

THESE
pour le
DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Laëtitia YOU

Présentée et soutenue publiquement le 19 Janvier 2004

IATROGENIE MEDICAMENTEUSE :
Enquête prospective dans un service de Médecine Polyvalente
au CHU de Nantes.

Président : Madame Nicole GRIMAUD Maître de Conférence de Pharmacologie (HDR)

Membres du jury : Monsieur Gilles POTEL Professeur de Thérapeutique
Madame Pascale JOLLIET Professeur de Pharmacologie
Madame Marie-Odile BEVILLON Pharmacien

A Madame Nicole GRIMAUD,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.
Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude.

A Madame Le Professeur Pascale JOLLIET,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.
Travailler au sein de votre service a été source d'une grande satisfaction.

A Monsieur Le Professeur Gilles POTEL,

Qui m'a fait l'honneur de diriger cette thèse
Veuillez trouver ici l'expression de mon plus profond respect et ma
reconnaissance pour vos qualités humaines et professionnelles.

A Madame Marie-Odile BEVILLON,

Pour avoir accepté d'être membre de ce jury.
Avec tout mon respect et ma profonde amitié.

A la mémoire de mon père,

Avec toute mon admiration et ma fierté.

Tu étais et resteras à jamais pour moi un exemple à suivre.

A ma mère,

Pour ton soutien constant, tes encouragements et ta confiance pendant toutes ces années.

Soit sûr de mon éternelle affection.

A Nicolas,

Avec tout mon amour.

Pour ta gentillesse, ta compréhension et ta patience.

A tous nos bonheurs à venir.....

A mes frères adorés Guillaume et Valentin.

A Leslie.

A Hélène et Yohann.

A Laurence et Dominique.

A mes grands-parents.

A mes amis,

En souvenir des bons moments passés ensemble et pour tous ceux à venir.

PLAN

INTRODUCTION6

**PREMIERE PARTIE :
IATROGENIE MEDICAMENTEUSE
ET PHARMACOVIGILANCE8**

I. La iatrogénie médicamenteuse	9
1. Définitions	9
2. Historique	11
3. Les différents types d'effets indésirables.....	13
a. Les effets indésirables attendus	13
b. Les effets indésirables inattendus	14
c. Les effets indésirables découlant de mésusage	16
II. Pharmacovigilance.....	18
1. L'organisation générale de la Pharmacovigilance	18
a. Historique	18
b. Actuellement	19
2. Méthode de surveillance ; Moyens d'action	22
3. La méthode d'imputabilité	25
a. L'imputabilité intrinsèque	25
b. L'imputabilité extrinsèque	29

**DEUXIEME PARTIE :
DESCRIPTION DE L'ETUDE ET RESULTATS34**

I. Matériel et Méthode	35
1. Lieu	35
2. Modalités de l'étude	35
3. Le questionnaire.....	35
II. Résultats	38
1. La population étudiée.....	38
a. Répartition des patients selon le sexe	38
b. Répartition selon l'âge	38
c. Répartition selon l'âge et le sexe	39
2. Répartition du nombre d'antécédents et de leur nature	40
a. Nombre d'antécédents par patient	40
b. Répartition des antécédents en fonction du sexe	40
c. Nature des antécédents.....	41
3. Analyse des effets indésirables	42
a. Nature des effets indésirables	42
b. Motif d'hospitalisation	43
c. Situation de découverte de l'effet indésirable	44
4. Les médicaments impliqués	45

5.	Evolution et conséquences	49
a.	Evolution	49
b.	Les décédés	49
c.	Arrêt du ou des médicament(s) suspecté(s)	50
d.	Mise en place d'un traitement correcteur	51
6.	Mécanisme de survenue des effets indésirables	52

TROISIEME PARTIE :
DISCUSSION ET REVUE DE LA LITTERATURE54

I.	La population	55
1.	Rôle de l'âge	55
2.	Rôle du sexe	57
3.	Les antécédents	57
II.	L'incidence des évènements iatrogènes	58
III.	Les types d'effets indésirables médicamenteux constatés	59
IV.	Les médicaments impliqués	60
V.	Evolution des effets indésirables médicamenteux	61
VI.	Causes des effets indésirables médicamenteux	62
VII.	Propositions pour éviter la iatrogénie	64
1.	à l'intention des prescripteurs	64
2.	à l'intention de tout intervenant médical en contact quotidien avec les patients	66
3.	à l'intention des patients	66
4.	à l'intention de l'industrie pharmaceutique	66
5.	à l'intention des pharmaciens	67

CONCLUSION69

BIBLIOGRAPHIE71

<u>ANNEXES</u>	75
Questionnaire	76
Feuille CERFA	78

INTRODUCTION

Depuis le début du siècle, les progrès thérapeutiques ont été très importants et ont apporté un grand bénéfice aux patients, tant en terme de qualité de vie que de durée de vie.

Néanmoins le bénéfice apporté s'accompagne parfois de l'existence d'effets indésirables médicamenteux pouvant être dramatiques.

Le gouvernement français a fait de la sécurité et du bon usage du médicament un des piliers de sa politique de santé. Ainsi la diminution de la iatrogénie médicamenteuse est un des objectifs prioritaires de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

Dans le cadre de la cinquième année hospitalo-universitaire, j'ai effectué un stage de 4 mois, en tant qu'externe en pharmacie, au sein du Service de Médecine Polyvalente - Urgences du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes ; durant lequel il nous a paru intéressant, grâce à une étude prospective, de préciser la place qu'occupent les effets indésirables médicamenteux et de mieux appréhender les facteurs qui favorisent leur apparition.

Dans une première partie, nous parlerons de la iatrogénie médicamenteuse ainsi que de la Pharmacovigilance.

Puis nous exposerons notre étude.

Enfin nous discuterons les résultats de l'étude en s'appuyant sur les données de la littérature.

PREMIERE

PARTIE :

IATROGENIE

MEDICAMENTEUSE

ET

PHARMACOVIGILANCE

I. LA IATROGENIE MEDICAMENTEUSE

1. Définitions

On définit la **iatrogénie** comme une pathologie d'origine médicale (iatros veut dire médecin en grec). On peut l'étendre à la pathologie induite par tout acte thérapeutique quelle qu'en soit la nature.

La pathologie secondaire à l'emploi des médicaments, qui sera ici notre propos, en fait très largement partie.

Il est important de rappeler que iatrogénie n'est pas synonyme d'erreur médicale.

En effet, toute molécule pharmacologiquement active est susceptible d'entraîner au sein de l'organisme dans lequel elle est administrée des effets non recherchés, en regard de l'effet thérapeutique attendu.

La iatrogénie regroupe différentes notions, il peut s'agir :

► **D'un effet indésirable**

(définition commune à l'Organisation Mondiale de la Santé et à la Communauté Européenne : définition officielle du décret du 14 mars 1995, article R 5144-4 du Code de la Santé Publique)

Il se définit comme « une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour le rétablissement, la rectification ou la modification d'une fonction physiologique . »

► D'un évènement iatrogène médicamenteux (EIM)

Il se définit comme « tout dommage résultant de l'utilisation d'un médicament ou de l'intervention d'un professionnel de santé relative à un médicament. » (6)

Cet évènement iatrogène médicamenteux peut provenir d'une erreur médicamenteuse ou d'un effet indésirable. (7)

► D'une erreur médicamenteuse

(définie par l'AAQTE : Association pour l'Assurance Qualité en Thérapeutique et Evaluation) (1)

Elle se définit comme « tout évènement iatrogène médicamenteux évitable résultant d'un dysfonctionnement non intentionnel dans l'organisation de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. »

De tels évènements peuvent s'avérer secondaires aux propriétés pharmacologiques du médicament ou le fait d'un mésusage.

Il existe deux types de iatrogénie en milieu hospitalier :

- la iatrogénie extra-hospitalière :

Elle est soit à l'origine de l'hospitalisation, soit découverte au cours de l'hospitalisation et due à un traitement instauré avant l'admission à l'hôpital

- la iatrogénie intra-hospitalière :

Découverte au cours de l'hospitalisation et dont la cause est hospitalière.

2. Historique

Dès l'Antiquité, les scientifiques ont conscience que tout acte thérapeutique dont la prescription d'un médicament peut s'accompagner d'un éventuel effet nocif.

Mais la pharmacologie clinique ne naît peut-être réellement qu'en 1785 lorsque William Withering décrit les effets bénéfiques mais aussi toxiques de la digitale.

A notre époque contemporaine, des accidents tristement célèbres ont sensibilisé le monde médical et pharmaceutique et l'opinion publique à la gravité potentielle des accidents des médicaments.

On peut citer plusieurs exemples :

- Dans les pays occidentaux survient entre 1959 et 1961 la catastrophe de la Thalidomide®, tranquillisant qui utilisé chez des femmes en début de grossesse provoque des malformations extrêmement graves chez l'enfant (phocomélie, amélie)
- Entre 1970 et 1972, on observe la survenue, chez des jeunes filles dont la mère avait été traitée par le Distilbène® pendant leur grossesse, de cancers vaginaux anormalement fréquents
- En 1977, la délivrance sans ordonnance du Pyramidon® (amidopyrine) est interdite : il a fallu 47 ans pour le reconnaître coupable d'agranulocytose. Il sera interdit à la vente qu'en mars 1982.

On constate donc qu'il a été difficile de faire admettre que les médicaments puissent être à l'origine d'accidents aussi graves.

Le premier ouvrage consacré aux effets indésirables voit le jour en 1952, il s'agit du « Meyler's side effects of drugs ». Alors que les mentions « effets indésirables » et « précautions d'emploi » n'apparaissent dans le Vidal qu'en 1975.

Depuis de nombreux ouvrages traitant spécifiquement des effets indésirables médicamenteux ont été écrits : on peut citer par exemple le « Side effects of drugs » par Dukes.

De plus, dans tous les ouvrages concernant les médicaments (Martindale : The complete drug reference) figure la description des éventuels effets indésirables, des interactions, des précautions d'emploi, des contre-indications.

3. Les différents types d'effets indésirables

Compte tenu du nombre et de la variété des effets indésirables médicamenteux, il est relativement difficile de réaliser une classification homogène.

Classiquement, on peut les répartir en deux groupes : le groupe des **effets indésirables attendus**, celui des **effets indésirables inattendus** auxquels on peut ajouter un troisième groupe celui des **effets indésirables découlant de mésusage** :

a. Les effets indésirables attendus (22) (23)

Ces effets découlent directement des propriétés pharmacologiques du médicament en cause.

Lorsque l'on connaît la pharmacologie de la molécule, ces effets sont donc prévisibles.

Parmi eux, on peut distinguer deux catégories :

➤ *Accidents liés à l'effet thérapeutique recherché*

Il s'agit par exemple d'une hémorragie survenant chez un patient sous anticoagulant.

➤ *Accidents non liés à l'effet thérapeutique recherché mais inséparables du mécanisme d'action du médicament*

Il s'agit par exemple des propriétés cholinergiques des imipraminiques potentiellement responsable de constipation ou de rétention urinaire.

b. Les effets indésirables inattendus (22) (23)

Il ne sont pas, a priori, la conséquence d'un effet pharmacologique répertorié de la molécule. Leur survenue est donc **imprévisible**, n'intéressant qu'un petit nombre de malades traités, et à n'importe quel stade du traitement.

De plus, ils se définissent comme des effets non mentionnés dans son type, sa fréquence ou sa gravité dans le Résumé des Caractéristiques du Produit.

Il est évidemment très important d'essayer de comprendre pourquoi certains sujets répondent de manière tout à fait anormale à un traitement bien supporté par des milliers d'autres.

La mise en évidence d'un mécanisme (particularité métabolique) et donc de population à risque peut permettre d'améliorer considérablement la sécurité d'emploi du médicament.

Plusieurs mécanismes existent :

➤ *Les accidents allergiques*

Ils traduisent un **phénomène immunitaire provoqué par l'intervention du médicament dans l'organisme** : une sensibilisation immunologique antérieure déclenchant une réaction d'expression variable (anaphylaxie, cytotoxicité...) lors d'une nouvelle administration du médicament.

Toutes les voies d'administration et tous les médicaments peuvent provoquer à des degrés divers des réactions allergiques.

On peut citer par exemple un certain nombre de médicaments connus pour avoir un risque élevé : sulfamides, pénicillines, aspirine...

➤ *Les accidents par idiosyncrasie*

Ils désignent **une susceptibilité particulière d'un sujet donné vis-à-vis d'un médicament**. Elle découle d'une particularité acquise (induction ou inhibition enzymatique hépatique) ou constitutionnelle (déficit érythrocytaire, anomalies de certaines hydroxylases).

On peut citer par exemple l'anémie hémolytique provoquée par certains médicaments chez des patients ayant un déficit en G6PDH.

➤ *Manifestations d'expression différée*

Il peut s'agir d'une **toxicité cumulative** ou d'une **accumulation insidieuse** (néphrotoxicité de la ciclosporine) ou bien de **réactions** (mutagenèse, oncogenèse) **survenant ou s'exprimant parfois très longtemps après l'exposition au médicament.**

On peut citer par exemple : la survenue d'adénocarcinomes vaginaux chez les fillettes exposées in utero au Distilbène®.

c. Les effets indésirables découlant de mésusage (22)

On entend par **mésusage** l'utilisation d'un médicament non conforme aux recommandations du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), à l'exclusion de l'usage abusif. Attention, certains usages consensuels ne sont pas dans le RCP (exemple : amoxicilline 3 g / jour).

Le mésusage s'oppose donc à un bon usage et peut concerner, contrairement à l'abus, tout aussi bien le prescripteur que l'utilisateur.

On y inclut :

- **une mauvaise indication**

exemple : état confusionnel lié à la prise d'Haldol ® chez le sujet âgé

- **un non-respect des contre-indications** (correspondant au non respect des bonnes pratiques de prescriptions incluant les contre-indications ; les précautions d'emploi ; les associations contre-indiquées, déconseillées, à prendre en compte ou à manipuler avec précaution)

exemple : AINS responsable d'une hypoglycémie chez un diabétique traité par sulfamides

- une posologie inadéquate

exemple : IEC associé chez un insuffisant cardiaque à un diurétique : insuffisance rénale

- une mauvaise observance

exemple : reprise d'antihypertenseur (boite restante à la maison) alors que le médicament avait été arrêté au cours de l'hospitalisation pour cause d'hypotension orthostatique.

Cette classification est critiquable sur le plan pharmacologique : beaucoup d'effets indésirables considérés, au début, comme inattendus et imprévisibles ont vu leur mécanisme de survenue parfaitement explicité par la suite et même parfois rattaché à un effet pharmacologique.

II. LA PHARMACOVIGILANCE

1. L'organisation générale de la pharmacovigilance

a. Historique

➤ *Dans le monde*

La première tentative d'une surveillance systématique des effets indésirables des médicaments commercialisés est due à l'**Organisation Mondiale de la Santé** (OMS) en 1962, un an après le drame du Thalidomine®.

Dès 1963, un projet pilote aboutit à la création de 12 centres nationaux de pharmacovigilance coordonnés, de 1968 à 1970, par un centre mondial expérimental aux Etats-Unis, à Alexandria.

Ce centre deviendra, dès 1971, une structure officielle de l'OMS (**WHO Drug Monitoring Center**) implanté à Genève jusqu'en 1978.

Il sera alors transféré à Uppsala en Suède pour devenir le **WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring**.

Ce centre a pour mission de rassembler les notifications et les informations en provenance des pays collaborateurs, d'en assurer un traitement informatique et statistique, de servir de relais d'information en ce domaine et de coordonner une recherche méthodologique.

➤ *En France*

La France n'a rejoint le programme OMS qu'au début des années 80.

Pourtant, dès 1973, un double système, quelque peu concurrent, voyait le jour, il s'agit :

- de la création le 19 décembre 1973 du **Centre National de Pharmacovigilance** par le Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique (SNIP), les conseils nationaux de l'Ordre des Médecins et de l'Ordre des Pharmaciens et le Centre de lutte contre les intoxications.

Il a pour but de rassembler les informations recueillies par ses structures fondatrices.

- d'autre part, il s'agit de **centres hospitaliers pilotes de pharmacovigilance**, structures régionales implantées dans six centres hospitaliers universitaires.

L'activité de ces structures régies par une association Loi 1901 a une reconnaissance officielle avec la création le 2 décembre 1976 d'une **Commission Technique de Pharmacovigilance**.

C'est le Décret n° 82-682 du 30 juillet 1982 qui constitue cependant l'acte de naissance officiel de la **Pharmacovigilance Française**.

b. Actuellement

➤ *En France*

Le système repose aujourd'hui sur **31 centres régionaux de pharmacovigilance** (CRPV) repartis dans les Centres Hospitaliers Universitaires implantés dans les services de Pharmacologie et de Toxicologie dont un au CHU de Nantes.

En 1993, le personnel de l'ensemble des centres était au nombre de 128.

Ils sont coordonnés par **l'Agence du Médicament** et forment également une association Loi 1901 : l'Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.

Les responsables des centres régionaux se réunissent tous les mois à l'Agence du Médicament pour une confrontation des données nationales et internationales recueillies et pour la réalisation d'enquêtes en rapport avec des effets indésirables inquiétants. Ces réunions constituent le **Comité Technique de Pharmacovigilance**. Celui-ci transmet ses informations à la **Commission Nationale de Pharmacovigilance** (siégeant à l'**AFSSAPS** (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) ; il est composé de médecins cliniciens référents, généralistes... de pharmaciens, d'un représentant de l'industrie pharmaceutique et d'un représentant des consommateurs). Cette commission se réunit six fois par an.

Elle donne son avis au directeur général de l'Agence du Médicament et au Ministre sur les enquêtes qu'elle juge utiles et sur les mesures à prendre pour faire cesser les accidents liés à l'emploi de médicaments. Elle peut aussi juger de l'opportunité de la réalisation d'études épidémiologiques.

Depuis 1999, l'AFSSAPS a mis en place un **Comité de la Iatrogénie Médicamenteuse** dont les objectifs sont d'évaluer les risques des médicaments pour proposer des mesures préventives ; ceci en évaluant la situation en France avant toute action par le biais des CRPV ainsi qu'en révisant l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) si nécessaire. (2)

➤ *Dans la Communauté Européenne*

Jusqu'à fin 1994, il n'existait qu'un système d'échanges entre les différents états membres.

Le premier janvier 1995 est créé l'Agence Européenne du Médicament située à Londres.

Elle a pour obligation de mettre en place un réseau pour la transmission rapide et le traitement de l'information sur les effets indésirables d'un médicament et d'autres données de pharmacovigilance.

Elle collabore avec l'OMS sur la pharmacovigilance internationale et l'informe sur toute mesure prise dans la communauté. Elle transmet ces informations à la Commission Européenne.

➤ *Dans le Monde*

Le World Health Collaborating Center of International Drug Monitoring siège à Uppsala en Suède depuis 1978.

Il regroupe les données de pharmacovigilance de tous les grands états industrialisés du monde occidental et du Japon.

Il est une « base de données » et permet de mettre au point des méthodes plus efficaces d'utilisation des informations relatives aux effets indésirables médicamenteux.

2. Méthode de surveillance ; Moyens d'action

La principale est **la surveillance par notification spontanée**. (2)
(12)

On désigne par **notification spontanée** toute méthode de recueil prospective et passive des cas d'effets indésirables survenant à l'échelon d'un territoire déterminé.

Ainsi les centres régionaux de pharmacovigilance ont pour but de recueillir les déclarations des médecins, chirurgiens dentistes, sages-femmes et pharmaciens avec le maximum d'informations possible.

Ces professions médicales ont pour obligation légale (article R.5144-19 du Code de la Santé Publique) de déclarer un **effet indésirable grave ou inattendu** susceptible d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article précédemment cité, qu'il soit ou non prescrit ou délivré.(2) (12)

Un **effet indésirable grave** se définit comme étant un effet létal ou susceptible de mettre la vie en danger, en entraînant une invalidité ou une incapacité ou entraînant ou prolongeant une hospitalisation. (2)

Le professionnel de santé qui fait une déclaration à la Pharmacovigilance doit remplir la **feuille CERFA n°10011*01** intitulé « Déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou un produit mentionné à l'article R.5144-1 » (cf. annexe) en donnant l'état civil du malade (trois premières lettres du nom), ses antécédents et l'histoire de la maladie ayant motivé la prescription médicamenteuse. Pour tous les médicaments, la posologie et la voie d'administration doivent être précisées, ainsi que la chronologie c'est-à-dire la date d'administration du médicament, la date de son éventuel arrêt, et la date de ré-administration s'il l'a été, ainsi que les conséquences cliniques de celle-ci. Les examens paracliniques réalisés doivent également être décrits ce qui permettra de déterminer la responsabilité du

médicament ou de rechercher une autre cause possible à l'effet décrit. De plus, l'évolution et les conséquences de l'effet indésirable doivent être décrits. (2)

Cette méthode de notification spontanée reste la plus efficace en terme d'alerte compte tenu de son faible coût de mise en œuvre, pour détecter de possibles effets indésirables dès lorsqu'un médicament est mis sur le marché. Mais son rendement est extrêmement variable du fait de la motivation des observateurs potentiels et d'autres biais : on aboutit donc toujours à une sous-estimation du nombre d'effets indésirables.

La surveillance efficace par notification spontanée demande donc :

- Une sensibilisation des observateurs potentiels (en général les médecins) sur la nécessité de notifier au plus vite un effet indésirable nouveau ;
- Une connexion, la plus étroite possible, entre les structures de collecte et le réseau des observateurs ;
- Un mode de centralisation rapide et efficace avec un traitement opérationnel des données et procédures de validation.

La méthode de notification spontanée est dans certains cas complétée par des études épidémiologiques de type cohorte, cas-témoins, registres et croisement de fichiers, par exemple. (12)

Les **moyens d'action** de la Pharmacovigilance sont multiples :

- Mise à jour de l'information des médecins et pharmaciens par révision éventuelle de la monographie du dictionnaire Vidal ;
- Modification des conditions d'utilisation, par exemple restriction de l'utilisation d'un médicament donné à une pathologie, ou contre-indication avant un âge donné ;
- Restriction à la mise sur le marché par exemple retrait d'un dosage d'un médicament susceptible d'être dangereux ;
- Suspension de l'AMM en attendant le résultat d'une enquête vis-à-vis d'un effet indésirable découvert potentiellement dangereux ;
- Suppression de l'AMM lorsque la découverte d'un effet indésirable est réellement validée et lorsque le bénéfice est inférieur au risque attendu.

Mais la difficulté est grande de mettre en parallèle le risque pour certains patients et le bénéfice de toute une population.

3. La méthode d'imputabilité

La méthode utilisée par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) pour imputer aux médicaments des effets indésirables est celle de Dangoumau, Evreux et Jouglard, réactualisée en 1985 par Bégaud, Evreux, Jouglard et Lagier. (8) (14)

Elle permet d'établir le degré de responsabilité d'un médicament dans la survenue d'un symptôme constaté.

Elle envisage séparément l'importance intrinsèque concernant exclusivement la possibilité de relation de cause à effet de chaque médicament face à un évènement clinique et / ou paraclinique déterminé et l'imputabilité extrinsèque, seulement basée sur les connaissances bibliographiques.

a. L'imputabilité intrinsèque : I

Elle doit être établie de manière indépendante pour chaque médicament pris par le patient avant la survenue de l'évènement et n'est pas influencée par le degré d'imputabilité des médicaments associés.

Elle repose sur sept critères repartis en deux groupes : critères chronologiques et sémiologiques.

➤ *Les critères chronologiques : C*

Ils concernent l'administration, l'arrêt et la réadministration éventuelle du médicament.

Ils sont au nombre de trois :

- Administration du médicament

Le délai entre l'administration du médicament et la survenue de l'effet indésirable est noté très suggestif, compatible ou incompatible.

- Arrêt du médicament

L'évolution de l'effet indésirable après arrêt du médicament peut être notée suggestive (régression de l'évènement coïncidant bien avec cet arrêt), non concluante (régression paraissant au contraire plutôt spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles, ou évolution inconnue, ou recueil insuffisant, ou lésion de type irréversible, ou médicament non arrêté), et non suggestive (absence de régression d'un évènement de type réversible ou régression complète malgré la poursuite du médicament).

- La réadministration du médicament

La séquence des évènements après réadministration ou reprise (généralement fortuite) du médicament permet de coter la réadministration selon trois possibilités :

- ▶ R (+) : positive : l'évènement récidive lorsque le médicament est réadministré

- ▶ R (-) : négative : l'évènement ne récidive pas lorsque le médicament est réadministré

- ▶ R (0) : non faite ou absence de réadministration évaluable.

Grâce à une première table de décision (cf. tableau 1 page 31), la combinaison des trois critères « chronologiques » permet d'obtenir une imputabilité chronologique intrinsèque (C).

On la classe en

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

➤ *les critères sémiologiques : S*

Ils concernent la sémiologie proprement dite, les facteurs favorisant éventuels, une autre explication médicamenteuse possible et les examens complémentaires spécifiques.

- Sémiologie proprement dite :

La sémiologie clinique ou paraclinique est évocatrice du rôle du médicament ou on peut envisager d'autres éventualités sémiologiques.

- Facteurs favorisants :

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

- Existence d'une autre explication non médicamenteuse :

Une autre explication non médicamenteuse à l'apparition de l'évènement peut être soit absente (après un bilan approprié) soit possible (si elle n'a pas été recherchée ou si elle est présente).

- Existence d'un examen spécifique fiable :

En fonction de l'existence et du résultat d'un examen complémentaire spécifique fiable en faveur du rôle du médicament dans la survenue de cet évènement, on distingue :

- L (0) : pas d'examen réalisé
- L (+) : positif : examen réalisé, plutôt non en faveur du rôle du médicament
- L (-) : négatif : examen réalisé, plutôt en faveur du rôle du médicament.

En pratique, cet item est rarement pris en compte car il est peu spécifique et sensible ; il le sera uniquement si un dosage du médicament a été effectué.

Grâce à une seconde table de décision (cf. tableau 2 page 32), la combinaison des quatre critères sémiologiques permet d'obtenir une imputabilité sémiologique intrinsèque (S).

On obtient ainsi :

- **S1** sémiologie vraisemblable
- **S2** sémiologie plausible
- **S3** sémiologie douteuse.

Une table de décision finale croisant les scores S et C (cf. tableau 3 page 33) permet d'obtenir l'imputabilité intrinsèque globale I.

Cette démarche doit être effectuée pour tous les médicaments pris par le malade avant le début de l'évènement analysé. Ceci explique que dans certaines circonstances, l'imputabilité intrinsèque est classé en :

- **I4** : imputabilité intrinsèque très vraisemblable
- **I3** : imputabilité intrinsèque vraisemblable
- **I2** : imputabilité intrinsèque plausible
- **I1** : imputabilité intrinsèque douteuse
- **I0** : imputabilité intrinsèque paraissant exclue.

b. L'imputabilité extrinsèque : B

Elle correspond à une cotation des données bibliographiques concernant l'évènement en tant qu'effet éventuel d'un médicament. Cette cotation en quatre degrés est utile pour qualifier le degré de nouveauté de l'effet inattendu ou toxique médicamenteux au moment de sa constatation.

Les ouvrages utilisés pour les recherches sont :

- Le dictionnaire des spécialités pharmaceutiques françaises (VIDAL)
- Martindale: The Extra Pharmacopoeia (Reynolds J.E.F., Pharmaceutical Press Ed.)
- Meyler's Side Effects of Drug (Duke M.N.G., Elsevier Ed.).

On classe l'imputabilité extrinsèque en :

→ **B3** : effet notoire du médicament, publié dans la dernière édition d'au moins un des livres ci-dessus ;

→ **B2** : effet non notoire du médicament, publié seulement une ou deux fois, ou avec une sémiologie relativement différente ou avec un médicament voisin ou un effet expérimental ;

→ **B1** : effet non décrit conformément aux définitions de B3 ou B2 dans les ouvrages nommément désignés ci-dessus ;

→ **B0** : effet paraissant tout à fait nouveau après une recherche bibliographique exhaustive.

Cette méthode d'imputabilité française ne sera pas mise à profit dans l'étude qui va suivre par le fait que :

- l'imputabilité du médicament ne faisait pas parti d'un des objectifs de l'étude ;
- qu'aucun effet indésirable médicamenteux n'a été déclaré auprès du Centre Régional de Pharmacovigilance de Nantes ;
- et que cette méthode n'est pas toujours exacte, elle est soumise à une part de subjectivité de l'utilisateur lors de la cotation de l'imputabilité intrinsèque. De plus, l'imputabilité bibliographique impose une recherche lourde ; fouillée pour les effets indésirables rares.

Tableau 1 : Table de décision combinant les critères chronologiques C

Chaque médicament pris doit être imputé successivement et de manière indépendante

ADMINISTRATION DU MEDICAMENT	APPARITION DE L'ÉVENEMENT						Délai incompatible
	Délai très suggestif			Délai compatible			
Arrêt du médicament	Réadministration du médicament						
	R (+)	R (0)	R (-)	R (+)	R (0)	R (-)	
Evolution suggestive : régression de l'évènement coïncidant bien avec cet arrêt	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
Evolution non concluante : régression paraissant au contraire plutôt spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles, ou évolution inconnue, ou recul insuffisant ou lésions de type irréversible ou médicament non arrêté	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
Evolution non suggestive : absence de régression d'un évènement de type réversible ou régression complète malgré la poursuite du médicament	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

Légende :

C1 : chronologie vraisemblable

C2 : chronologie plausible

C1 : chronologie douteuse

C0 : paraissant exclure le rôle du médicament

Tableau 2 : Table de décision combinant les critères sémiologiques S

Chaque médicament pris par le malade doit être imputé successivement et de manière indépendante.

SEMILOGIE CLINIQUE OU PARACLINIQUE						
AUTRE EXPLICATION NON MEDICAMENTEUSE	Evocatrice du rôle de ce médicament (et/ou facteur très favorisant bien validé)			Autres éventualités sémiologiques		
Autre explication non médicamenteuse	EXAMEN COMPLEMENTAIRE SPECIFIQUE FIABLE (L)					
	L (+)	L (0)	L (-)	L (+)	L (0)	L (-)
Absente (après un bilan approprié)	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Possible (non recherchée ou absente)	S3	S2	S1	S3	S1	S1

Légende :

S3 : sémiologie vraisemblable

S2 : sémiologie plausible

S1 : sémiologie douteuse

Tableau 3 : Table de l'imputabilité intrinsèque I

Cette imputabilité est établie par croisement des scores chronologiques et sémiologiques.

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

Légende :

I4 : Imputabilité intrinsèque très vraisemblable

I3 : Imputabilité intrinsèque vraisemblable

I2 : Imputabilité intrinsèque plausible

I1 : Imputabilité intrinsèque douteuse

I0 : Imputabilité intrinsèque paraissant exclue.

DEUXIEME

PARTIE :

DESCRIPTION

DE

L'ETUDE

ET

RESULTATS

L'objectif de cette étude est **triple** :

- Evaluer l'incidence de la pathologie iatrogène au sein d'un service de Médecine Polyvalente - Urgences (MPU)
- Identifier la nature des accidents le plus fréquemment rapportés
- Identifier les médicaments le plus fréquemment responsables.

I. MATERIEL ET METHODE

1. Lieu

L'étude se déroule au sein du service de MPU (septième étage sud) du CHU de Nantes.

2. Modalités de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective menée sur 4 mois ; du 01 Octobre 2002 au 31 Janvier 2003.

Elle n'a porté que sur les patients hospitalisés en MPU. Le recrutement des patients se fait le plus souvent (97 % des cas) au service accueil urgences mais aussi par le biais d'entrée directe en relation avec les médecins traitants.

Les données ont été recueillies grâce à la participation active des médecins, des externes en médecine et de l'externe en pharmacie du service.

3. Le questionnaire (cf. annexe)

Un questionnaire est rempli pour chaque patient présentant une pathologie iatrogène médicamenteuse ou suspectée comme telle.

Une première partie est consacrée au patient, il y sera mentionné :

- Son nom
- Son prénom
- Son sexe
- Son âge
- Ses antécédents médicaux et/ou chirurgicaux les plus importants

Une seconde partie est consacrée à l'effet indésirable avec la nature du motif d'hospitalisation, la nature de l'évènement iatrogène suspecté, le rapport existant ou non entre le motif de l'hospitalisation et l'évènement iatrogène et sa possible découverte au cours de l'hospitalisation.

Une troisième partie est consacrée à l'évolution de l'état du patient vis-à-vis de l'effet indésirable : guérison avec ou sans séquelle, décès (en rapport ou non avec l'évènement iatrogène), en cours de guérison ; ainsi que la prise éventuelle d'un traitement symptomatique correcteur et le possible arrêt du médicament imputé.

Une quatrième partie où l'on s'intéressera au(x) médicament(s) pris par le patient pouvant être à l'origine de la pathologie iatrogène, en donnant pour chacun : son nom commercial, sa classe pharmacologique ainsi que la visée thérapeutique pour laquelle il a été prescrit (cardiologique, neurologique, antalgique/anti-inflammatoire, endocrinologique, anti-infectieuse) ; de plus, il est mentionné si le médicament potentiellement causal était soit sur prescription médicale pour un traitement au long cours ou pour un traitement ponctuel, soit le fruit de l'automédication.

Une cinquième partie est consacrée au mécanisme de survenue de l'évènement iatrogène : effets indésirables attendus, inattendus ou le fait de mésusage (non indication, contre-indication, surdosage, mauvaise observance du traitement,...).

De plus, on a pris en compte les éventuelles recommandations ou prescriptions particulières faites à l'intention du médecin traitant ou de tout autre personnel médical lors de la sortie du patient.

Pour terminer il est mentionné le nom et le numéro de téléphone du médecin traitant ; celui-ci fut rappelé dans le courant du mois de juillet 2003 pour un suivi du patient.

Le traitement des informations est réalisé sous logiciel Excel.

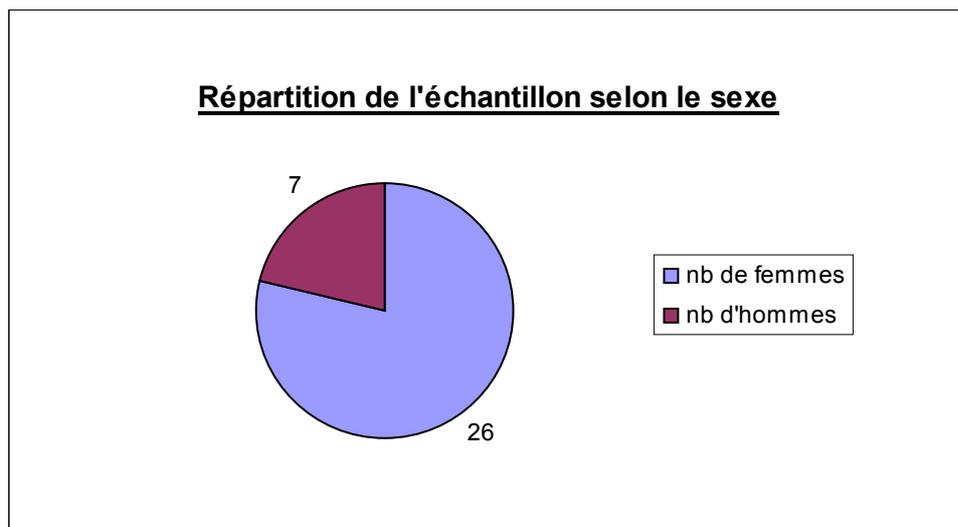
II. RESULTATS

1. La population étudiée

Durant les quatre mois affectés à notre étude, ont été hospitalisés en MPU **438 patients**. Parmi ceux-ci, nous avons retrouvé **33 sujets** présentant un effet indésirable médicamenteux, soit une **incidence de 7,5 %**.

a. Répartition des patients selon le sexe :

On dénombre **33 patients** répartis en **7 hommes** et **26 femmes**.



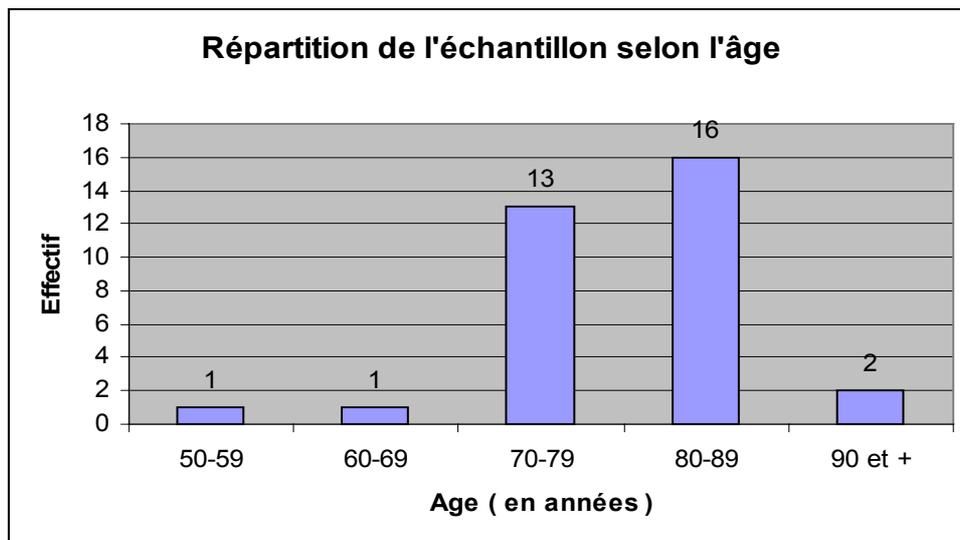
b. Répartition selon l'âge :

93 % des patients ont plus de **70 ans**.

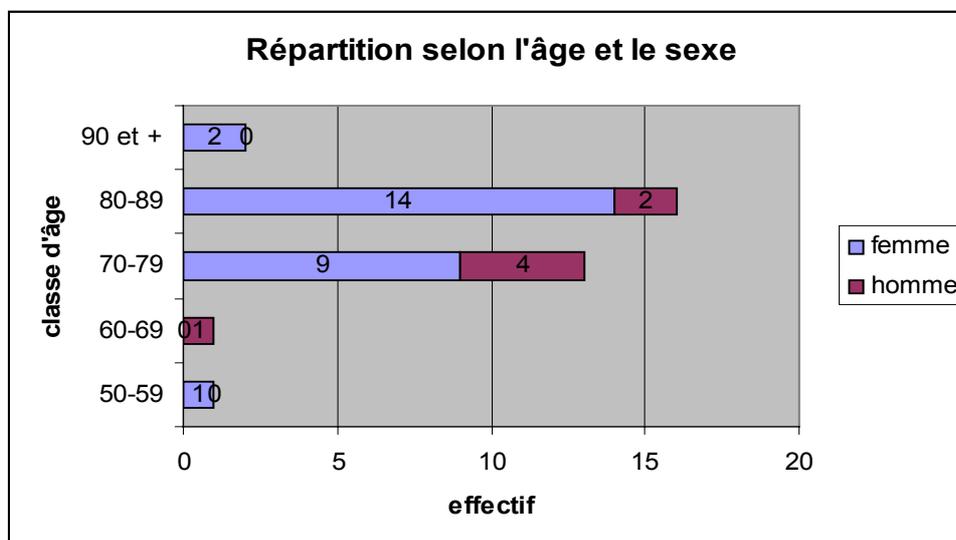
L'âge moyen de l'échantillon est de **79 ans**. Le patient le plus jeune a 52 ans, le plus âgé 96 ans.

La moyenne d'âge des femmes est de **81,1 ans**.

La moyenne d'âge des hommes est de **74,6 ans**.



c. Répartition selon l'âge et le sexe :



Il existe presque toujours une **prédominance féminine** sauf pour la classe d'âge 60-69 ans mais notre effectif est limité.

Au-delà de 70 ans, le nombre de femmes devient plus élevé.

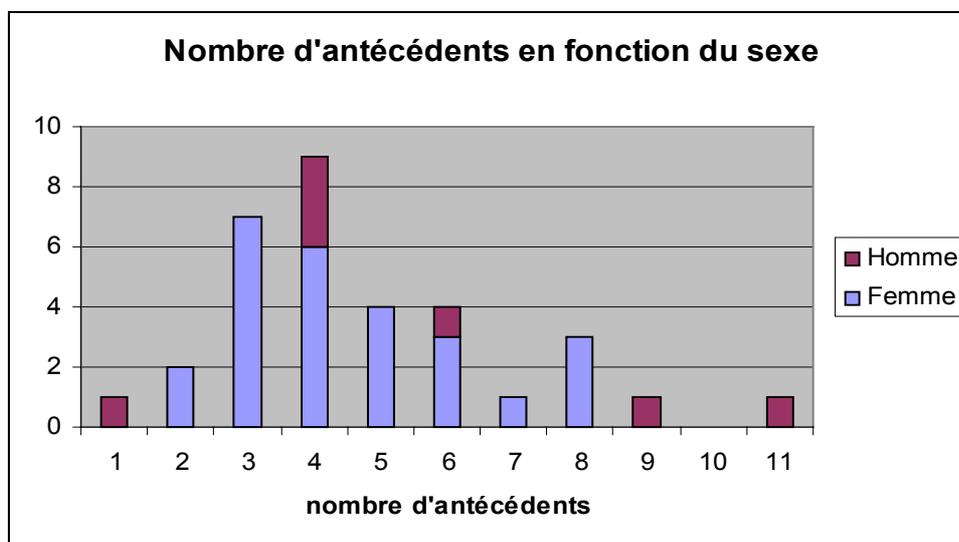
2. Répartition du nombre d'antécédents et de leur nature

a. nombre d'antécédents par patient :

Nombre d'antécédents	Fréquence	Pourcentage
0	0	0
1	1	3
2	2	6,1
3	7	21,2
4	9	27,3
5	4	12,1
6	4	12,1
7	1	3
8	3	9,1
9	1	3
10	0	0
11	1	3
Total	33	100

La majorité de nos patients a de **3 à 4 antécédents notables**.

b. Répartition des antécédents en fonction du sexe :



Le nombre d'antécédents n'est pas équitablement réparti entre les hommes et les femmes mais notre effectif est limité avec 1 homme pour 3,7 femmes.

c. Nature des antécédents :

TYPES D'ANTECEDENTS	
Cardiovasculaires	44
Neuropsychiatriques	13
Pneumologiques	11
Endocriniens	7
Digestifs	10
Rhumatologiques	13
Allergiques	3
Cutanés	4
Chirurgicaux	22
Biologiques	7
Tumorales	4
Génito-urinaires	5
Sanguins/Circulatoires	14
TOTAL	157

En considérant les antécédents des 33 patients soit un total de 157 antécédents, on constate que les **antécédents cardiovasculaires** viennent en tête : 44 de ce type soit **28 %** ; on remarque aussi l'importance relative des antécédents chirurgicaux.

Tous les patients présentent au moins un antécédent.

3. Analyse des effets indésirables

a. Nature des effets indésirables :

Les différents effets indésirables répertoriés au cours de l'étude se répartissent de la façon suivante :

Effets indésirables décrits	Nombre
Hypotension	1
Hyponatrémie	5
Hypokaliémie	6
Hyperkaliémie	1
Hépatite	2
Surdité	1
colite pseudo membranaire	1
Insuffisance rénale	3
Confusion +/- fièvre	3
Coma toxique	1
Surdosage AVK	7
Sous dosage AVK	1
Epistaxis	1

Le surdosage en AVK (Antivitamines K) est retrouvé dans 7 cas sur 33, soit **21%** ;

L'hypokaliémie est présente dans 6 cas, soit **18 %**.

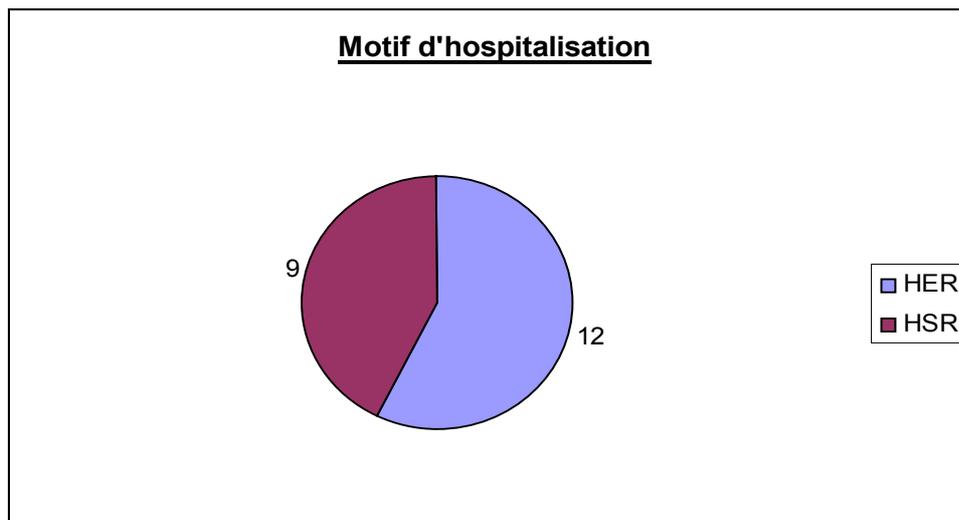
L'hyponatrémie est décrite dans 5 cas, soit **15 %**.

Les différents troubles biologiques (perturbations de l'INR, troubles de la kaliémie, les hyponatr mies et les troubles de la fonction rénale/hépatique) représentent à eux seuls 25 cas, soit près de **76 %** des effets indésirables décrits.

b. Motif d'hospitalisation :

Le motif d'hospitalisation des patients de l'étude est soit en rapport avec l'effet indésirable soit sans rapport avec ce dernier.

Il se répartit de la façon suivante :



Légende : HER hospitalisation en rapport avec l'évènement iatrogène

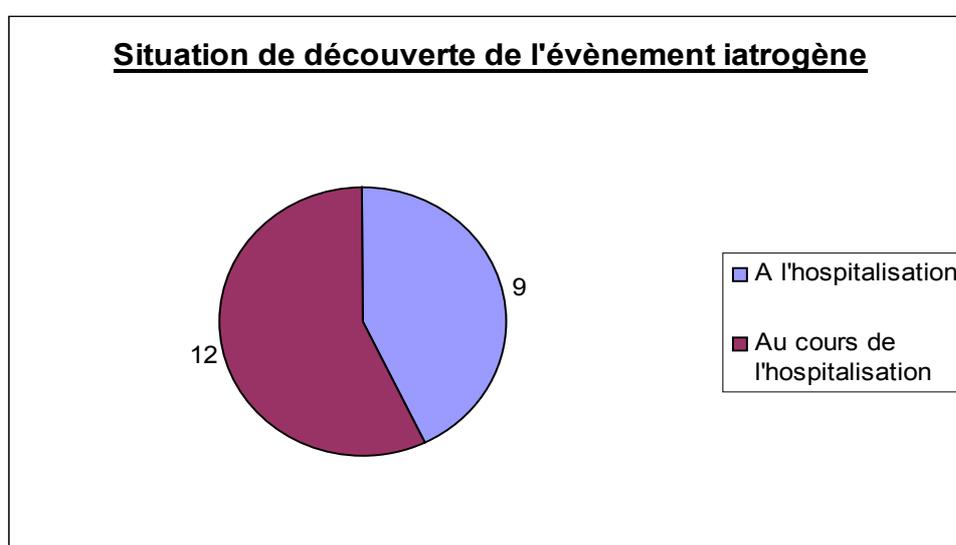
HSR hospitalisation sans rapport avec l'évènement iatrogène

On constate que 12 patients sur 33 soit **36 %** de l'échantillon sont hospitalisés pour cause de iatrogénie.

c. Situation de découverte de l'effet indésirable :

Outre la iatrogénie induisant une hospitalisation, l'évènement iatrogène peut être découvert au moment de l'hospitalisation ainsi qu'au cours de celle-ci.

La répartition se fait comme suit :



Soit **27 %** des patients présentent un évènement iatrogène au moment de leur hospitalisation et **36 %** au cours de l'hospitalisation dans le service.

On constate donc que la **iatrogénie extra-hospitalière** est ici de **64 %** et la **iatrogénie intra-hospitalière** de **36%**

4. Les médicaments impliqués

➤ *Vue générale selon la classe médicamenteuse*

Nous avons résumé dans le tableau suivant la répartition des médicaments responsables de iatrogénie en fonction de leur classe médicamenteuse.

CLASSE MEDICAMENTEUSE	
Cardiovasculaire	23
Neuropsychiatrique	7
Antalgique / Anti-inflammatoire	5
Endocrinologique	0
Anti-infectieuse	6
TOTAL	41

Les médicaments à visée cardiovasculaire (**56 %**) sont le plus souvent responsables d'effets indésirables, viennent ensuite les médicaments à visée neuropsychiatrique (**17 %**) suivis de près par les traitements anti-infectieux (**15 %**); pour finir, on a les médicaments à visée antalgique/anti-inflammatoire (**12 %**).

Il faut noter la non responsabilité dans notre étude de médicaments à visée endocrinologique.

➤ *Détail pour chaque médicament des effets indésirables rencontrés*

L'ensemble des résultats figure dans les tableaux suivants :

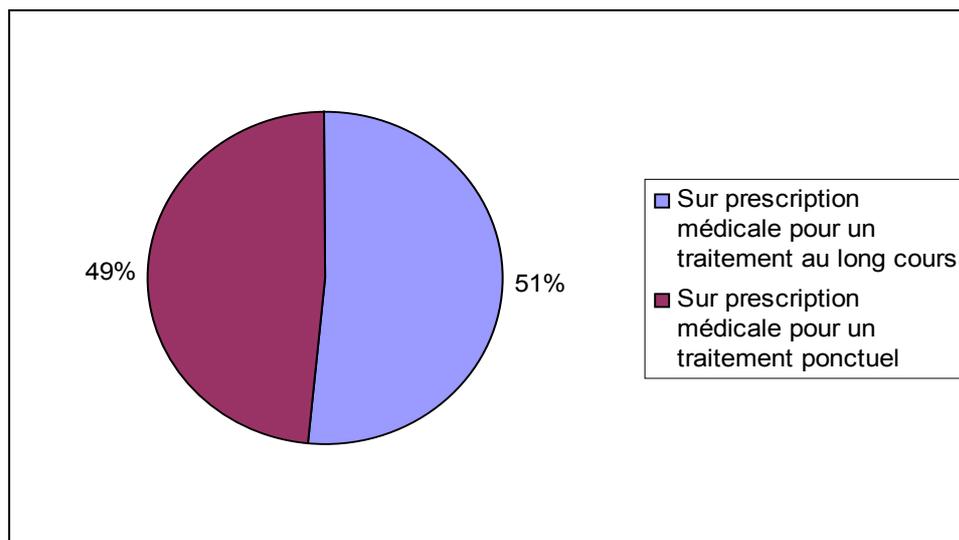
MEDICAMENTS		NOMBRE D'EFFETS INDESIRABLES PAR MEDICAMENT	TYPE D'EFFETS INDESIRABLES	TOTAL
CARDIOVASCULAIRES				
Anticoagulants :		8		
AVK		7		
	Previscan	6	INR excessif	5
	Mini-sintrom	1	INR trop bas	1
Héparine		1		
	Calciparine	1	épistaxis	1
IEC :		2		
	Triatec	2	Hyperkaliémie	1
			Insuffisance rénale	1
IEC + Diurétiques :		1		
	Captea	1	Hypokaliémie	1
Diurétiques :		10		
	Lasilix	8	Hypokaliémie	5
			Hyponatrémie	2
			Insuffisance rénale	1
	Esidrex	1	Hypokaliémie	1
	Tensionorme	1	Hypotension	1
Inhibiteurs calciques :		1		
	Amlor	1	Insuffisance rénale	1
Oxazolines :		1		
	Hyperium	1	Insuffisance rénale	1
TOTAL		23		23

MEDICAMENTS		NOMBRE D'EFFETS INDESIRABLES PAR MEDICAMENT	TYPE D'EFFETS INDESIRABLES	TOTAL
NEUROPSYCHIATRIQUES				
Antidépresseurs :		3		
	Prozac	1	Hyponatrémie	1
	Seropram	2	Hyponatrémie	2
Benzodiazépines :		3		
	Lexomil	2	Confusion	1
			Coma toxique	1
	Myolastan	1	Confusion	1
Neuroleptiques :		1		
	Risperdal	1	Fièvre	1
TOTAL		7		7
ANTALGIQUES				
AINS :		2		
	Feldène	1	Confusion	1
	Indocid	1	Insuffisance rénale	1
Coxibs:		2		
	Célébrex	2	Insuffisance rénale	1
			Confusion	1
Opioides à action centrale :		1		
	Topalgic	1	Confusion	1
TOTAL		5		5
ANTI-INFECTIEUX				
Fluoroquinolones :		1		
	Oflozet	1	Insuffisance rénale	1
Céphalosporines :		1		
	Rocéphine	1	Insuffisance rénale	1
Pénicilline A + Ac.clavulanique :		2		
	Augmentin	2	Colite pseudomembraneuse	1
			Hépatite cytolytique	1
Fucidanines :		1		
	Fucidine	1	Hépatite cholestatique	1
Aminosides :		1		
	Gentamicine	1	Surdité	1
TOTAL		6		6

Le Lasilix® (19,5 %) et le Préviscan® (14,6 %) sont le plus souvent impliqués.

➤ *Nature de la consommation médicamenteuse*

		EFFECTIF
Sur prescription médicale :		
	Pour un traitement au long cours	17
	Pour un traitement ponctuel	16
Automédication		0
TOTAL		33

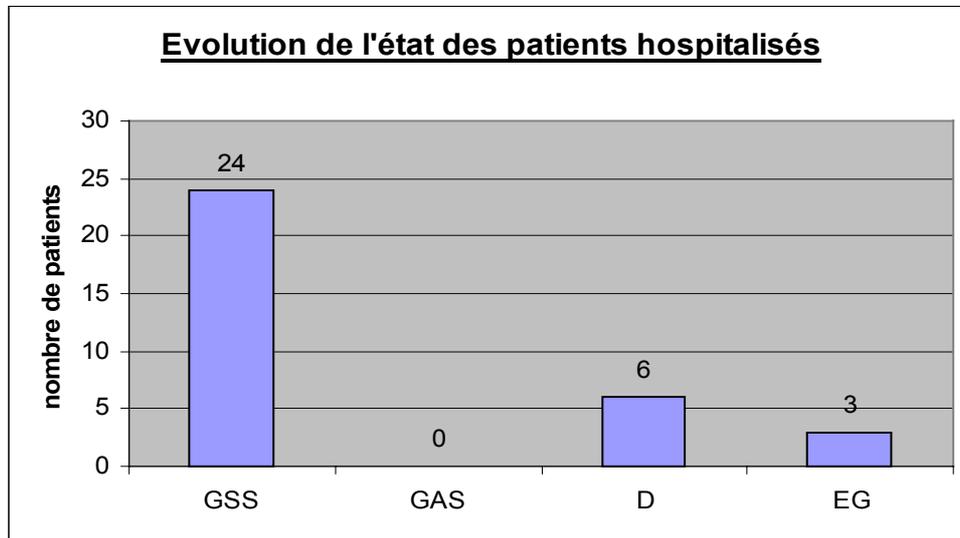


Tous nos patients respectent la prescription médicale. Dans notre étude, nous n'avons aucun effet indésirable dû à une automédication.

On constate que, pour **16** patients, l'évènement iatrogène est apparu lors de l'instauration d'un nouveau traitement.

5. Evolution et conséquences

a. Evolution :



Légende : GSS Guérison sans séquelle GAS Guérison avec séquelle
D Décès (en rapport ou non avec l'effet indésirable)
EG En cours de guérison

Dans **24 cas**, soit **73 %** des patients, l'évolution se fait vers une guérison sans séquelle.

Les cas pour lesquels le patient n'est pas encore rétabli sont ceux pour lesquels la guérison ne peut être obtenue qu'après une longue période (par exemple : résorption d'un volumineux hématome du bras, du flanc et du sein droit).

b. Les décédés :

On retrouve **6 cas de décès** au cours de notre étude au sein du service de MPU ou dans un autre service.

Les décédés sont âgés de 73, 74, 77, 81, 83 et 88 ans, soit une moyenne d'âge de 79 ans. L'effectif est trop petit pour déterminer un sex-ratio homme/femme. Il s'agit de sujets polypathologiques.

Un des patients décédés était une femme de 77 ans hospitalisée pour un OAP (œdème du poumon) traitée entre autre par Lasilix® et ayant présenté au cours de son hospitalisation une hypokaliémie à 3 mmol/l, un traitement correcteur a été mis en place : gluconate de potassium.

Elle est décédée d'une décompensation cardiaque globale.

A six mois, après appel de chacun des médecins traitants, on constate le décès de 5 patients.

c. Arrêt du ou des médicament(s) suspecté(s) :

Dans 22 cas sur 33, soit **67 %** des patients, le médicament a été arrêté ou suspendu.

Le médicament est suspendu pendant une période plus ou moins longue, fonction de l'évolution de l'état du patient. Le traitement sera réinitialisé par le médecin traitant si besoin.

On note que pour les autres patients, le traitement n'est pas arrêté ou suspendu due fait que le bénéfice engendré par la prise de ce médicament est plus important que le risque encouru par le patient si on lui supprime son traitement.

On constate parfois que le traitement de sortie s'accompagne de recommandations ou de prescriptions particulières à l'intention du médecin traitant ou de tout autre personnel médical.

Par exemple :

- Enlever les boîtes du médicament arrêté de l'armoire à pharmacie
- Surveiller le ionogramme, l'INR en cas d'évènements iatrogènes à type de troubles biologiques
- Faire passer une infirmière au domicile pour vérifier la prise des médicaments
- Prévoir des tests allergologiques à distance

d. Mise en place d'un traitement correcteur :

Pour 17 patients, un traitement correcteur sera mis en place au sein du service.

Il s'agit :

- soit d'adapter la posologie du médicament causal
- soit de mettre en place un traitement spécifique

Par exemple : restriction hydrique associé à un régime sans sel ou normosodé lors d'hyponatrémie

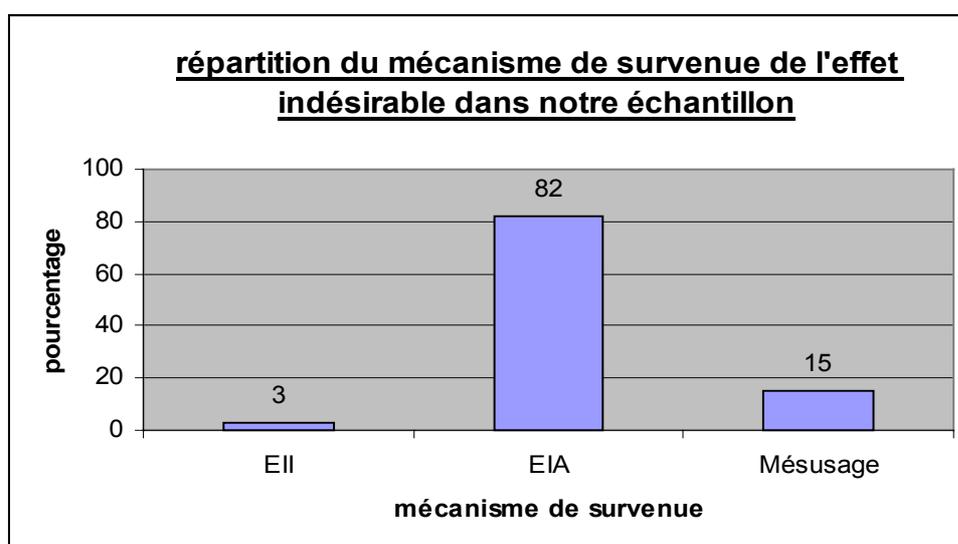
- ou bien la prescription d'un médicament correcteur proprement dit

Par exemple : utilisation du Diffu K® ou du Gluconate de potassium® lors d'hypokaliémie.

6. Mécanisme de survenue des effets indésirables

Le mécanisme de survenue d'évènements iatrogènes peut être classé en trois catégories :

- Effets indésirables inattendus (EII)
- Effets indésirables attendus (EIA)
- Mésusage



82 % des évènements iatrogènes de notre étude se définissent comme des effets indésirables attendus en relation avec les propriétés pharmacologiques de la molécule.

On constate **3 %** d'effets indésirables inattendus à type d'allergie.

On a répertorié 5 patients sur 33, soit **15 %**, présentant un effet indésirable dû à un mésusage.

Par exemple :

➤ Une patiente de 52 ans ayant été hospitalisée pour des troubles de la conscience avec à son arrivée aux Urgences une natrémie de 126 mmol/l. On explique l'hyponatrémie par le fait que la patiente présente une mauvaise observance à son traitement par Lasilix® : elle prenait deux fois plus de comprimés que ce qu'indiquait la posologie de l'ordonnance.

➤ Une patiente de 74 ans hospitalisée pour un coma toxique en relation avec un surdosage en Benzodiazépine : Lexomil®. Son mari, qui lui donne habituellement ces médicaments, avait doublé accidentellement la dose.

➤ Une patiente de 83 ans hospitalisée pour chute due à une hypotension orthostatique induite par la prise de Tensionorme®. Cette dame avait repris ce médicament chez elle alors qu'il avait été arrêté lors d'une précédente hospitalisation pour le même motif. Il restait une boîte dans l'armoire à pharmacie de la maison.

➤ Une patiente de 81 ans ayant été hospitalisée pour un OAP. Au cours de son hospitalisation, elle présente une insuffisance rénale fonctionnelle avec un taux d'urée à 36 mmol/l et créatininémie à 221 µmol/l mise sur le compte du Triatec® associé à de fortes doses de Lasilix®.

Il s'agit ici d'un non respect des contre-indications : sujet âgé et déshydraté.

➤ Une patiente de 83 ans hospitalisée pour poussées fébriles sur plaies nécrotiques du membre inférieur gauche traitée par Flagyl®. A son entrée dans le service, elle présente un surdosage en AVK (Préviscan®) avec un INR supérieur à 10.

Il s'agit d'une interaction médicamenteuse entre l'AVK et l'antibiotique.

TROISIEME

PARTIE :

DISCUSSION

ET

REVUE

DE LA

LITTERATURE

Notre étude a permis de déterminer la population de patients, l'incidence des événements iatrogènes, les types d'effets indésirables médicamenteux constatés, les médicaments impliqués, l'évolution et la cause des effets indésirables médicamenteux. Elle présente cependant des **limites**.

Limites de l'étude :

D'abord par la méthode utilisée : les événements iatrogènes ont été recueillis par l'externe en pharmacie, en collaboration avec les médecins, dans un service de MPU (réparti en deux secteurs) au sein d'un CHU durant une période de 4 mois. Les patients sont ainsi « sélectionnés » du fait de leur hospitalisation dans une structure (biais d'hospitalisation) (9) ; certains événements iatrogènes ne sont donc pas répertoriés d'où un échantillon d'étude sous-représenté.

Ensuite par la non-utilisation de la méthode d'imputabilité française. (cf. première partie)

I. LA POPULATION

1. Rôle de l'âge

L'analyse de la population étudiée fait ressortir plusieurs points :

L'âge moyen de nos patients est en effet de **79 ans** (extrêmes : 52 ans et 96 ans) et **93 %** des patients ont **plus de 70 ans** alors que la moyenne d'âge de la population française (excluant les sujets de moins de 15 ans) est de 45,8 ans (chiffre INSEE de 1996).

Ceci est à relier au constat d'**une augmentation de la iatrogénie médicamenteuse avec l'âge**, retrouvée dans notre étude conformément aux données de la littérature. (15) (18) (25) (26) (28) (29)

Le risque individuel moyen de présenter un effet indésirable médicamenteux est de 2,8 % pour les patients âgés de plus de 65 ans contre 1,58 % pour les patients non âgés. (26)

L'importance de la pathologie iatrogène chez les personnes âgées dépend de **plusieurs facteurs** :

- Il existe des *difficultés diagnostiques* : difficultés de l'interrogatoire et de l'examen clinique, polyopathologies fréquentes, évolution de certaines normes au cours de la vie. Tout ceci peut concourir à des erreurs diagnostiques qui aboutissent à des prescriptions parfois inappropriées, voire dangereuses.

- Les *particularités pharmacodynamiques et / ou pharmacocinétiques liées à l'âge* sont connues : modification du volume de distribution, du métabolisme hépatique. Du fait de cette altération de la fonction rénale, il faudra être vigilant pour les médicaments éliminés par voie rénale et ceux dont les métabolites actifs ont une excrétion rénale prédominante. Cette fonction rénale peut par ailleurs être perturbée par une pathologie concomitante : déshydratation, insuffisance cardiaque.

Le sujet âgé présente aussi une diminution de son volume d'eau et de sa masse maigre ; une augmentation de la masse grasse ainsi qu'une sensibilité augmentée à certains produits tels les Benzodiazépines. (27)

Par conséquent, **les personnes âgées constituent une population à risque de pathologies iatrogènes.**

2. Rôle du sexe

Il existe une importante **prédominance féminine (79 % des patients)** dans la population étudiée.

Cette prédominance féminine globale est retrouvée dans d'autres études réalisées (15) (20) (21) (23) (25) (28) et semble liée à l'âge moyen de la population sachant que l'espérance de vie des femmes est plus élevée que celle des hommes.

L'âge moyen des femmes dans notre étude est de **81,1 ans** et de **74,6 ans pour les hommes**.

D'après les chiffres INSEE de 1999, on retrouve 58 % de femmes chez des personnes âgées de plus de 60 ans.

Par ailleurs, d'après Grange (17), la moyenne d'âge des femmes se présentant pour un effet indésirable médicamenteux est plus élevée que pour les hommes (60,2 ans pour les femmes et 44,6 ans pour les hommes).

Les femmes constituent donc une population à risque de pathologie iatrogène.

3. Les antécédents

Nous avons constaté dans notre étude que la majorité de nos patients ont de **3 à 4 antécédents notables** ; le nombre d'effets indésirables n'étant pas corrélé de façon linéaire avec le nombre d'antécédents.

Il apparaît donc qu'un nombre élevé d'antécédents n'exposent pas plus le sujet à un effet indésirable et ne seraient donc pas de véritables facteurs de risque.

Très peu d'articles tiennent compte des antécédents des patients.

Les **antécédents cardiovasculaires sont prépondérants** dans notre étude. Ceci concorde avec les chiffres nationaux, la pathologie cardiovasculaire prédominant en France.

II. L'INCIDENCE DES EVENEMENTS IATROGENES

438 patients ont été hospitalisés en MPU en 4 mois, **33** patients ont présenté un ou plusieurs effets indésirables, ce qui représente une **incidence de 7,5 %**.

L'incidence de notre étude s'intègre dans une série de résultats assez variés :

Elle est de **1,7 %** d'après Hafner (18), qui décrit une étude rétrospective ; de **1,07 %** d'après Grange (17) en consultation de ville dans une enquête prospective ; de **2,5 %** d'après Pérault (20) décrivant une étude dans un service d'accueil ; de **6,7 %** dans l'étude JAMA (19) ; de **5 à 15 %** d'après Queneau (24).

Dans l'enquête PHARE (16), réalisée en 1994, qui observait une population de sujets examinés par leur généraliste en consultation ou en visite à domicile ; l'incidence est de **18,7 %**.

Dans l'enquête APNET (23), la prévalence des patients présentant un effet indésirable médicamenteux un jour donné est de **6,28 %**.

D'après Fradet (15) décrivant une étude rétrospective réalisée chez des patients de plus de 65 ans admis pour des effets indésirables médicamenteux, l'incidence est de **7,7 %** ; de **12,5%** d'après l'URCAM de

Poitou-Charentes (21) chez une population âgée de plus de 70 ans ; de **17%** d'après une étude dans une unité de gériatrie de Limoges (25).

La diversité des résultats obtenus s'explique par de nombreux facteurs (11) :

- Le mode prospectif ou rétrospectif des études
- La taille des échantillons et leurs particularités
- La nature de l'hôpital ou du service dans lequel ces accidents sont étudiés et leur orientation
- Les critères d'imputabilité
- La sensibilisation de l'équipe soignante
- La définition même de l'effet indésirable variant selon les études : on y inclut parfois les intoxications volontaires, l'inefficacité d'un traitement... (23)

III. LES TYPES D'EFFETS INDESIRABLES MÉDICAMENTEUX CONSTATÉS

Les **effets indésirables médicamenteux biologiques** sont les plus **fréquents (76 %)**, il s'agit surtout de *dyskaliémie* (6 cas d'hypokaliémie et 1 cas d'hyperkaliémie), de *perturbations du taux d'INR* (7 cas d'augmentation de celui-ci pour 1 cas d'abaissement), d'*hyponatrémie* (5 cas), de *perturbations de la fonction rénale* (3 cas d'augmentation des taux sanguins en urée et en créatinine) et de *la fonction hépatique* (2 cas d'augmentation des transaminases).

Les diurétiques et les AVK sont le plus souvent en cause.

Les effets indésirables médicamenteux sont regroupés en différentes classes dont l'appellation varie en fonction des auteurs ce qui peut gêner les comparaisons entre les diverses études.

Les études ne montrent pas toujours la prédominance des effets indésirables médicamenteux biologiques (11) (20) (25) (28). Néanmoins si l'on regroupe les classes métaboliques, hématologiques et rénales on se rapproche de nos résultats.

De plus, le type de service où l'étude est réalisée influence les résultats.

IV. LES MEDICAMENTS IMPLIQUES

Les effets indésirables médicamenteux sont surtout dus aux médicaments cardiovasculaires (**56 %**), suivis des neuropsychiatriques (**17 %**), puis des anti-infectieux (**15 %**) et enfin des antalgiques/anti-inflammatoires (**12 %**).

Dans de nombreuses études, on retrouve cette répartition et notamment la prédominance des médicaments cardiovasculaires. (11) (16) (20) (21) (22) (25) (27) (28)

L'importance de la responsabilité des diurétiques dans la survenue des effets indésirables médicamenteux biologiques se retrouve presque constamment. (15) (28) De plus, on constate, comme la littérature le décrit, que les AVK sont responsable de nombreux effets indésirables médicamenteux.

En fonction du type de service où l'étude s'est déroulée, les médicaments impliqués peuvent néanmoins varier : anti-infectieux dans les services de médecine interne par exemple.

Cette répartition ne peut s'analyser qu'en connaissant la fréquence de prescription des différents médicaments.

V. EVOLUTION DES EFFETS INDESIRABLES MEDICAMENTEUX

Dans une grande majorité des cas (**73 %**), **l'évolution se fait vers la guérison sans séquelle.**

Dans notre étude, **aucun décès** n'est imputé directement à la prise de médicaments. La fréquence des décès liés à un effet indésirable médicamenteux varie dans la littérature de 0,32 à 7 %. (6) (19) (28)

La responsabilité du médicament dans la survenue d'un décès peut être toute fois difficile à affirmer car la pathologie sous-jacente traitée peut être sévère et expliquer par elle-même le décès.

Une part importante de nos patients (**36 %**) se présentant pour des effets indésirables médicamenteux est hospitalisée, il existe aussi une prévalence significative (**36 %**) de iatrogénie au cours de l'hospitalisation conformément aux données de la littérature. (5) (28)

On constate dans notre étude que la grande majorité des cas (**67 %**), le médicament impliqué est arrêté. De plus, un traitement symptomatique correcteur est très souvent mis en place (**52%**). Ces deux notions sont très rarement abordées dans la littérature.

VI. CAUSES DES EFFETS INDESIRABLES MEDICAMENTEUX

Les mécanismes de survenue des effets indésirables médicamenteux sont rarement faciles à déterminer. Certains paraissant toutefois se dégager, on peut les répartir en :

➤ Ce qui semble dépendre du malade et de la qualité de sa relation au médecin : il s'agit de l'automédication et du mésusage

On distingue :

- **Aucun cas d'automédication dans notre étude**, ce qui est en total désaccord avec les chiffres de la littérature. (4) (23) Ceci peut s'expliquer par le fait que notre effectif est limité.

Lorsque l'automédication ne peut être évitée, il apparaît important que le patient lise bien la notice et ne dépasse pas la posologie recommandée sur celle-ci, qu'il en informe son médecin, qu'il ne fasse pas un « mélange » de plusieurs médicaments, que la durée du traitement soit tout à fait ponctuelle.

- **3 cas de mésusage imputable au patient dans notre étude** pour mauvaise observance du traitement.

Cette notion de mésusage est rarement prise en compte dans la littérature du fait d'un « mauvais usage » du médicament.

On peut proposer plusieurs moyens de prévention :

- la programmation horaire doit être précisée et écrite pour les traitements complexes et pouvant être rendue plus facile grâce à l'utilisation d'un pilulier ;
- dès que possible, essayer d'instaurer la monoprise de médicaments ;
- d'adapter les horaires et les modalités de prise des médicaments à la vie du patient ;
- instaurer une meilleure éducation sanitaire de chacun dès l'âge scolaire.

➤ Ce qui semble dépendre du médecin, de l'équipe médicale et des structures de santé : il s'agit des erreurs ou négligences thérapeutiques

Dans notre étude, **82 %** des effets indésirables médicamenteux étaient connus, ceci étant conforme aux données de la littérature (23) ; avec en plus **1** cas de *non-respect des contre-indications* ainsi qu'**1** cas d'*interaction médicamenteuse*. Ils sont survenus de façon prépondérante pour des médicaments de prescription (**100 % se répartissant entre traitement à long terme (51 %) et traitement ponctuel (49 %)**), chiffre élevé mais en analogie avec la littérature. (4) (13) (23)

Tel que :

- mauvaise indication d'un traitement
- durée d'un traitement insuffisamment prolongée
- non-respect d'une précaution d'emploi, d'une contre-indication, d'une interaction médicamenteuse
- voie d'administration inadaptée au patient

-posologie excessive ou mauvaise adaptation de celle-ci à un terrain particulier

-explications insuffisantes

- ordonnance illisible et / ou mal rédigée.

La pluralité des intervenants peut aussi jouer un rôle dans la survenue de la iatrogénie du fait d'un manque de coordination entre eux.

VII. PROPOSITIONS POUR EVITER LA IATROGENIE

Nous avons pu constater qu'il existe des patients à risque : *les sujets âgés, les femmes* ; il faut savoir les reconnaître afin de prévenir au mieux la survenue de iatrogénie. Surtout que la symptomatologie d'appel de la iatrogénie est souvent trompeuse : ce peut être une chute ou une confusion, elle est ainsi difficile à reconnaître et le retard du diagnostic en aggrave le pronostic.

Plusieurs propositions peuvent être faites : (2) (3) (9) (10) (15)

1. à l'intention des prescripteurs :

- En respectant le bon usage du médicament.
- En incitant à une vigilance particulière lors de toute prescription chez des patients à risque (sujets âgés, insuffisant rénal ou hépatique, malade polymédicamenté, pathologie grave) ou lors d'évènements à risque (diarrhées, déshydratation, refus alimentaire, pathologie intercurrente).

- En se formant tout au long de leur carrière (obligation déontologique et socioéconomique).

- En s'obligeant à une rédaction précise et sans ambiguïté de l'ordonnance. La rédaction informatique de l'ordonnance élimine totalement le risque.

- En étant mieux informé du rôle d'information sur le médicament et du rôle d'aide que peuvent leur apporter les Centres de Pharmacovigilance. En effet, leur activité de renseignement est primordial et est assurée par un personnel médical ayant des compétences cliniques et pharmacologiques, et des sources de documentation adaptées.

- En incitant à la notification des effets indésirables médicamenteux. En France, il existe une sous-déclaration connue, probablement du fait qu'elle repose sur l'acceptabilité et la bonne volonté.

La *sous-notification* peut découler de très nombreux facteurs : absence de motivation ou de temps de l'observateur, absence de diagnostic de l'évènement ou non-attribution de cet évènement au médicament. Celle-ci sera plus importante quand, par exemple, l'effet indésirable est largement décrit et non grave.

En 2002, l'AFSSAPS a recensé 18416 notifications provenant des 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance dont 408 pour celui de Nantes.

En effet, chaque praticien doit se sentir concerné par la déclaration des effets indésirables médicamenteux. L'enjeu est de participer à l'identification et à l'analyse des risques cliniques.

- en établissant avec le patient une relation de confiance et durable pour éviter l'automédication et favorisée l'observance.

Ainsi le prescripteur et particulièrement le médecin généraliste a un rôle fondamental et central pour prévenir la iatrogénie. Il ne devra pas hésiter à suspendre ou interrompre un traitement ; la surveillance et la vigilance sont essentielles.

2. à l'intention de tout intervenant médical en contact quotidien avec les patients :

Infirmière, kinésithérapeute, aide-soignant par exemple

En les formant pour apprendre à détecter le patient et l'évènement à risque pour prévenir le médecin dans un second temps.

3. à l'intention des patients :

Tout malade doit se responsabiliser face à son éducation sanitaire, à la maladie, à son traitement.

Ils doivent améliorer l'observance du traitement en limitant l'automédication.

Ils doivent être vigilants devant tout symptôme pouvant évoquer une pathologie iatrogène et en informer leur médecin.

4. à l'intention de l'industrie pharmaceutique :

Elle doit améliorer les notices des médicaments pour qu'elles soient mieux comprises par les patients.

Elle doit aussi fournir une information plus claire concernant les effets indésirables médicamenteux en particulier par l'intermédiaire des délégués médicaux, ce qui n'est pas toujours le cas.

5. à l'intention des pharmaciens :

Les pharmaciens qui délivrent la prescription sont eux aussi des acteurs important du système de santé.

Le pharmacien a le devoir d'actualiser régulièrement ses connaissances.

Ils ont un rôle dans l'analyse et la validation de l'ordonnance médicale :

- vérification des posologies, de la fréquence et du rythme d'administration.
- respect des contre-indications
- gestion des interactions médicamenteuses
- surveillance thérapeutique et biologique

Dans le cas d'erreur de prescription, d'interaction ou de contre-indication, d'anomalie de posologie, le pharmacien peut émettre une « opinion pharmaceutique » et l'envoyer au médecin prescripteur. Elle est destinée à concrétiser un échange d'informations entre le prescripteur et le dispensateur.

Le pharmacien a une attitude beaucoup plus critique vis-à-vis du médicament, il est plus méfiant et il s'inquiète davantage des effets néfastes du traitement.

Cette opinion permettra peu à peu une prise de conscience de la répartition des responsabilités de chacune des professions et créera ainsi des conditions favorables à une meilleure qualité de soins.

Il doit donner les informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament lors de la dispensation (difficultés en cas d'absence du patient).

Il s'assure de la bonne tolérance du traitement ainsi que de son observance par le patient.

De plus, selon les obligations légales comme tout personnel de santé, le pharmacien doit aussi notifier les effets indésirables médicamenteux auprès du Centre Régional de Pharmacovigilance. Les pharmaciens y sont peu habitués dû fait entre autre d'un manque d'informations d'où une sous-notification émanant de ceux-ci.

CONCLUSION

L'incidence de la iatrogénie est de **7,5 %**.

Les sujets à risque sont les **personnes âgées** et les **femmes**.

Les évènements iatrogènes les plus fréquents sont biologiques (**76 %**) et auraient probablement pu être moins nombreux grâce à une surveillance biologique plus régulière.

Une attention particulière et une surveillance accrue doivent être apportées lors de l'introduction d'un nouveau médicament ou lors de l'apparition d'une pathologie intercurrente chez un patient dont le traitement habituel était, jusque là, bien toléré.

L'expression de la iatrogénie médicamenteuse est souvent bénigne (**73 %**), mais doit alerter le prescripteur avant qu'un accident plus sévère ne survienne (exemple des chutes).

Les **médicaments cardiovasculaires**, surtout le Lasilix® et les AVK, sont les médicaments le plus impliqués dans la iatrogénie.

Le médecin généraliste occupe une place fondamentale dans la prévention de la survenue de la iatrogénie, en identifiant les **patients à risque** et les **évènements à risque**.

Le pharmacien, au contact permanent du public, dispose d'une place privilégiée pour **contribuer à l'éducation de ses patients** et à la **prévention des effets indésirables des médicaments**.

Son rôle est essentiel car il demeure l'ultime rempart de sécurité sanitaire de son patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. AAQTE Association pour l'Assurance Qualité en Thérapeutique et l'Evaluation

Faits et actes.

Pharm. Hosp., 2002, 37(148): 70-71.

2. AFSSAPS Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

Iatrogénie

www.afssaps.sante.fr

3. ARDOIN A.M.

La place du pharmacien dans la prévention des effets indésirables des médicaments.

Thérapie, 2001, 56 : 279-283.

4. ASSURANCE MALADIE

Iatrogénie médicamenteuse en France.

www.sante.gouv.fr

5. BAUNE B., KESSLER V., PATRIS S., DESCAMPS V., CASALINO E., QUENON J.L., FARINOTTI R.

Medical iatrogenics in hospitals. A survey on a given day.

Press Med 2003 Apr 26, 32(15): 683-688.

6. BATES D.W., CULLEN D.J., LAIRD N., PETERSEN L.A., SMALL S.D., SERVI D. et al.

Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events.

JAMA 1995, 274(1): 29-34.

7. BATES D.W., BOYLE D.L., VAN DER VLIET M.B., et al.

Relationship between medication errors and adverse drug events.

J. Gen. Intern. Med., 1995, 10: 199-205.

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

Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France.

Thérapie, 1985, 40 : 111-118

9. BEGAUD B.

Dictionnaire de pharmaco-épidémiologie.

Troisième édition, Bordeaux : Arme –Pharmacovigilance Editions, 1998.

10. BOUVENOT G.

Comment prévenir le risque iatrogène.

Rev Med Interne 2001 Dec, 22(12) :1237-1243.

11. CARPENTIER F.

Affections iatrogéniques liées à l'emploi des médicaments.

La Revue du Praticien, 2001, 51(7) : 769-772.

12. CAULIN C., BEGAUD B.

Pharmacovigilance dans GUILLEVIN L.

Pathologie iatrogène, Paris : Masson 1997 : 7-10.

13. CRPV Poitou-Charentes

www.poitou-charentes.assurance-maladie.fr

14. DANGOUMAU J., EVREUX J.C., JOUGLARD J.

Méthode d'imputabilité des effets indésirables inattendus ou toxiques des médicaments.

Thérapie, 1978, 33 : 373-381

15. FRADET G., LEGAC X., CHARLOIS T., PONGE T., COTTIN S.

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

Rev Med Interne, 1996, 17: 456-460

16. GAY B., CHAPIRO O., COGNEAU J., BRY D.

Les effets indésirables des prescriptions en médecine générale

La Revue du Praticien, 1995, 9(312) :19-24.

17. GRANGE J.C.

Les effets indésirables ou toxiques des médicaments en médecine générale : un an de recueil.

Thérapie, 1990, 45 :331-334.

18. HAFNER J.W.jr, BELKNAP S.M., SQUILLANTE M.D., BUCHEIT K.A.

Adverse drug events in emergency department patients.

Ann Emer Med 2002 Mars, 39(3): 258-267.

19. LAZAROU J., POMERANZ B.H., COREY P.N.

Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies.

JAMA 1998 Apr 15, 279(15): 1200-1205.

20. PERAULT M.C., PINELLO A.L., CHAUVEAU I., SCEPI M., REMBLIER C., VANDEL B.

Etude prospective sur les admissions dues à un effet indésirable dans un service d'urgences de l'hôpital universitaire de Poitiers.

Thérapie, 1999, 54(1) : 183-185.

21. PEROCHON – URCAM de Poitou-Charentes

Cahier de la Santé de juillet 2000.

www.poitou-charentes.assurance-maladie.fr

22. PONGE T., COTTIN S., FRUNEAU P., PONGE A., VAN WASSENHOVE L., LAROUSSE C.

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

Thérapie, 1989, 44 :63-66.

23. QUENEAU P., CHABOT J.M., RAJAONA H., BOISSIER C., GRANDMOTTET P.

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

Bull Acad Natl Méd, 1992, 176: 511-529

24. QUENEAU P., BERGMANN J.F

Prevention of avoidable iatrogenic disease: when patient safety joins with health care economics.

Thérapie, 2001 Mars-Avril, 56(2): 163-168.

25. RETORNAZ F., SEUX V., LABARRIERE B., BAISSOUROUM M., KADJO K., NIAMKEY E.K., ALDEBERT B., SOUBEYRAND J.

Etude de juin 1998 à décembre 2000 dans une unité de gérontologie de limoges.

www.congres55.com

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

Incidence and types of preventable adverse events in elderly patients.

BMJ 2000 mai 18, 320(7237): 741-744.

27. URCAM HAUTE NORMANDIE

Etude du risque iatrogénique. Prescription médicamenteuse chez la personne âgée.

www.haute-normandie.assurance-maladie.fr

28. VITAL DURAND D.

Epidémiologie des effets indésirables des médicaments dans GUILLEVIN L.

Pathologie iatrogène, Paris : Masson 1997 : 1-6.

29. ZAIDENSTEIN R., EYAL S., EFRATI S., AKIVISON L., MICHOWITZ M.K., NAGORNO, GOLIK A.

Adverse drug events in hospitalized patients treated with cardiovascular drugs and anticoagulants.

Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2002 Apr-May, 11 (3) : 235-238.

ANNEXES

QUESTIONNAIRE

- Patient :
 - Nom/Prénom
 - Sexe
 - Age
 - Antécédents

- Effets indésirables :
 - Nature → Motif d'hospitalisation
→ Évènement iatrogène suspecté
 - Hospitalisation en rapport avec l'évènement iatrogène
 - Hospitalisation sans rapport avec l'évènement iatrogène
 - Découverte au cours de l'hospitalisation

- Evolution :
 - Guérison sans séquelle
 - Guérison avec séquelle
 - Décès (en rapport ou non avec l'effet indésirable)
 - En cours de guérison
 - Traitement symptomatique correcteur
 - Arrêt du médicament

- Médicaments concernés :
 - A visée cardiologique :
 - Hémostase
 - Anti-hypertenseurs
 - IEC
 - Antagonistes de l'angiotensine II
 - Béta bloquants
 - Autres
 - Anti-arythmiques
 - Diurétiques
 - Dérivés nitrés
 - A visée neurologique
 - Psychotropes
 - Médicaments Alzheimer/Parkinson
 - Antiépileptiques
 - A visée antalgique et Anti-inflammatoire
 - A visée endocrinologique
 - Anti-infectieux

 - Sur prescription médicale :
 - Traitement au long cours
 - Traitement ponctuel
 - Automédication

▪ Mécanisme de survenue :

□ Effets indésirables inattendus (réaction immunoallergique ; idiosyncrasie ; manifestations d'expression différenciée)

□ Effets indésirables attendus (liés à l'effet thérapeutique recherché ; accidents non liés à l'effet thérapeutique recherché mais inséparables du mécanisme d'action du médicament)

□ Mésusage (non indication, contre-indication, surdosage, mauvaise observance)

▪ Nom et numéro de téléphone du médecin traitant :

▪ Recommandations ou prescriptions particulières à l'intention du médecin traitant ou de tout autre personnel médical :

DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÙ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R. 5144-1

Art. L. 5121-20 13°, R. 5144-7 à 35 du Code de la Santé publique



Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au centre régional de pharmacovigilance et à l'AFSSAPS. Le droit d'accès du patient s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, par l'intermédiaire du praticien déclarant ou de tout médecin désigné par lui. Le droit d'accès du praticien déclarant s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978.

DÉCLARATION À ADRESSER AU
Centre de Pharmacovigilance :

Centre Régional de Pharmacovigilance
Institut de Biologie
9, Quai Moncoussu
44093 NANTES Cedex

Tél. : 02.40.08.40.96
Fax : 02.40.08.40.97

Patient traité Nom (3 premières lettres) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Prénom (première lettre) <input type="text"/> Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M Département de résidence <input type="text"/>	Date de naissance <input type="text"/> ou Age <input type="text"/> Poids <input type="text"/> Taille <input type="text"/>	S'il s'agit d'un nouveau-né, les produits ont été pris : <input type="checkbox"/> par le nouveau-né <input type="checkbox"/> lors de l'allaitement <input type="checkbox"/> par la mère durant sa grossesse Trimestre de grossesse <input type="text"/> <input type="checkbox"/> indiquer : 1, 2 ou 3	Cachet du Praticien déclarant ou du Médecin désigné par le patient
---	---	--	---

Produits

Nom	Voie	Posologie	Début	Fin	Indication
1					
2					
3					
4					
5					
6					

Un ou des produits ont-ils été arrêtés ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° <input type="checkbox"/>	Un ou des produits ont-ils été réintroduits ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° <input type="checkbox"/>
Disparition de la réaction après arrêt d'un ou des produits ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° <input type="checkbox"/>	Réapparition de la réaction après réintroduction ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° <input type="checkbox"/>
En cas d'administration de : médicament dérivé du sang → indiquer son N° <input type="text"/>	
Nom du prescripteur	Numéro de lot du produit
Service hospitalier dans lequel le produit a été administré	Pharmacie qui a délivré le produit
En cas d'administration de : produits sanguins labiles → préciser leur Dénomination, ainsi que leur Numéro de lot	

Effet Département de survenue <input type="text"/> Date de survenue <input type="text"/> Durée de l'effet <input type="text"/> Nature et description de l'effet : <i>utiliser le cadre page 2</i>	Gravité <input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès	Evolution <input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles <input type="checkbox"/> Décès dû à l'effet <input type="checkbox"/> Décès auquel l'effet a pu contribuer <input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec l'effet <input type="checkbox"/> Inconnue <input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli
---	---	---

Description de l'effet indésirable :

Les obligations de signalement.

Article R.5144.19
du Code de la Santé publique :

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5144-1, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.

De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5144-1 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.

Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance.

Les médicaments dérivés du sang.

Article R.5144-35
du Code de la santé publique :

Tous les professionnels de santé ayant constaté un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang doivent en faire la déclaration immédiate dans les conditions prévues à l'article R.5144-19 :

- au centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un établissement de santé au sein duquel est implanté un centre régional de pharmacovigilance,

- au correspondant local du centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un autre établissement de santé ;

- au centre régional de pharmacovigilance dans les autres cas.

Le rôle des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance.

1. Notifier au centre de pharmacovigilance du lieu d'exercice du praticien déclarant, le plus rapidement possible :

- toute présomption d'effets indésirables graves ou inattendus, en rapport avec l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments,

- toute observation d'effet indésirable lié à un mésusage,

- tout autre effet qu'il juge pertinent de déclarer.

2. Répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et complétant celle-ci par écrit, notamment si elle a été transmise oralement ou par téléphone, afin de documenter l'observation initiale.

3. Informer les patients en application de la loi du 6 janvier 1978 des déclarations les concernant adressées au centre régional de pharmacovigilance et l'AFSSAPS, et des modalités d'exercice de leur droit d'accès.

4. Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.

5. Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans la cadre d'enquêtes particulières.

6. Se tenir informé et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments qu'il prescrit, dispense ou administre.

Vu, Le Président du Jury

Vu, Le Directeur de Thèse

Vu, Le Directeur de l'U.E.R.

Nom – Prénoms : YOU Laëtitia Madeleine Marylène

Titre de la thèse : IATROGENIE MEDICAMENTEUSE : Enquête prospective dans un service de Médecine Polyvalente au CHU de Nantes.

Résumé de la thèse :

Cette étude prospective a été menée sur 4 mois du 01 Octobre 2002 au 31 Janvier 2003 au sein du service de MPU du CHU de Nantes.

Elle tente d'évaluer l'incidence de la pathologie iatrogène médicamenteuse, d'identifier la nature des accidents le plus fréquemment rapportés ainsi que les médicaments responsables.

L'incidence de la iatrogénie médicamenteuse a été estimée à 7,5 % : 33 patients concernés sur 438 hospitalisés.

La moyenne d'âge est de 79 ans ; 79 % des patients sont des femmes.

Les effets indésirables médicamenteux biologiques représentent 76 % des cas.

Les médicaments cardiovasculaires sont impliqués dans 56 % des cas.

Des mesures préventives paraissent indispensables, impliquant chaque acteur de santé notamment le Pharmacien.

MOTS CLES : Iatrogénie ; Pharmacovigilance ; Effets indésirables médicamenteux ;
Enquête prospective ; Prévention.

JURY

PRESIDENT : Madame Nicole GRIMAUD Maître de Conférence de Pharmacologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Monsieur Gilles POTEL Professeur de Thérapeutique
Faculté de Médecine de Nantes

Madame Pascale JOLLIET Professeur de Pharmacologie
Faculté de Médecine de Nantes

Madame Marie-Odile BEVILLON Pharmacien
16 rue de Gaulle 85140 Les ESSARTS

Adresse de l'auteur : Les Nouelles
85130 BAZOGES EN PAILLERS