



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie



N° de thèse :

MÉMOIRE

DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Tenant lieu de Thèse pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie
soutenu publiquement le 09 juin 2017

par

ARCIZET Julien

Né le 05 janvier 1990 à Aurillac (015)

**IATROGENIE MEDICAMENTEUSE RESPONSABLE
D'HOSPITALISATION EN REANIMATION :
ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DANS UN CENTRE HOSPITALIER**

JURY

Mme le Professeur Odile CHAMBIN, professeur universitaire (**Président**)

M. le Docteur Jérôme COUTET, pharmacien praticien hospitalier (**Directeur**)

M. le Professeur Samuel LIMAT, professeur universitaire praticien hospitalier

M. le Docteur Philippe FAGNONI, maître de conférences des universités praticien hospitalier

M. le Docteur Jean-Marc DOISE, médecin praticien hospitalier

M. le Docteur Bertrand LEROY, pharmacien praticien hospitalier

N° de thèse :

MÉMOIRE

DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE SCIENCES PHARMACEUTIQUES

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

soutenu publiquement le 09 juin 2017

par

ARCIZET Julien

Né le 05 janvier 1990 à Aurillac (015)

**IATROGENIE MEDICAMENTEUSE RESPONSABLE
D'HOSPITALISATION EN REANIMATION :
ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DANS UN CENTRE HOSPITALIER**

JURY

Mme le Professeur Odile CHAMBIN, professeur universitaire (**Président**)

M. le Docteur Jérôme COUTET, pharmacien praticien hospitalier (**Directeur**)

M. le Professeur Samuel LIMAT, professeur universitaire praticien hospitalier

M. le Docteur Philippe FAGNONI, maître de conférences des universités praticien hospitalier

M. le Docteur Jean-Marc DOISE, médecin praticien hospitalier

M. le Docteur Bertrand LEROY, pharmacien praticien hospitalier



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé - Pharmacie

ANNEE 2016-2017

Vice-Doyen : M. Yves ARTUR

Professeurs

ARTUR Yves
CHAMBIN Odile
GROS Claude
HEYDEL Jean-Marie
LACAILLE-DUBOIS Marie-Aleth
LESNIEWSKA Eric
MARIE Christine
OFFER Anne-Claire
TESSIER Anne
VERGELY-VANDRIESSE Catherine

Biochimie générale et clinique
Pharmacotechnie
Chimie organique
Biochimie, biologie moléculaire
Pharmacognosie
Biophysique
Physiologie
Pharmacognosie
Physiologie
Physiopathologie, génétique

PU-PH

KOHLI Evelyne
GIRODON François

Immunologie, Virologie
Hématologie

Professeurs Emérites

ROCHETTE Luc
BELON Jean-Paul

Physiologie
Pharmacologie

Maîtres de Conférences

ANDRES Cyrille
ASSIFAOUI Ali
BASSET Christelle
BERARD Véronique
BETELLI Laetitia
BOUYER Florence
BOUYER Frédéric
CACHIA Claire
COLLIN Bertrand
DESBOIS Nicolas
FAURE Philippe
GUELDRY Serge
LEMAITRE Jean-Paul
NEIERS Fabrice
ROCHELET Murielle
SEGUY Nathalie
SEIGNEURIC Renaud
TABUTIAUX Agnès
VIENNEY Fabienne
WENDREMAIRE Maëva

Pharmacotechnie
Pharmacotechnie
Immunologie, hématologie
Pharmacotechnie
Chimie analytique
Pharmacologie
Chimie physique, Chimie générale
Biomathématiques
Pharmaco-imagerie, radiopharmacie
Chimie organique
Biochimie générale et clinique
Biologie cellulaire
Bactériologie
Biochimie, biologie moléculaire, enzymologie
Chimie analytique
Mycologie médicale, botanique
Biophysique
Droit et Economie de la Santé
Biophysique
Toxicologie

MCU-PH

BOULIN Mathieu
FAGNONI Philippe
LIRUSSI Frédéric
SAUTOUR Marc
SCHMITT Antonin

Pharmacie clinique
Pharmacie clinique
Toxicologie, toxicovigilance
Biodiversité végétale et fongique
Pharmacologie, Pharmacocinétique

PRCE

ROUXEL Virginie

Anglais

AHU

GOULARD DE CURRAIZE Claire
CRANSAC Amélie

Bactériologie
Pharmacie Clinique

PAST Officine

MACE Florent
MORVAN Laetitia

Enseignants Contractuels Officine

MICHIELS Yves
SOLARI Marie-Alexandra

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.

REMERCIEMENTS

Madame le Professeur Odile Chambin, Président du Jury,

Je vous remercie vivement de m'avoir fait l'honneur de bien vouloir accepter la présidence de mon jury de thèse.

Monsieur le Docteur Jérôme Coutet, Directeur de thèse,

Un immense merci à toi Jérôme de m'avoir fait confiance en me proposant ce sujet qui m'a particulièrement tenu à cœur tout au long de cette année. Tu as compté sur moi dans la réalisation de ce travail mais je savais que je pouvais également compter sur toi. Merci pour ta bonne humeur au quotidien, ta disponibilité, tes conseils extrêmement précieux, ta patience et ton aide.

Monsieur le Docteur Philippe Fagnoni,

Je vous remercie pour l'ensemble des conseils que vous m'avez prodigués tout au long de cet Internat. Merci également d'avoir accepté de juger ce travail. Je vous prie de recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur Samuel Limat,

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse et de juger ce travail. Je vous remercie également pour vos cours et vos remarques lors des oraux de mémoire.

Monsieur le Docteur Jean-Marc Doise,

Je te remercie de m'avoir permis de mener cette étude en Réanimation et de m'avoir encadré avec Jérôme et Bertrand dans la réalisation de ce travail. Tes conseils avisés et ton aide dans l'exploitation des résultats m'ont été très précieux. Je suis très honoré que tu fasses partie aujourd'hui de mon jury de thèse.

Monsieur le Docteur Bertrand Leroy,

Un immense merci également à toi Bertrand pour tes remarques toujours très constructives, ton accompagnement au quotidien, tes conseils et ton soutien dans la réalisation de ce travail. Merci d'avoir consacré beaucoup de ton temps aux nombreuses relectures. Je suis très heureux aujourd'hui car je tenais absolument à ce que tu fasses partie de mon jury de thèse.

A mes chefs de service, les Docteurs Marie-Hélène Guignard, Aline Lazzarotti, Martine Duban et Jean-François Penaud,

Je vous remercie pour votre accueil et votre confiance. Mes stages m'ont donné une vision d'ensemble des différentes missions d'une PUI nécessaires à ma formation. Je vous exprime toute ma gratitude et mon profond respect.

A tout le personnel de la pharmacie du CHU de Dijon et du CH de Chalon-sur-Saône, pharmaciens, assistants, internes, cadres de santé, préparateurs, secrétaires et magasiniers,

Un grand Merci pour ces quatre années d'Internat passées à vos côtés, pour tout ce que j'ai pu apprendre grâce à vous et pour tous les moments de rigolade. Merci pour votre accueil, votre partage d'expériences, et d'avoir contribué au devenir de ma personne. Vous m'avez transmis la passion et la rigueur du métier de pharmacien.

Je remercie plus particulièrement Catherine, Bertrand et Jérôme avec qui j'ai passé une année vraiment fabuleuse et riche en bonne humeur. C'était un réel plaisir de me lever chaque matin pour venir travailler à vos côtés. Par votre grand professionnalisme, vous m'avez énormément appris sur le métier de pharmacien hospitalier et je vous en serai toujours très reconnaissant. Bien plus que de futurs confrères, j'ai rencontré trois véritables amis !

Un grand merci également à Pauline et Laurence : vous m'avez été d'une grande aide, d'un grand soutien et m'avez apporté de nombreux conseils dans la rédaction et la mise en page de cette thèse. Merci aussi pour la rédaction et l'esthétisme des posters ;-)

Au Centre Georges-François Leclerc et au service d'Hématologie de jour du CHU de Dijon, médecins, internes, cadres de santé, infirmiers et aides-soignants,

Merci pour ces deux supers semestres passés à vos côtés. J'ai réellement apprécié travailler et collaborer avec vous afin d'assurer une prise en charge optimale de vos patients.

A Elodie, ma future femme,

Déjà dix merveilleuses années passées à tes côtés, sans que la distance n'arrive à nous séparer. Tu comptes plus que tout à mes yeux. Merci pour ton immense soutien et pour tout l'amour que tu me portes au quotidien. Tu es vraiment ce que j'ai de plus cher et je suis tellement chanceux de t'avoir rencontrée. Je nous souhaite le plus beau des mariages et j'espère que l'on arrivera à s'installer très prochainement dans l'Ouest sans que nos boulots respectifs ne nous éloignent à nouveau.

A mes parents,

Je pourrais vous remercier pour tant de choses ... Merci pour votre éducation et de m'avoir permis d'étudier dans les meilleures conditions. Merci pour votre patience, votre écoute, votre amour et votre immense soutien indéfectible dans tout ce que j'ai pu réaliser ou entreprendre. Merci pour toutes les valeurs morales que vous m'avez inculquées. Vous êtes pour moi des exemples de réussite personnelle et professionnelle.

A ma sœur, Séverine,

Je tenais également à te remercier pour tous les moments passés lors de notre enfance, toutes nos chamailleries et tous nos fous rires. Nous nous voyons moins souvent maintenant mais saches que tu compteras toujours beaucoup pour moi. Je te souhaite beaucoup de bonheur et de réussite dans ta vie personnelle et professionnelle.

A mon grand-père,

Papy, c'est toujours avec grand plaisir que je te vois. Toujours soucieux de savoir ce que je fais dans mon travail, si je m'entends bien avec mon équipe et si j'avance dans mes travaux, une partie de la réponse se trouve là. Ton soutien et ton amour me vont droit au cœur. A mes deux mamies et mon autre grand-père, j'espère que vous serez fiers de moi, là où vous êtes ...

A ma famille, oncles, tantes, cousin, cousine et petite cousine,

Merci pour tout. Je ne pourrais raconter un évènement avec chacun mais je garde de très bons souvenirs des Noëls et autres occasions où nous nous retrouvions toutes et tous lors de gros banquets le plus souvent.

A tous mes co-internes,

Tout simplement merci pour ces années d'Internat, j'en garderai un fabuleux souvenir. Merci pour votre bonne humeur, votre soutien, vos conseils et votre aide. Un grand merci plus particulièrement à Antoine, Charles, Jeff, Rak, Caro, Ibtissem, Noémie, Poch, Popi, Bastian et Jennifer. J'espère bien vous revoir régulièrement !

A mes amis,

Que ce soient ceux du lycée de Saint-Junien (David mon ami de toujours, P-0, Damien et Fabien mon beau-frère), ceux de la faculté de pharmacie de Lyon (Thibaut mon meilleur ami, Fanny et Ophélie), ceux de l'Internat et bien d'autres encore, merci pour ces formidables années. Que de souvenirs inoubliables partagés ensemble !

SERMENT

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

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.

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES	11
LISTE DES TABLEAUX	12
LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS	13
INTRODUCTION.....	15
PREMIERE PARTIE – SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE	16
I. DEFINITIONS	17
II. CONTEXTE	20
III. EPIDEMIOLOGIE DE LA IATROGENIE	21
IV. IATROGENIE ET HOSPITALISATION.....	25
V. IATROGENIE CONDUISANT A L’ADMISSION EN REANIMATION	38
DEUXIEME PARTIE – LA IATROGENIE MEDICAMENTEUSE RESPONSABLE D’HOSPITALISATION EN REANIMATION.....	48
I. INTRODUCTION – CONTEXTE.....	49
II. OBJECTIFS DE L’ETUDE	49
III. MATERIEL ET METHODE	50
IV. RESULTATS	56
V. DISCUSSION.....	72
CONCLUSIONS	87
BIBLIOGRAPHIE	88
TABLE DES MATIERES	99

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Relations entre erreurs médicamenteuses, évènements indésirables médicamenteux et effets indésirables médicamenteux, d'après Schmitt E. (4)	18
Figure 2. Principales causes de décès aux Etats-Unis en 2013 d'après Makary MA. (81).....	36
Figure 3. Répartition des cas de iatrogénie médicamenteuse selon leurs lieux de survenue ..	57
Figure 4. Diagramme de répartition de la population étudiée selon les stratifications de l'Index de Comorbidité de Charlson	59
Figure 5. Fréquences des différents motifs d'admission en réanimation des patients hospitalisés pour cause iatrogène médicamenteuse.....	61
Figure 6. Diagramme de répartition de la population selon le nombre de médicaments sur l'ordonnance habituelle	65
Figure 7. Diagramme de répartition des principales molécules impliquées dans la iatrogénie médicamenteuse grave	66
Figure 8. Diagramme de répartition des principales classes thérapeutiques impliquées dans la iatrogénie médicamenteuse grave	67
Figure 9. Diagramme de répartition des principales familles thérapeutiques impliquées dans la iatrogénie médicamenteuse grave	68
Figure 10. Taux des différents types de iatrogénie médicamenteuse rencontrés	69

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Prévalence de la iatrogénie médicamenteuse à l'hôpital	23
Tableau II. Médicaments responsables d'effets indésirables et conduisant à une hospitalisation.....	32
Tableau III. Taux de patients admis en réanimation du fait d'un épisode iatrogène.....	39
Tableau IV. Effets de la iatrogénie conduisant en réanimation	41
Tableau V. Classes médicamenteuses impliquées dans la iatrogénie conduisant en réanimation.....	44
Tableau VI. Mortalité des patients admis en réanimation dans les suites d'un évènement iatrogène médicamenteux.....	45
Tableau VII. Évitable des évènements iatrogènes médicamenteux	47
Tableau VIII. Ensemble des données recueillies pour l'analyse d'étude	52
Tableau IX. Interprétation de la probabilité de décès à un an en fonction de l'Index de Comorbidité de Charlson (ICC)	53
Tableau X. Age des patients admis en réanimation pour cause iatrogène médicamenteuse ..	56
Tableau XI. Répartition de la population étudiée selon leurs Indices de Masse Corporelle respectifs.....	58
Tableau XII. Fonctions rénales habituelles et à l'admission des patients de l'étude	60
Tableau XIII. Durées d'hospitalisation en réanimation et post-réanimation à la suite d'admission pour accident iatrogénique médicamenteux	62
Tableau XIV. Scores IGS II à l'entrée des patients admis dans le service de réanimation pour cause iatrogène médicamenteuse	63
Tableau XV. Répartition des différents degrés d'évitabilité de chaque cas de iatrogénie médicamenteuse	72

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

AAP : AntiAgrégant Plaquettaire
ADO : AntiDiabétique Oral
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité SANitaire des Produits de Santé
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
APACHE : Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
APNET : Association Pédagogique Nationale pour l'Enseignement de la Thérapeutique
ATC : Anatomique Thérapeutique Chimique
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
AVK : Anti-Vitamine K
CH : Centre Hospitalier
CHWM : Centre Hospitalier William Morey
CME : Commission Médicale d'Etablissement
COMEDIMS : COMmission du MEDicament et des DISpositifs Médicaux Stériles
COPD : Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CREX : Comité de Retour d'EXpérience
CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance
DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins
DIM : Département d'Information Médicale
DMS : Durée Moyenne de Séjour
DREES : Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques
EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
EIG : Effet Indésirable Grave
EM : Erreur Médicamenteuse
ENEIS : ENquête sur les Evénements Indésirables graves associés aux Soins
eTICSS : site web Territoire Innovant Coordonné Santé Social
GHM : Groupe Homogène de Malades
GHS : Groupe Homogène de Séjour
GHT : Groupements Hospitaliers de Territoire
HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HEDIS : Healthcare Effectiveness Data and Information Set
HPST : Hôpital, Patients, Santé et Territoires
ICC : Index de Comorbidité de Charlson
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IGS : Indice de Gravité Simplifié
IMC : Indice de Masse Corporelle
INR : International Normalized Ratio
INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
IRAF : Insuffisance Rénale Aiguë Fonctionnelle
IRAO : Insuffisance Rénale Aiguë Obstructive
IRC : Insuffisance Rénale Chronique
IRDES : Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé
MCO : Médecine-Chirurgie-Obstétrique
MDRD : Modification of Diet in Renal Disease
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
SEP : Sclérose En Plaques
SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique
SNC : Système Nerveux Central
SOFA : Sequential Organ Failure Assessment
SS : Sécurité Sociale
SSR : Soins de Suite et de Réadaptation
T2A : Tarification A l'Activité
TSN : Territoire de Soins Numérique

INTRODUCTION

Le nombre de médicaments disponibles sur le marché ne cesse de croître. La population vieillissante et l'amélioration des pratiques médicales voient le nombre de pathologies diagnostiquées et les prises en charge thérapeutiques augmenter. Les risques d'évènements indésirables liés à l'utilisation des médicaments augmentent eux-aussi en conséquence. Or, Hippocrate ne dit-il pas « *Primum non nocere* » (d'abord ne pas nuire) ?

Le mésusage d'une molécule et/ou l'apparition d'un effet indésirable, regroupés sous le terme de iatrogénie médicamenteuse, peuvent, dans certains cas, dégrader suffisamment la santé du patient et conduire à son hospitalisation ou la prolonger, provoquer une invalidité ou une incapacité importante ou durable, mettre en jeu son pronostic vital, voire entraîner son décès. Il est parfois nécessaire d'entreprendre une prise en charge spécialisée en service de réanimation afin de permettre une surveillance rapprochée et une éventuelle supplémentation d'organes.

La prise en charge globale de ces accidents iatrogéniques médicamenteux représente des coûts humains et économiques considérables pour la société alors qu'ils pourraient souvent être évités.

Les évènements indésirables médicamenteux sont un véritable problème de santé publique et la lutte contre la iatrogénie reste un enjeu majeur des autorités de santé. Elle doit cibler en priorité les évènements les plus graves et par conséquent plus particulièrement ceux potentiellement responsables d'hospitalisation en réanimation.

Il convient donc d'étudier la fréquence de la iatrogénie médicamenteuse survenant en milieu ambulatoire et à l'hôpital, et responsable d'hospitalisation en service de réanimation : quels sont ses causes, ses facteurs de risque, ses mécanismes d'apparition et ses possibles conséquences afin de mieux la connaître et la comprendre pour pouvoir mettre en place des actions visant à limiter et prévenir sa survenue.

PREMIERE PARTIE –
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

I. DEFINITIONS

Il existe de multiples définitions de la iatrogénie, selon les différents aspects que l'on souhaite lui voir attribuer. Il convient donc de préciser les termes qui peuvent lui être associés afin de s'assurer d'un champ lexical commun.

A. L'erreur

L'erreur peut être définie comme « l'incapacité à assurer le déroulement normal d'une action planifiée ou l'utilisation d'un plan inapproprié en vue de réaliser une action » (1,2). Il existe ainsi des erreurs d'exécution, de planification ou par omission. Dans la mesure où de nombreuses erreurs ne sont pas suivies d'effet délétère pour le patient, il est important de bien différencier l'erreur de l'effet indésirable. En effet, dans certains cas, elles ne conduisent à aucune conséquence clinique réelle (2).

B. L'erreur médicamenteuse

En 2006, la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) définit l'erreur médicamenteuse comme un « écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge médicamenteuse du patient ». Elle 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 évènement indésirable pour le patient » (3,4). On distingue alors : l'erreur de prescription, de préparation, de dispensation, d'administration et de suivi thérapeutique (4). Elle est donc par définition évitable.

C. L'évènement indésirable

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'évènement indésirable est un « évènement ou circonstance associé aux soins qui aurait pu entraîner ou a entraîné une atteinte pour le patient et dont on souhaite qu'il ne se reproduise pas de nouveau » (5). Il existe plusieurs types d'évènements indésirables : ceux liés aux médicaments et le plus souvent inscrits sur les RCP (Résumés des Caractéristiques des Produits), ceux liés aux procédures techniques (diagnostiques, thérapeutiques et chirurgicales) et les infections nosocomiales.

D. L'effet indésirable médicamenteux

L'effet indésirable médicamenteux se définit comme toute « réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'Homme

pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit » (4,6). La figure 1 schématise l'ensemble de ces définitions. On remarque alors que l'évènement indésirable médicamenteux peut provenir d'un effet indésirable médicamenteux mais aussi d'une erreur médicamenteuse. Dans ce dernier cas, il est évitable.

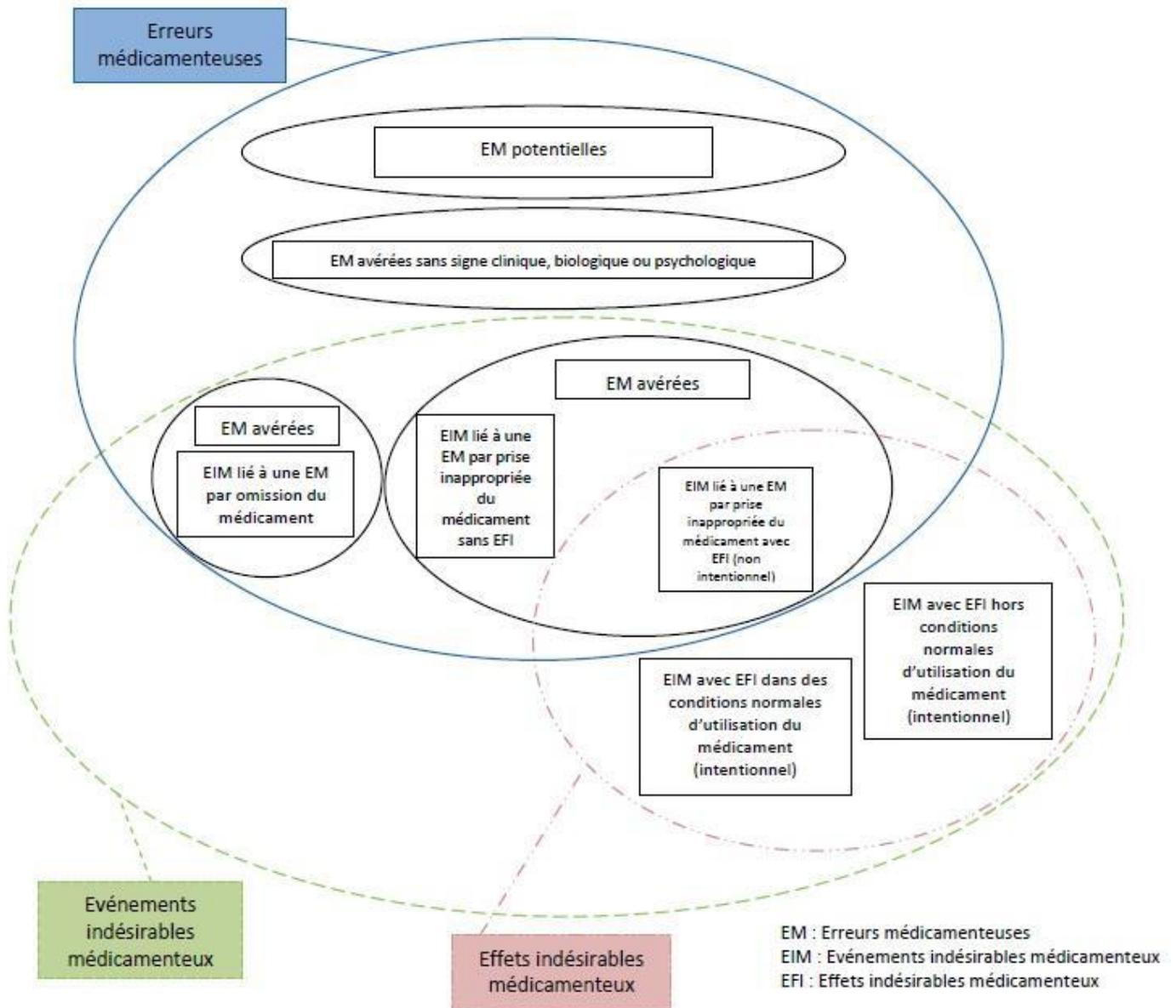


Figure 1. Relations entre erreurs médicamenteuses, événements indésirables médicamenteux et effets indésirables médicamenteux, d'après Schmitt E. (4)

E. La gravité de l'effet ou de l'évènement indésirable

Selon l'article R. 5121-152 du Code de la Santé Publique, un Effet Indésirable Grave (EIG) se définit comme tout « 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 ».

F. La iatrogénie médicamenteuse

En 1969, l'OMS définit la iatrogénie médicamenteuse comme « toute réponse néfaste et non recherchée à un médicament survenant à des doses utilisées chez l'Homme à des fins de prophylaxie, de diagnostic et de traitement » (7). En 2004, Nebeker et al. définit la iatrogénie médicamenteuse comme « tout préjudice causé par une intervention médicale liée à un médicament » (8). Elle englobe donc :

- les effets indésirables sans mauvais usage des thérapeutiques ou aléas non fautifs,
- et les effets indésirables avec mauvais usage des thérapeutiques par le médecin, les autres soignants ou encore le malade lui-même par automédication inappropriée ou mauvaise observance du traitement.

Elle exclut les tentatives d'autolyse, les infections nosocomiales et les accidents non médicamenteux (lors de chirurgie, ou consécutif à des gestes instrumentaux, diagnostiques ou thérapeutiques). Elle ne préjuge donc en aucune façon d'une erreur, d'une faute ou d'une négligence.

G. L'évitabilité

Un évènement indésirable évitable se définit comme un « évènement indésirable qui ne serait pas survenu si les soins avaient été conformes à la prise en charge considérée comme satisfaisante au moment de la survenue de l'évènement indésirable ». Le caractère évitable est apprécié à l'issue d'une évaluation précise de la situation clinique du patient et des conditions de sa prise en charge par le système de soins. Le degré d'évitabilité peut être caractérisé par une échelle : Certain/Très probable/Assez probable/Peu probable/Très peu probable/Exclu. Défini par l'American National Round-table on Health Care Quality, l'évènement évitable inclut trois critères que sont overuse, underuse et misuse (9).

H. L'imputabilité

Lors d'études de la iatrogénie médicamenteuse, la détermination de l'imputabilité d'un médicament dans la survenue de l'évènement indésirable est primordiale afin d'affirmer sa causalité. C'est l'analyse d'un lien causal pouvant exister entre l'administration d'un médicament et la survenue d'un évènement indésirable. Elle se divise en deux grandes étapes : la détermination de l'imputabilité intrinsèque (basée sur des critères chronologiques et sémiologiques) et de l'imputabilité extrinsèque (basée sur des critères bibliographiques) (10). La responsabilité du médicament est donc ensuite cotée comme très vraisemblable, vraisemblable, plausible, douteuse ou exclue.

II. CONTEXTE

Le nombre de prescriptions ne cesse d'augmenter dans toutes les tranches d'âge, (allant de 25% chez les enfants à 90% chez les personnes âgées) (11). Le nombre de médicaments par patient a également augmenté : par exemple, en comparaison, entre 1988 et 1994, seulement un tiers des personnes âgées consommaient au moins trois médicaments de manière régulière contre presque deux tiers entre 2005 et 2008 (11).

La lutte contre la iatrogénie médicamenteuse prend une place de plus en plus conséquente dans les politiques de santé publique, car elle entraîne assez souvent l'hospitalisation du patient, prolonge potentiellement leur durée de séjour, augmente le risque de complications ou de décès, et engendre des coûts financiers majeurs pour la société associés à une souffrance humaine (handicap, incapacité, perte d'autonomie, ...).

En 1996, la réduction des évènements iatrogènes médicamenteux devient une des priorités proposées par la Conférence Nationale de Santé au gouvernement.

En 1997 et 1998, deux enquêtes nationales par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) ont permis d'obtenir des premières estimations de la prévalence et des coûts de cette iatrogénie médicamenteuse. A la suite de celles-ci, l'expertise par l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM) souligne en 1997 l'importance du risque iatrogène médicamenteux et du lien entre iatrogénie médicamenteuse, vigilance sanitaire et bon usage du médicament.

Le 1^{er} juillet 1998, la loi de sécurité sanitaire renforce les obligations de sécurité de l'hôpital avec en particulier la lutte contre les accidents iatrogéniques évitables. En effet, le concept d'évitabilité permettant de définir ce qui est accessible à l'action de prévention est indispensable au raisonnement de santé publique.

En 2004 puis 2009, la loi de Santé Publique et la loi HPST (Hôpital, Patients, Santé et Territoires) mettent en évidence la préoccupation des autorités administratives d'améliorer les systèmes et la qualité des soins ainsi que la sécurité des médicaments. Ils inscrivent ainsi la iatrogénie médicamenteuse comme une priorité de santé publique et formulent des objectifs relatifs à sa réduction.

Il est donc primordial d'évaluer et d'étudier la iatrogénie médicamenteuse dans sa globalité afin de mieux connaître son importance dans la société, ses causes, ses facteurs de risques, sa gravité, ses conséquences humaines et économiques, pour pouvoir mettre en place des actions à visée corrective et préventive.

III. EPIDEMIOLOGIE DE LA IATROGENIE

A. Incidence : Milieu ambulatoire / Milieu hospitalier

L'imputabilité d'un médicament parfois complexe à affirmer, le nombre de définitions différentes, le caractère symptomatique ou non de l'évènement iatrogène ou encore le type d'étude menée rendent l'estimation exacte de l'incidence de la iatrogénie médicamenteuse peu aisée et imprécise. La variabilité dans l'interprétation de l'existence de l'affection, la possibilité de prévention des différents accidents iatrogéniques en fonction de l'observateur ou encore le lien de causalité illustrent ces difficultés (3,12,13). L'outil de mesure et les personnes qui recueillent les données sont en grande partie impliqués dans cette variabilité retrouvée dans les études (12). Le groupe de recherche IATROREF retrouve une augmentation considérable de la fréquence de la iatrogénie lorsque la personne responsable de la mesure est un technicien de recherche clinique confirmé (14).

Certains cas de iatrogénie restent asymptomatiques du fait de l'inaction du produit administré, de la faible nocivité ou encore de la tolérance physiologique dont est capable l'organisme. En 2011, une étude rétrospective néerlandaise avait identifié 211 évènements indésirables sur 1000 dossiers dont 58 patients uniquement avaient été symptomatiques et seuls quatorze nécessitaient une intervention (15).

De plus, malgré une nette amélioration des pratiques et des *a priori* des professionnels de santé, déclarer des cas de iatrogénie garde pour certains une connotation péjorative et incite parfois à ne pas donner d'information sur le risque iatrogène au sein du service voire de l'établissement, limitant davantage la publication et la mise en évidence de phénomènes observés et donc l'évaluation de l'incidence réelle de la iatrogénie médicamenteuse dans le milieu hospitalier et ambulatoire.

1. Milieu ambulatoire

Les évènements indésirables médicamenteux en ambulatoire représentent une charge considérable pour les établissements de santé.

L'étude de la littérature scientifique permet d'estimer que l'incidence de ces accidents iatrogéniques médicamenteux responsables d'admission à l'hôpital s'élèverait entre 0,16% et 18,6% des prises en charge, avec une moyenne globale aux alentours de 5,3 - 6,5% d'après Bates et Leape (3,16–27).

En 2003, une enquête française plus générale sur la iatrogénie médicamenteuse entraînant ou non une hospitalisation relevait une incidence de l'ordre de 6 à 29% avec un retentissement le plus souvent nul (49 à 82% des cas), une prolongation d'hospitalisation étant nécessaire que dans environ 14 à 24% des cas (28). de Vries et al., en 2008 aux Pays-Bas, retrouvait des résultats similaires avec un retentissement quasi nul dans environ 56% des évènements iatrogènes médicamenteux (13).

En France, elle serait considérable en étant à l'origine d'environ 10% des hospitalisations du sujet âgé (≥ 65 ans) et 20% des plus de 80 ans. En 2009, l'ENEIS (ENquête sur les Evénements Indésirables graves associés aux Soins), une enquête d'envergure nationale établie sur quatre mois par la DREES (Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques) en France, qui avait pour objectif d'estimer l'incidence des évènements indésirables graves, identifiait 374 EIG sur plus de 8 000 séjours dont 160 conduisaient à une hospitalisation et 214 survenaient en cours d'hospitalisation. Au total, ce serait donc 275 000 à 395 000 EIG qui se produiraient chaque année en France dont un tiers serait dû aux médicaments (29). L'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité SANitaire des Produits de Santé), nouvellement ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), en 2008, et la DGOS (Direction Générale de l'Offre de Soins) en 2012, estimaient qu'en France, le nombre de patients devant être hospitalisés à la suite d'un évènement indésirable lié à un médicament était seulement d'environ 3,6% en comparaison aux autres études, soient près de 150 000 patients par an (30,31).

Une méta-analyse, en 1998, retrouvait une incidence d'admission pour cause iatrogène médicamenteuse plus faible (2,4 à 3,6% de l'ensemble des hospitalisations) (32). Pouyanne et al., en 2000, établissait un taux équivalent d'évènements iatrogènes médicamenteux responsables d'hospitalisation (3,19% des cas) (33).

Aux Etats-Unis, la iatrogénie médicamenteuse représenterait 17 millions de visites aux urgences et 8,7 millions d'admissions à l'hôpital par an (34).

2. Milieu hospitalier

Les évènements iatrogènes médicamenteux surviennent fréquemment à l'hôpital, engendrant une morbidité et des coûts financiers importants.

Les études qui se sont intéressées à ces derniers semblent retrouver une incidence de 0,4 à 35% des patients hospitalisés (1,18,22,23,32,35–41). La moyenne se situerait aux alentours de 9,1% d'après Bates et Leape (41,42). Une méta-analyse de Lazarou et al., entre 1966 et 1996, permet d'estimer à 10,9% le risque iatrogène médicamenteux pour les patients hospitalisés et de 2,1% pour les évènements indésirables graves (43).

Aux Etats-Unis, plus d'un million de patients seraient touchés chaque année par la iatrogénie médicamenteuse intra-hospitalière (23,42).

En 1992, une enquête nationale de l'APNET (Association Pédagogiques Nationale pour l'Enseignement de la Thérapeutique) en France relève une prévalence de 6,28% des séjours hospitaliers (la fréquence allant de 0% à 31% selon les services) (44). Les enquêtes réalisées par les CRPV en 1996 et 1997, à la demande de l'AFSSAPS, note une prévalence de la iatrogénie médicamenteuse à l'hôpital dans 10,3% des séjours. Si l'on extrapole ce taux d'incidence instantanée à l'ensemble de la population hospitalisée en France, on obtient une estimation sur l'année de l'ordre de 1 300 000 patients ayant eu un évènement indésirable médicamenteux au cours de leur hospitalisation (33,45).

Les fortes variations des taux de iatrogénie intra-hospitalière d'une enquête à une autre s'expliquent par les différentes caractéristiques des études (multicentrique ou non, type de service, population considérée, caractère rétrospectif ou prospectif, ...) (tableau I).

Tableau I. Prévalence de la iatrogénie médicamenteuse à l'hôpital

Références	Prévalence des EIM à l'hôpital
Leape LL. et al. (02/1991) (41)	19%
Lazarou J. et al. (04/1998) (43)	6,7%
Baune B. et al. (04/2003) (46)	6,3%
Michel P. et al. (01/2004) (20)	15%
Baker GR et al. (05/2004) (47)	7,5%
de Vries et al. (06/2008) (13)	1,39%
Zwaan L. et al. (06/2010) (39)	0,4%
Zegers M. et al. (04/2011) (48)	4,2 à 15,6%

En 2013, Weiss et al., dans une étude américaine, relevait une fréquence trois fois plus importante d'évènements iatrogènes médicamenteux lors d'admission à l'hôpital que survenant réellement durant un séjour (11).

B. Évitabilité

L'évitabilité des accidents iatrogéniques étant le plus souvent difficile à évaluer, le taux d'évènements indésirables médicamenteux considérés comme potentiellement évitables varie beaucoup en fonction des études. La plupart l'estime à environ un à deux tiers des cas, avec une moyenne se rapprochant des 50%. Certaines études retrouvent même des taux aux alentours de 75% (17). La variabilité des résultats dépend entre autre des services concernés (allant de 20 à 80% des cas), de situations particulières telles que l'inobservance du traitement (considérée le plus souvent comme totalement évitable) ou encore la survenue d'effets secondaires (évitables dans environ un cas sur deux) (13,16–18,20,23,25,31,32,38,39,47,49–54).

Une étude française de 2003 ne relevait qu'un taux d'évènements indésirables évitables de 25% (46). En 2004 et 2009, l'ENEIS estime que dans 47% des cas, la survenue de la iatrogénie est évitable. Durant cette enquête, parmi les 160 cas ayant conduit à l'hospitalisation du patient, 2,6% étaient évitables dont 1,6% seulement était dû aux produits de santé (29).

Certaines études montrent un taux d'évitabilité plus important chez les personnes âgées allant jusqu'à 76% des cas (27,49,55).

En 2007, aux Etats-Unis, The Institute of Medicine estime qu'approximativement 1,5 million d'évènements iatrogènes médicamenteux seraient évitables chaque année, dont 380 000 à 450 000 chez des patients hospitalisés (56).

La moitié des décès pour cause iatrogène médicamenteuse serait évitable, ce qui ferait baisser d'environ 2,6% le taux global de décès annuels (57).

Les principales causes d'évènements iatrogènes médicamenteux évitables sont les erreurs de prescription (35%), les erreurs/manques/oublis de surveillance (26%), les problèmes d'observance (30%) et les erreurs d'administration (5%) (52,58).

Cependant de nombreuses situations restent associées à un risque de iatrogénie inévitable : connaissances et thérapeutiques parfois limitées, particularité génétique inconnue, toxicité du produit administré, réaction allergique, ... Il s'agit donc d' « aléas thérapeutiques » potentiellement graves, correspondant à des effets indésirables sans qu'une erreur ne soit commise. Dans ce cas, l'évènement indésirable ne relève pas d'une faute ou d'une négligence

mais simplement d'un effet inévitable ou favorisé par une situation physiopathologique inconnue.

C. Négligence

La négligence se définit par une « déviation par rapport aux normes de traitements habituellement acceptées » ou le non-respect de la norme des pratiques d'une moyenne de médecins qualifiés dans la même spécialité (41). Ce paramètre est le plus souvent délicat à définir et à mettre en évidence. En effet, il est difficile de savoir *a posteriori* si l'écart par rapport aux recommandations était justifié ou non. Dans une étude, Leape et al. estime que le taux de iatrogénie secondaire à une négligence serait d'environ 28% et pourrait entraîner un risque plus élevé de complications sévères (24,41). Trente-huit pourcents des accidents iatrogéniques dus à une négligence entraîneraient de sérieuses complications contre seulement 20% dans les autres cas. En moyenne, 1% des patients hospitalisés développent un effet indésirable suite à une négligence, cependant, il existe de grandes disparités entre les services pouvant être impliqués dans 15 à 76% des cas (25,26,41). La gravité clinique du patient serait un facteur favorisant le risque de négligence (41).

IV. IATROGENIE ET HOSPITALISATION

A. Iatrogénie conduisant à une hospitalisation

D'après l'ENEIS, les médicaments représenteraient environ 1,3% de l'ensemble des admissions hospitalières (29).

Les principaux motifs d'hospitalisation rencontrés sont :

- les troubles gastro-intestinaux avec en grande partie les diarrhées dues à certains traitements tels que les chimiothérapies. Ils seraient la première cause iatrogène médicamenteuse responsable d'hospitalisation (33).

- les hémorragies, qu'elles soient centrales (Accidents Vasculaires Cérébraux hémorragiques) ou périphériques (hémorragies digestives, rectorragies, mélénas, hémothorax, hématoméses, hématomes, ...),

- les insuffisances rénales aiguës causées par certains traitements potentiellement néphrotoxiques s'additionnant parfois à la déshydratation du patient,

- les troubles cardiaques : bradycardies, arythmies, torsades de pointes, hypotension par effet indésirable, interaction médicamenteuse ou surdosage de certains médicaments,

- les troubles neurologiques : perte de connaissance, syndrome confusionnel, syndrome extrapyramidal,
- les troubles métaboliques tels que les acidoses,
- les troubles hydro-électrolytiques avec en majorité les dyskaliémies et les dysnatrémies possibles sous certains traitements et lors de déshydratation
- les hypoglycémies seraient également très fréquentes sous antidiabétiques,
- les dépressions respiratoires sous morphiniques,
- les réactions allergiques aux antibiotiques,
- et les chutes (principale cause d'hospitalisation et de décès chez les personnes âgées) (12,17,21,22,33,52,59–61).

B. Evènement indésirable survenant en hospitalisation

La plupart des évènements indésirables médicamenteux survenant à l'hôpital n'entraîneraient pas de sérieuses invalidités. Leape et al. recense principalement des toxicités médullaires avec risque d'aplasie (16,3% des cas d'admission), des complications hémorragiques (14,6%), des complications neurologiques (le plus souvent centrales) (14,6%) et des allergies (14%) (41). Suivent ensuite les troubles métaboliques (10,1%), les troubles cardiaques (9,6%), les troubles gastro-intestinaux (7,9%), les troubles rénaux (6,7%) et les troubles respiratoires (2,8%). Cependant, plus de la moitié des patients récupéreront complètement leurs capacités fonctionnelles en moins d'un mois et 70% en moins de six mois (24,41).

C. Facteurs de risque de survenue des évènements iatrogènes

Les différentes étapes du circuit du médicament exposent à de nombreux risques de défaillance. En effet, il se décompose en plusieurs étapes : la prescription, la validation, la préparation, la dispensation et l'administration (26,58). Chacune de ces étapes doit permettre le contrôle de la précédente mais est également un risque supplémentaire de survenue d'accidents iatrogéniques. Onze à 19% des administrations contiendraient une erreur et 3,1 à 7% des erreurs d'administration auraient des possibles répercussions sur la santé du patient (12,17). L'erreur de posologie serait la plus fréquente (28%) (42). Cependant, de nombreux autres facteurs annexes et non négligeables sont à risque de survenue d'un évènement indésirable médicamenteux et sont à prendre en compte :

- **L'âge** : le patient âgé, se définissant comme toute personne d'au moins 65 ans selon l'OMS, voit ses quatre paramètres de biodisponibilité du médicament (absorption,

distribution, métabolisme et élimination) modifiés, entraînant alors une sensibilité accrue aux effets pharmacologiques des traitements. En effet, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des médicaments changent selon l'état physiologique du patient et donc selon son âge : ils ont par conséquent une potentielle part de responsabilité dans la survenue d'évènements iatrogènes médicamenteux. De plus, le risque pathologique augmentant avec l'âge, le nombre de médicaments prescrits augmente. Les prescriptions médicamenteuses chez la personne âgée représentent le tiers de toutes les prescriptions alors que la population âgée française ne représente que 19,4% de la population française (36). De ce fait, l'incidence de la iatrogénie chez la personne âgée est significativement plus élevée que dans le reste de la population (12,15–18,25,32,33,35,40,44,47,48,50,53,55,56,61–67), notamment en ce qui concerne les évènements évitables et la iatrogénie due à une négligence (55). Moore et al. retrouve cependant une nuance : seuls les patients étant admis à l'hôpital pour cause iatrogène médicamenteuse seraient significativement plus âgés, contrairement aux patients déjà hospitalisés où l'importance de l'âge ne serait pas démontrée comme à risque plus élevé d'évènement indésirable (22). Les patients d'au moins 65 ans ont un taux d'évènements indésirables deux fois supérieur à la population de moins de 45 ans (24). L'odds ratio d'être hospitalisé pour cause iatrogène médicamenteuse serait quant à lui quatre à sept fois supérieur (12,17,35,41,61,67,68). Cependant, ce fort risque de iatrogénie est également valable chez les enfants. Aux Etats-Unis, bien que seulement 27% des personnes hospitalisées à New York ont plus de 64 ans, cette tranche d'âge représente près de 43% des accidents iatrogéniques (41). Cette différence peut également s'expliquer par l'augmentation du risque de chute, une prise en charge thérapeutique complexe ou encore la réalisation de gestes diagnostiques et thérapeutiques de plus en plus fréquente (32,49,55). Cependant, il n'existe pas de corrélation linéaire entre le risque iatrogène et l'âge (24). Lors des différentes études menées sur la iatrogénie médicamenteuse, la moyenne d'âge des patients recensés avoisine les 70 ans (27).

- **La polymédication** est également un facteur retrouvé comme favorisant le plus souvent le risque d'erreurs médicamenteuses, d'effets indésirables et d'accidents iatrogéniques de manière générale. En effet, la multiplicité du nombre de médicaments sur l'ordonnance du patient augmente le risque de voir apparaître des effets secondaires, des interactions, des traitements inappropriés ou inutiles et des contre-indications, fluctuants de plus avec l'état physiopathologique du patient (12,15,22,25,35,46,51,64–66,69–71). L'IRDES (Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé) et l'OMS définissent la polymédication comme la prise régulière d'au moins cinq médicaments (72). Aux Etats-Unis, 50% des personnes âgées seraient polymédiqués, et plus de 20% prendraient de manière

régulière au moins dix médicaments (51,73). En France, 50% des sujets âgés prendraient entre un et quatre médicaments par jour, 38% entre cinq et dix et 1% plus de dix ; seuls 11% ne prendraient aucun médicament de façon régulière (36). Les personnes âgées sont donc très souvent polymédiquées. Or, l'incidence des événements indésirables augmente avec le nombre de médicaments absorbés. Mannesse et al. montre lors d'une étude chez les patients de plus de 70 ans hospitalisés pour accidents iatrogéniques médicamenteux, que l'administration concomitante de plus de trois médicaments augmente de plus de dix fois le risque d'évènements indésirables graves (59). Un effet secondaire surviendrait chez :

- 4% des patients prenant cinq médicaments par jour,
- 10% des patients prenant entre six et dix médicaments par jour,
- 28% des patients prenant entre onze et quinze médicaments par jour
- et 54% des patients prenant au moins seize médicaments par jour (71).

De plus, la réévaluation des prescriptions sur l'ordonnance est sous-effectuée ce qui engendre parfois des listes de traitements de plus en plus longues (sans interruption de certains médicaments initialement instaurés pour une durée déterminée). Par exemple, une étude en maison de retraite évaluait à 54% le nombre de résidents déments possédant potentiellement au moins un médicament jugé inutile (73).

- **La multiplicité des prescripteurs** rend l'optimisation thérapeutique complexe. Le patient polypathologique se voit consulter différents spécialistes qui n'ont pour le moment que peu de moyen de connaître l'ensemble du dossier patient afin de garantir une prise en charge optimale (66). Une mauvaise coordination des thérapeutes engendre un transfert d'information insuffisant entre les différents niveaux de soins (71). Il est fréquent que lors d'une nouvelle consultation, la nouvelle ordonnance se surajoute à la précédente, sans considération, suppression, modification et réévaluation des plus anciennes. La multiplicité des ordonnances se retrouve alors elle aussi à l'origine de risques d'erreurs médicamenteuses et d'évènements indésirables (15).

- **L'admission en chirurgie** est retrouvée dans certaines études comme favorisant le risque d'accidents médicamenteux (48). En effet, le plus souvent, le patient rentre dans ce type de service pour subir un acte chirurgical aigu et la prise en charge médicamenteuse chronique n'est pas l'objet de sa courte hospitalisation.

- **Certaines pathologies ou comorbidités** telles que les pneumonies, les insuffisances hépatique et rénale seraient également associées à un risque plus élevé d'évènements indésirables (12,25,27,48,62,63,65,74). De nombreuses molécules étant

principalement voire exclusivement métabolisées par le foie et/ou éliminées par les reins, le dysfonctionnement de ces derniers peut entraîner l'accumulation des médicaments dans la circulation sanguine et provoquer des risques de surdosage et de toxicité. Kane-Gill et al. déclare que les patients insuffisants rénaux ont approximativement six fois plus de risque de déclarer un évènement iatrogène médicamenteux et Hug et al. trouve que ces évènements surviennent dans environ 10% des admissions de patients souffrants d'insuffisance rénale (27,75).

- **L'admission programmée du patient** pourrait elle-aussi être un facteur de risque par opposition à l'admission en urgence (48).

- **L'admission en service d'urgence** : en effet le taux de négligence est plus élevé dans ce type de service surchargé tous les jours de l'année, où un grand nombre de patients hospitalisés passent dans un premier temps, où le prescripteur n'a que peu de temps à consacrer pour chaque patient, sans forcément consulter l'historique et les antécédents de chacun (41,47). Cinquante-huit pourcents des patients qui entrent aux urgences avec un trauma sévère auraient d'importantes erreurs de prescription (41) et les patients admis via les urgences auraient un risque d'évènement indésirable doublé (75).

- **Le sexe**, quant à lui, porte à débat puisque certaines études retrouvent prioritairement le sexe masculin (65,70,75,76), d'autres à l'inverse retrouvent majoritairement le sexe féminin (12,17,22,33,44,54,63), et d'autres encore estiment qu'il ne semble pas être en relation avec le risque de survenue d'un épisode iatrogène (16,18,24,27,47,64,67) ou alors que son rôle favorisant dépendrait des classes médicamenteuses incriminées (le sexe féminin serait plus à risque de iatrogénie avec les opiacés et les stupéfiants alors que le sexe masculin serait plus à risque sous anticoagulants) (56).

- **La durée d'hospitalisation** augmente également la durée d'exposition au risque, la prise en charge du patient à l'hôpital étant particulière, différente de celle pratiquée habituellement par le médecin généraliste, avec des risques décuplés liés entre autre à l'alitement, aux infections nosocomiales, aux risques de confusion, d'erreurs de patient, d'erreurs de prescription et/ou d'administration, etc. (47,48,63).

- **Certains médicaments ou classes médicamenteuses** sont également retrouvés comme étant plus à risque de survenue d'évènements secondaires indésirables potentiellement graves (nous les aborderons par la suite), tout comme une modification récente de l'ordonnance globale du patient (49).

- **La complexité des schémas posologiques** responsables d'erreurs de prise, de non compliance, d'incompréhension ou de confusion entre les différents moments de prise des médicaments.

- **Le manque d'éducation thérapeutique au patient** : la bonne compréhension de l'utilité et de l'importance de chaque médicament, des modalités de prise et de suivi, a un réel intérêt dans l'adhésion au traitement et la prise en charge médicamenteuse globale du patient.

- **La prise de médicaments de manière autonome** alors qu'il existe parfois un trouble cognitif connu. Le risque d'erreur de prise est alors augmenté.

- **L'automédication** : peu avouée et difficile à chiffrer (26 à 38% des patients), celle-ci augmente le risque de voir apparaître des interactions médicamenteuses et des effets indésirables. Elle est préoccupante en gériatrie car elle se surajoute à une liste de médicaments souvent déjà longue. Elle doit être systématiquement recherchée et le patient doit être informé des risques potentiels auxquels il s'expose. Les médicaments les plus souvent concernés sont alors l'aspirine, les laxatifs et les AINS (Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens) (71). Certaines tisanes, plantes médicinales et autres jus de pamplemousse sont également à risque de voir survenir des interactions avec les traitements habituels du patient et peuvent précipiter l'apparition d'un événement indésirable.

- **L'inobservance** : 50% des personnes âgées ne respecteraient pas l'ensemble de leurs prescriptions et entraîneraient donc leur hospitalisation dans 10% des cas (12,17,35,41,61,66–68,71). De manière plus générale, environ un tiers des patients ne respecteraient pas correctement leurs ordonnances complètes, en particulier lors de traitements prescrits pour des migraines, une dépression, ou une cardiopathie ischémique (73). De nombreux facteurs pourraient être responsables de la non-adhérence au traitement : la polymédication, les schémas posologiques complexes, les effets secondaires des traitements ou la crainte de leur apparition, certaines pathologies telles que la dépression ou les troubles cognitifs, le statut socio-économique, l'âge, certaines incapacités ou handicaps, le coût, la substitution de molécules, la fragmentation des soins et des prises en charge, l'accès restreint à certains soins, la multiplicité des prescripteurs, l'éducation du patient, la mauvaise compréhension de la maladie, les préjugés, les croyances associées, le manque de confiance envers le prescripteur, ou encore les contraintes de la prise en charge au long cours (12). Les conséquences néfastes sont alors nombreuses : inefficacité thérapeutique, augmentation du coût de la prise en charge, inutilité des dépenses et majoration des risques iatrogènes.

- **Le manque de connaissances sur le médicament par l'ensemble du corps médical** : interactions, précautions d'emploi, compatibilité, rythme d'administration, contre-indications, etc. Il causerait 22% des erreurs médicamenteuses (42) dont 15% seraient dues à la mauvaise connaissance des modalités d'administration du médicament par l'infirmière (42). La co-prescription de médicaments contre-indiqués ou présentant des interactions représenterait 3,2% des prescriptions (36).

- **Le manque d'informations sur le patient** (allergie(s), antécédent(s), etc) causerait 14% des erreurs médicamenteuses (42). Ces deux derniers facteurs de risque causeraient pour 60% des erreurs au moment de la prescription et pour 19% des défaillances du protocole de traitement (42).

- **La surconsommation médicamenteuse** : 33% des prescriptions chez des sujets hospitalisés seraient inutiles et pourraient être arrêtées sans perte de chance pour le patient. Parmi les patients traités, 31,5% recevraient un ou deux médicaments non justifiés et 21,5% au moins trois médicaments non justifiés (77).

- **Les prescriptions inappropriées chez la personne âgée** : 1,2% des hospitalisations pour évènement iatrogène médicamenteux serait attribué à des médicaments à risque d'après la méthode HEDIS (Healthcare Effectiveness Data and Information Set = Système de mesure de l'efficacité des soins de santé) et 6,6% aux médicaments potentiellement inappropriés chez la personne âgée d'après les critères de Beers (61,78).

- **D'autres facteurs peuvent également être considérés comme potentiellement plus à risque d'évènements indésirables médicamenteux en altérant la distribution ou le métabolisme** : l'insuffisance cardiaque congestive, la fibrillation auriculaire, le diabète de type II, les caractères génétiques, l'alcoolisme, l'anémie, la thrombopénie, la dénutrition (hypoalbuminémie), la perte ostéo-musculaire et le gain adipeux, la modification de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, la fragilité osseuse, les conditions climatiques extrêmes (en particulier les fortes chaleurs avec risque accru de déshydratation) et la dépendance (25,63,75).

D. Médicaments et classes médicamenteuses les plus souvent incriminés

Les familles thérapeutiques les plus fréquemment incriminées dans la survenue d'évènements indésirables sont les médicaments cardiovasculaires (avec en majorité les diurétiques), les médicaments du système nerveux central, les médicaments de chimiothérapie anticancéreuse et les médicaments agissant sur la coagulation sanguine (3,12,17,61). Cette dernière serait la plus communément impliquée dans la iatrogénie médicamenteuse

responsable d'hospitalisation (5,7 à 42,3%) (12,60). D'autres familles ou classes médicamenteuses telles que les antidiabétiques et les analgésiques dont les AINS peuvent aussi être en cause (12,17,61). L'ordre d'importance de chacune des classes varie selon le type d'étude et le lieu de survenue de la iatrogénie (ambulatoire ou hôpital). Le tableau II résume les différentes classes médicamenteuses qui ont pu être mises en évidence comme étant responsables d'hospitalisation.

Tableau II. Médicaments responsables d'effets indésirables et conduisant à une hospitalisation

Références	Classes médicamenteuses impliquées
Roblot P. et al. (03/1994) (40)	<ul style="list-style-type: none"> - Diurétiques (26%) - Psychotropes (12%) - Antinéoplasiques (8%) - Anticoagulants (2,5%)
Pouyanne P. et al. (04/2000) (33)	<ul style="list-style-type: none"> - Anticoagulants (13%) - AINS (9%)
Fauchais AL. et al. (05/2006) (49)	<ul style="list-style-type: none"> - Antinéoplasiques - Morphiniques - Antidiabétiques oraux - AINS - Sartans
Etude EMIR (09/2008) (30)	<ul style="list-style-type: none"> - Médicaments du SNC (Système Nerveux Central) (26%) - Médicaments cardiovasculaires (21,6%) - Chimiothérapie et immunosuppresseurs (16,8%)
Alexopoulou A. et al. (11/2008) (35)	<ul style="list-style-type: none"> - Anticoagulants - Diurétiques - Morphiniques - Antidiabétiques oraux - Immunosuppresseurs - Antibiotiques

On retrouve ainsi principalement les anticoagulants, les antiagrégants plaquettaires, les anticancéreux, les immunosuppresseurs, les analgésiques, les psychotropes, les diurétiques, les antidiabétiques et les antibiotiques.

L'aspirine seule ou en association (18% des admissions et 61% des décès d'origine médicamenteuse), la warfarine (plus de 75% des agents anticoagulants responsables d'admission pour hémorragies), la digoxine (2,9 à 9,7%), mais aussi l'insuline (molécule

antidiabétique la plus responsable d'hypoglycémie) sont des molécules fréquemment en cause dans les admissions d'origine médicamenteuse des patients (12,17,61).

Leape et al., en 1991, dans une étude menée sur la iatrogénie médicamenteuse survenue en hospitalisation, retrouve en priorité les antibiotiques (16,2%), suivis des chimiothérapies antitumorales (15,5%), des médicaments anticoagulants (11,2%), des traitements cardiovasculaires (8,5%), des antiépileptiques (8,1%), des antidiabétiques (5,5%) et des antihypertenseurs (5,0%) (41). Les autres classes médicamenteuses (analgésiques, antiasthmatiques, hypnotiques et sédatifs, antidépresseurs, antipsychotiques et antiulcéreux) semblent moins fréquents avec des taux d'effets secondaires inférieurs à 5% (41).

En 2003, en France, Baune et al. obtient une classification un peu différente, en retrouvant en priorité la colchicine (diarrhées), les morphiniques (constipation), les antidiabétiques (hypoglycémies), les cytotoxiques (toxicité hépatique) et les corticoïdes (candidoses buccales) (46).

Dans une autre étude de 2003, Howard et al. associe les principales classes médicamenteuses rencontrées avec les différentes origines possibles des accidents iatrogéniques médicamenteux uniquement évitables (52). Pour les erreurs de prescription, il retrouve principalement :

- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (responsables de toxicité gastro-intestinale et de nécrose tubulaire rénale),
- les antiagrégants plaquettaires (responsables de toxicité gastro-intestinale également et d'évènements hémorragique et thrombotiques),
- les antihypertenseurs β -bloquants (responsables d'insuffisance cardiaque congestive, de tachycardie, de varices œsophagiennes et d'angine de poitrine),
- et les psychotropes antiépileptiques (responsables de dépendance).

Pour les erreurs/manques/oublis de suivi, les principales classes sont :

- les diurétiques de l'anse (responsables de déshydratation, d'insuffisance rénale, de troubles hydro-électrolytiques et d'insuffisance cardiaque congestive),
- les diurétiques épargneurs potassiques (responsables de déshydratation, d'insuffisance rénale, de troubles hydro-électrolytiques, d'hyponatrémie, d'hyperkaliémie et de vertiges),
- les antidiabétiques sulfonylurées (responsables d'hypo- ou d'hyperglycémie),
- les glucosides cardiotoniques (responsables de fibrillation atriale, de vertiges, de toxicité à la digoxine),

- les diurétiques thiazidiques (responsables de déshydratation, d'insuffisance rénale, de troubles hydro-électrolytiques, d'hypotension et d'hyponatrémie),
- et les psychotropes antiépileptiques (responsables de dépendance et de toxicité).

Concernant la non-adhérence au traitement, les classes médicamenteuses les plus souvent en cause sont :

- les diurétiques de l'anse (responsables d'insuffisance cardiaque congestive, d'ascite et de déshydratation),
- les psychotropes antiépileptiques (responsables de dépendance),
- les corticostéroïdes (responsables d'exacerbation d'asthme),
- les antiangoreux (responsables d'angine de poitrine),
- et les insulines (responsables d'hypo- et d'hyperglycémie).

E. Morbi-mortalité

Les évènements iatrogènes médicamenteux ont une part importante dans la morbi-mortalité des patients même si près de 66% d'entre eux entraînent seulement de minimes conséquences ou une récupération complète des fonctions physiologiques à un mois (14,18). Cependant dans 34% des cas, les patients vont développer un handicap ou des complications plus ou moins sévères allant même jusqu'au décès (18).

La gravité de l'effet indésirable varie selon différents paramètres : le terrain du patient, le médicament incriminé, le type d'erreur commise, le type d'évènement indésirable provoqué, le motif d'admission, etc. Elle peut être évaluée par la morbidité, la durée d'hospitalisation ou encore la mortalité qu'elle engendre.

La iatrogénie médicamenteuse peut s'avérer d'autant plus grave lorsqu'elle touche des patients âgés, et/ou ayant des comorbidités préexistantes, et/ou étant déjà hospitalisés. En 1997, Classen et al. montre que les patients admis à l'hôpital pour cause iatrogène médicamenteuse auraient un risque de décès plus que doublé par rapport aux autres (69,77). En 2007, Madeira et al. au Portugal met en évidence le fait qu'un accident iatrogénique dû à un traitement est d'autant plus grave lorsqu'il survient directement lors d'un séjour hospitalier (79). L'étude française de 2003 par Baune et al. montre que près de 75% des situations iatrogènes survenues en hospitalisation sont graves (46).

La mortalité secondaire à la iatrogénie médicamenteuse associée à une négligence s'élèverait à environ 50% des cas, confirmant les précédentes données selon lesquelles les

négligences seraient les accidents iatrogéniques avec la plus grande morbi-mortalité (24,41). Cependant, il est parfois difficile de faire la distinction entre le fait que la gravité du patient conduise à la négligence, la mortalité n'étant qu'une conséquence de la gravité initiale du patient, du fait que la mortalité soit due à la négligence, la prise en charge non optimale étant la cause de la gravité du patient.

A la fin des années 90, début des années 2000, des études américaines situent l'incidence de la mortalité pour événements iatrogènes médicamenteux entre 3 et 20,8% des épisodes, les taux les plus élevés étant atteints pour des populations âgées (1,13,24,33,38,41,47,57,63,69,79,80). Lorsque l'on rapporte ces valeurs au nombre de patients hospitalisés chaque année aux Etats-Unis, on obtient un nombre considérable de décès par an de l'ordre de 44 000 à 200 000 (1,23,41,43,81). Classen et al. retrouvait même un taux de décès de 1,13% pour cause iatrogène médicamenteuse à l'hôpital ce qui représenterait près de 400 000 décès par an si l'on extrapolait ce taux à l'ensemble des admissions aux USA (69).

Cependant, la considération du pronostic lié au terrain du patient manque dans certaines études. Une étude américaine s'est penchée sur la question et estime que seul 0,5% des patients décédés auraient vécu plus de 3 mois dans les suites de leur hospitalisation dans des conditions cliniques satisfaisantes, représentant alors une pour 10 000 admissions à l'hôpital (82).

En 1998, Lazarou et al. classe la iatrogénie médicamenteuse comme 5^{ème} cause de mortalité aux Etats-Unis, en évaluant un taux de mortalité de 0,32% (0,13% lorsque les patients sont admis pour iatrogénie, additionnés aux 0,19% lorsque l'évènement survient en hospitalisation) (43). Le rapport « To Err Is Human : Building a Safer Health Care System » estimait en 2000, que 44 000 à 98 000 patients décédaient chaque année pour erreur médicamenteuse aux Etats-Unis (1). Une récente étude de mai 2016 analysant de nombreux résultats sur plusieurs études et extrapolant à la population globale hospitalisée, indique que les erreurs médicamenteuses seraient même en réalité la 3^{ème} cause de décès aux Etats-Unis avec environ 250 000 décès par an (après les maladies cardiovasculaires et les cancers mais devant les maladies pulmonaires chroniques obstructives « COPD » (Chronic Obstructive Pulmonary Disease), les suicides, les décès par arme à feu et les accidents de la route) soit plus de deux fois et demi le taux annoncé par le rapport de l'Institut de Médecine en 2000 (figure 2) (81).

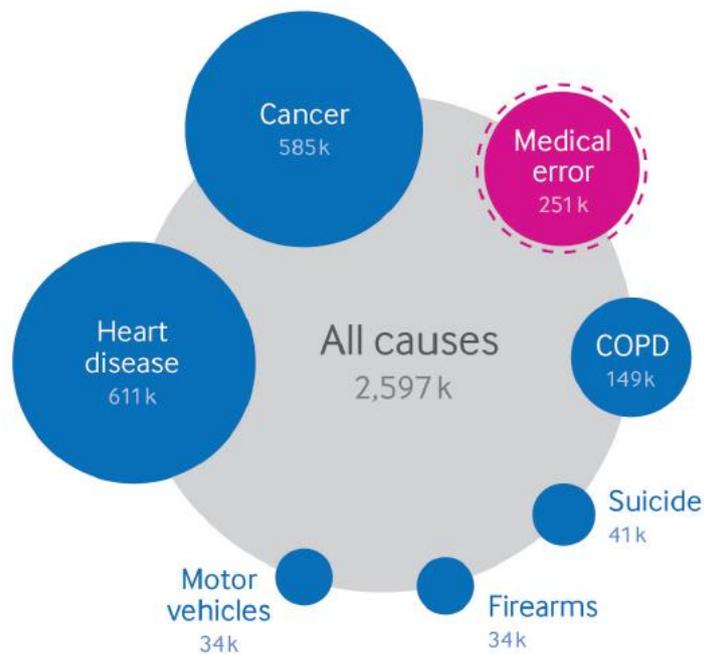


Figure 2. Principales causes de décès aux Etats-Unis en 2013 d'après Makary MA. (81)

En Grande-Bretagne, 480 à 40 000 décès seraient dus à un évènement indésirable médicamenteux, dont la moitié serait évitable (18). En Espagne, ils entraîneraient 4 000 décès par an (67). En France, bien que moins considérable qu'aux Etats-Unis, ils causeraient tout de même plusieurs milliers de décès chaque année, entre 10 000 et 12 000 (77).

Outre la morbidité immédiate et la mortalité à court terme, les séquelles à long terme et la qualité de vie du patient au long cours sont deux paramètres certainement encore plus difficiles à évaluer. Bien que la plupart des accidents iatrogéniques médicamenteux ne vont entraîner qu'une modification pathologique aiguë, un certain nombre de patients vont également souffrir d'un retentissement durable sur leurs fonction physiologiques, entraînant parfois une altération de leur qualité de vie, un handicap ou un retentissement psychologique. Les séquelles faisant suite à une pathologie iatrogène pourraient représenter jusqu'à 13% des cas, celles-ci diminuant tout de même de l'ordre de 2,6 à 7% des situations observées au-delà de six mois de suivi (13,24,33,63).

F. Durée et coût moyen des séjours hospitaliers

Les évènements iatrogènes sont une cause majeure de prolongation des durées de séjour entraînant par la même des coûts financiers importants (14).

Classen et al. montre que les patients hospitalisés pour évènement iatrogène médicamenteux ont des durées d'hospitalisation significativement plus longues que le reste de la population (69). Bates et Hug retrouvent des résultats similaires (17,25,27,74).

En 2004, une étude évaluait à huit jours la durée médiane de séjour à l'hôpital pour cause iatrogène médicamenteuse pour un coût de 414\$ par jour (17). En 2010, Carrasco-Garrido et al. confirmait cette durée médiane de séjour (67) ainsi que l'enquête ENEIS de 2004 et 2009 menée en France (29).

Les surcoûts engendrés et la prolongation des durées de séjour à l'hôpital s'élèveraient à environ 2 000 à 3 000\$ pour deux à trois jours supplémentaires en moyenne (23,27,56,60,69,83) ; ces surcoûts calculés ne prenant pas en compte les coûts engendrés dans la prise en charge des potentielles séquelles à long terme. Hug et al. ne retrouve pas de différence significative dans la durée et les coûts des séjours entre les patients hospitalisés pour iatrogénie médicamenteuse évitable et ceux hospitalisés pour un évènement indésirable médicamenteux non évitable, ce qui contraste avec les résultats de Bates et al. qui montre que les accidents iatrogéniques médicamenteux évitables seraient plus coûteux (27,83).

En 1997, aux Etats-Unis, Bates et al. rapporte que le coût annuel de la morbi-mortalité liée aux effets secondaires des médicaments serait de l'ordre de 76,6 milliards de dollars dont la majorité (47 milliards) serait due à l'hospitalisation pour accident iatrogénique médicamenteux (83). En 2000, Ernst et al estime que ce coût dépasserait désormais les 177 milliards par an dont 70% (122 milliards) seraient représentés par les admissions hospitalières (60). La même année, le rapport « To Err Is Human : Building a Safer Health Care System » estimait qu'aux USA, l'erreur médicamenteuse entraînerait chaque année des coûts de 17 à 29 milliards de dollars (1,27).

En Espagne, les coûts des hospitalisations pour cause iatrogène médicamenteuse seraient passés de 226 millions d'euros en 2001 à 272 millions d'euros en 2006, avec un coût par patient et par séjour d'environ 4 382€ (12,67).

Au Canada, en 2008, cela représentait un coût annuel de 35,7 millions de dollars (54).

En Australie, les évènements indésirables coûteraient près de 4,7 milliards de dollars chaque année (18).

L'OMS estime à 42 milliards de dollars le coût annuel des erreurs médicamenteuses dans le monde, soit près de 1% de l'ensemble des dépenses de santé au niveau mondial.

Indépendamment des raisons humanitaires, ces surcoûts justifient pleinement la nécessité d'efforts de prévention.

V. IATROGENIE CONDUISANT A L'ADMISSION EN REANIMATION

A. Généralités - Incidence

L'admission du patient en réanimation depuis un autre service hospitalier ou directement depuis la ville est un des critères pouvant caractériser la gravité de la iatrogénie médicamenteuse, au même titre que le décès, la mise en jeu du pronostic vital, la perte permanente d'une fonction ou une ré-intervention non programmée (76). En effet, certains événements indésirables médicamenteux entraînent un transfert dans ce type de service quand l'état clinique du patient est préoccupant, nécessite des traitements lourds (dialyse, intubation, ventilation, remplissage vasculaire, catécholamines, transfusion, nutrition, ...) et une surveillance rapprochée. Peu d'articles se sont intéressés à ce type d'évènements indésirables, pourtant les plus graves, que la cause du transfert soit due à l'intensité de la maladie iatrogène ou à la fragilité du patient face à cet accident iatrogénique de retentissement parfois plus faible dans la population générale. L'incidence des séjours hospitaliers en réanimation pour cause iatrogène médicamenteuse est peu souvent retrouvée dans la littérature scientifique.

Entre 1986 et 2016, les articles retrouvent une incidence d'admission en réanimation pour iatrogénie médicamenteuse variant de 0,37 à 37,2% de l'ensemble des hospitalisations en réanimation (3,19,37,76,84–93) (tableau III).

En 2007, une équipe française retrouvait dans une étude prospective monocentrique un taux d'admission des patients en réanimation pour événement iatrogène d'origine médicamenteuse de 27,4% (91). Ce taux très élevé s'expliquait probablement par un fort taux de recrutement de patients immunodéprimés à la suite de chimiothérapies aplasiantes ou atteints de pathologies responsables d'immunodépression.

Cependant, les différentes études retrouvent tout de même une incidence de ces épisodes iatrogènes relativement élevée.

Tableau III. Taux de patients admis en réanimation du fait d'un épisode iatrogène

Références	Type d'étude	Type de réanimation	Durée de l'étude	Nombre total de patients	Nombre de patients admis pour iatrogénie
Trunet P. et al. (12/1980) (92)	Prospective monocentrique	Réanimation polyvalente	1 an	325	41 (12,6%)
Swann D. et al. (02/1993) (93)	Rétrospective	Réanimation polyvalente	1 an	265	34 (12,8%)
Darchy B. et al. (01/1999) (89)	Rétrospective monocentrique	Réanimation polyvalente	1 an	623	68 (10,9%)
Lehmann LS. et al. (04/2005) (90)	Prospective monocentrique	8 réanimations (4 chirurgicales, 3 médicales, 1 pédiatrique)	1 an	5727	66 (1,2%)
Grenouillet-Delacre M. et al. (12/2007) (91)	Prospective monocentrique	Réanimation médicale	6 mois	405	111 (27,4%)
Haller G. et al. (03/2008) (87)	Prospective monocentrique	Réanimation chirurgicale	62 mois	44130	201 (0,4%)
Mercier E. et al. (06/2010) (37)	Observationnelle prospective monocentrique	Réanimation	6 mois	528	103 (19,5%)
Vlayen A. et al. (08/2012) (88)	Méta-analyse. Toutes les études sont rétrospectives dont 7 sont multicentriques	Réanimation	3 à 72 mois	10391	17 à 1792 (3,3 à 37%)
Jolivot PA. et al. (12/2016) (3)	Observationnelle prospective monocentrique	Réanimation d'onco-hématologie et d'hépatologie	1 an	743	173 (23,3%)

B. Motifs d'admission

Les principales causes des évènements indésirables médicamenteux graves évitables restent peu recherchées (3,89–92). Parmi les « misuse », on retrouve principalement la non-compliance, l'automédication, une dose inappropriée, la prescription ou la poursuite d'un médicament alors que la situation clinique du patient la contre-indique, les interactions médicamenteuses et des erreurs d'administration. Parmi les « underuse », il s'agit le plus souvent de traitement non prescrit malgré une indication justifiée ou le non suivi biologique du traitement en cours. Les « overuse » sont majoritairement représentés par la prescription d'un médicament sans indication justifiée (3,92). Les causes recensées par Darchy et al. sont majoritairement des suivis de traitement inadéquats (46,7%), des erreurs de dose (26,7%), des médicaments inappropriés (20%) et des oublis de traitement prophylactique (6,6%) (89). Lehmann et al. retrouve principalement des erreurs de dose (43%), des réactions d'hypersensibilité (33%), des erreurs de schéma posologique (10%) et des erreurs de patient (5%) (90). Les interactions médicamenteuses sont en causes dans 66% des cas recensés par Grenouillet-Delacre et al. (91).

Les motifs d'admission en réanimation sont divers et variés, entre effets secondaires des médicaments, conséquences des procédures diagnostiques ou thérapeutiques, et gestes techniques. L'une des principales raisons d'hospitalisation dans ce type d'unité de soins est la défaillance hémodynamique, l'altération de la pression artérielle étant due à une défaillance cardiaque, une origine infectieuse sévère (sepsis), une cause allergique ou hémorragique (3,87,92,94,95) (tableau IV).

Les hémorragies représentent la plus grande partie des admissions en réanimation. La défaillance respiratoire est également fréquente. La défaillance rénale associée ou non à une défaillance métabolique représente une part non négligeable des motifs d'hospitalisation en réanimation, l'altération de la fonction rénale pouvant être due à un ou plusieurs médicaments mais pouvant également être à l'origine de complications médicamenteuses du fait de son rôle central dans l'élimination des molécules. Les troubles de la vigilance, bien que parfois sévères, semblent moins fréquents.

Les effets indésirables, à la suite d'opération lors de la prise en charge anesthésique en particulier, pourraient représenter jusqu'à un tiers des admissions en réanimation (87). Dans son étude, Vlayen et al. retrouve que 12 à 20% des admissions non programmées en réanimation seraient dues à des évènements iatrogènes à la suite de pathologies chirurgicales et/ou de prise en charge péri-chirurgicale (88).

Tableau IV. Effets de la iatrogénie conduisant en réanimation

Références	Type de réanimation	Effets indésirables les plus fréquents
Trunet P. et al. (12/1980) (92)	Réanimation polyvalente	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles neurologiques - Altération hémodynamique - Détresse respiratoire - Insuffisance rénale aiguë - Infection - Complication thromboembolique
Swann D. et al. (02/1993) (93)	Réanimation polyvalente	<ul style="list-style-type: none"> - Anomalie de remplissage - Intubation traumatique - Pneumonie d'inhalation - Réaction anaphylactique - Décompensation respiratoire ou cardiaque - Infection
McGloin H. et al. (06/1999) (96)	Réanimation polyvalente	<ul style="list-style-type: none"> - Hémodynamique - Respiratoire - Insuffisance rénale - Métabolique - Neurologique
Buist MD. et al. (07/1999) (95)	Réanimation médicale	<ul style="list-style-type: none"> - Hémodynamique - Respiratoire - Altération du bilan biologique - Troubles de la vigilance
Lehmann L.S. et al. (04/2005) (90)	8 Réanimations (4 chirurgicales, 3 médicales et 1 pédiatrique)	<ul style="list-style-type: none"> - Erreur technique (45%) - Effet secondaire des médicaments (33%) - Erreur diagnostique (9%) - Erreur non apparente (6%)
Haller G. et al. (03/2008) (87)	Réanimation chirurgicale	<ul style="list-style-type: none"> - Complications hémorragiques - Troubles hydro-électrolytiques - Détresse respiratoire - Complications neurologiques (accidents vasculaires) - Troubles du rythme - Syncope - Pneumonie - Lésions tissulaires ou vasculaires
Bapoje SR. et al. (02/2011) (94)	Réanimation médicale	<ul style="list-style-type: none"> - Détresse respiratoire - Sepsis - Hypotension - Saignement digestif - Arrêt cardiaque - Urgence hypertensive - Syndrome coronaire aigu
Jolivot PA. et al. (12/2016) (3)	Réanimation spécialisée en onco-hématologie et hépatologie	<ul style="list-style-type: none"> - Détresse respiratoire (26%) - Troubles métaboliques (20%) - Arrêt cardiaque (4,5%) - Troubles neurologiques (22%) - Etats de choc (27,5%)

C. Facteurs associés au risque d'admission en réanimation

Parmi les principaux facteurs associés au risque d'admission en réanimation, on retrouve tout d'abord l'âge du patient (3,37,76,87,89,95) notamment supérieur à 75 ans (91) mais aussi les comorbidités associées (37,87) telles que les hémopathies (91).

Comme dans les autres types d'hospitalisation, le nombre de médicaments du patient semble également jouer un rôle important dans le risque de iatrogénie sévère (3,37,89). Jolivot et al. retrouve treize médicaments en moyenne sur l'ordonnance habituelle des patients admis en réanimation pour cause iatrogène médicamenteuse (3). Cependant, le caractère rétrospectif de la plupart des études rend l'imputabilité respective de certains médicaments difficile à établir (88).

On retrouve également la notion selon laquelle plus le nombre de médecins prenant en charge le patient augmente, plus le risque de survenue d'un accident iatrogénique augmente lui aussi (37,91).

Le nombre de comorbidités associées peut également avoir un impact sur le risque de survenue d'un événement indésirable, en particulier lorsqu'il y a au moins trois pathologies préexistantes (3).

De plus, une hospitalisation dans le mois précédent l'admission actuelle ou encore la durée d'hospitalisation du patient peuvent aussi être des facteurs à risque d'évènements indésirables (37,87).

D. Médicaments responsables

La iatrogénie d'origine médicamenteuse n'est pas toujours liée à un mésusage puisque de simples effets secondaires inévitables ou des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir dans environ un tiers des cas (89). Le reste des événements indésirables tels que les erreurs de dosage, de fréquence d'administration ou de délivrance au bon patient par exemple représentent la majorité des cas (89).

Les médicaments les plus souvent retrouvés comme incriminés dans les admissions en réanimation pour cause iatrogène sont les traitements cardiovasculaires avec en majorité les diurétiques (3,17,89,92) et les β -bloquants (80,92). Les anticoagulants (toutes classes confondues) sont également souvent responsables de complications hémorragiques motivant un transfert dans un service de réanimation afin d'obtenir une prise en charge et une surveillance rapprochées (3,17,89,91,92). Les psychotropes, les antiagrégants plaquettaires, les antibiotiques ou encore les chimiothérapies cytotoxiques font également partie des

principales classes ou familles thérapeutiques responsables d'effets indésirables graves (3,17,89,91,92) (tableau V).

En 2010, Mercier et al., dans une étude française, retrouvait 54 molécules incriminées pour 50 patients admis en réanimation pour cause iatrogène médicamenteuse (37). Les chimiothérapies antitumorales et les traitements immunosuppresseurs étaient la première cause médicamenteuse d'effets indésirables avec 29,6% des médicaments incriminés, suivis des médicaments agissant sur le SNC et des traitements cardiovasculaires. Les anticoagulants et les antibiotiques étaient moins fréquemment impliqués et ne représentaient respectivement que 10% et 5,5% des médicaments.

E. Durée et coût des séjours

L'ensemble des événements indésirables entraînant une admission en réanimation qu'ils soient d'origine ambulatoire ou hospitalière vont engendrer une prolongation de la durée d'hospitalisation du patient (80,87,95). Les quelques études ayant évalué la durée moyenne de séjour (DMS) en réanimation pour cause iatrogène médicamenteuse et les coûts engendrés retrouvent des valeurs qui varient beaucoup de l'une à l'autre (19,85,89).

Vlayen et al., dans leur méta-analyse de 2012, retrouve une DMS pouvant aller de 1,5 à 10 jours (88). Dans une méta-analyse de 2014, sur 11 études, Jolivot et al. rapporte une durée moyenne d'hospitalisation en réanimation de 2,3 à 6,4 jours (19). Une seconde étude menée par la même équipe en 2016 montre que les patients admis pour iatrogénie médicamenteuse grave restent en moyenne hospitalisés quatre jours en réanimation mais dix-huit jours au total. Les coûts engendrés sont de l'ordre de 4 745€ / séjour en réanimation mais 11 474€ / séjour global (3). En 2013, Nazer et al. retrouve des coûts moyens similaires avec 4 785\$ / séjour en réanimation et 10 388\$ / séjour (85). Haller et al., dans leur étude américaine de 2008 sur 62 mois, montre que la durée d'hospitalisation des patients admis pour cause iatrogène est bien supérieure à celle des patients hospitalisés en réanimation pour d'autres raisons (seize jours vs deux jours) (87). Cette augmentation du temps d'hospitalisation s'explique probablement par l'intensité thérapeutique dont doivent bénéficier ces patients. En effet, l'étude française de Mercier et al. montrait que les patients admis pour un effet secondaire indésirable médicamenteux nécessitaient significativement plus de catécholamines, de transfusion sanguine ou de nutrition parentérale (37). En 2014, Poidevin et al. estime à huit jours la DMS d'un patient admis en réanimation pour cause iatrogène médicamenteuse (76).

Tableau V. Classes médicamenteuses impliquées dans la iatrogénie conduisant en réanimation

Références	Type de réanimation	Médicaments responsables de la iatrogénie
Trunet P. et al. (12/1980) (92)	Réanimation polyvalente	- Antibiotiques - Anti-arythmiques - Anti-inflammatoires non stéroïdiens - Anticoagulants - Diurétiques - Produits de contraste iodés
Darchy B. et al. (01/1999) (89)	Réanimation polyvalente	- Diurétiques - inhibiteurs de l'enzyme de conversion - Anticoagulants - Anti-inflammatoires - Anesthésiques - Solutés de remplissage - Anti-arythmiques - Antibiotiques - Chimiothérapies antitumorales
Grenouillet-Delacre M. et al. (12/2007) (91)	Réanimation médicale	- Traitements neurotropes - Traitements immunosuppresseurs - Anticoagulants - Antibiotiques - Traitements antihypertenseurs - Traitements antalgiques - Immunoglobulines intraveineuses - Traitements antidiabétiques - Anti-arythmiques - Gaz médicaux - Antidotes - Antiagrégants plaquettaires - Traitements hormonaux - Produits de contraste iodés - Traitements antiépileptiques
Mercier E. et al. (06/2010) (37)	Réanimation	- Chimiothérapies antitumorales et immunosuppresseurs - Médicaments neurotropes - Médicaments cardiovasculaires - Médicaments anesthésiques - Anticoagulants oraux - Insuline et autres traitements hormonaux - Anti-inflammatoires - Antibiotiques et antiviraux - Produits de contraste iodés
Bogé A. et al. (04/2013) (80)	Unité de soins intensifs cardiologiques	- β -bloquants - Autres anti-arythmiques - Anticoagulants - Inhibiteurs calciques - Amiodarone
Jolivot PA. et al. (12/2016) (3)	Réanimation spécialisée en onco-hématologie et hépatologie	- Chimiothérapies et agents immuno-modulateurs (20%) - Médicaments cardiovasculaires (20%) - Médicaments de la coagulation (20%) - Médicaments du système nerveux central (20%) - Anti-infectieux (5%)

F. Mortalité

En 2016, Jolivot et al. met en évidence une différence significative du score clinique de gravité IGS II (Indice de Gravité Simplifié II) à l'entrée du patient selon son motif d'admission : l'état du patient étant alors plus grave lorsque son motif d'admission est en lien avec un médicament (45 vs 40 pour le groupe contrôle) (3). En 2014, Poidevin et al. ne retrouvait pas de différence significative (score IGS II moyen à l'entrée du patient de 51 contre 50 pour le groupe contrôle) (76).

Le taux de mortalité pour cause iatrogène médicamenteuse grave entraînant une hospitalisation en réanimation varie également beaucoup selon les études, le contexte, les définitions et la méthode utilisées. On retrouve des valeurs allant de 0 à 59% de décès intra-réanimation (3,19,37,76,85,87–92,94–96) (tableau VI).

Tableau VI. Mortalité des patients admis en réanimation dans les suites d'un évènement iatrogène médicamenteux

Références	Type d'étude	Type de réanimation	Mortalité (%)
Trunet P. et al. (12/1980) (92)	Prospective monocentrique	Réanimation polyvalente	19,5%
Darchy B. et al. (01/1999) (89)	Rétrospective monocentrique	Réanimation polyvalente	13%
McGloin H. et al. (06/1999) (96)	Prospective monocentrique	Réanimation polyvalente	50%
Buist MD. et al. (07/1999) (95)	Rétrospective monocentrique	Réanimation médicale	40,5%
Lehmann LS. et al. (04/2005) (90)	Prospective multicentrique	8 réanimations (4 chir., 3 méd., 1 péd.)	12,1%
Grenouillet-Delacre M. et al. (12/2007) (91)	Prospective monocentrique	Réanimation médicale	17%
Haller G. et al. (03/2008) (87)	Prospective monocentrique	Réanimation chirurgicale	10,9%
Mercier E. et al. (06/2010) (37)	Prospective observationnelle monocentrique	Réanimation	15,5%
Bapoje SR. et al. (02/2011) (94)	Rétrospective monocentrique	Réanimation médicale	18%
Vlayen A. et al. (08/2012) (88)	Méta-analyse	Réanimation	0 à 59%
Jolivot PA. et al. (12/2016) (3)	Prospective observationnelle monocentrique	Réanimation d'onco-hématologie et d'hépatologie	20,5 à 26%

Ces valeurs ne sont pas systématiquement supérieures à celles retrouvées pour d'autres patients admis en réanimation pour toute autre cause (37,89,91). Par exemple, Jolivot et al. retrouve un taux de mortalité de 20,5 à 26% pour iatrogénie médicamenteuse selon si on considère la mortalité en réanimation ou durant le séjour global du patient, contre 21% pour les patients admis en réanimation pour toute autre cause (3).

La mortalité en réanimation dépend cependant de nombreux facteurs, dont entre autre l'origine des patients. Les taux de mortalité les plus faibles sont le plus souvent retrouvés lors d'analyse de complications anesthésiques ou chirurgicales alors que les plus élevés font suites aux transferts en réanimation depuis les salles d'hospitalisation traditionnelle ou depuis la ville directement (88).

Ces taux de mortalité pour iatrogénie médicamenteuse sont très certainement sous-estimés car il est fréquent que les patients décèdent rapidement des suites de l'évènement indésirable avant même qu'ils aient pu être transférés en réanimation. Or, uniquement les patients admis dans ce type de service sont inclus dans la plupart des études disponibles.

G. Évitabilité

Le taux d'accidents iatrogéniques médicamenteux graves et évitables hospitalisant en réanimation s'élèverait entre 17,5 et 85,7% des cas (3,19,37,86,88–92,94,96) (tableau VII), soit plus ou moins le même que celui retrouvé dans les situations moins sévères. Jolivot et al., en 2016, retrouve un taux d'évitabilité dans 59% des cas (3).

La variabilité des taux d'évitabilité retrouvés dans les différentes études s'explique entre autre par les situations préalables des patients hospitalisés (chirurgie, services de soin de médecine).

Rivkin et al. en 2007, retrouve 85,7% d'accidents iatrogéniques médicamenteux évitables chez les patients admis en réanimation (84).

En 2010, Ksouri et al. estime que seuls 6% des décès pourraient être probablement évités (38).

Certaines études montrent que les principaux facteurs déclenchants potentiellement évitables seraient le défaut de surveillance, l'erreur médicamenteuse (par erreur de dose ou d'administration principalement) et les erreurs diagnostiques (57,87,89).

Tableau VII. Evitabilité des évènements iatrogènes médicamenteux

Références	Type d'étude	Type de réanimation	Nombre de patients admis pour évènement iatrogène n (%)	Proportion d'évitabilité (%)
Trunet P. (12/1980) (92)	Prospective monocentrique	Réanimation polyvalente	41 (12,6%)	46,3%
Darchy B. (01/1999) (89)	Rétrospective monocentrique	Réanimation polyvalente	68 (10,9%)	51%
McGloin H. (06/1999) (96)	Prospective monocentrique	Réanimation polyvalente	Non déterminé	36%
Lehmann LS. (04/2005) (90)	Prospective multicentrique	8 réanimations (4 chirurgicales, 3 médicales, 1 pédiatrique)	201 (0,4%)	34%
Grenouillet-Delacre M. (12/2007) (91)	Prospective monocentrique	Réanimation médicale	111 (27,4%)	48%
Mercier E. (06/2010) (37)	Prospective observationnelle monocentrique	Réanimation	103 (19,5%)	73,8%
Bapoje SR. (02/2011) (94)	Rétrospective monocentrique	Réanimation médicale	152 (9,1%)	15%
Vlayen A. (08/2012) (88)	Méta-analyse (études rétrospectives dont 7 multicentriques)	réanimation	17 à 1792 (3,3 à 37%)	17 à 76,5%
Jolivot PA. et al. (12/2016) (3)	Prospective observationnelle monocentrique	Réanimation d'onco-hématologie et d'hépatologie	173	59,0%

**DEUXIEME PARTIE –
LA IATROGENIE
MEDICAMENTEUSE RESPONSABLE
D’HOSPITALISATION EN
REANIMATION**

I. INTRODUCTION – CONTEXTE

Selon l’OMS, la iatrogénie médicamenteuse se définit comme « toute réponse néfaste et non recherchée à un médicament survenant à des doses utilisées chez l’homme à des fins de prophylaxie, de diagnostic et de traitement ». Elle englobe les effets indésirables médicamenteux connus des molécules et ceux liés à des erreurs médicamenteuses (EM) mais exclut les intoxications volontaires et les toxicomanies.

Plusieurs textes réglementaires européens et français, tels que la loi de Santé Publique du 09 août 2004 et la loi « Hôpital, Patients, Santé et Territoires » du 22 juillet 2009, mettent en évidence la nécessité d’améliorer les systèmes et la qualité des soins ainsi que la sécurité autour des médicaments. Ils inscrivent ainsi la iatrogénie médicamenteuse comme une priorité de santé publique et formulent des objectifs relatifs à sa réduction. Selon les définitions retenues et la méthodologie des études, elle représenterait en moyenne 6,5% des admissions à l’hôpital (3,17,19,27,42,52) et surviendrait dans 9% des séjours hospitaliers aggravant donc potentiellement la situation clinique préexistante du patient (27,41).

Selon l’article R. 5121-152 du Code de la Santé Publique, un effet indésirable grave se définit comme tout « 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 ». L’admission en service de réanimation est un élément caractérisant la gravité clinique du patient. Ce type d’unité de soins peut servir d’observatoire pour ces événements graves. L’hospitalisation en réanimation pour cause iatrogène médicamenteuse représenterait de 0,37 à 37,2% et une mortalité de 0 à 59%. La part « évitable » s’élèverait alors entre 17,5 et 85,7% des cas selon les définitions et méthodes employées par les études (19,37,84–86,89,91). Ces chiffres confortent la nécessité d’étudier la iatrogénie médicamenteuse dans sa globalité afin de pouvoir la prévenir et limiter les conséquences.

II. OBJECTIFS DE L’ETUDE

A. Objectif principal

L’objectif principal de notre étude a été d’étudier les événements iatrogènes médicamenteux graves responsables d’hospitalisation en service de réanimation. Elle a eu pour buts de déterminer les principaux facteurs de risque et types de iatrogénie rencontrés, les principales défaillances engendrées, les médicaments et classes médicamenteuses incriminés

ainsi que les potentielles conséquences cliniques pour le patient.

B. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires ont été d'estimer la part d'évitabilité, la durée des séjours et les coûts d'hospitalisation.

III. MATERIEL ET METHODE

A. Matériel

1. Type et durée de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive permettant dans un premier temps d'appréhender l'ampleur de la iatrogénie médicamenteuse dans la population étudiée. C'est une étude prospective puisque le recueil des patients et de leurs comptes rendus d'hospitalisation s'est effectué quotidiennement au fil des mois. Elle est monocentrique et s'est déroulée sur vingt mois, de juin 2014 à janvier 2016.

2. Lieu d'étude – Description du service

L'étude a été menée dans le service de Réanimation Médicale « Adulte » du Centre Hospitalier William Morey (CHWM) de Chalon-sur-Saône. Cette unité de soins est constituée d'une part d'un secteur de « Surveillance Continue » composé de quatre lits et d'autre part d'un secteur de « Réanimation Polyvalente » composé de seize lits, pour environ 900 admissions par an, au sein d'un établissement de 500 lits MCO (Médecine-Chirurgie-Obstétrique) et 270 lits EHPAD (Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes) qui comptabilise environ 46 000 séjours annuels.

3. Population étudiée

La population étudiée a été l'ensemble des patients adultes admis durant cette période dans ce service de réanimation du CHWM pour cause iatrogène médicamenteuse involontaire.

B. Méthode

1. Recueil des données

Quotidiennement, un pharmacien a récupéré lors de staffs cliniques de réanimation l'identité de tous les patients dont le motif d'hospitalisation était en lien ou suspecté être en lien avec un ou plusieurs médicaments.

Le recueil de l'ensemble des informations nécessaires s'est effectué sur analyse des dossiers médicaux informatisés.

2. Critères d'inclusion

Tous les patients admis dans ce service de réanimation, pour lesquels une imputabilité au moins « plausible » d'un ou plusieurs médicaments à leurs causes d'hospitalisation, ont été inclus dans l'étude.

3. Critères d'exclusion

Nous avons exclus les intoxications médicamenteuses volontaires qui représentaient exactement 102 patients durant cette période (et ayant fait l'objet d'une autre étude), et les dossiers dont l'imputabilité d'une origine médicamenteuse à l'évènement indésirable n'a pu être établie comme au moins « plausible ».

Nous n'avons pas exclu les dossiers médicaux incomplets.

4. Données recueillies

L'ensemble des critères recueillis sont synthétisés dans le tableau VIII.

Tableau VIII. Ensemble des données recueillies pour l'analyse d'étude

Caractéristiques des patients	Age
	Sexe
	Index de Comorbidité de Charlson (ICC)
	Présence d'un trouble cognitif préexistant ou non
	Existence ou non d'une insuffisance rénale chronique connue (clairance de la créatinine MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) < 60 ml/min)
	Fonction rénale habituelle et à l'admission (selon la formule MDRD)
	Nombre de médicament(s) habituel(s) prescrit(s)
	Gestion autonome ou professionnelle de l'administration de ses propres médicaments
	Indice de Masse Corporelle (IMC en kg/cm ²)
Caractéristiques du séjour hospitalier	Motif d'admission catégorisé par les défaillances du score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)
	Durée d'hospitalisation en réanimation (jours)
	Durée d'hospitalisation post-réanimation (jours)
	Coût du séjour hospitalier
Caractéristiques de l'évènement iatrogène médicamenteux	Lieu de survenue de l'accident iatrogénique médicamenteux (ville/hôpital)
	Médicament(s) en cause / classe(s) médicamenteuse(s) ATC (Anatomique Thérapeutique Chimique)
	Type de iatrogénie à l'origine de l'évènement indésirable
	Evitabilité (overuse/underuse/misuse) ou non de l'accident iatrogénique et graduation
	Degré d'imputabilité du médicament en cause
Conséquences pour le patient	Score de gravité clinique IGS II à l'entrée du patient
	Décès ou non du patient durant l'hospitalisation
	Potentielles modifications thérapeutiques pour le patient à sa sortie (Arrêt/Substitution/ Reprise du traitement en cause)
	Passage en SSR (Soins de Suite et de Réadaptation) par la suite
	Suivi à J28 et J365
	Présence ou non de séquelles (lourdes ou modérées) à un an

5. Qualification et évaluation des cas de iatrogénie

5.1 Caractéristiques des patients

Les comorbidités des patients ont été évaluées grâce à l'Index de Comorbidité de Charlson (ICC), établis sur l'existence de diverses pathologies, pour un total maximal de 37 points et permettant d'estimer le risque de mortalité à un an (tableau IX) (97). Les

antécédents des patients étaient notifiés dans l'observation d'entrée du patient puis repris dans le courrier de sortie de réanimation.

Tableau IX. Interprétation de la probabilité de décès à un an en fonction de l'Index de Comorbidité de Charlson (ICC)

ICC	Mortalité à 1 an
0	12%
1-2	26%
3-4	52%
≥ 5	85%

L'analyse des antécédents a également permis de retrouver les notions de trouble cognitif connu (nécessitant parfois l'avis d'un spécialiste), et/ou d'insuffisance rénale chronique (clairance de la créatinine MDRD < 60 ml/min).

Le mode de gestion des prises de médicaments, de manière « autonome » (par le patient lui-même ou sa famille) ou par l'intermédiaire d'une « aide professionnelle » (lors d'hospitalisation préalable ou par une infirmière à domicile), était également renseigné.

La liste des traitements habituels du patient colligée à l'entrée et inscrite dans le compte-rendu a permis de calculer le nombre total de médicaments administrés chaque jour. Lorsqu'un protocole de chimiothérapie était en cours, les molécules cytotoxiques ont été considérées comme faisant partie intégrante des traitements habituels du patient et ont donc été additionnées au reste de l'ordonnance.

L'IMC, la fonction rénale habituelle et à l'admission ont pu être retrouvés sur le logiciel de prescription médicale CristalLink®.

5.2 Caractéristiques du séjour hospitalier

Les motifs d'hospitalisation ont été catégorisés selon les critères du score SOFA c'est-à-dire selon six « défaillances » organiques et physiopathologiques (respiratoire, hépatique, cardiovasculaire, neurologique, rénale et de coagulation) auxquelles ont été rajoutés le terme de « défaillance métabolique » afin de caractériser au mieux les troubles acido-basiques et désordres hydro-électrolytiques par exemple, et celui de « défaillance hémodynamique » pour caractériser les chocs septiques et les réactions anaphylactiques.

Le coût des séjours hospitaliers a été fourni par le Département d'Information Médicale (DIM) de l'établissement *via* les numéros de séjour des patients recueillis. Il

s'agissait alors des coûts du Groupe Homogène de Séjour (GHS) facturés à la Sécurité Sociale (SS) et non des coûts réels globaux de l'hospitalisation. Seuls les coûts des séjours MCO du CHWM ont été pris en compte.

5.3 Caractéristiques de l'évènement iatrogène médicamenteux

Parfois pour un même cas, plusieurs médicaments ont pu être incriminés et considérés comme responsables de l'évènement indésirable à l'origine de l'admission en réanimation. Lors des staffs de réanimation puis lors de staffs de concertation pharmaceutique, l'imputabilité de chaque molécule a été cotée *via* l'échelle de cotation suivante : Très vraisemblable/Vraisemblable/Plausible/Douteuse/Exclue. Celle-ci a ensuite été confirmée par les divers comptes rendus du CRPV. Seules les molécules dont une imputabilité classée au moins « plausible » ont été retenues.

Les classifications des différents types de iatrogénie médicamenteuse ont été étiquetées de la façon suivante : effet indésirable par accumulation de dose, simple effet indésirable, dose inappropriée (sous-dosage ou surdosage), cytotoxicité des chimiothérapies, non-compliance, automédication, poursuite du traitement alors que la situation clinique actuelle du patient la contre-indique, prescription d'un médicament sans indication justifiée, réaction allergique, absence de thérapeutique pour une indication médicale valide, arrêt brusque du traitement sans indication justifiée, inefficacité thérapeutique, interaction médicamenteuse et absence de suivi biologique. L'appui d'un médecin spécialiste du CHWM a pu être nécessaire pour classifier certains cas de iatrogénie.

La détermination du caractère « évitable » des évènements iatrogènes médicamenteux s'est faite en prenant en compte plusieurs facteurs possiblement mentionnés lors du staff à l'admission du patient et repris dans le compte-rendu tels que l'automédication, le défaut d'observance, les erreurs de prescription, le défaut de surveillance, etc. L'évitabilité a été cotée grâce à une échelle à six degrés : Certaine/Très probable/Assez probable/Peu probable/Très peu probable/Exclue. Le caractère « évitable » a été attribué lorsque l'évitabilité était considérée comme au moins « Assez probable ». Lorsque c'était le cas, trois sous-catégories étaient alors définies : « misuse », « overuse » ou « underuse ».

L'imputabilité médicamenteuse de l'accident iatrogénique a été discutée lors des staffs de réanimation mais celle-ci a tout de même été par la suite réévaluée et précisée lors de « staffs de concertation pharmaceutique » et par la consultation du CRPV. L'analyse d'imputabilité dans l'admission en réanimation a également tenu compte de l'absence d'explication par une pathologie sous-jacente ou une autre étiologie non iatrogène, d'une

association d'un délai raisonnable entre l'évènement et l'admission en réanimation, de l'existence d'un lien de causalité établi dans la littérature scientifique (entre une prise en charge et un EI éventuel) et d'une documentation (biologique, pharmacologique, microbiologique ou iconographique). Chaque imputabilité médicamenteuse a alors été graduée de la façon suivante : « exclue », « douteuse », « plausible », « vraisemblable » ou « très vraisemblable ».

5.4 Conséquences pour le patient

Le score IGS II codifiant la gravité clinique a été calculé par les réanimateurs dans les 24 heures qui ont suivi l'entrée des patients et inscrit informatiquement sur le logiciel de réanimation Clinisoft (GE Healthcare). Créé par Le Gall et al. en 1993 à partir d'une appréciation critique du premier système APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation), l'Indice de Gravité Simplifié est un système simplifié d'évaluation de la sévérité clinique d'un patient (98). Il est le score de gravité le plus utilisé en France et en Europe. Il se compose de 15 variables physiologiques (score de Glasgow, âge, type d'admission, SIDA, cancer, maladie hématologique, métastases, résultats biologiques, ...), apporte une aide à la décision médicale et permet de prédire la probabilité de décès hospitalier. Le score peut s'élever jusqu'à 163 points, la sévérité augmentant alors avec le score.

La notification du décès ou non du patient durant son hospitalisation a pu être retrouvée sur le logiciel de prescription médicale CristalLink®.

Les changements thérapeutiques pour le patient à sa sortie de réanimation (Arrêt/Substitution/Reprise du traitement en cause) étaient notifiés à la fin du compte-rendu.

Le passage en SSR, EHPAD ou autres Centre Hospitalier (CH) après le séjour en réanimation a été notifié pour chaque cas.

Les patients ont été suivis à un mois et à un an post-évènement iatrogène médicamenteux par appel des différents médecins traitants afin d'établir les taux de survie et le pourcentage de patients ayant gardé des séquelles cliniques et/ou fonctionnelles, modérées ou sévères.

6. Analyse statistique

Les variables qualitatives sont établies en pourcentages. Les variables quantitatives sont exprimées en moyennes, écart-types, médianes et intervalles de confiance au risque α de 5%. La comparaison des variables qualitatives s'est faite par le test du Khi-Deux (χ^2) et celle des variables quantitatives par le test normal ou le test de Wilcoxon selon le type d'analyse.

La mise en évidence d'une différence entre deux paramètres a été considérée comme statistiquement significative si la probabilité « p » était strictement inférieure à 0,05.

IV. RESULTATS

A. Population étudiée

1. Données épidémiologiques et démographiques

Au total, 1545 hospitalisations en réanimation ont été enregistrées sur cette période, toutes causes confondues.

Cent cinquante-quatre patients soit 10,0% des cas ont eu un évènement iatrogène médicamenteux comme cause d'admission.

Quatre-vingt-dix-neuf hommes (64,3%) et 55 femmes (35,7%) ont été recensés soit un ratio homme/femme (H/F) de 1,8. La comparaison de ce ratio par rapport à celui obtenu dans la population globale de réanimation du CHWM durant la même période (ratio H/F = 1,6 avec n=1391), *via* le test du Khi-Deux, ne montre pas de différence significative entre les proportions de chaque sexe (p=0,563).

Les principales données concernant l'âge des patients sont résumées dans le tableau X.

Tableau X. Age des patients admis en réanimation pour cause iatrogène médicamenteuse

	Moyenne	70,2
	Ecart-type	13,7
	Intervalle de confiance (IC95%)	[68,0 ; 72,4]
Age	Min. – Max.	[26 – 95]
(années)	Médiane	72
(n=154)	[18 – 49]	6,5% (n=10)
	[50 – 64]	22,7% (n=35)
	[65 – 79]	42,2% (n=65)
	≥ 80	28,6% (n=44)

La moyenne d'âge des patients était de 70,2 ans (IC95% = [68,0 ; 72,4]) pour une médiane de 72 ans. Une grande partie des personnes hospitalisées en réanimation pour cause

iatrogène avait entre 65 et 79 ans (42,2%). Soixante-dix virgule huit pourcents des patients étaient des personnes âgées (c'est-à-dire avaient au moins 65 ans d'après la définition de l'OMS) et plus d'un quart (28,6%) avaient même au moins 80 ans. La comparaison de cette moyenne d'âge de patients avec celle de la population globale du même service de réanimation ($64,6 \pm 17,8$ ans, $n=1391$), *via* le test normal, montre une différence significative ($p=3 \times 10^{-6}$).

Près de la moitié des patients ($n=76$ soit 49,4%) a été hospitalisée dans un service conventionnel avant leur passage en réanimation : 35 patients au CHWM (46,1%) et 41 patients dans un autre établissement de santé (53,9%). Pour 67,1% d'entre eux ($n=51/76$), l'évènement iatrogène médicamenteux s'est déclaré durant l'hospitalisation. Au total, 33,1% des accidents iatrogéniques médicamenteux se sont donc produits dans un service hospitalier et 57% ($n=29/51$) d'entre eux ont été jugés potentiellement évitables. Les autres cas ($n=103/154$ soit 66,9%) se sont avérés en ambulatoire entraînant alors soit une hospitalisation préalable en service conventionnel avant un passage en réanimation pour aggravation clinique ($n=25$ et dans ces cas-là, le service n'a donc pas été considéré comme étant directement en cause dans la survenue de la iatrogénie), soit une hospitalisation directe en service de réanimation ($n=78$) (figure 3).

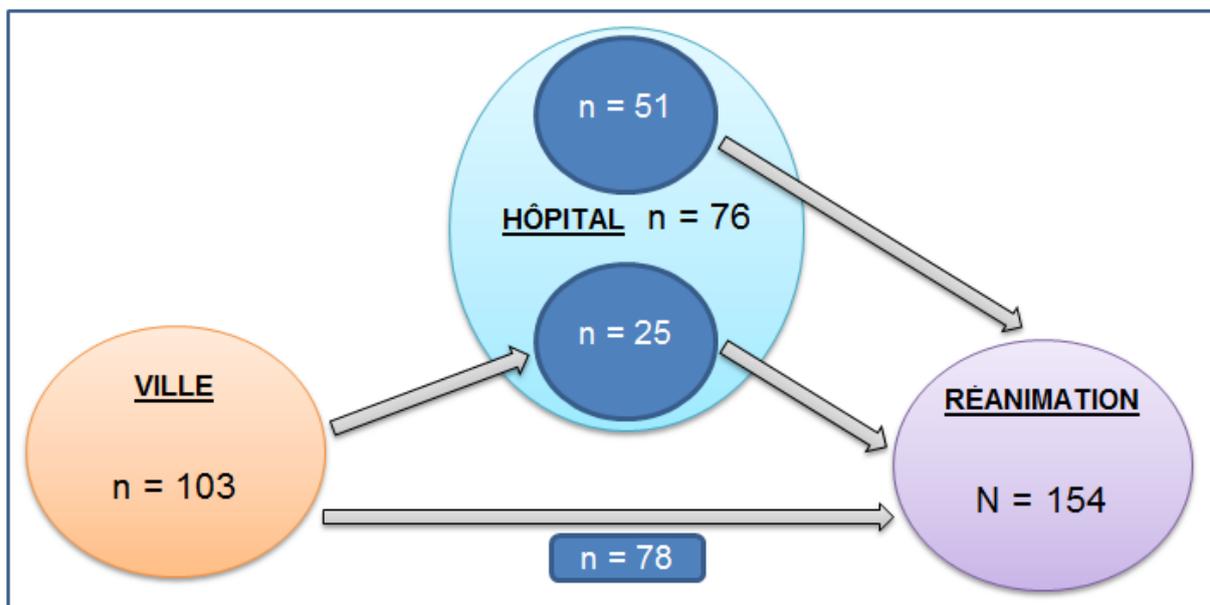


Figure 3. Répartition des cas de iatrogénie médicamenteuse selon leurs lieux de survenue

2. Biométrie

La plupart des IMC des patients de l'étude ont pu être récupérés (n=108) (tableau XI).

Tableau XI. Répartition de la population étudiée selon leurs Indices de Masse Corporelle respectifs

Indice de Masse Corporelle (IMC) (kg/cm²) (n=108 recueillis)	< 18,5 « Maigreur »	0% (n=0)
	18,5 – 24,9 « Corpulence normale »	33,3% (n=36)
	25 – 29,9 « Surpoids »	33,3% (n=36)
	30 – 34,9 « Obésité modérée »	20,4% (n=22)
	35 – 39,9 « Obésité sévère »	7,4% (n=8)
	≥ 40 « Obésité morbide »	5,6% (n=6)

Une répartition équitable est retrouvée avec un tiers de patients à la « corpulence normale » (n=36 ; 33,3%), un tiers de patients en « surpoids » (n=36 ; 33,3%) et un tiers de patients « obèses » (modérés, sévères ou morbides) (n=36 ; 33,3%).

3. Etat cognitif et mode de gestion des prises de médicaments

Des troubles cognitifs préexistants étaient connus chez 33,8% des patients (n=52/154) (maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, syndrome anxio-dépressif, Sclérose En Plaques (SEP), psychose maniaco-dépressive et/ou hallucinatoire, troubles mnésiques, épilepsie, trisomie 21, retard mental, troubles du comportement, séquelles neurologiques d'AVC (Accident Vasculaire Cérébral), anorexie mentale, ...). Parmi eux, dix-sept (32,7%) géraient de manière autonome leurs prises de médicaments (par eux-mêmes ou par l'intermédiaire de leur famille) soit au total 11,0% (n=17/154) des cas recensés. Le reste des patients (n=35/52) ont eu une aide professionnelle pour l'administration du ou des médicament(s) en cause dans la survenue de la iatrogénie (infirmière lors d'hospitalisations ou de séjours en maison de retraite, ou infirmière à domicile).

4. Antécédents actifs – Etat clinique

Les comorbidités des patients ont été évaluées grâce à l'ICC, établis sur l'existence de diverses pathologies, pour un total maximal de 37 points et permettant d'estimer le risque de mortalité à un an. Un score de Charlson supérieur ou égal à trois est alors considéré comme

à risque élevé d'une évolution défavorable. Nous avons ensuite réparti l'ensemble des patients de l'étude selon la même stratification officielle permettant l'interprétation de la probabilité de décès à un an (figure 4).

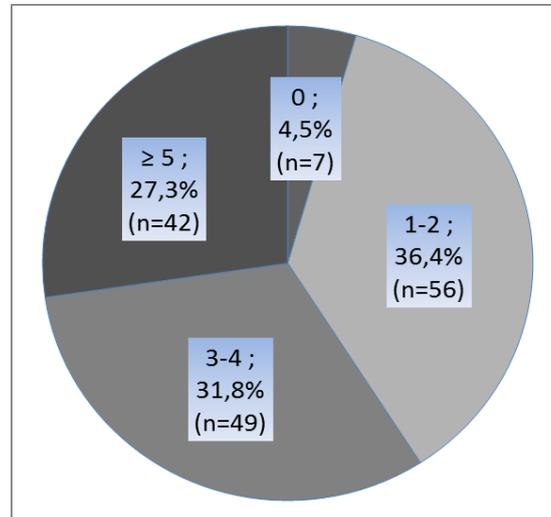


Figure 4. Diagramme de répartition de la population étudiée selon les stratifications de l'Index de Comorbidité de Charlson

D'après les résultats de l'étude, 59,1% (n=91) des patients hospitalisés pour cause iatrogène médicamenteuse grave ont déjà préalablement un risque élevé d'évolution défavorable de par leurs antécédents clinico-pathologiques. De plus, 27,3% des patients ont un risque de mortalité à un an de 85% ($ICC \geq 5$).

Pour les fonctions rénales habituelles et à l'admission des patients, près d'un tiers des patients (n=50 ; 32,5%) était insuffisant rénal chronique (c'est-à-dire avait une clairance de la créatinine MDRD habituelle inférieure à 60 ml/min). Le tableau XII synthétise les résultats obtenus pour les fonctions rénales des patients lorsqu'elles ont pu être récupérées. Une comparaison des moyennes appariées avant hospitalisation et à l'admission des patients a été réalisée *via* le test de Wilcoxon. Seules les 79 valeurs de clairance de la créatinine ayant pu être récupérées avant et à l'admission des différents patients ont donc été analysées. La moyenne de la fonction rénale avant admission était de 63 ± 31 ml/min et la moyenne de la fonction rénale de ces mêmes patients à l'admission était de 53 ± 48 ml/min. L'analyse statistique met en évidence une clairance rénale significativement plus basse à l'admission en comparaison de celle avant hospitalisation ($p=0,0006$).

Tableau XII. Fonctions rénales habituelles et à l'admission des patients de l'étude

Fonction rénale habituelle (ml/min selon MDRD) (n=79 recueillies)	Moyenne	63
	Ecart-type	31
	IC95%	[56 ; 70]
	Min. – Max.	[4-137]
	Médiane	62
Fonction rénale à l'admission (ml/min selon MDRD) (n=153 recueillies)	Moyenne	51
	Ecart-type	46
	IC95%	[44 ; 58]
	Min. – Max.	[2-293]
	Médiane	43

B. Caractéristiques de l'hospitalisation

1. Motif d'hospitalisation principal

Les différentes défaillances (cardiovasculaire, de coagulation, hépatique, neurologique, rénale et respiratoire) considérées dans le score SOFA et habituellement utilisées en réanimation pour caractériser l'état clinique des patients nous ont permis de catégoriser et cartographier les motifs d'hospitalisation des patients admis dans cette unité de soins pour cause iatrogène médicamenteuse. Deux défaillances supplémentaires ont été rajoutées afin de caractériser au mieux les troubles acido-basiques, les désordres hydro-électrolytiques, les sepsis et les réactions anaphylactiques : la défaillance métabolique et la défaillance hémodynamique.

La répartition de ces défaillances organiques et physiopathologiques par ordre décroissant de fréquence est résumée dans la figure 5.

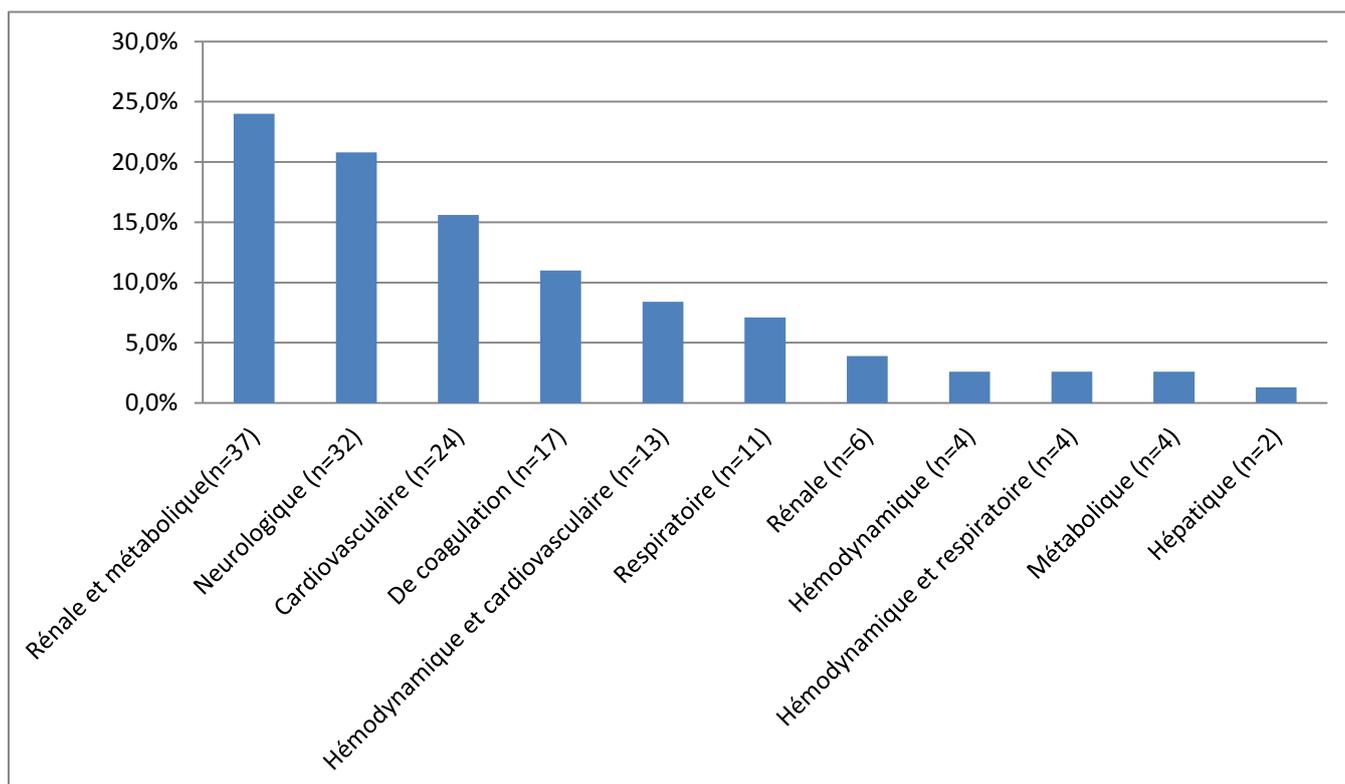


Figure 5. Fréquences des différents motifs d'admission en réanimation des patients hospitalisés pour cause iatrogène médicamenteuse

Cinquante-quatre patients (35%) ont présenté deux défaillances organiques associées dans le motif principal d'admission en réanimation. Les quatre principales défaillances retrouvées sont alors des « défaillances rénale et métabolique » (n=37 ; 24,0%) (majoritairement des acidoses métaboliques secondaires aux insuffisances rénales aiguës), des « défaillances neurologiques » (n=32 ; 20,8%) (majoritairement des AVC hémorragiques et des troubles de la conscience), des « défaillances cardiovasculaires » (n= 24 ; 15,6%) (majoritairement des chocs hémorragiques et des troubles du rythme) et des « défaillances de coagulation » (n=17 ; 11,0%) (majoritairement des hémorragies périphériques).

2. Durée d'hospitalisation

Les durées de séjour en réanimation et post-réanimation ont été recueillies pour chaque cas lors de la collecte des données (tableau XIII).

Tableau XIII. Durées d'hospitalisation en réanimation et post-réanimation à la suite d'admission pour accident iatrogénique médicamenteux

Durée d'hospitalisation en réanimation (jours)	Moyenne	5,5
	Ecart-type	5,0
	IC95%.	[4,7 ; 6,3]
	Min. – Max.	[1-28]
	Médiane	4
Durée d'hospitalisation post-réanimation (jours)	Moyenne	24,2
	Ecart-type	60,3
	IC95%.	[23,0 ; 25,4]
	Min. – Max.	[0-578]
	Médiane	9
Répartition des durées d'hospitalisation en réanimation + post-réanimation (jours)	< 10	27,9% (n=43)
	[10-19]	31,8% (n=49)
	[20-29]	13,0% (n=20)
	[30-39]	9,1% (n=14)
	[40-49]	5,8% (n=9)
	≥ 50	12,3% (n=19)

Les patients hospitalisés en réanimation pour cause iatrogène médicamenteuse grave ont une durée médiane de séjour global de quinze jours. La comparaison de cette durée médiane à celle de l'ensemble de la population hospitalisée au CHWM durant cette même période (2 jours), *via* le test de Wilcoxon, montre une différence statistiquement significative ($p < 0,05$). Lorsque nous répartissons la population globale par stratification du nombre de jours, un peu plus d'un quart des patients ($n=42$; 27,2%) séjournera plus d'un mois à l'hôpital (≥ 30 jours). Une proportion équivalente de patients ($n=43$; 27,9%) sera hospitalisée pour une courte durée puisqu'inférieure à dix jours. La comparaison de la DMS en réanimation des patients de l'étude avec celle de la population globale du même service ($6,4 \pm 12,6$ jours, $n=1391$), *via* le test normal, ne montre pas de différence significative ($p=0,090$).

3. Gravité

Pour la plupart des patients admis en réanimation (n=119), le score clinique de gravité IGS II a pu être calculé dans les 24 premières heures et récupéré lors de la collecte des données (tableau XIV).

Tableau XIV. Scores IGS II à l'entrée des patients admis dans le service de réanimation pour cause iatrogène médicamenteuse

Score IGS II à l'entrée des patients dans le service de réanimation (/163) (n=119 recueillis)	Moyenne	51
	Ecart-type	21
	IC95%	[47 ; 55]
	Min. – Max.	[13-120]
	Médiane	47
	< 20	3,4% (n=4)
	[20-39]	32,8% (n=39)
	[40-59]	31,1% (n=37)
	[60-79]	22,7% (n=27)
	[80-99]	8,4% (n=10)
≥ 100	1,7% (n=2)	

La moyenne du score clinique de gravité IGS II s'élève à 51 (IC95% = [47 ; 55]) et la médiane est de 47. La stratification permet de voir que près d'un tiers des patients (n=39 ; 32,8%) a un score IGS II élevé, au moins égal à 60. La comparaison du score moyen IGS II des patients inclus dans l'étude avec celui de la population globale hospitalisée dans ce même service de réanimation durant la même période (46 ± 23 , n=1391), *via* le test normal, montre une différence significative (p=0,013).

Sur les 154 patients de l'étude, 43 (27,9%) sont décédés durant leur séjour hospitalier dont 31 (20,1%) dans le service de réanimation. La comparaison du taux de décès intra-réanimation des patients de l'étude (20,1%) à celui de la population globale hospitalisée dans ce même service de réanimation (18,9%, n=1391), *via* le test du Khi-Deux, ne montre pas de différence significative (p=0,796). Cependant, la comparaison du taux de décès intra-hospitalier des patients hospitalisés pour cause iatrogène médicamenteuse grave à celui obtenu pour l'ensemble de la population hospitalisée au CHWM toutes causes confondues (2,4%), *via* le test du Khi-Deux, montre une différence significative (p<0,05). A un an, dix

patients étaient perdus de vue, dont sept l'étaient déjà à J28. Sur les 101 patients suivis à un an, 21 décès ont été enregistrés après la sortie de l'hôpital (20,8%). Le nombre total de décès à J365 est donc de 64 patients sur les 144 suivis (44,4%). A J28, le nombre total de patients décédés étaient déjà de 38 sur 147 suivis (25,9%).

Sur les 80 patients suivis à un an, huit (10,0%) ont gardé des séquelles cliniques et ou physiopathologiques modérées :

- deux patients sont devenus insuffisants rénaux modérés alors qu'ils n'avaient pas d'insuffisance rénale *a priori*,
- trois sont devenus insuffisants rénaux sévères alors qu'ils étaient initialement en insuffisance rénale modérée,
- un patient s'est vu implanté un stimulateur cardiaque à la suite de cet accident iatrogénique médicamenteux,
- un patient a perdu son autonomie (hospitalisation en EHPAD)
- et un patient continuait de prendre un traitement gastroprotecteur post-hémorragie digestive.

Trois patients (3,8%) ont gardé de lourdes séquelles :

- un patient est devenu insuffisant rénal sévère alors qu'il n'avait pas d'insuffisance rénale connue avant cet événement iatrogène,
- un patient a été longuement dialysé puis a subi une greffe rénale,
- et un patient est toujours suivi en hémodialyse.

Près de quatorze pourcents des patients suivis et toujours en vie à un an ont aggravé leurs antécédents physiopathologiques et augmenté potentiellement leurs ICC (donc leurs risques d'évolution défavorable à court terme) à la suite de cet épisode iatrogène.

4. Coût moyen des séjours hospitaliers

Le coût moyen engendré par ce type d'hospitalisation a été de 12 315€ par patient (IC95% = [10 797 ; 13 832]), la médiane se situant à 10 008€, soit un total de 1,9 million d'euros pour les 154 patients recensés. Le test normal, permettant de comparer ce coût moyen par patient dans notre étude au coût moyen d'un séjour hospitalier au CHWM toutes causes confondues (2651€), met en évidence une différence statistiquement significative entre ces deux paramètres ($p < 0,05$). Six séjours (3,9%) ont compris des soins de suite et de réadaptation dont les coûts n'ont pas été pris en compte. Seize patients (10,4%) ont été transférés par la suite au CH d'Autun ou de Montceau-les-Mines du GHT sans que les coûts de ces hospitalisations puissent être récupérés.

C. Iatrogénie médicamenteuse

1. Médicaments et classes médicamenteuses responsables des évènements iatrogènes recensés

Le nombre total de médicaments sur l'ordonnance habituelle du patient a été recueilli pour chaque cas et nous a permis de calculer une moyenne et d'avoir une répartition de nos patients selon le nombre de traitements quotidiens (figure 6).

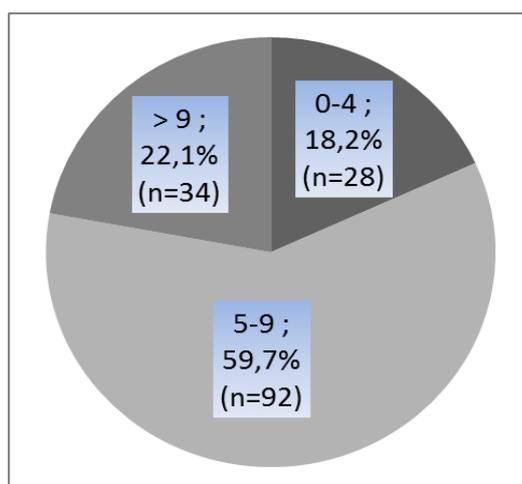


Figure 6. Diagramme de répartition de la population selon le nombre de médicaments sur l'ordonnance habituelle

La moyenne est élevée puisque 7,6 médicaments (IC95% = [7,0 ; 8,2] ; médiane = 7) étaient retrouvés sur l'ordonnance habituelle du patient, le nombre de traitements allant de un à vingt. Quatre-vingt-un virgule huit pourcents (n=126) des patients étaient polymédiqués, c'est-à-dire prenaient au moins cinq médicaments de manière régulière, d'après la définition de l'OMS et de l'IRDES (72). Plus de 20% des patients avaient même au moins dix traitements habituels par jour.

Deux cent seize molécules différentes ont été incriminées dans la survenue des 154 cas de iatrogénie médicamenteuse recensés.

Les principales molécules retrouvées ont été : la metformine (n=18 soit 8,3% lorsque seule, un cas supplémentaire avec l'association metformine/sitagliptine soit 0,5%, soit au total 8,8%), l'acétylsalicylate de lysine seul (=aspirine) (n=17 ; 7,9%), le furosémide (n=14 ; 6,5%), la warfarine (n=13 ; 6,0%), la fluindione (n=10 ; 4,6%), l'énoxaparine calcique (n=8 ; 3,7%), le péridopril (n=7 soit 3,2% lorsque seul, un cas supplémentaire avec l'association péridopril/indapamide soit 0,5%, soit au total 3,7%) et le clopidogrel seul (n=7 ; 3,2%).

L'association clopidogrel/acétylsalicylate de lysine a été incriminée dans deux cas supplémentaires (0,9%) qui peuvent donc se rajouter aux pourcentages du clopidogrel et de l'acétylsalicylate de lysine seuls ci-dessus (soit 4,1% et 8,8%). Ces huit molécules (sur les 216 recensées) représentent à elles seules près de la moitié (46,2%) de l'ensemble des molécules impliquées dans les cas de iatrogénie de l'étude (figure 7).

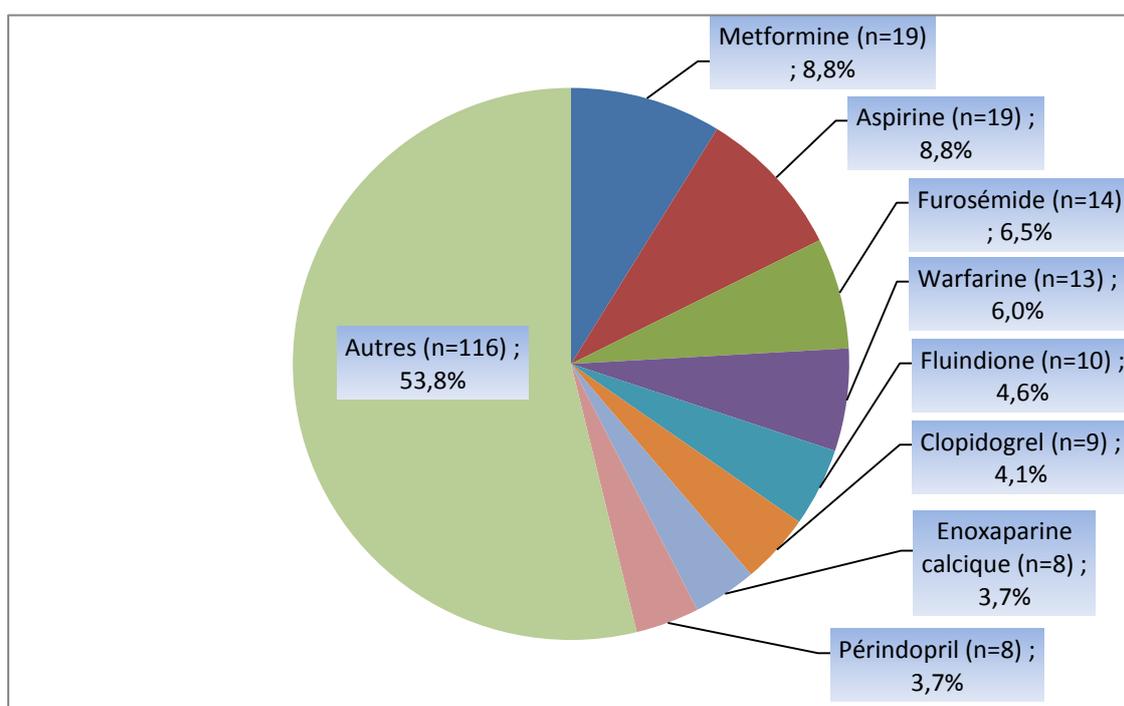


Figure 7. Diagramme de répartition des principales molécules impliquées dans la iatrogénie médicamenteuse grave

Parmi les classes médicamenteuses les plus fréquemment retrouvées, les AntiAgrégants Plaquettaires (AAP) sont majoritaires (n=27 ; 12,5%), suivis des anticoagulants oraux Anti-Vitamine K (AVK) (n=23 ; 10,6%), des chimiothérapies cytotoxiques (n=20 ; 9,3%), des AntiDiabétiques Oraux (ADO) biguanides (n=19 ; 8,8%), des antihypertenseurs diurétiques de l'anse (n=14 ; 6,5%), des antihypertenseurs Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) (n=13 ; 6,0%), des anticoagulants Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM) (n= 9 ; 4,2%), des psychotropes antiépileptiques (n= 9 ; 4,2%) et des psychotropes neuroleptiques (n=9 ; 4,2%). Ces neuf classes thérapeutiques représentent près des deux tiers (65,8%) des classes thérapeutiques impliquées dans la survenue d'accidents iatrogéniques graves et entraînant une hospitalisation en réanimation (figure 8).

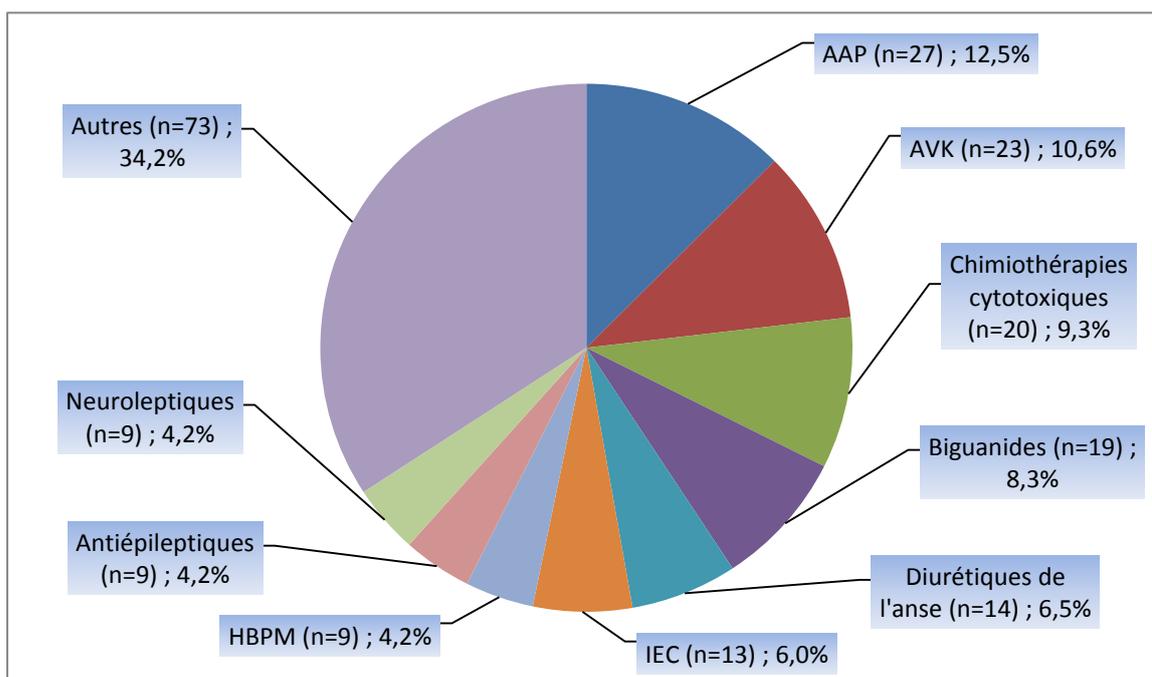


Figure 8. Diagramme de répartition des principales classes thérapeutiques impliquées dans la iatrogénie médicamenteuse grave

Si l'on regroupe ces classes médicamenteuses en grandes familles ou grands groupes thérapeutiques, on obtient la répartition suivante : les « médicaments de la coagulation » (n=63 ; 29,2%) et les « médicaments cardiovasculaires » (n=43 ; 19,9%) sont les plus fréquemment impliqués dans les accidents iatrogéniques graves. Les « psychotropes/antihistaminiques/antimyasthéniques », les « chimiothérapies cytotoxiques/immunothérapies/thérapies ciblées/immunosuppresseurs » et les « antidiabétiques » se classent 3^{ème}, 4^{ème} et 5^{ème} en intervenant respectivement 28, 26 et 25 fois soit dans 13,0%, 12,0% et 11,6% des cas. Le reste des grandes familles thérapeutiques (« analgésiques », « antibiotiques » et « autres ») sont moins représentées dans cette étude (respectivement 15, 13 et 3 fois soit dans 6,9%, 6,0% et 1,4% des cas). Ces sept grandes familles thérapeutiques regroupent quasiment la totalité (98,6%) des molécules intervenues dans la survenue des événements iatrogènes graves ayant entraîné une hospitalisation en réanimation (figure 9).

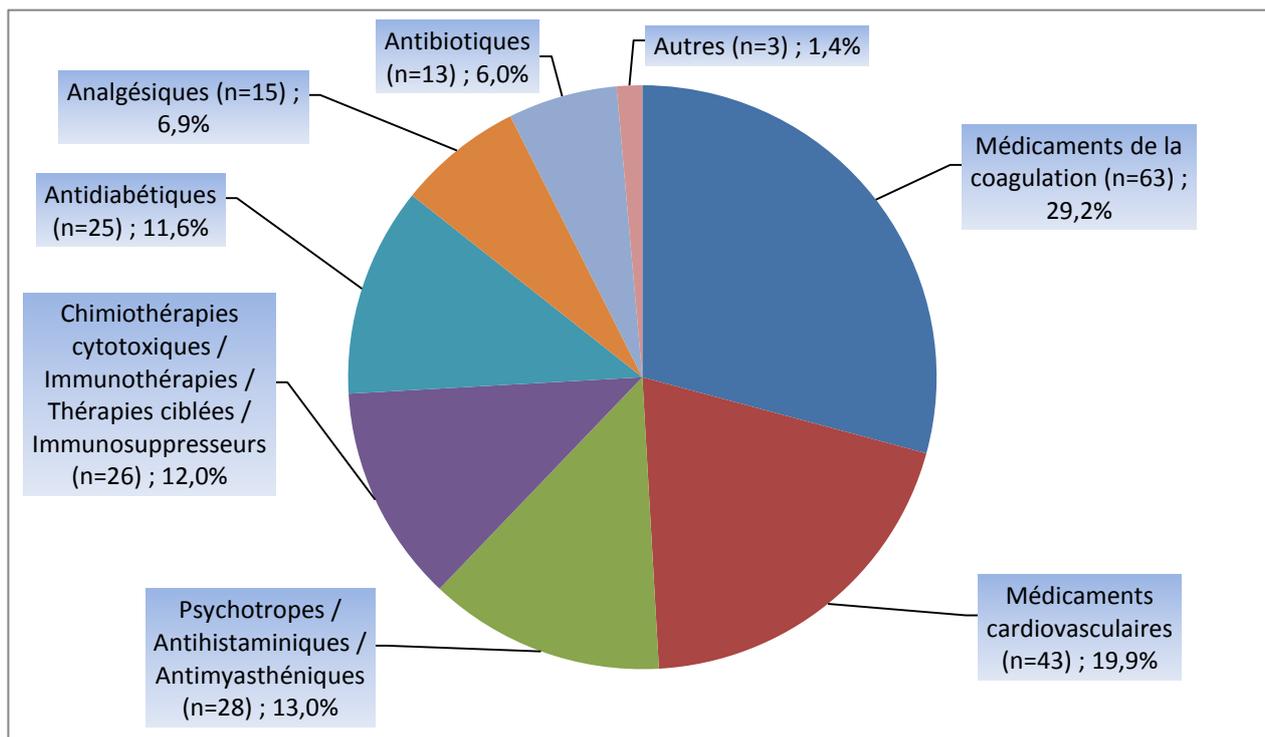


Figure 9. Diagramme de répartition des principales familles thérapeutiques impliquées dans la iatrogénie médicamenteuse grave

2. Types de iatrogénie médicamenteuse à l'origine des événements indésirables

Les taux des différents types de iatrogénie médicamenteuse rencontrés ont été établis après analyse des dossiers médicaux (figure 10).

Le principal type de iatrogénie médicamenteuse rencontré a été l'effet indésirable médicamenteux grave connu du RCP de la molécule (40,9%) et le plus souvent considéré comme inévitable. En seconde position, on retrouve la poursuite d'un traitement alors que la situation clinique et physiopathologique du patient la contre-indiquait normalement (37,7%), lors d'insuffisance rénale aiguë par déshydratation pour la majeure partie des cas et donc le plus souvent évitable dans ce cas. Une dose inappropriée d'un médicament (sous-dosage ou surdosage le plus souvent) a été à l'origine de 17,5% des événements iatrogènes recensés ; dose inappropriée avérée par un dosage sanguin réel de la molécule en question ou le contrôle d'un paramètre biologique tel que l'INR (International Normalized Ratio) par exemple pour les molécules AVK, et donc évitable dans la majorité des cas. La non-compliance des patients, la cytotoxicité des molécules, les réactions allergiques, les effets indésirables par accumulation de dose et la prescription d'un médicament sans indication justifiée représentent

entre 5 et 10% des cas avec respectivement 7,8%, 7,1%, 6,5%, 5,8% et 5,2%. Les autres types de iatrogénie médicamenteuse retrouvés (inefficacité du traitement, automédication, arrêt du traitement par le médecin, interaction médicamenteuse et absence de suivi biologique) sont négligeables et représentent moins de 1,5% des cas.

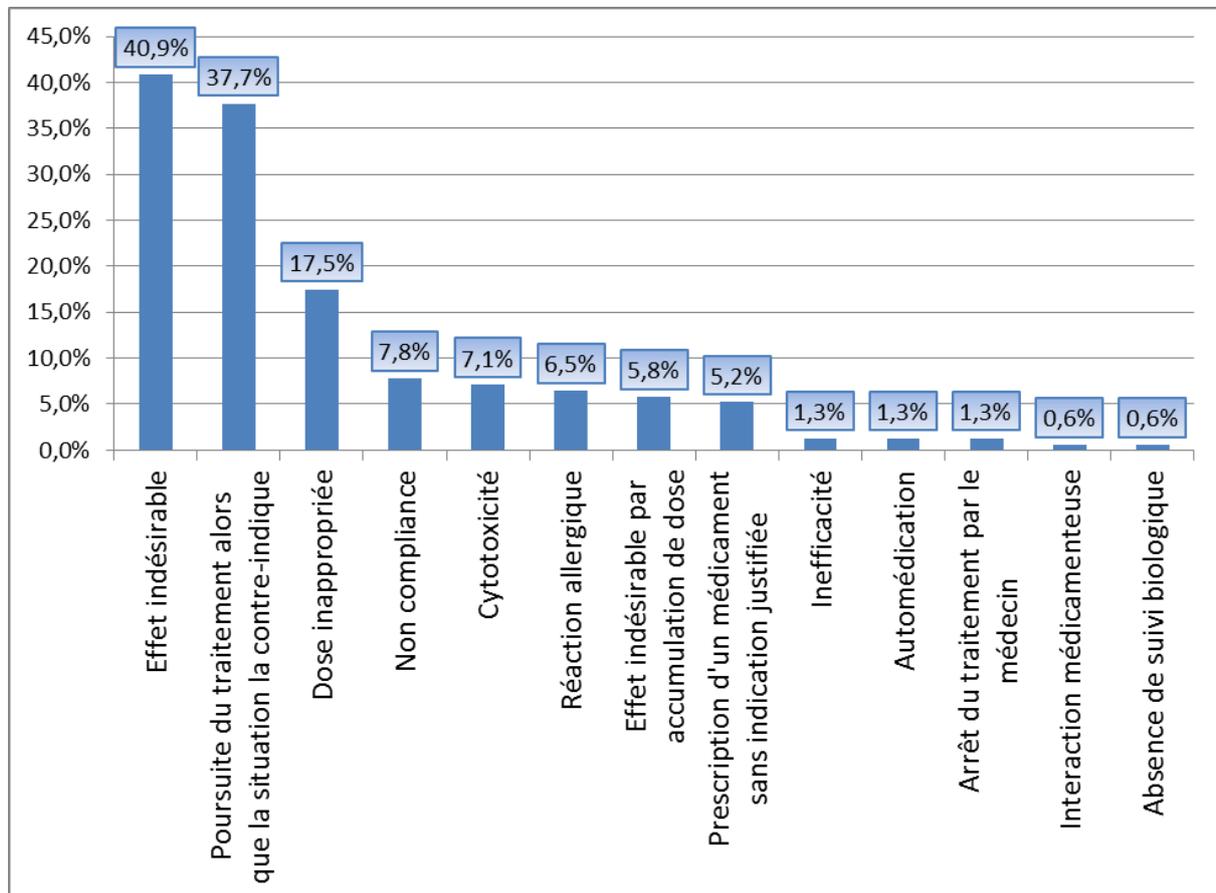


Figure 10. Taux des différents types de iatrogénie médicamenteuse rencontrés

3. Description des principaux évènements iatrogènes

3.1 Acidose métabolique sous metformine

Dix-huit cas d'acidose métabolique sous metformine ont été enregistrés sur les 154 admissions pour cause iatrogène médicamenteuse sur cette période soit 11,7% des cas ou 1,2% des admissions en réanimation toutes causes confondues. L'âge moyen des patients était aussi élevé (70 ans avec un sexe ratio H/F de 1,6) et le score IGS II moyen à l'entrée était lui aussi de 51. Le taux d'évitabilité a été de 88,9% des cas (n=16). Deux décès ont été déclarés durant l'hospitalisation (11,1%), deux patients perdus de vue et quatre décès supplémentaires

sont survenus dans l'année qui a suivi (28,6%). Sur les quatorze patients suivis à un an, deux ont gardé des séquelles fonctionnelles rénales (11,8%). Dans près de trois quarts des cas (n=13 ; 72,2%), la déshydratation des patients était le facteur de risque à l'initiation de l'évènement indésirable. En effet, dans la plupart des cas, les patients diabétiques souffraient d'une gastro-entérite passagère, entraînant alors des diarrhées et des vomissements incontrôlables, et continuaient de prendre assidûment leurs traitements associés potentiellement néphrotoxiques (IEC, sartans, diurétiques, AINS, ...) (90% des cas). Ceci a alors entraîné une Insuffisance Rénale Aiguë Fonctionnelle (IRAF) ou une acutisation d'une Insuffisance Rénale Chronique (IRC) préexistante, l'accumulation de la metformine, l'intoxication et une acidose lactique plus ou moins sévère. D'autres causes ont pu également être à l'origine de ces cas d'acidose métabolique sous metformine : l'Insuffisance Rénale Aiguë Obstructive (IRA0) (n=2), le sepsis (n=2) et le choc cardiogénique (n=1). Aucun patient n'a alors repris cet antidiabétique à la sortie d'hospitalisation.

3.2 Insuffisance rénale aiguë sous traitements néphrotoxiques

Vingt-quatre cas d'IRAF ont été observés. Parmi les principaux médicaments en cause dans la survenue de cet évènement indésirable, on retrouve le furosémide (n=7), les IEC (périndopril, énalapril et ramipril) (n=6), les sartans (candésartan et irbésartan) (n=3) et les AINS (diclofénac et kétoprofène) (n=2). Six décès ont été enregistrés durant l'hospitalisation (25,0%), un patient perdu de vue et quatre décès supplémentaires durant l'année qui a suivi (23,5%). Cinq des treize patients suivis à un an (38,5%) gardent encore des séquelles fonctionnelles rénales lourdes ou modérées. Dans quinze des 24 cas (62,5%), la poursuite du traitement alors que la situation clinique du patient la contre-indiquait a été à l'origine de cette insuffisance rénale. La iatrogénie médicamenteuse a été jugée évitable dans 75,0% des cas (n=18).

3.3 Hémorragie sous anticoagulant, antiagrégant plaquettaire ou anti-inflammatoire non stéroïdien

Quarante-huit cas d'hémorragie d'origine iatrogène médicamenteuse ont été enregistrés durant cette période (31,2%), dont quinze ont été des AVC hémorragiques (31,3%). Les AVK (fluindione et warfarine) représentent 21 cas (43,8%) et sont suivis des AAP (acétylsalicylate de lysine, clopidogrel, clopidogrel/acide acétylsalicylique et ticagrelor) avec dix-sept cas (35,4%). Les HBPM (enoxaparine calcique) se classent 3^{ème} avec sept cas sur 48 (14,6%). Le fondaparinux, le rivaroxaban et le diclofénac sont les trois derniers

médicaments en cause dans les hémorragies recensées avec respectivement un cas chacun. On retrouve alors 27 effets indésirables directs, dix doses inappropriées, cinq poursuites de traitement alors que les situations cliniques les contre-indiquaient, quatre prescriptions sans indication justifiée, une interaction médicamenteuse et une non-compliance. Vingt et un (43,8%) de ces évènements iatrogènes ont été considérés comme évitables. Durant le séjour hospitalier, 21 décès (43,8%) ont été enregistrés, un patient perdu de vue et cinq décès supplémentaires (19,2%) sont survenus durant l'année qui a suivi.

3.4 Sepsis sous chimiothérapie aplasante

Huit sepsis sur aplasie post-chimiothérapie ont été répertoriés (5,2%). Les molécules retrouvées étaient alors le docétaxel, la thalidomide, le cyclophosphamide, le cisplatine et le carboplatine. Tous ces évènements iatrogènes ont été considérées comme inévitables. Deux décès sont survenus durant le séjour hospitalier (25%), un patient a été perdu de vue et trois décès supplémentaires (60%) ont été enregistrés durant l'année qui a suivi.

4. Imputabilité

L'imputabilité de chaque molécule dans la cause de l'accident iatrogénique responsable d'hospitalisation en réanimation a été évaluée, graduée et confirmée par le Centre Régional de Pharmacovigilance. La répartition des différents degrés d'imputabilité retrouvés pour les médicaments est la suivante : 83,5% d'imputabilité très vraisemblable, 11,2% d'imputabilité vraisemblable et 5,3% d'imputabilité plausible. Aucune imputabilité « douteuse » et « exclue » n'a été retrouvée puisque dans ces cas précis, les patients n'ont pas été inclus dans l'étude ; le rôle d'un médicament n'ayant pu être suffisamment reconnu comme à l'origine de l'admission en réanimation.

5. Évitabilité

L'évitabilité de chaque cas a été graduée (tableau XV). La survenue de la iatrogénie médicamenteuse a été considérée comme évitable dans 54,9% des cas. Pour ces derniers, l'évitabilité a alors été classée en trois sous-catégories : « misuse », « overuse » et « underuse ». La répartition est la suivante : 90,3% de misuse, 6,2% d'overuse et 3,5% d'underuse.

Tableau XV. Répartition des différents degrés d'évitabilité de chaque cas de iatrogénie médicamenteuse

Evitabilité	Pourcentage
Certaine	0,0%
Très probable	40,3%
Assez probable	14,6%
Peu probable	38,3%
Très peu probable	6,8%
Exclue	0,0%

6. Modifications de traitement

En sortie d'hospitalisation, l'ordonnance de sortie des patients considérés a été analysée pour rechercher les modifications en lien avec les traitements mis en cause dans les EIG : 42% des médicaments en cause étaient arrêtés, 35% substitués et 23% repris.

V. DISCUSSION

A. Caractéristiques de la population étudiée

1. Données sociodémographiques

Les patients hospitalisés en réanimation pour cause iatrogène médicamenteuse sont majoritairement âgés (moyenne de 70,2 ans avec 70,8% des patients d'au moins 65 ans et 28,6% au moins 80 ans). Cette donnée démographique est en corrélation avec de nombreuses autres études (3,12,15–18,25,27,32,33,35,37,40,44,47,48,50,53,55,56,61–67,76,87,89,91,95) qui retrouvent une incidence de iatrogénie plus élevée chez la personne âgée que dans le reste de la population. Ceci s'explique entre autre par un risque croissant de voir apparaître certaines pathologies avec l'âge (elles-mêmes à risque) et donc de se voir prescrire plusieurs traitements. De plus, le patient âgé voit ses capacités physiologiques d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion des médicaments modifiées ; les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des molécules fluctuent alors et le risque d'évènement iatrogène augmente par conséquent. Le patient âgé souvent poly pathologique consulte régulièrement plusieurs spécialistes et peut donc avoir plusieurs ordonnances actives non conciliées. Le risque de iatrogénie médicamenteuse chez le patient âgé peut s'expliquer

par une mauvaise compréhension des schémas posologiques parfois complexes, un manque de connaissance sur leurs traitements, une inobservance et une automédication accrue (12,17,35,41,61,66–68,71).

Dans notre étude, nous avons recensé significativement plus d'hommes que de femmes (99 versus 55). Les résultats des études sur ce critère sont contradictoires. En effet, certaines études, sont en faveur d'un risque majoré avec le sexe masculin (65,70,75,76) contrairement à d'autres qui trouvent à l'inverse un risque majoré avec le sexe féminin (12,17,22,33,44,54,63). Cependant le ratio H/F obtenu dans notre population d'étude ne diffère pas significativement avec celui obtenu dans la population générale du même service de réanimation. Il semble donc qu'il y ait plus de risque d'être hospitalisé en réanimation lorsque l'on est du sexe masculin mais le risque de iatrogénie médicamenteuse ne semble pas être lié à ce critère physique.

Concernant le lieu de survenue de l'évènement iatrogène, dans notre étude, un tiers des cas s'est déclaré lors d'un séjour hospitalier et les deux autres tiers sont apparus en ambulatoire. Ce résultat semble être en accord avec l'étude de Weiss en 2013 qui relève une fréquence d'accidents iatrogéniques médicamenteux ambulatoires responsables d'admission à l'hôpital trois fois plus importante que celle retrouvée directement lors de séjours hospitaliers (11). Cependant, ce chiffre est en désaccord avec l'estimation obtenue par l'enquête ENEIS en 2009 selon laquelle seulement 160 des 374 EIG recensés seraient survenus en ambulatoire et auraient entraîné une hospitalisation (dont 2,6% seulement auraient été évitables). En 1980 et en 2010, l'équipe de Trunet et celle de Mercier retrouvaient également un taux plus faible de patients hospitalisés en réanimation du fait d'un évènement iatrogène médicamenteux lorsqu'il était d'origine communautaire (34% et 28,1% respectivement) (37,92). Ce pourcentage d'évènements indésirables graves survenus en ville nous montre à quel point il est absolument nécessaire et primordial de développer l'information transmise au patient afin de lui expliquer l'ensemble de son ordonnance, de lui établir un plan de prise clair, de l'informer sur les risques et points d'alerte, et de le sensibiliser sur l'importance d'une bonne observance. Il faut également développer la communication et la transmission d'informations entre les professionnels de ville, entre les praticiens hospitaliers mais aussi entre ces deux systèmes de soins. Au sein de l'établissement, des formations régulières sont proposées aux équipes paramédicales sur le risque iatrogène et sur la gestion du risque médicamenteux. Une formation à la prescription sur le logiciel mais aussi au risque iatrogène est appliquée chaque semestre aux nouveaux internes et aux nouveaux médecins/sages-femmes. Des protocoles d'aide à l'administration sont mis en place lors de collaboration médecins/pharmaciens, et une

sélection des patients à risque d'évènement iatrogène est établie par des critères biologiques spécifiques (INR, clairance et kaliémie) afin de réaliser de façon prioritaire une analyse pharmaceutique de niveau 2 (d'après la SFPC) de leurs prescriptions. D'un point de vue plus large, au sein même du GHT, la mise en place et le développement d'une plateforme numérique de coordination des soins nommée eTICSS (site web Territoire Innovant Coordonné Santé Social) et déployée dans le cadre du programme Territoire de Soins Numérique (TSN) en Bourgogne-Franche-Comté, permettront certainement d'améliorer la conciliation médicamenteuse, le lien hôpital-ville et la transmission d'informations entre professionnels de santé sur les comorbidités du patient, son parcours de soins, ses médicaments et changements thérapeutiques, ceci dans un but d'optimiser sa prise en charge médicamenteuse et médicale.

2. Antécédents

Dans notre étude, 59% des patients hospitalisés dans le service de réanimation pour cause iatrogène médicamenteuse avaient déjà une évolution défavorable de par leurs comorbidités préexistantes (ICC supérieur ou égale à 3). D'après ce score, leur probabilité de décès à 1 an était d'au moins 52%. Le taux de décès dû à la iatrogénie médicamenteuse est donc certainement à nuancer. Cependant, ce résultat permet de voir que les accidents iatrogéniques médicamenteux arrivent en priorité chez des patients fragiles, aux multiples comorbidités et dont la stabilité physiopathologique est sensible et menacée. Ceci est en corrélation avec les données clinico-pathologiques obtenues par l'équipe de Jolivot et al. en 2016 (3).

Un tiers des patients inclus dans l'étude présentait au moins un trouble cognitif connu avant l'évènement indésirable. Cette proportion est considérable et doit alerter, d'autant plus qu'un tiers d'entre eux gérait de manière autonome ou non professionnelle leurs prises de médicaments. Cette population à risque majoré de non-compliance et d'inobservance, prenant le plus souvent des traitements à risque et à marge thérapeutique étroite (tels que les psychotropes), doit faire l'objet d'une surveillance rapprochée et une attention particulière doit être portée quant au bon usage et au bon suivi de leurs médicaments.

Parmi les critères du score de Charlson, nous nous sommes penchés plus particulièrement sur l'insuffisance rénale, car celle-ci est bien souvent à l'origine d'une iatrogénie médicamenteuse par élimination insuffisante de la ou des molécules absorbées entraînant un surdosage médicamenteux et une toxicité. Ici, un tiers des patients présentait une insuffisance rénale chronique avant la survenue de l'évènement iatrogène. Cette catégorie de

patients doit faire partie de cette population à risque élevé d'évènement iatrogène et une attention particulière doit systématiquement être portée quant au bon suivi biologique et au bon ajustement posologique des traitements à la fonction rénale. Le patient doit être sensibilisé à ce risque iatrogène par les différents professionnels de santé, et doit avoir conscience d'un risque potentiel de dégradation rapide de sa fonction rénale en cas d'évènements pathologiques, cliniques ou environnementaux *a priori* bénins qui doivent l'alerter et l'amener à prévenir son médecin traitant dans un premier temps pour réévaluer la nécessité de poursuivre l'ensemble de ces traitements. Deux tiers des patients recueillis dans l'étude n'avait *a priori* pas d'antécédent d'insuffisance rénale et c'est pourquoi il est nécessaire de ne pas se focaliser sur ce simple critère physiopathologique pour mettre en place des actions préventives.

3. Consommation médicamenteuse

En moyenne, 7,6 médicaments étaient retrouvés sur l'ordonnance habituelle avant hospitalisation en réanimation et près de 82% des patients étaient polymédiqués, c'est-à-dire prenaient au moins cinq médicaments de manière régulière. Ce chiffre moyen élevé est en corrélation avec l'âge moyen également élevé des patients de l'étude (70,2 ans) et les données retrouvées dans la littérature. En effet, d'après les études, en moyenne cinq à dix médicaments seraient pris quotidiennement par le patient âgé (3,12,15,22,25,35–37,46,51,64–66,69–71,73,89). Or, la multiplicité du nombre de médicaments sur l'ordonnance du patient augmente potentiellement le risque d'interactions médicamenteuses, d'effets secondaires, d'antagonisme, de surdosage ou sous-dosage, de contre-indications ou encore d'inobservance.

B. Prévalence de la iatrogénie médicamenteuse

Dans notre étude réalisée dans le service de réanimation polyvalente de l'hôpital William Morey de Chalon-sur-Saône et composé de 20 lits, nous avons retrouvé 154 cas de patients hospitalisés dans ce service pour cause iatrogène médicamenteuse sur 1545 séjours enregistrés durant la période d'étude soit 10,0% des admissions. Ce résultat est en accord avec ceux retrouvés dans d'autres publications (88,89,92,93,99), bien supérieur à celui retrouvé lors de l'étude monocentrique de Lehmann et al. en avril 2005 (90), mais inférieur à ceux retrouvés dans les études de Grenouillet-Delacre et al. en 2007 (91), Mercier et al. en 2010 (37) et Jolivot et al. en 2016 (3). Ces différences de prévalence peuvent s'expliquer par des différences de typologie et de méthodologie des études (études rétrospectives, études

multicentriques, services de réanimation spécialisés, présélection des patients, recueil de l'ensemble des évènements iatrogènes toutes causes confondues).

C. Iatrogénie médicamenteuse : médicaments, classes médicamenteuses et types de iatrogénie fréquemment rencontrés

L'évaluation d'une causalité médicamenteuse dans le motif d'admission en réanimation, lors des staffs quotidiens de réanimation puis lors de concertations pharmaceutiques et par le CRPV, permet de mettre en évidence le fait que près de 83,5% des médicaments étaient très vraisemblablement à l'origine de l'évènement iatrogène, de la dégradation clinique du patient et donc de son hospitalisation en service de réanimation. Le rôle causal du médicament lorsque le patient rentrait dans cette unité de soins était déjà fortement établi. La présence d'un pharmacien au staff de réanimation a très probablement joué sur l'exhaustivité du recueil et l'analyse en amont de chaque dossier. Seuls 5,3% des médicaments en cause ont uniquement une imputabilité jugée plausible : le rôle du ou des médicament(s) pourrait être éventuellement remise en cause dans ces cas-là.

Les médicaments les plus incriminés dans notre étude sont la metformine, l'aspirine, le furosémide, la warfarine, la fluindione, le clopidogrel, l'énoxaparine et le péridopril. D'un point de vue classes médicamenteuses, les AAP, les AVK, les chimiothérapies cytotoxiques, les biguanides, les diurétiques de l'anse, les IEC, les HBPM, les antiépileptiques et les neuroleptiques représentent près des deux tiers des classes thérapeutiques impliquées dans la survenue des cas de iatrogénie grave. En regroupant par famille thérapeutique, les médicaments de la coagulation, les médicaments cardiovasculaires, les médicaments du SNC, les chimiothérapies cytotoxiques et les antidiabétiques sont les plus en cause. Ces résultats sont parfaitement en accord avec ceux retrouvés dans la littérature, la classification par ordre d'importance changeant parfois quelque peu selon le type d'étude et le lieu de survenue de la iatrogénie (3,12,17,30,33,35,37,40,49,60,61,80,89,91,92). Quelques différences peuvent être notées : les AINS sont moins retrouvés comme à l'origine de cas de iatrogénie grave dans notre étude en comparaison aux autres études. Il en est de même pour les antibiotiques et les morphiniques. L'aspirine et la metformine retrouvées comme en première position des médicaments en cause dans la survenue d'accidents iatrogéniques graves responsables d'hospitalisation en réanimation est à nuancer par leurs forts taux de consommation annuel par la population française. En effet, ces deux molécules se classent respectivement 7^{ème} et 11^{ème} au classement des trente substances actives les plus vendues en France en 2013 (100). Leur potentielle toxicité ne remet en aucun cas en cause leurs intérêts thérapeutiques majeurs.

Ce sont cependant des molécules à risque d'évènements indésirables observés le plus souvent à la suite d'une situation clinico-pathologique potentialisatrice. Les anticoagulants sont également des traitements à risque élevé d'évènements indésirables (saignements, thromboses), en particulier lié à une instabilité clinique ou perturbation physiopathologique (ajout/modification/ suppression d'un traitement, dénutrition, insuffisance rénale ou hépatique, interaction médicamenteuse, chute, etc). Une surveillance étroite, des mesures d'éducation thérapeutique et de sensibilisation aux risques d'évènements indésirables, autour d'un lien hôpital-ville, doivent se créer et se développer en particulier pour ces patients à risque.

Une part importante de la iatrogénie médicamenteuse retrouvée dans notre étude est due à un effet indésirable médicamenteux inévitable (40,9%). Cette part est probablement surévaluée : en effet la part de non-compliance, d'automédication et d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives étant difficile à évaluer, celles-ci sont souvent sous-estimées. Cependant, la majorité de la iatrogénie médicamenteuse est due à des évènements potentiellement évitables : la poursuite du traitement alors que la situation la contre-indique, une dose inappropriée, la prescription d'un médicament sans indication justifiée, l'absence de suivi biologique ou encore l'arrêt brusque du traitement. Ces principales causes d'évènements indésirables médicamenteux graves et évitables sont en accord avec celles retrouvées dans la littérature (3,89–92). Des stratégies d'amélioration de la prise en charge médicamenteuse et de prévention de la iatrogénie évitable sont à mettre en place au quotidien dans chaque établissement et en ambulatoire. Maintenir une communication entre professionnels de santé et développer la transmission d'informations entre la ville et l'hôpital sont des axes essentiels visant à limiter la survenue des accidents iatrogéniques.

D. Gravité de la iatrogénie médicamenteuse

Les cas de iatrogénie médicamenteuse recensés dans notre étude peuvent tous être considérés comme graves étant donné qu'ils ont conduit à une admission en service de réanimation polyvalente. Ces EIG ont parfois nécessité une suppléance d'organes, une intubation, une ventilation, un remplissage vasculaire, des séances de dialyse, des catécholamines, etc. Trente-cinq pourcents des patients avaient alors une défaillance multi-viscérale lors de leur hospitalisation. Cette caractéristique est probablement sous-estimée par le fait qu'au cours du recueil, nous avons essayé de classer chaque cause d'entrée en réanimation dans la défaillance organique prédominante, celle principalement liée au(x)

médicament(s) en cause. Les principales défaillances notifiées ont été les défaillances rénales et métaboliques (24,0%), les défaillances neurologiques (20,8%), les défaillances cardiovasculaires (15,6%) et les défaillances de coagulation (11,0%). Ces défaillances organiques et physiopathologiques sont celles habituellement retrouvées dans les autres études (3,87,90,92–96). La polyvalence du service de réanimation inclus dans l'étude permet d'éviter un potentiel biais quant au recueil des différentes défaillances organiques et physiopathologiques.

Le score IGS II moyen calculé dans les 24 premières heures d'hospitalisation du patient en réanimation est élevé puisqu'il est égal à 51, avec une médiane à 47 et près d'un tiers de patients (32,8%) avec un score supérieur ou égal à 60. Les cas de patients hospitalisés en réanimation pour cause iatrogène médicamenteuse sont significativement plus graves que le reste de la population enregistrée dans le même service durant la même période d'étude (score IGS II égal à 46) ($p=0,013$). Cette différence significative confirme celle obtenue par Jolivot et al. en 2016 en France (45 versus 40) (3).

Dans notre analyse, 20,1% des patients hospitalisés en réanimation pour cause iatrogène sont décédés dans ce service ($n=31$), et au total le taux de décès intra-hospitalier a été de 27,9% ($n=46$). Ce taux de décès intra-réanimation est équivalent à celui obtenu par l'équipe de Jolivot (20,5 à 26%) (19) et ne diffère pas significativement de celui obtenu pour l'ensemble de la population passant dans cette unité de soins (18,9%) dans notre étude. Il reste extrêmement élevé sachant qu'environ la moitié de ces événements auraient pu être évités. Le taux de décès retrouvé en réanimation est comparable à la moyenne des autres études de 1980 à 2016 (3,37,87–92,94–96). La différence significative obtenue entre les taux de décès intra-hospitaliers pour cause iatrogène médicamenteuse grave (27,9%) versus « population hospitalisée au CHWM toutes causes confondues » (2,4%) confirme les résultats de Classen et al. qui montrent que les patients admis à l'hôpital pour cause iatrogène médicamenteuse auraient un risque de décès plus que doublé par rapport aux autres (69,77). A un an de suivi, après appel des différents médecins traitants, on retrouve un taux de décès supplémentaires de 20,8% ($n=21/101$ patients suivis) soit au total 64 patients décédés sur les 144 suivis à un an post-événement iatrogène médicamenteux grave (44,4%). Cependant, la causalité de la iatrogénie médicamenteuse et de l'hospitalisation en réanimation dans le décès du patient dans l'année qui a suivi ne peut clairement être établie avec certitude. Quatorze pourcents des patients de notre étude toujours suivis à un an gardent des séquelles de cet épisode et ont potentiellement aggravé leur risque d'évolution défavorable à court terme. Ce taux élevé accentue les données établies dans la littérature selon lesquelles les séquelles faisant suite à

une pathologie iatrogène représenteraient jusqu'à 13% des cas mais diminueraient de l'ordre de 2,6 à 7% des situations observées au-delà de six mois de suivi (13,24,33,63). Le taux de mortalité pour cause iatrogène médicamenteuse retrouvé dans notre étude mais aussi dans la plupart des autres études est certainement sous-estimé puisqu'une part de patients décède des suites de l'évènement indésirable avant même qu'il soit hospitalisé ou transféré en réanimation.

E. Évitabilité de la iatrogénie médicamenteuse

Le critère d'évitabilité est un critère parfois difficile à évaluer et la méthode utilisée dans notre étude a été basée sur une analyse pluridisciplinaire des dossiers avec l'intervention des réanimateurs, des pharmaciens et parfois des médecins spécialistes. Nous avons essayé de limiter la subjectivité par la multiplicité des avis et des compétences. Nous avons coté les évènements iatrogènes médicamenteux graves comme probablement évitables dans 54,9% des cas. Ce pourcentage correspond aux moyennes retrouvées à la fois lors d'hospitalisation classique mais aussi lors d'hospitalisation en réanimation (13,16,17,19,20,23,25,29,31,32,38,39,47,49–54). Après analyse des cas évitables, des actions de prévention sont en cours. Une sensibilisation des différents professionnels de santé de l'hôpital a été réalisée lors d'une réunion de la COMEDIMS (COMmission du MEDicament et des DISpositifs Médicaux Stériles) puis en CME (Commission Médicale d'Etablissement) mais aussi lors de formations pluridisciplinaires au risque iatrogène. Un flyer informatif sur le traitement par metformine (informations sur la pathologie et sur la molécule, indication, posologies, recommandations, modalités de prise, effets indésirables, signes de surdosage et d'alerte), établi en collaboration avec l'équipe médicale de diabétologie, destiné aux patients, médecins, pharmaciens et infirmiers est en cours d'élaboration pour pouvoir être largement diffusé sur le territoire afin de limiter le risque de voir survenir des acidoses métaboliques chez des patients diabétiques fragiles, sous traitements néphrotoxiques et pouvant rapidement être sujets à une déshydratation. Plus largement, ces données vont être utilisées dans le cadre du projet eTICSS afin de cibler préférentiellement les patients à risque d'évènement iatrogène, pour pouvoir réaliser en priorité une conciliation médicamenteuse avec eux et les orienter vers un programme d'éducation thérapeutique. Cette plateforme numérique facilitera la transmission d'informations entre les différents professionnels de santé et les alertera sur les risques potentiels avec leurs patients.

F. Durée d'hospitalisation des patients admis pour cause iatrogène médicamenteuse

Dans notre étude, les patients sont restés hospitalisés en moyenne 5,5 jours (médiane à 4 jours) dans le service de réanimation puis 24,2 jours (médiane à 9 jours) dans un autre service et plus d'un quart d'entre eux ont été hospitalisés au moins un mois. La DMS en réanimation retrouvée est en accord avec les données obtenues par Vlayen et al. en 2012, Poidevin et al. en 2014 et Jolivot et al. en 2016 (19,76,88). Elle ne semble pas variée significativement par rapport à celle du reste de la population dans cette unité de soins ($p=0,090$). Ce résultat diffère de ceux obtenus par les études de Bogé et al., Haller et al., et Buist et al. qui retrouvent une DMS en réanimation significativement plus longue lorsque le patient est admis pour cause iatrogène médicamenteuse (80,87,95). La durée moyenne globale d'hospitalisation obtenue dans notre étude semble supérieure à celle obtenue par l'équipe de Jolivot et al. (29,7 jours versus 18 jours) (3). La différence significative des durées médianes de séjour entre la population « iatrogénie » et la population globale hospitalisée au CHWM confirme bien les résultats de l'étude IATROREF et ceux des études de Classen et al., Bates et al. et Hug et al. selon lesquels les événements iatrogènes sont une cause majeure de prolongation des durées de séjour (14,17,25,27,69,74).

G. Coût de la iatrogénie médicamenteuse

Le coût moyen d'hospitalisation facturé à l'assurance maladie a été de 12 315€ par patient (médiane à 10 008€) lors de notre étude. Ce résultat semble cohérent avec l'évaluation économique établie par Nazer et al. en 2013 (10 388€) et Jolivot et al. en 2016 (11 474€) (3,85). La différence significative des coûts moyens de séjour hospitalier obtenus entre notre population d'étude (12315€) et la population globale hospitalisée au CHWM (2651€) confirme les résultats de l'étude IATROREF selon laquelle les accidents iatrogéniques médicamenteux seraient plus coûteux (14). Au total, ce sont près de 1,9 million d'euros dépensés par l'assurance maladie pour ces 154 patients hospitalisés en réanimation pour cause iatrogène médicamenteuse, dont environ un million d'euros a été facturé pour des événements potentiellement évitables. En considérant qu'environ 10% des admissions en réanimation auraient pour origine une cause iatrogène médicamenteuse et en extrapolant le coût moyen par patient obtenu ci-dessus à l'ensemble de la population hospitalisée chaque année en réanimation en France (718 000 patients) (101), le coût total de ces événements pris en charge

par l'assurance maladie représenterait environ 884 millions d'euros annuels dont 485 seraient évitables.

H. Prévention

Avec l'innovation thérapeutique, de nombreuses nouvelles molécules sont régulièrement mises sur le marché. Il est important de pouvoir faire face à la croissance inéluctable des besoins médicaux liés au vieillissement. Les connaissances sur les thérapeutiques et sur la physiopathologie progressant, de plus en plus d'évènements indésirables médicamenteux pourraient en théorie être prévenus.

Cependant, une part de la iatrogénie médicamenteuse est inhérente à toute activité humaine et ne peut donc être réduite au néant. De plus, la perfection dans la pratique médicale ne peut être atteinte : « nous ne pouvons pas changer la condition humaine mais nous pouvons changer les conditions sous lesquelles travaillent les hommes » (2).

Dans le cas des évènements indésirables médicamenteux actuellement inévitables, le progrès viendra en partie avec l'avancée des recherches scientifiques par les industries pharmaceutiques comme par exemple le développement, dans le domaine de la cancérologie, de molécules de chimiothérapie de plus en plus ciblées, mais aussi l'inclusion des patients âgés polymédiqués et aux nombreuses comorbidités dans leurs essais cliniques. En effet, bien que de réelles difficultés, notamment éthiques, existent, l'inclusion de ces patients à risque est rare dans la plupart des études cliniques préalables à l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) des médicaments. Les autorités sanitaires pourraient davantage prendre en considération ce critère lors de l'attribution d'une AMM, dès lors que les personnes âgées rentrent dans les indications du médicament. Ceci permettrait certainement d'anticiper certains risques iatrogènes associés.

Une autre part des évènements indésirables est entre autre causée par la négligence du patient, du prescripteur ou de la personne administrant le produit. Celle-ci peut être améliorée par la sensibilisation des professionnels de santé sur les risques médicamenteux de façon générale et l'éducation thérapeutique au patient. Il est essentiel de redoubler de vigilance pour certains types de médicaments tels que les médicaments à marge thérapeutique étroite mais aussi les nouvelles molécules mises sur le marché. Le prescripteur mais également tout autre professionnel de santé se doit d'expliquer le traitement, d'être attentif à toute remarque du patient, d'être vigilant lors d'instauration, modification ou arrêt d'un traitement, et de se renseigner sur l'état nutritionnel et rénal du patient. Très récemment, l'OMS a inauguré une initiative mondiale afin de réduire de moitié les erreurs

médicamenteuses en 5 ans. Ce défi mondial, le troisième de l’OMS pour la sécurité des patients, visera à remédier aux faiblesses des systèmes de santé à l’origine des erreurs médicamenteuses et des graves conséquences qu’elles entraînent.

Concernant les erreurs médicamenteuses, la prévention passera en grande partie par l’amélioration des systèmes d’analyse (en particulier les logiciels de prescription) et la diffusion de guides de bonnes pratiques standardisées sur le bon usage des thérapeutiques aux patients, médecins et soignants (58,77). La participation des pharmaciens aux staffs des services les plus à risque de survenue d’évènements indésirables (urgence, chirurgie, réanimation, ...) et la validation pharmaceutique de leurs prescriptions ont montré leur efficacité en réduisant de 66% la iatrogénie médicamenteuse évitable (102).

Lors d’une hospitalisation, le patient peut rencontrer un nombre conséquent de personnels médicaux (médecins, internes, pharmaciens, infirmiers, aides-soignants, diététiciens, psychologues, médecins chargés de la prise en charge de la douleur, ...) et chacun est potentiellement source d’erreur. Il est important d’identifier au mieux ces risques aux différentes étapes du parcours du patient et du circuit du médicament afin de mettre en place des actions correctives et préventives lors de CREX (Comité de Retour d’Expérience) par exemple. La « règle des 5B » prend alors tout son sens : administrer le Bon médicament, au Bon patient, au Bon moment, à la Bonne dose, avec la Bonne voie d’administration. Il est également extrêmement important d’établir un lien hôpital-ville afin de transmettre l’ensemble des informations sur un patient donné d’un secteur à l’autre.

La poursuite d’une sensibilisation aux démarches de déclaration aux CRPV des effets secondaires des traitements et d’analyse collective est essentielle afin d’améliorer l’information et la diffusion pour tous, et ce d’autant plus lorsqu’il s’agit d’évènements indésirables graves hospitalisant potentiellement en réanimation (76).

De plus, il est primordial d’identifier les patients à risque afin d’être encore plus vigilant aux traitements prescrits, dispensés et administrés (25). Plusieurs facteurs augmentent le risque de survenue d’un évènement indésirable. Une cause majeure est la complexité des pathologies et des traitements (41). De nombreuses classes médicamenteuses sont à risque élevé d’accidents iatrogéniques. La multiplicité des prescripteurs, des ordonnances et des molécules sur la prescription médicale augmente potentiellement le risque de voir survenir un effet indésirable, une interaction médicamenteuse, une contre-indication, une erreur de prescription, d’administration ou autre. L’âge du patient est également un facteur de risque non compressible qu’il est important de prendre en compte, tout comme ses comorbidités. En

effet, un patient possédant de sévères comorbidités à sept fois plus de risque d'avoir une complication (41).

Afin de limiter la survenue d'évènements indésirables médicamenteux, il est important de réévaluer régulièrement l'intérêt de chaque molécule et leurs posologies. Chez la personne âgée plus particulièrement, le prescripteur se doit de respecter dès que possible les recommandations, comme les critères de Beers (78) ou les critères STOPP-START (103), pour identifier les médicaments potentiellement inappropriés, et de prescrire :

- en s'assurant de la lisibilité de l'ordonnance,
- qu'en cas de diagnostic précis,
- en priorité des médicaments dont le niveau d'efficacité est clairement démontré,
- en évaluant le rapport bénéfice/risque,
- en tenant compte des comorbidités et des co-médications,
- en établissant des priorités thérapeutiques,
- en réévaluant régulièrement l'intérêt de chacune des molécules,
- en appréciant l'aptitude et la bonne compréhension du patient,
- en adaptant les doses au sujet âgé et à sa fonction rénale,
- en commençant à la dose efficace la plus faible et en l'augmentant progressivement,
- en privilégiant les médicaments avec le moins d'effets indésirables et d'interactions,
- en privilégiant les médicaments aux schémas posologiques les plus simples,
- en privilégiant les médicaments à courte demi-vie,
- en choisissant la forme galénique la plus adaptée au handicap du patient,
- en évitant l'association de deux médicaments appartenant à la même classe thérapeutique,
- en précisant les objectifs de la prise en charge,
- en informant le patient sur sa maladie et son traitement (intérêt, modalités de prise, précautions d'emploi, suivi et effets indésirables) (45,71).

Lors de la délivrance, le pharmacien se doit quant à lui de :

- consulter attentivement l'historique médicamenteux du patient,
- éviter de changer de spécialité du médicament lors du renouvellement d'un traitement,

- s'assurer que le patient peut prendre correctement ses médicaments,
- expliquer l'ordonnance au patient et à son entourage si besoin,
- inscrire lisiblement la posologie sur les conditionnements et si nécessaire rédiger un plan de prise,
- signaler tout changement de présentation des médicaments qu'il prend régulièrement,
- vérifier l'observance du patient par des questions simples et l'interroger sur une possible automédication (45).

L'infirmière lors de l'administration du médicament se doit de respecter la « règle des 5 B » en s'assurant également de la pertinence de l'administration du médicament.

Certains services de soins comme les urgences ou la chirurgie sont également plus à risque de iatrogénie médicamenteuse et il est important de les identifier dans chaque établissement afin d'être plus vigilant aux patients et de sensibiliser les prescripteurs.

Enfin, la prévention des accidents iatrogéniques passera également par la création systématique d'un dossier pharmaceutique partagé complet. Il permettra une meilleure communication interdisciplinaire et un partage d'informations pour une prise en charge optimale du patient.

I. Limites et biais de l'étude

Les limites et biais de notre étude sont les suivantes :

- Le caractère monocentrique de l'étude diminue la puissance statistique des résultats et la généralisation à l'ensemble de la population. Cependant, le service de réanimation inclus dans notre étude est un service de réanimation polyvalente prenant donc en charge tous types de soins intensifs, sans présélectionner certaines catégories de patients.
- L'utilisation d'une méthodologie subjective de classification du degré d'évitabilité peut interférer la fiabilité de certains résultats. L'évaluation pluridisciplinaire a permis de limiter cette subjectivité.
- L'absence de données sur la proportion de patients non admis en réanimation pour cause iatrogène médicamenteuse faute de place ou décédés avant leurs hospitalisations. Ce critère est également non recueilli dans la majorité des autres études.
- Les coûts évalués ne sont pas les coûts réels car nous avons uniquement pris ce qui est valorisé dans le PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) c'est-à-dire ce qui est facturé à la Sécurité Sociale. Or, dans le mode de financement actuel

des établissements de santé français basé sur la Tarification A l'Activité (T2A), le séjour de chaque patient se classe au sein d'un GHM (Groupe Homogène de Malades) associé à son pendant financier le GHS (Groupe Homogène de Séjour) défini par l'Assurance Maladie. Le GHS est donc le tarif applicable à un GHM donné. A chaque type de séjour peut correspondre plusieurs GHM selon les comorbidités du patient. Les données PMSI fournies par le DIM et permettant de calculer les coûts lors de notre étude ne révèlent que les GHS facturés à l'Assurance Maladie (et donc les coûts pour la société) et non les coûts réels (médicaments onéreux, surplus d'activité médicale et de soins infirmiers nécessaires à la prise en charge du patient) des divers séjours hospitaliers. Il est possible que certains séjours aient donc été surcotés par ce système de financement ou à l'inverse sous-cotés. De plus les coûts des séjours en SSR, EHPAD et autres centres hospitaliers n'ont pu être récupérés.

- Le recueil de données pour notre population d'étude n'a pas été réalisé pour l'ensemble de la population générale de réanimation ou même l'ensemble de la population hospitalisée. La comparaison de nos résultats à un groupe contrôle s'est donc limitée uniquement sur quelques données globales fournies par le DIM.

J. Perspectives

Cette analyse nous a permis de mieux connaître et mieux comprendre quels peuvent être les événements iatrogènes médicamenteux graves responsables d'hospitalisation en réanimation. Par l'étude des principaux facteurs de risque, des médicaments incriminés, des circonstances de survenue, de la part d'évitabilité, mais aussi des conséquences humaines et économiques, nous pouvons avoir une cartographie plus détaillée de ces événements indésirables graves afin de mettre en place des actions préventives et de sensibilisation au sein même de l'établissement mais également dans l'ensemble du territoire et de la région.

Cette étude descriptive permettra aux réanimateurs de mieux identifier ces accidents iatrogéniques afin d'optimiser leurs prises en charge. Elle favorisera également les déclarations de pharmacovigilance afin d'améliorer nos connaissances sur la tolérance des médicaments après leur mise sur le marché. L'intérêt est à la fois collectif en enrichissant les bases nationales de l'ANSM mais aussi individuel pour un meilleur suivi du patient concerné.

L'activité humaine restera toujours associée à un risque d'erreur. Il est impossible de supprimer cette part de risque mais il est en revanche nécessaire de mettre en place un cadre visant à la réduire. Une sensibilisation accrue au bon usage, aux recommandations, au bon suivi, aux signes d'alerte mais aussi aux potentiels risques d'évènement indésirable de certains traitements (anticoagulants, antiagrégants plaquettaires, antidiabétiques, médicaments

cardiovasculaires, psychotropes et chimiothérapies aplasiantes) doit être mise en place et développée au sein des parcours de soins des patients. Un lien peut être fait avec les programmes d'éducation thérapeutique existants sur le territoire.

Au sein du Centre Hospitalier W. Morey, une méthode de repérage des patients à risque par des critères biologiques (INR, kaliémie et clairance de la créatinine) est en place afin d'analyser prioritairement leurs ordonnances. De plus, la prescription de certains médicaments conduit systématiquement et quotidiennement à une validation pharmaceutique comme par exemple les AOD, les antibiotiques et les nouveaux traitements sur le marché. Des formations et des séances de sensibilisation au risque iatrogène sont régulièrement proposées aux différents professionnels du centre hospitalier (prescripteurs, infirmiers, préparateurs en pharmacie, etc). La création et la mise à disposition de nouveaux documents informatifs et fiches de bon usage (flyer sur la metformine, administration sous-cutanée des médicaments injectables, modalités d'utilisation des dispositifs transdermiques, standardisation de l'étiquetage des poches et des seringues, standardisation du remplissage des pousse-seringues, etc) permettent d'améliorer les pratiques et limiter la survenue d'accidents iatrogéniques.

La conciliation médicamenteuse se développe également dans l'établissement en priorisant les patients les plus à risque en fonction de critères définis et pondérés comme l'âge, la polymédication, les comorbidités, les services d'admissions à risque majoré d'erreurs médicamenteuses (urgences, chirurgie). Elle rentre dans une démarche d'amélioration de la prise en charge globale du patient tout en établissant un lien avec la ville. Ce déploiement se fait également sur le territoire dans le cadre du programme TSN traduit par le projet eTICSS au sein du GHT de Nord-Saône-et-Loire. Ce programme global de partage d'information entre professionnels de santé intègre une partie « Médicament » dont un axe est la conciliation médicamenteuse ayant pour objectif de réduire les erreurs médicamenteuses au niveau des étapes à risques du parcours de soins, en particulier à l'entrée et en sortie d'hospitalisation. Cette plateforme numérique permettra à tous les professionnels inscrits dans le cercle de soins d'accéder à des documents actualisés sur le patient, notamment à un résumé concis sur ses traitements (poursuivis, modifiés, arrêtés ou ajoutés), un comparatif des ordonnances et un plan de prise des médicaments. Suite à son hospitalisation, un patient pourra donc retourner à son domicile, en SSR ou en EHPAD et tous les membres du cercle de soins pourront ainsi facilement accéder à toutes les informations jugées utiles à sa prise en charge thérapeutique.

CONCLUSIONS



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie



MÉMOIRE DE D.E.S SOUTENU par M. ARCIZET Julien

CONCLUSIONS

La iatrogénie médicamenteuse est un problème majeur de santé publique, de par sa fréquence, ses conséquences cliniques et économiques pour la société. Alors que certains effets indésirables ne peuvent être prévenus, une part importante reste évitable.

Les résultats de notre étude sur la iatrogénie médicamenteuse responsable d'hospitalisation en réanimation permettent de mieux appréhender les différents types d'évènements indésirables graves fréquemment rencontrés, leurs principales causes et principaux facteurs de risque, les médicaments les plus souvent incriminés, la part d'évitabilité et les conséquences cliniques mais aussi économiques pour la société. Dix pourcents des admissions en réanimation sont dus à un accident iatrogénique médicamenteux dont un tiers survient dans un établissement de santé. Les patients sont majoritairement âgés, polyopathologiques et polymédiqués. Dans 55% des cas, l'évènement est jugé potentiellement évitable. Près de 28% des patients sont alors décédés durant leur séjour hospitalier et le taux de décès à un an de suivi s'élève à 44,4%.

L'amélioration de la prévention aux différentes étapes du circuit du médicament est nécessaire afin de lutter efficacement contre la iatrogénie évitable. Il est primordial de continuer à approfondir nos connaissances sur les traitements mis sur le marché et les potentiels évènements indésirables susceptibles de survenir sous chacun d'entre eux, en alimentant de façon continue les Centres Régionaux de PharmacoVigilance afin de compléter les banques de données nationales sur la vigilance thérapeutique. Une meilleure information des patients et des professionnels de santé est également essentielle à la prévention de ces évènements iatrogènes médicamenteux. Diminuer leur incidence doit être un objectif au quotidien. L'analyse des cas les plus graves et les plus fréquents permet de pouvoir prioriser et cibler les actions correctives et préventives à mettre en place afin d'améliorer la qualité des soins, la prise en charge thérapeutique des patients et la situation économique en matière de dépenses de santé.

Le Directeur de thèse,

Le Président,

**Vu pour l'autorisation de
Soutenance**

**Dijon, le 09/05/2017
Le Vice-Doyen,**



BIBLIOGRAPHIE

1. Homsted L. Institute of Medicine report: to err is human: building a safer health care system. Fla Nurse. mars 2000;48(1):6.
2. Garrouste-Orgeas M, Philippart F, Bruel C, Max A, Lau N, Misset B. Overview of medical errors and adverse events. Ann Intensive Care. 16 févr 2012;2(1):2.
3. Jolivot P-A, Pichereau C, Hindlet P, Hejblum G, Bigé N, Maury E, et al. An observational study of adult admissions to a medical ICU due to adverse drug events. Ann Intensive Care. déc 2016;6(1):9.
4. Schmitt E, Antier D, Bernheim C, Dufay E, Husson M, Tissot E. Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse [Internet]. 2006 [cité 17 nov 2016]. Disponible sur: http://www.optimiz-sih-circ-med.fr/documents/dictionnaire_sfpc_em.pdf
5. WHO. WHO Draft Guidelines for Adverse Event Reporting and Learning Systems: Word health organization [Internet]. 2005 [cité 17 nov 2016]. Disponible sur: https://www.jeder-fehler-zaehlt.de/lit/further/Reporting_Guidelines.pdf
6. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet Lond Engl. 7 oct 2000;356(9237):1255-9.
7. World Health Organization. The importance of pharmacovigilance Safety Monitoring of medicinal products [Internet]. 2002 [cité 11 nov 2016]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42493/1/a75646.pdf>
8. Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. Ann Intern Med. 18 mai 2004;140(10):795-801.
9. Chassin MR, Galvin RW. The urgent need to improve health care quality. Institute of Medicine National Roundtable on Health Care Quality. JAMA. 16 sept 1998;280(11):1000-5.
10. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. [Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]. Therapie. avr 1985;40(2):111-8.
11. Weiss AJ, Elixhauser A, Bae J, Encinosa W. Origin of Adverse Drug Events in U.S. Hospitals, 2011: Statistical Brief #158. In: Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006 [cité 5 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169247/>
12. Salvi F, Marchetti A, D'Angelo F, Boemi M, Lattanzio F, Cherubini A. Adverse drug events as a cause of hospitalization in older adults. Drug Saf. janv 2012;35 Suppl 1:29-45.

13. de Vries EN, Ramrattan MA, Smorenburg SM, Gouma DJ, Boermeester MA. The incidence and nature of in-hospital adverse events: a systematic review. *Qual Saf Health Care*. juin 2008;17(3):216-23.
14. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Vesin A, Schwebel C, Arnodo P, Lefrant JY, et al. Selected medical errors in the intensive care unit: results of the IATROREF study: parts I and II. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 janv 2010;181(2):134-42.
15. Gaal S, Verstappen W, Wolters R, Lankveld H, van Weel C, Wensing M. Prevalence and consequences of patient safety incidents in general practice in the Netherlands: a retrospective medical record review study. *Implement Sci IS*. 6 avr 2011;6:37.
16. Miller GC, Britth HC, Valenti L. Adverse drug events in general practice patients in Australia. *Med J Aust*. 3 avr 2006;184(7):321-4.
17. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 3 juill 2004;329(7456):15-9.
18. Vincent C, Neale G, Woloshynowych M. Adverse events in British hospitals: preliminary retrospective record review. *BMJ*. 3 mars 2001;322(7285):517-9.
19. Jolivot P-A, Hindlet P, Pichereau C, Fernandez C, Maury E, Guidet B, et al. A systematic review of adult admissions to ICUs related to adverse drug events. *Crit Care Lond Engl*. 25 nov 2014;18(6):643.
20. Michel P, Quenon JL, de Sarasqueta AM, Scemama O. Comparison of three methods for estimating rates of adverse events and rates of preventable adverse events in acute care hospitals. *BMJ*. 24 janv 2004;328(7433):199.
21. Mannesse CK, Derkx FH, de Ridder MA, Man in 't Veld AJ, van der Cammen TJ. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age Ageing*. janv 2000;29(1):35-9.
22. Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabile M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol*. mars 1998;45(3):301-8.
23. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA*. 5 juill 1995;274(1):29-34.
24. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, Lawthers AG, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med*. 7 févr 1991;324(6):370-6.
25. Bates DW, Miller EB, Cullen DJ, Burdick L, Williams L, Laird N, et al. Patient risk factors for adverse drug events in hospitalized patients. ADE Prevention Study Group. *Arch Intern Med*. 22 nov 1999;159(21):2553-60.

26. Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, Schneider J, Leape L. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med.* avr 1995;10(4):199-205.
27. Hug BL, Keohane C, Seger DL, Yoon C, Bates DW. The costs of adverse drug events in community hospitals. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* mars 2012;38(3):120-6.
28. Pourrat X, Antier D, Doucet O, Duchalais A, Lemarié E, Mesny J, et al. [Identification and analysis of errors in prescription, preparation and administration of drugs in intensive care, medicine and surgery at the University Hospital Center of Tours]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 31 mai 2003;32(19):876-82.
29. DREES. Enquête ENEIS : les évènements indésirables graves associés aux soins observés dans les établissements de santé. Résultats des enquêtes nationales menées en 2009 et 2004 [Internet]. 2010 [cité 17 nov 2016]. Disponible sur: <http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/article201017.pdf>
30. AFSSAPS. Etude EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque. 2008.
31. DGOS. Qualité de la prise en charge médicamenteuse Outils pour les établissements de santé: Direction générale de l'offre de soins [Internet]. 2012 [cité 17 nov 2016]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_qualite_de_la_prise_en_charge_medicamenteuse.pdf
32. Roughead EE, Gilbert AL, Primrose JG, Sansom LN. Drug-related hospital admissions: a review of Australian studies published 1988-1996. *Med J Aust.* 20 avr 1998;168(8):405-8.
33. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. French Pharmacovigilance Centres. *BMJ.* 15 avr 2000;320(7241):1036.
34. Winterstein AG, Sauer BC, Hepler CD, Poole C. Preventable drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother.* août 2002;36(7-8):1238-48.
35. Alexopoulou A, Dourakis SP, Mantzoukis D, Pitsariotis T, Kandyli A, Deutsch M, et al. Adverse drug reactions as a cause of hospital admissions: a 6-month experience in a single center in Greece. *Eur J Intern Med.* nov 2008;19(7):505-10.
36. Lesourd F, Mathieu A-M, Ankri J, Pibarot M-L, Henry O, Sebbane G, et al. [Avoidable hospital drug prescription in the elderly. A review of the literature]. *Ann Med Interne (Paris).* févr 2002;153(1):13-20.
37. Mercier E, Giraudeau B, Giniès G, Perrotin D, Dequin P-F. Iatrogenic events contributing to ICU admission: a prospective study. *Intensive Care Med.* juin 2010;36(6):1033-7.
38. Ksouri H, Balanant P-Y, Tadié J-M, Heraud G, Abboud I, Lerolle N, et al. Impact of morbidity and mortality conferences on analysis of mortality and critical events in intensive care practice. *Am J Crit Care Off Publ Am Assoc Crit-Care Nurses.* mars 2010;19(2):135-145; quiz 146.

39. Zwaan L, de Bruijne M, Wagner C, Thijs A, Smits M, van der Wal G, et al. Patient record review of the incidence, consequences, and causes of diagnostic adverse events. *Arch Intern Med*. 28 juin 2010;170(12):1015-21.
40. Roblot P, de Bayser L, Barrier J, Maréchaud R, Becq-Giraudon B. [« Primum non nocere ». Prospective study of 115 cases of iatrogenic diseases collected over one year in 106 patients]. *Rev Med Interne*. 1994;15(11):720-6.
41. Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med*. 7 févr 1991;324(6):377-84.
42. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, Cooper J, Demonaco HJ, Gallivan T, et al. Systems analysis of adverse drug events. ADE Prevention Study Group. *JAMA*. 5 juill 1995;274(1):35-43.
43. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 15 avr 1998;279(15):1200-5.
44. Queneau P, Chabot JM, Rajaona H, Boissier C, Grandmottet P. [Iatrogenic illness observed in the hospital environment. I. A report of 109 cases collected in a cross-sectional APNET study]. *Bull Acad Natl Med*. avr 1992;176(4):511-526; discussion 526-529.
45. AFSSAPS. Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé. [Internet]. 2005 [cité 11 nov 2016]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9641eb3f4a1e67ba18a6b8aecd3f1985.pdf
46. Baune B, Kessler V, Patris S, Descamps V, Casalino E, Quenon J-L, et al. [Medicinal iatrogenics in hospitals. A survey on a given day]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 26 avr 2003;32(15):683-8.
47. Baker GR, Norton PG, Flintoft V, Blais R, Brown A, Cox J, et al. The Canadian Adverse Events Study: the incidence of adverse events among hospital patients in Canada. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 25 mai 2004;170(11):1678-86.
48. Zegers M, De Bruijne MC, Spreeuwenberg P, Wagner C, Van Der Wal G, Groenewegen PP. Variation in the rates of adverse events between hospitals and hospital departments. *Int J Qual Health Care J Int Soc Qual Health Care*. avr 2011;23(2):126-33.
49. Fauchais A-L, Ploquin I, Ly K, Rhaïem K, Bezanahary H, Tarnaud T, et al. [Adverse drug related events in a postemergency unit: prospective cohort study with 6 months follow up]. *Rev Med Interne*. mai 2006;27(5):375-81.
50. Soufir L, Auroy Y. [Field 2. Epidemiology (medical errors and patient adverse events)]. French-speaking Society of Intensive Care. French Society of Anesthesia and Resuscitation]. *Ann Fr Anesth Reanim*. oct 2008;27(10):e59-63.

51. Gurwitz JH, Field TS, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, et al. Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. *Am J Med.* 1 août 2000;109(2):87-94.
52. Howard RL, Avery AJ, Howard PD, Partridge M. Investigation into the reasons for preventable drug related admissions to a medical admissions unit: observational study. *Qual Saf Health Care.* août 2003;12(4):280-5.
53. Hakkarainen KM, Gyllensten H, Jönsson AK, Andersson Sundell K, Petzold M, Hägg S. Prevalence, nature and potential preventability of adverse drug events - a population-based medical record study of 4970 adults. *Br J Clin Pharmacol.* juill 2014;78(1):170-83.
54. Jatau AI, Aung MMT, Kamauzaman THT, Rahman AFA. Prevalence of Drug-Related Emergency Department Visits at a Teaching Hospital in Malaysia. *Drugs - Real World Outcomes.* 2015;2(4):387-95.
55. Thomas EJ, Brennan TA. Incidence and types of preventable adverse events in elderly patients: population based review of medical records. *BMJ.* 18 mars 2000;320(7237):741-4.
56. Weiss AJ, Elixhauser A. Characteristics of Adverse Drug Events Originating During the Hospital Stay, 2011: Statistical Brief #164. In: *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs [Internet].* Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006 [cité 5 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK174680/>
57. Hogan H, Healey F, Neale G, Thomson R, Vincent C, Black N. Preventable deaths due to problems in care in English acute hospitals: a retrospective case record review study. *BMJ Qual Saf.* sept 2012;21(9):737-45.
58. Horri J, Cransac A, Quantin C, Abrahamowicz M, Ferdynus C, Sgro C, et al. Frequency of dosage prescribing medication errors associated with manual prescriptions for very preterm infants. *J Clin Pharm Ther.* déc 2014;39(6):637-41.
59. Mannesse CK, Derkx FH, de Ridder MA, Man in 't Veld AJ, van der Cammen TJ. Adverse drug reactions in elderly patients as contributing factor for hospital admission: cross sectional study. *BMJ.* 25 oct 1997;315(7115):1057-8.
60. Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. *J Am Pharm Assoc WashingtonDC* 1996. avr 2001;41(2):192-9.
61. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med.* 24 nov 2011;365(21):2002-12.
62. Conforti A, Costantini D, Zanetti F, Moretti U, Grezzana M, Leone R. Adverse drug reactions in older patients: an Italian observational prospective hospital study. *Drug Healthc Patient Saf.* 2012;4:75-80.

63. Forster AJ, Clark HD, Menard A, Dupuis N, Chernish R, Chandok N, et al. Adverse events among medical patients after discharge from hospital. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 3 févr 2004;170(3):345-9.
64. Al Hamid A, Ghaleb M, Aljadhey H, Aslanpour Z. A systematic review of hospitalization resulting from medicine-related problems in adult patients. *Br J Clin Pharmacol.* août 2014;78(2):202-17.
65. Chen Y-C, Huang H-H, Fan J-S, Chen M-H, Hsu T-F, Yen DH-T, et al. Comparing characteristics of adverse drug events between older and younger adults presenting to a Taiwan emergency department. *Medicine (Baltimore).* févr 2015;94(7):e547.
66. Nivya K, Sri Sai Kiran V, Rago N, Jayaprakash B, Sonal Sekhar M. Systemic review on drug related hospital admissions - A pubmed based search. *Saudi Pharm J SPJ Off Publ Saudi Pharm Soc.* janv 2015;23(1):1-8.
67. Carrasco-Garrido P, de Andrés LA, Barrera VH, de Miguel GA, Jiménez-García R. Trends of adverse drug reactions related-hospitalizations in Spain (2001-2006). *BMC Health Serv Res.* 13 oct 2010;10:287.
68. Leendertse AJ, Visser D, Egberts ACG, van den Bemt PMLA. The relationship between study characteristics and the prevalence of medication-related hospitalizations: a literature review and novel analysis. *Drug Saf.* 1 mars 2010;33(3):233-44.
69. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA.* 22 janv 1997;277(4):301-6.
70. Ayalew MB, Megersa TN, Mengistu YT. Drug-related problems in medical wards of Tikur Anbessa specialized hospital, Ethiopia. *J Res Pharm Pract.* déc 2015;4(4):216-21.
71. Lazarovici C. Iatrogénie Médicamenteuse du sujet âgé. *Rev Prat - Médecine Générale.* 24 nov 2009;(830):748-9.
72. IRDES. La polymédication : définitions, mesures et enjeux - Revue de la littérature et tests de mesure. [Internet]. 2014 [cité 22 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.irdes.fr/recherche/questions-d-economie-de-la-sante/204-la-polymedication-definitions-mesures-et-enjeux.pdf>
73. Naples JG, Hanlon JT, Schmader KE, Semla TP. Recent Literature on Medication Errors and Adverse Drug Events in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* févr 2016;64(2):401-8.
74. Rozenfeld S, Giordani F, Coelho S. [Adverse drug events in hospital: pilot study with trigger tool]. *Rev Saude Publica.* déc 2013;47(6):1102-11.
75. Kane-Gill SL, Kirisci L, Verrico MM, Rothschild JM. Analysis of risk factors for adverse drug events in critically ill patients*. *Crit Care Med.* mars 2012;40(3):823-8.

76. Poidevin A, Egard M, Guiot P, Kuteifan K. [Iatrogenic events: a significant cause of admission in intensive care units]. *Ann Fr Anesth Reanim.* oct 2014;33(9-10):503-7.
77. Queneau P, Grandmottet P. [Prevention of avoidable iatrogenic effects: the obligation for vigilance]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 5 sept 1998;27(25):1280-2.
78. Beers M. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. *Arch Intern Med.* 28 juill 1997;157(14):1531-6.
79. Madeira S, Melo M, Porto J, Monteiro S, Pereira de Moura JM, Alexandrino MB, et al. The diseases we cause: Iatrogenic illness in a department of internal medicine. *Eur J Intern Med.* sept 2007;18(5):391-9.
80. Bogé A, Lorgis L, Dautriche A, Bonnet M, Gudjoncik A, Buffet P, et al. [Admissions to a coronary care unit for severe iatrogenic conditions: a prospective study of 7244 patients]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* avr 2013;62(2):75-81.
81. Makary MA, Daniel M. Medical error-the third leading cause of death in the US. *BMJ.* 3 mai 2016;353:i2139.
82. Hayward RA, Hofer TP. Estimating hospital deaths due to medical errors: preventability is in the eye of the reviewer. *JAMA.* 25 juill 2001;286(4):415-20.
83. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA.* 22 janv 1997;277(4):307-11.
84. Rivkin A. Admissions to a medical intensive care unit related to adverse drug reactions. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1 sept 2007;64(17):1840-3.
85. Nazer LH, Eljaber R, Rimawi D, Hawari FI. Adverse drug events resulting in admission to the intensive care unit in oncology patients: Incidence, characteristics and associated cost. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* déc 2013;19(4):298-304.
86. Garry DA, McKechnie SR, Culliford DJ, Ezra M, Garry PS, Loveland RC, et al. A prospective multicentre observational study of adverse iatrogenic events and substandard care preceding intensive care unit admission (PREVENT). *Anaesthesia.* févr 2014;69(2):137-42.
87. Haller G, Myles PS, Langley M, Stoelwinder J, McNeil J. Assessment of an unplanned admission to the intensive care unit as a global safety indicator in surgical patients. *Anaesth Intensive Care.* mars 2008;36(2):190-200.
88. Vlayen A, Marquet K, Schrooten W, Vleugels A, Hellings J, De Troy E, et al. Design of a medical record review study on the incidence and preventability of adverse events requiring a higher level of care in Belgian hospitals. *BMC Res Notes.* 29 août 2012;5:468.

89. Darchy B, Le Mière E, Figuéredo B, Bavoux E, Domart Y. Iatrogenic diseases as a reason for admission to the intensive care unit: incidence, causes, and consequences. *Arch Intern Med.* 11 janv 1999;159(1):71-8.
90. Lehmann LS, Puopolo AL, Shaykevich S, Brennan TA. Iatrogenic events resulting in intensive care admission: frequency, cause, and disclosure to patients and institutions. *Am J Med.* avr 2005;118(4):409-13.
91. Grenouillet-Delacre M, Verdoux H, Moore N, Haramburu F, Miremont-Salamé G, Etienne G, et al. Life-threatening adverse drug reactions at admission to medical intensive care: a prospective study in a teaching hospital. *Intensive Care Med.* déc 2007;33(12):2150-7.
92. Trunet P, Le Gall JR, Lhoste F, Regnier B, Saillard Y, Carlet J, et al. The role of iatrogenic disease in admissions to intensive care. *JAMA.* 12 déc 1980;244(23):2617-20.
93. Swann D, Houston P, Goldberg J. Audit of intensive care unit admissions from the operating room. *Can J Anaesth J Can Anesth.* févr 1993;40(2):137-41.
94. Bapojé SR, Gaudiani JL, Narayanan V, Albert RK. Unplanned transfers to a medical intensive care unit: causes and relationship to preventable errors in care. *J Hosp Med.* févr 2011;6(2):68-72.
95. Buist M, Jarmolowski E, Burton P, Bernard S, Waxman B, Anderson J. Recognising clinical instability in hospital patients before cardiac arrest or unplanned admission to intensive care. A pilot study in a tertiary-care hospital. *Med J Aust.* juill 1999;171(1):22-5.
96. McGloin H, Adam SK, Singer M. Unexpected deaths and referrals to intensive care of patients on general wards. Are some cases potentially avoidable? *J R Coll Physicians Lond.* juin 1999;33(3):255-9.
97. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
98. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 22 déc 1993;270(24):2957-63.
99. Gibaud S. L'iatrogénèse médicamenteuse [Internet]. [cité 11 nov 2016]. Disponible sur: <http://slideplayer.fr/slide/505540/>
100. ANSM. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013 [Internet]. 2014 [cité 18 mars 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf

101. ATIH. Hospitalisation chiffres clés [Internet]. 2013 [cité 18 mars 2017]. Disponible sur: http://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/2554/atih_methodo_chiffres_cles_2013.pdf
102. Leape L, Cullen D, Clapp M, Burdick E, Demonaco H, Erickson J, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA*. juill 1999;282(3):267-70.
103. Lang P-O, Hasso Y, Belmin J, Payot I, Baeyens J-P, Vogt-Ferrier N, et al. [STOPP-START: adaptation of a French language screening tool for detecting inappropriate prescriptions in older people]. *Can J Public Health Rev Can Sante Publique*. déc 2009;100(6):426-31.
104. Zhan C, Miller MR. Excess length of stay, charges, and mortality attributable to medical injuries during hospitalization. *JAMA*. 8 oct 2003;290(14):1868-74.
105. Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, Fourrier F. Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med*. juill 2009;37(7):2191-6.
106. Banda JM, Evans L, Vanguri RS, Tatonetti NP, Ryan PB, Shah NH. A curated and standardized adverse drug event resource to accelerate drug safety research. *Sci Data*. 10 mai 2016;3:160026.
107. Ribeiro-Vaz I, Silva A-M, Costa Santos C, Cruz-Correia R. How to promote adverse drug reaction reports using information systems - a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Inform Decis Mak*. 1 mars 2016;16:27.
108. Ayani N, Sakuma M, Morimoto T, Kikuchi T, Watanabe K, Narumoto J, et al. The epidemiology of adverse drug events and medication errors among psychiatric inpatients in Japan: the JADE study. *BMC Psychiatry*. 30 août 2016;16:303.
109. Chouilly J. Peut-on optimiser le recueil et la déclaration de la iatrogénie en médecine ambulatoire [Internet]. Société Française de Médecine Générale. 2009 [cité 5 nov 2016]. Disponible sur: http://www.sfm.org/publications/les_theses/les_theses/peut-on_optimiser_le_recueil_et_la_declaration_de_la_iatrogenie_en_medecine_ambulatoire.html
110. Leperre-Desplanques A, Riolacci N, Micheneau C. Prévenir la iatrogénie et améliorer la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé. [Internet]. HAS Plénière Annuelle PMSA; 2012 [cité 11 nov 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-08/2.1_has_intro_pleniere_pmsa_2012_vf.pdf
111. Lannoy D. La iatrogénie médicamenteuse [Internet]. APHNEP; 2012 [cité 11 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.aphnep.org/pdf/Journee/2012/8iatrogenie.pdf>
112. AFSSAPS. Guichet Erreurs médicamenteuses : Présentation et bilan depuis sa mise en place. [Internet]. 2009 [cité 11 nov 2016]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b19d8337d620d33327dface94c166d9b.pdf

113. Laroche M-L, Charmes J-P, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol.* août 2007;63(8):725-31.
114. Guerroumi G. Iatrogénie médicamenteuse chez des personnes âgées de 75 ans et plus. Etude de prévalence dans le service de court séjour gériatrique de l'hôpital Maillot de Briey [Internet]. 2011 [cité 11 nov 2016]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDMED_T_2011_GUERROUMI_BAYA.pdf
115. Woerth F. Iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé. Les déterminants : le sujet âgé, le prescripteur, le système de santé. [Internet]. 2008 [cité 11 nov 2016]. Disponible sur: <http://slideplayer.fr/slide/501824/>
116. Calop J. Iatrogénèse d'origine médicamenteuse et sujet âgé Comment prévenir? [Internet]. AUEG; 2011 [cité 11 nov 2016]. Disponible sur: https://auealpes.files.wordpress.com/2011/02/expose_calop_22_02_2011.pdf
117. Adetona A. Place de l'i'trogénie médicamenteuse comme cause d'admission en réanimation : étude rétrospective sur une année en réanimation au groupe hospitalier Paris Saint-Joseph [Internet]. 2015 [cité 17 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.sudoc.fr/192157000>
118. Légifrance. Loi Hôpital, Patients, Santé, Territoires du 21 juillet 2009 [Internet]. 2009 [cité 17 nov 2016]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020879475&categorieLien=id>
119. Légifrance. Décret n°2010-1408 du 12 novembre 2010 [Internet]. 2010 [cité 17 nov 2016]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2010/11/12/SASH1017107D/jo>
120. Malpass A, Helps SC, Sexton EJ, Maiale D, Runciman WB. A classification for adverse drug events. *J Qual Clin Pract.* mars 1999;19(1):23-6.
121. Barker KN, Flynn EA, Pepper GA, Bates DW, Mikeal RL. Medication errors observed in 36 health care facilities. *Arch Intern Med.* 9 sept 2002;162(16):1897-903.
122. Légifrance. Loi du 09 août 2004 [Internet]. 2004 [cité 17 nov 2016]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000787078>
123. Osmon S, Harris CB, Dunagan WC, Prentice D, Fraser VJ, Kollef MH. Reporting of medical errors: an intensive care unit experience. *Crit Care Med.* mars 2004;32(3):727-33.
124. Keriel-Gascou M, Brami J, Chanelière M, Haeringer-Cholet A, Larrieu C, Villebrun F, et al. [Which definition and taxonomy of incident to use for a French reporting system in primary care settings?]. *Rev Epidemiol Sante Publique.* févr 2014;62(1):41-52.
125. Poses RM, McClish DK, Smith WR, Bekes C, Scott WE. Prediction of survival of critically ill patients by admission comorbidity. *J Clin Epidemiol.* juill 1996;49(7):743-7.

126. Neuzillet Y. [Evaluation of co-morbidities and co-morbidity evaluation scores]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol.* nov 2009;19 Suppl 3:S80-86.
127. Lagnaoui R, Moore N, Fach J, Longy-Boursier M, Bégau B. Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. *Eur J Clin Pharmacol.* mai 2000;56(2):181-6.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	11
LISTE DES TABLEAUX.....	12
LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS	13
INTRODUCTION.....	15
PREMIERE PARTIE – SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE	16
I. DEFINITIONS	17
A. L’erreur.....	17
B. L’erreur médicamenteuse	17
C. L’évènement indésirable	17
D. L’effet indésirable médicamenteux	17
E. La gravité de l’effet ou de l’évènement indésirable	19
F. La iatrogénie médicamenteuse	19
G. L’évitabilité	19
H. L’imputabilité.....	20
II. CONTEXTE	20
III. EPIDEMIOLOGIE DE LA IATROGENIE	21
A. Incidence : Milieu ambulatoire / Milieu hospitalier	21
1. Milieu ambulatoire	22
2. Milieu hospitalier.....	23
B. Evitabilité	24
C. Négligence.....	25
IV. IATROGENIE ET HOSPITALISATION.....	25
A. Iatrogénie conduisant à une hospitalisation.....	25
B. Evènement indésirable survenant en hospitalisation.....	26
C. Facteurs de risque de survenue des évènements iatrogènes	26

D.	Médicaments et classes médicamenteuses les plus souvent incriminés.....	31
E.	Morbi-mortalité	34
F.	Durée et coût moyen des séjours hospitaliers.....	36
V.	IATROGENIE CONDUISANT A L'ADMISSION EN REANIMATION	38
A.	Généralités - Incidence	38
B.	Motifs d'admission.....	40
C.	Facteurs associés au risque d'admission en réanimation	42
D.	Médicaments responsables	42
E.	Durée et coût des séjours	43
F.	Mortalité	45
G.	Evitabilité	46
	DEUXIEME PARTIE – LA IATROGENIE MEDICAMENTEUSE RESPONSABLE D'HOSPITALISATION EN REANIMATION.....	48
I.	INTRODUCTION – CONTEXTE.....	49
II.	OBJECTIFS DE L'ETUDE	49
A.	Objectif principal.....	49
B.	Objectifs secondaires.....	50
III.	MATERIEL ET METHODE	50
A.	Matériel.....	50
1.	Type et durée de l'étude	50
2.	Lieu d'étude – Description du service	50
3.	Population étudiée	50
B.	Méthode.....	51
1.	Recueil des données.....	51
2.	Critères d'inclusion.....	51
3.	Critères d'exclusion.....	51
4.	Données recueillies.....	51

5.	Qualification et évaluation des cas de iatrogénie	52
5.1	Caractéristiques des patients.....	52
5.2	Caractéristiques du séjour hospitalier.....	53
5.3	Caractéristiques de l'évènement iatrogène médicamenteux.....	54
5.4	Conséquences pour le patient	55
6.	Analyse statistique	55
IV.	RESULTATS	56
A.	Population étudiée	56
1.	Données épidémiologiques et démographiques	56
2.	Biométrie	58
3.	Etat cognitif et mode de gestion des prises de médicaments.....	58
4.	Antécédents actifs – Etat clinique	58
B.	Caractéristiques de l'hospitalisation.....	60
1.	Motif d'hospitalisation principal	60
2.	Durée d'hospitalisation.....	61
3.	Gravité	63
4.	Coût moyen des séjours hospitaliers	64
C.	Iatrogénie médicamenteuse	65
1.	Médicaments et classes médicamenteuses responsables des évènements iatrogènes recensés	65
2.	Types de iatrogénie médicamenteuse à l'origine des évènements indésirables	68
3.	Description des principaux évènements iatrogènes.....	69
3.1	Acidose métabolique sous metformine.....	69
3.2	Insuffisance rénale aiguë sous traitements néphrotoxiques.....	70
3.3	Hémorragie sous anticoagulant, antiagrégant plaquettaire ou anti-inflammatoire non stéroïdien	70
3.4	Sepsis sous chimiothérapie aplasante.....	71
4.	Imputabilité.....	71
5.	Evitabilité.....	71
6.	Modifications de traitement.....	72

V.	DISCUSSION.....	72
A.	Caractéristiques de la population étudiée	72
1.	Données sociodémographiques	72
2.	Antécédents	74
3.	Consommation médicamenteuse	75
B.	Prévalence de la iatrogénie médicamenteuse	75
C.	Iatrogénie médicamenteuse : médicaments, classes médicamenteuses et types de iatrogénie fréquemment rencontrés	76
D.	Gravité de la iatrogénie médicamenteuse	77
E.	Évitabilité de la iatrogénie médicamenteuse	79
F.	Durée d'hospitalisation des patients admis pour cause iatrogène médicamenteuse.....	80
G.	Coût de la iatrogénie médicamenteuse	80
H.	Prévention.....	81
I.	Limites et biais de l'étude.....	84
J.	Perspectives	85
	CONCLUSIONS	87
	BIBLIOGRAPHIE	88
	TABLE DES MATIERES	99

TITRE DE LA THÈSE : Iatrogénie médicamenteuse responsable d'hospitalisation en réanimation : étude épidémiologique dans un Centre Hospitalier

AUTEUR : Julien ARCIZET

RESUMÉ :

La iatrogénie médicamenteuse est un problème de santé publique. Elle représente en moyenne 6,5% des admissions à l'hôpital, 9% des séjours hospitaliers et 15% des admissions en réanimation. Les conséquences humaines et économiques pour la société sont considérables. Il est nécessaire de l'étudier afin de pouvoir mettre en place des actions visant à limiter sa survenue.

L'objectif de notre étude est d'analyser les événements iatrogènes médicamenteux responsables d'admission en réanimation. Cette étude prospective monocentrique sur 20 mois a inclus tous les patients admis pour causes iatrogènes médicamenteuses dans un service de réanimation polyvalente. Chaque dossier était recueilli lors de staffs cliniques pour en analyser les causes, les facteurs de risques, la part d'évitabilité et les conséquences. Cent cinquante-quatre patients ont été inclus, soit 10% des admissions en réanimation. Un tiers des cas était déjà préalablement hospitalisé. Les patients étaient majoritairement âgés, polypathologiques et polymédiqués. Les médicaments les plus souvent incriminés étaient la metformine, l'aspirine, les anti-vitamines K et les antihypertenseurs. Dans 55% des cas, l'évènement était jugé évitable. La durée médiane de séjour était de quatre jours en réanimation suivis de neuf jours dans un autre service pour un coût moyen d'hospitalisation par patient de 12315€. Près de 28% des patients sont décédés durant leurs séjours.

L'hospitalisation pour iatrogénie médicamenteuse est fréquente malgré son caractère souvent évitable. Identifier les facteurs de risque et partager l'information entre les systèmes de soins permettront de développer des actions préventives et d'améliorer la prise en charge des patients.

MOTS-CLÉS : épidémiologie, iatrogénie médicamenteuse, réanimation, facteurs de risque