



HAL
open science

Événements indésirables liés aux médicaments : terrain, caractéristiques, gravité, évitabilité : étude prospective dans un service de médecine

Pauline Hannequin

► **To cite this version:**

Pauline Hannequin. Événements indésirables liés aux médicaments : terrain, caractéristiques, gravité, évitabilité : étude prospective dans un service de médecine. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01075782

HAL Id: dumas-01075782

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01075782>

Submitted on 20 Oct 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2014

EVENEMENTS INDESIRABLES LIES AUX MEDICAMENTS : TERRAIN,
CARACTERISTIQUES, GRAVITE, EVITABILITE

Etude prospective dans un service de médecine

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE GENERALE

DIPLÔME D'ETAT

HANNEQUIN PAULINE née le 21/02/1984 à Reims

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE REIMS*

Le : 13 Octobre 2014

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : Pr JAUSSAUD Roland

Directeur de Thèse : Dr LAURANT-NOEL Violaine

Membres : Pr BLANCHARD François

Dr SERVETTAZ Amélie

Dr ROUX Marie-Paule

**La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

EVENEMENTS INDESIRABLES LIES AUX MEDICAMENTS :

TERRAIN, CARACTERISTIQUES, GRAVITE, EVITABILITE

ETUDE PROSPECTIVE DANS UN SERVICE DE MEDECINE

HANNEQUIN Pauline

Résumé :

Les évènements indésirables liés aux médicaments représentent un problème de santé publique de part la morbi-mortalité et le surcoût financier et humain qu'ils engendrent. Actuellement, l'objectif est de réduire les évènements graves et évitables.

Notre étude est prospective dans un service de médecine pendant 3 mois. Le terrain est la personne âgée, la femme, la poly-pathologie, la dénutrition, la poly-médication. La présence d'interactions médicamenteuses connues, un mésusage, une maladie aiguë intercurrente, une interférence avec une maladie chronique sont fréquemment présents. Les médicaments à visée cardiovasculaire, en particulier inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sartans, diurétiques et anti-vitamine K sont les premiers en cause. L'évolution est le plus souvent favorable, mais la moitié des cas est grave et évitable.

Elle démontre un lien entre âge de plus de 75 ans et évènements indésirables liés aux médicaments dus aux médicaments à visée cardiovasculaire, entre médicaments à visée anti-inflammatoire et gravité, entre maladie intercurrente et évitabilité, entre mésusage et évitabilité. La gravité est favorisée par un terrain fragile, la présence d'une maladie aiguë intercurrente. L'évitabilité est favorisée par un terrain fragile, une hospitalisation. Les médicaments à visée cardiovasculaire et anti-inflammatoire favorisent la gravité et l'évitabilité.

La lutte contre les évènements indésirables liés aux médicaments doit être individuelle (prescripteur/patient/prescription) et collective, avec pour objectif la gestion du risque centrée sur la sécurité du patient. Nous avons réalisé un guide de pharmacovigilance.

Abstract :

The adverse drug events represent a problem of public health, of part the morbidity and the financial and human additional cost which they engender. At present, the objective is to reduce the grave and avoidable events. Our study is a prospective study in a department of medicine during 3 months. The ground is the elderly person, the woman, the poly-pathology, the undernutrition, the poly-medication. The known medicinal interactions, a misuse, an intercurrente disease, an interference with a chronic disease are frequently present. Medicine with cardiovascular aim, in particular inhibitors of the enzyme of conversion, sartans, diuretics and anti-vitamin K is the first ones in cause. The evolution is most of the time favorable, but half of the cases is grave and avoidable.

It demonstrates a link between age of more than 75 years and adverse drug event due to medicine with cardiovascular aim, between medicine with anti-inflammatory aim and gravity, between intercurrente disease and avoidability, between misuse and avoidability. The gravity is favored by a fragile ground, the presence of an intercurrente disease. The avoidability is favored by a fragile ground, a hospitalization. Medicine with cardiovascular and anti-inflammatory aim favors the gravity and the avoidability.

The fight against the adverse drug event must be individual (prescriber/patient/prescription) and collective, with for objective the management of the risk oriented on the patient's security. We realized a guide of drug safety surveillance.

Mots Clés :

- évènement indésirable, effet indésirable, médicament, prescription, pharmacovigilance
- adverse drug event, adverse drug reaction, drug, prescription, safety surveillance

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Jean Paul ROMANET

Année 2013-2014

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	chirurgie générale
PU-PH	BACONNIER Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	BAGUET Jean-Philippe	Cardiologie
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BAUDAIN Philippe	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BEANI Jean-Claude	Dermato-vénéréologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
PU-PH	BETTEGA Georges	Chirurgie maxillo-faciale, stomatologie
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
MCU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA CHRISTIAN	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence

PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIROSEL Jean-Paul	Anatomie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	DE GAUDEMARIS Régis	Médecine et santé au travail
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
MCU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETALE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GODFRAND Catherine	Anatomie et cytologie pathologiques (type clinique)
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique

PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Département de veille sanitaire
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU-PH	LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine	Physiologie
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	chirurgie générale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MACHECOURT Jacques	Cardiologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MCLEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MOUCHET Patrick	Physiologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlogie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGLIA Jean-Guy	Anatomie

Mise à jour le 11 février 2014

PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
MCU-PH	RAY Pierre	Génétique
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET J. Paul	Ophthalmologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	SERGENT Fabrice	Gynécologie obstétrique
PU-PH	SESSA Carmine	Chirurgie vasculaire
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU	VILLA Alessandro	Neurosciences
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

A Monsieur le Professeur Roland Jausaud, vous nous faites l'honneur de présider cette thèse.

Parmi nos maîtres, vous êtes de ceux qui nous ont transmis l'amour de la Médecine et ses valeurs. Vous nous avez appris à être rigoureux et précis dans notre exercice quotidien auprès des malades, et de leur accorder une grande attention et un grand dévouement.

Merci de prendre en considération notre profonde reconnaissance.

Au Docteur Violaine Laurent-Noel, je vous remercie d'avoir dirigé ce travail. Vous m'avez accompagnée et guidée, non seulement pour ce travail mais tout au long de ma formation lors de mes nombreux stages à vos côtés. Votre justesse, votre expérience, votre savoir, votre écoute m'ont permis d'affiner ma pratique médicale.

Veillez recevoir mon amicale et infinie gratitude.

A Monsieur le Professeur François Blanchard, Professeur de classe exceptionnelle, nous vous remercions de participer à ce travail par votre avis critique qui ne pourra qu'enrichir le sujet. Nous vous remercions pour votre disponibilité.

Veillez recevoir l'expression de toute notre reconnaissance.

A Madame le Docteur Amélie Servettaz, Maître de conférence universitaire, je vous remercie pour votre enthousiasme et votre aide apportée tout au long de ce travail. Vous m'avez appris l'écoute, la disponibilité, l'attention et enrichis par votre savoir.

Veillez accepter mes sincères et profonds remerciements, amicalement.

Au Docteur Marie-Paule Roux, je vous remercie de m'avoir accompagnée et guidée à l'initiation de ce travail puis tout au long de celui-ci. Votre disponibilité et gentillesse m'a été d'une grande aide. Vous avez accepté de participer à ce jury et vous en suis profondément reconnaissante.

Au Professeur Jean-Paul Eschard, Doyen, Directeur de l'U.F.R, de m'avoir aimablement accueillie dans son établissement afin de réaliser ce travail.

Au Professeur Jean-Paul Romanet, Doyen, Directeur de l'U.J.F, de m'avoir accompagnée et soutenue tout au long de mon troisième cycle.

A toute la Direction de Médecine Générale de l'université de Reims et de Grenoble pour m'avoir formée et accompagnée dans ma spécialité.

A l'ensemble des professionnels médicaux rencontrés (médecins, pharmaciens, infirmières, aides-soignantes, kinésithérapeutes, assistantes sociales, etc) pour m'avoir formée par la transmission de leur savoir et de leur expérience.

A ma compagne, Alexandra, pour m'avoir soutenue tout au long de ces années d'étude. Ton calme, ton écoute, tes encouragements, ta compréhension m'ont permis d'avancer sereinement. Je te suis infiniment reconnaissante.

A ma fille, Gabrielle, pour m'avoir comblée depuis 17 mois. Tout ce travail a été fait pour toi, pour nous.

A ma famille, ma mère, mes sœurs, Hélène et Lucie, ma grand-mère pour leur compréhension, leur soutien et leurs attentions délicates.

A Gaëtane, mon amie, pour m'avoir, depuis 10 ans, encouragée et sublimée. Tes conseils, ton écoute, ton enthousiasme, ta sincérité m'ont permis d'être ce que je suis aujourd'hui.

A Claire, Julie, Clotilde pour leur écoute, leurs encouragements dans les moments difficiles. Vos conseils et votre réconfort ont toujours été chaudement accueillis. Je vous remercie d'être toujours là, à mes côtés.

A mes amis, Delphine, Fanny, Astrid, Davy, Sébastien, Amélie, Soizic, Nicolas, Pascaline, Emilie, Fabrice, Maggy, Véronique, Céline, pour avoir toujours été là, dans les bons et les mauvais instants de la vie. Les moments passés avec vous me rappellent les plaisirs d'être en vie.

A mes collègues et amis, Camille, Mélanie, Jérôme, Carole, Romain, Kim, Aude, Laurent, Lucie, Céline, Emilie, Sara, Laurie-Anne, Amélie, Alexandre, Cathy, Thiebault, Laurie, Cédric, Sophie, Joelle, Marie, Nathalie. Votre amitié, votre soutien, m'ont aidée à me former.

Aux médecins que je remplace, Dr Brossard, Dr Bussy, Dr Cremaschi, Dr Demoulin. Merci pour vos échanges et votre confiance. Merci à Catherine également pour votre gentillesse.

INTRODUCTION

Le médicament représente « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (1).

Cet outil a révolutionné notre médecine actuelle. Grâce à un progrès sans cesse évolutif, le médicament est de plus en plus spécifique et efficace et a permis un allongement de l'espérance de vie dans les pays occidentaux. Mais le « médicament » a ses limites, par son action il modifie un effet physiologique, il va donc engendrer des effets qui seront pour certains positifs, ce qui lui donne son rôle pharmacodynamique propre, mais aussi des effets négatifs, les effets indésirables ou effets secondaires. Etant indispensable, parfois dangereux, il est nécessaire d'améliorer son utilisation afin qu'il apporte son rôle propre, avec le plus de bénéfice et le moins de risques possible. Bien que ces effets négatifs soient bien en deça de l'ensemble du bénéfice qu'ils ont pu apportés à notre société, ils sont devenus à eux seuls un problème de santé publique.

Depuis 10 ans, la lutte contre les événements indésirables liés aux médicaments (EIM) est une priorité en France et dans le reste du monde.

Un événement indésirable, selon l'Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé (AFSSAPS) représente « toute manifestation nocive ou non recherchée survenant chez une personne pendant un traitement » (2).

En effet, les évènements indésirables liés aux médicaments sont un problème de santé publique, d'une part par la morbi-mortalité qu'ils provoquent et d'autre part, par le surcout de consommation médicale engendrée par celle-ci. Un français consomme en moyenne 48 boîtes de médicaments par an en 2012, il existe 2800 substances différentes sur le marché (3). La France a pour réputation d'être la plus grande consommatrice de médicament en Europe, bien que cela tend à s'égaliser (4). D'après une étude évaluant les effets indésirables des médicaments, leur incidence et leurs risques réalisée par les centres de pharmacovigilance en 2007 (Etude EMIR), on estime le nombre annuel d'hospitalisations dues à des effets indésirables de médicaments en France à 143 915, ce qui représente un taux d'incidence de 3,6% (5). Dans une étude réalisée en 2004 sur 18820 patients hospitalisés, 5,2 à 6,5% l'étaient pour un évènement indésirable lié à un médicament et cela représentait, en terme de coût, à 706 euros par lit par an (6).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a lancé un programme pour la sécurité des patients en 2004 et le conseil de l'Union Européenne a publié une recommandation le 9 juin 2009 (7)(8). En France, après les résultats des études réalisées par les centres de pharmacovigilance dans les années 90 et l'enquête nationale sur les évènements indésirables associés aux soins (ENEIS), réalisée par la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DRESS) en 2004, la loi de santé de 2004 a voulu agir sur la réduction du risque iatrogénique avec comme objectifs :

- réduire la proportion de séjours hospitaliers au cours desquels survient un évènement indésirable
- réduire la fréquence des évènements indésirables d'origine médicamenteuse, survenant en ambulatoire et entraînant une hospitalisation,
- diminuer d'un tiers la fréquence des évènements indésirables évitables à l'hôpital et en ambulatoire
- réduire la fréquence des prescriptions inadaptées chez la personne âgée (9)(10).

Malgré les programmes d'action mise en place, il n'a pas été retrouvé d'évolution des indicateurs entre 2004 et 2009, de même en comparaison avec l'étude EMIR réalisée par les centres de pharmacovigilance en 2007 (9). Une modification de la ligne de conduite en s'axant sur des objectifs plus réalistes et spécifiques, s'adressant à l'ensemble des professionnels de santé est préconisée, ainsi que la mise en place d'indicateurs pour pouvoir juger d'une évolution, afin de réduire l'incidence des événements indésirables liés aux médicaments. L'objectif est de diminuer les événements graves et évitables (11).

Un événement indésirable lié aux médicaments grave, d'après le code de santé publique, est « un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale » (12).

Un événement indésirable lié aux médicaments évitable est « un événement qui n'aurait pas eu lieu si les soins avaient été conformes à la prise en charge considérée comme satisfaisante au moment de la survenue » (9).

L'objectif de ce travail est, grâce à une étude prospective sur 3 mois dans un service de médecine hospitalière, d'établir un état des lieux actuel sur les caractéristiques des événements indésirables liés aux médicaments et des patients qui en sont victimes, rechercher des facteurs de gravité et d'évitabilité, puis d'un point de vue plus général au travers de l'analyse bibliographique et d'une discussion, d'établir un guide simple à l'intention de tous les prescripteurs pouvant diminuer ce risque liés au soins. La diminution de ce risque ne peut passer que par la sensibilisation, aussi bien des professionnels de santé que des patients, ainsi que par l'optimisation de l'organisation du système de soin.

MATERIEL ET METHODE

I. ETUDE

L'étude est réalisée dans le service de Médecine Interne, Maladie Infectieuse et Immunologie clinique du Professeur Jaussaud du Centre Hospitalier et Universitaire de REIMS, regroupant 2 unités d'hospitalisation traditionnelle et une unité d'hospitalisation de semaine et de jour, entre le 18/11/2013 au 18/02/2014.

L'étude est prospective et descriptive. Nous relevons les évènements indésirables liés aux médicaments (EIM) qui nous sont transmis soit directement par le médecin en charge du patient via une fiche de signalement, soit par la pharmacovigilance, chaque semaine (Annexe 1 et 2). Les évènements sont déclarés «suspects » selon la définition de l'OMS par la pharmacovigilance.

Toutes les définitions utilisées dans l'étude sont résumées en Annexe 3.

Nous excluons :

- Tout évènement non imputable à un médicament après étude du dossier par le centre de pharmacovigilance ou par le médecin lui-même en charge du patient.
- Tout évènement provenant d'un abus d'un médicament.
- Tout évènement attendu, fréquent et non grave définis préalablement (Annexe 1).

Les informations recueillies, après analyse du dossier médical papier et informatique et discussion avec les médecins en charge, concernent le terrain du patient, les circonstances de survenue, les caractéristiques de l'EIM, et ses conséquences.

Concernant le patient, nous relevons son âge, son sexe, ses pathologies en cours, son nombre de classes thérapeutiques différentes prises au moment de l'évènement par jour, son état nutritionnel au moment de l'évènement et sa fonction rénale de base. L'état nutritionnel était défini selon les recommandations établies en 2003 (Annexe 4) (13). La fonction rénale de base est définie par les recommandations de 2002 par la méthode MDRD, en dehors d'un épisode aigu, avant l'EIM (Annexe 5) (14).

Concernant les circonstances de survenue, nous relevons les facteurs de risque supposés (interaction médicamenteuse connue, interférence avec une maladie chronique, maladie aiguë intercurrente, mésusage), après analyse méthodique du cas à l'aide d'outils bibliographiques (VIDAL, Résumé de caractéristique du Produit, Pubmed, Recommandations de bonnes pratiques, etc) (15).

Concernant les caractéristiques, nous relevons la classe thérapeutique du médicament en cause, la nature de l'effet indésirable défini par le centre de pharmacovigilance selon le dictionnaire MedDRa (16).

Concernant les conséquences, nous évaluons les circonstances de diagnostic (motivant l'hospitalisation ou diagnostiqué pendant l'hospitalisation et leur nombre pendant l'hospitalisation), la durée totale d'hospitalisation et l'allongement ou non du temps d'hospitalisation, l'évolution (troubles biologiques seuls ou symptomatologie, résolutifs, absence de retour à l'état antérieur, décès, évolution non connue), la gravité. La gravité est définie ainsi :

- Gravité Majeure = EIM grave comme défini précédemment
- Gravité Modérée = EIM non grave n'ayant pas nécessité d'hospitalisation mais un traitement correctif
- Gravité Mineure = EIM non grave n'ayant nécessité ni hospitalisation, ni traitement correctif.

Nous tentons de définir si l'effet indésirable est évitable ou non. Nous utilisons la définition établie par l'équipe du Professeur Doucet en 2002 qui a utilisé des critères objectifs (17). Les évènements évitables sont définis par la présence de :

- Non respect des précautions d'emploi, des indications et contre-indications par rapport au terrain et/ou aux circonstances
- Non respect des posologies par rapport à l'indication, le terrain et/ou les circonstances
- Interférence avec une maladie chronique non prise en compte
- Interaction médicamenteuse évitable (contre-indication absolue et relative), en excluant les précautions d'emploi

Concernant les personnes de plus de 75 ans, nous avons relevé si la prescription était potentiellement inappropriée selon les critères définis par LAROCHE en 2007 (Annexe 6) (18).

II. ANALYSE STATISTIQUE

Les informations ont été recueillies puis analysées à l'aide du logiciel Epi Info (version 3.5.4). Les résultats ont été présentés soit en moyenne et écart-type, soit en pourcentage de fréquence avec un intervalle de confiance de 95%.

L'analyse statistique était faite soit par le test du Khi^2 soit par le test de Fisher. Une probabilité $\leq 0,05$ était considérée comme significative.

RESULTATS

Nous relevons 77 évènements indésirables liés aux médicaments (EIM). 3 cas sont exclus après analyse (non imputables à un médicament).

Les 77 évènements concernent 59 patients. Chez 14 patients (23%), nous retrouvons au moins 2 évènements indésirables liés aux médicaments.

I. POPULATION ET FACTEURS DE RISQUE

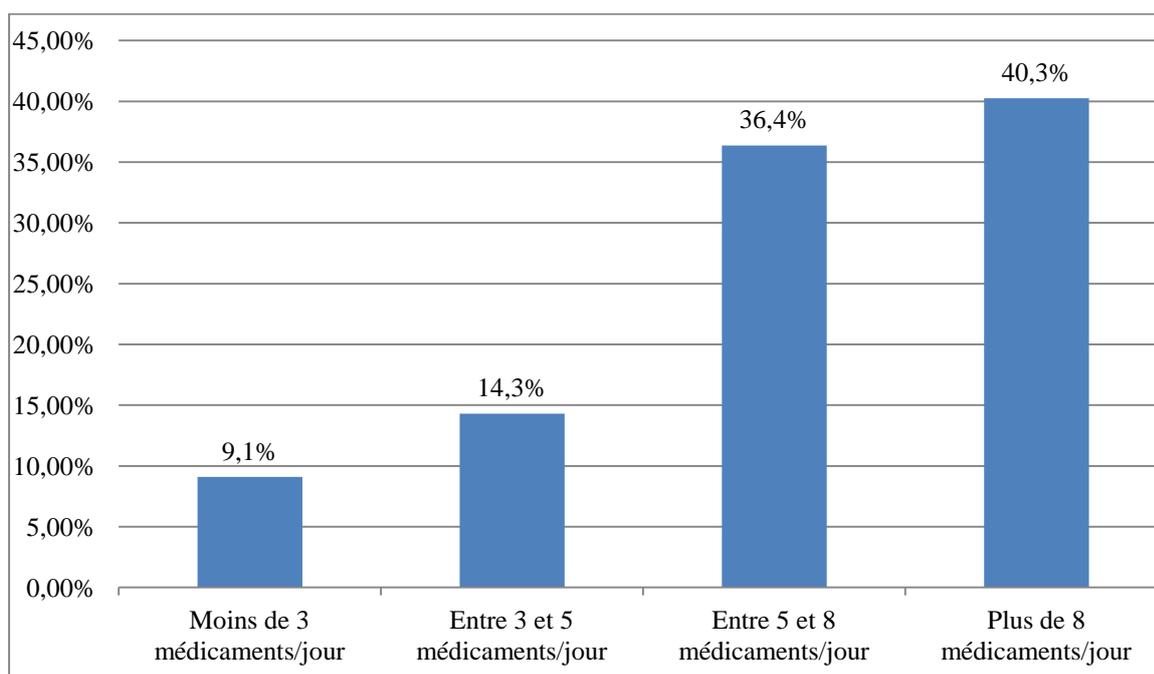
1. Sexe :

Sur les 77 cas, 54 concernent des femmes et 23 des hommes soit respectivement 70,1% et 29,9%.

2. Consommation médicamenteuse :

La consommation médicamenteuse (classe thérapeutique différente) quotidienne moyenne est de 8 (7,2-8,9).

Figure 1 : Consommation médicamenteuse quotidienne :



3. Âge :

L'âge moyen des patients est de **66,6 ans** (62,6-70,6). 36,4% ont moins de 60 ans, 24,7% ont entre 60 et 75 ans, 39% ont plus de 75 ans.

4. Affection chronique :

70,3% des patients présentent une affection chronique cardiaque, 35,1% neuro-psychiatrique, 33,8% pulmonaire, 26% endocrinienne, 23,4% un cancer évolutif, 18,2% des cas une insuffisance rénale chronique, 7% une affection gastro-entérologique, 7% une immunodépression, 5% un éthylisme chronique, 4% une maladie auto-immune.

Parmi les affections cardiaques, **l'hypertension artérielle est présente dans 85,2% des cas, soit 59,7% de l'ensemble des cas de l'étude**, un trouble du rythme dans 35,2% des cas.

5. Etat nutritionnel :

L'état nutritionnel est normal dans 45,4% des cas, Il existe une **dénutrition dans 33,8% des cas** (dénutrition simple 16,9%, dénutrition sévère 16,9%). L'état nutritionnel n'est pas interprétable dans 20,8% des cas.

6. Fonction rénale :

80,5% n'ont pas d'insuffisance rénale chronique, 14,3% présentent une insuffisance rénale modérée et 3,9% une insuffisance rénale terminale.

7. Facteurs de risque supposés :

Tableau 1 : Facteurs de risques supposés d'évènement indésirable liés aux médicaments :

FDR supposé	Nombre de cas(%)
Maladie Aigue intercurrente	42 (54,5%)
Mésusage	40 (51,9%)
Interférence avec maladie chronique	27 (35,1%)
Interaction Médicamenteuse connue	24 (31,2%)

Les maladies aiguës intercurrentes sont dans 64,3% des cas une infection, dans 26,2% des cas une déshydratation/insuffisance rénale fonctionnelle et dans 11,9% des cas des troubles digestifs.

Le mésusage est du à :

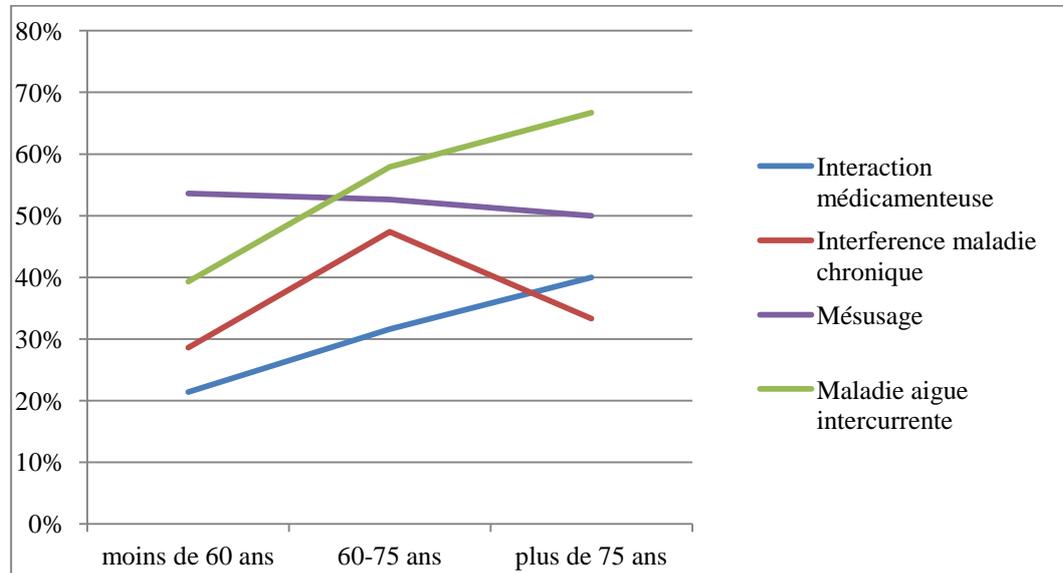
- un manque d'adaptation de dose par rapport au terrain ou aux circonstances dans 65% des cas,
- un traitement non indiqué ou hors AMM, 22,5% des cas,
- un traitement contre-indiqué par rapport au terrain ou aux circonstances, 15% des cas
- un manque de surveillance par rapport au terrain ou aux circonstances, 12,5% des cas
- une erreur d'observance, 5% des cas.

Les maladies chroniques interférentes le plus souvent retrouvées sont l'insuffisance rénale dans 14,8% des cas, la dénutrition dans 14,8% des cas, l'insuffisance cardiaque dans 11,1% des cas, un cancer évolutif dans 11,1% des cas.

Les interactions médicamenteuses connues sont des précautions d'emploi dans tous les cas, et une utilisation déconseillée dans un cas.

8. Age et facteurs de risque supposés :

Figure 2 : Facteurs de risque supposés d'EIM, par classe d'âge :



Plus l'âge est avancé, plus nous retrouvons une maladie intercurrente et/ou une interaction médicamenteuse. Chez les plus de 75 ans, nous retrouvons une maladie aigue intercurrente dans 47,6% des cas et 66,7% des cas où une maladie intercurrente est présente, l'évènement se produit chez un patient de plus de 75 ans.

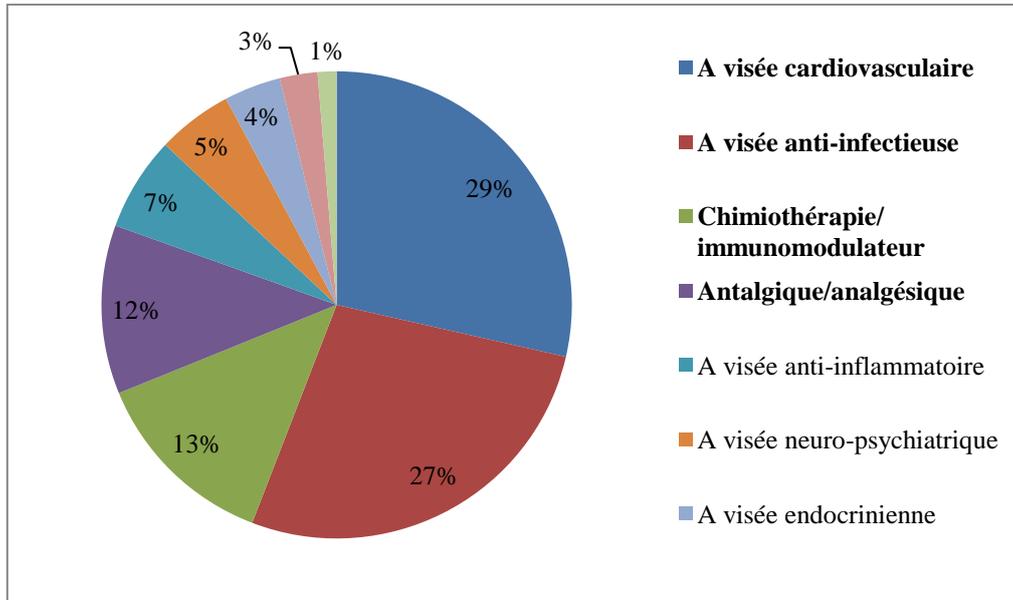
9. Age et prescription :

Les prescriptions chez les personnes âgées de plus de 75 ans sont potentiellement inappropriées dans 30 % des cas, selon les critères de Laroche de 2007.

II. CARACTERISTIQUES DE L'EVENEMENT INDESIRABLE LIE AUX MEDICAMENTS

1. Classes thérapeutiques en cause :

Figure 3 : Classes thérapeutiques en cause d'EIM :



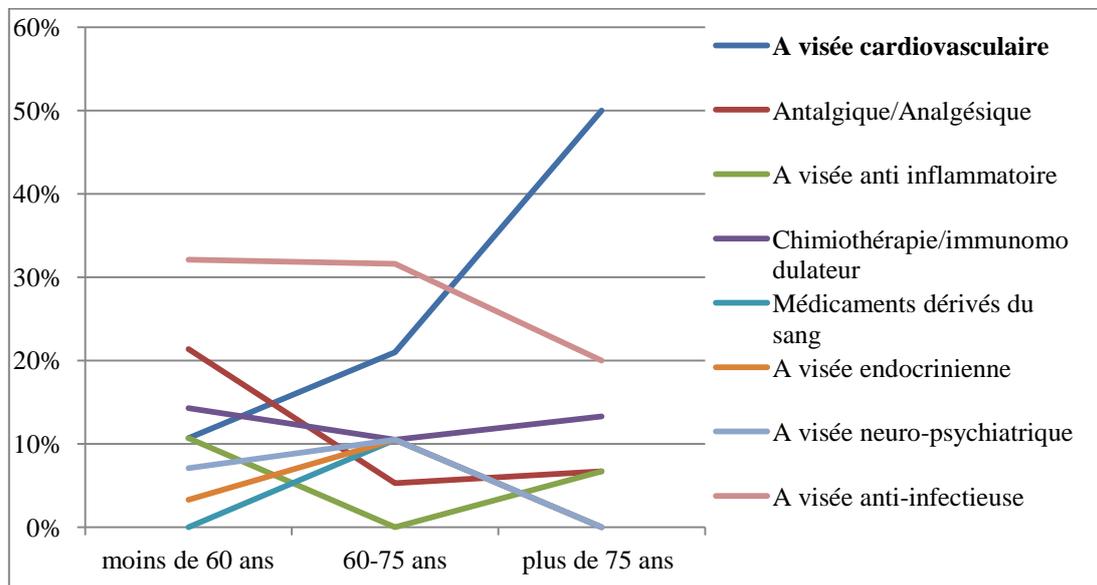
50 % des cas dus à un médicament à visée cardiovasculaire sont dus à des anticoagulants ou anti-thrombotiques, soit 14,3% des EIM. Les anti-vitamines K sont en cause dans 7,8% des EIM, les anticoagulants par voie injectable dans 2,6%, les anti-thrombotiques dans 2,6%, les nouveaux anticoagulants oraux dans 1,3%.

40,9% des autres cas dus aux médicaments cardiovasculaires sont dus à des antihypertenseurs, soit 11,7% des EIM. Les diurétiques sont en cause dans 9,1% des EIM, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou sartans dans 5,2%, les inhibiteurs calciques dans 2,6%.

68,2 % des cas dus aux médicaments à visée anti-infectieuse sont dus à des antibiotiques, soit 19,5% des EIM. Parmi les antalgiques/analgésiques, les opioïdes sont mis en cause dans 5,2% des EIM, la Kétamine dans 5,2%.

2. Classes thérapeutiques et âge :

Figure 4 : Classes thérapeutiques en cause par classe d'âge :



68,2% des évènements dus à un médicament à visée cardiovasculaire surviennent chez les plus de 75 ans. Nous retrouvons un lien statistique significatif entre les évènements dus à un médicament à visée cardiovasculaire et l'âge de plus de 75 ans.

Chez les moins de 60 ans, nous retrouvons, en premier, les anti-infectieux, puis les antalgiques/analgésiques et les produits de chimiothérapie/immunomodulateurs.

Chez les 60-75 ans, nous retrouvons en premier les anti-infectieux puis les médicaments à visée cardiovasculaire.

Chez les plus de 75 ans, nous retrouvons en premier les médicaments à visée cardiovasculaire puis les anti-infectieux et les produits de chimiothérapie/immunomodulateurs.

66,7% des évènements sont liés aux antalgiques/analgésiques chez les moins de 60 ans.

100% des évènements dus à un médicament dérivé du sang surviennent entre 60 et 75 ans. Nous retrouvons un lien significatif entre âge compris entre 60 et 75 ans et évènements dus à des médicaments dérivés du sang.

3. Nature de l'EIM :

Tableau 2 : Nature des évènements indésirables liés aux médicaments :

Type d'Evènement indésirable	Nombre de cas /77 EIM(%)
Affection gastro-intestinale	14 (18,2)
Affection de la peau et du tissu sous-cutané	11 (14,3)
Affection Hématologique et du système lymphatique	10 (13)
Affection Vasculaire	9 (11,7)
Affection du rein et des voies urinaires	9 (11,7)
Affection du système nerveux	9 (11,7)
Lésions, intoxications et complications liées¹	7 (9,1)
Investigations²	6 (7,8)
Trouble du métabolisme et de la nutrition	5 (6,5)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	4 (5,2)
Affection endocrinienne	3 (3,9)
Infection/infestation	3 (9,9)
Affection hépatique t biliaire	2 (2,6)
Affection ORL	2 (2,6)
Affection ophtalmologique	2 (2,6)
Affection du système immunitaire	1 (1,3)
Affection respiratoire	1 (1,3)
Affection musculo-squelettique	1 (1,3)

¹ Lésions, intoxication et complications liées = blessures, intoxications, complications ayant un rôle significatif dans l'évènement (19).

² Investigation = test de laboratoire d'analyse médicale, de radiologie, de paramètres physiques mesurables (19)

Les affections gastro-intestinales sont des nausées/vomissements (42,9%, soit 7,8% des EIM), des selles liquides (28,6%, soit 5.19% des EIM).

Les affections vasculaires sont dans 44,4 % des cas des hémorragies, soit 5,2% des EIM.

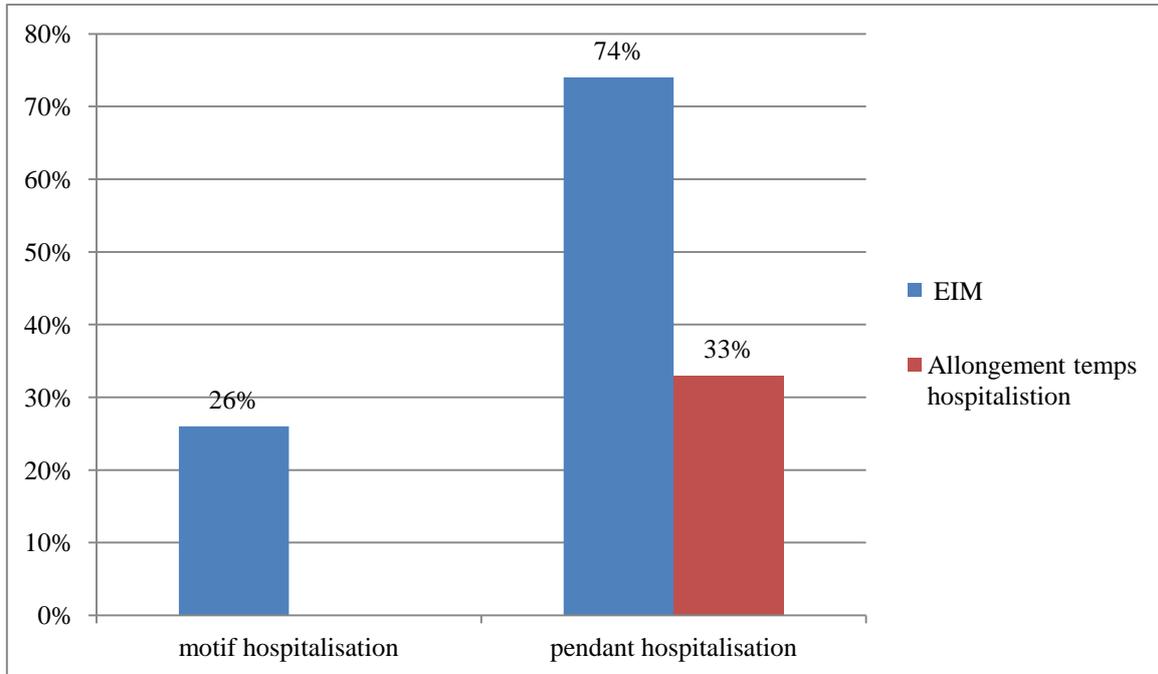
Les affections du rein et des voies urinaires sont surtout une déshydratation/insuffisance rénale fonctionnelle (66,7%, soit 7,8% des EIM).

Les investigations représentent surtout les surdosages, soit 6,5%des EIM.

III. CIRCONSTANCES DE L'ÉVÉNEMENT INDESIRABLE LIÉ AUX MÉDICAMENTS

1. Circonstances de diagnostic :

Figure 5 : Circonstance de diagnostic de l'EIM:



2. Durée d'hospitalisation :

La durée moyenne d'hospitalisation est de 22 jours (17,4-26,6). 29,9% durent moins de 7 jours, 41,6% entre 7 jours et 30 jours, 28,6% plus de 30 jours.

IV. CONSEQUENCES DES EVENEMENTS INDESIRABLES LIES AUX MEDICAMENTS :

1. Evolution :

L'évolution des EIM est le plus souvent favorable : 16,9% de troubles biologiques seuls résolutifs, 71,4% de symptomatologie résolutive. **Nous retrouvons une absence de retour à l'état antérieur dans 10,4% des cas** (par exemple : néphropathie tubulo-intersticielle aux anti-rétroviraux). Aucun décès n'est relevé.

2. Gravité :

50,6% des EIM sont de gravité majeure qui est liée à :

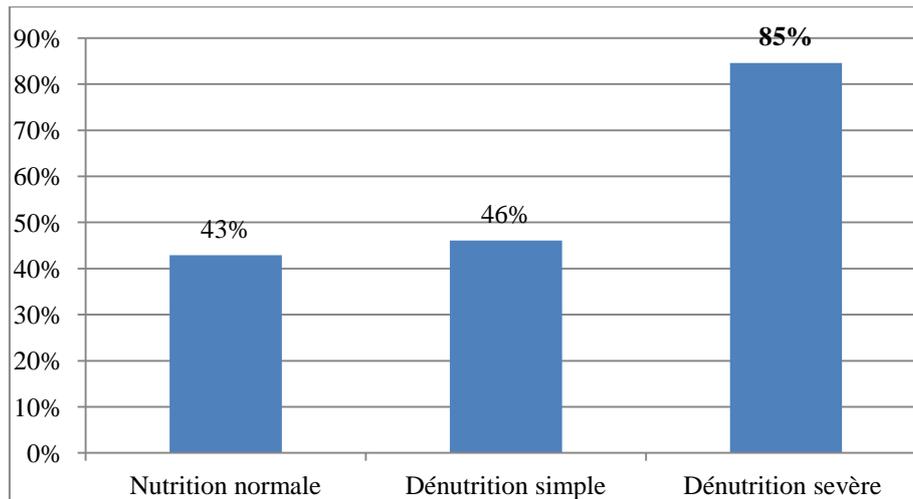
- une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation dans 100% des cas
- la mise en jeu du pronostic vital dans 17,9% des cas
- la présence d'autres critères de gravité dans 10,3% des cas.

19,5% des EIM étaient de gravité mineure et 29,9% de gravité modérée.

a) Gravité et terrain

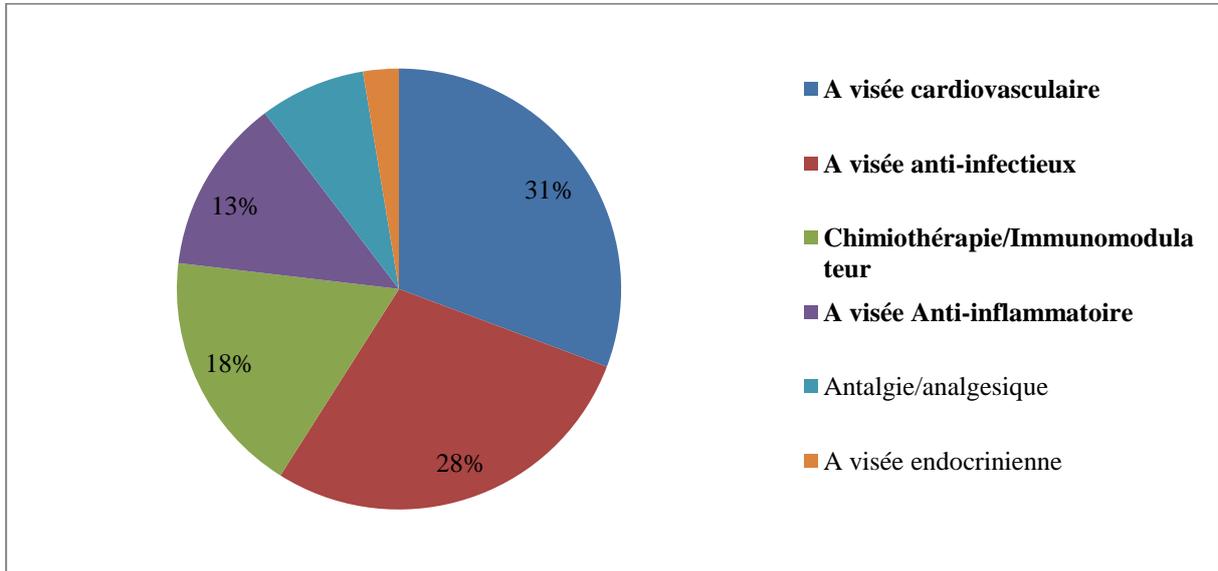
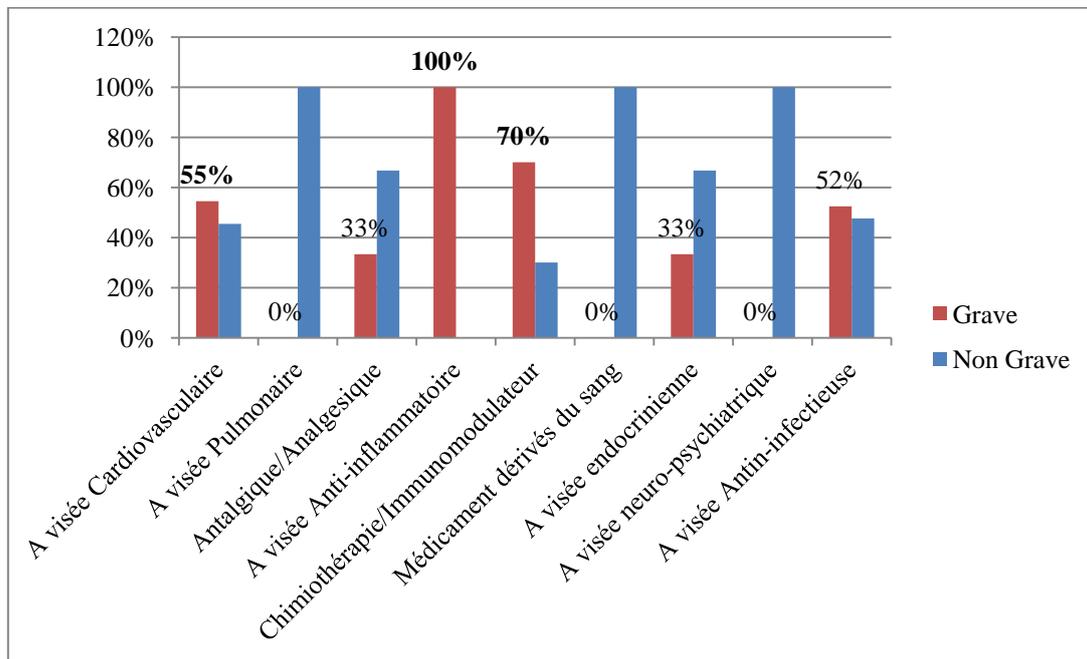
- **Âge** : 60% des plus de 75 ans sont victimes d'un événement indésirable lié aux médicaments de gravité majeure.
- **Etat nutritionnel** :

Figure 6 : EIM de gravité majeure selon l'état nutritionnel :



84,6% des patients présentant une dénutrition sévère sont victimes d'un événement indésirable liés aux médicaments grave. Les événements graves se produisent plus chez les patients dénutris (46,9% pour les patients présentant un état nutritionnel normal et 53,1% pour les patients présentant une dénutrition, quelque son degré. Chez les dénutris, quelque soit le degré, les événements sont plus souvent graves (65,4%).

- **Consommation médicamenteuse** : dans 76,9% des EIM graves, la consommation quotidienne de médicaments de classe thérapeutique différente est de plus de 5.
- **Facteurs de risque supposé de survenue d'EIM** : l'évènement est grave dans 45,8% des cas lorsqu'il existait une interaction médicamenteuse, 51,8% une maladie chronique, 59,5% une maladie aiguë intercurrente et 52,5% un mésusage.

b) Gravité et classe thérapeutique en cause :*Figure 7 : Classes thérapeutiques en cause d'un EIM grave :**Figure 8 : Gravité selon la classe thérapeutique en cause :*

100% des EIM dus aux médicaments à visée anti-inflammatoires sont graves. Nous retrouvons un lien statistique entre les évènements indésirables liés à un médicament dus aux anti-inflammatoire et la gravité.

c) Gravité et circonstances de survenue des EIM

- **Circonstances** : 51,3% des EIM graves sont un motif d'hospitalisation, **48,7 % ont lieu pendant l'hospitalisation. 33,3% des EIM se produisant pendant l'hospitalisation sont graves.**
- **Durée d'hospitalisation** : les EIM graves augmentent en fréquence parallèlement à la durée d'hospitalisation, 34,8% pour les moins de 7 jours, 53,1% entre 7 et 30 jours, 63,6% pour les durées de plus de 30 jours.

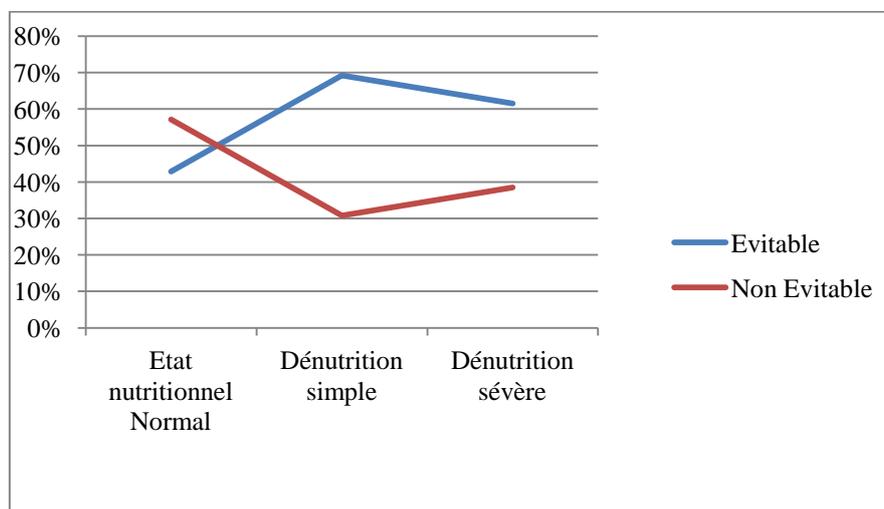
V. **EVITABILITE DES EVENEMENTS INDESIRABLES LIES AUX MEDICAMENTS :**

Dans 40 cas, soit 51,9% des cas, l'EIM est défini comme évitable.

1. **Evitabilité et terrain**

- a) **Âge** : 53,6% des EIM pour les moins de 60 ans, 52,6% entre 60-75 ans et 50% pour les plus de 75 ans.
- b) **Etat nutritionnel** :

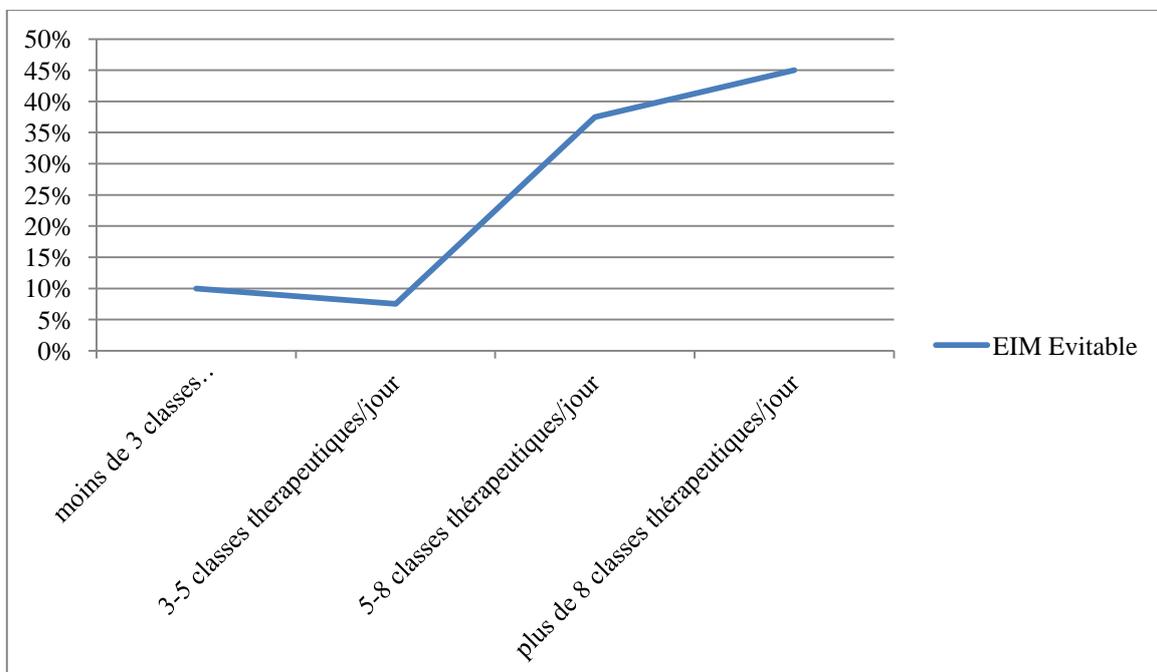
Figure 9 : Evitabilité selon l'état nutritionnel :



L'EIM est évitable chez **69,2%** des dénutris sévères, **61,5%** des dénutris simples, 42,9% des patients présentant un état nutritionnel normal. Les patients sont dénutris dans 42.5% des évènements évitables (dénutrition simple et sévère). **Les EIM sont plus souvent évitables chez les dénutris quelque soit leur degré, 65,4% des cas chez les dénutris, et parmi les évènements évitables, ils touchent plus souvent des patients dénutris quelque soit leur degré, 53,1% des cas.**

c) **Consommation médicamenteuse :**

Figure 10 : EIM évitables selon la consommation médicamenteuse :



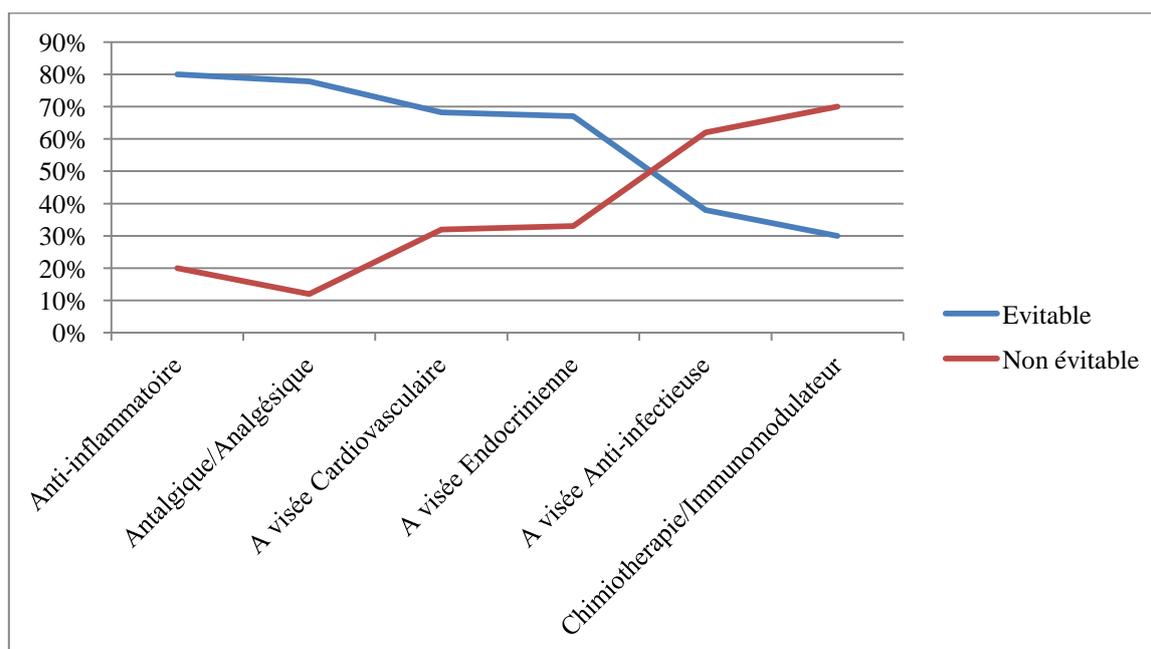
82,5% des évènements évitables concernent des patients prenant **plus de 5 classes thérapeutiques différentes par jour** (37,5% entre 5 et 8 médicaments par jour, 45% plus de 8 médicaments par jour). Chez les patients consommant moins de 5 médicaments par jour, les évènements sont moins souvent évitables (64,7%), par contre ils le sont plus chez ceux en consommant plus de 5 (55,9%).

d) **Facteurs de risque de survenue d'un EIM :**

100% des cas liés à un mésusage sont évitables, 66,7% des cas liés à une interaction médicamenteuse, 63% des cas liés à une interférence avec une maladie chronique, 61,9% des cas associé à une maladie intercurrente. 100 % des évènements évitables sont liés à un mésusage, 65% à une maladie aiguë intercurrente. **Un lien statistique est retrouvé entre la présence d'une maladie aiguë intercurrente et l'évitabilité, ainsi qu'entre le mésusage et l'évitabilité.**

2. **Evitabilité et classe thérapeutique en cause :**

Figure 11 : Evitabilité par classe thérapeutique :



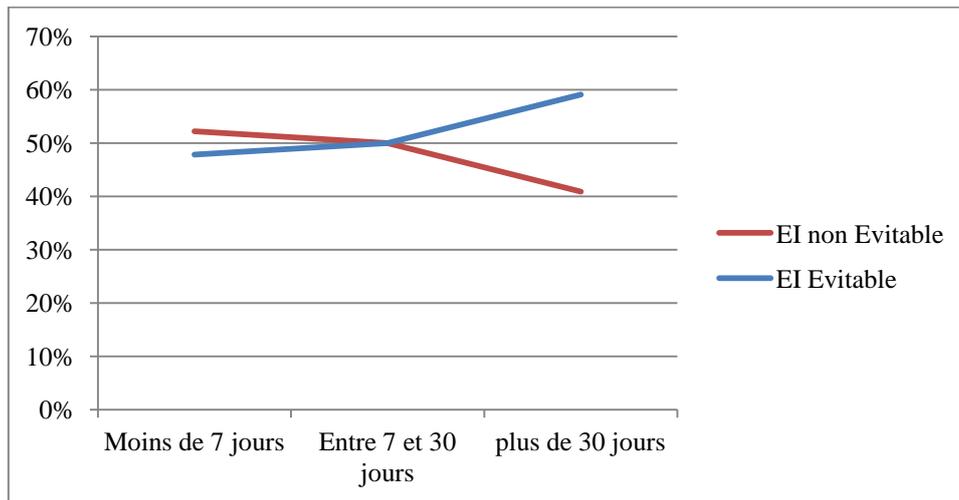
37,5% des évènements évitables sont dus à un médicament à visée cardiovasculaire, 20% à un anti-infectieux, 17,5% à un antalgique/analgésique, 10% à un anti-inflammatoire.

80% des évènements dus à un médicament à visée anti-inflammatoire sont évitables, 77,8% des évènements dus à un antalgique/analgésique, 68,2% des évènements dus à un médicament à visée cardiovasculaire, 66,7% des évènements à visée endocrinienne.

3. Évitabilité et circonstances de diagnostic :

77,5% des EIM évitables sont diagnostiqués pendant l'hospitalisation. 54,4% des EIM diagnostiqués pendant l'hospitalisation sont évitables.

Figure 12 : Évitabilité selon la durée d'hospitalisation :



Les EIM évitables augmentent en fréquence parallèlement à la durée d'hospitalisation.

59,1% des hospitalisations de plus de 30 jours concernent un évènement évitable (47,8% pour les moins de 7 jours, 50% entre 7 et 30 jours).

4. Évitabilité et gravité : **53,9% des cas graves sont évitables et 52,5% des cas évitables sont graves.**

DISCUSSION

I. ANALYSE RESULTATS

Notre étude permet, sur un petit échantillon, de faire ressortir des points clés dans la survenue d'évènements indésirables liés aux médicaments.

En effet, nous retrouvons des éléments intéressants concernant la population cible et leurs facteurs de risques, les caractéristiques des évènements (classe thérapeutique, nature), leurs conséquences et pouvons discuter de facteurs de gravité et d'évitabilité.

D'abord, afin d'être critique et de poser les limites de notre étude, il faut analyser les biais. Nous retrouvons des biais de sélection (non exhaustif, exclusion des évènements non graves, fréquents, non significatifs définis précédemment), d'échantillonnage (population non représentative de la population générale hospitalière, faible), des biais de mesure/classement (pathologies chroniques non exhaustives, état nutritionnel inconnu parfois au moment de l'évènements indésirable, subjectivité dans l'analyse de l'évitabilité bien que des critères aient été définis), des biais de confusion, en effet l'imputabilité d'un médicament dans un évènement indésirable n'est pas évident, il est souvent plurifactoriel. Ensuite, comme nous le verrons plus loin concernant les molécules en causes, la kétamine et les antibiotiques sont plus fréquemment utilisés dans ces services, ce qui bien sur peut fausser les résultats.

Les résultats se rapprochent des références scientifiques associées et démontrent la part importante et persistante des évènements indésirables graves et évitables.

1. Une population ciblée

Concernant le sexe, dans notre étude nous avons plus de femmes que d'hommes. Lors d'une étude en 2004 regroupant 18820 patients, l'équipe de Pirmohammed a retrouvé un lien statistique significatif entre le sexe et l'arrivée d'un évènement indésirable lié à un médicament, il y avait plus de femmes dans le groupe ayant présenté un évènement indésirable et le groupe sans évènement (6). Cela est probablement en rapport avec le fait que les femmes consomment plus de médicaments que les hommes (3,8 contre 3,3 par jour), selon la Haute Autorité de Santé (HAS), et que les femmes vivent plus longtemps que les hommes, l'espérance de vie est de 85 ans pour les femmes et 78,7 ans pour les hommes en 2013 (20)(21). **Le sexe féminin est donc un facteur de risque de survenue d'EIM.**

Concernant la consommation médicamenteuse, notre population est polymédiquée, en effet, la plupart consomme plus de 5 classes thérapeutiques différentes par jour. Il a été démontré que l'incidence des effets indésirables est directement proportionnelle au nombre de médicaments, et se majore avec l'allongement de la durée de prescription (22). **Le nombre de médicaments consommés par jour est aussi un facteur de risque de survenue d'EIM.**

Concernant l'âge, dans notre étude, l'âge moyen de nos patients est de 66,6 ans. Dans l'étude de Pirmohamed, le groupe évènements indésirables étaient plus âgé que le groupe sans évènements indésirables (6). La moyenne d'âge de survenue d'un accident iatrogénique était de 76 ans. Les patients hospitalisés ayant présenté un EIM étaient significativement plus âgés que ceux n'ayant pas présenté d'EIM. Cette idée que les évènements indésirables liés aux médicaments soient plus fréquents chez la personne âgée est confirmée par l'HAS qui selon elle, seraient à l'origine de 10% des hospitalisations chez le sujet âgé et de 20% chez le plus de 80 ans (20). **L'âge est un facteur de risque d'EIM.**

En effet, nous savons qu'il existe des facteurs intrinsèques de risque de iatrogénie chez la personne âgée. Le vieillissement entraîne des perturbations physiologiques qui vont modifier

l'effet pharmacologique d'un médicament. La pharmacocinétique peut être modifiée à plusieurs niveaux, d'abord la biodisponibilité (diminution de la résorption digestive, ralentissement de la vidange gastrique, modification de la motilité intestinale, diminution du flux sanguin splanchnique, diminution de la perfusion régionale) ; ensuite, la distribution du médicament est modifiée par diminution de la masse maigre et augmentation de la masse grasse, le métabolisme hépatique est également modifié par diminution de la masse hépatique, du débit sanguin ; ainsi que l'élimination rénale par diminution du flux sanguin, des sécrétions et résorption tubulaires, de la filtration glomérulaire. La pharmacodynamie peut également être modifiée car, avec le vieillissement, il y a modification de la sensibilité par altération de la liaison aux récepteurs ou concernant l'action de l'effecteur, et aussi une diminution de l'efficacité des systèmes de contre régulation. Tout cela entraîne une efficacité insuffisante, une inefficacité ou des effets secondaires. Ces facteurs liés au vieillissement expliquent en partie la fréquence plus élevée d'évènements indésirables liés aux médicaments chez la personne âgée (23).

De plus, les personnes âgées sont les premières consommatrices de médicaments, selon l'HAS, 67% des personnes âgées de plus de 65 ans ont acquis un produit pharmaceutique en 1 mois versus 35% chez les moins de 65 ans. Cette proportion augmente avec l'âge. Comme nous l'avons vu plus haut, la poly-médication est aussi un facteur de risque de survenue d'EIM. En moyenne, la consommation journalière s'établit à 3,6 médicaments par personne âgée de plus de 65 ans (3,3 pour les 65-74 ans, 4,0 pour les 75-84 ans et 4,6 pour les 85 ans et plus) (20).

En effet, du fait de l'âge, la poly-pathologie oblige à de plus en plus de thérapeutiques médicamenteuses. Les maladies cardiovasculaires sont les 2^{ème} maladies en cause dans les décès tout âge confondu (25). Nous avons retrouvé un lien entre EIM dus aux médicaments à visée cardiovasculaire et personne de plus de 75 ans. Les personnes âgées sont plus victimes

d'EIM dus à des médicaments à visée cardiovasculaire car en première ligne des traitements à visée cardiovasculaire.

Concernant la dénutrition et la polyopathie, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments vont être également modifiées. La dénutrition est très présente chez les patients subissant un EIM, 33% dans notre étude, la poly-opathie aussi (70% de pathologies cardiovasculaires par exemple). Malheureusement, une partie des résultats concernant la dénutrition est non interprétable du fait de l'impossibilité de définir précisément l'état nutritionnel du patient. **La dénutrition semble favorisée la survenue d'EIM mais cela ne peut être démontré.**

Concernant les facteurs de risque d'EIM, après une analyse bibliographique, nous avons définis, avant notre étude, des facteurs de risque d'EIM qui peuvent nous orienter sur l'évitabilité de l'évènement. Ceux-ci sont retrouvés très fréquemment.

En effet, nous retrouvons une affection aiguë intercurrente (infection, déshydratation/insuffisance rénale fonctionnelle, troubles digestifs) et/ou un mésusage (surtout manque d'adaptation de dose) dans plus de 50% des cas. **Le mésusage est principalement lié à un non respect des indications/contre-indications, précautions d'emploi/surveillance en fonction du terrain et/ou des circonstances.** Il est surtout dû à la prescription et à l'application de celle-ci. Nous retrouvons souvent plusieurs facteurs de risque par cas. Cette proportion rejoint les données déjà connues à ce sujet. En effet, dans une étude réalisée en 2002 chez la personne âgée concernant la recherche de facteurs favorisants, 60,6% des cas présentaient une interaction médicamenteuse, 44,2% des cas une maladie aiguë intercurrente, 14,8% des cas une dose trop élevée et 11% des cas une interférence avec une maladie chronique, et il existait souvent une combinaison de tous ces facteurs (17). Les maladies intercurrentes sont la plupart du temps présentes chez la personne âgée et il semble exister un lien entre les deux, mais qui ne peut être démontré ici. Par contre dans une étude

réalisée en 2002 par l'équipe du Pr Doucet sur les évènements indésirables en motif d'admission chez la personne âgée, concernant 2814 patients de plus de 70 ans, un lien significatif a pu être démontré entre maladie intercurrente et interaction médicamenteuse responsable de l'évènement (17). En effet, la poly-pathologie et la poly-médication chez la personne âgée augmentent le risque de survenue d'interactions médicamenteuses. Les maladies aiguës intercurrentes déséquilibrent souvent un terrain déjà fragile et majorent le risque d'EIM en modifiant souvent la fonction rénale lors d'épisodes infectieux, de déshydratation (coup de chaleur, troubles digestifs, etc), ou d'autres fonctions physiologiques.

A noter que lors de notre étude, le relevé des facteurs de risque et surtout du mésusage, ne peut être fait que sur l'analyse de la rédaction de la prescription médicale et non sur l'ensemble de celle-ci, soit les circonstances d'application, le contexte de l'organisation du soin. Nous ne pouvons évaluer que la rédaction de la prescription.

2. Des médicaments plus à risque :

Notre étude nous permet de cibler principalement les médicaments à visée cardiovasculaire (diurétiques, sartans, inhibiteurs de l'enzyme de conversion) et les anti-infectieux (antibiotiques).

Dans l'étude de Pirmohammed, réalisée sans limite d'âge, concernant les motifs d'hospitalisation, les médicaments en cause sont les anti-inflammatoires puis les diurétiques, les anti-vitamine K et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion/sartans (6).

Une étude réalisée en ambulatoire chez la personne âgée par l'équipe de Gurwitz en 2003, retrouvait des proportions similaires, à l'exception des produits de chimiothérapie et immunomodulateur peu utilisés en ambulatoire ; en effet, les médicaments en cause étaient les médicaments à visée cardio-vasculaire (24,5%), puis les diurétiques (22,1%), les analgésiques non opioïdes (15,4%), les antidiabétiques (10,9%) et les anticoagulants (10,2%) (24).

Dans l'étude EMIR 2007, les anti-vitamine K, les anticancéreux et les diurétiques étaient les classes thérapeutiques le plus souvent à l'origine d'hospitalisations (5).

L'équipe du Pr Doucet qui a étudié 2814 patients de plus de 70 ans victimes d'un EIM motivant une hospitalisation, retrouvait une part importante des psychotropes (31,1%) (17). Nous n'avons pas pu mettre cela en évidence dans notre étude, probablement par manque d'échantillonnage.

L'ensemble des études réalisées arrivent aux mêmes conclusions concernant les médicaments à visée cardiovasculaire, ceux-ci sont les principaux médicaments en cause d'EIM.

Les maladies cardiovasculaires sont la 2^{ème} cause de mortalité en France après les cancers et représentent le poste le plus important de la consommation de soins et de biens médicaux (12,6%). Les cardiopathies ischémiques, l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque sont les motifs les plus fréquents d'entrée en Affection de Longue Durée (25). Ce sont donc les médicaments les plus en causes dans les EIM mais probablement en lien avec le fait qu'ils soient aussi très largement utilisés. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les sartans, les diurétiques agissent sur la fonction rénale, ils modifient donc la pharmacocinétique des médicaments.

Dans notre étude, les antibiotiques sont largement mis en cause, ce qui est le cas aussi dans les autres études réalisées. Dans l'étude de Gurwitz en ambulatoire, les anti-infectieux étaient en cause dans 14,7% des cas et représentaient la deuxième cause d'évènements indésirables (24).

3. Des conséquences graves

La plupart des EIM ont lieu pendant l'hospitalisation, allongeant dans 1/3 des cas l'hospitalisation. 1/3 des cas se produisant pendant l'hospitalisation étaient graves. Cela a des conséquences humaines (personnel, patient, entourage...) et financières. Le secteur hospitalier doit être un axe majeur de réflexion de diminution des EIM.

L'évolution des événements indésirables est en général favorable. Il n'en demeure pas moins qu'il existe parfois une absence de retour à l'état antérieur ou des décès. Dans l'étude de Pirmohammed, 2,3% des patients sont décédés, principalement de saignements digestifs, perforation intestinale, hémorragie intracrânienne, insuffisance rénale, toxicité liée au lithium. Beaucoup d'entre eux étaient liés à la prise d'anti-inflammatoire, d'anti-thrombotique ou d'anticoagulant (6). Dans notre étude, nous avons retrouvé un lien significatif entre la gravité et la prise d'anti-inflammatoire, en effet, bien qu'ils n'entraînent pas de décès, 100% des événements dus aux anti-inflammatoires sont graves. **Les médicaments à visée anti-inflammatoire sont des facteurs de risque de gravité.**

En 2004, une enquête nationale sur les événements indésirables associés aux soins (ENEIS) dans les établissements de santé a été réalisée par la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) afin d'estimer la fréquence des événements indésirables graves dans les établissements de santé. Elle a été rééditée en 2009 avec la même méthodologie afin de pouvoir comparer et observer les évolutions par rapport à 2004. En 2009, elle relève une fréquence élevée d'événements indésirables graves (EIG), soit un nombre de 275 000 à 395 000/an soit 6,2 événements indésirables graves pour 1000 jours d'hospitalisation, 1 EIG tous les 5 jours dans un service de 30 lits. 4,5% des hospitalisations étaient dues à un événement indésirable grave, 2,6% à un événement indésirable grave évitable, et parmi ceux-ci la moitié était due à des produits de santé. Les médicaments étaient en cause dans 38,7% des événements indésirables graves causant une hospitalisation et 19,5%

des évènements indésirables graves survenant pendant l'hospitalisation, et parmi ces évènements dus à un médicament, 40 à 50 % étaient jugés évitables. Un évènement indésirable grave allonge le temps d'hospitalisation de 8,7 jours en moyenne, lorsqu'il se produit pendant l'hospitalisation et est responsable d'une durée d'hospitalisation de 8,7 jours en moyenne lorsqu'il est responsable de l'hospitalisation (9).

Dans notre étude, les évènements sont pour la moitié d'entre eux d'une gravité majeure. La gravité des EIM augmente la morbi-mortalité et donc le coût humain et financier.

Notre travail cherche à réfléchir sur la diminution des évènements indésirables liés aux médicaments graves.

Comme déjà décrit, nous remarquons que le nombre de cas graves augmente avec le nombre de classes thérapeutiques différentes prises par jour, la sévérité de l'état de dénutrition, l'âge avancé ou de moins de 60 ans, la durée d'hospitalisation, la présence d'une maladie intercurrente sans avoir pu retrouver de lien statistique. Il y a plus d'évènements graves lorsqu'ils sont liés à un médicament à visée cardiovasculaire, à un produit de chimiothérapie et immunomodulateurs, à un médicament à visée anti-inflammatoire et il existe un lien statistique entre la gravité et la prise d anti inflammatoire.

II. MOYENS D ACTION

40 cas sont potentiellement évitables, soit 52% des cas. Leur nombre augmente avec l'altération de l'état nutritionnel, le nombre de classes thérapeutiques différentes prises par jour, la durée d'hospitalisation, la présence d'une maladie aiguë intercurrente, le mésusage. Les évènements étaient plus évitables lorsqu'ils étaient dus à des médicaments à visée anti-inflammatoire, des antalgiques/analgésiques, des médicaments à visée cardiovasculaire. Il pourrait exister un lien statistique entre évitabilité et médicaments à visée cardiovasculaire ($p=0,07$, non significatif mais proche du seuil). Par contre, les accidents dus aux antibiotiques paraissent être moins souvent évitables, 38,1% contre 68,2% pour les médicaments à visée cardiovasculaire ou même 80% pour les anti-inflammatoires. La moitié des cas graves sont évitables.

Dans l'étude ENEIS de 2009, 1/3 des cas graves étaient évitables (9).

En Avril 2010, le Haut Conseil de la santé Publique a analysé les résultats des enquêtes nationales sur les évènements indésirables associés aux soins (ENEIS) de 2004 et 2009 (11). Il suggère que la loi de 2004 fixait des objectifs de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse hétérogènes (cible trop ou peu précise, milieu ambulatoire ou hospitalier, population générale ou personnes âgées, évènement évitables ou non..) et que ceux-ci n'ont pas facilité la lisibilité de la politique engagée. Il propose donc de s'axer sur 2 objectifs généraux :

- **Les évènements indésirables graves associés aux médicaments, avec comme objectif spécifique les circonstances de prescription**
- Les évènements indésirables graves associés à la réalisation d'actes invasifs

Le premier objectif de la nouvelle loi de santé publique à venir concernant les évènements indésirables graves liés aux médicaments est de réduire la fréquence de survenue d'évènements indésirables graves évitables associés à l'usage ou à l'absence d'usage, de médicament pour des patients pris en charge en établissement de santé, en établissement médico-sociaux, ou en médecine ambulatoire. Ceux-ci par des actions d'amélioration portant sur le circuit du médicament. La directive est de s'adresser à tous les secteurs de soins et à tous les groupes de patients afin de créer une « culture » de sécurité pour tous les patients et de souligner la nécessaire continuité de la sécurité des soins entre ces différents secteurs. On s'axe plus sur l'usage que sur la prescription seule, afin d'associer une prescription pertinente à l'éducation thérapeutique.

Il vise d'abord à augmenter la proportion de malades atteints d'une affection chronique pour laquelle la prescription d'un ou plusieurs médicaments est justifiée, et qui ont fait l'objet de cette prescription. Cela concerne surtout l'infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux, l'insuffisance cardiaque, syndrome dépressif, ostéoporose.

Ensuite il préconise de réduire la proportion de malades âgés de 75 ans et plus faisant l'objet de prescriptions indiquées, mais inadaptées, ou non suivies, pour trois classes de médicaments (anti-thrombotiques, psychotropes, diurétiques).

Enfin, le Haut Conseil de Santé Publique propose de réduire la proportion de malades faisant l'objet de poly-prescription en partie non indiquée.

1. LA PRESCRIPTION

a) Vers une prescription plus rigoureuse :

La plupart des évènements indésirables évitables sont en rapport avec un mésusage (100 % dans notre étude). Dans le mésusage, nous retrouvons, le non-respect des indications, contre-indications, posologies, surveillance compte tenu du terrain et des circonstances, observance. Selon la direction générale des soins, les risques identifiés lors de l'étape de prescription susceptibles d'entraîner des erreurs sont :

- Prescription orale
- Absence d'identification du prescripteur
- Non-identification ou mauvaise identification du patient
- Mauvaise lisibilité de la prescription
- Prescription informatique erronée
- Usage d'abréviations
- Libellé imprécis ou erroné : nom, forme, dosage, posologie, durée, rythme ou voie d'administration
- Mauvais choix de médicament
- Contre-indication non respectée
- Existence d'interactions
- Terrain et posologie associées non prises en compte
- Surveillance non précisée (26)

Comme le précise l'AFSSAPS en 2005, par notre prescription nous devons donc :

- **Prendre en compte le terrain de notre patient** (âge, sexe, pathologie chronique, état nutritionnel, état rénal, poly-médication)
- **Etre plus vigilant avec certaines classes thérapeutiques** (à visée cardio-vasculaire, anti-inflammatoire, chimiothérapie/immunomodulateur, antalgique/analgésique, à visée endocrinienne, psychotrope chez la personne âgée)

- **Tenir compte des interactions médicamenteuses, des pathologies chroniques, des maladies intercurrentes.** Concernant les interactions médicamenteuses, celles-ci sont résumées pour chaque produit dans le Résumé de caractéristique du produit sur le site de l'ANSM, ou sur le dictionnaire Vidal (15). Il existe également des outils plus précis comme le fait la revue « Prescrire » qui édite tous les ans un guide pratique des interactions médicamenteuses en fonction du terrain et des pathologies à traiter, en discutant pour chaque situation quelle molécule choisir (27).
- **Etre plus rigoureux sur notre prescription** (indication, respect des contre-indications, des précautions d'emploi en fonction du terrain, des circonstances). Il est indispensable de respecter les Autorisations de mise sur le marché, les recommandations. « **L'overuse** » représente l'utilisation de médicaments prescrits en l'absence d'indication ou qui n'ont pas prouvé leur efficacité, dont le service médical rendu est insuffisant (20).
- **Prescrire de façon claire**, avec le nom, prénom, âge, sexe, poids, taille si besoin du patient, la dénomination en dénomination commune internationale, la posologie exacte et la durée de traitement selon l'article R5132-3 du code de santé publique.
- **S'aider d'un logiciel d'aide à la prescription certifié**, selon l'article L 161-38 du code de santé sociale (28). Afin d'assurer une bonne observance, le prescripteur doit formuler ses prescriptions avec toute la clarté indispensable, veiller à leur compréhension par le patient et son entourage et s'efforcer d'en obtenir la bonne exécution, selon l'article R.4127.34 du code de santé Publique.
- **S'assurer d'une bonne communication des informations** liées au traitement avec les autres intervenants par le biais de la prescription en elle-même (pharmacien, infirmier, etc) ou d'un courrier pour les autres intervenants médicaux. Depuis l'émergence du médecin traitant référent, le médecin généraliste a un rôle central dans la transmission et la gestion des informations. Le pharmacien a un rôle prépondérant

également dans la gestion du risque lors de la délivrance des médicaments, que ce soit des médicaments prescrits ou achetés sans ordonnance, il doit s'assurer de la compréhension du patient de celle-ci. Il doit s'aider également de logiciels d'aide à la dispensation en officine qui ont aussi sont en cours de certification (28).

L'OMS a défini des règles de prescriptions générales (Annexe 7).

Concernant la personne âgée, la Haute Autorité de Santé, par le Programme PMSA (Prescription Médicamenteuse chez le Sujet Agé) en 2006, a mis à disposition des professionnels de santé des outils d'aide à la prescription qui reprennent les étapes de la prescription, les reflexes iatrogéniques, les différents modes de révision du traitement, les objectifs thérapeutiques, une fiche « observation et prescription », le suivi de la prescription (Annexe 8). L'AFSSAPS a également édité des recommandations générales et par classes thérapeutiques chez le sujet âgé (29).

En résumé, afin d'éviter les évènements indésirables graves liés à un médicament, toute prescription médicamenteuse doit être rigoureuse de part la connaissance du terrain, des indications, des pathologies en cours, du patient, de son entourage, de la molécule elle-même, elle doit être suivie, réévaluée, partagée et accompagnée.

b) Vers une prescription plus efficace

Le Haut Conseil recommande d'augmenter le nombre de malades atteints d'une affection chronique pour laquelle un ou plusieurs médicaments sont justifiés. En effet, pour limiter les EIM, il ne faut pas moins prescrire mais mieux. Il faut continuer à prescrire des médicaments qui ont prouvé leur efficacité et qui sont accessibles, connus. C'est le cas des pathologies cardiovasculaires (infarctus du myocarde ou accidents vasculaire cérébral), syndrome dépressif, ostéoporose. En effet, certains EIM sont dus à une insuffisance de traitement, « **underuse** », représentée par l'absence d'instauration d'un traitement efficace chez les sujets ayant une pathologie pour laquelle une ou plusieurs classes médicamenteuses ont montré leur efficacité (20).

Diminuer les évènements indésirables liés aux médicaments ne se limite pas à moins prescrire, mais à mieux prescrire.

c) Vers une prescription plus adaptée chez la personne âgée

Le Haut Conseil recommande de diminuer chez les patients de plus de 75 ans les prescriptions indiquées mais inadaptées ou non suivies pour 3 classes thérapeutiques (anti-thrombotique, psychotropes et diurétiques). En effet, il est nécessaire que les risques ne dépassent pas les bénéfices, c'est ce qu'on définit par le terme « **misuse** », il faut s'interroger pour chaque médicaments prescrits, surtout pour ces classes thérapeutiques plus à risque chez le sujet âgé, de l'intérêt et de l'effet attendu de celui-ci en comparaison au risque pris (Service Médical Rendu) (20). **Laroche a défini une liste de médicaments « potentiellement inappropriés » chez la personne âgée (Annexe 6).** Il faut savoir adapter ses indications à l'âge et au terrain du patient.

Le Professeur Doucet, Chef du service de médecine interne gériatrique du CHU de Rouen préconise « de ne pas renouveler les ordonnances des personnes âgées systématiquement sans analyse, de lister à chaque consultation les médicaments pris et de ne pas hésiter à « déprescrire » des médicaments à l'origine d'effets indésirables, ceux qui deviennent dangereux ou ceux qui sont moins utiles. Il faut savoir expliquer au patient la nécessité de modifier le traitement de façon positive » (30) .

Le Haut conseil de Santé Publique a conclu qu'un grand nombre de projets avait été mis en place depuis 2004 afin de lutter contre la iatrogénie médicamenteuse chez la personne âgée mais que, par le manque d'action structurée et partagée, il était impossible d'établir un bilan de ces actions (11).

Le programme PMSA (Prescription médicamenteuse chez la personne âgée) en 2006 avait pour but de « mieux prescrire », de favoriser l'observance, de coordonner les acteurs de santé et de cibler les situations à risques. Celui-ci n'a pas été suffisant. La Haute Autorité de Santé a donc mis en place des indicateurs de pratiques cliniques (IPC) par le programme ALERTE et MAITRISE (31).

Le Programme ALERTE et MAITRISE permet de cibler les situations à risques par rapport à l'ordonnance, les pathologies sous-traitées, les situations cliniques à risque, certains médicaments (psychotropes et cardiovasculaires) chez la personne âgée, par une méthode plutôt rétrospective puis de réfléchir sur la prescription et la prise en charge par des études prospectives pilotes afin d'améliorer la prescription (32) (Annexe 9) (Annexe 10).

Pour chaque indicateur, la Haute Autorité de Santé a mis en place des outils et des guides visant chaque acteur du soin (médecin, pharmacien, patient) et dans différentes situations (EPHAD, hospitalisation,...). Nous pouvons prendre pour exemple l'AMI concernant la co-prescription d'antihypertenseur chez la personne âgée (33) (Annexe 11).

La diminution de la survenue d'évènements indésirables graves liés aux médicaments passera par la diminution du mésusage par une adaptation plus appropriée de la prescription médicamenteuse, en évitant :

- **l'excès de traitement inapproprié (« overuse »)**
- **le non traitement de certaines pathologies, indiqué (« underuse »)**
- **les traitements inadaptés (« misuse »).**

Pour ce faire, l'HAS met en place des programmes pilotes pour les situations les plus à risque (personnes âgées) avec des indicateurs précis et des aides concrètes pour le prescripteur et l'ensemble du parcours de soin.

2. ORGANISATION DU SYSTEME DE SOIN

a) Une gestion du risque plus efficace :

Nous ne pouvons pas dans notre étude évaluer les facteurs favorisant le mésusage, fréquemment en cause dans les évènements indésirables tels que ceux retrouvés dans l'enquête nationale sur les évènements indésirables associés aux soins (ENEIS) en 2004. En effet dans cette étude, parmi les évènements évitables pour lesquels une erreur a été identifiée 48,6% étaient la conséquence d'erreurs de réalisation des soins, 15,8% d'indications erronées et 35,6% de retards dans la mise en œuvre des soins. Les résultats de 2009 sont comparables à 2004 (9).

Une analyse des causes a permis de dégager plusieurs facteurs de risque, notamment :

- des facteurs liés aux tâches à accomplir (absence de protocoles, planification des tâches non adaptée, retard de prestation des examens, défaut d'accessibilité de l'information, difficulté dans la recherche d'informations auprès d'un autre professionnel, protocoles non adaptés, soins ne relevant pas du champ d'expertise du service, protocoles inconnus...)
- des facteurs individuels (ex: insuffisance d'échange d'informations entre les professionnels et le patient, connaissances théoriques des professionnels, défaut d'aptitude des professionnels, défaut de qualification des professionnels chargés du soin, insuffisance d'échange d'informations entre les professionnels et la famille...)
- des facteurs concernant l'environnement (charge de travail importante, fourniture ou équipement non disponible ou inadapté...)
- des facteurs liés à l'équipe (défaut de communication interne, supervision inadaptée des médecins ou des autres personnels...)
- des facteurs concernant l'organisation (défaut de coordination entre les services, gestion du personnel ou des ressources humaines inadéquate...)
- des facteurs liés au contexte institutionnel (ressources sanitaires insuffisantes ou défectueuses, absence de culture de signalement des situations dangereuses...).

Les évènements indésirables liés aux médicaments semblent donc favorisés par des erreurs de prescription, mais les prescripteurs ne sont pas les seuls responsables, d'autres facteurs environnant la prescription sont en cause. Il faut donc agir sur la prescription en tant que telle mais également sur l'organisation du système de soin. C'est ce que la politique de santé actuelle essaie de mettre en place, avec la « culture » de la sécurité du patient. Le décret n°2010-1408 du 12 novembre 2010 établit un programme d'action pour l'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins afin d'établir une « culture de sécurité du

patient » (34). Cette démarche comporte l'identification, a priori des risques, en privilégiant les méthodes et outils validés par la Haute Autorité de santé, les sociétés savantes, etc. (analyse de scénarii, chemin clinique, etc.), l'analyse a posteriori des évènements indésirables ou considérés comme porteurs de risques, la détection et l'analyse des risques ou des évènements avérés faites au moyen de méthodologies adaptées (revue de morbi-mortalité, analyse approfondie des causes, retour d'expériences, etc.) , la mise en place d'actions de prévention des risques, de récupération des défaillances et d'atténuation de leurs conséquences pour les patients.

La Haute Autorité de Santé a donc édité un guide, « le guide de la qualité de la prise en charge médicamenteuse », afin d'aider le professionnel de santé à mettre en oeuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé, dans une démarche collective ayant pour enjeu la sécurité des patients (35). L'objectif est de réduire le risque de survenue d'évènements indésirables graves évitables. Les enjeux sont humain (patient, famille, professionnel de santé), stratégique (réputation d'un établissement, professionnel de santé, etc...), technique et organisationnel, économique et financier, juridique et assuranciel.

Les nouvelles directives traduisent une évolution forte d'une approche traditionnellement centrée sur la « procédure » vers une approche centrée sur le « système » ou encore le parcours de soin.

En effet, la gestion des risques ne peut se faire d'une part au niveau individuel par une gestion contrôlée du médicament pour un patient par un professionnel de santé et d'autre part au niveau collectif par une action coordonnée et une prise en charge globale, organisée, contrôlée par le parcours de soin.

b) Vers une pharmacovigilance plus proactive :

Notre étude permet sur 3 mois de relever 77 évènements indésirables liés à un médicament, lors des 3 mois précédents notre étude, il en a été signalés 34, soit à peu près la moitié. **Notre méthode prospective a permis de relever plus d'évènements.** La revue Prescrire préconise une méthode via un assistant de recherche clinique dans les services (36). Une étude réalisée en 2010, aurait montré que cette technique augmentait par 2 le nombre de signalements et continuait même à augmenter après l'étude. Cela montre la nécessité d'une sensibilisation plus importante des professionnels de santé sur les risques, leur signalement, leur analyse et les méthodes afin de les limiter et peut être d'organiser la pharmacovigilance d'une façon plus prospective, plus active avec des assistants sur le terrain, si possible.

En ambulatoire, suite au décret n°2011-655 du 10 juin 2011 concernant les modalités de signalement par les patients ou les associations agréées de patients d'effets indésirables susceptibles d'être liés aux médicaments, les centres de pharmacovigilance ont mis en place une méthode plus simple de signalement via un site internet ou un numéro de téléphone, accessibles aux professionnels comme aux particuliers (<https://www.pharmacovigilance-champagneardenne.fr/declaration-deffets-indesirables-medicamenteux/> ou 03 26 78 77 80) (37)(38). Et concernant les patients, des campagnes ont été organisées afin de les sensibiliser eux aussi, comme en 2012, sur la prise médicamenteuse (39) (Annexe 12).

Le signalement d'évènements indésirables liés aux médicaments est mal recensé par les centres de pharmacovigilance sur un plan quantitatif et qualitatif, pour plusieurs raisons : les médicaments incriminés sont anciens et bien connus, ce qui n'incite pas le prescripteur à déclarer l'effet indésirable ; l'imputabilité est souvent difficile à percevoir pour les cliniciens en raison des co-morbidités et des co-médications ; à l'inverse, les accidents idiosyncrasiques sont mieux notifiés, alors qu'ils sont moins fréquents et surtout beaucoup moins évitables. De plus, les effets secondaires notifiés dans les notices VIDAL et Résumé de Caractéristique

Technique sont issus des études réalisées par les laboratoires pharmaceutiques eux-mêmes et les échantillons de populations étudiés peuvent ne pas refléter l'ensemble de la population (comme par exemple dans l'étude sur Rely concernant le dabigatran, les plus de 80 ans représentaient 16% des cas étudiés) (40). Les désastres sanitaires récents causés par des médicaments rappellent la nécessité d'une évaluation correcte des médicaments avant leur mise sur le marché, et d'une pharmacovigilance efficace une fois les médicaments commercialisés.

Joan-Ramon Laporte, directeur du centre de pharmacovigilance de Barcelone recommande en 2010, une pharmacovigilance plus proactive par des études de suivi de personnes traitées et une analyse des résultats des essais cliniques par méta-analyse afin de démontrer le rôle de certains médicaments dans la genèse d'évènements indésirables (41). Tout nouveau médicament mis sur le marché devrait apporter un progrès thérapeutique. La pharmacovigilance doit être au cœur du système de soin. Elle doit, par sa proximité et sa position centrale, développer des activités de vigilance, en améliorant la formation initiale et continue des soignants, assurer le retour d'information des autorités sanitaires aux déclarants, développer de l'expertise indépendante en pharmacovigilance, en suivant l'usage des médicaments, en collaborant avec des centres universitaires. Ces activités doivent être indépendantes de toutes firmes pharmaceutiques, la transparence est une obligation éthique face aux patients.

La loi du 29 décembre 2011 a pour but de renforcer la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (42).

c) **Vers une approche de grande amplitude et transparente ?**

Un réseau européen s'est mis en place en 2009, European Network of centres for pharmacoepidemiology and pharmacovigilance (ENCePP) comprenant 90 centres de pharmacovigilance. Il a pour but de développer des stratégies épidémiologiques complémentaires à la notification spontanée, de créer un observatoire européen de l'utilisation des médicaments et de construire un système de pharmacovigilance résolument orientés sur les patients. Il prône une indépendance scientifique totale des études utilisées, une pro-activité, une coopération et une transparence totale (43). Il utilise une « check-list » concernant chaque étude analysée par l'agence européenne du médicament afin de s'assurer de la qualité des études transmises (44).

Son organisation a été modifiée en 2010 puis 2012 suite au désastre du Médiateur. Ce réseau renforce le rôle du nouveau Comité Européen de pharmacovigilance (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC en anglais) et les obligations de transparence des agences et l'information du public sur les effets indésirables. L'Agence européenne du médicament (EMA) met en place une liste de médicaments dits « sous surveillance supplémentaire » mise à jour régulièrement par le PRAC, ces médicaments sont également signalés sur les notices par un triangle noir pointé vers le bas (45). Mais il laisse toujours une place centrale aux firmes pharmaceutiques qui enregistrent elles-mêmes les notifications d'effets indésirables sans passer par les agences de pharmacovigilance. Celles-ci sont toujours chargées de produire « une évaluation scientifique du rapport bénéfices/risques » de leur médicament dans le cadre des rapports périodiques d'évaluation prise sur des données pré-analysées par les firmes (46).

Récemment une médiatrice européenne s'est inquiétée de la non application de ce code. La Médiatrice européenne, Emily O'Reilly, a exprimé sa préoccupation à propos de ce qui semble être un changement significatif de la politique relative à la transparence des

données concernant les essais cliniques. Selon les documents portés à la connaissance de la Médiatrice, l'Agence Européenne du Médicament prévoit de limiter l'accès aux données des essais cliniques en imposant des exigences strictes de confidentialité, l'utilisation d'une interface fournie par l'Agence européenne du médicament comme seul outil de lecture et des restrictions sur l'usage de ces données (47).

CONCLUSION

Les évènements indésirables liés aux médicaments représentent un problème de santé publique. Depuis 10 ans les instances mettent en place des programmes afin de diminuer ce risque. Actuellement, l'objectif est de réduire les évènements graves et évitables.

Notre étude prospective sur 3 mois dans un service de médecine a démontré un lien, entre âge de plus de 75 ans et évènements indésirables liés aux médicaments dus aux médicaments à visée cardiovasculaire, entre médicaments à visée anti-inflammatoire et gravité, entre maladie intercurrente et évitabilité, entre mésusage et évitabilité.

La gravité est favorisée par un terrain fragile (dénutrition, poly-médication, personne âgée, longue hospitalisation), certaines classes thérapeutiques (médicaments à visée anti-inflammatoire, à visée cardiovasculaire, produits de chimiothérapie et immunomodulateurs), la présence d'une maladie aiguë intercurrente.

L'évitabilité est favorisée par un terrain fragile (dénutrition, poly-médication, longue hospitalisation), certaines classes thérapeutiques (médicaments à visée anti-inflammatoire, cardiovasculaire, endocrinienne, antalgiques/analgésiques), une hospitalisation.

La lutte contre les évènements indésirables liés aux médicaments doit être individuelle (prescripteur, patient, prescription) et collective avec pour objectif la gestion du risque centrée sur la sécurité du patient.

Nous avons réalisé à l'intention des prescripteurs un guide afin de les sensibiliser à la pharmacovigilance (36).

GUIDE de PHARMACOVIGILANCE

1. **Connaitre les terrains à risques** : personne âgée, dénutrition, poly-médication, poly-pathologie, femme
2. **Connaitre les classes thérapeutiques plus à risque** : médicaments à visée cardiovasculaire, anti-infectieux, psychotropes
3. **Connaitre les situations à risque de gravité** : personne âgée, dénutrition, poly-médication, longue hospitalisation, médicaments à visée cardiovasculaire, chimiothérapie et immunomodulateurs, médicaments à visée anti-inflammatoire
4. **Connaitre les situations évitables** :
 - a. Etre attentif aux **interactions médicamenteuses**
 - b. Prendre en compte les **pathologies chroniques**
 - c. Etre vigilant lors d'**épisode aigu intercurrent**
 - d. Mieux prescrire :
 - i. **Analyse** systématique de la prescription
 - ii. **Adapter** la prescription au patient, à la situation
 - iii. Utiliser les logiciels d'aide à la prescription
 - iv. **Traiter** ce qui doit être traité
 - v. **Ne plus traiter** ce qui ne doit plus l'être
 - vi. **Savoir ne pas prescrire**
 - vii. **Diminuer les prescriptions inadaptées chez la personne âgée** concernant les anti-thrombotique, les diurétiques et les psychotropes
 - viii. **Diminuer les poly-prescriptions non indiquées** ou dont le service médical rendu est insuffisant
 - ix. Etablir une **prescription claire** (dénomination commune internationale)
 - x. S'assurer de la **compréhension et de l'observance**
 - xi. **Communiquer** avec les autres intervenants (infirmiers, pharmacien, médecins)
5. **Reconnaitre** un évènement indésirable lié aux médicaments et l'analyser de façon collégiale
6. **Signaler** un évènement indésirable lié aux médicaments à la pharmacovigilance

Annexe 1

Fiche signalétique EIM utilisée pendant l'étude

Travail de Thèse**Signalement de tout EIM****P.Hannequin**

EIM : Tout dommage résultant de l'utilisation d'un médicament ou d'une intervention par un professionnel de santé relative à un médicament. Nous relèverons pour l'étude tous les événements entraînant tout symptôme ou toute modification biologique significative. Dommage étant responsable de l'hospitalisation ou se produisant pendant l'hospitalisation.

Tout symptôme, du plus bénin au plus grave !

Pour information, les modifications biologiques significatives sont définies ainsi :

- DH/IRF : augmentation creat, urée, Ht, prot +/- Na>145
- Hyponatrémie : Na<130 ou <135 + signes cliniques
- Hyperkaliémie : K>6,5 ou >5 + signes cliniques
- Hypokaliémie : K<2,5 ou <3 + signes cliniques
- Hypercalcémie : Ca>3 ou >2,6 + signes cliniques
- Hypocalcémie : Ca<2,2 + signes cliniques
- Acidose métabolique : Ph<7,38, HCO₃⁻<22
- Alcalose métabolique : Ph>7,42, HCO₃⁻>26
- IR par Nécrose tubulaire aigue
- Cytolyse hépatique
- Cholestase
- Agranulocytose
- Pancytopenie
- Toute autre modification bio non citée qui semble significative...

Merci de noter le nom du patient sur cette feuille :

Annexe 2**Fiche de Relevé des informations****Fiche EIM – Service****PATIENT :**

- Age/sexe :
- Pathologies en cours :
- Nombre de classes thérapeutiques par jour a l'entrée :
- Médicaments :
- Etat nutritionnel :
- Fonction rénale :

EIM :

- Molécule/posologie/indication :
- motif de l'hospitalisation ou pendant hospitalisation ?
- plusieurs pendant même hospitalisation ?
- Symptôme ayant entraîné le diagnostic :
- Evolution : : troubles bio seuls / symptômes résolutifs / handicap / décès :
- gravité : (DC/pronostic vital en jeu/hospitalisation/incapacité permanente) :
- Durée hospitalisation :
- Imputabilité :
- Evitabilité

FACTEURS de RISQUE SUPPOSES :

- Interaction médicamenteuse connue :
- Interaction avec maladie chronique :
- Interférence maladie aiguë :
- Mésusage :

Annexe 3

Définitions

- « **Médicament** », d'après l'article L.5111-1 du code de santé publique : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (1).
- « **Effet indésirable** » d'après l'article R 5121-152 du code de santé publique, modifié par le décret du 16/10/2013 : « une réaction nocive et non voulue à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150 » (12).
- « **Effet indésirable grave** » : « un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale » (12).
- « **Effet indésirable inattendu** » : « un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5121-21 » (12).
- « **Mésusage** »: « une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques » (12).
- « **Abus** »: « un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments ou de produits mentionnés à l'article R. 5121-150, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives » (12).
- « **Surdosage** » : « administration d'une quantité de médicament ou de produit, quantité par prise ou cumulée supérieure à la dose maximale recommandée par le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5121-1 »
- « **Erreur médicamenteuse** » : « une erreur non intentionnelle d'un professionnel de santé, d'un patient ou d'un tiers, selon le cas, survenue au cours du processus de soin impliquant un médicament ou un produit de santé mentionné à l'article R. 5121-150, notamment lors de la prescription, de la dispensation ou de l'administration » (12).
- « **Evènement indésirable** » définis par l'AFSSAPS en 2011 : Toute manifestation nocive et non recherchée survenant chez une personne pendant un traitement, qu'elle soit considérée ou non comme liée à un ou des médicaments » (2).

- « **Pharmacovigilance** »: « Ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effet indésirable des médicaments ou produits mis sur le marché à titre onéreux ou gratuit, que ce risque soit potentiel ou avéré. » (2).
- « **Imputabilité** » : « analyse au cas par cas du lien de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable. Il s'agit d'une analyse individuelle pour une notification donnée, qui ne peut prétendre estimer le potentiel de dangerosité du médicament dans l'absolu ou l'importance du risque induit par ce médicament dans une population. La méthode officielle française est d'utilisation obligatoire (BO du ministère chargé de la santé n°84/50, 24 février 1985). Elle combine trois critères «chronologique » et trois critères « sémiologiques » et est accompagnée d'un score bibliographique. Le caractère suspect est principalement défini sur les critères chronologiques. » (2).
- « **Interaction médicamenteuse** » d'après l'ANSM : « Modification, qualitative ou quantitative, in vivo des effets d'un médicament par un autre médicament, un aliment ou une boisson ou des agents chimiques de l'environnement », « pour être retenue, une interaction doit avoir une traduction clinique significative, décrite ou potentiellement grave, c'est-à-dire susceptible de provoquer ou majorer des effets indésirables, ou d'entraîner, par réduction de l'activité, une moindre efficacité des traitements » (48) :
 - Interaction médicamenteuse contre-indiquée
 - Association de médicament déconseillée
 - Précaution d'emploi
 - Association à prendre en compte

Les interactions médicamenteuses sont indiquées pour chaque médicament dans le Résumé de Caractéristique du Produit via le répertoire des médicaments du site de l'ANSM, ou via le Vidal.

- « **Evènement indésirable évitable** », d'après les études ENEIS 2004 et 2009: « évènement indésirable qui n'aurait pas eu lieu si les soins avaient été conformes à la prise en charge considérée comme satisfaisante au moment de la survenue » (9).

Annexe 4**Définition Dénutrition (13)**

		Dénutrition simple	Dénutrition sévère
Age < 70 ans	Perte de poids	≥ 10% ou ≥5% en 1 mois	≥15% en 6 mois ou ≥10% en 1 mois
	Indice de Masse Corporelle	≤ 17 kg/m ²	
	Albuminémie ³	< 30 g/l	< 20g/l
	Pré-albuminémie	<110 mg/l	< 50 mg/l
	Age ≥ 70 ans	Perte de poids	≥10% ou 5% en 1 mois
	Indice de Masse Corporelle	≤ 20 kg/m ²	
	Albuminémie	< 30 g/l	< 25 g/l
	Pré-albuminémie	< 110 mg/l	< 50 mg/l

Annexe 5**Définition Fonction Rénale (14) :**

Fonction rénale normale	DFG⁴ ≥ 60ml/min/1,73 m²
Insuffisance rénale modérée	DFG entre 30 et 59 ml/min/1,73 m ²
Insuffisance rénale sévère	DFG entre 15 et 29 ml/min/1,73 m ²
Insuffisance rénale terminale	DFG < 15 ml/min/1.73 m ²

³ Albuminémie et Pré-albuminémie dosées en l'absence de syndrome inflammatoire défini par une CRP > 15mg/l

⁴ DFG = Débit de Filtration Glomérulaire calculée par la formule MDRD

Annexe 6 :**Liste des médicaments potentiellement inappropriés chez la personne âgée****selon Laroche 2007(18) :**

	Critères	Exemples de spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable				
<i>Antalgiques</i>				
1	Indométacine par voie générale	CHRONOINDOCID, INDOCID, DOLCIDIUM Gé	Effets indésirables neuropsychiques. Prescription de 2 ^{ème} intention.	Autres AINS sauf phénylbutazone
2	Phénylbutazone	BUTAZOLIDINE	Effets indésirables hématologiques sévères	Autres AINS sauf indométacine par voie générale
3	Association d'au moins deux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)		Pas d'augmentation de l'efficacité et majoration du risque d'effet indésirable.	Un seul AINS
<i>Médicaments ayant des propriétés anticholinergiques</i>				
4	Antidépresseurs imipraminiques : clomipramine, amoxapine, amitriptyline, maprotiline, dosulépine, doxépine, trimipramine, imipramine >	ANAFRANIL, DEFANYL, LAROXYL, ELAVIL, LUDIOMIL, PROTHIADEN, QUITAXON, SURMONTIL, TOFRANIL	Effets anticholinergiques et effets cardiaques sévères. Les antidépresseurs imipraminiques semblent plus efficaces que les 1RS sur certaines dépressions, toutefois le rapport bénéfice/risque chez les personnes âgées est moins favorable. Prescription de 2 ^{ème} intention.	Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (1RS), inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)
5	Neuroleptiques phénothiazines : chlorpromazine, fluphénazine, propérialazine, lévomépromazine, pipotiazine, cyamémazine, perphénazine	LARGACTIL, MODITEN, MODECATE, NEULEPTIL, NOZINAN, PIPORTIL, TERCIAN, TRILIFAN RETARD	Effets anticholinergiques. Prescription de 2 ^{ème} intention.	Neuroleptiques non phénothiazines avec une activité anticholinergique moindre (clozapine, rispéridone, olanzapine, amisulpride), meprobamate

	Critères	Exemples de spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable				
<i>Médicaments ayant des propriétés anticholinergiques</i>				
6	Hypnotiques aux propriétés anticholinergiques : doxylamine, acéprométazine en association, alimémazine	DONORMYL, LIDENE, NOCTRAN, MEPRONIZINE, THERALENE	Effets anticholinergiques et effets négatifs sur la cognition	Hypnotiques benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune
7	Anti-histaminiques H1 : prométhazine, méquitazine, alimémazine, carbinoxamine, hydroxyzine, bromphéniramine, dexchlorphéniramine, dexchlorphéniramine-bétaméthasone, cyproheptadine, buclizine	PHENERGAN, PRIMALAN, QUITADRILL, THERALENE, SIROP TEYSSERE, ALLERGFON, ATARAX, DIMEGAN, POLARAMINE, CELESTAMINE, PERIACINE, APHILAN	Effets anticholinergiques, somnolences, vertiges	Cétirizine, desloratadine, loratadine
8	Antispasmodiques avec des propriétés anticholinergiques : oxybutynine, toltérodine, solifénacine	DITROPAN, DRIPTANE, DETRUSITOL, VESICARE	Effets anticholinergiques, doivent être évités dans la mesure du possible	Tropium ou autre médicaments avec moins d'effet anticholinergique
9	Association de médicaments ayant des propriétés anti-cholinergiques		Association dangereuse chez les personnes âgées	Pas d'association
<i>Anxiolytiques, Hypnotiques</i>				
10	Benzodiazépines et apparentés à longue demi-vie (é. 20 heures) : bromazépam, diazépam, chlordiazépoxide, prazépam, clobazam, nordazépam, loflazépate, nitrazépam, flunitrazépam, clorazépate, clorazépate-acépromazine, acéprométazine, estazolam	LEXOMIL, VALIUM, NOVAZAM Gé, LIBRAX, LYSANXIA, URBANYL, NORDAZ, VICTAN, MOGADON, ROHYPNOL, TRANXENE, . NOCTRAN, NUCTALON	Action plus marquée des benzodiazépines à longue demi-vie avec l'âge : augmentation du risque d'effets indésirables (somnolence, chute...)	Benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune

	Critères	Exemples de spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable				
<i>Anti-hypertenseurs</i>				
11	Anti-hypertenseurs à action centrale : méthildopa, clonidine, moxonidine, nifédipine, guanfacine	ALDOMET, CATAPRESSAN, PHYSICIENS, HYPERIUM, ESTULIC	Personnes âgées plus sensibles à ces médicaments : effet sédatif central, hypotension, bradycardie, syncope	Autres anti-hypertenseurs, sauf inhibiteurs des canaux calciques à libération immédiate et réserpine
12	Inhibiteurs des canaux calciques à libération immédiate : nifédipine, nicardipine	ADALATE, LOXEN 20 mg	Hypotension orthostatique, accident coronaire ou cérébral	Autres anti-hypertenseurs, sauf anti-hypertenseurs à action centrale et réserpine
13	Réserpine	TENSIONORME	somnolence, syndrome dépressif et trouble digestif	Tous autres anti-hypertenseurs, sauf inhibiteurs des canaux calciques à libération immédiate et anti-hypertenseurs à action centrale
<i>Antiarythmiques</i>				
14	Digoxine > 0,125 mg/jour OU digoxine avec concentration plasmatique > 1,2 ng/ml		Personnes âgées plus sensibles à l'action de la digoxine. Il est plus juste de considérer une dose de digoxine qui conduirait à une concentration plasmatique supérieure à 1,2 ng/ml comme inappropriée ; à défaut de cette information, la dose moyenne de 0,125 mg/jour est recommandée pour minimiser le risque d'effet indésirable	Digoxine < 0,125 mg/jour OU digoxine avec concentration plasmatique entre 0,5 et 1,2 ng/ml
15	Disopyramide	ISORYTHM, RYTHMODAN	insuffisances cardiaques et effet anticholinergique	Amiodarone, autres anti-arythmiques

	Critères	Exemples de spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable				
<i>Antiagrégant plaquettaire</i>				
16	Ticlopidine	TICLID	Effets indésirables hématologiques et hépatiques sévères	Clopidogrel, aspirine
<i>Médicaments gastro-intestinaux</i>				
17	Cimétidine	TAGAMET, STOMEDINE	Confusion, plus d'interactions médicamenteuses qu'avec les autres anti-H2	Inhibiteurs de la pompe à protons, éventuellement autres anti-H2 (ranitidine, famotidine, nizatidine) ayant moins d'interactions médicamenteuses.
18	Laxatifs stimulants : bisacodyl, docusate, huile de ricin, picosulfate, laxatifs anthracéniques à base de cascara, sennosides, bourdaine, séné, aloès du Cap...	CONTALAX, DULCOLAX, PREPACOL, JAMYLENE, FRUCTINES,...	Exacerbation de l'irritation colique	Laxatifs osmotiques
<i>Hypoglycém/ants</i>				
19	Sulfamides hypoglycémisants à longue durée d'action : carbutamide, glipizide	GLUCIDORAL, OZIDIA LP	Hypoglycémies prolongées	Sulfamides hypoglycémisants à durée d'action courte ou intermédiaire, metformine, inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, insuline
<i>Autres relaxants musculaires</i>				
20	Relaxants musculaires sans effet anticholinergique : méthocarbamol, baclofène, tétrazépam	LUMIRELAX, BACLOFENE, LIORESAL, MYOLASTAN, PANOS, MEGAVIX	Somnolence, chutes et troubles mnésiques (tétrazépam)	Thiocolchicoside, méphénésine

	Critères	Exemples de spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable				
<i>En fonction de la situation clinique</i>				
21	En cas d'hypertrophie de la prostate, de rétention urinaire chronique : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4 à 9, 15, 29, 30, 34)		Augmentation du risque de rétention urinaire aiguë	
22	En cas de glaucome par fermeture de l'angle : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4 à 9, 15, 29, 30, 34)		Augmentation du risque de glaucome aigu	
23	En cas d'incontinence urinaire : alpha-bloquants à visée cardiologique : urapidil, prazosine	EUPRESSYL, MEDIATENSYL, MINIPRESS, ALPRESS	Aggravation de l'incontinence urinaire, hypotension orthostatique	
24	En cas de démence : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4 à 9, 15, 29, 30, 34), antiparkinsoniens anticholinergiques (trihexyphénidyle, tropatépine, bipéridène), neuroleptiques sauf olanzapine et risperidone, benzodiazépines et apparentés		Aggravation de l'état cognitif du malade	
25	En cas de constipation chronique : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4 à 9, 15, 29, 30, 34), anti-hypertenseurs centraux (critère 11)		Risque d'occlusion intestinale, d'hypotension orthostatique avec certains d'entre eux	

	Critères	Exemples de spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
Critère avec une efficacité discutable				
26	Vasodilatateurs cérébraux : dihydroergotoxine, dihydroergocryptine, dihydroergocristine, ginkgo biloba, nicergoline, naftidrofuryl, pentoxifylline, piribedil, moxislyte, vinburnine, raubasine-dihydroergocristine, troxerutine-vincamine, vincamine-rutoside, vincamine, piracétam	NOOTROPYL	Pas d'efficacité clairement démontrée, pour la plupart, risque d'hypotension orthostatique et de chutes chez les personnes âgées	Abstention

	Critères	Exemples de spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable et une efficacité discutable				
<i>Anxiolytiques, Hypnotiques</i>				
27	Dose de benzodiazépines et apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire supérieure à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune : lorazépam>3 mg/j, oxazépam>60 mg/j, alprazolam>2 mg/j, triazolam>0,25 mg/j, témozépam>15 mg/j, clonazépam>5 mg/j, loprazolam>0,5 mg/j, lormétazépam>0,5 mg/j, zolpidem> 5 mg/j, zopiclone> 3,75 mg/j	TEMESTA>3 mg/j, EQUITAM >3 mg/j, SERESTA>60 mg/j, XANAX>2 mg/j, HALCION>0,25 mg/j, NORMISON>15mg/j, VERATRAN>5 mg/j, IHAVLANE>0,5 mg/j, NOCTAMIDE>0,5 mg/j, STILNOX> 5 mg/j, IVADAL> 5 mg/j, IMOVANE> 3,75 mg/j	Pas d'amélioration de l'efficacité et plus de risque d'effets indésirables lors de l'augmentation de la dose journalière au-delà de la demi-dose proposée chez l'adulte jeune	Benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à la dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune
<i>Médicaments gastro-intestinaux</i>				
28	Méprobamate	KAOLOGEAS	Somnolence, confusion	
29	Antispasmodiques gastro-intestinaux aux propriétés anticholinergiques : tiémonium, scopolamine, clidinium bromure-chlordiazépoxide, dihexyvérine, belladone en association, diphenoxylate-atropine	VISCERALGINE, SCOPODERM, SCOBUREN, LIBRAX, SPASMODEX, GELUMALINE, SUPPOMALINE, DIARSED	Pas d'efficacité clairement démontrée, des effets indésirables anticholinergiques	Phloroglucinol, mébévérine

	Critères	Exemples de spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable et une efficacité discutable				
<i>Autres médicaments aux propriétés anti-cholinergiques</i>				
30	Anti-nauséux, anti-rhinite, anti-tussif, anti-vertigineux ayant des propriétés anti-cholinergiques : buclizine, diméthylhydrate, diphenhydramine, métopimazine, alizapride, méclozine, piméthixène, prométhazine, oxoméazine, phéniramine, diphenhydramine en association, triprolidine en association, chlorphénamine...	APHILAN, DRAMAMINE, MERCALM, NAUSICALM, NAUTAMINE, VOGALENE, VOGALIB, PLITICAN, AGYRAX, CALMIXENE, RHINATHIOL, PROMETHAZINE, FLUISEDAL, TRANSMER, TUSSISEDAL, TOPLEXIL, FERVEX, ACTI FED jour et nuit, ACTIFED RHUME, HUMEX RHUME, RHINOFEBRAL,....	Pas d'efficacité clairement démontrée syndromes anticholinergiques, confusions et sédation	- pour les rhinites : abstention, sérum physiologique, - pour les nausées : dompéridone - pour les vertiges : bêta-histidine, acétyl-leucine - pour les toux : antitussifs non opiacés, non antihistaminiques (clobutinol, oléxadine)
<i>Antiagrégant plaquettaire</i>				
31	Dipyridamole	ASASANTINE, CLERIDIUM, PERSANTINE, CORONARINE, PROTANGIX	Moins efficace que l'aspirine, action vasodilatatrice à l'origine d'hypotension orthostatique	Antiagrégants plaquettaires sauf ticlopidine

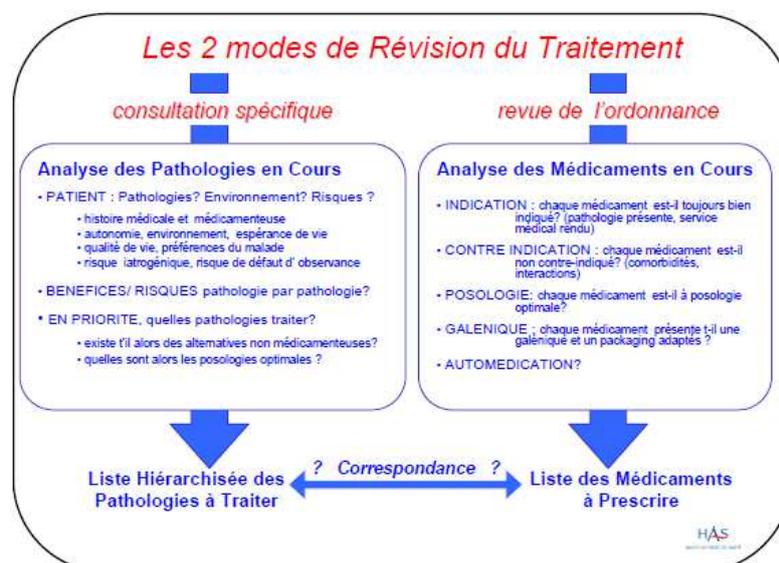
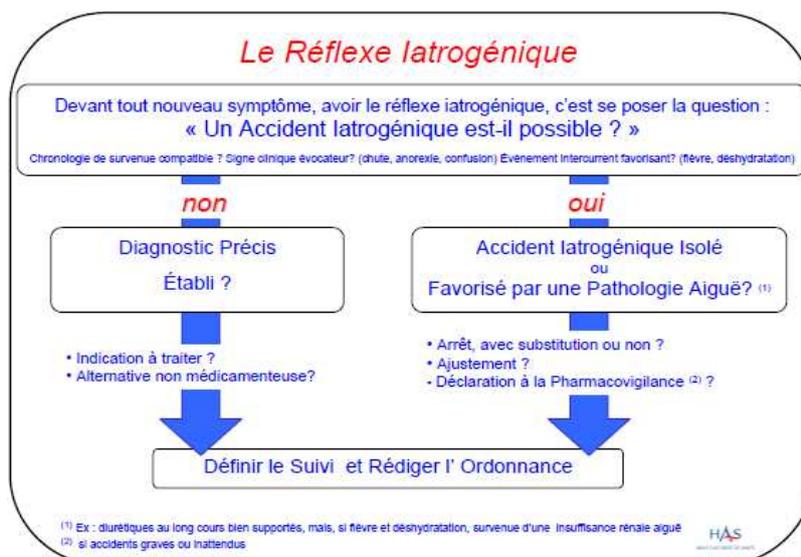
	Critères	Exemples de spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable et une efficacité discutable				
<i>Antimicrobien</i>				
32	Nitrofurantoïne	FURADANTINE, FURADOINE, MICRODOINE	Traitement de l'infection urinaire non compliquée symptomatique de la personne âgée, peut être à l'origine d'insuffisance rénale, de pneumopathie, de neuropathie périphérique, de réaction allergique. En cas d'emploi prolongé, apparition de résistances	Antibiotique à élimination rénale adapté à l'antibiogramme
<i>Associations médicamenteuses</i>				
33	Association de deux ou plus de deux psychotropes de la même classe pharmacothérapeutique : 2 ou plus de 2 benzodiazépines ou apparentés ; 2 ou plus de 2 neuroleptiques ; 2 ou plus de deux antidépresseurs		Pas d'amélioration de l'efficacité et plus de risque d'effets indésirables	Pas d'association
34	Association de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques avec des anticholinestérasiques	*	Association non logique puisqu'elle conduit à donner conjointement un médicament bloquant les récepteurs muscariniques et un médicament qui élève le taux d'acétylcholine au niveau synaptique. Existence d'effets anticholinergiques, diminution de l'efficacité des anticholinestérasiques	Pas d'association

Annexe 7**Règles générales de prescription selon l'OMS (23)**

- S'interroger sur la nécessité de prescrire des médicaments. Le diagnostic étiologique est-il juste et complet ? Le traitement médicamenteux est-il vraiment nécessaire ?
- Ne prescrire que lorsqu'on a la certitude d'un bénéfice thérapeutique. Bien réfléchir avant de prescrire des médicaments susceptibles d'avoir des effets secondaires importants et envisager les autres possibilités.
- Penser à la posologie. Est-elle appropriée compte tenu des modifications éventuelles de l'état physiologique du patient et des fonctions rénales et hépatiques lors de la prescription ?
- Penser à la présentation du médicament. Faut-il prescrire des comprimés ou donner la préférence à une forme injectable, à des suppositoires ou à un sirop ?
- Ne pas oublier que l'apparition de nouveaux symptômes peut être due aux effets secondaires ou, plus rarement à l'arrêt du médicament. Éviter (sauf exception) de traiter un effet secondaire en prescrivant un autre médicament.
- Établir une histoire précise des prises médicamenteuses. Évoquer la possibilité d'interactions avec des substances que le patient peut prendre en cachette, telles que les plantes médicinales ou autres remèdes non prescrits, médicaments anciens conservés dans l'armoire à pharmacie, ou médicaments procurés par un tiers.
- N'utiliser des associations à proportions fixes de médicaments que lorsqu'elles sont logiques, bien étudiées, et qu'elles aident à l'observance ou améliorent la tolérance ou l'efficacité du traitement. Peu d'associations remplissent ces conditions.
- Si un médicament est ajouté, envisager l'arrêt d'un autre médicament
- Essayer de vérifier l'observance thérapeutique (compter les comprimés qui restent...), s'assurer que des instructions adéquates ont été données au patient (ou à son entourage) et qu'elles ont été comprises.
- Il est tout aussi important de savoir arrêter un traitement que de savoir le débiter.

Annexe 8

Programme PMSA 2006 : Les Mémos de l'HAS(49) :



Les Objectifs Thérapeutiques

Plus qu'à tout autre âge, ils diffèrent d'un sujet âgé à l'autre, et dépendent de l'espérance de vie, de la qualité de vie, et des préférences du patient.

Aujourd'hui, un octogénaire en bonne santé a une espérance de vie supérieure à 10 ans.

En effet, l'espérance de vie moyenne après 80 ans a beaucoup augmenté depuis 1980. En 2002, l'espérance de vie moyenne d'un homme de 85 ans est de 5,3 ans et celle d'une femme 6,5 ans (données Insee). Mais l'espérance de vie dépend beaucoup des co-morbidités.

Ex: les objectifs glycémiqmes chez un sujet diabétique sont très liés à son espérance de vie. Si celle-ci est limitée du fait d'une coronaropathie sévère, le principal risque sera l'hypoglycémie et les objectifs de contrôle glycémiqme devront être réduits. A l'inverse la découverte d'un diabète chez un sujet de plus de 80 ans, en bonne santé, conduira à obtenir un équilibre glycémiqme assez strict, en accord avec le patient, pour éviter la survenue d'une rétinopathie ou d'une néphropathie.

Le maintien de l'autonomie peut aussi guider les objectifs thérapeutiques.

Ex: le ralentissement sur l'autonomie fonctionnelle d'une maladie de Parkinson pourra inciter le prescripteur à instaurer un traitement par L Dopa au stade précoce de la maladie, afin que le patient ne limite pas ses déplacements et qu'il ne se confine pas au domicile.

Figure 1 - Evolution de l'espérance de vie à la naissance en France de 1750 à 2008

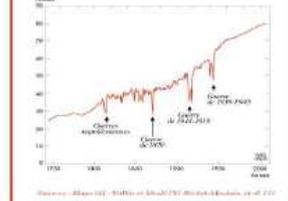


Figure 2 - Evolution de l'espérance de vie à 80 ans en France de 1980 à 2009

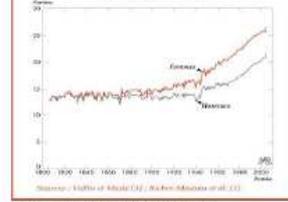


Figure extraite de: Population et Société, n°16, mars 2008
 (1) L'Atlas Démographique - Atlas démographique 2008 - Centre National des Données Démographiques, n°104, février 2009, et l'Annuaire statistique de la France, n°173-2009, tome 1, p. 124-125 (2) Jacques Vallin et Franck Mesle - Tables de mortalité françaises pour les 100 ans (3) Actes et projections pour le 21^e siècle. Données statistiques, numéro 4-2001, Insee, mai 2001, 105 p. (4) Insee - Vieillesse - La retraite en France de 1960 à 1998. Population, numéro spécial, mai 1995, p. 123-142



Observation et Prescription

données essentielles

NOM : _____ Prénom : _____ né le : ___/___/___

ATCD (...) Autres médecins cardio oph
 psy autre

Pathologies actuelles (...) Personne de confiance : _____
 Entourage

Clairance de la créatinine : _____ Hb : _____ Glycémie : _____

TA _____ Chutes oui non
 TA debout _____ Vue A B C
 TA couchées _____ Autonomie ⁽¹⁾ A B C
 Poids _____ Mémoire A B C
 Poids habituel _____ Moral A B C

Allergies _____
 ATCD iatrogènes _____
 Gestion du traitement malade aidant
 Observance ⁽²⁾ A B C
 Collyre pour glaucome ⁽³⁾ oui non (d'urgence)
 Dernière révision de traitement _____
 TRAITEMENT actuel (...)

⁽¹⁾ Pour évaluer l'Autonomie confinement à domicile ? Le malade gère-t-il seul son alimentation, son budget, son courrier, le téléphone, les médicaments, les comptes ?

⁽²⁾ Pour déceler le risque de défaut d'observance (mauvaise adhésion au traitement) : « La plupart des gens ont des difficultés à prendre tous leurs médicaments comme leur médecin le leur a prescrit. Avez-vous parfois des difficultés à prendre certains de vos médicaments ? Lesquels ? A quelle fréquence ? »
 Haynes, R.B., Taylor, D.L., & Sackett, D.L., (Eds.), (1996). *Compliance in Health Care*. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press.
 « Quand cela vous est arrivé, quelles en étaient les raisons ? »
Principaux facteurs de risque : troubles mnésiques, dépression, polymédication, présence d'effets secondaires ou indésirables

⁽³⁾ Il est important de rechercher la prise de collyre pour glaucome à base de β bloquant, car l'association à un β bloquant par voie générale peut favoriser un surdosage



Le Suivi de la Prescription



⁽¹⁾ sont disponibles des recommandations de l'Assaps, en terme d'instauration, d'adaptation, de suivi ou d'arrêt de traitement des classes thérapeutiques suivantes: médicaments du système cardio-vasculaire, anticoagulants, psychotropes, AINS, antidiabétiques, anti-infectieux (antibiotiques), statines, médicaments utilisés dans la démence. Référence: "Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé", <http://www.assaps.org>

⁽²⁾ ex: transit après mise sous laxatifs, antidépresseur et humeur à 5 se et 6 mois, poids sous diurétiques

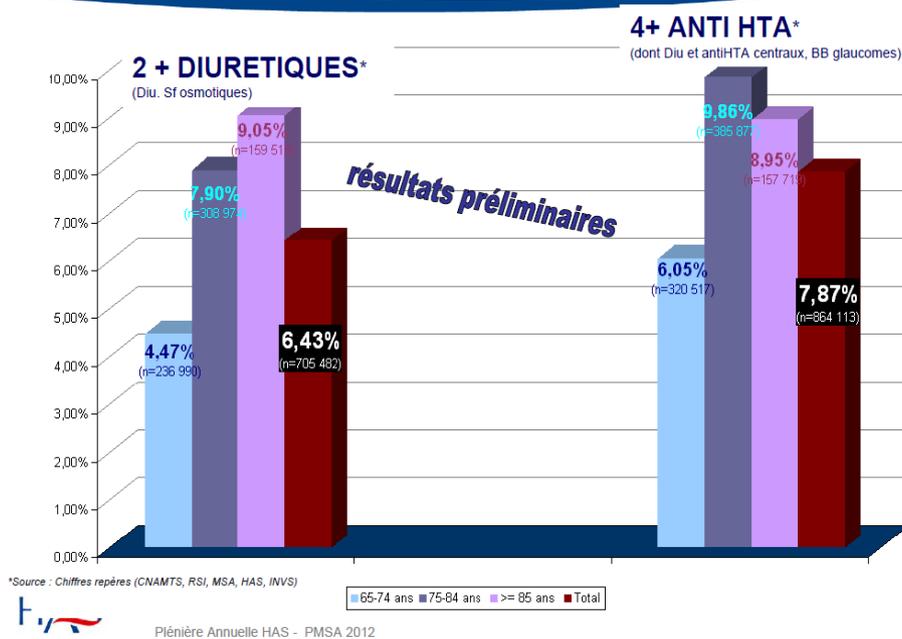
⁽³⁾ ex: clairance de la créatinine annuelle, hypotension orthostatique et Parkinson



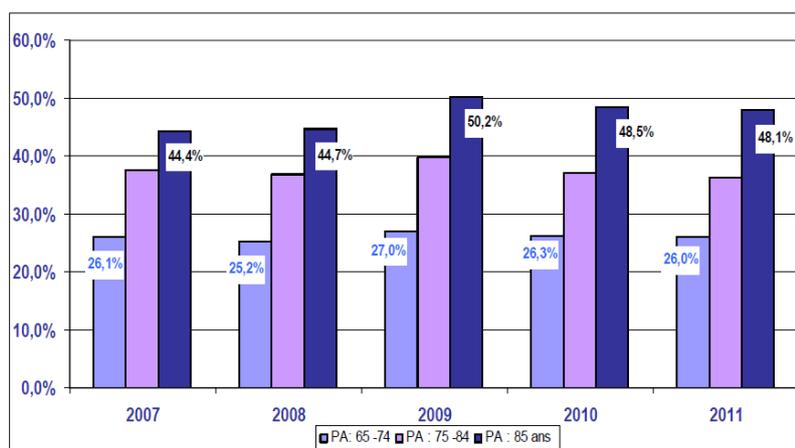
Annexe 9

Rapport de la Haute Autorité de Santé sur la consommation médicamenteuse à visée cardiovasculaire et de psychotropes en fonction de l'âge (32) :

Les médicaments cardiovasculaires chez les plus de 65 ans en 2011 (n = 10 975 156)



Psychotropes et âge



Annexe 10

Les 18 indicateurs du PMSA (32) :

18 indicateurs de pratique clinique AMI_PMSA

Alerte Médicament

Psychotropes

Confirmation de prescription si > 2 psychotropes
 Confirmation de prescription si benzodiazépine ½ vie longue
 Confirmation de prescription si neuroleptiques et M.Alzheimer
 Date d'initiation du traitement connue si psychotrope
 Recherche de chutes tous les 3 mois si psychotrope
 + *mesure nationale Alertes 1 – 2 – 3 depuis 2008*

Médicaments cardiovasculaires

Confirmation de prescription si > 2 antihypertenseurs
 Confirmation de prescription si > 1 diurétique
 Contrôle INR si AVK et antibiotique / antifongique
 Suivi du bilan hydrosodé si médicaments cardiovasculaires
 Suivi hebdomadaire du poids si diurétiques
 Adaptation doses diurétiques & apport HS si fièvre (canicule)
 + *mesure nationale Alertes 1 – 2 en 2011-2012*

Alerte Ordonnance

Ordonnance structurée par domaine pathologique
 Pas d'associations médicamenteuses contre indiquées

Alerte Pathologie sous traitée

Ostéoporose sous calcium et Vitamine D
 Insuffisance coronarienne sous antiagrégants plaquettaires
 Insuffisance cardiaque systolique sous inhibiteurs enzyme conversion

Alerte Situation Clinique à risque

Recherche origine médicamenteuse si chute récente
 Rechercher origine médicamenteuse si troubles récents fonctions supérieures
 Adaptation doses diurétiques et apports hydrosodés si fièvre (ou canicule)

Annexe 11**Indicateur de pratique clinique : co-prescription d'antihypertenseurs chez la personne****âgée (33):**

**AMÉLIORATION DE LA PRESCRIPTION CHEZ LE SUJET ÂGÉ
(PMSA)**

**LES INDICATEURS D'ALERTE ET DE MAÎTRISE
DE LA IATROGÉNIE (AMI)**

**IPC AMI n°7 :
COPRESCRIPTION D'ANTIHYPERTENSEURS
CHEZ LE SUJET ÂGÉ**

*PRÉVENTION DE LA IATROGÉNIE DES MÉDICAMENTS
CARDIOVASCULAIRES*

Les indicateurs de pratique clinique (IPC) constituent un sous ensemble des indicateurs qualité en santé, ciblés sur les pratiques professionnelles en relation avec une situation clinique. Outils d'analyse de la qualité des pratiques, ils permettent de mettre en œuvre les recommandations et processus organisationnels qui contribuent directement aux résultats cliniques. La HAS développe des IPC sur des priorités de santé publique avec les acteurs de santé impliqués dans la situation clinique considérée (organisations professionnelles, sociétés savantes, collèges de bonnes pratiques, coordinateurs de registres de pratique) constitués en groupe multidisciplinaire et multiprofessionnel/plateforme thématique d'échanges.

Pourquoi des indicateurs d'alerte et de maîtrise ?

Les indicateurs de pratique clinique Alerte et Maîtrise de la iatrogenie permettent de repérer les situations à risque (Alerte) et de mettre en œuvre les actions d'amélioration (Maîtrise). Ce couple Alerte / Maîtrise fournit une information de haute pertinence médicale, synthétique et référencée sur les enjeux (alerte) et sur la qualité de la prise en charge au bénéfice du patient (maîtrise).

CONFIRMATION DE PRESCRIPTION SI 4 OU PLUS ANTIHYPERTENSEURS CHEZ LE SUJET AGE¹ (SA)

INDICATEUR D'ALERTE = Taux de SA avec prescription de 4 ou plus antihypertenseurs

INDICATEUR DE MAÎTRISE = Taux de SA avec prescription de 4 ou plus antihypertenseurs confirmée et argumentée parmi les SA avec prescription de 4 ou plus antihypertenseurs

ALERTE = Taux de SA avec prescription de 4 ou plus antihypertenseurs

Numérateur	Nombre de sujets âgés avec prescription de 4 ou plus antihypertenseurs, sans contrainte de durée de traitement. Toute prescription de 4 antihypertenseurs ou plus constitue une alerte. La liste des antihypertenseurs est jointe en annexe.
Dénominateur	Nombre de sujets âgés
Données	Mesure réalisée de façon rétrospective . Pour réaliser la mesure de l'alerte, une association de 2 DCI (Dénomination Commune Internationale) dans une même spécialité pharmaceutique est comptabilisée comme une exposition à 2 antihypertenseurs, une association de 3 DCI dans une même spécialité pharmaceutique comme une exposition à 3 antihypertenseurs. Cette mesure peut être réalisée par le prescripteur, le pharmacien, l'infirmier et tout membre de l'équipe pluridisciplinaire. Les sujets âgés peuvent être repérés sur la file active d'une consultation, sur les patients hospitalisés, sur les résidents en institution, ...

MAÎTRISE = Taux de SA avec prescription de 4 ou plus antihypertenseurs confirmée et argumentée parmi les SA avec prescription de 4 ou plus antihypertenseurs

Numérateur	Nombre de sujets âgés sous 4 ou plus antihypertenseurs dont la prescription a été confirmée par le prescripteur avec la justification (balance bénéfique/risque) notée et argumentée dans le dossier. Ce nombre évolue au fur et à mesure des révisions des prescriptions.
Dénominateur	Nombre de sujets âgés avec prescription de 4 ou plus antihypertenseurs Ce nombre évolue au fur et à mesure des révisions de prescription.
Données	Mesure réalisée de façon prospective et dynamique : La mesure de la maîtrise est réalisée par le prescripteur ou confiée par le prescripteur à l'équipe pluridisciplinaire selon les choix faits lors de la mise en place des IPC AMI.

L'objectif de l'indicateur de maîtrise est de suivre l'engagement des prescripteurs à mettre en place un processus (questionnement systématique en consultation, en réunion de concertation pluridisciplinaire, mise en place d'un registre de suivi des pratiques, d'une alerte sur le logiciel de prescription ...) permettant de gérer et de suivre au mieux le bénéfice et le risque de la prescription de plusieurs antihypertenseurs pour chaque patient.

L'évaluation de la maîtrise vise à éviter l'exposition indue du sujet âgé à un nombre élevé d'antihypertenseurs.

¹ Sujet âgé : personne de plus de 75 ans ou personne de plus de 65 ans polyopathologique

Ces programmes professionnels de maîtrise du risque contribuent à baisser cette exposition, à diminuer la iatrogénie évitable, les hospitalisations qui y sont liées et à améliorer la qualité de vie.

Schéma 1 - Mesure des indicateurs d'alerte (IA) et de Maitrise (IM) dans le temps

T0 : IA = 8/10 IM = 1/8	T1 : IA = 6/10 IM = 2/6	T2 : IA = 4/10 IM = 2/4
8 SA sur 10 sous 4 ou plus antihypertenseurs 1 prescription de 4 ou plus antihypertenseurs sur 8 confirmée et argumentée	6 SA sur 10 sous 4 ou plus antihypertenseurs 2 prescriptions de 4 ou plus antihypertenseurs sur 6 confirmées et argumentées	4 SA sur 10 sous 2 4 ou plus antihypertenseurs 2 prescriptions de 4 ou plus antihypertenseurs sur 4 confirmées et argumentées

JUSTIFICATION

Les médicaments à visée cardio-vasculaire, au premier rang desquels les diurétiques et les antihypertenseurs, sont parmi les principaux pourvoyeurs d'accidents iatrogènes chez le sujet âgé.

Les accidents iatrogènes seraient responsables, directement ou pour partie, de près de 20% des hospitalisations du sujet âgé, majoritairement imputables aux médicaments cardio-vasculaires et aux psychotropes. [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10] [11]

En France, environ 8% des personnes âgées de plus de 65 ans sont exposées à 4 antihypertenseurs ou plus, 9% pour les plus de 85 ans.

La prescription de plus de 4 médicaments antihypertenseurs chez le sujet âgé fragile expose à un risque iatrogène important.

Les antihypertenseurs comme les dérivés nitrés seraient à l'origine de chutes. [12] [13] [14] [15].

Le mécanisme évoqué est l'hypotension orthostatique, notamment pour les antihypertenseurs (hydrochlorothiazide : 65% ; lisinopril : 60% ; furosémide : 56%), qui est associé chez le sujet âgé à une surmortalité. [16] [17]. Cet effet hypotenseur est majoré par les comorbidités à l'origine de prescription d'autres traitements hypotensifs (diurétiques de l'anse dans l'insuffisance cardiaque, dérivés nitrés dans l'insuffisance coronarienne, alpha bloquants à visée urinaire, certains psychotropes, collyre bêta bloquants...).

Certaines hypertensions sévères ou situations cliniques complexes justifient parfois la coprescription de 3 ou 4 antihypertenseurs. Cependant, les posologies des antihypertenseurs doivent être adaptées aux objectifs tensionnels souhaités en tenant compte de la tolérance, en particulier du risque d'hypotension orthostatique. [18]

Le bénéfice de la prescription de plus de deux antihypertenseurs n'est pas établi avec un bon niveau de preuve dans la population âgée fragile. [19] [20] Au-delà de 80 ans, il est recommandé de ne pas dépasser la prescription de plus de 3 antihypertenseurs et de se contenter de la baisse tensionnelle obtenue avec ces thérapeutiques. [21]

En cas de tension non contrôlée malgré le traitement, l'observance de la prise médicamenteuse comme des mesures hygiéno-diététiques doit être évaluée en première intention. [21] [22]

Le contrôle régulier de l'état d'hydratation du patient, de la natrémie, de la kaliémie et de la fonction rénale est nécessaire pour prévenir les troubles hydroélectrolytiques et le risque d'insuffisance rénale fonctionnelle, notamment lors d'épisode de fièvre ou de troubles digestifs (vomissement, diarrhée), d'autant plus que ces désordres sont sévères ou persistent. [18]

La fréquence des contrôles biologiques (électrolytes et créatinémie) n'est pas mentionnée dans les résumés caractéristiques des produits. Le suivi minimal recommandé par certains auteurs est un contrôle du bilan électrolytique sanguin dans les 15 jours puis annuellement hors épisode aigu. [23]

Annexe 12 :**Campagne nationale d'information et de sensibilisation sur le bon usage du médicament**

(39):

**LE MÉDICAMENT
N'EST PAS UN
PRODUIT
COMME LES AUTRES.**



Le médicament contient des substances actives qui ont des effets sur votre organisme. Il est là pour soigner mais s'il est mal utilisé, il peut être dangereux. Suivez la prescription de votre médecin et les conseils de votre pharmacien.

LES MÉDICAMENTS, NE LES PRENEZ PAS N'IMPORTE COMMENT.



MINISTÈRE CHARGÉ DE LA SANTÉ
WWW.SANTÉ.SOLIDAIRES.MEDICAMENT

Annonce presse

**LE MÉDICAMENT
N'EST PAS UN PRODUIT
COMME LES AUTRES**

Le médicament contient des substances actives qui ont des effets sur votre organisme. Il est là pour soigner mais s'il est mal utilisé, il peut être dangereux. Suivez la prescription de votre médecin et les conseils de votre pharmacien.

-  **Chaque traitement correspond à un cas particulier.**
Vous ne devez pas utiliser les médicaments des autres. C'est votre médecin qui évalue votre état de santé et décide du traitement adéquat. Sans toute consultation n'abusez pas systématiquement à une prescription.
-  **Indiquez à votre médecin et à votre pharmacien les médicaments que vous utilisez afin d'éviter les interactions avec d'autres médicaments.** Signalez votre état de santé et vos antécédents médicaux (allergie, grossesse, opération chirurgicale, maladie chronique...).
-  **Respectez la prescription :** dosage, heure de prise et durée du traitement. Lisez la notice, comparez-la avec le médicament dans sa boîte jusqu'à la fin du traitement.
-  **Restez attentifs aux effets secondaires éventuels.** Indiquez à votre médecin ou à votre pharmacien les effets indésirables que vous avez pu remarquer.

**LES MÉDICAMENTS,
NE LES PRENEZ PAS
N'IMPORTE COMMENT.**



Suivez la prescription de votre médecin et les conseils de votre pharmacien.



MINISTÈRE CHARGÉ DE LA SANTÉ
WWW.SANTÉ.SOLIDAIRES.MEDICAMENT

Affichette

THESE SOUTENUE PAR : HANNEQUIN Pauline

TITRE : Evènements indésirables liés aux médicaments : terrain, caractéristiques, gravité et évitabilité : Etude prospective dans un service de médecine

CONCLUSION

Les évènements indésirables liés aux médicaments représentent un problème de santé publique. Depuis 10 ans les instances mettent en place des programmes afin de diminuer ce risque. Actuellement, l'objectif est de réduire les évènements graves et évitables.

Notre étude prospective sur 3 mois dans un service de médecine a démontré un lien, entre âge de plus de 75 ans et évènements indésirables liés aux médicaments dus aux médicaments à visée cardiovasculaire, entre médicaments à visée anti-inflammatoire et gravité, entre maladie intercurrente et évitabilité, entre mésusage et évitabilité.

La gravité est favorisée par un terrain fragile (dénutrition, poly-médication, personne âgée, longue hospitalisation), certaines classes thérapeutiques (médicaments à visée anti-inflammatoire, à visée cardiovasculaire, produits de chimiothérapie et immunomodulateurs), la présence d'une maladie aiguë intercurrente.

L'évitabilité est favorisée par un terrain fragile (dénutrition, poly-médication, longue hospitalisation), certaines classes thérapeutiques (médicaments à visée anti-inflammatoire, cardiovasculaire, endocrinienne, antalgiques/analgésiques), une hospitalisation.

La lutte contre les évènements indésirables liés aux médicaments doit être individuelle (prescripteur, patient, prescription) et collective avec pour objectif la gestion du risque centrée sur la sécurité du patient.

Nous avons réalisé à l'intention des prescripteurs un guide afin de les sensibiliser à la pharmacovigilance.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 17/9/2014

LE DOYEN
J.P. ROMANET

LE PRESIDENT DE LA THESE

R.JAUSSAUD
 CHU de REIMS - Hôpital Robert Debré
 Service de Médecine Interne, Maladies Infectieuses,
 Immunologie Clinique
 Professeur Roland JAUSSAUD - Chef de Service
 ACCUEIL ET CONSULTATIONS
 Secrétariat: 03.26.78.94.22 Fax: 03.26.78.40.90
 N° FINESS : 510002447

BIBLIOGRAPHIE

1. **Article L5111-1.** Code de santé publique. Disponible sur:
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689866&dateTexte=&categorieLien=cid>
2. **Bonnes pratiques de pharmacovigilance. AFSSAPS 2011.** [cité 13 juin 2014].
 Disponible sur:
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/13df5d1566a748c2f08299233451fe5c.pdf
3. **Analyse des ventes de médicaments en France en 2012. ANSM : Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.** [cité 11 juin 2014]. Disponible sur:
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7b8a53c5219badcd6d0c100edc891a8c.pdf
4. **Le Pen C, Lemasson H, Rouillère-Lelidec C. La Consommation médicamenteuse dans 5 pays européens : une réévaluation.** LEEM : Les entreprises du médicament; 2007 [cité 24 juin 2014]. Disponible sur: <http://www.leem.org/sites/default/files/914.pdf>
5. **Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : résultats d'une étude nationale Point sur la nouvelle campagne d'information sur les traitements anticoagulants antivitaminé K. AFSSAPS; 2008** [cité 11 juin 2014]. Disponible sur:
<http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/EMIR.pdf>
6. **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. 3 juill 2004;15-9.
7. **OMS. Sécurité des patients.** [cité 11 juin 2014]. Disponible sur:
<http://www.who.int/patientsafety/fr/>
8. **Conseil de l'Union Européenne. Recommandation du Conseil du 9 juin 2009 relative à la sécurité des patients, y compris la prévention des infections associées aux soins et la lutte contre celles-ci.** Journal Officiel; 2009 [cité 11 juin 2014]. Disponible sur:
http://ec.europa.eu/health/patient_safety/docs/council_2009_fr.pdf
9. **Les évènements indésirables graves associés aux soins observés dans les établissements de santé. Résultats des enquêtes nationales menées en 2009 et 2004.** Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques; 2010 [cité 11 juin 2014]. Report No.: 17. Disponible sur:
<http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/article201017.pdf>
10. **LOI n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.** Code de Santé Publique. Disponible sur:
http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=9874788A5A60B3B2AE5C5634A1EFFC14.tpdjo17v_2?cidTexte=JORFTEXT000000787078&categorieLien=id

11. **HCSP : Haut conseil de santé publique. Evaluation des objectifs de la loi du 9 août 2004. Propositions.** 2010 avr [cité 11 juin 2014]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Haut_conseil_de_la_sante_publique_-_Objectifs_de_sante_publique.pdf
12. **Article R5121-152.** Code de santé publique. Disponible sur: http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=5DD1DDEEBD526A46AE9AC58088D9499B.tpdjo05v_2?idArticle=LEGIARTI000028083982&cidTexte=LEGITEXT000006072665&categorieLien=id&dateTexte=20140613
13. **Evaluations diagnostique de la dénutrition protéino-énergétique des adultes hospitalisés. Recommandation.** ANAES; 2003 [cité 13 juin 2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/denuitrition_recos_2006_09_25__14_20_46_375.pdf
14. **Diagnostic de l'insuffisance rénale chez l'adulte. Recommandations.** Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé; 2002 [cité 13 juin 2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/irc_chez_ladulte_2002-_recommandations.pdf
15. **Répertoire des médicaments.** [cité 13 juin 2014]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>
16. **Glossaire relatif aux essais cliniques.** ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [cité 13 juin 2014]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Repertoires-des-essais-cliniques-de-medicaments/A-propos-du-repertoire-des-essais-cliniques-de-medicaments/Glossaire-relatif-aux-essais-cliniques>
17. **Doucet J, Jego A, Noel D, Geffroy C., Capet C, Coquard A, et al. Preventable and non-preventable risk factors for adverse drug events related to hospital admissions in the elderly: A prospective study.** Clin Drug Invest. 2002;22(6):385-92.
18. **Laroche M, Charmes J, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly : a French consensus panel list.** Eur J Clin Pharmacol. 2007;63:725-31.
19. **Introductory Guide for MedDRA.** [cité 27 août 2014]. Disponible sur: http://www.who.int/medical_devices/innovation/MedDRAintroguide_version14_0_March2011.pdf
20. **Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé, HAS.** [cité 13 juin 2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28__16_44_51_580.pdf
21. **Espérance de vie. Institut national d'études démographiques;** 2013 [cité 24 juin 2014]. Disponible sur: http://www.ined.fr/fr/france/mortalite_causes_decès/esperance_vie/
22. **Carbonin P, Pahor M, Bernabei R, Sqadari A. Is age an independent risk factor of adverse drug reactions in hospitalized medical patients.** J Am Geriatr Soc. nov 1991;39(11):1093-9.

- 23. Ferchichi S, Antoine V. Appropriate drug prescribing in the elderly.** Rev Med Interne. avr 2004;25(8):582-90.
- 24. Gurwitz J h, Fiels TS, Harrold LR, Rotschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting.** JAMA. 5 mars 2003;289(9):1107-16.
- 25. Vacheron A. La prévention des maladies cardiovasculaires, un enjeu majeur de santé publique.** Séance publique ; 2007 juill 22 [cité 25 juin 2014]; Académie des sciences morales et politiques. Disponible sur: <http://www.asmp.fr/travaux/communications/2007/vacheron.htm>
- 26. Qualité de la prise en charge médicamenteuse. Outils pour les établissements de santé.** Direction Générale de l'Offre de Soins; 2012 févr [cité 11 juin 2014]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_qualite_de_la_prise_en_charge_medicamenteuse.pdf
- 27. Prescrire. Le Guide Interactions médicamenteuses 2014.** déc 2013;33(362 (suppl.interactions médicamenteuses)):1-576.
- 28. Haute Autorité de Santé - Les logiciels d'aide à la prescription : questions-réponses.** [cité 26 juill 2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_590233/fr/les-logiciels-d-aide-a-la-prescription-questions-reponses
- 29. Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé. Mise au point.** AFSSAPS; 2005 [cité 3 août 2014]. Disponible sur: http://www.cnsa.fr/IMG/pdf/iatogenie_medicamenteuse.pdf
- 30. Lettre d'information aux médecins.** Assurance Maladie; 2006 [cité 13 juin 2014]. Disponible sur: <http://www.lettreauxmedecins.ameli.fr/nl/nl18.cfm>
- 31. Haute Autorité de Santé - Indicateurs de pratique clinique, programmes et messages clés (PMSA).** [cité 9 août 2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_927419/outils-pratiques-et-messages-cles-pmsa
- 32. HAS. Prévenir la iatrogénie et améliorer la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé.** Plénière annuelle présenté à: Les principes des programmes de l'HAS. Les résultats des alertes iatrogéniques 2011; 2012 nov 29 [cité 3 août 2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-08/2.1_has_intro_pleniere_pmsa_2012_vf.pdf
- 33. Certification de la visite médicale : Etat des lieux et perspectives.** [cité 3 août 2014]. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05>
- 34. Décret n° 2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé.** Code de Santé Publique. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023086417&dateTexte=&categorieLien=id>

35. **La sécurité des patients. Mettre en oeuvre la gestion des risques liés aux soins en établissement de santé. Des concepts à la pratique.** HAS; 2012 [cité 13 juin 2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/okbat_guide_gdr_03_04_12.pdf
36. **Prescrire. Petit manuel de Pharmacovigilance.** [cité 18 juin 2014]. Disponible sur: <http://www.prescrire.org/Fr/101/324/PositionsList.aspx>
37. **Décret n° 2011-655 du 10 juin 2011 relatif aux modalités de signalement par les patients ou les associations agréées de patients d'effets indésirables susceptibles d'être liés aux médicaments et produits mentionnés à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique.** Code de Santé Publique. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024153599&dateTexte=&categorieLien=id>
38. **Déclaration d'effet(s) indésirable(s) médicamenteux | Pharmacovigilance.** [cité 27 juill 2014]. Disponible sur: <https://www.pharmacovigilance-champagneardenne.fr/declaration-deffets-indesirables-medicamenteux/>
39. **Campagne d'information et de sensibilisation au bon usage du médicament - Dossier de presse - 2012.** [cité 11 juin 2014]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Dossier_de_presse_-_campagne_medicaments.pdf
40. **Avis. Commission de transparence. HAS. PRADAXA. Février 2012.** [cité 29 août 2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/pradaxa_15022012_avis_ct10749.pdf
41. **Laporte J-R. Effets indésirables des médicaments : connaissance ou ignorance? L'Europe à l'heure des choix. Pilule d'or Prescrire 2010.** [cité 2 août 2014]. Disponible sur: <http://www.prescrire.org/Docu/Archive/docus/ConfPharmacovigPiluleOrPrescrire.pdf>
42. **LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.** Code de Santé Publique. Disponible sur: http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=8DB3E533D7AAA6CD5158EA55DF0D4057.tpdjo15v_3?cidTexte=JORFTEXT000025053440&categorieLien=id#JORFSCTA000025053510
43. **The ENCePP Code of Conduct - Européan Medicines Agency - Février 2014.** [cité 2 août 2014]. Disponible sur: http://www.encepp.eu/code_of_conduct/documents/ENCePPCodeofConduct_Rev3.pdf
44. **Checklist of the ENCePP Code of conduct for ENCePP Studies.** [cité 2 août 2014]. Disponible sur: http://www.encepp.eu/code_of_conduct/documents/Annex2_Checklist.pdf
45. **List of medicinal products under additional monitoring.** [cité 29 août 2014]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/04/WC500142453.pdf

- 46. Pharmacovigilance européenne : sous-traitance accrue aux firmes.** Prescrire. juill 2014;34(369):536-44.
- 47. European Medicines agency. La Médiatrice s'inquiète du changement fait par l'Agence des médicaments concernant la politique de transparence des données des essais cliniques»Médiateur européen.** [cité 2 août 2014]; Disponible sur: <http://www.ombudsman.europa.eu/fr/press/release.faces/fr/54348/html.bookmark>
- 48. Interactions médicamenteuses - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.** [cité 13 juin 2014]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0)
- 49. Haute Autorité de Santé - Prescription médicamenteuse chez le sujet âgé (1) - Médecin traitant.** [cité 3 août 2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_428595/fr/prescription-medicamenteuse-chez-le-sujet-age-1-medecin-traitant

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	p 12
MATERIEL ET METHODES	p 15
I. <u>ETUDE</u>	p 15
II. <u>ANALYSE STATISTIQUE</u>	p 17
RESULTATS	p18
I. <u>POPULATION ET FACTEURS DE RISQUE</u>	p 18
1. Sexe.....	p 18
2. Consommation médicamenteuse.....	p 18
<i>Figure 1 : Consommation médicamenteuse quotidienne</i>	p 18
3. Âge.....	p 19
4. Affection chronique.....	p 19
5. Etat nutritionnel.....	p 19
6. Fonction rénale.....	p 19
7. Facteurs de risques supposés.....	p 20
<i>Tableau 1 : Facteurs de risque supposé d'EIM</i>	p 20
8. Âge et facteurs de risques supposés.....	p 21
<i>Figure 2 : Facteurs de risque d'EIL par classe d'âge</i>	p 21
9. Âge et prescription.....	p 21
II. <u>CARCTERISTIQUES DE L'EVENEMENT INDESIRABLE LIE AUX</u> <u>MEDICAMENTS</u>	p 22
1. Classe thérapeutique en cause.....	p 22
<i>Figure 3 : Classes thérapeutiques en causes d'EIM</i>	p 22
2. Classe thérapeutique et âge.....	p 23
<i>Figure 4 : Classes thérapeutiques en cause par classe d'âge</i>	p 23
3. Nature	p 24
<i>Tableau 2 : Nature des EIM</i>	p 24

III.	<u>CIRCONSTANCES DE L'ÉVÉNEMENTS INDESIRABLE LIÉ AUX</u>	
	<u>MÉDICAMENTS</u>	p 26
	1. Circonstances de diagnostic	p 26
	<i>Figure 5 : Circonstances de diagnostic d'EIM</i>	p 26
	2. Durée d'hospitalisation.....	p 26
IV.	<u>CONSEQUENCES DE L'ÉVÉNEMENTS INDESIRABLE LIÉ AUX</u>	
	<u>MÉDICAMENTS</u>	p 27
	1. Evolution.....	p 27
	2. Gravité	p 27
	a. Gravité et terrain.....	p 28
	<i>Figure 6 : EIM graves selon l'état nutritionnel</i>	p 28
	b. Gravité et classe thérapeutique en cause.....	p 29
	<i>Figure 7 : Classe thérapeutique en cause d'EIM grave</i>	p 29
	c. Gravité et circonstance de survenue	p 30
V.	<u>ÉVITABILITÉ DES ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES LIÉS AUX</u>	
	<u>MÉDICAMENTS</u>	p 30
	1. Évitabilité et terrain.....	p 30
	a. Âge.....	p 30
	b. État nutritionnel.....	p 30
	<i>Figure 9 : Évitabilité selon l'état nutritionnel</i>	p 30
	c. Consommation médicamenteuse.....	p 31
	<i>Figure 10 : EIM évitables selon la consommation médicamenteuse</i>	p 31
	d. Facteurs de risque supposés.....	p 32
	2. Évitabilité et classes thérapeutiques en cause.....	p 32
	<i>Figure 11 : Évitabilité selon la classe thérapeutique en cause</i>	p 32
	3. Évitabilité et circonstances de survenue.....	p 33
	<i>Figure 12 : Évitabilité selon la durée d'hospitalisation</i>	p 33
	4. Évitabilité et gravité.....	p 33

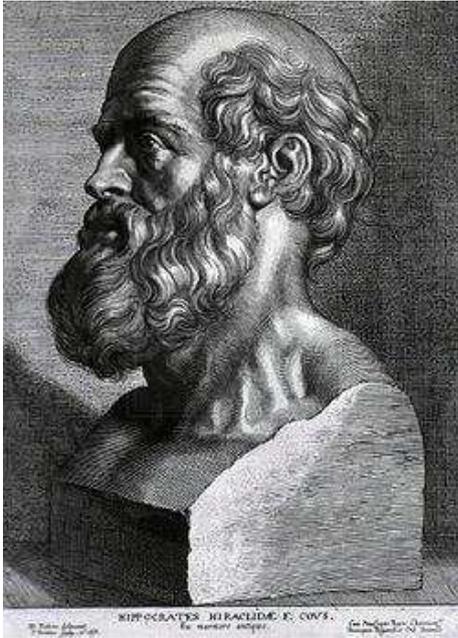
DISCUSSION.....	p 34
I. <u>ANALYSE DES RESULTATS</u>.....	p 34
1. Une population ciblée.....	p 35
2. Des médicaments plus à risque.....	p 38
3. Des conséquences graves.....	p 40
II. <u>MOYEN D’ACTION</u>.....	p 42
1. La prescription.....	p 44
a. Vers une prescription plus rigoureuse	p 44
b. Vers une prescription plus efficace.....	p 47
c. Vers une prescription plus adaptée chez la personne âgée.....	p 47
2. L’organisation du système de soin.....	p 49
a. Une gestion du risque plus efficace.....	p 49
b. Vers une pharmacovigilance plus proactive.....	p 52
c. Vers une approche de grande amplitude et transparente ?.....	p 54
CONCLUSION.....	p 56
GUIDE DE PHARMACOVIGILANCE.....	p 57
ANNEXES.....	p 58
<u>Annexe 1</u> : Fiche signalétique des EIM.....	p 58
<u>Annexe 2</u> : Fiche de relevé des informations des EIM.....	p 59
<u>Annexe 3</u> : Définitions.....	p 60
<u>Annexe 4</u> : Définition de la dénutrition.....	p 62
<u>Annexe 5</u> : Définition de la fonction rénale.....	p 62
<u>Annexe 6</u> : Liste des médicaments potentiellement inappropriés chez la personne âgée selon Laroche 2007.....	p 63
<u>Annexe 7</u> : Règles générale de prescription selon l’OMS.....	p 67
<u>Annexe 8</u> : Programme PMSA 2006 : Les Mémos de l’HAS.....	p 68
<u>Annexe 9</u> : Rapport de l’HAS sur la consommation médicamenteuse à visée cardiovasculaire et de psychotropes en fonction de l’âge.....	p 70

Annexe 10 : Les 18 indicateurs du PMSA.....p 71

Annexe 11 : Indicateurs de pratique clinique : co-prescription d'antihypertenseurs
chez la personne âgée.....p 72

Annexe 12 : Campagne de sensibilisation des patients 2012.....p 75

BIBLIOGRAPHIE.....p 77



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie 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 donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

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