

**IATROGENIE MEDICAMENTEUSE
ET
MOYENS DE PREVENTION**

I. Définitions

I.a Iatrogénie médicamenteuse

La iatrogénie provient du grec « iatros » = médecin et « génos » = origine, cause. C'est donc « ce qui est provoqué par le médecin ». Elle désigne plus largement toute manifestation clinique indésirable et nocive pour le patient induite par une activité de soins.

Elle est définie par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) comme « toute conséquence indésirable ou négative sur l'état de santé individuel ou collectif de tout acte ou mesure pratiqué ou prescrit par un professionnel de santé et qui vise à préserver, améliorer ou rétablir la santé ». (1)

Le terme de iatrogénie médicamenteuse est synonyme dans la littérature d'Evènement Indésirable Médicamenteux (EIM). Il regroupe les Effets Indésirables médicamenteux (EI) et les Erreurs Médicamenteuses (EM) avérées.

I.b Effet indésirable médicamenteux

Selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), un effet indésirable médicamenteux est « une 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 la modification d'une fonction physiologique ». (2)

Les EI peuvent survenir malgré une prescription, une dispensation et une administration adaptées. Ils sont donc non évitables et doivent faire l'objet d'une déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) s'il s'agit d'effets indésirables graves ou non mentionnés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

I.c Erreur médicamenteuse

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) définit l'erreur médicamenteuse comme étant « l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un évènement indésirable pour le patient. L'erreur médicamenteuse peut-être avérée ou potentielle (interceptée avant l'administration au patient).

L'analyse a posteriori de l'erreur permettra de la caractériser et de la qualifier par sa nature, son type, la gravité de ses conséquences cliniques pour le patient, l'étape de réalisation dans la chaîne de soins. L'erreur peut trouver sa source dans une mauvaise conception du médicament et de l'information qui lui est relative (confusion de dénomination, conditionnement inadapté, problème d'étiquetage ou de notice d'information, etc.), ou dans l'organisation systémique du processus de prise en charge thérapeutique du patient (organisation du circuit du médicament, facteurs humains, facteurs environnementaux, pratiques professionnelles, etc.) ». (3)

La SFPC ajoute que l'EM est un écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la Prise En Charge Médicamenteuse du patient (PECM). (1) De ce fait, l'EM est donc évitable. Elle doit être prévenue par la mise en place d'une politique de gestion des risques.

II. Classification et caractérisation des effets indésirables, des erreurs médicamenteuses et des évènements indésirables médicamenteux

II.a Classification des effets indésirables médicamenteux

Les EI peuvent être classés selon leur fréquence d'apparition, leur prévisibilité, leur mécanisme d'action et leur gravité.

✓ Fréquence

- EI très fréquent : pouvant affecter plus d'1 personne sur 10
- EI fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10
- EI peu fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100
- EI rare : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000
- EI très rare : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000.

✓ Prévisibilité

- Effet indésirable attendu : effet indésirable mentionné dans le RCP
- Effet indésirable inattendu : effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le RCP. (4)

✓ Mécanisme d'action

- Type A (Augmented) : pharmacologique
- Type B (Bizarre) : immunoallergique ou non immunoallergique
- Type C (Continuous) : prise chronique.

✓ Gravité

Selon l'article R. 5121-152 du Code de la Santé Publique (CSP), un effet indésirable grave est « un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale ». (4)

II.b Caractérisation de l'erreur médicamenteuse

Selon la SFPC, la caractérisation de l'erreur médicamenteuse se fait selon : (1)

- Le degré de réalisation (EM potentielle ou EM avérée)
- La gravité des conséquences cliniques pour le patient
- Le type d'erreur (omission, posologie...)
- L'étape de survenue dans le circuit du médicament (prescription, délivrance...)
- Les causes (problème de communication, d'étiquetage...).

Tableau 1 - Caractéristiques des erreurs médicamenteuses (REEM - NCC-MERP)

selon le degré de réalisation	selon la gravité des conséquences cliniques pour le patient		
	catégorie A	circonstance ou événement susceptibles de provoquer une erreur	
erreur médicamenteuse potentielle	catégorie B	une erreur s'est produite, mais le médicament n'est pas parvenu jusqu'au patient	
erreur médicamenteuse avérée	catégorie C	une erreur s'est produite jusqu'au patient, sans dommage pour le patient	
	catégorie D	une erreur s'est produite et a provoqué une surveillance accrue pour le patient mais sans dommage pour le patient	
	catégorie E	une erreur s'est produite et a motivé un traitement ou une intervention en provoquant un préjudice temporaire au patient	
	catégorie F	une erreur s'est produite en entraînant ou en allongeant un séjour hospitalier et en provoquant un préjudice temporaire au patient	
	catégorie G	une erreur s'est produite et a provoqué un préjudice permanent au patient	
	catégorie H	une erreur s'est produite et a provoqué un accident mettant en jeu le pronostic vital du patient	
	catégorie I	une erreur s'est produite et a provoqué le décès du patient	
selon le type de l'erreur	selon l'étape de survenue dans le circuit du médicament	selon les causes	
erreur d'omission erreur de dose erreur de posologie ou de concentration erreur de médicament erreur de forme galénique erreur de technique d'administration erreur de voie d'administration erreur de débit d'administration erreur de durée d'administration erreur de moment d'administration erreur de patient erreur de suivi thérapeutique et clinique médicament périmé ou détérioré	prescription	problème de communication	- défaut de communication verbale - défaut de communication écrite - erreur d'interprétation de l'ordonnance
	transcription	confusion de dénominations	- confusion entre noms commerciaux (dénominations spéciales) - confusion entre noms génériques
	analyse pharmaceutique	problème d'étiquetage et/ou d'information	- conditionnement primaire du produit (fabricant, distributeur, façonnier) - étiquette et conditionnement du produit délivré (pharmacien dispensateur) - boitage ou conditionnement secondaire (fabricant, distributeur, façonnier) - notice jointe au produit - sources d'information électroniques (banques de données, fichiers produits...) - documentation imprimée publiée (dictionnaires, ouvrages, revues...) - documents publicitaires
	préparation galénique	facteurs humains	- défaut de connaissances - pratiques défectueuses - erreur de calcul - erreur informatique - erreur de distribution ou de rangement - erreur dans la préparation extemporanée des doses à administrer - erreur de transcription - stress, - surmenage - comportement conflictuel ou intimidation
	délivrance	problèmes de conditionnement ou de conception	- conditionnement ou conception inadaptés - confusion de forme pharmaceutique - dispositifs médicaux associés à l'administration de médicaments
	administration		
	information du patient		
	suivi thérapeutique		

Les caractéristiques des erreurs médicamenteuses ont été traduites et adaptées par le Réseau REEM à partir du référentiel que constitue la taxonomie du NCC MERP.

Figure 1 : Caractérisation de l'erreur médicamenteuse selon la SFPC (1)

II.c Gravité d'un évènement indésirable

Un évènement indésirable est considéré comme grave si le dommage survenant chez le patient est lié aux soins plutôt qu'à sa maladie sous-jacente et entraîne :

- Le décès
- La mise en danger de la vie du patient
- Une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation
- Une incapacité ou un handicap à la fin de l'hospitalisation
- Une anomalie ou une malformation congénitale. (1)

On parle d'Evènement Indésirable Grave (EIG). Il peut être consécutif à l'utilisation de médicaments, on parlera alors d'EIM grave.

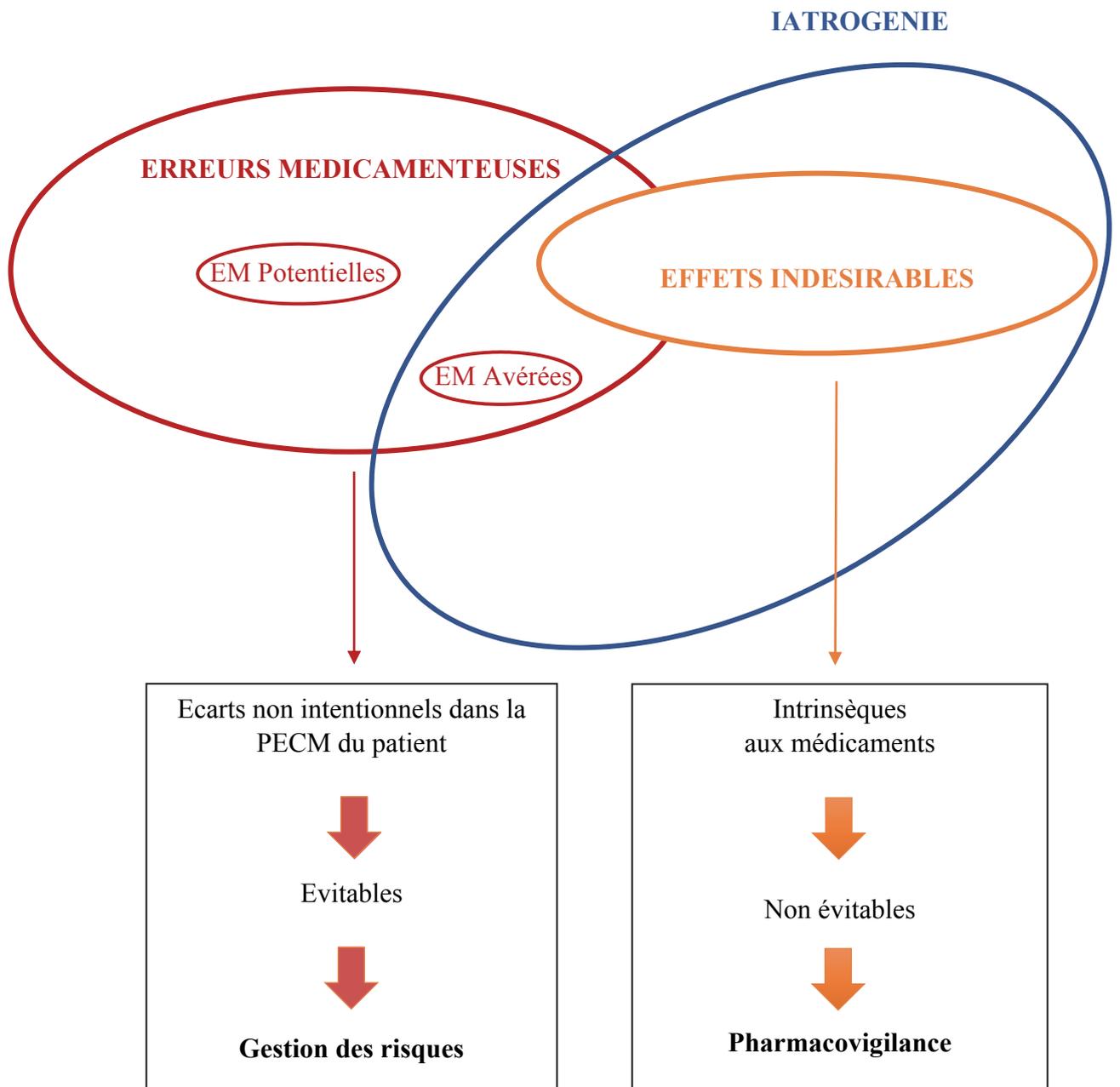


Figure 2 : Iatrogénie, évitabilité et moyens de prévention

III. Facteurs de risque de survenue de la iatrogénie médicamenteuse

La iatrogénie médicamenteuse peut se manifester tout au long du parcours de soins. Le circuit de la prise en charge médicamenteuse du patient est un processus complexe comportant de multiples étapes ainsi que de nombreux acteurs. Cette complexité a été illustrée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2013 (schéma ci-dessous). Chaque étape de ce circuit est source d'erreurs potentielles pouvant mettre en jeu la sécurité du patient. Chaque acteur, y compris le patient, contribue à sécuriser ce processus.

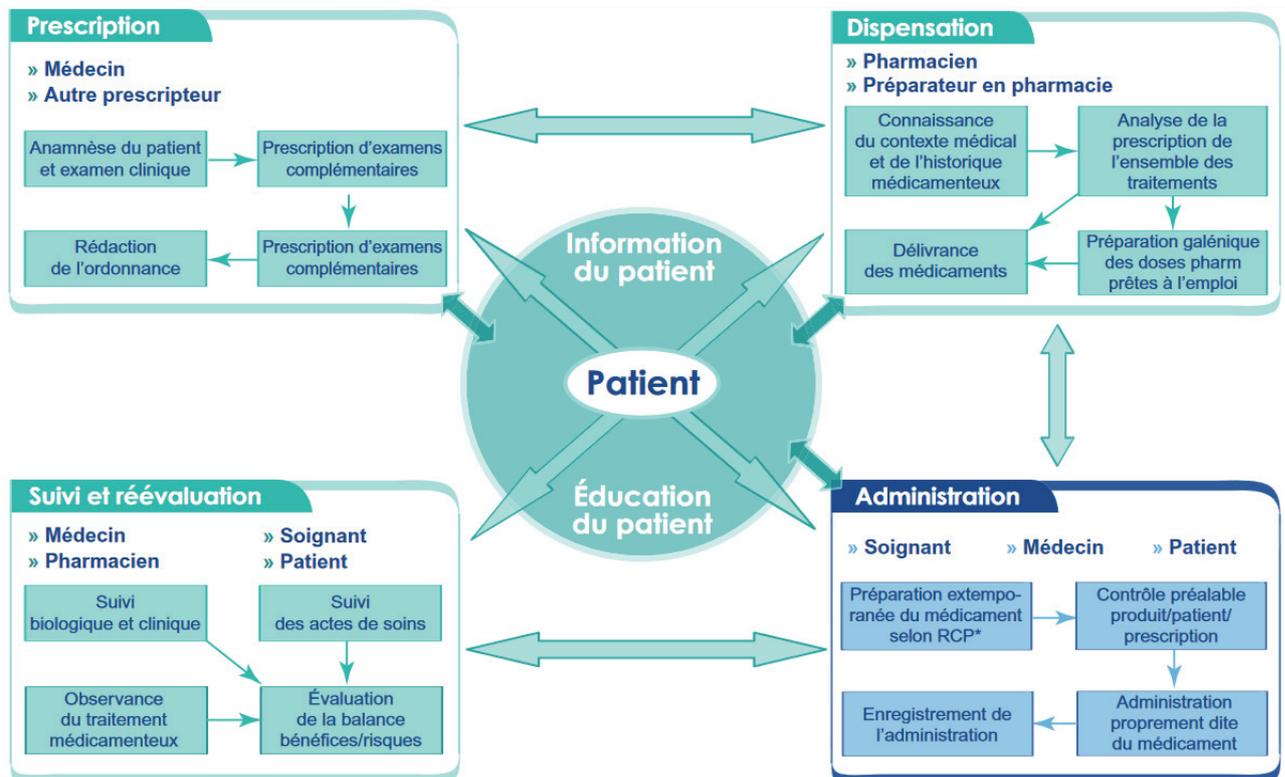


Figure 3 : Macro processus du circuit du médicament

HAS 2013 (5)

Ce sont les travaux de James Reason en 2000 qui ont permis de mettre l'accent sur l'origine multifactorielle de la plupart des cas de iatrogénie. En effet, les erreurs graves résultent le plus souvent d'un enchaînement de dysfonctionnements malgré les barrières préventives mises en place comme l'illustre le « modèle du gruyère » ci-dessous. Lorsqu'un EIM se produit, il est important de rechercher tous les facteurs contributifs à chaque point du processus de la PECM.

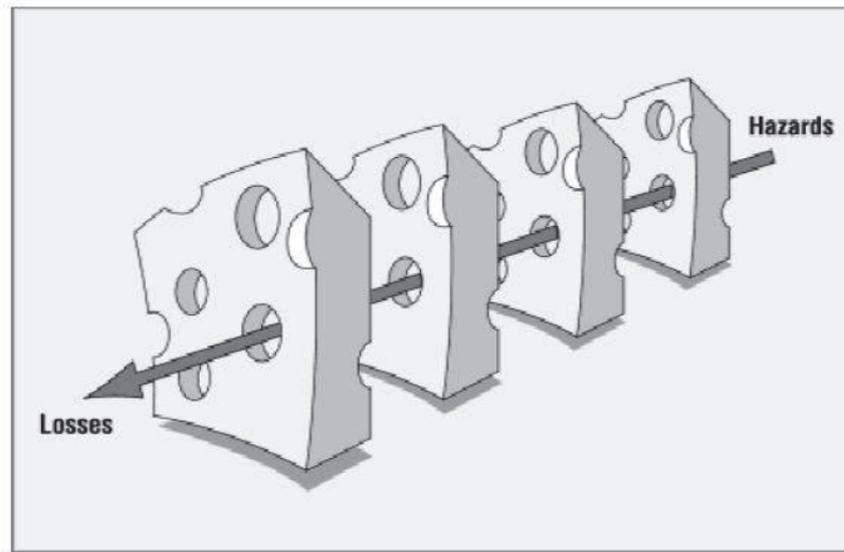


Figure 4 : Modèle du fromage suisse de Reason (6)

Les facteurs de risques susceptibles de favoriser la survenue d'EIM sont ceux liés au patient, aux professionnels de santé et aux médicaments.

III.a Liés au patient

✓ Age

Selon l'ANSM, les sujets âgés sont définis comme étant les personnes de plus de 75 ans, ou plus de 65 ans et polyopathologiques. (7)

Le vieillissement entraîne une vulnérabilité accrue au problème de iatrogénie médicamenteuse. En effet, il induit des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques responsables d'une augmentation des EI médicamenteux.

- Modifications pharmacocinétiques

Absorption : une augmentation du pH gastrique, une diminution de la vidange gastrique et une diminution de la motilité gastro-intestinale entraînent un allongement de la vitesse d'absorption.

Distribution et transport : une diminution du compartiment hydrique, de la masse musculaire et de la masse osseuse, une augmentation des tissus adipeux et une hypoprotidémie et hypoalbuminémie ont pour conséquences un risque de surdosage des médicaments hydrosolubles, une accumulation et un relargage prolongé des médicaments liposolubles et une augmentation de la fraction libre des médicaments fortement liés aux protéines avec risque de toxicité.

Métabolisme : une diminution du débit sanguin hépatique et du métabolisme hépatique engendre une diminution de la clairance hépatique des médicaments.

Excrétion rénale : une diminution du flux sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire peut occasionner un risque de surdosage des médicaments éliminés par voie rénale.

- Modifications pharmacodynamiques

L'impact du vieillissement sur la pharmacodynamie est moins connu. Néanmoins, on constate une modification du nombre et de la sensibilité de certains récepteurs, une diminution du flux sanguin cérébral et une modification de perméabilité de la barrière hémato-encéphalique qui entraîne une augmentation de la sensibilité aux médicaments agissant au niveau du système nerveux central.

Toutes ces modifications physiologiques exposent les sujets âgés à un risque accru de iatrogénie. Begaud démontre que les EI sont en moyenne deux fois plus fréquents après 65 ans. (8) De plus, 10 à 20% de ces EI conduisent à une hospitalisation. (7,9)

Une corrélation entre le nombre d'EI et l'âge a également été prouvée par d'autres études. (10,11) Cependant, il semble que la iatrogénie chez les sujets âgés soit en grande partie expliquée par la polymédication, l'âge en lui-même n'étant qu'un facteur de gravité.

✓ Polypathologie et polymédication

La polypathologie des sujets âgés s'accompagne inévitablement d'une polymédication. Selon l'OMS, la polymédication est définie comme « l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou l'administration d'un nombre excessif de médicaments ». Elle est souvent habituelle chez les personnes âgées mais augmente le risque iatrogène.

Selon les données de l'Enquête Santé et Protection Sociale (ESPS) de l'Institut de Recherche en Economie de la Santé (IRDES, ex CREDES), en moyenne, les personnes âgées de 65 à 74 ans consomment 3,3 médicaments différents par jour. Cette consommation passe à 4,0 chez les 75 – 84 ans jusqu'à atteindre 4,6 chez les patients âgés de 85 ans et plus. (12)

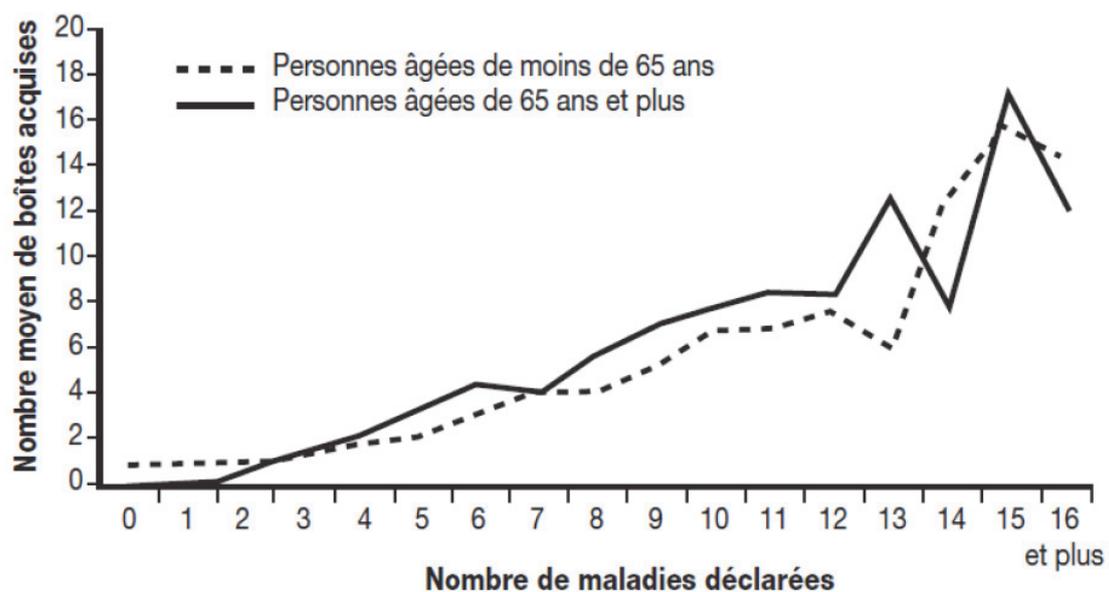


Figure 5 : Relation entre consommation médicamenteuse et nombre de maladies (12)

Source : CREDES, ESPS 2000

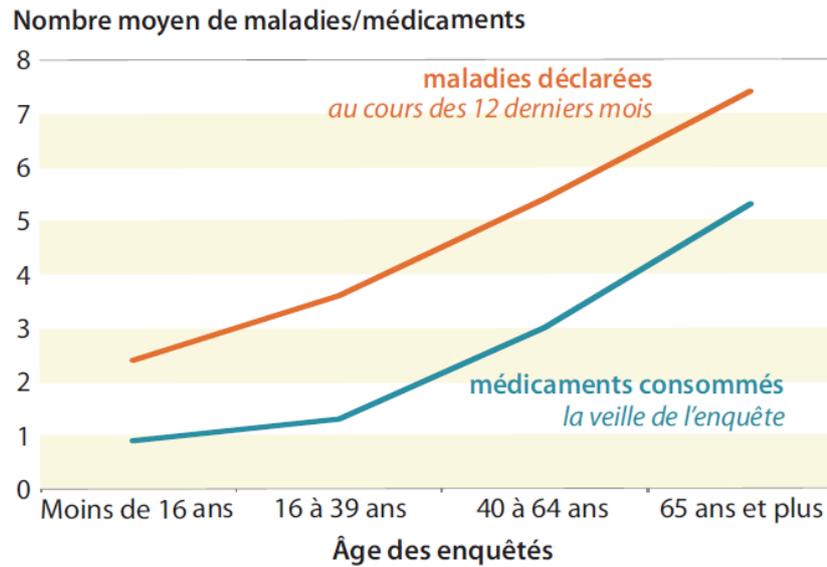


Figure 6 : Maladies déclarées et médicaments consommés selon l'âge des patients présentant au moins une maladie chronique (13)
Source : IRDES, ESPS 2008

✓ Fonction cognitive et physique

- Communication : barrière de la langue
- Troubles de la déglutition : fausse-route et/ou stagnation des médicaments au niveau de l'œsophage
- Troubles visuels et auditifs
- Troubles de la mémoire (ex : maladie d'Alzheimer)
- Problème de compréhension (traitement mal expliqué au patient ou mal compris)
- Inconscience.

✓ Contexte environnemental et social

- Isolement géographique ou social avec difficulté pour obtenir le traitement
- Changement du mode de vie
- Coût élevé de certains médicaments.

- ✓ Utilisation inadaptée des médicaments par le patient
 - Automédication inadéquate
 - Non observance médicamenteuse
 - Désintéressement du patient face à la maladie et aux médicaments.

III.b Liés aux professionnels de santé

- ✓ Prescription

Dans la littérature, plusieurs modalités de prescriptions sub-optimales pouvant conduire à des EM ont été décrites :

- Prescription inappropriée (« misuse ») : utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques. (4) Ce terme est souvent employé lorsque les risques encourus par l'usage du médicament dépassent les bénéfices attendus.
- Excès de prescription (« overuse ») : prescription de médicaments en l'absence d'indication et dont le Service Médical Rendu (SMR) est insuffisant.
- Insuffisance de prescription (« underuse ») : absence de prescription d'un médicament chez un patient dont l'efficacité sur sa pathologie a été démontrée.

Les erreurs de prescription peuvent découler d'une méconnaissance des indications, des posologies, des contre-indications ou des interactions médicamenteuses mais également d'une non adaptation au terrain du patient (allergies et/ou comorbidités).

De plus, le manque de communication et de coordination entre les différents prescripteurs donne lieu à une prise en charge médicamenteuse cloisonnée du patient.

Environ 15% des erreurs de prescription atteignent effectivement les patients. Les autres sont identifiées et corrigées à temps par les pharmaciens et autres professionnels de santé. Ceci témoigne de l'importance du travail en équipe dans la prévention des EIM. (14)

✓ Dispensation/préparation

Une erreur de « picking », de substitution, une mauvaise lecture de l'ordonnance, un conseil inadapté au patient ou une erreur dans la préparation des médicaments (erreur de reconstitution, de dilution ou le non-respect des conditions d'asepsie) par le pharmacien ou le préparateur peuvent conduire à des EM.

✓ Administration

L'administration médicamenteuse par l'infirmière repose sur la règle des 5B : le bon médicament, au bon patient, au bon moment, à la bonne dose et par la bonne voie d'administration. Une erreur de patient (identitovigilance), de médicament, de lecture, de dose, de débit ou de voie d'administration est susceptible d'engendrer une EM.

✓ Suivi et réévaluation

La iatrogénie médicamenteuse résulte souvent d'un défaut de communication entre la ville et l'hôpital, d'une réévaluation insuffisante des traitements du patient et d'une surveillance inadéquate des EI. L'information au patient peut être faible ou incomplète.

Pour tous les professionnels de santé, le manque de connaissance, d'expérience, le non-respect des procédures mises en place, la précipitation, la fatigue, les interruptions et le cumul des tâches engendrent une augmentation du risque de survenue d'EIM.

III.c Liés aux médicaments

✓ Stockage

Le risque pour le patient peut être lié à des mauvaises conditions de stockage des médicaments, c'est-à-dire des mauvaises conditions d'hygiène, de température et/ou d'exposition à la lumière ainsi que la délivrance de médicaments périmés ou à péremption courte.

✓ Conception des médicaments

Une étiquette illisible, un mauvais étiquetage ou un RCP en langue étrangère ne favorisent pas la bonne utilisation du médicament.

IV. Classes médicamenteuses à fort risque iatrogène

Une étude française a dressé un bilan des classes médicamenteuses à fort risque iatrogène dans la population générale à travers des données françaises (rapport EVISA, étude APNET, CRPV) et américaines. (15)

Les principales classes médicamenteuses impliquées en France sont : les antibiotiques, les psychotropes, les anticoagulants, les analgésiques/AINS (Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens) et les médicaments du système cardiovasculaire (notamment les diurétiques). On retrouve sensiblement les mêmes classes aux Etats-Unis excepté les psychotropes. Cette différence peut s'expliquer par le fait que la France se caractérise par une consommation particulièrement élevée de psychotropes dont l'usage n'est pas toujours conforme aux recommandations. En effet, la France se classe 1^{ère} au rang européen, voire mondial, par sa consommation en benzodiazépines. (16)

Ces classes thérapeutiques sont retrouvées dans d'autres études (17–20) et peuvent être corrélées au taux de consommation des différentes classes médicamenteuses. En effet, les médicaments du système nerveux, les antalgiques ainsi que les médicaments du système cardiovasculaire arrivent en tête des médicaments les plus consommés.

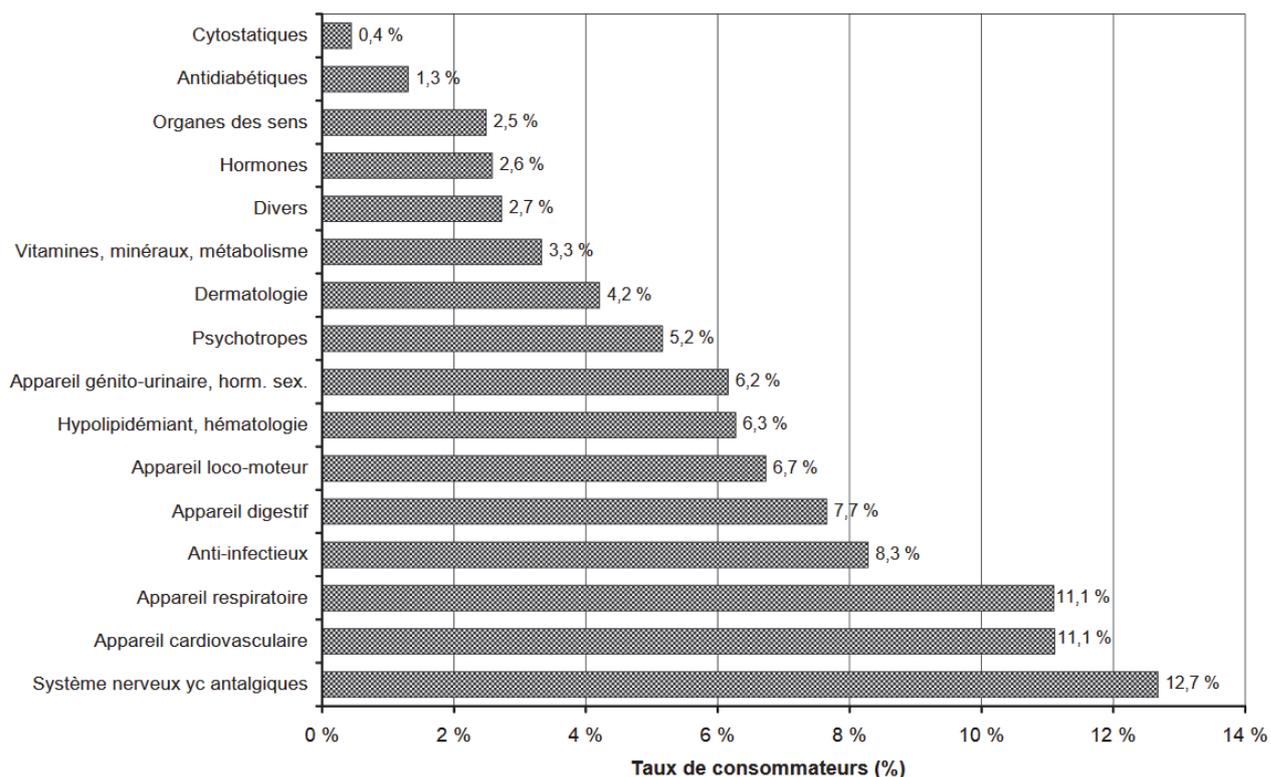


Figure 7 : Taux de consommateurs de produits pharmaceutiques en un mois selon les différentes classes pharmaco-thérapeutiques (21)

Source : CREDES - ESPS 2000

V. Epidémiologie et coût

On distingue la iatrogénie survenant en ville et pouvant conduire à l'hospitalisation d'un patient et la iatrogénie survenant au cours d'une prise en charge hospitalière.

L'épidémiologie et le coût de ces deux types de iatrogénie ont été étudiés en France et à l'étranger.

V.a En France

V.a.1 Etude ENEIS

Une Etude transversale Nationale sur les Evènements Indésirables graves associés aux Soins (ENEIS) observés dans les établissements de santé, menée en 2004 par la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES) a été renouvelée en 2009 afin de mesurer l'évolution des données (voir Fig. 8). L'objectif principal est d'estimer la fréquence et le caractère évitable des EIG, les objectifs secondaires sont d'estimer la gravité et les causes de survenue. On distingue les EIG ayant conduit à une hospitalisation et les EIG survenus au cours de l'hospitalisation. (22)

ENEIS 2009 est une enquête prospective, d'incidence, sur une population ouverte de patients hospitalisés (8 269 séjours de patients, 31 663 journées d'hospitalisation) et suivis pendant une période de 7 jours maximum sur un échantillon représentatif de 251 services. L'observation s'est portée sur des séjours de médecine et de chirurgie dans les établissements de santé sélectionnés.

Il faut différencier les EIG survenus au cours de l'hospitalisation et consécutifs à des soins prodigués dans un établissement de santé, aux EIG consécutifs à une précédente hospitalisation ou une prise en charge ambulatoire par un médecin et qui conduit à une hospitalisation. Le caractère évitable se définit comme un écart par rapport à la prise en charge optimale et satisfaisante du patient.

L'enquête a permis d'identifier 374 EIG dont 177 évitables (47%).

- ✓ EIG survenus au cours de l'hospitalisation
 - 214 EIG soit 57,2%
 - 6,2 EIG pour 1000 journées d'hospitalisation (\approx 1 EIG tous les 5 jours dans un service de 30 lits)
 - EIG plus fréquents en chirurgie qu'en médecine
 - 87 d'entre eux sont évitables soit 40,7%
 - 1,7 EIG évitables pour 1000 journées d'hospitalisation ont entraîné une prolongation d'hospitalisation
 - Ces EIG évitables sont le plus souvent liés à un acte thérapeutique
 - La fragilité du patient contribue à 80% des EIG identifiés et le comportement (non observance, refus de soins) à 1/5^{ème} des cas.

- ✓ EIG ayant conduit à une hospitalisation
 - 160 EIG soit 42,8%
 - 4,5% des séjours ont été causés par un EIG (\approx 1 séjour sur 20 est causé par un EIG)
 - 2,6% des séjours ont été causés par un EIG évitable
 - EIG plus fréquents en médecine qu'en chirurgie
 - Parmi les EIG évitables ayant conduit à une hospitalisation, les causes de l'admission sont les produits de santé dans plus de la moitié des cas.

En résumé, sur les 374 EIG :

- 47% sont évitables
- 57,2% surviennent lors de l'hospitalisation
- 42,8% ont conduit à une hospitalisation
- 1 EIG tous les 5 jours dans un service de 30 lits
- 1 séjour sur 20 est causé par un EIG
- Dans plus de la moitié des cas, la cause de l'hospitalisation est liée à un produit de santé, le plus souvent un médicament.

Les résultats de 2009 sont proches de ceux de 2004. La complexité technique des actes et de la prise en charge, l'évolution des modes de prescription peuvent expliquer la stabilité de ces résultats.

Les 2 études démontrent que les personnes âgées sont les plus exposées aux EIG et que la majorité des EIG conduisant à une hospitalisation sont causés par des produits de santé (médicaments et dispositifs médicaux implantables). La formation des professionnels de santé, la gestion des risques et le développement d'une culture qualité et sécurité sont des pistes d'actions prioritaires afin de limiter ces EIG.

La Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) a lancé fin 2016 un appel d'offre pour la réalisation d'une nouvelle enquête nationale sur les événements indésirables graves associés aux soins sur la période de 2017-2019. L'étude se déroulera en ville, dans les établissements de santé et dans les Etablissement d'Hospitalisation pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD). Une comparaison avec ENEIS 2004 et 2009 sera effectuée. (23)

		ENEIS 2004	ENEIS 2009
EIG survenus au cours de l'hospitalisation	EIG total (densité d'incidence ‰)	255 (7.2‰)	214 (6.2‰)
	- Médecine	106 (5.7‰)	80 (4.7‰)
	- Chirurgie	149 (8.4‰)	134 (9.2‰)
	EIG évitables (densité d'incidence ‰)	95 (2.7‰)	87 (2.6‰)
	- Médecine	46 (2.4‰)	43 (2.4‰)
	- Chirurgie	49 (3‰)	44 (2.9‰)
	EIG évitables causés par un produit de santé : médicament et DMI (densité d'incidence ‰)	30 (0.7‰)	41 (1.1‰)
EIG ayant conduit à une hospitalisation	EIG total (densité d'incidence ‰)	190 (3.8‰)	159^a (4.5‰)
	- Médecine	95 (4.7‰)	90 ^a (5.3‰)
	- Chirurgie	95 (3.1‰)	69 (3.4‰)
	EIG évitables (densité d'incidence ‰)	85 (1.7‰)	89^b (2.6‰)
	- Médecine	51 (2.7‰)	50 ^b (3.2‰)
	- Chirurgie	34 (1.1‰)	39 (1.7‰)
	EIG évitables causés par un produit de santé : médicament et DMI (densité d'incidence ‰)	44 (1.1‰)	53 (1.6‰)

DMI : Dispositif Médical Implantable

a : un séjour a été provoqué par deux EIG concomitants. Les 90 séjours de médecine correspondent donc à 91 EIG et les 159 séjours totaux à 160 EIG.

b : un séjour a été provoqué par deux EIG évitables concomitants. Les 50 séjours de médecine correspondent donc à 51 EIG évitables et les 89 séjours totaux à 90 EIG évitables.

Figure 8 : Résultats de ENEIS 2004 et ENEIS 2009

V.a.2 Etude EVISA

Une Etude transversale sur les évènements Indésirables liés aux Soins en Ambulatoire (EVISA) causant une admission hospitalière a été menée en 2008 par le Comité de Coordination de l'Evaluation Clinique et de la Qualité en Aquitaine (CCECQA). Les objectifs principaux sont d'estimer leur fréquence, leur gravité et leur caractère évitable ainsi que d'étudier les facteurs contributifs et le coût de la prise en charge hospitalière de ces évènements. (24)

L'étude ENEIS a surtout permis d'identifier des pistes d'amélioration sur la sécurisation des soins hospitaliers. L'étude EVISA est complémentaire en permettant une analyse plus approfondie sur la part iatrogène responsable d'hospitalisations.

L'étude a été menée dans 22 unités de soins (médecine et chirurgie) pendant 8 semaines. Parmi les 2 946 patients inclus, 73 ont été admis pour cause d'évènement indésirable survenu lors d'une prise en charge ambulatoire, dont 52 sont considérés comme évitables. Sur les évènements indésirables évitables, 30% ont provoqué une incapacité à la sortie de l'hôpital et 33% ont entraîné une menace vitale, dont un décès.

Quarante-sept patients ont été jugés éligibles pour une analyse approfondie. Le caractère évitable a été affirmé dans plus de la moitié de cas (62%). La cause principale d'admission était liée aux médicaments, notamment les Antivitamines K (AVK), les diurétiques et les neuroleptiques, ce qui souligne leur rôle majeur dans la survenue d'évènements indésirables extrahospitaliers causant une hospitalisation.

L'étude a également permis d'exposer les facteurs de risque liés au patient. Globalement, l'âge était plus élevé chez les patients ayant été hospitalisés pour évènement indésirable lié aux soins ambulatoires et la non compliance aux soins, l'isolement et la polymédication sont fréquemment rapportés.

Au niveau des médecins traitants, le défaut de vigilance, les problèmes de communication entre soignants et la charge importante de travail ont été évoqués comme facteurs favorisants.

Le coût par évènement indésirable est compris entre 526 et 98 881 euros et le coût des évènements indésirables évitables est supérieur à celui des évènements indésirables non évitables.

V.a.3 Etude EMIR

L'étude EMIR (Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risques) est une étude prospective multicentrique menée en 2007 par le réseau des 31 CRPV sur un échantillon représentatif de services de spécialités médicales. L'objectif principal est de déterminer l'incidence des hospitalisations dues à un EI. (25)

Sur les 2 692 patients inclus dans l'étude, 97 EI ont été détectés :

- 70% concernent des EI, 30% sont des EI dus à des interactions médicamenteuses
- L'âge moyen des malades hospitalisés pour EI est significativement plus élevé que celui des malades hospitalisés pour un autre motif
- EI les plus fréquents : hémorragies (20,6%), affections du système nerveux (11,3%)
- Médicaments les plus fréquemment en cause : médicaments du système nerveux (26,3%), médicaments cardiovasculaires (21,6%), antinéoplasiques et immunomodulateurs (16,8%) et les médicaments du sang et des organes hématopoïétiques (12,6%).

3,6% des hospitalisations seraient dues à des EI. Ainsi, le nombre d'hospitalisations liées à un EI en France est estimé à 143 915/an et le nombre de journées d'hospitalisation liées à un EI est quant à lui estimé à 1 480 885/an. De plus, l'incidence des hospitalisations dues à un EI augmente avec l'âge.

Cette étude a permis le renforcement de l'information et la mise en place d'actions de prévention pour prévenir les EI dus aux AVK. En effet, ces médicaments sont responsables du plus fort taux d'incidence d'hospitalisation pour EI : 0,45%, ce qui représente 12,3% des hospitalisations pour EI en 2007. (26)

V.a.4 Guichet des EM

L'ANSM a lancé en 2005 le guichet des EM. Il s'agit d'une structure de réception et de traitement des erreurs ou des risques d'EM déclarées par les professionnels de santé. Le but est de renforcer le dispositif de surveillance des médicaments et d'effectuer un état des lieux des différentes EM rencontrées mettant en cause des produits de santé afin de proposer des actions de prévention ou des mesures correctrices (changement de dénomination, de présentation des médicaments, d'étiquetage, de conditionnement, modification du RCP...). (27)

Depuis sa mise en place en mars 2005 jusqu'au 1^{er} janvier 2009, le guichet a enregistré 1 082 signalements. La majorité émanent de médecins et de pharmaciens (respectivement 55% et 39%) exerçant en établissement de santé.

Sur la totalité des signalements, 646 sont des EM avérées (soit 59,7%). Parmi ces EM avérées, 411 (soit 38%) ont entraîné un EI dont 265 graves (25 décès).

La majorité des EM sont dues à une erreur dans l'administration (57,1%), la délivrance (14,7%) et la prescription (6,9%). L'administration étant la dernière étape du circuit du médicament, la probabilité qu'une erreur soit interceptée est plus faible, ceci explique que plus de la moitié des EM concerne l'administration du médicament.

Les erreurs de médicaments (41,8%) ou de posologie/concentration (27,7%) dues à des similitudes de conditionnement, un défaut d'information ou des erreurs de pratique sont le plus fréquemment retrouvées.

Ce constat a démontré la pertinence de ce projet pour la prise en charge des EM liées à la présentation des produits de santé. Le bilan a conduit à la mise en place d'un plan d'harmonisation d'étiquetage des ampoules de solution injectable afin de limiter les risques de confusion et d'une réflexion globale sur le conditionnement unitaire et sur les chartes graphiques.

Le type, le niveau de réalisation, la nature et les causes de l'EM sont représentés dans les tableaux ci-après.

	2005	2006	2007	2008	Total	Soit en %
Erreur avérée	47	133	172	294	646	59,7
Avec effet indésirable	21 (dont 15 graves)	71 (dont 56 graves)	111 (dont 95 graves)	208 (dont 99 graves)	411	37,8
Sans effet indésirable	26	62	61	86	235	21,7
Risque d'erreur	41	117	59	124	341	31,5
Erreur potentielle	14	37	14	30	95	8,8
Total	102	287	245	448	1082	100

Figure 9 : Type d'EM (27)

	2005	2006	2007	2008	Total	Soit en %
Erreur de prescription	8	9	15	19	51	6,9
Erreur de transcription	1	1	1	3	6	0,8
Erreur de lecture d'ordonnance	0	0	4	3	7	0,9
Erreur de délivrance	8	23	31	47	109	14,7
Erreur de préparation	14	35	7	31	87	11,7
Erreur d'administration	25	91	101	206	423	57,1
Erreur de suivi thérapeutique	4	3	0	0	7	0,9
Autres	0	8	27	7	42	5,7
Non spécifié	1	0	0	8	9	1,3
Total	61	170	186	324	741	100

Figure 10 : Niveau de réalisation de l'EM initiale (sauf risques d'erreur) (27)

	2005	2006	2007	2008	Total	Soit en %
A Erreur d'omission	0	0	0	1	1	0,1
B Erreur de dosage	10	13	19	12	54	7,3
C Erreur de posologie ou de concentration	7	39	53	106	205	27,7
D Erreur de médicament	28	77	62	143	310	41,8
E Erreur de forme galénique	0	3	2	0	5	0,7
F Erreur de technique d'administration	2	4	7	5	18	2,4
G Erreur de voie d'administration	2	8	8	23	41	5,5
H Erreur de débit d'administration	0	1	6	6	13	1,8
I Erreur de durée d'administration	0	0	1	3	4	0,5
J Erreur de moment d'administration	0	0	4	3	7	0,9
K Erreur de patient	0	5	2	4	11	1,5
L Erreur de suivi thérapeutique et clinique	5	4	1	0	10	1,3
M Médicament périmé ou détérioré	3	0	1	2	6	0,8
Autre						
Erreur de technique de préparation	3	1	8	3	15	2,0
Ne sait pas	1	5	8	1	15	2,0
Autre	0	14	0	12	26	3,5
Total	61	170	186	324	741	100

Figure 11 : Nature de l'erreur (sauf risques d'erreur) (27)

	2005	2006	2007	2008	Total	Soit en %
Similitude des conditionnements	47	118	52	128	345	31,9
Défaut d'information	15	37	23	35	110	10,2
Défaut de conditionnement	12	24	12	24	72	6,6
Similitude des noms	5	9	9	13	36	3,3
Problème de qualité pharmaceutique	1	10	10	7	28	2,6
Mésusage	1	0	4	2	7	0,6
Erreur utilisation	2	21	31	78	132	12,2
Erreur de pratique	14	54	87	134	289	26,7
Autres	5	14	17	13	49	4,6
Non spécifié	0	0	0	14	14	1,3
Total	102	287	245	448	1082	100

Figure 12 : Causes d'erreur (27)

En 2015, on dénombrait 2 741 signalements d'EM dont 2 169 EM avérées. Parmi ces EM avérées, 54% ont entraîné un EI (dont la moitié sont considérés comme graves). (28) La forte augmentation des déclarations ces dernières années témoigne d'une implication et d'une sensibilisation des professionnels de santé dans la prévention des EM.

V.b A l'étranger

✓ Les effets indésirables

Une revue de la littérature publiée par Bouvy en 2015 regroupant des études observationnelles en Europe montre que le pourcentage moyen d'hospitalisations dues à un EI est de 3,5% et que 10,1% des patients hospitalisés présentent un EI durant leur séjour hospitalier. En estimant le taux de décès liés à un EI entre 0,05% - 0,5% et en se basant sur le nombre moyen de patients hospitalisés en Europe chaque année (83,8 millions), il y aurait environ 41 900 à 419 000 décès chaque année à l'hôpital pour cause d'EI graves. (29)

Sur les 3 695 séjours hospitaliers (3 322 patients) inclus en Angleterre dans l'étude de Davies, 14,7% ont présenté un ou plusieurs EI dont la moitié étaient évitables. Les facteurs de risque de survenue identifiés étaient entre autres la polymédication et l'âge avancé. La durée du séjour hospitalier était significativement plus élevée chez les patients présentant un EI que chez les patients ne présentant pas d'EI (20 jours vs 8 jours $p < 0,0001$). Il en résulte une

augmentation des coûts liés à cette iatrogénie. En effet, selon leur estimation, la survenue d'EI engendrerait 5 000 £ par lit d'hôpital et par an, soit 637 millions £ par an en Angleterre. (19)

Cette augmentation du temps de séjour hospitalier liée à l'existence d'un EI a également été démontrée dans d'autres études. (17,30)

Une approche médico-économique réalisée en 1998 par Bond aux Etats-Unis sur 8 208 960 patients hospitalisés estime que la survenue d'EI engendrerait un surcoût total de 19,86% soit 339 496 598 \$ (soit 2 401 \$ supplémentaires/patient). Le surcoût relatif aux médicaments serait de 24 744 650 \$ (soit 175 \$ supplémentaires/patient) et le surcoût relatif aux analyses de laboratoire de 6 221 512 \$ (soit 44 \$ supplémentaires/patient). De plus la survenue d'EI augmenterait de 20% le risque de mortalité. Par extrapolation, 8 336 patients/an décèderaient à la suite d'EI aux Etats-Unis. (30)

✓ Les erreurs médicamenteuses

Dans son rapport de 2000 « To err is human » the Institute Of Medicine estime qu'aux Etats-Unis 44 000 à 98 000 décès par an sont imputables à des erreurs médicales dont 7 000 erreurs médicamenteuses. (31)

Une étude rétrospective cas-témoins, menée par Choi sur 57 554 patients hospitalisés dans 2 hôpitaux américains, indique que le taux d'EM est de 0,8 pour 100 admissions soit 1,6 pour 1000 patients-jour. Sur les 470 EM retrouvées, l'erreur a le plus souvent lieu au moment de l'administration (n=189). Le coût attribuable aux EM est de l'ordre de 8 898 \$, celui-ci serait lié à l'allongement significatif du temps de séjour des patients ayant présenté une EM. (32)

✓ Les évènements indésirables

L'étude de Bates menée aux Etats-Unis sur 4 108 admissions révèle une augmentation de la durée du séjour hospitalier chez les patients ayant subi un EIM (+ 2,2 jours p = 0,04) et générerait un surcoût estimé à 2 595 \$. Le coût moyen attribuable à la survenue d'EIM en milieu hospitalier pour un hôpital de 700 lits s'élèverait à 5,6 millions \$ par an. (33)

Il ressort à travers toutes ces études que la iatrogénie, qu'elle se manifeste en ambulatoire ou en milieu hospitalier, peut être responsable de conséquences cliniques graves pour le patient. Elle s'accompagne d'un impact économique important au niveau hospitalier en engendrant un surcoût dû à un allongement du temps de séjour du patient. Bien que les enjeux financiers aient été moins étudiés en France, il apparaît clairement que le surcoût économique provoqué par la iatrogénie soit non négligeable.

Des mesures et des lois visant à lutter contre la iatrogénie médicamenteuse ont découlé de ce constat.

VI. Contexte réglementaire favorisant la lutte contre la iatrogénie médicamenteuse

Le circuit du médicament, de par son caractère transversal, est un processus complexe mettant en jeu divers intervenants. Une politique coordonnée de prévention et de gestion des risques, la mise en place d'un système qualité et l'élaboration de lois permettent la sécurisation de la prise en charge du patient en limitant la iatrogénie.

VI.a Politique de santé publique

La réduction des risques liés aux soins a été définie comme une priorité par la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. (34,35) Elle a parmi ses objectifs :

- La réduction des EIM survenus en milieu hospitalier (de 10% à 7%)
- La réduction des EIM survenus en milieu ambulatoire et entraînant une hospitalisation (de 130 000/an à moins de 90 000/an)
- La réduction d'un tiers des EIM évitables à l'hôpital et en ville
- La réduction de prescriptions inadaptées chez les personnes âgées.

VI.b Contrat de Bon Usage

Le Contrat de Bon Usage (CBU), instauré par un premier décret en 2005, vise à garantir la sécurité, l'amélioration du circuit du médicament et des dispositifs médicaux à l'hôpital et leur bon usage. (36) Il est conclu par le directeur de l'Agence Régionale de Santé (ARS), le médecin-conseil régional du régime général de l'assurance maladie et le représentant légal de l'établissement pour une durée de 3 à 5 ans. Il s'inscrit dans une politique d'amélioration continue de la qualité.

Des engagements avec des objectifs quantitatifs et qualitatifs cibles, cohérents avec la certification HAS et le décret du 6 avril 2011, sont fixés. Un rapport initial, des rapports annuels et un rapport final doivent être transmis à l'ARS.

Il tend à améliorer les conditions de prescriptions (informatisation), de dispensation (dispensation journalière nominative), de traçabilité et de gestion dans le but de sécuriser la prise en charge médicamenteuse.

Ce contrat est aussi indispensable pour le financement des molécules onéreuses et produits hors Groupe Homogène de Séjour (GHS). En effet, si les engagements sont respectés, le remboursement de ces molécules est de 100%. Dans le cas contraire, le taux de remboursement varie de 70% à 100% et entraîne une énorme perte financière pour les établissements de santé.

Ce contrat a été modifié par l'instruction interministérielle du 26 juillet 2017 relative à la mise en œuvre du Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Effcience des Soins (CAQES). (37)

VI.c Management de la prise en charge médicamenteuse

Le décret du 6 avril 2011 est relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé. (38) Ce décret met l'accent sur l'importance d'un système management de la qualité. Ce système doit être défini, mis en place et évalué. Une cartographie des risques encourus par le patient lors de la PECM (transferts des patients, médicaments à risque, traitements personnels...) doit être effectuée afin de mettre en œuvre un programme de gestion des risques et des actions d'amélioration.

La déclaration d'EI, d'EM et la remontée d'informations relatives à la sécurité des soins doit être réalisée au niveau régional ou national.

VI.d Certification des établissements de santé

La certification est une procédure d'évaluation externe, indépendante et obligatoire pour les Etablissements de Santé (ES). Elle est réalisée tous les 4 à 6 ans par des professionnels (médecins, pharmaciens...) appelés experts-visiteurs et mandatés par l'HAS. La certification permet l'évaluation de la qualité et de la sécurité des soins dispensés et des prestations fournies par l'ES. Elle évalue également la capacité d'un hôpital à identifier et maîtriser ses risques. Sur la liste des 20 thématiques abordées, l'HAS identifie les conformités et les écarts (recommandations, réserves ou réserves majeures) par rapport au manuel de certification. Un rapport final est établi à l'issue de la visite et envoyé à l'ES avec décision de certification, sursis à la certification ou non certification.

L'HAS a intégré la PECM dans la certification des ES, la mise en place d'une démarche qualité permettant la prévention de la iatrogénie médicamenteuse évitable. En 2015, le management de la PECM du patient et la PECM faisaient partis des 3 critères les plus concernés par les décisions de la certification. (39)

Critère 20.a Management de la prise en charge médicamenteuse du patient

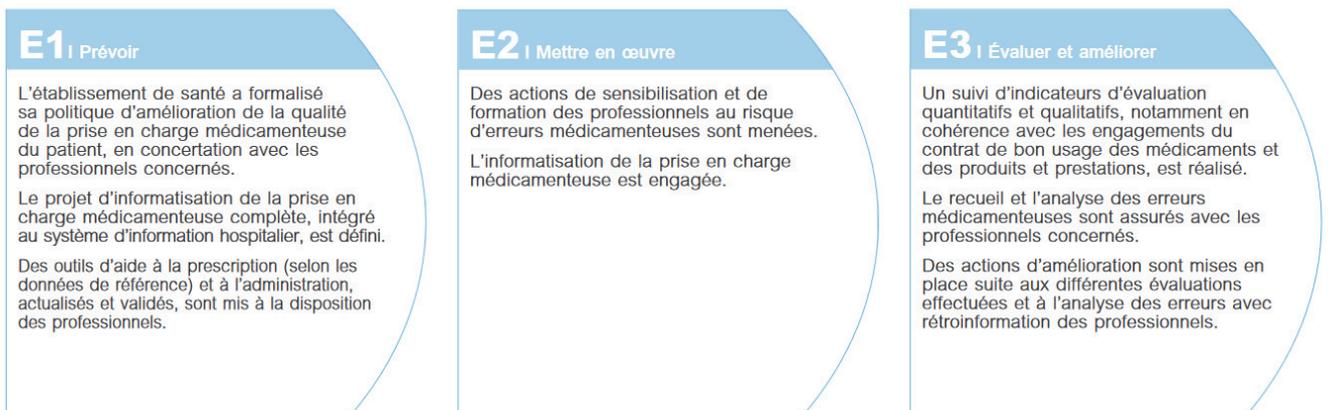


Figure 13 : Critère 20.a du manuel de certification V2010. (40)

Critère 20.a bis () Prise en charge médicamenteuse du patient

E1 | Prévoir

Les règles et supports validés de prescription sont en place pour l'ensemble des prescripteurs.

La continuité du traitement médicamenteux est organisée, de l'admission jusqu'à la sortie, transferts inclus.

Les modalités assurant la sécurisation de la dispensation des médicaments sont définies.

Les règles d'administration des médicaments sont définies et la traçabilité de l'acte est organisée.

E2 | Mettre en œuvre

Les règles de prescription sont mises en œuvre.

Le développement de l'analyse pharmaceutique des prescriptions et de la délivrance nominative des médicaments est engagé.

Les bonnes pratiques de préparation sont appliquées (anticancéreux, radiopharmaceutiques, pédiatrie, etc.).

Les professionnels de santé assurent l'information des patients sur le bon usage des médicaments.

La traçabilité de l'administration des médicaments dans le dossier du patient est assurée.

E3 | Évaluer et améliorer

Un audit périodique du circuit du médicament est réalisé, notamment sur la qualité de l'administration.

Des actions visant le bon usage des médicaments sont mises en œuvre (notamment sur la pertinence des prescriptions, etc.).

Figure 14 : Critère 20.a bis du manuel de certification V2010 (40)

Critère 20.b Prescription médicamenteuse chez le sujet âgé

Chez les personnes âgées, les modifications physiologiques, la polypathologie et la polymédication augmentent le risque iatrogénique. L'amélioration des pratiques de prescription permet de diminuer cette morbi-mortalité et la consommation de soins inappropriée.

Les classes médicamenteuses les plus impliquées dans les accidents iatrogéniques du sujet âgé sont les médicaments psychotropes - souvent trop prescrits (*overuse*) et pour lesquels une réévaluation du diagnostic et une révision de la prescription sont nécessaires, en particulier pour les neuroleptiques - et les médicaments

cardio-vasculaires – prescrits le plus souvent de façon appropriée mais dont le suivi doit être amélioré, en particulier pour les anticoagulants et les diurétiques.

La HAS et les professionnels de santé mettent à disposition des programmes professionnels comportant des indicateurs de pratique clinique d'alerte et de maîtrise sur l'ensemble de la PMSA (programme PMSA, www.has-sante.fr) et sur les neuroleptiques dans la maladie d'Alzheimer (programme AMI-Alzheimer, www.has-sante.fr). L'utilisation de ces programmes est contributive pour répondre aux exigences de ce critère.

E1 | Prévoir

L'établissement dispose d'une politique formalisée de juste prescription médicamenteuse chez le sujet âgé en vue notamment de réduire la morbi-mortalité évitable.

E2 | Mettre en œuvre

Des données de référence permettant une prescription conforme sont mises à disposition des professionnels.

Des actions de sensibilisation et/ou de formation des professionnels sont menées au niveau de l'établissement.

E3 | Évaluer et améliorer

La prescription médicamenteuse chez le sujet âgé est évaluée.

Des actions d'amélioration et leur suivi sont mis en œuvre.

Figure 15 : Critère 20.b du manuel de certification V2010 (40)

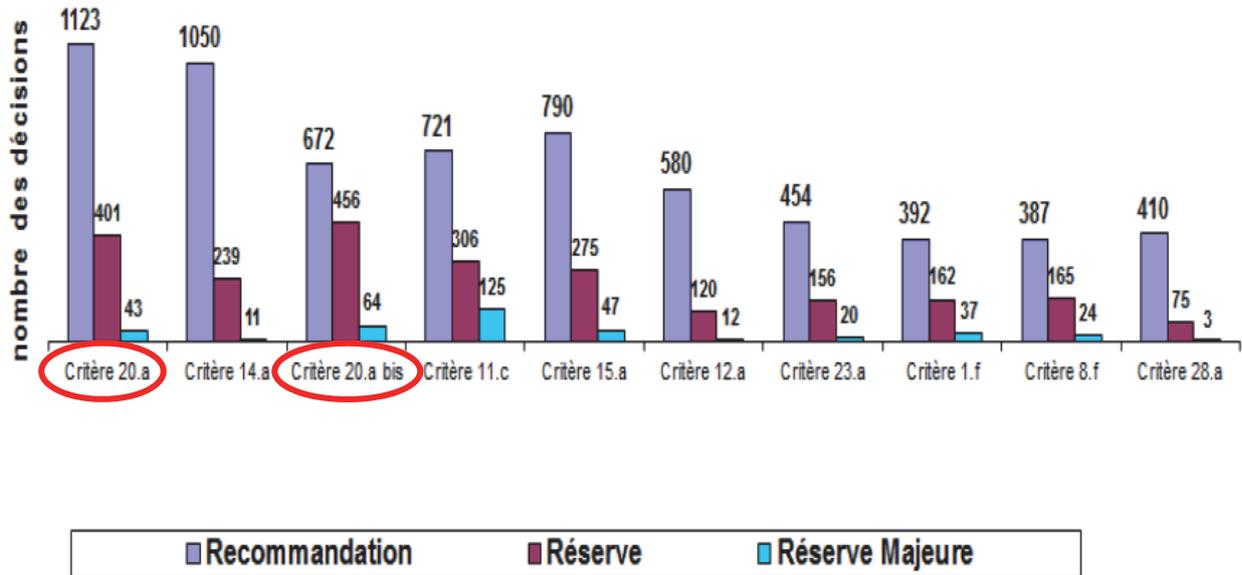


Figure 16 : Top 10 des critères les plus concernés par les décisions de la certification V2014 (39)

VII. Lien ville-hôpital

Une hospitalisation crée une rupture dans la continuité des soins d'un patient. Pour être optimale, la prise en charge médicamenteuse à l'hôpital doit commencer par la connaissance exacte des traitements pris par le patient. Les patients admis sans ordonnance (hospitalisations en urgence), l'existence de traitements prescrits sur diverses ordonnances par différents spécialistes sont des exemples de freins à cette prise en charge. Une connaissance partielle des traitements entraîne une prescription hospitalière et une prescription de sortie incomplètes ou erronées. De plus, l'optimisation thérapeutique qui a pu être effectuée à l'hôpital devient inutile si elle n'est pas suivie après la sortie par le médecin généraliste par manque d'informations (réintroduction de traitements arrêtés volontairement pendant l'hospitalisation...).

Même si le patient connaît le diagnostic posé à l'hôpital, il est souvent incapable de décrire avec précisions à son médecin généraliste les changements apportés à son traitement et les examens ou surveillances à réaliser. Une transmission efficace des informations quant à l'hospitalisation est donc indispensable dans la prise en charge optimale du patient et contribue à diminuer les EIM. Cependant, le délai et le manque de communication à la sortie

d'hospitalisation sont des freins à cette prise en charge et peuvent avoir des conséquences néfastes sur le patient.

Le Compte-Rendu Hospitalier (CRH) est un élément primordial dans cette coordination des soins. Néanmoins, selon une revue systématique de la littérature de Kripalani, la disponibilité de ce CRH par les médecins généralistes lors de la 1^{ère} visite du patient après hospitalisation est faible (12% - 34%) et reste faible après 1 mois (51% - 77%). (41) Ces données sont confirmées par l'étude menée par Pantilat où seulement 33% des médecins généralistes auraient le CRH avant de voir leur patient en consultation. (42) Dans certaines études, le CRH n'est reçu que dans 27% des cas voire jamais reçu (40,4%). (43,44)

La qualité du contenu du CRH est également essentielle. Seuls le traitement de sortie (94%) et le diagnostic (90%) sont jugés « très importants » par plus de 90% des médecins généralistes. (42) Pourtant, le traitement de sortie serait manquant dans de nombreux cas : 2% - 40% selon Kripalani (41), 59% selon Rubak (45), 22,8% selon Van Walraven. (43)

La grande majorité des médecins généralistes (96%) et des pharmaciens officinaux (94%) aimeraient connaître les raisons des changements médicamenteux effectués à l'hôpital, mais ne reçoivent pas l'information alors que celle-ci semble essentielle à l'amélioration de la continuité des soins. (46)

VIII. Rôle du pharmacien dans la lutte contre la iatrogénie médicamenteuse

La lutte contre la iatrogénie est une priorité de santé publique. Elle nécessite pour la prise en charge du patient l'implication de tous les professionnels de santé, dont le pharmacien.

Le pharmacien a une place centrale dans le circuit du médicament. Dans un contexte où le médicament a un rôle majeur dans la survenue d'EIG, il permet le bon usage des produits de santé et l'optimisation de la PECM. L'analyse pharmaceutique, qui doit être associée à tout acte de délivrance, permet dans un premier temps de limiter les risques de iatrogénie. (47) La détection d'interactions, de contre-indications, de surdosages, de voies d'administration inappropriées et la notification d'interventions pharmaceutiques (adaptation de posologie en fonction de la clairance rénale, substitution...) permettent l'optimisation de la prescription. De

plus, la création de protocoles médicaux validés par les équipes soignantes assure la sécurisation de la prise en charge.

La réalisation d'un livret thérapeutique à l'hôpital permet d'harmoniser les pratiques et la prise en charge des patients par la gestion d'un nombre restreint de molécules et de maîtriser les coûts. Ce livret engendre la création d'une liste de substitutions validées en Commission des Médicaments et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS).

La mise en place de dotations pour besoin urgent dans les services, adaptées qualitativement et quantitativement à chaque service de soins, permet une gestion contrôlée des stocks de médicaments. L'étiquetage par dénomination commune internationale et la signalisation des médicaments à « haut risque » par un pictogramme permettent de diminuer le risque de confusion et la sensibilisation à ces médicaments.

La iatrogénie résulte souvent d'un défaut de transmissions entre professionnels de santé à l'entrée du patient à l'hôpital et à sa sortie. Sa fréquence et sa gravité, notamment chez les personnes âgées, souligne la nécessité de la sécurisation de la PECM. Cette sécurisation passe par l'amélioration du lien ville-hôpital en favorisant la coopération et la communication lors de cette interface.

Le critère 20a du manuel de certification exige que la continuité du traitement médicamenteux soit organisée de l'admission du patient jusqu'à sa sortie, c'est dans ce contexte que la conciliation des traitements médicamenteux a vu le jour.