



**HAL**  
open science

# Iatrogénie médicamenteuse : impact neurologique chez le sujet âgé de plus de 65 ans. A Propos d'une enquête observationnelle réalisée au SSR Roger Duquesne

Marine Astrion

## ► To cite this version:

Marine Astrion. Iatrogénie médicamenteuse : impact neurologique chez le sujet âgé de plus de 65 ans. A Propos d'une enquête observationnelle réalisée au SSR Roger Duquesne. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03050890

**HAL Id: dumas-03050890**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03050890>**

Submitted on 10 Dec 2020

**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.

**Intoxication médicamenteuse : Impact neurologique chez le sujet âgé de plus de 65 ans. A Propos d'une enquête observationnelle réalisée au SSR Roger Duquesne.**

## **THESE**

**Présentée et publiquement soutenue par**

**LA FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES  
DE MARSEILLE**

Le 30 octobre 2020

**Par Madame Marine ASTRION**

Née le 12 février 1992 à Gap (05)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

**D.E.S. de MEDECINE GENERALE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

Monsieur le Professeur ROSSI Pascal	Président
Monsieur le Professeur FRANCES Yves	Assesseur
Monsieur le Professeur MICALLEF-ROLL Joëlle	Assesseur
Madame le Docteur ABI RAMIA Aline	Assesseur

# LISTE DES PROFESSEURS DE LA FACULTE DE MEDECINE DE MARSEILLE



## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

### **Asseseurs :**

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

### **Chargés de mission :**

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

## ÉCOLE DE MEDECINE

<b>Directeur</b>	:	<b>Pr. Jean-Michel VITON</b>
------------------	---	------------------------------

### **Chargés de mission**

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

### ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

- 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

### ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso-kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

### ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DUFOUR Michel
	ALDIGHERI René		DUMON Henri
	ALESSANDRINI Pierre		ENJALBERT Alain
	ALLIEZ Bernard		FAVRE Roger
	AQUARON Robert		FIECHI Marius
	ARGEME Maxime		FARNARIER Georges
	ASSADOURIAN Robert		FIGARELLA Jacques
	AUFFRAY Jean-Pierre		FONTES Michel
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FRANCES Yves
	AZORIN Jean-Michel		FRANCOIS Georges
	BAILLE Yves		FUENTES Pierre
	BARDOT Jacques		GABRIEL Bernard
	BARDOT André		GALINIER Louis
	BERARD Pierre		GALLAIS Hervé
	BERGOIN Maurice		GAMERRE Marc
	BERLAND Yvon		GARCIN Michel
	BERNARD Dominique		GARNIER Jean-Marc
	BERNARD Jean-Louis		GAUTHIER André
	BERNARD Pierre-Marie		GERARD Raymond
	BERTRAND Edmond		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BISSET Jean-Pierre		GIUDICELLI Roger
	BLANC Bernard		GIUDICELLI Sébastien
	BLANC Jean-Louis		GOUDARD Alain
	BOLLINI Gérard		GOUIN François
	BONGRAND Pierre		GRILLO Jean-Marie
	BONNEAU Henri		GRISOLI François
	BONNOIT Jean		GROULIER Pierre
	BORY Michel		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOTTA Alain		HASSOUN Jacques
	BOURGEADE Augustin		HEIM Marc
	BOUVENOT Gilles		HOUEL Jean
	BOUYALA Jean-Marie		HUGUET Jean-François
	BREMOND Georges		JAQUET Philippe
	BRICOT René		JAMMES Yves
	BRUNET Christian		JOUVE Paulette
	BUREAU Henri		JUHAN Claude
	CAMBOULIVES Jean		JUIN Pierre
	CANNONI Maurice		KAPHAN Gérard
	CARTOUZOU Guy		KASBARIAN Michel
	CAU Pierre		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHABOT Jean-Michel		LACHARD Jean
	CHIAMLIAN Albert		LAFFARGUE Pierre
	CHARPIN Denis		LAUGIER René
	CHARREL Michel		LE TREUT Yves
	CHAUVEL Patrick		LEVY Samuel
	CHOUX Maurice		LOUCHET Edmond
	CIANFARANI François		LOUIS René
	CLAVERIE Jean-Michel		LUCIANI Jean-Marie
	CLEMENT Robert		MAGALON Guy
	COMBALBERT André		MAGNAN Jacques
	CONTE-DEVOLX Bernard		MALLAN- MANCINI Josette
	CORRIOL Jacques		MALMEJAC Claude
	COULANGE Christian		MARANINCHI Dominique
	DALMAS Henri		MARTIN Claude
	DE MICO Philippe		MATTEI Jean François
	DESSEIN Alain		MERCIER Claude
	DELARQUE Alain		METGE Paul
	DEVIN Robert		MICHOTÉY Georges
	DEVRED Philippe		MIRANDA François
	DJIANE Pierre		MONFORT Gérard
	DONNET Vincent		MONGES André
	DUCASSOU Jacques		MONGIN Maurice

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	MONTIES Jean-Raoul	VANUXEM Paul
	NAZARIAN Serge	VERVLOET Daniel
	NICOLI René	VIALETTES Bernard
	NOIRCLERC Michel	WEILLER Pierre-Jean
	OLMER Michel	
	OREHEK Jean	
	PAPY Jean-Jacques	
	PAULIN Raymond	
	PELOUX Yves	
	PENAUD Antony	
	PENE Pierre	
	PIANA Lucien	
	PICAUD Robert	
	PIGNOL Fernand	
	POGGI Louis	
	POITOUT Dominique	
	PONCET Michel	
	POUGET Jean	
	PRIVAT Yvan	
	QUILICHINI Francis	
	RANQUE Jacques	
	RANQUE Philippe	
	RICHAUD Christian	
	RIDINGS Bernard	
	ROCHAT Hervé	
	ROHNER Jean-Jacques	
	ROUX Hubert	
	ROUX Michel	
	RUFO Marcel	
	SAHEL José	
	SALAMON Georges	
	SALDUCCI Jacques	
	SAN MARCO Jean-Louis	
	SANKALE Marc	
	SARACCO Jacques	
	SARLES Jacques	
	SASTRE Bernard	
	SCHIANO Alain	
	SCOTTO Jean-Claude	
	SEBAHOUN Gérard	
	SERMENT Gérard	
	SOULAYROL René	
	STAHL André	
	TAMALET Jacques	
	TARANGER-CHARPIN Colette	
	THOMASSIN Jean-Marc	
	UNAI Daniel	
	VAGUE Philippe	
	VAGUE/JULIAN Irène	

## EMERITAT

<b>2008</b>		
M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JULIAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011
<b>2009</b>		
M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012
<b>2010</b>		
M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
<b>2011</b>		
M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015
<b>2012</b>		
M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015
<b>2013</b>		
M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016
<b>2014</b>		
M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017
<b>2015</b>		
M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

## EMERITAT

### 2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

### 2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

### 2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

### 2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020



## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUEDJ Eric
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	<i>GUY'S Jean-Michel Surnombre</i>
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
ASTOUL Philippe	<i>CURVALE Georges Surnombre</i>	HARDWIGSEN Jean
ATTARIAN Shahram	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUDOUIIN Bertrand	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AUQUIER Pascal	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHIEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTHET Marc	<i>DELPERO Jean-Robert Surnombre</i>	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARTOLI Christophe	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLI Jean-Michel	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Michel	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BASTIDE Cyrille	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
<i>BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019</i>	EBBO Mikael	LECHEVALLIER Eric
BEROUD Christophe	EUSEBIO Alexandre	LEGRE Régis
BERTUCCI François	FAKIIRY Nicolas	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLAISE Didier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEONE Marc
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier	LEONETTI Georges
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence	LEPIDI Hubert
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEVY Nicolas
BONELLO Laurent	FLECHIER Xavier	MACE Loïc
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MAGNAN Pierre-Edouard
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MANCINI Julien
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FUENTES Stéphane	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOUFI Mourad	GABERT Jean	MEGE Jean-Louis
BOYER Laurent	GABORIT Bénédicte	MERROT Thierry
BREGEON Fabienne	GAINNIER Marc	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRETELLE Florence	GARCIA Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BROUQUI Philippe	GARIBOLDI Vlad	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUDER Nicolas	GAUDART Jean	MICHEL Fabrice
BRUE Thierry	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Gérard
BRUNET Philippe	GENTILE Stéphanie	MICHEL Justin
BURTEY Stéphane	GERBEAUX Patrick	MICHELET Pierre
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GEROLAMI/SANTANDREA René	MILH Mathieu
CASANOVA Dominique	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILLION Matthieu
CASTINETTI Frédéric	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GIOVANNI Antoine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAGNAUD Christophe	GIRARD Nadine	MOULIN Guy
CHAMBOST Hervé	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOUTARDIER Vincent
CHAMPSAUR Pierre	GONCALVES Anthony	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHANEZ Pascal	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHARREL Rémi	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRIMAUD Jean-Charles	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques	OUAFIK I'Houcine
CHINOT Olivier		OVAERT-REGGIO Caroline

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCH Antoine	TRIGLIA Jean-Michel
PANUEL Michel	ROCHWERGER Richard	TROPIANO Patrick
PAPAZIAN Laurent	ROLL Patrice	TSIMARATOS Michel
PAROLA Philippe	ROSSI Dominique	TURRINI Olivier
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Pascal	VALERO René
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROUDIER Jean	VAROQUAUX Arthur Damien
PELLETIER Jean	SALAS Sébastien	VELLY Lionel
PERRIN Jeanne	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VEY Norbert
PETTI Philippe	SARLES/PHILIP Nicole	VIDAL Vincent
PHAM Thao	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIENS Patrice
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCAVARDA Didier	VILLANI Patrick
PIQUET Philippe	SCHLEINITZ Nicolas	VITON Jean-Michel
PIRRO Nicolas	SEBAG Frédéric	VITTON Véronique
POINSO François	SEITZ Jean-François	VIEHWEGGER Heide Elke
RACCAH Denis	SIELEZNEFF Igor	VIVIER Eric
RANQUE Stéphane	SIMON Nicolas	XERRI Luc
RAOULT Didier	STEIN Andréas	
REGIS Jean	TAIEB David	
REYNAUD/GAUBERT Martine	THIRION Xavier	
REYNAUD Rachel	THOMAS Pascal	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THUNY Franck	
ROCHE Pierre-Hugues	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	

---

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

## PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

## PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

## PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

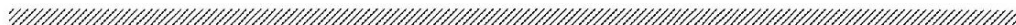
ADNOT Sébastien  
GUIDA Pierre

## PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> )	FABRE Alexandre	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FAURE Alice	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOLETTI Jean- Marc	PAULMYER/LACROIX Odile
BEGE Thierry	FOUILLOUX Virginie	PESENTI Sébastien
BELIARD Sophie	FRANKEL Diane	RADULESCO Thomas
BENYAMINE Audrey	FROMONOT Julien	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GASTALDI Marguerite	ROBERT Philippe
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SART-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique ( <i>disponibilité</i> )
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCHI Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOIACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	ZATTARA/CANNONI Hélène
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUBOURG Grégory	NGUYEN PHONG Karine	
DUCONSEIL Pauline		
DUFOUR Jean-Charles		



### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENIAMI Caroline	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVILLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

### MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

### MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
BONNET Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
JANCZEWSKI Aurélie  
NUSSLI Nicolas  
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle  
THERY Didier (nomination au 1/10/2019)

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS**

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

REVIS Joana

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure



**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS  
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201	ANTHROPOLOGIE 20
<p>CHAMPSAUR Pierre (PU-PH) LE CORROLLER Thomas (PU-PH) PIRRO Nicolas (PU-PH)</p> <p>GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH) <i>LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité</i></p> <p>THOLLON Lionel (MCF) (80ème section)</p>	<p>ADALIAN Pascal (PR)</p> <p>DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF) POUGET Benoît (MCF) VERNA Emeline (MCF)</p>
<b>ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203</b>	<b>BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501</b>
<p>CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH) DANIEL Laurent (PU-PH) FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH) GARCIA Stéphane (PU-PH) XERRI Luc (PU-PH)</p> <p>DALES Jean-Philippe (MCU-PH) GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH) LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH) MACAGNO Nicolas (MCU-PH) MAUES DE PAULA André (MCU-PH) <i>SECQ Véronique (MCU-PH) disponibilité</i></p>	<p>CHARREL Rémi (PU PH) DRANCOURT Michel (PU-PH) FENOLLAR Florence (PU-PH) FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH) NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH) LA SCOLA Bernard (PU-PH) RAOULT Didier (PU-PH)</p> <p>AHERFI Sarah (MCU-PH) <i>ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité</i> DUBOURG Grégory (MCU-PH) GOURIET Frédérique (MCU-PH) NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH) NINOVE Laetitia (MCU-PH)</p> <p>CHABRIERE Eric (PR) (84ème section)</p> <p>LEVASSEUR Anthony (PR) (84ème section) DESNUES Benoit (MCF) ( 85ème section ) MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)</p>
<b>ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE 4801</b>	<b>BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401</b>
<p>ALBANESE Jacques (PU-PH) BRUDER Nicolas (PU-PH) LEONE Marc (PU-PH) MICHEL Fabrice (PU-PH) VELLY Lionel (PU-PH)</p> <p>BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH) GUIDON Catherine (MCU-PH)</p>	<p>BARLIER/SETTI Anne (PU-PH) GABERT Jean (PU-PH) GJIEU Régis (PU-PH) OUAFIK L'Houcine (PU-PH)</p> <p>BUFFAT Christophe (MCU-PH) FROMNOT Julien (MCU-PH) MOTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH) ROMANET Pauline (MCU-PH) SAVEANU Alexandru (MCU-PH)</p>
<b>ANGLAIS 11</b>	<b>BIOLOGIE CELLULAIRE 4403</b>
<p>BRANDENBURGER Chantal (PRCE)</p>	<p>ROLL Patrice (PU-PH)</p> <p>FRANKEL Diane (MCU-PH) GASTALDI Marguerite (MCU-PH) KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH) LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)</p>
<b>BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405</b>	
<p>METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH) PERRIN Jeanne (PU-PH) DRH Campus Timone</p>	

MAJ 01.09.2019

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
 GUYE Maxime (PU-PH)  
 MUNDLER Olivier (PU-PH) *Sumombre*  
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (59ème section)  
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (59ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
 BONELLO Laurent (PU-PH)  
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
 CUISSET Thomas (PU-PH)  
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
 HABIB Gilbert (PU-PH)  
 PAGANELLI Franck (PU-PH)  
 THUNY Franck (PU-PH)

BARBACARU/PERLES Teodora Adriana (MCF) (59ème section)

**CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202****BIostatistiques, Informatique Médicale  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)  
 GIORGI Roch (PU-PH)  
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
 DELPERO Jean-Robert (PU-PH) *Sumombre*  
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
 SEBAG Frédéric (PU-PH)  
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
 BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)  
 BIRNBAUM David (MCU-PH)  
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)  
 GUERIN Carole (MCU-PH)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 CURVALE Georges (PU-PH) *Sumombre*  
 FLECHER Xavier (PU-PH)  
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

GUYE Jean-Michel (PU-PH) *Sumombre*  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)  
 FAURE Alice (MCU-PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 COWEN Didier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony (PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

<p><b>CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103</b></p> <p>COLLART Frédéric (PU-PH)          DJOURNO Xavier (PU-PH)          DODDOLI Christophe (PU-PH)          GARIBOLDI Vlad (PU-PH)          MACE Loïc (PU-PH)          THOMAS Pascal (PU-PH)</p> <p>FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)          TROUSSE Delphine (MCU-PH)</p>	<p><b>CHIRURGIE PLASTIQUE,          RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004</b></p> <p>CASANOVA Dominique (PU-PH)          LEGRE Régis (PU-PH)</p> <p>BERTRAND Baptiste (MCU-PH)          HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)</p>
<p><b>CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104</b></p> <p>ALIMI Yves (PU-PH)          AMABILE Philippe (PU-PH)          BARTOLI Michel (PU-PH)          BOUFI Mourad (PU-PH)          MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)          PIQUET Philippe (PU-PH)          SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU-PH)</p>	<p><b>GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201</b></p> <p>BARTHET Marc (PU-PH)  <i>BERNARD Jean-Paul (PU-PH) retraite au 25/11/2019</i>  <i>BOTTA-FRIDLUND Danièle (PU-PH) Sumombre</i>          DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)          GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)</p>
<p><b>HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202</b></p> <p>LEPIDI Hubert (PU-PH)          LEPIDI Hubert (PU-PH)</p> <p>PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)</p>	<p>GRANDVAL Philippe (PU-PH)          GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)          SEITZ Jean-François (PU-PH)          VITTON Véronique (PU-PH)</p> <p>GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)</p>
<p><b>DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003</b></p> <p>BERBIS Philippe (PU-PH)          DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)          GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)          GROB Jean-Jacques (PU-PH)          RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)</p>	<p><b>GENETIQUE 4704</b></p> <p>BEROUD Christophe (PU-PH)          KRAHN Martin (PU-PH)          LEVY Nicolas (PU-PH)          SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)</p>
<p><b>DUSI</b></p> <p>COLSON Sébastien (MCF)</p> <p>BOURRIQUEN Maryline (MAST)          EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)          LUCAS Guillaume (MAST)          MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)          MELLINAS Marie (MAST)          ROMAN Christophe (MAST)          TRINQUET Laure (MAST)</p>	<p>NGYUEN Karine (MCU-PH)          TOGA Caroline (MCU-PH)          ZATTARA/CANNONI Héléne (MCU-PH)</p>
<p><b>ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;          GYNECOLOGIE MEDICALE 5404</b></p> <p>BRUE Thierry (PU-PH)          CASTINETTI Frédéric (PU-PH)          CUNY Thomas (MCU-PH)</p>	<p><b>GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403</b></p> <p>AGOSTINI Aubert (PU-PH)  <i>BOUBLI Léon (PU-PH) Sumombre</i>          BRETELLE Florence (PU-PH)          CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)          COURBIERE Blandine (PU-PH)          CRAVELLO Ludovic (PU-PH)          D'ERCOLE Claude (PU-PH)</p>

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601****HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
*SAMBUC Roland (PU-PH) Surinambre*  
 THIRION Xavier (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU-PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)  
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**IMMUNOLOGIE 4703****MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU-PH)  
 DEGEORGES/WITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905****MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 MILLION Matthieu (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)  
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

*KERBAUL François (PU-PH) détachement*  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU  
VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)  
 EBBO Mike (MCU-PH)  
 DRH Campus Timone

MAJ 01.09.2019





PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502	PHILOSOPHIE 17
---------------------------------	----------------

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)  
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)  
TOGA Isabelle (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401
----------------

PHYSIOLOGIE 4402
------------------

ANDRE Nicolas (PU-PH)  
CHAMBOST Hervé (PU-PH)  
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)  
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)  
MICHEL Gérard (PU-PH)  
MILH Mathieu (PU-PH)  
OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)  
REYNAUD Rachel (PU-PH)  
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)  
BREGÉON Fabienne (PU-PH)  
GABORIT Bénédicte (PU-PH)  
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)  
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)  
FABRE Alexandre (MCU-PH)  
TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)  
BONINI Francesca (MCU-PH)  
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)  
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)  
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (68ème section)  
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903
---

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101
--------------------------------

BAILLY Daniel (PU-PH)  
LANCON Christophe (PU-PH)  
NAUDIN Jean (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)  
BARLESI Fabrice (PU-PH)  
CHANEZ Pascal (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16
--

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302
--------------------------------------

RHUMATOLOGIE 5001
-------------------

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
CHAUMOTRE Kathia (PU-PH)  
GIRARD Nadine (PU-PH)  
JACQUIER Alexis (PU-PH)  
MOULIN Guy (PU-PH)  
PANJEL Michel (PU-PH)  
PETIT Philippe (PU-PH)  
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)  
VIDAL Vincent (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)  
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)  
PHAM Thao (PU-PH)  
ROUDIER Jean (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804
--

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
VILLANI Patrick (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802
--

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

GAINNIER Marc (PU-PH)  
GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
ROCH Antoine (PU-PH)

UROLOGIE 5204
---------------

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
KARSENTY Gilles (PU-PH)  
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
ROSSI Dominique (PU-PH)

HRAIECH ORH Campus Timone

MAJ 01.09.2019

## REMERCIEMENTS

### **A Monsieur le Professeur Pascal ROSSI, Président du jury**

Professeur de Médecine Interne

*C'est avec grand respect et sincérité que je vous remercie d'avoir accepté la présidence de cette thèse. Puisse ce travail vous exprimer toute ma reconnaissance.*

### **A Monsieur le Professeur Yves FRANCES, Assesseur**

Professeur de Médecine Interne

*Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail de thèse. Je vous prie de croire en nos sincères remerciements. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde considération.*

### **A Madame le Professeur Joëlle MICALLEF-ROLL, Assesseur**

Professeur de Pharmacologie Fondamentale et Pharmacologie clinique

*Je suis sensible à l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de siéger parmi le jury de ma thèse. Veuillez croire en mes très sincères remerciements.*

**A Madame le Docteur Astrid AUBRY, Directrice de thèse**

Docteur en Médecine Générale

*J'ai eu l'honneur de vous rencontrer dès mon premier semestre d'internat, quelle chance.*

*J'ai pu découvrir grâce à votre passion de transmettre, votre gentillesse et votre humanité ce qu'était cette belle spécialité ; la gériatrie.*

*Vous m'avez toujours apporté votre soutien et votre confiance.*

*A vos cotés j'ai pu m'épanouir et trouver ma place dans ce beau métier que nous faisons. Je salue votre bienveillance, si naturelle.*

*C'est donc avec un profond respect et une grande estime que je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse.*

*Vous ne serez malheureusement pas parmi nous ce jour mais je sais que nous sommes reliées, du haut du Mont Saint Odile jusqu'à Marseille.*

*C'est en pleine conscience que je vous écris ces lignes et vous souhaite un profond épanouissement.*

**A Madame le Docteur Aline ABI RAMIA, Assesseur**

Docteur en Médecine Générale

*Chère Aline, je ne te remercierai jamais assez de m'avoir tant guidé dans le travail de cette thèse, de sa création à son aboutissement. Nous en avons traversé des embûches.*

*Merci de ta compréhension, ton investissement et ta disponibilité sans faille.*

*Merci de m'avoir fait découvrir ta vision de la médecine que je partage de jour en jour.*

*C'est avec une grande admiration que je salue ton humanité, ton ouverture d'esprit et ton spiritualisme. Tu es pour moi un véritable modèle.*

### **A Monsieur le Docteur Franck ROUBY**

*Je vous remercie d'avoir accepté de m'aider pour la mise en place dans ma thèse de la méthodologie d'imputabilité en pharmacovigilance.*

### **A mes Parents**

*Je dédie cette thèse à mes parents, si dévoués et d'un amour infini, sans qui je n'aurai jamais pu mener à bout ces études si longues et dénivelées.*

*Un sacré parcours du combattant franchi grâce à votre soutien qui a toujours été sans faille.*

*Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir donné toutes les clefs pour arriver où j'en suis à ce jour.*

*Vous m'avez transmis vos valeurs de la vie : la générosité, l'humilité, la sincérité, mais plus que tout le partage et la liberté.*

*Si un jour j'ai des enfants, c'est ce que j'aimerais leur transmettre à mon tour.*

*Vous êtes une véritable école de la vie. Mes piliers.*

**A ma Marraine**, qui fait partie de moi.

*J'aurai tellement aimé te compter parmi nous. Ce moment sans toi je ne l'envisageais pas.*

*Merci pour tout ce que tu m'as transmis jusqu'à ton grand départ.*

*Ton humour, ton dynamisme, ta tendresse, ton amour pour la vie et surtout ta rêverie.*

*Tu me manques encore plus aujourd'hui.*

*Tu es le soleil sur mon visage, le souffle du vent dans mes cheveux, l'odeur du printemps dans mon nez, le coucher de soleil dans mes yeux.*

**A mon Parrain**

*Merci pour toutes les belles années passées à vos côtés avec marraine, ma reine. Merci pour tous ce que vous m'avez fait découvrir. Et je crois qu'il est écrit qu'un jour tu m'emmèneras dans la Vallée des Merveilles.*

*Tu m'as transmis ton goût du voyage, ta détermination, ton courage et surtout ta philosophie de vie.*

*Nous garderons à jamais la " Laurence attitude ".*

**A Samuel**

*Mon cher Sam,*

*Liés par parrain, je tiens à te remercier pour ton écoute et tes conseils toujours si précieux à mes yeux.*

*Merci de ta spontanéité et de ta joie de vivre qui rendent tant heureux les personnes qui t'entourent.*

*Je suis fière de t'avoir comme grand frère de coeur.*

**Mes amis**, c'est avec émotion que je vous écris ces quelques lignes pour vous témoigner tout mon amour et ma profonde reconnaissance.

Merci de votre présence dans ma vie, si chère à mes yeux.

### **A Julie, Valentin et Marine**

*Pour commencer Julie,*

*Je ne te remercierai jamais assez pour tout le travail que tu as accompli lors de cette thèse. Tout n'était pas prévu.*

*Je peux le dire, tu as fait partie de la bataille. Au front, jusqu'à la dernière ligne droite. Ca y est David, je te rends ta petite femme !*

*Mon moell, ma M, Louloute,*

*Merci pour toutes ces riches années passées à vos côtés. Merci pour votre confiance, votre écoute, votre attention, votre affection, nos fous rires.*

*Vous m'avez supporté dans mes phases les plus zinzins. Avec vous je suis moi. A jamais présente, dans les meilleurs moments comme dans les galères de la vie.*

*Je vous aime tant.*

**A Thomas, David et Guillaume,**

*Plus j'apprends à vous connaître et plus la liste de chacune de vos qualités s'allonge. De véritables petites perles.*

*Merci de remplir leur quotidien de douceur et d'amour.*

**A Valentine et Alex**

*Les filles, quelle chance de vous avoir croisé sur les bancs de la fac cette année là ! Une sacrée aventure.*

*Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, merci d'avoir été là dans les moments difficiles.*

*Vous avez une place toute particulière dans mon coeur.*

**A Marine B, Loïc, Guillaume, Férreole...**

*C'est simple, avec vous c'est que du bonheur avec un grand B.*

*De bien belles années s'annoncent.*

**A Jean**

*Le hasard de la vie a parfois l'oeil. Merci d'avoir rendu ma petite vie si douce lors de cette dernière ligne droite.*



**A mes amis de faculté,** Clémence, Aurore, Jean-René, Marie-Pascale, Sophie, Estelle, Olivia, Maeva...

*Heureuse d'avoir fait un bout de chemin avec vous. Dans les moments studieux ou nettement plus festifs.*

*La petite Marine perchée que je suis en a évité des catastrophes grâce à vous !*

## SOMMAIRE

1	Introduction .....	7
1.1	Epidémiologie.....	7
1.2	Encéphalopathies médicamenteuses .....	9
2	Matériel et méthode.....	11
2.1	Description du lieu de l'étude .....	11
2.2	Description générale de l'étude.....	12
2.2.1	Type d'étude .....	12
2.2.2	Objectifs de l'étude .....	12
2.2.3	Population étudiée .....	12
2.2.4	Critères d'inclusion .....	12
2.2.5	Critères d'exclusion .....	12
2.3	Recueil de données .....	13
2.3.1	Evaluation de l'imputabilité .....	14
2.3.2	Critères chronologiques.....	14
2.3.3	Critères sémiologiques .....	16
2.3.4	Score bibliographique.....	17
2.4	Evaluation de la gravité .....	18
2.5	Evaluation de l'évitabilité.....	18
2.6	Analyse statistique .....	18
3	Résultats.....	20
3.1	Population de l'étude.....	20
3.1.1	Epidémiologie .....	20
3.1.2	Biométrie.....	20
3.1.3	Cognition .....	20
3.1.4	Autonomie .....	21
3.1.5	Fonction rénale .....	22
3.1.6	Dénutrition .....	23

3.1.7	Antécédents.....	24
3.1.8	Traitements.....	25
3.1.9	Motifs d'hospitalisation .....	28
3.2	Iatrogénie dans la population étudiée .....	29
3.2.1	Prévalence et fréquence de l'évènement iatrogène neurologique (EIN) 29	
3.2.2	Caractéristiques de la population ayant présenté un évènement iatrogène neurologique (EIN).....	30
3.2.2.1	Epidémiologie .....	30
3.2.2.2	Biométrie .....	30
3.2.2.3	Cognition .....	30
3.2.2.4	Autonomie .....	31
3.2.2.5	Fonction rénale .....	31
3.2.2.6	Dénutrition.....	32
3.2.2.7	Antécédents .....	33
3.2.3	Description des évènements iatrogènes neurologiques / médicament(s) incriminé(s) .....	33
3.2.3.1	Répartition des EIN .....	35
3.2.3.2	Médicaments incriminés : fréquence par classe médicamenteuse .....	35
3.2.3.3	Imputabilité.....	37
3.2.3.4	Gravité.....	38
4	Discussion .....	40
4.1	Les encéphalopathies médicamenteuses .....	40
4.2	Médicaments impliqués.....	42
4.2.1	Les psychotropes, trop largement prescrits.....	42
4.2.2	Anti parkinsonniens et survenue de troubles cognitifs .....	43
4.2.3	Prescription prophylactique d'un antiépileptique, une situation fréquente.....	44
4.2.4	Les IPP, une balance bénéfice-risque discutable.....	44

4.2.5	Les antibiotiques, une neurotoxicité souvent ignorée.....	45
4.3	Dénutrition protéino-énergétique et augmentation des effets indésirables des médicaments .....	46
4.4	Gravité et évitabilité de la iatrogénie neurologique médicamenteuse..	47
4.4.1	Gravité .....	47
4.4.2	Evitabilité .....	47
4.5	Intérêts cliniques et perspectives .....	48
4.6	L'optimisation des relations entre les différents professionnels de santé.....	49
4.7	Limites et biais de l'étude .....	49
5	Conclusion .....	51
6	Bibliographie.....	53

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Critères chronologiques .....	15
Tableau 2. Critères sémiologiques.....	16
Tableau 3. Table de décision de l'imputabilité intrinsèque.....	17
Tableau 4. Nombre de patients présentant des antécédents.....	24
Tableau 5. Nombre de patients par familles médicamenteuses et classes thérapeutiques.....	25
Tableau 6. Répartition des patients selon les motifs d'hospitalisation .....	28
Tableau 7. Nombre de patients à EIN présentant des antécédants.....	33
Tableau 8. Répartition des patients selon leur EIN .....	35
Tableau 9. Nombre de médicaments incriminés par familles médicamenteuses et classes thérapeutiques.....	36
Tableau 10. Score d'imputabilité des médicaments incriminés.....	37

## LISTE DES FIGURES

Figure 1. Répartition des patients selon leur stade cognitif (en % de la population totale) .....	21
Figure 2. Répartition des patients selon leur degrés d'autonomie (en % de la population totale).....	22
Figure 3. Répartition des patients selon leur fonction rénale (en % de la population totale).....	23
Figure 4. Répartition des patients selon leur degré de dénutrition (en % de la population totale).....	23
Figure 5. Répartition des patients selon le nombre de traitements (en % de la population totale).....	25
Figure 6. Répartition des patients sous anticholinergique (en % de la population totale) .....	27
Figure 7. Répartition des patients selon le nombre de traitements passant la BHE (en % de la population totale).....	28
Figure 8. Répartition des patients selon leur stade cognitif (en % de la population à EIN) .....	31
Figure 9. Répartition des patients selon leur degré d'autonomie (en % de la population à EIN).....	31
Figure 10. Répartition des patients selon leur fonction rénale (en % de la population à EIN).....	32
Figure 11. Répartition des patients selon leur degré de dénutrition (en % de la population à EIN).....	32
Figure 12. Répartition des patients selon le nombre de traitements (en % de la population à EIN).....	36

## LISTE DES ABBREVIATIONS

— EIN	Effet iatrogène neurologique
— IPP	Inhibiteurs de la pompe à protons
— BHE	Barrière hémato encéphalique
— INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
— EHPAD	Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
— VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
— 5 FU	5 Fluorouracile
— SSR	Soins de suite et de réadaptation
— NFS	Numération formule sanguine
— GIR	Groupe iso-ressources
— OMS	Organisation mondiale de la santé
— AGGIR	Autonomie gérontologie groupes iso-ressources
— DFG	Débit de filtration glomérulaire
— AEG	Altération de l'état général
— EEG	Electroencéphalogramme
— AVC	Accident vasculaire cérébral
— SNC	Système nerveux central
— HAS	Haute autorité de santé
— TDM	Tomodensitométrie
— CRAT	Centre de référence sur les agents tératogènes
— HTA	Hypertension artérielle
— PTG	Prothèse totale de genou
— DRA	Détresse respiratoire aigue
— UHCD	Unité d'hospitalisation de courte durée
— IRM	Imagerie par résonance magnétique

# 1 Introduction

## 1.1 Epidémiologie

Depuis plusieurs années, la France connaît un vieillissement massif de la population. D'après une publication de l'INSEE, une personne sur trois aura plus de 60 ans en 2060(1).

Plusieurs études ont montré que ce vieillissement de la population entraîne une augmentation de la prescription et de la consommation médicamenteuse (2).

Cette évolution est justifiée par l'existence de pathologies multiples et chroniques chez un même individu.

La polymédication est nécessaire mais un des risques majeurs est l'apparition d'évènements iatrogéniques.

Concernant l'étude de la iatrogénie en gériatrie, nous citerons ici le « petit livre blanc sur la iatrogénie médicamenteuse » écrit en 2016, dont l'une des principales sources documentaires utilisées est le rapport rendu en 2013 par Pr Verger en réponse à la demande du gouvernement concernant l'étude des prises en charge en EHPAD ainsi que le rapport Kouchner datant de 1996.

On constate que la iatrogénie est particulièrement marquée en population gériatrique.

Elle représente 10% des hospitalisations des plus de 65 ans et de 20% des hospitalisations des plus de 80 ans(3).

Elle est également plus délétère : la gravité de la iatrogénie est corrélée avec l'âge (4). Ceci s'explique par une certaine fragilité physiologique bien connue chez la personne âgée. Les modifications pharmacocinétiques notables reconnues sont notamment en lien avec :

- Insuffisance rénale et allongement de la demi-vie des médicaments
- Dénutrition et augmentation de la fraction libre des médicaments liés à l'albumine



- Augmentation de la masse grasse et volume de distribution des médicaments liposolubles : en particulier les Benzodiazepines (5). Cette classe thérapeutique est justement très prescrite en population gériatrique en Europe et prédomine en France.

Des études ont également montré chez les personnes âgées une baisse des récepteurs cholinergiques, une plus grande perméabilité de la barrière hémato-encéphalique ainsi que des modifications de neurotransmission (6).

Ces paramètres accroissent la sensibilité aux médicaments qui agissent au niveau du système nerveux central, notamment les psychotropes (6).

De plus l'augmentation de la fragilité cognitive rend les sujets âgés plus sensibles aux effets anticholinergiques, gabaergiques et sédatifs des médicaments neurotropes (7).

D'après une étude publiée dans le Journal of the American Geriatrics Society, plusieurs médicaments anticholinergiques pris par les personnes âgées sont liés à un risque accru de déclin cognitif et de mortalité, surtout lorsqu'ils sont combinés (8).

Ces médicaments inhibent l'action de l'acétylcholine, neurotransmetteur dans le système nerveux central et périphérique.

Ils peuvent aboutir à des effets centraux tels que troubles de la mémoire et des fonctions exécutives, confusion mentale, désorientation, agitation, hallucinations et troubles du comportement.

Les traitements ayant des propriétés anticholinergique représentent une des causes réversibles les plus fréquentes de confusion mentale, particulièrement chez les sujets déments (9).

Au cours de mon parcours, j'ai pu observer l'ampleur de l'impact de cette iatrogénie lorsqu'elle prend la forme de troubles neurologiques chez un patient polyopathologique.

Les symptômes s'installent de manière insidieuse, souvent sur plusieurs semaines. Notre formation médicale, bien que nous sensibilisant à la notion de

iatrogénie, nous conduit plutôt à poser un nouveau diagnostic (10). La principale difficulté est de reconnaître et d'établir le rôle du médicament dans la survenue de cette symptomatologie.

C'est ainsi que j'ai découvert la réalité de l'encéphalopathie médicamenteuse.

## **1.2 Encéphalopathies médicamenteuses**

La physiopathologie des encéphalopathies médicamenteuses repose sur l'effet délétère sur le système nerveux central de la présence ou l'accumulation d'une substance exogène ou endogène secondaire à l'administration d'un médicament. On note que la physiopathologie exacte des différentes toxicités au niveau cellulaire reste assez peu connue.

Plusieurs études ont mis en évidence une liste de médicaments pouvant traverser la barrière hémato-encéphalique et être potentiellement en cause (voir ANNEXE 1).

La prise en charge est avant tout symptomatique et nécessite la correction des facteurs favorisants si possible et surtout l'arrêt des traitements en cause (11).

Les médicaments les plus souvent en cause sont actifs sur le système nerveux central chez des patients âgés (12).

Sont recensés comme principaux pourvoyeurs d'encéphalopathies médicamenteuses : morphiniques, neuroleptiques, benzodiazépines, valproate de sodium+++, barbituriques, phénytoïne, gabapentine, ilacosamide, antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, lithium, agonistes dopaminergiques, L-DOPA, bêtalactamines donc carbapénème et céfépime+++, fluoroquinolones, métronidazole, linézolide, traitements anti-VIH, foscavir, aciclovir, interféron alpha, fluconazole (indirect par inhibition compétitive des pompes d'efflux), anticalcineurines, baclofène, méthothrexate, ifosfamide, l-asparaginase, 5-FU (indirecte par hyperamoniémie induite) et lopéramide (indirect par inhibition compétitive des pompes d'efflux) (Marois, et al., 2018).

La liste est longue et probablement incomplète, mais l'exposition des patients polyopathologiques avec une polymédication semble sous estimée en pratique.

C'est pour ces raisons que nous nous intéresserons ici à la iatrogénie neurologique en population gériatrique.

Notre hypothèse est que la iatrogénie médicamenteuse est sous estimée. La prévalence des patients qui présentent un évènement iatrogénique neurologique nous paraît plus fréquente que celle décrite ci dessus.

Et nous postulons que l'approche diagnostique et étiologique des effets indésirables neurologiques médicamenteux peut aboutir à travers la méthodologie de pharmaco vigilance.

Il s'agit d'une étude de l'impact des pratiques sur la iatrogénie dont l'objectif principal est d'évaluer la prévalence de la iatrogénie médicamenteuse neurologique chez les personnes âgées de plus de 65 ans.

## 2 Matériel et méthode

### 2.1 Description du lieu de l'étude

Le Centre Roger Duquesne (situé à Aix-en-provence) est composé de 3 unités distinctes :

- Un service de soins de suite et de réadaptation affilié au Centre Hospitalier du Pays d'Aix (SSR) : 40 lits
- Un service de long séjour
- Un établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD)

En SSR, la plupart des patients y séjournant sont âgés de plus de 65 ans et les séjours sont en moyenne de 4 semaines.

Tous les patients qui entrent induisent la formation d'un dossier médical informatisé (logiciel DxCare) détaillé avec :

- Identité
- Motif d'hospitalisation
- Mode de vie, liens familiaux, lieu de vie
- Personne de confiance
- Traitements en cours
- Examen clinique complet appareils par appareils
- Objectifs

Un bilan sanguin est réalisé dès J2. Il comprend systématiquement : NFS, ionogramme, créatininémie et débit de filtration glomérulaire, albuminémie. D'autres paramètres sont demandés selon les patients.

Les prescriptions sont informatisées.

L'évolution du patient est notée de manière pluri hebdomadaire dans son dossier médical.

## **2.2 Description générale de l'étude**

### 2.2.1 Type d'étude

C'est une étude descriptive, rétrospective et unicentrique. Elle permet d'appréhender l'ampleur de la iatrogénie médicamenteuse neurologique chez les personnes âgées de plus de 65 ans. L'étude s'est déroulée après l'apparition des symptômes iatrogènes : les données sont donc recueillies à postériori.

### 2.2.2 Objectifs de l'étude

L'objectif principal est d'évaluer la prévalence de la iatrogénie médicamenteuse neurologique chez les personnes âgées hospitalisées en service de SSR. In fine le but étant d'adapter les stratégies diagnostiques et thérapeutiques à la réalité des problématiques prises en charge.

Les objectifs secondaires sont :

- Evaluer la gravité des effets indésirables neurologiques (au sens médical et en termes de qualité de vie).
- Evaluer l'évitabilité afin d'analyser l'impact de nos pratiques.

### 2.2.3 Population étudiée

Il s'agit de l'ensemble des patients hospitalisés dans le service de SSR sur la période d'octobre 2018 à Janvier 2019.

La population est composée de 63 patients âgés de 65 à 98 ans.

### 2.2.4 Critères d'inclusion

Tous les patients de 65 ans et plus sont inclus.

### 2.2.5 Critères d'exclusion

Les patients hospitalisés sur les lits de soins palliatifs

Les patients décédés pendant l'étude ne sont pas exclus.

## 2.3 Recueil de données

Les données suivantes ont été recueillies de façon rétrospective sur étude des dossiers médicaux :

- Age
- Sexe
- Lieu de vie
- Antécédents
- Traitements habituels
- Nombre et classes de médicament :
  - Ceux passant La barrière hémato-encéphalique (BHE)
  - Les Anticholinergiques
- Motifs d'hospitalisation
- Durée du séjour
- Poids et taille
- Poids inférieur ou supérieur à 50 kg
- Débit de filtration glomérulaire
- Albuminémie
- Etat cognitif avec score MMSE (si disponible) : avant et après arrêt des traitements en cause
- Autonomie avec score GIR
- Apparition de symptômes neurologiques cliniquement significatifs durant l'hospitalisation (somnolence, confusion, hallucination, ralentissement psycho-moteur, vertige, malaise, céphalée, tremblement, syndrome pyramidal, déficit moteur, agressivité)
- Le symptôme était-il présent le jour de l'entrée au SSR ?
- Le symptôme était-il présent à l'entrée à l'hôpital ?

Pour chaque symptôme neurologique, les médicaments incriminés/suspectés ont été arrêtés.

La régression (complète ou incomplète) ou non du symptôme concerné a été recueilli.

### 2.3.1 Evaluation de l'imputabilité

Il s'agit de l'étude du lien causal susceptible d'exister entre un évènement indésirable et l'utilisation d'un médicament.

L'évaluation de l'imputabilité sera réalisée par la méthode de détection de pharmaco-vigilance Bégaud.

C'est la méthode officielle utilisée en France : elle est obligatoire et standardisée. Cette méthode de détection privilégie la sensibilité à la spécificité.

La méthode de Naranjo est, quant à elle, très utilisée aux USA et au Canada.

La méthode OMS ne prend pas en compte le critère bibliographique.

La méthode Bégaud combine :

- 3 critères chronologiques (imputabilité intrinsèque) : C
- 3 critères sémiologiques (imputabilité intrinsèque) : S
- 1 score bibliographique (imputabilité extrinsèque) : B

La combinaison des critères sémiologiques et chronologiques aboutit à un score global d'imputabilité intrinsèque.

Ainsi, le rôle du médicament dans l'apparition de l'effet indésirable est :

- Exclu (0)
- Douteux (1)
- Plausible (2)
- Vraisemblable (4)
- Très vraisemblable (5)

### 2.3.2 Critères chronologiques

Ils sont indispensables à la bonne évaluation de l'imputabilité et concernent :

- Le délai d'apparition de l'effet indésirable :
  - Très suggestif (ex : choc anaphylactique quelques minutes après la prise du médicament)
  - Compatible

- Incompatible (évènement avant l'introduction du traitement ou délai incompatible)
- L'évolution de l'évènement en cas d'arrêt du traitement :
  - Suggestive (la régression coïncide avec l'arrêt)
  - Non concluante (lorsqu'il n'est pas établi de relation entre la régression de l'évènement et l'arrêt du traitement : régression retardée par rapport à l'arrêt), ou provoquée par un traitement symptomatique réputé efficace sur ces troubles, ou évolution inconnue, ou recul insuffisant, ou lésions irréversibles, ou médicament non arrêté, ou survenue d'un décès
  - Non suggestive (allant à l'encontre du rôle du médicament : absence de régression d'un évènement réversible ou régression complète malgré la poursuite du médicament)
- La réapparition de la symptomatologie en cas de reprise du traitement :
  - Positive : récurrence de l'évènement (R+)
  - Négative : pas de récurrence (R-)
  - Non pratiquée (R0)

Ces 3 critères chronologiques sont combinés pour obtenir un score chronologique (C) :

- C0 : incompatible
- C1 : douteux
- C2 : plausible
- C3 : vraisemblable

**Tableau 1. Critères chronologiques**

										Délai d'apparition		
Très suggestif				Compatible			Incompatible					
Réadminist	R+	R0	R-	R+	R0	R-	R+	R0	R-			
<b>ration</b>												
<b>Evolution :</b>												



- Suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
- Non concluante	C3	C2	C1	C3	C2	C1	C0
- Non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

### 2.3.3 Critères sémiologiques

Il s'agit d'une partie délicate dans l'établissement du score d'imputabilité car de véritables facteurs confondants sont présents pour chaque situation clinique retrouvée.

Ils concernent :

- Explication pharmacodynamique / aspect clinique ou paraclinique
- Facteurs favorisants validés
- Diagnostics différentiels = autre étiologie
  - Absente
  - Présente
- Examens complémentaires (pertinents et fiables)
  - Positif (L+)
  - Négatif (L-)
  - Non disponible (L0)

Ces critères sont combinés pour obtenir un score sémiologique (S) :

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

**Tableau 2. Critères sémiologiques**

Sémiologie	
Evocatrice d'un médicament et ou d'un	Autres situations

<b>Examen complémentaire spécifique</b>	<b>facteur favorisant validé</b>			<b>L+</b>	<b>L0</b>	<b>L-</b>
	<b>L+</b>	<b>L0</b>	<b>L-</b>			
<b>Cause non-médicamenteuse :</b>						
- Absente	S3	S3	S1	S3	S2	S1
- Possible ou non-recherchée	S3	S2	S1	S3	S1	S1

Au total, ces 2 premiers tableaux nous permettent d'établir l'imputabilité intrinsèque du médicament :

**Tableau 3. Table de décision de l'imputabilité intrinsèque**

<b>Chronologie</b>	<b>Sémiologie</b>		
	<b>S1</b>	<b>S2</b>	<b>S3</b>
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

Notes : I0 : exclu ; I1 : douteux ; I2 : plausible ; I3 : vraisemblable ; I4 : très vraisemblable.

Pour la sécurité des patients, il n'y a pas eu d'essai de réintroduction des traitements suspectés iatrogéniques.

#### 2.3.4 Score bibliographique

Il permet la recherche de cas similaires dans la littérature. Il comprend 4 degrés :

- B0 : pas de mention antérieure de cet effet indésirable
- B1 : non décrit
- B2 : non notoire (publié une ou deux fois

— B3 : notoire (largement décrit dans les ouvrages de références : VIDAL)

Cette méthode privilégie la sensibilité au détriment de la spécificité : il s'agit donc d'une méthode de détection. Elle est standardisée, ce qui permet un langage commun pour déclencher des alertes.

## **2.4 Evaluation de la gravité**

Un événement iatrogène est décrit comme grave si :

- Entraîne le décès
- Met en danger la vie du patient
- Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
- A l'origine d'une incapacité / handicap

## **2.5 Evaluation de l'évitabilité**

Le degré d'évitabilité est évalué selon 6 scores :

- 1 : exclu
- 2 : très peu probable
- 3 : peu probable
- 4 : assez probable
- 5 : très probable
- 6 : certain

Un évènement indésirable évitable est défini comme un effet iatrogène qui ne se serait pas produit si les soins avaient été conformes à la prise en charge considérée comme satisfaisante lors de la survenue de cet évènement.

L'évènement est classé en évitable si le score est supérieur à 3.

## **2.6 Analyse statistique**

Nous avons réalisé des statistiques descriptives, concernant les variables qualitatives et quantitatives, à l'aide du logiciel Excel avec présentation sous forme d'histogramme ou de diagrammes. Les résultats des variables qualitatives

sont exprimés en nombre de cas et en pourcentage. Les valeurs quantitatives sont exprimées en moyennes.

## **3 Résultats**

### **3.1 Population de l'étude**

#### 3.1.1 Epidémiologie

Nous avons inclus 63 patients du service de SSR, l'âge moyen était de 85 ans et la médiane de 86 ans.

On note une prédominance féminine : 39 femmes (62%) et 24 hommes (38%).

La grande majorité des patients vivaient à domicile : 59 patients, soit 93 % de la population étudiée. Les traitements de ces patients sont en grande partie le reflet d'une prescription ambulatoire.

Au total, 5 patients (8%) sont décédés durant l'hospitalisation.

#### 3.1.2 Biométrie

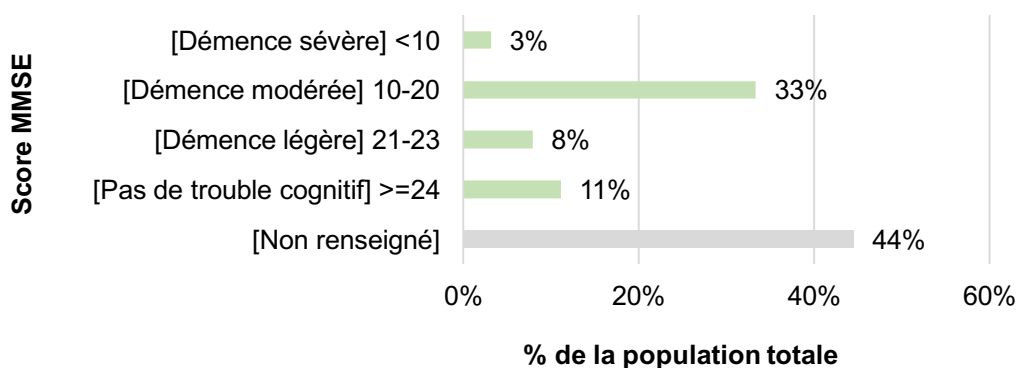
51 patients (soit 81% de la population totale) pesaient entre 50 et 90 kilogrammes et 11 patients (soit 17%) pesaient moins de 50 kilogrammes.

Un seul patient (soit 2%) n'avait pas de poids renseigné dans son dossier médical.

#### 3.1.3 Cognition

L'état cognitif des patients a été étudié à l'aide du score MMSE et les patients ont été classés en 4 stades :

- Pas de troubles cognitifs si le MMSE était supérieur ou égal à 24
- Démence légère si le MMSE était compris entre 21 et 23
- Démence modérée si le MMSE était compris entre 20 et 10
- Démence sévère si le MMSE était inférieur à 10



**Figure 1. Répartition des patients selon leur stade cognitif (en % de la population totale)**

Parmi la population totale, 21 patients (soit 33%) présentaient une démence modérée, 7 patients (soit 11%) n'avaient pas de troubles cognitifs, 5 patients (soit 8%) présentaient une démence légère et 2 patients (soit 3%) une démence sévère.

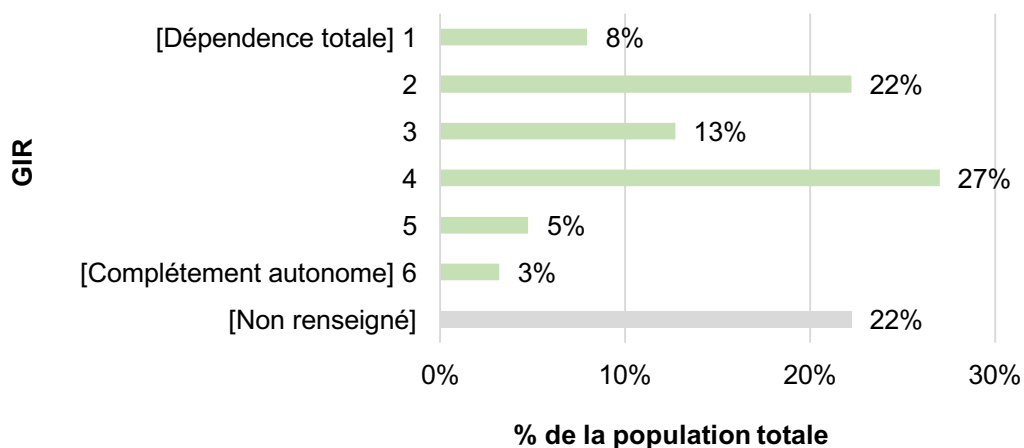
28 patients (soit 44%) des patients n'avaient pas de score MMSE réalisé pendant leur hospitalisation.

Au total, les patients déments représentaient 44% de la population totale étudiée. Si on regarde seulement les patients ayant un score MMSE, les patients déments représentent 80% de notre échantillon. Cela constitue un facteur de risque majeur de iatrogénie neurologique.

#### 3.1.4 Autonomie

Le degré d'autonomie des patients a été établi selon le GIR (allant de 1 pour une dépendance totale à 6 pour un patient complètement autonome).

Le score de GIR se calcule grâce à l'évaluation par grille AGGIR qui comprend 10 activités (corporelles et mentales) et 7 activités domestiques et sociales.



**Figure 2. Répartition des patients selon leur degré d'autonomie (en % de la population totale)**

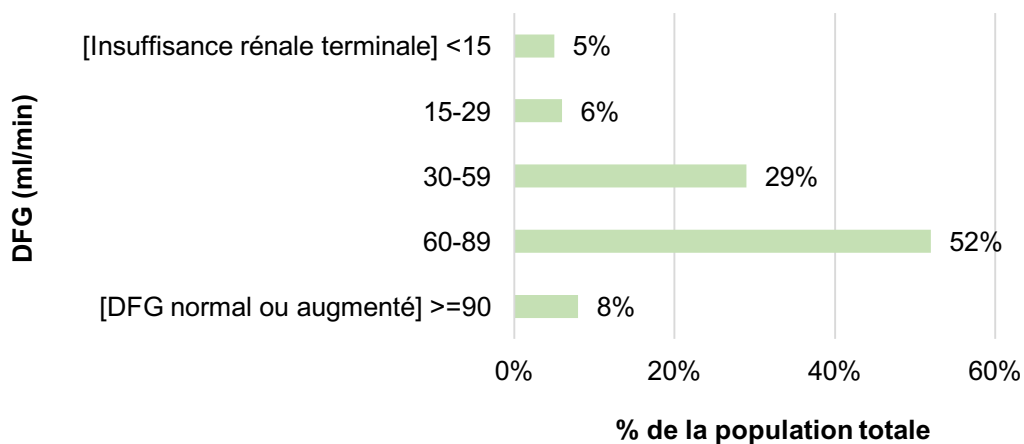
Concernant l'autonomie, 22 patients (soit 35%) présentaient une autonomie conservée (GIR 4 à 6). La majorité des patients (soit 27%) étaient GIR 4.

14 patients (soit 22%) n'avaient pas de GIR renseignés dans leurs dossiers médicaux.

### 3.1.5 Fonction rénale

La fonction rénale des patients a été mesurée grâce à leur débit de filtration glomérulaire établi par la formule de Cockcroft et Gault (qui tient compte du poids et du sexe du patient).

Aucune donnée n'était manquante concernant le débit de filtration glomérulaire car chaque patient a bénéficié d'un bilan sanguin le jour de son entrée en SSR.

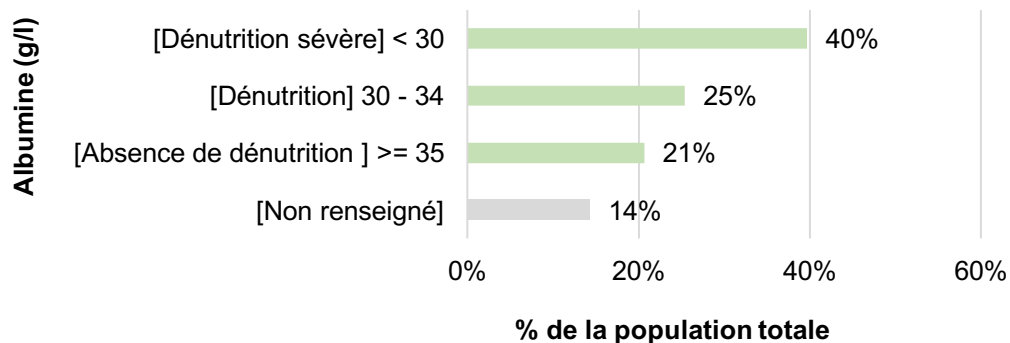


**Figure 3. Répartition des patients selon leur fonction rénale (en % de la population totale)**

La majorité des patients (soit 52%) avaient un DFG légèrement diminué. La moyenne dans notre population est de 62,6 ml/minutes. Seulement 5 patients (soit 8%) de notre population n'avaient pas d'insuffisance rénale. Cela montre la nécessité évidente d'adapter les traitements et leurs posologies au débit de filtration glomérulaire chez les personnes âgées. Cela est fait dans la majorité des cas en pratique courante.

### 3.1.6 Dénutrition

La dénutrition est définie par une albumine sanguine inférieure à 35g/l et la dénutrition est sévère lorsque l'albumine est inférieure à 30g/l.



**Figure 4. Répartition des patients selon leur degré de dénutrition (en % de la population totale)**



La grande majorité des patients sont dénutris : cela concerne 41 patients (soit 65%) de notre population totale. Parmi les patients dénutris, 25 patients (soit 61%) présentent une dénutrition sévère.

Seuls 9 patients (soit 14%) n'avaient pas bénéficié d'un dosage de l'albuminémie.

### 3.1.7 Antécédents

Dans notre étude, l'ensemble des antécédents actifs ou anciens des patients ont été classés en 15 groupes distincts.

La très grande majorité des patients (soit 81%) sont poly-pathologiques (4 antécédents ou plus).

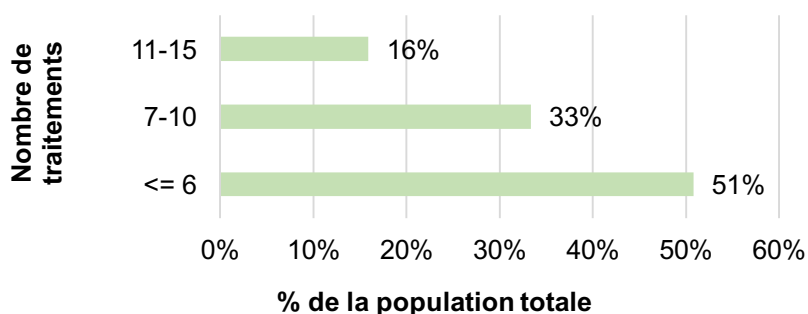
**Tableau 4. Nombre de patients présentant des antécédents**

<b>Antécédents</b>	<b>Nombre de patients présentant l'antécédent</b>	<b>En % de la population totale</b>
Cardio-vasculaire	57	90%
Neurologique	35	56%
Endocrinien	20	32%
Digestif	18	29%
Psychiatrique	18	29%
Néoplasique	17	27%
Rhumatologique	13	21%
Ophtalmologique	12	19%
Pulmonaire	11	17%
Orthopédique	9	14%
Néphrologique	8	13%
Urologique	5	8%
Hématologique	4	6%
ORL	2	3%
Dermatologique	2	3%
<b>Population totale</b>	<b>63</b>	

L'immense majorité des patients (soit 90% de la population totale) présente un antécédent cardio-vasculaire, et plus de la moitié des patients (soit 56%) présente un ou plusieurs antécédents neurologiques. Cette donnée révèle une fragilité de la réserve cognitive en population gériatrique, facteur de risque majeur de iatrogénie.

### 3.1.8 Traitements

Le nombre moyen de médicament par patient est de 7 traitements.



**Figure 5. Répartition des patients selon le nombre de traitements (en % de la population totale)**

Dans notre population totale, 21 patients (soit 33%) ont entre 7 et 10 traitements et 10 patients (soit 16%) a plus de 10 traitements.

Ces chiffres sont particulièrement élevés, cela s'explique d'une part par l'âge moyen qui est élevé dans notre population et, d'autre part, par un nombre important d'antécédents actifs.

La liste des traitements prescrits a été répartie en familles médicamenteuses puis sous divisée en différentes classes thérapeutiques.

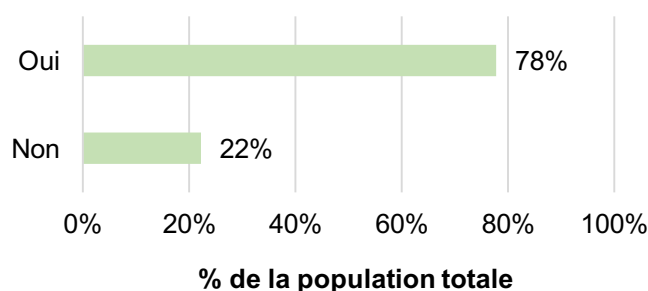
**Tableau 5. Nombre de patients par familles médicamenteuses et classes thérapeutiques**

Familles médicamenteuses et classes thérapeutiques	Nombre de patients recevant au moins un traitement	En % de la population totale
<b>Cardio-vasculaire</b>	<b>56</b>	<b>89%</b>
Antihypertenseur	42	67%
Antiagregant plaquettaire	23	37%
Diuretique	12	19%
Antilipémiant	10	16%
Antiarythmique	8	13%
AOD	7	11%
AVK	7	11%
Heparine	4	6%

Potassium	4	6%
Antiangineux	3	5%
Autres (Cardio-vasculaire)	3	5%
<b>Psychotrope</b>	<b>50</b>	<b>79%</b>
Antidépresseur	25	40%
Benzodiazépine	25	40%
Antiepileptique	14	22%
Antiparkinsonien	7	11%
Neuroleptique	7	11%
<b>Digestif</b>	<b>42</b>	<b>67%</b>
Laxatif	27	43%
IPP	24	38%
Antispasmodique	3	5%
<b>Antalgique</b>	<b>31</b>	<b>49%</b>
Autres (Antalgique)	25	40%
Opioïde	12	19%
Anti-inflammatoire	1	2%
<b>Endocrinien</b>	<b>15</b>	<b>24%</b>
Levothyroxine	9	14%
Antidiabétique oral	5	8%
Insuline	4	6%
<b>Autres</b>	<b>14</b>	<b>22%</b>
Autres	14	22%
<b>Urologique</b>	<b>13</b>	<b>21%</b>
Autres (Urologie)	8	13%
Alpha-bloquant	7	11%
<b>Vitaminique</b>	<b>11</b>	<b>17%</b>
Fer	5	8%
Calcium	3	5%
Vitamine D	3	5%
Vitamine B9	2	3%
<b>Anti-allergique</b>	<b>7</b>	<b>11%</b>
Antihistaminique	7	11%
<b>Cancerologique</b>	<b>5</b>	<b>8%</b>
Chimiothérapie	5	8%
<b>Pneumologique</b>	<b>5</b>	<b>8%</b>
Anti-asthmatique	5	8%
<b>Anti-infectieux</b>	<b>4</b>	<b>6%</b>
Antibiotique	4	6%
<b>Population totale</b>	<b>63</b>	

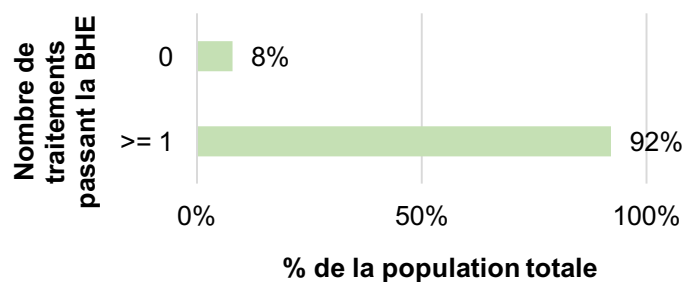
Dans notre étude, les familles médicamenteuses les plus représentées sont les familles des cardio-vasculaires, des psychotropes et des digestifs. En effet, 89% de la population (soit 56 patients) a au moins un médicament appartenant à la famille des cardio-vasculaires, 79% de la population (soit 50 patients) a au moins un médicament appartenant à la famille des psychotropes, et 67% de la population (soit 42 patients) a au moins un médicament appartenant à la famille des digestifs.

- Au sein de la famille des cardio-vasculaires, les médicaments les plus représentés sont les antihypertenseurs. En effet, 67% de la population (soit 42 patients) est sous antihypertenseur.
- Au sein de la famille des psychotropes, les médicaments les plus représentés sont les antidépresseurs et les benzodiazépines à part égale. En effet, 40% de la population (soit 25 patients) est sous antidépresseurs, et 40% de la population est également sous benzodiazépides.
- Au sein de la famille des digestifs, les médicaments les plus représentés sont les laxatifs et les IPP. En effet, 43% de la population (soit 27 patients) est sous laxatif, et 38% de la population (soit 24 patients) est sous IPP.



**Figure 6. Répartition des patients sous anticholinergique (en % de la population totale)**

On constate que 49 patients (soit 78% de notre population) ont au moins un traitement anticholinergique. La moyenne est de 1,8 par personne.



**Figure 7. Répartition des patients selon le nombre de traitements passant la BHE (en % de la population totale)**

Au sein de notre population, 58 patients (soit 92%) ont au moins un traitement qui passe la barrière hématoencéphalique (BHE). La moyenne est de 2,6 par patient. Cette donnée nous explique en partie la fréquence des encéphalopathies médicamenteuses retrouvées chez les personnes âgées.

### 3.1.9 Motifs d'hospitalisation

Le motif d'hospitalisation le plus fréquent dans cette étude est la chute : elle concerne 13 patients (soit 21% de la population). Le deuxième motif d'hospitalisation concerne les problèmes autour de l'autonomie (soit 19%). Parmi eux, on retrouve :

- Les difficultés liées au maintien à domicile : 5 patients (8% de la population totale)
- Les altérations de l'état général (AEG) : 4 patients (6% de la population totale)
- Les syndromes de glissement : 3 patients (5% de la population totale).

On constate qu'un quart des hospitalisations (soit 16 patients) est dû à un motif « neurologique » (confusion, agressivité, démence parkinsonienne, ralentissement psychomoteur, vertige, somnolence, coma, état de mal épileptique, hallucinations).

**Tableau 6. Répartition des patients selon les motifs d'hospitalisation**

Motifs d'hospitalisation	Nombre de patients	En % de la population
Chute	13	21%
Confusion	6	10%

Pneumopathie	5	8%
Maintien à domicile difficile	5	8%
AEG	4	6%
Malaise	3	5%
Syndrome de glissement	3	5%
Ralentissement psychomoteur	3	5%
Dyspnée	2	3%
Syndrome coronarien aigu	2	3%
Globe vésical	2	3%
Soins palliatifs	2	3%
Anémie	1	2%
Agressivité	1	2%
Démence parkinsonienne	1	2%
Infection urinaire	1	2%
Hémorragie méningée	1	2%
Vertige	1	2%
Somnolence	1	2%
Sepsis	1	2%
Coma	1	2%
Hémarthrose	1	2%
Etat de mal épileptique	1	2%
Hallucination	1	2%
Fracture du fémur	1	2%
<b>Population totale</b>	<b>63</b>	<b>100%</b>

### 3.2 Iatrogénie dans la population étudiée

#### 3.2.1 Prévalence et fréquence de l'évènement iatrogène neurologique (EIN)

23 patients ont présenté un effet indésirable lié à la prise d'un médicament. La prévalence de la iatrogénie neurologique médicamenteuse dans notre population est supérieure à un tiers de la population (soit **36,5%**).

Parmi les 23 effets indésirables, 18 ont entraîné une prolongation de l'hospitalisation (soit 78% des effets indésirables) et aucun n'a entraîné le décès.

Parmi les 23 effets indésirables, 13 étaient responsables de l'hospitalisation (soit 56,5% des EIN) et 18 sont survenus lors de l'hospitalisation (soit 43,5%).

L'importance de cette iatrogénie médicamenteuse neurologique chez le sujet âgé est difficile à chiffrer à partir de la littérature car l'estimation de la prévalence est variable selon les études. Ces différences sont notamment dues au type d'étude

(prospective ou rétrospective), au lieu (hôpital ou ambulatoire), aux critères d'inclusion, à l'inclusion de cas de iatrogénie apparus avant et/ou durant une hospitalisation. De plus, la méthode d'évaluation de l'imputabilité diffère.

### 3.2.2 Caractéristiques de la population ayant présenté un événement iatrogène neurologique (EIN)

#### 3.2.2.1 *Epidémiologie*

Dans la population de 23 patients ayant présenté un EIN, l'âge moyen était de 80 ans.

On note une très légère prédominance féminine : 13 femmes (56%) et 10 hommes (44%).

La grande majorité des patients vivait à domicile : 21 patients (soit 91 % de la population).

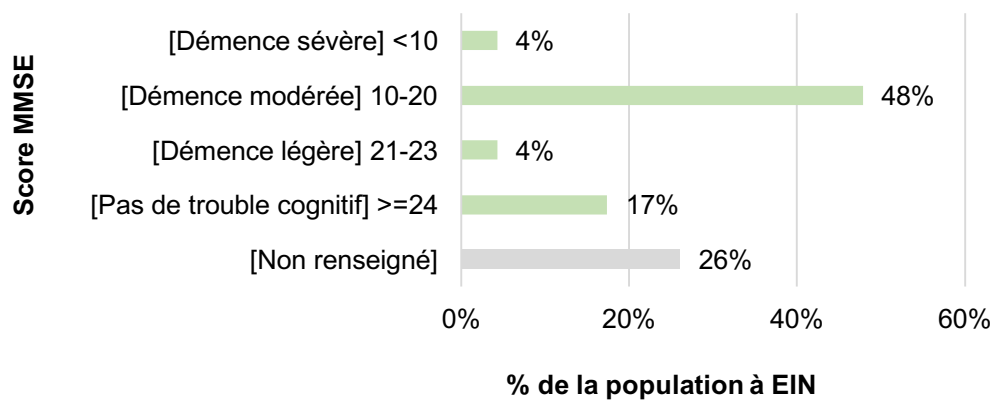
Aucun patient n'est décédé durant l'hospitalisation.

#### 3.2.2.2 *Biométrie*

20 patients ayant présenté un EIN pesaient entre 50 et 90 kilogrammes (soit 87%) et les 3 autres patients pesaient moins de 50 kilogrammes (soit 13%).

#### 3.2.2.3 *Cognition*

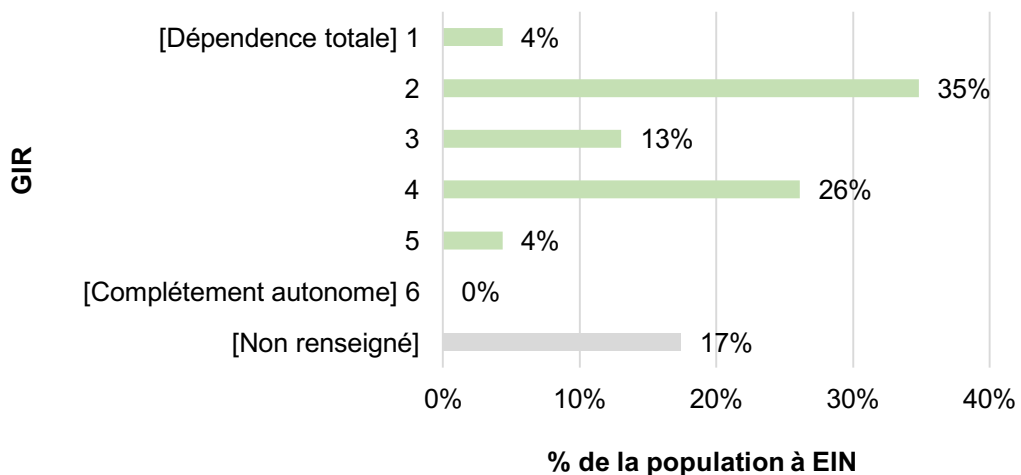
Parmi les patients ayant présenté un EIN, 11 patients (soit 48%) présentaient une démence modérée, 4 n'avaient pas de troubles cognitifs (soit 17%), 1 (soit 4%) présentait une démence légère et 1 (soit 4%) une démence sévère. 6 patients (soit 26%) n'avaient pas de score MMSE réalisés pendant leur hospitalisation.



**Figure 8. Répartition des patients selon leur stade cognitif (en % de la population à EID)**

#### 3.2.2.4 Autonomie

Parmi les patients ayant présenté un EID, 8 patients (soit 35%) étaient en GIR 2 et 6 patients (soit 26%) étaient en GIR 4. 4 patients (soit 17%) n'avaient pas de GIR renseignés dans leurs dossiers médicaux.



**Figure 9. Répartition des patients selon leur degré d'autonomie (en % de la population à EID)**

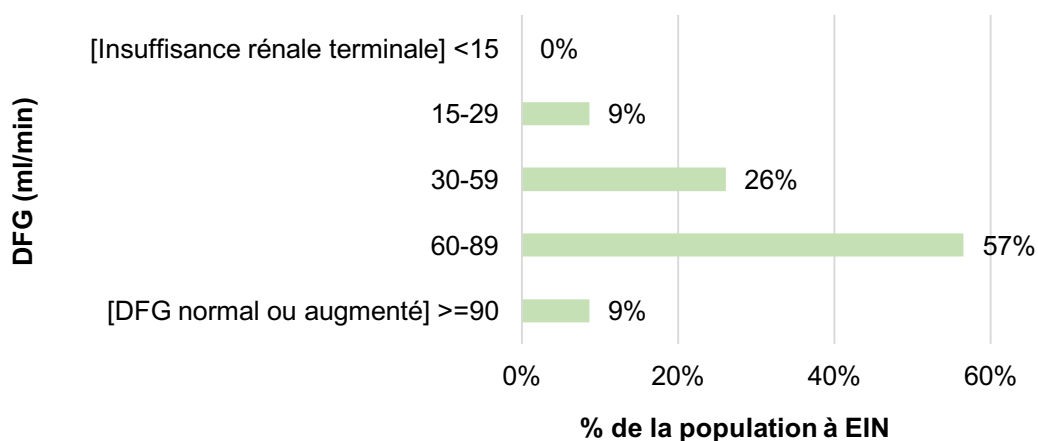
#### 3.2.2.5 Fonction rénale

Parmi les patients ayant présenté un EID, la majorité des patients (57%) avaient un DFG légèrement diminué, 6 patients (soit 26%) avaient une insuffisance



rénale modérée, 2 patients (soit 9%) avaient une insuffisance rénale sévère et 2 patients (soit 9%) avaient un DFG normal.

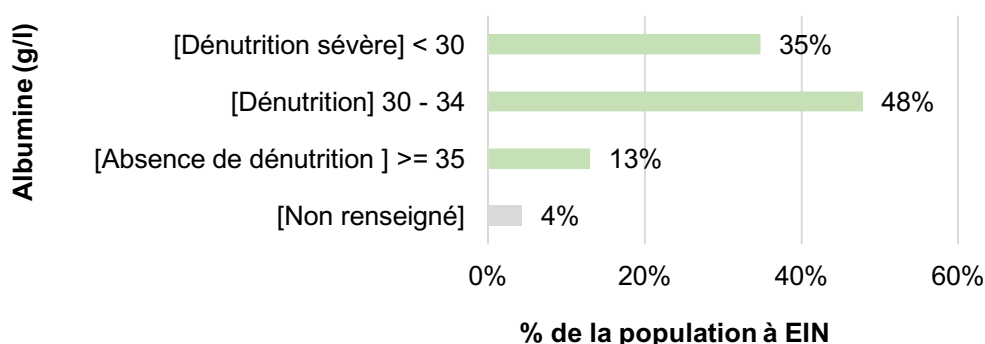
La moyenne du DFG dans notre population est de 64,6 ml/min.



**Figure 10. Répartition des patients selon leur fonction rénale (en % de la population à EIN)**

### 3.2.2.6 Dénutrition

Parmi les patients ayant présenté un EIN, 19 patients (soit 83%) présentaient une dénutrition, dont quasiment la moitié présentent une dénutrition sévère. 1 seul patient (soit 4%) n'avait pas bénéficié d'un dosage de l'albuminémie.



**Figure 11. Répartition des patients selon leur degré de dénutrition (en % de la population à EIN)**

### 3.2.2.7 Antécédents

Parmi les patients ayant présenté un EIN, l'immense majorité des patients (soit 83%) avait un antécédent cardio-vasculaire, viennent ensuite les antécédents neurologiques (soit 57%) et digestifs (soit 43%).

**Tableau 7. Nombre de patients à EIN présentant des antécédants**

<b>Antécédents</b>	<b>Nombre de patients présentant l'antécédent</b>	<b>En % de la population à EIN</b>
Cardio-vasculaire	19	83%
Neurologique	13	57%
Digestif	10	43%
Psychiatrique	8	35%
Rhumatologique	8	35%
Endocrinien	6	26%
Néoplasique	5	22%
Ophtalmologique	5	22%
Urologique	4	17%
Pulmonaire	4	17%
Orthopédique	2	9%
Néphrologique	2	9%
Hématologique	2	9%
ORL	1	4%
Dermatologique	0	0%
<b>Population à EIN</b>	<b>23</b>	

### 3.2.3 Description des évènements iatrogènes neurologiques / médicament(s) incriminé(s)

- EIN 1 : le patient a présenté une agressivité et les médicaments incriminés sont la Risperdone et la Prégabaline (Risperdal – Lyrica).
- EIN 2 : le patient a présenté une confusion et les médicaments incriminés sont le Levetiracetam et la Lamotrigine (Keppra – Lamictal).
- EIN 3 : le patient a présenté une confusion et les médicaments incriminés sont la Primidone et le Pantoprazole (Mysoline - Eupantol).
- EIN 4 : le patient a présenté une confusion et les médicaments incriminés sont la Rasagiline et l'Entacapone (Azilect – Comtan).

- EIN 5 : le patient a présenté une entrée dans la démence Parkinsonnienne et le médicament incriminé est le Levodopa+Carbidopa (Sinemet).
- EIN 6 : le patient a présenté un syndrome de glissement et les médicaments incriminés sont le Zopiclone et la Venlafaxine (Imovane – Effexor).
- EIN 7 : le patient a présenté un ralentissement psychomoteur et le médicament incriminé est le Levodopa+Carbidopa (Sinemet).
- EIN 8 : le patient a présenté une confusion accompagnée d'un syndrome cérébelleux et le médicament incriminé est le Lithium.
- EIN 9 : le patient a présenté une encéphalopathie et le médicament incriminé est le Fentanyl (Durogésic).
- EIN 10 : le patient a présenté une confusion et les médicaments incriminés sont la Prégabaline et l'Opium+Paracetamol+Caféine (Lyrica – Lamaline).
- EIN 11 : le patient a présenté des vertiges et les médicaments incriminés sont l'Isophtine et le Périndopril (Coveram).
- EIN 12 : le patient a présenté une agressivité et les médicaments incriminés sont le Baclofène et le Lacosamide (Vimpat).
- EIN 13 : le patient a présenté une encéphalopathie et le médicament incriminé est la Gabapentine (Neurontin).
- EIN 14 : le patient a présenté une confusion et le médicament incriminé est l'Oxycodone (Oxycontin).
- EIN 15 : le patient a présenté un malaise et le médicament incriminé est Le Levodopar+Benserazine (Modopar).
- EIN 16 : le patient a présenté une confusion et le médicament incriminé est la Venlafaxine (Effexor).
- EIN 17 : le patient a présenté une confusion et le médicament incriminé est le Valproate de sodium (Micropakine).
- EIN 18 : le patient a présenté une hémiplégie et les médicaments incriminés sont l'Amoxicilline et la Spiramycine.
- EIN 19 : le patient a présenté une confusion et le médicament incriminé est le Levetiracetam (Keppra).

- EIN 20 : le patient a présenté un ralentissement psychomoteur et les médicaments incriminés sont le Finasteride, l'Hydroxychlorothiazide et le Perindopril (Chibroproscar – Esidrex).
- EIN 21 : le patient a présenté un ralentissement psychomoteur et les médicaments incriminés sont l'Hydroxyzine et la Cyamemazine (Atarax – Tercian).
- EIN 22 : le patient a présenté un malaise et les médicaments incriminés sont la Mianserine et l'Escitalopram (Seroplex).
- EIN 23 : le patient a présenté une confusion et le médicament incriminé est la Cetirizine.

### 3.2.3.1 Répartition des EIN

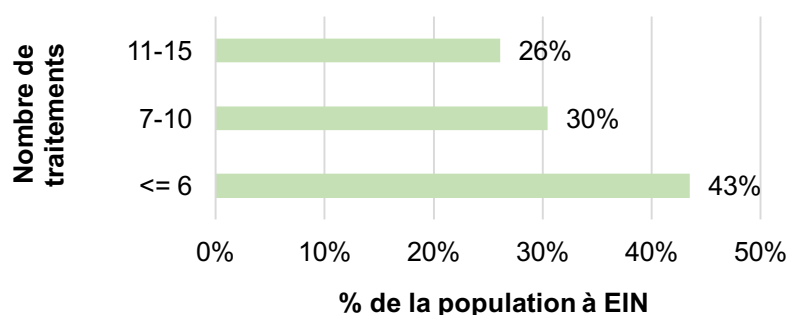
La majorité des patients (soit 44%) a présenté une confusion iatrogène, viennent ensuite les ralentissements psychomoteurs, présents chez 3 patients (soit 13%) puis, à parts égales, l'agressivité (soit 9%), les encéphalopathies (soit 9%) et les malaises (soit 9%).

**Tableau 8. Répartition des patients selon leur EIN**

<b>EIN</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>En % de la population à EIN</b>
Confusion	10	44%
Ralentissement psychomoteur	3	13%
Agressivité	2	9%
Encéphalopathie	2	9%
Malaise	2	9%
Démence parkinsonienne	1	4%
Syndrome de glissement	1	4%
Hémiplégie	1	4%
Vertige	1	4%
<b>Population à EIN</b>	<b>23</b>	<b>100%</b>

### 3.2.3.2 Médicaments incriminés : fréquence par classe médicamenteuse

Parmi les patients ayant présenté un effet indésirable neurologique iatrogène, 74% avaient plus de 6 traitements, et 26% des patients à EIN avaient même plus de 10 traitements.



**Figure 12. Répartition des patients selon le nombre de traitements (en % de la population à EIN)**

Les médecins du service de SSR ont incriminé 35 médicaments suspectés d'être responsables de la iatrogénie neurologique au sein de notre population à EIN.

Ces 35 médicaments incriminés ont été répartis selon leurs familles médicamenteuses et classes thérapeutiques.

Parmi les 35 médicaments incriminés, 21 médicaments (soit 60%) appartiennent à la famille des psychotropes. Plus de la moitié des psychotropes incriminés sont des antiepileptiques et des antiparkinsoniens. Les antidépresseurs font également parti des principaux pourvoyeurs d'effets indésirables puisqu'ils représentent 11% des médicaments incriminés.

**Tableau 9. Nombre de médicaments incriminés par familles médicamenteuses et classes thérapeutiques**

Familles médicamenteuses et classes thérapeutiques	Nombre de médicaments incriminés	En % des médicaments incriminés
<b>Psychotrope</b>	<b>21</b>	<b>60%</b>
Antiepileptique	8	23%
Antiparkinsonien	5	14%
Antidépresseur	4	11%
Neuroleptique	3	9%
Benzodiazépine	1	3%
<b>Cardio-vasculaire</b>	<b>4</b>	<b>11%</b>
Antihypertenseur	3	9%
Antiarythmique	1	3%
<b>Antalgique</b>	<b>3</b>	<b>9%</b>
Opiode	3	9%
<b>Antiinfectieux</b>	<b>2</b>	<b>6%</b>

Antibiotique	2	6%
<b>Anti-allergique</b>	<b>2</b>	<b>6%</b>
Antihistaminique	2	6%
<b>Urologique</b>	<b>1</b>	<b>3%</b>
Autres (Urologie)	1	3%
<b>Digestif</b>	<b>1</b>	<b>3%</b>
IPP	1	3%
<b>Autres</b>	<b>1</b>	<b>3%</b>
Autres	1	3%
<b>Total des médicaments incriminés</b>	<b>35</b>	<b>100%</b>

### 3.2.3.3 Imputabilité

Concernant l'imputabilité intrinsèque, nous avons établi un score (I0 à I4) grâce à l'addition de critères chronologiques (C0 à C3) et sémiologiques (S1 à S3) :

- Imputabilité très vraisemblable : (I4)
- Imputabilité vraisemblable : (I3)
- Imputabilité plausible : (I2)
- Imputabilité douteuse : (I1)
- Imputabilité exclue : (I0)

**Tableau 10. Score d'imputabilité des médicaments incriminés**

EIN	Effet iatrogène	Médicament incriminé	Imputabilité intrinsèque (I)	Imputabilité extrinsèque (B)
1	Agressivité	Pregabaline	I1 (C2/S1)	B3
2	Agressivité	Risperdone	I1 (C2/S1)	B3
3	Confusion	Lamotrigine	I1 (C2/S1)	B3
4	Confusion	Levetiracetam	I2 (C2/S2)	B3
5	Confusion	Pantoprazole	I2 (C2/S2)	B3
6	Confusion	Primidone	I1 (C2/S1)	B2
7	Confusion	Rasagiline	I1 (C2/S1)	B3
8	Confusion	Entacapone	I1 (C2/S1)	B3
9	Démence parkinsonienne	Levodopa	I1 (C2/S1)	B3
10	Syndrome de glissement	Venlafaxine	I1 (C1/S1)	B2
11	Syndrome de glissement	Zopiclone	I1 (C1/S1)	B1
12	Ralentiss. psychomoteur	Levodopa	I1 (C2/S1)	B3
13	Confusion	Lithium	I3 (C2/S3)	B3
14	Encéphalopathie	Durogesic	I2 (C2/S2)	B3

15	Confusion	Lamaline	I2 (C2/S2)	B3
16	Vertige	Isoptine	I2 (C2/S2)	B3
17	Vertige	Perindopril	I2 (C2/S2)	B3
18	Agressivité	Lacosamide	I2 (C2/S2)	B3
19	Agressivité	Baclofene	I1 (C2/S1)	B2
20	Encéphalopathie	Gabapentine	I1 (C2/S1)	B2
21	Confusion	Oxycodone	I2 (C2/S2)	B3
22	Malaise	Levodopa	I2 (C2/S2)	B3
23	Confusion	Venlafaxine	I1 (C2/S1)	B3
24	Confusion	Valproate de sodium	I2 (C2/S2)	B3
25	Hémiplégie	Amoxicilline	I1 (C2/S1)	B1
26	Hémiplégie	Spiramycine	I1 (C2/S1)	B1
27	Confusion	Levetiracetam	I2 (C2/S2)	B3
28	Ralentiss. psychomoteur	Perindopril	I2 (C2/S2)	B3
29	Ralentiss. psychomoteur	Finasteride	I1 (C1/S1)	B2
30	Ralentiss. psychomoteur	Hydrochlorothiazide	I2 (C2/S2)	B3
31	Ralentiss. psychomoteur	Hydroxyzine	I1 (C2/S1)	B3
32	Ralentiss. psychomoteur	Cyamemazin	I1 (C2/S1)	B3
33	Malaise	Mianserine	I2 (C2/S2)	B3
34	Malaise	Escitalopram	I2 (C2/S2)	B3
35	Confusion	Cetirizine	I1 (C2/S1)	B3

Parmi les 35 médicaments incriminés, 27 (soit 77%) ont obtenu un score bibliographique (imputabilité extrinsèque) de degré B3, c'est à dire que l'effet délétère du médicament est largement décrit dans la littérature scientifique de référence.

On retrouve une imputabilité douteuse (I1) pour plus de la moitié des médicaments incriminés (soit 54%), une imputabilité plausible (I2) pour 43% des médicaments incriminés et une imputabilité vraisemblable (I3) pour 3% des médicaments incriminés. On ne retrouve aucune imputabilité très vraisemblable (I4) ni d'imputabilité exclue (I0).

#### 3.2.3.4 Gravité

Les EIN considérés comme graves sont ceux qui ont entraîné un décès, une hospitalisation, une prolongation d'hospitalisation, la mise en jeu du pronostic vital ou une invalidité.

Dans notre étude, 78% des EIN a entraîné une prolongation d'hospitalisation. Aucun n'a entraîné le décès mais le pronostic vital a été mis en jeu pour 5 patients.

Remarque : nous n'avons pas pu mettre en évidence de facteurs de risque de manière significative en comparant le groupe de patient qui a développé un évènement iatrogène par rapport au groupe qui n'en a pas présenté. Mais ce n'était pas l'objectif de notre étude.



## **4 Discussion**

La problématique de la iatrogénie chez la personne âgée polypathologique est largement documentée et fait partie intégrante de nos enseignements à la faculté.

La littérature décrit les facteurs de risques de iatrogénie tel que : polypathologie, polymédication, modifications physiologiques liées à l'âge (pharmacocinétique et pharmacodynamique, insuffisance rénale, dénutrition, automédication) mais aussi réserve cognitive amoindrie (lésions cérébrales sous jacentes et modifications de la BHE notamment) (7).

Cependant, on observe des difficultés de mise en évidence de la part iatrogène, lors de la survenue de symptômes récents ou de nouveaux états pathologiques en gériatrie.

La recherche de l'imputabilité d'un traitement est peu explorée.

Les patients bénéficient d'examen complémentaire divers tel que des scanners cérébraux, EEG, bilans biologiques.

C'est le départ d'un cercle vicieux iatrogène, le praticien conclut à un nouvel état pathologique et va souvent prescrire un traitement de plus.

Dans notre étude la majorité des EIN étaient déjà présents lors de l'hospitalisation du patient.

En SSR, nous avons probablement une temporalité qui nous permet de « tester » cette hypothèse d'imputabilité médicamenteuse. La durée moyenne de séjour étant d'un mois.

Il nous est aussi possible d'assurer la surveillance médico soignante nécessaire pour assurer la sécurité du patient.

### **4.1 Les encéphalopathies médicamenteuses**

Dans notre étude 9% des effets iatrogènes neurologiques sont représentés par l'encéphalopathie. On note que les patients ont en moyenne 7 médicaments dans leur ordonnance.

Dans la littérature on ne retrouve pas de prévalence de cette entité en population gériatrique. Elle a surtout été étudiée en neurologie chez des patients épileptiques.

Cependant on retrouve une avancée sur la description physiopathologique :

La barrière hémato encéphalique se fragilise avec l'âge et les comorbidités (démence, AVC).

L'accumulation des produits actifs en est facilitée et aboutit à une augmentation des effets indésirables neurologiques.

Il est important de comprendre qu'elles surviennent préférentiellement chez des patients ayant des comorbidités : cela complexifie son diagnostic et sa prise en charge (13).

Les molécules les plus fréquemment en cause sont les antis infectieux, les morphiniques et les anti-épileptiques.

La présentation clinique est variable et peut aller de troubles du comportement, omnibulation jusqu'au coma. Une altération de la conscience sous forme de confusion est le plus souvent présente. Ainsi, une désorientation, un ralentissement psychomoteur, une agitation et des troubles mnésiques ou attentionnels sont fréquents. Il n'y a pas de signes de localisation neurologique.

La physiopathologie des encéphalopathies médicamenteuses repose sur l'effet délétère sur le système nerveux central (SNC) de la présence ou de l'accumulation d'une substance exogène ou endogène secondaire à l'administration d'un médicament. Celle ci reste peu connue. En revanche les conditions pouvant aboutir à la présence anormale ou l'accumulation d'une substance au sein du SNC sont mieux décrites. Elles sont multiples et peuvent s'associer.

Mécanismes d'accumulation d'une substance existant :

- Augmentation de la concentration plasmatique (par diminution de l'élimination normale comme par exemple en cas d'insuffisance rénale, surdosage ou diminution de la fraction liée aux protéines)

- Inhibition compétitive des pompes d'efflux pour le passage de la BHE en cas d'association de médicaments (14).
- Baisse de l'élimination cérébrale (vieillesse physiologique de la BHE et séquelles neurologiques) (11).

Voir en ANNEXE 4 l'étude concernant les encéphalopathies.

## **4.2 Médicaments impliqués**

### 4.2.1 Les psychotropes, trop largement prescrits

Ils sont responsables de la plus grande part de la iatrogénie médicamenteuse neurologique, cela est corrélé à la surconsommation des psychotropes en population gériatrique (76% de la population étudiée).

La HAS publie en 2007 ces chiffres : une personne sur 2 de plus de 70 ans fait usage de psychotropes en France alors que l'on connaît le déséquilibre de la balance bénéfice-risque qui tend vers le défavorable chez ces personnes fragiles. Qu'il s'agisse des troubles anxieux ou des troubles du comportement.

Dans notre étude la plus grande part de cette iatrogénie concerne les antiépileptiques, suivis des antiparkinsonniens.

En pratique on observe également des prescriptions trop fréquentes de neuroleptiques dans les troubles du comportement dits « productifs » chez les patients atteints de troubles cognitifs.

On souligne l'importance de la réévaluation de chaque traitement chez le patient âgé, notamment les traitements neurotropes, en particulier ceux pris au long cours depuis des années, qui sont bien souvent renouvelés sans y prêter attention. Le médecin généraliste a un rôle central dans ce « tri des ordonnances » et dans l'évaluation du bénéfice-risque.

Dans notre étude il semble que les classes médicamenteuses les plus délétères sur le plan de la iatrogénie neurologique sont les psychotropes. Ils font malheureusement partie des traitements les plus prescrits dans cette tranche de population. La pharmacologie devrait être plus souvent étudiée avant de

prescrire un nouveau traitement, on citera les médicaments anticholinergiques dont les neuroleptiques cachés et les traitements non psychotropes qui passent la BHE. C'est le cas des inhibiteurs de la pompe à protons que nous avons détaillé plus haut. L'accumulation de ces traitements peut avoir des conséquences dramatiques. Les échelles d'aide à la prescription semblent peu utilisées : on retiendra l'outil STOPP & START (15).

#### 4.2.2 Anti parkinsonniens et survenue de troubles cognitifs

Nous avons pu observer plusieurs situations cliniques de patients atteints de la maladie de parkinson pour lesquels le diagnostic de « démence parkinsonienne » a été retenue alors que la diminution, voire l'arrêt des traitements anti parkinsonniens, a permis la restauration des capacités cognitives.

Lorsque l'on considère la physiopathologie de l'axe dopaminergique :

D'un côté on retrouve les carences en dopamine avec la maladie de parkinson et le champ de la neurologie. Dans ce cadre l'ensemble des traitements vise à suppléer cette carence et à augmenter le taux de dopamine pour limiter les déficits moteurs inhérents à la pathologie.

De l'autre coté lors des excès en dopamine on retrouve le champ des pathologies psychiatriques. Dans ce cadre l'ensemble des traitements agissant sur l'axe dopaminergique cherche à diminuer la concentration de dopamine circulant pour limiter les symptômes positifs tels que les délires et les hallucinations.

Ainsi on se rend bien compte que l'équilibre entre le rapport bénéfice risque est fragile surtout chez le patient parkinsonnien polypathologique avec plusieurs traitements pouvant passer la barrière hématoencéphalique et augmenter les effets indésirables. Cet équilibre est d'autant plus précaire chez la personne âgée.

Les traitements pharmacologiques à long terme dans cette maladie aboutissent à une baisse d'efficacité et à des effets indésirables notables. Le traitement est propre à chaque patient et devrait être réévalué tout au long de l'évolution de la

maladie. Malgré les recommandations officielles des sociétés savantes, on constate que cette réévaluation n'est que rarement faite.

Pour une de nos patientes, cela a même permis un retour à domicile là où une institutionnalisation s'imposait avec un diagnostic de démence retenue (voir cas typiques en ANNEXE 2).

Ainsi, l'équilibre entre les capacités cognitives et les capacités motrices devrait être au cœur de l'évaluation des doses à administrer par le clinicien.

Cette réévaluation des traitements à la baisse rencontre des écueils, on observe plutôt une tendance à l'augmentation des traitements dopaminergiques.

#### 4.2.3 Prescription prophylactique d'un antiépileptique, une situation fréquente

Nous avons pu observer une situation récurrente, celle du diagnostic d'épilepsie de novo chez le sujet âgé. Cette situation clinique amène le patient à être hospitalisé devant une symptomatologie de malaise avec perte de connaissance, plus ou moins myoclonie (souvent dans un contexte infectieux sous antibiotique ou de troubles ioniques avec insuffisance rénale fonctionnelle). Le TDM cérébral et l'EEG pratiqués ne retrouvent pas d'arguments évidents en faveur d'une épilepsie dans la très grande majorité des cas. Mais c'est ce diagnostic qui est retenu sur les « arguments cliniques » et un traitement antiépileptique est introduit « au long cours ».

Un nombre non négligeable de prescriptions d'antiépileptiques chez le sujet âgé pourrait être évitées et cela permettrait certainement de diminuer le nombre d'événements iatrogènes (voir cas typiques en ANNEXE 2).

#### 4.2.4 Les IPP, une balance bénéfico-risque discutable

Ils étaient présents chez 38% de nos patients mais sont le siège d'EIN uniquement pour 3% des médicaments incriminés. Cependant en pratique courante nous avons pu observer des effets iatrogènes liés aux IPP. C'est notamment le cas lors pour les posologies « pleine dose » (40mg pour le Pantoprazole par exemple).

La prévalence des traitements de longue durée par IPP est en forte augmentation (ils arrivent en 4<sup>ème</sup> position après le Paracétamol, les opiacés et les solutés). En France, 60% de la prescription des IPP est faite hors autorisation de mise sur le marché (9).

Leur efficacité est prouvée et leur tolérance à court terme semble bonne. Cependant il y a lieu de s'interroger sur d'éventuels effets indésirables lors d'une administration prolongée.

Les effets indésirables les plus fréquents sont d'ordre digestif (16). Nous nous intéressons ici aux effets sur le système nerveux central. Sont cités dans le Vidal : agitation, confusion, somnolence, insomnie, dépression, agressivité, hallucinations, paresthésies, étourdissements.

Les patients ont très souvent un IPP (à faible dose voire à dose maximale journalière) dans leur ordonnance sans indication réelle et validée : c'est une prescription d'usage courant.

Les IPP agissent comme inhibiteurs des pompes d'efflux exprimées au niveau de la barrière hémato-encéphalique et représentent un facteur de risque notable d'encéphalopathies (10).

#### 4.2.5 Les antibiotiques, une neurotoxicité souvent ignorée

Ils étaient peu représentés dans notre étude car ils concernaient uniquement un patient.

Concernant la neurotoxicité des anti-infectieux, l'incidence est difficile à préciser en raison de nombreux facteurs confondants. Il est cependant primordial d'inclure cette hypothèse lors de la survenue ou de l'aggravation d'un tableau neurologique. Le spectre des atteintes neurologiques décrites dans la littérature est large : crises convulsives (pénicillines, céphalosporines, Carbapénèmes et Fluoroquinolones), encéphalopathies avec ou sans troubles neurologiques (Quinolones avec confusion et hallucinations, altération de conscience avec les Bétalactamines), neuropathies périphériques (Rimifon, Métronidazole, Nitrofurantoïne, Linezolide, Dapsone), atteinte du nerf optique (Bactrim,

Myambutol, Zyvoxid), troubles du goût et de l'odorat (Métronidazole), troubles de l'audition et de l'équilibre (ototoxicité irréversible connue des aminosides, hypoaccousie réversible des Macrolides, Vancomycine, Tétracyclines et accouphènes dus aux Antimalariques, Aminoglycosides, Fluoroquinolone, Clarythromycine).

Les Bétalactamines représentent la classe la plus utilisée avec la toxicité neurologique la mieux décrite ; le tableau clinique va de la simple altération de l'état de conscience, à des myoclonies jusqu'à des crises convulsives avec coma.

Se référer aux tableaux 2, 3 et 4 (17).

Les patients âgés avec troubles cognitifs existants sont plus susceptibles de développer un syndrome confusionnel lors d'un traitement antibiotique.

Concernant les crises convulsives, les éléments prédisposants sont majoritairement l'insuffisance rénale, les atteintes du SNC (ischémie, séquelles d'AVC, méningites), et la coprescription avec les neuroleptiques.

Dans cette situation particulière de l'infection, méconnaître une « aggravation neurologique » secondaire aux antibiotiques peut même gréver le pronostic vital du patient, qui se voit coller à tort l'étiquette de sepsis grave avec troubles neurologiques (voir cas typiques en ANNEXE 2).

#### **4.3 Dénutrition protéino-énergétique et augmentation des effets indésirables des médicaments**

Nous avons pu observer qu'une grande majorité des patients qui développent des EIN, le font en présence des traitements qu'ils prennent au long cours qui jusque-là étaient bien tolérés.

Dans notre étude, une des variations physiopathologiques qui est retrouvée en majorité est la dénutrition protéino-énergétique (plus de 83% de patients sont dénutris dans la population ayant présenté un EIN). Celle ci est sévère dans plus d'un tiers des cas.

Cette baisse de la concentration en albumine influe sur la pharmacocinétique des médicaments liés aux protéines. Cette situation amène à des augmentations de principe actif pouvant conduire à des surdosages.

Or, nous avons l'habitude d'adapter nos prescriptions selon la fonction rénale des patients, ou selon la fonction hépatique, mais nous n'avons pas de recommandations pour une éventuelle adaptation en fonction d'une baisse de la concentration en albumine.

Il n'existe à ce jour pas d'études bibliographiques à ce sujet.

#### **4.4 Gravité et évitabilité de la iatrogénie neurologique médicamenteuse**

##### 4.4.1 Gravité

Dans notre étude, tous les évènements iatrogènes sont considérés comme grave car ils mettent en jeu le pronostic vital des patients et peuvent rapidement altérer leur qualité de vie. La gravité est en partie liée à la fragilité du terrain. On note l'ampleur de cette gravité quand l'effet indésirable neurologique iatrogène est la cause de l'hospitalisation (pour plus de la moitié de notre population soit 56,5%).

##### 4.4.2 Evitabilité

Il faut ici d'emblée souligner les difficultés liées à l'obtention d'une évaluation objective de l'évitabilité car elle implique un jugement clinique global pour lequel il n'existe pas de standardisation. Elle est multifactorielle.

De plus, le facteur chronologique est discutable sur les traitements au long court car ils peuvent être longtemps tolérés chez un patient vieillissant (modification de la physiologie et lésions cérébrales notamment). C'est d'ailleurs le cas dans notre population car la majorité des effets iatrogènes médicamenteux neurologiques (soit 56,5% des EIN) sont dus à des traitements introduits dans le passé.

Pour les signes neurologiques, il faut parfois attendre jusqu'à 3 semaines pour constater l'effet bénéfique à l'arrêt du traitement



Cependant en pratique clinique nous avons pu observer son importance et de son retentissement. On retiendra au premier plan les erreurs initiales de diagnostic entraînant donc une erreur de prescription d'un nouveau traitement médicamenteux, qui sera bien souvent renouvelé pendant des années sans être suffisamment réévalué.

#### **4.5 Intérêts cliniques et perspectives**

La iatrogénie médicamenteuse avec répercussion neurologique fait parti de notre quotidien dans la prise en charge des patients âgés polypathologiques.

A travers ce travail, on a perçu la difficulté de mettre en lumière de manière objective une observation empirique.

En effet se tourner vers les outils de pharmacovigilance pour évaluer cette situation semble la solution la plus logique.

Mais en pratique il est rare lors d'une révision d'ordonnance face à une problématique aigue d'arrêter un seul traitement à la fois. La multiplicité des conditions expérimentales complique l'interprétation de la probabilité du lien entre un médicament donné et le symptôme.

Il s'est avéré difficile d'avoir un résultat probant, qui puisse conforter notre hypothèse clinique, alors que les résultats cliniques sur les patients sont souvent remarquables et laissent peu de place aux doutes.

Par ailleurs, interroger le champ de la pharmacovigilance et faire les déclarations d'évènements indésirables est un devoir pour chaque clinicien. Mais on se heurte à la logistique temporelle d'une telle pratique.

Bien que l'on trouve des réponses dans l'avancée des données de biologie moléculaires, il reste à définir des études observationnelles plus large qui puissent mesurer l'impact iatrogène de manière plus fine, car il semble sous estimé.

En réalisant ce travail, en regardant pour chaque molécule si elle pouvait franchir ou non la barrière hématoencéphalique, il nous a semblé qu'un outil de travail tel que celui apporté par le CRAT pour l'analyse des risques de la barrière

placentaire chez les femmes enceintes pourrait être utile sur la gestion courante de ce risque de iatrogénie neurologique.

#### **4.6 L'optimisation des relations entre les différents professionnels de santé**

Le manque de coordination entre les différents professionnels de santé prescripteurs est un facteur de risque important de iatrogénie médicamenteuse. Le médecin généraliste a ici aussi un rôle central pour coordonner les soins, connaître l'ensemble des prescriptions du patient et effectuer un suivi régulier en collaboration avec les médecins spécialistes.

Le renouvellement d'ordonnance devra être réfléchi pour chaque médicament. Il paraît essentiel de renforcer les relations entre les médecins de ville et les médecins spécialisés en secteur hospitalier notamment. Je souligne encore ici les difficultés d'une démarche thérapeutique standardisée chez ces patients âgés en raison du vieillissement physiologique différentiel et de l'existence ou non de plusieurs pathologies.

Ainsi, le gériatre peut transmettre au généraliste des informations importantes concernant un patient âgé qui a été hospitalisé : surveillance, risque iatrogène etc. Cela peut se faire lors de la rédaction du compte rendu de sortie du patient en incluant une partie « risque et pathologie iatrogène ». Car bien souvent les phénomènes iatrogènes ne sont pas soulignés sur les comptes rendus et y figure uniquement les arrêts ou nouvelles introductions de traitements sans que la démarche de réflexion ne soit détaillée.

#### **4.7 Limites et biais de l'étude**

Notre étude a des limites :

- Biais de recrutement : du au caractère monocentrique de l'étude
- Petite population étudiée
- Etude descriptive : pas de suivi des patients dans le temps

- Etude rétrospective : données manquantes et biais de résultat en ce qui concerne l'évaluation de l'imputabilité et de l'évitabilité car celle-ci n'est pas faite en temps réel.
- Pas d'évaluation du rôle des interactions médicamenteuses.

## 5 Conclusion

L'impact dévastateur de la iatrogénie en population gériatrique est un fait établi et reconnu par les divers acteurs de santé.

Malgré cela, dans la pratique quotidienne on observe les conséquences du mésusage des médicaments. Le focus que nous avons réalisé sur le seul impact neurologique des médicaments en est l'illustration.

Dans notre étude on retrouve 36,5 % des patients hospitalisés qui présentent un évènement iatrogène neurologique. Ce qui conforte notre hypothèse stipulant une forte sous-estimation de cette iatrogénie au sein de cette population fragile.

Cette iatrogénie médicamenteuse neurologique est la conséquence de changements physiopathologiques tels que la dénutrition, la perte de poids, l'insuffisance rénale associés à la survenue de fragilité cognitive. On parle de « rupture de l'homéostasie cognitive » qui va faire le lit de l'encéphalopathie médicamenteuse et des autres manifestations neurologiques aux tableaux cliniques si variés.

C'est ce déséquilibre qui fait qu'un traitement longtemps toléré ne l'est plus à un moment donné et peut aboutir à des troubles neurologiques qui ont un retentissement majeur sur le pronostic vital d'une part mais également sur la qualité de vie du patient et de sa famille.

C'est pour cela que le rôle de la prévention est indispensable.

"Primum non nocere" est notre base de soin. Et si nous intégrons tous les paramètres physiopathologiques évoqués, le frein à la prescription devient la règle.

Il ressort de notre travail l'importance de sensibiliser au « réflexe iatrogène » les différents spécialistes, en considérant chaque nouveau symptôme comme un possible effet iatrogène, et cela avant même de vouloir soulager ce symptôme par une nouvelle prescription.

S'ajoute à ce premier axe la réévaluation régulière des traitements du sujet âgé polypathologique en contrôlant son observance, son efficacité et surtout sa tolérance. La balance bénéfice-risque est la pierre angulaire de cette démarche.

Nous soulignons ici l'importance de la dé-prescription. Il serait d'ailleurs intéressant d'étudier les facteurs influençant les freins à cette dé-prescription.

De plus, on constate que les médecins n'ont pas le « réflexe de pharmacovigilance » car bien souvent les arrêts des traitements et leurs conséquences bénéfiques ne sont pas signalés. La rédaction de fiche d'évènements indésirables est pourtant obligatoire et indispensable pour une meilleure gestion de la iatrogénie médicamenteuse.

Au cours de ce travail de recherche, nous avons pu confirmer le nombre important de traitements susceptibles de traverser la barrière hématoencéphalique. Les classes médicamenteuses incriminées sont nombreuses mais on retiendra principalement les antiépileptiques, les antiparkinsoniens, les neuroleptiques, les benzodiazépines, les IPP, les antibiotiques.

En population gériatrique,

Au vu de la fréquence observée des évènements iatrogènes neurologiques qui ne représentent qu'un volet de la iatrogénie médicamenteuse,

Au vu des nouvelles données physiopathologiques concernant la barrière hématoencéphalique et ses fragilités liées à l'âge,

Nous avons appris à prescrire des médicaments pour soigner des maladies et des symptômes, mais nous pourrions aussi considérer comme l'option la plus probable celle de guérir en retirant un médicament.

En gériatrie, nous avons appris à déprescrire pour limiter les effets indésirables, notamment en retirant des traitements qui font partie de l'ordonnance du patient depuis plusieurs années.

## 6 Bibliographie

1. Projections de population à l'horizon 2060 - Insee Première - 1320
2. Legrain S, Lacaille S. Prescription médicamenteuse du sujet âgé. [Wwwem-Premiumcomdatatraitesmgm-37740](#)
3. Legrain PS. Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé. 2005;16.
4. Curatolo N, Cudennec T. 4/10 Iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé. *Soins Gériatrie*. juill 2013;18(102):45-6.
5. Guitton E, Durrieu G, Bagheri H. Effets indésirables neurologiques d'origine médicamenteuse. *EMC - Traité Médecine AKOS*. janv 2010;5(3):1-9.
6. Dicko M, Caillet P, Lafuente-Lafuente C, Paillaud E. Agitation iatrogène chez le sujet âgé : prévalence, causes et prise en charge. [Wwwem-Premiumcomdatarevues07554982v42i2S0755498212006264](#)
7. Mouchoux C, Loue C, Krolak-Salmon P. Savoir l'identifier chez le sujet âgé. :5.
8. Risque accru de déclin cognitif et de mortalité lié aux médicaments anticholinergiques couramment prescrits | *Psychomédia*
9. Mebarki S, Trivalle C. Échelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. juin 2012;12(69):131-8.
10. Cretin B. Troubles mentaux organiques induits par les médicaments et facteurs environnementaux. 2019;11.
11. Quirins M, Weiss N. Encéphalopathies médicamenteuses, une approche pratique pour le clinicien.
12. Dubas F. Encéphalopathies métaboliques et toxiques. :19.
13. Marois C, Quirins M, Hermann B, Mouri S, Bouzbib C, Rudler M, et al. Encéphalopathies métaboliques.
14. Dauchy S, Tournier N, Yousif S, Jacob A, Declèves X. Barrière hémato-encéphalique : implication des transporteurs ABC en neuropharmacologie.
15. Dalleur O, Mouton A, Marien S, Boland B. Un outil à jour pour la qualité de la prescription médicamenteuse chez les patients âgés de 65 ans et plus. :4.
16. Netgen. Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : peut-être pas si inoffensifs que cela. *Revue Médicale Suisse*.
17. Netgen - Neurotoxicité des anti-infectieux.pdf.

## ANNEXE 1. LISTE DES MEDICAMENTS PASSANT LA BARRIERE HEMATO-ENCEPHALIQUE

Voici la liste des médicaments passant la barrière hémato-encéphalique, certains médicaments ont comme cible thérapeutique le SNC :

— Antalgiques :

- Morphiniques

— Antipsychotiques :

- Neuroleptiques

— Anti-infectieux :

○ Antibiotiques :

- Bêta-lactamines (carbapénèmes, pénicillines, céphalosporines) +++ (carbapénèmes et céfépime surtout)
- Fluroquinolones (+ toxicité hépatique associée)
- Métronidazole +++ (surtout si traitement prolongé)
- Linézolide
- Clarithromycine +
- Triméthoprime-sulfaméthoxazole ++ (toxicité hépatique associée)
- Oxazolidinones + (toxicité mitochondriale ou PRES)

○ Antiparasitaires :

- Ivermectine + (corrélé à l'intensité de la charge parasitaire)
- Diéthylcarbamazine +

○ Antiviraux :

- Anti VIH
- Foscavir, aciclovir
- Interferon alpha

○ Antifongiques :

- Fluconazole (par inhibition compétitive des pompes d'efflux)

— Anticonvulsivants :

- Acide valproïque +++ (l'ammoniémie peut être normale)
  - Lamotrigine +
  - Tiagabine +
  - Vigabatrin +
  - Phénytoïne ++
  - Topiramate +
  - Phénobarbital + (surtout si associé au valproate)
  - Carbamazépine +
  - Levetiracetam
  - Gabapentine
- Antiparkinsonniens :
- L-DOPA
  - Agonistes dopaminergiques
- Antidépresseurs :
- Inhibiteur de la recapture de sérotonine +
  - Tricycliques
- Thymorégulateurs :
- Lithium
- Anti-rejets :
- Inhibiteurs des pompes à proton (IPP)
- Myorelaxants :
- Benzodiazépines
  - Baclofène
- Antidiarrhéiques :
- Lopéramide (par inhibition compétitive des pompes d'efflux)
- Immunosuppresseurs :
- Mycophénolate mofétil (exceptionnel PRES syndrome beaucoup plus fréquent)
  - Cyclophosphamide (exceptionnel PRES possible)
  - Inhibiteurs de la calcineurine + (Ciclosporine et Tacrolimus)



- Infiximab +
  - Anti-TNF (Étanercept Exceptionnel)
- Produits de contraste :
- Iodixanol
- Anticancéreux :
- Inhibiteur polymérisation Microtubule
    - Paclitaxel ++ (lié à l'éthanol)
    - Erlotinib (exceptionnel 1 cas décrit)
  - Inhibiteurs des tyrosines kinases Sunitinib ++ PRES possible 5-fluorouracile ++
  - Analogue pyrimidine :
    - Gemcitabine + (PRES ou encéphalopathie hépatique)
    - Capécitabine ++
    - Fludarabine ++
  - Analogue adénine :
    - Ifosfamide +++ (traitement préventif par bleu de méthylène parfois discuté)
  - Alkylant :
    - Témazolomide ++ (liposoluble, risque augmenté si radiothérapie préalable)
    - Asparaginase ++
  - Autres :
    - Méthotrexate (antimétabolite) +++ (surtout si intrathecal)
    - Dichloroacétate (modulateur métabolique) + (écrit essentiellement en association à un MELAS)
- Autres :
- Immunoglobulines intra-veineuses + PRES possible
  - Acide usnique (fat burner) exceptionnel
  - Ondansetron ++
  - Époétine +
  - Sulfasalazine +

- Strontium +
- Sels d'aluminium +
- Insuline intra nasale
- Paracetamol
- Opioïdes
- Trinitrine
- Corticoïdes
- Statines

## ANNEXE 2. QUELQUES CAS TYPIQUES

### **Cas clinique Mr D, à propos d'un morphinique**

Il s'agit d'un patient de 96 ans aux antécédents d'HTA, PTG, glaucome, cataracte et zona.

Il vit dans une maison de service dans laquelle il est autonome pour la marche et les actes de la vie quotidienne.

Il est admis au SSR initialement pour une place en lit identifié de soins palliatifs dans un contexte d'anorexie majeure et de perte d'autonomie totale à la suite de son hospitalisation.

Il sort d'hospitalisation en pneumologie pour la prise en charge d'une détresse respiratoire aigue (DRA) fébrile avec complication neurologique.

Sa DRA est due à une pneumopathie pour laquelle il est traité par antibiothérapie.

On note à ce moment-là une insuffisance rénale aigue majeure (créatininémie à 1151) probablement liée au sepsis. S'y ajoute une dénutrition sévère (albuminémie à 16).

L'hospitalisation se prolonge (1 mois au total) et son autonomie se dégrade progressivement.

Au cours du séjour il présente des douleurs diffuses traitées par Perfalgan, Lyrica et Morphine en voie intraveineuse. A la suite d'un surdosage en morphine, un changement de traitement antalgique se fait : un patch de Durogesic est introduit en pneumologie.

5 jours plus tard s'ajoute au syndrome de glissement un syndrome confusionnel associé à des clonies.

Nous le recevons au SSR.

Nous trouvons le patient confus avec des signes de stupeurs, il crie et nous n'arrivons pas à communiquer avec lui. Sa réponse motrice aux ordres simples n'est pas altérée. Il ne s'alimente pas.

Le diagnostic d'encéphalopathie d'origine mixte est envisagé (part iatrogène et métabolique probable).

Le bilan sanguin retrouve une augmentation de l'amoniémie à 55 micromole/L.

Il bénéficie d'un lavement au Duphalac.

Puis devant l'absence de signes de douleurs nous décidons d'arrêter le Durogésic et le Lyrica.

Quelques jours plus tard on note une amélioration notable, le patient est plus cohérent et nous arrivons à établir un échange verbal avec lui.

Par la suite l'amélioration clinique se poursuit avec une régression complète de la confusion, le patient lit son journal et nous avons des conversations cohérentes avec lui.

Puis le séjour se poursuit et il retrouve son autonomie complète en 1 mois et rentre à domicile.

### **Cas clinique Mme F, à propos d'antiparkinsonniens**

Il s'agit d'une patiente de 68 ans qui a comme unique antécédent une maladie de Parkinson évoluant depuis 10 ans, avec troubles cognitifs légers. Elle pèse 51 kilogrammes, une perte de 7kg en 6 mois a été relevé.

Elle est traitée par Azilect 1g le matin, Modopar 125mg le matin et le midi, Modopar 62,5mg à 16h et le soir, Entacapone 200 le matin, le midi et le soir.

Elle est admise dans le SSR pour une réautonomisation à la suite d'une hospitalisation en UHCD pour un maintien à domicile difficile (perte d'autonomie depuis 1 an avec suspicion d'entrée dans un stade de démence parkisonnienne) dans un contexte de déshydratation sur diarrhées. Un projet d'institutionnalisation est discuté.

La patiente présente un syndrome confusionnel et une attitude vicieuse des membres associée à une raideur. On note également des diarrhées et une hypotension.

Nous estimons que la balance bénéfico-risque des traitements actuels penche malheureusement du côté des effets indésirables. Nous arrêtons l'Entacapone dans un premier temps puis l'Azilect. Enfin la posologie du Modopar sera réduite de moitié.

Depuis la modification des traitements on note une amélioration sur le plan relationnel, une diminution de la désorientation spatio-temporelle ainsi qu'une amélioration de l'articulation et de la fluence verbale. De plus la patiente retrouve une continence urinaire.

Nous n'avons pas observé d'aggravation du syndrome extrapyramidal bien que quelques plaintes de blocages ont été décrites par la patiente.

La patiente retrouve peu à peu son autonomie pour les actes de la vie quotidienne et entre à domicile.

### **Cas clinique Mr G, à propos d'antibiotiques et d'un antiépileptique**

Il s'agit d'un patient de 90 ans hospitalisé pour une dyspnée fébrile.

Il a comme antécédents notables une insuffisance rénale chronique (DFG à 18ml/minutes), une cardiopathie ischémique stentée et des troubles cognitifs modérés.

Son ordonnance était composée de 11 traitements dont la moitié passent la BHE.

Sa pneumopathie est traitée par la succession de 3 lignes d'antibiothérapie : Amoxicilline en ambulatoire puis Augmentin et Spiramycine en hospitalisation.

Lors du séjour le patient présente brutalement une hémiplégie du membre supérieur gauche. Un scanner cérébral est réalisé en urgence pour une suspicion d'AVC ; celui-ci ne révèle pas d'éléments aigus. L'IRM réalisé par la suite réfute cette hypothèse également. On note une atrophie cortico sous corticale et une leucoaraïose qui sont des éléments classiques et attendus à son âge.

Le déficit neurologique s'améliore spontanément. L'hypothèse diagnostique actuelle est une épilepsie partielle. Un EEG est alors réalisé et retrouve un tracé

lent sans anomalies spécifiques. Le médecin conclut qu'une épilepsie est probablement présente chez ce patient ; du Keppra est introduit à raison de 250mg matin et soir puis sera progressivement augmenté à double dose.

Lors de son arrivée en SSR 5 jours plus tard pour réautonomisation, le patient présente un syndrome confusionnel avec agitation, régressif à l'arrêt du Keppra.

On assiste ici à l'enchaînement de 2 effets iatrogènes graves dans un contexte d'insuffisance rénale instable.

La piste de l'iatrogénie neurologique due aux antibiotiques n'a pas été explorée et cela a débouché sur l'introduction probabiliste d'un nouveau traitement : le Levetiracetam, lui même ayant occasionné un nouvel événement indésirable.

## ANNEXE 3. ECHELLE STOPP / START

Table 1a. Liste complète des critères STOPP.v2 (Screening Tool of Older Person's Prescriptions, version 2), regroupés par médicaments

STOPP.v2 : médicament & situation suivante → potentiellement inapproprié (> 65 ans) : envisager son arrêt		
N E U R O  P S Y C H I A T R I E	médicament sans indication, de durée trop longue, dupliqué (2 de même classe)	Dans tous les cas
	benzodiazépine	Dans tous les cas <i>a fortiori</i> si > 4 semaines pour insomnies ou anxiété [à diminuer progressivement] si insuffisance respiratoire
	Z-drug (sommifère)	Dans tous les cas (zolpidem, zopiclone)
	neuroleptique	Dans tous les cas <i>a fortiori</i> si prostatisme/ globe vésical & effet anticholinergique modéré à marqué syndrome parkinsonien ou démence à corps de Lewy (sauf pour clozapine et quétiapine) symptômes psycho-comportementaux (sauf si sévères et échec non-pharmacologique) insomnies (sauf si dues à psychose ou démence) phénothiazine comme neuroleptique de 1 <sup>ère</sup> ligne
	antidépresseur tricyclique	& dépression, en 1 <sup>ère</sup> ligne
	vu effet anticholinergique	& démence, glaucome angle aigu, trouble de conduction, ou prostatisme/globe vésical
	antidépresseur ISRS	& hyponatrémie (Na <sup>+</sup> < 130mmol/l) concomitante ou récente
	inhib. acétylcholinestérase	& asthme, bradycardie, bloc de conduction cardiaque, ou syncopes inexplicables
	L-dopa / agoniste dopamine	& tremblements essentiels bénins
	opiacé fort	& douleur légère, en 1 <sup>ère</sup> ligne
H E M O S T A S E	aspirine	& à dose > 160 mg/j & antécédent d'ulcère gastroduodéal sans IPP & anticoagulant oral pour une fibrillation atriale & clopidogrel en prévention 2 <sup>daire</sup> de l'AVC (sauf si syndrome coronarien aigu concomitant, stent coronarien depuis < 12 mois, ou sténose carotidienne serrée symptomatique)
	antiagrégant plaquettaire dont aspirine	& risque hémorragique significatif * & anticoagulant oral, si artériopathie stable Dans tous les cas, la ticlopidine
	anticoagulant oral	& risque hémorragique significatif* & TVP/EP: > 6 mois pour 1er épisode TVP; >12 mois pour 1er épisode d'EP dabigatran & insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min) rivaroxaban, apixaban & insuffisance rénale terminale (DFG < 15 ml/min)
	digoxine	& décompensation d'une insuffisance cardiaque avec FEVG conservée & dose ≥ 250 µg/j si insuffisance rénale sévère (DFG < 30ml/min)
	amiodarone	& tachy-arythmie supra-ventriculaire, en 1 <sup>ère</sup> ligne
	β-bloquant	& asthme sous bronchodilatateur si β-bloquant non-cardiosélectif (carvedilol, sotalol) & anticalcique bradycardisant (vérapamil ou diltiazem) & bradycardie (< 50 bpm), bloc AV (2° ou 3° degré) & diabète avec fréquents épisodes hypoglycémiques
	diltiazem/vérapamil	& décompensation cardiaque de classe III ou IV
	IECA ou ARA II	& antécédent d'hyperkaliémie
	antagoniste de l'aldostérone	& épargne potassique (IECA, ARA II, amiloride, triamtérène) sans suivi de la kaliémie
	diurétique thiazidique	& trouble électrolytique (K <sup>+</sup> < 3,0 mmol/l ; Na <sup>+</sup> < 130mmol/l ; ou Ca <sup>++</sup> corrigé > 2,65mmol/l) & arthrite microcristalline (goutte, chondrocalcinose)
A I R E	diurétique de l'anse	& hypertension artérielle, en 1 <sup>ère</sup> ligne, ou en présence d'une incontinence urinaire & OMI d'origine périphérique (pas d'insuffisance cardiaque, hépatique, rénale)
	antihypertenseurs centraux	& absence d'intolérance/inefficacité des autres classes d'antihypertenseurs
	sildénafil/tadalafil/vardénafil	& décompensation cardiaque sévère avec hypotension ou angor traité par nitrés
	vasodilatateur	& hypotension orthostatique persistante (anti-calcique, α <sub>1</sub> -bloquant, nitré)

E N D O C	metformine	& insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min)
	<b>sulphonylurée à longue durée</b>	<b>Dans tous les cas</b> de diabète type 2 (glibenclamide, chlorpropamide, glimépiride, gliclazide)
	thiazolidinédione	& décompensation cardiaque
	oestrogènes (voie orale ou transdermique)	& antécédent de cancer de sein ou d'épisode thromboembolique veineux & utérus présent, sans traitement progestatif
	androgènes	& hypogonadisme non-confirmé

\*risque hémorragique significatif : récent saignement spontané important, diathèse hémorragique, HTA sévère

**Abréviations :** anti-H2 : anti-histaminique H2 ; ARAl : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ; AV : atrio-ventriculaire ; AVK : anti-vitamine K ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive, bpm : battements par minute ; CI : contre-indication ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; EP : embolie pulmonaire ; FA : fibrillation atriale ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; gén. : génération ; HTA : hypertension artérielle ; IECA : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; inhib. : inhibiteur ; IPP : inhibiteur de la pompe à protons ; IR : insuffisance rénale ; ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ; OMI : oedèmes des membres inférieurs ; TVP : thrombose veineuse profonde

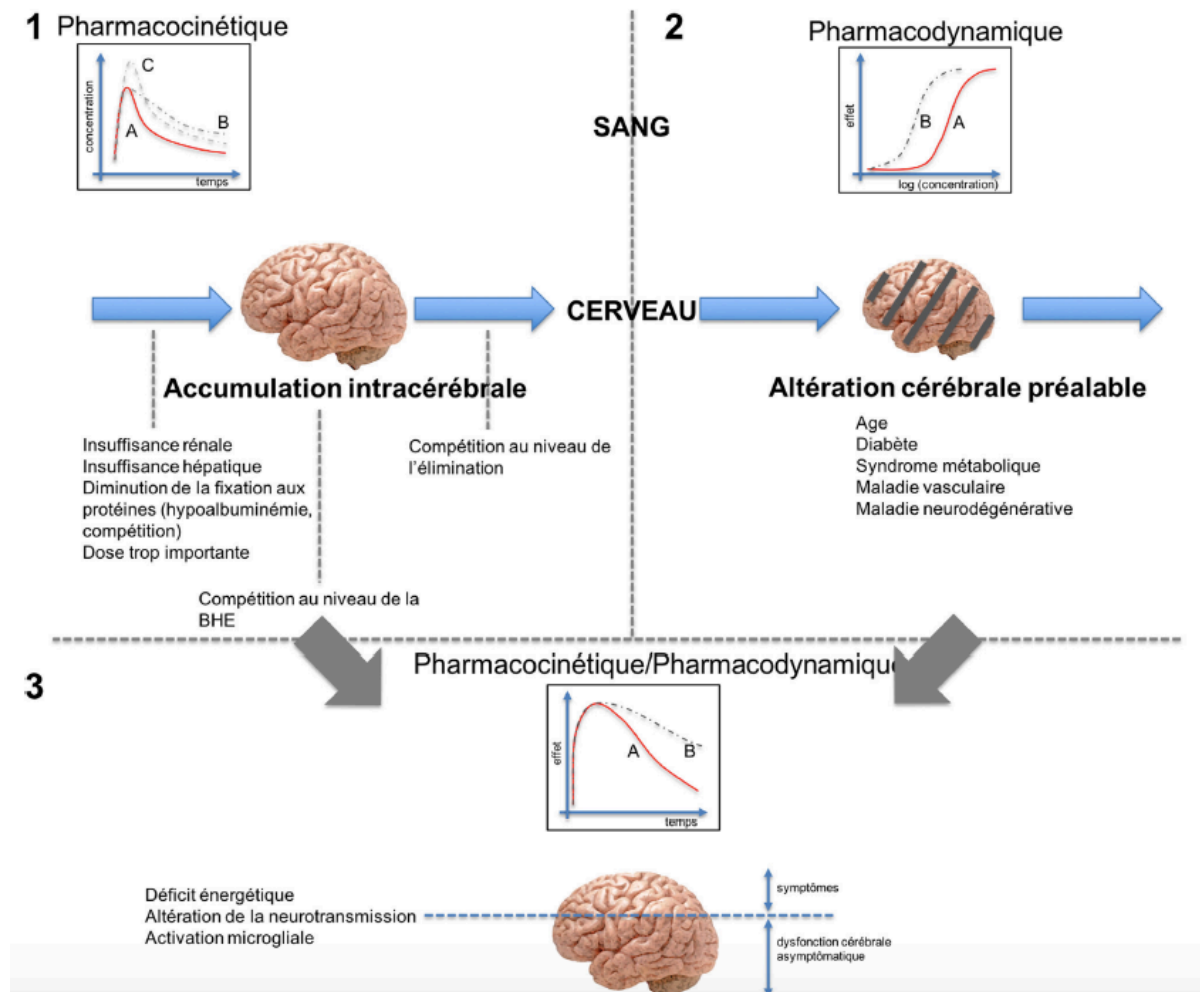
STOPP.v2 : médicament		& situation suivante → potentiellement inapproprié (> 65 ans) : envisager son arrêt
D I G	IPP	& dose max > 8 semaines pour œsophagite ou ulcère gastroduodéal non-complicé
	fer	& dose > 200 mg/j de Fer élémentaire par voie orale
	métoclopramide	& syndrome parkinsonien
	médicament à effet constipant	& constipation chronique, lorsque des alternatives existent
R H U M A T O	AINS	& insuffisance rénale modérée (DFG < 50 ml/min) & hypertension artérielle sévère ou insuffisance cardiaque sévère & ischémie cardiaque non-contrôlée & anticoagulant oral ; ou antiagrégant plaquettaire sans IPP & antécédent d'ulcère gastroduodéal/saignement digestif, sans IPP ou anti-H2 & corticothérapie sans IPP & arthrose, plus de 3 mois, en 1 <sup>ère</sup> ligne & goutte, plus de 3 mois, sans inhibiteur de la xanthine-oxydase (allopurinol, febuxosol)
	biphosphonate (voie orale)	& atteinte du tractus digestif supérieur (inflammation, ulcère, ...)
	colchicine	& insuffisance rénale terminale (DFG < 10 ml/min) & goutte, plus de 3 mois, sans allopurinol ou febuxosol
	corticothérapie	& douleur d'arthrose (par voie orale ou locale) (injection intra-articulaire admise) & polyarthrite rhumatoïde, en monothérapie, plus de 3 mois
	corticothérapie	& BPCO modérée à sévère, au long cours, par voie systémique plutôt que par voie inhalée
	théophylline	& BPCO, en monothérapie
R E S P I	bronchodilatateur	& glaucome à angle aigu
	anticholinergique	& obstacle à la vidange de la vessie
	<b>antihistaminique 1<sup>ère</sup> gén.</b>	<b>Dans tous les cas</b>
	anticholinergique (bronchodilatateur, antiH <sub>1</sub> , antispasmodique,...)	& démence, délirium, prostatisme, glaucome à angle fermé & effets extrapyramidaux induits par un neuroleptique ≥ 2 en même temps



**Table 1b. Liste des critères START.v2 (Screening Tool to Alert to Right Treatment, version 2), regroupés par situations médicales**

	START.v2 : situation médicale	→ médicament : envisager de le débiter
L O C O M	chutes, ostéopénie, confinement	→ vitamine D (minimum 800 à 1000 /j)
	ostéoporose ± fracture de fragilité	→ vitamine D + calcium + inhibiteur de la résorption osseuse /anabolique osseux
	corticothérapie systémique (>3mois)	→ vitamine D + calcium + biphosphonate
	polyarthrite rhumatoïde active	→ inducteur de rémission (méthotrexate, rituximab, etanercept...)
	méthotrexate	→ acide folique
C A R D I O	goutte clinique ou radiographique	→ inhibiteur de la xanthine oxydase, en traitement de fond
	hypertension persistante (>160/90)	→ antihypertenseur, à initier ou majorer
	fibrillation auriculaire	→ anticoagulant oral (si CI majeure: aspirine 75 à 160 mg/jour)
	athérosclérose clinique	→ antiagrégant plaquettaire + statine si < 85 ans
	cardiopathie ischémique	→ IECA + β-bloquant
	insuffisance cardiaque systolique	→ IECA + β-bloquant si stabilisée (bisoprolol, nébivolol, métoprolol, carvedilol)
	diabète avec néphropathie	→ IECA (si intolérance aux IECA : ARAll)
	anxiété sévère persistante	→ ISRS [pas une benzodiazépine] (si CI aux ISRS : duloxetine, venlafaxine, ou prégabaline)
	symptômes dépressifs majeurs	→ antidépresseur (non-tricyclique), si symptômes persistants
	maladie de Parkinson	→ L-DOPA ou agoniste dopaminergique
N E U R O	maladie d'Alzheimer, légère-moderée	→ inhib. acétylcholinestérase (donepézil, rivastigmine, galantamine)
	maladie à corps de Lewy	→ rivastigmine
	syndrome des jambes sans repos	→ agoniste dopaminergique, si pas de carence martiale ni d'IR sévère
	opiacés régulièrement	→ laxatif
	douleurs modérées à sévères	→ agonistes opioïdes forts, si échec des autres antidouleurs
	pics douloureux non-couverts	→ opiacé à action rapide
	glaucome primaire à angle ouvert	→ traitement topique (analogue des prostaglandines, prostamide ou β-bloquant)
R E S P I D I G U G	asthme ou BPCO	→ bronchodilatateur (β2-adrénergique ou anti-muscarinique) si léger à modéré → corticostéroïde inhalé de manière régulière si modéré à sévère
	hypoxie chronique	→ oxygénothérapie
	vaccination	→ anti-grippe, chaque début d'automne + anti-pneumocoque
	reflux/sténose œsophagien sévère	→ IPP
	maladie diverticulaire	→ si constipation chronique: supplémentation en fibres
U G	vaginite atrophique symptomatique	→ oestrogènes locaux
	prostatisme symptomatique	→ α1-bloquant & inhib. de la 5α-réductase, si résection de prostate non-justifiée

# ANNEXE 4. LES ENCEPHALOPATHIES



**Tableau 1**  
Principales causes d'encéphalopathie métabolique.

Encéphalopathies hépatique	Insuffisance hépatique aiguë ou chronique
Encéphalopathie respiratoire	Shunt porto-systémique Insuffisance respiratoire
Encéphalopathie urémique	Insuffisance rénale
Troubles ioniques	Dysnatrémie Hypocalcémie Hypomagnésémie Troubles équilibre acide/base
Encéphalopathies endocriniennes	Hypoglycémie
Encéphalopathie septique	État hyperosmolaire Acidocétose Troubles thyroïdiens Insuffisance surrénalienne Sepsis, SIRS
Encéphalopathies carenciales	Pancréatite aiguë Syndrome de détresse respiratoire aiguë Carence en B1 : encéphalopathie de Gayet-Wernicke-Korsakoff Carence en PP : encéphalopathie pellagreuse Carence en B6 Carence en folates Carence en B12 Carence en vitamine E Carence en vitamine C : scorbut Hypoxie ou anoxie
Encéphalopathies anoxo-ischémiques	Hypoglycémie profonde et prolongée Intoxication au CO
Encéphalopathies médicamenteuses	
Encéphalopathies aux métaux lourds	Intoxication au plomb
Encéphalopathies aux composés organiques	Intoxication au mercure Intoxication à l'arsenic Intoxication au thallium Intoxication au manganèse Encéphalopathie au méthanol
Encéphalopathies en rapport avec des maladies innées du métabolisme	Encéphalopathie aux organophosphorés Encéphalopathie aux hydrocarbures Maladie mitochondriale
Encéphalopathies autres	Anomalie du cycle de l'urée Aciduries organiques Leucinose Anomalies de l'oxydation des acides gras Neurodégénérescence par accumulation de fer intracérébral Encéphalopathie aluminique
	Encéphalopathie au lithium
	Encéphalopathie au bismuth

**Tableau 2**

Principaux médicaments pourvoyeurs d'encéphalopathie métabolique.

<i>Médicaments dont la cible thérapeutique est le SNC</i>	
Médicaments antalgiques	Morphiniques
Antipsychotiques	Neuroleptiques
Anticonvulsivants	Benzodiazépines Valproate de sodium +++ Barbituriques Phénytoïne Gabapentine Lacosamide
Antidépresseurs	Antidépresseurs tricycliques Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine
Thymorégulateurs	Lithium
Antiparkinsoniens	Agonistes dopaminergiques L-DOPA
<i>Médicaments dont la cible thérapeutique n'est pas le SNC</i>	
Antibiotiques	Bêta-lactamines dont carbapénèmes et céfépime +++ Fluoroquinolones Métronidazole Linézolide
Antiviraux	Traitements anti-VIH Foscavir, aciclovir Interférons alpha
Antifongiques	Fluconazole (indirect par inhibition compétitive des pompes d'efflux)
Antirejets Inhibiteurs pompes à protons	Anticalcineurines
Myorelaxants	Baclofène Benzodiazépines
Chimiothérapies	Méthotrexate Ifosfamide L-asparaginase, 5-FU, ITK (indirect par hyperammoniémie induite)
Antidiarrhéiques	Lopéramide (indirect par inhibition compétitive des pompes d'efflux)

**Tableau 3**  
Facteurs favorisant une encéphalopathie métabolique.

Facteurs favorisants	
Accumulation substance endogène	Insuffisance hépatique aiguë ou chronique (ammoniémie) Insuffisance respiratoire (CO <sub>2</sub> ) Insuffisance rénale (urée) Sepsis, SIRS Erreurs innées du métabolisme
Relation PK/PD modifiée	Âge (sujets âgés et enfants avec risque de surdosage) Patients neutropéniques Hypoalbuminémie Interaction médicamenteuse
Élimination ou métabolisation diminuées	Âge (sujets âgés) Insuffisance rénale ou hépatique selon le mode d'élimination des médicaments Interaction médicamenteuse Polymorphisme sur des enzymes de métabolisation
Nécessité de doses importantes	Antibiotiques dans le choc septique  Infection bactérienne ou virale du SNC Infection à germe résistant avec peu d'alternatives thérapeutiques (CMI élevée) Chimiothérapie
Préscription simultanée de nombreux médicaments	Inhibiteurs des pompes d'efflux en particulier (patients VIH, transplantation cellules souches hématopoïétiques, transplantation d'organe, épilepsie pharmaco-résistante) Agonistes/antagonistes des cytochromes P450
SNC préalablement lésé	Pathologie neurologique centrale sous-jacente Patient âgé, patient diabétique, patient NASH, patient cirrhotique, patient dialysé

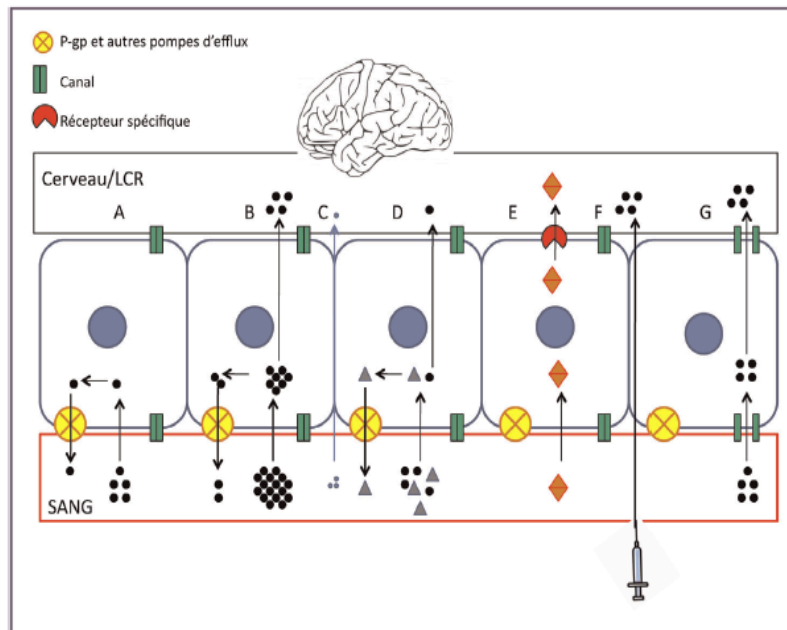


Figure 1. Physiopathologie de l'encéphalopathie médicamenteuse. A. En situation physiologique : certains xénobiotiques traversent passivement la membrane cellulaire au niveau luminal puis sont pris en charge par les protéines d'efflux du groupe des ABC-transporteurs et sont efflués vers la circulation sanguine. Il y a ainsi un passage très faible au niveau de la BHE vers le cerveau. La principale protéine d'efflux est la P-gp. B. En situation de surdosage: les capacités d'efflux sont dépassées et une partie des molécules de xénobiotiques traverse la BHE vers le cerveau. C. Les petites molécules lipophiles et l'ammonium traversent passivement les membranes cellulaires. D. En situation de co-prescription: les molécules entrent en compétition au niveau des protéines d'efflux et celles ayant un coefficient d'affinité plus faible peuvent traverser la BHE. E. Certains xénobiotiques utilisent des transporteurs spécifiques leur permettant de traverser la BHE par l'internalisation d'endosomes après liaison au récepteur (récepteurs à la transferrine, l'insuline, le LDL) ou utiliser les récepteurs de transport facilité (comme par exemple les bêta-lactamines et l'aspirine et le transporteur GLUT servant à l'apport de glucose). F. Grâce à l'injection intrathécale, les xénobiotiques sont plus facilement au contact des cellules cérébrales sans avoir à traverser la BHE. G. La présence de certains xénobiotiques chargés entraîne l'ouverture de protéines canaux dont l'ouverture n'est pour la plupart pas dépendante du voltage.

**Tableau 1.** Liste non exhaustive des médicaments responsables d'encéphalopathie médicamenteuse. Une recherche Pubmed avec les termes : *drug induced encephalopathy* a été réalisée. Le terme *posterior reversible encephalopathy syndrome*, encéphalopathie postérieure réversible, n'a pas été inclus de manière spécifique dans la recherche.

Substances	Fréquence	Notes
<i>Anti-infectieux</i>		
Antibiotiques		
Bêta-lactamines (carbapénèmes, pénicillines, céphalosporines)	+++	Carbapénèmes et céfépime surtout
Fluoroquinolones	+	Toxicité hépatique associée
Métronidazole	+++	Surtout si traitement prolongé <i>NB : apport possible de l'IRM</i>
Clarithromycine	+	
Triméthoprime-sulfaméthoxazole	++	Toxicité hépatique associée
Oxazolidinones	+	Toxicité mitochondriale ou PRES
Antiparasitaires		
Ivermectine	+	Corrélié à l'intensité de la charge parasitaire
Diéthylcarbamazine	+	
<i>Anticonvulsivants</i>		
Acide valproïque	+++	L'ammoniémie peut être normale
Lamotrigine	+	
Tiagabine	+	
Vigabatrin	+	
Phénytoïne	++	
Topiramate	+	
Phénobarbital	+	Surtout si associé au valproate
Carbamazépine	+	
<i>Antidépresseurs</i>		
Inhibiteur de la recapture de sérotonine	+	
Lithium	+	
<i>Immuno supresseurs</i>		
Mycophénolate mofétil	Exceptionnel	PRES syndrome beaucoup plus fréquent
Cyclophosphamide	Exceptionnel	PRES possible
Inhibiteurs de la calcineurine		
Ciclosporine	+	
Tacrolimus	+	
Infliximab	+	
Anti-TNF		
Étanercept	Exceptionnel	
Produits de contraste		
Iodixanol	Exceptionnel	

## SERMENT D'HYPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.



## RESUME DE LA THESE

Le vieillissement de la population entraîne de plus en plus de polymédications.

La iatrogénie en population gériatrique est d'autant plus fréquente et grave qu'il existe des variations physiopathologiques, telles que l'insuffisance rénale ou une dénutrition.

La fragilité cognitive issue des démences ou des séquelles d'AVC aggrave cette susceptibilité iatrogène en augmentant la perméabilité de la barrière hémato encéphalique et en diminuant les récepteurs cholinergiques.

Nous avons réalisé une étude observationnelle au SSR Roger Duquesne a Aix en Provence afin d'objectiver un ressenti de fréquence d'événements iatrogènes dans la pratique courante.

Notre hypothèse est que la iatrogénie médicamenteuse est sous estimée. Le but principal de notre étude est d'étudier la prévalence des patients de plus de 65 ans qui présentent un évènement iatrogène neurologique, puis d'étudier son impact en termes de gravité et d'imputabilité.

Nous postulons que l'approche diagnostique et étiologique des effets indésirables neurologiques médicamenteux peut aboutir à travers la méthodologie de pharmaco vigilance (méthode de référence Bégaud).

Dans notre étude, plus d'un tiers des patients âgés ont présenté un évènement indésirable. En effet, sur 63 patients, un évènement iatrogène neurologique est survenu chez 23 patients, ils étaient tous graves. La prévalence de la iatrogénie neurologique est donc de 36,5% dans notre étude. La majorité des patients ont présenté un épisode confusionnel.

Parmi les 35 molécules incriminées, 60% appartiennent à la classe des psychotropes (majorité d'antiépileptiques et d'antiparkinsonniens).

Concernant l'imputabilité, deux tiers des effets iatrogènes neurologiques retrouvés sont largement décrits dans la littérature scientifique. Parmi eux, nous avons retrouvé 43% d'imputabilité probable.

Chez les patients ayant présentés un évènement indésirable neurologique, on constate qu'ils ont au moins 7 traitements dans leur ordonnance dont l'immense majorité passent la BHE.

La majorité des patients de l'étude (65%) sont dénutris et plus de la moitié présentent une dénutrition sévère. Nous avons l'habitude d'adapter nos prescriptions selon la fonction rénale des patients, ou selon la fonction hépatique, mais nous n'avons pas de recommandations pour une éventuelle adaptation en fonction d'une baisse de la concentration en albumine et il n'existe à ce jour aucune étude bibliographique à ce sujet.

Les symptômes iatrogènes neurologiques sont le plus souvent d'installation insidieuse et beaucoup de facteurs confondants sont présents, cela aboutit à la répétition de différents examens complémentaires et malheureusement trop souvent à une erreur de diagnostic. Cette erreur entraînera l'introduction d'un nouveau traitement, potentiellement pourvoyeur d'un autre évènement indésirable par la suite. On parle de « cercle vicieux iatrogène ».

On note que les psychotropes sont bien trop prescrits dans la population gériatrique. Dans notre étude, 79% des patients ont au moins un psychotrope.

Les encéphalopathies représentent une part importante de la iatrogénie neurologique médicamenteuse. La présentation clinique est variable et peut aller de simples troubles du comportement, confusion jusqu'au coma. Elle provient d'une accumulation d'une substance exogène (ici le médicament).

Certaines classes médicamenteuses ont retenu notre attention, on peut citer les antiépileptiques, les antiparkinsonniens, les antibiotiques et les IPP, ceux ci ont fait l'objet de cas typiques décrits en annexe.

En conclusion, les traitements au long cours peuvent être longtemps tolérés chez un patient vieillissant avant d'entraîner un effet indésirable neurologique. La révision des ordonnances est indispensable lors de la prise en charge des patients en phase aiguë mais aussi lors de leur suivi. Il faut sensibiliser au « reflexe iatrogène » les différents prescripteurs.

De plus, les prescripteurs n'ont pas le « réflexe de pharmacovigilance » car bien souvent les arrêts des traitements et leurs conséquences bénéfiques ne sont pas écrites. La rédaction de fiche d'évènements indésirables est pourtant obligatoire et indispensable pour une meilleure gestion de la iatrogénie médicamenteuse.

Nous avons appris à prescrire des médicaments pour soigner des maladies et des symptômes, mais en gériatrie nous avons surtout appris à déprescrire pour limiter les effets indésirables, notamment en retirant des traitements qui font partie de l'ordonnance du patient depuis plusieurs années.

MOTS CLES : iatrogénie ; encéphalopathie médicamenteuse ; gériatrie ; barrière hémato encéphalique ; pharmacovigilance