



AVERTISSEMENT

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

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Baya GUERROUMI

Le 14 novembre 2011

IATROGENIE MEDICAMENTEUSE CHEZ DES PERSONNES AGEES DE 75 ANS ET PLUS

Etude de prévalence dans le service de court séjour gériatrique
de l'hôpital Maillot de Briey

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Athanase BENETOS

Président

M. le Professeur Pierre GILLET

Mme le Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

M. le Docteur Denis LANGINIER

} Juges

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

=====

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI
Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUÉL
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologique »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY – Patrick BOISSEL
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT – Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE
Pierre LEDERLIN Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU
Denise MONERET-VAUTRIN – Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN
Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL
Jean PREVOT - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER
Daniel SCHMITT - Michel SCHWEITZER – Claude SIMON - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET – Jean-François STOLTZ
Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT
Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUUEL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ
Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale ; médecine d'urgence*)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE – Professeur Luc TAILLANDIER

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur P. MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIERE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteur Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ère} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Docteur Laure JOLY

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANTHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA
Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST
Docteur Arnaud MASSON

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY – Professeur Patrick BOISSEL
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ – Professeur Simone GILGENKRANTZ
Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Pierre MONIN (à c. 1.12.2011) - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL – Professeur Jean-François STOLTZ
Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Colette VIDAILHET
Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)

Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Perfectionnement

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de
des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville
(VIÊTNAM)*

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

À notre maître et président du jury,

Monsieur le Professeur Athanase BENETOS

Professeur de Médecine Interne, Gériatrie et Biologie
du Vieillissement

*Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la direction et la
présidence du jury de cette thèse.*

*Nous avons été très sensibles à votre disponibilité tout au long de
la réalisation de cette thèse.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de
notre considération.*

À notre maître et juge,

Monsieur le Professeur Pierre Gillet,

Professeur de Pharmacologie Fondamentale,
Pharmacologie Clinique.

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous vous prions de croire en nos sincères remerciements et en notre profonde estime.

À notre maître et juge,

Madame le Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

Professeur de Médecine Interne

*Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.
Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre
profond respect.*

À notre maître et juge,

Monsieur le Docteur Denis LANGINIER

Docteur en Médecine Générale

*Vous nous faites l'honneur d'accepter le jugement de cette thèse.
Nous sommes honorés d'avoir pu travailler à vos côtés.
Vous avez toujours fait preuve de disponibilité, de compréhension
et d'humanité.
Puisse ce travail vous exprimer notre estime, notre profonde
reconnaissance et notre amitié.*

A mes parents,

Je ne vous remercierai jamais assez pour votre soutien tout au long de ces années, merci d'être toujours là pour moi, merci pour votre confiance et vos encouragements. Merci de m'avoir donné les moyens de réaliser ce métier. Que cette thèse soit pour vous le témoignage de tout mon amour et de toute ma reconnaissance.

A ma sœur, Samia et à mes frères, Nourredine et Hakim,

En témoignage de toute mon affection et de ma tendresse.

A Philippe,

Mon amour, mon rayon de soleil de tous les jours, merci d'être à mes côtés.

A mes amis,

Que notre amitié reste toujours aussi forte.

Je vous dédie cette thèse.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	16
1.1. Définition	16
1.1.1. <i>Personne âgée</i>	16
1.1.2. <i>Iatrogénie médicamenteuse</i>	16
1.1.3. <i>Prévalence</i>	16
1.2. Généralités	17
2. MATERIEL ET METHODE	19
2.1. Description du service	19
2.2. Description générale de l'étude	19
2.2.1. <i>Type de l'étude</i>	19
2.2.2. <i>Objectifs de l'étude</i>	20
2.2.3. <i>Population étudiée</i>	20
2.2.4. <i>Critères d'inclusion</i>	20
2.2.5. <i>Critère d'exclusion</i>	20
2.3. Recueil de données	20
2.4. Evaluation de l'imputabilité	21
2.4.1. <i>Les critères chronologiques</i>	22
2.4.2. <i>Les critères sémiologiques</i>	23
2.4.3. <i>Le score bibliographique</i>	25
2.4.4. <i>Commentaire sur la méthode</i>	25
2.5. Evaluation de la gravité	25
2.6. Evaluation de l'évitabilité	26
2.7. Analyse statistique	26
3. RESULTATS	27
3.1. Population générale	27
3.1.1. <i>Données épidémiologiques</i>	27
3.1.2. <i>L'état cognitif</i>	28
3.1.3. <i>La biométrie</i>	28
3.1.4. <i>La fonction rénale</i>	29
3.1.5. <i>La durée d'hospitalisation</i>	30
3.1.6. <i>Le motif d'hospitalisation principal</i>	30
3.1.7. <i>Les antécédents actifs</i>	31
3.1.8. <i>Les médicaments</i>	32

3.2. Iatrogénie médicamenteuse mise en évidence dans la population	36
3.2.1. <i>La prévalence</i>	37
3.2.2. <i>La fréquence</i>	37
3.2.3. <i>Description des événements iatrogènes et médicaments incriminés</i>	37
3.2.4. <i>Imputabilité</i>	43
3.2.5. <i>Gravité</i>	45
3.2.6. <i>Évitabilité</i>	47
3.3. Population pour laquelle un effet iatrogène médicamenteux a été détecté	48
3.3.1. <i>Données épidémiologiques</i>	48
3.3.2. <i>L'état cognitif</i>	48
3.3.3. <i>La biométrie</i>	48
3.3.4. <i>La fonction rénale</i>	48
3.3.5. <i>La durée d'hospitalisation</i>	49
3.3.6. <i>Le motif d'hospitalisation principal</i>	49
3.3.7. <i>Les antécédents actifs</i>	50
3.3.8. <i>Les médicaments</i>	51
4. DISCUSSION	53
4.1. Caractéristiques de la population étudiée	53
4.1.1. <i>Données socio-démographiques</i>	53
4.1.2. <i>Les antécédents actifs</i>	54
4.1.3. <i>La consommation médicamenteuse</i>	55
4.2. Fréquence et prévalence de la iatrogénie médicamenteuse	56
4.3. Iatrogénie médicamenteuse et médicaments responsables	59
4.4. Gravité et évitabilité de la iatrogénie médicamenteuse	63
4.5. Limites et biais de l'étude	64
4.6. Intérêts cliniques et perspectives	65
4.7. Conclusion	67
5. CONCLUSION	68
6. ANNEXES	69
7. BIBLIOGRAPHIE	74
8. LISTE DES ABREVIATIONS	78

1. INTRODUCTION

1.1. Définition

1.1.1. Personne âgée

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit la personne âgée comme toute personne de 65 ans et plus.

La définition proposée dans le référentiel de la Haute Autorité en Santé (HAS) pour "sujet âgé" comprend les personnes de 75ans et plus et les personnes de plus de 65 ans poly-pathologiques.

1.1.2. Iatrogénie médicamenteuse

L'OMS (1969) décrit la iatrogénie médicamenteuse comme « tous les effets nocifs, involontaires et indésirables d'un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme, à des fins prophylactiques, diagnostiques et thérapeutiques, ou pour des modifications des fonctions physiologiques ». Cette définition exclut l'intoxication volontaire ou accidentelle de même que l'abus d'un médicament.

Edwards et Aronson (1) définissent un événement iatrogène médicamenteux comme une « réaction nocive ou désagréable liée à l'utilisation d'un médicament, qui pourrait entraîner un danger en cas d'administration ultérieure, et justifie prévention, traitement spécifique, modification de la posologie ou arrêt du produit ». Cette définition inclut donc les erreurs d'administration. Pour cette raison, nous l'avons utilisée dans notre étude.

1.1.3. Prévalence

L'OMS (1967) décrit la prévalence comme « le nombre de cas de maladies ou de personnes malades, ou de tout autre événement tel qu'un accident, existant ou survenant dans une population déterminée, sans distinction entre les cas nouveaux et les cas anciens ».

1.2. Généralités

La iatrogénie médicamenteuse a un coût humain et économique très élevé chez la personne âgée (2-3). Elle serait responsable de plus de 10% des hospitalisations chez les personnes de plus de 65 ans et de près de 20% chez les octogénaires (2). La iatrogénie médicamenteuse est souvent grave chez la personne âgée (2). Plusieurs études (4-5) montrent qu'une partie non négligeable de cette iatrogénie grave est évitable.

Plusieurs facteurs augmenteraient le risque iatrogène chez le sujet âgé :

- Facteurs liés au sujet : modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liés à l'âge, nombre élevé de pathologies, capacité de compréhension et d'observance du traitement, automédication,
- Facteurs liés au traitement : nombre élevé de médicaments, médicaments à marge thérapeutique étroite, forme galénique inadaptée,
- Rôle précipitant des événements intercurrents aigus (exemple : infection aigue).

Le risque iatrogénique chez la personne âgée serait très mal évalué pour deux raisons (2) :

- Les essais cliniques, avant l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), n'incluent toujours pas assez de sujets âgés de plus de 75ans. De plus les sujets inclus n'ont ni polypathologie et ni polymédication. Ils ne sont pas représentatifs de la population à qui les médicaments seront prescrits. Cela rend donc difficile pour le prescripteur d'utiliser les résultats des essais cliniques pour la pratique médicale courante.
- L'insuffisance de recueil des effets iatrogènes : la iatrogénie médicamenteuse du sujet âgé est mal recensée par les centres de pharmacovigilance pour plusieurs motifs :
 - ✓ Les médicaments qui sont anciens et bien connus n'incitent pas le prescripteur à déclarer l'effet indésirable ;
 - ✓ L'imputabilité est souvent difficile à percevoir en raison des comorbidités et des co-médications.

La pathologie iatrogène médicamenteuse est considérée comme un problème majeur de santé publique, particulièrement chez les sujets âgés.

L'objectif retenu par la loi n°2004-806 de santé publique du 9 août 2004 était de

réduire à un horizon quinquennal d'un tiers la fréquence des événements iatrogènes à l'hôpital et en ambulatoire.

Notre travail a consisté à évaluer la prévalence (nombre de patients ayant au moins un effet iatrogène médicamenteux) de la iatrogénie médicamenteuse chez des personnes âgées de 75 ans et plus hospitalisées dans un service de court séjour gériatrique durant le mois de novembre 2010. Nous avons évalué, de plus la gravité de cette iatrogénie médicamenteuse et l'évitabilité.

2. MATERIEL ET METHODE

2.1. Description du service

Le Service de Médecine Gériatrique de l'Hôpital Maillot de Briey (situé en Meurthe-et-Moselle) est une unité de court séjour gériatrique où se trouvent 24 lits.

Chaque patient admis dans le service est examiné par un médecin durant les 24 premières heures de l'hospitalisation.

La tenue du dossier médical est régie de la manière suivante : à l'entrée du patient dans le service, sont renseignés, par écrit, dans le dossier médical :

- l'identité du patient,
- son motif d'hospitalisation,
- son lieu de vie,
- l'identité d'une personne de confiance désignée par le patient (si cela est possible),
- le traitement à l'entrée,
- l'examen clinique détaillé par appareil.

Une observation médicale est notée quotidiennement dans le dossier.

Les prescriptions médicamenteuses sont informatisées grâce à un logiciel nommé PHARMA. La biométrie et la clairance de la créatinine peuvent y être répertoriées.

2.2. Description générale de l'étude

2.2.1. Type de l'étude

Il s'agit d'une enquête descriptive qui permet d'appréhender l'ampleur de la iatrogénie médicamenteuse dans la population étudiée. C'est une étude rétrospective car elle s'est déroulée après l'apparition des effets iatrogènes médicamenteux et a porté ainsi sur des informations recueillies a posteriori.

2.2.2. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la prévalence de la iatrogénie médicamenteuse, chez des personnes âgées de 75 ans et plus, hospitalisées dans un service de court séjour gériatrique.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer la gravité et l'évitabilité de cette iatrogénie.

2.2.3. Population étudiée

Notre étude a concerné tous les patients hospitalisés dans le service de médecine gériatrique du premier au 30 novembre 2010.

La population est composée de 67 patients.

2.2.4. Critères d'inclusion

Tous les patients âgés d'au moins 75 ans étaient inclus dans l'étude.

2.2.5. Critère d'exclusion

Il n'y avait pas de critère d'exclusion.

Nous n'avons pas exclu les patients pour lesquels le dossier médical était incomplet (exemple : absence de poids).

Les patients, décédés lors de l'hospitalisation, n'ont pas été exclus.

2.3. Recueil de données

Le recueil de données s'est fait de manière rétrospective sur étude des dossiers médicaux. Nous avons répertoriés, à l'aide d'une grille de recueil, les éléments suivants :

- sexe
- âge
- motif d'hospitalisation principal
- antécédents actifs (antécédents significatifs, facteurs de risque et pathologies actives)
- traitement à l'entrée et durant l'hospitalisation
- lieu de vie
- état cognitif (démence connue)
- biométrie (poids et taille)
- clairance de la créatinine

-durée du séjour
-effets iatrogènes médicamenteux (EIM) cliniquement significatifs et médicaments incriminés ou suspectés.

2.4. Evaluation de l'imputabilité

En pharmacovigilance, l'imputabilité est l'évaluation clinique systématisée du lien causal susceptible d'exister entre un événement indésirable et l'administration d'un médicament.

La méthode que nous avons utilisée pour évaluer l'imputabilité est celle de *Bégaud* (6), méthode officielle utilisée en France.

Cette méthode combine :

- * 3 critères chronologiques (C) (imputabilité intrinsèque).
- * 3 critères sémiologiques (S) (imputabilité intrinsèque).
- * 1 score « bibliographique » (B) (imputabilité extrinsèque).

La combinaison des critères chronologiques (voir Tableau 1) et sémiologiques (voir Tableau 2) aboutit à un score global d'imputabilité intrinsèque (I) : I0 à I4 (voir Tableau 3).

Le rôle du médicament dans l'apparition de l'effet indésirable (EI) est :

- exclu (I0),
- douteux (I1),
- plausible (I2),
- vraisemblable (I3),
- très vraisemblable (I4)

Les critères chronologiques et sémiologiques relèvent de l'imputabilité intrinsèque :

L'imputabilité intrinsèque concerne l'histoire à proprement parler du malade et doit être établie de manière indépendante pour chaque médicament pris par le malade.

Le score bibliographique relève de l'imputabilité extrinsèque :

L'imputabilité extrinsèque apprécie le niveau de notoriété d'un événement indésirable médicamenteux et consiste en une cotation systématisée des données bibliographiques concernant l'événement en tant qu'effet éventuel du médicament ; elle varie dans le temps en fonction de la connaissance du médicament et de l'effet indésirable.

2.4.1. Les critères chronologiques

Les critères chronologiques concernent :

- Le caractère évocateur du délai d'apparition de l'EI :
 - * *Très suggestif.*
 - * *Compatible*
 - * *Incompatible.*
- L'évolution de l'événement en cas d'interruption du traitement :
 - * *Evolution suggestive (régression coïncidant avec l'arrêt).*
 - * *Non concluante.*
 - * *Non suggestive.*
- L'éventuelle réapparition de la symptomatologie en cas de reprise du traitement :
 - * *Positive (avec récurrence de l'événement) [R+].*
 - * *Négative (l'événement ne récidivant pas) [R-].*
 - * *Non pratiquée [R0]*

La combinaison de ces trois critères chronologiques aboutit à un score chronologique intermédiaire (C), avec 4 possibilités :

- C3 chronologie vraisemblable.
- C2 chronologie plausible.
- C1 chronologie douteuse.
- C0 chronologie incompatible.

Tableau 1. Critères chronologiques

	Délai d'apparition								
	<i>Très suggestif</i>			<i>Compatible</i>			<i>Incompatible</i>		
Ré-administration	[R+]	[R0]	[R-]	[R+]	[R0]	[R-]	[R+]	[R0]	[R-]
Evolution :									
* <i>Suggestive</i>	C3	C3	C1	C3	C2	C1		C0	
* <i>Non concluante</i>	C3	C2	C1	C3	C2	C1		C0	
* <i>Non suggestive</i>	C1	C1	C1	C1	C1	C1		C0	

2.4.2. Les critères sémiologiques

Les critères sémiologiques concernent :

- La *sémiologie* proprement dite, c'est à dire l'allure clinique ou para-clinique qui peut être ou non évocatrice du rôle du médicament, ainsi que l'existence ou non de facteurs favorisants bien validés.
- L'absence, après bilan appropriée, d'une *autre étiologie* évidente (non médicamenteuse) de l'événement observé :
 - * *Absente.*
 - * *Présente.*
- Le résultat d'un éventuel *examen complémentaire* pertinent et fiable pour juger de la responsabilité du médicament dans la survenue de cet événement :
 - * *Positif [L+].*
 - * *Négatif [L-].*
 - * *Non disponible [L0].*

La combinaison de ces trois critères sémiologiques aboutit à un score sémiologique (S), avec 3 possibilités :

- S3 sémiologie vraisemblable
- S2 sémiologie plausible
- S1 sémiologie douteuse

Tableau 2. Critères sémiologiques

		Sémiologie					
		Evocatrice d'un médicament et /ou facteur favorisant bien validé			Autres situations		
Examen complémentaire Spécifique		[L+]	[L0]	[L-]	[L+]	[L0]	[L-]
Cause non médicamenteuse	Absente	S3	S3	S1	S3	S2	S1
	Possible (ou non recherchée)	S3	S2	S1	S3	S1	S1

Tableau 3. Table de décision de l'imputabilité intrinsèque au médicament

Sémiologie Chronologie	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

I0 = Exclu ; I1 = Douteux ; I2 = Plausible ; I3 = Vraisemblable ;
I4 = Très vraisemblable

2.4.3. Le score bibliographique

– Quatre degrés ont été déterminés pour le score bibliographique :

- * B3 : effet notoire du médicament largement décrit dans un des livres de référence (VIDAL, MARTINEDALE).
- * B2 : effet non notoire publié seulement une ou deux fois ou indirectement prévisible (seulement rapporté avec un médicament très voisin ou données purement expérimentales).
- * B1 : effet non décrit conformément aux définitions de B3 ou B2.
- * B0 : aucune mention antérieure de cet effet indésirable.

2.4.4. Commentaire sur la méthode

– Elle privilégie la sensibilité au détriment de la spécificité.

(La sensibilité est définie par la proportion de patients qui ont la maladie recherchée et dont le test est positif. La spécificité est définie par la proportion de patients qui n'ont pas la maladie recherchée et dont le test est négatif (7).)

– Il s'agit d'une méthode de détection.

– Elle est très utile pour déclencher des alertes.

– Standardisée et obligatoire, elle fournit un langage commun et facilite l'échange d'information.

Plusieurs autres méthodes existent notamment celle de Naranjo (8) (Annexe 1) qui est largement utilisée par les anglo-saxons. Elle fait également appel à des considérations chronologiques, sémiologiques et bibliographiques avec quelques différences lors de l'évaluation finale de la probabilité du lien de cause à effet.

2.5. Evaluation de la gravité

Un événement iatrogène répond à certains critères de gravité ; un événement iatrogène a été considéré comme grave :

- s'il entraînait le décès,
- mettait en danger la vie du patient,
- nécessitait une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, ou
- était à l'origine d'une incapacité ou d'un handicap à la fin de l'hospitalisation.

Cette définition est issue de la directive 2000/38/CE de la Commission européenne du 5 Juin 2000, modifiant le chapitre V bis (Pharmacovigilance) (9).

2.6. Evaluation de l'évitabilité

Un effet iatrogène évitable a été défini comme un effet iatrogène qui ne serait pas survenu si les soins avaient été conformes à la prise en charge considérée comme satisfaisante au moment de la survenue de cet événement (10).

La détermination du caractère évitable de l'effet iatrogène repose aussi sur une échelle à 6 degrés.

Caractère évitable

Certain	6
Très probable	5
Assez probable	4
Peu probable	3
Très peu probable	2
Exclu	1

Une valeur supérieure à 3 est requise pour considérer un événement comme évitable.

2.7. Analyse statistique

Cette étude a comparé les différentes caractéristiques du groupe de patients ayant présenté un effet iatrogène à celles du groupe de patients qui n'ont pas présenté d'effet iatrogène. Les variables quantitatives sont définies par leur moyenne et leur écart-type, et les variables qualitatives sont définies par leur effectif et leur pourcentage. Les deux groupes ont été comparés en utilisant le test t de Student pour les variables quantitatives et le test du χ^2 pour les variables qualitatives. Les comparaisons ont été considérées comme statistiquement significatives si $p < 0,05$.

3. RESULTATS

3.1. Population étudiée

3.1.1. Données épidémiologiques

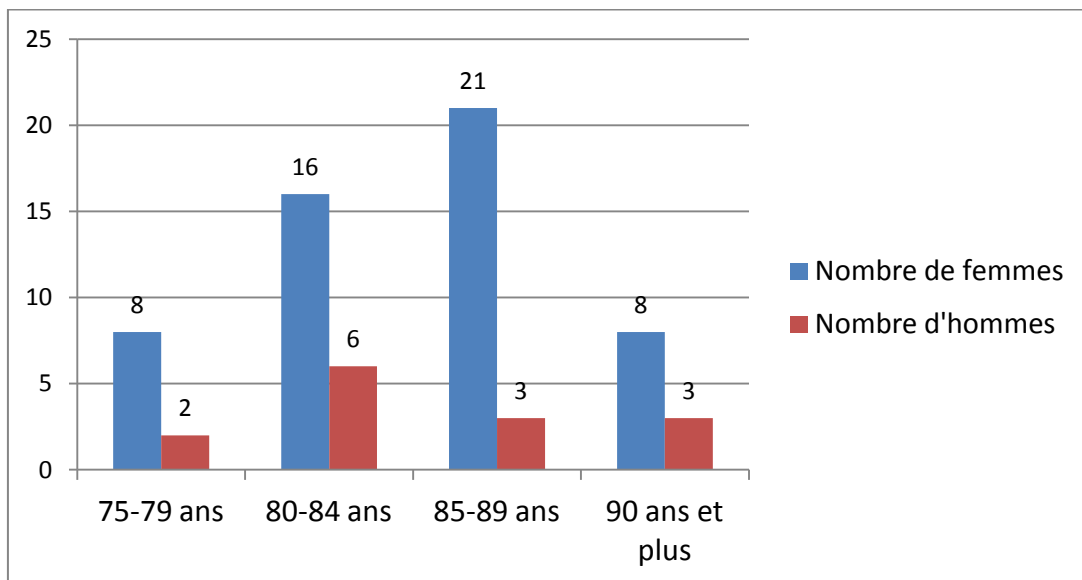
Age :

Dans la population des 67 patients étudiés dans le service de gériatrie, l'âge moyen est de 84,8 ans et l'âge médian de 85,0 ans (écart-type de 4,9ans).

Sexe :

Il existe une nette prédominance féminine : 53 femmes (79,1%) et 14 hommes. L'âge moyen des femmes est de 84,9 ans et celui des hommes est de 84,4 ans.

Graphique 1. Répartition des patients de la population étudiée en fonction de l'âge et du sexe



Lieu de vie :

La majorité des patients (91%) vivent à domicile ; 9% vivent en institution.

Décès :

Six patients (9%) sont décédés lors de l'hospitalisation.

3.1.2. L'état cognitif

Le nombre de patients présentant une démence connue est de 28 soit 41,8% de la population étudiée. Nous avons considéré les patients comme présentant une démence si elle était indiquée dans les antécédents et/ou si les patients avaient un traitement spécifique.

3.1.3. La biométrie

Le poids et la taille étaient notés dans le dossier pour 60 patients (89,5 % de la population).

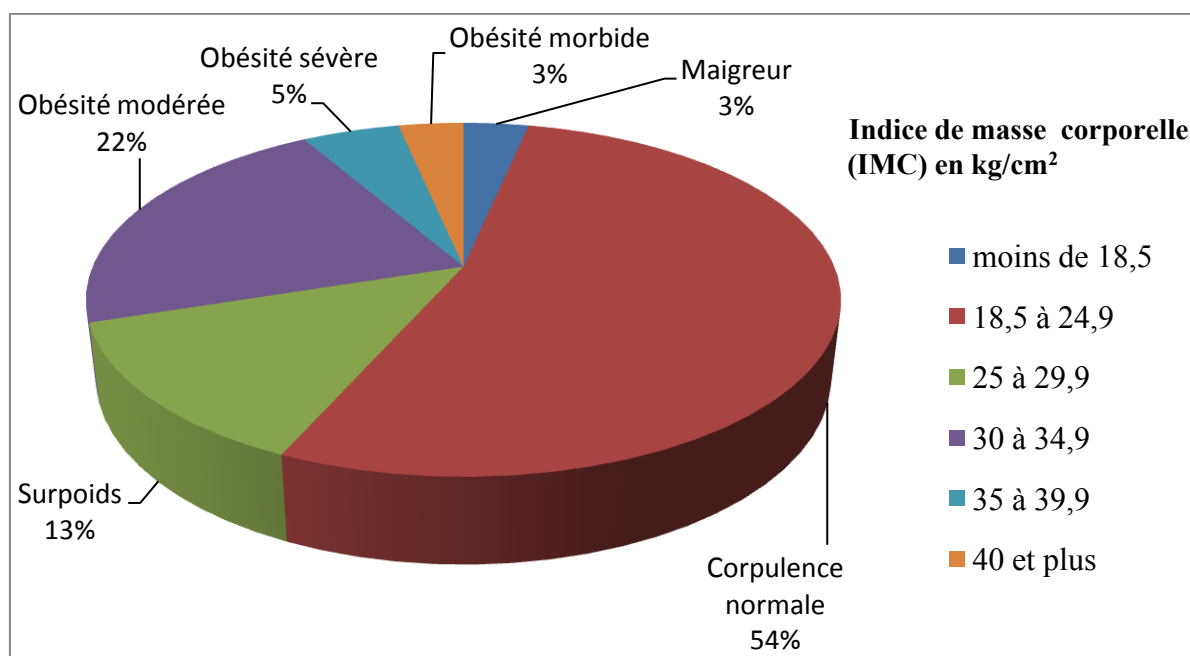
L'Indice de masse corporelle (IMC) est calculé selon la formule suivante : $IMC \text{ (en kg/cm}^2\text{)} = \text{Poids (en kg)} / \text{Taille}^2 \text{ (en cm)}$.

L'IMC moyen est de 26,5 kg/cm² et l'IMC médian de 24.6 kg/cm² (écart-type de 6,4 kg/cm²).

Nous avons classés l'état nutritionnel des patients en fonction de l'IMC selon l'OMS (1998). (voir Graphique 2)

Nous avons considéré qu'un patient est dénutri ou à risque de dénutrition si son IMC est inférieur à 21 : 12 patients soit 17,9% de la population étudiée est dénutri ou à risque de dénutrition.

Graphique 2. Répartition de la population étudiée en fonction des indices de masse corporelle selon l'OMS (1998).



3.1.4. La fonction rénale

La clairance de la créatinine a été estimée selon la formule de Cockcroft et Gault (11). Voici cette formule :

* Pour les hommes : $\text{Clairance} = 1,23 \times \text{Poids} \times (140 - \text{Age} / \text{Créatininémie})$

* Pour les femmes : $\text{Clairance} = 1,04 \times \text{Poids} \times (140 - \text{Age} / \text{Créatininémie})$

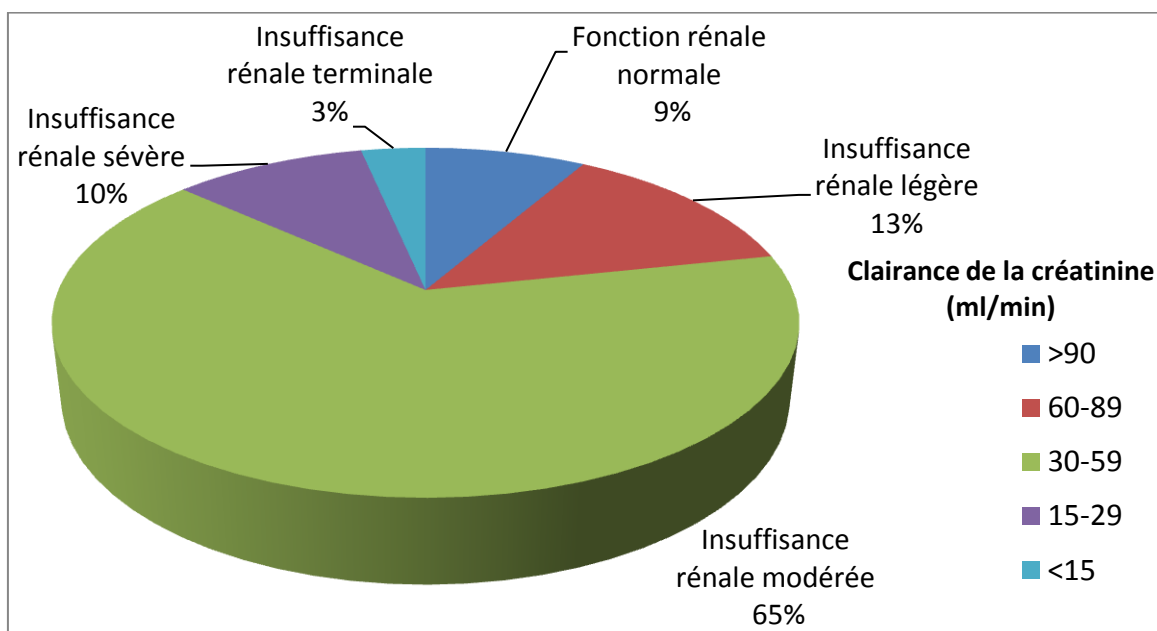
(Poids en kilogrammes ; âge en années ; créatininémie en $\mu\text{mol/litre}$; clairance de la créatinine en millilitres/minute).

La créatininémie était notée dans tous les dossiers médicaux. Nous avons donc obtenu un résultat de clairance de créatininémie pour 60 patients (ceux pour lesquels nous avons retrouvés le poids dans le dossier médical).

La clairance de la créatininémie moyenne est de 51,3 ml/min, celle médiane est de 49.5 ml/min (l'écart-type est de 22.5 ml/min).

La majorité des patients (65% de la population étudiée) présente une insuffisance rénale modérée avec une clairance de créatinine comprise entre 30 et 59 ml/min. (voir Graphique 3)

Graphique 3. Classification de la population étudiée par rapport à la fonction rénale estimée à partir de la formule Cockcroft et Gault (11).



3.1.5. La durée d'hospitalisation

La durée moyenne d'hospitalisation est de 11 jours. La durée médiane est de 10 jours (écart-type de 5 jours).

3.1.6. Le motif d'hospitalisation principal

Le motif d'hospitalisation le plus fréquent est la chute chez 15 patients soit près d'un quart de la population étudiée. (voir Tableau 4)

Tableau 4. Répartition des motifs d'hospitalisation dans la population étudiée

Motifs d'hospitalisation	Nombre	Pourcentage(%)
Chute	15	22,4
Altération de l'état général	8	11,9
Trouble respiratoire	7	10,4
Accident vasculaire cérébral	6	9,0
Trouble digestif	5	7,5
Syndrome infectieux	5	7,5
Malaise	4	6,0
Trouble du comportement	4	6,0
Décompensation cardiaque	3	4,5
Déshydratation	3	4,5
Anémie	2	3,0
Phlébite	1	1,5
Décompensation oedémato-ascitique	1	1,5
Perte d'autonomie	1	1,5
Rétention aigue d'urines	1	1,5
Ischémie orteil	1	1,5
Total	67	100,0

3.1.7. Les antécédents actifs

Les antécédents actifs comprennent les antécédents significatifs, les facteurs de risque et les pathologies actives. (Annexe 2)

Le nombre moyen d'antécédents actifs par patient est de 7,2 ; le nombre médian est de 7,0 (écart-type de 3,0).

Une majorité de la population (91%) a 4 antécédents actifs ou plus ; 91% des patients ont au moins un antécédent cardio-vasculaire. Les antécédents cardio-vasculaires représentent plus d'un tiers de tous les antécédents actifs rencontrés dans la population étudiée. (voir Tableau 5)

Tableau 5. Répartition des antécédents actifs dans la population étudiée

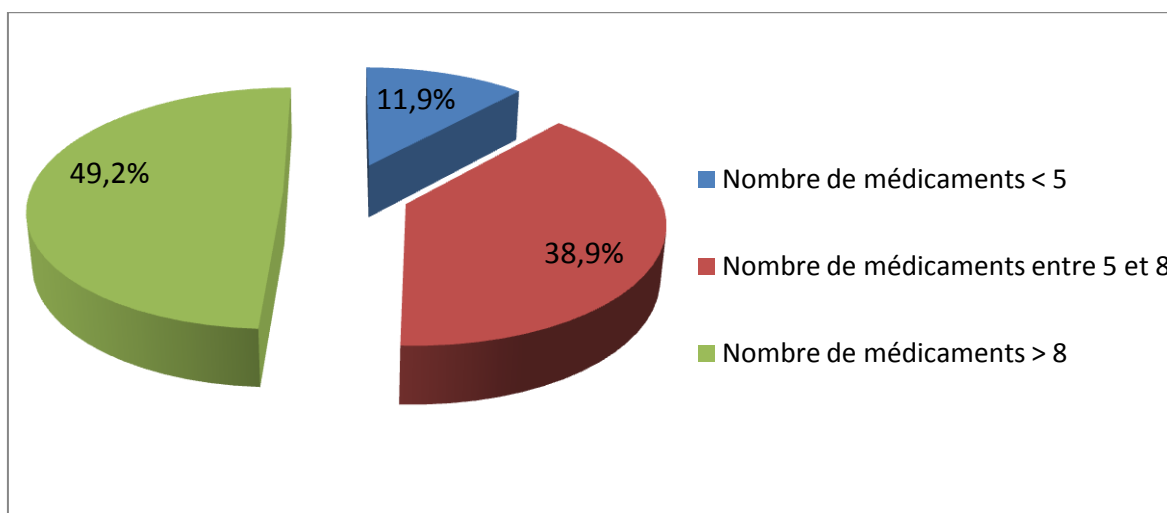
Antécédents actifs	Nombre	Pourcentage (%)
Cardio-vasculaire	166	34,3
Digestif	53	11,0
Endocrinien	47	9,7
Neurologique	46	9,5
Néphrologique	45	9,3
Urologique	39	8,1
Psychiatrique	17	3,5
Pulmonaire	15	3,1
Rhumatologique	15	3,1
Orthopédique	13	2,7
Néoplasique	10	2,1
Dermatologique	10	2,1
Ophtalmologique	8	1,5
Total	484	100,0

3.1.8. Les médicaments

Le nombre moyen de médicaments par patient est de 7,9 ; le nombre médian est de 8,0 (l'écart-type est de 2,8).

Le nombre de patients ayant plus de 4 médicaments est de 59 soit 88,1% de la population étudiée. (voir Graphique 4)

Graphique 4. Répartition de la population étudiée selon le nombre de médicaments.



Nous avons réparti les médicaments en grandes familles. (Annexe 3)

Tableau 6. Familles médicamenteuses les plus prescrites dans la population étudiée

Familles médicamenteuses	Nombre de prescriptions	Pourcentage (%)
Cardio-vasculaires	212	39,8
Vitamines/Suppléments minéraux	72	13,5
Digestifs	64	12,0
Endocriniens	54	10,2
Antalgiques	44	8,3
Psychotropes	39	7,3
Autres	32	6,0
Antibiotiques	15	2,8
Total	532	100,0

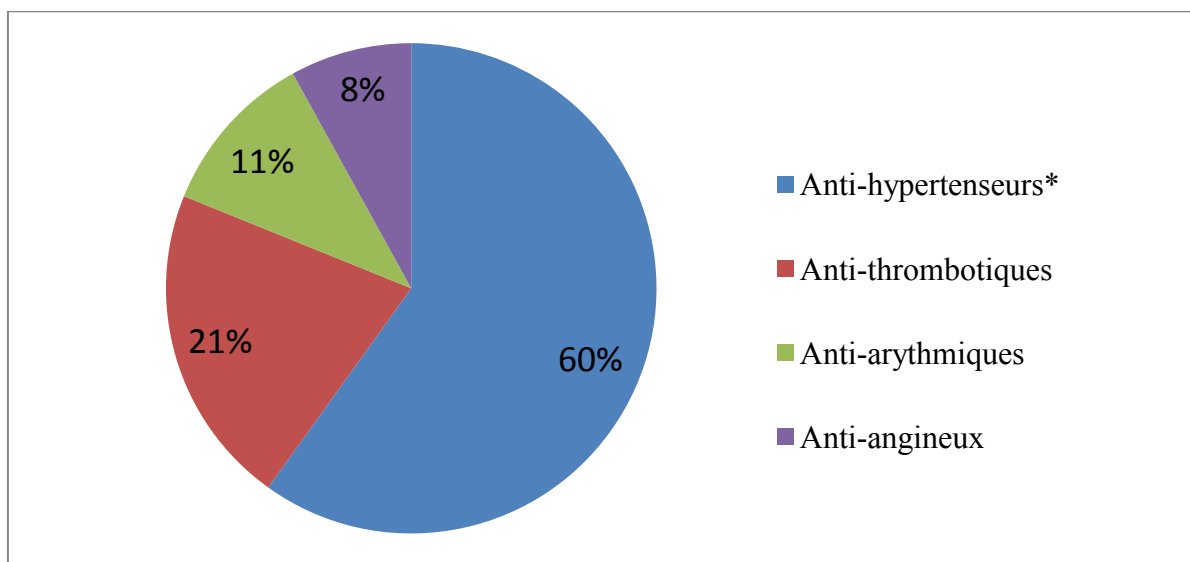
Les médicaments les plus fréquemment prescrits font partie de la classe des médicaments cardio-vasculaires. (voir Tableau 6)

Tableau 7. Répartition des classes médicamenteuses les plus prescrites dans la population étudiée

Classes de Médicaments	Nombre de prescriptions	Pourcentage(%)
Anti-hypertenseurs	127	23,9
Vitamines/Suppléments minéraux	72	13,5
Antalgiques	44	8,3
Anti-agrégants plaquettaires	30	5,6
Laxatifs	28	5,3
Inhibiteurs de la pompe à protons	28	5,3
Hypolipémiants	19	3,6
Lévothyroxine	17	3,2
Anti-angineux	17	3,2
Anti-vitamines k (AVK)	15	2,8
Antibiotiques	15	2,8
Digitaliques	14	2,6
Anti-dépresseurs	13	2,4
Anti-diabétiques oraux	12	2,3
Collyres ophtalmologiques	12	2,3
Anxiolytiques	10	1,9
Hypnotiques	9	1,7
Amiodarone	9	1,7
Autres médicaments à visée digestive	8	1,5
Anti-cholinéstérasiques	7	1,3
Neuroleptiques	7	1,3
Insuline	6	1,1
Anti-ostéoporotiques	5	0,9
Autres	5	0,9
Anti-parkinsoniens	2	0,4
Anti-inflammatoires	1	0,2
Total	532	100,0

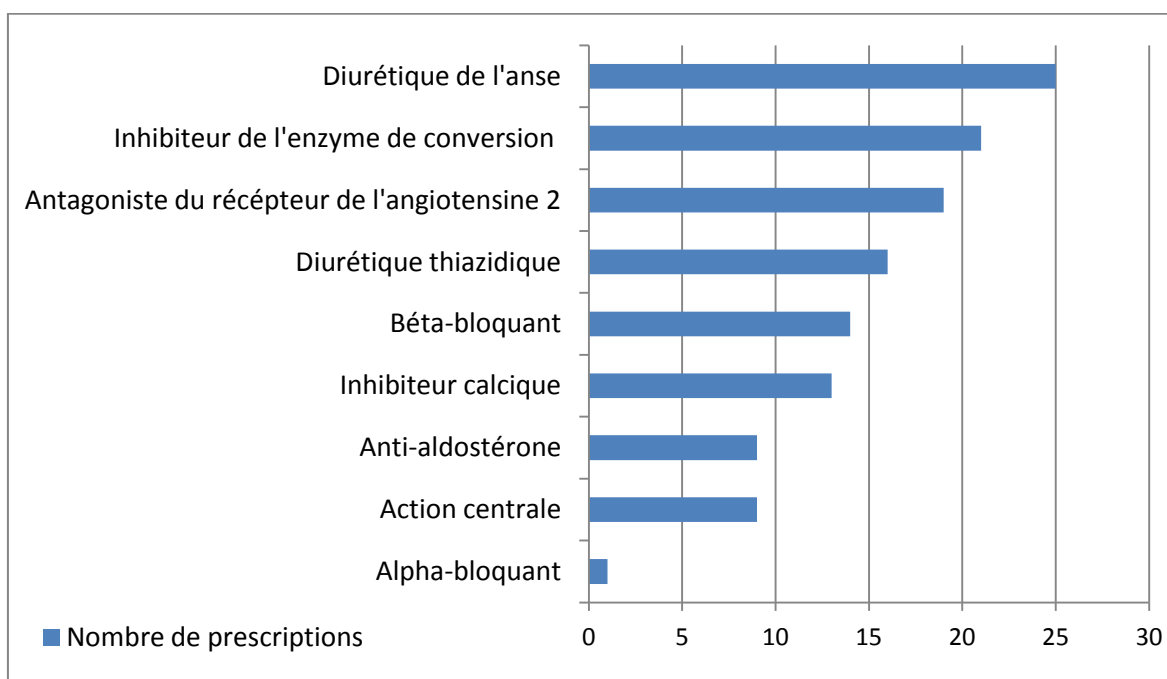
La classe médicamenteuse la plus prescrite est la classe des anti-hypertenseurs. Elle représente près d'un quart des prescriptions de la population étudiée (voir Tableau 7) et plus de la moitié des prescriptions de médicaments à visée cardio-vasculaire (voir Graphique 5).

Graphique 5. Répartition des médicaments cardio-vasculaires dans la population étudiée



*certes les médicaments entrant dans la catégorie « anti-hypertenseurs » peuvent avoir d'autres indications cardio-vasculaires que l'hypertension artérielle (insuffisance cardiaque, coronaropathie, troubles du rythme, ...).

Graphique 6. Classification des anti-hypertenseurs selon le nombre de prescriptions dans la population étudiée

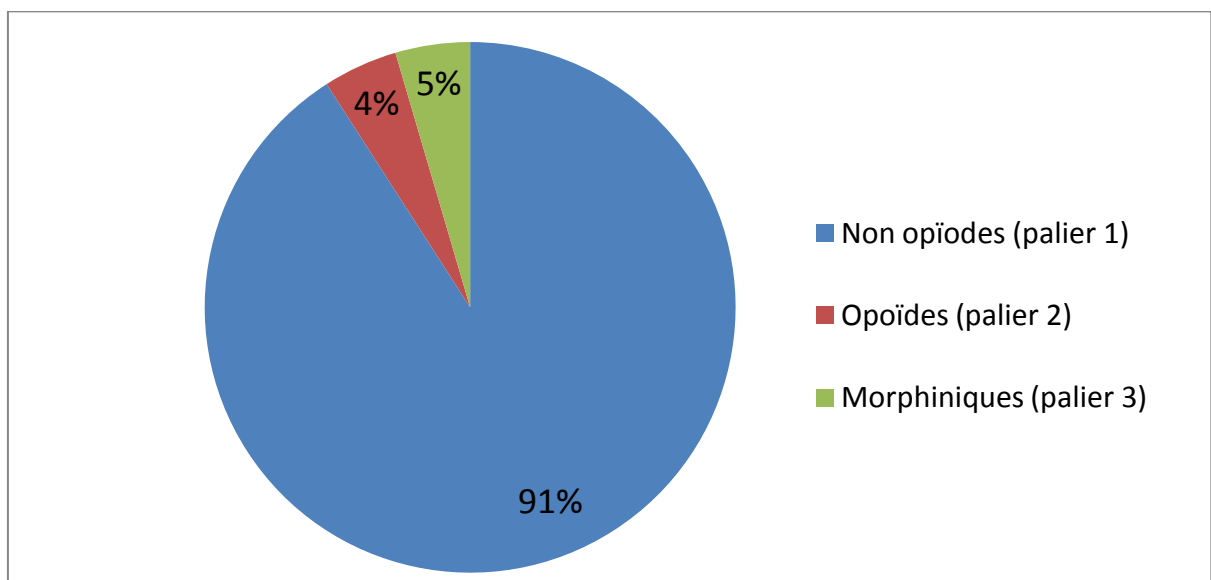


Le nombre de patients ayant au moins un anti-hypertenseur est de 63 soit 94% de la population.

Le nombre moyen d'anti-hypertenseurs par patient est de 1,9.

Les anti-hypertenseurs les plus prescrits sont les diurétiques avec 41 prescriptions (voir Graphique 6), soit 7,7% des prescriptions médicamenteuses totales de la population étudiée.

Graphique 7. Répartition des traitements antalgiques dans la population étudiée.

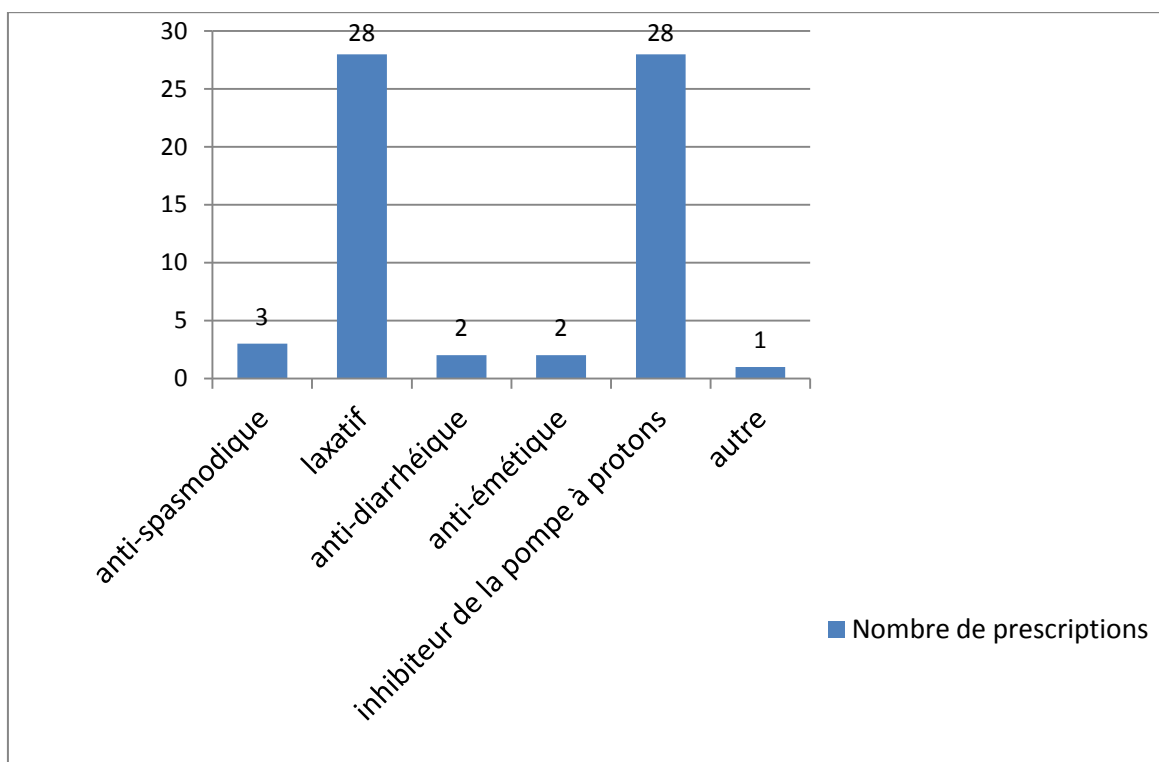


Le nombre de patients ayant au moins un antalgique est de 63 soit 94% de la population.

L'antalgique le plus prescrit est un antalgique non opioïde. (voir Graphique 7)

Un seul patient a un anti-inflammatoire (anti-inflammatoire stéroïdien) : Solupred®.

Graphique 8. Classification des médicaments à visée digestive selon le nombre de prescriptions



Le nombre de patients ayant au moins un médicament à visée digestive est de 44 soit 66% de la population.

Les laxatifs et les inhibiteurs de la pompe à protons sont les plus prescrits parmi les médicaments à visée digestive (voir Graphique 8) ; ils représentent respectivement plus de 5% des prescriptions totales de la population étudiée.

3.2. Iatrogénie médicamenteuse mise en évidence dans la population étudiée

3.2.1. La prévalence

Vingt-six patients ont présenté au moins un évènement iatrogène médicamenteux.

La prévalence de la iatrogénie médicamenteuse dans la population étudiée correspond à 38,8%.

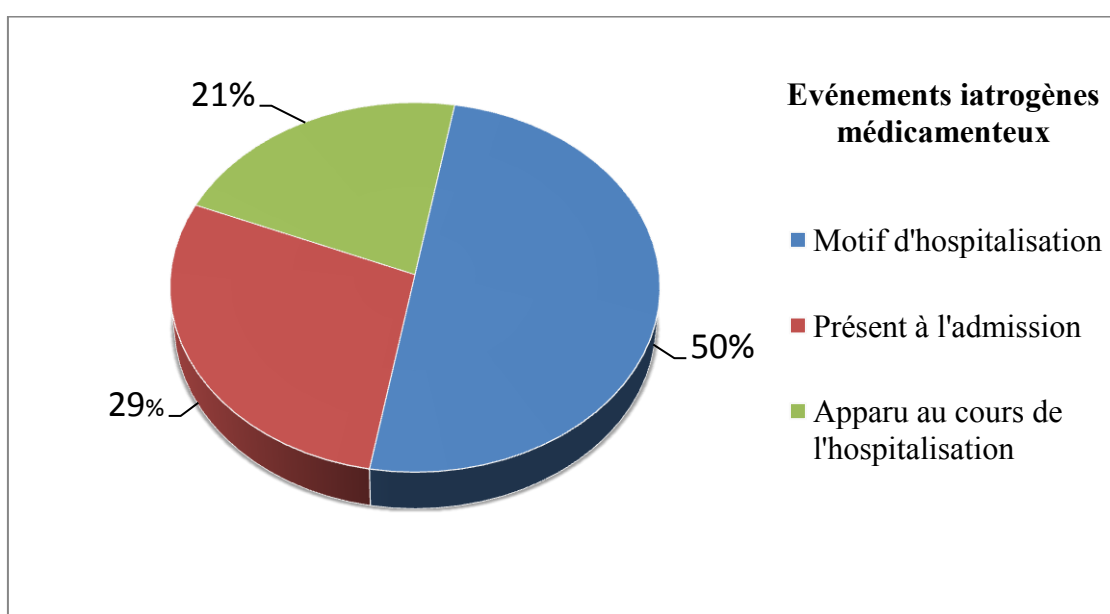
3.2.2. La fréquence

Le nombre d'événements iatrogènes médicamenteux détectés dans la population est de 28.

Parmi les 28 EIM retrouvés dans notre étude :

- 14 sont le motif d'hospitalisation,
- 8 étaient présents à l'admission mais n'avaient pas entraîné l'hospitalisation,
- 6 sont survenus au cours de l'hospitalisation.

Graphique 9. Répartition des événements iatrogènes médicamenteux



3.2.3. Description des événements iatrogènes et médicaments incriminés

*EIM 1 : Le patient 1 a présenté un **surdosage en digoxine** (digoxinémie à 2,7 microgrammes/l) ayant entraîné un malaise avec chute.*

Le médicament incriminé est un digitalique (Digoxine[®]).

*EIM 2 : Le patient 10 a présenté un **surdosage en anti-vitamine k** (INR à 9,52) ayant entraîné une anémie à 5,9 grammes d'hémoglobine par décilitre dans un contexte d'ulcère gastrique.*

Le médicament incriminé est un anti-vitamine K (Sintrom[®]).

*EIM 3 : Le patient 11 a présenté un **surdosage en anti-vitamine K** (INR à 7).*

Le médicament incriminé est un anti-vitamine K (Sintrom[®]).

*EIM 4 : Le patient 12 a présenté une **rétenction aigue d'urine** ayant entraîné une insuffisance rénale aigue.*

Les médicaments incriminés sont des médicaments de la vessie instable : antispasmodiques anticholinergiques (Ceris[®] et Vésicare[®]).

*EIM 5 : Le patient 14 a présenté une **chute**.*

Le médicament incriminé est un hypnotique (Zopiclone).

*EIM 6 : Le patient 15 a présenté un **surdosage en anti-vitamine K** (INR à 11).*

Le médicament incriminé est un anti-vitamine K (Previscan[®]).

*EIM 7 : Le patient 20 a présenté des **malaises** à répétition.*

Les médicaments incriminés sont un anti-cholinestérasique (Aricept[®]) et la mémantine (Ebixa[®]).

*EIM 8 : Le patient 21 a présenté une **hyperthyroïdie** (T4 libre à 30,6 picomol/litre).*

Le médicament incriminé est l'amiodarone (Cordarone[®]).

*EIM 9 : Le patient 22 a présenté des vomissements en rapport avec un **surdosage en digoxine** (digoxinémie à 4,70 microgrammes/litre).*

Le médicament incriminé est un digitalique (Hémigoxine[®]).

*EIM 10 : Le patient 23 a présenté une **hypotension orthostatique** ayant entraîné une chute.*

Le médicament incriminé est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (Coversyl[®]).

*EIM 11 : Le patient 24 a présenté une **chute**.*

Les médicaments incriminés sont un anti-dépresseur (Deroxat[®]) et un hypnotique (Stilnox[®]).

*EIM 12 : Le patient 28 a présenté une **hypotension orthostatique**.*

Les médicaments incriminés sont un antagoniste de l'angiotensine II (Micardis[®]) et un diurétique (Indapamide).

EIM 13 : Le patient 29 a présenté un **surdosage en anti-vitamine K** (INR à 11,4).

Le médicament incriminé est un anti-vitamine K (Minisintrom[®]).

EIM 14 : Le patient 36 a présenté des vomissements et des épigastalgies en rapport avec un **surdosage en théophylline** (théophyllinémie à 3,8 milligrammes/litre).

Le médicament incriminé est la théophylline (Euphylline[®]).

EIM 15 : Le patient 40 a présenté une **hypotension orthostatique** ayant entraîné une chute.

Le médicament incriminé est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (Zestril[®]).

EIM 16 : Le patient 42 a présenté des **diarrhées** entraînant une déshydratation avec insuffisance rénale aiguë fonctionnelle.

Le médicament incriminé est un antibiotique (Augmentin[®]).

EIM 17 : Le patient 44 a présenté des **vomissements**.

Le médicament incriminé est un analgésique morphinique mineur (Tramadol).

EIM 18 : Le patient 45 a présenté une **hypoglycémie** (glycémie à 0,44 grammes/litre).

Le médicament incriminé est un antidiabétique oral, sulfamide hypoglycémiant (Daonil[®]).

EIM 19 et 20: Le patient 46 a présenté une **hypoglycémie** ayant entraîné une chute responsable d'une **hémorragie cérébrale** sous anti-vitamine K qui a provoqué le décès du patient.

Les médicaments incriminés sont les antidiabétiques (Daonil[®], Glucor[®], Levemir[®]) et l'anti-vitamine K (Previscan[®]).

EIM 21 : Le patient 47 a présenté une **hyperkaliémie** sévère (potassium à 7,2 millimol /litre) associée à une **insuffisance rénale majeure** (créatininémie à 472 micromol par litre).

Le médicament incriminé est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (Triatec[®]).

EIM 22 : Ce patient a également présenté un **surdosage en anti-vitamine K** (INR à 9).

Le médicament incriminé est un anti-vitamine k (Minisintrom[®]).

*EIM 23 : Le patient 48 a présenté une **déshydratation** associée à une **insuffisance rénale aigue**.*

Les médicaments incriminés sont un diurétique de l'anse (Lasilix[®]), et un antagoniste de l'angiotensine II associé à un diurétique thiazidique (Cotareg[®]).

*EIM 24 : Le patient 49 a présenté une **hypotension orthostatique** responsable d'une chute.*

Le médicament incriminé est la trinitrine percutanée (Nitriderm[®]).

*EIM 25 : Le patient 50 a présenté une **hypotension orthostatique** responsable d'une chute.*

Le médicament incriminé est la trinitrine percutanée (Trinipatch[®]).

*EIM 26 : Le patient 63 a présenté une **hypotension orthostatique** responsable d'une chute.*

Le médicament incriminé est la trinitrine percutanée (Nitriderm[®]).

*EIM 27 : Le patient 65 a présenté une syncope en rapport avec un trouble de conduction (**bloc auriculo-ventriculaire sur l'électrocardiogramme**).*

Le médicament incriminé est un bêta-bloquant (Sotalex[®]).

*EIM 28 : Le patient 67 a présenté des vomissements rapportés à un **surdosage en digoxine** (digoxinémie à 4,7 microgrammes/litre).*

Le médicament incriminé est un digitalique (Hémigoxine[®]).

3.2.3.1. Médicaments responsables des EIM

- Les médicaments cardio-vasculaires sont responsables de 60% de la iatrogénie médicamenteuse rencontrée dans la population.
- Les anti-diabétiques ont entraîné 11,4% des EIM.
- Les psychotropes ont une part de responsabilité de 8,5% dans la survenue des EIM.

Ces trois classes représentent donc près de 80% de la iatrogénie médicamenteuse dans notre étude. (voir Tableau 8)

Nous avons détaillé les médicaments cardio-vasculaires responsables des EIM dans les tableaux 9 et 10.

Tableau 8. Répartition des classes médicamenteuses incriminées dans les EIM

Médicaments incriminés dans les EIM	Nombre	Pourcentage(%)
Cardio-vasculaires	21	60,0
Anti-diabétiques	4	11,4
Psychotropes	3	8,5
Anti-cholinéserasiques/Mémantine	2	5,7
Anti-spasmodiques urinaires	2	5,7
Antalgiques	1	2,9
Antibiotiques	1	2,9
Théophylline	1	2,9
Total	35	100,0

Parmi les médicaments cardio-vasculaires, on note que les anti-hypertenseurs, les anti-vitamines k et les anti-arythmiques (digitalique et amiodarone) sont responsables de plus de la moitié de la iatrogénie médicamenteuse rencontrée dans la population. (voir Tableau 9)

Tableau 9. Répartition des médicaments cardio-vasculaires responsables des EIM

Médicaments cardio-vasculaires incriminés dans les EIM	Nombre	Pourcentage(%)
Anti-hypertenseurs	8	22,9
Anti-vitamines k	6	17,1
Digitaliques	3	8,6
Dérivés nitrés	3	8,6
Cordarone	1	2,9
Total	21	60,0

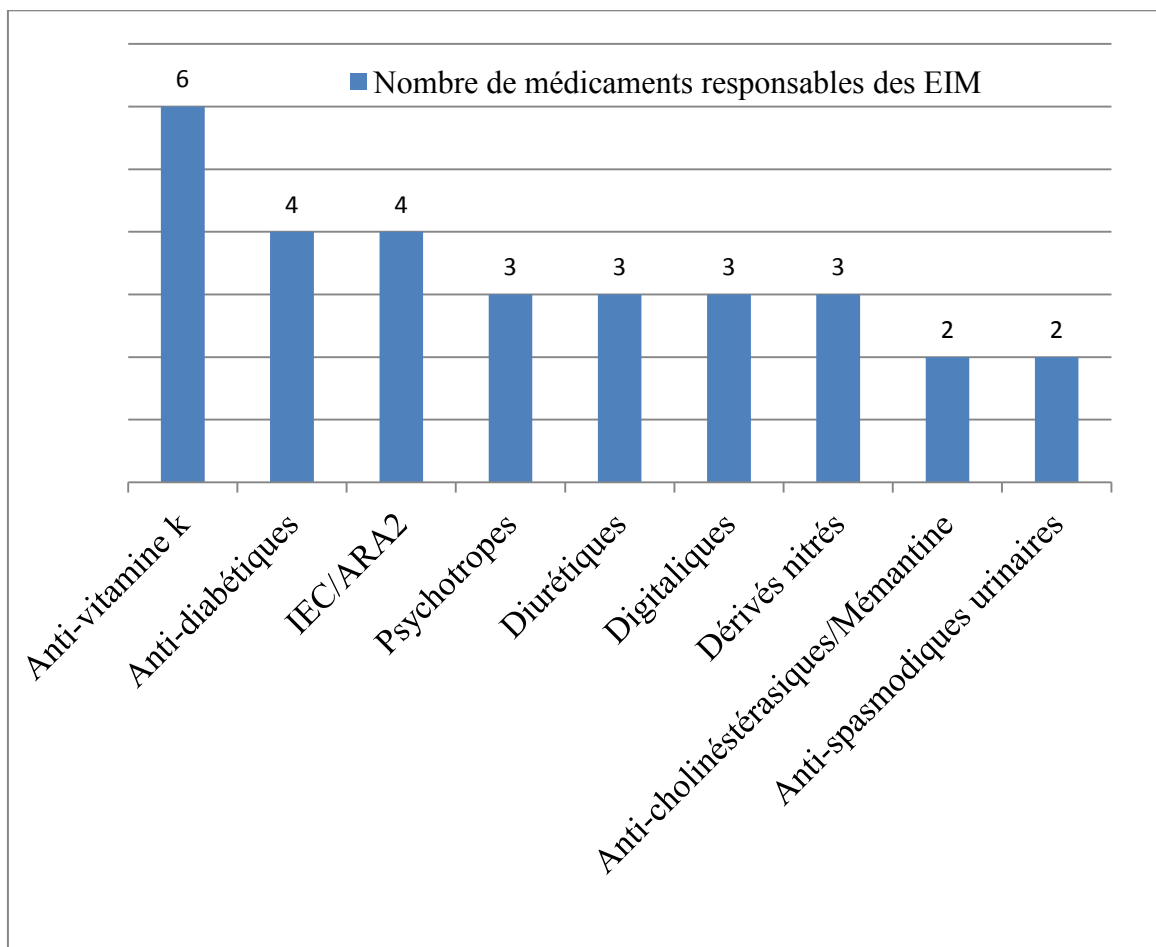
Les principaux anti-hypertenseurs impliqués dans les EIM sont les anti-hypertenseurs agissant sur le système rénine-angiotensine (IEC et ARA2) et les diurétiques (voir Tableau 10).

Tableau 10. Répartition des anti-hypertenseurs responsables des EIM

Anti-hypertenseurs impliqués dans les EIM	Nombre	Pourcentage(%)
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)	3	8,6
Diurétiques	2	5,7
Antagonistes du récepteur de l'angiotensine2 (ARA2)	1	2,9
Béta-bloquants	1	2,9
Association ARA2/diurétique	1	2,9
Total	8	22,9

Les médicaments, cités sur le graphique 10, représentent 85,7% de la responsabilité de la iatrogénie médicamenteuse rencontrée dans la population.

Graphique 10. Principaux médicaments impliqués dans les EIM



3.2.3.2. Effets iatrogènes

Les EIM, rencontrés dans la population et détaillés ci-dessus, ont été répartis selon leur fréquence dans le tableau 11.

Tableau 11. Répartition des effets iatrogènes médicamenteux

Effets iatrogènes médicamenteux	Nombre	Pourcentage (%)
Hypotension orthostatique*	6	21,4
Surdosage en anti-vitamine k	5	17,9
Surdosage en digoxine	3	10,7
Chute /Malaise	3	10,7
Hypoglycémie	2	7,1
Troubles hydro-électrolytiques/ Insuffisance rénale	2	7,1
Troubles digestifs	2	7,1
Trouble de conduction cardiaque	1	3,6
Surdosage en théophylline	1	3,6
Syndrome hémorragique	1	3,6
Hyperthyroïdie	1	3,6
Rétention aiguë d'urine	1	3,6
Total	28	100,0

* L'imputabilité intrinsèque a été cotée I2 (imputabilité plausible) pour tous les EIM « hypotension orthostatique » (voir Tableau 12)

3.2.4. Imputabilité

Pour tous les événements indésirables médicamenteux, le score bibliographique (correspondant à l'imputabilité extrinsèque) est de degré B3 (voir Tableau 12), ce qui signifie que l'effet notoire du médicament est largement décrit dans un des livres de références.

Concernant l'imputabilité intrinsèque des médicaments suspectés dans l'effet indésirable, les critères sémiologiques et chronologiques ont permis d'aboutir à (voir Tableau 12) :

- un score I4 (imputabilité très vraisemblable) pour 43% de ces médicaments,
- un score I3 (imputabilité vraisemblable) pour 11% de ces médicaments,
- un score I2 (imputabilité plausible) pour 46% de ces médicaments,
- un score I1 (imputabilité douteuse) pour aucun médicament,
- un score I0 (imputabilité exclue) pour aucun médicament.

Tableau 12. Imputabilité des médicaments

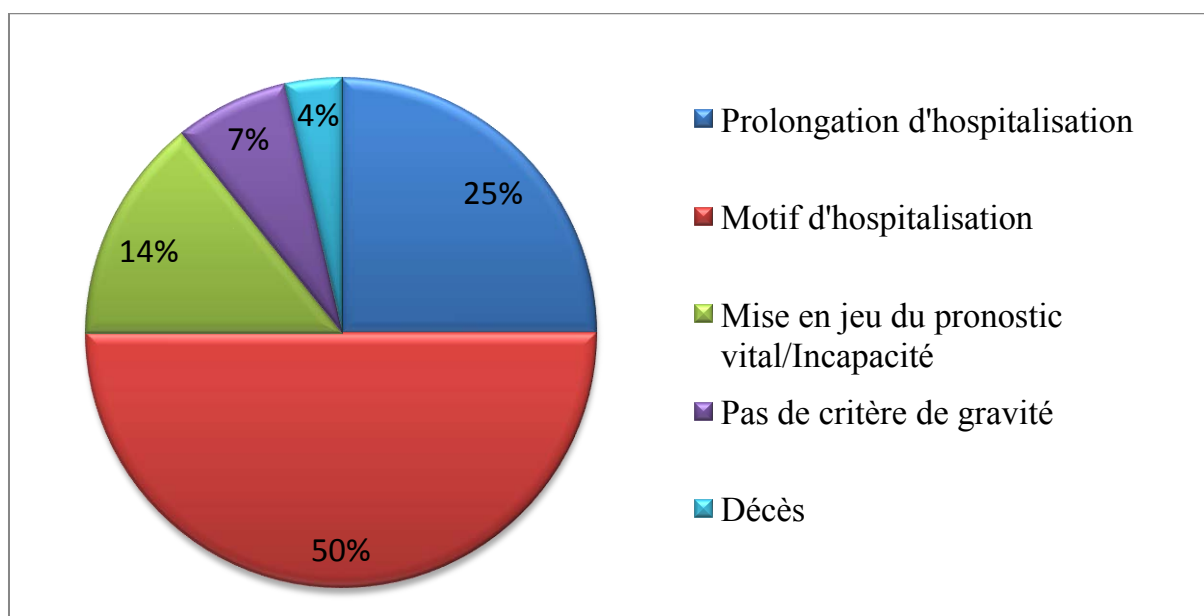
EIM	Effets iatrogènes médicamenteux	Médicaments incriminés	Imputabilité intrinsèque (I)	Imputabilité extrinsèque (B)
1	Surdosage en digoxine	Digoxine [®]	I4 (C3/S3)	B3
2	Surdosage en AVK	Sintrom [®]	I4 (C3/S3)	B3
3	Surdosage en AVK	Sintrom [®]	I4 (C3/S3)	B3
4	Rétention aiguë d'urines	Ceris [®]	I2 (C2/S2)	B3
		Vesicare [®]	I2 (C2/S2)	B3
5	Chute	Zopiclone	I2 (C2/S2)	B3
6	Surdosage en AVK	Previscan [®]	I4 (C3/S3)	B3
7	Malaise	Ebixa [®]	I2 (C2/S2)	B3
		Aricept [®]	I2 (C2/S2)	B3
8	Hyperthyroïdie	Cordarone [®]	I4 (C3/S3)	B3
9	Surdosage en digoxine	Hémigoxine [®]	I4 (C3/S3)	B3
10	Hypotension orthostatique	Coversyl [®]	I2 (C2/S2)	B3
11	Chute	Stilnox [®]	I2 (C2/S2)	B3
		Deroxat [®]	I2 (C2/S2)	B3
12	Hypotension orthostatique	Micardis [®]	I2 (C2/S2)	B3
		Indapamide	I2 (C2/S2)	B3
13	Surdosage en AVK	Minisintrom [®]	I4 (C3/S3)	B3
14	Surdosage en euphylline	Euphylline [®]	I4 (C3/S3)	B3
15	Hypotension orthostatique	Zestril [®]	I2 (C2/S2)	B3
16	Diarrhées	Augmentin [®]	I3 (C3/S2)	B3
17	Vomissements	Tramadol	I3 (C3/S2)	B3
18	Hypoglycémie	Daonil [®]	I4 (C3/S3)	B3
19	Hypoglycémie	Daonil [®]	I4 (C3/S3)	B3
		Glucor [®]	I4 (C3/S3)	B3
		Levemir [®]	I4 (C3/S3)	B3
20	Hémorragie cérébrale	Previscan [®]	I4 (C3/S3)	B3
21	Déshydratation/insuffisance rénale aiguë/hyperkaliémie	Triatec [®]	I3 (C2/S3)	B3
22	Surdosage en AVK	Minisintrom [®]	I4 (C3/S3)	B3
23	Déshydratation/insuffisance rénale aiguë	Lasilix [®]	I2 (C2/S2)	B3
		Cotareg [®]	I2 (C2/S2)	B3
24	Hypotension orthostatique	Nitriderm [®]	I2 (C2/S2)	B3
25	Hypotension orthostatique	Trinipatch [®]	I2 (C2/S2)	B3
26	Hypotension orthostatique	Nitriderm [®]	I2 (C2/S2)	B3
27	Trouble de conduction cardiaque	Sotalex [®]	I3 (C2/S3)	B3
28	Surdosage en digoxine	Hemigoxine [®]	I4 (C3/S3)	B3

3.2.5. Gravité

Le nombre d'effets iatrogènes médicamenteux considérés comme grave est de 26 soit 93% de la iatrogénie médicamenteuse (voir Tableau 13) :

- La moitié des EIM était à l'origine de l'hospitalisation.
- 25% des EIM étaient responsables d'une prolongation de l'hospitalisation.
- 14% des EIM étaient considérés comme grave car ils mettaient en danger la vie du patient.
- Un EIM était à l'origine d'un décès du patient. (voir Graphique 11)

Graphique 11. Répartition des effets iatrogènes médicamenteux en fonction de la gravité.



Dans le service de court séjour gériatrique de l'hôpital Maillot, la iatrogénie médicamenteuse est responsable de 14 hospitalisations dans la population étudiée, soit 20,9% des hospitalisations. Parmi ces motifs d'hospitalisations qui sont liés directement à un EIM, 8 correspondent à des chutes, 3 à des malaises, 2 à des troubles digestifs et un à la découverte d'une anémie.

Tableau 13. Gravité de la iatrogénie médicamenteuse.

EIM	Effets iatrogènes médicamenteux	Gravité
1	Surdosage en digoxine => malaise/chute	Motif d'hospitalisation
2	Surdosage en AVK => anémie => transfusion sanguine	Motif d'hospitalisation
3	Surdosage en AVK dans un contexte de chute	Prolongation de l'hospitalisation
4	Rétention aiguë d'urine	Prolongation de l'hospitalisation
5	Chute	Motif d'hospitalisation
6	Surdosage en AVK (INR=11)	Mise en jeu du pronostic vital
7	Malaises à répétition	Motif d'hospitalisation
8	Hyperthyroïdie	Prolongation de l'hospitalisation
9	Surdosage en digoxine => vomissements	Motif d'hospitalisation
10	Hypotension orthostatique => chute	Motif d'hospitalisation
11	Chute	Motif d'hospitalisation
12	Hypotension orthostatique	Pas de critère de gravité
13	Surdosage en AVK	Mise en jeu du pronostic vital
14	Surdosage en théophylline=> vomissements, épigastralgies	Prolongation de l'hospitalisation
15	Hypotension orthostatique=> chute	Motif d'hospitalisation
16	Diarrhées=>déshydratation/insuffisance rénale aiguë	Prolongation d'hospitalisation
17	Vomissements	Pas de critère de gravité
18	Hypoglycémie => malaise	Motif d'hospitalisation
19	Hypoglycémie => chute	Motif d'hospitalisation
20	Hémorragie cérébrale	Décès
21	Hyperkaliémie sévère/insuffisance rénale majeure	Mise en jeu du pronostic vital
22	Surdosage en AVK	Prolongation de l'hospitalisation
23	Déshydratation/Insuffisance rénale aiguë	Prolongation de l'hospitalisation
24	Hypotension orthostatique=>chute	Motif d'hospitalisation
25	Hypotension orthostatique=>chute	Motif d'hospitalisation
26	Hypotension orthostatique=>chute	Motif d'hospitalisation
27	Trouble de conduction cardiaque=>malaise	Mise en jeu du pronostic vital
28	Surdosage en digoxine=>vomissements	Motif d'hospitalisation

3.2.6. Évitabilité

La majorité des effets iatrogènes médicamenteux rencontrés dans la population (89,3%) est évitable. (voir Tableau 14)

Tableau 14. Caractère évitable de la iatrogénie médicamenteuse

EIM	Effets iatrogènes médicamenteux	Caractère évitable
1	Surdosage en digoxine	Très probable
2	Surdosage en AVK	Très probable
3	Surdosage en AVK	Très probable
4	Rétention aiguë d'urines	Assez probable
5	Chute	Assez probable*
6	Surdosage en AVK	Très probable
7	Malaise	Peu probable
8	Hyperthyroïdie	Assez probable
9	Surdosage en digoxine	Très probable
10	Hypotension orthostatique	Très probable
11	Chute	Assez probable*
12	Hypotension orthostatique	Assez probable
13	Surdosage en AVK	Très probable
14	Surdosage en euphylline	Très probable
15	Hypotension orthostatique	Assez probable
16	Diarrhées	Assez probable
17	Vomissements	Assez probable
18	Hypoglycémie	Assez probable*
19	Hypoglycémie	Assez probable*
20	Hémorragie cérébrale	Peu probable
21	Déshydratation/insuffisance rénale aiguë/hyperkaliémie	Assez probable*
22	Surdosage en AVK	Très probable
23	Déshydratation/insuffisance rénale aiguë	Assez probable*
24	Hypotension orthostatique	Assez probable
25	Hypotension orthostatique	Assez probable
26	Hypotension orthostatique	Assez probable
27	Trouble de conduction cardiaque	Peu probable
28	Surdosage en digoxine	Très probable

*Absence de donnée concernant l'éducation thérapeutique du patient

3.3. Population pour laquelle un effet iatrogène médicamenteux a été détecté

Nous avons abordé dans ce chapitre les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et biologiques de la population présentant un EIM, puis nous les avons comparés à ceux de la population sans EIM, à l'aide des tableaux 15, 16, 17 et 18.

3.3.1. Données épidémiologiques

Dans la population des 26 patients présentant un effet iatrogène médicamenteux :

- L'âge moyen est de 84,6 ans et l'âge médian est de 85,0 ans (écart-type de 4 ans)
- Il existe une nette prédominance féminine : 23 femmes (88,5%) et 3 hommes.
- La majorité des patients (96%) vivent à domicile.
- Un patient est décédé au cours de l'hospitalisation.

3.3.2. L'état cognitif

Le nombre de patients présentant une démence connue est de 9 soit 35% de la population avec EIM. (voir Tableau 15)

3.3.3. La biométrie

Chez les patients présentant des EIM, l'IMC moyen est de 25,1kg/cm² et l'IMC médian de 23,8kg/cm² (écart-type de 5,4kg/cm²). (voir Tableau 15)

Le nombre de patients avec un IMC < 21 est de 4, soit 15,4% de la population avec EIM est dénutri ou à risque de dénutrition.

3.3.4. La fonction rénale

Pour la population présentant des EIM, la clairance de la créatinine moyenne est de 50,1 ml/min (voir Tableau 15), celle médiane est de 47,0 ml/min (écart-type de 21,4 ml/min).

3.3.5. La durée d'hospitalisation

Dans la population présentant des EIM, la durée moyenne d'hospitalisation est de 12,0 jours (voir Tableau 15) ; la durée médiane est de 11,0 jours (écart-type de 6,6 jours).

Tableau 15. Comparaison des données sociodémographiques de la population avec EIM avec celles de la population sans EIM.

Caractéristiques sociodémographiques	Population avec EIM	Population sans EIM	P*
Nombre (%)	26 (38,8)	41 (61,2)	-
Age moyen (ans)	84,6	84,9	0,792
Sexe féminin (%)	23 (88,5)	30 (73,2)	
Lieu de vie : domicile (%)	25 (96,1)	36 (87,8)	
Démence connue (%)	9 (35,0)	19 (46,3)	0,350
Indice de masse corporel moyen (kg/cm ²)	25,1	27,6	0,187
Clairance de la créatinine moyenne (ml/min)	50,1	52,2	0,750
Durée moyenne d'hospitalisation (jours)	12,0	10,4	0,388
Nombre moyen d'antécédents actifs	6,6	7,2	0,193
Nombre moyen de médicaments	8,3	7,7	0,452

*Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le groupe de patients ayant présenté des EIM et celui sans EIM.

La probabilité que les différences observées soient dues au hasard étant forte ($p > 5\%$), nous n'avons donc pas pu conclure.

3.3.6. Le motif d'hospitalisation principal

Le motif d'hospitalisation le plus fréquent est la chute chez 10 patients soit plus d'un tiers de la population présentant des EIM. (voir Tableau 16)

Parmi ces 10 chutes ayant motivé l'hospitalisation, 8 sont dues à un EIM.

Tableau 16. Comparaison des motifs d'hospitalisation de la population avec EIM avec ceux de la population sans EIM.

Motifs d'hospitalisation	Population avec EIM	Population sans EIM
	Nombre (%)	Nombre (%)
Chute	10 (38,5)	5 (12,2)
Trouble respiratoire	4 (15,4)	3 (7,3)
Malaise	3 (11,5)	1 (2,4)
Accident vasculaire cérébral	2 (7,7)	4 (9,8)
Trouble digestif	2 (7,7)	3 (7,3)
Syndrome infectieux	1 (3,8)	4 (9,8)
Décompensation cardiaque	1 (3,8)	2 (4,9)
Anémie	1 (3,8)	1 (2,4)
Phlébite	1 (3,8)	0 (0,0)
Rétention aigue d'urines	1 (3,8)	0 (0,0)
Altération de l'état général	0 (0,0)	8 (19,5)
Trouble du comportement	0 (0,0)	4 (9,8)
Déshydratation	0 (0,0)	3 (7,3)
Perte d'autonomie	0 (0,0)	1 (2,4)
Décompensation oedémato-ascitique	0 (0,0)	1 (2,4)
Ischémie orteil	0 (0,0)	1 (2,4)
Total	26 (100,0)	41 (100,0)

3.3.7. Les antécédents actifs

Dans la population présentant des EIM, le nombre moyen d'antécédents actifs par patient est de 6,6 (voir Tableau 17) ; le nombre médian est de 7,0 (écart-type de 2,2).

Quatre-vingts douze pourcent des patients a 4 antécédents ou plus ; 92% des patients a au moins un antécédent cardio-vasculaire.

Tableau 17. Comparaison des antécédents actifs de la population avec EIM avec ceux de la population sans EIM.

Antécédents actifs	Population avec EIM n (%)	Population sans EIM n (%)
Cardio-vasculaire	43 (34,1)	123 (34,4)
Endocrinien	14 (11,1)	33 (9,2)
Neurologique	13 (10,3)	33 (9,2)
Orthopédique	12 (9,5)	1 (0,3)
Digestif	11 (8,7)	42 (11,7)
Dermatologique	8 (6,3)	2 (0,6)
Pulmonaire	6 (4,8)	9 (2,5)
Rhumatologique	5 (4,0)	10 (2,8)
Néphrologique	4 (3,2)	41 (11,5)
Néoplasique	3 (2,4)	7 (2,0)
Ophtalmologique	3 (2,4)	5 (1,4)
Psychiatrique	2 (1,6)	15 (4,2)
Urologique	2 (1,6)	37 (10,3)
Total	126 (100,0)	358 (100,0)
Nombre moyen	6,6	7,2

3.3.8. Les médicaments

Dans la population présentant des EIM, le nombre moyen de médicaments par patients est de 8,3 (voir Tableau 18) ; le nombre médian est de 8,5 (écart-type de 2,2).

La proportion de la population avec EIM ayant plus de 4 médicaments est de 96,1%.

Tableau 18. Comparaison des prescriptions de la population avec EIM avec celles de la population sans EIM.

Classe de Médicaments	Population avec EIM		Population sans EIM	
	Nombre de prescriptions	(%)	Nombre de prescriptions	(%)
Cardio-vasculaires	100	(46,5)	112	(35,3)
Vitamines/Suppléments minéraux	26	(12,1)	46	(14,5)
Digestifs	19	(8,8)	45	(14,2)
Antalgiques	15	(7,0)	29	(9,1)
Endocriniens	13	(6,0)	41	(12,9)
Psychotropes	12	(5,6)	27	(8,5)
Collyres ophtalmologiques	10	(4,7)	2	(0,6)
Antibiotiques	8	(3,7)	7	(2,2)
Autres	5	(2,3)	0	(0,0)
Anti-cholinestérasiques	3	(1,4)	4	(1,3)
Traitements à visée pulmonaire	2	(0,9)	0	(0,0)
Anti-ostéoporotiques	2	(0,9)	3	(0,9)
Anti-inflammatoires	0	(0,0)	1	(0,3)
Total	215	(100,0)	317	(100,0)
Nombre moyen de médicaments	8,3		7,7	

4. DISCUSSION

4.1. Caractéristiques de la population étudiée

4.1.1. Données sociodémographiques

Dans la population étudiée composée de 67 patients, l'âge moyen est de 84,8 ans. Il existe une nette prédominance de *femmes* (79,1%). Selon les données de l'INSEE datant de 2008, les personnes âgées de 75 ans ou plus représentent 8,5% de la population totale en France, dont 63,3% sont représentées par des femmes. L'espérance de vie à la naissance est de 84,3 ans pour les femmes et de 77,6 ans pour les hommes. Ces données expliquent la proportion élevée de femmes dans notre étude, étant donné l'âge moyen de la population. D'autres études européennes (12-13) montrent cette corrélation entre âge moyen élevé de la population et prédominance de femmes.

Pour la plupart des patients, leur *lieu de vie* est le domicile (91%). Cette donnée est importante car le traitement de ces patients est en grande partie le reflet de la prescription ambulatoire ; d'autant plus que nous avons constaté, dans notre étude, que la iatrogénie médicamenteuse était responsable de 20,9% des hospitalisations (nous développerons ce point dans le paragraphe 4.2.). Dans une étude française (14) dont la population a un âge moyen de 83,0 ans, 81% de cette population vit à domicile ; les EIM étaient responsables de 17% des hospitalisations.

La *durée moyenne d'hospitalisation*, dans notre étude, est de 11 jours, ce qui correspond au DMS rencontré habituellement dans les unités de court séjour gériatrique.

Une *démence* est connue chez 41,8% de la population générale étudiée. Une étude (15) suédoise a montré, chez des personnes âgées de 85 ans et plus, vivant à domicile ou en institution, un taux de démence diagnostiquée selon le DSM IV à 45,2%.

Près de 20% de la population étudiée est dénutri ou à risque de dénutrition. Le marqueur de dénutrition ($IMC < 21 \text{ kg/m}^2$) que nous avons utilisé, ne permet pas, à lui seul, d'évaluer l'état nutritionnel des patients âgés. Mais l'IMC peut être

un point de repère facile pour suspecter un patient dénutri ou à risque de dénutrition. Dans une étude française (16) réalisée dans un service de court séjour gériatrique, la prévalence de la dénutrition était estimée à 50%. L'évaluation de la dénutrition, dans cette étude, a été réalisée à l'aide de plusieurs marqueurs (perte de poids, IMC, albuminémie, MNA, évaluation des apports énergétiques quotidiens). La multiplication des marqueurs rend compte d'une plus grande sensibilité, ce qui expliquerait que la prévalence de la dénutrition soit plus faible dans notre étude.

Un patient sur 10 de la population étudiée présente une *insuffisance rénale* sévère avec une clairance de la créatinine < 30 ml/min selon Cockcroft. Plusieurs études montrent la fréquence de l'altération de la fonction rénale chez des personnes âgées : dans une étude (17) réalisée dans un service de gériatrie 9% des patients d'âge moyen de 82 ans ont une clairance de la créatinine < 20 ml/min ; d'autres auteurs ont constaté que, parmi 159 patients admis dans un service de gériatrie et âgés de plus de 80 ans, 26% avaient une clairance de la créatinine < 30 ml/min (18). Ces deux études ont utilisé la formule de Cockcroft. Cela nous montre la nécessité de disposer d'une clairance de créatinine pour adapter les posologies des traitements chez la personne âgée. Néanmoins, la formule de Cockcroft et Gault, utilisée dans notre étude n'est pas forcément la mieux adaptée pour les personnes très âgées dans la mesure où cette formule peut sous-estimer le débit de filtration glomérulaire. Le développement de nouvelles approches méthodologiques et leur validation chez la personne très âgée serait d'une grande utilité notamment pour optimiser l'utilisation des médicaments en fonction de l'état rénal.

Le *motif d'hospitalisation* le plus fréquent est la chute chez 22% des patients. Nous avons montré que plus de la moitié de ces chutes était due à un EIM.

4.1.2. Les antécédents actifs

Le nombre moyen d'antécédents actifs par patient est de 7. La majorité des patients (91%) est poly-pathologique (4 antécédents ou plus). Nous avons inclus dans les antécédents actifs : les antécédents significatifs (ex : maladie de parkinson, BPCO, etc), les facteurs de risque (ex : HTA, dyslipidémie, etc) et les pathologies actives (escarres, pneumopathie, etc). Ceci explique, en partie, le nombre important de patients poly-pathologiques dans notre étude.

Dans la population étudiée, les antécédents cardio-vasculaires représentent plus d'un tiers des antécédents actifs. Plusieurs études (14,19) retrouvent une forte prédominance des antécédents cardio-vasculaires chez une population de personnes âgées.

4.1.3. La consommation médicamenteuse

La majorité de la population (88,1%) a plus de 4 médicaments. Le nombre moyen de médicaments par patient est de 7,9. Ces chiffres sont élevés. Nous pouvons l'expliquer par deux éléments : la population de notre étude est très âgée et présente un nombre d'antécédents actifs élevés. La littérature décrit largement la corrélation qui existe entre le nombre de maladies et le nombre de médicaments consommés, quel que soit l'âge. Or le nombre de maladies augmente avec l'âge ; un autre facteur d'augmentation de la consommation médicamenteuse est l'effet de vieillissement des personnes âgées, lui-même dû à l'allongement de la durée de vie. Une étude (20) hollandaise, réalisée dans un hôpital gériatrique a retrouvé un nombre d'antécédents moyen par patients de 7,9 et un nombre moyen de médicaments de 8,7 ; dans une autre étude (13) hollandaise, les auteurs ont constatés que 73,3% des patients d'un âge moyen de 82,3 ans avait 4 médicaments ou plus. Dans l'étude PARTAGE(21), réalisée sur une population d'âge moyen de 87 ans vivant en EHPAD, le nombre moyen de médicaments par personne est de 7.

Dans notre étude, les médicaments les plus largement prescrits sont les médicaments cardio-vasculaires notamment les anti-hypertenseurs, incluant pour un tiers les diurétiques. Nous avons également constaté un nombre important de prescriptions pour les vitamines et suppléments minéraux, les médicaments à visée digestive et les médicaments à visée endocrinologique. Les antalgiques et les psychotropes représentent respectivement moins de 10% des prescriptions. Une seule prescription a été faite pour les anti-inflammatoires.

Dans la littérature (2,22-23), les médicaments les plus prescrits chez la personne âgée sont les médicaments cardio-vasculaires, les médicaments du système nerveux central, les médicaments à visée digestive et les psychotropes.

Nous avons constaté dans notre étude que les psychotropes et les anti-inflammatoires étaient prescrit dans une faible proportion. Les campagnes éducatives, concernant ces classes thérapeutiques, semblent avoir éveillé une prise de conscience par les prescripteurs qui diminuent l'utilisation de ces médicaments.

4.2. Fréquence et prévalence de la iatrogénie médicamenteuse

Dans notre étude, réalisée dans le service de médecine gériatrique de l'hôpital Maillot de Briey, chez des patients âgés de 75 ans et plus, hospitalisés du premier novembre 2010 au 30 novembre 2010, nous avons estimé que :

- La prévalence de la iatrogénie médicamenteuse correspondait à 38,8%.
- La iatrogénie médicamenteuse était responsable de 20,9% des hospitalisations.

L'importance de la iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé est difficile à chiffrer à partir de la littérature car, suivant les études, l'estimation de sa prévalence est variable. Ces différences sont liées au type d'étude (prospective ou rétrospective) ; à la population étudiée (limite d'âge pour les critères d'inclusion) ; au lieu d'étude (ambulatoire ou hôpital) et également à la définition de la iatrogénie médicamenteuse et à l'inclusion dans l'étude des cas de iatrogénie médicamenteuse apparus avant et/ou durant l'hospitalisation (voir tableau 19). Un autre élément pouvant expliquer cette variabilité est la méthode d'imputabilité. Il existe de multiples échelles d'évaluation de l'imputabilité dont les plus utilisées sont celle de Naranjo (Annexe 1), celle de l'OMS (Annexe 4) et celle de Bégaud (méthode officielle française).

Nous avons détaillé quelques études récentes, concernant la iatrogénie médicamenteuse (voir Tableau 19) :

- Dans une étude prospective anglaise (24), sur une population de 3695 patients hospitalisés dans 12 services différents sur une période de 6 mois, la prévalence de la iatrogénie médicamenteuse est de 15,8% ; dans cette étude, la limite d'âge est supérieur ou égal à 16 ans ; l'imputabilité est évaluée selon la méthode de Naranjo ; la iatrogénie médicamenteuse est définie selon Edwards et Aronson ; enfin seuls les EIM survenus durant l'hospitalisation sont comptés. Tous ces éléments peuvent expliquer que la prévalence dans cette étude soit plus faible que dans notre étude.
- Dans une étude prospective française (14), réalisée sur 2 mois, la prévalence des EIM chez 186 sujets âgés de plus de 75 ans dans un service de post-urgences est de 30% ; cette étude se fait sur une population similaire (âge moyen de 83 ans) à celle de notre étude ; la iatrogénie médicamenteuse est définie selon l'OMS. L'évaluation de

l'imputabilité est faite à partir de la classification OMS. La prévalence des EIM dans cette étude se rapproche des chiffres retrouvés dans notre étude.

- Dans une étude rétrospective française (19), réalisée sur 2 ans, la prévalence des EIM chez 823 sujets âgés hospitalisés en court séjour gériatrique est de 13,6% ; dans cette étude la limite d'âge est de 65 ans et plus ; les EIM sont définis selon Edwards et Aronson. La prévalence est plus faible dans cette étude que dans l'étude prospective citée précédemment. Cela peut être dû à la limite d'âge plus basse et également au type de l'étude. En effet nous pouvons penser que la prévalence de la iatrogénie médicamenteuse peut être plus élevée dans une étude prospective, dans laquelle les EIM sont mieux détectés car ils sont « plus » recherchés, que dans une étude rétrospective. Notre étude est rétrospective, malgré cela la prévalence est importante par rapport à d'autres études.
- Dans une étude rétrospective américaine (25), réalisée sur 18 mois dans deux services de médecine interne, la population comprend 389 patients âgés de 75 ans ou plus ; la prévalence de la iatrogénie médicamenteuse est évaluée à 31,9%.
- Une étude prospective brésilienne (26), sur une population de 186 patients de 60 ans ou plus hospitalisés dans un service de médecine interne, retrouve une prévalence d'EIM de 61,8%. L'imputabilité est estimée selon la méthode de Naranjo.
- Une étude américaine (4), réalisée en ambulatoire, sur 12 mois, sur une population de 30397 personnes âgées de 65 ans ou plus, retrouve une prévalence d'EIM à 5%.
- Une étude prospective sud-africaine (27), se déroulant dans un service d'urgences sur une période de 4 mois, la prévalence, dans la population incluant 517 sujets âgés de 65 ans ou plus, est estimée à 20%.
- Dans une étude prospective française (28), réalisée dans 16 unités de soins, durant 4 semaines, on retrouve une prévalence d'EIM de 29,5% chez 576 personnes âgées de 65 ans et plus.

- Une étude prospective italienne (29), concernant une population de 5936 personnes de 65 ans ou plus, hospitalisée, montre une prévalence à 6,5%. La iatrogénie médicamenteuse est définie selon l’OMS ; la méthode d’imputabilité est celle de Naranjo.

La prévalence de la iatrogénie médicamenteuse est donc très variable d’une étude à l’autre. (voir Tableau 19)

Par ailleurs, un point de convergence est retrouvé dans plusieurs études (14, 22, 26) : la iatrogénie médicamenteuse est responsable de 10 à 20 % des hospitalisations. (voir Tableau 19)

Tableau 19. Comparaison de la prévalence de la iatrogénie médicamenteuse dans différentes études en fonction de l’âge de la population, du type et du lieu de l’étude, et en fonction de la définition de la iatrogénie médicamenteuse.

Etude	Type d’étude	Population (âge)	Définition des EIM	Lieu de l’étude	Prévalence des EIM	% d’EIM responsable de l’hospitalisation
(26)	Prospective	60 ans ou plus		Hôpital	61,8%	11,3%
<i>Notre étude</i>	<i>Rétrospective</i>	<i>75ans et plus</i>	Edwards et Aronson	<i>Hôpital</i>	38,8%	<i>20,9%</i>
(25)	Rétrospective	75 ans ou plus		Hôpital	31,9%	
(14)	Prospective	Plus de 75ans	OMS	Hôpital	30%	17%
(28)	Prospective	65 ans ou plus		Hôpital	29,5%	
(27)	Prospective	65 ans ou plus		Hôpital	20%	
(24)	Prospective	Plus de 16 ans	Edwards et Aronson	Hôpital	15,8%	14,7%
(19)	Rétrospective	65 ans et plus	Edwards et Aronson	Hôpital	13,6%	
(29)	Prospective	65 ans ou plus	OMS	Hôpital	6,5%	
(4)	Rétrospective	65 ans ou plus	OMS	Ambulatoire	5%	

4.3. Iatrogénie médicamenteuse et médicaments responsables

La population présentant des EIM est composée de 26 patients. Les données socio-démographiques et cliniques de cette population ont été comparées à celles de la population ne présentant pas d'EIM ; les différences observées ne sont pas statistiquement significatives, nous n'avons donc pas pu conclure sur les facteurs favorisant la survenue d'EIM. Cependant la littérature décrit largement ces facteurs de risque que nous avons évoqués en introduction à savoir : la polypathologie, la polymédication, les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées à l'âge, la non observance du traitement, l'automédication, la démence, l'insuffisance rénale, la dénutrition.

Dans notre étude, les médicaments cardio-vasculaires sont responsables de 60% de la iatrogénie médicamenteuse. Les anti-hypertenseurs (22,9%) et les anti-vitamines K (17,1%) sont, parmi les médicaments cardio-vasculaires, les premiers pourvoyeurs d'EIM ; viennent ensuite les digitaliques (8,6%) et les dérivés nitrés (8,6%). Les anti-diabétiques sont responsables de 11,4% des EIM et les psychotropes de 8,5% de la iatrogénie médicamenteuse.

Comme beaucoup d'auteurs, nous avons constaté que ces médicaments sont le plus souvent à l'origine des EIM (4, 14, 19, 24, 26-27, 29). Cependant, nous n'avons pas retrouvé, dans notre étude, une part de iatrogénie importante pour deux classes médicamenteuses citées dans ces études : ce sont les antalgiques et les anti-infectieux. Cela peut être expliqué par le nombre de prescriptions faible pour les anti-infectieux ; et, concernant les antalgiques, la plupart des patients de notre étude avait un antalgique non opioïde (donc moins pourvoyeur d'EIM que les antalgiques opioïde et morphinique).

- **Les psychotropes**

Bien que le nombre de prescriptions soit faible dans la population étudiée, les psychotropes sont responsables d'une part non négligeable de la iatrogénie médicamenteuse. Ceci montre que les prescripteurs sont sensibilisés au risque de l'utilisation de psychotropes chez la personne âgée, en limitant les prescriptions mais persiste le problème qualitatif de la prescription des psychotropes (indications, surveillance, durée du traitement, association médicamenteuse).

Les données de l'HAS de 2007(30) montrent qu'une personne sur 2 de plus de 70 ans fait usage de psychotropes en France. 20% des 10 millions de personnes

âgées consomment de façon chronique des hypnotiques ou anxiolytiques, tandis que la balance bénéfice/risque leur est clairement défavorable, qu'il s'agisse des troubles du sommeil ou des troubles anxieux. Il existe une surprescription délétère de neuroleptiques dans les troubles du comportement dits « productifs », fréquents chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer ou maladie apparentée. A l'inverse, la prescription des antidépresseurs chez le sujet âgé réellement dépressif est souvent insuffisante en terme de mise sous traitement, de dose ou de durée, ce qui augmente le risque suicidaire (1700 morts par an par suicide chez les plus de 75 ans en France) (30).

- **Les hypoglycémiantes**

La population étudiée comprenait 17 patients diabétiques dont 2 soit 11,8% ont présenté un EIM en rapport avec les hypoglycémiantes ; ces EIM ont été considérés comme grave. Les hypoglycémies surviennent sous insuline ou sulfamides hypoglycémiantes. Elles sont souvent plus importantes et plus graves en raison du vieillissement et des altérations métaboliques associées, notamment rénales (31). Elles sont également atypiques (confusion, crise comitiale, déficit sensitivo-moteur).

La prévalence du diabète chez les personnes âgées s'accroît en raison de l'augmentation de l'incidence du diabète dans la population générale et de la majoration de l'espérance de vie (32-33). Les sujets âgés représentent une part importante de la population des diabétiques puisque que le quart de ces patients a plus de 75 ans, ce qui représentent environ 600 000 sujets pour la France (34). En l'absence de données épidémiologiques validées, les recommandations, concernant les objectifs glycémiques des diabétiques âgés, ont été rédigées à partir de consensus d'experts en extrapolant les résultats d'études menées chez des diabétiques plus jeunes (35) (voir Annexe 5).

Les objectifs et les modalités de prise en charge ne seront pas identiques chez un diabétique âgé encore autonome, présentant peu de co-morbidités et chez un diabétique âgé fragile dont l'espérance de vie est limitée en raison des maladies associées ou des complications du diabète (35). Le prescripteur doit déterminer si l'intérêt d'obtenir un équilibre glycémique ambitieux est supérieur au degré de contrainte thérapeutique et au risque iatrogène (35).

Beaucoup de questions se posent donc encore aujourd'hui sur la façon optimale de prendre en charge les diabétiques âgés. Pourtant, ces malades constituent une part très importante et croissante des patients diabétiques (35).

- **Les traitements digitaliques**

La Digoxine[®] est un médicament à marge thérapeutique étroite ; c'est un médicament hydrosoluble à élimination rénale dont la posologie nécessite d'être ajusté au poids et à la fonction rénale du patient.

La population étudiée comprenait 14 patients traités par digitaliques dont 3(21,4%) ont présenté un EIM en rapport avec ce traitement. Ces EIM ont été considérés comme graves.

Dans une étude (26) réalisée dans un service de médecine interne auprès d'une population âgée d'au moins 60 ans, l'EIM responsable de l'hospitalisation le plus fréquemment retrouvé est le surdosage en digoxine.

Les digitaliques sont responsables d'un nombre important d'EIM graves (36-37). De nombreux auteurs s'accordent à dire que les digitaliques ont peu d'indication chez la personne âgée eu égard à la sévérité des effets secondaires et à la fréquence des hospitalisations liées aux digitaliques (38).

- **Les anti-vitamines k**

Dans notre étude, sur 15 prescriptions d'AVK, 6 (soit 40%) ont entraîné un EIM. Les AVK sont de grands pourvoyeurs d'EIM ; ces EIM sont souvent graves (39-41). Une étude (39) suédoise a estimé une incidence de 3,1% des EIM ayant entraîné un décès ; les médicaments incriminés sont les anti-thrombotiques (63%) et les anti-inflammatoires (18%) ayant causé une hémorragie pour 74% des EIM ; les auteurs ont estimé que la iatrogénie médicamenteuse serait la septième cause de décès en Suède. Une étude chinoise (42) a montré, chez des personnes d'un âge moyen de 85 ans, présentant une fibrillation auriculaire permanente, que les anti-thrombotiques évitaient la survenue de thrombose mais entraînaient des complications hémorragiques dans 33% des cas. En 2004, l'étude ENEIS (Etude Nationale sur les Evénements Indésirables graves liés aux Soins) met en évidence que les anti-coagulants (dont les AVK sont la première classe pharmacologique) représentent en terme de iatrogénie 37% des événements indésirables graves rapportés liés au médicament, les sujets de 65 ans et plus étant majoritairement concernés(40). Une autre étude menée en 2007 par les CPRV (Centres régionaux de pharmacovigilance) montre que les AVK correspondent à la plus forte incidence d'hospitalisation pour effet indésirable (41).

Ceci nous montre l'importance d'améliorer la sécurité de l'anti-coagulation et d'évaluer le rapport bénéfices/risques d'un traitement AVK chez la personne âgée. L'arrivée des anticoagulants avec une plus grande marge de sécurité est très attendue.

- **Les anti-hypertenseurs**

Les anti-hypertenseurs sont les premiers pourvoyeurs d'EIM dans la population étudiée. Ces EIM sont variés : troubles hydro-électrolytiques (déshydratation, dyskaliémie), insuffisance rénale fonctionnelle ou organique, hypotension artérielle orthostatique responsable de chute.

L'hypotension artérielle orthostatique ou permanente est en rapport avec l'altération des baro-récepteurs au cours du vieillissement, une vaso-dilatation excessive ou avec une hypovolémie. Les médicaments responsables sont bien entendus les anti-hypertenseurs, les dérivés nitrés (avec un risque accru en cas d'association de dérivés nitrés et de médicaments anti-hypertenseurs), mais aussi les anti-dépresseurs, les neuroleptiques et les antalgiques opioïdes (35). Mais il existe d'autres causes non médicamenteuses à l'hypotension orthostatique (exemple : anémie, maladie de Parkinson, etc). L'hypotension orthostatique est le plus fréquent des EIM rencontrés dans la population étudiée mais concernant son imputabilité intrinsèque, cet EIM est coté (I2) révélant une imputabilité plausible du médicament car du fait de la rétrospectivité de notre étude, il était difficile de savoir si une cause non médicamenteuse (critère sémiologique) avait été recherchée.

Les troubles hydro-électrolytiques sont généralement liés aux diurétiques. Les dyskaliémies sont généralement dues aux diurétiques, IEC, mais aussi corticoïdes et laxatifs ; ces dyskaliémies sont à l'origine de trouble du rythme cardiaque d'autant plus grave qu'ils surviennent sur une cardiopathie sous-jacente. (35)

En France, la prévalence de l'HTA chez les octogénaires atteint près de 80% (43). Seuls 30% des patients hypertendus de plus de 65 ans ont une pression artérielle bien contrôlée (43). L'intérêt de la prise en charge de l'HTA chez la personne très âgée est resté longtemps controversé. Une étude récente (44) a montré les bénéfices d'un traitement antihypertenseur après 80ans : le résultat est une réduction significative de la mortalité pour le groupe « traitement (indapamide ± périndopril) » par rapport au groupe « placebo » ; une diminution

des événements cardio-vasculaires est également observée. Cependant, dans cette étude, les patients inclus étaient des octogénaires avec peu de comorbidités.

L'objectif thérapeutique, fixé par la HAS en 2005, pour les octogénaires est d'atteindre une PAS < 150 mmHg, sans hypotension orthostatique. Toutefois cet objectif dépend aussi de l'existence de comorbidités, de l'espérance et la qualité de vie et du risque iatrogène, le traitement pouvant alors devenir plus délétère que bénéfique (45).

4.4. Gravité et évitabilité de la iatrogénie médicamenteuse

- Gravité

Dans notre étude, la majorité de la iatrogénie médicamenteuse (93%) est considérée comme grave. La gravité est en partie liée à la fragilité du terrain. Notre population a une moyenne d'âge de 84,8 ans ; de plus la majorité des patients est poly-pathologique : ces éléments peuvent expliquer ce taux élevé de gravité. Par exemple une chute est d'autant plus grave, chez une personne de 80 ans car elle expose à des traumatismes (fracture du col fémoral) et/ou à une perte d'autonomie (syndrome post-chute).

Par ailleurs, notre étude est réalisée en milieu hospitalier, or l'un des éléments de gravité d'un EIM est qu'il soit le motif de l'hospitalisation. Ainsi il paraît logique de rencontrer une gravité de la iatrogénie médicamenteuse plus importante en milieu hospitalier qu'en milieu ambulatoire.

- Evitabilité

Nous soulignons d'emblée les difficultés liées à une évaluation objective de cette évitabilité, qui implique un jugement clinique global et pour laquelle il n'existe pas de critères standardisés qui soient uniformément admis.

Ce paramètre, fondamental à étudier, se révèle souvent multifactoriel : erreurs de prescription, de surveillance et/ou d'observance. Une donnée importante nous manquait pour évaluer efficacement l'évitabilité : l'éducation thérapeutique apportée au patient était-elle suffisante et appropriée ? Ainsi lorsque l'évaluation de l'évitabilité des EIM impliquait cette donnée, nous avons coté le caractère évitable de ces EIM comme « assez probable » (4 sur l'échelle à 6 degrés) ; nous les avons donc jugés comme évitables (si nous les avons jugés comme

inévitables, l'évitabilité de la iatrogénie médicamenteuse dans notre population aurait été à 67,9%).

Dans notre étude l'évitabilité de la iatrogénie médicamenteuse est estimée à 89,3% ; c'est un chiffre très élevé par rapport aux données de la littérature qui décrivent des taux allant de 27 à 76% (4, 27-28,46). Des échelles à différents degrés sont utilisées ; elles relèvent d'une certaine subjectivité comme celle que nous avons utilisée. Une étude (4) réalisée en ambulatoire, retrouve une évitabilité de 27%. Un EIM y est décrit comme évitable s'il était dû à une erreur ou s'il existait des moyens disponibles pour empêcher sa survenue. Le caractère évitable de l'EIM est évalué à partir d'une échelle comprenant 4 degrés (évitable, probablement évitable, probablement non évitable, et non évitable). Cette définition ainsi que l'échelle sont similaires à celles utilisées dans notre étude. Dans cette même étude, les auteurs concluent que plus les EIM sont graves, plus ils sont évitables. Dans notre étude nous avons constaté que le taux de gravité était très élevé ainsi que le taux de l'évitabilité ; nous pouvons donc établir le même lien. Par ailleurs, toujours dans cette étude, les médicaments les plus fréquemment incriminés dans les EIM évitables sont les médicaments cardio-vasculaires, les diurétiques, les analgésiques opioïdes, les hypoglycémisants et les anti-coagulants oraux. Nous retrouvons également cela dans notre étude.

Une étude américaine (46) montre un taux d'évitabilité de 50% pour les EIM survenus lors du séjour hospitalier et un taux d'évitabilité de 76% pour les EIM ayant motivé l'hospitalisation.

4.5. Limites et biais de l'étude

Notre étude comporte quelques limites :

- Le caractère monocentrique a pu conduire à un biais de recrutement.
- Il s'agit d'une étude descriptive, dans laquelle il n'y a pas eu de suivi des patients.
- Il s'agit d'une étude rétrospective : certaines données manquantes n'ont pu être récupérées. De plus l'évaluation de l'imputabilité et de l'évitabilité ne s'est pas faite en temps réel ce qui a pu entraîner des biais de résultats.
- Le nombre de la population est faible : l'analyse statistique entre les caractéristiques de la population avec EIM et celles de la population sans EIM n'a pas montré de différence significative pour pouvoir conclure.
- Nous n'avons pas étudié le rôle des interactions médicamenteuses, dont la

responsabilité dans les EIM est non négligeable.

4.6. Intérêts cliniques et perspectives

Notre étude a permis d'évaluer, dans une population âgée de 75 ans et plus, l'ampleur de la iatrogénie médicamenteuse, qui est fréquemment grave et évitable.

Face à ce constat alarmant, il convient de rappeler et d'insister sur des éléments importants dans le but de limiter la pathologie iatrogène chez le sujet âgé :

- L'amélioration de la prescription médicamenteuse,
- La relation patient-médecin : écouter, connaître et éduquer le patient et/ou ses aidants,
- L'optimisation des relations entre les différents professionnels de santé,
- La prescription médicamenteuse et la surveillance informatisées.

L'amélioration de la prescription médicamenteuse

Le médicament est avant tout une chance pour le patient âgé : le prescripteur doit faire bénéficier le patient âgé des médicaments efficaces tout en ayant une vigilance accrue chez les sujets fragiles (poly-pathologiques, insuffisants rénaux, dénutris, ayant un équilibre cardio-vasculaire précaire, déments, ayant des troubles locomoteurs et ayant un déficit sensoriel). Cela nécessite entre autres de renforcer le suivi de ces patients, d'assurer une surveillance de l'efficacité et de la tolérance d'un médicament récemment introduit ou ancien, et de réévaluer fréquemment l'ensemble des traitements.

Chez le sujet âgé, le vieillissement physiologique et la fréquence des co-morbidités modifie le rapport bénéfice-risque des médicaments : la connaissance de ces facteurs et leur évaluation systématique sont indispensables pour améliorer la qualité de la prescription médicamenteuse. En effet, il est essentiel de préciser, par rapport à une pathologie définie, les objectifs du traitement compte tenu de l'âge physiologique du patient et des co-morbidités. Ceci n'est pas aisé car les études faites auprès des populations très âgées sont rares et les patients polypathologiques prenant plusieurs médicaments ne sont pas inclus.

L'implication de l'industrie pharmaceutique, dans la mise en place d'études chez les personnes très âgées polypathologiques et polymédiquées, pourrait aider à l'amélioration des connaissances sur les traitements médicamenteux.

Dans notre étude, il semble que les classes médicamenteuses soient d'autant plus responsables d'effets iatrogènes qu'il s'agit de médicaments fréquemment prescrits (principalement les médicaments cardio-vasculaires, comprenant les anticoagulants et les anti-hypertenseurs) et/ou de marge thérapeutique étroite (digitaliques, anticoagulants, hypoglycémiants, théophylline).

Ces thérapeutiques, de par leur masse de prescription, nécessitent des axes de formation médicale continue auprès de l'ensemble des prescripteurs.

Notre travail doit également sensibiliser les prescripteurs quant aux précautions à prendre lors de la prescription de médicaments à marge thérapeutique étroite.

La HAS propose, depuis 2005, des documents d'information concernant l'amélioration de la prescription médicamenteuse ainsi que des programmes pour l'évaluation et l'amélioration des pratiques professionnelles.

La relation patient-médecin

Avant de mettre en route un traitement, l'évaluation de l'observance est indispensable pour évaluer le rapport bénéfice-risque.

Par ailleurs, il est important d'une part d'écouter le patient pour lui proposer une solution personnalisée correspondant à son attente et d'autre part d'apprécier ses aptitudes (capacités du patient à comprendre son traitement et à prendre correctement son traitement). Les troubles cognitifs peuvent être associés à une diminution de l'adhésion au traitement (oubli ou prise multiple) et diverses pathologies sensorielles, neurologiques et psychiatriques peuvent entraver la compréhension et le suivi du traitement.

Le renforcement de l'observance des patients âgés, pour limiter la iatrogénie médicamenteuse, passe par la mise en place d'aides matérielles (pilulier, ordonnance claire avec schéma thérapeutique simplifié adapté aux souhaits et capacités du patient) et/ou humaines (infirmière ou entourage pour la dispensation des traitements) et par une meilleure éducation thérapeutique du patient et/ou de ses aidants.

L'optimisation des relations entre les différents professionnels de santé

Le manque de coordination entre les différents prescripteurs peut favoriser la survenue d'une pathologie iatrogène chez la personne âgée. Ainsi le médecin généraliste a un rôle central pour coordonner les soins, connaître l'ensemble des prescriptions du patient et effectuer un suivi régulier en collaboration avec les

médecins spécialistes consultés parallèlement par le patient. Le renforcement des relations entre les médecins de ville et les médecins hospitaliers paraît également essentiel. Nous avons évoqué, dans le paragraphe précédent, les difficultés d'une démarche thérapeutique standardisée dans la population âgée car elle est très hétérogène en raison d'un vieillissement physiologique différentiel et de l'existence ou non de pathologies. Ainsi le médecin gériatre, fort de sa connaissance en gériatrie, peut transmettre au médecin généraliste des informations concernant le traitement médicamenteux d'un patient ayant été hospitalisé : risque iatrogène, surveillance, etc. Cela peut se faire dans le courrier de sortie, incluant une partie « pathologie iatrogène ».

Enfin le rôle du pharmacien, interlocuteur privilégié, est primordial pour veiller à prévenir tout risque d'interaction médicamenteuse et d'effets indésirables, et de favoriser l'observance médicamenteuse.

La prescription médicamenteuse et la surveillance informatisées

La généralisation d'un système d'informatisation des prescriptions médicamenteuses, dans les cabinets de médecine générale et dans les services de médecine gériatrique, permettrait de détecter plus facilement les interactions médicamenteuses et permettre ainsi de limiter une partie de la pathologie iatrogène chez la personne âgée.

4.7. Conclusion

Malgré la reconnaissance déjà ancienne de sa forte prévalence, de sa prévention possible, et les campagnes nationales de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse, la pathologie iatrogène reste encore aujourd'hui très fréquente dans la population âgée. Il faut sensibiliser les différents prescripteurs et en particulier le médecin traitant au « réflexe iatrogène » en considérant tout nouveau symptôme comme un EIM possible, en réalisant une réévaluation régulière du traitement médicamenteux, en contrôlant l'observance, l'efficacité et la tolérance, en éduquant le patient et/ou ses aidants et en communiquant avec les professionnels de santé.

5. CONCLUSION

Cette étude portant sur une population hospitalisée dans le service de Gériatrie du Centre Hospitalier de Briey tend à confirmer l'importance de la iatrogénie médicamenteuse chez les personnes âgées. Notre étude montre également l'importance de la gravité et de l'évitabilité de la pathologie iatrogène dans cette population.

Nous avons comparés nos résultats à ceux de différentes études internationales récentes. Les résultats principaux, comme la prévalence de la iatrogénie médicamenteuse, sa gravité et son évitabilité sont variables d'une étude à l'autre. Ceci s'explique par les différentes méthodologies utilisées et l'absence de critère standardisé pour l'évaluation de la fréquence de la iatrogénie médicamenteuse chez la personne âgée. La création d'une méthode consensuelle nationale permettrait de suivre l'évolution de cette pathologie et d'évaluer l'efficacité des programmes de prévention.

D'autres résultats sont superposables d'une étude à l'autre comme les manifestations de la pathologie iatrogène et les médicaments incriminés.

Dans notre étude, le nombre faible de la population ne nous a pas permis de conclure sur les facteurs favorisant des EIM dans la population étudiée mais ce travail nous a permis d'avoir un regard très intéressant, pendant la période de l'étude, sur nos habitudes de prescription chez la personne âgée et de la prise en charge globale de la personne âgée.

Enfin à titre personnel, je me suis enrichie d'un travail de réflexion et de documentation, disposant désormais de meilleurs outils pour permettre de lutter, dans ma future pratique de médecine générale, contre la iatrogénie médicamenteuse chez la personne âgée.

Gardons en tête la réflexion attribuée à Hippocrate :

« ἀζκέειν, περὶ τὰ νοσήματα, δύο, ὠθελεῖν, ἢ μὴ βλάπτειν ».

C'est le rôle premier que tout médecin ne doit jamais oublier : « être utile ou du moins ne pas nuire ».

6. ANNEXES

ANNEXE 1 : Méthode d'imputabilité de Naranjo (1981)

QUESTIONS	OUI	NON	NE SAIT PAS
L'événement indésirable a-t-il été confirmé par des données objectives?	+1	0	0
Le patient a-t-il eu une réaction similaire au même médicament ou à un médicament similaire lors d'une précédente exposition?	+1	0	0
La réaction était elle plus grave quand la dose était augmentée, ou moins grave quand la dose était diminuée?	+1	0	0
Le médicament a-t-il été détecté dans le sang (ou autre liquide) à une concentration réputée toxique?	+1	0	0
Y a –t-il d'autres causes (autres que le médicament) qui pourraient à elles seules avoir provoqué la réaction ?	-1	+2	0
La réaction est-elle réapparue lorsque le médicament a été ré administré?	+2	-1	0
L'état du patient s'est-il amélioré après arrêt de l'administration du médicament suspecté ?	+1	0	0
L'EIM est-il apparu après l'administration du médicament ?	+2	-1	0
Y a-t-il eu des rapports concluants sur cette réaction ?	+1	0	0

Score Total:

- Réaction certaine > 9
- Réaction Probable : 5-8
- Réaction Possible: 1-4
- Réaction Improbable: 0

ANNEXE 2 : Classification des antécédents actifs

Nous incluons dans les antécédents actifs : les antécédents significatifs et les pathologies actives

Cardio-vasculaire : insuffisance cardiaque, HTA, accident coronarien, trouble du rythme cardiaque, maladie thrombo-embolique veineuse, insuffisance veineuse chronique

Digestif : ulcère gastro-duodéal actif, reflux gastro-oesophagien/dyspepsie, hépatopathie, maladie du pancréas, troubles du transit

Neurologique : démence, maladie de Parkinson, épilepsie, accident vasculaire récent et/ou avec séquelles

Néphrologique : insuffisance rénale organique, déshydratation, transplantation rénale

Urologique : incontinence urinaire, adénome de prostate, colique néphrétique

Endocrinien : dysthyroïdie, dyslipidémie, diabète

Psychiatrique : syndrome anxio-dépressif, psychose, troubles de l'humeur, alcoolisme chronique

Pulmonaire : BPCO, asthme, insuffisance respiratoire

Rhumatologique : arthrose, arthrite, ostéoporose fracturaire

Orthopédique : chute datant de moins de 3 mois ; fracture datant de moins d'un an avec impotence fonctionnelle

Néoplasique : tumeur, cancer, hémopathie

Dermatologique : escarres stade 3 et 4

Ophthalmologique : glaucome chronique, cécité

Infectieux : Infection aigue/chronique

ANNEXE 3 : Classification des médicaments

Cardio-vasculaires : anti-hypertenseur, anti-thrombotique, digitaline, amiodarone, anti-angineux

Vitamines/Suppléments minéraux : potassium, calcium, vitamine D, fer, acide folique, etc.

Digestifs : laxatifs, anti-diarrhéiques, anti-émétiques, anti-spasmodiques, inhibiteurs de la pompe à protons, anti-reflux

Endocriniens : insuline, anti-diabétiques oraux, lévothyroxine, anti-thyroïdiens de synthèse, hypolipémiant

Antalgiques : non opioïdes, opioïdes, morphiniques

Psychotropes : anti-dépresseurs, anxiolytiques, neuroleptiques, hypnotiques, régulateur thymique

Anti-infectieux : antibiotiques, anti-viraux, anti-mycosiques, anti-parasitaires

Ophtalmologiques : collyres

Neurologiques : anti-cholinestérasiques, mémantine, anti-parkinsoniens

Anti-inflammatoires : stéroïdiens, non stéroïdiens

Pneumologiques : bêta2-mimétiques, atropiniques, euphylline

Rhumatologiques : anti-ostéoporotiques

Cancérologiques : immuno-suppresseurs, immuno-modulateurs

Autres : anti-allergiques, etc.

ANNEXE 4 : Catégories de l'imputabilité selon OMS

Grades d'imputabilité	Critères d'évaluation*
Certain	• Anomalie clinique ou biologique, ayant une relation temporelle plausible avec l'administration du médicament • Ne pouvant être liée à aucune maladie ou à aucun autre médicament • Réponse plausible à l'arrêt du médicament (pharmacologique et pathologique) • Événement identifié au plan pharmacologique et physiopathologique • Ré-administration positive (le cas échéant)
Probable/plausible	• Anomalie clinique ou biologique, ayant une relation temporelle raisonnable avec l'administration du médicament • Ne paraissant pas liée à une maladie ou à un autre médicament • Réponse raisonnable à l'arrêt du médicament (clinique) • Données sur la Ré-administration non nécessaires
Possible	• Anomalie clinique ou biologique, ayant une relation temporelle raisonnable avec l'administration du médicament • Peut être aussi lié à une maladie ou à un autre médicament • Informations floues ou absentes sur l'évolution à l'arrêt du médicament
Improbable	• Anomalie clinique ou biologique, ayant une relation temporelle improbable mais non exclue avec l'administration du médicament • Une maladie ou d'autres médicaments expliquent de façon plausible la survenue de l'effet
Conditionnel / Non classé	• Anomalie clinique ou biologique • Nécessitant un complément d'information pour une évaluation approprié, ou • Informations complémentaires en cours d'évaluation
Non évaluable / Non classable	• Notification suggérant un effet indésirable • Ne peut être évalué car informations jugées insuffisantes ou contradictoires • Avec impossibilité de compléter les informations

* le cas devra répondre à toutes les conditions à la fois.

ANNEXE 5 : Recommandations sur les objectifs glycémiques

Recommandations sur les objectifs de contrôle glycémique chez les patients diabétiques âgés par ALFEDIAM 1999 (47)

Patients âgés en "bonne santé"	Patient âgé "fragile"
Glycémie à jeun voisine de 1,40 g/l HbA1c voisine de 7,5% (dosage tous les trois mois)	Glycémie à jeun voisine de 2 g/l HbA1c : pas de recommandation

Les objectifs de contrôle glycémique chez les patients diabétiques âgés proposés en 2008 par l'Intergroupe francophone diabéto-gériatrique Alfediam-SFGG (48)

Patients âgés en "bonne santé"	Patient âgé "fragile"
Glycémie à jeun : comprise entre 0,90 et 1,26 g/l HbA1c comprise entre 6,5 et 7,5%	Glycémie à jeun : comprise entre 1,26 et 1,60 g/l HbA1c comprise entre 7,5 et 8,5%

7. BIBLIOGRAPHIE

1. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000 Oct 7;356(9237):1255-1259.
2. Legrain S. et al. Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé. Consommation, prescription, iatrogénie et observance, HAS, 2005.
3. Doucet J, Capet C, Jégo A, Trivalle C, Noël D, Chassagne P, et al. [Drug use in the elderly. Undesirable drug effects in the elderly: epidemiology and prevention]. *Presse Med*. 1999 Oct 23;28(32):1789-1793.
4. 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*. 2003 Mar 5;289(9):1107-1116.
5. 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):15-19.
6. Begaud B. Standardized assessment of adverse drug reactions: the method used in France. Special workshop--clinical. *Drug Inf J*. 1984;18(3-4):275-281.
7. Nendaz MR, Perrier A. [Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of a diagnostic test]. *Rev Mal Respir*. 2004 Apr;21(2 Pt 1):390-393.
8. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther*. 1981 Aug;30(2):239-245.
9. Directive 2000/38/CE de la Commission européenne du 5 Juin 2000, modifiant le chapitre V bis (Pharmacovigilance). http://admi.net/eur/loi/leg_euro/fr_300L0038.html (consulté le 09/09/11 à 21h11).
10. DRESS, L'estimation du risque iatrogène grave dans les établissements de santé en France, <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/er219.pdf> (consulté le 09/09/11 à 20h58).
11. Viallon A, Guyomarch P, Marjollet O, Belin M, Robert F, Berger C, et al. [Creatinine clearance and drug prescriptions for the elderly. A study of 419 patients older than 70 years admitted through the emergency department]. *Presse Med*. 2006 Mar;35(3 Pt 1):413-417.
12. Baranzini F, Poloni N, Diurni M, Ceccon F, Colombo D, Colli C, et al. [Polypharmacy and psychotropic drugs as risk factors for falls in long-term care setting for elderly patients in Lombardy]. *Recenti Prog Med*. 2009;100(1):9-16.

13. Tulner LR, Kuper IMJA, Frankfort SV, Campen JPCM van, Koks CHW, Brandjes DPM, et al. Discrepancies in reported drug use in geriatric outpatients: relevance to adverse events and drug-drug interactions. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2009 Apr;7(2):93-104.
14. Fauchais A-L, Ploquin I, Ly K, Rhaïem K, Bezanahary H, Tarnaud T, et al. [Adverse drug related events in a postemergency unit: prospective cohort study with 6 months follow up]. *Rev Med Interne*. 2006 May;27(5):375-381.
15. Lövhelm H, Karlsson S, Gustafson Y. The use of central nervous system drugs and analgesics among very old people with and without dementia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008 Sep;17(9):912-918.
16. Samandel S., Girard L., Vantelon C., Delpierre S., Legrain S. Etat nutritionnel des sujets hospitalisés en court séjour gériatrique : Etude prospective sur trois mois. *Age & nutrition* (Paris). 2005;16(2):84-89.
17. Wong NA, Jones HW. An analysis of discharge drug prescribing amongst elderly patients with renal impairment. *Postgrad Med J*. 1998 Jul;74(873):420-422.
18. Van den Noortgate NJ, Janssens WH, Afschrift MB, Lameire NH. Renal function in the oldest-old on an acute geriatric ward. *Int Urol Nephrol*. 2001;32(4):531-537.
19. Cecile M, Seux V, Pauly V, Tassy S, Reynaud-Levy O, Dalco O, et al. [Adverse drug events in hospitalized elderly patients in a geriatric medicine unit: study of prevalence and risk factors]. *Rev Med Interne*. 2009 May;30(5):393-400.
20. Drenth-van Maanen AC, Marum RJ van, Knol W, Linden CMJ van der, Jansen PAF. Prescribing optimization method for improving prescribing in elderly patients receiving polypharmacy: results of application to case histories by general practitioners. *Drugs Aging*. 2009;26(8):687-701.
21. Benetos A, Watfa G, Hanon O, Salvi P, Fantin F, Toulza O, et al. Pulse Wave Velocity is Associated With 1-Year Cognitive Decline in the Elderly Older than 80 Years: the PARTAGE Study. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2010 Oct 20 [cited 2011 Oct 6]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21450208>
22. Kennerfalk A, Ruigómez A, Wallander M-A, Wilhelmsen L, Johansson S. Geriatric drug therapy and healthcare utilization in the United kingdom. *Ann Pharmacother*. 2002 May;36(5):797-803.
23. Durant R, Boulanger-Morel M, Ferry J, Blain A, Blain H, Jeandel C. [Drug prescriptions for the elderly. Results of a survey on 8,809 prescriptions obtained by coding in the North-East area of France]. *Presse Med*. 2003 Apr 12;32(14):630-637.
24. Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS ONE*. 2009;4(2):e4439.
25. Page RL 2nd, Ruscin JM. The risk of adverse drug events and hospital-related

morbidity and mortality among older adults with potentially inappropriate medication use. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2006 Dec;4(4):297-305.

26. Passarelli MCG, Jacob-Filho W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging*. 2005;22(9):767-777.
27. Tipping B, Kalula S, Badri M. The burden and risk factors for adverse drug events in older patients--a prospective cross-sectional study. *S. Afr. Med. J.* 2006 Dec;96(12):1255-1259.
28. Trivalle C, Cartier T, Verny C, Mathieu A-M, Davrinche P, Agostini H, et al. Identifying and preventing adverse drug events in elderly hospitalised patients: a randomised trial of a program to reduce adverse drug effects. *J Nutr Health Aging*. 2010;14(1):57-61.
29. Onder G, Petrovic M, Tangiisuran B, Meinardi MC, Markito-Notenboom WP, Somers A, et al. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: the GerontoNet ADR risk score. *Arch. Intern. Med.* 2010 Jul 12;170(13):1142-1148.
30. Améliorer la prescription des psychotropes chez la personne âgée. Haute Autorité en Santé. Octobre 2007 http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_601523/ameliorer-la-prescription-des-psychotropes-chez-la-personne-agee?xtmc=psychotropes%20personnes%20%C3%A2g%C3%A9es&xtcr=1 (consulté le 05/10/2011)
31. Lassmann-Vague V. Hypoglycaemia in elderly diabetic patients. *Diabetes Metab* 2005;31(Special issue 2):5S53-5S57
32. Fagot-Campana A, Bourdel-Marchasson I, Simon D. Burden of diabetes in an ageing population: prevalence, incidence, mortality, characteristics and quality of care. *Diabetes Metab* 2005;31(Special issue 2):5S35-5S52.
33. Bourdel-Marchasson I, Dubroca B, Manciet G, et al. Prevalence of diabetes and effect on quality of life in older French living in the community: the PAQUID Epidemiological Survey. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:295-301.)
34. Institut de veille sanitaire InVS. Résultats de l'étude ENTRED 2007-2010. www.invs.sante.fr
35. Doucet J, Bauduceau B, Le Floch JP, Verny C, et l'Intergroupe francophone de diabéto-gériatrie ALFEDIAM-SFGG Existe-t-il un lien entre l'équilibre glycémique et la morbi-mortalité chez les diabétiques de type 2 de plus de 70 ans ? Intérêt de la mise en place d'une première étude prospective Médecine des maladies Métaboliques Vol 03, N° 2 - mars 2009 p. 203-206.
36. Litaker JR, Chou JY. Patterns of pharmacologic treatment of congestive heart failure in elderly nursing home residents and related issues: a review of the literature. *Clin Ther*. 2003 Jul;25(7):1918-1935.

37. Marik PE, Fromm L. A case series of hospitalized patients with elevated digoxin levels. *Am. J. Med.* 1998 Aug;105(2):110-115.
38. Haas GJ, Young JB. Inappropriate use of digoxin in the elderly: how widespread is the problem and how can it be solved? *Drug Saf.* 1999 Mar;20(3):223-230.
39. Wester K, Jönsson AK, Spigset O, Druid H, Hägg S. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol.* 2008 Apr;65(4):573-579.
40. ENEIS : étude nationale sur les événements indésirables graves liés aux soins. DREES. Fascicule Etudes et Résultats n°398, mai 2005.
41. Etude EMIR (Effets indésirables des médicaments : Incidence et Risque) sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Commission nationale de Pharmacovigilance du 25 mars 2008. <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/EMIR.pdf> (consulté le 05/10/2011 à 20h32)
42. Guo Y, Wu Q, Zhang L, Yang T, Zhu P, Gao W, et al. Antithrombotic therapy in very elderly patients with atrial fibrillation: is it enough to assess thromboembolic risk? *Clin Interv Aging.* 2010;5:157-162.
43. Brindel P, Hanon O, Dartigues J-F, Ritchie K, Lacombe J-M, Ducimetière P, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the elderly: the Three City study. *J. Hypertens.* 2006;24(1):51-58.
44. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N. Engl. J. Med.* 2008 May 1;358(18):1887-1898.
45. Hanon O. [Hypertension in the elderly: particularities and precautions]. *Presse Med.* 2009 Apr;38(4):614-620
46. Senst BL, Achusim LE, Genest RP, Cosentino LA, Ford CC, Little JA, et al. Practical approach to determining costs and frequency of adverse drug events in a health care network. *Am J Health Syst Pharm.* 2001 Jun 15;58(12):1126-1132.
47. Constans T. Plasma glucose goals and therapeutic management in elderly diabetic patients. *Diabetes Metab* 2005;31(Special issue 2):5S58-5S61.
48. Bauduceau B, Berrut G, Blicklé JF, et al. Guide pour la prise en charge du diabétique âgé, 1^{re} édition. *Médecine des maladies Métaboliques* 2008;2(Hors-série 1);S1-S121.

19. LISTE DES ABBREVIATIONS

ALFEDIAM	Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies Métaboliques
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARA2	Antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2
AVK	Anti-vitamine K
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CPRV	Centres régionaux de pharmacovigilance
DMS	Durée moyen de séjour
DRESS	Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EHPAD	Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
EIM	Effets indésirables médicamenteux
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Hypertension artérielle
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IMC	Indice de masse corporelle
INR	International Normalized Ratio
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
MNA	Mini Nutritional Assessment
OMS	Organisation mondiale de la santé
PAS	Pression artérielle systolique
SFGG	Société Française de Gériatrie et Gériologie

VU

NANCY, le **14 octobre 2011**

Le Président de Thèse

Professeur A. BENETOS

NANCY, le **14 octobre 2011**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE 3804

NANCY, le 17/10/2011

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction – La pathologie iatrogène médicamenteuse est un problème majeur de santé publique, chez les sujets âgés par son coût humain et économique élevé.

Méthodes – L'étude rétrospective, réalisée sur un mois, dans un service de court séjour gériatrique, regroupait 67 patients âgés de 75 ans et plus. L'objectif de l'étude était d'évaluer la prévalence de la iatrogénie médicamenteuse, dans cette population, ainsi que sa gravité et son évitabilité.

Résultats – Vingt-six patients d'âge moyen de $84,6 \pm 4$ ans avaient présenté 28 EIM (Effets Iatrogènes Médicamenteux). La moitié de ces EIM étaient le motif d'hospitalisation ; 29% étaient présents à l'admission mais n'avaient pas entraîné l'hospitalisation et 21% étaient survenus au cours de l'hospitalisation. Dans la population présentant des EIM, il y avait 88,5% de femmes ; le nombre moyen de médicaments par patient était de 8,3 ; le nombre moyen d'antécédents était de 6,6. Les médicaments cardio-vasculaires étaient responsables de 60% des EIM : anti-hypertenseurs (22,9%), anti-vitamines K (17,1%), digitaliques (8,6%). Les hypoglycémisants ont entraînés 11,4% des EIM et les psychotropes 8,5%. Le taux de gravité était évalué à 93% et le taux d'évitabilité à 89,3%.

Conclusion – Malgré la reconnaissance déjà ancienne de sa forte prévalence, et de sa prévention possible, la pathologie iatrogène reste encore aujourd'hui très fréquente et grave dans la population âgée. La prescription dans cette population nécessite une évaluation du rapport bénéfice-risque du traitement, d'autant plus difficile à effectuer chez les personnes très âgées polypathologiques et polymédiquées, chez lesquelles peu d'études sont menées par les industries pharmaceutiques.

TITRE EN ANGLAIS

Adverse drug effects in the elderly: study of prevalence in a Geriatric medicine unit.

THÈSE : MÉDECINE GÉNÉRALE – ANNÉE 2011

MOTS CLEFS : Iatrogénie, personne âgée, médicament, gravité, évitabilité

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY-1

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
