

Université de POITIERS
Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année 2015

Thèse n°

THÈSE
POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 2 Novembre 2015
par Monsieur GOURSAUD Antoine
né le 14 Octobre 1987

Iatrogénie des médicaments :Élaboration d'un programme de prévention de la
iatrogénie médicamenteuse en Poitou-Charentes par les pharmaciens d'officine :
projet PEPIM

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur DUPUIS Antoine

Membres : Monsieur CHEVALIER, ARS Poitou-Charentes

Madame SALAVERT-GRIZET, Pharmacienne

Madame TERRADE Christelle, Pharmacienne

Directeur de thèse : Madame DEJEAN

PHARMACIE

Professeurs

- COUET William, pharmacie clinique PU-PH
- MARCHAND Sandrine, pharmacocinétique PU-PH
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique PR
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie PR
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie PR
- IMBERT Christine, parasitologie PR
- OLIVIER Jean Christophe, galénique PR
- PAGE Guylène, biologie cellulaire PR
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique PR
- SARROUILHE Denis, physiologie PR
- SEGUIN François, biophysique, biomathématiques PR

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, immunologie-hématologie MCU-PH
- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique MCU-PH
- RAGOT Stéphanie, santé publique MCU-PH
- THEVENOT Sarah, hygiène et santé publique MCU-PH
- BARRIER Laurence, biochimie MCF
- BODET Charles, bactériologie MCF
- BON Delphine, biophysique MCF
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie MCF
- CHARVET Caroline, physiologie MCF
- DEBORDE-DELAGE Marie, sciences physico-chimiques MCF
- DEJEAN Catherine, pharmacologie MCF
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique MCF
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire MCF
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie, MCF

- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie MCF
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique MCF
- INGRAND Sabrina, toxicologie MCF
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile pharmacochimie MCF
- PAIN Stéphanie, toxicologie MCF
- RIOUX BILAN Agnès, biochimie MCF
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacochimie MCF
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire MCF
- WAHL Anne, chimie analytique MCF

Maîtres de Conférences Associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

Attaché Temporaire d'Enseignement et de recherche (ATER)

COSTA Damien, microbiologie

Professeur 2nd degré - anglais

- DEBAIL Didier

Maître de Langue - anglais

- JORDAN Stephen

Contractuel enseignant - anglais

- SASU Elena

Table des matières

Liste des abréviations.....	5
Introduction.....	9
Première partie : Généralités sur la iatrogénie.....	11
1. Définitions.....	11
1.1. Le médicament.....	12
1.2. Iatrogénie.....	12
1.3. L'interaction médicamenteuse.....	13
1.4. Les effets indésirables.....	13
1.5. Les effets indésirables graves associés aux soins (EIG).....	13
1.6. Les erreurs médicamenteuses.....	14
2. Épidémiologie	14
2.1. L'étude ENEIS.....	14
2.2. L'étude EVISA	18
2.3. L'étude ESPRIT.....	19
2.4. L'étude ÉMIR.....	20
3. Le coût de la iatrogénie.....	22
4. Les facteurs de risque.....	22
5. Les classes médicamenteuses les plus souvent incriminées	24
Deuxième partie : Le programme PEPIM.....	24
1. Objectif principal.....	25
2. Dépistage de l'insuffisance rénale chronique.....	25
2.1. Descriptif de l'action.....	25
2.2. Objectifs de l'action.....	26
2.3. Les indicateurs d'évaluation.....	26
2.4. Généralités.....	27
2.4.1. Définition.....	27
2.4.2. Les facteurs de risque.....	28
2.4.3. L'évolution de la maladie et iatrogénie.....	28
2.5. Épidémiologie.....	29
2.5.1. Incidence.....	29
2.5.2. La prévalence.....	29
2.5.3. Impact financier.....	30

2.6. Iatrogénie et IRC.....	30
2.6.1 Complications de l'IRC.....	30
2.6.2. Modifications pharmacocinétiques	31
2.6.2.1. L'absorption.....	31
2.6.2.2. La distribution.....	31
2.6.2.3. Le métabolisme.....	32
2.6.2.4. L'élimination.....	32
2.7. Le dépistage de l'insuffisance rénale chronique	33
2.7.1. Les différentes méthodes de dépistage utilisées.....	33
2.7.2. Les recommandations de la HAS	34
2.7.3. Quel est l'intérêt du dépistage à l'officine ?.....	35
3. Le relais ville-hôpital.....	37
3.1. Justificatif de l'action.....	38
3.2. Descriptif de l'action.....	38
3.3. Objectifs de l'action.....	39
3.4. Les indicateurs d'évaluation.....	39
3.5. Programme national pour la sécurité du patient.....	40
3.6. L'ordonnance de sortie hospitalière	40
3.6.1. Qualité des ordonnances de sortie à l'étranger.....	42
3.6.2. Qualité des ordonnances de sortie en France.....	43
3.6.3. Impact des ordonnances de sortie inappropriées.....	46
3.6.4. Prévenir l'erreur médicamenteuse/amélioration de la qualité des prescriptions.....	47
3.7. La communication.....	49
3.7.1. Entre secteurs sanitaires.....	49
3.7.2. Avec les patients.....	50
3.8. Les problèmes d'exécution d'ordonnance dans les pharmacies.....	51
3.9. La conciliation des traitements médicamenteux.....	52
4. Le livret Geriamed.....	55
4.1. Justificatif de l'action.....	55
4.2. Descriptif de l'action.....	56
4.3. Objectifs de l'action.....	56
4.4. Les indicateurs d'évaluation.....	57
4.5. Le risque iatrogène médicamenteux chez les personnes âgées.....	57
4.5.1. Définition.....	57

4.5.2. La démographie française.....	58
4.5.3. Polymédication et polypathologie chez les PA.....	58
4.5.4. Caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques spécifiques des personnes âgées.....	60
4.6. Usage des médicaments chez les personnes âgées.....	63
4.6.1. Les modalités de prescription non optimales.....	63
4.6.2. L'observance.....	63
4.7. Exemple de différentes actions visant à limiter l'exposition des PA aux accidents iatrogéniques.....	64
5. Aide à la lecture des conditionnements des médicaments.....	66
5.1. Descriptif de l'action.....	66
5.2. Objectifs de l'action	66
5.3 Les indicateurs d'évaluation.....	67
5.4. Bilan des conditionnements par la revue Prescrire.....	67
5.5. La HAS.....	68
6. La toxicité des Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS).....	69
6.1. Descriptif de l'action.....	69
6.2. Objectifs de l'action.....	69
6.3 Indicateurs d'évaluation.....	69
6.4. Les AINS.....	70
6.4.1. Le mécanisme de l'inflammation.....	70
6.4.2. Le mécanisme d'action des anti-inflammatoires.....	71
6.5. Inconvénients des AINS.....	72
6.5.1. Les effets indésirables.....	72
6.5.2. Les interactions médicamenteuses.....	73
6.5.3. Les contre-indications.....	74
6.6. Les accidents.....	75
6.7. AINS et automédication.....	75
6.7.1. AINS en vente libre.....	76
6.7.2 Utilisations et connaissances des AINS par les français.....	76
6.8. Impact de la distribution d'un flyer sur les connaissances de patients sur les AINS.....	79
7. L'armoire des 7 erreurs.....	81
7.1. Descriptif de l'action.....	81
7.2. Objectifs de l'action.....	81

7.3. Les indicateurs d'évaluation.....	81
8. Aide à la gestion des armoires à pharmacie.....	82
8.1. Descriptif de l'action.....	82
8.2. Objectifs de l'action.....	82
8.3. Les indicateurs d'évaluation.....	83
8.4. Composition des armoires à pharmacie.....	83
8.5. Chez les personnes âgées.....	85
8.6. Les EIM chez les nourrissons.....	86
8.7 Les bénéfices du contrôle des pharmacies au domicile des patients âgés.....	86
Conclusion.....	90
Annexes.....	93
Bibliographie.....	95

Index des illustrations

Illustration 1: Types de séjour dans l'échantillon de l'étude ENEIS (6).....	13
Illustration 2: Principaux résultats de l'étude EVISA d'après le CCECQA (7).....	17
Illustration 3: classes médicamenteuses les plus prescrites.....	22
Illustration 4: Processus de préparation de la sortie du patient (43).....	40
Illustration 5: dysfonctionnement des documents accompagnant le patient lors de sa sortie (43).....	41
Illustration 6: Répartition des dysfonctionnements déclarés par types (41).....	45
Illustration 7: Estimation de la population pour 2007 et projection de population 2007-2060 pour 2060 ; source Insee (75).....	57
Illustration 8: Modifications pharmacocinétiques chez la personne âgée ; livret gériatrique V1-2014 ; OMéDIT Poitou-Charentes.....	61
Illustration 9: Le mécanisme de l'inflammation.....	70
Illustration 10: Liste d'AINS oraux en vente libre (99).....	76
Illustration 11: Nombre moyen de noms de spécialités différents et nombre moyen de conditionnements (nombre de boîtes présentant ou non le même nom de spécialités) en fonction du nombre de personnes composant le foyer (102).....	83
Illustration 12: Nombre de patient ayant des problèmes liés à la médication (106).....	91
Illustration 13: principaux types de problèmes liés à la médication (106).....	91

Index des tables

Tableau 1: Comparaison des incidences des EIG observées entre 2004 et 2009.....	14
Tableau 2: Responsabilité des médicaments dans les EIG (6).....	15
Tableau 3: Prévalence des ALD en fonction de l'âge (Assurance maladie, 2012, présentation au congrès de médecine générale) (78).....	57
Tableau 4: Consommation des médicaments et PA (O. Saint Jean, EGB 2011) (78).....	57
Tableau 5: Tableau Récapitulatif des réponses aux questions et influence de la délivrance d'une information sur les AINS (99).....	76

Liste des abréviations

AAII : Antagonistes de l'angiotensine II

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire de Produits de Santé

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

ALD : Affections longues durées

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AMP : association mieux prescrire

ANP: Assistant numérique personnel

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament, ancienne AFSSAPS

AVC : Accident vasculaire cérébral

AVK : Anti-vitamines K

BMO : Bilan Médicamenteux Optimisé

CCECQA : Comité de Coordination de l'Évaluation Clinique et de la Qualité en Aquitaine

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

COX : Cyclooxygénase

CROP : Centre régional de l'Ordre des Pharmaciens

CRPV : Centres régionaux de pharmacovigilance

CTM : Conciliation des traitements médicamenteux

DCI : Dénomination commune internationale

DFG: Débit de Filtration Glomerulaire

DGOS : Direction générale de l'offre de soins

DGS : Direction générale de la santé

DRESS : Direction de la Recherche des Études de l'Évaluation et des Statistiques

EHPAD : Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

EI : Événements indésirables

ETAS : Évènements indésirables associés aux soins

EIG : Effets indésirables Graves associé aux soins

EIM : Événements indésirables médicamenteux

EM : Erreur médicamenteuse

EMA : Agence européenne du médicament

ÉMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risques

ENEIS : Enquête Nationale sur les EIG

ESPRIT : Étude nationale en Soins Primaires sur les événements indésirables

EVISA : Étude régionale sur les événements indésirables liés aux soins ambulatoires

FNAIR : Fédération Nationale d'Aide aux Insuffisants Rénaux

FNMF : Fédération nationale de la mutualité française

HAD : Hospitalisation à Domicile

HAS : Haute Autorité de Santé

HTA : Hypertension artérielle

IEC : Enzyme de conversion

IHI : Institut of healthcare improvement

IMC : Indice de Masse Corporel

INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques

IPP : Inhibiteur de la pompe à proton

IRC: Insuffisance rénale chronique

IRT: Insuffisance Rénale Terminale

ISN : Société internationale de néphrologie

ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

MAI:Medication appropriat index

MDRD : modification of diet in renal disease

MED'REC : Médication Reconciliation

MG : Médecins généralistes

MRC : Maladie Rénale Chronique

NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey

OMA : Ordonnance de médicaments à l'admission

OMéDIT : Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORS : Observatoire Régionale de Santé

PA: Personnes âgées

PDA : Préparation des doses à administrer

PÉPIM: Programme de prévention, d'éducation et de promotion de la iatrogénie médicamenteuse

PGI2 : Prostaglandine 2

QALY : Quality adjusted life year

REEM : Réseau d'entraide des étudiants en médecine

REIN : Réseau Épidémiologique et Information en Néphrologie

RPN : Risk priority number

RSG : Réseaux de santé gérontologie

SMR : Service médical rendu

SNC : Système nerveux central

SSAD : Service de soin à domicile

TIPS : Tarif Interministériel des Prestations de Santé

TXA2 : Thromboxane A2

UFC : Union fédérale des consommateurs

URPS : Union Régionale des Professionnels de Santé

Remerciements

Merci à Monsieur le Professeur Antoine DUPUIS pour son enseignement et qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Merci à Madame le professeur Catherine DEJEAN, qui a dirigé ce travail avec attention et qui l'a de ce fait bien valorisé.

Merci à Monsieur Daniel CHEVALIER qui nous a fait l'honneur d'accepter de siéger à ce jury.

Je tiens à remercier l'URPS pharmaciens Poitou-Charentes qui m'ont permis de réaliser cette thèse. Tout particulièrement Madame Salavert-Grizet et surtout Christelle Terrade sans qui je n'aurais peut-être jamais fait d'études en pharmacie.

Je remercie évidemment ma famille : mes parents, frères et sœurs, beaux-frères et belles-sœurs, neveux et nièces, oncles et tantes.

Merci à Roland pour sa relecture et pour m'avoir remotivé quand j'en avais besoin.

Merci à Cécile pour tout ce qu'elle a fait et continuera à faire pour moi. De belles années nous attendent.

Merci aux joueurs de Poitiers pour avoir contribué à mon équilibre mental pendant mes études :

Pierre-Yves, Sophie, Yo, Antoine, Alex, Nina (la shérif), Nomis, Christophe, Charlotte, Lucile, Guizmo et Gat.

Une pensée pour mes collègues pharmaciens qui, eux aussi, rédigent ou ont rédigé leurs thèses : Tietienne, Fred, Doud, Guillaume, Téhän et Manu.

Merci à Beirut, Wolfgang, Jean-Sébastien, Frédéric, Ludwig, Nova, Radiohead, Portishead, Quantic et surtout à Sir Astier.

Chagaaaaaa !!!!

Introduction

La seconde moitié du XXème siècle a vu se développer la médecine moderne basée sur la chimie et sur la physiologie. Mais après ce que l'on pourrait appeler une « lune de miel » où les espérances des scientifiques ont été comblées, où les échecs du passé avaient laissé place aux succès les plus inattendus, de nouveaux problèmes sont apparus. Les accidents liés aux soins et aux médicaments en particulier se sont multipliés et ont commencé à inquiéter les professionnels de santé. Toutefois, et de façon relativement paradoxale, les premières études sur ce sujet ne furent menées qu'à la fin du XX ème siècle dans le monde anglo-saxon notamment. En France il faudra attendre les années 90 pour qu'une première enquête nationale procède enfin à un état des lieux de cette nouvelle problématique.

L'exemple le plus marquant est celui du Thalidomide. Cet anti-nauséeux prescrit dans les années 50-60 aux femmes enceintes a entraîné de nombreuses malformations congénitales aboutissant à un véritable scandale sanitaire. Ceci est un exemple extrême mais il existe de nombreux médicaments qui, mal utilisés, sont responsables d'accidents allant d'une simple intolérance digestive au décès. Les causes expliquant cela sont multiples : erreurs de communication entre professionnels ou avec le patient, mauvaise connaissance du produit, utilisation abusive (consciente ou non)...

Comme nous le verrons plus tard, les personnes les plus touchées sont les personnes âgées (parce que généralement polymédiquées, polypathologiques, plus faibles...) et dans un pays comme la France où la génération du baby-boom arrive à la retraite, la situation peut rapidement devenir préoccupante si aucune mesure n'est mise en place pour lutter efficacement contre la iatrogénie. C'est pourquoi les pouvoirs publics ont commencé, dès le début des années 2000, à mettre au point différentes actions (formation des professionnels de santé, sensibilisation auprès du grand public, incitation à déclarer ces accidents...). Depuis 2004, le ministère de la santé a fait de la lutte contre la iatrogénie un de ses chevaux de bataille. Cependant, celles-ci ne concernaient que trop souvent les seuls professionnels de santé ou les établissements hospitaliers qui, il est vrai, se retrouvaient en première ligne notamment avec les accidents nosocomiaux. Nous pouvons également citer les Centres Régionaux de Pharmacovigilance qui forment un réseau permettant à l'ANSM (l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament, ancienne AFSSAPS) de surveiller l'utilisation et les effets indésirables des médicaments. Les industriels travaillent également dans ce sens avec la création de leurs propres pôles de pharmacovigilance.

Ainsi, l'URPS (Union Régionale des Professionnels de Santé) pharmaciens Poitou-Charentes en

collaboration soutenue avec l'OMÉDIT (Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique) Poitou-Charentes et de l'ORS (Observatoire Régionale de Santé) Poitou-Charentes, ont décidé de mettre au point un programme de Prévention, d'Éducation et de Promotion de la Iatrogénie Médicamenteuse, le projet PÉPIM. L'idée étant de promouvoir le bon usage du médicament, de sensibiliser le grand public et de faire participer les pharmacies officinales à la lutte contre la iatrogénie.

Dans un premier temps, nous définirons clairement ce que le terme « iatrogénie » recouvre puis nous ferons un bilan de son état actuel en France. Enfin, la pertinence des actions menées en France et à l'international, afin d'en limiter l'occurrence et les incidences, sera questionnée à l'aide d'une revue de la littérature nationale et internationale.

Première partie : Généralités sur la iatrogénie

1. Définitions

1.1. Le médicament

Le code de la Santé publique (art L.5111-1) (1) le définit comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance utilisée chez l'Homme ou chez l'animal ou pouvant être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ».

1.2. Iatrogénie

D'un point de vue étymologique le mot iatrogénie provient de deux mots grecs : *iatros* qui signifie médecin et *genês* qui signifie naissance ou origine. Ce terme définit donc les effets ayant pour origine la médecine dans son ensemble.

L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) la définit comme « toute réaction nocive et non recherchée liée à la prise d'un médicament et survenant de façon fortuite » et exclut alors les intoxications (volontaire ou non), les erreurs de prescriptions, les surdosages et l'automédication.

Pour la Conférence Nationale de Santé il s'agit de « toute pathogénie d'origine médicale au sens large, compte tenu de l'état de l'art médical à un moment donné, qui ne préjuge en rien d'une erreur, d'une faute ou d'une négligence ». En prenant en compte l'ensemble des actes de soins nécessaires au diagnostic et au traitement, cette définition ne limite pas le champ de la iatrogénie aux médicaments mais à l'ensemble des accidents rencontrés « en ville » et dans les établissements de soins publics ou privés, provoqués par des médicaments, des interventions ou une mauvaise coordination de la prise en charge.

Finalement, Patrice Queneau, dans son rapport de mission ministériel sur « la iatrogénie médicamenteuse et sa prévention » (2) définit la iatrogénie comme « toute pathologie d'origine

médicale » qui « ne recouvre pas la seule intervention du médecin mais tout ce qui est du domaine de l'action médicale (thérapeutique ou diagnostique), y compris par extension, l'automédication qui elle-même procède d'une sorte de démarque d'une action de type médical ». Il précise qu'elle « ne préjuge donc en aucune façon d'une erreur, faute ou négligence ». Cette définition permet d'englober les effets indésirables imputables directement au médicament, et également ceux imputables à tous les professionnels de santé mais elle ne prend pas en compte les infections nosocomiales et les tentatives d'autolyse médicamenteuse.

1.3. L'interaction médicamenteuse

On parle d'interaction médicamenteuse lorsque l'administration simultanée de deux médicaments conduit à potentialiser ou à opposer les effets désirés ou indésirables d'au moins un de ces deux médicaments. On les divise en quatre niveaux : contre-indication, association déconseillée, précaution d'emploi et association à prendre en compte.

Les interactions peuvent relever de deux mécanismes :

- **interactions pharmacodynamiques** : concernent les molécules ayant des propriétés pharmacodynamiques ou des effets indésirables communs, complémentaire ou antagonistes vis-à-vis d'un même système physiologique. Ce type d'interaction est donc plus ou moins commun à tous les médicaments appartenant à une même classe thérapeutique.
- **interactions pharmacocinétiques** : elles résultent de la modification de la cinétique du médicament par un autre médicament que ce soit au niveau de son absorption, de sa distribution, de son métabolisme (hépatique ou autre), de son élimination. Elles sont dépendantes des caractéristiques physicochimiques propres à chaque molécule.

1.4. Les effets indésirables

L'article R. 5121-153 du code de la Santé publique en application du décret n° 2044-99 du 29 Janvier 2004 relatif à la pharmacovigilance définit la notion d'effet indésirable comme une « réaction nocive et non voulue d'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 du produit » (3). Ils concernent l'ensemble des traitements

(médicamenteux ou non) et sont imputables à la nature même des produits.

1.5. Les effets indésirables graves associés aux soins (EIG)

Les effets indésirables graves associés aux soins ou EIG sont définis comme des événements ayant une nature négative pour le patient, un caractère certain de gravité (à l'origine d'un séjour hospitalier ou de sa prolongation, d'une incapacité ou d'un risque vital) et associés à des soins réalisés lors d'investigations, de traitements ou d'actions de prévention (4). Leur survenue est une préoccupation majeure pour le système de santé, à la fois pour les usagers, les professionnels de santé et le pouvoir publics. Leurs conséquences peuvent être variées (sanitaires, économiques, juridiques). Leur repérage, leur mesure et la réduction de leur incidence en font par conséquent un critère de performance pour le système de soins. La loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique a parmi ses objectifs la réduction des EIG (3).

1.6. Les erreurs médicamenteuses

La HAS les définit comme « l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte survenu au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient. [...] L'erreur peut trouver sa source dans une mauvaise conception du médicament et dans l'information qui lui est relative (confusion de la dénomination, conditionnement inadapté, problème d'étiquetage ou de la notice d'information, etc.) ou dans l'organisation systématique du processus de prise en charge thérapeutique du patient (organisation du circuit du médicament, facteurs humains, facteurs environnementaux, pratiques professionnelles, etc.) » (5). Il faut distinguer les effets indésirables des médicaments, liés au médicament lui-même, des erreurs médicamenteuses qui sont la conséquence de l'organisation de la prise en charge du traitement du patient. L'erreur médicamenteuse est donc considérée comme un événement iatrogénique médicamenteux évitable.

2. Épidémiologie

2.1. L'étude ENEIS

Jusqu'à récemment la France manquait de données sur l'impact de la iatrogénie. Ainsi pour palier ce problème la DREES (Direction de la Recherche des Études de l'Évaluation et des Statistiques) a réalisé en 2004 l'enquête ENEIS (Enquête Nationale sur les EIG). Elle avait pour but de connaître l'incidence des EIG dans les établissements de santé ainsi que leur part d'évitabilité et d'analyser leurs causes immédiates. En 2009 cette enquête a été rééditée selon les mêmes principes afin de mesurer l'évolution de ces données (6).

ENEIS est une étude prospective d'incidence dans une population ouverte de patients hospitalisés et suivis sur une période d'au maximum 7 jours. Entre mars et juillet 2004, 8 754 séjours ont ainsi été étudiés pour un total de 35 234 journées d'hospitalisation observées dans 71 établissements de santé tirés au sort contre 8 269 séjours et 31 663 journées d'hospitalisation entre avril et août 2009 dans 81 établissements de santé tirés au sort. La proportion des séjours-patients dont l'admission a été motivée par un événement indésirable grave a été calculée de la façon suivante : nombre de patients hospitalisés pour au moins un EIG pendant la période d'observation (type de séjours 2 et 3) rapporté au nombre de patients pendant la même période. La prévalence des EIG identifiés pendant l'hospitalisation a été calculée de la façon suivante : nombre d'EIG identifiés dans l'unité d'hospitalisation pendant la période d'observation rapporté au nombre de jours d'hospitalisation observés. Elle était exprimée pour 1 000 journées d'hospitalisation. Un EIG était défini comme évitable à la suite d'une analyse fondée sur différents critères (voir annexe 1).

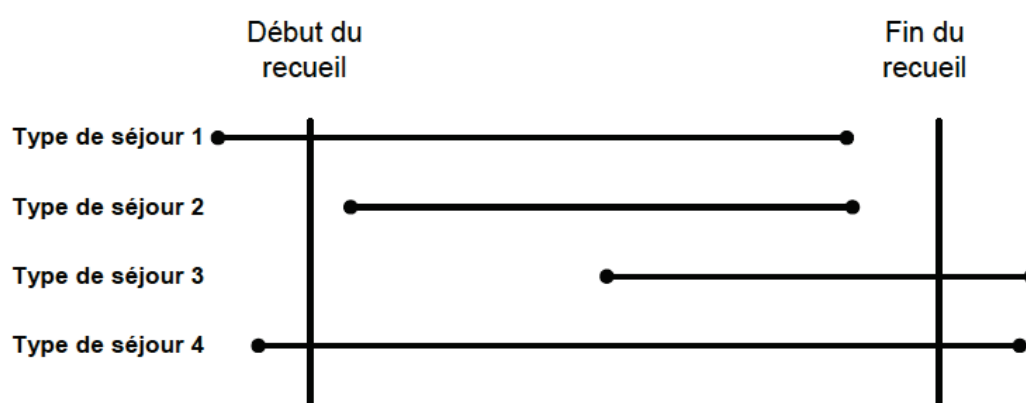


Illustration 1: Types de séjour dans l'échantillon de l'étude ENEIS (6)

Figure 1 : Types de séjour dans l'échantillon de l'étude ENEIS (6)

En 2004, 255 EIG ont été identifiés pendant l'hospitalisation (56,7%) et 195 EIG étaient cause d'hospitalisation. Les valeurs étaient significativement identiques en 2009 avec 214 EIG identifiés pendant l'hospitalisation (type de séjours 1 et 4)(57,2%) et 160 EIG cause d'hospitalisation (types de séjours 2 et 3) (42,8%). La part des EIG considérés comme évitables ne diffère pas significativement entre les deux études pour les EIG identifiés pendant l'hospitalisation alors qu'elle était plus importante en 2009 qu'en 2004 pour les EIG ayant été la cause d'hospitalisation (cf. tableau 1). Les critères d'appréciation à l'origine des EIG évitables les plus souvent rapportés en 2009 qu'en 2004, étaient liés à la fragilité des patients et au risque associé aux soins (Cf annexe1). Ceci plaide pour une amélioration de la culture de la sécurité. La gravité des conséquences des EIG pour le patient a également été analysée. Enfin l'âge moyen des patients concernés par les EIG était plus important en 2009 (69 ans) qu'en 2004 (61 ans).

		ENEIS 2004	ENEIS 2009
EIG pendant l'hospitalisation	Total des EIG	255 (soit 7,2‰ des jours d'hospitalisation observés)	214 (soit 6,2‰ des jours d'hospitalisation observés)
	EIG évitables	95 (soit 37,3% des EIG)	87 (soit 40,7 des EIG)
	EIG non évitables	160 (soit 62,7% des EIG)	127 (soit 59,3% des EIG)
EIG causes d'hospitalisation	Total des EIG	195 concernant 190 séjours-patients	160 concernant 159 séjours-patients
	EIG évitables	86 (soit 44,1% des EIG) concernant 85 séjours-patients	90 (soit 56,3% des EIG) concernant 89 séjours-patients
	EIG non évitables	109 (soit 55,9% des EIG) concernant 85 séjours-patients	70 (soit 43,7% des EIG) concernant 70 séjours-patients

Tableau 1: Comparaison des incidences des EIG observées entre 2004 et 2009

Globalement aucune différence significative n'a été observée entre les deux années au niveau de l'incidence des EIG. L'augmentation de la fréquence du caractère évitable des EIG entre 2004 et 2009 peut être, d'après les auteurs, liée à un biais, comme une appréciation de l'évitabilité plus systématique par les enquêteurs, ou par le caractère réellement évitable des EIG. Il n'existe pas non plus de différences significatives du nombre d'EIG selon le type de gravité qu'ils ont engendré (cf

annexe 2 et 3) que ce soit pour les EIG identifiés pendant l'hospitalisation ou les EIG causes d'hospitalisation. Une baisse significative a cependant été remarquée quant au nombre d'EIG évitables entraînant une incapacité ou mettant en jeu le pronostic vital entre 2004 et 2009 chez les EIG cause d'hospitalisation. Ceci peut indiquer une amélioration des pratiques en ville.

Cette enquête souligne un fait important : l'importance des EIG associés aux médicaments, notamment dans les EIG évitables ainsi que l'absence d'amélioration (cf tableau 2). En effet, les médicaments ont été responsables de 37,4% des EIG ayant entraîné une hospitalisation en 2004 (N=73 EIG), de 41,9% en 2009 et ils représentaient 43% des EIG évitables en 2004 (N=37) et 43,3% en 2009 (N=39). Leur part de responsabilité dans les EIG survenus durant l'hospitalisation est également importante représentant 20,4% des EIG en 2004 et 26,2% en 2009. Ils étaient la cause de 1,5% des hospitalisations en 2004 (N=73) et de 2,1% des hospitalisations en 2009 (N=67). Ceci fait des médicaments le principal facteur d'exposition aux EIG devant les actes invasifs.

	ENEIS 2004		ENEIS 2009	
	EIG totaux	EIG évitables	EIG totaux	EIG évitables
EIG pendant d'hospitalisation dues aux médicaments	52 (20,4% des EIG totaux)	22 (23,2% des EIG évitables)	56 (26,2%)	24 (27,6%)
EIG causes d'hospitalisation dues aux médicaments	73 (37,4%)	37 (43,0%)	67 (41,9%)	39 (43,3%)
Total	125 (28,4%)	59 (32,6%)	123 (32,9%)	63 (35,6%)

Tableau 2: Responsabilité des médicaments dans les EIG (6)

Cette enquête n'est que la première de ce genre en France mais elle nous donne une idée sur l'incidence de la iatrogénie en estimant le nombre d'hospitalisations provoquées par des EIM graves entre 60 000 et 100 000/an. Elle nous indique également la difficulté d'évaluer l'impact global de politiques et programmes en sécurité des patients à partir d'indicateurs globaux. Cependant l'absence d'évolution ne doit pas entraîner de conclusion hâtive quant à l'inefficacité des actions en cours ou à l'absence de changements en termes de culture de sécurité et de comportement des

acteurs de santé. Les auteurs précisent également que cette enquête « n'est pas en mesure de montrer des résultats de programmes ou actions en gestion des risques sectoriels fins ». C'est pour cela qu'ils ont recommandé l'élaboration d'une étude complémentaire visant à explorer les actions mises en œuvre entre 2004 et 2009. C'est dans cette optique qu'a été effectuée l'étude EVISA.

2.2. L'étude EVISA

L'étude EVISA (7) (étude régionale sur les événements indésirables liés aux soins ambulatoires) a été réalisée en 2009 par le CCECQA (Comité de Coordination de l'Évaluation Clinique et de la Qualité en Aquitaine) afin de permettre une analyse systématique d'événements survenus en médecine de ville et causant une hospitalisation. Elle avait pour but d'estimer leur fréquence, leur gravité et leur caractère évitable, d'étudier le contexte et les facteurs contributifs de leur survenue et d'estimer le coût de la prise en charge hospitalière de ces événements. Elle s'est déroulée en deux phases.

La première, quantitative en établissement de santé, a identifié des événements liés aux soins extra-hospitaliers et évitables. La seconde, qualitative, a permis de réaliser une analyse approfondie des causes des événements afin de vérifier le caractère évitable, de déterminer les causes de l'événement ainsi que les facteurs contributifs.

EVISA a été réalisée en parallèle avec l'étude ENEIS. Le recueil concernait la totalité des patients ayant été admis pour un EI liés aux soins extra-hospitaliers et considéré comme évitable. Une analyse approfondie des causes de ces incidents a été réalisée au cabinet médical des médecins traitants. Parmi les 2 946 patients concernés, 47 ont été jugés éligibles pour une analyse approfondie. Dans un premier temps, l'enquête a permis de mettre en évidence les personnes principalement concernées (cf. figure 2). Il s'agit des personnes âgées (le plus souvent des femmes et particulièrement les plus de 80 ans) fragiles et vivant à domicile sans HAD (hospitalisation à domicile) ni SSAD (service de soin à domicile). Puis il a été mis en évidence le rôle majeur des médicaments puisqu'ils étaient impliqués dans 38 des 47 cas (soit 81%) avec en premier lieu les anticoagulants (N=12 dont 10 associés aux AVK), les médicaments à visée neurologique (N=8) et les antihypertenseurs (N=6). Ces traitements étaient prescrits la plupart du temps pour des maladies chroniques (N=29). Ensuite l'étude a permis d'identifier les éléments de vulnérabilité du patient et de son entourage. En effet, dans 23% des cas le comportement des patients ou de leur entourage a été directement et exclusivement en lien avec la survenue des EI, c'est à dire qu'un défaut de compliance ou une auto-gestion excessive ont été identifiés sans qu'aucune défaillance n'ait été

repérée dans la prise en charge. Les raisons principales invoquées étaient la polymédication ainsi que l'absence d'environnement soignant à domicile au moment de la prise médicamenteuse. Finalement, concernant le médecin traitant, le défaut de vigilance à l'état de santé (N=7) ou au traitement (N=4) a été mis en évidence tout comme les erreurs de choix thérapeutiques par défaut de connaissance des recommandations (N=8).

Cette étude était la première en France et à l'étranger sur ce sujet. Elle a mis en lumière des axes de travail pour l'élaboration d'actions ou de programmes de santé de prévention.

QUI ?	QUAND ? POURQUOI ?	OU ?	COMMENT ?	CONSÉQUENCES ?
PATIENTS	SOINS	CONTEXTE	EXPOSITION OU MÉCANISME	GRAVITÉ
Sexe	Etape	Lieu de survenue	77% Produits de santé	2% Décès
1,5 Ratio femmes/hommes	67% Thérapeutique	84% Domicile sans HAD ni SSAD	dont 71% Médicament	8% Incapacité + pronostic vital
Age	29% Prévention	4% Domicile avec HAD ou SSAD	4% Actes professionnels	23% Incapacité
0 <16 ans	4% Diagnostic	10% Maison de retraite	0,3% Actes invasifs	23% Pronostic vital
8% 16 à 65 ans	Défaillance des soins	0% Cabinet de ville		44% Cause d'hospitalisation uniquement
36% 66 à 80 ans	42% Erreur dans le choix de la prise en charge	2% Autres lieux		
56% >80 ans	17% Erreur dans la réalisation			COÛT
Sévérité de l'état de santé	6% Retard dans la mise en œuvre			2 000 - 3500 € Coût moyen EI évitables
65% Situation clinique grave				100 000 € Coût maximal EI évitables
48% Complexe ou très complexe				0,5 - 9,5% Part de la valorisation T2A attribuable aux EI évitables
42% Urgente ou très urgente				
33% Aucune sévérité				

Illustration 2: Principaux résultats de l'étude EVISA d'après le CCECQA (7)

2.3. L'étude ESPRIT

L'étude nationale en Soins Primaires sur les événements indésirables (ou ESPRIT) est le troisième volet des enquêtes souhaitées par le ministère de la santé pour étudier la iatrogénie en France (8). Elle a été effectuée entre mai et juin 2013 par le CCECQA (Comité de Coordination de l'Évaluation Clinique et de la Qualité en Aquitaine) afin d'estimer la fréquence des événements indésirables associés aux soins (EIAS) évitables en médecine générale et d'en décrire la typologie. On entend par EIAS « tout événement ou circonstance associée aux soins qui aurait pu entraîner ou a entraîné une atteinte pour un patient, et dont on souhaite qu'il ne se reproduise pas de nouveau ».

C'est une étude épidémiologique transversale de fréquence d'actes au cours desquels un EIAS a été identifié. Un échantillon de 160 médecins représentatifs de la population médicale ont été contactés. Trois questionnaires leurs ont été remis :

- un questionnaire profil des médecins généralistes ;
- un registre des actes permettant de décrire des soins réalisés pendant la période du recueil ;
- un questionnaire de perception de la sécurité des soins par les médecins généralistes.

Un total de 125 médecins a répondu (78%) pour un total de 649 journées observées pendant lesquelles 13 438 actes ont été recensés. Le nombre d'EIAS évitables détectés s'élève à 475 (soit 3,5% des actes), 52% sont survenus au cabinet, 37% au domicile des patients et 12% dans un autre lieu (EHPA(D), lieu public...). Pour 73% des patients, l'EIAS n'a eu aucune conséquence clinique et pour 25% une incapacité temporaire. Le potentiel de nuisance de ces dernières est faible car résultant d'EIAS de nature organisationnelle ou de communication (appels téléphoniques, problèmes informatiques, intrication d'actes médicaux ou administratifs...). Seulement 9 EIAS (2%) ont été cliniquement graves, associé à un décès, une menace vitale ou une incapacité physique définitive. La fréquence des EIAS était de 22 pour 1 000 actes, soit un EIAS tous les deux jours par médecin généraliste. Parmi les 475 EIAS évitables :

- 144 (42%) étaient en rapport avec des problèmes d'organisation du cabinet ;
- 72 (21%) étaient en rapport avec des défauts d'organisation ou de communication entre professionnels de santé ;
- 69 (20%) étaient liés à un défaut de connaissances, de compétences ou de mobilisation des compétences du médecin généraliste ;
- 33 (10%) étaient dus à une perte de temps du patient avant ou durant sa prise en charge ;
- 9 (3%) étaient dus à une évolution inhabituelle des comorbidités ou de la maladie.

Le taux de participation permet de valider ces résultats même si d'autres enquêtes similaires doivent être effectuées pour plus de fiabilité. Nous pouvons donc constater la forte incidence des EIAS (une fois tous les deux jours chez tous les médecins généralistes) dont près des trois-quarts n'ont aucune conséquence clinique pour les patients. Ceci s'explique par la vigilance des professionnels de santé ainsi que du patient et de son entourage. Mais dans 20% des cas un défaut de cette vigilance entraîne des EIAS ayant des répercussions cliniques et financières. Cette étude indique quatre principaux types de situations à risque :

- les problèmes d'organisation en cabinet médical ;
- la rédaction des prescriptions ;
- la communication avec les patients et les autres professionnels de santé ;

- les défauts de mobilisation des connaissances et des compétences.

2.4. L'étude ÉMIR

L'étude ÉMIR (Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risques) est une étude prospective menée en 2007 par le réseau des Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) (9) pendant 14 jours sur un échantillon représentatif des services de spécialités médicales (court séjour) tirés au sort dans l'ensemble des CHU et CH. Son objectif était de disposer de données actualisées de l'incidence des hospitalisations motivées par la survenue d'un effet indésirable médicamenteux et d'évaluer la proportion d'effets qui peuvent être évités. 63 services ont participé à l'étude et ont permis d'inclure 2 692 malades dont 51,4% d'hommes et 48,6% de femmes, la moyenne d'âge est de 52,3 ans. L'analyse a permis de retenir 97 cas d'effets indésirables (soit 3,6% des malades) :

- **53% des cas concernent des femmes.** L'âge moyen est de 62 ans. Les malades hospitalisés pour effet indésirable étaient plus âgés en moyenne que ceux hospitalisés pour un autre motif ;

- **70% des cas concernent des effets indésirables proprement dits et 30% des interactions médicamenteuses.** Les affections vasculaires (dont les hémorragies) représentent 20,6% des cas, suivies des affections neurologiques (11,3%), des atteintes gastro-intestinales (9,3%) et des troubles généraux (9,3%).

Au total, 167 médicaments ont été considérés comme cause possible des 97 cas d'effets indésirables, soit un nombre moyen de 1,7 médicaments par cas d'effet indésirable. Les médicaments du système nerveux central étaient les plus fréquemment en cause (26%) suivis des médicaments cardiovasculaires (21,6%) puis des néoplasiques et modulateurs (16,8%). Ces résultats ont permis de faire une estimation globale du nombre d'hospitalisations dues à des effets indésirables de médicaments. Ainsi, les auteurs ont estimé le nombre annuel d'hospitalisations dues à des effets indésirables de médicaments en France à 143 915, ce qui représente un taux d'incidence de 3,60%. Le nombre annuel moyen de journées d'hospitalisation dues à un effet indésirable médicamenteux est ainsi estimé à 1 480 885. Ces résultats sont très proches de ceux de la précédente étude, menée en 1998 (2), où le pourcentage d'hospitalisations dues à des effets indésirables de médicaments s'élevait à 3,19% ou de ceux de Bordet *et al.* (10) qui observèrent 371 EIM pour 16,916 patients soit un taux de 2,2%. Mais il faut préciser que ces résultats ne reflètent qu'une partie du problème car ils ne prennent pas en compte tous les aspects de la iatrogénie médicamenteuse en particulier des décès sans hospitalisation, des hospitalisations dans les services de chirurgie ou dans des établissements privés et enfin les effets indésirables graves survenant au cours d'une hospitalisation. En outre, notent les rédacteurs de l'étude, il faut tenir compte de « la

sous-notification ne permettant pas d'avoir le reflet des cas réellement survenus ».

Par conséquent, il semble important de mener des actions pour prévenir les effets indésirables, en particulier chez les personnes âgées, et de promouvoir le bon usage des médicaments et l'éducation thérapeutique.

De nombreuses études ont été réalisées à l'étranger et donnent des résultats extrêmement variés allant de 4 à 240 000 cas par 1 000 000 de consultations. Ces écarts s'expliquent par les méthodes de recueil d'EI différentes ainsi que d'une terminologie non standardisée d'une étude à l'autre. Il est donc difficile de comparer ces résultats avec ceux obtenus dans d'autres pays même si les résultats obtenus par l'enquête ENEIS, EVISA et ESPRIT sont proches d'études réalisées en Australie et en Hollande.

Le risque iatrogénique existe même si dans la plupart des cas il n'atteint pas le patient ou n'a aucune conséquence clinique. Cependant le nombre des EIG nécessitant une hospitalisation reste important et nécessite le développement de programme de prévention et de sensibilisation auprès des professionnels de santé comme des patients.

3. Le coût de la iatrogénie

Une étude descriptive, prospective et non comparative réalisée en 1999 par Apretna *et al.* analysant les EIM graves a permis de faire une estimation de leur coût. Le coût total des 115 cas retenus s'élève à 610,000 € pour un coût moyen de 5,305 € et un coût direct moyen de 5,152 € par EIM. Le coût moyen d'un EIM ayant entraîné des séquelles est de 27,470 € soit cinq fois plus que la moyenne, pour un décès il s'élève à 18,387 € en moyenne (11).

Des résultats similaires ont été observés par Bordet *et al.* (10) qui, en 2000, estimèrent le coût moyen de chacun des 371 EIM à 4,150 € et dont 134 de ces EIM ont provoqués une prolongation du séjour hospitalier engendrant un surcoût de 1,540,000 €.

Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés aux USA par Bates qui a estimé les surcoûts pour un EIM à 2,595 \$ et de 4,685 \$ pour une EIM évitable (12).

Si l'on fait la corrélation de ces coûts en fonction uniquement de l'estimation du nombre d'hospitalisations entraînées par les EIM graves nous obtenons un surcoût compris entre 1,45 et 2,30 milliards d'euros par an.

4. Les facteurs de risque

Il existe de nombreux facteurs de risque iatrogénique il s'agit :

- **de l'âge :**

Ainsi le risque individuel moyen est de 15% par médicaments au-delà de l'âge de 60 ans contre 6% avant. Ceci est essentiellement lié au fait que la proportion de patients traités est plus importante, présente de multiples pathologies et est donc polymédiquée. De plus on constate chez les personnes âgées des modifications physiologiques perturbant la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments.

Les nourrissons sont, eux aussi, victimes d'erreurs médicamenteuses, la plupart du temps liées à des confusions entre les médicaments ou à des erreurs de doses.

- **du sexe féminin :**

le risque d'EIM est de 14% chez les femmes contre 7% dans la population masculine

- **d'épisodes aigus intercurrents** (infections, déshydratation...)

- **de facteurs perturbant la gestion des médicaments**

- capacité physique et/ou mnésiques limitées, troubles de la communication, troubles de la vision et/ou de l'audition ;

- dépendance, isolement, changement de mode de vie.

- **du nombre de traitements reçus :**

il existe une augmentation exponentielle du risque dès que la personne reçoit plus de 4 médicaments, or, après 75 ans, la consommation pharmaceutique journalière moyenne est supérieure à 4.

- **d'un antécédent de iatrogénie :**

chez l'homme, le risque individuel moyen d'EIM est de 7% en l'absence d'antécédent iatrogénique, mais il passe à 14% en cas d'antécédents d'EIM.

- **d'une maladie traitée sévère**

- **du nombre de maladies**

- **d'une insuffisance rénale ou hépatique** (même si dans ces deux cas, la surveillance et la recherche d'EIM par le médecin sont, en général, plus assidues chez ces patient)

- **de la mauvaise utilisation des médicaments**

ce qui concerne :

- l'automédication ;

- une prescription inadaptée : retrouvée dans 20% des cas ;

- la mauvaise observance des traitements.

• **du nomadisme médical**

Si les règles de prescription étaient respectées, on estime que 30 à 60% des EIM seraient évités.

5. Les classes médicamenteuses les plus souvent incriminées

On trouve par ordre d'importance (7) (10) (11) :

- les traitements à visée cardiovasculaire ;
- les anti-infectieux ;
- les psychotropes ;
- les anti-inflammatoires et antalgiques ;
- les anticoagulants ;
- les anti-rétroviraux ;
- les antidiabétiques.

Une étude réalisée en 2008 retrouve la même prépondérance avec, au niveau des cardiotropes, une dominance des anticoagulants et des antiagrégants plaquettaires.

Nous pouvons comparer ces données aux classes médicamenteuses les plus prescrites :

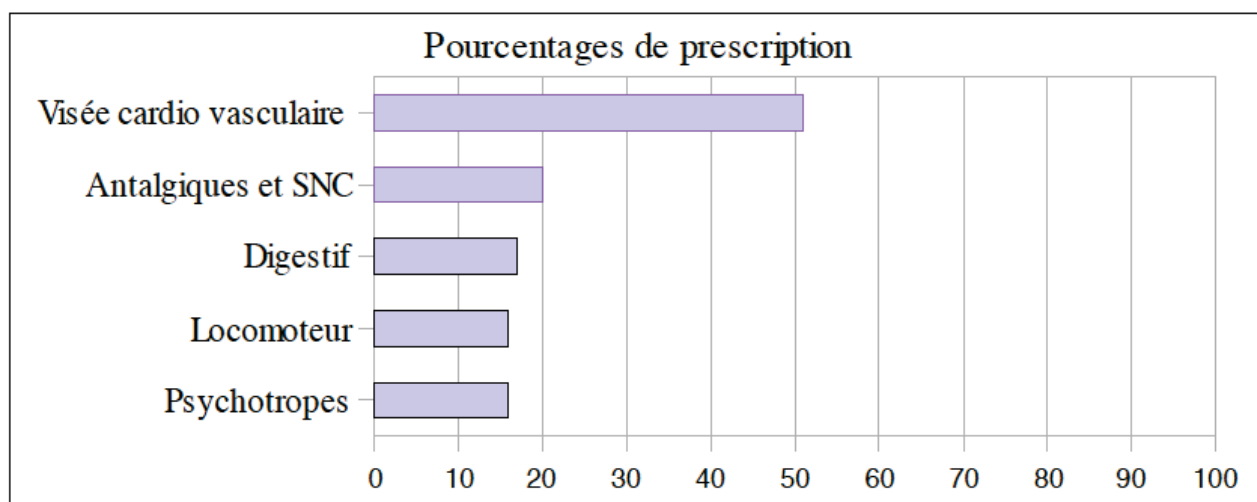


Illustration 3: classes médicamenteuses les plus prescrites

SNC= système nerveux central

Deuxième partie : Le programme PEPIM

1. Objectif principal

Le programme PEPIM est un projet à l'initiative de l'URPS pharmaciens Poitou-Charentes élaboré en collaboration avec l'OMÉDIT Poitou-Charentes et l'ORS (Observatoire Régional de la Santé) Poitou-Charentes.

L'objectif principal de ce programme est la mise en place de différentes actions, réalisables par les pharmaciens officinaux, afin de prévenir le nombre ainsi que la gravité des accidents iatrogéniques d'origine médicamenteuse. Pour ce faire, une revue de la littérature internationale portant sur la survenue d'événements indésirables liés à la médication et le besoin d'améliorer la gestion des médicaments par les patients a été effectuée. Ceci a permis de dégager sept axes de travail, à savoir :

- le dépistage de l'insuffisance rénale chronique
- le relais ville-hôpital
- le livret Gériamed
- la toxicité des AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens)
- l'aide à la lecture des conditionnements des médicaments
- l'armoire des erreurs
- l'aide à la gestion des armoires à pharmacie

Pour chaque axe de travail, des actions ont été élaborées afin d'agir, à leur niveau, pour une meilleure prise en charge médicale et limiter la iatrogénie médicamenteuse.

2. Dépistage de l'insuffisance rénale chronique

2.1. Descriptif de l'action

Elle consiste à réaliser des dépistages à l'aide de bandelettes urinaires chez des patients présentant des facteurs de risque (cf. II.2.4.2) Ces dépistages seront gratuits, ne nécessiteront pas de

rendez-vous et ne seront pas obligatoires. Cette action se déroulera durant la semaine du rein, organisée par la FNAIR (Fédération Nationale d'Aide aux Insuffisants Rénaux) se déroulant chaque année, en mars, englobant la journée mondiale du rein (le 26 mars) et en octobre lors des journées régionales du rein.

De plus, des missions d'information seront instituées régulièrement auprès du grand public afin de le sensibiliser à l'insuffisance rénale chronique. Pour cela des affiches seront posées dans les officines participantes, des plaquettes d'information seront mises à la disposition des patients ainsi que des questionnaires d'information.

2.2. Objectifs de l'action

Le but est de sensibiliser et d'informer sur les maladies rénales (notamment sur leur caractère bien souvent asymptomatique) afin de favoriser les prises en charge précoces. Bien que ciblant principalement les personnes à risque (personnes souffrant d'hypertension artérielle, d'hypercholestérolémie, de diabète, les personnes de plus de 65 ans...) la campagne s'adresse à l'ensemble de la population.

2.3. Les indicateurs d'évaluation

Serviront d'indicateurs d'évaluation :

- le nombre de plaquettes distribuées ;
- le nombre de bandelettes urinaire distribuées ;
- le nombre de dépistages positifs ;
- le nombre de pharmacies participantes.

L'IRC est une pathologie qui concerne principalement les pays industrialisés et relativement fréquente (20% de la population adulte selon les estimations internationales). Cependant elle est longtemps asymptomatique et ne se déclare qu'à un stade avancé, ce qui explique que la question d'un dépistage précoce s'est rapidement posée alors que certains organismes de santé l'ont même recommandé :

- la Société Internationale de Néphrologie (ISN) préconise un dépistage systématique de l'ensemble

de la population en contact avec le système de santé ;

- la société britannique de néphrologie préconise uniquement un dépistage des sujets hypertendus et diabétiques ;
- la société américaine de néphrologie préconise un dépistage ciblé des patients à risques (patients diabétiques, hypertendus ou présentant des pathologies cardiovasculaire).

Mais quel est l'impact réel de l'insuffisance rénale chronique en France ? Le dépistage se justifie-t-il ? Et si oui, à qui doit-il s'adresser ?

2.4. Généralités

2.4.1. Définition

La HAS (Haute Autorité de Santé) définit la Maladie Rénale Chronique (MRC) (13), par la présence, pendant plus de trois mois et quelle qu'en soit la cause, soit d'une baisse du Débit de Filtration Glomérulaire estimé (DFG estimé) au-dessous de $60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^2$, soit par un DFG supérieur à $60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^2$ mais associé à un ou plusieurs marqueurs d'atteinte rénale :

- protéinurie/albuminurie ;
- hématurie ;
- leucocyturie ;
- anomalie morphologique ou histologique (détecté par imagerie ou biopsie) ;
- marqueurs de dysfonction tubulaire.

C'est une pathologie évolutive classée en cinq stades (13) (14) (15) (16) (17)

Stade 1 : Maladie rénale chronique avec $\text{DFG} > 90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^2$ avec marqueur(s) d'atteinte rénale

Stade 2 : Maladie rénale chronique avec un DFG comprise entre 60 et $89 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^2$ avec marqueur(s) d'atteinte rénale.

Stade 3a : DFG comprise entre 45 et $59 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^2$. Insuffisance rénale chronique faible à modérée.

Stade 3b : DFG comprise entre 30 et $44 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^2$. Insuffisance rénale chronique modérée à grave.

Stade 4 : Insuffisance rénale chronique sévère. DFG comprise entre 15 et $29 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^2$

Stade 5 : Insuffisance rénale chronique terminale (IRT). DFG < à 15 mL.min⁻¹.1,73 m²

Le suffixe p est ajouté au stade de la MRC lorsqu'il existe une protéinurie.

2.4.2. Les facteurs de risque

Un certain nombre de facteurs de risque ont été identifiés (18) (19) (20).

Facteurs majeurs et consensuels :

- le diabète ;
- l'hypertension artérielle ;
- les pathologies cardiovasculaires ;
- la présence d'antécédents familiaux d'insuffisance rénale chronique terminale ou de maladie rénale héréditaire ;
- personnes de plus de 60 ans.

Facteurs consensuels mais moins fréquents :

- exposition à des médicaments (antibiotiques, anti-inflammatoires, chimiothérapie, hypolipidémiants, lithium...) ou à des produits néphrotoxiques (plomb, mercure, cadmium...) ;
- malformation urologiques, lithiase rénale ou hypertrophie de la prostate ;
- maladies systémiques chroniques ou maladies auto-immunes (lupus, polyarthrite rhumatoïde) ;
- des épisodes d'insuffisance rénale aiguë ;
- hématurie ou protéinurie découvertes fortuitement.

Facteurs non consensuels :

- obésité (IMC > 30 kg/m²) ;
- tabagisme ;
- facteurs ethniques (afro-américains, hispaniques...) ;
- un poids de naissance inférieur à 2,5 kg.

2.4.3. L'évolution de la maladie et iatrogénie

Le problème est que cette maladie évolue inéluctablement, de manière progressive et est souvent asymptomatique. Cela peut aller jusqu'à la destruction totale de l'organe, imposant alors la mise en place d'un traitement substitutif de la fonction rénale : l'épuration extrarénale, très contraignante pour le patient et dont la seule alternative est la transplantation rénale. La mortalité de

cette pathologie augmente au fur et à mesure que le stade progresse. Même si la plupart des patients décèdent avant d'atteindre le stade terminal (1% des patients du stade 3 auront recours à une dialyse alors que 24% décèderont dans les 5 ans) (21).

2.5. Épidémiologie

Cette pathologie est un problème majeur de santé public dans l'ensemble des pays occidentaux.

2.5.1. Incidence

En France, l'étude REIN (Réseau Épidémiologique et Information en Néphrologie) nous documente sur sa prévalence et son incidence mais se concentre principalement sur le stade terminal (22). Depuis 2008 nous avons pu remarquer une stabilisation de l'incidence de l'IRT, avec des valeurs oscillant entre 154 et 157 pmh (par million d'habitants), mais une augmentation du nombre de nouveaux cas de 8% entre 2008 et 2012, particulièrement chez les diabétiques qui sont touchés trois fois plus que le reste de la population. Le vieillissement de la population et l'accroissement de la population expliquant pour moitié cette hausse.

2.5.2. La prévalence

Les études épidémiologiques disponibles portant sur la population générale estiment que les personnes présentant un débit de filtration glomérulaire inférieur à $60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^2$ ou un ratio albumine/créatinine urinaire $> 3 \text{ mg} \cdot \text{mmol}^{-1}$ représentent 10% de la population adulte générale. On estime donc le nombre de personnes atteintes d'une pathologie rénale en France à près de 3 millions (13). En 2004, le ministère de la santé indiquait qu'entre 1,74 et 2,5 millions de personnes souffraient d'insuffisance rénale chronique avant le stade terminal (23).

En outre, le nombre de diabétiques en France en 2009 a été estimé à environ 2,9 millions de personnes, dont 160 000 personnes diabétiques de type 1 (5,6%), 2,7 millions de diabétiques de type 2 traités pharmacologiquement (91,9%) et 70 000 autres types ou cas non typés de diabète traités pharmacologiquement (2,5%) (24). La prévalence de l'IRC chez ces patients étant de 20%

d'après la NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) (25). On estime le nombre de personnes atteintes d'hypertension artérielle en France en 2006 entre 13 et 14,4 millions de personnes (26) (27) avec une incidence annuelle de 1,7 million et une prévalence de l'IRC estimé à 14,2% (25). Finalement, en 2050, près de 32% de la population française aura 60 ans ou plus pour 70 millions d'habitants contre 18% en 2014 alors qu'on estime que près de 30% des plus de 70 ans présentent un DFG < 60 mL.min⁻¹.1,73m².

2.5.3. Impact financier

Au 31 décembre 2007, le coût de la prise en charge des patients traités pour IRCT était estimé à 4 milliards d'euros (77% pour l'hémodialyse, 5% pour les patients sous dialyse péritonéale et 18% pour les greffes de reins) et cela pour seulement 61 000 patients alors que cela représente 2% des dépenses totales de santé (28). Aux horizons 2025 et 2050, le coût de la prise en charge de l'IRC devrait s'établir entre 5 et 6 milliards d'euros (cette estimation ne prend en compte ni l'augmentation des coûts des actes, ni celle de l'évolution de la prévalence de l'IRC).

2.6. Iatrogénie et IRC

2.6.1 Complications de l'IRC

L'IRC entraîne de nombreuses complications chez les patients :

- des troubles cardiovasculaires (hypertension artérielle, dyslipidémie, infarctus, AVC...) ;
- des troubles du métabolisme phosphocalcique et osseux (hypocalcémie, hyperphosphorémie, acidose métabolique, fragilité osseuse...) ;
- des troubles de l'équilibre acido-basique avec une acidose métabolique en raison d'un défaut d'élimination de la charge en acide;
- une anémie consécutive à une diminution de la synthèse d'érythropoïétine ;
- des troubles de la coagulation et de l'immunité ;
- une atteinte du système nerveux central due à l'urémie (à un stade avancé) ;
- des troubles hydro-électrolytiques (rétention hydrosodée modérée, hyperkaliémie)
- des troubles nutritionnels (une dénutrition protéino-énergétique est fréquemment retrouvée chez

les IRC)

Ces complications entraînent, en plus, des modifications pharmacocinétiques qui exposent les insuffisants rénaux à des accidents iatrogéniques médicamenteux.

2.6.2. Modifications pharmacocinétiques

2.6.2.1. L'absorption

On observe chez les insuffisants rénaux une élévation du pH gastrique résultant d'une hypersécrétion d'urée dans la salive qui sera ensuite déglutie. Cette modification est susceptible de provoquer des vomissements et/ou des diarrhées entraînant une élimination du médicament avant qu'il n'ait pu être absorbé par l'organisme (29). De plus, elle peut modifier l'ionisation des médicaments entraînant une variation des caractéristiques physico-chimiques et donc de l'absorption de ces produits pharmaceutiques. Sont également observés, une augmentation de la concentration sérique des médicaments, secondaire à un défaut d'élimination par voie urinaire, ainsi qu'une diminution du premier passage hépatique pour certains médicaments comme le propranolol, ou l'oxprénolol, altérant leurs biodisponibilité et donc la quantité de médicament atteignant la circulation sanguine (30).

2.6.2.2. La distribution

Une fois absorbé, le médicament rejoint la circulation systémique et est distribué dans les tissus. Cette distribution de la substance active d'un médicament est caractérisée par le volume de distribution (Vd) ou volume apparent de distribution. C'est un volume fictif relié à la fraction libre de médicament dans le sang et dans les tissus. Ce paramètre, varie énormément d'un médicament à l'autre, augmentant en cas d'ascite ou d'œdèmes si la molécule est hydrophile, ou diminuant en cas de déshydratation ce qui influence la disponibilité aux niveau des sites d'action.

La fraction libre des médicaments peut également se retrouver changée chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale. Cette fraction libre correspond à la proportion de médicaments qui n'est pas liée à des protéines plasmatiques dont les deux principales sont l'albumine, sur laquelle se fixent préférentiellement les molécules basiques, et l' α 1-glycoprotéine acide ou orosomucoïde, sur

laquelle se fixent préférentiellement les molécules acides. La présence de ces protéines plasmatiques détermine donc la fraction libre d'un médicament. Or, on constate chez les insuffisants rénaux une diminution de l'albuminémie, secondaire à la protéinurie, et une augmentation de l'orosomucoïde, due à la rétention de la fraction normalement filtrée par le glomérule central. De plus, Lindup *et al.* ont démontré que certaines substances s'accumulant chez les patients urémiques entraient en compétition au niveau des sites de liaison aux protéines de certaines molécules aboutissant à une diminution de la capacité de fixation du plasma (31).

2.6.2.3. Le métabolisme

Il existe peu de médicaments subissant une dégradation spontanée dans le compartiment sanguin et les réactions enzymatiques impliquées dans le métabolisme des médicaments ont longtemps été considérées comme n'étant pas altérées par l'insuffisance rénale chronique. Cependant des études ont démontré que certaines réactions enzymatiques hépatiques pouvaient être ralenties (32) tout comme le métabolisme rénal local (cytochrome P-450) chez les patients souffrant de cette pathologie (33) (34).

2.6.2.4. L'élimination

Les médicaments dont l'élimination est principalement urinaire verront leur demi-vie augmentée alors que ceux dont l'élimination concerne majoritairement les voies biliaires ne verront que peu ou pas de modification de leur pharmacocinétique. Pour les médicaments ayant un mode d'élimination mixte on observera une compensation d'une des deux voies permettant de retrouver une vitesse d'élimination proche de la normale.

Pour ce qui est des médicaments subissant un métabolisme hépatique se pose la question de l'élimination de leur métabolites ainsi que de l'activité pharmacologique de ceux-ci. En effet, bien que la pharmacocinétique de la molécule principale ne soit que peu modifiée par l'insuffisance rénale, celle de leur métabolite peut être bouleversée. Ceci peut aboutir à un allongement de leur activité pharmacologique et/ou voir apparaître des effets toxiques.

Toutes ces modifications pharmacocinétiques ont une influence sur la concentration

plasmatique de nombreux médicaments et de certains métabolites impactant leur activité pharmacologique. Il est donc indispensable d'adapter les posologies chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, soit en diminuant la dose et en conservant l'intervalle d'administration, soit en augmentant l'intervalle d'administration sans modification de la dose, soit en diminuant les deux.

2.7. Le dépistage de l'insuffisance rénale chronique

Le principal problème avec l'insuffisance rénale chronique est, en plus de son caractère insidieux, son irréversibilité. Compte tenu de sa prévalence, de son incidence et des prédictions de INSEE (Institut National de la Statistique et des Études Économiques) sur la population française dans les prochaines années, le dépistage ou le diagnostic précoce de l'IRC constitue un enjeu de santé publique.

2.7.1. Les différentes méthodes de dépistage utilisées

La méthode de référence dans ce domaine permettant de faire l'estimation du DFG est la mesure de la clairance de l'inuline (15). Cependant la complexité de ce test (perfusion, recueil des urines) ne permet pas son utilisation de façon courante. D'autres méthodes, comme la mesure de la clairance de marqueurs radioactifs exogènes (^{125}I -iothalamtae et $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA), la clairance plasmatique de substances exogènes (lohexol, ^{51}Cr -EDTA) ou l'électrophorèse capillaire rencontrent les mêmes difficultés pour un usage régulier.

La mesure de la créatinine plasmatique permettant, par calcul, de définir le DFG, et la détection d'albumine (chez les diabétiques) ou de protéines (chez les non diabétiques) ou de sang à l'aide de bandelettes urinaires sont les méthodes les plus couramment utilisées. L'utilisation de la créatininémie pour estimer le DFG s'explique car c'est un produit relativement stable dans l'organisme, filtré entièrement par les reins et qui n'est pas réabsorbé par les tubules du néphron. Mais sa synthèse dépendant de la masse musculaire et des apports alimentaires en protéines, il est nécessaire d'utiliser des équations afin d'estimer au mieux la valeur du DFG.

Formule CKD-Epi :

$DFG = 141 \times \min(Cr/k, 1)^\alpha \times \max(Cr/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{âge}} \times 1,018 [\text{si femme}] \times 1,159 [\text{si origine africaine}]$

DFG : débit de filtration glomérulaire en mL/min/1,73m²

Cr : créatininémie en mg.dL⁻¹

âge en années

k: 0,7 pour les femmes, 0,9 pour les hommes

α : -0,329 pour les femmes, 0,411 pour les hommes

min : minimum du rapport Scr/k ou 1

max : maximum du rapport Scr/k ou 1

Formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) simplifiée

$DFG = 186 \times (Cr \times 0,0133)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times k$

Cr : créatininémie en $\mu\text{mol.L}^{-1}$

Âge en année

k: 1,21 pour les sujets d'origine africaine et 0,742 pour les femmes (1 pour les hommes)

NB : pour les deux formules, les facteurs de correction ethnique ne sont pas utilisés en France

Pour ce qui est de la protéinurie, la méthode de référence est le dosage sur les urines des 24h (15). Cependant, le recueil étant souvent réalisé de façon incorrecte, il a été démontré que le recueil d'un échantillon des premières urines du matin avec l'établissement du rapport protéinurie/créatininurie (RPC) ou albuminurie/créatininurie (RAC) était aussi précis (15). La bandelette urinaire a un seuil de détection pour une protéinurie supérieur à 200 $\mu\text{g.min}^{-1}$ (300mg/24h) mais ne décèle pas les micro-albuminuries. En cas de résultat positif, une confirmation par RAC est nécessaire.

2.7.2. Les recommandations de la HAS

Dans un premier temps le dépistage peut être réalisé par la médecine du travail (14). Tous les deux ans minimum, une recherche des marqueurs d'atteinte rénale (protéinurie, hématurie, leucocyturie) est réalisée à partir de bandelettes urinaires sur un échantillon d'urine. Il s'adresse à tous les salariés du secteur privé et du public. Dans un second temps, un dépistage peut être réalisé

en ambulatoire chez les personnes présentant des facteurs de risques une fois par an. Un dosage de la créatininémie est réalisé afin d'estimer le DFG. Depuis janvier 2013, la HAS recommande l'utilisation de la formule CKD-Epi (Chronic Kidney Disease Epidemiologie collaboration) pour le dépistage et le suivi des pathologies rénales ou de la formule MDRD si la première formule n'est pas maîtrisée. La HAS précise toutefois qu'elle ne se prononce pas quant à l'utilisation de ces équations chez :

- les plus de 75 ans
- les patients présentant un poids extrême ou des variations de masse musculaire
- les patients recevant une alimentation pauvre en protéines animales ou dénutris.

À cela est associé un dosage de l'albuminurie réalisé sur un échantillon urinaire et dont le résultat est exprimé sous la forme d'un rapport albuminurie/créatininurie ou protéinurie/créatininurie.

2.7.3. Quel est l'intérêt du dépistage à l'officine ?

Il existe peu de données illustrant les pratiques des médecins généralistes en ce qui concerne le dépistage de l'IRC. En France, Scherrer Kirrmann (35), qui a réalisé un audit sur ce sujet, a révélé que si le dosage de la créatininémie était globalement bien suivi (83%) même si la formule recommandée par la HAS n'était utilisée qu'une fois sur trois. Par contre les techniques de dosages de la protéinurie n'étaient conformes aux recommandations que dans 64% des cas et seulement 14% des médecins contrôlés ont déclaré avoir lu les recommandation de la HAS. Cet audit étant à relativiser car le comportement de seulement 21 médecins exerçant tous en Île de France a été étudié.

De plus, une enquête BVA auprès des médecins généralistes en 2006 (36) a montré que la moitié seulement des médecins savaient que la créatininémie seule ne suffisait pas à connaître la fonction rénale et qu'un calcul était nécessaire, prenant en compte le poids, l'âge et le sexe du malade, 46% d'entre eux déclaraient ne pas connaître de références de bonnes pratiques pour la prise en charge de l'insuffisance rénale, et seulement 25% avaient déjà suivi une Formation Médicale Continue sur l'insuffisance rénale chronique

C'est pour cette raison qu'en plus de ces recommandations de la HAS, différents organismes comme la société de néphrologie ou la FNAIR à laquelle l'URPS pharmaciens s'associe, font la promotion du dépistage de l'IRC. D'après ces derniers, un français sur vingt ignore qu'il souffre d'IRC. On estime qu'entre 20 à 30% des insuffisances rénales ne sont diagnostiquées qu'au stade

terminal (85 000 personnes en France chaque année). Ces programmes ont pour but de détecter le plus précocement possible cette pathologie afin d'en limiter l'évolution. Cependant il est surprenant de constater la pauvreté des données disponibles sur l'efficacité de ces interventions. Aucune étude randomisée contrôlée n'a été réalisée dans ce but. Malgré cela, des données indiquent que le rapport efficacité/coût est favorable pour le dépistage s'il est effectué chez les diabétiques, les hypertendus et les plus de 60 ans sans diabète ni hypertension, alors qu'il est faible ou inexistant s'il est effectué sur la population générale (37). Un programme de dépistage instauré aux USA (Kidney Early Evaluation Program) étendant les tests aux familles des personnes ayant des facteurs de risque a montré des résultats satisfaisants (38). La stratégie la plus efficace étant celle ciblant les diabétiques et les hypertendus. Sur un plan purement économique, ces dépistages se justifient à une fréquence de :

- 1 par an pour le diabétique ;
- 1 tous les 1 à 2 ans pour les hypertendus ;
- tous les 10 ans pour les plus de 50 ans (39) (40).

Hoeger *et al.* (39) ont cherché à déterminer le coût de chaque « année de vie pondérée par la qualité » ou QALY (Quality Adjusted Life Year). Dans ce système d'évaluation « 1 » correspond à une parfaite santé « 0 » à la mort. Ainsi, une intervention permettant de jouir d'une parfaite santé pendant une année supplémentaire vaut un QALY. De même qu'une intervention permettant de gagner deux années de vie supplémentaires dans un état de santé de 0,5. Ce résultat est relié aux dépenses liées à l'intervention afin d'obtenir un coût par QALY. Les auteurs ont alors pu déterminer que le dépistage annuel des personnes de plus 50 ans avait un coût de 73 000\$/QALY, de 21 000\$/QALY pour les personnes souffrant de diabète et de 55 000\$/QALY pour les hypertendus contre 145 000\$/QALY pour la population entière. Ces résultats sont similaires à ceux de Boulware *et al.* (40) qui ont calculé que le dépistage des personnes sans hypertension ni diabète avait un coût de 282 818\$/QALY (et un coût progressif de 616\$ et un gain de 0,0022 QALYs par personne). Pour un dépistage tous les 10 ans chez les personnes de 50 ans ou plus le coût serait de 80 700\$/QALY (seulement 6 195\$/QALY pour les plus de 60 ans et 5 486\$/QALY pour les plus de 70 ans). En ce qui concerne le dépistage des personnes souffrant d'hypertension artérielle le ratio serait de 18 621\$/QALY (et un coût progressif de 476\$ et un gain de 0,03 QALYs par personne).

Le dépistage de l'IRC par bandelettes urinaires chez des patients souffrant de diabète et/ ou d'hypertension artérielle paraît être, financièrement et scientifiquement parlant, utile. Dans une moindre mesure, un dépistage moins régulier dans le temps pourrait s'avérer utile chez les plus de

50 ans ne souffrant pas d'une de ces deux pathologies. Il est de toute manière important de sensibiliser la population à cette maladie insidieuse dont les caractéristiques sont peu connues du grand public.

3. Le relais ville-hôpital

3.1. Justificatif de l'action

Cette action consiste à remobiliser les pharmaciens afin de les inciter à recueillir les dysfonctionnements sur les ordonnances de sortie d'hospitalisation en remplissant des déclarations. En effet, OMÉDIT Poitou-Charentes a réalisé une enquête, durant trois semaines (juillet-août 2009) au sein de six officines. Elle consistait à analyser des ordonnances de sortie du CHU (centre hospitalier universitaire) de Poitiers. Seules 139 sur 238 recueillies ont été jugées « délivrables » soit 58,4% (41). Cependant, seulement 101 déclarations concernant un dysfonctionnement d'ordonnance de sortie ont été transmises à l'OMÉDIT en 2012 dont 73 par des pharmaciens d'officine (41). Ces prescriptions doivent répondre à la réglementation, intégrer les spécificités décrites dans le document de la HAS « préparation de la sortie du patient hospitalisé » ainsi que reprendre et concrétiser la stratégie thérapeutique préconisée par le prescripteur et mentionnée dans le compte rendu d'hospitalisation.

Ces dysfonctionnements génèrent des retards de traitements, des traitements inadéquats, du stress pour les patients et des difficultés lors de la délivrance (notamment une perte de temps estimée à 30 minutes en moyenne) (41) et de l'administration. Or, pour résoudre ce problème il est important de quantifier et identifier clairement les erreurs récurrentes afin de permettre une amélioration de la qualité de la prescription.

3.2. Descriptif de l'action

L'OMÉDIT Poitou-Charentes est à l'initiative de ce projet. Pour pallier cette sous déclaration et améliorer le recueil de données, le signalement d'un dysfonctionnement sur le support de prescription de sortie d'établissement est réalisable informatiquement sur le site de l'OMÉDIT depuis le mois de mars 2013. Une campagne d'information auprès des pharmaciens officinaux et hospitaliers de la région sera réalisée par fax et/ou e-mails ainsi que par l'intermédiaire de documents diffusés (flyers/posters) par les grossistes ainsi que par le bulletin du CROP (centre régional de l'ordre des pharmaciens). Cette campagne consiste à sensibiliser les équipes pharmaceutiques sur l'importance de la déclaration de ce type d'évènements ainsi qu'à informer les

3.3. Objectifs de l'action

Les objectifs généraux ici sont d'optimiser la continuité des soins de la sortie d'hospitalisation au retour à domicile, de limiter les erreurs médicamenteuses et d'aider au respect de la réglementation.

Les objectifs spécifiques sont de valoriser l'outil de recueil de l'OMéDIT pour le signalement des dysfonctionnements sur les ordonnances de sortie d'hospitalisation et par conséquent faciliter la transmission des fiches de signalements par télétransmission sur le site de l'OMéDIT. Tout cela dans le but de cibler les établissements et/ou les services de soins et/ou les prescripteurs concernés afin :

- d'établir une coordination efficace entre les professionnels de santé ;
- de suivre en continu les dysfonctionnements sur le parcours de patient ;
- de prévenir la iatrogénie.

Il n'existe cependant pas d'objectifs chiffrés quant au nombre de signalements à atteindre.

3.4. Les indicateurs d'évaluation

Pour mesurer l'efficacité de cette action, l'ORS et l'URPS pharmacien Poitou-Charentes ont déterminé deux indicateurs d'évaluation :

- le nombre de signalements
- l'évolution des types d'erreurs signalées.

L'action de l'URPS concernant la déclaration des dysfonctionnements des ordonnances de sortie hospitalières s'inscrit dans le cadre du relais ville-hôpital. C'est une phase où la communication interdisciplinaire et la communication avec le patient est primordiale et peut être la source d'événements iatrogéniques, que ce soit lors de l'arrivée du patient dans l'établissement hospitalier ou lors de sa sortie. La prescription du traitement de sortie, à poursuivre à l'issue du séjour, joue un rôle capital dans la continuité des soins, le patient ne consultant souvent son médecin traitant qu'après un certain délai. De plus, Ellenbecker *et al.* considèrent que, de par son environnement non structuré et les difficultés de communication avec le patient, les potentiels d'accidents liés à la médication était plus important au domicile des patients (42). Une ordonnance de sortie inadéquate

présente donc un risque accru de voir survenir des EIM.

3.5. Programme national pour la sécurité du patient

Le conseil de l'union européenne a adopté le 9 juin 2009 une recommandation relative à la sécurité du patient (43). Cette recommandation prévoit, entre autres, la mise en place et le développement de politiques et de programmes nationaux de sécurité des patients. En France, un premier programme national pour la sécurité des patients a été élaboré par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) en lien étroit avec la Direction Générale de la Santé (DGS) et la HAS pour la période 2013-2017. L'annonce de ce programme a été faite le 14 février 2013 par Marisol Touraine, Ministre des affaires sociales et de la santé, lors des états généraux des infections nosocomiales et de la sécurité des patients.

Ce programme vise à mieux structurer les actions relevant des autorités publiques dans le domaine de la sécurité des patients et à orienter la dynamique des établissements (publics et privés) et des professionnels de santé vers des priorités d'action. Il contribuera au renforcement des parcours de soins, dont à la fois les autorités publiques et les usagers font une priorité. Il s'articule autour de quatre axes :

- l'information du patient, le patient co-acteur de sa sécurité ;
- le renforcement de la déclaration des événements indésirables dans un objectif d'alerte et de retour d'expérience ;
- la formation, la culture de sécurité et l'appui aux acteurs de santé en matière de sécurité des soins ;
- l'innovation et la recherche.

3.6. L'ordonnance de sortie hospitalière

La HAS a édicté un certain nombre de recommandations afin d'optimiser la continuité des soins lors de la sortie d'un établissement de santé (figure 4 et 5).

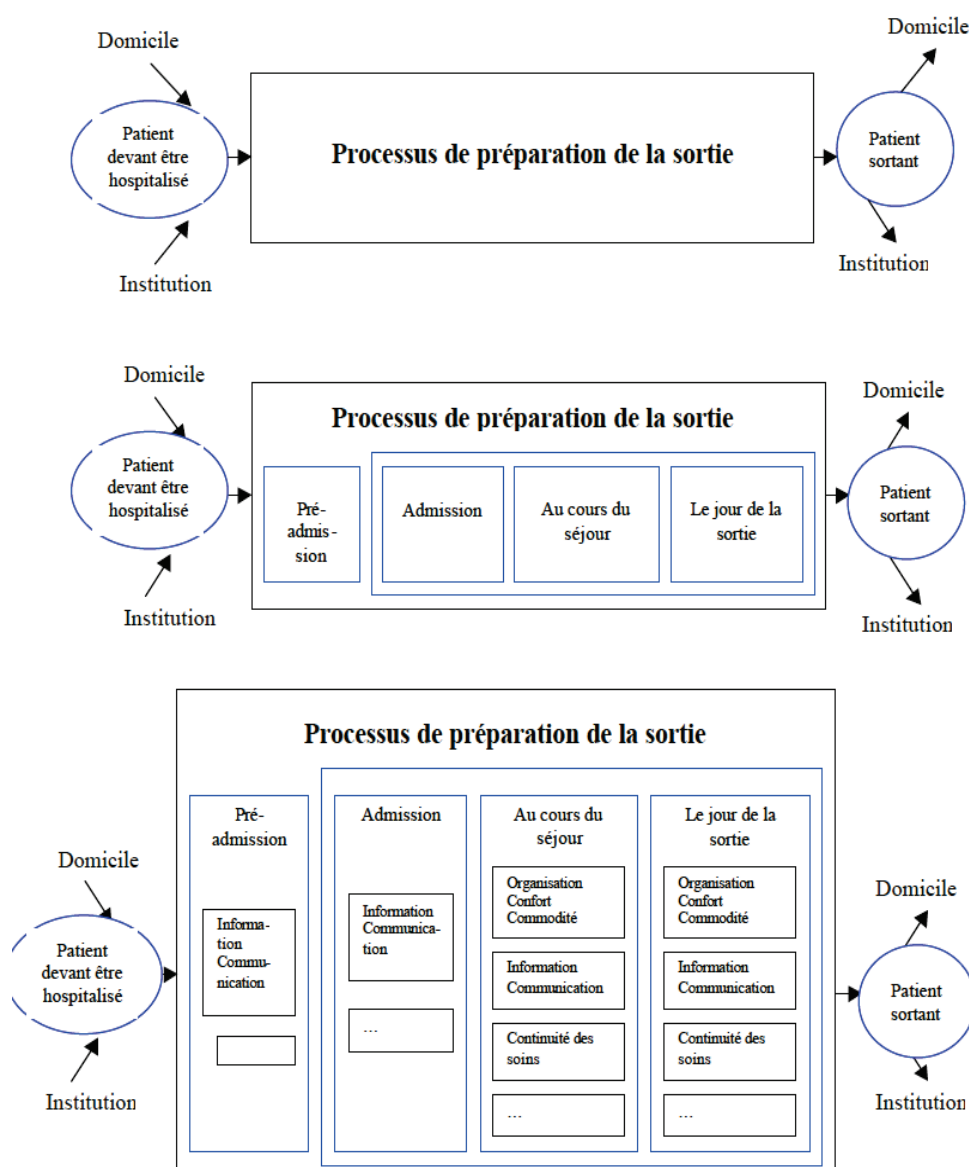


Illustration 4: Processus de préparation de la sortie du patient (43)

La HAS recommande l'utilisation de logiciels de prescription informatique avec les noms de spécialités des médicaments et les posologies inscrites en majuscules, ainsi que le nom et la qualité du rédacteur en majuscules afin que le pharmacien d'officine puisse l'identifier en cas de problème. Le choix des spécialités doit être pertinent. C'est à dire qu'il faut privilégier l'utilisation de médicaments dont l'usage est familier afin d'éviter les erreurs d'appellation et de posologie. Pour optimiser l'observance, l'ordonnance doit comporter le moins de médicaments possible et être prescrite pour une courte durée afin que le patient consulte son médecin traitant le plus rapidement possible. Elle doit également être expliquée au patient, notamment dans le cas de traitements

nécessitant une attention particulière comme pour les AVK. La HAS indique également que le dossier du patient pourrait comporter les coordonnées du pharmacien habituel le cas échéant et qu'il est souhaitable de le prévenir avant la sortie en cas de prescription spécifique, et ce surtout le week-end.

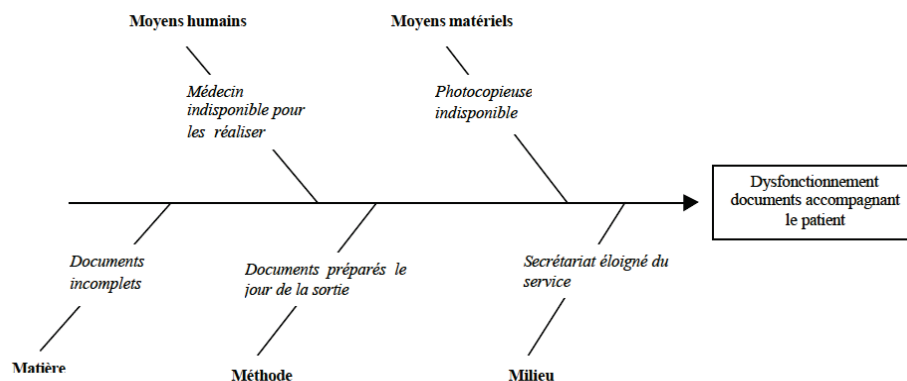


Illustration 5: dysfonctionnement des documents accompagnant le patient lors de sa sortie (43)

3.6.1. Qualité des ordonnances de sortie à l'étranger

En 2004, Foster *et al.* ont démontré au Canada, qu'environ un quart des patients sortant de l'hôpital avec une prescription avait des effets indésirables, que la moitié de ceux-ci étaient évitables et que 72% d'entre eux étaient liés à la médication (44). Le taux de patient avec au moins une erreur médicamenteuse à la sortie varie entre 41% (45) et 70% (46). Wong *et al.* (45) font la distinction à la sortie entre écarts avérés ou potentiels. Un écart avéré étant une erreur du médecin par inadvertance comme une omission, un ajout, ou un changement de traitement. Un écart potentiel étant lié à des consignes de sortie pas suffisamment claires voire inexistantes et donc susceptibles d'engendrer une erreur par confusion. L'erreur avérée la plus fréquemment rencontrée était l'omission et ils ont constaté que 55,3% des patients n'avaient pas reçu des directives claires quant au mode d'administration à domicile de leur médicament lors de la sortie de l'hôpital. Les médecins ayant oublié régulièrement de retranscrire un ancien traitement ou d'ajouter ou de modifier une médication. Vira *et al.* (46) ont détecté, quant à eux, au moins une erreur médicamenteuse à l'admission ou à la sortie de l'hôpital pour 60% des patients. À ce résultat s'ajoute celui des EM liées à un manque d'informations de sortie qu'ils ont évalué à 51% des EM de sortie.

Selon l'IHI (Institut of Healthcare Improvement) (47), plus de 46% des erreurs

médicamenteuses surviennent au moment de la rédaction d'une nouvelle ordonnance à l'entrée ou à la sortie du patient de l'hôpital. Aux points de transitions (entrée, sortie, transferts entre services), les informations sur les traitements du patient ne sont pas toujours communiquées à tous les prestataires de soins en temps voulu, il se peut donc que le patient ne reçoive pas le traitement le plus approprié à son état et aux circonstances.

En 2001 au Royaume-Uni, Chen *et al.* (48) ont réalisé une étude prospective afin d'analyser la qualité des ordonnances de 23 médecins exerçant dans trois cliniques. Sur les 37 821 ordonnances analysées, 7,5% présentaient des anomalies dont les principales étaient : instructions d'utilisation insuffisantes ou illisibles (36%), le médicament n'était pas nommé (18%), la concentration n'était pas indiquée (9%), doublon entre deux ordonnances (9%), la posologie n'était pas indiquée ou son écriture était illisible (8%). Pour Kuo *et al.* (49) la part des incidents médicamenteux liés à la prescription est de 15%. Ces incidents sont, pour la plupart, mineurs et n'atteignent pas le patient mais ils sont fréquents et essentiels à prendre en compte. Les écarts de prescriptions médicamenteuses à la sortie peuvent entraîner des traitements inappropriés. La continuité des soins est le but recherché lors de la sortie d'hospitalisation du patient et est essentielle pour l'optimisation des traitements.

3.6.2. Qualité des ordonnances de sortie en France

• ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé, ancien nom de la HAS)

Une thèse datant de 1999 ayant pour titre « La prise en charge pharmaceutique du patient au centre de la relation hôpital-pharmacie d'officine » (43) aborde ces problèmes. Ce travail a été cité dans le dernier document publié par l'HAS portant sur la préparation de la sortie du patient hospitalisé en 2001. Il porte sur cent ordonnances de sorties rédigées à l'issue d'une hospitalisation dans le département de médecine de l'hôpital Cochin et s'attache tant au fond qu'à la forme afin d'apprécier la pertinence des ordonnances.

Concernant la rédaction des prescriptions, qui conditionne leur bonne compréhension par le pharmacien comme par le patient, les principales erreurs dénombrées étaient :

- une mauvaise graphie : écriture illisible fautes d'orthographe, abréviation ;
- des fautes d'inattention pouvant entraîner des confusions de dénomination, de dosage... ;
- un manque de précision de la posologie, de la durée de traitement, des régimes associés.

L'analyse d'un questionnaire adressé à 9 pharmacies d'officine et de 43 ordonnances hospitalières présentées dans une pharmacie, sur une période de 15 jours, met en évidence les dysfonctionnements suivants:

- **défaut de qualité de la rédaction des ordonnances** : nom du prescripteur non noté ou illisible (75% des cas), tampon de service absent (75%), prescripteur difficile à joindre (65% des cas) ;
- **ordonnances incomplètes** : le dosage n'est pas précisé (90% des cas), manque de matériel nécessaire à l'administration du médicament ;
- **ordonnances imprécises** : la durée du traitement n'est pas indiquée, les caractéristiques des dispositifs médicaux ne sont pas citées, les ordonnances confiées à l'officine comportent des médicaments délivrables uniquement à l'hôpital (que ce soit par le dosage ou une spécialité), les protocoles spécifiques ne sont pas toujours appliqués, les produits prescrits ne sont pas encore disponibles en pharmacie ;
- **autres** : les dysfonctionnements occasionnés lors de la sortie d'un patient le samedi après-midi et l'indisponibilité du produit à l'officine avant le lundi suivant. Les prescriptions de produits non pris en charge par la sécurité sociale selon le TIPS (Tarif Interministériel des Prestations de Santé). Ces produits n'étant plus remboursés par les mutuelles, de plus, tous les patients n'ont pas de couverture complémentaire. Dans ces situations, il est possible d'obtenir des aides financières auprès des organismes par l'intermédiaire du service social de l'établissement.

D'autres aspects relatifs à la qualité des ordonnances de sortie ont été soulevés par les membres du groupe de travail :

- le non-respect pour certaines thérapeutiques des indications et autorisations de mise sur le marché ;
- la mauvaise utilisation des ordonnances bizonales de prise en charge à 100% ;
- les modifications ou arrêt de prescriptions antérieures non clairement spécifiées ;
- le problème posé lors du séjour par la poursuite du « traitement personnel » géré par le patient ;
- le défaut d'anticipation des prescriptions relatives aux thérapeutiques délivrées par la pharmacie hospitalière, occasionnant des déplacements inutiles pour le patient, le défaut d'information sur l'endroit où le patient peut se les procurer ;
- l'oubli des prescriptions d'examen complémentaires nécessaires au suivi du traitement ;
- le défaut d'informations fournies aux patients sur les interactions médicamenteuses possibles avec des antalgiques qui seraient pris en automédication.

Cette étude a cependant été réalisée en 1999, époque où les médecins n'étaient pas encore tous

équipés de l'outil informatique aidant grandement à la prescription. Malgré cela certaines de ces erreurs restent d'actualité comme en témoignent les travaux de l'OMéDIT Poitou-Charentes réalisés en 2009.

• OMéDIT Poitou-Charentes

En juillet et août 2009, l'OMéDIT Poitou-Charentes a analysé 238 ordonnances de sortie du CHU de Poitiers (41). Ces ordonnances regroupant 657 médicaments, ont été étudiées selon 19 critères de conformités divisés en trois catégories :

- 8 critères pour le prescripteur
- 5 critères pour le patient-médecin
- 6 critères pour la prescription (+ 4 spécifiques pour les ordonnances de stupéfiants)

Résultats :

Conformité par catégorie		
prescripteur	97/238 ordonnances	40,80%
patient	92/238 ordonnances	38,70%
prescription	38/657 médicaments	5,70%

Seulement deux ordonnances, soit 0,8% étaient conformes aux 19 critères. Face à la sévérité de l'analyse une réévaluation a été effectuée avec 9 critères de conformité indispensables retenus.

Ces neuf critères ont été retrouvés dans 139 ordonnances soit 58,4% (rédaction informatique : 62% de conformité ; rédaction manuelle 57%)

Entre mai 2010 et Janvier 2012, 78 déclarations ont été envoyées au guichet de l'OMéDIT permettant d'identifier les dysfonctionnements les plus fréquents :

- manque d'informations sur le traitement (durée de traitement (19,8%), posologie (16,3%), nom de la DCI (5,8%)...) pour 47% des cas ;
- médicaments non disponibles à l'officine pour 14% des cas ;
- manque d'informations sur le patient (absence de nom (3,5%), du poids (2,3%)...) pour 9% des cas ;
- patient mal informé sur son traitement pour 7% des cas.

(voir figure 6)

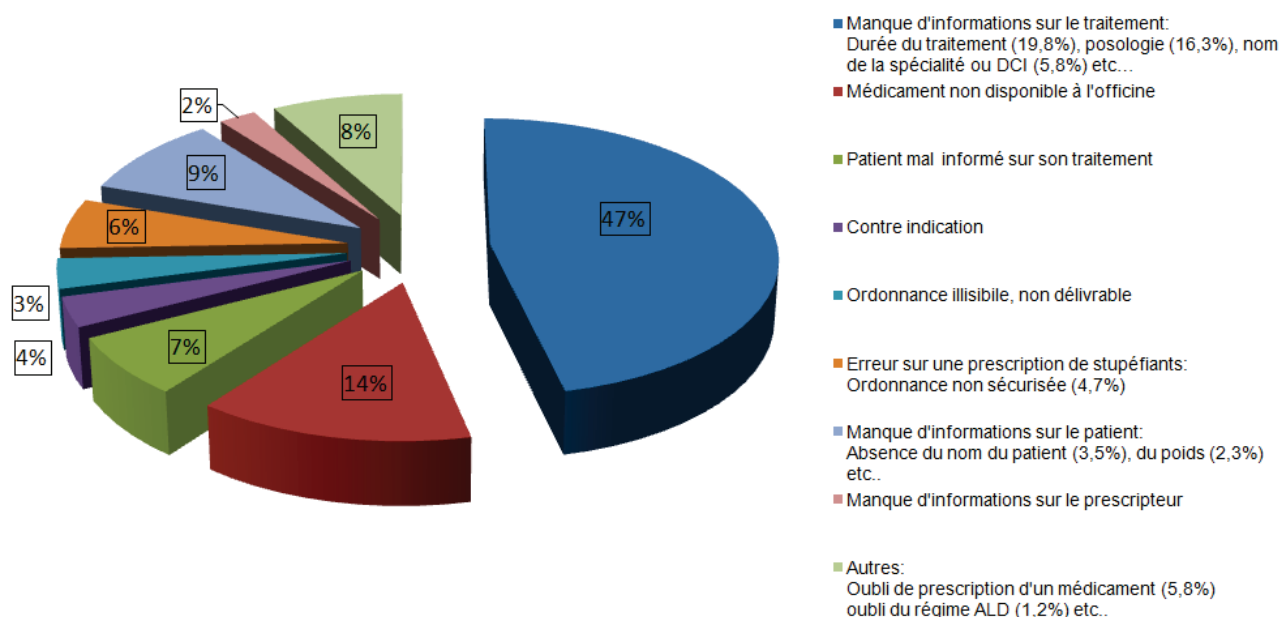


Illustration 6: Répartition des dysfonctionnements déclarés par types (41)

On peut remarquer que les anomalies sont les mêmes que ce soit en France ou à l'étranger. Il en est de même quant au taux de conformité des ordonnances de sortie qui concerne quasiment une ordonnance sur deux. Face à l'ampleur du problème il s'agit d'en évaluer les répercussions.

3.6.3. Impact des ordonnances de sortie inappropriées

Une étude de Coleman *et al.* datant de 2003 a recherché les conséquences des transferts ratés : traitements inappropriés, événements indésirables graves, délais pour l'établissement du diagnostic, des patients insatisfaits, une augmentation des coûts et un allongement de la durée de l'hospitalisation (50). Le transfert d'informations relève donc d'une importance particulière quant à la survenue d'événements indésirables liés à la médication. Dans le rapport intitulé « *Barriers Associated with Medication Information Handoffs* » Bayley *et al.* (51) ont déterminé les défaillances majeures liées au transfert des patients à partir du score de risque ou RPN (dépendant de la sévérité, de la probabilité et de la détection). Ce score varie de 1 (aucun risque) à 1 000 (risque catastrophique sans avertissement). Les incidents les plus fréquemment relevés ont été :

- des ordonnances à l'admission incomplètes ou erronées (score RPN de 203) ;
- des ordonnances de sorties inadéquates (score RPN de 192) ;
- des explications inadéquates concernant les médicaments devant être pris lors de la sortie (score RPN de 190) ;

- une communication inadéquate avec le médecin traitant (score RPN de 180) (51).

Gray *et al.* dans une étude, ont remarqué que le risque d'événements indésirables liés à la médication augmentait en fonction du nombre de nouveaux médicaments à la sortie (52). De nombreuses autres anomalies ont été répertoriées comme des patients continuant à prendre des médicaments dont la prise avait été interrompue suite à l'hospitalisation, des nouveaux traitements n'ayant jamais été initiés, des patients prenant des doses inappropriées et des patients ne comprenant pas leur nouvelle thérapie. Des résultats similaires ont été observés par Conrad *et al.* (53).

Pour Vira *et al.* (53) 29% des erreurs médicamenteuses détectées auraient pu provoquer un inconfort ou une détérioration clinique contre 59% pour Sullivan *et al.* (54).

L'étude menée par l'OMéDIT Poitou-Charentes (41) a estimé que les ordonnances de sortie non conformes engendrent une perte de temps lors de la délivrance ou l'administration estimée à 30 minutes en moyenne et un retard dans la prise en charge médicamenteuse du patient dans 38% des cas. Ces problèmes nécessitant parfois même de nouvelles consultations à l'hôpital ou chez le médecin traitant.

3.6.4. Prévenir l'erreur médicamenteuse/amélioration de la qualité des prescriptions

Il n'existe que peu d'études concernant la disposition des médecins à modifier leurs pratiques de prescription en réponse à des suggestions ou à des erreurs détectées. Au Danemark (55), les prescriptions de 3 médecins généralistes ont été évaluées par un pharmacien pendant un an et demi. Les prescripteurs se sont montrés réceptifs et ont suivi et appliqué plus de 75% des recommandations qui leur avaient été faites. Taylor *et al.* (41) ont, quant à eux, analysé l'impact d'un Assistant Numérique Personnel (ANP) sur la rédaction de la prescription. L'étude s'écoulait sur une période de neuf mois et concernait 32 officines et 28 praticiens. Le logiciel permettait une transmission des ordonnances directement à la pharmacie et déclenchait une alarme à chaque problème détecté (interaction, contre-indications, toxicité, doublement d'un médicament, dosage...). Sur les 22 419 ordonnances, 29% ont sollicité l'alarme entraînant une modification de 14% d'entre elles.

Ces deux études ne permettent pas de tirer d'enseignement global sur la manière à adopter pour optimiser la qualité des ordonnances. La première étude, bien que concluante, ne porte pas sur un nombre assez important de prescripteurs pour être significative. La seconde met par contre en

évidence que l'outil informatique seul n'est pas la solution puisqu'il n'incite pas les médecins à remettre en cause leur méthode de prescription et ne suffit pas à prévenir la iatrogénie. Dans un essai randomisé datant de 2011, Showalter *et al.* vont dans ce sens (56). En effet, ils ont démontré que l'utilisation de logiciels d'aide à la prescription, de messageries sécurisées ou la mise en place de procédures de sorties standardisées ne sont pas suffisantes pour diminuer la fréquence des réhospitalisations. Mais, là encore, la compréhension du traitement par le patient et son adhésion au traitement n'ont pas été prises en compte et peuvent expliquer ce résultat.

Cependant, les dangers de l'erreur médicamenteuse étaient généralement peu pris en compte par le passé car ils ne faisaient pas l'objet d'une surveillance systématique dans les établissements de santé. D'après Bernheim *et al.* (57), il faut connaître les erreurs pour pouvoir anticiper, corriger, prévenir et protéger. La gestion du risque lié à l'erreur médicamenteuse représente un objectif majeur de la gestion globale des risques du fait de l'utilisation importante des médicaments, de la complexité du processus de mise en œuvre du plan thérapeutique et de la diversité des intervenants. Dans le manuel de certification V2010 (58), il est noté que des actions de sensibilisation et de formation des professionnels au risque d'erreurs médicamenteuses doivent être menées mais aussi que l'organisation du recueil et de l'analyse de ces erreurs doit être assurée avec les professionnels concernés.

Selon les conclusions du réseau REEM (57), l'interception d'une EM est une interruption de ses conséquences en termes d'erreurs secondaires. En effet, pour éviter que l'EM ne porte préjudice au patient, elle doit être interceptée avant l'administration du médicament. L'interception peut être effectuée à chaque étape du processus par les acteurs concernés. Pour cela, l'accès aux données concernant le patient et ses traitements doit être organisé. Les recommandations générales visant à diminuer le risque concernant le circuit du médicament sont les suivantes :

- diminuer les pratiques défectueuses par un respect de la réglementation et des procédures en matière de circuit du médicament ;
- développer une aide à la connaissance pour les opérateurs de terrain face à l'évolution rapide des référentiels de prescription par la mise à disposition d'outils (aide opérationnelle par la prescription informatisée) ;
- supprimer totalement la transcription des ordonnances avec la prescription informatisée ;
- sécuriser la préparation des doses à administrer (doses unitaires prêtes à l'emploi, automates, codes à barres ou matriciel...) ;
- améliorer la communication entre professionnels de santé, notamment en ce qui concerne la prescription.

La prescription étant l'acte initiateur du médicament, l'ordonnance doit être le support de communication entre les professionnels de santé. Elle doit présenter les informations nécessaires au choix et à la bonne utilisation du médicament sans ambiguïté possible d'interprétation (voie, dose, durée, nombre de prises...). C'est pourquoi le contenu de l'ordonnance doit être en adéquation avec l'étiquetage et la notice d'utilisation du médicament, sauf précision spécifique et argumentée (57). D'autre part, le manuel de certification V2010 (58), recommande que lors de la sortie du patient, les informations nécessaires à la continuité de la prise en charge soient transmises aux professionnels d'aval dans les règles de confidentialité.

3.7. La communication

3.7.1. Entre secteurs sanitaires

La communication entre les secteurs sanitaires est primordiale pour prévenir tout accident relatif au médicament. Le manque de communication serait responsable de 50% des erreurs médicamenteuses et de 20% des événements indésirables (59). Le dossier médical et le dossier pharmaceutique contribuent déjà à améliorer ce point mais ne suffisent pas.

Le médecin traitant ne dispose pas toujours de tous les éléments d'informations de ses collègues hospitaliers. Dans un rapport de 2010, Karapinar *et al.* (60), rapporte qu'après avoir interrogé 464 médecins de familles sur la continuité de l'information médicale entre l'hôpital et la communauté : 75% mentionnaient des retards d'information après une sortie et 87% souhaitaient connaître les raisons des changements ou de l'arrêt d'une thérapie par l'hôpital.

Le rapport de 2007 de la Fédération Hospitalière de France souligne : « l'amélioration des liens de travail entre médecine de ville et médecine hospitalière est un enjeu fort pour la qualité de l'accueil des patients et la fluidité de leurs parcours de soins », et précise la nature de l'enjeu : « le médecin de ville est le premier adresseur de l'hôpital [...]. L'hôpital a intérêt à prendre en compte ses attentes s'il veut concrétiser et valoriser ses possibilités de prise en charge ». Les rédacteurs de ce rapport proposent 5 axes de travail dont le premier est d'améliorer la circulation de l'information.

Ces données nous indiquent bien l'importance d'agir de manière coordonnée entre les professionnels de santé pour une plus grande sécurité des médicaments et l'efficacité du système de santé.

3.7.2. Avec les patients

Les informations fournies au patients sont également primordiales pour optimiser la prise en charge du patient, que ce soit pour que le patient adhère au traitement ou pour qu'il le comprenne et le suive au mieux. Schnipper *et al.* (61) ont examiné l'impact de conseils et d'un suivi par le pharmacien sur le patient à sa sortie de l'hôpital. Cet essai randomisé consistait à réaliser deux groupes à partir de 178 patients. Un groupe se voyait profiter de l'intervention d'un pharmacien qui avait pour mission de comparer l'ordonnance de sortie avec l'ordonnance d'entrée à l'hôpital afin d'éviter toutes anomalies thérapeutiques et de s'entretenir avec le patient au sujet des informations qu'il avait reçu sur son traitement. Puis, quelques jours après leur sortie, avait lieu une conversation téléphonique entre le pharmacien et le patient portant sur l'observance, les effets indésirables, son adhésion au traitement, le suivi biologique et les rendez-vous avec le médecin traitant. En cas de besoin ces informations étaient transmises par la suite au médecin traitant. Une diminution significative d'événements iatrogéniques évitables a été observée sur le groupe d'intervention mais aucune différence n'a été établie en ce qui concerne l'utilisation de soins de santé. Dans une étude de 2012 portant sur la qualité de l'information écrite fournie aux personnes âgées ayant un insuffisance cardiaque et sortant de l'hôpital, Foust *et al.* (62) ont démontré que dans 80% des cas, l'information délivrée sur le traitement et son évolution était incomplète ou incohérente.

Midlov *et al.* (63) ont fait une étude de cohorte rétrospective non simultanée afin de déterminer l'impact d'un rapport sur les médicaments dans l'ordonnance de sortie sur le nombre de problèmes liés aux médicaments rencontrés par les patients âgés lorsqu'ils quittent l'hôpital. Réalisée dans sept unités de soins d'un hôpital suédois, l'expérience consistait à créer deux groupes de patients: un groupe de contrôle de 179 patients et un groupe de 248 patients profitant d'un rapport sur les médicaments qui était, de surcroît, transmis au médecin traitant. La proportion de patients ayant au moins un problème lié au médicament était significativement plus faible dans le second groupe, Trois mois après, le nombre de patients nécessitant des traitements médicaux en raison de problèmes liés au médicament était, là aussi, significativement différent. Les auteurs concluent que le rapport sur l'ordonnance de traitement était efficace pour réduire les erreurs médicamenteuses au moment de la sortie hospitalière.

Il est donc essentiel d'améliorer l'éducation thérapeutique du patient afin de s'assurer de sa compréhension du traitement. L'analyse de la littérature nous a démontré que ce point était encore loin d'être respecté, il est donc essentiel de l'améliorer en rappelant, d'une part au prescripteur ses prérogatives et au pharmacien qu'il est de son devoir de vérifier que le patient ait bien assimilé son

traitement. Des projets sont d'ailleurs actuellement en cours dans les différents établissements hospitaliers français afin de promouvoir la déclaration d'événements iatrogéniques auprès des pharmaciens, des IDE (Infirmières Diplômées d'État) et des médecins. Des programmes d'éducation thérapeutique du patient ont également vu le jour.

3.8. Les problèmes d'exécution d'ordonnance dans les pharmacies

Les problèmes d'exécution des ordonnances dans les pharmacies sont susceptibles d'être responsables d'incidents médicamenteux. Ashcroft *et al.* ont réalisé une étude prospective dans 35 pharmacies communautaires du Royaume-Uni (64). Seulement 0,25% des 125 395 ordonnances ont engendré des incidents mais 85% d'entre eux ont été repérés avant d'atteindre le patient. Les principales causes étant : une mauvaise lecture de l'ordonnance (25%), la sélection d'un produit dont le nom (17%) ou l'emballage (8%) sont similaires et l'exécution en double d'une ordonnance déjà dispensée (11%). Des résultats similaires ont été obtenus au Royaume-Uni par Warner et Gerrett entre Octobre 2002 et Octobre 2003 (65). Sur les 485 940 médicaments délivrés dans dix sept pharmacies, 0,2% posaient problème avec un taux de repérage avant délivrance de 77%. Les problèmes d'exécution représentaient 70% des incidents alors que 24% concernaient la prescription, 25% la forme ou la concentration du médicament et 11% la substitution ou la possibilité de substitution d'un médicament par un autre. Dans une autre étude s'intéressant aux raisons des événements indésirables ayant atteint les patients dans 40 officines du Danemark, 59% des 401 incidents étaient liés à des problèmes d'exécution des prescriptions dont 5% ont causés des préjudices aux patients. Dans cette même étude 22% des événements indésirables concernaient la concentration du médicament et 20% le dosage. Rappelons que d'après l'OMÉDIT Poitou-Charentes, une ordonnance de sortie mal rédigée entraîne une perte de temps estimée à 30 minutes (41).

Nous sommes en mesure de constater que les problèmes d'exécution des ordonnances dans les pharmacies ne sont pas rares mais semblent avoir une répercussion faible sur la santé des patients car elles sont la plupart du temps repérées avant d'atteindre le patient. Mais ces résultats concernent l'ensemble des prescriptions et ne se concentrent pas sur l'interface ville-hôpital.

3.9. La conciliation des traitements médicamenteux

Il est intéressant de constater un intérêt croissant pour la conciliation des traitements médicamenteux dans les établissements de santé. Ce processus interactif et pluri-professionnel garantit la continuité des soins que ce soit à l'entrée ou à la sortie du patient en intégrant ses traitements en cours à une nouvelle prescription.

L'IHI a défini la CTM comme la création d'une liste la plus précise possible de tous les médicaments pris par le patient incluant : le nom du médicament, le dosage, sa fréquence et la voie d'administration. Cette liste étant par la suite comparée avec l'ordonnance du médecin aux points de transition afin de fournir la bonne thérapeutique au patient.

Faisant partie des objectifs de l'accréditation des établissements de santé au Canada et aux USA depuis 2005, il a été intégré au projet High 5 lancé par l'OMS avec le processus opérationnel standardisé MED'REC (66). Il vise à limiter les erreurs médicamenteuses et donc les effets indésirables médicamenteux aux points de transition que sont l'admission, les transferts au sein des services de l'hôpital et la sortie. Tout cela dans le but d'obtenir une information sûre et exhaustive sur les traitements d'un patient afin de garantir la continuité des soins. Deux définitions ont été proposées pour ce projet :

- **Le BMO (Bilan Médicamenteux Optimisé) :** est défini comme la liste complète et précise des médicaments pris en routine par le patient avant son hospitalisation (sur prescription médicale ou en automédication). Cette liste comporte pour chaque médicament : le nom (DCI ou commercial), le dosage, la posologie, la forme galénique et/ou la voie d'administration. Elle est obtenue en interrogeant le patient et/ou sa famille et/ou son médecin traitant et/ou son pharmacien officinal, en consultant les ordonnances en possession du patient et/ou la lettre d'hospitalisation de son médecin traitant et/ou son dossier médical et/ou son dossier personnel.
- **L'OMA (Ordonnance de Médicaments à l'Admission) :** représente l'ordonnance de médicaments rédigée à l'admission d'un patient dans l'établissement. Cette ordonnance inclut généralement des médicaments pris en routine par le patient avant son hospitalisation (identifiés par un bilan médicamenteux préliminaire) et éventuellement des médicaments prescrits en supplément du traitement de routine à l'admission.

La conciliation consiste donc à comparer le BMO à l'OMA afin d'identifier d'éventuelles divergences, à déterminer la nature intentionnelle ou non de chaque divergence et à résoudre celles qui ont été identifiées. Les divergences peuvent être de deux ordres :

- **intentionnelles non documentées :** le prescripteur a pris la décision d'ajouter, de modifier ou

d'interrompre un médicament, et cette modification n'est pas renseignée dans le dossier patient. Il s'agit alors d'un défaut d'information qui peut ensuite engendrer des confusions et des erreurs médicamenteuses.

- **non intentionnelles** : le prescripteur change, modifie ou oublie involontairement un médicament que le patient prend en routine. Ce type de divergence représente une erreur médicamenteuse qui peut conduire à un effet indésirable médicamenteux avéré ou potentiel (46).

Pour déterminer de quelle divergence il s'agit, il faut faire le point avec le prescripteur sur les éléments discordants. Une fois ces divergences identifiées, il faut les résoudre :

- si la divergence est **intentionnelle**, la modification du traitement et sa raison doivent être renseignées dans le dossier patient ;
- si la divergence est **non intentionnelle**, le prescripteur corrige la divergence en rédigeant une nouvelle ordonnance d'admission.

La conciliation est en résumé un processus de double contrôle, incluant un entretien avec le patient mais aussi l'examen de ses dossiers, la comparaison des ordonnances et une discussion avec les médecins. Il s'agit d'un processus formalisé au cours duquel s'établit une forte collaboration entre les professionnels de santé et le patient. Différentes expériences ont été réalisées à travers le monde afin de démontrer l'efficacité de la conciliation. Bergkvist *et al.* (67) dans une étude de cohorte prospective non simultanée ont cherché à évaluer l'impact qu'aurait l'amélioration de la qualité du résumé remis lors de la sortie d'hospitalisation pour réduire les problèmes liés aux médicaments chez les patients de plus de 65 ans. Pour cela les pharmaciens fournissaient des informations aux prescripteurs après examen de l'ordonnance avant le départ du patient. Le résultat indiqua une diminution des événements iatrogéniques médicamenteux chez le groupe de patients ayant profité de l'intervention. De plus, le nombre de patients présentant des difficultés avec les médicaments avait diminué mais de façon non significative.

La conciliation montre de grandes promesses pour améliorer la communication entre les professionnels de santé, réduire les EIM et améliorer la transition des soins. C'est pour cette raison que le Ministère de la Santé a transmis une circulaire relative à la mise en œuvre d'une enquête nationale sur le déploiement de la conciliation médicamenteuse dans les établissements de santé (68).

Comme nous l'avons vu, la sortie d'un établissement de santé est une période délicate dans le parcours de soin d'un patient. Il est du devoir des différents organismes de santé de travailler à son

perfectionnement. Les actions de l'OMéDIT Poitou-Charentes et de l'URPS pharmaciens vont dans ce sens. Tous les membres participant au circuit du médicament sont concernés et dans l'optique des nouvelles missions du pharmacien officinal, le signalement des ordonnances de sortie non conformes a toute sa place. En effet, pour améliorer la qualité de celles-ci il est important de pouvoir identifier localement les paramètres faisant défaut afin de mener des opérations auprès des prescripteurs concernés. Les auteurs s'accordent, par ailleurs, sur le fait que la qualité de rédaction des ordonnances et les explications qui les accompagnent en améliorent l'observance. Une telle action ne peut donc qu'être bénéfique pour prévenir les effets indésirables médicamenteux.

4. Le livret Geriamed

4.1. Justificatif de l'action

Les personnes âgées sont particulièrement exposées à la iatrogénie médicamenteuse. Elles sont considérées comme des personnes à risque. Bien que l'âge ne semble pas être directement un facteur de risque iatrogène, il est un facteur de gravité de ces accidents tout comme la polypathologie et la polymédication. En effet, l'incidence des EIM (événement iatrogénique médicamenteux) augmente avec l'âge (1,9% pour les moins de 16 ans, 2,6% pour les 16-64 ans et 4,1% pour les plus de 64 ans) (69) mais Begaud *et al.* (70), en ajustant le nombre de médicaments consommés par tranche d'âge, démontrèrent que la polymédication serait le principal facteur de risque iatrogène chez les personnes âgées.

Une étude prospective a été menée en 2007 (9) par le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) sur un échantillon représentatif des services de spécialités médicales (court séjour) tirés au sort dans l'ensemble des CHU et CH (centres hospitaliers). Cette étude, intitulée EMIR (pour Effets indésirables de Médicaments : Incidence et Risques, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable), a estimé que les patients hospitalisés pour effets indésirables étaient plus âgés que ceux hospitalisés pour un autre motif et en conclut que devait être mises en place des actions pour prévenir les effets indésirables, en particulier chez les personnes âgées, et de promouvoir le bon usage des médicaments et l'éducation thérapeutique.

Une autre étude française prospective de Doucet et al. (71) a été réalisée à partir de 2 814 admissions de sujets de plus de 70 ans (âge moyen de 82,5 ans). Elle permit de mettre en évidence que 500 effets indésirables liés aux médicaments étaient présents à l'admission dont 40,2% été considérés comme évitables. Une interaction médicamenteuse était impliquée dans 60,6% des accidents.

Chez les sujets âgés vivant à domicile, l'incidence d'EIM est estimée à 50/1000 personnes années. Le taux d'EIM ayant été considérés comme évitables est de 27,6% (72). Les erreurs incriminées se situant au niveau de la prescription (choix, dose ou défaut d'éducation du malade) et du suivi du traitement (clinique et/ou biologique).

Plusieurs facteurs augmentent donc le risque iatrogénique chez le sujet âgé :

- les facteurs liés à l'âge (modification pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liés au grand âge, polypathologie, démence, insuffisance rénale, dénutrition...)

- les facteurs liés au traitement (polymédication, médicaments à marge thérapeutique étroite, formes galéniques...)
- les événements intercurrents aigus.

Du fait de l'importance des impacts en terme de santé publique, la iatrogénie médicamenteuse chez les personnes âgées est inscrite dans la loi de Santé Publique du 9 août 2004 (73).

4.2. Descriptif de l'action

Le livret GERIAMED est le fruit du travail commun de professionnels de santé du Poitou-Charentes dans le cadre d'un groupe pluridisciplinaire coordonné par l'OMÉDIT Poitou-Charentes. L'URPS pharmaciens a décidé de promouvoir le livret, dans un premier temps, en informant les pharmaciens de son existence et en assurant sa distribution aux officines ainsi qu'aux EHPAD (Établissements d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes). Puis, dans un second temps, d'organiser des réunions d'informations et d'échanges entre les pharmaciens officinaux et les EHPAD dans une démarche multidisciplinaire de réévaluation périodique des traitements. Cette action se fera en collaboration avec l'ARS (Agence Régionale de Santé) et l'association France Alzheimer. Il est à noter également qu'une application smartphone a été conçue.

4.3. Objectifs de l'action

L'objectif est de promouvoir le bon usage des médicaments, en adaptant leurs prescriptions et le mode d'administration chez la personne âgée afin de réduire la iatrogénie médicamenteuse. En effet, on estime qu'elle serait à l'origine de 10% des hospitalisations chez les patients de plus de 65 ans, et de près de 20% des hospitalisations chez les octogénaires. Pour ce faire, il est important de sensibiliser les professionnels de santé (pharmaciens, préparateurs, infirmiers) sur le fait que les personnes âgées ne sont pas des patients comme les autres.

L'objectif d'organiser des réunions mensuelles d'échanges pharmaciens-EHPAD a été posé.

4.4. Les indicateurs d'évaluation

Les indicateurs utilisés pour évaluer l'action seront :

- le nombre de livrets distribués
- le nombre de pharmaciens intéressés
- le nombre de réunions organisées
- le nombre de pharmaciens et d'EHPAD ayant participé à la démarche multidisciplinaire de réévaluation des traitements.

Les personnes âgées sont particulièrement concernées par la iatrogénie médicamenteuse. Elle représente à elle seule près de 5 à 10% des hospitalisations en urgence des plus de 75 ans et 20% des admissions pour les plus de 85 ans. Ceci s'explique par la présence de nombreux facteurs de risques dans cette population (6) :

- la polypathologie et la polymédication retrouvées chez 10% des personnes âgées. Elles peuvent être associées à un défaut de surveillance médicale, clinique et biologique, ou des modalités de gestion des médicaments inadaptées ;
- les transitions des secteurs de soins engendrant des modifications dans la thérapeutique représentant un haut risque d'accidents iatrogéniques (cf III.1) ;
- un événement intercurrent entraînant des changements de tolérance au traitement de fond jusqu'alors bien supporté.

4.5. Le risque iatrogène médicamenteux chez les personnes âgées

4.5.1. Définition

La HAS définit les Personnes Âgées (PA) comme étant des patients de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologiques. Le nombre d'affections cliniques nécessaire pour parler de polypathologie n'est pas précisé. Cette définition ne tient pas compte du vieillissement biologique (modifications physiologiques) de chaque individu et ne distingue pas la personne en perte d'autonomie.

4.5.2. La démographie française

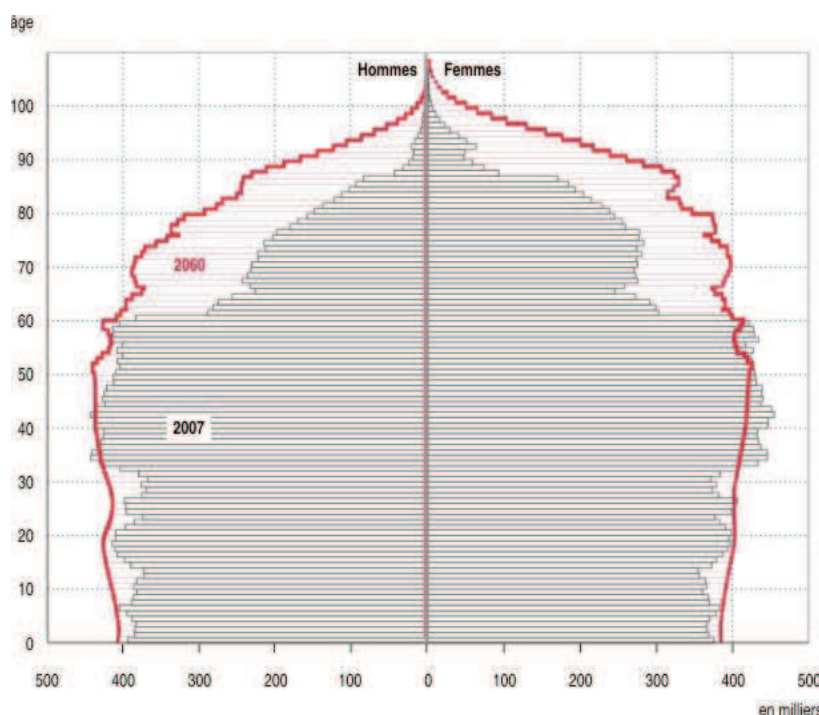


Illustration 7: Estimation de la population pour 2007 et projection de population 2007-2060 pour 2060 ; source Insee (75)

Au 1^{er} Janvier 2015 la population française s'élevait à plus de 66 millions d'individus dont 12 millions de personnes ayant plus de 65 ans (18%) (74). Les prévisions de l'Insee pour l'horizon 2060 (75) indiquent que la proportion des plus de 60 ans pourrait atteindre les 66% représentant, à eux seuls, plus de 10 millions de personnes (cf figure 7). Le nombre de personnes de 75 ans ou plus passerait de 5,2 millions en 2007 à 11,9 millions ; celui des 85 ans et plus de 1,3 à 5,4 millions. L'Insee précise néanmoins que « la part des plus de 60 ans dans la population dépendra surtout des gains d'espérance de vie » même si « quelque soient la mortalité et la fécondité, [cette augmentation] est inéluctable ». Il est donc primordial de chercher à optimiser au mieux les prescriptions pour une frange de la population qui représente une part de plus en plus importante de nos concitoyens.

4.5.3. Polymédication et polypathologie chez les PA

La prévalence de la polypathologie et de la polymédication augmentent avec l'âge (Cf tableau 3 et 4). Ceci est la conséquence de la médecine moderne associant d'emblée plusieurs médicaments et de l'évolution de la démographie française. Les pathologies les plus fréquemment rencontrées sont

des pathologies cardiovasculaires (HTA), les maladies ostéoarticulaires, les troubles psychiatriques (démence, dépression) et les maladies métaboliques (diabète, dénutrition...) (76). Le nombre de personnes prenant plus de 4 médicaments augmente régulièrement depuis 20 ans. La consommation journalière par personne de plus de 65 ans s'élève à 3,6 médicaments (3,3 pour les 65-74 ans, 4,0 pour les 75-84 ans et 4,6 pour les plus de 84 ans) (77). Cette polymédication entraîne, en plus d'un surcoût direct lié à la consommation médicamenteuse, un surcoût indirect lié à la iatrogénie.

	Tous les âges		75 ans et plus	
Aucune pathologie	46,476,000	79,00%	1,691,000	36,00%
Une seule	8,767,00	15,00%	1,682,000	35,00%
Au moins 2	3,512,000	6,00%	1,386,000	29,00%
Au moins 3	922000	2,00%	440000	9,00%
Au moins 4	197000	0,30%	98000	2,00%
Population totale	58755000	100,00%	4758000	100,00%

Tableau 3: Prévalence des ALD en fonction de l'âge (Assurance maladie, 2012, présentation au congrès de médecine générale) (78)

PERSONNES ÂGÉES ET MÉDICAMENTS

(O. Saint-Jean *et al.* SFGG 2013, données EGB 2011)

- Environ 90% des > 70 ans consomment au moins un médicament
- Nombre moyen de médicaments :
 - 8 chez les 70-80 ans
 - 9,61 pour les 80/90 ans
 - 9,92 pour les 90/100 ans
 - 8,11 médicaments pour les > 100 ans
- consommation de médicaments X2 entre :
 - la fin des années 1990 et l'année 2011
 - la France et les pays scandinaves
- Au top :
 - Antalgiques (paracétamol et tramadol)
 - Médicaments cardiovasculaires (anti-hypertenseurs et statines)
 - Anxiolytique

Tableau 4: Consommation des médicaments et PA (O. Saint Jean, EGB 2011) (78)

4.5.4. Caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques spécifiques des personnes âgées

De nombreuses modifications physiologiques ayant des conséquences sur la tolérance des médicaments apparaissent chez les personnes âgées.

• Modifications du métabolisme

Au cours du vieillissement le rapport masse grasse/masse maigre augmente. Une lente augmentation de la masse grasseuse apparaît jusqu'à 70-75 ans puis décroît à partir de 80 ans. Dans le même temps une diminution de la masse maigre et surtout de la masse musculaire est constatée. Les médicaments lipophiles comme les benzodiazépines ou les neuroleptiques sont alors stockés puis relargués en grande quantité. Avec l'âge, on constate une diminution de l'eau corporelle totale, du volume plasmatique et du liquide extra-cellulaire, augmentant le risque de déshydratation et d'intoxication aux médicaments hydrosolubles (aminosides, digitaliques...). Une résistance accrue à l'insuline entraîne une modification du métabolisme du glucose.

• Modifications hépatiques

La masse hépatique ainsi que le flux sanguin hépatique subissent une diminution avec l'âge, entraînant une diminution du métabolisme hépatique. Certains médicaments (comme la morphine, la codéine, les β bloquants, les antidépresseurs tricycliques...) voient alors leur biodisponibilité augmentée, surtout pour ceux subissant un effet de premier passage hépatique.

• Modifications rénales

Les reins perdent en capacité d'élimination (diminution du nombre de néphrons fonctionnels), de dilution et de concentration des urines lors du vieillissement (cf III.1). La fonction rénale peut alors diminuer de l'ordre de 20 à 50% entraînant une augmentation de la demi vie de plusieurs médicaments (opiacés, hypoglycémiants, allopurinol, digoxine...), ce qui nécessite une adaptation des posologies. Il est alors important de contrôler les médicaments à marge thérapeutique étroite ainsi que de limiter, autant que faire ce peut, les produits altérant la fonction rénale comme les AINS ou les IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion).

• Modifications cardiovasculaires

Sont observés chez les PA : une augmentation de la masse cardiaque associée à un

épaississement du ventricule gauche (ce qui engendre un remplissage moins efficace), une pression artérielle élevée, une diminution de la tolérance à l'effort et aux variations de volume plasmatique (secondaire à une perte de la sensibilité des barorecepteurs) .

- **Modifications au niveau de l'appareil digestif**

Au cours du vieillissement, le péristaltisme est ralenti provoquant constipation, troubles de la déglutition et une réduction de la sécrétion des sucs. La sécrétion d'acide par les cellules de l'estomac est également plus faible. Certains médicaments voient alors leur absorption changée (augmentation pour les benzodiazépines, les β bloquants, l'amiodarone..., diminution pour les AINS, la warfarine, l'acide valproïque, la phénytoïne)

- **Modifications de la fixation protéique des médicaments**

La diminution de certaines protéines plasmatiques comme l'albumine influence la fraction libre de certains médicaments.

- **Modifications du système nerveux central (SNC)**

Au cours du vieillissement les capacités cognitives s'amenuisent (performances mnésiques réduites, temps de réaction accru...). La barrière hémato-encéphalique voit sa perméabilité modifiée, entraînant une plus grande sensibilité aux médicaments agissant sur le SNC.

- **Modifications de la sphère respiratoire**

La respiration devient plus difficile chez les PA car les muscles respiratoires perdent en volume, la cage thoracique devient plus rigide et les échanges gazeux au niveau de la barrière alvéolo-capillaire sont moins efficaces.

Toutes ces modifications font que la prescription aux PA est un exercice compliqué de par la complexité et le nombre de paramètres à prendre en compte par le médecin lors de l'établissement de l'ordonnance. À cela, nous pouvons ajouter l'inobservance.

Etape	Modification	Pertinence clinique
Absorption	↘ protéines responsables du transport actif	↘ absorption médicaments absorbés par transport actif (calcium, fer, vitamine B12)
Distribution	↗ masse adipeuse	↗ Vd et $t_{1/2}$ médicaments lipophiles (par exemple benzodiazépines, antipsychotiques)
	↘ eau corporelle totale (↘ masse maigre)	↘ Vd et ↗ concentration plasmatique des médicaments hydrophiles (par exemple digoxine, lithium, paracétamol, aminoglycosides)
	↘ albumine sérique	↗ fraction libre du médicament (généralement compensée par une ↗ élimination)
Métabolisme	↘ masse hépatique et flux sanguin hépatique	↘ clairance hépatique et ↗ concentration plasmatique des médicaments avec coefficient d'extraction élevé (par exemple morphine, métoprolol, vérapamil)
	↘ activité enzymatique (grande variabilité interindividuelle)	↘ réaction de phase I
Elimination	↘ filtration glomérulaire	↘ élimination et ↗ $t_{1/2}$ pour médicaments ou métabolites actifs éliminés par voie rénale

Illustration 8: Modifications pharmacocinétiques chez la personne âgée ; livret gériatrique V1-2014 ; OMéDIT Poitou-Charentes

4.6. Usage des médicaments chez les personnes âgées

4.6.1. Les modalités de prescription non optimales

On distingue dans la littérature, trois types de prescriptions non optimales :

- **L'overuse** : utilisation de médicaments prescrits en l'absence d'indication (l'indication n'a jamais existé ou n'existe plus) ou n'ayant pas prouvé leur efficacité (SMR insuffisant). Les exemples les plus courants sont l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) prescrit face à de simple dyspepsies et n'étant jamais réévaluée par la suite, les benzodiazépines face à une insomnie, une anxiété ou un syndrome dépressif majeur.
- **le misuse** : prescription inappropriée de médicaments, dont les risques dépassent les bénéfices attendus comme, par exemple, l'utilisation de benzodiazépines à demi-vie longue chez le sujet âgé.
- **l'underuse** : absence d'instauration d'un traitement efficace chez les sujets ayant une pathologie pour laquelle une ou plusieurs classes médicamenteuses ont démontré leur efficacité. De nombreuses pathologies sont sous traitées actuellement chez les sujets âgés et très âgés : l'hypertension artérielle systolique, l'insuffisance coronaire, l'insuffisance cardiaque à dysfonction systolique, l'arythmie complète par fibrillation auriculaire non valvulaire, la dépression, l'ostéoporose fracturaire et les douleurs cancéreuses (77).

4.6.2. L'observance

Le sujet âgé présente plusieurs facteurs de risque de mauvaise observance : difficulté à différencier les couleurs des comprimés (25%), à retirer les comprimés des blisters (10%) ou à couper les comprimés. Cependant elle reste difficile à évaluer de par l'absence de *gold standard* et peu d'études ont été réalisées à ce sujet et reste mal évaluée. Elle concernerait 40 à 60% des PA et serait responsable de 10% des hospitalisations (79) (80).

Ce ne serait pas l'âge en soit qui serait responsable de la mauvaise observance (81) mais la polymédication, ainsi que certaines comorbidités comme la dépression, les troubles cognitifs et le caractère asymptomatique de certaines pathologies comme l'HTA (le patient ne se sentant pas

malade, ne juge alors plus nécessaire ou ne pense plus à prendre ses médicaments).

Le défaut d'observance est le plus souvent intentionnel, bien qu'il semblerait être moins important que chez les jeunes adultes (81). La connaissance des traitements joue également un rôle important dans l'observance. Une meilleure connaissance du schéma thérapeutique aurait des effets bénéfiques alors que la connaissance des effets indésirables pourrait diminuer l'observance. Mais de nombreuses publications insistent sur l'importance de l'information à délivrer au malade pour améliorer sa compréhension du traitement (81) (82) (83).

4.7. Exemple de différentes actions visant à limiter l'exposition des PA aux accidents iatrogéniques

Une étude a été menée au Danemark par Bregnhøj *et al.* (84) afin de déterminer l'effet d'interventions éducationnelles combinées ou simples sur le comportement des médecins généralistes en matière de prescription. Les 212 patients de plus de 65 ans ont participé à l'étude et ont été divisés en trois groupes auxquels on a assigné au hasard 41 MG.

- le premier groupe profitait d'une intervention combinée : une réunion éducative interactive axée sur la polymédication chez les PA ainsi qu'une séance de rétroaction du pharmacien sur les médicaments des participants ;
- le second groupe bénéficiait uniquement de la réunion ;
- le troisième groupe n'a fait l'objet d'aucune intervention.

Les prescriptions ont ensuite été recueillies pendant 3 mois et évaluées selon le MAI (Medication Appropriateness Index, un indice de pertinence des médicaments). Une amélioration significative du caractère opportun de la prescription a été observée dans le premier groupe profitant de l'intervention combinée. Cela n'a pas été le cas ni pour le groupe contrôle (troisième groupe) ni pour le groupe profitant uniquement de la réunion. Les auteurs en ont conclu que pour certains patients particuliers, l'intervention combinée comprenant une réunion éducative et des recommandations d'un pharmacien permettait d'améliorer le caractère opportun de la prescription de médicaments aux PA exposées à la polymédication.

Dans une seconde étude (85), américaine cette fois-ci, l'impact d'un service de soutien à la décision sur la fréquence des prescriptions potentiellement inopportunes aux PA a été étudié. Les 355 médecins ont été divisés en deux groupes : l'un recevant l'aide d'un service de soutien à la décision ainsi qu'une brochure répertoriant les produits pharmaceutiques potentiellement

inopportuns, les produits de substitution et une lettre indiquant les patients auxquels avaient été prescrits des médicaments potentiellement inopportuns. Ceux-ci devaient par la suite remplir un formulaire précisant tout changement de ces prescriptions. Le second groupe servait de contrôle et ne bénéficiait d'aucune aide. Environ 71% des médecins du premier groupe prescrivant des médicaments potentiellement inopportuns avaient rempli le formulaire. Les résultats du second groupe n'était pas détaillé. Les auteurs ont conclu que ce service de soutien était peu coûteux et reproductible pour communiquer avec les médecins et les éduquer aux problèmes de prescriptions chez les PA.

Les personnes âgées sont les patients les plus concernés par le problème de la iatrogénie médicamenteuse. De nombreux travaux efficients ont été réalisés dans le domaine de la gériatrie. Nous pouvons par exemple citer le programme PMSA (prescription médicamenteuse chez le sujet âgé) (86) qui vise à améliorer la prescription chez le sujet âgé ainsi qu'à maîtriser le risque iatrogène. Ce programme ne s'adresse pas seulement aux prescripteurs ou aux soignants des EHPAD mais aussi aux pharmaciens. En effet, c'est à l'équipe officinale de repérer les situations à risque, d'apporter les informations au patient et/ou aux aidants et d'orienter le patient ou son aidant, notamment vers le médecin traitant en cas de besoin. La distribution de livrets GERIAMED s'inscrit pleinement dans ce programme en mettant à la disposition des pharmaciens d'officines, ainsi qu'aux autres professionnels de santé, un outil simple d'utilisation pour guider les patients âgés dans leur traitement de façon plus sécurisée. Tout cela en rappelant leur rôle primordial dans le signalement des situations à risque et en incitant à l'organisation de réunions entre professionnels.

5. Aide à la lecture des conditionnements des médicaments

5.1. Descriptif de l'action

Malgré les efforts menés depuis quelques années par les laboratoires pharmaceutiques, les informations présentes sur les emballages des produits pharmaceutiques souffrent de problèmes de lisibilité pour une grande partie de la population. Pour palier à cela des dépliants seront distribués. Ils renseigneront les patients sur différentes données pouvant être retrouvées sur les conditionnements des médicaments comme:

- les conditions de délivrance (différence entre liste I ou liste II) ;
- les consignes de conservation (au réfrigérateur, à l'abri de la lumière, de l'humidité, de la chaleur ou d'une flamme) ;
- les pictogrammes concernant médicaments et conduite (différence entre niveau 1, 2 et 3, les signes devant les alerter au volant) ;
- la notice (composition, indication, description des effets indésirables, instructions nécessaires au bon usage, énumération des informations nécessaires avant la prise du médicament) ;
- la dénomination du médicament (nom du princeps, de la molécule ou DCI, le dosage et le nom du laboratoire) ;
- le pictogramme indiquant la conduite à tenir à l'égard de l'exposition au soleil.

Des posters sur les mêmes sujets seront affichables dans les pharmacies.

5.2. Objectifs de l'action

Les objectifs sont d'apprendre aux patients à bien faire la distinction entre le nom commercial et la DCI d'un produit, à comprendre les dosages et l'expression de la galénique du médicament. Tout cela afin de réduire la iatrogénie médicamenteuse pouvant être considérée comme évitable.

5.3 Les indicateurs d'évaluation

Le nombre de dépliants distribués sur la lecture des conditionnements des médicaments serviront d'indicateurs d'évaluation pour cette action.

5.4. Bilan des conditionnements par la revue *Prescrire*

La revue *Prescrire* s'est penchée sur les difficultés rencontrés lors de l'utilisation de nombreux médicaments mais nous ne prendrons pas en compte ici que les remarques concernant les systèmes de sécurité pour les enfants et les conditionnements non adaptés à une conservation ou une administration optimale.

Prescrire insiste dans ces articles sur la nécessité de parler le plus fréquemment possible en DCI (Dénomination Commune Internationale) pour les médicaments (87) (88) (89) (90). En 2007, une réclamation à l'EMA (Agence Européenne du Médicament) a été transmise afin de mettre en place prioritairement des actions pour prévenir les risques d'erreurs médicamenteuses par confusion entre noms commerciaux de médicaments (87). Dans le même temps une campagne de promotion de l'utilisation de la DCI a été mis en place par l'Association Mieux Prescrire (AMP), la Fédération Nationale de la Mutualité Française (FNMF) et l'Union Fédérale des Consommateurs (UFC), Que Choisir, membres du Collectif Europe et Médicament : la « Campagne DCI, le vrai nom du médicament », sans que son impact sur la iatrogénie n'ait été mesurée. En effet, nous comptons en 2005 en France plus de 8 000 noms de spécialités médicamenteuses pour 1 700 DCI. Le risque de confusion ou de mélange par les professionnels de santé mais surtout pour le grand public est élevé. Malgré l'arrivée des génériques et l'obligation d'utilisation de la DCI par les professionnels de santé la notion de DCI reste encore floue. *Prescrire* a également pointé du doigt les médicaments appartenant à la « gamme ombrelles » (91). *Prescrire* entend par « gamme ombrelle » les médicaments différents dont une partie du même nom de marque est partagée (Advil-®, Nureflex-®, Humex-®...). Nous retrouvons dans leur composition du paracétamol, des AINS, de la pseudoéphédrine, des anesthésiques locaux comme la lidocaïne, des fluidifiants bronchiques et des dérivés terpéniques. Le principal reproche fait à cette gamme est la mise en avant du nom de la marque plus que de la composition. Ainsi le risque de prendre plusieurs de ces produits possédant des substances actives similaires et donc d'avoir un surdosage est élevé, tout comme le risque de prendre une spécialité renfermant une substance contre-indiquée. Le graphisme d'une gamme

ombrelle se ressemblant, leur distinction s'en retrouve compliquée et peut entraîner la prise involontaire de produits potentiellement dangereux pour le patient.

5.5. La HAS

Une amélioration progressive de la qualité des conditionnements des médicaments a été observée au cours de ces dernières années (91) indiquant que les pouvoirs publics réagissent face à cette problématique. Une action menée en mai 2007, par ce qui s'appelait encore l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire de Produits de Santé), a été menée afin de promouvoir le bon usage des produits de santé. Elle reposait sur la distribution d'un flyer rappelant l'aspect essentiel de la lecture de la notice des médicaments avant leur utilisation et aidant à la lecture des boîtes de médicaments. L'impact de cette intervention n'a, là encore, pas été évaluée.

Il est curieux de noter le peu de documentation relative aux difficultés rencontrées par les patients lors de la lecture du conditionnement des médicaments alors que l'on retrouve dans la littérature de nombreuses publications concernant les professionnels de santé (infirmières, aides soignantes...) et uniquement dans des établissements de soins rencontrant ces problèmes. Cependant, les membres de l'URPS Poitou-Charentes ont pu constater des lacunes à ce sujet pour de nombreux patients. En France c'est la revue *Prescrire* qui a le plus souvent alerté les pouvoirs publics et les industriels sur des dangers de certains conditionnements de spécialités pharmaceutiques. Mais aucune étude n'a permis de quantifier l'impact des problèmes de lecture de conditionnement des médicaments sur l'état de santé de la population. Ceci peut certainement s'expliquer par une faible quantité de signalements. Un seul cas faisant référence à un événement iatrogénique dû à une erreur de lecture par un patient et ayant eu de graves conséquences a été retrouvé, il s'agit d'une personne ayant pris de la pseudoéphédrine après avoir confondu deux produits d'une gamme ombrelle entraînant un AVC (91). Des études ont été menées sur les confusions entre différentes spécialités mais uniquement pour les professionnels de santé (notamment lors de l'administration de médicament par les infirmières dans les établissements de soins).

6. La toxicité des Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)

6.1. Descriptif de l'action

Afin de réduire l'impact des effets indésirables des AINS, des affiches et des plaquettes informatives destinées aux patients seront distribuées aux officines en parallèle de l'action menée sur l'insuffisance rénale chronique. Cette synchronisation s'explique par la toxicité potentielle de ces médicaments sur le rein. Les prospectus seront distribués en même temps que la délivrance d'AINS.

Les dépliants ont pour cible les spécialités non soumises à une prescription médicale et contenant des AINS. Énumérant les DCI ainsi que les noms des princeps, on y trouve :

- une liste non exhaustive d'informations indispensables à connaître sur les AINS (posologie, contre-indications, précautions d'emploi, associations déconseillées)
- des informations portant sur la démarche à suivre pour limiter les accidents iatrogéniques causés par les AINS (la posologie, la grossesse, les personnes âgées...)
- une liste des contacts utiles pour obtenir plus de renseignements fiables sur ces produits.

6.2. Objectifs de l'action

L'objectif est clairement de réduire les accidents iatrogéniques ayant pour origine les AINS. Pour cela il a été décidé de sensibiliser un peu plus les consommateurs à la toxicité de cette thérapeutique.

6.3 Indicateurs d'évaluation

Le nombre de plaquettes distribuées, le nombre de patients sensibilisés et la comparaison de leur connaissance sur les AINS avant/après intervention seront utilisées pour mesurer l'impact de l'intervention.

6.4. Les AINS

Les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens représentent une vaste classe thérapeutique. Leurs indications comme anti-inflammatoires, antipyrétiques et antalgiques en font un médicament régulièrement prescrit ou utilisé dans le cadre de l'automédication. En 2011 l'Ibuprofène était la troisième molécule la plus délivrée en France, l'acide acétylsalicylique la cinquième, le Diclofénac la douzième (92).

6.4.1. *Le mécanisme de l'inflammation*

La réaction inflammatoire se caractérise comme « une réaction immédiate de défense de notre organisme à toute agression tissulaire menaçant l'intégrité de notre corps, que cette agression soit exogène (traumatisme, infection, agent chimique ou physique) ou endogène (réaction d'hypersensibilité). C'est un signal d'alarme de notre corps vis-à-vis d'un danger.

Ce mécanisme peut être découpé en trois phases:

- **La réponse vasculaire** : vasodilatation et augmentation de la perméabilité vasculaire avec activation des effecteurs primaires (ATP, substance P, sérotonine, histamine, acide arachidonique, facteurs de coagulation) jouant un rôle majeur dans le phénomène inflammatoire notamment par la production de cytokines pro-inflammatoires. C'est à ce niveau qu'une enzyme, la phospholipase A2, assure la biotransformation des phospholipides membranaires en acide arachidonique. Celui-ci subit alors soit l'action des lipooxygénases qui le transforment en leucotriènes, soit l'action des Cyclooxygénases (COX) l'entraînant dans la synthèse des prostaglandines (responsables de la vasodilatation de la douleur, de la fièvre et de l'œdème) et des thromboxanes
- **La réponse cellulaire** : fait intervenir des effecteurs secondaires, surtout des cellules du système immunitaire comme les leucocytes (qui engendrent le phénomène de diapédèse), les monocytes macrophages et les polynucléaires neutrophiles.
- **La phase de cicatrisation** : dans un premier temps on observe une élimination des reliquats des deux phases précédentes afin de permettre à la « reconstruction » de se dérouler au mieux. La régénération du tissu atteint est possible par l'intervention de différents mécanismes tels que l'angiogenèse et la fibrose qui permettent la régénération du tissu conjonctif et du collagène.

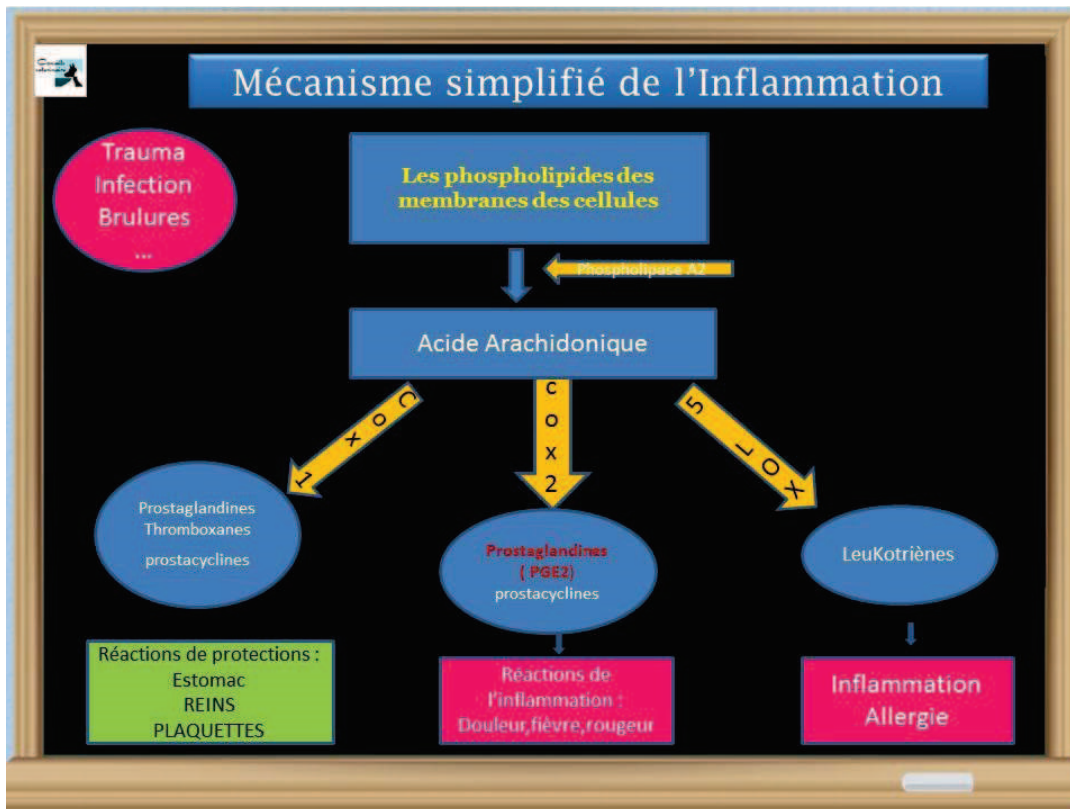


Illustration 9: Le mécanisme de l'inflammation

6.4.2. Le mécanisme d'action des anti-inflammatoires

L'inflammation est régulée physiologiquement par l'action des anti-inflammatoires stéroïdiens, les glucocorticoïdes dont le principal représentant est le cortisol. Ils inhibent l'action de la phospholipase A2. Les AINS, quant à eux, agissent en limitant la biotransformation de l'acide arachidonique. Ce sont des inhibiteurs réversibles de la COX-1 et/ou 2. Pour limiter les effets indésirables, il faudrait que seule la COX-2 soit inhibée car elle aboutit à la réaction inflammatoire et pas la COX-1 qui joue un rôle dans l'homéostasie physiologique.

En fonction de leur sélectivité d'inhibition les AINS sont classés en trois catégories :

- les inhibiteurs non sélectifs : inhibent les deux COX aux posologies usuelles (Aspirine® et AINS classiques) ;
- les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 : Coxibs ;
- les inhibiteurs préférentiels de la COX-2 : lors d'une augmentation de la dose thérapeutique ces molécules perdent leur sélectivité et inhibent également la COX-1 (Nilmésulide et Méloxicam).

6.5. Inconvénients des AINS

6.5.1. Les effets indésirables

• Au niveau de l'appareil digestif

De par leur inhibition de la COX-1 et donc de la synthèse de prostaglandines ayant un effet cytoprotecteur, les AINS sont responsables de gastralgies, nausées et dyspepsies chez 10 à 20 % des consommateurs ainsi que de poussée évolutive d'entérocolopathie inflammatoire. Un ulcère gastroduodénal avec ou sans saignement peut être rencontré que ce soit après une administration orale, rectale ou parentérale.

Les AINS pourraient également révéler ou déclencher des poussées de maladie de Crohn.

• Au niveau de l'hémostase

L'impact des AINS sur le thromboxane et la prostacycline PGI₂ entraîne des troubles hémorragiques. Cependant il faut noter que cette action est prolongée dans le cas de l'Aspirine (action irréversible) par rapport aux autres AINS qui ont une durée d'action plus courte (action réversible).

• Au niveau rénal

Les COX 1 et 2 participent au maintien physiologique de la fonction rénale, la COX-1 au niveau de la perfusion alors que la COX-2 intervient au niveau de l'excrétion d'eau et de sodium. En effet, les prostaglandines, de par leur action vasodilatatrice agissent au niveau des artérioles afférentes en cas d'hypoperfusion de l'organe.

Leur action sur les COX-1 peut alors réduire le débit de filtration glomérulaire. Les AINS peuvent également entraîner une diminution de la production de rénine provoquant une diminution de la libération d'aldostérone. Cette baisse peut avoir comme conséquence une hyperkaliémie étant donné le rôle de l'aldostérone dans la sécrétion de potassium et une rétention hydrosodée.

L'inhibition de la COX-2 peut être responsable d'une néphrotoxicité se manifestant par :

- une élévation de la pression artérielle, la formation d'œdèmes des membres inférieurs, la décompensation d'une insuffisance cardiaque congestive en lien avec la rétention hydrosodée ;
- une insuffisance rénale aiguë, souvent secondaire à une insuffisance rénale antérieure ou une hypoperfusion rénale due à une déshydratation, une sténose des artères rénales, une insuffisance cardiaque ou la prise de diurétique, IEC ou AAI (antagonistes de l'angiotensine II).

• **Au niveau cardiaque**

Les répercussions de l'utilisation d'AINS sur le système cardiovasculaire sont de plus en plus étudiées. D'après Trelle *et al.* (93) le risque d'infarctus est accru par les AINS (sauf pour le diclofénac, le naproxène et l'étoricoxib), idem pour les AVC. Ils présentent un risque plus élevé de décès d'origine vasculaire (sauf pour le naproxène) par rapport à un placebo.

Ceci peut s'expliquer par la diminution de la synthèse de PGI₂, ayant des propriétés proagrégantes et vasodilatatrices, et de la synthèse de TXA₂, un antiagrégant plaquettaire et un vasoconstricteur.

• **Au niveau cutanéomuqueux**

Une réaction allergique peut se déclarer lors de la prise d'AINS. Elle peut prendre la forme d'un prurit local, d'éruptions variées, d'un bronchospasme, d'une stomatite ou d'une rhinite. Dans des cas extrêmes peuvent apparaître un érythème polymorphe, un choc anaphylactique et un œdème de Quincke.

Les AINS sont également susceptibles d'induire une photosensibilisation. Deux phénomènes sont à distinguer :

- la phototoxicité : concerne n'importe quel patient exposé à une dose de médicament suffisante et aux rayonnements solaires ;
- la photoallergie : concerne n'importe quelle dose de médicament chez des patients préalablement sensibilisés lors d'une prise antérieure.

Le Ketoprofène, l'Ibuprofène et le Diclofénac sont les molécules les plus fortement impliquées dans ces réactions de photosensibilisation.

6.5.2. Les interactions médicamenteuses

De par leurs activités pharmacologiques de nombreuses interactions médicamenteuses sont à prendre en compte. La HAS recommande d'éviter d'associer les AINS avec (94):

- d'autres AINS ;
- des anticoagulants oraux étant donné l'augmentation du risque hémorragique surtout pour l'Aspirine et le Piroxicam ;
- des antiagrégants plaquettaires (y compris l'Aspirine à dose antiagrégante) étant donné l'augmentation du risque d'hémorragie digestive ;
- des antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) qui augmentent, là

aussi, le risque d'hémorragie digestive ;

- des IEC, diurétiques, AAI en raison du risque d'insuffisance rénale aiguë chez les malades à risque (PA et/ou déshydratée) ;
- des corticoïdes étant donné la majoration du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale que cela engendrerait ;
- des médicaments susceptibles de favoriser une hyperkaliémie (IEC, ARAII, héparines, ciclosporine, tacrolimus...).

6.5.3. Les contre-indications

Les principales contre-indications pour l'ensemble des AINS sont les suivantes (94):

- ulcère gastro-duodéal évolutif ;
- antécédents d'ulcère peptique ou hémorragie récurrente (au moins deux épisodes objectivés) ;
- insuffisance hépatocellulaire sévère ;
- insuffisance cardiaque sévère ;
- insuffisance rénale sévère ;
- antécédents de saignement ou de perforation digestifs survenus sous AINS
- grossesse : pendant toute la durée de la grossesse pour les coxibs et dès le début du 6ème mois (24 SA) pour les autres AINS.

- Contre-indications spécifiques

- **coxibs** : cardiopathie ischémique avérée ;
- **diclofénac** : artériopathie périphérique ;
- **étoricoxib** : HTA non contrôlée.

- Cas spécifiques à prendre en compte

- **varicelle**: l'ANSM recommande de ne pas utiliser d'AINS lors d'un épisode de varicelle chez les enfants car cela aurait tendance à favoriser l'évolution vers des complications infectieuses à streptocoques et à staphylocoques, notamment au niveau cutané et sous-cutané.
- **asthmatiques** : l'inhibition des deux COX ralentit l'engagement de l'acide arachidonique vers la formation de prostaglandines et le détourne vers la voie des leucotriènes qui sont des agents pro-asthmatiformes. L'utilisation d'AINS est donc le plus souvent déconseillée chez les asthmatiques et contre-indiquée chez les asthmatiques non équilibrés.

- **les diabétiques** : les AINS étant des molécules à caractère acide entrent en compétition avec les sulfamides hypoglycémiants pour la fixation à l'albumine. Ceci provoque une augmentation des concentrations plasmatiques en sulfamides hypoglycémiants sous leur forme libre active d'où un risque accru d'hypoglycémie. Il est donc nécessaire de rappeler aux diabétiques les signes évocateurs d'une hypoglycémie et d'indiquer les risques encourus lors de la prise d'AINS pour ces patients.

6.6. Les accidents

Les AINS sont largement prescrits en France mais comme nous l'avons vu leur utilisation n'est pas dénuée de tout danger et les accidents dont ils sont responsables sont fréquents. Il semblerait qu'ils soient responsables de 20 à 25% des accidents iatrogéniques médicamenteux en France (95). Ce résultat est concordant avec ceux retrouvés par Pirmohamed *et al.* (96) qui estiment qu'ils sont les principaux médicaments responsables d'accidents en étant la cause de près de 30% des admissions liés aux EIM (devant les diurétiques : 27%).

On constate que malgré un danger apparent et connu des professionnels de santé les AINS sont fortement impliqués dans les événements iatrogéniques. Ce potentiel accidentogène est d'autant plus important que ce sont des produits disponibles en libre service et largement utilisés en automédication

6.7. AINS et automédication

On entend par automédication « l'utilisation, hors prescription médicale, par des personnes pour elles-mêmes ou pour leur proches et de leur propre initiative, de médicaments considérés comme tels et ayant reçu l'AMM, avec la possibilité d'assistance et de conseils de la part des pharmaciens » (97). En France, 70% des personnes l'utiliseraient avec une prédominance pour les femmes. Elle concerne principalement les nourrissons et les jeunes enfants. Chez l'adulte elle augmente progressivement de 40 à 79 ans avant de décroître en raison de la polymédication (97). Une analyse de pharmacovigilance indique qu'avec les antalgiques, les accidents liés aux AINS sont les plus fréquemment rapportés (98).

6.7.1. AINS en vente libre

La molécule phare est l'ibuprofène que l'on peut retrouver à trois dosages différents en vente libre (100 mg, 200 mg et 400 mg) et commercialisé sous différentes formes de conditionnements par différents laboratoires. On retrouve également l'aspirine (ou acide acétylsalicylique), le diclofénac (sous forme topique) ou le flurbiprofène. Ce sont des produits dont l'utilisation est largement répandue.

6.7.2 Utilisations et connaissances des AINS par les français

M.Lacheray a évalué dans sa thèse les pratiques ainsi que les connaissances des habitants de la Marne au sujet des AINS oraux en vente libre (99).

Ce travail réalisé entre Avril et Mai 2013 dans trois cabinets de médecine générale nous donne des informations intéressantes sur le rapport des français aux AINS. Il repose sur la distribution d'un questionnaire délivré en mains propres par l'auteur lors du remplacement de ses confrères. Ont ainsi pu être remplis 147 questionnaires par des patients adultes (si le patient était mineur, c'est l'accompagnant qui remplissait le questionnaire) exclusivement dans les cabinets médicaux (aucun questionnaire n'a été distribué aux patients ayant été consultés à leur domicile). Il est à noter qu'aucun patient n'a refusé de remplir le formulaire.

L'âge moyen des sondés est de 49,36 ans avec un âge médian de 40,6 ans, 56% étaient des femmes. La part des patients ayant déclaré avoir déjà consommé des médicaments en vente libre était de 86% mais seulement 16% pensaient avoir déjà consommé des AINS en vente libre. Cependant, après avoir présenté une liste de 14 produits contenant des AINS (cf figure 10) ce score passait à 56%.



Illustration 10: Liste d'AINS oraux en vente libre (99)

Ainsi, près de 50% des patients ayant consommé des AINS l'ont fait à leur insu et 49% ne savent pas reconnaître les AINS.

À la question « Avez-vous déjà été informé des risques des AINS ? » il est inquiétant de noter que 69% des personnes interrogées ont répondu négativement et 75% n'ont pas été renseignés par les médecins ou les pharmaciens. Près de 60% estimaient que les AINS en vente libre n'avaient pas les mêmes effets indésirables que ceux obtenus sur prescription. Dans 97% des cas les indications de prise des AINS en vente libre ont été respectées.

Lorsqu'il a été demandé aux patients de déterminer parmi une liste de 6 effets indésirables s'ils concernaient les AINS.

Les résultats ont été les suivants :

Ulcère gastroduodénal	74%
Maux de ventre	62%
Eruption cutanée	49%
Saignements digestifs	46%
Insuffisance rénale	43%
Tension trop élevée	32%

Les personnes interrogées citant en moyenne de 3,05 effets indésirables.

En ce qui concerne le moment de prise des AINS, 45% des patients ne savaient pas qu'ils devaient être administrés lors d'un repas.

Seuls 26 patients (18%) ont déclaré présenter une contre-indication aux AINS alors qu'après un examen des pathologies et des traitements 72 (49%) avaient une contre-indication absolue ou relative, ou justifiant une surveillance particulière. 57% des personnes interrogées déclarant ne pas savoir s'ils avaient une contre-indication et 32% de ceux déclarant ne pas en avoir, en avaient une. Ainsi 63% des patients ayant une contre-indication à la prise d'AINS ne le savaient pas. Il a été également remarqué que près de 55% des personnes ayant un traitement de fond n'en informe pas systématiquement le pharmacien.

À la question « pensez-vous que les AINS en vente libre puissent être utilisés pendant la grossesse ? » seuls 60% des personnes interrogées ont répondu par l'affirmative les autres ne savaient pas (39%) ou ont répondu oui (1%).

Question	Réponse	Informé des risques des AINS		Non informé des risques des AINS		p
Pensez-vous que les AINS puissent être utilisés durant la grossesse	Oui / ne sais pas	12	33%	48	43%	0,29
	Non	24	67%	63	57%	
Le patient sait-il reconnaître les AINS?	Oui	22	61%	53	48%	0,16
	Non	14	39%	58	52%	
Pensez-vous que les AINS en vente libre ont les mêmes effets indésirables que ceux obtenus sur prescription?	Oui	23	64%	61	55%	0,34
	Non / ne sais pas	13	36%	50	45%	
Nombre d'effets indésirables cités		3,47		2,91		0,13
A quel moment de la journée doit se prendre un AINS?	Au cours d'un repas	27	75%	54	49%	< 0,05
	Autre réponse	9	25%	57	51%	
Le patient sait-il qu'il a une contre-indication aux AINS?	oui	14	64%	12	24%	< 0,05
	non	8	36%	38	76%	

Tableau 5: Tableau Récapitulatif des réponses aux questions et influence de la délivrance d'une information sur les AINS (99)

On remarque ici que la délivrance d'une information spécifique sur les AINS améliore significativement les connaissances et les pratiques des patients.

Les AINS en vente libre sont fréquemment utilisés dans le cadre de l'automédication sans pour autant que les patients en soient conscients. Le faible niveau de connaissance de ces produits ne permet pas leur utilisation de manière sécurisée dans le cadre de l'automédication. L'auteur insiste

sur la responsabilité partagée entre les patients, qui sous estiment le risque, et les professionnels de santé qui ne sont pas suffisamment rigoureux dans l'éducation à la santé.

Même si cette étude a été effectuée particulièrement en milieu rural et dans un lieu peu adéquat à un questionnaire sur l'automédication, nous pouvons estimer que ce travail nous renseigne assez clairement sur le lien qu'entretiennent les français avec les AINS. Ces lacunes au niveau des connaissances des AINS qui engendrent un comportement à risque. Ceci est d'autant plus déplorable que les personnes informées sur les risques des AINS ont une pratique plus sécurisée de leur utilisation. L'auteur n'a pas étudié le respect des posologies des AINS en raison de la complexité d'évaluation de ce paramètre.

6.8. Impact de la distribution d'un flyer sur les connaissances de patients sur les AINS

L'étude la plus fiable ayant démontré des effets bénéfiques à la distribution de fiches d'informations sur les AINS est celle de Gibbs *et al.* (100) datant de 1989. Des prospectus de 4 pages ont été distribués de manière aléatoire dans trois communes du Hampshire (Grande-Bretagne) situées en milieu rural et ne dépassant pas 15 000 habitants. Ils étaient donnés aux patients lorsqu'ils avaient une prescription d'AINS. Les prospectus ont été distribués de façon à créer trois groupes

- le premier recevait des prospectus de la part des médecins généralistes ;
- le deuxième recevait des prospectus de la part des pharmaciens ;
- le troisième groupe ne recevait rien.

Pour évaluer l'impact de cette démarche les patients ont été contactés deux semaines après leur consultation chez le généraliste. L'entretien de 30 minutes portait sur les connaissances sur la médecine, les médicaments et les informations reçues à leur sujet, l'observance (par le décompte de comprimés restants) et finalement leur avis sur le prospectus. Une seconde évaluation conduite un an plus tard était effectuée afin d'évaluer l'impact du prospectus sur les connaissances du patient.

Les femmes représentaient 63% des patients interrogés et 50% d'entre elles avaient entre 35 et 64 ans (n=363). Les patients ayant reçu le prospectus se sont révélés être mieux informés sur les médicaments (prise des AINS durant un repas, connaissance des effets secondaires et des contre-indications), ils étaient plus à même d'identifier les effets secondaires qu'ils avaient rencontrés. Pour ce qui est de nommer la molécule utilisée il n'existait cependant pas de différence significative (126 patients des 232 (54%) ayant reçu le prospectus et 65 des 122 (53%) ne l'ayant pas eu ont su

répondre correctement). Il en était de même pour l'observance. 14% (n=33) des patients ayant reçu le flyer ont décidé d'arrêter le traitement à cause des effets indésirables qui y étaient notés. Parmi les patients une amélioration significative du niveau de satisfaction des informations délivrées sur les médicaments a été constatée dans le groupe d'intervention. Des personnes s'étant vu distribuer un prospectus, 82,9% (n=89) se sont rappelées en avoir reçu un et l'ont conservé, 27,9% se sont déclarés inquiètes (n=55) en majorité (n=41) en raison des effets secondaires des AINS énoncés sur le prospectus. Ceci était surtout le cas des personnes n'ayant jamais pris ce genre de produit auparavant.

Parmi les personnes ayant participé, 77% ont répondu au second questionnaire un an plus tard (23% étaient ou décédés ou trop malades ou avaient déménagé) sans qu'il n'y ait de différence d'âge, de sexe ou de catégorie sociale avec le premier groupe. Les personnes ayant reçu un prospectus conservaient de meilleures connaissances sur les AINS par rapport au groupe témoin, qu'elles aient ou non interrompu la prise de ces médicaments. Il en était de même pour le taux de satisfaction plus élevé des patients sur les informations dispensées par rapport au groupe témoin.

Gibbs *et al.* ont remarqué que les médecins généralistes avaient tendance à distribuer les prospectus davantage aux personnes âgées et aux personnes appartenant à une catégorie sociale jugée supérieure. Ce comportement était significativement différent de celui des pharmaciens. Ils ont également noté que les patients ayant reçu les informations par leur pharmacien avaient de meilleurs résultats sur les connaissances des AINS. Ils étaient plus satisfaits que ceux les ayant reçu par leur généraliste mais se sont également plus souvent déclarés anxieux au sujet de leur médication. Néanmoins, tous les patients à l'exception d'un seul ont jugé la démarche intéressante.

L'échantillon de population ayant participé est représentatif de la population du sud-est de l'Angleterre et bien que la classe sociale la plus élevée soit supérieure à la normale il n'a pas été démontré une influence de la catégorie sociale sur les résultats. L'impact sur la santé et les accidents liés aux AINS n'a pas été évalué. Bien que l'étude soit ancienne (1989) et date d'une époque où l'accès aux informations sur les médicaments par internet était limité les résultats restent intéressants. En effet, dans son Observatoire sociétal du médicament présenté par le LEEM (Les Entreprises du Médicament) en 2012 (101), les français vont rechercher ces informations sur la notice (pour 59% des Français) et auprès de leur pharmacien (43 %). Internet est utilisé dans 53% mais les résultats ne donnent que rarement satisfaction car les français ne sont « pas sûrs de la qualité » ou « les informations sont contradictoires ». Le type de campagne proposé par l'URPS reste donc d'actualité surtout que dans cette même étude, les français indiquent souhaiter avoir davantage d'informations et que 39% d'entre eux déclarent que les médecins ne donnent pas assez de renseignements sur les médicaments prescrits.

7. L'armoire des 7 erreurs

7.1. Descriptif de l'action

L'armoire s'inspire d'exercices existants déjà au Canada et plus particulièrement au Québec intitulés « la chambre des erreurs ». C'est un outil ludique d'amélioration des pratiques, de la qualité et de la sécurité des médicaments. Elle consiste à créer une fausse armoire à pharmacie, accessible au public, comportant 7 erreurs placées volontairement (médicaments périmés, doublon princeps/générique, génériques de plusieurs laboratoires différents, médicaments gériatriques dont les pipettes ont été échangées...) et de proposer aux patients de les détecter (et éventuellement de distribuer des cadeaux aux participants). Tous les patients qui le souhaitent pourront y participer. Un flyer est remis aux patients récapitulant les sept erreurs les plus fréquemment rencontrées ainsi que des conseils sur le thème de l'armoire de l'année

Cette action se déroulera durant la « semaine de sécurité des patients » (Novembre 2015) dans les officines voulant participer. Le thème 2014 retenu est les médicaments pédiatrique et les antipyrétiques.

7.2. Objectifs de l'action

L'armoire des 7 erreurs s'inscrit dans la promotion du bon usage des médicaments. Mais cette action s'adresse au grand public et donc aux patients directement. Le but est de les aider à bien gérer leur armoire à pharmacie, à vérifier régulièrement leur contenu afin de limiter leur exposition au risque iatrogénique. Elle permettra aussi d'identifier les erreurs les plus facilement repérées de celles qui ne le sont pas ou peu afin de mettre en place d'autres actions. En 2015 le thème retenu est l'antibiothérapie. L'URPS fait fabriquer une fausse armoire en carton qui sera envoyée gratuitement à toutes les pharmacies du Poitou-Charentes.

7.3. Les indicateurs d'évaluation

Le nombre de personnes ayant participé ainsi que le nombre de dépliants distribués

permettront d'estimer l'efficacité de l'action.

8. Aide à la gestion des armoires à pharmacie

8.1. Descriptif de l'action

Plusieurs professionnels de santé ont constaté une accumulation de médicaments dans les armoires à pharmacie des patients en général et des personnes âgées en particulier. Étant donné la dangerosité d'une telle conduite pour la santé du patient (risque de confusion, de consommation de produits périmés...) et son coût pour la collectivité (facturation de boîtes dont le patient n'a pas nécessairement besoin et/ou péremption non justifiée de médicaments), il a été décidé de mener une action afin d'aider les patients à gérer leurs armoires à pharmacie.

Après qu'un signalement ait été effectué par un infirmier, une aide à domicile ou par le patient lui-même auprès d'un pharmacien officinal ou du médecin traitant, celui-ci vérifiera, avec l'accord du patient, le contenu de l'armoire à pharmacie. Ce contrôle donnera lieu à l'établissement d'un contrat en trois exemplaires (un pour le patient, un pour le pharmacien et un pour le médecin traitant). Une fiche de liaison indiquant la date de réalisation de l'acte, certaines informations biologiques du patient et le résultat de la vérification sera complétée par le pharmacien.

Suite à cela, des conseils portant sur le contenu minimum d'une armoire à pharmacie et sur la façon de gérer ces médicaments seront donnés au patient. Une deuxième visite, six mois plus tard, sera effectuée afin de constater l'amélioration ou non de la situation.

Cette action nécessite donc une communication importante entre les professionnels de santé médecin traitant, pharmacien et infirmiers, ainsi qu'avec la famille du patient, un aidant ou le patient lui-même afin d'optimiser au maximum le signalement de situations à risques.

Si la situation l'exige, la préparation des doses à administrer (PDA) sera proposée au patient.

8.2. Objectifs de l'action

On cherchera à éviter, ou du moins limiter, les accidents médicamenteux mettant en cause les médicaments présents dans son armoire à pharmacie et pouvant interagir avec l'état de santé, la

pathologie et/ou le traitement chronique du patient s'il existe.

8.3. Les indicateurs d'évaluation

Les indicateurs d'évaluation utilisés pour cette action sont :

- le nombre de signalements ;
- le nombre de patients visités et donc le nombre d'armoires vérifiées ;
- la satisfaction des patients après intervention ;
- le changement de comportement.

Toutes ces actions ont été le fruit de réunions au sein de l'URPS pharmaciens Poitou-Charentes en collaboration avec l'ORS Poitou-Charentes, des membres de l'OMÉDIT Poitou-Charentes et de l'URPS médecins Poitou-Charentes et ont été validées par l'ARS Poitou-Charentes. Des actions préliminaires ont été réalisées en 2014 au sein de différentes officines bénévoles afin d'étudier leur faisabilité et leur coût. Elles s'adressent autant aux patients qu'aux professionnels de santé (pharmaciens, préparateurs et infirmiers) et sont menées tout au long de l'année 2015.

Un questionnaire sera mis en ligne sur le site de l'URPS pharmaciens. Il permettra l'évaluation des actions PEPIM et d'estimer la participation des pharmaciens ainsi que de connaître les causes éventuelles de non participation.

Ces deux actions ciblant la gestion des armoires à pharmacie par les patients, il semblait judicieux de les regrouper.

8.4. Composition des armoires à pharmacie

Dans une étude transversale de 6 mois (de Janvier à Juillet 2010) Bordenave *et al.* ont réussi à étudier la composition des armoires à pharmacie de 207 foyers (102). Les résultats ont permis de mettre en évidence la présence de $19,8 \pm 17,9$ conditionnements différents pour $12,1 \pm 12,1$ principes actifs laissant ainsi craindre la présence de nombreux doublons (environ 7,7 par armoire). Ces chiffres sont plus importants chez les femmes et inversement proportionnels à l'âge des patients, le nombre de personnes habitant dans le foyer ne semble, quant à lui, ne pas influencer. Ce nombre élevé de médicaments est en partie imputable à la loi Talon interdisant le déconditionnement. En

effet 76,3% des armoires de l'échantillon présentaient des reliquats issus d'une ancienne prescription médicale représentant, en moyenne, 4,6 produits par foyer.

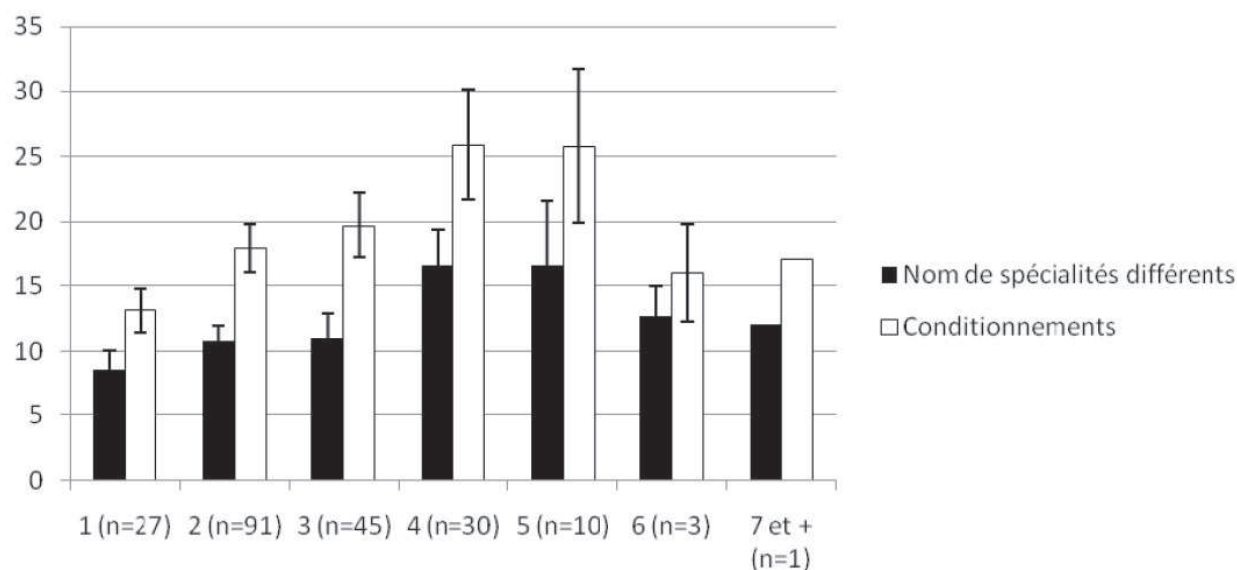


Illustration 11: Nombre moyen de noms de spécialités différents et nombre moyen de conditionnements (nombre de boîtes présentant ou non le même nom de spécialités) en fonction du nombre de personnes composant le foyer (102)

Les médicaments du système digestif et du métabolisme ainsi que les AINS et le paracétamol étaient le plus fréquemment rencontrés.

La part des médicaments périmés par foyer représentait 28,4% du contenu de l'armoire à pharmacie (moyenne de $5,6 \pm 7,5$ conditionnements périmés). Ce résultat s'élève à 36,7% (7,3 médicaments périmés) si l'on exclut les 47 foyers (22,7%) dont les armoires ne contiennent pas de produits périmés.

La grande majorité des foyers rassemble les produits pharmaceutiques dans un seul lieu (90,3%), les autres familles possédant deux armoires à pharmacie ou plus. Cependant, la moitié des 61,8% de l'échantillon suivant un traitement chronique (n=59) mélange leurs médicaments avec ceux de l'armoire à pharmacie familiale. 90,1% des personnes gérants les médicaments ont déclaré que chaque médicament était associé à sa notice. Pour ce qui est de l'aspect sécuritaire, 32,2% des foyers avec enfants (soit 19 sur 59 foyers) avaient une armoire à pharmacie accessible à tous.

Ces résultats doivent être relativisés car les auteurs n'ont pu vérifier si l'échantillon était représentatif de la population française. Cependant ils sont proches de ceux retrouvés par Boutin en 2007 (103) et Collet en 2004 (104) qui ont étudié respectivement 244 et 152 armoires à pharmacie. Les auteurs insistent néanmoins sur le rôle des pharmaciens et des médecins généralistes dans l'éducation à la santé à ce niveau étant donnés « le manque de sécurité et le laxisme de la gestion des

médicaments du foyer ».

8.5. Chez les personnes âgées

Dans une étude descriptive prospective réalisée entre le 1^{er} Juin et le 31 Octobre 2013, le docteur Pelisset-Vanhersecke a analysé le contenu des armoires à pharmacie ainsi que les interactions médicamenteuses sur une population de 83 patients de plus de 65 ans suivis par les Réseaux de Santé Gériatriques (RSG) (105). Ces patients avaient déjà une prescription moyenne de 7,41 médicaments dans le cadre de leur traitement chronique. Dans le cadre de l'automédication 15,57 conditionnements étaient retrouvés dans l'armoire à pharmacie avec un nombre de 1,97 spécialités par médicament. Les trois grandes familles de médicaments les plus souvent retrouvées étaient celles des voies digestives et du métabolisme (28,5%), du système nerveux central (18,7%) et du système musculo-squelettique (11,5%). Le nombre de médicaments présents dans l'armoire ne semble pas dépendre de l'âge, de la présence ou non d'une infirmière, de troubles cognitifs ou du mode de vie. Une différence significative a cependant été trouvée concernant la zone d'habitation des patients. Les personnes âgées vivant en milieu semi rural semblent avoir un nombre plus élevé de médicaments (n=18,62) que ceux vivant en milieu urbain (n=12,72). Il en est de même pour les personnes présentant un déficit visuel (n=17,69).

Des médicaments périmés ont été retrouvés chez 14 patients (16,8%). Ceci peut s'expliquer par le fait que, pour 70% des cas, un tiers (la famille ou une infirmière) gère les médicaments. Ils représentaient 15,72% des conditionnements présents dans l'armoire à pharmacie soit une moyenne de 2,02 médicaments. Des médicaments retirés du marché ont également été retrouvés (tétrazepam, dextropoxyphène, nimésulide, alcaloïde d'ergot, anticholinergique de synthèse et une association diurétique de l'anse et épargneur potassique).

Une analyse des interactions médicamenteuses imputables aux médicaments présents sur l'ordonnance d'une part, et aux médicaments n'étant pas nommés sur l'ordonnance, d'autre part, a été effectuée. En ce qui concerne l'automédication, 74,7% des patients (n=62) avaient au moins une interaction et 25,4% d'entre eux ne présentaient qu'une seule interaction par armoire. Ces interactions n'étaient cliniquement dangereuses que dans 4,56% des cas (contre-indication ou associations déconseillées). Les risques d'apparition de torsade de pointe (principalement imputable à la dompéridone), les risques hémorragiques et d'hyperkaliémie étaient le plus fréquemment rencontrés. Les médicaments les plus souvent impliqués étaient les AINS, les médicaments du cardio-vasculaire et les psychotropes. Aucun facteur n'influencait significativement la fréquence d'interactions médicamenteuses. Après analyse de l'ordonnance, 75% de l'échantillon (n=63)

présentait au moins une interaction médicamenteuse et 25,4% d'entre eux n'en avaient qu'une seule. Seulement 6,8% de celles-ci étaient cliniquement dangereuses. Les classes médicamenteuses incriminées étaient : la classe cardio-vasculaire (72,2%), les anticoagulants et antiagrégants (16,67%) et les psychotropes (11,11%). En prenant en compte les antécédents médicaux des patients (apnée du sommeil, IRC, asthme, allergie, rétention urinaire et insuffisance respiratoire chronique), 55% de la population étudiée présentaient des interactions dont 4,9% étaient contre-indiquées (n=15).

Bien que ne comportant qu'un nombre restreint de personnes (n=83), cette étude est intéressante car l'échantillon semble être représentatif de la démographie française tout comme la consommation médicamenteuse. Il existe cependant un biais de sélection puisque certains réseaux ont pu choisir de ne pas sélectionner certains patients (le nombre de personnes ainsi discriminé est estimé à 10). De plus, l'échantillon ne concerne qu'un type de population gériatrique spécifique, non représentatif des personnes âgées au domicile moins dépendantes.

8.6. Les EIM chez les nourrissons

En 2012, le CRPV (Centre Régional de Pharmacovigilance) de Marseille-Provence-Corse recense 52 nourrissons qui ont été exposés à des erreurs médicamenteuses (44 avaient moins de 18 mois, 8 entre 18 et 36 mois). Parmi eux, 14 ont eu des effets indésirables graves et le pronostic vital a été engagé une fois. Les causes de ces hospitalisations étaient :

- l'administration d'un médicament autre que celui qui leur était destiné pour 30 nourrissons (dont 3 fois avec une voie erronée) ;
- une confusion entre des dosettes d'antiseptiques et du sérum physiologique pour 15 nourrissons
- une erreur de dosage suite à un mélange entre différentes pipettes doseuses pour 22 nourrissons ayant abouti à un surdosage pour 9 d'entre eux.

C'est pour cette raison que l'action de l'URPS s'est également intéressée aux médicaments pédiatriques en les utilisant comme exemple dans l'armoire des 7 erreurs.

8.7 Les bénéfices du contrôle des pharmacies au domicile des patients âgés.

Dans une étude datant de 1997, Hsia *et al.* (106) ont examiné les médicaments retrouvés au domicile de 20 patients masculins âgés en moyenne de 75 ans et prenant 3 médicaments ou plus.

Pour cela un pharmacien se rendait au domicile du patient et examinait avec lui et/ou l'aide à domicile son histoire médicale. Il lui était demandé différentes informations sur son traitement comme le nombre de médicaments pris, leur posologie, leur indication. Les contradictions entre la consommation réelle et la prescription initiale étaient notées par le pharmacien. Le patient était également interrogé sur l'efficacité du traitement, les événements indésirables médicamenteux, l'automédication ainsi que sur sa consommation de tabac et alcool. Lorsque cela était possible un contrôle de l'armoire à pharmacie était effectué afin d'éliminer les médicaments périmés, jugés inutiles et/ou inappropriés. À chaque visite le pharmacien répondait aux questions sur les médicaments qui lui étaient posées et conseillait les patients afin d'optimiser l'observance, le nombre de médicaments consommés et d'éviter toutes confusions entre différents produits pharmaceutiques. Dans certains cas le pharmacien a été amené à consulter le prescripteur afin de revoir avec lui la prescription. Chaque visite durait en moyenne 45 minutes.

Au début de l'expérience, il était prescrit en moyenne 6 médicaments à prendre quotidiennement par patient pour une consommation réelle estimée à 4,7 médicaments. Il était constaté également la prise de 1,5 médicaments sans prescription en moyenne par patient. Un certain nombre de contradictions et de problèmes liés aux médicaments ont ainsi pu être détectés par le pharmacien notamment ceux imputables principalement au patient comme la prise de doses incorrectes, une mauvaise observance ou la poursuite de produits figurant sur des ordonnances périmées. En tout 90% des patients (n=18) étaient concernés par des problèmes liés aux médicaments.

Le patient type de l'étude recevait 3,7 interventions du pharmacien. (25% : 1 à 2 interventions, 50% : 3 à 4 interventions, 20% : 5 à 6 interventions, 5% : 7 interventions). 100% des patients ont reçus des conseils sur leur dossier médical, 30% une aide afin d'expliquer la planification et l'administration des médicaments et 25% se sont vus proposer un pilulier. 30% avaient des médicaments inopportuns ou inutiles qui ont été retirés.

Lors de la seconde visite le pharmacien a pu constater une baisse significative du nombre de contradictions et de problèmes liés aux médicaments (cf figure 12 et 13). En effet le nombre de contre-indications est ainsi passé de 81 à 44. Cette diminution concernait surtout les cas qui regroupaient le plus grand nombre de problèmes. L'observance a également été améliorée notamment pour les médicaments de la sphère respiratoire, les antihypertenseurs et les antalgiques. Le nombre de médicaments inopportuns retrouvés au domicile du patient est passé d'une moyenne de 2,9 à 1,2. La quantité de médicaments périmés a été réduite de 0,10 contre 1,9 précédemment.

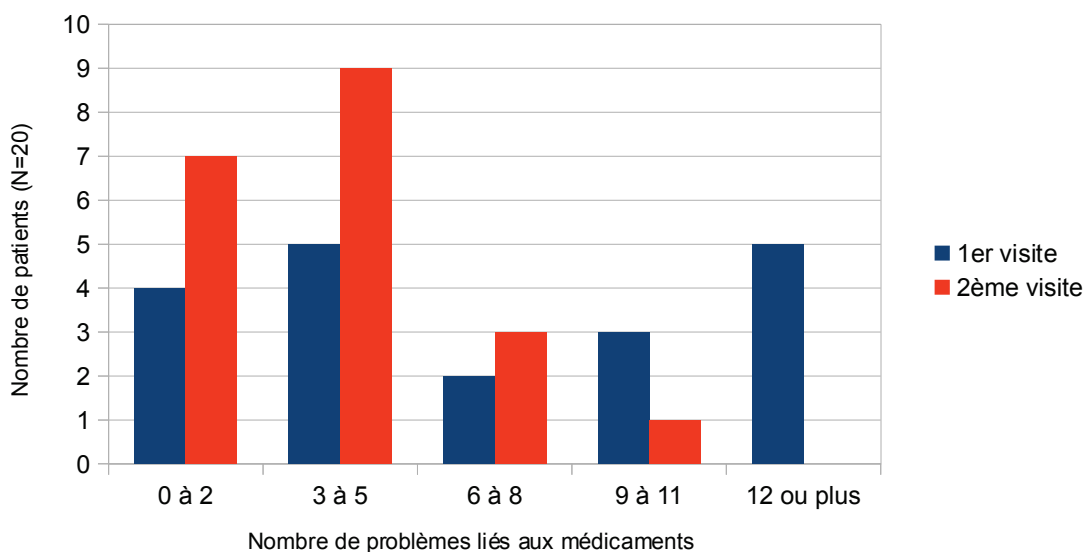


Illustration 12: Nombre de patient ayant des problèmes liés à la médication (106)

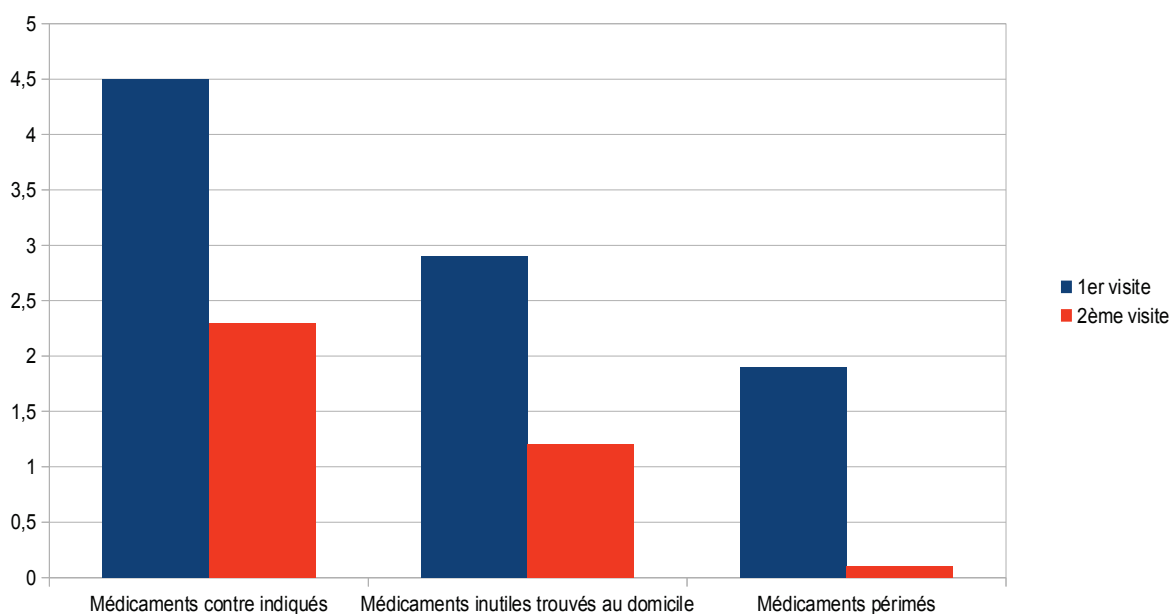


Illustration 13: principaux types de problèmes liés à la médication (106)

Cette étude, bien que ne comportant qu'un petit nombre de patients met en avant la grande fréquence de comportements dangereux en raison de la mauvaise gestion des médicaments. Elle montre également les avantages des visites à domicile qui permettent l'amélioration de la

compréhension du traitement, l'élimination des médicaments dangereux et inutiles, diminuant ainsi le risque de confusion et elles ont permis également de mieux adapter le traitement. Cependant les auteurs recommandent, pour les situations les plus à risques, de poursuivre les visites ou, du moins, d'entretenir les liens avec le patient. Le résultat de cette étude est cependant limité, en raison du faible nombre de patients, de l'existence possible de médicaments non signalés et rangés ailleurs, en raison de la sélection de patients potentiellement à risque d'erreur de traitement et enfin du refus de certains patients d'être intégrés dans l'étude.

L'armoire à pharmacie représente un risque important pour les patients en raison de confusions possibles entre différents médicaments et de l'existence fréquente de médicaments périmés surtout chez les personnes âgées et les nourrissons.

Ce constat devrait permettre de proposer un contrôle de l'armoire à pharmacie de certains patients à risques (patients polymédicamentés, déficit cognitif, inobservant...), et dans le même temps de faire le point sur le traitement et si nécessaire avec le médecin de famille. D'ailleurs 90 % des patients sont favorables à un contrôle régulier de leur armoire à pharmacie.

Conclusion

Ce travail montre la fréquence importante des accidents iatrogéniques médicamenteux. Le plus souvent sans conséquence clinique grave (75 % des cas) (8), ils peuvent cependant être sévères et exceptionnellement fatals. Le nombre d'hospitalisations qui en résulte n'est pas négligeable : 1,5% en 2004, à 2,1 % des hospitalisations en 2009 (6).

Cette étude a consisté à envisager tous les moyens qui permettent d'éviter ces accidents et qui concernerait environ un cas sur deux. Elle analyse toutes les actions de prévention des événements indésirables. Elle développe le dépistage de l'IRC en particulier chez l'hypertendu et le diabétique, en raison de sa grande fréquence, de son évolution insidieuse, de son diagnostic par conséquent tardif et de la cause de nombreux accidents iatrogènes médicamenteux. Des études ont montrées l'importance de ce dépistage précoce et sa répercussion en matière de santé publique et sur le plan économique.

Le relais ville-hôpital est largement développé en raison de la multiplicité des risques iatrogéniques par un déficit important de communication entre professionnels, d'une part, et avec le patient, d'autre part, et par une absence de prise en compte des modifications de traitement dans le parcours du patient. Ce dysfonctionnement justifie de renforcer le rôle informatif et coordinateur du pharmacien, dernier maillon de la chaîne. Une étude de l'OMÉDIT Poitou-Charentes démontre que de nombreuses ordonnances de sortie hospitalières ne sont pas conformes mais leur nombre est sous-estimé faute de déclaration (41). Ce travail montre l'importance d'action de sensibilisation des professionnels de santé à la fréquence de prescriptions inadaptées à la sortie de l'hôpital et sur une bonne communication entre professionnels ainsi qu'entre eux et les patients. La prise de conscience d'une amélioration de ce relais ville-hôpital pour une optimisation de la qualité des soins est maintenant une priorité.

La distribution du livret GERIAMED conçu par l'OMÉDIT Poitou-Charentes vise, quant à lui, à améliorer la prise en charge médicamenteuse des personnes âgées, particulièrement concernées par le risque de iatrogénie médicamenteuse. Des études soulignent la nécessité de former, d'éduquer continuellement les acteurs de santé aux risques que présente la prescription médicale chez ces patients (84) (85).

Des travaux mettent en exergue le déficit majeur d'information des patients sur la consommation d'AINS que ce soit sur prescription ou par auto médication (99). C'est pourtant une des classes thérapeutiques les plus prescrites et responsables de fréquents accidents iatrogènes.

Parmi les moyens de prévention, la distribution de fiches d'information sur ces médicaments semble le moyen le plus simple et le plus efficace pour y pallier. L'étude anglaise menée dans les années 80 a d'ailleurs mis en évidence l'efficacité de cette méthode (100). Dans un monde ultra-connecté, l'information diffusée par un professionnel de santé reste toujours plus fiable et plus sûre que celle trouvée sur différents sites dont la fiabilité reste toujours remise en question.

La difficulté de lecture du conditionnement des médicaments est mise en avant par la revue Prescrire et l'URPS, mais aucune étude n'a été faite sur ce problème. Cependant des efforts ont été réalisés par différents laboratoires pharmaceutiques pour faciliter la compréhension des boîtages en particulier pour ce qui concerne la différenciation entre DCI et le nom commercial (ou de fantaisie). La distribution de flyers d'information paraît efficace lors de la délivrance d'AINS et encourage le développement de la distribution de fiche d'aide à la lecture du conditionnement des médicaments.

Les études portant sur la gestion des armoires à pharmacie, démontrent un risque iatrogène élevé en raison de médicaments périmés ou de doublons particulièrement sur la population à risque (personnes âgées, polymédiquées, nourrissons..) (102) (105) (106). Elles analysent les possibilités d'en limiter les conséquences.

Dans le circuit complexe du médicament les pharmaciens d'officine se retrouvent en fin de chaîne ce qui rend leur rôle si important. Il est de leur devoir de s'assurer que toutes les informations ont été transmises non seulement au patient mais également au prescripteur afin d'éviter toute interaction médicamenteuse ou la prescription de médicaments contre-indiqués. La délivrance de médicaments dits «conseils» est également une pratique qui n'est pas dénuée de risques. Il incombe aux pharmaciens de s'assurer que le patient dispose bien de l'ensemble des informations relatives à ces produits.

L'évolution de la profession de pharmacien officinal introduit de nouvelles missions de santé publique que sont la formation et l'information des patients en particulier en ce qui concerne les protocoles de traitement, les interactions des médicaments, leur effet iatrogène et leur observance. Professionnels de santé au contact d'un nombre important de personnes avec un maillage sur tout le territoire, en particulier en milieu rural, le pharmacien affirme son rôle au service du lien social et doit exercer davantage son action éducative et de dépistage pour conforter sa place dans le système de santé.

Enfin il est important de souligner l'action de l'URPS pharmaciens Poitou-Charentes en soulignant les chiffres du Professeur Bégaud : il surviendrait en France **18 000 décès par an faisant suite à un accident iatrogénique, soit deux décès par heure**. Ce chiffre, bien que contesté par LEEM, indiquerait que les EIM feraient un nombre de victimes supérieur à celles des accidents de circulation par exemple. Il est donc urgent et nécessaire d'agir pour lutter contre les accidents iatrogéniques médicamenteux.

Annexes

Critère d'appréciation	2004				2009			
	EIG non évitables (n=264)		EIG évitables (n=181)		EIG non évitables (n=197)		EIG évitables (n=177)	
	nb	(%)	nb	(%)	nb	(%)	nb	(%)
La gravité de la situation clinique du patient était importante ou plutôt importante (sévérité)	191	(72,6)	122	(67,4)	137	(69,5)	125	(70,6)
Le degré de complexité de la situation clinique du patient était très complexe ou plutôt complexe (complexité)	156	(59,3)	93	(51,4)	127	(64,5)	115	(65,0)
Le degré d'urgence dans la prise en charge du patient avant la survenue de l'EIG était très urgent ou plutôt urgent (degré d'urgence)	163	(61,7)	102	(56,3)	117	(59,4)	97	(54,8)
Les soins, à l'origine de l'EIG, étaient contraindiqués ou l'indication n'était pas consensuelle parmi la communauté scientifique (indication PEC)	6	(2,3)	27	(15,4)	5	(2,6)	30	(17,7)
Le degré de déviation de ces soins par rapport à la pratique attendue était modéré ou important (degré déviation)	7	(2,9)	68	(41,5)	3	(1,6)	68	(42,8)
Le bénéfice potentiel, pour ce patient, de ces soins au moment de leur réalisation était quasiment absent ou faible (bénéfice potentiel)	2	(0,8)	20	(11,1)	8	(4,1)	27	(15,3)
Le risque potentiel de survenue d'EIG, au moment de leur réalisation, était élevé ou modéré (risque potentiel)	169	(64,0)	114	(63,0)	139	(70,6)	133	(75,1)
La plupart des médecins ou professionnels de santé, dans un contexte identique, auraient pris en charge le patient certainement pas ou probablement pas de la même manière (même PEC)	2	(0,8)	65	(36,7)	0	(0,0)	63	(35,6)

NB : regroupement des modalités 1 (Importante ou Très complexe ou Très urgent, etc.) et 2 (Plutôt importante, Plutôt complexe, Plutôt urgent, etc.)

Annexe 1 : Critères d'appréciation du caractère évitable de l'ensemble des EIG.

Type de gravité	EIG total				EIG évitables			
	2004		2009		2004		2009	
	(n = 195)		(n = 160)		(n = 86)		(n = 90)	
	nb	(%)	nb	(%)	nb	(%)	nb	(%)
Pronostic vital	62	(31,8)	39	(24,4)	33	(38,4)	21	(23,3)
<i>Pronostic vital seul</i>	38	(19,5)	24	(15,0)	20	(23,3)	15	(16,7)
Incapacité	50	(25,6)	35	(21,9)	28	(32,6)	17	(18,9)
<i>Incapacité seule</i>	26	(13,3)	20	(12,5)	15	(17,4)	11	(12,2)
Pronostic vital & incapacité	24	(12,3)	15	(9,4)	13	(15,1)	6	(6,7)
Décès	5	(2,6)	8	(5,0)	1	(1,2)	3	(3,3)
Ni décès, ni incapacité, ni pronostic vital	102	(52,3)	93	(58,1)	37	(43,0)	55	(61,1)

Annexe 2 : Type de gravité des EIG cause d'hospitalisation

Type de gravité	EIG total				EIG évitables			
	2004		2009		2004		2009	
	(n = 255)		(n = 214)		(n = 95)		(n = 87)	
	nb	(%)	nb	(%)	nb	(%)	nb	(%)
Prolongation	200	(78,4)	153	(71,5)	72	(75,8)	61	(70,1)
<i>prolongation seule</i>	110	(43,1)	89	(41,6)	37	(38,9)	30	(34,5)
Pronostic vital	92	(36,1)	71	(33,2)	39	(41,0)	31	(35,6)
<i>pronostic vital seul</i>	22	(8,6)	25	(11,7)	11	(11,6)	13	(14,9)
Incapacité	55	(21,6)	61	(28,5)	19	(20,0)	25	(28,7)
<i>Incapacité seule</i>	10	(3,9)	16	(7,5)	4	(4,2)	5	(5,7)
Prolongation & pronostic vital	47	(18,4)	23	(10,7)	20	(21,1)	11	(12,6)
Prolongation & incapacité	22	(8,6)	22	(10,3)	7	(7,4)	13	(14,9)
Pronostic vital & incapacité	2	(0,8)	4	(1,9)	0	(0,0)	0	(0,0)
Les trois types de gravité	21	(8,2)	19	(8,9)	8	(8,4)	7	(8,0)
Décès	21	(8,2)	16	(7,5)	8	(8,4)	8	(9,2)

Annexe 3 : Type de gravité des EIG pendant l'hospitalisation

Bibliographie

1. Code de la santé publique - Article L5111-1. Code de la santé publique.
2. Queneau P, Grandmottet P. Rapport de la mission sur la iatrogénie médicamenteuse et sa prévention, rapport au secrétaire d'Etat à la santé, Bernard Kouchner; 1998.
3. LOI n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. 2004-806 août, 2004.
4. Haury B, Cases C. Les événements indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé: premiers résultats d'une étude nationale. 2012.
5. Haute Autorité de Santé. Guide de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments. Juillet 2011. Disponible sur <http://has-sante.fr>
6. Michel P, Lathelize M, Quenon JL, Bru-Sonnet R, Domecq S, Kret M. Comparaison des deux Enquêtes Nationales sur les Événements Indésirables graves associés aux Soins menées en 2004 et 2009. Rapp Final À DREES Ministère Santé Sports Bordx. 2011;
7. Michel P, Quenon JL, Djihoud MA, Sonnet MRB. Les événements indésirables liés aux soins extra-hospitaliers: fréquence et analyse approfondie des causes. 2009; Available from: http://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_EVISAFinal_17aout09.pdf
8. Mosnier A, Michel P, Kret M. Etude ESPRIT : phase d'enquête épidémiologique. Protocole Octobre 2013.
9. Castot A, Haramburu F, Kreft-Jaïs C. EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Coordination CRPV de Bordeaux. Décembre 2007. Disponible sur: <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/EMIR.pdf>
10. Bordet R, Gautier S, Le Louet H, Dupuis B, Caron J. Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalised patients. Eur J Clin Pharmacol. 2001 Mar;56:935–41.
11. Apretna E, Haramburu F, Taboulet F, Bégaud B. Conséquence médicale et socio-économique des effets indésirables médicamenteux. Presse Med 2005; 34: 271-6 2005, Masson, Paris.
12. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Jama. 1997;277:307–11.
13. Haute Autorité de Santé. Guide parcours de soins maladie rénale chronique ; 2012. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_1241973.
14. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Chronic Kidney Disease: National Clinical Guideline for Early Identification and Management in Adults in Primary and Secondary Care. London: Royal College of Physicians (UK); 2008 Sep.
15. Johnson CA, Levey A, Coresh J et al. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: Part II. Glomerular filtration rate, proteinuria and other markers. Am Fam Physician. 2004 Sep;70:1091-7
16. Société Française de Néphrologie. Evaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le

diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. 2009. Disponible sur: <http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/recommandations/SN/IRC-proteinurie.pdf>

17. Stengel B, Couchoud C, Helmer C, Loos-Ayav C, Kessler M. Epidémiologie de l'insuffisance rénale chronique en France. *La Presse Médicale*. 2007;36: 1811-1821.
18. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt K-U, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int*. 2007 Aug;72:247-59.
19. Brosnahan G, Fraer M. Chronic kidney disease: whom to screen and how to treat, part 1: definition, epidemiology, and laboratory testing. *South Med J*. 2010 Feb;103:140-6.
20. Hsu C, Iribarren C, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. *Arch Intern Med*. 2009 février;169:342-50.
21. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown J, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med*. 2004 Mar 22;164:659-63.
22. Agence de la biomédecine. Rapport REIN 2012 Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie 2012. Disponible sur: <http://www.agence-biomedecine.fr>
23. Programme d'action « Insuffisance rénale chronique 2002-2003-2004 » Ministère de l'emploi et de la solidarité; Ministère délégué à la Santé. Sicom 2001,p.16.
24. Anne Fagot-Campagna, Isabelle Romon, Sandrine Fosse, Candice Roudier. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France Synthèse épidémiologique. InVs; 2010.
25. Snyder S, Pendergraph B. Detection and evaluation of chronic kidney disease. *Am Fam Physician*. 1 nov 2005;72:1723-1732.
26. Cohn-Zanchetta E, Midy F. Note de cadrage: évaluation des médicaments antihypertenseurs et place dans la stratégie thérapeutique. 2010. Haute Autorité de Santé; 2010. disponible sur <http://www.has-sante.fr>.
27. D.Herpin, J.-J. Mourad, N. Postel-Vinay, B. Pannier, B. Vaisse, X. Girerd (au nom du Comité Français de Lutte contre l'Hypertension Artérielle), partenariat TNS-Sofrès. Possession et usage des appareils d'automesure en France en 2004 et 2006. Enquête FLAHS 2006. *EM-Consulte*. août 2007;100:620-624.
28. Blotière P-O, Tuppin P, Weill A, Ricordeau P, Allemand H. [The cost of dialysis and kidney transplantation in France in 2007, impact of an increase of peritoneal dialysis and transplantation]. *Nephrol. Ther*. juill 2010;6:240 - 247.
29. Launay-Vacher V., Storme T., Izzedine H., Deray G., Modifications pharmacocinétiques au cours de l'insuffisance rénale. *La presse médicale*. 2001; 30; 597-604.
30. Balant LP, Gex-Fabry M. Pharmacocinétique et insuffisance rénale. *La Lettre du Pharmacologue* 1989 ; 3:193-7.

31. Bowmer CJ, Lindup WE. Investigation of the drug-binding defect in plasma from rats with glycerol-induced acute renal failure. *J Pharmacol Exp Ther* 1979 ; 210:440-5.
32. Cutler RE, Krichman KH, Blair AD. Pharmacokinetics of drugs and the effects of renal failure. In « Textbook of Nephrology », Massry SG & Glassock RJ eds ; 1983 Volume 2, Chapter 70, 8.42-8.52.
33. Elston AC, Bayliss MK, Park GR. Effect of renal failure on drug metabolism by the liver. *Br J Anaesth* 1993 ; 71:282-90.
34. Gibson TP. Renal disease and drug metabolism: an overview. *Am J Kidney Dis* 1986 ; 8:7-17.
35. Kirrmann A. Dépistage de la maladie rénale chronique en médecine générales. Audit de pratique. Paris Diderot. 2013.
36. Enquête téléphonique réalisée par BVA du 29 août au 5 septembre 2006 auprès de 505 médecins généralistes libéraux représentatifs de la population des médecins généralistes libéraux exerçant en France métropolitaine.
37. Hallan SI, Dahl K, Oien CM, Grootendorst DC, Aasberg A, Holmen J, et al. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *BMJ*. 2006 Nov 16;333:1047.
38. Brown WW, Peters RM, Ohmit SE, Keane WF, Collins A, Chen S-C, et al. Early detection of kidney disease in community settings: the kidney early evaluation program (KEEP). *Am J Kidney Dis*. 2003 Jul 1;42:22–35.
39. Hoerger TJ, Wittenborn JS, Segel JE, Burrows NR, Imai K, Eggers P, et al. A Health Policy Model of CKD: 2. The Cost-Effectiveness of Microalbuminuria Screening. *Am J Kidney Dis*. 2010 Mar 1;55:463–73.
40. Boulware L, Jaar BG, Tarver-Carr ME, Brancati FL, Powe NR. Screening for proteinuria in us adults: A cost-effectiveness analysis. *JAMA*. 2003 décembre;290:3101–14.
41. Bouguéon G.; Chapelle G; Faucher-Grassin et Al. L'ordonnance de sortie, maillon essentiel du parcours patient. Approche régionale en Poitou-Charentes. Hôpitalpharm Lille 2012.
42. Ellenbecker CH, Samia L, Cushman MJ, Alster K. Patient Safety and Quality in Home Health Care. In: Hughes RG, editor. Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008
43. Évaluation des pratiques professionnelles dans les établissements de santé. Préparation de la sortie du patient hospitalisé. Novembre 2001. ANAES; service évaluation en établissements de santé.
44. 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*. 2004 Feb 3;170:345–9.
45. Wong, J., et al., Medication reconciliation at hospital discharge: evaluating discrepancies. *Ann Pharmacother*, 2008. 42:1373 - 9.

46. Vira T, Colquhoun M, Etchells E. Reconcilable differences: correcting medication errors at hospital admission and discharge. *Qual Saf Health Care*. 2006 Apr;15:122–6.
47. Institute for Healthcare Improvement. Reconcile Medications at All Transition Points. Patient Safety Medication System Changes. Cambridge, MA. Institute for healthcare Improvement
48. Chen Y-F, Neil KE, Avery AJ, Dewey ME, Johnson C. Shah SNH, Aslam M, Avery AJ. A survey of prescription errors in general practice. *Pharm J*. 2001;267:860–2. *Ther Clin Risk Manag*. 2005 Dec;1:333–42.
49. Crosson JC, Schueth AJ, Isaacson N, Bell DS. Kuo GM, Phillips RL, Graham D, Hickner JM. Medication errors reported by US family physicians and their office staff. *Quality & Safety in Health Care* 2008;17:286-90. *J Am Board Fam Med*. 2012 Jan 1;25(1):24–32.
50. Coleman EA, Boult C. American Geriatric Society Health Care Systems Committee. Improving the quality of transitional care for persons with complex care needs. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:556-557.
51. Bayley KB, Savitz LA, Rodriguez G, Gillanders W, Stoner S. Barriers Associated with Medication Information Handoffs. In: Henriksen K, Battles JB, Marks ES, Lewin DI, editors. *Advances in Patient Safety: From Research to Implementation (Volume 3: Implementation Issues)*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2005.
52. Gray SL, Mahoney JE, Blough DK. Adverse drug events in elderly patients receiving home health services following hospital discharge. *Ann Pharmacother*. 1999 Nov;33(11):1147–53.
53. Conrad D., Butler C., Safer Healthcare Now! medication reconciliation in homecare pilot project, ISMP, 2010.
54. Sullivan, C., et al., Medication reconciliation in the acute care setting: opportunity and challenge for nursing. *J Nurs Care Qual*, 2005. 20: p. 95-8
55. Soendergaard B, Kirkeby B, Dinsen C, Herborg H, Kjellberg J, Staehr P. Drug-related problems in general practice: results from a development project in Denmark. *Pharm World Sci PWS*. 2006 Apr;28:61–4.
56. Showalter JW, Rafferty CM, Swallow NA, Dasilva KO, Chuang CH. Effect of standardized electronic discharge instructions on post-discharge hospital utilization. *J Gen Intern Med* 2011;26:718-23.
57. Bernheim C, Schmitt E, Dufay E. Iatrogénie médicamenteuse nosocomiale et gestion des risques d'erreur médicamenteuse: à propos de l'analyse des notifications du réseau REEM. *Oncologie*. 2005 Apr 1;7:104–19.
58. Haute Autorité de Santé, Direction de l'Amélioration de la Qualité et de la Sécurité des Soins. Manuel de certification des établissements de santé. V2010. Janvier 2014
59. Redmond P, Grimes T, McDonnell R, Boland F, Hughes C, Fahey T. Tackling transitions in patient care: the process of medication reconciliation. *Fam Pract*. 2013 Oct 1;30:483–4.
60. Karapinar F, van den Bemt PMLA, Zoer J, Nijpels G, Borgsteede SD. Informational needs of general practitioners regarding discharge medication: content, timing and pharmacotherapeutic

advice. *Pharm World Sci PWS*. 2010 Apr;32:172–8.

61. Schnipper JL. Role of pharmacist counseling in preventing adverse drug events after hospitalization. *Archives of Internal Medicine* 2006;166:565-71.
62. Foust JB, Naylor MD, Bixby MB, Ratcliffe SJ. Medication problems occurring at hospital discharge among older adults with heart failure. *Res Gerontol Nurs*. 2012 Jan;5:25–33.
63. Midlov. Midlov P, Deierborg E, Holmdahl L, Hoglund P, Eriksson T. Clinical outcomes from the use of Medication Report when elderly patients are discharged from hospital. *Pharmacy World & Science* 2008;30:840-5
64. Ashcroft DM, Quinlan P, Blenkinsopp A. Prospective study of the incidence, nature and causes of dispensing errors in community pharmacies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005 mai;14:327–32.
65. Warner B, Gerrett D. Identification of medication error through community pharmacies. *Int J Pharm Pract*. 2005 Sep 1;13:223–8.
66. Haute Autorité de Santé - L'initiative OMS High 5s. 2005.
67. Bergkvist A. Improved quality in the hospital discharge summary reduces medication errors. LIMM: Landskrona Integrated Medicines Management. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2009;69:1037-46.
68. Ministère de la Santé. Instruction n° DGOS/PF2/2015/65 du 9 mars 2015. 2015.
69. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Begaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ*. 15 avr 2000;320:1036.
70. Begaud. Does age increase the risk of adverse drug reactions?; 2002; *J Clin Pharmacol*, 54, 548-552.
71. Doucet J, Jegou A, Noel D, Geffroy CE, Capet C, Coquard A, et al. Preventable and Non-Preventable Risk Factors for Adverse Drug Events Related to Hospital Admissions in the Elderly. *Clin Drug Investig*. 2002;22:385-392.
72. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA J Am Med Assoc*. 5 mars 2003;289(9):1107-1116. [Internet]. [cited 2015 May 16]. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=196099>
73. LOI n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. 2004-806 août, 2004.
74. Insee - Population - Bilan démographique 2014 - Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2015, France. Disponible sur <http://www.insee.fr>
75. Insee - Population - Projections de population à l'horizon 2060 - Un tiers de la population âgé de plus de 60 ans. Disponible sur <http://www.insee.fr>
76. Gonthier R, Blanc P, Stierlam F. Faut-il traiter toutes les maladies de la personne âgée ? *Thérapie*. 2004 Mar;59:227–32.

77. Sylvie Legrain. Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé; consommation, prescription, iatrogénie et observance; HAS 2005.
78. Haute Autorité de Santé; Note méthodologique et de synthèse: comment améliorer la qualité et la sécurité des prescriptions de médicaments chez la personne âgée?; Sept 2014.
79. Malhotra S, Karan R, Pandhi P, Jain S. Drug related medical emergencies in the elderly: role of adverse drug reactions and non-compliance. *Postgrad Med J*. 2001 Nov;77:703–7.
80. Col N, Fanale JE, Kronholm P. The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. *Arch Intern Med*. 1990 Apr;150:841–5.
81. Lacaille S. Thèse de doctorat en pharmacie. Observance des traitements médicamenteux. Paris: CHU Bichat; 2002.
82. Louis-Simonet M, Kossovsky MP, Sarasin FP, Chopard P, Gabriel V, Perneger TV, et al. Effects of a structured patient-centered discharge interview on patients' knowledge about their medications. *Am J Med*. 2004 Oct 15;117:563–8.
83. Morrow DG, Weiner M, Deer MM, Young JM, Dunn S, McGuire P, et al. Patient-centered instructions for medications prescribed for the treatment of heart failure. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2004 Mar;2:44–52.
84. Bregnhøj L, Thirstrup S, Kristensen MB, Bjerrum L, Sonne J. Combined intervention programme reduces inappropriate prescribing in elderly patients exposed to polypharmacy in primary care. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2009;65(2):199-207.
85. Fick DM, Maclean JR, Rodriguez NA, Short L, Heuvel RV, Waller JL, et al. A randomized study to decrease the use of potentially inappropriate medications among community-dwelling older adults in a southeastern managed care organization. *American Journal of Managed Care* 2004;10:761-8.
86. Haute Autorité de Santé - Prescription Médicamenteuse chez le Sujet Agé (PMSA) - Programme Pilote 2006-2013
87. Revue Prescrire, Noms commerciaux de médicaments: une confusion entretenue par les agences, décembre 2007; 27(290):941-945.
88. Revue Prescrire, Cahier DCI dénomination commune internationale: un outil au service du bon usage des médicaments. Disponible sur www.prescrire.org
89. Revue Prescrire, article en une, DCI : Intelligible, décembre 2007;27(290):881
90. Revue Prescrire. Bilan 2012 des conditionnements: beaucoup de défauts dangereux à notifier. 2013 Février; tome 33(352):143–6.
91. Bilan 2014 du conditionnement des médicaments: les autorités doivent orienter vers plus de progrès. *La revue Prescrire* Février 2015/Tome 35 n°376. page 141.
92. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Analyse des ventes de médicaments en France en 2011; ANSM; Octobre 2012.

93. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011 Jan 11;342(jan11 1):c7086–c7086.
94. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). 2013.
95. Flipo R-M. Les dangers des AINS [Internet]. Disponible sur: <http://www.labrha.com/ains-pr-flipo-dangers.aspx>
96. 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*. 2004 Jul 3;329(7456):15–9.
97. Pouillard J. L'automédication. Rapp Adopté Lors de la session de l'Ordre des médecins. 2001 Fév. Page 1. Disponible sur: <http://www.conseil-national.medecin.fr/>
98. Montastruc JL, Bagheri H, Geraud T, Lapeyre-Mestre M. Pharmacovigilance de l'automédication. In: *Thérapie*. EDP Sciences; 1997; 93-154 :105–10.
99. Lacheray M. Thèse de doctorat en médecine: évaluation des pratiques et des connaissances des patients marnais à propos des anti-inflammatoires non stéroïdiens oraux en vente libre. 2013. Faculté de Reims.
100. Gibbs S, Waters WE, George CF. The benefits of prescription information leaflets. *Br J Clin Pharmacol*. 1989;27:723–39.
101. Édition 2012 de l'étude sur le rapport des Français aux médicaments | LEEM - Les entreprises du médicament. Disponible sur <http://www.leem.org/edition-2012-de-l-etude-sur-rapport-des-francais-aux-medicaments>
102. Bordenave H, Despas F, Sommet A, Montastruc J-L. Composition des armoires à pharmacie familiales : échantillon de 207 foyers de la région Aquitaine. *Thérapie*. 2012 Mar;67:137–43.
103. Boutin A. Thèse de doctorat en pharmacie; La pharmacie familiale:état des lieux en 2006-2007 en Haute Garonne, à partir d'enquêtes auprès de 244 patients et de 52 médecins généralistes. Octobre 2007. Faculté de Rennes.
104. Collet C. Thèse de doctorat en médecine: Étude descriptive de 152 pharmacies familiales. 2004. Faculté de Dijon
105. Pelisset-Vanhersecke; Thèse de doctorat en médecine; Contenu des armoires à pharmacie et analyse des interactions médicamenteuses; 2014. Faculté de médecine Henri Warembourg
106. Hsia Der E, Rubenstein LZ, Choy GS. The benefits of in-home pharmacy evaluation for older persons. *J Am Geriatr Soc*. 1997 Feb;45:211–4.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté 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 ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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.

Résumé

La iatrogénie médicamenteuse est définie par l'OMS comme « toute réaction nocive et non recherchée liée à la prise d'un médicament et survenant de façon fortuite ». En France elle est responsable de 350 000 et 450 000 hospitalisations par an dont 120 à 190 000 sont considérées comme évitables. Ce qui entraîne un surcoût estimé entre 1,4 et 2,3 milliard d'euros par an.

C'est pourquoi l'URPS Poitou-Charentes a décidé de mettre aux points différentes actions afin de lutter efficacement contre les accidents iatrogéniques médicamenteux : le projet PÉPIM (Prévention, d'Éducation et Promotion de la Iatrogénie Médicamenteuse). Ce programme s'articule autour de sept axes.

Tout d'abord le dépistage à l'officine de l'insuffisance rénale chronique chez les personnes souffrant d'hypertension artérielle et/ou chez les diabétiques en raison de sa grande fréquence chez cette population, de son évolution insidieuse, de son diagnostic par conséquent tardif et de la cause de nombreux accidents iatrogènes médicamenteux. Un diagnostic précoce ayant des répercussions en matière de santé publique et sur le plan économique.

Au niveau du relais ville-hôpital l'objectif est d'optimiser le signalement auprès de l'OMÉDIT des ordonnances de sortie non conformes par les pharmaciens ceci afin de sensibiliser les prescripteurs sur leur fréquence et leurs répercussions.

La distribution du livret GERIAMÉD conçu par l'OMÉDIT Poitou-Charentes vise, quant à lui, à améliorer la prise en charge médicamenteuse des personnes âgées, particulièrement concernées par le risque de iatrogénie médicamenteuse.

La distribution de fiches d'information sur les AINS. En effet, alors que c'est l'une des classes thérapeutiques les plus prescrites et responsable d'accidents iatrogéniques, des travaux mettent en exergue le déficit majeur d'information des patients sur la consommation d'AINS.

La difficulté de lecture du conditionnement des médicaments est une problématique fréquemment rencontrée à l'officine. Ce constat est confirmé par la revue Prescrire. Pour y palier la distribution de fiches d'information d'aide à la lecture semble être le moyen le plus efficace.

L'aide à la gestion des armoires à pharmacie et l'armoire des sept erreurs sont des actions visant à sensibiliser les patients aux risques iatrogéniques qu'elles représentent (médicaments périmés ou inadaptés, doublons...).

Nous essaierons ici de vérifier le caractère efficient de ces actions en s'appuyant sur des travaux similaires ayant été réalisés en France ou à l'étranger.

Mots clés : iatrogénie, prévention, effets indésirables médicamenteux, URPS, PÉPIM, GERIAMÉD, AINS, erreurs médicamenteuses, conciliation