



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

ANNEE 2019 – Thèse N°62

**Hospitalisations et iatrogénie médicamenteuse :
Prévalence, facteurs de risque, caractéristiques**

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1

Et soutenue publiquement le 9 mai 2019

En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par **Lara GRAND**

Née le 8 Juillet 1991, à Chenôve

Sous la direction du **Dr Jean-François DUFOUR**

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

Président	Frédéric FLEURY
Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	Pierre COCHAT
Directrice Générale des Services	Dominique MARCHAND
<u>Secteur Santé</u>	
UFR de Médecine Lyon Est	Doyen : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud- Charles Mérieux	Doyen : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques Et Biologiques (ISPB)	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directeur : Denis BOURGEOIS
Institut des Sciences et Techniques De Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT
<u>Secteur Sciences et Technologie</u>	
UFR de Sciences et Technologies	Directeur : Fabien de MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
I.U.T.	Directeur : Christophe VITON
Institut des Sciences Financières Et Assurances (ISFA)	Directeur : Nicolas LEBOISNE
Observatoire de Lyon	Directrice : Isabelle DANIEL
Ecole Supérieure du Professorat Et de l'Education (ESPE)	Directeur : Alain MOUGNIOTTE

Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2018/2019

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

BLAY	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
BORSON-CHAZOT	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
COCHAT	Pierre	Pédiatrie
ETIENNE	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUERIN	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
GUERIN	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
MORNEX	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
NIGHOGHOSSIAN	Norbert	Neurologie
NINET	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
OVIZE	Michel	Physiologie
PONCHON	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
REVEL	Didier	Radiologie et imagerie médicale
RIVOIRE	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
THIVOLET-BEJUI	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
VANDENESCH	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

BOILLOT	Olivier	Chirurgie digestive
BRETON	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CHASSARD	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
CLARIS	Olivier	Pédiatrie
COLIN	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
D'AMATO	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
DELAHAYE	François	Cardiologie
DENIS	Philippe	Ophthalmologie
DOUEK	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DUCERF	Christian	Chirurgie digestive
DURIEU	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
FINET	Gérard	Cardiologie
GAUCHERAND	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GUEYFFIER	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
HERZBERG	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
HONNORAT	Jérôme	Neurologie
LACHAUX	Alain	Pédiatrie
LEHOT	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
LERMUSIAUX	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
LINA	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MARTIN	Xavier	Urologie
MERTENS	Patrick	Anatomie
MIOSSEC	Pierre	Immunologie
MOREL	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
MORELON	Emmanuel	Néphrologie
MOULIN	Philippe	Nutrition
NEGRIER	Claude	Hématologie ; transfusion
NEGRIER	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie

OBADIA	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
RODE	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
TERRA	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
ZOULIM	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Première classe

ADER	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
ANDRE-FOUET	Xavier	Cardiologie
ARGAUD	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
AUBRUN	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
BADET	Lionel	Urologie
BERTHEZENE	Yves	Radiologie et imagerie médicale
BERTRAND	Yves	Pédiatrie
BESSEREAU	Jean-Louis	Biologie cellulaire
BRAYE	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
CHARBOTEL	Barbara	Médecine et santé au travail
CHEVALIER	Philippe	Cardiologie
COLOMBEL	Marc	Urologie
COTTIN	Vincent	Pneumologie ; addictologie
COTTON	François	Radiologie et imagerie médicale
DEVOUASSOUX	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
DI FILLIPO	Sylvie	Cardiologie
DUBERNARD	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
DUMONTET	Charles	Hématologie ; transfusion
DUMORTIER	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
EDERY	Charles Patrick	Génétique
FAUVEL	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
FELLAHI	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
FERRY	Tristan	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
FOURNERET	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
GUENOT	Marc	Neurochirurgie
GUIBAUD	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
JACQUIN-COURTOIS	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
JAVOUHEY	Etienne	Pédiatrie
JUILLARD	Laurent	Néphrologie
JULLIEN	Denis	Dermato-vénéréologie
KODJIKIAN	Laurent	Ophthalmologie
KROLAK SALMON	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillessement ; médecine générale ; addictologie
LEJEUNE	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
MABRUT	Jean-Yves	Chirurgie générale
MERLE	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MICHEL	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MURE	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
NICOLINO	Marc	Pédiatrie
PICOT	Stéphane	Parasitologie et mycologie
PONCET	Gilles	Chirurgie générale
RAVEROT	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
ROSSETTI	Yves	Physiologie
ROUVIERE	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
ROY	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SAOUD	Mohamed	Psychiatrie d'adultes et addictologie
SCHAEFFER	Laurent	Biologie cellulaire

SCHEIBER	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
SCHOTT-PETHELAZ	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
TILIKETE	Caroline	Physiologie
TRUY	Eric	Oto-rhino-laryngologie
TURJMAN	Francis	Radiologie et imagerie médicale
VANHEMS	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VUKUSIC	Sandra	Neurologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

BACCHETTA	Justine	Pédiatrie
BOUSSEL	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
BUZLUCA DARGAUD	Yesim	Hématologie ; transfusion
CALENDER	Alain	Génétique
CHAPURLAT	Roland	Rhumatologie
CHENE	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
COLLARDEAU FRACHON	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
CONFAVREUX	Cyrille	Rhumatologie
CROUZET	Sébastien	Urologie
CUCHERAT	Michel	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAVID	Jean-Stéphane	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
DI ROCCO	Federico	Neurochirurgie
DUBOURG	Laurence	Physiologie
DUCLOS	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DUCRAY	François	Neurologie
FANTON	Laurent	Médecine légale
GILLET	Yves	Pédiatrie
GIRARD	Nicolas	Pneumologie
GLEIZAL	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GUEBRE-EGZIABHER	Fitsum	Néphrologie
HENAINE	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HOT	Arnaud	Médecine interne
HUISSOUD	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
JANIER	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
JARRAUD	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LESURTEL	Mickaël	Chirurgie générale
LEVRERO	Massimo	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LUKASZEWICZ	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
MAUCORT BOULCH	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MEWTON	Nathan	Cardiologie
MILLION	Antoine	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MONNEUSE	Olivier	Chirurgie générale
NATAF	Serge	Cytologie et histologie
PERETTI	Noël	Nutrition
POULET	Emmanuel	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
RAY-COQUARD	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
RHEIMS	Sylvain	Neurologie
RICHARD	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
RIMMELE	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
ROBERT	Maud	Chirurgie digestive
ROMAN	Sabine	Physiologie
SOUQUET	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
THAUNAT	Olivier	Néphrologie
THIBAUT	Hélène	Physiologie
WATTEL	Eric	Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

FLORI	Marie
LETRILLIART	Laurent
ZERBIB	Yves

Professeurs associés de Médecine Générale

BERARD	Annick
FARGE	Thierry
LAMBLIN	Gery
LAINÉ	Xavier

Professeurs émérites

BAULIEUX	Jacques	Cardiologie
BEZIAT	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CHAYVIALLE	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
CORDIER	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
DALIGAND	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
DROZ	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
FLORET	Daniel	Pédiatrie
GHARIB	Claude	Physiologie
GOUILLAT	Christian	Chirurgie digestive
MAUGUIERE	François	Neurologie
MELLIER	Georges	Gynécologie
MICHALLET	Mauricette	Hématologie ; transfusion
MOREAU	Alain	Médecine générale
NEIDHARDT	Jean-Pierre	Anatomie
PUGEAUT	Michel	Endocrinologie
RUDIGOZ	René-Charles	Gynécologie
SINDOU	Marc	Neurochirurgie
TOURAINÉ	Jean-Louis	Néphrologie
TREPO	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
TROUILLAS	Jacqueline	Cytologie et histologie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

Hors classe

BENCHAIIB	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
BRINGUIER	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
CHALABREYSSE	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
GERMAIN	Michèle	Physiologie
KOLOPP-SARDA	Marie Nathalie	Immunologie
LE BARS	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
NORMAND	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
PERSAT	Florence	Parasitologie et mycologie
PIATON	Eric	Cytologie et histologie
SAPPEY-MARINIER	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
STREICHENBERGER	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
TARDY GUIDOLLET	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

Première classe

BONTEMPS	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
CHARRIERE	Sybil	Nutrition
COZON	Grégoire	Immunologie
ESCURET	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
HERVIEU	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
LESCA	Gaëtan	Génétique
MENOTTI	Jean	Parasitologie et mycologie
MEYRONET	David	Anatomie et cytologie pathologiques
PHAN	Alice	Dermato-vénéréologie
PINA-JOMIR	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
PLOTTON	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
RABILLOUD	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SCHLUTH-BOLARD	Caroline	Génétique
TRISTAN	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
VASILJEVIC	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques
VENET	Fabienne	Immunologie
VLAEMINCK-GUILLEM	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers

Seconde classe

BOUCHIAT SARABI	Coralie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
BUTIN	Marine	Pédiatrie
CASALEGNO	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
COUR	Martin	Réanimation ; médecine d'urgence
COUTANT	Frédéric	Immunologie
CURIE	Aurore	Pédiatrie
DURUISSEAUX	Michaël	Pneumologie
HAESEBAERT	Julie	Médecin de santé publique
JOSSET	Laurence	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LEMOINE	Sandrine	Physiologie
MARIGNIER	Romain	Neurologie
NGUYEN CHU	Huu Kim An	Pédiatrie Néonatalogie Pharmaco Epidémiologie Clinique Pharmacovigilance
ROLLAND	Benjamin	Psychiatrie d'adultes
SIMONET	Thomas	Biologie cellulaire

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

PIGACHE	Christophe
DE FREMINVILLE	Humbert
ZORZI	Frédéric

LE SERMENT D'HIPPOCRATE

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination. J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance. Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances.

Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

ABRÉVIATIONS

ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AOD : Anticoagulants Oraux Directs

APNET : Association Pédagogique Nationale pour l'enseignement de la Thérapeutique

ARAI : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II

AVC: Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Antivitamines K

CCECQA : Comité de Coordination de l'Évaluation Clinique & de la Qualité en Aquitaine

CHU: Centre Hospitalier Universitaire

CIM: Classification Internationale des Maladies

DCI : Dénominations Communes Internationales

DMP: Dossier Médical Partagé

DPC: Développement Professionnel Continu

DRESS : Direction de la Recherche des Études, de l'Évaluation et des Statistiques

DSM: Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders

EBM: Evidence Based Medecine

EIG : Évènement Indésirable grave

EIM : Évènement Indésirable Médicamenteux

EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidences et Risques

ENEIS: Enquête Nationale sur les Évènements Indésirables liés aux Soins

EVISA: Évènements Indésirables liés aux Soins Ambulatoires

HAS: Haute Autorité de Santé

HBP : Hypertrophie Bénigne de Prostate

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HTA: Hypertension Artérielle

HYVET: Hypertension in the Very Elderly Trial

IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de conversion

INR: International Normalized Ratio

LAD: Logiciel d'Aide à la Délivrance

LAP: Logiciel d'Aide à la Prescription

MPU: Médecine Post Urgences

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAS : Pression Artérielle Systolique

PMSA: Prescription Médicamenteuse du Sujet Agé

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'informations

SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone

START: Screening Tool to Alert to Right Treatment

STOPP: Screening Tool of Older Person's Prescriptions

UHCD: Unité d'Hospitalisation de Courte Durée

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	14
GÉNÉRALITÉS	16
1) DEFINITIONS.....	16
a) <i>Iatrogénie Médicamenteuse</i>	16
b) <i>Polymédication</i>	17
2) ROLE DE LA PHARMACOVIGILANCE	17
3) ETAT DES LIEUX DES HOSPITALISATIONS DUES A UN EIM.....	17
4) FACTEURS DE RISQUE DE PRESENTER UN EIM.....	22
5) CLASSES MEDICAMENTEUSES IMPUTEES	24
OBJECTIFS	25
1) OBJECTIF PRINCIPAL.....	25
2) OBJECTIFS ASSOCIÉS.....	25
MATERIELS ET MÉTHODES	26
1) SCHEMA D'ÉTUDE.....	26
2) DESCRIPTION DU SERVICE.....	26
3) POPULATION	26
4) ECHANTILLON.....	27
5) CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	27
a) <i>Inclusion</i>	27
b) <i>Exclusion</i>	27
6) VARIABLES.....	28
a) <i>Variables relevées dans l'échantillon</i>	28
b) <i>Variables relevées dans la population source</i>	28
7) RECUEIL DE DONNEES.....	29
a) <i>Les données concernant l'échantillon</i>	29
b) <i>Les données concernant la population source</i>	29
8) ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES	29
a) <i>Critère de jugement principal</i>	29
b) <i>Critères de jugement secondaires</i>	29

RÉSULTATS	32
1) CALCUL DE PREVALENCE	32
2) COMPARAISON ENTRE ECHANTILLON ET POPULATION	32
a) <i>Age au moment de l'hospitalisation</i>	32
b) <i>Sexe des patients</i>	35
c) <i>Durées d'hospitalisation dans le service</i>	36
3) ANALYSES AU SEIN DE L'ÉCHANTILLON	37
a) <i>Répartition des sexes en fonction de l'âge</i>	37
b) <i>Durée d'hospitalisation dans le service</i>	37
c) <i>Évitabilité des événements indésirables médicamenteux</i>	38
d) <i>Conséquences de l'hospitalisation</i>	39
e) <i>Consommation médicamenteuse</i>	40
f) <i>Motifs d'hospitalisation</i>	40
g) <i>Classes médicamenteuses mises en cause dans les EIM</i>	41
DISCUSSION	45
1) DISCUSSION SUR LA METHODE	45
a) <i>Méthodologie d'inclusion et d'exclusion</i>	45
b) <i>Le recueil de données</i>	46
c) <i>L'analyse statistique</i>	47
d) <i>Évaluation de l'évitabilité</i>	47
2) DISCUSSION SUR LES RESULTATS	48
a) <i>Prévalence des hospitalisations dues à un EIM</i>	48
b) <i>Age</i>	49
c) <i>Évitabilité</i>	50
d) <i>Conséquences des EIM</i>	51
e) <i>Polymédication et classes médicamenteuses imputées</i>	51
f) <i>Classes médicamenteuses imputées</i>	53
3) PERSPECTIVES ET MOYENS DE LUTTE CONTRE LA IATROGENIE MEDICAMENTEUSE	58
a) <i>Les outils de l'optimisation thérapeutique</i>	58
b) <i>Le numérique dans la lutte contre la iatrogénie médicamenteuse</i>	59
c) <i>Le rôle du prescripteur</i>	60
d) <i>Un objectif de santé publique en France</i>	60
CONCLUSION	62
ANNEXES	65
BIBLIOGRAPHIE	71

« *Presque tous les hommes meurent de leurs remèdes, et non pas de leurs maladies.* »

Molière – Le malade imaginaire

INTRODUCTION

Primum non nocere, la plus ancienne trace de ce principe se trouve dans le *Traité des Épidémies* d'Hippocrate qui définit ainsi le but de la médecine : « Face aux maladies, avoir deux choses à l'esprit : faire du bien, ou au moins ne pas faire de mal ».

En France, 78% des consultations auprès d'un médecin généraliste donnent lieu à la prescription d'au moins un médicament. L'ordonnance en fin de consultation comporte en moyenne 2,9 médicaments. (1)

L'article 8 du code de déontologie médicale, relatif à la liberté de prescription, stipule que :
“ *Le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance. Il doit, sans négliger son devoir d'assistance morale, limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins. Il doit tenir compte des avantages, des inconvénients et des conséquences des différentes investigations et thérapeutiques possibles* ”. (2)

La deuxième moitié du XX^{ème} siècle a représenté, dans les sociétés industrialisées, une période d'augmentation importante de la consommation médicamenteuse. En effet, en France, entre 1960 et 2003, l'augmentation moyenne annuelle en volume de la consommation médicale de soins et de biens médicaux était de 6%, celle des médicaments de 8,4%. (3)

Cette consommation croissante s'est inmanquablement accompagnée d'une augmentation des événements indésirables médicamenteux (EIM). Le vieillissement de la population participe également à cette problématique.

Les premières études évaluant l'ampleur et l'impact de la iatrogénie médicamenteuse en France ont été menées dans les années 1990. Cependant, c'est seulement en 2015 qu'a eu lieu la première campagne de sensibilisation à la iatrogénie à destination du grand public.

Aujourd'hui en France, la iatrogénie médicamenteuse constitue un problème majeur de santé publique et individuelle. Elle serait responsable de 128 000 hospitalisations, de 10 000 décès par an, de 20 % des hospitalisations des patients âgés de plus de 80 ans et serait évitable dans 30 à 70% des cas. (4)

La loi de Santé Publique du 9 août 2004 inscrit la iatrogénie médicamenteuse comme une priorité de santé publique avec des objectifs de renforcement de la qualité des soins et de réduction de la iatrogénie liée aux produits de santé. (5)

La majorité des études concernant les hospitalisations en lien avec la iatrogénie médicamenteuse ont été réalisées chez des personnes âgées de plus de 70 ans. Peu d'entre elles se sont intéressées aux hospitalisations induites par un EIM dans la population générale.

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer la prévalence, les facteurs de risque et les caractéristiques en fonction de l'âge des patients, d'hospitalisations dues à un EIM dans un service de médecine polyvalente adulte.

GÉNÉRALITÉS

1) DEFINITIONS

a) Iatrogénie médicamenteuse

Du grec *iatros* : médecin et *genês* : naissance, origine. (6)

L'OMS en 1969 a décrit la iatrogénie médicamenteuse comme « tous les effets nocifs, involontaires et indésirables d'un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme à des fins prophylactiques, diagnostiques et thérapeutiques, ou pour des modifications des fonctions physiologiques.» (7)

Edwards et Aronson parlent d'évènements indésirables médicamenteux et les décrivent comme des « réactions nocives ou désagréables liées à l'utilisation d'un médicament, qui pourrait entraîner un danger en cas d'administration ultérieure, et justifie prévention, traitement spécifique, modification de la posologie ou arrêt du produit.» (8)

Dans son rapport de mission ministérielle sur « la iatrogénie médicamenteuse et sa prévention » le Professeur Patrice Queneau précise qu'« elle ne préjuge en aucune façon d'une erreur, faute ou négligence.» (9)

Selon Bedouch et al : l'EIM est un dommage survenant chez le patient, lié à sa prise en charge médicamenteuse et résultant de soins appropriés, de soins inadaptés ou d'un déficit de soins. Il peut se traduire, notamment par : l'aggravation de la pathologie existante, l'absence d'amélioration attendue de l'état de santé, la survenue d'une pathologie nouvelle ou prévenue, l'altération d'une fonction de l'organisme, une réaction nocive due à la prise d'un médicament. Un EIM peut être évitable, il s'agit alors d'une *erreur médicamenteuse* ou non évitable, il s'agit alors d'un *effet indésirable*. (10)

Cet ensemble de définitions n'inclut pas les intoxications médicamenteuses volontaires et les manifestations liées à un sevrage médicamenteux.

La iatrogénie médicamenteuse fait partie des évènements indésirables associés aux soins. Lorsque celle-ci entraîne une hospitalisation elle est considérée comme un évènement indésirable grave.

b) Polymédication

La polymédication est définie par l’OMS comme « l’administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou par l’administration d’un nombre excessif de médicaments. » Il n’existe pas de consensus sur une limite qui définirait la polymédication. Cependant le seuil de 5 médicaments ou plus consommés par jour est le plus souvent utilisé dans les études. (11)

2) **ROLE DE LA PHARMACOVIGILANCE**

La pharmacovigilance a pour but la détection, l’évaluation, la compréhension et la prévention des risques d’effets indésirables des médicaments, après leur mise sur le marché. L’affaire du thalidomide en 1961 a été un élément déclencheur vers la création d’un système de surveillance des médicaments, à échelle mondiale, à l’initiative de l’OMS.

Aujourd’hui en France, la pharmacovigilance est gérée par l’ANSM, Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Localement, elle est représentée par les Centres régionaux de Pharmacovigilance et par des correspondants locaux dans tous les CHU, certains autres établissements de soins et en médecine de ville. (12)

Le recueil d’informations repose sur un mode de déclaration spontanée par les professionnels de santé. Ce système ne permet pas toujours de connaître la population réellement exposée pour déterminer un calcul du risque suffisamment fiable. C’est pourquoi la pharmaco-épidémiologie se développe ces dernières années. Elle correspond à l’étude en conditions réelles et sur de grandes populations, de l’usage, de l’efficacité et du risque des médicaments. (13)

3) **ETAT DES LIEUX DES HOSPITALISATIONS DUES A UN EIM**

Le niveau d’imputabilité de la iatrogénie médicamenteuse dans les causes d’hospitalisation est estimé dans certaines études françaises et étrangères dont nous allons décrire le design et les principaux résultats.

Une étude de l’APNET, Association Nationale pour l’Enseignement de la Thérapeutique (14), a été réalisée en 1994, durant 2 semaines distinctes au sein de 10 hôpitaux français.

L'objectif principal était d'étudier la part due à la iatrogénie médicamenteuse dans les motifs d'hospitalisations et d'admissions aux urgences.

Les enquêtes ENEIS 2004 et 2009, Enquêtes Nationales sur les Évènements Indésirables liés aux soins, (15) ont été réalisées par la DREES, Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques, en 2004 et 2009. Le recueil durait 5 mois dans les deux enquêtes. Elles avaient pour but d'évaluer l'incidence d'évènements indésirables graves (EIG) associés aux soins dans respectivement 71 et 81 établissements hospitaliers, d'estimer leur évitabilité et d'en identifier les causes. Une étude ENEIS 3, de plus grande ampleur, est en cours depuis 2017.

L'étude EMIR : Effets indésirables des Médicaments, Incidence et Risques, menée par des centres régionaux de pharmacovigilance en 2007 a étudié la part liée à la iatrogénie dans les motifs d'hospitalisations. (16) Un échantillon représentatif des services de spécialités médicales était tiré au sort au sein de 63 établissements hospitaliers.

L'étude EVISA, Étude transversale sur les évènements indésirables liés aux soins ambulatoires, portait sur la fréquence et l'analyse des causes des évènements indésirables liés aux soins extra-hospitaliers. (17) Elle a été réalisée en 2009 par le Comité de Coordination de l'Évaluation Clinique et de la Qualité en Aquitaine (CCECQA). L'étude a été menée durant 8 semaines, au sein de 22 unités médicales et chirurgicales de 7 établissements hospitaliers. L'analyse était à la fois quantitative et qualitative.

L'étude Pirmohamed et al. (18) menée en 2004 en Angleterre avait pour but de mesurer la part de la iatrogénie médicamenteuse dans les hospitalisations. Des séjours de patients de plus de 16 ans, dans deux hôpitaux anglais, étaient analysés de façon prospective durant 6 mois.

La revue de littérature de Al Hamid et al. (19) publiée en 2013 a analysé les résultats de 45 études internationales sur les hospitalisations dues à un EIM parues entre janvier 2000 et mai 2013. Elles ont été analysées en sous-groupes en fonction de leur objet d'étude : effets secondaires prévisibles, évènements indésirables inattendus et évènements iatrogènes (incluant effets secondaires, évènements inattendus et erreurs médicales). L'analyse concernait la prévalence des hospitalisations pour EIM, les classes

médicamenteuses imputées, les causes de ces EIM, leur sévérité, leur évitabilité et l'identification de facteurs de risque.

La revue de littérature de Bouvy (20) publiée en 2015 a analysé les résultats de 47 études européennes. 32 de ces études traitaient d'hospitalisations en lien avec un EIM.

Tableau récapitulatif des résultats de ces études

Étude	Nombre de séjours étudiés	Pourcentage d'EIM responsable d'hospitalisation	Facteurs de risque	Classes médicamenteuse imputées	Évitabilité
APNET (14)	1562 séjours ou admissions aux urgences	20,9 % *	Age Polymédication	-Psychotropes -Cardiovasculaires -Analgésiques -AINS -Diurétiques -Anticoagulants	37,8 %
ENEIS 2004 (21)	3946 séjours en médecine	0,7 %	-	-AVK	43 %
ENEIS 2009 (21)	4329 séjours en médecine	1,3 %	-	-AVK	43,3 %
EMIR (16)	2692 séjours	3,4%	Age Sexe féminin	-Antibiotiques -Psychotropes -Anticoagulants -Analgésiques -Diurétiques	-
EVISA (17)	2946 séjours	1,8 %	Isolement social Perte d'autonomie Polymédication	-AVK -Antipsychotiques -Diurétiques -Aspirine -AINS	-
Pirmohamed & al. (18)	18 820 séjours	6,5 %	Age Sexe féminin	-AINS / Aspirine -Diurétiques -AVK -IEC -Antidépresseurs	72 %
Al Hamid & al. (19)	Revue de littérature (45 études)	4,6 % à 12,1%	Age Polymédication Sexe féminin Dépression Éducation thérapeutique	-Cardiovasculaires -Antibiotiques -Anticancéreux -Antidiabétiques -Anti inflammatoires / Antalgiques	20% à 100%

Bouvy (20)	Revue de littérature (32 études) 110 427 patients	4,6%	-	-	-
----------------------	--	------	---	---	---

- : Non analysé dans l'étude

* inclus les admissions aux urgences sans hospitalisation

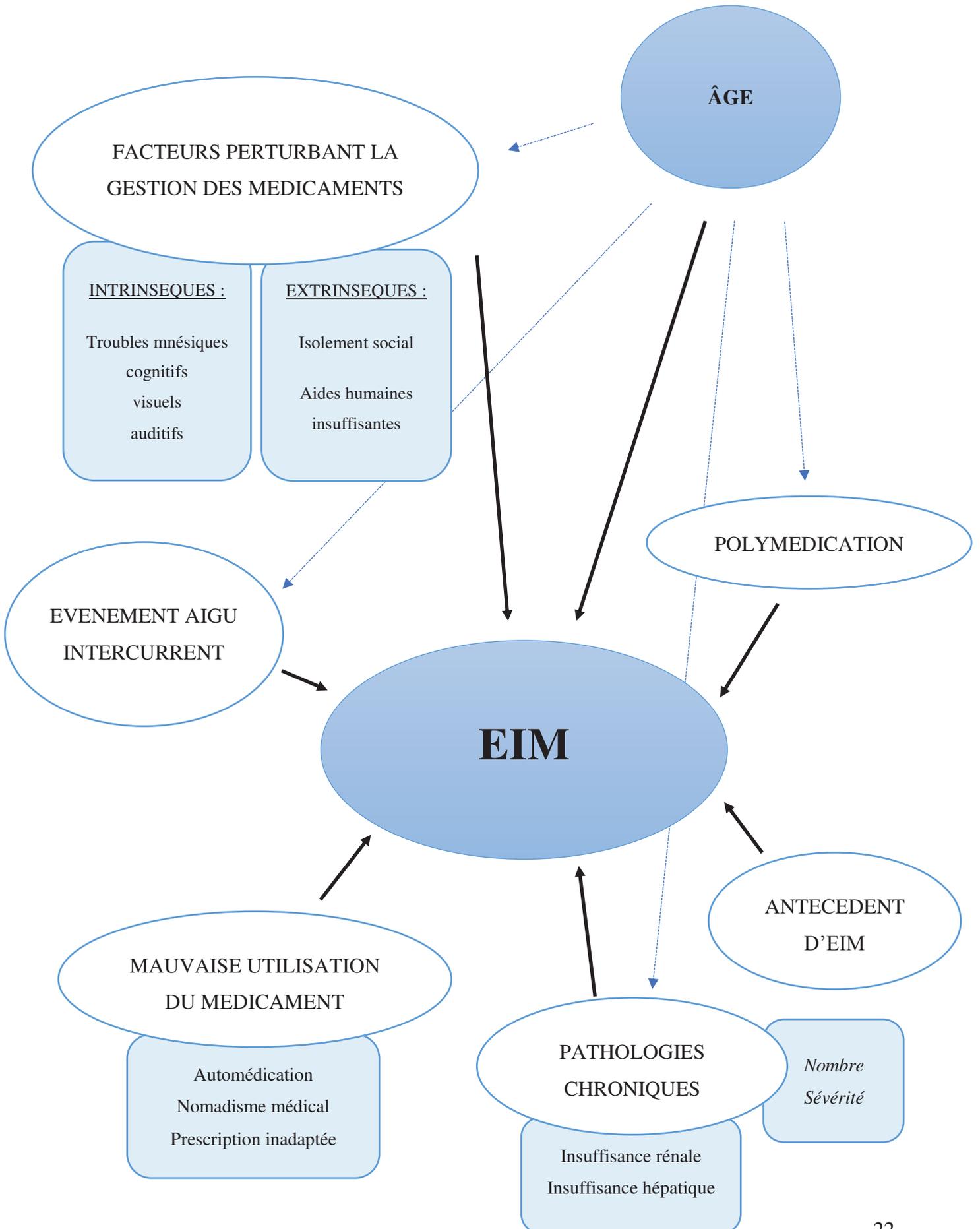
Les enquêtes ENEIS 1 et 2 en analysant l'ensemble des évènements indésirables liés aux soins, ont permis de mettre en évidence l'impact de la iatrogénie médicamenteuse, en plaçant le médicament comme principal facteur d'exposition à un Évènement Indésirable Grave (EIG), devant les actes invasifs. Elles ont également permis d'estimer que 60 000 à 100 000 hospitalisations par an en France, seraient dues à un EIG. ENEIS 2 n'a pas permis de démontrer une diminution significative de la iatrogénie médicamenteuse entre 2004 et 2009.

L'étude EMIR estimait à 143 915 le nombre de journées d'hospitalisations dues à un EIM par an, en France.

L'étude EVISA a permis, grâce à une analyse qualitative, d'identifier d'autres facteurs de risques d'EIM. En effet, environ un quart des EIM seraient liés au comportement du patient ou de son entourage, les trois quarts restants seraient liés à des erreurs d'indications thérapeutiques, au retard thérapeutique, à l'erreur ou au retard diagnostique, ou à un défaut de prévention ou de surveillance. Des facteurs de vulnérabilité ont également été identifiés : la période entre le début de perte d'autonomie d'un patient et la mise en place d'un support d'aide à la prise des traitements, l'isolement social, la polymédication.

Au total, les résultats de ces différentes études, bien qu'assez hétérogènes, traduisent l'importance du coût humain et économique de la iatrogénie médicamenteuse. L'identification de facteurs de risque permet une adaptation des comportements en vue de réduire la fréquence de celle-ci.

4) FACTEURS DE RISQUE DE PRESENTER UN EIM



L'âge est un facteur de risque à titre individuel du fait des modifications physiologiques qu'il engendre. Il est également en lien avec d'autres facteurs de risques d'EIM, ce qui entraîne une potentialisation du risque. (22) (23)

Modifications physiologiques liées à l'âge et impact pharmacocinétique:

Modifications physiologiques	Impact pharmacocinétique
Élévation du pH gastrique	Modification de l'ionisation et de la solubilité des médicaments
Diminution de la motilité propulsive gastro intestinale	Ralentissement de la vidange gastrique. Temps de transit intestinal des médicaments allongé
Diminution de la concentration des protéines responsables du transport actif	Diminution de l'absorption des médicaments principalement absorbés par transport actif
Augmentation de la masse adipeuse	Augmentation du volume de distribution des médicaments liposolubles
Diminution de l'eau corporelle totale	Diminution du volume de distribution des médicaments hydrosolubles
Diminution de l'albumine sérique	Augmentation de la fraction libre du médicament
Augmentation de l'alpha 1 glycoprotéine acide	
Diminution du flux sanguin hépatique	Diminution de la clairance hépatique des médicaments avec coefficient d'extraction élevé
Diminution de la masse hépatique	Diminution du nombre d'hépatocytes fonctionnels
Diminution de l'activité enzymatique	Ralentissement des réactions d'oxydation. Diminution de la clairance hépatique des médicaments avec un coefficient d'extraction faible
Diminution de la filtration glomérulaire	Diminution de l'élimination des médicaments ou des métabolites pharmacologiquement actifs
Diminution de la sécrétion tubulaire	
Diminution de la masse rénale	Augmentation des concentrations plasmatiques

5) CLASSES MEDICAMENTEUSES IMPUTEES

Quatre groupes thérapeutiques sont principalement mis en cause dans la survenue d'EIM (22):

Par ordre de fréquence :

- Les médicaments à visée cardiovasculaire
- Les psychotropes
- Les analgésiques et anti-inflammatoires
- Les anti-infectieux

Il existe une corrélation entre les classes médicamenteuses les plus imputées dans les EIM et les classes médicamenteuses les plus consommées.

Dix classes médicamenteuses les plus vendues en ambulatoire, en France, en 2013 (23)

Classe médicamenteuse	Part du marché (%)
Analgésiques	21,9
Psycholeptiques	5,2
Antibactériens à usage systémique	4,3
Médicaments pour les troubles de l'acidité	3,3
Médicaments à visée ophtalmologique	2,7
Antithrombotiques	2,4
Médicaments du rhume et de la toux	2,4
Médicaments agissant sur le SRAA	2,4
Médicaments pour les troubles fonctionnels gastro-intestinaux	2,4
Psychoanaleptiques	2,1

OBJECTIFS

1) OBJECTIF PRINCIPAL

L'objectif principal de cette étude était d'étudier dans un service de médecine polyvalente adulte, la prévalence d'hospitalisations dues à un évènement indésirable médicamenteux.

2) OBJECTIFS ASSOCIÉS

Les objectifs associés étaient :

- Identifier des facteurs de risque de présenter un EIM entraînant une hospitalisation.
- Analyser les caractéristiques de ces EIM (durée d'hospitalisation, évitabilité, conséquences) en fonction de l'âge et des classes médicamenteuses imputées.

MATERIELS ET MÉTHODES

1) SCHEMA D'ETUDE

Cette étude est de nature quantitative, descriptive, monocentrique. Le recueil hospitalier était longitudinal et les données étaient étudiées de manière rétrospective.

2) DESCRIPTION DU SERVICE

L'hôpital de Bourg-en-Bresse est le centre hospitalier de référence du département de l'Ain. Il dessert un bassin de santé de près de 300 000 habitants. Il représente 31 000 séjours par an et prend en charge des patients de milieu rural, semi-rural et urbain. (25)

Le service de Médecine Post Urgences (MPU) de l'hôpital de Bourg-en-Bresse est un service de médecine adulte polyvalente composé de 20 lits d'hospitalisations complètes. Il représente en moyenne sur les années 2015 à 2017, 1783 séjours par an.

Les patients sont pris en charge par trois praticiens hospitaliers : un spécialiste de médecine interne, chef de service et deux médecins généralistes. Selon les semestres, un à deux internes travaillent dans le service.

Les admissions ont lieu majoritairement via le service des urgences, parfois via le service d'UHCD et plus rarement via le domicile du patient de manière programmée. Les patients peuvent ensuite être transférés dans d'autres services hospitaliers, extrahospitaliers ou rentrer à domicile.

3) POPULATION

La population source était constituée de tous les patients hospitalisés dans le service de Médecine Post Urgences de l'hôpital de Bourg-en-Bresse entre le 1er octobre 2017 et le 31 mars 2018, soit au cours d'une durée de 6 mois.

4) ECHANTILLON

L'échantillon d'étude était composé des patients issus de la population décrite précédemment dont l'hospitalisation était en lien avec un EIM.

5) CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

a) Inclusion

La première sélection de l'échantillon étudié a été effectuée entre le 1^{er} octobre 2017 et le 31 mars 2018 par les praticiens hospitaliers et internes du service. A l'entrée d'un patient dans le service, ils avaient pour consigne d'analyser l'ordonnance du patient et d'estimer la part possible de la iatrogénie médicamenteuse dans le motif principal d'hospitalisation. A la fin de chaque mois l'ensemble des séjours était ré-analysé à travers le diagnostic final d'hospitalisation, afin d'évaluer la part iatrogène possible et d'effectuer une deuxième sélection. Une liste des patients concernés était réalisée afin que nous puissions l'analyser a posteriori.

La troisième sélection a été effectuée à partir de la liste précédemment réalisée, par un seul et même opérateur, à l'aide de la méthode d'imputabilité de Bégau (décrite en Annexe 1). Ont été inclus les patients présentant un EIM avec un niveau d'imputabilité I2 / B3 ou I3-I4 / B2-B3.

b) Exclusion

Les patients présentant un EIM survenu en cours d'hospitalisation ne correspondaient pas aux objectifs de l'étude. Ils n'ont donc pas été inclus.

Ceux hospitalisés dans un contexte d'intoxications médicamenteuses volontaires ou d'effets indésirables secondaires à un sevrage médicamenteux n'ont pas été inclus du fait de la définition même de la iatrogénie médicamenteuse.

Ceux dont un EIM responsable de l'hospitalisation était suspecté lors des deux premières sélections, mais dont l'imputabilité selon Bégau était strictement inférieure à I2 / B3 ou I3 / B2 ont été exclus a posteriori.

6) VARIABLES

a) VARIABLES relevées dans l'échantillon

- Age au moment de l'entrée en hospitalisation
- Sexe
- Motif principal d'hospitalisation
- Traitements consommés au moment de l'entrée en hospitalisation
- Nombre de médicaments sur l'ordonnance
- Médicaments imputables
- Dose prescrite de ces médicaments
- Effet indésirable en cause dans l'hospitalisation
- Antécédents et pathologies en cours
- Durée du séjour dans le service de MPU
- Conséquences de l'hospitalisation sur le pronostic fonctionnel du patient / décès au cours de l'hospitalisation
- Clairance de la créatinine
- Poids

b) VARIABLES relevées dans la population source

- Age au moment de l'hospitalisation
- Sexe
- Durée de séjour dans le service de MPU
- Décès au cours de l'hospitalisation
- Répartition des séjours en groupes homogènes de malades par groupe d'activité

7) RECUEIL DE DONNEES

a) Les données concernant l'échantillon

Le recueil de données a été effectué rétrospectivement au sein de l'hôpital de Bourg-en-Bresse. L'accès aux dossiers médicaux a été autorisé par le directeur de l'établissement via le Département d'Information Médicale et par le chef du service de MPU.

Les informations ont été recueillies d'après les dossiers papiers, ainsi que sur logiciel informatique via le courrier de sortie du patient adressé au médecin traitant.

b) Les données concernant la population source

Les données concernant la population source ont été recueillies en juin 2018, rétrospectivement, avec l'aide du Département d'Information Médicale de l'hôpital.

8) ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES

a) Critère de jugement principal

L'analyse du critère de jugement principal a été réalisée grâce à un calcul de prévalence. La prévalence correspond à l'effectif de notre échantillon rapporté à l'effectif de la population source.

b) Critères de jugement secondaires

Les données ont été étudiées selon plusieurs classes d'âge :

- Moins de 65 ans
- 65 à 74 ans
- 75 à 84 ans
- Plus de 85 ans

Les variables quantitatives (âge, durée d'hospitalisation et nombre de médicaments sur l'ordonnance d'entrée) ont été décrites à l'aide des statistiques descriptives suivantes :

- la moyenne
- la variance

Les données concernant l'âge et la durée d'hospitalisation ont été comparées à celle de la population source à l'aide d'un test de comparaison de Student.

Les variables qualitatives (sexe, classes médicamenteuses imputées, évitabilité et conséquences) ont été étudiées à l'aide du pourcentage pour chaque niveau de la variable.

Les données concernant le sexe des patients ont été comparées à celle de la population source à l'aide d'un test de comparaison de Student.

L'évaluation de l'évitabilité a été réalisée par un seul et même opérateur selon une échelle de Likert en six niveaux (26), au cas par cas, en utilisant un faisceau d'arguments basé sur :

- Le terrain du patient (âge, clairance de la créatinine, poids)
- La posologie prescrite
- Les interactions médicamenteuses éventuelles
- Les contre-indications du fait de pathologies en cours ou d'antécédents du patient

Ces données ont été analysées en fonction des données de la littérature, des fiches médicaments du Vidal et de nos connaissances médicales.

Échelle de Likert dans l'évaluation de l'évitabilité des EIM

Échelle de Likert / niveau d'évitabilité	Classification dans l'étude
1 Exclu	Non évitable
2 Très peu probable	
3 Peu probable	
4 Assez probable	Évitable
5 Très probable	
6 Certain	

Les conséquences des hospitalisations pour EIM ont été classées en trois niveaux :

1. Sans conséquence à long terme : retour à domicile avec retour à l'état de santé antérieur, sans atteinte majeure de l'autonomie
2. Engagement du pronostic fonctionnel : transfert dans un autre service hospitalier ou extrahospitalier, rééducation nécessaire, conséquences sur l'autonomie et l'état de santé à moyen et/ou long terme
3. Décès au cours de l'hospitalisation

Les données concernant l'évitabilité et les conséquences des hospitalisations ont été comparées en fonction des deux classes d'âge, à l'aide d'un test d'ajustement du Chi 2.

RÉSULTATS

Du 1^{er} octobre 2017 au 31 mars 2018 le service de Médecine Post Urgences de l'hôpital de Bourg-en-Bresse a accueilli 892 patients. Au sein de cette population, un EIM était responsable de l'hospitalisation pour 91 patients.

1) CALCUL DE PREVALENCE

$$91 / 892 = 0,102 \text{ soit } 10,2 \%$$

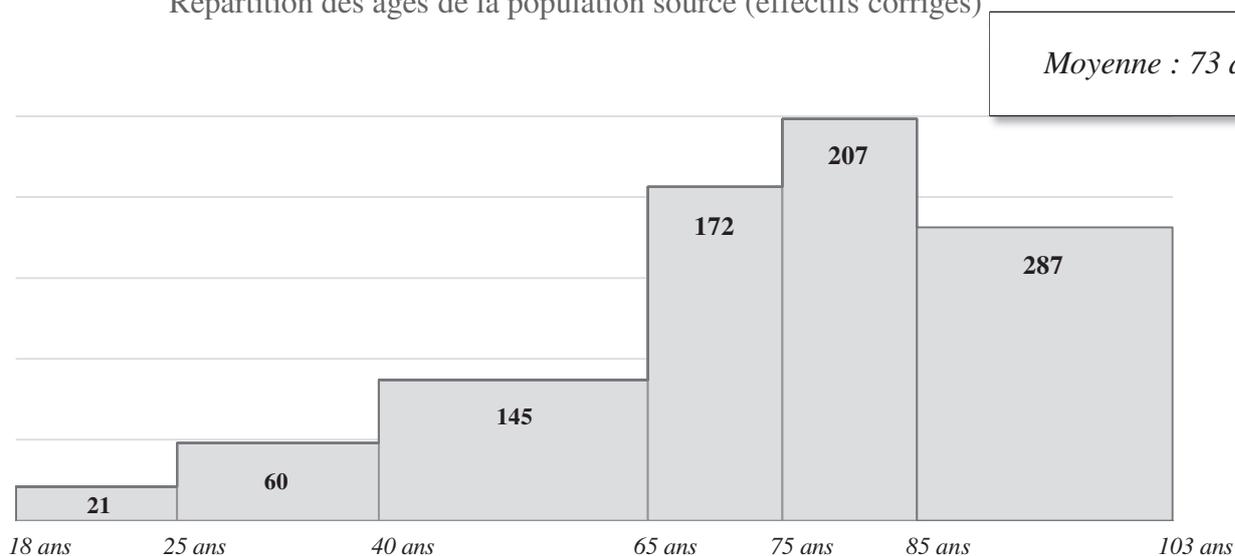
La prévalence d'hospitalisations dues à EIM dans le service de MPU de l'hôpital de Bourg-en-Bresse durant une période d'inclusion de 6 mois était de 10,2%.

2) COMPARAISON ENTRE ECHANTILLON ET POPULATION

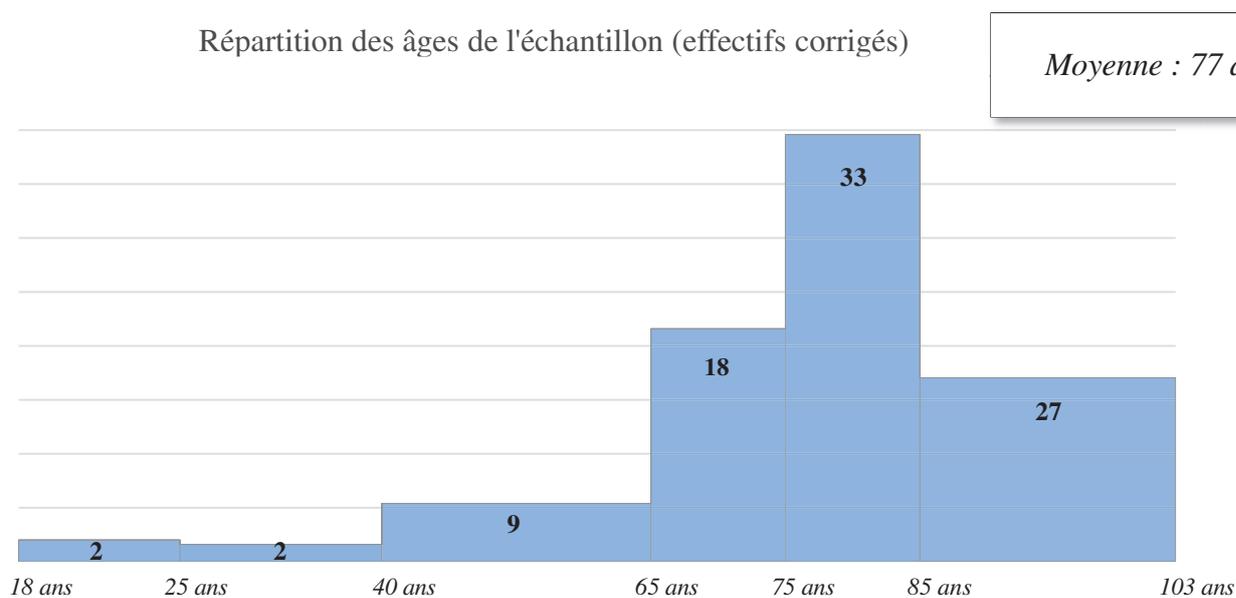
a) Age au moment de l'hospitalisation

Répartition par classes d'âge de la population source

Répartition des âges de la population source (effectifs corrigés)



Répartition par classes d'âge de l'échantillon

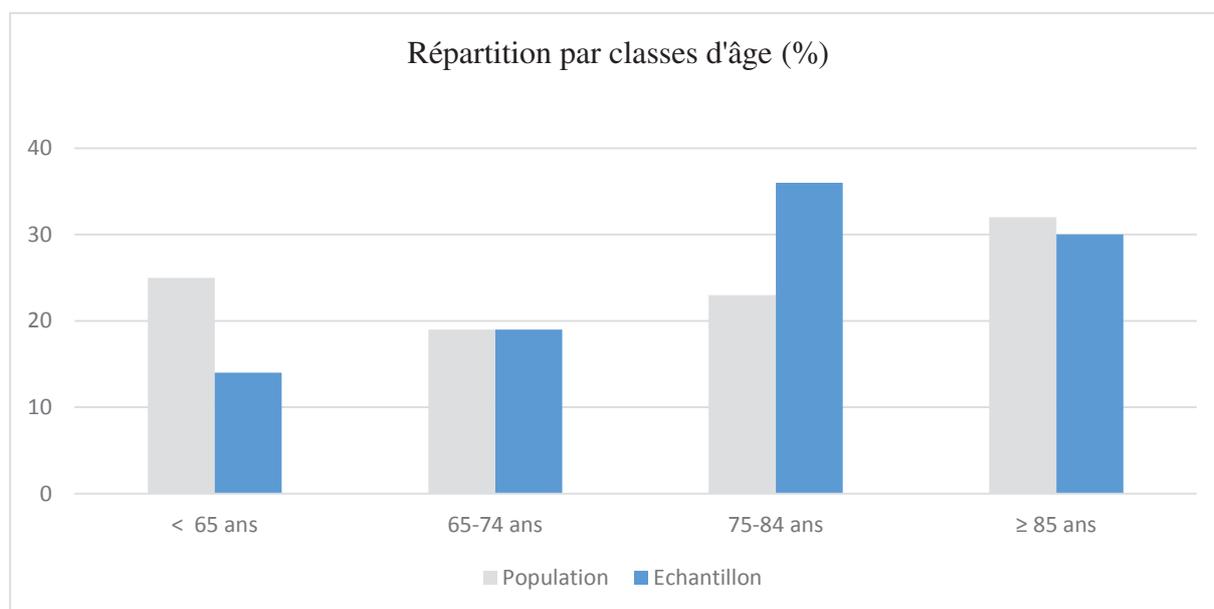


Comparaison des moyennes d'âge de la population source et de l'échantillon

	Population	Échantillon
Moyenne d'âge	73 ans	77 ans
Comparaison (Student)	$p\text{-value} = 0,01$	

L'âge moyen des patients hospitalisés dans un contexte d'EIM était significativement plus élevé que celui des patients hospitalisés pour tout motif.

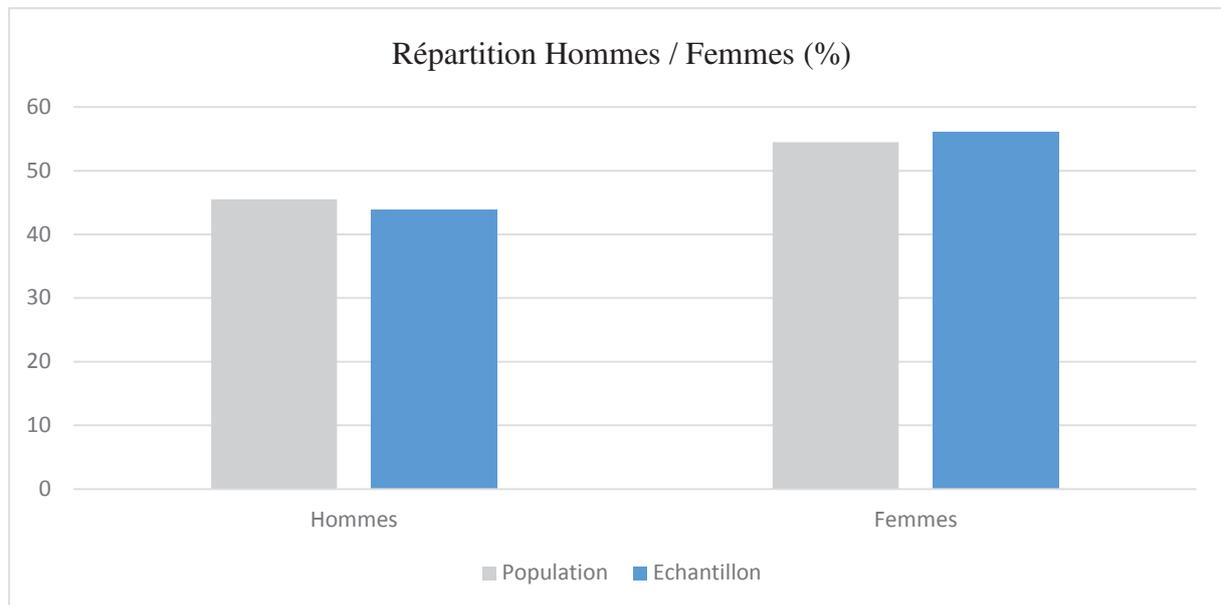
Répartition par classes d'âge dans la population cible et dans l'échantillon



36 % des patients dont l'hospitalisation était en lien avec un EIM avaient entre 75 et 84 ans. Seulement 23 % de la population d'étude se situait dans cette classe d'âge. C'était dans cette classe d'âge qu'apparaissait la plus grande différence de répartition entre l'échantillon et la population du MPU.

b) Sexe des patients

Répartition hommes / femmes dans la population cible et dans l'échantillon



Il y avait 56% de femmes dans l'échantillon et 54,5% de femmes dans la population étudiée.

Comparaison de la répartition Hommes / Femmes

	Population	Échantillon
% de Femmes	54,5	56
Comparaison (Student)	<i>p-value = 0,13</i>	

Il n'y avait pas de différence significative dans la répartition hommes / femmes entre les patients hospitalisés au MPU pour tout motif et ceux dont l'hospitalisation était due à un EIM.

c) Durées d'hospitalisation dans le service

Comparaison des durées moyennes d'hospitalisation dans le service de MPU

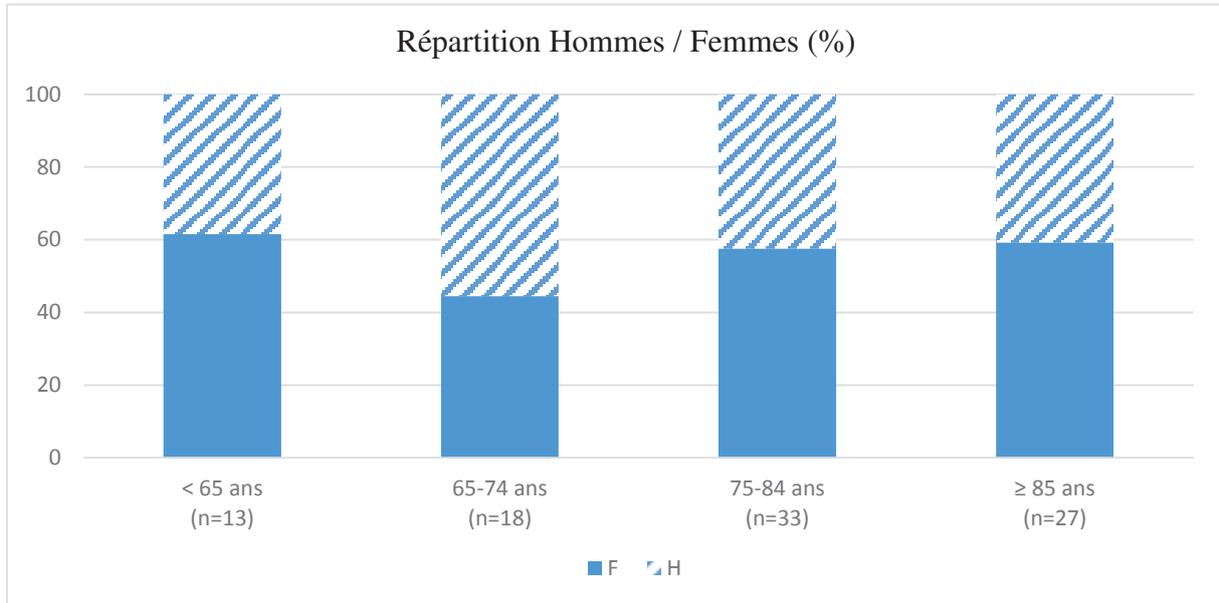
	Population	Échantillon
Jours d'hospitalisation (Moyenne)	4,5	5,2
Comparaison (<i>Student</i>)	<i>p-value = 0,3</i>	

La durée d'hospitalisation dans le service de MPU n'était pas significativement plus longue chez les patients dont le séjour était dû à un EIM.

3) ANALYSES AU SEIN DE L'ECHANTILLON

a) Répartition des sexes en fonction de l'âge

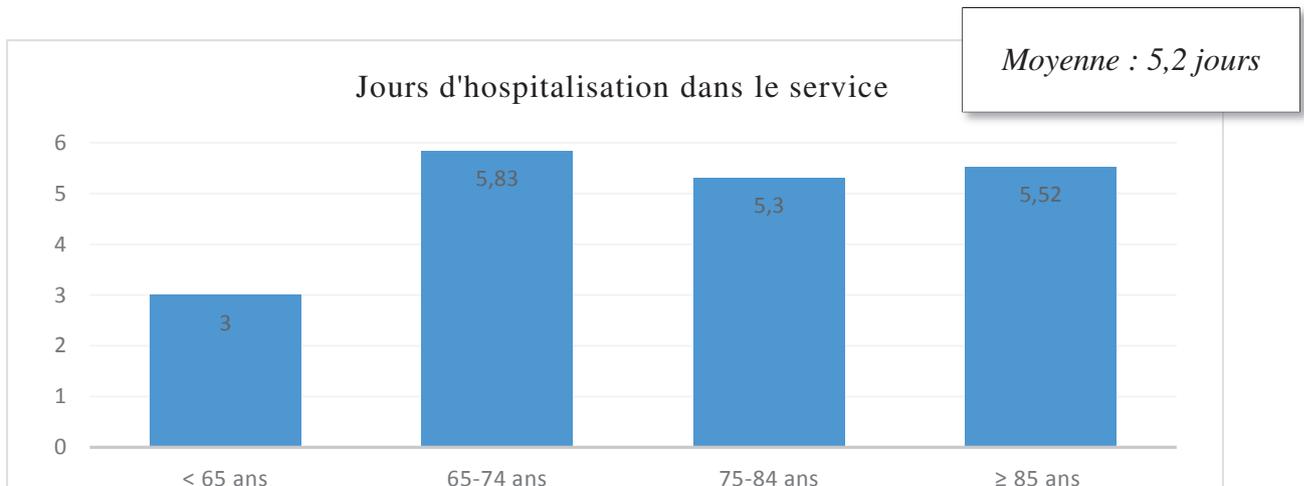
Répartition hommes / femmes en fonction de 4 classes d'âge



La répartition hommes / femmes chez les patients hospitalisés dans un contexte d'EIM n'était pas dépendante de l'âge.

b) Durée d'hospitalisation dans le service

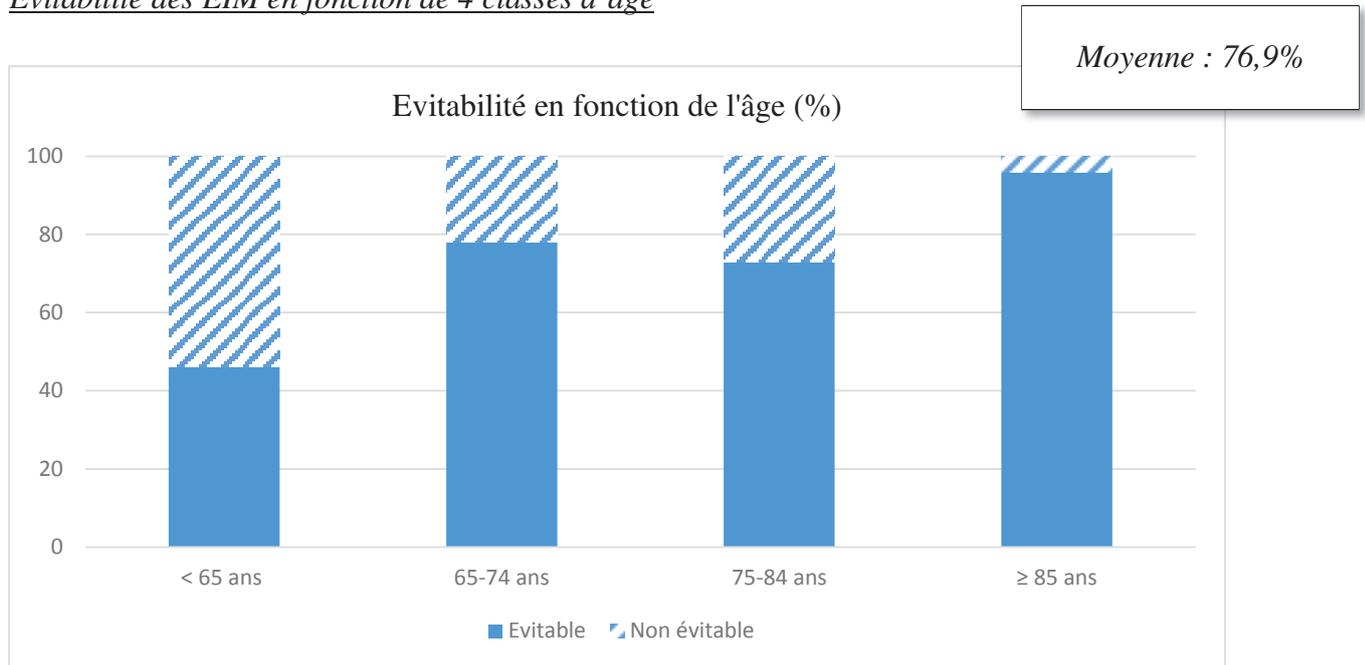
Durée d'hospitalisation dans le service de MPU en fonction de 4 classes d'âge



La durée d'hospitalisation des patients de moins de 65 ans est en moyenne de 3 jours. Au-delà de 65 ans, elle n'était pas croissante avec l'âge.

c) Évitabilité des évènements indésirables médicamenteux

Évitabilité des EIM en fonction de 4 classes d'âge



Le taux d'évitabilité était croissant avec l'âge (tendance). Les patients de 85 ans et plus présentaient des EIM considérés comme potentiellement évitables à 96%.

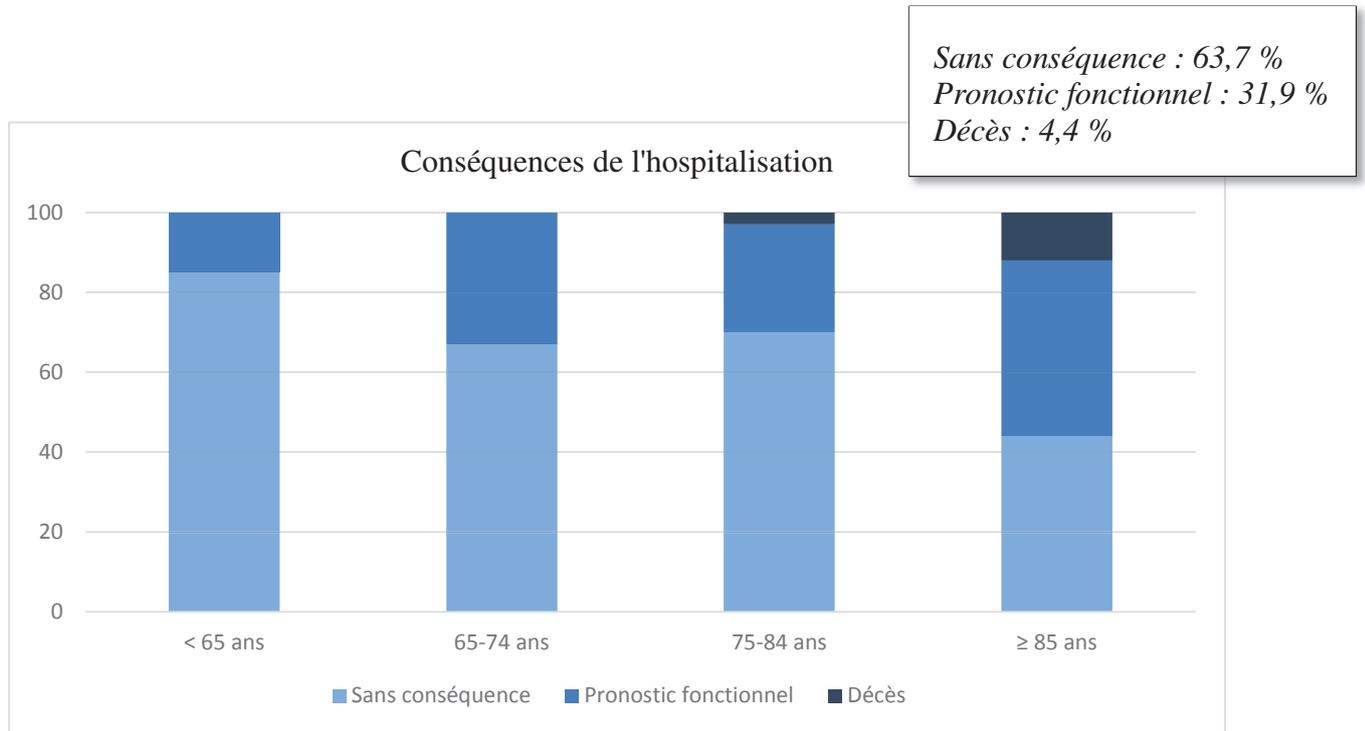
Comparaison du taux d'évitabilité en fonction de deux classes d'âge

	< 75 ans (n = 31)	≥ 75 ans (n= 60)	p-value
EIM évitable N = 70	20 (64,5%)	50 (83,3%)	$p = 0,0439$ (Chi 2)
EIM non évitable N = 21	11 (35,5%)	10 (16,7%)	

Les EIM étudiés chez les patients de 75 ans et plus étaient significativement plus évitables que ceux atteignant les patients plus jeunes.

d) Conséquences de l'hospitalisation

Conséquences des hospitalisations en trois niveaux en fonction de 4 classes d'âge



Les conséquences des hospitalisations pour EIM s'aggravaient avec l'âge. 85 % des patients de moins de 65 ans rentraient à domicile sans atteinte évidente de leur autonomie ou de leur état de santé à moyen et long terme.

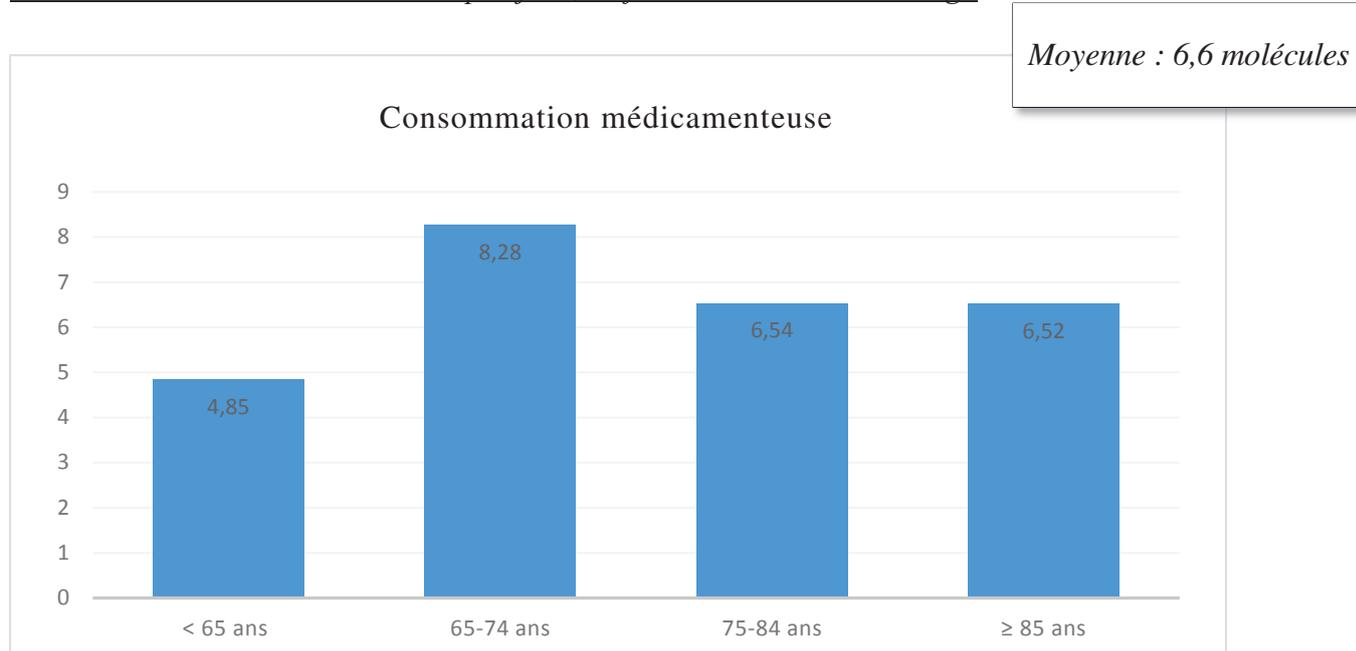
Comparaison des conséquences en deux niveaux en fonction de deux classes d'âge

	< 75 ans (n = 31)	≥ 75 ans (n = 60)	p-value
Sans conséquence	23 (74,2%)	35 (58,3%)	$p = 0,1357$ (Chi 2)
Atteinte du pronostic fonctionnel / décès	8 (25,8%)	25 (41,7%)	

Il n'y avait pas de différence significative sur le niveau de conséquence chez les patients de moins de 75 ans et ceux de 75 ans et plus au sein de notre échantillon.

e) Consommation médicamenteuse

Nombre de molécules consommées par jour, en fonction de 4 classes d'âge



Les patients dont l'âge était inférieur à 65 ans prenaient en moyenne 4,8 molécules différentes par jour. La classe d'âge ayant la consommation médicamenteuse la plus importante était celle des patients de 65 à 74 ans.

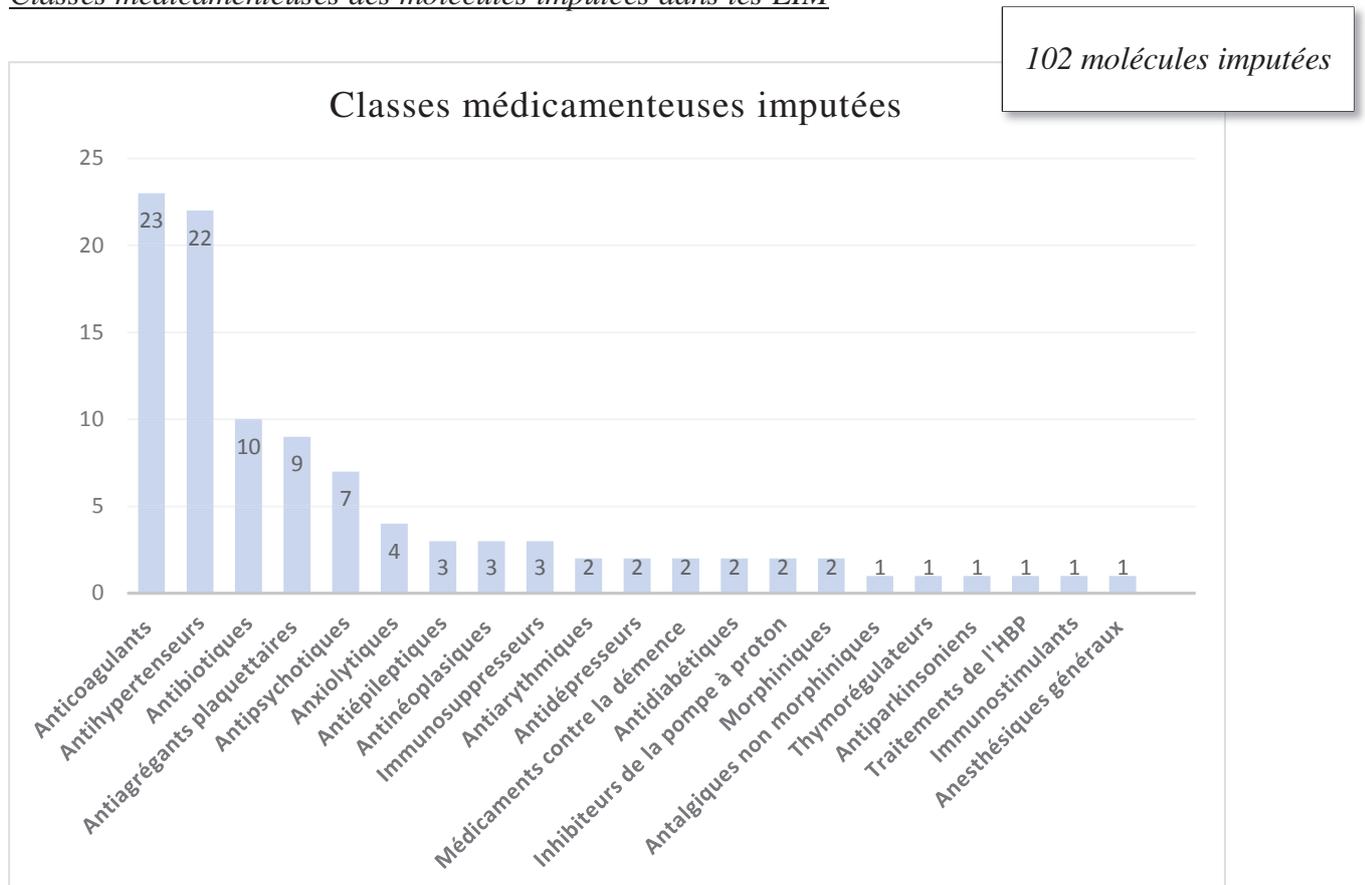
f) Motifs d'hospitalisation

Les motifs d'hospitalisation ont été classés en groupe homogènes de malade par groupe d'activité. (Annexe 3 : Tableau de la répartition de la population source et de l'échantillon en groupes homogènes de malades par groupe d'activité).

Cette répartition a été réalisée par le Département d'Information Médicale de l'hôpital de Bourg-en-Bresse à partir du codage PMSI. Parmi les 91 patients inclus dans notre échantillon, seulement deux avaient été répartis dans le groupe d'activité : "iatrogénie, intoxications médicamenteuses et chimiques".

g) Classes médicamenteuses mises en cause dans les EIM

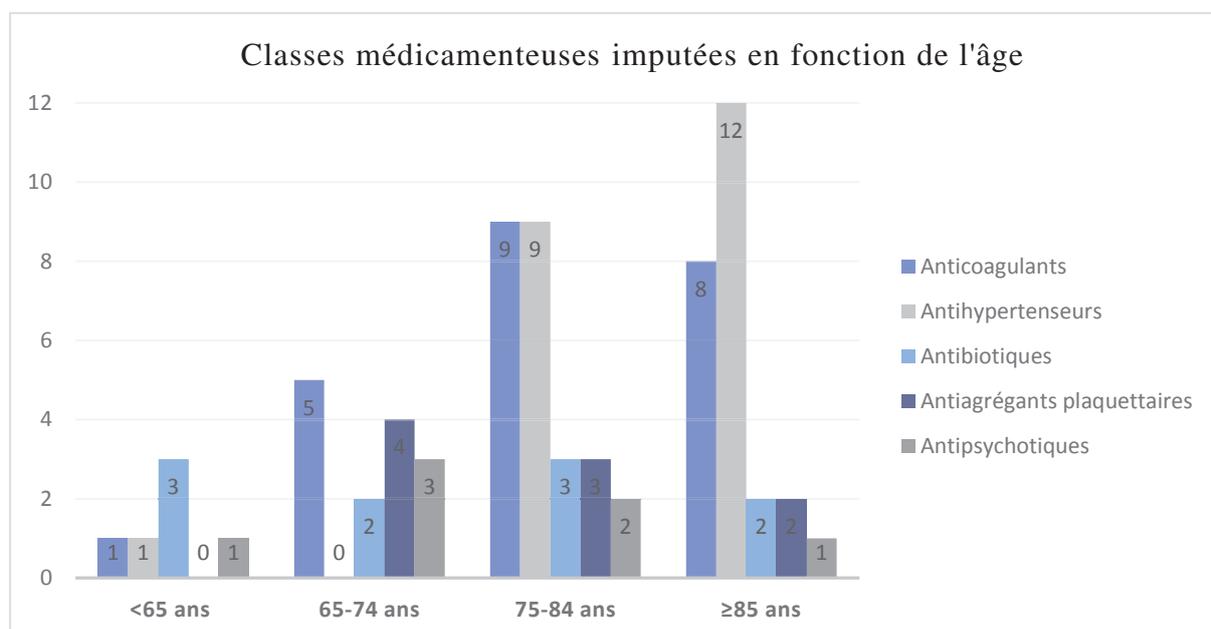
Classes médicamenteuses des molécules imputées dans les EIM



Les deux classes médicamenteuses largement représentées dans notre étude étaient les anticoagulants et les antihypertenseurs. Les trois classes médicamenteuses suivantes étaient, dans l'ordre décroissant : les antibiotiques, les antiagrégants plaquettaires et les antipsychotiques.

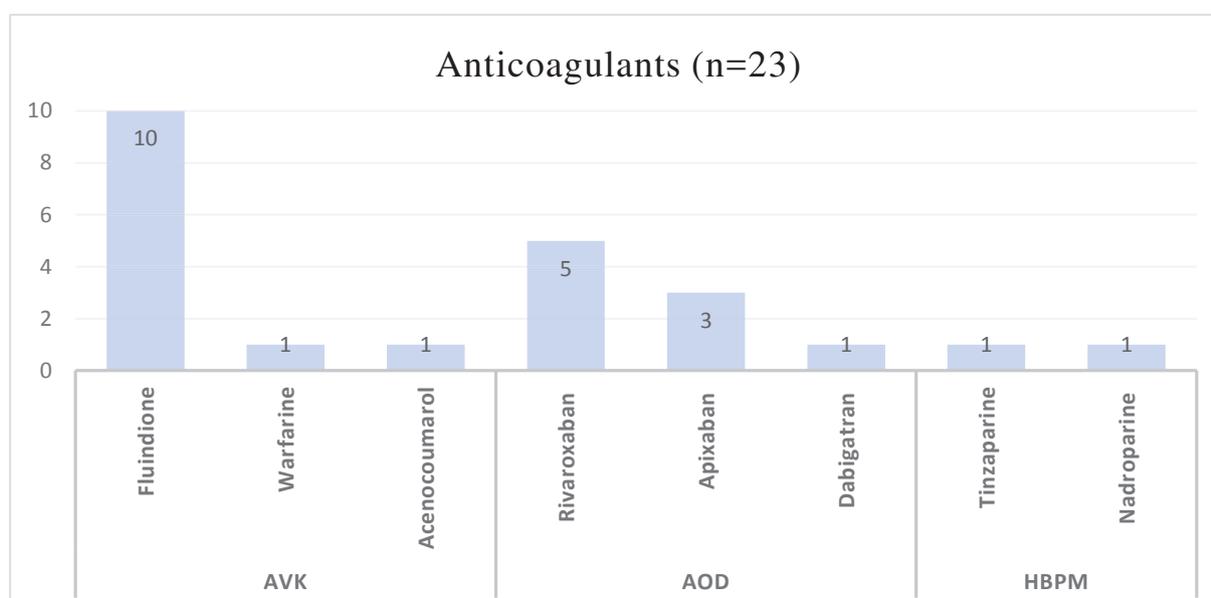
(Annexe 2 : tableau détaillant l'ensemble des molécules imputées, en DCI)

Cinq classes médicamenteuses les plus représentées, en fonction de 4 classes d'âge



Les antihypertenseurs étaient responsables d'EIM touchant des patients essentiellement âgés de 75 ans et plus. A l'inverse, les antibiotiques étaient responsables d'EIM touchant des patients de tout âge.

Effectif des molécules imputées en DCI parmi les anticoagulants



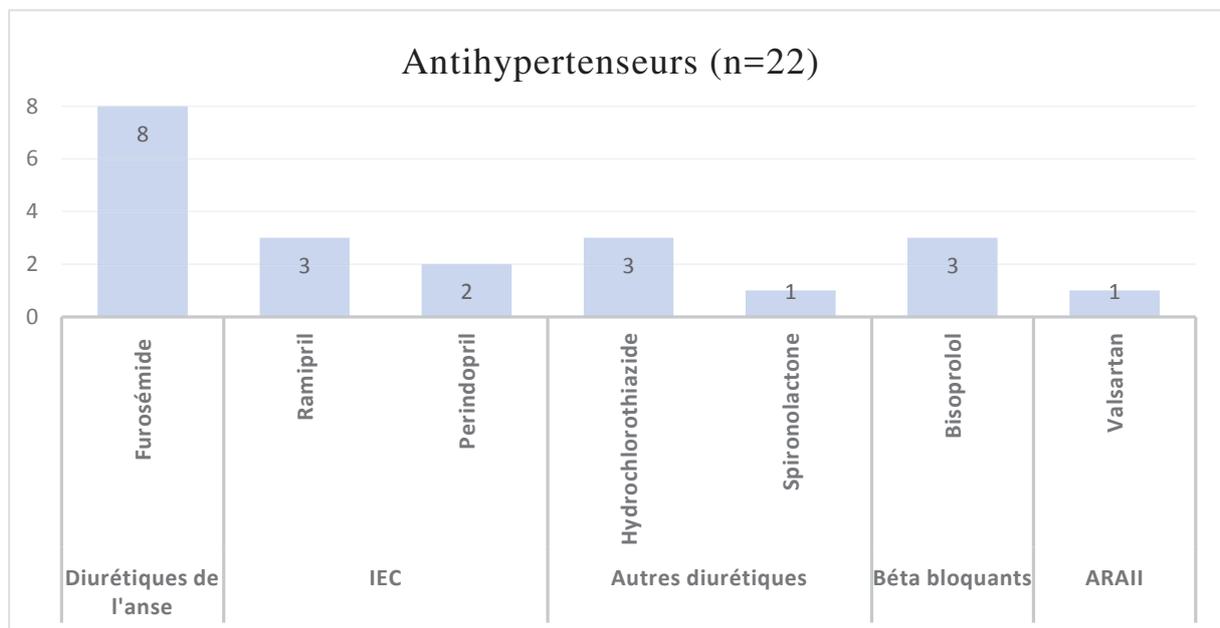
La fluindione était la molécule la plus représentée parmi les anticoagulants responsables des EIM étudiés. 12 anticoagulants responsables étaient des AVK, 9 étaient des AOD.

Parmi les 12 EIM dus aux AVK, 5 patients présentaient un surdosage à l'entrée en hospitalisation (INR supérieur à la cible thérapeutique). L'INR était dans la cible thérapeutique pour les 7 autres patients.

Antiagrégants plaquettaires

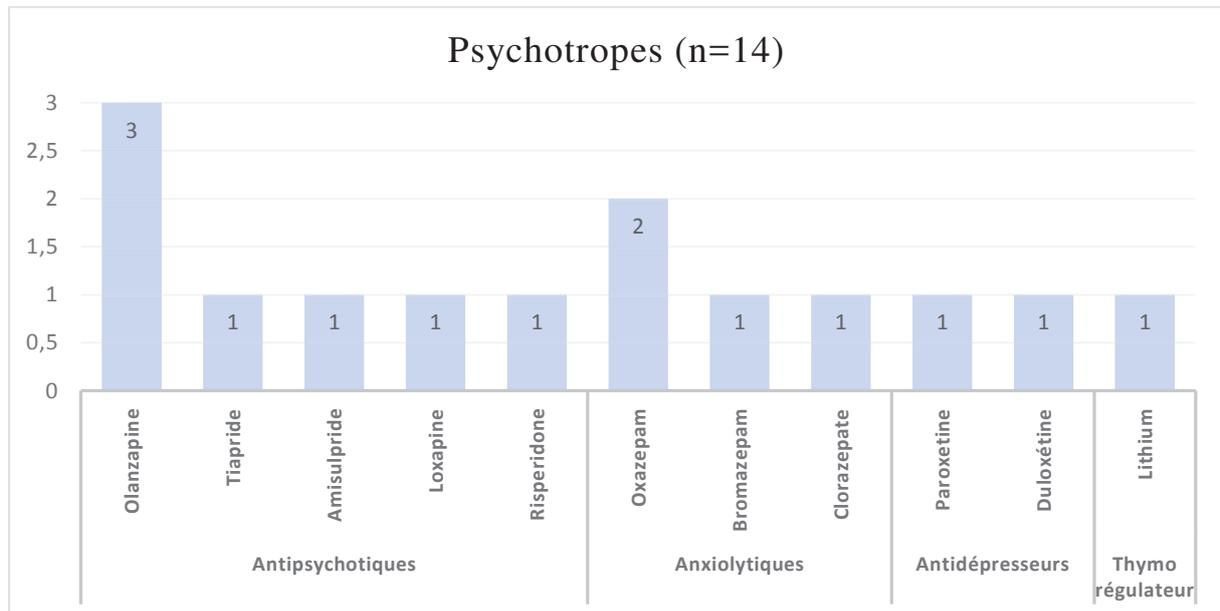
Parmi les 9 antiagrégants plaquettaires imputés, 7 étaient de l'acide acétylsalicylique et 2 étaient du clopidogrel. Pour 5 d'entre eux, une association avec la prise d'un anticoagulant était retrouvée.

Effectif des molécules imputées dans notre étude, en DCI parmi les antihypertenseurs



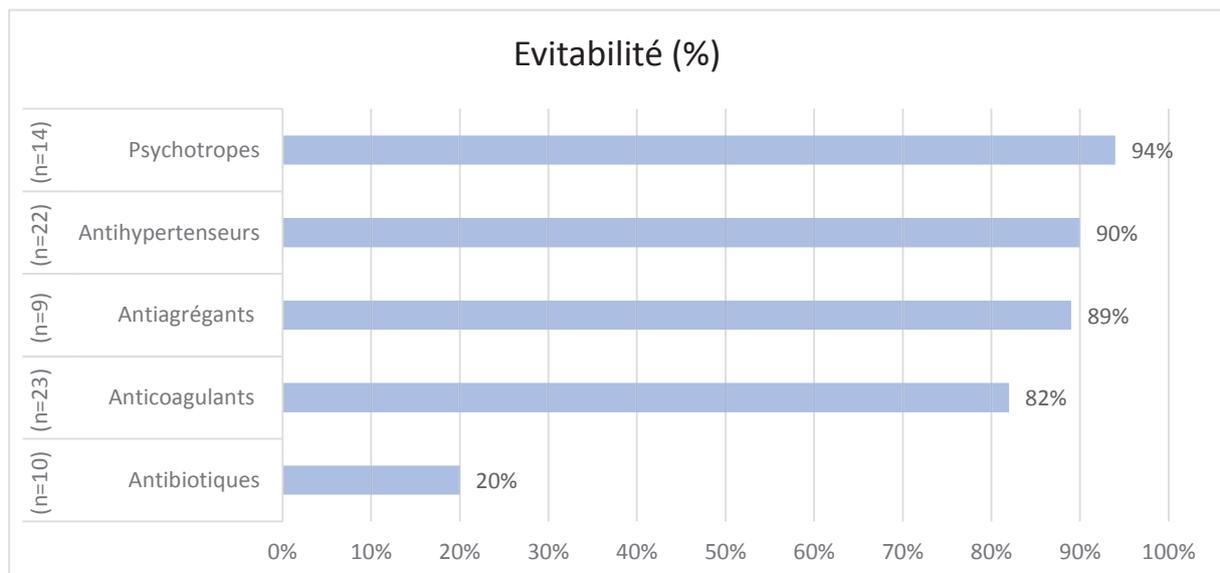
Parmi les 22 traitements antihypertenseurs imputés dans notre étude, 8 étaient des diurétiques de l'anse.

Effectif des molécules imputées en DCI parmi les psychotropes



Les antipsychotiques représentaient la 5^{ème} classe médicamenteuse imputée dans notre étude mais en regroupant l'ensemble des psychotropes, ceux-ci étaient en fait plus représentés que les antibiotiques ou les antiagrégants plaquettaires.

Évitabilité des EIM dus aux classes médicamenteuses les plus représentées



Les psychotropes entraînaient des EIM considérés comme évitables à 94% tandis que seulement 20% des EIM dus aux antibiotiques étaient évitables.

DISCUSSION

1) DISCUSSION SUR LA METHODE

a) Méthodologie d'inclusion et d'exclusion

L'imputabilité de la iatrogénie médicamenteuse lors de l'évaluation d'un symptôme ou d'un motif d'hospitalisation est souvent difficile à évaluer. En effet, le motif d'hospitalisation est généralement plurifactoriel.

L'inclusion des patients hospitalisés pour EIM dans l'échantillon a été réalisée par les médecins du service, au cours des 6 mois d'étude, à mesure des entrées en hospitalisations. Cette méthode a permis un recrutement rigoureux et une vigilance particulière sur l'imputabilité de la iatrogénie médicamenteuse dans le motif d'hospitalisation. En cas de doute sur une réelle imputabilité, les médecins avaient pour consigne d'inclure par excès.

Une deuxième sélection, a posteriori, à la fin de chaque mois d'étude permettait de limiter également le sous-recrutement. Une inclusion par un médecin ou intervenant extérieur au service aurait potentiellement apporté une plus grande objectivité.

La troisième étape d'inclusion était représentée par l'utilisation de la méthode d'imputabilité de Bégaud. L'utilisation d'une méthode simple, standardisée, par le même opérateur, a permis une analyse reproductible et une diminution du risque de biais de sélection. Des patients ont été exclus de l'échantillon d'étude au cours de cette sélection ce qui a permis de limiter un sur-recrutement.

La méthode de Bégaud est sensible, obligatoirement utilisée au sein des Centres Régionaux de Pharmacovigilance Français (27). Elle inclut un score d'imputabilité intrinsèque, extrinsèque et un score bibliographique. Elle permet l'évaluation de l'imputabilité de chaque molécule consommée, individuellement, dans l'analyse d'un EIM.

b) Le recueil de données

Le recueil de données concernant l'échantillon a été réalisé grâce au dossier médical de chaque patient, en version informatisée et en version papier. L'inclusion initiale étant réalisée de manière longitudinale durant 6 mois par les médecins du service, une vigilance accrue était apportée à la tenue de ces dossiers. Des informations telles qu'un changement récent de traitement, de dosage, des antécédents d'EIM étaient relevées.

L'ensemble des molécules prescrites au patient avant l'entrée en hospitalisation, ainsi que leurs dosages, étaient reportés dans le dossier médical. Ce mode de recueil progressif a permis d'indexer un maximum d'informations importantes pour l'évaluation a posteriori de l'évitabilité des EIM.

En revanche, ce mode de recueil n'a pas permis d'évaluer certains aspects de la consommation médicamenteuse des patients tels que : la mauvaise gestion des traitements, l'automédication, le défaut de surveillance. Du fait du schéma de cette étude, il n'a pas été envisagé de contacter les patients ou leur médecin traitant afin de préciser les circonstances d'apparition de l'EIM. Les médicaments prescrits sur l'ordonnance du patient ont été considérés comme tous consommés, aux doses indiquées par le prescripteur, ce qui a pu engendrer un biais de confusion.

Le recueil des données concernant l'ensemble de la population du service au cours des 6 mois d'étude a été réalisé avec l'aide du Département d'Information Médicale de l'hôpital de Bourg-en-Bresse. L'information concernant le nombre de molécules consommées par jour par les patients de la population d'étude n'était pas disponible. L'hypothèse selon laquelle les patients hospitalisés dans un contexte d'EIM consommaient plus de médicaments que les patients hospitalisés dans le service pour tout motif n'a donc pas pu être testée.

De même, il n'a pas été possible d'étudier les données de la population du service concernant le poids, la créatininémie et l'albuminémie et de tester l'hypothèse selon laquelle les patients hospitalisés dans un contexte d'EIM étaient plus atteints d'insuffisance rénale ou de dénutrition.

c) L'analyse statistique

Le choix des classes d'âge : < 65 ans, 65-74 ans, 75-84 ans, \geq 85 ans répondait à plusieurs critères. L'OMS définit la personne âgée comme étant une personne de plus de 65 ans. En pratique, la médecine gériatrique, bien que raisonnant en termes d'âge physiologique plutôt que chronologique, a tendance à prendre en charge des patients de plus de 75 ans. Enfin, un âge supérieur ou égal à 85 ans est considéré comme étant un facteur de risque de fragilité. (28)

Notre étude a manqué de puissance pour effectuer certaines analyses statistiques. En effet, l'échantillon se composant de 91 patients, certains tests de comparaison ne pouvaient pas être effectués selon les 4 classes d'âge étudiées mais selon 2 classes d'âge : < 75 ans et \geq 75 ans.

d) Évaluation de l'évitabilité

L'évaluation de l'évitabilité était une des principales difficultés de cette étude. En effet, elle requiert une vision globale de la situation. Les données concernant l'observance médicamenteuse, l'automédication, les erreurs de prises, la difficulté de gestion des traitements n'étaient pas disponibles.

Plusieurs types d'échelles sont utilisées dans la littérature pour évaluer l'évitabilité d'un EIM. Aucune ne représente un "gold standard" à ce jour. (29)

La méthode d'Hallas et al, utilisée dans l'étude Pirmohamed et al classe les EIM en trois niveaux :

- Parfaitement évitable : prescription incohérente avec les recommandations actuelles de bonne pratique médicale
- Possiblement évitable : l'EIM aurait pu être évité par un effort dépassant les obligations de bonne pratique médicale
- Non évitable : n'aurait pas pu être évité

Dans notre étude, une échelle de Likert en six niveaux a été utilisée, comme décrit dans la partie "matériels et méthodes". Les niveaux d'évitabilité *assez probable*, *probable* et *certaine* correspondaient à un caractère évitable. (26) En revanche, les définitions décrites dans la méthode d'Hallas et al ont été des outils d'aide dans l'évaluation, au cas par cas, par le même opérateur. Dans notre étude, l'évitabilité moyenne des EIM a été évaluée à 77 %.

Si la méthode d'Hallas et al avait été choisie : seulement 10% auraient été évitables, 23% non évitables et 67% potentiellement évitables. Ce sont ces EIM considérés comme potentiellement évitables (méthode d'Hallas et al) / évitabilité assez probable (Échelle de Likert) qui entraînent une possible surestimation de l'évitabilité dans cette étude.

Ce résultat se rapproche de celui de l'étude Pirmohamed et al (18) qui évaluait l'évitabilité des EIM étudiés à 72 %. Le détail des résultats montrait que 8,7% des EIM étaient considérés comme parfaitement évitables et 63% comme possiblement évitables.

2) DISCUSSION SUR LES RESULTATS

a) Prévalence des hospitalisations dues à un EIM

Du 1^{er} octobre 2017 au 31 mars 2018 10,2% des hospitalisations dans le service de Médecine Post Urgences de l'hôpital de Bourg-en-Bresse étaient dues à un EIM.

Dans l'étude menée par l'APNET en 1994 dans dix hôpitaux français (14), la prévalence de consultations aux urgences et d'hospitalisations dues à un EIM était de 20,9 %. Cette étude incluait les consultations aux urgences sans hospitalisation. Elle incluait donc des EIM non graves à conséquences moindres ce qui explique cette fréquence plus importante que dans l'ensemble des autres études.

Les études ENEIS 2004 et 2009 (21) montraient, au sein de services de médecine, une prévalence d'hospitalisations dues à un EIM de 0,7% et 1,3%. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux enquêtes. Dans l'enquête ENEIS 2009, l'analyse portant uniquement sur les patients pris en charge dans des services de courts séjours de médecine, retrouvait une prévalence de 4,1%. Cet échantillon d'étude était celui qui se rapprochait le plus de celui de notre étude, et montrait une proportion d'hospitalisations pour EIM plus proche de celle que nous retrouvions.

L'étude anglaise menée par Pirmohamed et al (18), était celle dont la méthode d'inclusion et la population d'étude se rapprochaient le plus de notre étude. Sur 18 820 séjours, 6,5% des séjours étaient en lien avec un EIM préalable à l'hospitalisation.

Enfin, les revues de littératures de Bouvy (20) sur le plan européen et Al Hamid et al (19) au niveau international rapportaient des résultats de prévalence moyenne respectivement à 4,6% et de 4,6 à 12,3%. Notre étude retrouvait un résultat de prévalence similaire à ces dernières.

L'hétérogénéité de ces résultats montre la difficulté d'identifier et d'évaluer objectivement la part de la iatrogénie médicamenteuse dans les motifs d'hospitalisations. La comparaison de ces résultats entre eux est discutable du fait de la variabilité des méthodes utilisées et des populations étudiées.

Par ailleurs notre étude a montré que parmi les 91 patients inclus dans l'échantillon, seulement 2 avaient été classés dans le groupe homogène de malades par groupe d'activité : « iatrogénie, intoxications médicamenteuses et chimiques » après codage du PMSI. Nous constatons donc une importante sous-estimation de la part de la iatrogénie médicamenteuse dans les motifs d'hospitalisation à travers ce mode de classement.

b) Age

La moyenne d'âge des patients hospitalisés dans le service de Médecine Post urgences au cours des 6 mois de recueil était de 73 ans. Bien que ce service ne soit pas à orientation gériatrique, les patients qui y sont hospitalisés ont un âge moyen avancé. En effet, les motifs d'hospitalisation dans le service concernent essentiellement une population âgée (chutes, bilan d'anémie). De plus, le service de MPU est un service d'hospitalisations courtes ; l'âge avancé peut favoriser la décision d'une hospitalisation courte au dépend d'un retour à domicile lors d'un recours aux urgences.

Les patients dont l'hospitalisation était en lien avec un EIM étaient significativement plus âgés que les patients hospitalisés pour tout motif (*77 ans vs 73 ans ; p=0,01*). L'âge est reconnu comme un facteur de risque de iatrogénie médicamenteuse dans la majorité des études de pharmaco-épidémiologie. (18) (30)

Cependant, des facteurs de confusion intrinsèques aux patients et extrinsèques entrent en compte. La fragilité, les antécédents révolus et actifs, la polymédication, sont des facteurs de risques intrinsèques de présenter un EIM. Le mode de gestion des traitements, l'isolement social, l'automédication, sont des facteurs de risques extrinsèques liés à l'âge. Ces derniers n'ont pas été évalués au sein de notre étude. (31)

La probabilité d'être atteint de plusieurs pathologies chroniques augmente avec l'âge. (32) Or une grande partie des essais cliniques excluent de manière volontaire les patients âgés de plus de 85 ans et souvent même de plus de 65 ans. Les raisons de ces exclusions sont multiples, généralement liées à des considérations éthiques vis-à-vis de ces patients âgés, fragiles. Cependant, plusieurs études ont montré que cette limite d'âge supérieure imposée par les investigateurs était souvent injustifiée. (33) (34)

L'évaluation du risque de la prescription de certains traitements chez les personnes âgées fragiles se fait souvent a posteriori, bien après l'autorisation de mise sur le marché.

Dans cette étude la répartition des patients par classes d'âge permettait de mettre en évidence une prédominance de la classe 75-84 ans. C'est également au sein de cette classe d'âge que se situait la plus grande différence de répartition entre les patients hospitalisés dans un contexte d'EIM et ceux hospitalisés pour tout motif. La proportion de patients de 85 ans et plus semble rejoindre celle de la population du service. Les patients dont l'âge se situe entre 75 et 84 semblent donc être particulièrement à risque d'EIM. L'hypothèse selon laquelle les médecins n'adaptent pas à temps leurs prescriptions au cours du vieillissement physiologique de leurs patients serait une explication à la proportion de patients retrouvés dans cette classe d'âge.

c) Évitabilité

Dans notre étude le taux d'évitabilité des EIM touchant les patients de 75 ans et plus était significativement plus élevé que celui des patients plus jeunes (83,3 % vs 64,5% $p=0,0439$). Cette part évitable croissante avec l'âge peut être reliée aux facteurs de risque de iatrogénie chez le sujet âgé sur lesquels une prévention est efficace.

Une étude incluant 2 814 patients de plus de 70 ans hospitalisés dans un contexte d'EIM montrait que plus de 40% des facteurs de risque liés à l'âge étaient évitables. Les résultats de cette étude suggéraient qu'une part importante des EIM chez les personnes âgées pouvaient être évitée par une prévention efficace au moment de la prescription du traitement (dosages, interactions médicamenteuses, adaptation aux comorbidités et à la fonction rénale) et par le renforcement de la surveillance des effets secondaires dus aux traitements au cours d'un évènement aigu intercurrent. (35)

L'évitabilité était également liée au médicament imputé dans l'EIM. En effet, l'évaluation en fonction des différentes classes médicamenteuses montrait une grande variabilité selon la classe étudiée (décrit dans la partie discussion sur les classes médicamenteuses imputées).

d) Conséquences des EIM

Peu d'études évaluent les conséquences des EIM entraînant une hospitalisation. En effet, dans la revue de littérature Al Hamid, parmi les 45 études incluses seulement 18 faisaient état des conséquences de ces EIM et analysaient le pourcentage d'EIM sévères. (19) Cette étude montre une grande variabilité en termes de sévérité des EIM, liée aux différentes méthodes d'analyses, non standardisées et aux définitions utilisées.

Dans notre étude, tous les EIM étaient considérés comme graves puisqu'ils étaient en lien avec une hospitalisation. Les conséquences ont été évaluées en fonction de la suite de cette hospitalisation. Du fait d'un effectif insuffisant, l'analyse des conséquences en fonction de l'âge n'a pas permis de montrer un engagement du pronostic plus important chez les patients de 75 ans et plus (25,8% vs 41,7%, $p=0,136$). 64% des séjours étudiés ont été suivis d'un retour à domicile, avec retour à un état de santé antérieur à l'hospitalisation.

L'imputabilité de l'EIM en lui-même sur les suites de l'hospitalisation est discutable. En effet, toute hospitalisation en particulier chez la personne âgée présente un risque de s'accompagner d'une perte d'autonomie et d'une atteinte de l'état de santé à court, moyen ou long terme. (36)

Les pathologies chroniques, la fragilité du patient, son âge, sont des facteurs de confusion qui entrent en considération dans l'évaluation des conséquences de ces hospitalisations.

e) Polymédication et classes médicamenteuses imputées

La France a longtemps été considérée comme un important consommateur de médicaments en comparaison à ses voisins européens. Une étude comparant les ventes de 8 classes médicamenteuses dans différents pays européens a montré une convergence de la consommation médicamenteuse entre 2000 et 2011. (37)

Évolution de la consommation de 8 classes médicamenteuses dans 6 pays européens, entre 2000 et 2011 (37)

	Anti ulcéreux	Anti biotiques	Anti dépresseurs	Anxio lytiques	Anti asthmatiques	Anti diabétiques	Anti hypertenseurs	Hypolipémiants
Allemagne	11,80%	0,40%	10,60%	-3,10%	-0,50%	5,10%	7,90%	11,00%
Belgique	13,90%	0,10%	5,70%	-1,20%	-1,50%	3,30%	6,10%	10,30%
Espagne	11,60%	-1,00%	7,00%	1,20%	0,60%	3,80%	5,40%	13,90%
France	8,70%	-1,50%	2,80%	-1,10%	2,50%	2,80%	4,30%	4,80%
Italie	14,00%	0,80%	10,10%	-0,50%	0,70%	2,60%	5,60%	16,20%
Royaume-Uni	9,20%	2,70%	6,40%	-0,90%	1,70%	7,30%	5,50%	21,40%

La consommation journalière française s'établit à 3,6 médicaments par personne âgée de 65 ans et plus. Elle passe de 3,3 médicaments différents par jour pour les 65-74 ans, à 4,0 pour les 75-84 ans, et 4,6 pour les 85 ans et plus. (38) Ces chiffres représentant ceux de la population générale sont tous inférieurs à ceux de notre étude. Nos résultats tendaient donc à confirmer que la polymédication est un facteur de risque d'hospitalisation due à un EIM et rejoignaient les données de la littérature. (14) (17)

Une enquête de la pharmacovigilance de Bordeaux permettait d'observer une augmentation des EIM avec l'âge mais également avec la consommation médicamenteuse. En superposant les courbes les auteurs montraient finalement que l'effet de l'âge disparaissait. (22) De même, Carbonin a démontré en 1991 que l'âge n'est pas un facteur de risque d'effets iatrogènes indépendants mais qu'ils sont liés à un ensemble d'autres facteurs de risque qui augmentent avec celui-ci. (39) Selon ces théories, la polymédication serait donc un facteur de risque d'EIM indépendamment et au-delà de l'âge du patient.

Dans notre étude, la tranche d'âge 65-74 ans des patients hospitalisés pour EIM, consommait en moyenne 8,28 médicaments différents par jour. Cette moyenne diminuait ensuite dans les classes d'âge supérieures. Les résultats observés dans notre échantillon étaient disparates et il n'a pas été possible de mettre en évidence une corrélation linéaire entre l'âge des patients et la consommation médicamenteuse. La diminution de la consommation chez les patients de 85 ans et plus pouvait s'expliquer par une vigilance du prescripteur vis-à-vis de la iatrogénie médicamenteuse.

f) Classes médicamenteuses imputées

Les anticoagulants

Les anticoagulants constituaient la première classe médicamenteuse représentée dans notre étude. 12% des EIM étaient dus à la consommation d'AVK. Cette tendance est retrouvée dans d'autres études comme l'enquête ENEIS en 2009 qui estimait à 31% la part d'EIM due aux AVK et les plaçait au premier rang des accidents iatrogènes graves. (21) L'étude EMIR en 2007 montrait que les AVK correspondaient à la plus forte incidence d'hospitalisation pour EIM (12,3%) (16). En 2013, l'ANSM estimait à environ 5 000 le nombre d'accidents mortels liés aux hémorragies sous AVK par an. (40)

Par ailleurs cette proportion est corrélée au taux de consommation de ces molécules dont les indications sont nombreuses et de longues durées. En 2007, plus de 1% de la population française était traitée par AVK.

La mise sur le marché français des AOD a eu lieu en 2008. La prescription des anticoagulants est toujours en augmentation ces dernières années mais évolue en une diminution de la part des AVK au profit des AOD. (40)

Une méta-analyse de grandes études menées sur les AOD, regroupant plus de 70 000 patients comparait la tolérance de ces traitements à celle de la warfarine. Elle montrait une diminution d'environ 50% du risque d'hémorragie intracrânienne mais une augmentation du risque d'hémorragie gastro intestinale. (41) L'émergence des AOD constitue une avancée en termes de qualité de vie du patient, d'observance et de surveillance du traitement au long cours. En revanche, elle nécessite le maintien d'une vigilance de la part du prescripteur et d'une éducation thérapeutique adaptée.

Dans notre étude les motifs d'EIM dus aux anticoagulants étaient des anémies par carences martiales, des hémorragies digestives, des hématomes profonds ou des hémarthroses. 82 % étaient potentiellement évitables. Certains du fait d'un défaut de surveillance de l'INR, d'autres du fait d'une association anticoagulant-antiagrégant plaquettaire et d'un antécédent hémorragique.

Depuis le 1^{er} décembre 2018, après la communication de nouvelles préconisations de prescriptions par l'ANSM, il est contre-indiqué de prescrire de la fluindione en première intention du fait d'effets secondaires immuno-allergiques rares (2,77 cas/10 000 patients) mais sévères. (42) La HAS recommande la prescription en première intention d'AOD ou d'autres AVK selon l'indication et le terrain du patient. (43)

Les antihypertenseurs

Dans notre étude, les antihypertenseurs représentaient la deuxième classe médicamenteuse responsable d'EIM. Parmi les 22 molécules imputées, les diurétiques de l'anse étaient les plus représentés (n=8).

Ces résultats rejoignent ceux d'autres études de plus grande ampleur. Dans l'étude de Pirmohamed et al, les diurétiques étaient responsables de 27,3% des EIM ce qui les plaçait en 2^{ème} position des classes médicamenteuses imputées. Les IEC/ARAI et les bêta-bloquants étaient responsables respectivement de 7,7 et 6,1% des EIM étudiés. (18)

Dans notre étude les motifs d'hospitalisation en lien avec les antihypertenseurs étaient : des chutes ou malaises dans un contexte d'hypotension orthostatique ou permanente, des troubles hydro-électrolytiques, des insuffisances rénales aiguës fonctionnelles.

Pour 13 patients un test d'hypotension orthostatique réalisé en début d'hospitalisation était positif. La responsabilité des antihypertenseurs dans l'hypotension orthostatique est à nuancer. En effet, le vieillissement physiologique entraîne une altération des barorécepteurs, une sensibilité à l'hypovolémie et à la déshydratation. Des causes neurogènes liées à une dysautonomie peuvent également être en causes. Enfin, d'autres classes médicamenteuses peuvent entraîner une hypotension orthostatique : psychotropes, antiparkinsoniens, vasodilatateurs, anticholinergiques, opiacés. (44)

Les EIM dus aux antihypertenseurs touchaient souvent les patients de 85 ans et plus (56%) et concernaient essentiellement les patients de 75 ans et plus (94%).

L'hypertension artérielle (HTA) est la première maladie chronique mondiale. Le risque cardio-vasculaire absolu attribuable à l'HTA est plus élevé chez le sujet âgé que chez le sujet jeune. (45) Au-delà de la surmortalité liée à l'HTA, elle est un facteur de risque de démence, d'accident vasculaire cérébral (AVC), d'insuffisance cardiaque.

Son traitement permet donc une amélioration de la qualité de vie des patients et une augmentation de l'espérance de vie sans incapacité.

Peu d'essais cliniques sur les antihypertenseurs incluent des patients très âgés. La méta-analyse INDANA en 1999 montrait que la baisse de la tension artérielle obtenue grâce au traitement chez les patients de plus de 80 ans permettait de diminuer le risque d'AVC non fatal et d'insuffisance cardiaque. En revanche, elle ne montrait pas de diminution de la mortalité globale et constatait même une augmentation non significative de celle-ci dans le groupe traité (46). En 2008, l'étude HYVET étudiait l'effet d'un traitement par perindopril +/- indapamide versus placebo, chez des patients de plus de 80 ans. Cette étude retrouvait, elle, une diminution significative des évènements cardiovasculaires et de la mortalité globale. Elle incluait cependant des patients avec peu de facteurs de risques et comorbidités associés, peu d'HTA systoliques pures et excluait les patients institutionnalisés. (47)

Actuellement, concernant les sujets âgés de plus de 80 ans, la HAS recommande d'obtenir une PA systolique < 150 mmHg, sans hypotension orthostatique. Elle met l'accent sur la lutte contre la iatrogénie chez ces patients et recommande de ne pas prescrire plus de 3 molécules antihypertensives dans la plupart des cas. (48)

En pratique, la recherche d'hypotension orthostatique ou permanente doit être systématique dans la lutte contre la iatrogénie liée aux antihypertenseurs. Celle-ci nécessite également la réévaluation régulière du traitement par le médecin traitant, la déprescription ou la diminution des doses face au vieillissement physiologique ou à certains évènements aigus intercurrents.

Les antibiotiques

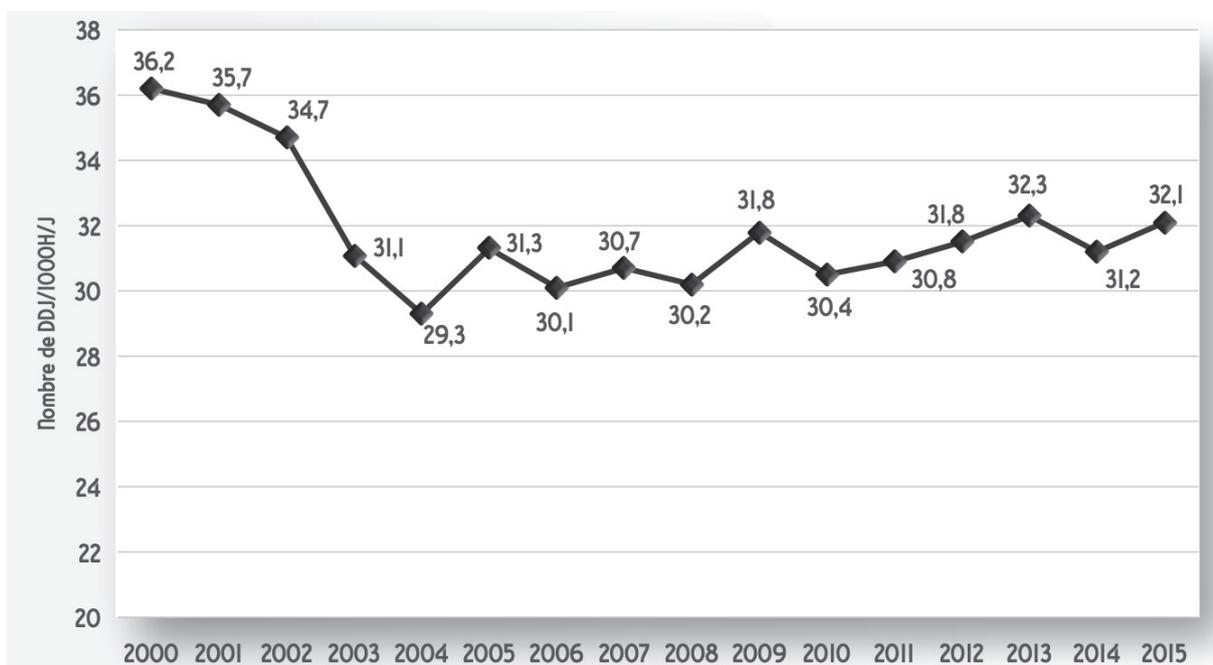
Dans notre étude les antibiotiques étaient la 3^{ème} classe médicamenteuse imputable. Ils représentaient 60% des EIM chez les patients de moins de 65 ans et 8% chez les patients de 85 ans et plus. En proportion, ils touchent donc préférentiellement les patients les plus jeunes.

Les motifs d'hospitalisation en lien avec ces EIM étaient des réactions immuno-allergiques imprévisibles ou des effets secondaires attendus mais mal tolérés à type de troubles digestifs. 80 % étaient non évitables. Les EIM considérés comme potentiellement évitables étaient des cas dans lesquels l'indication de ce traitement antibiotique était discutable, du fait de la pathologie infectieuse à traiter ou du terrain du patient.

La forte représentation des antibiotiques retrouvée dans d'autres études comme l'étude EMIR ou la méta-analyse de Al Hamir (14) (19) est également expliquée par la quantité de leur consommation. En France en 2013 les antibiotiques représentaient 4,3% de la part du marché médicamenteux en ambulatoire. (24)

La consommation a connu une diminution importante (-18% entre 2000 et 2004) après la mise en place du premier plan d'alerte sur les antibiotiques en 2001 et la campagne grand public « *Les antibiotiques c'est pas automatique* » de 2002. L'évolution s'inverse ces dernières années avec une augmentation de 5,6% entre 2011 et 2016. (49)

Évolution de la consommation d'antibiotiques entre 2000 et 2016 (49)



Les objectifs de santé publique en termes de diminution de la prescription d'antibiotiques répondent d'avantage au problème de l'augmentation de prévalence des résistances bactériennes qu'au problème de la iatrogénie médicamenteuse directe. Les déterminants de la prescription d'antibiotiques en médecine de ville sont nombreux. Comme pour toute prescription elle dépend de la formation et des habitudes du médecin prescripteur. Cependant, elle semble également dépendre de la demande du patient, des représentations qu'il a de sa maladie, de croyances erronées plaçant l'antibiotique comme un « accélérateur de guérison ». (50)

Une étude IPSOS en 2005, interrogeant 1 000 médecins de 4 pays européens a montré que 46% des médecins français ressentent une pression de la part de leurs patients. Cette pression se traduit par des prescriptions que les médecins admettent effectuer contre leur gré dans 10,2% des cas. Ces résultats sont supérieurs à ceux retrouvés en Allemagne, en Espagne et aux Pays-Bas. (51) Ces constatations peuvent expliquer l'efficacité rapide, mais qui ne semble pas perdurer dans le temps, de la campagne de sensibilisation destinée au grand public sur le bon usage des antibiotiques.

La iatrogénie médicamenteuse liée aux antibiotiques est majoritairement non évitable. Une prescription raisonnée, justifiée, adaptée au terrain du patient et suivant les recommandations de bonnes pratiques médicales semble être la meilleure option pour en diminuer l'impact.

Les psychotropes

Dans notre étude les psychotropes ont été analysés à travers plusieurs classes thérapeutiques : les antipsychotiques, les antidépresseurs, les anxiolytiques et les thymorégulateurs.

Les EIM dus aux psychotropes étaient des chutes dans un contexte d'hypotension orthostatique, une hyponatrémie, des somnolences, hallucinations, syndromes confusionnels et un surdosage en lithium. 94% étaient considérés comme potentiellement évitables. L'analyse en fonction de l'âge montrait une prédominance des EIM dus aux benzodiazépines chez les patients de 85 ans et plus.

Concernant la place des psychotropes dans les EIM responsables d'hospitalisations, nos résultats rejoignent ceux de la littérature. (14) Les personnes âgées sont particulièrement concernées. (52) La surconsommation des psychotropes est une préoccupation de santé publique en France comme en attestait déjà le « rapport parlementaire sur le bon usage des médicaments psychotropes » publié en 2006. (53) En 2007 la HAS lançait un programme d'amélioration de la prescription des psychotropes chez le sujet âgé. (54)

Parallèlement à ces préoccupations, la dernière version du DSM-5 publiée en 2013 aux Etats-Unis et en 2015 en France a fait l'objet de nombreuses controverses. En effet, des critères permettant de distinguer la frontière entre affection normale et pathologique ont été modifiés. Ces modifications peuvent conduire à la prescription de traitements antipsychotiques ou antidépresseurs de manière plus précoce et plus fréquente que précédemment.

3) PERSPECTIVES ET MOYENS DE LUTTE CONTRE LA IATROGENIE MEDICAMENTEUSE

a) Les outils de l'optimisation thérapeutique

Le médecin prescripteur a un rôle majeur dans la lutte contre la iatrogénie médicamenteuse. La détection des prescriptions suboptimales et l'optimisation thérapeutique sont des concepts utilisés de manière courante en gériatrie. L'usage de la balance bénéfices-risques devrait être permanent dans le parcours de prescription médicamenteuse.

On distingue trois types de prescriptions suboptimales (55) :

Le « misuse » représente les prescriptions inappropriées au cours desquelles les bénéfices attendus sont inférieurs aux risques encourus. Des outils ont été établis afin de diminuer les prescriptions inappropriées chez la personne âgée.

Les critères de Beers proposés et régulièrement actualisés par l'American Geriatric Society (56) sont au nombre de 53. Ils concernent les prescriptions chez les personnes âgées de plus de 65 ans et comprennent 43 médicaments ou classes thérapeutiques à proscrire, 14 à éviter dans certaines situations ou face à certaines comorbidités et 5 médicaments à utiliser avec précaution.

Les critères de Laroche, adaptés à la pratique française, concernent les prescriptions chez les patients âgés de plus de 75 ans. Ils ne sont en aucun cas des recommandations ou contre-indications mais se présentent plutôt comme une aide afin d'éviter des prescriptions potentiellement inappropriées. Ils proposent une liste de médicaments dont la balance bénéfices-risques est défavorable ou dont l'efficacité est discutable. (57)

Les critères STOPP (Screening Tool of Older Persons potentially inappropriate Prescription) et *les critères START* (Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) (58) constituent également un outil d'optimisation de la prescription chez la personne âgée de plus de 65 ans. Ils présentent, selon le système physiologique concerné, les médicaments potentiellement inappropriés, les interactions médicamenteuses à éviter, l'adaptation aux comorbidités et relèvent aussi les « non prescriptions » de médicaments considérés comme appropriés dans certaines situations.

Ces outils d'aide à la prescription chez le sujet âgé ont montré leur efficacité en termes de diminution de la polymédication et des prescriptions inappropriées. (59)

En France, la HAS a mis en place en 2006 le programme PMSA (Prescription Médicamenteuse chez le Sujet Âgé) qui s'adresse aux professionnels de santé et concerne les prescriptions chez les patients de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans polypathologiques. (60) Il vise à inclure le « réflexe iatrogénique » au sein de la pratique quotidienne des prescripteurs, propose une aide à la révision des ordonnances et au suivi des traitements.

On constatait cependant une forte représentation de classes médicamenteuses jugées « indispensables » même chez les personnes âgées, comme les anticoagulants ou les antihypertenseurs au sein de notre étude. L'objectif n'est pas de ne plus prescrire des traitements considérés comme nécessaires et justifiés. Ceci conduirait à un autre type de prescription suboptimale : l' "underuse".

L' "underuse" est défini comme l'absence d'instauration d'un traitement efficace chez les sujets ayant une pathologie pour laquelle une ou plusieurs classes médicamenteuses ont démontré leur efficacité.

L' "overuse", troisième type de prescription suboptimale, est défini par la prescription de médicaments en l'absence d'indication ou dont le service médical rendu est insuffisant. (55) C'est le cas des deux EIM dus aux antibiotiques considérés comme évitables dans notre étude. Ils étaient évitables car prescrits hors indication.

b) Le numérique dans la lutte contre la iatrogénie médicamenteuse

On assiste ces dernières années au développement des LAP (Logiciels d'Aide à la Prescription) à destination des médecins et des LAD (Logiciels d'Aide à la Dispensation) à destination des pharmaciens. Ces logiciels peuvent être des aides dans la détection des interactions médicamenteuses ou contre-indications.

La mise en place actuelle du DMP (Dossier Médical Partagé) constitue également une avancée dans les moyens de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse en permettant un meilleur suivi de l'ensemble des prescriptions du patient, de ses comorbidités et de ses antécédents.

c) Le rôle du prescripteur

Bien que cette étude n'ait pas permis d'évaluer les aspects qualitatifs de la prescription médicamenteuse à l'origine des EIM imputés, le rôle du médecin prescripteur est souvent prépondérant dans les problématiques liées à la iatrogénie médicamenteuse. La formation actuelle des médecins inclut un apprentissage de l'usage de la balance bénéfices-risques et une sensibilisation aux problématiques liées à la iatrogénie médicamenteuse. Les prescriptions médicamenteuses sont généralement basées sur des recommandations de bonnes pratiques proposées par la HAS ou par des groupes d'experts. L'apprentissage de la médecine comprend aujourd'hui des modules obligatoires de lecture critique d'articles et de documentations bibliographiques et oriente les jeunes médecins vers des formations et lectures indépendantes.

En pratique, l'influence des laboratoires pharmaceutiques dans le parcours du médicament est réelle et présente à tous les stades, de la fabrication à la consommation de celui-ci. Les recommandations en dépendent et répondent davantage à des problématiques de santé publique que de santé individuelle. Le concept de médecine basée sur les preuves (Evidence Based Medicine : EBM) est une solution qui semble adaptée pour prendre de la distance face à l'influence des laboratoires pharmaceutiques. Cependant, en 2018 une crise a touché la collaboration Cochrane, reconnue pour ses publications basées sur l'EBM. L'indépendance de cette organisation est alors potentiellement remise en question.

d) Un objectif de santé publique en France

En France la lutte contre la iatrogénie médicamenteuse est un objectif de santé publique depuis plus de 10 ans. (61) Elle fait partie des objectifs de la loi du 9 août 2004. En 2005 a eu lieu une campagne à destination du grand public « *Les médicaments sont là pour vous aider mais ils ont parfois du mal à vivre ensemble* ». (Annexe 4)

La première journée organisée par le Collectif du bon usage du médicament a eu lieu en mars 2018 et a donné lieu à la rédaction de dix propositions concrètes de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse. (Annexe 5) Dans ces propositions la notion de pluridisciplinarité est valorisée, tant au cours de la formation continue qu'au cours de la prise en charge des patients.

Enfin, les campagnes à destination du grand public et l'information du patient placent ce dernier au centre de sa prise en charge, acteur de sa santé et permettent sa sensibilisation aux problématiques liées au médicament.

CONCLUSION

Cette étude a permis de confirmer la part importante de la iatrogénie médicamenteuse dans les motifs d'hospitalisation. La grande variabilité des résultats retrouvée dans les études de pharmaco-épidémiologie sur le sujet traduit l'influence du choix des méthodes d'analyse. En effet, il n'existe pas de méthode standardisée pour "quantifier" la iatrogénie. Chaque étape de l'analyse nécessite donc un choix reproductible de définitions, méthodes d'imputabilité et échelles de gravité et d'évitabilité.

L'âge et la polymédication sont des facteurs de risques, confirmés dans notre étude, d'hospitalisation due à un EIM. Une partie des facteurs de risques liés à l'âge sont extrinsèques aux patients et la prévention vis-à-vis de ceux-ci permettrait une diminution de l'impact du médicament sur le risque d'hospitalisation.

L'évitabilité dépend de l'âge mais également de la classe médicamenteuse imputée. Une prévention adaptée à chaque classe semble mieux répondre à la problématique de la iatrogénie médicamenteuse en général.

Bien que ces résultats suggèrent qu'une meilleure vigilance de la part du médecin prescripteur est nécessaire, l'objectif n'est pas d'entraîner un "sous-traitement" du patient dans des indications où l'usage d'un traitement adapté a montré la preuve de son efficacité.

Enfin il est primordial de placer le patient au cœur de sa prise en charge en lui délivrant les informations adaptées à son traitement, à la surveillance nécessaire, aux bénéfices et aux risques attendus.

La prise de conscience de l'ampleur des problématiques liées à la iatrogénie médicamenteuse est en cours. Les moyens de lutte contre celle-ci se multiplient. Il sera intéressant de réévaluer ces données dans quelques années.



Nom, prénom du candidat : GRAND Lara

CONCLUSIONS

La iatrogénie médicamenteuse constitue, en France et dans les pays industrialisés, un problème majeur de santé individuelle et publique. La loi de Santé Publique du 9 août 2004 faisait de la réduction de la iatrogénie liée aux produits de santé une priorité.

En France, elle serait responsable de 128 000 hospitalisations et de 10 000 décès par an, de 20 % des hospitalisations des patients âgés de plus de 80 ans et serait évitable dans 30 à 70% des cas.

Les études sont très hétérogènes quant à la population concernée et aux méthodes d'imputabilité et d'analyses utilisées ce qui rend complexe l'évaluation de la iatrogénie médicamenteuse, de ses caractéristiques et de son évolution dans le temps.

L'objectif principal de cette étude était de déterminer dans un service de Médecine Post Urgences la prévalence des hospitalisations dues à un événement indésirable médicamenteux (EIM). Les objectifs secondaires étaient d'en analyser les facteurs de risque et les caractéristiques en fonction de l'âge. Il s'agissait d'une étude épidémiologique, observationnelle et descriptive. Elle était monocentrique et les données étaient étudiées rétrospectivement. L'analyse était réalisée entre octobre 2017 et mars 2018. 892 patients étaient inclus dans la population d'étude.

La prévalence d'hospitalisations pour EIM était de 10,2%. Les patients hospitalisés dans un contexte d'EIM étaient significativement plus âgés que l'ensemble des patients hospitalisés au sein du service (76,9 ans vs 73,6 ans ; $p=0,01$). Il n'y avait pas de différence significative en termes de répartition hommes/femmes et de durée d'hospitalisation dans le service.

L'évitabilité moyenne de ces EIM était de 77% et significativement plus importante chez les patients de 75 ans et plus (83,3% vs 64,5% ; $p=0,04$).

La consommation médicamenteuse moyenne des patients hospitalisés dans un contexte d'EIM était de 6,6 molécules différentes par jour. La consommation moyenne maximale était observée chez les patients de 65 à 74 ans avec 8,3 molécules différentes consommées par jour.

Parmi les molécules imputées, les cinq classes médicamenteuses les plus représentées étaient, dans l'ordre décroissant, les anticoagulants, les antihypertenseurs, les antibiotiques, les antiagrégants plaquettaires et les antipsychotiques.

Malgré la diminution actuelle de prescription des AVK au profit des AOD, considérés comme moins à risque de complications hémorragiques, les anticoagulants étaient la classe médicamenteuse la plus représentée dans notre étude (AVK 12% et AOD 9% des EIM). L'évitabilité des EIM dus aux anticoagulants était estimée à 82 %.



Parmi les 22 antihypertenseurs imputés, 8 étaient des diurétiques de l'anse. Les EIM dus aux antihypertenseurs touchaient essentiellement des patients âgés (94% avaient plus de 74 ans). Pour 13 d'entre eux un test d'hypotension orthostatique était positif lors de l'entrée en hospitalisation. 90 % de ces EIM étaient considérés comme évitables.

Les antibiotiques étaient également pourvoyeurs d'EIM, indépendamment de l'âge des patients, 80% étaient non évitables.

A l'inverse, les EIM dus aux psychotropes étaient considérés comme évitables à 94%.

La prévalence d'hospitalisations dues à la iatrogénie médicamenteuse retrouvée dans notre étude correspondait aux données de la littérature.

Ces résultats permettaient de confirmer l'âge avancé et la polymédication en tant que facteurs de risque d'hospitalisation due à un EIM. Les patients dont l'âge se situait entre 75 et 84 ans étaient les plus touchés par cette problématique. La vigilance vis-à-vis de la iatrogénie et l'optimisation thérapeutique de la part du prescripteur sont possiblement trop tardives au cours du vieillissement de leurs patients ce qui les expose à un risque accru d'EIM.

Les différentes classes médicamenteuses imputées ne présentaient pas les mêmes caractéristiques en termes d'évitabilité et de population concernée. Aussi, les outils de prévention de la iatrogénie doivent être adaptés aux particularités de chaque classe médicamenteuse, en fonction du terrain du patient.

Les moyens de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse se multiplient. Leur efficacité est difficile à évaluer. La formation des médecins prescripteurs, la collaboration interprofessionnelle, l'usage de la balance bénéfices-risques, la quête d'indépendance et l'approche centrée patient sont des bases importantes de l'optimisation thérapeutique. Les outils numériques tels que les logiciels d'aide à la prescription et la mise en place du dossier médical partagé peuvent également être une aide dans la lutte contre la iatrogénie.

Enfin, la sensibilisation des patients, acteurs de leur santé, aux problématiques liées au médicament est également nécessaire dans une optique d'amélioration globale de la prise en charge thérapeutique et de diminution de la iatrogénie médicamenteuse.

Au regard de la prise de conscience et des changements de comportement récents de la part des prescripteurs et des patients, il sera intéressant de réévaluer l'ensemble de ces données à moyen et long terme.

Le Président de la thèse,

Nom et Prénom du Président

Signature

M. Marie Flori


UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
Docteur Marie FLORI
Professeur
de Médecine Générale

Vu :

Pour le Président de l'Université,

Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est



Professeur Gilles RODE

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le **08 AVR. 2019**



ANNEXES

ANNEXE 1 : Description de la méthode d'imputabilité selon Bégaud (27)

La méthode Bégaud est celle utilisée, de manière obligatoire, par les Centre régionaux de pharmacovigilance. Elle a été élaborée en 1978 par Dangoumo et a été actualisée par Bégaud en 1985. Elle distingue imputabilités intrinsèque et extrinsèque.

L'imputabilité intrinsèque :

L'imputabilité intrinsèque décrit la relation de cause à effet entre un médicament et la survenue d'un effet indésirable médicamenteux sur des critères chronologiques et sémiologiques. L'association de ces critères correspond à un score d'imputabilité intrinsèque.

Les critères chronologiques concernent :

Le délai de survenue de l'effet indésirable par rapport à la prise médicamenteuse :

- *Très suggestif* : choc anaphylactique
- *Incompatible* : délai insuffisant ou effet présent avant la prise du médicament
- *Compatible* : tous les autres cas

L'évolution de l'effet indésirable à l'arrêt du médicament (dechallenge) :

- *Suggestive* : régression à l'arrêt
- *Non concluante* : régression retardée, favorisée par un traitement, recul insuffisant ; évolution inconnue, médicament poursuivi, lésions irréversibles, décès
- *Non suggestive* : absence de régression d'un effet réversible, régression malgré la poursuite du médicament

L'effet observé en cas de nouvelle administration du médicament (rechallenge) :

- Positive* (R+) : récurrence de l'évènement à la réintroduction
- Non faite* (R0)
- Négative* (R-) : absence de récurrence de l'évènement à la réintroduction

Tableau 1 : Combinaison des critères chronologiques

	Délai de survenue									
	Très suggestif			Compatible			Incompatible			
Rechallenge	R+	R0	R-	R+	R0	R-	R+	R0	R-	
Evolution :	Suggestive			C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
	Non concluante			C3	C2	C1	C3	C2	C1	C0
	Non suggestive			C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

- C0* : Chronologie incompatible
- C1* : Chronologie douteuse
- C2* : Chronologie plausible
- C3* : Chronologie vraisemblable

Les critères sémiologiques concernent :

L'explication pharmacodynamique : l'effet indésirable est évocateur du rôle même du médicament ou un facteur favorisant l'effet indésirable est clairement identifiable

- *Évocatrice*
- *Non évocatrice*

L'existence d'une autre étiologie possible, non médicamenteuse, de l'effet observé

- *Présente*
- *Absente*

L'existence d'examen complémentaire prouvant la cause médicamenteuse

- *Positif* (L+)
- *Négatif* (L-)
- *Non existant ou non réalisé* (L0)

Tableau 2 : Combinaison des critères sémiologiques

		Sémiologie					
		Évocatrice d'un médicament et/ou facteur favorisant			Non évocatrice		
Examen complémentaire spécifique		L+	L0	L-	L+	L0	L-
Autre étiologie non médicamenteuse possible	Présente	S3	S3	S1	S3	S2	S1
	Absente	S3	S2	S1	S3	S1	S1

S1 : sémiologie douteuse
S2 : sémiologie plausible
S3 : sémiologie vraisemblable

Les scores sémiologiques et chronologiques sont combinés afin d'obtenir un score d'imputabilité intrinsèque au médicament.

Tableau 3 : Combinaison du score sémiologique et du score chronologique

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

I0 : Imputabilité incompatible
I1 : Imputabilité douteuse
I2 : Imputabilité plausible
I3 : Imputabilité vraisemblable
I4 : Imputabilité très vraisemblable

L'imputabilité extrinsèque :

L'imputabilité extrinsèque correspond à l'existence de cas similaires dans la littérature. Il repose sur des critères bibliographiques.

B0 : effet non décrit après recherche exhaustive dans la littérature

B1 : effet non décrit

B2 : effet non notoire dans les documents usuels ; publié à une ou deux reprises avec une sémiologie différente ou un médicament voisin

B3 : effet notoire du médicament publié dans les ouvrages de référence (Vidal, Martindale, Meyler's Side Effects of Drugs)

ANNEXE 2 : Molécules imputables dans les EIM étudiés

Cible	Classe	Sous-classe	DCI	Effectif
A visée cardio-vasculaire	Anticoagulants	AVK	Fluindione	10
			Warfarine	1
			Acenocoumarol	1
		AOD	Rivaroxaban	5
			Apixaban	3
			Dabigatran	1
		HBPM	Tinzaparine	1
			Nadroparine	1
		Antiagrégants plaquettaires		Clopidogrel
	Anti-arythmiques	Digitalique	Acide	7
	Antihypertenseurs	Diurétiques de l'anse	Digoxine	2
			Furosémide	8
		Autres diurétiques	Hydrochlorothiazide	3
			Spirolactone	1
		IEC	Ramipril	3
			Perindopril	2
			Valsartan	1
ARAI	Irbesartan	1		
Béta bloquants	Bisoprolol	3		
Anti-infectieux	Antibiotiques	Sulfamide	Cotrimoxazole	3
		Nitrofurane	Nitrofurantoïne	1
		Pénicilline	Amoxicilline	1
		Céphalosporine	Ceftriaxone	1
		Synergistine	Prystinamycine	1
		Fluoroquinolone	Ciprofloxacine	1
		Oxazolidinone	Linezolid	1
		Sulfone	Dapsone	1
Antalgiques	Morphiniques		Morphine	2
	Antalgiques non morphiniques		Tramadol	1
Système nerveux central	Anxiolytiques	Benzodiazépine	Bromazepam	1
			Oxazepam	2
			Clorzepate	1
	Antipsychotiques	Benzamide	Amisulpride	1
			Tiapride	1
		Autres	Olanzapine	3
			Loxapine	1
			Risperidone	1
	Thymorégulateur		Lithium	1
	Antidépresseurs	ISRS	Paroxetine	1
		Autres	Duloxétine	1
	Antiépileptiques		Prégabaline	1
			Zebinix	1
		Valproate de	1	
Médicaments contre la démence		Memantine	1	
		Rivastigmine	1	
Antiparkinsoniens		Levodopa	1	
Voie digestive et métabolisme	Antidiabétiques		Insuline	2
	Médicament des troubles de	IPP	Pantoprazole	2
Système génito urinaire	Traitement de l'HBP	Alpha bloquant	Alfuzozine	1
Antinéoplasiques et immunomodulateurs	Anti néoplasiques		FOLFIRI	1
			R-CHOP	1
			Carboplatine	1
	Immunosuppresseurs		Lenalidomide	1
			Thalidomide	1
	Immunistimulants	Facteurs de croissance	Azathioprine	1
		Filgrastim	1	
Anesthésiques généraux	Anesthésiques généraux			1
				102

ANNEXE 3 : Répartition en groupes homogènes de malades par groupe d'activité

Groupes homogènes de Malades, par groupes d'activité	Population	Échantillon
Infections respiratoires	127	0
Cardiopathies, valvulopathies	52	0
Maladies osseuses et arthropathies	43	0
Autres Maladies immunitaires, du Sang, des Organes hématopoïétiques, Tumeurs siège imprécis ou diffus	43	16
Symptômes digestifs	28	0
Autres gastroentérites et maladies diverses du tube digestif	27	6
Infections reins et voies urinaires, lithiases	26	0
Cardiologie autres	25	0
Névroses, psychoses et autres troubles mentaux	24	0
AVC	23	1
Bronchites, bronchiolites et asthme	23	0
Troubles métaboliques, nutritionnels et obésité	22	0
Pathologies ORL et Stomato autres	21	1
Embolies pulmonaires et détresses respiratoires	19	0
Signes et symptômes	18	7
Troubles mentaux d'origine organique et retards mentaux	18	12
Autres affections reins, voies urinaires	18	6
Autres affections rhumatologiques	17	6
Septicémies	16	0
Affections respiratoires, autres	16	1
Autres affections hépatiques, voies biliaires	16	1
Ulcères, hémorragies digestives	16	11
Affections hématologiques malignes	14	0
Autres affections du système nerveux	13	12
Infections peau et tissu sous-cutané	12	0
Toxicomanies et alcoolisme	12	0
Troubles du rythme/conduction	12	1
Maladies virales et fièvres d'origine inconnue	11	0
Migraines et céphalées	11	0
Affections hépatiques sévères et affections du pancréas	10	0
Prise en charge médicale des tumeurs de l'appareil musculosquelettique, du tissu conjonctif et fractures pathologiques	10	0
Affections dégénératives du système nerveux	9	0
Maladies endocriniennes hors diabète	8	0
Diabète	7	0
Infections appareil génital masculin	7	0
Traumatismes du bassin et des membres	7	3
Affections peau et tissu sous-cutané	7	5
Affections nerfs crâniens / moëlle	6	0
Infections ORL	6	0
Occlusions, sub-occlusions digestives	6	0
Soins palliatifs	5	0
Traumatismes du rachis	5	0
Prise en charge médicale des tumeurs malignes du tube digestif	5	0
Traumatismes crâniens	5	0
Convulsions, épilepsie	5	0
Coronaropathies	5	0
Comas non traumatiques	4	0
Prise en charge médicale des tumeurs de l'appareil respiratoire	4	0
Chirurgies transurétrales, autres	4	0
Intervention peau et tissu sous-cutané	4	0
Hépatites, cirrhoses	3	0
Phlébites, varices et autres troubles vasculaires d'origine veineuse	3	0
Gastro-entérites et affections du tube digestif	3	0
Maladies inflammatoires de l'intestin	3	0
Cathétérismes diagnostiques vasculaires et coronariens	3	0
Maladies infectieuses ou parasitaires hors septicémies et maladies virales	2	0
Chirurgies majeures orthopédiques (dont hanche et fémur genou)	2	0
Intoxication, intoxication médicamenteuses et chimiques	2	2
Suivi thérap. d'affections connues	2	0
Affections Cavité buccale et dents	2	0
Chirurgies main, poignet	2	0
Appendicectomies	2	0
Brûlures sans acte opératoire classant	1	0
Chirurgie des tissus mous	1	0
Prise en charge médicale des tumeurs reins et voies urinaires	1	0
Chirurgies thoraciques majeures	1	0
Endocardites	1	0
Prise en charge médicale des tumeurs de l'appareil génital masculin	0	0
Amputations	1	0
Infections SNC	1	0
Stimulateurs / défibrillateurs cardiaques	1	0
Chirurgie digestive majeure	1	0
Cholécystectomies	1	0
Insuffisance rénale, avec dialyse	0	0
Chirurgie inter spécialités	1	0
Affections œil	0	0
Autres chirurgies ORL	0	0
Prise en charge médicale des tumeurs système nerveux	0	0
Chirurgie du membre supérieur (hors prothèses)	0	0
Cathétérismes thérapeutiques vasculaires et coronariens avec endoprothèse ou prothèses cardiaques	0	0
Hernies	0	0
Allergies	0	0
Chirurgies majeures revascularisation	0	0
Affections de ante partum	0	0
Autres chirurgies digestives	0	0
Total	892	91

ANNEXE 4: Documents à destination des patients, de la Campagne grand public de 2015 pour un « bon usage des médicaments »

Les médicaments sont là pour vous aider mais...



...ils ont parfois du mal à vivre ensemble.

Votre médecin et votre pharmacien peuvent adapter votre traitement pour renforcer son efficacité et préserver votre santé.

Collectif bon usage du médicament



10 CONSEILS pour un bon usage des médicaments

- 1 Je respecte la posologie et la prescription : le nombre de cachets ou de gouttes par prise, le nombre de prises, l'horaire des prises, la durée du traitement.
- 2 A l'occasion de chaque consultation, j'informe mon ou mes médecins de tous les médicaments que je prends et je n'hésite pas à demander s'il existe des risques d'interactions.
- 3 Je ne décide jamais moi-même d'interrompre, de suspendre ou d'espacer un traitement en cours.
- 4 Je signale à mon médecin tout événement pouvant modifier l'efficacité ou la tolérance d'un traitement : hospitalisation, infection, choc émotionnel...
- 5 Si je soupçonne mon traitement d'être à l'origine d'effets indésirables, j'avertis immédiatement mon médecin.
- 6 Je fais un bilan régulier, au moins tous les ans, de mes traitements en cours, avec mon médecin traitant.
- 7 Je conserve mes médicaments dans leur emballage d'origine.
- 8 En cas de substitution par un générique, je fais clairement préciser par le pharmacien à quel médicament inscrit sur l'ordonnance il correspond ; je le fais inscrire sur la boîte.
- 9 Lorsque j'achète de moi-même un médicament sans ordonnance, je demande conseil au pharmacien.
- 10 Dans tous les cas, je n'hésite pas à interroger les professionnels de santé - médecins, pharmaciens, infirmiers, kinésithérapeutes - pour répondre à mes questions.

ANNEXE 5: Propositions du Collectif du Bon usage du médicament, exposées au terme de la journée pour le bon usage du médicament du 20 mars 2018

- Fixer un objectif de réduction des décès et des hospitalisations dus au mauvais usage du médicament à cinq ans.
- Créer un observatoire du bon usage, géré par la DRESS.
- Renforcer la formation de tous les professionnels de santé au bon usage du médicament.
- Encourager la coopération médecins pharmaciens au travers du développement professionnel continu. Les professionnels de santé y compris les infirmiers doivent apprendre à travailler ensemble via le DPC mais aussi au travers de stages croisés pour favoriser la confraternité.
- Sensibiliser les jeunes et les salariés au bon usage du médicament via le service sanitaire.
- Relancer les campagnes d'information grand public sur le bon usage du médicament porté par les autorités de santé.
- Généraliser dans les LAP la détection des interactions médicamenteuses quelle que soit la source de prescription. Les logiciels doivent être certifiés.
- Accélérer via le DMP la mise à disposition des outils de partage des données patients entre professionnels de santé et œuvrer à leur bonne utilisation.
- Rendre interopérables les messageries sécurisées entre professionnels de santé.
- Mettre en place un numéro vert à destination des médecins et des pharmaciens pour leur permettre de contacter un référent médicament dans les situations complexes. Un pharmacien hospitalier pourrait être ce référent médicament.

BIBLIOGRAPHIE

1. Les prescriptions des médecins généralistes et leurs déterminants - Ministère des Solidarités et de la Santé. Disponible sur : www.drees.solidarites-sante.gouv.fr
2. Le code de déontologie médicale | Conseil National de l'Ordre des Médecins. Disponible sur : www.conseil-national.medecin.fr
3. La politique du médicament - Adsp (Actualités et dossier en santé publique) n° 97. Disponible sur : www.hcsp.fr
4. La iatrogénie médicamenteuse | Bon usage du médicament. Disponible sur : www.reflexeiatrogenie.com
5. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. 2004-806 août, 2004.
6. Définitions : iatrogène - Dictionnaire de français Larousse. Disponible sur : www.larousse.fr
7. Définition : iatrogénie médicamenteuse | Organisation Mondiale de la Santé. Disponible sur : www.who.int/fr
8. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet Lond Engl.* 2000 Oct 7;356(9237):1255–9
9. La Iatrogénie médicamenteuse et sa prévention : rapport au Secrétaire d'État à la santé, Bernard Kouchner. Disponible sur : www.ladocumentationfrancaise.fr
10. Bedouch P, Allenet B, Calop J. L'iatrogénie médicamenteuse : quels enjeux pour la pharmacie clinique ? *Pharmacie Clinique et Thérapeutique.* Paris: Elsevier Masson; 2008.9-18
11. Monégat M, Sermet C. La polymédication : définitions, mesures et enjeux. 2014;8.
12. Centres régionaux de pharmacovigilance - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Disponible sur : www.anism.sante.fr
13. Montastruc J-L, Sommet A, Montas F, Moulis G, Bagheri H, Damase C. *Pharmacoepidemiology : definition, methods and applications* 2015;12
14. Burger A, Mecili M, Vogel T, Andrès E. Médicaments et classes thérapeutiques à risque iatrogène : études de données françaises et américaines. *Médecine Thérapeutique.* 2012 Jan 1;17(4):283–93.
15. Les événements indésirables graves associés aux soins observés dans les établissements de santé - Ministère des Solidarités et de la Santé. Disponible sur : www.drees.solidarites-sante.gouv.fr
16. EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Coordination CRPV de Bordeaux. 2007. Disponible sur : www.sante.gouv.fr

17. Rapport EVISA Les événements indésirables liés aux soins extrahospitaliers : fréquence et analyse approfondie des causes. CCECQA, août 2009.
18. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004 Jul 3;329(7456):15–9
19. Al Hamid A, Ghaleb M, Aljadhey H, Aslanpour Z. A systematic review of hospitalization resulting from medicine-related problems in adult patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Aug;78(2):202–17.
20. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of Adverse Drug Reactions in Europe: A Review of Recent Observational Studies. *Drug Saf*. 2015;38(5):437–53.
21. Enquête Nationale sur les Événements Indésirables graves associés aux Soins - Description des résultats 2009 - Rapport final.
22. Ankri J. Le risque iatrogène médicamenteux chez le sujet âgé. *Gérontologie Société*. 2002;25 / n° 103(4):93–106.
23. Atkin PA, Veitch PC, Veitch EM, Ogle SJ. The epidemiology of serious adverse drug reactions among the elderly. *Drugs Aging*. 1999 Feb;14(2):141–52.
24. Analyse des ventes de médicaments en 2013 | ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Disponible sur : www.anism.sante.fr
25. Présentation du Centre Hospitalier de Bourg-en-Bresse. Disponible sur www.ch-bourg-en-bresse.fr
26. Étude Eneis : buts et méthodologie. 2008 Feb 18 Disponible sur : www.em-consulte.com
27. Méthode française d'imputabilité médicamenteuse, dite méthode Bégaud | Centre Régional de Pharmacovigilance du Nord-Pas-de-Calais. 2014. Disponible sur : <http://pharmacovigilance-npdc.fr>
28. Corpus de Gériatrie | Tome 1, édition 2000. Collège National des Enseignants de Gériatrie.
29. Olivier P, Caron J, Haramburu F, Imbs J-L, Jonville-Bera A-P, Lagier G, et al. Validation d'une échelle de mesure : exemple de l'échelle française d'évitabilité des effets indésirables médicamenteux. Vol. 60. 2005.
30. Burger A, Mecili M, Vogel T, Andrès E. Médicaments et classes thérapeutiques à risque iatrogène : études de données françaises et américaines. *Médecine Thérapeutique*. 2012 Jan 1;17(4):283–93.
31. Pérez-Jover V, Mira JJ, Carratala-Munuera C, et al. Inappropriate Use of Medication by Elderly, Polymedicated, or Multipathological Patients with Chronic Diseases. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(2):310. Published 2018 Feb 10.
32. Prendre en charge une personne âgée polypathologique en soins primaires | Haute Autorité de Santé. Disponible sur : www.has-sante.fr

33. Bugeja G, Kumar A, Banerjee AK. Exclusion of elderly people from clinical research: a descriptive study of published reports. *BMJ*. 1997 Oct 25;315(7115):1059.
34. Bayer A, Tadd W. Unjustified exclusion of elderly people from studies submitted to research ethics committee for approval: descriptive study. *BMJ*. 2000 Oct 21;321(7267):992–3.
35. Doucet J, Jegou A, Noel D, Geffroy CE, Capet C, Coquard A, et al. Preventable and Non-Preventable Risk Factors for Adverse Drug Events Related to Hospital Admissions in the Elderly. *Clin Drug Investig*. 2002 Jun 1;22(6):385–92.
36. La dépendance iatrogène : « Suite à une hospitalisation, les personnes âgées ont 60 fois plus de risque de développer des incapacités fonctionnelles » – Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG). 2018 Disponible sur : www.sfgg.org
37. LIR-ESSEC Chaire Santé (2012), « Évolution comparée des ventes de médicaments dans 7 pays européens (2000 – 2011) ». Disponible sur : www.lir.asso.fr
38. Auvray L, Sermet C. Consommations et prescriptions pharmaceutiques chez les personnes âgées : un état des lieux. *Gérontol Soc* 2002;103:13-27.
39. Carbonin P, Bernabei R, Sgadari A. Is Age an Independent Risk Factor of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Medical Patients?*. *J Am Geriatr Soc*. 1991 Nov 1;39(11):1093–9.
40. Quelle est la situation actuelle de l'utilisation des NACO? | Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Disponible sur : www.ansm.sante.fr
41. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):955–62.
42. Traitement par antivitamines K (AVK) : nouvelles informations - Lettre aux professionnels de santé | Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Disponible sur: www.ansm.sante.fr
43. Bon usage des anticoagulants oraux | Haute Autorité de Santé. Disponible sur www.has-santé.fr
44. Consensus d'experts sur la prise en charge de l'hypotension orthostatique Société Française d'Hypertension Artérielle. 2014. Disponible sur : www.sfhta.org
45. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community. *JAMA*. 2005 Jul 27;294(4):466–72.
46. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *INDANA Group. Lancet Lond Engl*. 1999 Mar 6;353(9155):793–6.
47. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med*. 2008 May 1;358(18):1887–98.

48. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte | Haute Autorité de Santé. 2016
Disponible sur : www.has-sante.fr
49. Évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015 - Point d'Information | ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Disponible sur : www.anism.sante.fr
50. Onteniente S, Fournet S, Vitrat V, Piet E. Déterminants de la prescription des antibiotiques en médecine générale : analyse qualitative autour d'un centre hospitalier général. *Médecine Mal Infect.* 2018 Jun 1;48(4, Supplement):S56–7.
51. Le rapport des Français et des Européens à l'ordonnance et aux médicaments. | IPSOS Santé pour la CNAMTS. Disponible sur : www.ameli.fr
52. Fauchais A-L, Ploquin I, Ly K, Rhaïem K, Bezanahary H, Tarnaud T, et al. Iatrogénie chez le sujet âgé de plus de 75 ans dans un service de posturgences. Étude prospective de cohorte avec suivi à six mois. *Rev Médecine Interne.* 2006 May 1;27(5):375–81.
53. Le bon usage des médicaments psychotropes | Rapport de Mme Maryvonne Briot, député, fait au nom de l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé. N° 422 (2005-2006). Disponible sur : www.senat.fr
54. Prescription des Psychotropes chez le Sujet Agé (Psycho SA) - Programme Pilote 2006-2013 | Haute Autorité de Santé. Disponible sur www.has-sante.fr
55. Andro M, Estivin S, Gentric A. Prescriptions médicamenteuses en gériatrie : overuse (sur-utilisation), misuse (mauvaise utilisation), underuse (sous-utilisation). Analyse qualitative à partir des ordonnances de 200 patients entrant dans un service de court séjour gériatrique. 2012 Feb 22
56. Fick DM, Semla TP. 2012 American Geriatrics Society Beers Criteria: new year, new criteria, new perspective. *J Am Geriatr Soc.* 2012 Apr;60(4):614–5.
57. Laroche M-L, Bouthier F, Merle L, Charmes J-P. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. *Rev Médecine Interne.* 2009 Jul;30(7):592–601.
58. Lang PO, Dramé M, Guignard B, Mahmoudi R, Payot I, Latour J, et al. Les critères STOPP/START.v2 : adaptation en langue française. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie.* 2015 Dec 1;15(90):323–36.
59. Cooper JA, Cadogan CA, Patterson SM, Kerse N, Bradley MC, Ryan C, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy in older people: a Cochrane systematic review. *BMJ Open.* 2015 Dec 9;5(12):e009235.
60. Programme PMSA – Programme pilote 2006 - 2013 | Haute Autorité de Santé. Disponible sur : www.has-sante.fr
61. Queneau P, Jeandel C, Marquet T, Lamarque V, Juillet Y. 33 propositions des professionnels de santé pour prévenir les accidents médicamenteux évitables chez les personnes âgées. *Rev Gériatrie.* 2009 Oct;8:643–52.



UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

Lara GRAND

HOSPITALISATIONS ET IATROGÉNIE MÉDICAMENTEUSE : PRÉVALENCE, FACTEURS DE RISQUE, CARACTÉRISTIQUES

RÉSUMÉ

Introduction : La iatrogénie médicamenteuse est définie par l’OMS comme “tous les effets nocifs, involontaires et indésirables d’un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l’homme à des fins prophylactiques, diagnostiques et thérapeutiques, ou pour des modifications des fonctions physiologiques”. En France, la iatrogénie médicamenteuse serait responsable de 128 000 hospitalisations et 10 000 décès par an, de 20% des hospitalisations des patients de plus de 80 ans et serait évitable dans 30 à 70% des cas. L’objectif principal de cette étude était de déterminer dans un service de Médecine Post Urgences la prévalence des hospitalisations dues à un événement indésirable médicamenteux (EIM). Les objectifs secondaires étaient d’en analyser les facteurs de risque et les caractéristiques en fonction de l’âge. **Matériels et méthodes :** Ont été inclus tous les patients hospitalisés dans le service de Médecine Post Urgences de l’hôpital de Bourg-en-Bresse du 1^{er} octobre 2017 au 31 mars 2018. Les données ont été analysées de manière rétrospective à l’aide des dossiers médicaux papiers et informatisés. **Résultats :** 892 patients ont été inclus. La prévalence d’hospitalisations dues à un EIM était de 10,2%. Les patients hospitalisés dans un contexte d’EIM étaient significativement plus âgés que l’ensemble des patients hospitalisés au sein du service (76,9 ans vs 73,6 ans ; $p=0,01$). Il n’y avait pas de différence significative en termes de répartition hommes/femmes et de durée d’hospitalisation dans le service. L’évitabilité moyenne des EIM étudiés était de 77% et significativement plus importante chez les patients de 75 ans et plus (83,3% vs 64,5% ; $p=0,04$). La consommation médicamenteuse moyenne des patients hospitalisés dans un contexte d’EIM était de 6,6 molécules différentes par jour. Parmi les molécules imputées, les anticoagulants et les antihypertenseurs étaient les plus représentés. **Discussion :** La prévalence d’hospitalisations dues à un EIM et les facteurs de risque retrouvés dans cette étude correspondaient aux données de la littérature. La vigilance vis-à-vis de la iatrogénie et l’optimisation thérapeutique de la part du prescripteur sont possiblement trop tardives au cours du vieillissement de leurs patients, ce qui les expose à un risque accru d’EIM. Les différentes classes médicamenteuses imputées ne présentaient pas les mêmes caractéristiques en termes d’évitabilité et de population concernée. Aussi, les outils de prévention de la iatrogénie doivent être adaptés aux particularités de chaque classe médicamenteuse, en fonction du terrain du patient. **Conclusion :** L’impact de la iatrogénie médicamenteuse en termes de santé publique et individuelle est difficile à évaluer du fait de méthodes d’analyse variables et non standardisées. Les moyens de lutte contre la iatrogénie se multiplient, à destination de l’ensemble des acteurs du parcours de soin. Au regard de la prise de conscience actuelle vis-à-vis de cette problématique, il sera intéressant de réévaluer ces données dans quelques années.

MOTS CLEFS Iatrogénie - Évènement indésirable médicamenteux - Hospitalisation - Polymédication - Évitabilité

JURY

Président: Madame le Professeur Marie FLORI
Membres: Monsieur le Professeur François GUEYFFIER
Monsieur le Professeur Marc BONNEFOY
Monsieur le Docteur Jean-François DUFOUR

DATE DE SOUTENANCE 9 Mai 2019

ADRESSE POSTALE DE L’AUTEUR 51 Avenue des Frères Lumière 69008 LYON

EMAIL DE L’AUTEUR lara.grand@hotmail.fr