

N° de thèse :

THÈSE

Présentée
à l'UFR Sciences de Santé
de Dijon

pour l'obtention du Diplôme d'État
de Docteur en Pharmacie

soutenue publiquement le 25 Octobre 2021

par

Anouk BIGNON

(Née le 19/07/1994 à Saint-Herblain)

**LES ENJEUX DU BON USAGE DES MEDICAMENTS :
COMMENT AMELIORER LE BON USAGE DES MEDICAMENTS
ET LIMITER LA IATROGENIE MEDICAMENTEUSE ?**

JURY :	M.	BOULIN Mathieu	(Président)
	Mme.	MIODOWSKI Ella	(Directrice)
	M.	GUERRIAUD Mathieu	
	Mme.	PAYEBIEN Noémie	

AVERTISSEMENT

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

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourrent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

N° de thèse :

THÈSE

Présentée
à l'UFR Sciences de Santé
de Dijon

pour l'obtention du Diplôme d'État
de Docteur en Pharmacie

soutenue publiquement le 25 Octobre 2021

par

Anouk BIGNON

(Née le 19/07/1994 à Saint-Herblain)

**LES ENJEUX DU BON USAGE DES MEDICAMENTS :
COMMENT AMELIORER LE BON USAGE DES MEDICAMENTS
ET LIMITER LA IATROGENIE MEDICAMENTEUSE ?**

JURY :

M.	BOULIN Mathieu	(Président)
Mme.	MIODOWSKI Ella	(Directrice)
M.	GUERRIAUD Mathieu	
Mme.	PAYEBIEN Noémie	

Vice – Doyen : M. Eric LESNIEWSKA

Professeurs

CHAMBIN Odile
GROS Claude
HEYDEL Jean-Marie
moléculaire
LESNIEWSKA Eric
NEIERS Fabrice
enzymologie
OFFER Anne-Claire
TESSIER Anne
VERGELY-VANDRIESSE Catherine

Pharmacotechnie
Chimie organique
Biochimie, biologie

Biophysique
Biochimie, biologie moléculaire,

Pharmacognosie
Physiologie
Physiologie, Physiopathologie

PU-PH

BOULIN Mathieu
KOHLI Evelyne
GIRODON François

Pharmacie clinique
Immunologie, Virologie
Hématologie

Professeurs Emérites

BELON Jean-Paul
LACAILLE-DUBOIS Marie-Aleth
ROCHETTE Luc

Pharmacologie
Pharmacognosie
Physiologie

Maîtres de Conférences

ANDRES Cyrille
ASSIFAOUÏ Ali
BASSET Christelle
BERARD Véronique
BOUYER Florence
BOUYER Frédéric
BRUGUIERE Antoine
CACHIA Claire
COLLIN Bertrand
DESBOIS Nicolas
FAURE Philippe
GUELDRY Serge
GUERRIAUD Matthieu
LEMAITRE Jean-Paul
MELOUX Alexandre
ROCHELET Murielle
SEGUY Nathalie
VIENNEY Fabienne
WENDREMAIRE Maëva

Pharmacotechnie
Pharmacotechnie
Immunologie, hématologie
Pharmacotechnie
Pharmacologie
Chimie physique, Chimie générale
Pharmacognosie
Biomathématiques
Pharmaco-imagerie, radiopharmacie
Chimie organique
Biochimie générale et clinique
Biologie cellulaire
Droit pharmaceutique
Bactériologie
Physiologie
Chimie analytique
Mycologie médicale, botanique
Biophysique
Toxicologie

MCU-PH

CRANSAC Amélie
FAGNONI Philippe
SAUTOUR Marc
SCHMITT Antonin

Pharmacie clinique
Pharmacie clinique
Biodiversité végétale et fongique
Pharmacologie, Pharmacie clinique

ATER/Enseignants Contractuels

BARBIER Elodie

Chimie analytique

PAST

BERNARD Dominique-Alain
CADOT Rachel

NOTE

L'UFR des Sciences de Santé - Circonscription Pharmacie de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

SERMENT

En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la Santé Publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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

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

REMERCIEMENTS

A Mr Boulin,

Merci d'avoir accepté de présider mon jury le jour de ma thèse et merci pour votre disponibilité à chaque étape de préparation lorsque j'en avais besoin.

A Ella,

Merci d'avoir été ma tutrice en alternance, la directrice de ma thèse et une collègue toujours disponible pour répondre à mes questions, me soutenir dans la préparation de ma thèse ou pour te déplacer au bureau avec moi pour chasser la monotonie du télétravail. Merci pour la confiance que tu m'as accordée dès mon arrivée chez Astellas.

A Mr Guerriaud,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Vous m'avez donné l'envie de travailler dans la pharmacovigilance. J'en ai fait mon métier et il me passionne.

A Noémie,

Merci d'avoir accepté de participer à ma thèse en étant membre de mon jury. Merci pour ta disponibilité, tes relectures et ton soutien. Ton aide a beaucoup compté pour moi.

A ma famille ; mes parents, mes sœurs, mon frère, ma marraine,

Merci pour votre soutien sans faille. Vous êtes ma best team, toujours prêts à m'encourager et toujours disponibles pour m'aider. Je suis heureuse de vous présenter mon travail aujourd'hui.

A Alexanne, Audrey et Noémie,

Merci pour toutes les années d'étude passées ensemble, nos angoisses et nos fous rires, les soirées sans fin et les matins difficiles. Je suis contente de pouvoir finaliser mes études avec vous à mes côtés.

A Laurie,

Merci pour le calme que tu as su m'apporter quand j'en avais besoin. Tes conseils m'ont beaucoup aidé.

A l'équipe de pharmacovigilance Astellas,

Merci pour votre confiance et l'accueil que vous m'avez fait au sein de l'équipe : voici trois années de collaboration et de partage qui se terminent et qui m'ont fait infiniment grandir.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	10
1 Bon usage et mauvais usage des médicaments : Généralités	11
1.1 Définir le bon usage des médicaments	11
1.2 Définir le mauvais usage des médicaments	12
1.3 Quelques exemples de situations associées au mauvais usage des médicaments	13
1.3.1 L'erreur médicamenteuse	14
1.3.2 Le mésusage	15
1.3.3 L'utilisation non conforme.....	15
1.3.4 Le surdosage.....	16
1.3.5 Les interactions médicamenteuses	16
2 Les conséquences du mauvais usage des médicaments	17
2.1 Iatrogénie médicamenteuse	17
2.1.1 Définition	17
2.1.2 Evènements et effets indésirables	18
2.1.3 Facteurs de risque associés à la iatrogénie médicamenteuse	20
2.2 La iatrogénie médicamenteuse : un problème de Santé Publique majeur	22
2.2.1 Les évènements indésirables « évitables » associés aux soins.....	23
2.2.2 Les causes des effets indésirables « évitables »	25
2.3 Consommation médicamenteuse et conséquences économiques du mauvais usage des médicaments.....	26
2.3.1 Consommation médicamenteuse dans la population française	26
2.3.2 Un coût associé au mauvais usage des médicaments et à la iatrogénie médicamenteuse	28
3 Lutter contre la iatrogénie médicamenteuse évitable.....	29
3.1 Prise de conscience : les scandales sanitaires liés aux médicaments	29
3.1.1 Thalidomide et ses conséquences(31), (32), (33), (34)	29

3.1.2	MEDIATOR® et ses conséquences(35), (36), (33)	31
3.1.3	Valproate de sodium et ses conséquences(37), (38).....	33
3.2	Evolution de la réglementation française en faveur du Bon Usage des Médicaments 34	
3.2.1	Loi du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique.....	35
3.2.2	Obligation en matière de Pharmacovigilance : Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance	37
3.2.3	Erreurs médicamenteuses et pharmacovigilance.....	37
3.2.4	Utilisations non conformes des médicaments	40
3.3	Le management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse dans les établissements de santé.....	44
3.3.1	Arrêté du 6 avril 2011	45
3.3.2	Circulaire du 14 février 2012	45
3.3.3	Guide d'accompagnement des établissements de santé(53)	47
3.4	La culture de sécurité des soins	47
3.4.1	Pourquoi parler de culture de sécurité des soins ?	47
3.4.2	Qu'est-ce que la culture de sécurité des soins ?	48
3.4.3	La culture de sécurité des soins et la prise en charge médicamenteuse(26).....	48
3.5	Stratégie nationale de santé 2018-2022 : « Ma Santé 2022 ».....	50
4	Les initiatives d'amélioration du bon usage des médicaments	51
4.1	Actions internationales : initiatives de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)51	
4.1.1	Le défi mondial de la sécurité des patients	51
4.1.2	Sécuriser la prise en charge médicamenteuse des patients.....	53
4.2	Action Européenne : initiatives de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) ..	54
4.2.1	Les erreurs médicamenteuses associées à des changements de formulation(62) 54	
4.2.2	Améliorer la déclaration des erreurs médicamenteuses(63).....	55
4.3	Un projet d'envergure nationale : l'Association Bon Usage du Médicament.....	57

4.3.1	La création de l'Association Bon Usage du Médicament en France	57
4.3.2	Les actions de l'Association Bon Usage du Médicament	58
4.3.3	Les dix préconisations de l'Association Bon Usage du Médicament	61
4.4	Quelques exemples d'outils pour réduire la iatrogénie médicamenteuse.....	63
4.4.1	EXACTCURE : le jumeau numérique(70)	63
4.4.2	POSOS : un outil d'aide à la prescription au service du bon usage des médicaments(71)	63
4.4.3	La conciliation médicamenteuse(72), (73), (74)	64
4.4.4	Le flash « erreurs médicamenteuses » de la HAS	65
CONCLUSION		67
BIBLIOGRAPHIE		69
ANNEXES		76
Annexe 1 : Affiche Grand Public – Association Bon Usage du Médicament(77).....		76
Annexe 2 : Fiche des 10 conseils pour un bon usage des médicaments – Association Bon Usage des Médicaments(78)		77

LISTE DES SIGLES OU ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
HAS	Haute Autorité de Santé
ABUM	Association Bon Usage du Médicament
BPPV	Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance
CSP	Code de la Santé Publique
RCP	Résumé Caractéristique du Produit
EIG	Effet Indésirable Grave
EIGS	Evènement Indésirable Grave Associé aux Soins
Irdes	Institut de recherche et documentation en économie de la santé
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
DREES	Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques
ENEIS	Enquête Nationale sur les Evénements Indésirables liés aux Soins
ARS	Agence Régionale de Santé
LEEM	Les Entreprises du Médicaments
DCI	Dénomination Commune Internationale
HTAP	Hypertension Artérielle Pulmonaire
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé
IGAS	Inspection Générale des Affaires Sociales
EMA	European Medication Agency (Agence Européenne du Médicament)
GVP	Good Pharmacovigilance Practices (Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance Européennes)
HCSP	Haut Conseil de la Santé Publique
EMIR	Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque
PSUR	Periodic Safety Update Report (Rapport périodique actualisé de sécurité)
PGR	Plan de Gestion des Risques
Loi HPST	Loi Hôpital, Patient, Santé, Territoire
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
EHPAD	Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

INTRODUCTION

Nous sommes tous amenés, au cours de notre vie, à prendre des médicaments. Si les médicaments sont utilisés pour prévenir ou guérir des maladies, ils peuvent également avoir des effets nocifs, potentiellement graves sur la santé.

Dans de nombreuses situations, les effets indésirables sont liés au médicament lui-même et ne peuvent être évités. Cependant, dans de trop nombreuses situations encore, les effets indésirables font suite à une utilisation inappropriée des médicaments. On parle alors de mauvais usage des médicaments. C'est notamment le cas lorsqu'ils ne sont pas pris selon leurs recommandations, lorsque le traitement est mal contrôlé ou encore en cas d'erreur au moment de l'administration.

Le bon usage des médicaments est donc devenu une préoccupation majeure de Santé Publique en France et dans le monde entier. En effet, les effets indésirables liés à une utilisation inappropriée des médicaments sont courants et peuvent avoir de graves conséquences chez les patients alors qu'ils pourraient être évités.

La mise en place de mesures permettant de favoriser le bon usage des médicaments prend donc tout son sens et nombreux sont les pays qui s'investissent dans cette mission. Pour accompagner ces mesures, la réglementation ne cesse d'évoluer. La loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé est l'une des lois françaises les plus marquantes de cette évolution. Elle fait suite à une augmentation du nombre de prescriptions non conformes à l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) inappropriées qui a fait apparaître la nécessité de surveiller ce type d'utilisation. Par la suite, d'autres obligations réglementaires et stratégies nationales d'amélioration de la sécurité et qualité des soins ont vu le jour.

Par ailleurs, de nombreux pays s'investissent dans l'amélioration du bon usage des médicaments, mettant en place des projets dont l'objectif est de favoriser et promouvoir le bon usage des médicaments. C'est notamment le cas de la France, avec la création d'une association agissant pour le bon usage des médicaments.

L'objectif de cette thèse, après avoir défini les utilisations appropriées et inappropriées des médicaments, est de mettre en évidence les conséquences néfastes liées au mauvais usage des médicaments. Puis l'évolution de la réglementation française sera décrite avant d'évoquer certaines actions d'amélioration du bon usage des médicaments mises en œuvre au niveau national et international.

1 Bon usage et mauvais usage des médicaments : Généralités

Si la prise d'un médicament a pour objectif de guérir ou prévenir une maladie avant tout, elle n'est pas sans conséquences pour le patient. Au fil du temps, l'utilisation des médicaments a retenu l'attention des Autorités de Santé, des gouvernements et des organisations de santé. En effet, un médicament qui n'est pas pris selon les recommandations qui lui sont associées peut avoir des effets néfastes sur la santé des patients.

De nombreux termes sont utilisés dans le langage courant pour parler du bon et du mauvais usage des médicaments. On entendra parler par exemple d'utilisation appropriée des médicaments, d'usage rationnel ou, à l'inverse, d'un usage inapproprié, irrationnel ou de mésusage des médicaments.

Il n'existe pas de définition précise ou harmonisée du bon usage d'un médicament ni du mauvais usage. C'est l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui définit pour la première fois l'usage rationnel des médicaments face à l'importance que prenait le bon usage des médicaments et aux conséquences indésirables de leur mauvaise utilisation.

1.1 Définir le bon usage des médicaments

Devant l'absence de définition officielle pour le bon usage des médicaments, l'OMS a convenu en 1985 de la définition suivante pour l'usage rationnel des médicaments : « *Prescrire le produit le plus approprié, obtenu à temps et moyennant un prix abordable pour tous, délivré correctement et administré selon la posologie appropriée et pendant un laps de temps approprié* »(1). Autrement dit, cela supposerait que les patients reçoivent le ou les médicaments adaptés à leur état clinique, avec des doses qui correspondent à leurs besoins individuels, pendant une période adaptée et au coût le plus bas pour eux-mêmes et pour leur collectivité. L'OMS propose également, avec la Haute Autorité de Santé (HAS), la règle des 5B à suivre pour favoriser une utilisation appropriée des médicaments : utilisation 1) du Bon médicament, 2) de la Bonne voie d'administration, 3) au Bon moment, 4) à la Bonne dose et 5) pour le Bon patient(2).

Dans leur « Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France »(3) rédigé en 2013, Bégaud et Costagliola cherchent à établir une définition pour décrire le bon usage des médicaments en France. Ils commencent par faire une différence entre une prescription appropriée et une prescription inappropriée.

Une prescription appropriée implique qu'elle soit justifiée, que les paramètres individuels du patient et de sa pathologie pouvant nécessiter une surveillance particulière ou ayant une contre-indication aient bien été pris en compte, et que l'utilisation prévue du médicament soit conforme aux recommandations en vigueur ou au moins, soit adaptée au contexte (schéma d'administration, posologie, durée du traitement et surveillance de celui-ci, etc).

En faisant le parallèle avec la définition donnée par l'OMS, il ressort que le bon usage des médicaments comprend un ensemble de conditions qui assurent, tant d'un point de vue individuel que sociétal, des rapports bénéfice-risque et coût-efficacité optimisés.

Il est important d'ajouter que le bon usage ne se limite pas à la seule prescription des médicaments. En effet, il concerne l'utilisation des médicaments prescrits et remboursés comme celle des produits de santé en vente libre et/ou non remboursés (automédication). D'autre part, il implique tous les intervenants de la chaîne du médicament et du parcours de soins, c'est-à-dire les professionnels de santé, les patients, les aidants et toute autre personne intervenant dans le parcours de soin(3). Les aidants étant les personnes qui viennent en aide à titre non professionnel à une personne dépendante de leur entourage, dans ses activités quotidiennes(4).

Si cette première définition s'entend plutôt du point de vue clinique et pharmacologique, il en existe une autre, proposée également par Bégaud et Costagliola(3), qui répond à des critères règlementaires. De fait, cette définition est plus restrictive puisqu'elle décrit le bon usage comme l'utilisation d'un médicament en conformité avec le Résumé Caractéristique du Produit (RCP), autrement dit, une utilisation conforme à l'AMM du produit. Elle ne prend pas en compte la possibilité d'une utilisation non conforme l'AMM, mais qui serait justifiée par rapport à la pathologie du patient et à l'état de la Science au moment de la prescription.

1.2 Définir le mauvais usage des médicaments

Comme pour le bon usage des médicaments, il n'existe pas de définition harmonisée en France ou à l'international pour le mauvais usage des médicaments. Pour en comprendre le sens, il faut s'appuyer sur les définitions du bon usage et identifier ce qui n'entre pas dans ces définitions.

Selon l'OMS, l'usage non rationnel, ou irrationnel, est un problème majeur mondial de Santé Publique. Elle estime par ailleurs que plus de la moitié de l'ensemble des médicaments

prescrits, distribués ou vendus dans le monde le sont de façon inappropriée. De plus, environ la moitié des patients ne prennent pas leurs traitements correctement.

Selon l’OMS, les utilisations médicamenteuses irrationnelles sont nombreuses et incluent les suivantes :

- La polymédication, lorsque les patients sont traités avec un nombre trop important de médicaments
- L’utilisation inappropriée des médicaments antibiotiques, à des posologies inadaptées et dans la mauvaise indication, par exemple lorsque l’infection n’est pas bactérienne
- L’utilisation abusive de produit injectables dans des situations où l’administration de formes orales serait plus appropriée
- Les prescriptions qui ne suivent pas les recommandations thérapeutiques
- Les surdosages, sous-dosages ou mésusages des médicaments
- L’automédication inappropriée qui concerne souvent des médicaments disponibles uniquement sur ordonnance(5).

L’Association Bon Usage du Médicament (ABUM), quant à elle, lorsqu’elle parle de mauvais usage le décrit comme correspondant à la prise d’un médicament au mauvais dosage, à une erreur de prise (au mauvais moment de la journée par exemple), au non-respect du traitement prescrit (c’est-à-dire un problème lié à l’adhérence au traitement par le patient), ou encore à un excès de médication, à des prescriptions ou des combinaisons inappropriées, etc(6).

Le mauvais usage comprend en fait toute situation inappropriée au regard des connaissances de la Science et des recommandations associées aux produits de santé et qui pourrait présenter un danger pour le patient.

1.3 Quelques exemples de situations associées au mauvais usage des médicaments

La pharmacovigilance a pour but d’assurer la sécurité des médicaments en suivant leur utilisation dans des conditions de « vie réelle ». C’est-à-dire après la mise sur le marché d’un médicament, lorsque celui-ci est utilisé à l’échelle de la population, plus large que dans les essais cliniques tant par le nombre d’individus amenés à prendre ce médicament que par leurs caractéristiques spécifiques (âge, pathologies sous-jacentes, traitements concomitants, caractéristiques intra et inter-individuelles qui peuvent avoir un impact sur l’action d’un

médicament). Ainsi, la pharmacovigilance permet de surveiller les évènements indésirables susceptibles d'être liés à un médicament.

En plus de ces évènements, certaines *situations spéciales*, décrites dans les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (BPPV) et le Code de la Santé Publique (CSP) doivent également faire l'objet d'une surveillance. Ces situations peuvent notamment s'inscrire dans le cadre du mauvais usage des médicaments, que leur survenue soit intentionnelle ou non. En effet, elles peuvent être à l'origine d'évènements indésirables – graves ou non grave – et donc impacter la sécurité des patients.

Toutes ces situations spéciales sont ciblées par les actions d'amélioration du bon usage des médicaments, et certaines (comme les erreurs médicamenteuses) font l'objet d'une attention particulière dans l'action de lutte contre le mauvais usage des médicaments.

1.3.1 L'erreur médicamenteuse

L'une des situations spéciales la plus connue et la plus répandue dans le cadre de l'utilisation inappropriée des médicaments est l'erreur médicamenteuse. Une erreur médicamenteuse est décrite dans le CSP comme étant « *une erreur non intentionnelle d'un professionnel de santé, d'un patient ou d'un tiers, selon le cas, survenue au cours du processus de soin impliquant un médicament ou un produit de santé mentionné à l'article R. 5121-150, notamment lors de la prescription, de la dispensation ou de l'administration*(7) ». Les BPPV la décrivent comme une « *omission ou réalisation non intentionnelle d'un acte au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un évènement indésirable pour le patient. L'erreur médicamenteuse peut être avérée ou potentielle (interceptée avant l'administration au patient)*(8) ». Les patients comme les professionnels peuvent être à l'origine d'une erreur médicamenteuse.

Une notion importante présente dans cette définition est le caractère non intentionnel des erreurs médicamenteuses. Ainsi, par définition, l'erreur n'étant pas intentionnelle, elle peut donc être évitée. De plus, il existe plusieurs types d'erreurs médicamenteuses. Elles sont classées en trois catégories dans les BPPV, ce qui en élargit le champ :

- les erreurs potentielles (lorsqu'il y a un risque d'erreur médicamenteuse),
- les erreurs interceptées (l'erreur a eu lieu mais a été interceptée avant administration au patient),

- les erreurs avérées (l'erreur a eu lieu et le médicament a été administré au patient, il y a donc un risque d'évènement indésirable associé).

1.3.2 Le mésusage

Le mésusage, pour sa part, est une situation spéciale qui correspond à « *une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques* »(7). Il est important de remarquer ici que la différence entre le mésusage et l'erreur médicamenteuse se trouve dans le caractère intentionnel ou non de l'acte. De plus, il ne faut pas confondre le mésusage décrit ici comme une situation spéciale, avec l'utilisation plus générique qui est faite aujourd'hui de ce terme et qui traduit le mauvais usage des médicaments dans son ensemble. Pour éviter toute confusion, c'est le terme de mauvaise usage, usage inapproprié ou irrationnel des médicaments sera utilisé dans cette thèse pour discuter du thème général de la mauvaise utilisation faite des médicaments.

En 2005, la HAS, a publié un rapport(9) dans lequel l'auteur fait référence à des « mésusages » tels que :

- *l'overuse* (« l'excès de traitement ») : lorsque le patient prend plus de médicament que nécessaire et que ses prescriptions pourraient être réévaluées et adaptées
- *le misuse* (« la prescription inappropriée ») : lorsque le patient prend un médicament qui ne correspond pas à son besoin
- et *l'underuse* (« l'insuffisance de traitement ») : lorsque le patient n'est pas traité alors qu'il pourrait bénéficier d'un traitement complémentaire.

Ce sont autant de situations qui entrent dans le cadre du mésusage et qui appuient sur l'importance de la pertinence des prescriptions en tenant compte des antécédents du patient et de sa condition au moment de la prescription d'un médicament.

1.3.3 L'utilisation non conforme

L'utilisation non conforme, ou hors-AMM, d'un médicament se doit également d'être mentionnée ici. Il s'agit d'un usage médicamenteux non conforme à l'AMM, intentionnel et initié dans un but médical. Les utilisations hors-AMM, par définition, ne correspondent pas à un mauvais usage du médicament. Cependant, elles peuvent le devenir, c'est notamment pour cette raison qu'elles sont réglementées.

Le CSP encadre la prescription non conforme avec les termes suivants : « *En l'absence d'autorisation ou de cadre de prescription compassionnelle mentionnés à l'article L. 5121-12-1 dans l'indication considérée, un médicament ne peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son autorisation de mise sur le marché qu'en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation d'accès précoce et sous réserve que le prescripteur juge indispensable, au regard des connaissances médicales avérées, le recours à ce médicament pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient(10)* ».

Les BPPV quant à elles, définissent l'*usage hors-AMM*. Ce terme fait référence à un ensemble d'utilisations hors-AMM plus large que la prescription hors-AMM. Les BPPV décrivent l'usage hors-AMM comme un usage non conforme à une autorisation telles que l'AMM, une autorisation d'importation parallèle, un accès dérogatoire (accès précoce ou compassionnel) ou un usage non conforme à un enregistrement. Cette utilisation est intentionnelle et doit être jugée appropriée au regard des données acquises de la Science(8).

1.3.4 Le surdosage

Le surdosage, pour sa part, est décrit comme étant « *l'administration d'une quantité de médicament ou de produit, quantité par prise ou cumulée, supérieure à la dose maximale recommandée par le Résumé Caractéristique du Produit (RCP). En pratique, il s'agit d'une exposition aboutissant à des concentrations plasmatiques élevées. Il peut s'agir d'une prise excessive (intentionnelle ou accidentelle) d'un médicament* »(8).

Il peut être la conséquence de différentes situations spéciales. C'est le cas, par exemple, des erreurs d'administration à la suite de l'administration, par erreur, d'une dose de médicament supérieure à la dose recommandée ou supérieure à une dose acceptable pour le patient. Il peut également résulter d'un mésusage, avec l'administration intentionnelle d'une dose supérieure à la dose recommandée ou encore d'une interaction médicamenteuse.

1.3.5 Les interactions médicamenteuses

Plusieurs médicaments associés sont susceptibles d'interagir entre eux et l'effet qui en résulte est parfois nocif pour le patient : c'est le résultat des interactions médicamenteuses.

Les essais cliniques ne permettent pas de détecter les associations de médicaments déconseillées ou contre-indiquées de façon exhaustive. C'est pour cette raison que chaque prescription (initiale ou de renouvellement) doit faire l'objet d'une analyse pour adapter les traitements des patients lorsque c'est nécessaire.

Le risque d'interaction médicamenteuse s'observe par exemple avec les médicaments inhibiteurs ou inducteurs des cytochromes. Les cytochromes sont des enzymes qui interviennent souvent dans le métabolisme des médicaments pour les transformer en métabolites actifs ou inactifs. Un autre médicament qui induit ou inhibe ces cytochromes pourrait être à l'origine d'une augmentation (inhibiteurs des cytochromes) ou d'une diminution (inducteurs des cytochromes) de la concentration du premier médicament. Dans un sens comme dans l'autre, ces interactions peuvent entraîner des effets indésirables graves chez les patients.

Les utilisations inappropriées des médicaments ne sont donc pas sans conséquences pour les patients. Elles ont un impact direct sur la santé et la sécurité des patients.

2 Les conséquences du mauvais usage des médicaments

Comme indiqué précédemment, l'utilisation inappropriée des médicaments constitue un problème majeur de Santé Publique dans le monde. C'est parce qu'elle est responsable d'évènements indésirables parfois graves pouvant entraîner jusqu'au décès des patients. Face à l'enjeu du risque associé à ces évènements, nombreux sont ceux qui ont cherché à rendre compte et alerter sur les conséquences néfastes que pouvait avoir l'utilisation inappropriée des médicaments.

2.1 Iatrogénie médicamenteuse

2.1.1 Définition

Pour mieux comprendre la signification de ce terme, on peut observer la construction du mot « iatrogénie » plus en détails. Ce mot se compose de 2 termes grecs : « iatros » qui signifie *médecin* et « génie » qui signifie *origine*(11). On comprend donc que la iatrogénie est liée à l'intervention des professionnels de santé, ou des médicaments, des hôpitaux, des diagnostics ou institutions de santé. Le ministère des Solidarités et de la Santé propose une définition de la iatrogénie qui va dans ce sens : « *ensemble des conséquences néfastes pour la santé, potentielles ou avérées, résultant de l'intervention médicale (erreurs de diagnostic, prévention ou*

prescription inadaptée, complications d'un acte thérapeutique) ou de recours aux soins ou de l'utilisation d'un produit de santé »(12).

Lorsque la iatrogénie résulte de la prise d'un médicament, il s'agira de iatrogénie médicamenteuse qui correspond quant à elle à « *l'ensemble des effets indésirables provoqués par la prise d'un ou plusieurs médicaments* »(13).

Tout individu traité par un ou plusieurs médicaments peut être sujet à la iatrogénie médicamenteuse et présenter des effets indésirables lors de la prise de son traitement quel que soit son âge, que le médicament ait été prescrit par un professionnel de santé ou qu'il s'agisse d'automédication.

2.1.2 Evènements et effets indésirables

Il existe une différence entre la définition des évènements indésirables et des effets indésirables.

Les BPPV définissent un évènement indésirable comme étant « *toute manifestation nocive et non recherchée survenant chez une personne traitée par un/des médicament(s), sans préjuger d'un lien avec le(s) médicament(s)*(8) ».

L'effet indésirable quant à lui correspond à une « *réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un médicament survenant dans les conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du médicament y compris en cas d'usage hors-AMM, de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'interaction, lors d'une prise pendant la grossesse, l'allaitement et lors d'une exposition professionnelle*(8) ».

Un effet indésirable se différencie donc de l'évènement indésirable par le lien de causalité qui est susceptible d'exister entre le médicament et l'évènement indésirable. La notion de causalité n'est pas incluse dans la définition des évènements indésirables. Cependant, un effet indésirable est un évènement indésirable ; les effets indésirables constituent un sous-ensemble des évènements indésirables.

Les effets indésirables graves (EIG), pour leur part, sont définis de la façon suivante : « *effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation,*

ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. Peut également être considéré comme grave tout effet indésirable jugé comme tel par un professionnel de santé(8) ». Un effet indésirable non grave est donc un effet indésirable qui ne répond à aucun des critères de gravité listés dans cette définition.

Par ailleurs, le BPPV définissent également les événements indésirables graves associés aux soins (EIGS). Un « *événement indésirable grave associé à des soins réalisés lors d'investigations, de traitements, d'actes médicaux à visée esthétique ou d'actions de prévention est un événement inattendu au regard de l'état de santé et de la pathologie de la personne et dont les conséquences sont le décès, la mise en jeu du pronostic vital, la survenue probable d'un déficit fonctionnel permanent y compris une anomalie ou une malformation congénitale(8) ». Les EIGS incluent les événements indésirables graves associés à des produits de santé et notamment à des médicaments.*

Enfin, il est important de parler ici de la notion d'évènement indésirable évitable. Un certain nombre d'effets indésirables ne peuvent être évités car ils dépendent du médicament de façon intrinsèque. En revanche, d'autres effets indésirables peuvent l'être car ils résultent d'un acte du parcours de soins qui aurait pu être anticipé ou évité par le biais de moyens de prévention et de connaissances adaptées(14). L'arrêté du 6 avril 2011 donne la définition suivante d'un événement indésirable jugé évitable : « *événement indésirable qui ne serait pas survenu si les soins avaient été conformes à la prise en charge considérée comme satisfaisante au moment de sa survenue. L'appréciation du caractère évitable est fondée sur un questionnaire préalable : rapport bénéfice/ risque des soins associés à l'évènement, degré de déviation des soins par rapport à la pratique attendue définie dans la stratégie de soins individuelle, dans les protocoles de soins et recommandations existants dans l'unité, prise en charge identique par la plupart des médecins ou professionnels dans un contexte identique(15) ».*

L'élément-clé des actions ayant pour but d'améliorer le bon usage des médicaments et de lutter contre la iatrogénie médicamenteuse se trouve dans le caractère évitable des événements indésirables associés au mauvais usage des médicaments. En effet, le caractère évitable d'un événement nous permet d'envisager la résolution des causes de ces événements.

2.1.3 Facteurs de risque associés à la iatrogénie médicamenteuse

La notion de iatrogénie médicamenteuse est d'autant plus complexe qu'elle ne dépend pas uniquement du médicament administré au patient. Il existe plusieurs facteurs de risque pouvant favoriser l'apparition de la iatrogénie médicamenteuse.

Le facteur de risque principal est celui lié à l'âge du patient. Les propriétés physiologiques et métaboliques de l'organisme changent avec l'âge et la réponse à un médicament ou sa métabolisation par l'organisme peuvent alors être impactés.

En effet, les changements de l'organisme liés à l'âge peuvent avoir un effet sur la pharmacocinétique des médicaments(16). Il peut y avoir, par exemple, une modification de la fonction rénale qui nécessite que la posologie des médicaments à élimination rénale soit adaptée puisque l'élimination de ce type de médicaments sera modifiée (en générale ralentie, avec accumulation de molécules actives ou toxiques dans l'organisme).

De plus, certains patients sont dénutris et peuvent présenter une hypoprotidémie et/ou une hémococoncentration avec un risque de surdosage pour les médicaments dits « fortement liés aux protéines plasmatiques ».

Une autre caractéristique associée à l'âge est la perte ostéo-musculaire et l'augmentation des tissus adipeux chez les personnes âgées. Cela entraîne une modification de la distribution des masses graisseuses et masses maigres et le volume de distribution des médicaments s'en trouve modifié. Les médicaments lipophiles risquent alors d'être stockés à ce niveau avant d'être libérés par la suite.

Enfin, et la liste n'est pas exhaustive, la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique est parfois modifiée avec l'âge et certains patients peuvent devenir plus sensibles à des médicaments qui agissent au niveau du système nerveux central.

Le vieillissement de l'organisme a également un impact sur la pharmacodynamie des médicaments(16). Par exemple, le vieillissement du cœur entraîne une diminution de la quantité de cellules nodales. Cela peut le rendre plus sensible à certains médicaments avec risque de troubles cardiaques, blocs conductifs. La diminution de la densité osseuse chez les personnes âgées rendant les os plus fragiles nécessite, quant à elle, de surveiller de plus près les risque

d'hypotension orthostatique. En effet, les personnes sujettes à ce problème sont plus à risque de chuter et de se fracturer des os.

Un autre facteur de risque identifié – et caractéristique des patients âgés – est celui de la polymédication(9). En 2005, le professeur Sylvie Legrain propose la définition suivante pour une personne âgée : la catégorie des « *sujets âgés comprend toutes les personnes ayant plus de 75 ans, ou ayant plus de 65 ans et souffrant de polypathologies* ». Du fait de leur polypathologie, les patients âgés sont polymédiqués. On comprend donc en quoi cette population est particulièrement à risque de iatrogénie médicamenteuse. Bien qu'il n'existe pas de définition universelle de la polymédication, l'OMS la décrit comme étant l'administration simultanée de plusieurs médicaments. Elle est, par ailleurs, souvent définie comme étant l'utilisation systématique de cinq médicaments ou plus. Cette notion inclut les médicaments sur ordonnance, les médicaments en vente libre et les médicaments de médecine traditionnelle et complémentaire(17).

Un rapport de l'Institut de recherche et documentation en économie de la santé (Irdes) indique qu'en 2013, les personnes de 75 ans et plus se sont vu rembourser en moyenne 9 molécules différentes par trimestre. Parmi ces patients, environ 87% avaient obtenu le remboursement de 5 molécules différentes ou plus, et environ 40%, de 10 molécules(18). De ce fait, ces personnes présentent également un risque plus élevé d'interactions médicamenteuses.

Si le vieillissement a un effet direct sur l'organisme avec la modification de sa physiologie et de son métabolisme, il a aussi un effet qui peut se répercuter sur l'administration des médicaments. Une personne âgée peut voir ses capacités physiques diminuer, rencontrer des difficultés de communication, des troubles de la déglutition, ou encore des pathologies qui entraînent des pertes de mémoire, des troubles de la compréhension. Ce sont autant de risques qui sont à prendre en compte également et qui sont source de mauvais usage des médicaments pouvant entraîner des effets indésirables. Il y a de plus un facteur de risque social et environnemental à considérer. Les patients isolés, dépendants ou les changements des modes de vie, par exemple, sont à risque dans le contexte du mauvais usage des médicaments(16).

Enfin, il existe un facteur de risque associé à l'utilisation-même des médicaments par les patients et les professionnels de santé. En effet, certains traitements peuvent avoir des conditions d'administration complexes, d'autres traitements nécessitent une surveillance ou une

bonne connaissance des risques associés afin de pouvoir les gérer au mieux. C'est le cas des médicaments ayant une demi-vie longue ou un intervalle thérapeutique étroit(19).

De plus, le comportement du patient constitue, lui aussi, un facteur de risque. Chaque patient est susceptible d'accéder à l'automédication et doit adhérer à ses traitements (respecter les recommandations d'utilisation), ce qui est d'autant plus difficile que la durée des traitements et le nombre de médicaments sont élevés.

Par ailleurs, la prise en charge du patient par le prescripteur devient également un facteur de risque. En effet, le prescripteur doit veiller à adapter les posologies des traitements en fonction de l'âge du patient et de ses traitements concomitants. Il doit notamment hiérarchiser les pathologies à traiter et réévaluer les traitements du patient régulièrement. Le prescripteur se doit également de prendre en compte la qualité de vie du patient dans sa prise en charge(16).

Les personnes âgées ne sont pas les seules à être exposées à un usage inapproprié des médicaments. Tout individu de la population est susceptible de rencontrer ce type de situation, et notamment les populations fragiles comme les femmes enceintes, les nourrissons, les enfants. Cependant, les personnes âgées sont particulièrement susceptibles de présenter des effets indésirables et notamment des effets indésirables évitables, au vu des facteurs de risque qu'ils présentent. Les causes de mauvais usage des médicaments sont multiples, la plupart du temps non-intentionnelles et les facteurs de risques auxquels est exposée la population âgée expliquent pourquoi celle-ci constitue la cible principale des actions d'amélioration du bon usage des médicaments.

2.2 La iatrogénie médicamenteuse : un problème de Santé Publique majeur

En 2005, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) publie un guide sur le bon usage des médicaments dans lequel il est indiqué que les effets indésirables liés aux médicaments sont deux fois plus nombreux chez les personnes de 65 ans et plus. Parmi ces effets indésirables médicamenteux, 10 à 20% entraînent une hospitalisation : ce sont donc, par définition, des effets indésirables graves. De plus, les études analysant les événements de iatrogénie médicamenteuse tendent à montrer que 30 à 60% de ces effets indésirables pouvaient être évités(16). Cependant, le guide précise que ces chiffres sont probablement inférieurs à la réalité du fait d'une habitude de notification encore trop peu présente à cette période et de la sous-identifications d'un certain nombre d'effets indésirables.

Plus tard, en 2010, l'OMS publie un rapport sur la sécurité des patients. Ce rapport indique qu'au sein des pays de l'Union Européenne, les erreurs médicales et les événements indésirables liés aux soins seraient la cause de 8 à 12% des hospitalisations(20).

La iatrogénie médicamenteuse est en effet à l'origine d'un nombre important de consultations médicales et d'hospitalisations en France. Une analyse publiée en 2016 le confirme concluant que les médicaments seraient responsables de 20 à 25% des visites aux urgences et interviendraient dans 40% des admissions à l'hôpital(21).

Par ailleurs, l'OMS souligne que la mise en place de stratégies de réduction des événements indésirables dans l'Union Européenne permettrait de prévenir 750 000 erreurs médicamenteuses entraînant des événements indésirables, ce qui permettrait de réduire de plus de 3,2 millions de jours d'hospitalisation, d'environ 260 000 incidents causant une invalidité permanente et de 95 000 décès par an(20).

Ainsi, il apparaît que la iatrogénie médicamenteuse constitue un réel problème de Santé Publique dans le monde entier avec un nombre important d'événements évitables.

2.2.1 Les événements indésirables « évitables » associés aux soins

En France, en 2004, la Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques (DREES) a pris l'initiative de mettre en place une Enquête Nationale sur les Événements Indésirables liés aux Soins (ENEIS) avec l'objectif d'évaluer l'importance des événements indésirables graves dans les établissements de santé. La première version de 2004 s'inscrit dans le contexte de la nouvelle loi de Santé Publique du 9 août 2004. En 2009, la réalisation d'une seconde enquête, utilisant la même méthodologie, a permis de mettre à jour les données obtenues précédemment(22).

L'étude réalisée en 2009 a permis d'obtenir des données supplémentaires pour déterminer la fréquence de événements indésirables graves liés aux soins. De plus, la réalisation des enquêtes ENEIS était en lien avec les trois objectifs de la loi de Santé Publique du 09 août 2004 suivants :

- Réduire de 10 à 7 % la proportion de séjours hospitaliers au cours desquels survient un événement iatrogène et ce, d'ici 2008.

- Réduire de 130 000 à 90 000, d'ici 2008 également, la fréquence des évènements iatrogènes d'origine médicamenteuse et ceux entraînant une hospitalisation
- Réduire d'un tiers la fréquence des évènements iatrogènes évitables, à l'hôpital et en ambulatoire(22).

L'enquête de 2009 portait sur 8269 séjours à l'hôpital sur le territoire national français. Il en est ressorti que 6,2 évènements indésirables graves associés aux soins pour 1000 hospitalisations étaient survenus au cours d'une hospitalisation. Cela a permis d'estimer un nombre d'évènements indésirables graves qui surviendrait pendant un séjour hospitalier chaque année en France allant de 275 000 à 395 000. Parmi ces évènements, près de la moitié serait évitable : soit entre 95 000 et 180 000 évènements indésirables graves évitables survenant au cours d'un séjour hospitalier(22).

L'enquête conclue également que 4,5% des séjours hospitaliers en service de médecine ou de chirurgie étaient causés par un évènement indésirable grave, soit un nombre d'hospitalisation compris entre 330 000 et 490 000. Parmi ces hospitalisations, 160 000 à 290 000 seraient dus à des évènements indésirables graves évitables.

Il faut noter également que la plupart des évènements indésirables graves rapportés durant cette enquête ont été observés chez des patients dont l'âge était supérieur d'environ 8 ans à la moyenne d'âge de l'échantillon (60,2 ans)(22).

Un autre élément qui ressort de cette enquête est le suivant : au total, les évènements indésirables graves évitables ont été la cause de 2,6% des séjours hospitaliers de l'échantillon. Et parmi ces évènements indésirables graves ayant entraîné l'hospitalisation des patients, plus de 40% étaient dus à un médicament(23).

Depuis mars 2017, les professionnels de santé ont l'obligation de déclarer les évènements indésirables graves associés aux soins dont ils ont connaissance auprès de l'Agence Régionale de Santé (ARS) à laquelle ils sont rattachés. Les déclarations recueillies entre mars et décembre 2017 ont permis à la HAS de faire une première évaluation en 2018 des EIGS. Ce rapport analyse 288 déclarations reçues sur la période concernée. Parmi ces 288 déclarations, il est précisé que 28 font état d'erreurs médicamenteuses. La HAS rapporte également que parmi les évènements indésirables graves analysés, dans plus d'un cas sur deux, les professionnels de santé estimaient que l'évènement était évitable.

L'obligation de déclaration des événements indésirables graves auprès des ARS et leur évaluation étant encore récentes, l'étude réalisée en 2018 ne permet pas encore d'obtenir des résultats généralisables. Elle a cependant permis d'orienter la réflexion vers certains axes, par exemple, améliorer l'information des patients et de leur entourage(24). Un autre facteur limitant a été mis en avant dans cette analyse : les événements indésirables graves associés aux soins déclarés auprès des ARS sont principalement des événements qui entraînent des décès, la mise en jeu du pronostic vital ou qui entraînent un déficit fonctionnel prolongé ou permanent pour les patients. Il y a donc encore peu de recul sur les événements indésirables liés aux soins non graves et non graves évitables qui pourtant existent, mais ne sont pas systématiquement déclarés auprès des Autorités de Santé, voire ne le sont pas du tout.

2.2.2 Les causes des effets indésirables « évitables »

Les causes des effets indésirables médicamenteux sont multiples. La iatrogénie médicamenteuse a fait l'objet de nombreuses études ayant cherché à établir ces causes afin de limiter l'impact de la iatrogénie sur la Santé Publique. De plus, pour prévenir la iatrogénie, les efforts se concentrent sur les effets indésirables « évitables », qui sont ceux sur lesquels il est possible d'agir. Cela explique que les erreurs médicamenteuses, qui, par définition sont évitables, soient très souvent citées dans les travaux sur la iatrogénie évitable. C'est d'autant plus vrai que les types d'erreurs médicamenteuses possibles sont nombreux et qu'une erreur médicamenteuse peut survenir à tout moment dans le parcours de soins.

C'est notamment ce que rapporte l'OMS en 2010, statuant que les erreurs médicamenteuses sont une cause courante d'événements indésirables évitables liés aux soins : 30,3 à 47% des événements indésirables liés aux médicaments seraient évitables, sachant que les événements indésirables les plus graves sont causés par des erreurs médicamenteuses(20).

Selon l'OMS, la plus grande partie des erreurs médicamenteuses résulterait de failles dans l'organisation des systèmes de soin et dans la coordination des soins avec parfois un nombre important de professionnels de santé qui interviennent dans la prise en charge d'un patient. Mais ce n'est pas la seule cause identifiée de ces erreurs. Il y a aussi la fatigue des professionnels de santé, l'engorgement des services dans les structures hospitalières et de santé, le manque de personnel ou parfois même une insuffisance dans la formation du professionnel de santé avec certaines lacunes dans leurs connaissances(25).

Un article publié en 2016 a tenté de dresser une liste, non-exhaustive cependant, des causes de la iatrogénie. En conclusion, ce sont trois causes principales qui ressortent de cette analyse :

- les erreurs liées aux soins, incluant les erreurs médicamenteuses
- l'absence de communication auprès des patients sur le risque de iatrogénie médicamenteuse au cours d'un traitement. Une autre étude concluait par ailleurs que 90% des patients voulaient avoir des informations complémentaires sur les effets indésirables des médicaments qu'ils prenaient.
- la sur-médication face à certaines affections sachant qu'une guérison spontanée peut être possible(11).

La HAS, pour sa part, a identifié plusieurs causes également. Il y a la diversité des maladies existantes, leur degré d'urgence et leur gravité associé à la disponibilité ou non des médicaments, l'intervention de multiples acteurs de santé dans le parcours de soin du patient, l'accessibilité et la mise à disposition des informations pertinentes, et enfin, l'interruption des professionnels de santé dans la réalisation de leurs tâches quotidiennes (interruption de tâche)(26).

La iatrogénie médicamenteuse évitable a donc de nombreuses causes dont un certain nombre de situations spéciales décrites en pharmacovigilance parmi lesquelles les erreurs médicamenteuses sont très fréquentes. Enfin, il faut noter que la iatrogénie médicamenteuse « évitable » est rarement de cause unique ; elle est souvent multifactorielle.

2.3 Consommation médicamenteuse et conséquences économiques du mauvais usage des médicaments

2.3.1 Consommation médicamenteuse dans la population française

En 2005, la HAS publie un rapport(9) qui fournit des données de consommation médicamenteuse chez les personnes âgées. Ce rapport montre qu'en 2000, la consommation de médicaments chez les personnes âgées vivant à domicile en France augmente avec l'âge avec une moyenne de 3,6 médicaments par patient de plus de 65 ans ; 67% des personnes appartenant à cette tranche d'âge ont acquis au moins un produit pharmaceutique en un mois avec une dépense moyenne de 850 euros sur l'année 2000. Il semblerait, par ailleurs, que la consommation des médicaments varie selon le sexe (les femmes consommeraient plus de

médicaments que les hommes), l'état de santé (les polyopathologies entraînent une polymédication) et la situation socio-économique des personnes (la situation socio-économique peut influencer l'achat ou la prise d'un médicament).

En 2010, plus de 80% des personnes âgées de 65 ans et plus déclaraient avoir consommé des médicaments prescrits au cours des dernière 24 heures contre 12,6% pour les personnes de moins de 16 ans, 26,7% pour les personnes de 16 à 39 ans et 48,9% pour les personnes âgées de 40 à 64 ans. En revanche, il faut noter que la consommation de médicaments non prescrits dans les dernières 24 heures reste assez stable quel que soit l'âge (environ 6% pour les personnes de moins de 65 ans) et décroît à partir de 65 ans (avec 2,3% de personnes de 65 ans et plus qui déclarent avoir consommé des médicaments non prescrits au cours des dernières 24 heures)(18).

L'augmentation du nombre de médicaments chez les personnes âgées peut s'expliquer par le fait que la proportion de patients souffrant de polyopathologies augmente avec l'âge. En ce qui concerne la diminution du recours à l'automédication chez cette population, si aucune explication n'est donnée dans le rapport, une hypothèse serait que l'existence d'une polymédication chez ces patients les inciterait à consulter leur médecin (généraliste ou spécialiste) avant de prendre un traitement complémentaire, afin d'éviter les risques d'une mauvaise association entre les traitements ou d'un traitement inadapté.

En mars 2020, une étude publiée par Les Entreprises du Médicaments (LEEM) indique que 52% des Français (tous âges confondus) prennent au moins un médicament par semaine et que 82% d'entre eux ont plus de 70 ans. Par ailleurs, parmi les 44% de Français qui prennent des médicaments tous les jours (avec ou sans ordonnance), 76% ont plus de 70 ans et 67% souffrent d'une affection longue durée(27).

Ces chiffres de consommation montrent bien que les populations âgées sont particulièrement à risque de iatrogénie médicamenteuse. Cela permet de comprendre pourquoi les efforts de sécurisation du soin des patients se concentrent notamment sur la prise en charge médicamenteuse des sujets âgés. D'autant plus qu'en 2018, les personnes âgées de 65 ans et plus constituaient 19,6% de la population française d'où l'impact important qu'à le mauvais usage des médicaments dans cette population sur la Santé Publique(28).

2.3.2 Un coût associé au mauvais usage des médicaments et à la iatrogénie médicamenteuse

En 2017, l’OMS estimait que le coût mondial des erreurs médicamenteuses s’élevait à 42 milliards de dollars américains, soit environ 1% de l’ensemble des dépenses mondiales de santé. A titre d’exemple, aux Etats-Unis, les erreurs médicamenteuses sont responsables d’au moins 1 décès par jour et peuvent entraîner des dommages chez 1,3 millions de patients chaque année(25). Selon l’OMS, les problèmes d’accès aux médicaments et leur utilisation à des posologies inadaptées ont des conséquences graves en termes de morbi-mortalité mais pas seulement. L’usage inapproprié et excessif des médicaments entraine également des frais supplémentaires pour les patients(1).

D’après le rapport de la HAS sur la consommation médicamenteuse chez les sujets âgés, la iatrogénie médicamenteuse serait responsable de plus de 10% des hospitalisations dans cette population, cette fréquence allant jusqu’à 20% chez les patients de plus de 80 ans(9).

Une étude réalisée entre juin 2014 et janvier 2016 analysait la iatrogénie médicamenteuse responsable d’hospitalisation dans un service de réanimation. 10% des patients admis en réanimation sur cette période l’ont été pour cause de iatrogénie médicamenteuse. Cela équivalait à 154 patients inclus dans l’étude, sachant qu’un tiers des patients était déjà hospitalisé (dans un autre service) avant d’entrer en réanimation. Cette étude montrait que l’évènement à l’origine de l’admission en réanimation était évitable dans 55% des cas. D’autre part, le coût moyen de la iatrogénie médicamenteuse ayant entraîné l’hospitalisation du patient en réanimation a été évalués à 12 315€ considérant que la durée de séjour en réanimation était de quatre jours suivis de neuf jours dans un autre service(29).

Une méta-analyse sur les erreurs médicamenteuses donne également une estimation du coût de la dépense causée par les erreurs médicamenteuses. En 2002, l’estimation du coût hospitalier des effets indésirables liés aux médicaments dans les services d’accueil et d’urgence pour l’ensemble des établissements publics français s’élevait à 636 millions d’euros. Ce chiffre correspondait à 1,8% du budget de l’hospitalisation publique en France en 2002(30).

A la suite de ces analyses, et même avant, les conséquences liées au mauvais usage des médicaments sont entrées au cœur des préoccupations et l’amélioration et la promotion du bon usage des médicaments sont donc devenues essentielles. Les actions qui en résultent s’inscrivent notamment dans l’une des principales missions de la HAS(26) : l’amélioration de la qualité et de la sécurité des soins.

3 Lutter contre la iatrogénie médicamenteuse évitable

3.1 Prise de conscience : les scandales sanitaires liés aux médicaments

Les scandales sanitaires liés aux médicaments sont toujours une catastrophe pour la Santé Publique. Ils sont source de graves dommages pour la santé des patients ; effets indésirables pouvant aller jusqu'au décès du patient, malformations dues à une exposition au cours de la grossesse, incapacité invalidante ou prolongée. Ils ont aussi un impact sur l'opinion public. Les scandales sanitaires ont causé une perte de confiance des patients dans les médicaments. Cependant, lorsque de tels évènements ont lieu, des mesures correctives sont prises pour éviter qu'ils ne surviennent à nouveau. Les scandales sanitaires ont donc un impact très fort car ils permettent d'améliorer un système de santé et de surveillance des médicaments qui évolue sans cesse.

Certains scandales sanitaires liés aux médicaments ont laissé leur trace au fil des années et ont marqué les esprits. Ils ont aussi permis de façonner et de perfectionner le système de surveillance des médicaments qui assure aujourd'hui leur sécurité d'utilisation.

3.1.1 Thalidomide et ses conséquences(31), (32), (33), (34)

La thalidomide est une molécule découverte en 1953 par un laboratoire allemand et commercialisée en 1956 en Allemagne. Au début de sa commercialisation, la thalidomide avait comme indication le traitement de l'épilepsie. Puis, en 1957, le produit est commercialisé, sous le nom de marque CONTERGAN[®], comme hypnotique.

Par la suite, près de 46 pays commercialisèrent la thalidomide dans cette même indication, dont de nombreux pays européens (comme le Royaume-Unis), l'Australie ou encore le Canada. En 1958, le laboratoire allemand à l'origine de la commercialisation de la thalidomide fait passer le message, auprès des professionnels de santé, que cette molécule peut être prescrite aux femmes enceintes souffrant de nausées et vomissements liées à la grossesse, sans risque d'effet indésirable. C'est ainsi que les médecins ont commencé à prescrire la thalidomide à de nombreuses femmes enceintes.

Dans les années 1960, un médecin allemand alerte sur le fait que ce médicament est responsable de neuropathies périphériques, dont certaines sont irréversibles, chez les personnes traitées par la thalidomide. A la suite de cette communication, il est décidé en Allemagne que

le médicament ne serait délivré que sur présentation d'une ordonnance, ce qui n'était pas le cas initialement. Cependant, dans les autres pays commercialisant le produit, le message affirmant que le médicament n'entraîne pas ou peu d'effets indésirables continue d'être diffusé.

En 1961, deux médecins mettent en évidence un lien entre la prise de thalidomide au cours de la grossesse et l'augmentation, sur un intervalle de temps court, du nombre de naissances d'enfants ayant le même type de malformation : la phocomélie. Il s'agit d'une anomalie entraînant l'arrêt du développement d'un ou de plusieurs membres au cours de la grossesse. Les enfants naissent donc avec un ou plusieurs membres atrophiés. Au cours de l'année 1961 et de celles qui vont suivre, plus de 10 000 enfants vont naître avec cette malformation.

En réponse à ces alertes, le laboratoire ayant commercialisé la thalidomide en Allemagne décide en novembre 1961, de retirer ce produit du marché. Les autres pays commercialisant ce médicament prennent la même décision, peu de temps après.

En France, la thalidomide avait obtenu son AMM très peu de temps avant la découverte de ces effets indésirables et de son retrait du marché en Allemagne. Le médicament a donc été immédiatement retiré du marché, avant de pouvoir entraîner les dommages qu'ont connus l'Allemagne, le Royaume-Unis et les autres pays dans lesquels ce produit était disponible. De même, aux Etats-Unis, l'obtention de l'AMM avait été décalée parce des données complémentaires sur le profil de sécurité du médicament avaient été demandées au moment de son enregistrement auprès de l'autorité compétente. Le produit n'a donc jamais été commercialisé dans ce pays.

Pour autant, cette crise a eu un impact au niveau mondial en entraînant la création ou le renforcement des systèmes de surveillance des médicaments dans plusieurs pays. Face à l'absence de centralisation des effets indésirables des médicaments au niveau mondial, l'OMS va proposer, en 1963, la création des premiers centres nationaux de pharmacovigilance pour en faire le suivi. Ce sera notamment au Royaume-Unis que l'un des premiers systèmes de pharmacovigilance sera mis en place, en conséquence de cette crise. De plus, il y a eu un renforcement des mesures d'enregistrement des médicaments dans certains pays. C'est le cas des Etats-Unis avec l'apparition d'une obligation, pour les fabricants de médicaments, de démontrer la sécurité et l'efficacité de leurs médicaments avant de pouvoir les commercialiser.

Enfin, les exigences des essais pré-cliniques de tératogénèse effectués sur les médicaments au cours de leur développement ont été renforcées à la suite de ce scandale.

3.1.2 MEDIATOR[®] et ses conséquences(35), (36), (33)

Le MEDIATOR[®] est un médicament commercialisé en France entre 1976 et 2009 sous la dénomination commune internationale (DCI) de benfluorex. Le benfluorex est une molécule découverte en 1968 par un laboratoire français, à la suite de la découverte de deux autres molécules appelées la fenfluramine et la dexfenfluramine. Ces trois molécules sont des dérivés fenfluraminiques et dérivent initialement de l'amphétamine, molécule connue pour ses effets anorexigènes et stimulants (perte de sommeil, accélération du rythme cardiaque, mydriase) et pour la dépendance qu'elle entraîne. C'est l'OMS qui attribuera sa DCI au benfluorex, le classant d'emblée dans la catégorie des molécules ayant des propriétés anorexigènes, grâce à son suffixe -orex. De plus, le métabolisme des trois dérivés fenfluraminiques dans le corps humain montre qu'ils se transforment en plusieurs métabolites dont la norfenfluramine, un métabolite actif. La norfenfluramine possède l'action pharmacologique anorexigène de l'amphétamine sans ses effets centraux.

Cependant, si la fenfluramine et la dexfenfluramine étaient commercialisées pour traiter l'obésité grâce à leur propriété anorexigène, le benfluorex a été mis sur le marché pour des indications d'adjuvant au traitement des hypertriglycéridémies et du diabète de type 2 associé à une surcharge pondérale. Selon le laboratoire titulaire du médicament, malgré la similitude de structure du benfluorex avec les autres dérivés fenfluraminiques, ses propriétés pharmacologiques étaient différentes et l'activité anorexigène était très limitée.

En 1974, le benfluorex reçoit donc son AMM en France et est commercialisé en 1976, sous le nom de marque de MEDIATOR[®].

Plus tard, dans les années 1980 et 1990, des déclarations auprès de la pharmacovigilance vont rapporter des cas d'Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP) et de valvulopathies cardiaques pour les trois dérivés fenfluraminiques.

Le benfluorex, en plus d'être concerné par ces notifications, fait l'objet de déclarations de pharmacovigilance de mésusage. En effet, certains professionnels de santé déclarent aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) avoir remarqué des prescriptions de MEDIATOR[®] pour son action anorexigène et non pour les indications de son AMM.

En 1997, la fenfluramine et dexfenfluramine sont toutes les deux retirées du marché devant le lien établi entre ces deux molécules (et d'autres anorexigènes) et le développement d'HTAP et de valvulopathies cardiaques. Le benfluorex, pour sa part, n'est pas retiré du marché car les indications de son AMM ne le placent pas dans la catégorie des molécules anorexigènes, bien que son mécanisme d'action et son métabolisme indiquent le contraire.

En 2007, après plusieurs discussions et évaluations du produit en raison de ses effets indésirables et du mésusage connu du médicament, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) décide de supprimer l'indication dans le traitement des triglycémies mais de conserver celle associée au diabète. Par ce biais, son objectif est de réduire le nombre de prescriptions non conformes à l'AMM. Cependant, cela n'a pas d'effet sur les prescriptions qui, à ce moment, constituent environ 70% des prescriptions du MEDIATOR®.

Enfin, c'est en 2009 que les signaux de pharmacovigilance vont être pris en compte entraînant la remise en cause du rapport bénéfice-risque du médicament. La même année, le médicament sera retiré du marché en raison de ses effets indésirables graves.

Les conclusions tirées de cette catastrophe sanitaire sont nombreuses et touchent la pharmacovigilance à plusieurs niveaux. Il y a tout d'abord la responsabilité de l'Afssaps, pour la lenteur dans sa prise de décision causée par la multiplicité de ses instances sanitaires, le cloisonnement de chaque instance et la complexité des fonctionnements internes. La mission de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) conclue également sur un échec collectif à identifier et informer les preneurs de décision, dans un délai raisonnable, sur les effets indésirables et le mésusage liés au benfluorex. Est aussi mise en cause la charge de travail et l'insuffisance de personnel dans le domaine de la sécurité sanitaire alors que ce domaine implique d'être réactif et suffisamment disponible pour écouter les opinions minoritaires. Enfin, un dernier élément particulièrement important a également fait surface, celui des liens d'intérêt des experts travaillant à la fois pour les Autorités de Santé et pour les laboratoires pharmaceutiques. Ce phénomène a joué un rôle important dans la prise de décision tardive des Autorités de Santé pour le retrait du marché du MEDIATOR®.

L'IGAS conclut donc sur l'importance du principe de précaution (« d'abord, ne pas nuire ») qui devrait primer dans le domaine de la surveillance des médicaments et sur la nécessité de créer un système de santé centré sur le patient et la Santé Publique avant tout.

A la suite de cet évènement, la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé a été publiée au Journal Officiel en France. Cette loi encadre notamment la collaboration entre les professionnels de santé, les laboratoires pharmaceutiques et les Autorités de Santé et a permis d'actualiser le dispositif de pharmacovigilance français avec l'obligation de mettre en place une surveillance renforcée des prescriptions non conformes à leur AMM.

3.1.3 Valproate de sodium et ses conséquences(37), (38)

Quelques années plus tard, en France, ce sont les spécialités à base d'acide valproïque et de valproate de sodium qui sont remises en cause. L'acide valproïque est une molécule commercialisée en France depuis 1967 pour le traitement de l'épilepsie. Plus tard, cette molécule a également été utilisée dans le traitement des troubles bipolaires, en deuxième intention après le lithium notamment lorsque celui-ci est contre-indiqué chez le patient. Le valproate de sodium a d'abord été prescrit en hors-AMM dans cette deuxième indication, le produit n'ayant obtenu son AMM dans cette indication que 10 ans après, en 1977. De plus, aujourd'hui, le produit continu d'être prescrit pour des indications hors-AMM, par exemple dans la prévention des crises de migraines, le traitement des névralgies ou des douleurs cancéreuses.

Depuis le début des années 1980, les effets tératogènes de la molécule sont connus. Il s'agit notamment de malformations entraînant des anomalies de la fermeture du tube neuronal (appelée spina bifida) lors du développement de l'embryon. Ce risque concerne 10% des enfants exposés au cours de la grossesse. L'acide valproïque présente également des risques de troubles du développement cognitif et comportemental. Ce risque concerne 30 à 40% des enfants exposés au cours de la grossesse. Les molécules antiépileptiques sont connues pour leurs effets tératogènes. C'est en particulier le cas de l'acide valproïques pour lequel ce risque avéré est aussi le plus élevé.

Cependant, l'épilepsie et les troubles bipolaires sont des maladies qui peuvent s'avérer graves pour la mère et son enfant au cours d'une grossesse si elles ne sont pas traitées. L'arrêt ou le changement brutal de traitement chez ces patientes peut être fatal pour la mère et l'enfant, notamment en cas d'épilepsie. Cette contrainte explique la complexité de prescription de ce produit. Le rapport rédigé par l'IGAS sur l'enquête faite sur ce produit indique que les signaux

de pharmacovigilance concernant les risques tératogènes du produit auraient dû entraîner des mesures d'information auprès des professionnels de santé dès 2004.

Pourtant, l'IGAS rapporte qu'il faut attendre 2006 pour que l'information sur ces risques soit mentionnée dans le RCP alors que d'autres pays européens le mentionnent déjà en 2003. D'autre part, cette molécule étant commercialisée par plusieurs laboratoires différents, il apparaît que l'information du produit diffère d'un laboratoire à l'autre (d'une spécialité à l'autre) et notamment les laboratoires génériqueurs qui n'ont accès à l'information du produit mise à jour que depuis 2015.

L'IGAS met aussi en avant le manque de réactivité de la part du principal laboratoire ayant commercialisé ces spécialités et des Autorités de Santé françaises et européennes (ANSM, European Medicines Agency (EMA)) à mettre en place des mesures de restriction de la prescription, face aux signaux de vigilance associés aux médicaments à base de valproate de sodium.

Par conséquent, des mesures sont prises au niveau européen en 2014 avec une obligation de mettre en place des mesures de réduction du risque. L'information associée au produit est également actualisée : le RCP, à destination des professionnels de santé est mis à jour ainsi que la notice, à destination des patients. Les prescripteurs et les patients sont également informés du risque tératogène de la molécule et des restrictions de la prescription. Les restrictions liées à la prescription du valproate de sodium comprennent notamment : la prescription initiale par un médecin spécialiste et la délivrance sur présentation d'un formulaire de consentement signé par la patiente, attestant sa connaissance des risques liés à la prise de ce médicament durant la grossesse.

Devant les conséquences qu'ont entraîné les nombreux événements associés aux médicaments, les réglementations française et européenne ont connu des changements majeurs impactant directement le bon usage des médicaments.

3.2 Evolution de la réglementation française en faveur du Bon Usage des Médicaments

En pharmacovigilance, il existe plusieurs référentiels réglementaires. Au niveau européen, il y a les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance Européennes (appelées Good Pharmacovigilance Practices (GVP)) qui servent de référentiel dans le domaine de la

pharmacovigilance. En France, les deux principaux référentiels réglementaires sont le CSP et les BPPV publiées par l'ANSM.

L'ANSM met également à dispositions des professionnels de santé, des entreprises du médicament et des patients, des recommandations pour guider notamment les laboratoires pharmaceutiques dans la réalisation de certaines de leurs obligations pharmaceutiques. Il existe par exemple une note explicative sur la façon de déclarer les cas de pharmacovigilance au cours des essais cliniques, ou encore un guide de recommandation sur le signalement d'une prescription non conforme.

De plus, le CSP constitue la référence réglementaire dans le domaine de la Santé Publique et régit le système de Santé Publique. Il comprend notamment un chapitre sur les médicaments à usage humain et la pharmacovigilance et il contient les lois relatives à la Santé Publique. Nombreuses sont les lois de Santé Publique qui portent dans leurs objectifs l'amélioration du bon usage des médicaments et la réduction de la iatrogénie médicamenteuse.

3.2.1 Loi du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique

En 2004, une loi relative à la politique de Santé Publique en France est votée. C'est la première fois depuis de nombreuses années qu'une loi comporte le terme de Santé Publique dans son intitulé. La loi relative à la politique de Santé Publique est une loi qui fait référence à la santé de la population dans son ensemble. Elle permet la reconnaissance de la santé comme étant un « objet de politique publique ». Les enjeux majeurs de la loi du 9 août 2004 sont d'améliorer la santé de la population française en réduisant la mortalité prématurée (et notamment la morbidité et la mortalité évitables), en luttant contre les inégalités de santé et en prenant en compte les déterminants de santé dans leur globalité(39).

L'objectif de cette loi est d'établir un cadre pour rassembler les différentes actions de Santé Publique et en améliorer l'efficacité en agissant de façon coordonnée. La loi du 9 août 2004 définissait 100 objectifs de santé susceptibles d'être remplis dans les 5 ans suivant la promulgation de la loi. Ces objectifs devaient notamment permettre de rendre compte de l'amélioration de la Santé Publique au bout de ces 5 ans et donc de l'impact de cette loi sur la Santé Publique(39). Cette même loi a également contribué à constituer un nouveau comité dédié à la Santé Publique ; le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) dont l'une des activités consistait à évaluer l'avancement des objectifs au terme des 5 ans(40).

Parmi les 100 objectifs fixés, cinq sont en lien avec les risques associés aux soins dont quatre avec la iatrogénie. L'objectif 026 préconisait de réduire la proportion de séjours hospitaliers au cours desquels survient un évènement iatrogène de 10% à 7% d'ici à 2008 ; l'objectif 027 visait à réduire la fréquence des évènements iatrogènes d'origine médicamenteuse, survenant en ambulatoire et entraînant une hospitalisation, de 130 000 par an à moins de 90 000 d'ici à 2008 ; l'objectif 028, quant à lui, préconisait de réduire d'un tiers la fréquence des évènements iatrogéniques évitables à l'hôpital et en ambulatoire. Enfin l'objectif 100 concernait pour sa part la consommation médicamenteuse chez le sujet âgé avec un objectif de réduction de la fréquence des prescriptions inadaptées chez les personnes âgées(41).

Chaque objectif proposé dans la loi du 9 août 2004 était associé à une ou des propositions d'indicateurs rendant son évaluation possible. Par exemple, pour les objectifs 026 et 027, ce sont les études « Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque (EMIR) » et « ENEIS » qui ont permis d'obtenir de premiers éléments de réponse. Cependant, pour les objectifs 028 et 100, il n'y avait pas d'indicateur identifié au moment de la définition de l'objectif ou alors l'indicateur établi n'a pas permis l'analyse de l'objectif(41).

En avril 2010, le HCSP a rédigé un rapport de synthèse sur l'évaluation qui avait été faite des différents objectifs annexés à la loi du 9 août 2004. Ce rapport a été rédigé pour évaluer les objectifs et faire de nouvelles propositions pour les prochains objectifs. Cependant, les objectifs fixés en 2004 répondaient à des logiques différentes et hétérogènes rendant difficile leur évaluation d'ensemble au moment de la rédaction du rapport d'évaluation en 2010, d'autant que certains objectifs ne pouvaient être évalués du fait de l'absence d'indicateur disponible(41).

En conclusion, l'évaluation de ces objectifs par le HCSP lui a permis de les réorganiser de façon à en optimiser les futures analyses. Par exemple, le HCSP recommande de séparer les évènements indésirables graves associés à des médicaments d'une part et ceux associés aux soins (actes médicaux, actes invasifs, etc..) d'autre part. En ce qui concerne les évènements indésirables graves associés aux médicaments, le HCSP rappelle que ces évènements peuvent intervenir à tout moment dans le parcours de soin (prescription, de la dispensation, de l'administration, etc...) et qu'une partie de ces évènements indésirables sont évitables. Les recommandations du HCSP pour fixer les objectifs suivants se basent notamment sur les préconisations de bon usage des médicaments déjà établies par l'OMS : donner le bon médicament, au bon patient, à la bonne dose, par la bonne voie d'administration et au bon moment. De plus, le HCSP précise que certains de ces évènements pourraient également être

évités en informant les professionnels de santé et en améliorant l'éducation thérapeutique des patients(41).

3.2.2 Obligation en matière de Pharmacovigilance : Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance

Le bon usage des médicaments est une priorité dans le domaine de la pharmacovigilance. Les BPPV décrivent l'obligation des professionnels de santé et des entreprises du médicaments, de déclarer les effets indésirables aux Autorités de Santé. Par ailleurs, pour pouvoir suivre non seulement la tolérance des médicaments mais aussi leur utilisation au sein de la population, l'obligation de surveillance des médicaments s'étend également aux situations spéciales décrites dans les BPPV. La liste de ces situations spéciales est la suivante : surdosage ; mésusage ; abus ; erreur médicamenteuse ; exposition professionnelle (ou accidentelle) ; interaction médicamenteuse ; défaut de qualité d'un médicament ou de médicaments falsifiés ; exposition en cours de grossesse (maternelle ou via le sperme) avec le cas échéant, enregistrement du suivi (issue de la grossesse et suivi des enfants exposés) ; exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes) ; exposition au cours de l'allaitement ; suspicions de transmission d'agents infectieux ; suspicion d'inefficacité thérapeutique (partielle ou totale) et l'effet bénéfique inattendu(8).

Les laboratoires pharmaceutiques ont l'obligation de surveiller ces situations spéciales dont certaines peuvent être à l'origine d'un risque pour les consommateurs. Cette surveillance est également un moyen de faire évoluer les connaissances associées au produit. Par exemple, les informations recueillies peuvent conduire à l'ajout d'une indication, à la modification de l'information du produit, à la découverte d'un effet bénéfique jusqu'alors non identifié. Le suivi des situations spéciales, des événements et des effets indésirables, permet donc d'améliorer l'information des médicaments pour la mettre à disposition des professionnels de santé et des patients. Cela participe au bon usage des médicaments. La iatrogénie médicamenteuse peut ainsi être évitée au moyen d'une information plus complète des produits de santé et par la mise en place de mesures préventives pour limiter les risques associés aux médicaments.

3.2.3 Erreurs médicamenteuses et pharmacovigilance

3.2.3.1 *Suivi des erreurs médicamenteuses en France*

L'erreur médicamenteuse n'a pas toujours été décrite dans la réglementation. La première définition a été proposée par le National Coordinating Council for Medication Error Reporting

and Prevention en 1995(42). En 2006 en France, la Société Française de Pharmacie Clinique propose ensuite une nouvelle définition qui restera la référence pendant plusieurs années. La définition est la suivante : *« l'erreur médicamenteuse est un écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. L'erreur médicamenteuse est l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient. Par définition, l'erreur médicamenteuse est évitable car elle manifeste ce qui aurait dû être fait et qui ne l'a pas été au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse d'un patient. L'erreur médicamenteuse peut concerner une ou plusieurs étapes du circuit du médicament, telles que : sélection au livret du médicament, prescription, dispensation, analyse des ordonnances, préparation galénique, stockage, délivrance, administration, information, suivi thérapeutique ; mais aussi ses interfaces, telles que les transmissions ou les transcriptions »*. Cette définition est très complète et inspirera la définition actuelle présente dans les BPPV françaises qui s'en rapproche beaucoup mais a cependant été simplifiée(43).

Il faudra ensuite attendre le décret du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à une AMM et à la pharmacovigilance pour que les erreurs médicamenteuses soient intégrées dans le CSP(42). Ce dernier donne une définition des erreurs médicamenteuses, qui se rapproche également de celle des BPPV et de la Société Française de Pharmacie Clinique. De plus, après la publication de ce décret, tout effet indésirable, y compris ceux faisant suite à une erreur médicamenteuse doivent être déclarés auprès des Autorités de Santé.

En France, comme en Europe, les erreurs médicamenteuses qui ne sont pas accompagnées d'un effet indésirable ne sont donc pas à déclarer auprès des Autorités de Santé. Ces données sont fournies dans le Rapport Périodique de Sécurité (Periodic Safety Update Report (PSUR)) du médicament concerné. Le suivi des erreurs médicamenteuses est particulièrement important car il peut entraîner la mise en place de mesures pour améliorer le bon usage des produits (mise en place de mesures de réduction du risque, modification de l'information des produits, du RCP, recommandations, modification du conditionnement du produit).

3.2.3.2 Le Guichet Erreurs Médicamenteuses

Devant les nombreuses possibilités de survenue d'une erreur médicamenteuse, ou d'un risque d'erreur, l'Afssaps avait décidé en 2005 d'agir sur les risques d'erreurs et les erreurs

médicamenteuse en créant le *Guichet Erreurs Médicamenteuses*. Cette initiative s'inscrivait notamment dans le contexte de la loi votée le 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique qui traduit la volonté de réduire la iatrogénie et d'améliorer la qualité des soins. L'objectif de cette structure était principalement de suivre les erreurs médicamenteuses liées à la présentation des produits de santé pour identifier les causes de ces erreurs et risques d'erreurs. L'Afssaps a décidé de mettre en place le Guichet Erreurs Médicamenteuses pour améliorer les emballages et les conditionnements primaires des médicaments, après avoir remarqué qu'ils étaient souvent à l'origine d'effets indésirables. L'analyse de ces erreurs permettrait par la suite à l'Agence de mettre en place des mesures pour réduire la survenue des erreurs le risque iatrogène associée en améliorant la présentation et l'information des médicaments(43).

En 2018, grâce à ce suivi, l'ANSM a publié des recommandations sur l'étiquetage du conditionnement des médicaments sous forme orale solide en rédigeant un guide à destination des entreprises fabriquant des médicaments. Ce guide rappelle la réglementation et les obligations des demandeurs et titulaires d'AMM. Le guide fournit des recommandations sur l'étiquetage du conditionnement extérieur (également dit secondaire) et primaire des formes orales solides.

En ce qui concerne le conditionnement secondaire, on trouve des informations sur la compréhension, la lisibilité et visibilité des mentions présentes sur le conditionnement secondaire. Le guide apporte des indications sur la police à utiliser, la présence de pictogrammes (par exemple le pictogramme grossesse), l'ajout d'un espace réservé au pharmacien pour apporter des précisions sur le traitement.

Pour le conditionnement primaire, le guide fait un rappel sur les conventions, la police de l'écriture, mais également, la couleur et les matériaux du conditionnement (qui peuvent interagir avec le médicament)(44).

Au même moment, en 2018, l'ANSM publie un autre guide au sujet du nom des médicaments. En effet, les noms de médicament peuvent être à l'origine de confusion au moment de la prescription, de la dispensation, pour les patients lorsqu'ils prennent ou achètent leurs médicaments, etc(45).

3.2.4 Utilisations non conformes des médicaments

3.2.4.1 *Loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé(46)*

A la suite du scandale du MEDIATOR®, une nouvelle loi a été votée et intégrée dans le CSP : il s'agit de la loi relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. Cette loi s'inscrit dans un contexte particulier marqué par une perte de confiance de la population vis-à-vis du système de santé et la nécessité de renforcer la sécurité des médicaments, comme l'indique l'intitulé de la loi. Elle porte sur plusieurs thèmes comme les prescriptions hors-AMM des médicaments, la transparence des décisions prises par les Autorités de Santé et des activités des entreprises du médicament (encadrement de la publicité et des relations avec les professionnels de santé), les liens d'intérêt entre les acteurs de santé et d'autres sujets qui peuvent impacter la sécurité sanitaire. Quelques exemples précis, s'inscrivant directement dans les stratégies de bon usage des médicaments, sont décrits ci-dessous.

La loi du 29 décembre 2011 est à l'origine d'une réforme de l'encadrement des prescriptions hors-AMM. Avant que la loi ne soit votée, la seule obligation qui incombait aux médecins était de préciser, sur l'ordonnance, le statut « non remboursable » des produits prescrits en hors-AMM. Avec la mise en application de la loi de 2011, de nouvelles obligations voient le jour. Un produit peut être prescrit en situation hors-AMM sous deux conditions :

- qu'il n'y ait pas d'alternative thérapeutique disponible pour le patient, sous réserve que ce produit fasse déjà l'objet d'une autorisation d'accès dérogatoire établie par l'ANSM
- ou que le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour le patient, au regard des données de la Science au moment de la prescription.

D'autre part, le médecin prescripteur doit tenir le patient informé du caractère non conforme de la prescription et de l'absence d'alternative thérapeutique pour le traiter. Le patient est également tenu informé, par son médecin, des risques qu'il encoure avec cette prescription hors-AMM, du bénéfice attendu et des contraintes associées au traitement. Enfin, le médecin doit préciser sur l'ordonnance et dans le dossier médical du patient que la prescription est hors-AMM. En effet, un médicament prescrit dans une situation hors-AMM n'est pas remboursé par la Sécurité Sociale.

La responsabilité et le rôle de vigilance du pharmacien vis-à-vis de l'utilisation des médicaments, y compris dans les situations de prescription hors-AMM, sont également intégrés dans la nouvelle loi. En effet, il est de leur devoir de travailler avec le prescripteur pour s'assurer que le choix thérapeutique est le meilleur pour le patient au regard des données scientifiques et des alternatives thérapeutiques disponibles. En cas de dommage pour le patient, la responsabilité du pharmacien peut être mise en cause avec l'application de cette loi.

Une autre obligation apparue avec la loi de 2011 et liée à la prescription de médicaments par les médecins est celle de devoir utiliser la DCI des médicaments sur l'ordonnance. Le nom de la molécule peut cependant être accompagnée du nom commercial de la spécialité. Cette initiative a pour but d'améliorer le bon usage des médicaments en évitant les confusions entre deux médicaments dont les noms de spécialité se ressemblent, ou alors, éviter la prescription simultanée de plusieurs spécialités contenant la ou les mêmes substances actives. Les professionnels de santé et les patients auront ainsi une meilleure connaissance des traitements prescrits et délivrés.

La loi du 29 décembre 2011 apporte également des précisions sur les obligations de déclaration des professionnels de santé. En effet, elle intègre la transposition d'une directive européenne publiée le 5 décembre 2010. Cette directive stipule que les professionnels de santé ont l'obligation de déclarer tout effet indésirable présumé dont ils auraient connaissance. Pour les pharmaciens, cela accroît le champ des déclarations puisque, jusqu'au vote de la nouvelle loi de 2011, ils ne devaient déclarer que les effets indésirables présumés des médicaments qu'ils avaient délivrés. Par ailleurs, la loi intègre les patients et associations de patients qui peuvent dorénavant déclarer eux-mêmes les effets indésirables dont ils sont sujets, ce qui renforce leur rôle d'acteurs dans le système de Santé Publique.

D'autre part, avant la publication de la loi relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, les laboratoires pharmaceutiques et les professionnels de santé avaient une obligation de déclarer les effets indésirables graves et inattendus associés à la prise d'un médicament. Après la parution de la loi, cette obligation s'étend à déclarer tous les effets indésirables susceptibles d'être associés à un médicament, y compris ceux associés à une situation spéciale dont les utilisations hors-AMM.

Par ailleurs, l'Afssaps a été fortement impactée par cette loi qui a entraîné son remplacement par l'ANSM. Cette modification s'accompagnait d'un changement dans les activités et les

fonctions de l’Autorité Compétente française. L’ANSM s’est vue attribuer de nouvelles missions et possibilités d’action comme, par exemple, un pouvoir de police renforcé, la possibilité d’apporter un appui scientifique et techniques pour la création et la mise en place des plans de Santé Publique, le devoir de rendre ses travaux publics pour assurer une meilleure transparence, et la mise à disposition des professionnels de santé et des patients de données sur les produits de santé.

Ainsi, les changements associés à la loi du 29 décembre 2011 étaient nombreux. Comme indiqué dans les exemples cités ci-dessus, cette loi a constitué un réel tournant dans le monde de la santé et notamment pour les laboratoires pharmaceutiques dont l’encadrement des activités a été fortement consolidé. Cette loi a également joué un rôle majeur dans le renforcement de la surveillance des produits de santé.

3.2.4.2 *Guide des prescriptions non conformes*

Depuis la publication de la loi du 29 décembre 2011, les entreprises exploitant des médicaments ont l’obligation de suivre les utilisations non conformes à l’AMM des médicaments qu’ils commercialisent. En effet, la loi stipule que : *« l’entreprise qui exploite une spécialité pharmaceutique contribue au bon usage de cette dernière en veillant notamment à ce que la spécialité soit prescrite dans le respect de son autorisation de mise sur le marché mentionnée à l’article L. 5121-8 et, le cas échéant, de ses autorisations ou cadres de prescription compassionnelle mentionnés aux articles L. 5121-12 et L. 5121-12-1, de son enregistrement mentionné aux articles L. 5121-13 ou L. 5121-14-1, de son autorisation mentionnée à l’article L. 5121-9-1 ou de son autorisation d’importation parallèle mentionnée à l’article L. 5121-17.*

Elle prend toutes les mesures d’information qu’elle juge appropriées à l’attention des professionnels de santé relevant de la quatrième partie du présent code lorsqu’elle constate des prescriptions non conformes au bon usage de cette spécialité tel que défini au premier alinéa et en avise sans délai l’Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé(47) ».

De plus, l’article R5121-164 stipule quant à lui que toute entreprise ou organisme exploitant un médicament doit *« [...] Fournir au directeur général de l’Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé toute autre information présentant un intérêt pour l’évaluation des risques et des bénéfices liés à un médicament ou à un produit, notamment*

les résultats tant positifs que négatifs des recherches biomédicales et des études de sécurité et d'efficacité pour toutes les indications et populations, qu'elles soient mentionnées ou non dans l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que les données concernant toute utilisation du médicament non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché et toute information relative au volume des ventes et à la prescription pour le médicament ou le produit concerné(48) ».

La mise en œuvre de ce suivi est libre et chaque entreprise peut mettre en place les actions qu'elle souhaite pour faire cette évaluation.

C'est dans ce cadre qu'en 2015, l'ANSM publie un guide à destination des entreprises exploitant des médicaments pour leur fournir un référentiel sur la façon de procéder lorsque l'évaluation de l'usage non conforme d'un médicament mène à l'identification d'un signal. Le laboratoire doit alors signaler cette usage « non conforme » à l'ANSM. Le type d'usage non conforme à analyser est très bien décrit dans le guide : il doit s'agir des utilisations non conformes à l'AMM, intentionnelles, ayant lieu dans un but médical (et constaté sur le territoire national français, comme pour tout autre enregistrement de déclaration de cas de pharmacovigilance en France).

L'ANSM précise, dans son guide, les utilisations non conformes qui doivent être déclarées. Il s'agit des usages répandus, des usages qui exposent les patients à un ou des risques importants et des usages qui concernent une population fragile ou une maladie rare.

Ces signalements auprès de l'ANSM peuvent conduire à la mise en œuvre de mesures en lien avec les utilisations non conformes signalées. Il peut s'agir de mesures permettant de limiter les usages présentant un risque pour les patients. Ou alors de développer et valider l'usage non conforme observé.

Afin de limiter un usage non conforme, plusieurs mesures peuvent être envisagées. Le laboratoire pharmaceutique ou l'ANSM peuvent proposer une communication auprès des professionnels de santé ou des patients concernés par ces utilisations. Il peut s'agir d'une modification de l'information du produit, c'est-à-dire du RCP, de la notice et/ou de l'étiquetage (conditionnement) pour améliorer l'information du médicament ou insister sur certaines informations dans le but de favoriser le bon usage du médicament. D'autres moyens peuvent également être proposés par les entreprises qui font ce signalement auprès de l'ANSM ; par exemple, elles peuvent proposer de développer un support de formation à destination des

professionnels de santé ou des patients ou encore, de rédiger ou mettre à jour du Plan de Gestion des Risques (PGR)(49).

Un PGR a pour objectif d'assurer que les bénéfices d'un médicament dépassent toujours avec la plus grande marge possible les risques associés à celui-ci. Il permet également de décrire le profil de sécurité du médicament et peut contenir des informations sur les usages non conformes lorsque ceux-ci sont identifiés. Le plus souvent, les risques identifiés sont des effets indésirables, mais il peut aussi s'agir de situations spéciales telles que les utilisations hors-AMM et le PGR permet de mettre en place des outils visant à réduire ces risques(50). Les PGR sont obligatoires pour toute nouvelle molécule depuis 2005 afin d'assurer un suivi renforcé(51).

Un usage non conforme signalé à l'ANSM peut également entraîner une modification de l'AMM du produit ou conduire à l'obtention d'une nouvelle AMM. Le plus souvent, des études complémentaires sont réalisées pour documenter le profil de sécurité du médicament et rendre conforme l'utilisation signalée à l'ANSM(49).

La surveillance des utilisations hors-AMM joue un rôle particulièrement important dans le bon usage des médicaments, d'où le suivi rigoureux demandé par les Autorités de Santé et réalisé par les laboratoires.

3.3 Le management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse dans les établissements de santé

Le 21 juillet 2009, la loi Hôpital, Patient, Santé, Territoire (HPST) est votée, inscrivant une fois de plus la sécurité et la qualité des soins dans les priorités de la Santé Publique. Après la publication de cette loi, de nouvelles dispositions réglementaires ont été mises en place, les risques associés aux médicaments ont été identifiés et des dispositifs de vigilance et de certification ont été définis pour s'aligner aux requis de cette loi. Cependant, la Direction Générale de l'Offre des Soins (DGOS) a souhaité proposer aux acteurs concernés des outils afin de faciliter la mise en œuvre du nouveau système proposé par la loi HPST(52).

C'est ainsi que, pour assurer la qualité de prise en charge médicamenteuse dans les établissements de santé, la DGOS a créé un référentiel constitué d'un arrêté (arrêté du 6 avril 2011), d'une circulaire (circulaire du 14 février 2012) et d'un guide.

3.3.1 Arrêté du 6 avril 2011

L'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé commence par définir la prise en charge médicamenteuse. Il s'agit d'un « *processus combinant des étapes pluridisciplinaires et interdépendantes [...] visant un objectif commun : l'utilisation sécurisée, appropriée et efficiente du médicament chez le patient pris en charge par un établissement de santé* ». L'arrêté comprend au total 17 articles dont certains ont été modifiés ou abrogés depuis son entrée en vigueur. Cependant, il est à l'origine de la création d'un système de management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse dans les établissements de santé.

Ce système se base sur trois éléments clés que sont l'amélioration continue de la qualité, la sécurité des soins et la gestion des risques. Chaque établissement doit donc :

- s'assurer d'avoir un processus de prise en charge médicamenteuse identifié et analysé ;
- s'engager dans cette démarche en nommant un « responsable du système de management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse » ;
- mettre en place un système documentaire, si ce n'est pas déjà le cas, relatif à l'assurance qualité de la prise en charge médicamenteuse des patients;
- faire l'étude et l'analyse des risques encourus par les patients dans le cadre de leur prise en charge ;
- s'assurer de la bonne communication de la mise en place de système et des obligations qui en découlent auprès de ses équipes ;
- former ses équipes régulièrement.

L'arrêté s'accompagne d'un calendrier indiquant les délais à l'issue desquels les établissements de santé doivent s'aligner aux obligations de cet arrêté(15).

Un certain nombre de définitions est également disponible pour mieux identifier et comprendre le système à mettre en place. C'est notamment l'arrêté du 6 avril 2011 qui fournit une définition pour les évènements indésirables jugés évitables(15).

3.3.2 Circulaire du 14 février 2012

En complément de la publication de l'article du 6 avril 2011, la DGOS a publié une circulaire le 14 février 2012 relative au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse dans les établissements de santé. Elle décrit un processus permettant aux

établissements de santé de mettre en place le système de management de la qualité mentionné dans la circulaire du 6 avril 2011. La circulaire fixe des exigences adaptables à tous les établissements de santé. Chaque établissement est ensuite responsable d'organiser le programme de mise en œuvre du système de management de la qualité qui convient le mieux à son organisation. Pour ce faire, l'établissement doit s'aider d'un état des lieux résumant ce qui existe déjà et ce qui doit être fait dans l'établissement. Une analyse de risque doit être réalisée pour mieux identifier les axes de travail à développer. Les acteurs de ce système doivent être identifiés et le personnel formé à la mise en œuvre du système.

En complément de ce processus, la circulaire fait état de certaines priorités pour les établissements de santé dont une liste d'évènements « qui ne devraient jamais arriver ». C'est en collaboration avec l'ANSM, à l'appui des données issues du Guichet Erreurs Médicamenteuses et en se basant sur la liste des « *Never Events* » publiée par le National Health Service en Grande-Bretagne, que la DGOS propose cette liste afin de sécuriser le circuit des médicaments dans les établissements de santé. Cette liste contient douze types d'erreurs médicamenteuses sur lesquels les établissements de santé doivent s'efforcer de travailler pour en éviter la survenue :

- « 1. *Erreur lors de la prise en charge des patients traités avec des médicaments anticoagulants*
2. *Erreur lors de l'administration du chlorure de potassium injectable*
3. *Erreur de préparation de spécialités injectables pour lesquelles le mode de préparation est à risque*
4. *Erreur d'administration par injection intrathécale au lieu de la voie intraveineuse*
5. *Erreur d'administration par injection parentérale au lieu de la voie orale ou entérale*
6. *Surdosage en anticancéreux notamment en pédiatrie*
7. *Erreur de rythme d'administration du méthotrexate par voie orale (hors oncologie)*
8. *Erreur d'administration d'insuline*
9. *Erreur d'administration de spécialités utilisées en anesthésie réanimation au bloc opératoire*
10. *Erreur d'administration de gaz à usage médical*
11. *Erreur de programmation des dispositifs d'administration (pompes à perfusion, seringues électriques...)*
12. *Erreur lors de l'administration ou l'utilisation de petits conditionnements unidoses en matière plastique (ex : unidoses de sérum physiologique, solution antiseptique...) notamment à la maternité ou en pédiatrie(52) ».*

3.3.3 Guide d'accompagnement des établissements de santé(53)

Enfin, pour compléter l'arrêté et la circulaire publiés par la DGOS, celle-ci a également créé un guide afin d'accompagner les établissements de santé dans la mise en œuvre de leurs actions. Ce guide regroupe différents outils et bonnes pratiques issus d'acteurs de la santé nationaux et internationaux qui pourraient aider les établissements de santé à mener à bien leurs actions.

De plus, il rappelle la définition de la prise en charge médicamenteuse qui se divise en plusieurs étapes : la prescription, la préparation, la dispensation, l'approvisionnement, le transport, la détention et le stockage, l'administration, l'information du patient, la surveillance du traitement.

Enfin, pour favoriser l'identification des étapes critiques dans la prise en charge des patients, le guide comporte sept fiches décrivant les sept principales étapes de la prise en charge médicamenteuse, analysant les risques associés à chaque étape, proposant des actions pour maîtriser ces risques et rappelant le cadre réglementaire de chacune de ces étapes.

3.4 La culture de sécurité des soins

3.4.1 Pourquoi parler de culture de sécurité des soins ?

Les pistes d'amélioration du bon usage des médicaments sont multiples et s'inscrivent notamment dans la mission d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins. Un article portant sur la méta-analyse d'études et de rapports au sujet des évènements indésirables graves associés aux soins, de la iatrogénie médicamenteuse et des erreurs médicamenteuses évitables(54) conclut sur le fait que pour prévenir ces évènements, il faut changer la culture des institutions. Le caractère évitable des évènements indésirables sous-entend qu'en trouvant la cause du problème, la survenue de ces évènements indésirables et des erreurs médicamenteuses pourrait être limitée.

On remarquera d'ailleurs que les autorités françaises, en faisant évoluer la réglementation et les obligations en lien avec le bon usage des médicaments, participent à ce changement culturel.

La HAS, pour sa part, fait un rapprochement entre la culture de sécurité qui existe dans les entreprises de l'industrie nucléaire ou de l'aviation civile et la culture de sécurité qui existe dans

le milieu du soin et de la santé. En effet, la fréquence de catastrophes dans ces industries serait de l'ordre de 10^{-5} alors qu'elle est de l'ordre de 10^{-3} à l'hôpital. Il s'agirait donc, selon la HAS, de mettre en place une culture de la sécurité dans le milieu de la santé pour apprendre à réduire la fréquence d'apparition d'évènements indésirables associés aux soins(55).

3.4.2 Qu'est-ce que la culture de sécurité des soins ?

Par culture de sécurité des soins, on entend un « *ensemble de manières de faire et de penser qui contribuent à la sécurité du patient et qui sont partagées au niveau de l'organisation (équipe de professionnels, établissement de santé)*(56) ». La culture de sécurité des soins repose sur plusieurs dimensions qui, rassemblées, permettent de mieux comprendre cette notion.

La liste établie par la HAS est la suivante : attentes et actions des responsables en ce qui concerne la sécurité des soins, réponse non-punitif à l'erreur, perception globale de la sécurité des soins, liberté d'expression, organisation apprenante et amélioration (formation) continue, travail d'équipe entre les services et les établissements, travail d'équipe au sein d'un même service, ressources humaines, fréquences de signalement des évènements indésirables, soutien du maintien pour la sécurité des soins.

On comprend donc, à la lecture de ces éléments que la culture de sécurité des soins repose sur trois aspects principaux, qui permettent d'ailleurs de mesurer la culture de sécurité des soins : l'aspect psychologique, qui sous-entend la prise en compte du ressenti de chaque intervenant dans le parcours du soin ; l'aspect comportemental qui fait référence à ce que fait la personne intervenant dans le parcours de soin et enfin ; l'aspect organisationnel qui se réfère à l'organisation de la structure hébergeant le soin(55).

3.4.3 La culture de sécurité des soins et la prise en charge médicamenteuse(26)

La culture de sécurité des soins vise principalement à réduire les sources pouvant conduire à des erreurs médicamenteuses. Ceci s'explique par le fait que, par définition, une erreur médicamenteuse est évitable. Les erreurs médicamenteuses peuvent survenir à toute étape du circuit du médicament : de la prescription à l'administration, voir même au suivi des patients, en passant par la préparation du traitement (ex : traitement de chimiothérapie), le stockage (à la pharmacie, chez les patients, à l'hôpital) et la dispensation du produit. L'étape de la dispensation est une étape particulièrement importante au cours de laquelle le pharmacien joue un rôle majeur dans la chaîne du circuit du médicament puisqu'il réalise l'analyse

pharmaceutique visant à s'assurer de la pertinence du traitement pour le patient et à détecter les erreurs potentielles survenues en amont.

Plusieurs facteurs peuvent expliquer la survenue des erreurs médicamenteuses. Il y a le nombre élevé de pathologies qui existent ainsi que le degré d'urgence et de gravité de ces pathologies, auxquels s'ajoutent les multiples possibilités de traitements et les facteurs individuels des patients. Il y a également l'accessibilité des informations permettant le bon déroulement des soins qui peut jouer un rôle dans la survenue des erreurs médicamenteuses. Enfin, il y a la complexité du parcours de soin qui varie d'un patient à l'autre, qui fait intervenir un nombre parfois important d'acteurs de la santé dont les actions sont cependant complémentaires. L'enchaînement d'étapes de soins parfois nombreuses et dans des lieux différents doit également être considéré comme un facteur de risque. Enfin, la HAS mentionne que l'interruption de tâche a un impact direct sur la survenue des erreurs dans le parcours de soin, y compris des erreurs médicamenteuses.

La version 2010 de certification des établissements de santé a publié les résultats de son analyse sur les erreurs médicamenteuses survenant le plus fréquemment à l'hôpital. Les causes étaient variées. Il en est ressorti que les situations à risque les plus observées étaient le non-respect des bonnes pratiques de prescription, des conditions de préparation des solutions pour nutrition parentérale et des traitements anticancéreux, l'absence de prise en compte de tous les traitements d'un patient au moment de l'analyse pharmaceutique, le manquement à l'identification et à la gestion sécurisée des médicaments à risque (ex la présence d'électrolytes concentrés dans les services), l'absence de sécurisation des conditions de stockage dans les services hospitaliers et enfin le non-respect des bonnes pratiques d'administration telles que l'administration par un professionnel de santé non-habilité ou encore le non-respect des règles de traçabilité.

La culture de sécurité des soins tient une place importante dans le bon usage des médicaments car elle permet aux différents acteurs de prendre conscience du caractère critique de chaque étape du parcours de soin pouvant mener à une erreur médicamenteuse. Instaurer une culture de sécurité des soins revient à prévenir la survenue des risques associés aux soins pour les patients et à leur prise en charge médicamenteuse.

3.5 Stratégie nationale de santé 2018-2022 : « Ma Santé 2022 »

Si les évènements passés ont déjà permis de faire évoluer la réglementation pour améliorer le système de santé et sécuriser les patients exposés au risque iatrogène, l'expérience et l'évolution des connaissances nous donnent l'opportunité de les améliorer encore.

Réduire l'apparition de la iatrogénie médicamenteuse est une priorité pour la Santé Publique. C'est ce qui ressort de la stratégie nationale de santé prévue pour les années 2018 à 2022 (également appelée « Ma Santé 2022 »). Elle s'inscrit dans le principe de l'OMS selon lequel la santé devrait être parmi les objectifs de toute politique publique menée dans le monde. Sa mise en place repose sur des critères de Santé Publique définis d'après une analyse réalisée par le HCSP et basée sur l'état de santé de la population, sur ses principaux déterminants et sur les actions qui peuvent être mises en place.

La stratégie de Ma Santé 2022 comporte quatre axes complémentaires les uns avec les autres et déclinés en quarante-trois objectifs au total. Les quatre axes de la stratégie sont les suivants :

- *« Mise en place d'une politique de promotion de la santé, incluant la prévention, dans tous les milieux »*
- *« Lutter contre les inégalités sociales et territoriales d'accès à la santé »*
- *« Garantir la qualité, la sécurité et la pertinence des prises en charge à chaque étape du parcours de santé »*
- *« Innover pour transformer notre système de santé en réaffirmant la place des usagers »*

Le troisième axe, qui a pour objectif final de *« garantir la qualité, la sécurité et la pertinence des prises en charge à chaque étape du parcours de santé »*, met en avant la nécessité de développer une culture de la qualité et de la pertinence des soins et la nécessité, pour le système de santé, de s'adapter aux nouveaux besoins de la population. Cela implique notamment de développer l'accompagnement des patients vers des soins ambulatoires de plus en plus nombreux avec une coordination hôpital-ville et la communication entre les divers intervenant du parcours de soins de chaque patient.

Améliorer la pertinence des soins permettrait dans un même temps d'améliorer la qualité et l'efficacité des soins et d'en limiter les dépenses évitables. Les causes des dépenses évitables sont de plusieurs natures ; la iatrogénie médicamenteuse, et notamment celle liée à l'utilisation inappropriée des médicaments, aux prescriptions non pertinentes (estimées comme telles dans

20 à 30% des cas en 2017 d'après le rapport décrivant la stratégie nationale de santé 2018-2022), aux prolongations d'hospitalisation ou hospitalisations liées à des problèmes médicamenteux, etc...

La réussite de cet axe repose donc sur plusieurs objectifs majeurs. Tout d'abord, il y a la promotion du bon usage des médicaments et l'adaptation de l'offre de soin aux nouveaux besoins de la population pour assurer à chaque patient la continuité de ses soins. Ensuite, il est important d'adapter les systèmes nationaux de veille des risques sanitaires pour mieux détecter les signaux de santé. Enfin, il convient d'assurer une formation initiale et continue adaptée pour les professionnels de santé tout en les accompagnant dans leur pratique quotidienne.

Il existe de nombreux moyens pour améliorer la qualité, la sécurité des soins et la prise en charge médicamenteuse. L'évolution de la réglementation et la mise en place de stratégies nationales en constituent un. Celles-ci montrent l'enjeu majeur de Santé Publique que constitue le bon usage des médicaments.

4 Les initiatives d'amélioration du bon usage des médicaments

Les chapitres précédents de cette thèse ont montré une prise de conscience croissante quant à la nécessité d'encourager le bon usage des médicaments. L'absence de définition réglementaire ou de cadre juridique précis pour encadrer cette notion n'a pas empêché le développement d'actions pour limiter au maximum les accidents résultant de l'usage inapproprié des médicaments.

4.1 Actions internationales : initiatives de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

4.1.1 Le défi mondial de la sécurité des patients

L'OMS, depuis de nombreuses années, a inscrit dans ses priorités l'objectif de sécurité des soins pour les patients. En effet, selon elle, la qualité des soins prodigués aux patients dans le monde et leur amélioration continue reposent avant tout sur la sécurité des soins. Devant les conséquences néfastes et avérées qu'ont des soins de mauvaise qualité dans un système de santé défaillant, l'OMS a décidé de lancer plusieurs défis. Leur finalité est d'améliorer la sécurité des soins et la santé des patients(57).

Faisant l'observation que les infections liées aux soins constituaient un problème conséquent dans la qualité des soins apportés aux patients du monde entier, l'OMS a souhaité mettre en place un projet pour promouvoir la sécurité et la qualité des soins pour les patients. C'est ainsi qu'en octobre 2004, l'Alliance Mondiale pour la Sécurité des Patients voit le jour. Cette Alliance lance alors le premier défi mondial pour la Sécurité des Patients en 2005 : « First Global Patient Safety Challenge ». L'objectif de ce projet était de réduire les infections associées aux soins à travers le monde, en utilisant le slogan suivant : « Clean Care is Safer Care » (« *Un soin propre est un soin plus sûr* »)(57). Ce projet, tout en s'appuyant sur des arguments scientifiques établis, mettait en avant notamment le lavage des mains au cours des soins pour lequel des recommandations ont été rédigées à cette occasion(58).

En 2008, un nouveau projet a vu le jour : « Safe Surgery Saves Lives » (« *Une chirurgie plus sûre pour épargner des vies* »). Cette fois-ci, il s'agissait d'établir un ensemble de standards de sécurité qui pouvaient s'appliquer dans tous les Etats Membres de l'OMS pour améliorer la sécurité des opérations chirurgicales. Dans cette optique, quatre grands domaines ont été définis et devaient faire l'objet d'une amélioration drastique pour assurer la sécurité des soins de chirurgie. Ces quatre domaines étaient les suivants : la prévention de l'infection des sites chirurgicaux, l'anesthésie sécurisée, avoir des équipes chirurgicales sûres et l'évaluation des services chirurgicaux. Une liste de contrôle a ensuite été établie listant dix-neuf items permettant de sécuriser la chirurgie(59) en réduisant les erreurs et événements indésirables et en améliorant le travail d'équipe et la communication dans les services de chirurgie(60).

Enfin, en 2017, c'est un troisième projet qui voit le jour : « Medication Without Harm » (« *Les médicaments sans les méfaits* »). Celui-ci avait pour but de sécuriser l'utilisation des médicaments avec une réduction de 50%, dans les cinq années suivant sa mise en place, des dommages sévères et évitables liés aux médicaments et plus particulièrement, aux erreurs médicamenteuses. Il s'appuie sur l'engagement de différents acteurs tels que des ministres de la santé, des responsables des systèmes de la santé, des établissements d'enseignement, des experts, des organismes de santé, des chercheurs venant des entreprises du médicament, des organismes de représentation de patients et des organisations professionnelles (telles que les ordres)(61). Pour améliorer la sécurité d'utilisation des médicaments, des actions devaient être mises en place pour remédier aux faiblesses des systèmes de santé qui sont la source des erreurs médicamenteuses et des événements indésirables graves évitables. Par ce biais, la prescription,

la distribution et la consommation de médicaments seront améliorées ainsi que la sensibilisation des patients quant aux risques du mauvais usage des médicaments(17).

Ce défi de « *Medication Without Harm* » s'inscrit dans un programme divisé en trois axes. Premièrement, les pays participant à ce défi devront développer leurs actions autour de trois sujets que sont : les situations à haut-risque, la polymédication et les transferts de soins. Deuxièmement, les Autorités de Santé devront réunir des experts nationaux pour établir des programmes permettant d'améliorer la sécurité dans quatre domaines : les comportements des professionnels de santé, les systèmes et pratiques associées aux médicaments, les médicaments, et enfin, les patients et le public. Troisièmement, ce sera l'OMS qui fera des propositions comme, par exemple, fournir des conseils et élaborer des stratégies et des outils pour que la sécurité des patients soit au cœur du processus de prise en charge médicamenteuse dans tous les établissements de santé. L'OMS prévoit également d'assurer une collaboration avec les organismes de réglementation et les acteurs internationaux pour améliorer la sécurité des médicaments(61).

4.1.2 Sécuriser la prise en charge médicamenteuse des patients

Selon l'OMS, la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse des patients doit reposer sur plusieurs axes car la cause d'une erreur médicamenteuse n'est pas uniquement liée à l'intervention humaine. En effet, l'OMS affirme que, pour éviter le risque de survenue d'une erreur médicamenteuse, il faut surtout agir sur le système qui entoure le médicament. Autrement dit, il faut mettre en place des contrôles et trouver des solutions pour créer un système sans faiblesses, qui permettra d'éviter le risque de survenue des accidents. C'est donc en améliorant le système de santé que l'on peut sécuriser de façon efficace l'utilisation des médicaments(57).

Ainsi, l'OMS indique que cinq étapes sont particulièrement critiques dans la prise en charge médicamenteuse des patients et notamment celle des patients polymédiqués :

- 1) La prescription de médicaments appropriés et l'analyse des risques associés à la prise de ces médicaments,
- 2) La double vérification de la (ou des) prescription(s) et des médicaments que prend le patient,
- 3) La délivrance, la préparation et l'administration des médicaments,
- 4) La communication et la participation du patient à sa prise en charge médicamenteuse,

5) La continuité des différents traitements que prend le patient au moment du passage en ville ou à l'hôpital, ou d'une prise en charge par un autre professionnel de santé(17).

4.2 Action Européenne : initiatives de l'Agence Européenne du Médicament (EMA)

4.2.1 Les erreurs médicamenteuses associées à des changements de formulation(62)

L'EMA s'est également emparée du problème de la iatrogénie médicamenteuse et des risques associés aux erreurs médicamenteuses.

En 2013, un an après que la notion d'erreur médicamenteuse ait été ajoutée dans le Module V des « Bonne Pratiques de Pharmacovigilance Européennes » (*Good Pharmacovigilance Practices - Risk Management System*), l'EMA a donné son positionnement sur les risques d'erreurs médicamenteuses liées à des médicaments qui se ressemblent, c'est-à-dire, ceux dont la substance active est identique mais dont l'indication, les modalités d'administration, le conditionnement secondaire ou la population cible changent. Selon, l'EMA, la commercialisation d'un nouveau médicament contenant une substance active déjà présente sur le marché mais dont une des caractéristiques citées ci-dessus diffère, peut être à l'origine de nouveaux risques d'erreurs médicamenteuses, comme une confusion entre les deux médicaments. Les risques associés à ces erreurs doivent être évalués au moment de l'analyse bénéfice-risque du produit. L'Agence propose donc quelques pistes pour mener l'évaluation des risques et des bénéfices de ces nouveaux médicaments et les comparer aux médicaments déjà présents sur le marché.

Les bénéfices liés au changement de formulation d'un médicament peuvent être variés et l'EMA en donne quelques exemples : l'avantage pour le patient lorsqu'un excipient notoire est supprimé, lorsque la formulation en développement est destinée à faciliter la préparation du produit, l'ajout d'une indication ou l'autorisation d'utilisation du produit pour une population particulière.

Certains risques sont également détaillés par l'EMA : le fait qu'une erreur de dosage puisse augmenter le risque d'apparition d'évènements indésirables graves ou leur incidence, ou qu'un sous-dosage puisse entraîner un manque d'efficacité ; le fait que, pour les médicaments à index thérapeutique étroit ou l'utilisation des médicaments chez les populations à risque, le risque d'évènements indésirables lié à une modification de la formulation est plus élevé et les conséquences sont plus graves.

Les risques supplémentaires d'erreurs médicamenteuses liées au changement de formulation d'un médicament doivent être identifiés avant le dépôt du dossier de mise sur le marché. Pour pouvoir les identifier au moment du développement du médicament, plusieurs questions doivent être posées :

- a) Le médicament sera-t-il utilisé par un professionnel de santé ou par le patient directement ?
- b) Est-ce que le médicament sera utilisé dans l'urgence et dans des contextes de stress ?
- c) Les personnes qui vont utiliser le médicament vont-elles bénéficier d'une formation avant son utilisation ?

Les différences qui existent entre le nouveau médicament et celui déjà présent sur le marché devront figurer dans le PGR du nouveau médicament. Les mesures de routine de réduction de ces risques y seront également décrites. Elles comprennent la notice et le RCP du nouveau produit, le marquage des boîtes et du médicament et elles décrivent les précautions d'emploi et contre-indications, s'il y en a. Lorsqu'un risque supplémentaire et spécifique au produit développé est identifié, des mesures additionnelles de réduction des risques seront alors proposées. Il peut s'agir de la distribution d'un support de formation pour les utilisateurs, de précisions apportées dans les informations du produit ou encore d'une communication auprès des professionnels de santé.

4.2.2 Améliorer la déclaration des erreurs médicamenteuses(63)

En parallèle, en 2013, l'EMA organisait également un atelier de discussion autour des erreurs médicamenteuses. Plus de deux cents participants tels que des membres des autorités compétentes de santé nationales, des représentants de patients et de professionnels de santé ou encore des employés d'universités ou d'entreprises pharmaceutiques, se sont regroupés pour échanger sur ce sujet.

L'objectif principal de cet atelier était de sensibiliser les personnes intervenant dans la déclaration des erreurs médicamenteuses, leur évaluation et leur prévention. Il consistait de plus à introduire la nouvelle réglementation en lien avec les erreurs médicamenteuses pour faciliter sa mise en œuvre. Cette nouvelle réglementation est celle qui, en juillet 2012, ajouta les erreurs médicamenteuses dans la définition des effets indésirables à déclarer, ce qui entraîna une nouvelle obligation de suivi des erreurs médicamenteuses pour les laboratoires pharmaceutiques.

Les objectifs secondaires de l'atelier étaient les suivants :

- Etablir clairement ce que constituait ou non une erreur médicamenteuse et identifier les obligations des parties prenantes vis-à-vis des erreurs médicamenteuses,
- Avoir une meilleure compréhension de la façon de gérer les erreurs médicamenteuses au niveau national,
- Partager les bonnes pratiques de gestion des erreurs médicamenteuses
- Faire des propositions pour améliorer la coopération au niveau national et international.

Ces objectifs devaient permettre de trouver des solutions pour améliorer la déclaration des erreurs médicamenteuses et prévenir la survenue de ces erreurs. En effet, il a été rappelé au cours de l'atelier combien les conséquences des erreurs médicamenteuses pouvaient s'avérer néfastes, notamment pour les populations à risque comme les enfants et les personnes âgées.

Des éléments limitants ont également été discutés comme par exemple, le fait qu'il n'existe pas de définition harmonisée de l'erreur médicamenteuse dans la réglementation de pharmacovigilance. Cela entraînait des difficultés dans la mise en œuvre d'une approche commune pour la déclaration, la détection, la classification et la prévention des erreurs médicamenteuses. De plus, il existait certains aspects du système de pharmacovigilance des erreurs médicamenteuses qui pouvaient être améliorés. Par exemple, les terminologies disponibles dans les bases de données de pharmacovigilance pour coder les erreurs médicamenteuses étaient insuffisantes en 2013. L'identification des erreurs médicamenteuses lors de la détection de signal était alors plus difficile. De plus, au moment de l'atelier, seules les erreurs avérées étaient suivies dans le cadre de la pharmacovigilance ; les erreurs médicamenteuses n'entraînant pas d'effet indésirable n'avaient pas d'obligation de suivi dans les systèmes de pharmacovigilance.

Finalement, à l'issue de l'atelier, plusieurs recommandations ont été formulées. Tout d'abord, en est ressortie la nécessité d'harmoniser la définition des erreurs médicamenteuses au niveau européen et international. Ensuite, une coopération entre les autorités compétentes nationales et européennes devait s'établir pour améliorer la gestion des erreurs médicamenteuses. De nouvelles méthodes pour identifier les erreurs médicamenteuses devaient être mises en place pour en faciliter la déclaration par les patients. Une surveillance devrait également être réalisée tout au long de la vie du médicament, en commençant pendant son développement.

Ainsi, l'EMA montre par ces différentes actions qu'elle prend acte de l'enjeu de Santé Publique que constituent les erreurs médicamenteuses et le mauvais usage des médicaments. Elle participe donc, à son niveau, à améliorer l'utilisation des médicaments pour limiter la iatrogénie associée.

4.3 Un projet d'envergure nationale : l'Association Bon Usage du Médicament

4.3.1 La création de l'Association Bon Usage du Médicament en France

En 2015, un groupe d'acteurs de la santé a décidé de se regrouper pour développer une discussion autour de l'importance et de la gravité des effets iatrogènes évitables des médicaments(64). Ce groupe s'est appuyé sur les données issues du « Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France » rédigé par Bernard Bégaud et Dominique Costagliola(3), qui quantifie la iatrogénie médicamenteuse et selon lequel elle serait à l'origine de plus de 130 000 hospitalisations et de 10 000 décès chaque année. Dans ce rapport, il est estimé que 45 à 70% de ces effets indésirables médicamenteux pourraient être évités.

En 2015, les experts se regroupent en créant le « Collectif Bon Usage du Médicament » qui deviendra, en 2018, « l'Association Bon Usage du Médicament » ou ABUM. L'ABUM a été créée dans le but de lutter contre la iatrogénie médicamenteuse et d'améliorer le bon usage des médicaments(64).

Pour ce faire, elle a mise en place des programmes et des actions auprès des professionnels de santé et du grand public. De plus, sa création a permis de développer une réflexion autour du bon usage du médicament et l'association joue un rôle important dans la promotion des initiatives innovantes et des outils permettant de favoriser le bon usage des médicaments. Les partenaires de l'association sont des experts dans des disciplines variées, acteurs de la chaîne du médicament tels que des ordres et syndicats de médecins, de pharmaciens et de kinésithérapeutes, des assureurs, des acteurs médico-sociaux, des industriels et éditeurs de logiciels, etc(64).

Ensemble, ces experts ont voulu susciter une prise de conscience chez les seniors et les professionnels de santé vis-à-vis des risques liés à l'utilisation des médicaments. Pour ce faire, plusieurs actions ont été mise en place entre 2015 et 2018 Au terme de ces trois premières années d'existence, le bilan présenté au cours d'une journée rassemblant les membres de

l'association a conduit à l'instauration d'une « Journée Nationale du Bon Usage du Médicament » chaque 22 Mars(65).

4.3.2 Les actions de l'Association Bon Usage du Médicament

4.3.2.1 La campagne de sensibilisation

Les actions de l'ABUM sont aujourd'hui nombreuses. Certaines ont été marquantes pour les professionnels de santé et pour le grand public.

Tout d'abord, une campagne de sensibilisation des professionnels de santé et des patients a été lancée entre avril et juin 2015. Cette dernière diffusait deux messages distincts : le premier à destination du grand public : « *Les médicaments sont là pour vous aider mais... ils ont parfois du mal à vivre ensemble* » ; et le second pour les professionnels de santé « *Ayez le réflexe iatrogénique* »(66).

Pour assurer le bon déroulement de cette campagne, l'association a créé, en partenariat avec le LEEM, des affiches publicitaires à destination des patients (Annexe 1) et des professionnels de santé ainsi qu'une fiche contenant dix conseils pratiques pour les patients (Annexe 2). Un guide a également été créé pour les patients et les aidants(66).

Ce guide reprend certaines définitions et explique ce que sont la iatrogénie médicamenteuse, les effets indésirables et quels peuvent être les risques lorsque l'on est polymédiqué. Il donne aussi quelques conseils dont les deux messages clés sont les suivants : informer (son entourage, ses médecins et les professionnels de santé qui nous entourent) et s'informer (poser des questions, apprendre à connaître nos pathologies et les médicaments que l'on prend pour les traiter)(67).

L'affiche à destination du grand public, pour sa part, porte le message de la campagne à faire passer chez les patients : « *Les médicaments sont là pour vous aider mais... ils ont parfois du mal à vivre ensemble* ». Cette affiche était présente dans les pharmacies ou les cabinets médicaux lors de la campagne de 2015, là où les utilisateurs des produits de santé pouvaient la voir. Elle incitait les patient à parler de leur traitements avec leur professionnels de santé(67).

Enfin, sur la fiche listant des conseils à destination des patients, on peut lire, entre autres, que le patient est invité à respecter sa prescription et les posologies des traitements prescrits par son médecin, à conserver ses médicaments dans leur emballages respectifs, le patient est invité

à tenir ses médecins informés de tous les traitements qu'il prend pour éviter les risques d'interaction médicamenteuse par exemple. Il est également indiqué que le patient ne doit pas décider seul d'interrompre son traitement et qu'il doit prévenir ses médecins lorsqu'il suspecte que ses médicaments puissent être à l'origine d'effets indésirables et qu'il doit veiller à réaliser des bilans de santé(67). Ce sont autant de conseils particulièrement importants qui, lorsqu'ils ne sont pas respectés, peuvent être à l'origine de iatrogénie médicamenteuse évitable. Ils incitent en fait le patient à être observant vis-à-vis de ses traitements, à être attentifs à sa santé et à agir pour sa santé.

De plus, pour les professionnels de santé, une affiche avait également été créée, portant le slogan suivant « *Ayez le réflexe iatrogénie* » afin de les inciter à avoir le réflexe de penser à la iatrogénie médicamenteuse face à des symptômes évocateurs que pourraient mentionner leurs patients. Un site internet avait également été développé, mettant à disposition des professionnels de santé des outils d'aide pour identifier et prévenir ce risque. Les professionnels de santé avaient donc accès à des propositions de développement professionnel continu, des informations sur la iatrogénie ainsi qu'aux outils développés pour les patients(66). Ce site aujourd'hui est celui de l'ABUM.

Cette campagne de sensibilisation de l'ABUM fait ainsi ressortir un élément d'une importance capitale dans la prise en charge médicamenteuse des patients et dans les parcours de soin : la communication. En effet, un des axes majeurs dans le bon usage des médicaments et qui joue un rôle dans la sécurité et la qualité des soins est celui du partage des informations pour pouvoir adapter les soins à chaque patient. En effet, chaque patient est unique et le parcours de soin doit s'adapter à chaque individu. Ainsi, un autre élément à prendre en compte dans le bon usage des médicaments est celui de la collaboration. Les professionnels de santé, les structures de soin en ville ou à l'hôpital doivent pouvoir communiquer et collaborer pour proposer aux patients d'accéder à des soins adaptés.

4.3.2.2 Le résultat de la campagne de sensibilisation

A l'issue de la campagne, en juillet 2015, une étude qualitative(68) a été réalisée à la demande du LEEM par l'Institut Français des Seniors, pour évaluer son efficacité. Il s'agissait d'un sondage réalisé par courrier sur une période d'un mois auprès de 1500 personnes âgées de plus de 62 ans. Les conclusions de l'étude montrent que la campagne de sensibilisation et les actions mises en place jusqu'en 2015 ont eu un effet positif sur les consommateurs de

médicaments. L'analyse a montré que les seniors étaient très intéressés par le sujet et qu'ils étaient prêts à changer leur comportement vis-à-vis des médicaments. En effet, plus de 8 personnes sur 10 ont jugé que la campagne était intéressante, environ 7 personnes sur 10 l'ont jugé utile et 62% des personnes interrogées ont indiqué vouloir conserver le guide l'ABUM chez eux. L'analyse montrait également que la campagne avait eu un effet positif sur la prise de conscience de l'importance de bien maîtriser son traitement. Ainsi, plus de deux tiers des personnes interrogées ont déclaré vouloir en parler avec un professionnel de santé.

Un peu plus tard, début 2016, c'est une étude quantitative qui a été faite(68). L'objectif de cette étude était alors de comparer les chiffres issus du second semestre de l'année 2015 à ceux issus du second semestre de l'année 2014. Deux indicateurs ont été évalués. Le premier était un indicateur de la consommation médicamenteuse, et le second rassemblait des indicateurs spécifiques en termes d'associations médicamenteuses choisis au préalable par des experts indépendants. Cette analyse a montré une diminution des quantités de médicaments consommés chez les personnes âgées de plus de 65 ans en 2015 qui équivalait à une économie de 74 milliards d'euros(69) pour l'Assurance Maladie par rapport au second semestre de 2014. L'étude a également permis de conclure à une amélioration de la qualité des prescriptions, car les associations médicamenteuses présentant des risques avaient diminué.

En septembre 2016, une nouvelle analyse a été réalisée pour confirmer ces résultats. Celle-ci a montré une nouvelle fois que le nombre moyen de médicaments différents prescrits pour une personne de plus de 65 ans avait diminué passant de 10,5 boîtes au cours du premier semestre de 2014 à 9,4 au premier semestre en 2016. De plus, le nombre moyen de boîtes délivrées pour une personnes de plus de 65 ans avait diminué de 1,9 en moyenne entre 2015 et 2016. Enfin, l'analyse a montré que les économies réalisées par l'Assurance Maladie s'élevaient à 185 millions d'euros entre le premier semestre de 2015 et celui de 2016(69).

4.3.2.3 Changer le comportement des consommateurs

Ainsi, en 2016, encouragée par les résultats positifs de cette première campagne, l'ABUM a décidé de continuer ses actions et s'est fixé un nouvel objectif pour les actions suivantes : faire changer les comportements des patients et des professionnels de santé. Pour ce faire, les experts de l'association ont pensé à un programme en plusieurs étapes(68).

Tout d'abord, il s'agissait de continuer à sensibiliser et mobiliser les personnes les plus concernées par ce sujet, c'est-à-dire, les personnes âgées. Pour cela, l'association a souhaité multiplier les voies de diffusion des messages de bon usage et pousser les patients au dialogue avec les professionnels de santé.

L'association cherchait également un moyen de sécuriser les prescriptions. Ainsi, des outils d'aide à la prescription ont été mis à jour pour alerter les médecins de risques de redondance dans les prescriptions, de contre-indication, de précaution d'emploi, d'effets indésirables ou d'interactions médicamenteuses.

Le troisième axe de travail était de renforcer le conseil pharmaceutique. Pour ce faire, le collectif propose notamment des outils pratiques aux officines pour les aider à détecter les signaux de iatrogénie médicamenteuse, à l'aide de formations en e-learning, par exemple.

L'amélioration de la collaboration entre les médecins généralistes et les pharmaciens d'officine faisait également partie des actions prévues. Pour cela, l'association a proposé la création de réunions collaboratives de proximité entre les médecins et les pharmaciens étant au contact des patients.

De plus, l'association a placé dans ses objectifs l'évolution des pratiques de soin dans les Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD) en faisant travailler les équipes de soin d'une manière collaborative autour du médicament.

Pour finir, elle souhaitait développer un projet qui permettrait aux médecins et pharmaciens de pouvoir faire appel, si nécessaire, à l'expertise d'un gériatre par le biais de la télé-expertise.

4.3.3 Les dix préconisations de l'Association Bon Usage du Médicament

Toutes ces actions ont été présentées en 2018 lors d'une tribune organisée par l'ABUM. A cette occasion, l'association a également introduit ses dix préconisations visant à réduire le risque iatrogénique lié aux médicaments et dont la mise en place repose notamment sur les résultats des actions passées. Ces préconisations se basent principalement sur la collaboration des différents professionnels de santé, sur le développement de la formation des acteurs de la santé, sur l'expertise des professionnels de santé et sur l'information du grand public.

Les dix préconisations proposées par l'ABUM en 2018 sont les suivantes(65) :

- 1) « *Fixer un objectif de réduction des décès et des hospitalisations dus au mauvais usage du médicament à 5 ans* »
- 2) « *Créer un observatoire du bon usage* » pour avoir de meilleures connaissances sur les conséquences de la iatrogénie médicamenteuse et sur les causes de la iatrogénie médicamenteuse.
- 3) « *Renforcer la formation de tous les professionnels de santé au bon usage du médicament* »
- 4) « *Encourager la coopération médecins-pharmaciens au travers du développement professionnel continu* »
- 5) « *Sensibiliser les jeunes et les salariés au bon usage du médicament via le service sanitaire* »
- 6) « *Relancer les campagnes d'information grand public sur le bon usage porté par les Autorités de Santé* »
- 7) « *Généraliser, dans les logiciels d'aide à la prescription, la détection des interactions médicamenteuses quelle que soit la source de ma prescription* »
- 8) « *Accélérer, via le dossier médical partagé, la mise à disposition des outils de partage des données patients entre professionnels de santé et œuvrer à leur bonne utilisation* »
- 9) « *Rendre inter-opérables les messageries sécurisées entre professionnels de santé* »
- 10) « *Mettre en place un numéro vert à destination des médecins et pharmaciens pour leur permettre de contacter un référent médicament dans les situations complexes* »

Enfin, depuis cette première tribune qui a eu lieu en 2018 et qui a présenté les grandes lignes de travail de l'ABUM pour les années à venir, l'association organise régulièrement des événements pour discuter des actions qui continuent d'être lancées, pour mettre en avant des outils développés pour améliorer le bon usage des médicaments et pour discuter de sujet en lien avec les médicaments. En 2021, par exemple, la tribune de l'ABUM portait sur l'automédication.

4.4 Quelques exemples d'outils pour réduire la iatrogénie médicamenteuse

En parallèle de ces initiatives et des stratégies mises en place, des outils sont développés pour accompagner ces actions. Il existe de nombreux exemples d'outils qui sont imaginés. Il peut s'agir d'innovations ; numériques, technologiques, de diagnostic et thérapeutiques ou encore d'innovations organisationnelles et comportementales. Les outils qui en découlent sont à destination des patients et des professionnels de santé et ont tous pour but de favoriser le bon usage des médicaments.

4.4.1 EXACTCURE : le jumeau numérique(70)

ExactCure est une plateforme de santé personnalisée à destination des professionnels de santé, des patients et des industries pharmaceutiques. Cet outil a été créé pour limiter le mésusage des médicaments en aidant ses utilisateurs à identifier les potentielles interactions médicamenteuses, les surdosages et les sous-dosages auxquels sont exposés les patients.

A partir des données médicales du patient (bilans sanguins, hépatique, etc..), de ses caractéristiques individuelles (âge, sexe, poids, facteurs de risque, génotype, etc..) et des traitements qui lui sont prescrits ou qu'il souhaiterait prendre, le logiciel pourra simuler l'association de ces traitements chez le patient et détecter certains risques associés.

L'analyse du logiciel est basée sur l'intelligence artificielle et utilise la pharmacocinétique de population et les données issues de la littérature pour de donner un résultat correspondant aux caractéristiques de chaque patient.

Cet outil a été créé notamment pour aider les patients souffrant de pathologies chroniques et comorbidités.

4.4.2 POSOS : un outil d'aide à la prescription au service du bon usage des médicaments(71)

POSOS est un outil d'intelligence artificielle qui a été développé pour permettre un meilleur accès à la connaissance médicale et apporter des réponses rapides et fiables aux questions des professionnels de santé. Ainsi, la prise en charge des patients et la prise de décision concernant leurs traitements s'en trouvent facilitées.

En effet, cette application a été créée pour faire face à la quantité importante de molécules disponibles sur le marché, à l'apparition de nouvelles molécules innovantes

entraînant une évolution constante des connaissances de santé et devant la nécessité croissante de limiter la iatrogénie médicamenteuse.

POSOS est un moteur de recherche qui propose des réponses rapides à un professionnel de santé qui se pose une question sur un médicament, une interaction médicamenteuse, une pathologie, un effet indésirable. Cette réponse contient les informations issues de sources scientifiques comme par exemple, les Autorités de Santé (ANSM, HAS, EMA), la Thériaque ou PubMed.

Il est parfois difficile de retrouver certaines informations devant la grande diversité des sources scientifiques qui ne sont pas regroupées sur une seule et même plateforme. L'application va donc permettre la centralisation des données à l'aide de l'intelligence artificielle. Son objectif final est de faciliter la pratique quotidienne des professionnels de santé en apportant des réponses rapides à leurs questionnements.

4.4.3 La conciliation médicamenteuse(72), (73), (74)

La conciliation médicamenteuse est une démarche dont l'objectif est de sécuriser la prise en charge médicamenteuse des patients. C'est une façon de prévenir la survenue d'erreurs médicamenteuses et parfois même de les identifier avant leur survenue. Elle est réalisée à plusieurs étapes du parcours de soins d'un patient : à l'admission d'un patient dans un établissement de santé, à sa sortie ou au moment d'un transfert d'établissement.

Actuellement, il n'existe pas de texte de loi qui régleme spécifiquement la conciliation médicamenteuse. Cependant l'arrêté du 6 avril 2011 remettait au premier plan l'optimisation de la qualité de la prise en charge médicamenteuse. En conséquence, la conciliation peut être vue comme un axe d'amélioration entrant dans le cadre de cet arrêté.

Cette démarche a vu le jour en réponse au parcours de soins qui fait souvent intervenir plusieurs professionnels de santé, en ambulatoire ou en établissement de santé et qui nécessite la coordination des soins. Elle permet d'assurer la continuité des soins et la qualité de la prise en charge médicamenteuse.

La conciliation médicamenteuse comprend plusieurs étapes. La première consiste à recueillir les informations les plus complètes possible sur les traitements du patient. Pour ce faire, plusieurs sources d'information doivent être utilisées pour ensuite pouvoir les recouper et

les confirmer. Parmi celles-ci, le dossier pharmaceutique ou le dossier patient, les ordonnances ou les médicaments rapportés par le patient peuvent être utilisés. Un entretien peut-être réalisé avec le patient, son entourage et les professionnels de santé qui sont intervenus dans son parcours de soin pour compléter ou initier le recueil.

A l'aide des éléments recueillis, un bilan de médication sera établi. Celui-ci permet de synthétiser toutes les informations obtenues. Elles sont ensuite comparées et analysées afin d'identifier toute association inappropriée, tout médicament qui ne conviendrait pas ou plus au patient ou d'éviter l'arrêt d'un traitement qui devrait être continué. Une fois l'analyse achevée, le bilan de médication est partagé avec les équipes médicales du patient. Une discussion permettra alors modifier la prise en charge médicamenteuse du patient lorsque c'est nécessaire. Une fois la conciliation médicamenteuse réalisée, le bilan de médication finalisé est partagé avec les différents intervenants du parcours de soin du patient.

Il apparaît donc que cette démarche permet d'assurer la pertinence, la sécurité et la qualité de la prise en charge médicamenteuse du patient. La conciliation médicamenteuse permet également de structurer et d'améliorer l'efficacité des interactions entre les acteurs de santé intervenant dans la prise en charge médicamenteuse. Enfin, cette démarche permet au patient d'améliorer la connaissance de ses traitements et donc d'améliorer son observance.

4.4.4 Le flash « erreurs médicamenteuses » de la HAS

Depuis 2017, la HAS a parmi ses missions le recueil et l'analyse des évènements indésirables graves associés aux soins. Cette analyse permet d'identifier les causes de ces évènements et donc de les prévenir et d'éviter la survenue des EIGS. Bien que le nombre de remontée d'EIGS via le dispositif de la HAS soit encore trop faible pour faire des analyses poussées, les rapports annuels publiés par la HAS montrent que les remontées augmentent au fur et à mesure des années(75). L'augmentation des données disponibles permet de conduire des analyses de plus en plus spécifiques et à terme, d'obtenir des résultats significatifs.

La HAS rappelle, par ailleurs, qu'il est nécessaire de mettre en place une « culture positive de l'erreur » pour améliorer les déclarations. En effet, les analyses qui s'ensuivent bénéficient à tous, professionnels de santé, patients, systèmes de santé(75).

En parallèle de ses évaluations annuelles, la HAS a décidé en 2021 de créer des fiches d'information(76) qu'elle met à disposition des professionnels de santé pour améliorer leurs

connaissances sur les médicaments qu'ils utilisent et pour les sensibiliser aux risques de survenue d'erreur médicamenteuse. Ces fiches s'appellent « Flash Sécurité Patient » et ont pour objectif final d'améliorer la sécurité des patients dans l'utilisation des médicaments.

Dans chaque fiche, la HAS choisi un thème, par exemple « *Médicaments à risque – Sous-estimer le risque, c'est risqué* », puis relate des évènements associés à des erreurs, survenus lors de l'utilisation de ces médicaments. Une analyse de chaque évènement est ensuite effectuée pour identifier la cause immédiate de l'erreur et les causes profondes qui ont conduit à la survenue de l'erreur. Pour finir, la HAS propose des recommandations pour éviter la future survenue de ces erreurs, sécurisant ainsi le parcours de soins.

THÈSE SOUTENUE par Mme Anouk BIGNON

CONCLUSION

Le bon usage des médicaments est un enjeu majeur de santé publique.

Promouvoir le bon usage des médicaments revient à réduire les risques de iatrogénie médicamenteuse. Cela permet également d'innover dans la construction du système de santé pour améliorer la qualité, la pertinence et la sécurité des soins.

Des études ont permis de mettre en évidence les conséquences particulièrement néfastes du mauvais usage des médicaments sur la santé des patients et sur l'économie de la santé. Les conséquences sont d'autant plus graves que la iatrogénie associée au mauvais usage des médicaments est, le plus souvent, évitable.

Face aux scandales sanitaires rencontrés au cours des années passées, il est devenu évident que certaines pratiques dans le domaine de la santé devaient être encadrées plus strictement par la loi. Cependant, la réduction de la iatrogénie médicamenteuse passe également par la mise à disposition des professionnels de santé d'outils facilitant leur pratique quotidienne, par la coordination des soins et par l'information de la population dans son ensemble sur les produits de santé.

De nombreuses initiatives ont déjà été proposées, au niveau national et international, pour résoudre ce problème de santé publique. Les données disponibles sont parfois encore insuffisantes pour évaluer l'efficacité des actions mises en place, cependant, l'analyse de ces données permet de proposer des objectifs plus précis et ciblés dans les nouvelles stratégies de réduction de la iatrogénie médicamenteuse et d'amélioration du bon usage des médicaments.

De plus, toutes ces initiatives montrent l'investissement croissant des acteurs de santé et des patients dans la lutte contre le mauvais usage des médicaments. Ainsi, des plans d'action continuent d'être proposés et l'objectif de réduction de la iatrogénie

médicamenteuse continue d'être placée en priorité dans les stratégies de santé publique, comme le montre la stratégie nationale « Ma Santé 2022 ».

C'est dans ce contexte que l'Association Bon Usage du Médicament a vu le jour. Cette association propose des solutions à plusieurs niveaux. Tout d'abord, elle permet de créer une réflexion autour du bon usage des médicaments, incluant les nombreux professionnels de santé et acteurs de la santé qui interviennent dans le parcours de soin. Ensuite, elle centralise des informations en lien avec l'utilisation des médicaments et les met à disposition des professionnels de santé et des patients pour en faciliter l'accès. Enfin, elle promeut des initiatives d'amélioration du bon usage des médicaments afin de les faire connaître et de proposer aux professionnels de santé et aux patients un ensemble d'outils pouvant les aider à sécuriser l'utilisation des médicaments au quotidien.

Participer à l'amélioration du bon usage des médicaments a donc une importance primordiale pour la santé publique et doit constituer une priorité pour chacun d'entre nous, susceptible d'être amené, un jour, à utiliser des médicaments.

Le Directeur de thèse,

ELLA
MIODOWSKI
Signature numérique de
ELLA MIODOWSKI
Date: 2021.09.27
19:00:07 +02'00'

Le Président,

A. Boulin
23 sept 2021

**Vu pour l'autorisation de
Soutenance**

**Dijon, le
Le Vice-Doyen,**



E. LESNIEWSKA

BIBLIOGRAPHIE

1. Organisation Mondiale de la Santé. Promouvoir l'usage rationnel des médicaments : éléments principaux [Internet]. OMS; 2002. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67533/WHO_EDM_2002.3_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y
2. Organisation Mondiale de la Santé. Guide pédagogique de l'OMS pour la sécurité des patients - Module 11 : Améliorer la sécurité de la prise en charge médicamenteuse [Internet]. Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des Femmes; 2012. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-12/cours_module_11_2015-12-18_10-04-25_29.pdf
3. Bégau B, Costagliola D. Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France [Internet]. 2013 p. 57. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/rapport/33483-rapport-sur-la-surveillance-et-la-promotion-du-bon-usage-du-medicament-e>
4. Confédération des organisations familiales de l'Union européenne. Charte Européenne de l'aidant Familial [Internet]. Coface, Commission Européenne; 2009. Disponible sur: <https://www.aidants.fr/sites/default/files/public/Pages/chartecofacehandicapfr.pdf>
5. World Health Organization. Promoting rational use of medicines [Internet]. World Health Organization; [cité 29 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/activities/promoting-rational-use-of-medicines/>
6. Association Bon Usage du Médicament. Pour un Bon Usage du médicament [Internet]. [cité 29 sept 2021]. Disponible sur: <https://bonusagedumedicament.com/wp-content/uploads/2021/04/BUM-Diaporama-Grand-Public.pdf>
7. France, Code de la Santé Publique. Article R5121-152 - Modifié par le décret n°2013-923 du 16 octobre 2013 - art. 2 [Internet]. CSP. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000028083982/2013-10-28/>
8. Agence Nationale de Sécurité du médicament et des Produits de Santé. Bonnes pratiques de pharmacovigilance. ANSM; 2018.
9. Legrain S. Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé - Consommation, Prescription, Iatrogénie et Observance [Internet]. HAS; 2005. Disponible sur: http://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28__16_44_51_580.pdf
10. France, Code de la Santé Publique. Articles L5121-12-1-2 - Créé par la loi n°2020-1576 du 14 décembre 2020 - art. 78 (V). CSP.
11. Peer RF, Shabir N. Iatrogenesis: A review on nature, extent, and distribution of healthcare hazards. *J Family Med Prim Care*. 2018;7(2):309-14.

12. France, Ministère des Solidarités et de la Santé. Iatrogénie [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2016 [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/iatrogenie>
13. L'Assurance Maladie. Iatrogénie médicamenteuse [Internet]. 2021 [cité 29 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/iatrogenie-medicamenteuse/iatrogenie-medicamenteuse>
14. L'Assurance Maladie. Médicaments après 65 ans : effets indésirables fréquents (iatrogénie) [Internet]. 2021 [cité 29 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/medicaments-et-situation-de-vie/iatrogenie-medicamenteuse>
15. France, Code de la Santé Publique. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé. CSP.
16. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé [Internet]. Afssaps; 2005. Disponible sur: http://www.mobiquial.org/alzheimer/SOURCES/ETBS-DOCUMENTATION/GUIDES_RECOMMANDATIONS/AFSSAPS/IATROGENESE_AFSSAPS.pdf
17. Organisation Mondiale de la Santé. Medication safety in polypharmacy - technical report. OMS; 2019.
18. Pichetti S, Sermet C. Le médicament aujourd'hui - La consommation de médicaments en France. adsp. 2016;(n°97).
19. Koch I. La iatrogénie chez la personne âgée [Internet]. Département du Doubs. [cité 30 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.doubs.fr/index.php/sante-coderpa/la-iatrogenie-chez-la-personne-agee>
20. World Health Organization. A brief synopsis on patient safety [Internet]. WHO; 2010 [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/patient-safety/publications/2010/a-brief-synopsis-on-patient-safety>
21. Varin R, Doucet J. Du prescripteur à l'utilisateur - Pertinence des prescriptions médicamenteuses et risque iatrogène. adsp. déc 2016;(n°97).
22. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. Enquête nationale sur les événements indésirables liés aux soins (ENEIS) [Internet]. DREES. [cité 15 juill 2021]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sources-outils-et-enquetes/enquete-nationale-sur-les-evenements-indesirables-lies-aux-soins-eneis>
23. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. Enquête nationale sur les événements indésirables liés aux soins (ENEIS). DREES. 2011.
24. Haute Autorité de Santé. Événements indésirables graves associés aux soins : la déclaration individuelle pour un bénéfice collectif [Internet]. HAS. 2018 [cité 1 mai 2021].

Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2885660/fr/evenements-indesirables-graves-associes-aux-soins-la-declaration-individuelle-pour-un-benefice-collectif

25. Organisation Mondiale de la Santé. L'OMS inaugure une initiative mondiale pour réduire de moitié les erreurs médicamenteuses en 5 ans [Internet]. OMS. 2017 [cité 26 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/29-03-2017-who-launches-global-effort-to-halve-medication-related-errors-in-5-years>
26. Haute Autorité de Santé. Sécuriser la prise en charge médicamenteuse en établissement de santé [Internet]. HAS. 2015 [cité 2 mai 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2574453/fr/securiser-la-prise-en-charge-medicamenteuse-en-etablissement-de-sante
27. Les Entreprises du Médicament, Ipsos. Etude sur le Bon Usage du Médicament [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.leem.org/publication/etude-sur-le-bon-usage-du-medicament-mars-2020-ipsos-pour-le-leem>
28. Institut national de la statistique et des études économiques. Population par âge - Tableaux de l'économie française [Internet]. Insee. [cité 18 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3303333?sommaire=3353488>
29. Arcizet J, Leroy B, Renzullo C, Mondoloni P, Donier L, Penaud J-F, et al. Iatrogénie médicamenteuse responsable d'hospitalisation en réanimation : étude descriptive dans un centre hospitalier. *Journal de Pharmacie Clinique*. 1 juin 2018;37(2):111-20.
30. Bedouch P, Bardet J-D, Chanoine S, Allenet B. Chapitre 2: Iatrogenèse médicamenteuse : quels enjeux pour la pharmacie clinique ? In: *Pharmacie clinique et thérapeutique*. 5ème édition. 2018.
31. Centre Régional de Pharmacovigilance du Nord-Pas-de-Calais. La pharmacovigilance dans le monde [Internet]. CRPV Nord-Pas-de-Calais. 2014 [cité 5 sept 2021]. Disponible sur: <https://pharmacovigilance-npdc.fr/histoire-de-la-pharmacovigilance/>
32. Centre Régional de Pharmacovigilance de Bourgogne-Franche-Comté. Pharmacovigilance - Historique [Internet]. CRPV Bourgogne-Franche-Comté. [cité 5 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.pharmacovigilance-bfc.fr/pharmacovigilance/historique/>
33. Prescrire. *Petit Manuel de Pharmacovigilance et Pharmacologie Clinique*. La revue Prescrire. 2017;2ème édition mise à jour.
34. Thalidomide. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 5 sept 2021]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Thalidomide&oldid=183338700>
35. France, Code de la Santé Publique. Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. CSP.
36. Inspection générale des affaires sociales. Enquête sur le MEDIATOR®. IGAS; 2011.
37. Inspection générale des affaires sociales. Enquête relative aux spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium [Internet]. IGAS; 2016. Disponible sur: <https://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2015-094R.pdf>

38. Haute Autorité de Santé. Filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant une épilepsie : spécialités à base de valproate et alternatives médicamenteuses [Internet]. HAS. 2018 [cité 6 sept 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2882733/fr/filles-adolescentes-femmes-en-age-de-procreer-et-femmes-enceintes-ayant-une-epilepsie-specialites-a-base-de-valproate-et-alternatives-medicamenteuses
39. La loi relative à la politique de Santé Publique : objectifs de santé, plans et programmes d'action. Sante Publique. 2004;Vol. 16(4):587-95.
40. Objectifs de Santé Publique : Evaluation des objectifs de la loi du 9 août 2004 [Internet]. Vie publique.fr. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/rapport/31071-objectifs-de-sante-publique-evaluation-objectifs-loi-du-9-aout-2004>
41. Haut Conseil de la Santé Publique. Objectifs de Santé Publique - Évaluation des objectifs de la loi du 9 août 2004 et propositions [Internet]. HCSP; 2010. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/documentation-et-publications-officielles/rapports/sante/article/haut-conseil-de-la-sante-publique-objectifs-de-sante-publique-evaluation-des>
42. Mahé J. Erreurs médicamenteuses : définition, fréquence et gestion du risque. La Lettre du Pharmacologue. 2014;28(1):7.
43. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Guichet Erreurs Médicamenteuses : Présentation et bilan depuis la mise en place. Afssaps; 2009.
44. Agence Nationale de Sécurité du médicament et des Produits de Santé. Etiquetage des conditionnements des médicaments sous forme orale solide (hors homéopathie). ANSM; 2018.
45. Agence Nationale de Sécurité du médicament et des Produits de Santé. Nom des Médicaments. ANSM; 2018.
46. Ordre National des Pharmaciens. La loi relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. Ordre National des Pharmaciens; 2012.
47. France, Code de la Santé Publique. Article L5121-14-3 - Version en vigueur depuis le 01 juillet 2021 [Internet]. CSP. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042685749/2021-07-01/
48. France, Code de la Santé Publique. Article R5121-164 - Version en vigueur depuis le 11 mai 2017 [Internet]. CSP. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000034687077
49. Agence Nationale de Sécurité du médicament et des Produits de Santé. Signalement par les entreprises d'une prescription non conforme de médicament. ANSM; 2015.
50. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems (Rev 2). EMA; 2017.

51. VIDAL. La surveillance des médicaments [Internet]. VIDAL. 2021 [cité 26 août 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/regles-bon-usage/plan-gestion-risques-pgr.html>
52. Direction Générale de l'Offre de Soins. Circulaire N°DGOS N° DGOS/PF2/2012/72 du 14 février 2012. DGOS.
53. Direction Générale de l'Offre de Soins. Qualité de la prise en charge médicamenteuse - Outils pour les établissements de santé [Internet]. DGOS; 2012. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_qualite_de_la_prise_en_charge_medicamenteuse.pdf
54. Wolfe D, Yazdi F, Kanji S, Burry L, Beck A, Butler C, et al. Incidence, causes, and consequences of preventable adverse drug reactions occurring in inpatients: A systematic review of systematic reviews. PLoS One [Internet]. 11 oct 2018;13(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6181371/>
55. Ocelli P. La culture de sécurité des soins : du concept à la pratique [Internet]. HAS; 2010 [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-02/culture_de_securite_des_soins__du_concept_a_la_pratique.pdf
56. Haute Autorité de Santé. Renforcer la sécurité du patient [Internet]. HAS. 2018 [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2582468/fr/renforcer-la-securite-du-patient
57. Organisation Mondiale de la Santé. Sécurité des patients [Internet]. OMS. 2019 [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/patient-safety>
58. Allegranzi B, Storr J, Dziekan G, Leotsakos A, Donaldson L, Pittet D. The First Global Patient Safety Challenge "Clean Care is Safer Care": from launch to current progress and achievements. Journal of Hospital Infection. 2007;65:115-23.
59. World Health Organization. Safe surgery [Internet]. WHO. [cité 27 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/teams/integrated-health-services/patient-safety/research/safe-surgery>
60. World Health Organization. Tool and Resources - Surgical Safety Checklist [Internet]. WHO. 2009 [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/teams/integrated-health-services/patient-safety/research/safe-surgery/tool-and-resources>
61. Donaldson LJ, Kelley ET, Dhingra-Kumar N, Kieny M-P, Sheikh A. Medication Without Harm: WHO's Third Global Patient Safety Challenge. The Lancet. 29 avr 2017;389(10080):1680-1.
62. European Medicine Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Position paper on potential medication errors in the context of benefit risk balance and risk minimisation measures. EMA; 2013.
63. European Medicines Agency. Medication-errors workshop - tackling medication errors: European Medicines Agency workshop calls for coordinated EU approach. EMA; 2013.

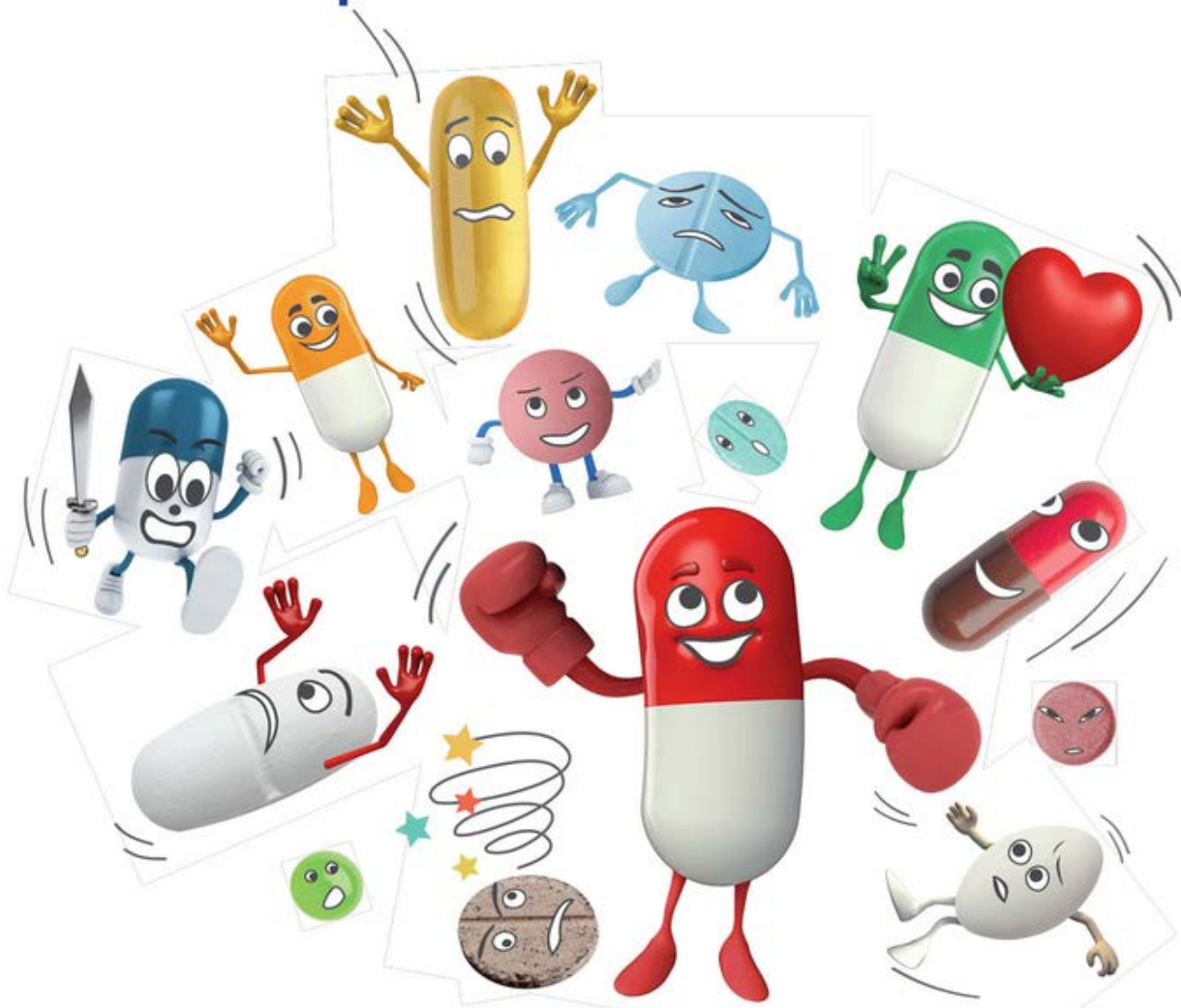
64. Association Bon Usage Du Médicament. Le Forum du Bon Usage du Médicament 2019 [Internet]. ABUM. 2019 [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: <https://bonusagedumedicament.com/le-forum-du-bon-usage-du-medicament-2019/>
65. Association Bon Usage du Médicament. Les 10 Préconisations de l'Association Bon Usage du Médicament – Le Bon Usage Du Médicament [Internet]. [cité 3 oct 2021]. Disponible sur: <https://bonusagedumedicament.com/le-bon-usage-du-medicament/les-10-preconisations/>
66. Les Entreprises du Médicament. Conférence de Presse - «Médicaments... et si on changeait de comportement ? » [Internet]. LEEM; 2015 [cité 3 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/presse/medicaments-et-si-changeait-de-comportement>
67. Association Bon Usage du Médicament. Outils pour les patients et les aidants [Internet]. ABUM; 2015. Disponible sur: <https://bonusagedumedicament.com/la-boite-a-outils/outils-pour-les-patients-et-les-aidants/>
68. Les Entreprises du Médicament. Communiqué de presse - Lutte contre la iatrogénie médicamenteuse chez les seniors : le « Collectif Bon Usage » en action! [Internet]. LEEM; 2016 [cité 3 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/CP06-07-2016-iatrog%C3%A9nie-medicamenteuse-chez-les-seniors-collectif-bon-usage-en-action.pdf>
69. Les Entreprises du Médicament. Les 10 préconisations du Collectif bon usage du médicament [Internet]. LEEM. 2018 [cité 1 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/presse/mobilisation-inedite-de-plus-d-1-million-d-acteurs-de-sante-pour-promouvoir-le-bon-usage-du>
70. ExactCure - Accueil [Internet]. ExactCure. [cité 25 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.exactcure.com/?lang=fr>
71. Posos - Des réponses rapides et contextualisées à vos questions de prescription [Internet]. Posos. [cité 28 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.posos.co/>
72. Omedit Grand Est. Conciliation médicamenteuse [Internet]. 2021 [cité 2 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/conciliation-medicamenteuse-0>
73. Haute Autorité de Santé. Mettre en œuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé [Internet]. HAS. 2018 [cité 2 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2736453/fr/mettre-en-oeuvre-la-conciliation-des-traitements-medicamenteux-en-etablissement-de-sante
74. Ministère des Solidarités et de la Santé. La conciliation médicamenteuse [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 2 oct 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/qualite/conciliation-medicamenteuse/article/la-conciliation-medicamenteuse>
75. Haute Autorité de Santé. Retour d'expérience sur les événements indésirables graves associés à des soins (EIGS) - Rapport annuel d'activité 2018. HAS; 2019 nov p. 111. Report No.: Edition 2019.

76. Haute Autorité de Santé. Flash Sécurité Patient [Internet]. HAS. 2021 [cité 3 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3240311/fr/flash-securite-patient
77. Association Bon Usage Du Médicament. Affiche Grand Public [Internet]. ABUM; 2015. Disponible sur: <https://bonusagedumedicament.com/wp-content/uploads/2021/04/BUM-Affiche-2018.gif>
78. Association Bon Usage Du Médicament. Fiche - 10 conseils pratiques pour un bon usage des médicaments [Internet]. ABUM; 2015. Disponible sur: https://bonusagedumedicament.com/wp-content/uploads/2021/04/BUM-10_conseils_pratiques.pdf

ANNEXES

Annexe 1 : Affiche Grand Public – Association Bon Usage du Médicament(77)

Les médicaments sont là pour vous aider mais...



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

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



10 CONSEILS

pour un bon usage des médicaments

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

TITRE DE LA THÈSE : LES ENJEUX DU BON USAGE DES MEDICAMENTS :
COMMENT AMELIORER LE BON USAGE DES MEDICAMENTS ET LIMITER LA
IATROGENIE MEDICAMENTEUSE ?

AUTEUR : Anouk BIGNON

RESUMÉ :

Le principe de précaution est fondamental dans le domaine de la santé. Un médicament peut devenir dangereux pour la santé lorsqu'il n'est pas utilisé dans les bonnes conditions. Depuis de nombreuses années, la iatrogénie médicamenteuse est au cœur des préoccupations de Santé Publique, en France et dans le monde entier.

Des études et des analyses réalisées ces dernières années ont permis de faire un état des lieux pour rendre compte de la gravité de la iatrogénie médicamenteuse et de ses conséquences sur la population française et sur sa santé. La iatrogénie médicamenteuse est le plus souvent liée au médicament lui-même et ne peut être évitée. Cependant, les études ont montré qu'une partie des effets indésirables recensés était en fait évitable, et donc que l'on pouvait agir sur la cause de ces effets indésirables.

Devant ce constat, il est devenu primordial d'agir sur ces évènements pour éviter leur survenue, améliorant ainsi la sécurité des soins et la santé des patients. Les Autorités de Santé et le gouvernement n'ont eu de cesse de faire évoluer la réglementation pour favoriser le bon usage des médicaments et limiter ainsi la iatrogénie médicamenteuse.

En France comme à l'international, des initiatives visant à favoriser le bon usage des médicaments ont vu le jour et continuent d'être proposées avec un objectif commun qui est celui de renforcer la sécurité des patients et d'améliorer la qualité des soins.

MOTS-CLÉS : bon usage des médicaments – iatrogénie médicamenteuse – effets indésirables évitables – erreurs médicamenteuses – patients – sécurité – Santé Publique