

Iatrogénie comme motif de recours aux urgences

P. QUENEAU, F. ADNET, B. BANNWARTH, F. CARPENTIER, J. BOUGET,
A. TRINH-DUC ET L'ASSOCIATION PÉDAGOGIQUE NATIONALE
POUR L'ENSEIGNEMENT DE LA THÉRAPEUTIQUE (APNET)

Une urgence médicale et socio-économique : prévenir le risque nosocomial médicamenteux et... sauver des milliers de vies humaines, notamment par un enseignement approprié de la thérapeutique pratique !

À propos d'une étude de l'APNET sur l'iatrogénie médicamenteuse observée dans 7 Services d'Accueil et d'Urgences français

1. Résumé

La pathologie médicamenteuse comme cause d'hospitalisation est un problème majeur de Santé Publique. Cette étude de l'Association Pédagogique Nationale pour l'Enseignement de la Thérapeutique (APNET) a consisté à recueillir systématiquement toutes les observations d'effets indésirables médicamenteux (EIM) pendant deux semaines (la première en janvier-février 2003 et la seconde en juin 2003) dans 7 Services d'Accueil et d'Urgences (SAU) de 7 Centres hospitaliers français, 4 Centres hospitaliers Universitaires (CHU) et 3 Centres hospitaliers non universitaires (CH). Sur un total de 1 826 patients admis aux 7 SAU pendant ces deux périodes, nous avons pris en compte les 1 663 patients ayant pris au moins un médicament au cours de la semaine précédente. Parmi eux, 370 (22,2 % ; IC 95 : 20,2 % - 24,3 %) avaient consulté en raison d'un effet indésirable médicamenteux (EIM) possible (I1), probable (I2), vraisemblable (I3), très vraisemblable (I4). Parmi ces 370 patients, 263 (15,8 % des 1 663 malades inclus et 71,8 % de l'ensemble des 370 EIM cotés I1, I2, I3 ou I4) étaient porteurs d'EIM probable (I2), vraisemblable (I3), ou très vraisemblable (I4). Le sex-ratio était le même dans les

Correspondance : patrice.queneau@chu-st-etienne.fr

deux groupes, avec et sans EIM (0,88 ; $P = 0,95$). Les malades avec EIM étaient globalement plus âgés que ceux sans EIM (62,4 vs. 53,8 ans ; $P = 0,0016$). En outre, ils avaient un score de gravité plus élevé ($P = 0,0003$). La proportion de malades traités par ≥ 2 médicaments était plus élevée dans le groupe avec EIM que dans le groupe sans EIM (93,2 % vs. 84,2 % ; $P < 0,0001$). De même, le nombre moyen de médicaments consommés était significativement plus élevé chez les patients avec EIM que chez ceux sans EIM (5,8 vs. 4,5 ; $P < 0,0001$). Les symptômes d'EIM les plus fréquemment observés furent à type de « malaises, vertiges, avec ou sans chute » ($n = 48 : 18,2\%$), digestifs ($n = 38 : 14,4\%$), neurologiques ($n = 28 : 10,6\%$), endocriniens ($n = 23 : 8,7\%$). Les médicaments les plus fréquemment incriminés dans la survenue des 263 EIM étaient en priorité les psychotropes, les diurétiques, les anticoagulants, et les autres médicaments cardiovasculaires, les antalgiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Dans 123 cas sur 263 (46,8 %), l'EIM fut considéré comme évitable en raison d'un mauvais usage du médicament par le médecin mais aussi fréquemment par le malade (mauvaise observance ou automédication dangereuse) avec l'incidence d'une relation malade-médecin de qualité insuffisante à l'origine d'une mauvaise compréhension du traitement et de ses objectifs.

2. Introduction

L'importance de la pathologie médicamenteuse comme cause d'hospitalisation est un problème majeur de Santé Publique. Une méta-analyse d'études prospectives a évalué à 100 000 environ le nombre annuel de décès par effet indésirable médicamenteux (EIM) aux États-Unis chez les malades hospitalisés (1). D'après une enquête menée sous l'égide des Centres de Pharmacovigilance Français, les EIM seraient responsables de 3,19 % (IC 95 % : 2,37 - 4,01 %) des hospitalisations (2).

C'est dans ce contexte que l'APNET travaille, depuis de nombreuses années, à la prévention des EIM évitables (9, 10, 15, 16, 17, 19, 21). La présente étude, entreprise en 1998, s'est donné pour objectif d'évaluer la fréquence et la gravité des consultations pour EIM dans les Services d'Accueil et d'Urgences (SAU), mais aussi les caractéristiques des malades concernés, les familles médicamenteuses incriminées, enfin l'évitabilité de ces EIM au bénéfice de recommandations de nature préventive.

3. Définitions

Le décret du JO n° 2004-99 du 29 janvier 2004 (14) propose les définitions suivantes :

– « **effet indésirable d'un médicament** : réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie,

le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit ;

– **effet indésirable grave d'un médicament** : effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale ».

En outre, le **mésusage** est défini comme l'utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit (RCP), mentionné à l'article R. 5121-21 du Code de la santé publique (article 5121-153 du CSP).

Appliquées aux médicaments, ces définitions incluent à la fois les EIM liés à la prescription médicale, mais aussi ceux induits par des erreurs d'observance et des automédications inappropriées.

Ainsi, ce travail *inclut l'ensemble des EIM observés sans les SAU considérés*, qu'ils soient induit par :

- **un mésusage thérapeutique** (négligence, imprudence ou prise de risque excessive) de la part du médecin, d'autres professionnels de santé ou du malade lui-même ;
- ou **un aléa, sans mésusage thérapeutique**.

4. Méthodologie

Précédemment décrite (15, 16, 19), nous nous bornerons ici à indiquer que notre étude, prospective, a concerné tous les malades, qu'ils aient ou non pris un ou plusieurs médicaments, venus consulter du 27 janvier au 2 février 2003 inclus et du 2 au 8 juin 2003 entre 8 h et 22 h dans 7 SAU : 4 SAU de Centres hospitaliers universitaires (Grenoble, Paris-Créteil, Rennes, Strasbourg) et 3 SAU de Centres Hospitaliers non universitaires (Agen, Annonay, Bourg-en-Bresse). Les malades avaient donné leur consentement. Étaient exclus les malades âgés de moins de 15 ans, ainsi que ceux venus pour une pathologie traumatique ou obstétricale, une ivresse aiguë, une intoxication médicamenteuse aiguë volontaire ou une raison sociale.

L'imputabilité de l'EIM, sa gravité et son évitabilité avaient été appréciées dans chaque SAU par deux médecins puis réexaminées de façon anonyme par un *Comité d'experts pluridisciplinaire*.

5. Résultats

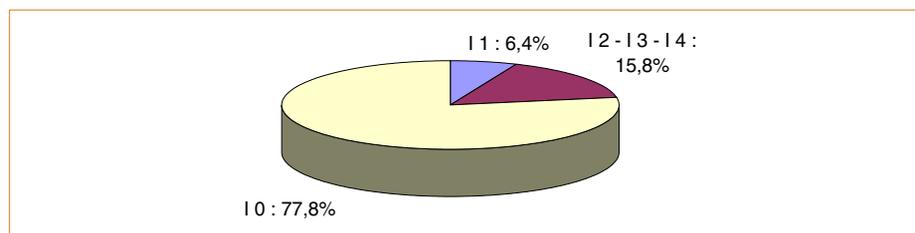
5.1. Fréquence, sexe et âge

Sur un total de 1 826 patients venus en SAU lors des deux semaines considérées, nous avons inclus les 1 663 patients ayant pris au moins un médicament au cours

Tableau 1 – Imputabilité des 1 663 malades recevant un (des) médicament(s)

Centre		I0		I1		I2 - I3 - I4	
Nom	Total	n	%	n	%	n	%
Grenoble	471	375	79,6	31	6,6	65	13,8
Agen	181	144	79,6	6	3,3	31	17,1
Annonay	93	69	47,2	7	7,5	17	18,3
Bourg-en-Bresse	72	60	83,3	4	5,6	8	11,1
Paris-Créteil	401	307	76,6	30	7,5	64	15,9
Rennes	274	206	75,2	21	7,7	47	17,1
Strasbourg	171	132	77,2	8	4,7	31	18,1
Total	1 663	1 293	77,8	107	6,4	263	15,8
				370		22,2 %	

Figure 1 – Imputabilité des 1 663 malades recevant un (des) médicament(s)

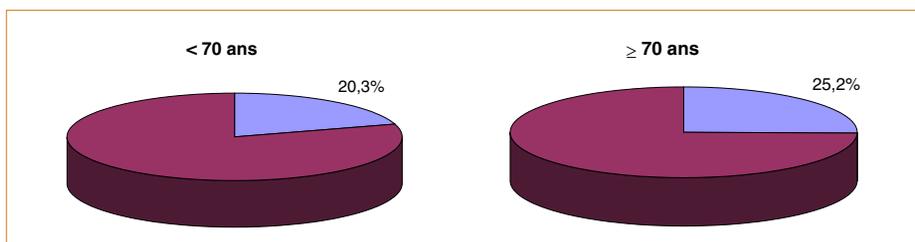


de la semaine précédente (y compris les ruptures récentes de traitements). Parmi eux, **370 (22,2 % ; IC 95 % : 20,2 - 24,3 %)** étaient venus consulter en raison d'un **EIM retenu comme « douteux », « plausible », « vraisemblable » ou « très vraisemblable »**, en fonction des critères de la méthode française (6), se répartissaient ainsi (**tableau 1 et figure 1**) (6, 19) :

- I1 : imputabilité *douteuse* : n = 107 (6,4 % des 1 663 malades inclus et 28,9 % de l'ensemble des 370 EIM cotés I1, I2, I3 ou I4).
- I2 : (imputabilité *plausible*), I3 (imputabilité *vraisemblable*) et I4 (imputabilité *très vraisemblable*) : n = 263 (15,8 % des 1 663 malades inclus et 71,8 % de l'ensemble des 370 EIM cotés I1, I2, I3 ou I4).

Compte tenu du caractère incertain des cas avec imputabilité « douteuse » (I1), nous ne prendrons en compte dans la suite du texte que les 263 cas cotés **I2, I3 ou I4, qui représentent à eux seuls 15,8 % des 1 663 malades inclus, chiffre très conséquent.**

Figure 2 – Pourcentages d'EIM avant et après 70 ans. Malades avec EIM (62,4 ans) + âgés que sans EIM (58,3 ans) – P = 0,0016



Le *sex-ratio* fut le même dans les deux groupes, avec ou sans EIM (0,88 ; P = 0,95). **Les patients avec EIM étaient significativement plus âgés que ceux sans EIM** (62,4 vs. 53,8 ans ; P = 0,0016) (figure 2) (19).

5.2. Symptômes des EIM

Les plus fréquemment observés furent des « **malaises, vertiges, avec ou sans chute** » (n = 48 : 18,2 %), des signes digestifs (n = 38 : 14,4 %), neurologiques (n = 28 : 10,6 %) ou endocriniens (n = 23 : 8,7 %) (19).

5.3. Gravité

Les patients avec EIM présentaient significativement un **plus haut niveau de gravité** que ceux sans EIM (P = 0,0003) (19).

5.4. Classes médicamenteuses incriminées

Les plus fréquemment incriminées furent les **psychotropes** (incluant les anxiolytiques, les hypnotiques, les antidépresseurs et les antipsychotiques), les **diurétiques**, les **anticoagulants**, les **autres médicaments cardiovasculaires**, les **AINS** et les **antalgiques**.

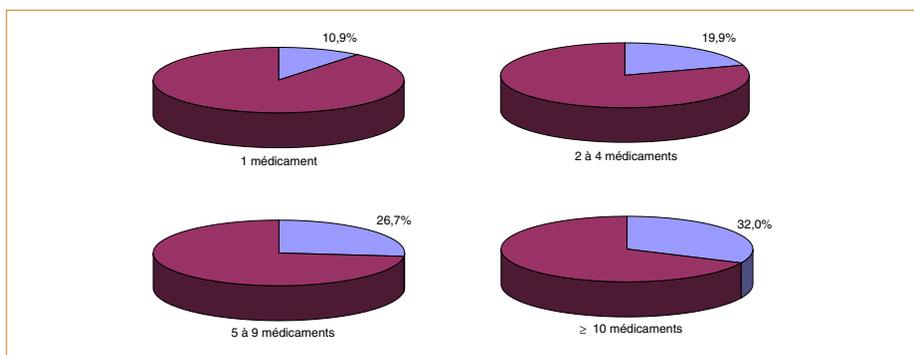
5.5. Nombre de médicaments

Le nombre moyen de médicaments consommés était **significativement plus élevé chez les patients avec EIM que chez ceux sans EIM (5,8 vs. 4,5 ; p < 0,0001)**. De même, **le pourcentage d'EIM s'élève nettement en fonction du nombre de médicaments reçus par les malades** : 10,9 % avec 1 seul médicament ; 19,9 % avec 2 à 4 médicaments ; 26,7 % avec 5 à 9 médicaments ; 32,0 % avec 10 médicaments ou plus (figure 3) (19).

5.6. Évitabilité

Ce paramètre, fondamental à étudier, se révèle souvent multifactoriel, mettant en cause à la fois médecins prescripteurs et malades, mais aussi d'autres soignants. Chez 46, 8 % de nos EIM I2, I3 ou I4 (123 malades sur 263), l'« évitabilité » a été jugée « probable » ou « vraisemblable » (19) en tenant

Figure 3 – Pourcentages d'EIM en fonction du nombre de médicaments reçus (prescrits et autoprescrits)



compte d'une donnée toutefois regrettamment manquante : le fait de savoir si, en cas de mauvaise observance, d'arrêt brutal du traitement ou d'automédication inappropriée, le malade avait reçu ou non une éducation thérapeutique appropriée. Dans ces conditions, le *Comité d'experts pluridisciplinaire* a jugé que l'évitabilité des 123 EIM était liée à des imprudences imputables, de façon exclusive ou prédominante :

- **aux prescripteurs**, notamment par le fait d'un *suivi thérapeutique insuffisant* (58 cas : 47,2 %), concernant les **psychotropes** (n = 20 : excès de médicaments, de posologie et/ou de durée), les **digitalo-diurétiques** (n = 14), les **antihypertenseurs** (n = 10), les **antithrombotiques** (n = 8, par mauvaise surveillance) et les **AINS** et **antalgiques** (n = 4). Les imprudences constatées concernaient surtout certaines indications thérapeutiques discutables avec risque d'interactions au sein de polymédications complexes.
- mais aussi **aux malades** (65 cas : 52,8 %) :
 - par **mauvaise observance caractérisée** (32 cas) concernant notamment les antidiabétiques (n = 6), les psychotropes (n = 4), les digitalo-diurétiques (n = 4), les antihypertenseurs et les antibiotiques.
 - par **arrêt brutal, récent et inapproprié des traitements** (23 cas), concernant les traitements suivants : anticomitiaux (n = 14), antiasthmatiques (n = 5), antiagrégants (n = 2), antivitamin K (n = 1), bêta-bloqueur (n = 1)
 - ou par **automédication inappropriée** (10 cas), concernant notamment les AINS (n = 5, dont 1 cas associant AINS et paracétamol à l'origine d'une insuffisance rénale aiguë), les psychotropes (n = 3, dont 2 cas associés à une mauvaise observance), et les antalgiques (n = 1).

Soulignons à nouveau que nombre de ces EIM ont pu être induits par une *mauvaise compréhension des objectifs thérapeutiques par les malades* du fait d'une **éducation thérapeutique insuffisante** (au cours de traitements antidiabétiques, anticomitiaux, digitalo-diurétiques, anticoagulants, antiasthmatiques...) (7, 8, 11, 13, 15, 19, 21).

5.6.1. Erreurs « système »

Enfin, une certaine place doit être faite aux « **erreurs système** » liées à une mauvaise organisation des soins, notamment dans certains établissements pour personnes âgées. Certains auteurs soulignent la fréquence de cette étiologie. Cependant, elle ne doit pas être surestimée, ce qui reviendrait à occulter le fait que **la responsabilité première est celle du prescripteur**, en médecine libérale notamment, mais également à l'hôpital, même si la « chaîne de soins » peut être en cause. Le rôle du malade, maintes fois souligné, est lui aussi essentiel pour autant qu'il ait bénéficié d'une bonne éducation thérapeutique et qu'il sache adhérer et coopérer aux objectifs du traitement.

6. Discussion

6.1. Morbi-mortalité

6.1.1. Mortalité

J. Lazarou (1) envisageait un chiffre d'environ *106 000 décès annuels par EIM aux USA en 1994*. L'*Institut of medicine* proposait un chiffre compris entre 44 000 à 98 000 décès annuels aux USA (2000). Les EIM seraient ainsi la **4^e cause de mortalité aux USA**.

Pour l'Europe et la France, les données chiffrées ont longtemps manqué faute d'études épidémiologiques de grande envergure. Monsieur Bernard Kouchner, alors secrétaire d'état à la Santé, s'exprimant dans *Le Monde* du 13 novembre 1997, proposait un chiffre de l'ordre de 18 000 décès annuels en France par accident médicamenteux.

6.1.2. Morbidité

Bates *and al.* [JAMA 1995] enregistrait 6 % d'EIM sur une série de 4 031 malades hospitalisés.

En France, deux études étaient menées avec l'aide des 31 Centres régionaux de pharmacovigilance (2, 5). La première étude (1997) avait montré une prévalence d'EIM de 10,3 % (221 malades sur 2 132, dont 33 % d'effet indésirable grave et 10,9 % de malades hospitalisés pour l'EIM). La deuxième étude (1998), portant sur 3 137 malades (62 Services de médecine ou de spécialités médicales tirés au sort et répartis dans 33 hôpitaux : 11 CHU et 22 Centres hospitaliers généraux), avait mis en évidence une prévalence d'EIM de 3,19 %, avec 4 décès directement reliés à l'EIM (0,128 %). Toutefois, l'estimation de cette incidence doublait si l'on retenait l'ensemble des décès observés. La projection des données recueillies conduisait à estimer en France à **128 000 le nombre annuel des hospitalisations motivées par un EIM** (IC : 101 000-156 000), avec un **nombre total de journées d'hospitalisation de 1 146 000**.

Une étude française plus récente réalisée par le CCECQA (25, 26) fait apparaître un risque iatrogène grave de **15 %** (dont **6,2 % évitables**) dans les établissements de santé en France. Au total, le **nombre de décès par accidents médicamenteux se situerait entre 13 000 et 34 200, voire à un chiffre plus élevé en raison de facteurs multiples de sous-estimation.**

Une étude concernant les personnes âgées, réalisée par l'URCAM de Poitou-Charentes, relevait 90 hospitalisations (**12,5 %**) rapportées à un EIM après analyse du Centre Régional de Pharmacovigilance.

Ces données sont en concordance avec nos résultats. Il n'est pas anodin de relever que **15,8 % des patients** recevant des médicaments et adressés à un SAU pour une raison *médicale*, consultaient pour un EIM « plausible » (I2), « vraisemblable » (I3) ou « très vraisemblable » (I4) (6, 19). Ce constat est **alarmant** même si la discussion reste évidemment ouverte concernant le *diagnostic d'imputabilité*, lequel, en l'absence de méthode universellement reconnue, reste un diagnostic parfois difficile à établir, notamment chez les malades polymédicamentés et plus encore lorsque la symptomatologie est peu spécifique : tels les « malaises », que nous avons le plus souvent crédité d'un niveau d'imputabilité « douteux » (I1) pour ne pas être critiqué d'avoir surestimé la fréquence des EIM. Cependant, nombre de tels « malaises » observés chez des personnes âgées polymédicamentées (notamment par diurétiques, autres anti-hypertenseurs, psychotropes...) sont probablement iatrogènes, même s'ils peuvent être favorisés par l'état vasculaire des malades.

6.2. Une évitabilité de 30 % à plus de 50 % !

Les études françaises et internationales (études épidémiologiques rétrospectives réalisées aux USA, en Grande-Bretagne, au Danemark, en Nouvelle-Zélande...) conduisent à retenir que **la part des EIM évitables se situerait entre 30% et plus de 50 % (2, 5, 13, 15, 17, 19-21, 25, 26).** Ces estimations corroborent les nôtres.

6.3. Facteurs favorisants : les polymédications, premier facteur en cause, avant l'âge ?

Sans aborder ici la question des différents mécanismes des EIM, développés par ailleurs (19), il nous paraît utile d'évoquer celle des facteurs des EIM.

6.3.1. Les polymédications, premier facteur en cause ?

Le *nombre* des médicaments pris par les malades est un facteur majeur, avec une augmentation très importante des taux d'accidents au-delà de 4 médicaments (**figure 3**). Il serait **peut-être même le premier facteur en cause**, comme nous l'avons évoqué dans d'autres publications (19, 20, 21).

D'où la nécessité :

– **d'évaluer avec soin le rapport bénéfice/risque de chaque médicament en fonction de chaque malade** (âge, poids, sexe, pathologie associée, état d'hydrata-

tion, fonction rénale...) et de discuter avec soin de toute association médicamenteuse. D'où la nécessité (2-5, 8-9, 13, 15, 16, 17, 19-22) (cf. Décalogue ci-dessous) :

- de **hiérarchiser** les traitements, afin de ne prescrire que ceux réellement utiles et de « **déprescrire** » ceux qui ne le sont pas ou ne le sont plus (18) ;
- d'obtenir une **coordination effective** entre les différents prescripteurs, l'ensemble de l'équipe de soins et le malade (effets délétères de certaines automédications, surtout prolongées et/ou chez les malades à risques). Le « Dossier médical personnel » (DMP) devrait contribuer à cette coordination.

Enfin, les aides informatiques à la prescription peuvent être utiles.

6.3.2. L'âge est un autre facteur majeur

Nos malades avec EIM étaient *plus âgés* que ceux sans EIM (62,4 vs. 53,8 ans, $P = 0,0016$), comme dans la première phase de l'enquête : (63,5 vs. 54,8 ans ; $P < 0,0001$) (15), ceci du fait du *nombre de médicaments pris*, mais aussi en raison d'index thérapeutiques plus étroits chez le sujet âgé (13). De plus les EIM nous sont apparus *plus sévères* chez les sujets âgés. Ainsi, *après 80 ans, 20 à 25 % des hospitalisations seraient en rapport avec un EIM.*

6.3.3. Autres facteurs liés aux malades

Le sexe ne semble pas intervenir dans nos résultats, au contraire des *antécédents d'EIM*, qui doubleraient voire tripleraient le risque individuel, de même que les antécédents allergiques.

D'autres terrains à risques doivent être soulignés: femme enceinte, malades porteurs d'anomalies enzymatiques, déshydratation, altération des fonctions rénales ou hépatiques...

– La *mauvaise observance des traitements* par les malades voire *leur arrêt brutal et inapproprié*, en cause dans 55 de nos 123 EIM « évitables » (44,7 %).

6.3.4. Apport de la pharmacogénétique

Ces dernières années, des gènes de récepteurs, de transporteurs, d'enzymes ou d'autres protéines, impliqués dans la réponse à de nombreux ont été localisés, clonés et séquencés. Des tests offrent aujourd'hui aux cliniciens le moyen de détecter certains patients à risques du seul fait d'un statut génétique particulier. Ainsi, la pharmacogénétique permet aujourd'hui déjà de mieux prévoir, par la pratique de tests « préthérapeutiques », la toxicité « personnalisée » de certains médicaments dangereux et d'usage fréquent : antimétabolites, immunosuppresseurs, antivitamine K, psychotropes... Cette science nouvelle semble appelée à un grand avenir pour expliquer et surtout prévenir de nombreux accidents liés à des variations interindividuelles majeures et non décelables avant traitement. Elle explique, pour une part au moins, certains accidents imprévisibles, renforçant notre conviction que **toute décision thérapeutique doit être personnalisée, de même que la surveillance du traitement.**

6.4. Des surcoût majeurs évitables

Les surcoûts liés aux EIM sont évidemment considérables. Ils étaient évalués en 1996 aux USA à 38 milliards de dollars, soit **4 % des dépenses nationales de santé**.

Dans notre étude restreinte aux seuls malades venus consulter dans 7 SAU, nous avons procédé à une estimation qui situerait le coût hospitalier annuel des EIM décelés en SAU à plus de 600 000 000 euros, soit de l'ordre de **1,8 % du budget de l'hospitalisation publique en France** (36 milliards d'euros en 2002), d'après les Comptes de l'Assurance-maladie. Cependant, pour connaître le coût total hospitalier des EIM, il faut ajouter deux autres populations de malades : ceux hospitalisés pour EIM sans passer par les SAU et ceux ayant constitué un EIM en cours d'hospitalisation. Nous n'avons pas pu procéder à l'addition des coûts de ces 3 types de malades avec EIM. Cependant, d'autres travaux personnels précédents (1992 (8)), confrontés à d'autres publications (2) conduisent à penser que le budget hospitalier total des EIM devrait se situer, par extrapolation, **entre 5 % et 10 % du budget hospitalier total. Le budget des EIM évitables (30 % à plus de 50 %) serait alors compris entre 2 et 5 % du budget hospitalier total.**

On voit dès lors **les économies réalisables par une prévention efficace.**

10 mesures pour prévenir le risque nosocomial médicamenteux

Ce « décalogue » des mesures préventives a été inscrit dans nos publications depuis 1992 (8, 10, 13, 15-22).

1) Mise en jeu d'un *programme pédagogique de grande envergure*, incluant une *pédagogie par l'erreur* devant concerner :

- les médecins et futurs médecins, les pharmaciens et tous les autres professionnels de santé concernés. Notamment, le bon usage des médicaments devrait constituer un objectif institutionnel prioritaire des facultés de médecine et de pharmacie, de même que de toutes les structures de *formation continue* (12) :
- *les malades* : importance d'une *éducation thérapeutique* exigeante et appropriée ;
- *tous les citoyens*, objectif sociétal primordial, et ce dès l'école.

2) Déterminer avec le malade les *objectifs thérapeutiques* et en peser avec soin le « bénéfice-risque » pour *chaque médicament en cas de polymédication* (17-22).

3) Respecter le « bon usage du médicament » et se référer aux recommandations élaborées par les organismes indépendants (ANAES, AFSSAPS, HAS) et les sociétés savantes.

4) Intégrer les thérapeutiques *non médicamenteuses* susceptibles de renforcer l'efficacité des médicaments et/ou d'en restreindre l'emploi.

5) *Personnaliser* chaque prescription en tenant compte de l'âge, du contexte physiologique, pathologique et environnemental de chaque malade. Pratiquer les

tests de pharmacogénétique disponibles et appropriés, en cas de traitements dangereux, à index thérapeutique faible, notamment chez les malades à risques.

6) Hiérarchiser les traitements et limiter le nombre des prescriptions aux médicaments réellement *nécessaires*, ce qui nécessite une réelle *coordination entre les prescripteurs, les autres soignants et le malade (utilité du DMP)*.

7) Préciser la *durée* des prescriptions et penser à « *dé-prescrire* » tout traitement dont la poursuite n'est pas justifiée. Ce doit être un point capital de la formation (15-22).

8) *Inform*er et *éduquer* les malades sur les risques d'EIM ; les convaincre :

- d'observer le traitement prescrit et de respecter les mesures préventives ;
- d'avertir leurs médecins en cas d'incident ;
- d'éviter toute automédication inappropriée, notamment prolongée et/ou chez des malades à risques.

9) *Déclarer* toute présomption d'EIM grave, *a fortiori* inattendu, aux Centres Régionaux de pharmacovigilance

10) Créer un *Observatoire National de la Iatrogénie et la Vigilance Thérapeutique*, afin d'évaluer la réelle fréquence des EIM, leur gravité, leur imputabilité, mais aussi, par des mesures d'impact, l'efficacité des recommandations destinées à prévenir les EIM évitables (10).

7. Conclusion

Sauver des milliers de vies humaines par une formation – enfin – appropriée au bon usage pratique de la thérapeutique et des médicaments !

7.1. Sortir la maladie nosocomiale médicamenteuse de la clandestinité

Les morts et accidents graves liés au médicament sont très probablement aujourd'hui beaucoup plus nombreux que ceux induits par les accidents de la circulation ! Or, – la moitié, voire davantage – seraient évités en respectant, tout simplement (!), les règles essentielles du « bon usage du médicament ».

Voici 15 ans, pour le moins, que les enseignants français de thérapeutique réunis au sein de l'APNET crient avec force leur indignation vis-à-vis du laxisme des pouvoirs publics en matière **de prévention du risque nosocomial médicamenteux**. Les diminutions des accidents de la circulation devaient servir d'exemple. Il y a urgence à sortir ce fléau de la clandestinité.

7.2. Sauver des milliers voire des dizaines de vies en France chaque année !

Le Ministère de la santé a pris conscience du fléau. Il veut réduire d'1/3 la prévalence des EIM graves et évitables, et de 20 % le nombre de décès induits.

Comment imaginer que cet enjeu ne soit prioritaire, en matière de santé publique, alors que la prévention de ces milliers de drames humains **se doublerait mécaniquement d'économies majeures** en matière de dépenses de santé ? Car, rappelons-le, **c'est la non-qualité qui coûte cher**, avec, ici, le coût abyssal des accidents évitables... dont la diminution serait loin d'être accessoire pour rééquilibrer les comptes de la Sécurité sociale !

Mais dans le même temps, que fait le Ministère de l'éducation nationale ?

7.3. Enseigner la décision thérapeutique personnalisée et ... valider le « permis de prescrire » !

Si l'on ne veut pas que le combat engagé par le Ministère de la santé reste vœu pieu et lettre morte, il faut, pour le moins reconsidérer la question de l'ENSEIGNEMENT d'une médecine qui doit, enfin, redevenir adaptée aux besoins réels des malades. Les médecins très insuffisamment formés à la thérapeutique, notamment à l'apprentissage des décisions complexes chez les malades à risques. Cependant, la thérapeutique n'est-elle pas la finalité de la médecine ?

Il est urgent de **rapprocher l'étudiant du malade** et de le sensibiliser à son contact à **l'apprentissage de la décision thérapeutique concrète et personnalisée**. Il est urgent, de même, que son cursus soit sanctionné par d'authentiques **examens de compétence** conduisant à lui délivrer un « **permis de prescrire** » (P. Queneau et D. Mascret : Le malade n'est pas un numéro ! (23)).

Espérons que les réformes en cours (la réforme Licence-Maîtrise-Doctorat [LMD]), iront dans ce sens d'une formation et de validations axées sur la compétence ! Mais on peut en douter...

De même, il est impératif que le bon usage du médicament fasse l'objet d'une pédagogie plus active auprès des pharmaciens, de tous les autres professionnels de santé concernés, mais aussi *des malades* et *tous les citoyens*, objectif sociétal primordial, et ce dès l'école.

7.4. L'éducation thérapeutique ; un effort pédagogique doublement « rentable » !

Est-il domaine plus « rentable » en termes de vies sauvées, de drames évités et de considérables économies pour les budgets de la santé ?

Seule une démarche « *pro-active* », dénuée de tout procès d'intention et de toute arrière-pensée, permettra de progresser. Les médicaments efficaces et utiles sont de grands *bienfaiteurs de l'humanité*, à condition d'être bien utilisés et maîtrisés.

Ici encore, la formation c'est la clé. Mais, il y faut une volonté réelle de la part de l'Éducation nationale !

On peut en douter si l'on considère qu'à l'heure où nous écrivons ces lignes, l'arrêté du 5 janvier 2007 (27), vient **de supprimer l'enseignement « iatrogénèse et sa prévention »** parmi les 3 séminaires prioritaires de la 2^e partie du 2^e cycle des études médicales ; en le remplaçant par « *la préparation aux grandes menaces sanitaires : pandémies et risques nucléaire, radiologique, bactériologique et chimique* ». La formation à ce thème est évidemment licite, mais ne justifie en rien la suppression du séminaire pédagogique prioritaire sur « la iatrogénèse et sa prévention ». Cette décision de nos ministères de tutelle est absurde et incompréhensible. Elle témoigne, une fois encore, de la sous-estimation de la morbi-mortalité par accidents médicamenteux **évitables**. Elle témoigne d'un mépris pour l'effort pédagogique conséquent (et très chronophage) entrepris à la demande même des étudiants qui exigent légitimement d'être mieux formés à la prévention des accidents thérapeutiques évitables. *In fine*, elle témoigne d'une mépris à l'égard des malades et de leur sécurité.

Références bibliographiques

1. Lazarou J. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. JAMA 1998 ; 279 (15) : 1200-5.
2. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Begaud B, for the French Pharmacovigilance Centres. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. BMJ 2000 ; 320 : 1036.
3. Classen DG, Stanley MS, Pestonick L, Scott Evans R, Lloyd JF James, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. JAMA 1997 ; 277 : 301-6.
4. 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.
5. Imbs JL, Pletan Y, Spriet A, et al. Évaluation de la iatrogénèse médicamenteuse évitable : méthodologie. Thérapie 1998 ; 53 : 365-70.
6. Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. Thérapie 1985 ; 40 : 111-8.
7. Lechat P. Vœu de l'Académie nationale de médecine en date du 16 mars 1993 sur la formation initiale en thérapeutique médicamenteuse des étudiants en médecine. Bull Acad Nat Méd 1993 ; 177 (3) : 459.
8. Queneau P, Chabot JM, Rajaona H, Boissier C, Grandmottet P. Iatrogénie observée en milieu hospitalier. I - À propos de 109 cas colligés à partir d'une enquête transversale de l'APNET. II - Analyse des causes et propositions pour de nouvelles mesures préventives. Bull Acad Nat Méd 1992 ; 176 (4) : 511-20 et 651-67.
9. Moore N, Levoindre D, Noblet C, Mabile M. Frequency and cost serious adverse drug reactions in a department of general medicine. Br J Clin Pharmacol 1998 ; 45 : 301-8.
10. Queneau P. La iatrogénie médicamenteuse et sa prévention. Rapport de Mission ministérielle. Mars 1998.
11. David G. L'erreur est humaine, la médecine aussi. Responsabilité, n° 7, sept 2002.
12. Vayre P. Du risque au dommage : les frontières aléa/faute en responsabilité médicale. Bull Acad Méd 2000 ; 184 : 131.

13. Doucet J, Jegou A, Noel D, Geffroy CE, Capet C, Coquard A, et al. Preventable and non-preventable factors for adverse drug events related to hospital admissions in the elderly Clin. Drug Invest 2002 ; 22 (6) : 385-92.
14. Décret n° 2004-99 du 29 janvier 2004 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique. Art. R. 5121-153.
15. Queneau P, Bannwarth B, Carpentier F, Guliana JM, Bouget J, Trombert B, APNET (Association Pédagogiques Nationale pour l'Enseignement de la Thérapeutique), et al. Effets indésirables médicamenteux observés dans des services d'accueil et d'urgences français (Étude prospective de l'APNET et propositions pour des mesures préventives). Bull Acad Nat Méd 2003 ; 187 (4) : 647-70.
16. Bannwarth B, Queneau P, Carpentier F, Guliana JM, Bouget J, APNET, et al. Hospital visits caused by adverse drug reactions. Incidence and preventability assessed in french primary care/emergency departments. Drugs Safety 2003 ; 26 (2) : 133-4.
17. Queneau P, Hureau J, Carpentier F, Bannwarth B, Simard M. Effet indésirable et mésusage du médicament, le risque nosocomial médicamenteux et sa prévention. In : Hureau J, Poitout D, éd. L'expertise médicale. Paris : Masson ; 2005.
18. Queneau P. La thérapeutique est aussi la science et l'art de « dé-prescrire ». Presse Méd 2004 ; 33 : 583-5.
19. Queneau P, Trombert B, Carpentier F, Trinh-Duc A, Bannwarth B, APNET (Association Pédagogique Nationale pour l'Enseignement de la Thérapeutique), et al. Accidents médicamenteux (À propos d'une étude prospective de l'APNET réalisée dans 7 services d'accueil et d'urgences français). Propositions pour des mesures préventives. Ann Pharm Fr 2005 ; 63 : 131-42.
20. Queneau P, Doucet J, Paille F. Complications de la polymédication, en particulier chez les personnes âgées. Consequences of polymedication. Special emphasis on elderly subjects. Communication à l'Académie royale de médecine de Belgique (séance du 24 juin 2006). Bull Acad Royale Méd Belg. In press.
21. Queneau P, Bannwarth B, Carpentier C, Guliana JM, Bouget J, Trombert B, et al. Emergency department visits caused by adverse drug effects: results of a french survey. Drug Safety. Drug Safety 2007 ; 30 (1) : 81-8.
22. Queneau P, Doucet J, Paille F. La polymédication prédomine-t-elle sur l'âge comme premier facteur d'accidents médicamenteux ? Presse Méd. Soumis.
23. Queneau P, Mascret D. Le malade n'est pas un numéro ! Sauver la médecine. Paris : Jacob O ; 2004.
24. Trinh-Duc A, Trombert-Pavot B, Queneau P, Carpentier F, Bannwarth B, APNET, et al. Coût hospitalier des effets indésirables médicamenteux. Projection nationale à partir d'une enquête dans neuf services d'accueil et d'urgences. J Éco Méd 2006 ; 24 (1) : 19-27.
25. Michel P, Quenon J-L, De Sarasqueta A-M, Scemama O. Comparaison of three methods for estimating rates of adverse events and rates of preventable adverse events in acute care hospitals. BMJ 2004 ; 328 : 199-202.
26. Michel P, Domecq S, Castot A, Caron J, Dufay E, Queneau P, et al. Multiprofessional review of adverse drug events (ADE) from the French national adverse event survey (ENEIS) (P 143). Fundam Clin Pharmacol 2005 ; 19, 230.
27. Arrêté du 05/01/2007 JO du 17/01/2007 relatif aux thèmes d'enseignement devant faire l'objet de séminaires en application de l'article 7 de l'arrêté du 04/03/1997 modifié relatif à la deuxième partie du deuxième cycle des études médicales.