décrit au paragraphe 8.2.5).

Si les problèmes d'insuffisance thérapeutique peuvent être inclus dans la définition d'un effet indésirable d'origine médicamenteuse (catégorie F pour "Failure" de la classification des effets indésirables en 6 catégories A,B,C,D,E,F), ceux-ci n'ont pas été retrouvés ici. En effet, les problèmes d'insuffisance thérapeutique sont aussi des effets indésirables liés aux médicaments mais fréquemment oubliés. C'est le cas d'une décompensation d'un diabète, d'une hypertension artérielle, d'une insuffisance cardiaque par insuffisance thérapeutique ou de la réapparition de douleurs sous un traitement antalgique.

Une étude italienne sur 20 jours (FRANCESHI et al., 2004) a porté sur l'admission de patients aux Urgences à la suite d'une insuffisance thérapeutique. Cette dernière, qui a alors été systématiquement recherchée, concernait 33% des hospitalisations aux Urgences pour effet indésirable médicamenteux.

Au Danemark, dans l'étude de HALLAS et al. (1992), les admissions hospitalières en relation avec une prise médicamenteuse étaient de 11,4% avec 3% d'insuffisance thérapeutique.

L'étude de QUENEAU (2005) retrouvait 23 cas (soit 8,7% des admissions pour effets indésirables) en rapport avec un arrêt brutal, récent et inapproprié des traitements (principalement des anticomitiaux et des antiasthmatiques).

### 9.3 Gravité et devenir

La gravité du tableau présenté par le patient était essentiellement modérée (58,5%), ce qui correspond à une altération organique ou fonctionnelle réversible au prix de soins particuliers.

Les retours à domicile concernaient plutôt les sujets jeunes (âge moyen : 54,4ans).

Les effets indésirables avaient tendance à être plus graves chez le sujet âgé : le pronostic vital était engagé chez 21,5% de sujets âgés contre 8,8% de sujets  $\leq 65$ ans. Les décès en rapport avec l'effet indésirable concernaient 3,2% des patients qui avaient tous plus de 70 ans.

Un effet indésirable a donc tendance à être plus grave chez le sujet âgé qui présente un terrain plus fragilisé et qui peut donc décompenser plus facilement.

Si les médicaments des systèmes nerveux et cardio-vasculaire étaient les plus retrouvés, ce sont les antithrombotiques (anticoagulants et antiagrégants plaquettaires) qui ont donné les effets les plus graves : sur 71 médicaments impliqués dans un pronostic vital engagé, 22 (soit 31%) étaient des antithrombotiques suivis par les diurétiques (11%) et les AINS (11%).

Sur les 8 décès en rapport avec l'effet indésirable, 7 étaient liés à la prise d'antithrombotiques (5 anticoagulants et 2 antiagrégants plaquettaires) et 1 à la prise de théophylline (décompensation cardio-respiratoire chez une patiente de 92 ans qui présentait un surdosage en théophylline).

Ces résultats sont retrouvés dans une étude descriptive norvégienne (BUAJORDET et al., 2001), menée sur 2 ans dans un service de Médecine Interne. Celle-ci a analysé tous les décès en rapport avec un effet médicamenteux indésirable. Au total, 18,2% des décès étaient en rapport avec un effet indésirable médicamenteux. Comme dans notre étude, les médicaments en cause étaient principalement les antithrombotiques (comprenant la warfarine, l'aspirine à petites doses, l'héparine, la streptokinase) et les bronchodilatateurs (théophylline, terbutaline), mais aussi les médicaments du système cardio-vasculaire.

### 9.4 Les anticoagulants

Les AVK sont largement utilisés en pratique courante : la population française traitée par AVK est évaluée à 1% (Etude AFSSaPS, 2001 ; GRUEL et al., 2002 ; LEGER P., 2001 ; CAMBUS et al., 2001).

Les anticoagulants (qui étaient tous des AVK dans notre étude) étaient en cause dans 13% des admissions pour effets indésirables ce qui correspond aux résultats de l'étude menée en France par les centres régionaux de Pharmacovigilance (Etude AFSSaPS, 2001).

Tous les décès liés à la prise d'anticoagulants concernaient des patients âgés de plus de 70 ans. Ceci est dû au fait que le risque hémorragique lié aux AVK croît avec l'âge (LEVESQUE et al., 2002 ; PALARETI et al., 1996 ; SCHVED et al., 2000 ; MOTTIER D., 2001 ; VAN DER MEER et al., 1993).

Ces médicaments sont certes efficaces mais peuvent entraîner des effets secondaires parfois graves. Dans notre étude, les anticoagulants étaient impliqués dans les effets les plus graves (comme indiqué au paragraphe 9.3). En France, l'incidence annuelle des hémorragies graves sous AVK est estimée entre 3 et 5% et celle des hémorragies mortelles à 0,6% (GRUEL et al., 2002 ; CAMBUS et al., 2001). La iatrogénie par AVK constitue donc un réel problème de santé publique.



## 9.5 Facteurs favorisants

L'étude a porté sur l'analyse approfondie des facteurs favorisant la survenue d'une pathologie iatrogène. Le terrain du patient, la prise de médicaments inappropriés, l'analyse de la dose et des interactions médicamenteuses, la notion d'automédication ont été développés.

En moyenne, les patients présentaient deux facteurs de risque (comme indiqué dans le tableau 6).

### 9.5.1 une prédominance de femmes et de sujets âgés

Comme dans les études précédentes, il a été retrouvé une prédominance féminine : l'échantillon était composé de 56% de femmes (sex ratio : 0,8) alors que 45% de femmes (sex ratio : 1,2) ont été admises pendant les 23 mois de l'étude.

Il était aussi retrouvé une nette prédominance de sujets de 65 ans et plus (64,8% dans l'étude versus 42,8% dans la population de 18 ans et plus admise aux Urgences pendant la période étudiée). Ceux-ci étaient majoritairement des femmes (60%).

L'âge étant considéré comme un facteur de risque certain de survenue d'effets indésirables, la prédominance féminine peut être interprétée comme étant le résultat d'un biais de recrutement puisque les sujets âgés, majoritaires, sont essentiellement de sexe féminin.

### 9.5.2 une forte consommation médicamenteuse

La consommation médicamenteuse moyenne était de  $6,0 \pm 3,4$  médicaments, ce qui est en moyenne un peu plus élevé que dans les études précédentes (5,8 médicaments dans l'étude de QUENEAU et al., 2005 ; 5,0 avec WASSERFALLEN et al., 2001 ; 3,5 avec LAKSHMANAN et al., 1986 ; 4,9 avec LARMOUR et al., 1991 ; 4,1 avec HAFNER et al., 2002). Une seule étude (BAUNE et al., 2003) retrouvait un nombre moyen de médicaments plus élevé (6,8).

Cette consommation plus élevée de médicaments est due à la moyenne d'âge élevée dans cette étude (67,8 ans versus 62,4 ans avec QUENEAU et al., 61,4 ans avec WASSERFALLEN et al., 2001 ; 55 ans avec LAKSHMANAN et al., 1986 ; 64,5 ans avec LARMOUR et al., 1991 ; 45,1 ans avec HAFNER et al., 2002). En effet, le nombre de médicaments pris est corrélé à l'âge (voir 3.1.3).

Les patients prenant 5 médicaments ou plus étaient statistiquement plus âgés (74 ans versus 57 ans ;  $p < 0,0001$ ) ce qui confirme que la polymédication concerne plus particulièrement le sujet âgé.

### 9.5.3 analyse du terrain

Les terrains rénal et hépatique étaient peu représentés (respectivement 9,5 et 4,7%) car il n'a été pris en compte que les insuffisances rénales et hépatiques documentées. Vu la prédominance de sujets âgés dans l'étude (64%), on peut supposer que le nombre d'insuffisances rénales est nettement supérieur.

De même, il y a probablement une sous déclaration du terrain éthylique (6,3%), parce que le patient n'en parle pas facilement et parce que ce terrain n'est pas toujours recherché à l'interrogatoire. Selon l'enquête "alcool en milieu hospitalier" réalisée par la DRASS du Limousin dans les établissements de soins de la région, 16,1% de la population enquêtée un jour donné avait un problème avec l'alcool (source : observatoire régional de la santé en Limousin sur <http://www.ors-limousin.org>) ce qui confirme la probable sous déclaration dans notre étude.

Le terrain allergique représentait 12,3% des patients présentant un effet indésirable.

Le terrain cardio-vasculaire était prédominant (60,1% des patients), suivi par le terrain neurologique (26,5%) comprenant la démence, endocrinien (19%) et psychiatrique (18,6%).

En effet, en France, les maladies cardio-vasculaires constituent, chez les 45-74 ans, le motif de recours le plus fréquent aux soins de ville (30% des séances) comme aux soins hospitaliers (13%). Chez les plus de 75 ans, les pathologies cardio-vasculaires pèsent un poids considérable : près des  $\frac{3}{4}$  des personnes âgées déclarent en souffrir. Ces pathologies entraînent de loin le recours le plus fréquent aux soins de ville (52%) comme aux soins hospitaliers (20%). Chez les plus de 75 ans, la démence domine toute la pathologie mentale par sa fréquence et sa gravité. La part de recours aux soins de ville pour troubles mentaux est de 14% des séances chez les femmes et 8% chez les hommes. (source : Haut Comité de Santé Publique "La santé en France 2002", janvier 2002 : 412 pages).

L'étude comprenait seulement une femme enceinte (admise pour des effets dermatologiques liés à la prise d'acide folique) : en effet, les patientes enceintes ne passent habituellement pas par le service des Urgences du fait de la présence d'une consultation d'urgences gynécologiques dans le service de Gynécologie-obstétrique. Du fait de ce biais de sélection, le terrain obstétrical n'a pas pu être évalué dans notre étude.

Plus l'affection qui amenait le patient aux Urgences était grave, moins les terrains rhumatologiques et orthopédiques étaient documentés.

#### *9.5.4 automédication*

5,6% des patients, dont une petite majorité d'hommes (57%), avaient pris un médicament en automédication ayant entraîné la survenue d'un effet indésirable. Comme pour les études de QUENEAU (2005) et CARPENTIER (1986), les AINS constituaient la classe médicamenteuse principalement concernée. Ceci pose le problème de l'information du patient par son médecin et/ou le pharmacien : devant la multitude de noms commerciaux différents, il est parfois difficile pour le patient de s'y retrouver. Par exemple, un patient de 37 ans a été admis aux Urgences pour hémorragie digestive sur ulcère gastrique avec déglobulisation (Hb : 6.4 g/dL) à la suite de la prise simultanée en automédication de SURGAM, RHINADVIL, ADVIL associée à la prise de CELEBREX sur prescription ! Cet exemple souligne la méconnaissance des médecins et des pharmaciens des traitements pris par les patients et montre que les notices ne sont pas toujours lues ou ne sont pas toujours comprises par les patients.

#### *9.5.5 interactions médicamenteuses*

La survenue des effets indésirables était en rapport avec 36% d'interactions médicamenteuses. Celles-ci pouvaient être directement la cause de l'effet indésirable, mais elles étaient le plus souvent un élément associé à de multiples facteurs favorisants. Les mêmes résultats sont retrouvés dans l'étude de LARMOUR (1991) alors qu'ils sont supérieurs aux autres études (WASSERFALLEN, 2001 ; JANKEL, 1993 et 1990 ; JONVILLE-BERA, 2005 ; DOUCET, 1996 ; MANCHON, 1989).

Les interactions médicamenteuses étaient plus fréquemment retrouvées chez les patients prenant un médicament inapproprié. Il existe ici un biais puisque les médicaments inappropriés concernent les sujets âgés, donc polymédiqués, ce qui augmente le risque d'interactions (le risque d'interaction était significativement lié au nombre de médicaments pris).

Les interactions médicamenteuses observées étaient le plus souvent évitables (E2 + E3 = 55%) ce qui souligne l'importance de connaître la totalité du traitement du patient avant de prescrire un nouveau médicament, et la nécessité de penser systématiquement aux interactions médicamenteuses et de les rechercher. Une attention particulière doit être portée aux psychotropes, aux diurétiques, aux IEC et ARAII et aux analgésiques (notamment effets additifs en ce qui concerne la sédation ou les troubles ioniques).

#### *9.5.6 médicaments inappropriés*

15 médicaments inappropriés ont été retrouvés chez 12 patients  $\geq 65$ ans soit chez 7% de ces patients. Il semble donc que les médicaments inappropriés, déterminés par un groupe d'experts en partie pour leur profil de tolérance défavorable chez le sujet âgé, ne constituent pas les médicaments les plus à risques d'effets indésirables chez ces sujets. Ces médicaments sont même plus responsables d'effets indésirables chez les sujets de moins de 65 ans dans cette étude (17%).

Les médicaments inappropriés ayant le plus entraîné d'effets indésirables étaient les benzodiazépines à  $\frac{1}{2}$  vie longue (20h), les antidépresseurs anticholinergiques et le dextropropoxyphène. Ces médicaments sont généralement les médicaments inappropriés les plus consommés chez les sujets âgés (LAROUCHE ML., sous presse). Par contre, les vasodilatateurs, qui étaient les médicaments inappropriés les plus fréquents chez les sujets âgés pour ML. LAROUCHE (37% à l'admission dans un service de Médecine Gériatrique), étaient responsables d'effet indésirable dans cette étude chez un seul patient. Il semble donc que, bien que fréquemment prescrits, les vasodilatateurs entraînent peu d'effets indésirables.

Peu d'études concernent les médicaments inappropriés et leurs effets. D'autres recherches doivent être faites dans ce domaine pour valider cette liste ou au contraire la modifier pour l'adapter aux situations cliniques rencontrées.

#### *9.5.7 la dose*

Pour 18,6% des patients le médicament imputé était surdosé. 85% des patients concernés par un surdosage avaient plus de 65 ans, âge auquel la posologie doit souvent être adaptée en raison de l'altération progressive de la fonction rénale. Il semble donc que l'insuffisance rénale (très probablement sous documentée dans notre étude) soit la principale cause de ce surdosage, l'attention du prescripteur pouvant être détournée par une créatininémie faussement normale chez ces sujets âgés. Le calcul de la clairance de la créatinine prend ici toute son importance. Les interactions médicamenteuses peuvent aussi être en cause dans ces surdosages : le patient âgé prenant plus de médicaments, ce terrain est plus propice aux interactions médicamenteuses qui entraînent en général une augmentation de l'effet voulu (36% d'interactions "plus" dans notre étude).

### **9.6 Evitabilité**

35,6% des effets indésirables observés étaient inévitables (E0). Ceux-ci concernaient plutôt les sujets jeunes  $\leq 65$  ans (63% versus 20% chez les sujets  $> 65$  ans). Les médicaments principalement impliqués dans cette classe E0 étaient les antibiotiques (29), les psycholeptiques (14), les analgésiques (13), les antithrombotiques (12), les psychoanaleptiques (9).

L'évitabilité était très vraisemblable (E3) chez 7,5% des patients. Les médicaments les plus impliqués dans cette évitabilité E3 étaient les AINS (8), les diurétiques (7), les psycholeptiques (5).

Si les effets indésirables désignés par E2 et E3 sont considérés comme étant évitables, cette étude retrouve 36% d'effets indésirables évitables, ce qui entre dans la large marge retrouvée dans la littérature (15 à 70%), et ce qui correspond à l'évaluation qui est habituellement faite de la iatrogénèse évitable et qui est de un tiers. Selon ce même critère, 60% des effets indésirables médicamenteux ayant entraîné un pronostic engagé étaient évitables. Les effets évitables étaient plus sévères: 28,6% des effets E2 et E3 avaient un pronostic vital engagé contre 10,5% des effets E0 et E1. Les mêmes résultats sont retrouvés dans l'étude de PEARSON et al., 1994, menée aux Etats-Unis, où là aussi les effets indésirables médicamenteux évitables étaient plus sévères. Ceci peut s'expliquer par le fait que les effets médicamenteux indésirables évitables surviennent préférentiellement chez le sujet âgé > 65 ans (43% versus 23% chez le sujet ≤ 65ans), en raison d'ordonnances plus complexes, et sont plus sévères chez lui (terrain fragilisé). Ces sujets nécessitent donc une surveillance clinique et biologique plus rapprochée avec une réévaluation constante des bénéfices et risques de leur traitement.

## 9.7 Points importants à retenir

Les facteurs favorisant un effet indésirable médicamenteux sont essentiellement l'âge ≥ 65 ans, la polymédication, l'insuffisance rénale (recherchée par le calcul de la clairance de la créatinine), les terrains cardio-vasculaires et neuropsychiatriques. Devant la présence d'un ou plusieurs de ces facteurs, la vigilance du prescripteur doit redoubler. Une attention particulière est à porter au sujet âgé chez lequel les effets indésirables sont plus graves et peuvent parfois conduire au décès.

La prescription de psychotropes, de médicaments du système cardio-vasculaire (notamment les diurétiques) et des analgésiques doit être prudente, surtout sur un terrain à risque, en tenant compte des éventuelles interactions médicamenteuses, et nécessite une surveillance clinique et biologique adaptée. La surveillance du traitement anticoagulant, pourvoyeur d'effets indésirables particulièrement graves, doit être attentive.

La possibilité d'un effet indésirable médicamenteux doit rester présente à l'esprit de l'examineur, notamment devant la présence de troubles ioniques, de chutes et malaises, et de troubles neuropsychiatriques. Les effets indésirables médicamenteux peuvent aussi être dus à une insuffisance thérapeutique à laquelle le médecin ne pense en général pas assez.

Avant de prescrire un nouveau médicament, le prescripteur doit s'informer de tous les médicaments que prend le patient, sans oublier l'automédication éventuelle.

Environ un tiers (36% dans notre étude) des effets indésirables sont évitables. Cette connaissance doit donc amener des actions concrètes, individuelles et collectives, pour réduire cette partie évitable.

## 10. MESURES PREVENTIVES

La prévention de la iatrogénèse médicamenteuse passe par une prise en compte du terrain du patient, du bon usage du médicament prescrit, des éventuelles interactions médicamenteuses et de l'information du patient.

### 10.1 Connaître les médicaments à risques d'effets indésirables par interactions

En pratique, il est impossible de retenir toutes les interactions médicamenteuses potentielles mais il est important de savoir repérer les situations les plus à risques pour éventuellement les confirmer par l'usage du Vidal.

Dans certains groupes pharmacothérapeutiques, la plupart des dérivés exposent à des effets indésirables médicamenteux par interactions. Ce sont notamment les antiarythmiques, les anticoagulants, les antiépileptiques, les antirétroviraux, les antidépresseurs, les sulfamides hypoglycémiant, les bêtabloquants, les digitaliques, les antiinflammatoires, les dérivés de l'ergot de seigle, les antifongiques azolés, les immunosuppresseurs.

Il est nécessaire de hiérarchiser les interactions médicamenteuses selon le risque potentiel qu'elles font courir.

Quatre niveaux de gravité sont retenus :

- Contre-indication : l'association des 2 médicaments est formellement interdite.
- Association déconseillée : l'association doit être évitée autant que possible. Si elle ne peut l'être, la mise en œuvre de mesures adaptées au suivi de l'interaction médicamenteuse est obligatoire. Ce niveau de contrainte correspond à une contre-indication relative.
- Précaution d'emploi : l'association est possible en respectant les recommandations décrites.
- Association à prendre en compte : libellé destiné à attirer l'attention sur un risque d'interaction médicamenteuse sans qu'une conduite à tenir particulière soit préconisée.

Une importante évolution des logiciels d'aide à la prescription est observée. Si ceux-ci ont leur place dans la nécessaire réduction de la pathologie iatrogène évitable -encore faut-il qu'ils soient validés et régulièrement mis à jour-, ils ne doivent rester qu'un outil d'aide et ne peuvent se substituer à la réflexion du prescripteur qui a à charge un patient dans sa globalité avec son histoire, son terrain, sa personnalité, ses possibilités et un environnement qui lui est propre.

### 10.2 Connaître les situations à risque

Comme le confirme une fois de plus le présent travail, la polymédication est un facteur de risque important. Celui-ci est retrouvé dans toutes les études. L'administration de médicaments uniquement indispensables et appropriés pourrait réduire des ordonnances parfois très chargées.

Il est recommandé de :

- réévaluer régulièrement l'utilité de tout médicament prescrit en terme de bénéfice/risque individuel

- considérer la pathologie à prendre en charge et les pathologies associées et les hiérarchiser
- ne pas traiter tous les symptômes avec des médicaments et privilégier d'autres voies : règles hygiéno-diététiques, modifications de l'environnement
- dresser la liste complète des médicaments pris par le patient, qu'ils soient sur prescription (avec souvent plusieurs prescripteurs différents) ou pris en automédication, qu'ils soient des produits donnés par voie générale ou par voie locale
- prévoir la durée du traitement et les modalités d'arrêt

Le sujet âgé est particulièrement concerné par les effets indésirables médicamenteux qui sont plus fréquents et plus graves chez lui, mais aussi plus évitables.

Il est indispensable :

- de réaliser régulièrement un bilan clinique et biologique minimal chez toute personne âgée polymédiquée, avec notamment l'évaluation du poids, de la tension artérielle couchée et debout, de la fréquence cardiaque, du ionogramme sanguin, de la créatininémie, de la clairance de la créatinine
- d'éviter, autant que possible, les médicaments inappropriés
- d'adapter la posologie à la fonction rénale déterminée par la formule de Cockcroft et Gault. Celle-ci est le meilleur moyen d'estimer la fonction rénale chez le sujet âgé. En effet, chez les sujets de plus de 70 ans présentant une créatininémie normale  $\leq 120$   $\mu\text{mol/L}$ , 65% ont une clairance inférieure à 60 mL/min.
- d'adapter les conditions d'administration aux différents handicaps que peut présenter la personne âgée (troubles visuels, de la mémoire, de la préhension, de la déglutition...) et la prescription au contexte environnemental
- d'adapter les modalités de surveillance au terrain et aux pathologies aiguës intercurrentes

Les erreurs d'observance, favorisées par l'isolement social, touchent 60% des personnes âgées, notamment celles atteintes de troubles cognitifs (LAMY, 1990 ; JEANDEL et al., 1991). 10% des hospitalisations chez le sujet âgé seraient en rapport avec un défaut d'observance (LEGRAIN S., 2003 ; GURWITZ et al., 1991). Les erreurs d'administration peuvent être aussi liées à un manque d'information et d'éducation du patient et de son entourage.

### **10.3 L'ordonnance n'est qu'une partie de la prescription**

Une information plus complète et mieux comprise du patient pourrait permettre de diminuer les prescriptions de médicaments inefficaces, les effets secondaires, le nombre d'automédications mal conduites, et d'améliorer l'observance du patient.

L'explication au patient et à son entourage du traitement, des objectifs thérapeutiques, des modalités de suivi et d'arrêt éventuel et de la possibilité de survenue d'effets indésirables doit permettre une meilleure observance et donc une meilleure efficacité thérapeutique.

Dans une étude américaine (HOWLAND et al., 1990), les patients ne se plaignaient pas plus d'effets indésirables s'ils avaient été préalablement prévenus de leur éventualité.

Mieux parler des risques iatrogènes est, à terme, contribuer à leur diminution. Cela passe par l'information de tous les patients, notamment en ce qui concerne l'automédication, la prise de certaines plantes (comme le millepertuis) et la gestion des médicaments contenus dans la pharmacie familiale. Cette information doit permettre de faire prendre conscience que la prise d'un médicament comporte un risque et qu'elle ne doit pas être considérée à la légère, ou pire,

comme la prise d'une confiserie, ce que certaines formes galéniques pourraient laisser suggérer...

La prescription de médicaments semble devoir clôturer classiquement chaque consultation et peut même devenir un substitut à l'écoute et aux conseils pour le prescripteur, et une facilité pour le patient qui, en prenant ses comprimés, peut se sentir dispensé de tout effort en matière de modifications d'habitudes de vie. Mais la prescription de règles hygiéno-diététiques et l'éducation du patient ne devraient-elles pas être le préalable systématique à toute prise en charge ? L'intégration de thérapeutiques non médicamenteuses susceptibles de renforcer l'efficacité des médicaments et/ou d'en restreindre l'emploi est à privilégier. De même, la mise en place d'aides humaines et matérielles à domicile adaptées doivent améliorer l'observance du patient.

#### **10.4 La nécessité d'une meilleure prise en charge du patient sous AVK**

Le traitement par AVK est un grand pourvoyeur d'accidents graves par hémorragies. Beaucoup de ces accidents seraient évitables par une meilleure prise en charge. Trois études, réalisées par l'AFSSaPS au cours de l'été 2000 (Iatrogénie des AVK sur <http://www.afssaps.sante.fr>), ont évalué la prescription et la surveillance du traitement par AVK en France. Ces études ont retrouvé que :

- près de 8 % des hémorragies cérébrales surviennent chez des patients traités par AVK
- environ 80% des patients sont informés des risques du traitement, mais plus de la moitié ne connaissent pas les signes annonciateurs d'un surdosage (INR supérieur à 5, saignement mineur ou signes indirects d'hémorragie interne)
- 41% des patients traités ne savent pas qu'ils doivent signaler leur traitement anticoagulant au pharmacien et 61% au biologiste
- 25% des biologistes ignorent l'indication de l'AVK au moment de l'INR
- seuls 45% des patients ont un INR dans la zone adéquate
- une proportion importante des patients ne bénéficie pas d'un suivi biologique suffisant

En Limousin, une étude réalisée par l'URCAM a été menée en 2001 : il s'agissait d'une étude transversale de prévalence menée auprès de patients sous AVK délivrés par une pharmacie d'officine. Cette étude était associée à une étude longitudinale sur un échantillon obtenu par tirage informatique aléatoire à partir de l'étude transversale. Les résultats étaient les suivants :

- La population sous AVK du Limousin était de 1%, ce qui correspond aux chiffres nationaux.
- La fluindione (PREVISCAN) était la molécule la plus prescrite (81.8%) devant l'acénocoumarol (SINTRON; 14%).
- Trois associations contre-indiquées avec le miconazole en gel buccal (DAKTARIN) ont été retrouvées.
- Le biologiste ne connaissait pas l'indication du traitement dans 87% des cas.
- La valeur cible était connue pour 61% des patients.
- L'automédication était pratiquée sans conseil préalable du médecin ou du pharmacien par 3% des patients.
- Une éducation préalable avait été dispensée à 49% des patients.
- Le tiers des patients n'a pas bénéficié d'au moins un contrôle mensuel.
- La proportion de patients ayant bénéficié d'ordonnances renouvelables était plus importante chez les patients ayant eu un nombre de contrôles biologiques insuffisant.

- Un carnet de suivi était en possession de 54% des patients.

Ces études font ressortir la nécessité d'une meilleure implication du patient dans son traitement par AVK, passant par une meilleure éducation. Une meilleure communication entre les professionnels de santé est aussi indispensable.

Les recommandations de l'AFSSaPS sont les suivantes :

- Diminuer la posologie initiale de moitié chez le sujet âgé
- Adapter la dose en effectuant l'INR (pratiqué dans le même laboratoire) tous les 2 à 4 jours jusqu'à stabilisation sur 2 contrôles successifs
- Surveiller l'INR au moins une fois par mois lorsque l'équilibre est atteint
- Réajuster la dose si nécessaire en cas de maladie intercurrente (épisode infectieux aigu), d'instauration ou retrait d'un médicament ayant une action sur l'hémostase, ou de modification alimentaire
- Remettre un carnet d'information et de suivi à chaque patient
- Rechercher un éventuel surdosage en cas d'hypoprotidémie, de décompensation cardiaque ou rénale
- Mettre en garde les patients sur le risque d'une automédication par AINS ou aspirine, sur la contre-indication des injections intra-musculaires et sur la nécessité d'une contraception chez la femme en âge de procréer

Pour améliorer cette prise en charge du patient sous AVK, un autre moyen de surveillance par autocontrôle à domicile de l'INR sur glycémie capillaire a été proposé en Allemagne, en Suisse et en Espagne. Les problèmes de surveillance de l'INR sont partiellement réduits par les structures du type clinique d'anticoagulation qui centralisent les résultats et s'occupent de l'éducation, de l'adaptation et du suivi du traitement par AVK. Ces structures existent à Toulouse, en Italie, en Hollande. Tout ceci en attendant les anticoagulants de demain qui ne nécessiteraient normalement pas de contrôles biologiques...

## 10.5 Diminuer la prescription des psychotropes en France

La plupart des informations disponibles tend à attirer l'attention sur la consommation des psychotropes qui représente un problème de santé publique.

La consommation de psychotropes des Français est 2 à 3 fois supérieure à celle des autres Européens.

L'étude d'évaluation menée en 2000 sur la consommation de psychotropes dans la population des bénéficiaires du régime général d'assurance maladie montrait qu'un quart de cette population a bénéficié d'un remboursement d'au moins un psychotrope. Le taux annuel de consommateurs de psychotropes ayant eu au moins 4 remboursements pour une même classe thérapeutique était de 11,2% (Revue médicale de l'assurance maladie, 2003).

Parmi les 4 grandes classes de psychotropes (antidépresseurs, neuroleptiques, anxiolytiques et hypnotiques, thymorégulateurs), les antidépresseurs sont ceux qui ont connu la plus grande croissance de leurs ventes ces dix dernières années. Ce phénomène est dû à l'augmentation rapide des ventes des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine qui représentent actuellement la majorité des antidépresseurs utilisés en France.

Entre deux tiers et trois quarts des sujets sous antidépresseur sont des femmes.

Plus d'un tiers des antidépresseurs sont prescrits en dehors des indications de l'AMM. Ainsi le caractère inapproprié des prescriptions d'antidépresseur peut expliquer pour partie l'importance actuellement constatée de la consommation de ces médicaments.



Les médecins français se distinguent de leurs confrères allemands et britanniques par la fréquence des co-prescriptions. Les anxiolytiques sont les psychotropes les plus souvent co-prescrits en France. Cette pratique est très peu observée au Royaume-Uni et en Allemagne (Etude de la prescription et de la consommation des antidépresseurs en ambulatoire, 1998, site [afssaps.sante.fr](http://afssaps.sante.fr)).

Il est donc recommandé de (recommandations de l'AFSSaPS et de l'ANAES) :

- faire reposer la prescription d'un antidépresseur sur une évaluation clinique soignée afin de distinguer les pathologies dépressives caractérisées nécessitant un traitement spécifique et les symptômes dépressifs isolés qui ne justifient pas obligatoirement une mesure thérapeutique médicamenteuse.
- associer le traitement par psychotrope à d'autres mesures non médicamenteuses (prise en compte des facteurs sociaux, psychothérapies comportementales, prise en charge et suivi par le psychiatre ou le psychologue...)
- ne pas associer systématiquement en début de traitement par antidépresseur un anxiolytique ou un hypnotique. Si cette co-prescription est justifiée, elle doit être brève et rapidement réévaluée
- n'instaurer un traitement antidépresseur au long cours que si le patient a eu au moins 2 à 3 épisodes dépressifs majeurs
- diminuer de moitié la posologie initiale recommandée d'antidépresseur, d'anxiolytique ou d'hypnotique chez le sujet de plus de 70 ans
- ne pas banaliser la prescription de benzodiazépines dont la durée de prise doit être aussi brève que possible. L'emploi au long cours des benzodiazépines et produits apparentés est déconseillé, notamment chez les personnes âgées, en raison du risque d'accoutumance, d'impossibilité de sevrage, de masquage de dépression, de troubles de la vigilance et d'apparition ou d'aggravation de troubles mnésiques.
- Respecter les indications des benzodiazépines :
  - ✓ Pour les benzodiazépines possédant une indication dans l'anxiété : traitement symptomatique des manifestations sévères et/ou invalidantes
  - ✓ Pour les benzodiazépines possédant une indication dans les troubles du sommeil : traitement de l'insomnie occasionnelle, de l'insomnie transitoire
- Privilégier les anxiolytiques d'action intermédiaire et sans métabolite actif (par exemple : témozépam, loprazolam, oxazépam, lormétazépam)
- Utiliser, en cas d'insomnie, la zopiclone ou le zolpidem qui entraînent moins de perturbations physiologiques
- Réserver l'emploi des neuroleptiques chez le sujet âgé aux seuls symptômes psychotiques (agitation, confusion aiguë) et ce à dose minimale efficace et sur du court terme
- prévenir la consommation anarchique de psychotropes en automédication par les patients qui se servent dans la pharmacie familiale
- rechercher la posologie minimale efficace lors d'un traitement au long cours
- savoir rediscuter régulièrement et systématiquement l'indication d'un traitement par psychotrope et l'arrêter s'il y a lieu
- planifier avec le patient l'arrêt du traitement dès son instauration. L'arrêt doit être progressif pour éviter un syndrome de sevrage.

Concernant l'emploi des neuroleptiques, il est à noter que chez les patients âgés, atteints de démence, et traités pour troubles du comportement, un risque accru d'accident vasculaire cérébral et d'accident ischémique transitoire a été mis récemment en évidence (source

AFSSaPS, communiqué de presse du 9/03/04). Le traitement des patients atteints de démence s'inscrit là aussi dans une prise en charge globale, sur le plan physique, psychique et social. Lorsque les troubles du comportement persistent, malgré une prise en charge adaptée (éventuellement avec un anti-cholinestérasique selon l'indication), des médicaments agissant sur l'humeur (comme les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine) peuvent être utilisés. Les neuroleptiques ne doivent être utilisés que dans les cas extrêmes, sur de courtes périodes.

## 10.6 Mieux déclarer les effets indésirables médicamenteux

La notification des effets indésirables passe d'abord par l'écoute du patient. Une équipe néerlandaise a mené une étude originale (VAN DEN BEMT PMLA et al., 1999). Pendant 2 mois, dans 4 services hospitaliers, les médecins et les infirmiers ont été appelés à notifier tous les effets indésirables médicamenteux qu'ils observaient. Par ailleurs, un enquêteur a demandé chaque jour à chaque patient s'il avait subi un effet indésirable médicamenteux le jour précédent. 620 patients ont été inclus. Les médecins ont notifié 23 effets indésirables, les infirmiers 30 et les patients 269. Les médecins ont été en tête pour la notification des effets indésirables graves. Mais ce sont les patients qui ont le plus notifié d'effets indésirables de médicaments récents (sur le marché depuis moins de 5 ans), les médecins n'ayant rien notifié à ce sujet. Le même phénomène est retrouvé dans une étude réalisée au Centre Régional de Pharmacovigilance de Limoges qui comparait les notifications des effets indésirables des statines par les médecins et les patients (LAROUCHE ML. et al., 2005).

La prévention des effets indésirables médicamenteux passe par une meilleure déclaration au Centre de Pharmacovigilance.

L'article R.5144-19 du décret n° 95-278 du 13 mars 1995 précise le rôle que les professionnels de santé répartis sur le terrain ont l'obligation de tenir dans le système français de pharmacovigilance : "Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament (...), qu'il ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au Centre Régional de Pharmacovigilance".

Les 31 centres de pharmacovigilance régionaux ont pour but de recueillir les effets indésirables médicamenteux, d'essayer de les expliquer et d'établir une imputabilité, de donner une dimension de Santé Publique à certains problèmes rencontrés, de faire une surveillance critique des traitements médicamenteux et enfin, de renseigner et d'informer les prescripteurs. Ainsi, le réseau français de pharmacovigilance est à l'origine du tiers des "alertes" européennes (conférence nationale de santé publique, 1998. Disponible sur : [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)).

Il reste aux prescripteurs à acquérir ce "réflexe pharmacovigilance" en pensant à déclarer les effets graves connus, mais aussi et surtout tous les effets constatés qui, bien que non connus, pourraient être expliqués par une origine médicamenteuse.

Par ailleurs, un Réseau Epidémiologique de l'Erreur Médicamenteuse (REEM) a été créé en 1998 au sein de l'association AAQTE (Association pour l'Assurance Qualité en Thérapeutique et l'Evaluation) qui a pour but de promouvoir et développer, à l'initiative des pharmaciens, l'amélioration de la qualité des soins, en particulier en ce qui concerne l'utilisation des thérapeutiques. Depuis 2002, il est possible de notifier, via internet, confidentiellement, des effets indésirables médicamenteux vraisemblablement liés à des erreurs au cours du circuit du médicament (prescription, transcription, distribution, préparation, administration au patient). La déclaration spontanée des erreurs

médicamenteuses, qui se définissent comme des effets indésirables médicamenteux évitables, potentiels ou avérés, constitue une base d'information qui, si elle est insuffisante pour évaluer le risque iatrogène, doit permettre d'engager une réflexion collective sur les mesures préventives et correctives. L'analyse de ce réseau confirme que la survenue d'erreurs relatives aux médicaments ne tient pas seulement au fait que, comme partout, les individus commettent des erreurs, mais qu'elle tient surtout à une organisation insuffisante de la prise en charge thérapeutique des patients, à l'hôpital comme en ville.

### **10.7 Mieux former les professionnels de santé**

La formation des prescripteurs et des pharmaciens est une étape obligatoire dans la prévention de la iatrogénèse évitable. Celle-ci passe par l'acquisition du "réflexe iatrogénèse" et du "réflexe pharmacovigilance" par l'ensemble des prescripteurs, pharmaciens et soignants, et par l'apprentissage de la décision thérapeutique optimale.

La connaissance des bases de la Pharmacologie doit permettre de mieux connaître, comprendre, prévoir et détecter les effets indésirables.

L'enseignement de la Thérapeutique a été développé pour tous les étudiants en médecine des deuxième et troisième cycles et dans le cadre de la formation médicale continue sur l'initiative de l'APNET (Association Pédagogique Nationale pour l'Enseignement de la Thérapeutique) qui réunit l'ensemble des enseignants français en Thérapeutique. Malgré ces initiatives, l'enseignement de la Thérapeutique et de la Pharmacologie reste très succinct dans les études médicales.

Comme le souligne l'APNET dans son rapport sur "la iatrogénie médicamenteuse et sa prévention", rendu public le 18 juin 1998 par M. Bernard Kouchner, secrétaire d'état à la Santé, la pratique thérapeutique et la prévention de la iatrogénie doivent constituer des objectifs prioritaires de formation des professionnels de santé. La formation des pharmaciens doit souligner la dimension Santé Publique de l'activité professionnelle des pharmaciens (à l'hôpital comme à l'officine), notamment en matière de prévention de la iatrogénie. Les pharmaciens jouent en effet un rôle majeur en exerçant un rôle de conseil auprès du patient et de contrôle des ordonnances, en s'assurant que le patient a bien compris son traitement et les modalités d'administration.

## 11. CONCLUSION

Les effets indésirables médicamenteux sont fréquents et parfois graves : notre étude, dans laquelle les effets indésirables ont conduit à 3,2% de décès, le confirme. Plus du tiers de ces effets indésirables semble évitable (36%).

La prévention passe par une appréciation des facteurs de risque du patient (notamment par la prise en compte de l'âge, du nombre de médicaments prescrits et du terrain rénal, cardiovasculaire et neuropsychiatrique), par le respect du bon usage du médicament (passant par la prise en compte des interactions médicamenteuses), par la bonne évaluation du rapport bénéfice/risque du traitement, par une plus grande vigilance des acteurs de santé, mais aussi des patients et de leur famille, en ce qui concerne la surveillance du traitement (notamment celle du ionogramme sous diurétiques et de l'INR sous AVK) et par une meilleure éducation des patients et de leur famille.

Une vigilance toute particulière est à apporter au bon usage des psychotropes dont il faudrait modérer la prescription dans la mesure où ils sont responsables de la majorité des effets indésirables observés ; à la prise en charge du traitement par AVK, pourvoyeur d'hémorragies graves ; à la surveillance des troubles ioniques, notamment lors des traitements à visée cardiovasculaire ou neurologique ; et à l'éducation à apporter aux patients concernant l'automédication par AINS.

La part des effets indésirables graves évitables est importante chez le sujet âgé. Une surveillance clinique et biologique plus étroite de ces sujets fragilisés et le respect des contre-indications relatives au terrain rénal et neuropsychiatrique particulier de ces patients peuvent les prévenir, ainsi que l'arrêt des médicaments qui ne sont plus nécessaires...

La détection précoce des effets indésirables médicamenteux, notamment aux Urgences, doit permettre d'améliorer la prise en charge globale du patient et d'éviter la surprescription.

La réduction des effets indésirables médicamenteux est un objectif de santé publique qui passe avant tout par la formation des prescripteurs et l'information des patients, par une implication de l'ensemble des acteurs de santé (médecins, pharmaciens, biologistes, infirmières...) et des patients et leurs familles, et par une plus grande sensibilisation au risque thérapeutique.

Le risque zéro n'existe pas. La prise de risque fait partie de la décision médicale qui reste centrée sur le patient considéré dans sa globalité. C'est pourquoi, aucun protocole, aucune aide informatique, même s'ils ont leur place dans cette prise de décision, ne pourront se substituer au bon jugement du prescripteur averti...

Les données sur la iatrogénie médicamenteuse sont encore parcellaires et peu précises, notamment en médecine ambulatoire. Prévenir la iatrogénie médicamenteuse évitable suppose de mieux la connaître et mieux l'évaluer, et passe par une prise de conscience et un engagement collectifs.

## 12. BIBLIOGRAPHIE

- ADELMAN A., DALY M., MICHOCKI R. Alternate drugs. *C. Geriatr. Med.*, 1990, 6, 423-444
- AFSSaPS [Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé]. Etude de la prescription et de la consommation des antidépresseurs. Juillet 1998, 20p. [en ligne]. Site disponible sur : <http://www.afssaps.sante.fr> (consulté le 13/10/2005)
- AFSSaPS [Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé]. Thésaurus des interactions médicamenteuses. Mise à jour février 2005.
- AFSSaPS [Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé]. Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé. Juin 2005, 20p. [en ligne]. Site disponible sur : <http://www.agmed.sante.gouv.fr> (site consulté le 13/12/2005)
- AFSSaPS [Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé]. Iatrogénie des antivitaminés K. Pharmacovigilance, bulletin de l'afssaps et des centres régionaux de pharmacovigilance. Mai 2001, n°1, p5 [en ligne]. Site disponible sur : <http://www.afssaps.sante.fr> (consulté le 13/12/2005)
- Agence du médicament. Direction des études et de l'information pharmaco-économiques. Etude de la prescription des antidépresseurs en ambulatoire. Juillet 1998. 29p. [en ligne]. Site disponible sur : <http://www.agmed.sante.gouv.fr> (consulté le 13/12/2005)
- ANAES [Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé]. Recommandations et références pour la prescription des antidépresseurs. 1996.[en ligne]. Site disponible sur : <http://www.anaes.fr> (site consulté le 3/11/2005)
- APARUSU RR., SITZMAN SJ. Inappropriate prescribing for the elderly outpatients. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 1999, 56, 433-439
- AULOGE JP., CHOISY M., LABRAM C. Bilan de 16 mois de pharmacovigilance intensive dans un service de Médecine Interne. *Thérapie*, 1980, 35, 395-402
- ARONSON J., FERNER R. Clarification of terminology in drug safety. *Drug Safety*, 2005, 28, 10, 851-870
- BARBERGER-GATEAU P., CHASLERIE A., DARTIGUES J. et al. Health measures correlates in a french elderly community population : the PAQUID study. *J. Gerontol.*, 1992, 47, 2, S 88-95
- BATES D. Medication errors. How common are they and what can be done to prevent them? *Drug Safety*, 1996, 15, 303-310.[PMID : 8941492]
- BATES D., CULLEN D., LAIRD N. et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. *JAMA*, 1995, 274, 1, 29-34
- BAUNE B., KESSLER V., PATRIS S. et al. Iatrogénie médicamenteuse à l'hôpital. Enquête un jour donné. *Presse Med.*, 2003, 32, 15, 683-8

- BEERS MH., OUSLANDER JG. Risk factors in geriatric drug prescribing : a practical guide to avoiding problems. *Drugs*, 1989, 37, 105-112
- BEERS MH., OUSLANDER JG., ROLLINGHER I. et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch. Intern. Med.*, 1991, 151, 1825-1832
- BEERS MH, OUSLANDER JG., FINGOLD SF. et al. Inappropriate medication prescribing in skilled-nursing facilities. *Ann. Intern. Med.*, 1992, 117, 684-689
- BEERS MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch. Intern. Med.*, 1997, 157, 1531-1536
- BEGAUD B. et al. Does age increase the risk of adverse drug reaction ? *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2002, 54, 548-552
- BEGAUD B., EVREUX JC., JOUGLARD J. et al. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie*, 1985, 40, 111-118
- BLIX H., VIKTIL K., REIKVAM A. et al. The majority of hospitalised patients have drug-related problems : results from a prospective study in general hospitals. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2004, 60, 651-658
- BRENNAN T., LEAPE L., LAIRD N. et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the harvard medical practice study. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 324, 370-376
- BUAJORDET I., EBBESEN j., ERIKSSSEN J. et al. Fatal adverse drug events : the paradox of drug treatment. *Int. Med. J.*, 2001, 250, 327-341
- BUDNITZ D., POLLOCK D., MENDELSON A. et al. Emergency department visits for outpatient adverse drug events : demonstration for a national surveillance system. *Ann. Emerg. Med.*, 2005, 45, 2, 197-206
- CAAMANO F., PEDONE C., ZUCCALA G. et al. Socio-demographic factors related to the prevalence of adverse drug reaction at hospital admission in an elderly population. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 2005, 40, 45-52
- CAMBUS JP, NGUYEN F., BONEU B. Cliniques des anticoagulants : l'expérience toulousaine (objectifs et fonctionnement). *Feuill. Biol.*, 2001, XXXXII, 241, 7-10
- CAPUANO A., MOTOLA G., RUSSO F. et al. Adverse drug events in two emergency departments in Naples, Italy : an observational study. *Pharmacol. Res.*, 2004, 50, 631-636
- CARPENTIER F., BANNWARTH B., QUENEAU P. Pathologie iatrogène. In : BOUVENOT G., CAULIN C. *Thérapeutique générale*. Med-Line, 2003

CARPENTIER F., MINGAT J., CANONICA JN. et al. Etude des accidents thérapeutiques médicamenteux dans un service d'Urgences médicales. *Thérapie*, 1986, 41, 353-356

CHANUT K. Etat des lieux des admissions des personnes âgées de plus de 65 ans au service des Urgences du CHRU de Limoges pour iatrogénie. Thèse de doctorat en médecine. Université de Limoges, 2001, 80 p.

CHARMES JP., DANTOINE T., MERLE L. Exploration de la fonction rénale du sujet âgé. In : DENIS F., VEYSSIER P. *Vieillesse : les données biologiques*. Elsevier, 2005, 222-234. (Guides Médi/BIO)

CHIN MH., WANG LC., JIN L. et al. Appropriateness of medication selection for older persons in an urban academic emergency department. *Acad. Emerg. Med.*, 1999, 6, 1232-1241

CLASSEN D., PESTOTNIK S., EVANS R. et al. Adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA*, 1997, 277, 4, 301-306

Classification ATC 2002 hiérarchisée en 5 niveaux et DDDs (Defined Daily Doses). Traduction du CNHIM (Centre national hospitalier d'information sur le médicament). Mise à jour janvier 2002.

DARTNELL J., ANDERSON R., CHOCHAN V. et al. Hospitalisation for adverse events related to drug therapy : incidence, avoidability and costs. *Med. J. Aust.*, 1996, 164, 659-662

COCKCROFT DW, GAULT MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 1976, 16, 31-41

Conférence nationale de santé publique 1998. 20 p. [en ligne]. Rapport disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr> (site consulté le 13/10/2005)

DEMANGE C., PRIVET S., GEORGEON S. et al. Hospitalisations liées aux effets indésirables et aux intoxications médicamenteuses volontaires. *Clin. Pharm. J.*, 1999, 18, 3, 234-240

Deuxième forum AAQTE. Supplément au *Pharmacien Hospitalier*, 1998, 33, 135, 2-23 [en ligne]. Site disponible sur : <http://www.adiph.org/aaqte/forum2.pdf> (consulté le 15/12/05)

DHANANI A., KREFT-JAIS C. Pharmacovigilance : n'hésitez pas ! *Rev. Prat.*, 25 octobre 2004, tome 18, n°666/667, 1189-1193

DOUCET J., CAPET C., JEGO A. et al. Les effets indésirables des médicaments chez le sujet âgé : épidémiologie et prévention. *La presse médicale*, 1999, 28, 32, 1789-1793

DOUCET J., CHASSAGNE P., TRIVALLE C. et al. Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults : a prospective study of 1000 patients. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1996, 44, 944-948

- DOUCET J., JEGO A., NOEL D. et al. Preventable and non-preventable risk factors for adverse drug events related to hospital admissions in the elderly. *Clin. Drug. Invest.*, 2002, 22, 6, 385-392
- EDWARDS IR., ARONSON JK. Adverse drug reactions : definitions, diagnosis, and management. *The Lancet*, 2000, 356, 1255-1259
- EMERIAU JP., FOURRIER A., DARTIGUES JF. et al. Drug prescriptions for the elderly. *Bull. Acad. Natl. Med.* 1998, 182, 7, 1419-1429
- FATTINGER K., ROOS M., VERGERES P. et al. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two swiss departments of internal medicine. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2000, 49, 2, 158-167
- FICK DM., WALLER JL., MACLEAN JR., et al. Potentially inappropriate medication use in a Medicare managed care population : association with higher costs and utilization. *J. Manag. Care Pharm.*, 2001, 7, 407-413
- FIELD T., GURWITZ J., AVORN J. et al. Risk factors for adverse drug events among nursing home residents. *Arch. Intern. Med.*, 2001, 161, 1629-1634
- FOURRIER A., DEQUAE L., CHASLERIE A. et al. Sociodemographic characteristics and polypharmacy in elderly people : data from the PAQUID study. *Post. Mark. Surveill.*, 1993, 7, 291-298
- FOURRIER A., LETENNEUR L., DARTIGUES J. et al. Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé vivant à domicile et en institution à partir de la cohorte PAQUID : importance de la polymédication et utilisation des psychotropes. *Rev. Geriatr.*, 1996, 21, 7, 473-482
- FRADET G., LEGAC X., CHARLOIS T. Pathologie iatrogène médicamenteuse après 65 ans responsable d'une hospitalisation. Etude rétrospective sur 1 an dans un service de Médecine Interne. *Rev. Med. Interne*, 1996, 17, 456-460
- FRANCESCHI A., TUCCORI M., BOCCI G. et al. Drug therapeutic failures in emergency department patients. A university hospital experience. *Pharmacol. Res.*, 2004, 49, 85-91
- GAUTIER S., DUCROCQ D., BORDET R. et al. Interactions médicamenteuses : comment les prévenir ? *Rev. Prat.*, 26 avril 2004, tome 18, n° 650/651, 565-568
- GOLDEN AG., PRESTON RA., BARNETT SD., et al. Inappropriate medication prescribing in homebound older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1999, 47, 948-953
- GRUEL Y., MAAKAROUN A. Accidents des anticoagulants. *Rev. Prat.* 2002, 52, 1929-1935
- GURWITZ J., AVORN J. The ambiguous relation between aging and adverse drug reactions. *Ann. Intern. Med.*, 1991, 114, 956-966



GURWITZ J., FIELD T., AVORN J. et al. Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. *Am. J. Med.*, 2000, 109, 87-94

GURWITZ J., FIELD T., JUDGE J. et al. The incidence of adverse drug events in two large academic long-term care facilities. *Am. J. Med.*, 118, 251-258

HAFNER J., BELKNAP S., SQUILLANTE M. et al. Adverse drug events in emergency patients. *Ann. Emerg. Med.*, 2002, 39, 3, 258-267

HALLAS J., GRAM LF., GRODUM E. et al. Drug related admissions to medical wards : a population based survey. *Br. J. Clin. Pharm.*, 1992, 33, 1, 61-68

HANLON JT., FILLENBAUM GG., SCHMADER KE. et al. Inappropriate drug use among community-dwelling elderly. *Pharmacotherapy*, 2000, 20, 575-582

Haut comité de la santé publique. La santé en France 2002. Paris, janvier 2002, 412 p. [en ligne]. Site disponible sur : <http://www.hcsp.ensp.fr> (consulté le 13/12/2005)

HEINIGER-ROTHBUCHER D., DAXECKER M., ULMER H. et al. Problematic drugs in elderly patients presenting to a european emergency room. *Eur. J. Intern. Med.*, 2003, 14, 372-376

HOHL C., DANKOFF J., COLACONE A. et al. Polypharmacy, adverse drug related events and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to emergency department. *Ann. Emerg. Med.*, 2001, 38, 6, 666-671

HOWLAND JS et al. Does patient education cause side effects? *J. Fam. Pract.*, 1990, 31, 62-64

HUGUES FC. et al. Enquête sur l'automédication. Comparaison des résultats obtenus dans deux centres. *Thérapie*, 1990, 45, 325-329

HUGUES FC., LEJEUNE C., BOUTOT F. et al. Evaluation de l'incidence de la pathologie iatrogène médicamenteuse dans un service de Médecine Interne. *Ann. Med. Interne*, 1986, 137, 41-45

HUIC M., MUCOLIC V., VRHOVAC B. et al. Adverse drug reactions resulting in hospital admission. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 1994, 32, 12, 675-682

HUTCHINSON T., FLEGEL K., KRAMER M. et al. Frequency, severity and risk factors for adverse drug reactions in adult out-patients : a prospective study. *J. Chronic. Dis.*, 1986, 39, 533-542

IMBS JL., PLETAN Y., SPRIET A. et al. Evaluation de la iatrogénèse médicamenteuse évitable : méthodologie. *Thérapie*, 1998, 53, 365-370

IMBS JL., POUYANNE P., HARAMBURU F. et al. Iatrogénie médicamenteuse : estimation de sa prévalence dans les hôpitaux publics français. *Thérapie*, 1999, 54, 21-27

Interactions médicamenteuses. Comprendre et décider. Prescrire, mars 2005, supplément au n° 259, tome 25, 1-97

JANKEL AC, FITTERMAN KL. Epidemiology of drug-drug interactions as a cause of hospital admissions. *Drug safety*, 1993, 9, 51-59

JANKEL AC., SPEEDIE MS. Detecting drug interactions : a review of the literature. *DICP, Ann. Pharmacother.*, 1990, 24, 982-989

JEANDEL C., BARRAT V., PIERSON H. et al. L'observance médicamenteuse et ses facteurs chez le sujet âgé. Enquête portant sur 3090 patients hospitalisés. *Rev. Geriatr.*, 1991, 16, 319-324

LAKSHMANAN MC., HERSHEY CO., BRESLAU D. Hospital admissions caused by iatrogenic disease. *Arch. Intern. Med.*, 1986, 146, 1931-1934

LAMY P. Adverse drug effects. *Clin. Geriatr. Med.*, 1990, 6, 293-307

LARMOUR I., DOLPHIN RG., BAXTER H. et al. A prospective study of hospital admissions due to drug reactions, *Aust. J. Hosp. Pharm.*, 1991, 21, 2, 90-95

LAROCHE ML. Consommation de médicaments potentiellement inappropriés dans une population âgée de 70 ans et plus : influence de l'hospitalisation et effets indésirables. Thèse de doctorat en médecine, Université de Limoges, 2004, 93 p.

LAROCHE ML., CHARMES JP., NOUAILLE Y. et al. Impact of hospitalisation in an acute medical geriatric unit on potentially inappropriate medication use. *Drug and Aging* (sous presse).

LAROCHE ML., MERLE L. Statines et troubles musculaires : comparaison des notifications par les patients et les professionnels de santé. *Thérapie*, 2005, 60, 3, 305-309

LAZAROU J., POMERANZ BH., COREY PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. *JAMA*, 1998, 279, 15, 1200-1205

LECADET J., VIDAL P., BARIS B. et al. Médicaments psychotropes : consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine. Données nationales, 2000. *Rev. Med. Ass. Maladie*, 2003, 34, 2, 75-84

LEGER P. Antivitamines K : utilisation clinique. *Feuill. Biol.*, 2001, XXXXII, 240, 15-16

LEGRAIN S. Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé. GTNDO (Groupe technique national de définition des objectifs de santé publique), janvier 2003, 595-601. [en ligne]. Site disponible sur : <http://www.personnes-agees.gouv.fr> (mise à jour le 27/03/03, consulté le 13/12/2005)

LEVESQUE H. Risques hémorragiques des anti-vitamines K au cours de la maladie thromboembolique veineuse. *Masson*, 2002, 27, 3, 129-136

MANCHON N., BERCOFF E., LEMARCHAND P. et al. Fréquence et gravité des interactions médicamenteuses dans une population âgée : étude prospective concernant 639 malades. *Rev. Med. Int.*, 1989, 10, 521-525

MERLE L., LAROCHE ML., CHARMES JP. Pharmacologie et pharmacovigilance du sujet âgé. In : DENIS F., VEYSSIER P. *Vieillesse : les données biologiques*. Elsevier, 2005, 38-54

MICHEL P., QUENON JL., DJIHOUD A. et al. Les événements indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé : premiers résultats d'une étude nationale (ENEIS). *Etudes et résultats*, mai 2005, n° 398. [en ligne]. Site disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr> (consulté le 1/07/2005)

Mieux prescrire, mieux dispenser ensemble. *Prescrire*, décembre 2002, supplément au n° 234, tome 22, 881-961

MONTAMAT S., CUSACK B. Overcoming problems with polypharmacy and drug misuse in the elderly. *Clin. Geriatr. Med.*, 1992, 8, 143-158

MOTTIER D. Les antivitamines K. *La presse médicale*, 2001, 30, 7, 324-332

MOULIN M., COQUEREL A. *Pharmacologie*. Masson, 2002, 845p.

MOORE N., IMBS JL. Effets indésirables chez la personne âgée : une analyse de la banque nationale de cas en pharmacovigilance. *Rev. Prat.*, 1996, 46, 396-399

MOORE N., LECOINTRE D., NOBLET C. et al. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1998, 45, 301-308

NEAL M. *Pharmacologie médicale*. De Boeck Université, 1999, 104p.

NEBEKER J., BARACH P., SAMORE M. Clarifying adverse drug events : a clinician's guide to terminology, documentation and reporting. *Ann. Intern. Med.*, 2004, 140, 795-801

NOUAILLE Y., LAROCHE ML., AMANIOU M. et al. La pharmacovigilance. *Actual. Pharm.*, décembre 2002, n° 414, 27-40

OLIVIER P., BOULBES O., TUBERY M. et al. Évitable des effets indésirables dans un service d'admissions médicales. *Thérapie*, 2001, 56, 275-278

OLIVIER P., CARON J., HARAMBURU F. et al. Validation d'une échelle de mesure : exemple de l'échelle française d'évitabilité des effets indésirables médicamenteux. *Thérapie*, 2005, 60, 1, 39-45

ONDER G., LANDI F., DELLA VEDOVA C. et al. Moderate alcohol consumption and adverse drug reactions among older adults. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 2002, 11, 385-392

ONDER G., PEDONE C., LANDI F. et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions : results from the italian group of pharmacoepidemiology in the elderly (GIFA). *JAGS*, 2002, 50, 12, 1962-1968

- PALARETI G. et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment : an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet*, 1996, 348, 423-428
- PEARSON T., PITTMAN D., LONGLEY J. et al. Factors associated with preventable adverse drug reactions. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1994, 51, 18, 2268-2272
- PERAULT MC., PINELLI AL., CHAUVEAU I. et al. Enquête prospective sur les admissions pour iatrogénie médicamenteuse dans le service d'accueil des Urgences du centre hospitalier universitaire de Poitiers. *Thérapie*, 1999, 54, 183-185
- PEYRIERE H., CASSAN S., FLOUTARD E. et al. Adverse drug events associated with hospital admission. *Ann. Pharmacother.*, 2003, 37, 1, 5-11
- PLOQUIN I. Consommation médicamenteuse et iatrogénie chez la personne âgée de 75 ans et plus hospitalisée. Thèse de doctorat en médecine, Université de Limoges, 2004, 91p.
- PONGE T., COTTIN S., FRUNEAU P. et al. Pathologie iatrogène. Enquête prospective, lien avec la consommation médicamenteuse. *Thérapie*, 1989, 44, 63-65
- POURCEL G., MEYNIE B., BENIER J. et al. Traitement par les anti-vitamines K. *Rev. Prat.*, 18 avril 2005, tome 19, n° 690/691, 493-507
- POUYANNE P., HARAMBURU F., IMBS JL. et al. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions : cross sectional incidence study. *BMJ*, 2000, 320, 1036
- PRINCE B., GOETZ C., RIHN T. et al. Drug-related emergency department visits and hospital admissions. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1992, 49, 7, 1696-1700
- QUENEAU P., BANNWARTH B., TIER F. et al. Effets indésirables médicamenteux observés dans des services d'accueil et d'Urgences français : étude prospective de l'APNET (Association pédagogique nationale pour l'enseignement de la thérapeutique) et propositions pour des mesures préventives. *Bull. Acad. Natl. Med.*, 2003, 187, 4, 647-670
- QUENEAU P., TROMBERT B., CARPENTIER F. et al. A propos d'une étude prospective de l'APNET (Association pédagogique nationale pour l'enseignement de la thérapeutique) réalisée dans sept services d'accueil et d'Urgences français. Propositions pour des mesures préventives. *Ann. Pharm. Fr.*, 2005, 63, 131-142
- QUENEAU P. La thérapeutique est aussi la science et l'art de "dé-prescrire". *Presse Med.*, 2004, 33, 9, 583-585
- SCHMITT J., TRECHOT P., JACQUIER A. et al. Comparaison de 63 mois de pharmacovigilance entre un service de Médecine Interne et l'ensemble du CHU. *Thérapie*, 1983, 38, 449-452
- SCHVED JF., DE MOERLOOSE P., JUDE B. et al. Utilisation des antivitamines K en pratique médicale courante. *STV numéro spécial*, 2000, 12, 26-39

SERMET C. Consommations et prescriptions pharmaceutiques chez les sujets âgés, un état des lieux. *Gérontol. Soc.*, 2002, 103, 13-26

SPORE D., MOR V., HIRIS J. et al. Psychotropic use among older residents of board and care facilities. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1995, 43, 1403-1409

SPORE D., MOR V., LARRAT P. et al. Inappropriate drug prescriptions for elderly residents of board and care facilities. *Am. J. Public Health*, 1997, 87, 404-409

STUCK AE, BEERS MH, STEINER A. et al. Inappropriate medication use in community-residing older persons. *Arch. Med. Int.*, 1994, 154, 2195-2200

TAFRESHI M., MELBY M., KABACK K. et al. Medication-related visits to the emergency department : a prospective study. *Ann. Pharmacother.*, 1999, 33, 12, 1252-1257

THUERMAN P., SCHNEEWEISS S., HIPPIUS M. et al. Drug-related hospital admissions : a prospective case-based study. 2003, 1p [en ligne]. Site disponible sur : [http : //notesweb.uni-wh.de](http://notesweb.uni-wh.de) (consulté le 17/12/2005)

TRIFIRO G., CALOGERO G., MENNITI IPPOLITO F. et al. Adverse drug events in emergency department population : a prospective italian study. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 2005, 14, 333-340

URCAM [Union régionale des caisses d'assurance maladie] du Limousin. Le bon usage des antivitamines K. Programme régional de l'assurance maladie 2002-2003. Synthèse. Juillet 2003, 45 p.

URCAM [Union régionale des caisses d'assurance maladie] du Poitou-Charentes. Etude prospective sur les admissions des personnes âgées pour iatrogénie médicamenteuse dans les services d'urgence de 18 établissements d'hospitalisation publique de Poitou-Charentes. 1999, 47 p.

VAN DEN BEMT PMLA et al. Adverse drug events in hospitalized patients. A comparison of doctors, nurses and patients as sources of reports. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1999, 55, 155-158

VAN DER MEER FJ., ROSENDAAL FR., VANDERBROUCKE JP. et al. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis risk factors. *Arch. Intern. Med.*, 1993, 1557-1562

VIDAL dictionnaire 2005

VIONNET-FUASSET J. Fréquence et nature de la polymédication chez la personne âgée en médecine générale. In : Société française de médecine générale. Documents de recherche en médecine générale, 2005, n° 60, 3-24

WALKER J., WYNNE H. Review : the frequency and severity of adverse drug reactions in elderly people. *Age ageing*, 1994, 23, 255-259

WASSERFALLEN JB., LIVIO F., BUCLIN T. et al. Rate, type, and cost of adverse drug reactions in emergency department admissions. *Eur. Int. Med. J.*, 2001, 12, 442-447

WILLCOX SM., HIMMELSTEIN DU., WOOLHANDLER S. Inappropriate drug prescribing for the community-dwelling elderly. *JAMA*, 1994, 272, 292-296

WILLIAMS B., BETLEY C. Inappropriate use of nonpsychotropic medications in nursing homes. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1995, 43, 513-519

WINTERSTEIN A., SAUER B., HEPLER C. et al. Preventable drug-related hospital admissions. *Ann. Pharmacother.*, 2002, 36, 1238-1248

ZHAN C., SANGI J., BIERMAN AS. et al. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly : findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *JAMA*, 2001, 286, 2823-2829

### 13. LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1 : quelques études réalisées en France (p33)  
Tableau 2 : quelques études réalisées à l'étranger (p34)  
Tableau 3 : quelques études réalisées à l'étranger (suite) (p35)  
Tableau 4 : répartition des patients en fonction du nombre total de médicaments pris à l'admission (p44)  
Tableau 5 : nombre de patients en fonction du terrain (p44)  
Tableau 6 : nombre de patients en fonction du nombre de facteurs de risque qu'ils présentent (p45)  
Tableau 7 : nombre de patients en fonction du nombre de médicaments imputés dans l'effet indésirable observé (p45)  
Tableau 8 : nombre de médicaments imputés en fonction de leur classe selon la classification ATC aux premier et deuxième niveaux (p46)  
Tableau 9 : nombre de médicaments en fonction de leur imputabilité intrinsèque (p46)  
Tableau 10 : nombre de médicaments en fonction du critère bibliographique (p47)  
Tableau 11 : nombre de patients de 65 ans et plus et de moins de 65 ans en fonction des critères de Beers adaptés à la pratique française (p48)  
Tableau 12 : nombre de patients en fonction du tableau clinique et biologique présenté en rapport avec l'effet indésirable (p49)  
Tableau 13 : nombre de patients  $\leq$  65 ans et  $>$  65 ans en fonction de la gravité (p49)  
Tableau 14 : nombre d'antithrombotiques en fonction de la gravité (p50)  
Tableau 15 : devenir des patients en fonction de la gravité (p50)  
Tableau 16 : âge en fonction du devenir (p51)  
Tableau 17 : nombre de patients en fonction de l'évitabilité (p51)  
Tableau 18 : médicaments, désignés selon la classification ATC, impliqués dans un effet indésirable vraisemblablement évitable (E3) et leur nombre (p52)  
Tableau 19 : évitabilité en fonction de la gravité (p52)

## ANNEXE 1 : LISTE DES CRITERES DE BEERS (1997)

### Critères indépendant du diagnostic :

- Propoxyphène et dérivés
- Indométhacine
- Phénylbutazone
- Trimethobenzamide
- Antispasmodiques et myorelaxants avec effets anticholinergiques (méthocarbamol, carisoprodol,, oxybutynin, chlorzoxazone, metaxalone, cyclobenzamide)
- Benzodiazépine à longue demi-vie d'action (flurazepam)
- Amitriptyline, chlordiazepoxide-amitriptyline, perphenazine-amitriptyline
- Doxepine
- Méprobamate
- Benzodiazépines à dose élevée (lorazepam 3 mg, oxazepam 60 mg, alprazolam 2 mg, temazepam 15 mg, zolpidem 5 mg, triazolam 0,25 mg)
- Chlordiazepoxide, chlordiazepoxide-amitriptyline, clonidinium-chlordiazepoxide, diazepam
- Disopyramide
- Digoxine avec dose supérieure à 0,125 mg/jour
- Dipyridamole
- Méthyl dopa
- Réserpine
- Chlorpropamide
- Antispasmodiques gastro-intestinaux (dicyclomine, hyosciamine, propantheline, alcaloïdes de belladone, clonidinium-chlordiazepoxide)
- Antihistaminiques avec une action anticholinergique (chlorpheniramine et dérivés, diphenhydramine, hydroxyzine, cyproheptadine, prométhazine, tripeleennamine, - dexchlorpheniramine)
- Diphenhydramine
- Hydergine, cyclospasmol
- Supplémentation en fer supérieure à 325 mg/jour
- Barbituriques sauf phenobarbital
- Meperidine
- Ticlopidine



**Critères selon les conditions médicales connues :**

- Insuffisance cardiaque et disopyramide, médicaments contenant du sodium
- Diabète et bêta-bloquants, corticostéroïdes
- Hypertension et amphétamines
- Bronchopathie chronique obstructive et bêta-bloquants, hypnotiques sédatifs
- Asthme et bêta-bloquants
- Ulcères et AINS, aspirine, supplément en potassium
- Epilepsie ou crise comitiale et clozapine, thiorazine, thioridazine, chlorprothixene, metoclopramide
- Vasoconstriction périphérique et bêta-bloquants
- Trouble de la coagulation et aspirine, AINS, dipyridamole, ticlopidine
- Hypertrophie bénigne de la prostate et antihistaminiques anticholinergiques, antispasmodiques gastro-intestinaux, myorelaxants, propoxyphene, flavoxate, oxybutynine, bethanechol, antidépresseurs anticholinergiques
- Incontinence et alpha-bloquants
- Constipation et médicaments anticholinergiques, antalgiques narcotiques, antidépresseurs tricycliques
- Syncope ou chute et bêta-bloquants, benzodiazépines à longue demi-vie d'action
- Arythmies et antidépresseurs tricycliques
- Insomnie et décongestionnants, théophylline, desipramine, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, méthylphenidate, inhibiteurs de la monoamine oxydase, bêta-agonistes

## ANNEXE 2

### Fiche de signalement d'effet indésirable médicamenteux

Fiche à retourner au Centre Régional de Pharmacovigilance - Hôpital DUPUYTREN - 67042 LIMOGES cedex - Tél. : 05-55-05-61-40 - Fax : 05-55-05-61-62

#### Nom et adresse des Praticiens

CH	Date/Heure d'entrée :
Médecin traitant :	

#### Motif(s) de l'admission aux Urgences :

#### Principaux antécédents et terrain :

Médicament(s) suspect(s)	Automédication	Voie	Dates	Posologie
			Début : Fin :	
			Début : Fin :	
			Début : Fin :	
			Début : Fin :	

#### Description de l'effet indésirable :

Gravité de l'E.I. :

Devenir à la sortie des Urgences :

E.I. survenu :

Description :

### ANNEXE 3 : l'établissement d'une imputabilité

Il s'agit d'évaluer, face à la survenue d'un évènement pathologique en cours de traitement ou à son décours, la responsabilité médicamenteuse.

Trois critères sont étudiés (BEGAUD et al., 1985):

- le critère chronologique et évolutif
- le critère sémiologique
- le critère bibliographique

Chacun des critères est noté en nombres entiers de 1 à 3, l'élément chronologique et évolutif pouvant aussi accepter le 0 qui exclut toute participation du médicament : c'est le cas où l'évènement précède le début du traitement.

#### ➤ le critère chronologique et évolutif

Il concerne :

- le délai de survenue de la symptomatologie par rapport à une administration unique du produit ou au début du traitement
- le devenir des troubles après l'arrêt de la thérapeutique estimée suspecte et la réapparition des troubles à une réadministration éventuelle du produit

#### ➤ le critère sémiologique

Il résulte d'une démarche de diagnostic différentiel puisqu'il prend en compte ce qui, dans l'explication du trouble observé, peut revenir à une cause autre que médicamenteuse. Son évaluation conduit donc à envisager le rôle possible du terrain de l'individu, de son alimentation, de son environnement et de sa maladie. A l'inverse, d'autres facteurs sont là pour renforcer cette cotation sémiologique : dosages pharmacologiques, tests allergologiques...

L'association de ces deux premiers critères détermine l'imputabilité intrinsèque selon le tableau :

	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

On obtient un score d'imputabilité intrinsèque:

- I0 : paraissant exclue
- I1 : douteuse
- I2 : plausible
- I3 : vraisemblable
- I4 : très vraisemblable

➤ le critère bibliographique

Il constitue à lui seul l'imputabilité extrinsèque. Sa détermination nécessite la consultation d'une documentation médico-scientifique sérieuse et fiable. Cette étude permet de comparer le trouble constaté aux données de la littérature.

B3 : effet notoire bien décrit dans les livres usuels dont le Vidal

B2 : effet non notoire du médicament publié une ou deux fois

B1 : effet non décrit.

## ANNEXE 4 : LISTE DES MEDICAMENTS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIÉS ADAPTÉS A LA PRATIQUE FRANÇAISE

### **Critère 1.**

Propoxyphène : Dextropropoxyphène seul ou associé

### **Critère 2.**

Indométacine

### **Critère 3.**

Phénylbutazone

### **Critère 4.**

Pentazocine

### **Critère 5.**

Antémétiques donnant des effets extrapyramidaux

### **Critère 6.**

Relaxants musculaires et antispasmodiques

### **Critère 7.**

Benzodiazépine à demi-vie longue (20 heures)

### **Critère 8 et 9.**

Antidépresseurs aux propriétés anticholinergiques

### **Critère 10.**

Méprobamate et autres carbamates

### **Critère 12.**

Chlordiazépoxyde et diazépam

### **Critère 13.**

Disopyramide

### **Critère 15.**

Dipyridamole

### **Critère 16.**

Méthyl dopa

### **Critère 17.**

Résérpine

### **Critère 18.**

Chlorpropramine

**Critère 19.**

Antispasmodiques gastro-intestinaux avec effets anticholinergiques

**Critère 20.**

Antihistaminiques H1 anticholinergiques

**Critère 21.**

Diphenhydramine

**Critère 22.**

Hydergine et vasodilatateurs cérébraux

**Critère 24.**

Barbituriques

**Critère 26.**

Ticlopidine

**Critère 27.**

Anticholinergiques

**Critère 28.**

Prescription de 2 AINS ou plus

**Critère 29.**

Prescription de 2 psychotropes de la même classe ou plus

## 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 des maisons, 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.

BON A IMPRIMER N° 104

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

**Yu, le Doyen de la Faculté**

**YU et PERMIS D'IMPRIMER**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ



---

**RESUME :**

La iatrogénie médicamenteuse constitue un problème majeur de santé publique.

L'objectif de cette étude était d'analyser la pathologie iatrogène médicamenteuse dans deux services d'Urgences du Limousin, d'en déterminer les facteurs favorisants principaux et l'évitabilité.

Cette étude prospective et descriptive a été menée auprès des patients de 18 ans et plus admis aux Urgences de Limoges et de Guéret du 1/02/2003 au 31/12/2004. Les effets indésirables médicamenteux relevés étaient validés et analysés par le Centre Régional de Pharmacovigilance.

Au total, 253 patients ont été inclus. Le terrain cardio-vasculaire était prédominant (60,1%), suivi par le terrain neurologique (26,5%). Deux classes médicamenteuses étaient principalement imputées : les médicaments du système nerveux (39%) et du système cardio-vasculaire (27%). Les principaux effets indésirables étaient les troubles ioniques (26%), les chutes et malaises (21%), les effets neuropsychologiques (20%) et les effets hémorragiques (16%). Ce sont les antithrombotiques qui ont donné les effets les plus graves (7 des 8 décès observés). Les interactions médicamenteuses et les surdosages concernaient respectivement 36% et 18,6% des cas. Les médicaments inappropriés étaient responsables d'effets indésirables chez seulement 7% des patients  $\geq$  65 ans. 36% des effets indésirables étaient évitables.

La réduction de la iatrogénie médicamenteuse doit donc devenir une priorité. Elle passe par une plus grande sensibilisation des professionnels de santé et des patients au risque thérapeutique.

---

**ADVERSE DRUG EFFECTS IN EMERGENCY DEPARTMENTS : A 23 MONTH PROSPECTIVE STUDY IN LIMOUSIN (FRANCE)**

---

**Background :** Adverse drug effect (ADE) occurrence is a major public-health problem.

**Objectives :** To study ADEs in two emergency departments in Limousin, and identify both the main favouring factors and the preventability of this drug induced risk.

**Methods :** This prospective and descriptive study was conducted in the emergency departments of Limoges and Gueret from 1/02/2003 to 31/12/2004 in patients aged 18 years and over. ADEs first identified in the units by the medical staff were then validated in the regional center of pharmacovigilance.

**Results :** 253 patients were included ; their main clinical backgrounds were cardio-vascular (60.1%) and neurological (26.5%). The drugs most frequently imputed acted on the central nervous system (39%) and on the cardio-vascular system (27%). The most often identified ADEs were ion disorder (26%), fall and faintness (21%), neuropsychological effect (20%), haemorrhage (16%). The most serious ADEs were induced by anticoagulants (7 out of the 8 deaths recorded). Drug interaction and overdose were reported in 36% and 18.6% of the cases. Inappropriate drugs induced ADEs in only 7% of the patients aged  $\geq$  65 years. 36% of the ADEs were considered as preventable.

**Conclusion:** The reduction of ADEs should become a priority. Health professionals and patients should be more aware of this therapeutic risk.

---

**DISCIPLINE : MEDECINE**

---

**MOTS-CLEFS:** effets indésirables médicamenteux, service des urgences, évitabilité, France  
Adverse drug effects, emergency department, preventability, France

---

UFR Médecine 2 rue du Docteur Marcland 87025 LIMOGES Cedex