

Nous exprimons notre reconnaissance la plus sincère à :

- Messieurs Jacques Barrot, ancien Ministre des Affaires Sociales et de la Santé, et à Monsieur Hervé Gaymard, ancien Secrétaire d'Etat à la Santé et à la Sécurité Sociale, pour avoir bien voulu nous confier cette mission par lettre en date du 15 novembre 1996(annexe 1).

- Monsieur Bernard Kouchner, Secrétaire d'Etat à la Santé, pour avoir bien voulu nous confirmer cette mission par deux courriers en dates des 10 et 31 juillet 1997 (annexes 2 et 3).

Ce Rapport a été adressé, à sa demande, à Monsieur Bernard Kouchner le 20 mars 1998.

## Table des matières

Propositions pour une prévention de la iatrogénie évitable	p. 5
Introduction et avant-propos	p. 8
1ère Partie : Définition	p. 11
2ème Partie : Problématique. Points de repères.	p. 13
I - Problématique : extrêmes difficultés de la décision thérapeutique	p. 13
II - Données épidémiologiques	p. 14
1 - Iatrogénie consécutive à une prescription médicale	p. 15
2 - Iatrogénie et automédication	p. 17
3 - Iatrogénie et inobservance des traitements	p. 19
III - Conséquences cliniques	p. 19
1 - Difficultés méthodologiques	p. 19
2 - Symptômes observés	p. 20
3 - Médicaments en cause	p. 22
IV - Circonstances de survenue - Facteurs de risque - Malades à risque	p. 24
1 - Aléas non fautifs	p. 25
2 - Imprudences, négligences et erreurs thérapeutiques	p. 26
V - Approche économique	p. 27
3ème Partie : Propositions pour une prévention de la iatrogénie évitable : plaidoyer pour une VIGILANCE THERAPEUTIQUE	p. 29
I : Mieux connaître : épidémiologie de la iatrogénie, évitable et non évitable	p. 29
A - Création de structures de vigilance thérapeutique	p. 29
B - Organismes nationaux de recherche	p. 33
C - Contribution d'autres structures	p. 33
II : Mieux former et informer	p. 33
A - les médecins : formation initiale et continue	p. 34
B - les pharmaciens	p. 36
C - les autres professionnels de santé concernés	p. 36
D - les délégués à l'information médicale	p. 37
E - le public et les malades	p. 37
III : Mieux organiser	p. 38
A - L'activité des professionnels de santé dans leur exercice au contact des malades	p. 38
B - Domaine réglementaire	p. 42
C - Industrie du médicament	p. 44
D - Cadre juridique de la réparation	p. 44
4ème Partie : L'information et l'éducation des malades et du public sur les médicaments et leurs risques	p. 45
I - L'éducation à la santé et à l'hygiène de vie en milieu scolaire	p. 45
II - Information sanitaire de la population	p. 46
III - Formation, éducation, accompagnement du patient	p. 47
5ème Partie : Aspects médico-légaux : Faut-il une loi sur les aléas non fautifs ?	p. 49
6ème Partie : Ethique et iatrogénie	p. 54
Conclusion	p. 57
Bibliographie	p. 59
Liste des Annexes	p. 61

Afin de faciliter la lecture de ce rapport, nous avons jugé opportun de rédiger une "charte" réunissant nos principales propositions pour contribuer à prévenir la iatrogénie évitable.

## **PROPOSITIONS pour une PREVENTION de la IATROGENIE EVITABLE**

### **Plaidoyer pour une VIGILANCE THERAPEUTIQUE**

P. QUENEAU, P. GRANDMOTTET

#### ***I : Mieux connaître : épidémiologie de la iatrogénie***

**A - Création de structures de vigilance thérapeutique**, en complémentarité des fonctions des Centres de pharmacovigilance : création d'un *Observatoire National de la Iatrogénie et de la Vigilance Thérapeutique*, travaillant en liaison étroite avec les Centres de la pharmacovigilance ainsi qu'avec l'Observatoire National de la Prescription. Cet *Observatoire National de la Iatrogénie et de la Vigilance Thérapeutique* devrait être doté d'antennes régionales ainsi que de *Comités de Lutte contre la Iatrogénie* (CLI) dans chaque établissement hospitalier (sur le modèle des CLIN), avec pour buts :

- le recueil de données épidémiologiques (morbi-mortalité) sur le terrain, en matière de iatrogénie, basé sur *l'étude des pratiques* (prescription, dispensation, autoprescription, observance, appréciation par les différents acteurs de santé, y compris les malades, du rapport bénéfico-risque des *pratiques thérapeutiques*)

- les études d'impact des recommandations et des références, opposables ou non

- l'évaluation précise et régulière du risque, ainsi que de son impact sur les bonnes pratiques (valeur informative et pédagogique)

#### Moyens

- Création de Comités de Lutte contre la Iatrogénie (C.L.I.) dans chaque établissement hospitalier

- Création d'une Banque de données sur la vigilance thérapeutique

- Création de Réseaux sentinelles en médecine libérale, travaillant sur des thèmes prédéterminés ou circonstanciels

**B - Organismes nationaux de recherche** (INSERM, Agence du Médicament...)

- Exploitation des données internationales en matière de iatrogénie (expertises collectives...)

- Contribution aux études de iatrogénie, notamment en cas d'absence de soutien logistique par l'Industrie et d'autres structures.

**C - Contribution d'autres structures** : Organismes de prise en charge et d'assurances...

#### ***II : Mieux former, mieux informer***

**A - les médecins :**

- \* Formation initiale (DCEM et TCEM, module obligatoire)

- Faire de la connaissance de la iatrogénie un objectif institutionnel prioritaire des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> cycles :

- en DCEM 1,2,3 et surtout 4 (dans le cadre du CSCT), à confier aux cliniciens thérapeutes, avec la contribution des enseignants de Pharmacologie et de tous les responsables des disciplines cliniques du 2<sup>ème</sup> cycle.

- en 3<sup>ème</sup> cycle, aidé en cela par la prise de responsabilités thérapeutiques croissantes (gardes d'interne...).

- validation lors des examens de Faculté (notamment le CSCT) et au concours d'Internat

- objectif institutionnel des stages cliniques et de la validation du nouvel examen clinique de fin de DCEM

- \* Formation continue : iatrogénie, thème obligatoire de la FMC par cycle de 5 ans, sous forme de confrontation interactive d'expériences et avec pondération incitative.

- B - les pharmaciens :**
  - Améliorer leur formation, initiale et continue, dans le domaine de la iatrogénie et de la préparation à leur rôle dans sa prévention, dans l'enseignement théorique et du stage hospitalier de 5<sup>e</sup> année
- C - les autres professionnels de santé concernés :** notamment infirmières et personnels de l'aide à domicile (observance, pilulier...)
- D - les délégués à l'information médicale** (visiteurs médicaux) : soutenir l'évolution engagée vers un recrutement privilégiant les candidats ayant reçu une formation universitaire
- E - le public et les malades**
  - mieux sensibiliser tous les citoyens à ce qu'est réellement un médicament, en commençant dès l'école primaire dans le cadre de l'éducation civique.
  - mieux informer le public (rôle et éthique des médias) sur le "bon usage du médicament", l'automédication et l'observance.
  - mieux éduquer les malades, notamment porteurs d'affections chroniques.

### **III : Mieux organiser**

#### **A - L'activité des professionnels de santé**

##### **1 - l'activité médicale libérale :**

- 1-1- développer le dossier médical informatisé pour une meilleure connaissance des traitements, prescrits et auto-prescrits.
- 1-2- utiliser le carnet de santé du malade ou son successeur informatique, où doivent être mentionnés :
  - les médicaments utilisés
  - mais aussi les antécédents d'effets adverses.
- 1-3- favoriser la notification des effets indésirables (acte rémunéré, meilleur retour de l'information).
- 1-4- reconnaissance et honoraires de l'acte médical d'éducation des malades chroniques.
- 1-5- toilette périodique des armoires à pharmacie.

##### **2 - Réseaux ville-hôpital, suivi thérapeutique, relations avec les autres professionnels de santé**

##### **3 - Prévention de la iatrogénie hospitalière :**

- création de CLI sur le modèle des CLIN, antennes de l'Observatoire national de la iatrogénie.
- prescription intra-hospitalière écrite ou informatisée, personnalisée et signée lisiblement, pour tout médecin et étudiant, y compris aux urgences, la nuit et les week-ends (par l'interne ou le médecin de garde).
- prise progressive et encadrée de responsabilités thérapeutiques des juniors.

##### **4 - Amélioration de la coopération entre médecins et pharmaciens avec rôle incitatif des institutions ordinaires**

##### **5 - Informatisation :**

- assurer une compatibilité des matériels et une cohérence des logiciels utilisés par les médecins et les pharmaciens
- logiciels d'aide à la prescription (risques, incompatibilités, recommandations...)

##### **6 - Renforcer les rôles du pharmacien :**

- 6-1- favoriser la notification des effets indésirables par l'ensemble des pharmaciens libéraux et hospitaliers.
- 6-2- sécuriser la dispensation en officine : signature du pharmacien (ce qui suppose sa présence à temps plein et sa disponibilité dans des locaux isolés du comptoir) pour :
  - expliquer l'ordonnance, vérifier qu'elle a bien été comprise
  - éduquer les patients et leur entourage
  - assumer correctement son rôle conseil.
  - dossiers patients informatisés dans le cadre de réseaux de pharmaciens
  - points Info-Santé dans les officines (vidéo-cassettes, brochures)
- 6-3- rôles spécifiques des pharmaciens hospitaliers.

##### **7 - Mieux reconnaître et valoriser le rôle important des infirmières, hospitalières et libérales, dans l'observance et les modalités pratiques des traitements (pilulier...), dans le dépistage des accidents et incidents, ainsi que dans l'éducation des malades et de leur entourage**

Les autres professionnels de santé peuvent participer à cette prévention de la iatrogénie.

### **B - Domaine réglementaire**

- 1 - Conférences de consensus, conférences d'experts et références médicales
- 2 - Développer les évaluations exigeantes
- 3 - Réévaluer le rapport bénéfice/risque avant le renouvellement quinquennal de l'AMM
- 4 - Prendre en charge l'organisation d'une banque de données validée
- 5 - Développer la transparence sur les effets indésirables et encourager la notification de la iatrogénie
- 6 - Poursuivre l'amélioration des notices du Vidal et des conditionnements
- 7 - Médicaments d'automédication et médicaments génériques
- 8 - Lutter contre l'équation caricaturale "la santé = médicaments"
- 9 - Développer les procédures de contrôle prévues par les textes réglementaires
- 10 - Campagnes séquentielles de prévention initiées par les pouvoirs publics
- 11 - Rôle de l'ANAES

#### **Cadre européen et international :**

- 1 - réfléchir à l'influence de la mondialisation de l'information (scientifique et promotionnelle) sur le risque thérapeutique. Un exemple actuel est la commande aisée par Internet de médicaments non autorisés par la réglementation de certains pays.
- 2 - mettre en oeuvre des structures de vigilance thérapeutique européennes avec banque européenne.
- 3 - rapprocher les procédures de formation (initiale et continue) : notamment, instaurer un enseignement de synthèse thérapeutique en fin de cursus dans tous les pays.
- 4 - développer un enseignement de Thérapeutique pratique dans tous les pays, en fonction d'un minimum d'objectifs communs, comportant, entre autres, un module axé sur la iatrogénie et sa prévention.

### **C - Industrie du médicament**

- 1 - Améliorer les conditions de recrutement des *délégués médicaux*, en valorisant ceux dotés d'une formation *universitaire*. Si l'objectif majeur de la "visite médicale" est de faire vendre les médicaments, l'industrie doit faire évoluer cette image dans l'esprit des médecins et pharmaciens vers davantage encore d'information crédible.
- 2 - Généraliser les *"bonnes pratiques" de la visite médicale et de la publicité* dans une perspective éthique. Un contrôle a priori pourrait être souhaitable pour les médicaments grand public (ce qui n'est pas le cas actuellement).
- 3 - Continuer à améliorer les *présentations médicamenteuses* ainsi que les *notices* (qui doivent être rédigées dans un langage compréhensible).
- 4 - L'industrie pharmaceutique se soucie de transmettre une information précise sur les risques liés aux médicaments. Le temps est aujourd'hui à la *transparence* et l'intérêt bien compris de l'industrie est d'éviter la mauvaise publicité d'accidents dus à des risques insuffisamment connus. A cet effet, l'industrie s'est généralement dotée de services de pharmacovigilance performants. Dans le vaste domaine de la vigilance thérapeutique, l'industrie pourrait accentuer le partenariat existant, avec les pouvoirs publics, mais aussi avec les professionnels de santé et les enseignants, pour une meilleure qualité de l'information thérapeutique.
- 5 - Poursuite de l'amélioration des *conditionnements des médicaments* : boîtages spécifiques pour la pédiatrie, mais aussi pour les personnes âgées. Ce type de mesure permet de réduire certains types de iatrogénie et mériterait d'être mieux valorisé. A titre d'exemple, les nouveaux conditionnements du paracétamol ont certainement évité de nombreuses morts par surdosage massif, intentionnel ou accidentel.
- 6 - Respecter un *équilibre* entre les impératifs de vente et ceux de qualité et de transparence dans le cadre de la visite médicale et de l'information.

**D - Cadre juridique de la réparation:** opportunité d'une loi sur les aléas non fautifs, officialisant la notion de responsabilité sans faute.

## **Préambule.**

Nous tenons à exprimer l'affirmation suivante : l'intérêt que portent à la iatrogénie, de longue date, les enseignants français de Thérapeutique réunis au sein de l'Association Pédagogique Nationale pour l'Enseignement de la Thérapeutique (APNET) n'est pas le fait d'une démarche destinée à critiquer ou à culpabiliser quiconque. Comme pour nos Collègues Pharmacologues, ou d'autres disciplines (ainsi que tous les soignants attentifs à ce problème) la question porte exclusivement sur l'espoir de contribuer, modestement, à une *meilleure prévention de la iatrogénie, au bénéfice d'une meilleure prise de conscience de tous les partenaires de santé, dans le seul souci d'être utile aux malades et à la société.*

## ***Introduction : 3 révolutions thérapeutiques récentes***

La Thérapeutique est la Finalité de la Médecine, Art de guérir, de soulager, d'accompagner le malade, mais aussi de prévenir d'éventuelles maladies.

Les bénéfices de la Thérapeutique moderne sont majeurs. Ils ont permis de révolutionner la médecine par trois types de progrès conséquents :

- L'innovation thérapeutique : elle a donné naissance à de très nombreux médicaments nouveaux, le plus souvent très maniables grâce à des progrès déterminants en matière de tolérance, entre autres par le fait de présentations galéniques améliorées. Ces progrès en matière d'innovations thérapeutiques sont le fruit d'une recherche fondamentale et clinique de haute qualité, publique et privée. En un demi-siècle, les moyens médicamenteux nouveaux ont révolutionné la thérapeutique disponible pour l'être humain, au bénéfice de progrès incomparables par rapport aux siècles et millénaires précédents.

- L'évaluation : seules des évaluations scientifiques rigoureuses pouvaient permettre de préciser le "*bon usage du médicament*". C'est l'ordre de la médecine factuelle, qui s'appuie sur les *niveaux de preuves*, seuls capables de valider les indications des traitements, leurs contre-indications, leurs modalités de prescription et d'utilisation. Cette évaluation moderne de la thérapeutique mérite d'être soulignée tant elle a permis d'avancer vers la maîtrise des moyens thérapeutiques pour un meilleur usage au bénéfice des malades.

- La troisième révolution est celle de la vigilance thérapeutique. Elle est en cours, mais indiscutablement en retard par rapport aux deux révolutions précédentes. Certes, des progrès conséquents ont été réalisés en matière de connaissance des effets adverses des médicaments, de leurs précautions d'emploi et de leurs contre-indications. Cependant, ces données restent trop souvent fragmentaires, concernant surtout l'emploi de chaque médicament pris individuellement (ou de l'association d'un petit nombre d'entre eux) dans des situations "pures", éloignées de la pratique. Le médecin se trouve en effet fréquemment dans la nécessité de prescrire des traitements dans des conditions toutes autres, où un *niveau élevé d'incertitude demeure*.

D'où l'impérative nécessité de progresser dans l'évaluation des stratégies thérapeutiques personnalisées, même si cette approche, d'une grande difficulté, ne peut obéir aux mêmes

certitudes chiffrées que les évaluations monoparamétriques. Toutefois, cette évaluation des stratégies thérapeutiques personnalisées s'impose pour au moins deux raisons :

- les niveaux de preuve actuels, aussi exigeants soient-ils, ont le grave inconvénient de ne concerner avant tout que des groupes de malades ciblés (populations à moindres risques). Les essais thérapeutiques excluant le plus souvent, par souci éthique légitime, les malades à risques, les règles de prescription restent souvent chez eux incertaines, voire aléatoires. *C'est donc là où le risque est le plus grand, que la sécurité est la plus incertaine.*

- toute décision thérapeutique est personnalisée à chaque malade, à chaque instant de sa maladie. Si elle doit respecter de façon exigeante les niveaux de preuves et les recommandations des bonnes pratiques cliniques, il n'empêche qu'elle procède toujours de la rencontre interactive entre des vérités consensuelles et une vérité individuelle personnalisée, conduisant chaque fois chaque prescripteur à un acte libre, personnel et toujours créatif. Toute décision thérapeutique est donc la *personnalisation* à un malade donné de règles établies à partir de travaux portant sur des malades présélectionnés. C'est donc souvent l'*extrapolation* à un malade donné unique, souvent situé hors de l'épuration qui a conduit à la preuve, *de vérités démontrées* sur les cohortes des malades "choisis" pour l'étude.

Il n'est donc pas surprenant que, dans le prolongement de leurs effets indésirables bien connus, les médicaments exposent, par leurs prescriptions aux malades à risques, à des accidents ou incidents plus fréquents qu'une approche lointaine de la Thérapeutique pourrait le laisser croire. C'est toute la question du pilotage incertain, donc dangereux, pour cause de conditions atmosphériques difficiles.

Pour ces raisons, la iatrogénie est un sujet d'une brûlante actualité, dont l'avenir ne fera qu'accentuer la portée et les enjeux, humains et économiques. Or, la iatrogénie est très largement sous-estimée, à l'inverse des infections nosocomiales, aujourd'hui mieux connues et d'ailleurs plus faciles à analyser dans la mesure où elles obéissent à une unité de lieu : l'hôpital.

### ***Méthode de travail***

Pour mener à bien ce travail et afin de nous efforcer de rédiger un Rapport accompagné de propositions concrètes, nous nous sommes entouré d'un groupe de travail composé de membres de l'APNET, dont les noms figurent en page 1. Ce groupe m'a très utilement conseillé et accompagné de sa vigilante attention lors des auditions que nous avons effectuées.

En effet, pour alimenter notre réflexion, nous avons procédé à des *auditions* (39 auditions d'environ une heure chacune). Chaque audition était précédée de l'envoi d'un courrier comportant l'indication de quelques-uns des aspects que nous souhaitions voir abordés (annexe 3)

La liste des personnalités auditionnées figure pages 64, 65, 66. Nous tenons à remercier chaleureusement tous ceux que nous avons sollicité et qui, tous, ont participé à ces entretiens. Ils ont bien voulu nous livrer leurs convictions, parfois de façon très personnelle, le plus souvent

après une préparation soignée et argumentée de ces rencontres, et toujours dans le souci premier de contribuer à une prévention plus efficace. Notre gratitude est grande à leur égard.

## ***1ère Partie : DEFINITION***

La question de la définition mérite attention, car elle n'est pas innocente, au regard des très nombreuses définitions proposées. Nous en rappellerons quelques-unes, en soulignant déjà que notre objectif premier consiste à aborder clairement la réalité des accidents thérapeutiques, dans l'esprit de la mission qui nous a été confiée par Messieurs Jacques Barrot et Hervé Gaymard, anciens Ministres, et qu'a bien voulu nous confirmer ensuite Monsieur Bernard Kouchner, Secrétaire d'Etat à la Santé.

Dans le Dictionnaire de Médecine Flammarion (1994), le mot *iatrogénique* qualifie tout ce "qui est provoqué par le médecin et ses thérapeutiques". Le Dictionnaire de Médecine Dorland (1994) le définit plus précisément : "Résultat de l'activité médicale, initialement appliqué aux troubles induits chez le malade par l'auto-suggestion induite par le contact avec le médecin. Le terme est maintenant appliqué à tout effet indésirable, conséquence d'un traitement par un médecin ou un chirurgien, en particulier les infections acquises durant le traitement, appelées infections nosocomiales".

La Conférence Nationale de Santé, quant à elle, avait défini la iatrogénie comme étant "toute pathogénie d'origine médicale au sens large, compte tenu de l'état de l'art à un moment donné, qui ne préjuge en rien d'une erreur, d'une faute ou d'une négligence". Cela recouvre des accidents rencontrés aussi bien "en ville" (cabinet médical, pharmacie...) que dans les établissements de soins publics ou privés, qui peuvent être provoqués par des médicaments, des interventions, une mauvaise coordination de la prise en charge... Les infections nosocomiales peuvent être incluses dans une acception large du terme "accidents iatrogènes". Cette définition de la iatrogénie a l'avantage d'inclure explicitement l'ensemble des effets néfastes des traitements pour les malades, qu'il y ait ou non caractère d'évitabilité.

Pour notre part, nous avons retenu la définition du Dictionnaire Robert (Dictionnaire de la langue française, 1988, t. 5, p. 322), où le mot "iatrogénie" est défini comme "toute pathologie d'origine médicale".

Nous pensons en effet que la iatrogénie "ne recouvre pas la seule intervention du médecin, mais tout ce qui est du domaine de l'action médicale (thérapeutique ou diagnostique), y compris par extension, l'automédication qui elle-même procède d'une sorte de "démarque" d'une action de type médical." (24). Nous précisons de même que cette conception "ne préjuge donc en aucune façon d'une erreur, faute ou négligence" (24).

Notre position n'a pas varié. Elle consiste donc à étudier avec exigence une réalité difficile, représentée par tout ce qui porte préjudice à un malade du fait de la médecine, et notamment de la Thérapeutique. Cependant, la Mission qui nous a été confiée précisait que nous devions nous

attacher à l'étude de "la iatrogénie d'origine médicamenteuse", en coordonnant "une étude analytique de ses causes et effets dans le souci d'en assurer la prévention. Cette étude serait utilement complétée d'une estimation des surcoûts qu'elle engendre."

Il est précisé ensuite que "*Vos conclusions devront naturellement proposer les moyens que vous jugerez les plus appropriés pour limiter cette iatrogénie. La mise en place et la conduite d'une expérience pilote permettant d'en vérifier l'efficacité pourraient apparaître souhaitables. Une telle expérience pilote pourrait alors se dérouler dans le cadre d'une région. Il vous appartiendra de nous faire à cet égard toutes propositions que vous jugeriez utiles.*"

Nous nous sommes donc efforcés d'honorer la mission qui nous était confiée, en respectant les limites, en l'occurrence celles de la iatrogénie médicamenteuse. Par là même, nous avons décidé d'inclure, sous le vocable de *iatrogénie médicamenteuse* :

- les effets indésirables *sans* mauvais usage des thérapeutiques, ou aléas non fautifs
- les effets indésirables *avec* mauvais usage des thérapeutiques, que ce "mauvais usage" soit le fait du *médecin* (conformément à l'étymologie), ou, par extension d'*autres soignants* (notamment le pharmacien ou l'infirmière), ou encore du *malade lui-même*, par automédication inappropriée ou mauvaise observance du traitement.

Cette conception s'éloigne du sens premier et étymologique, mais il respecte l'esprit de notre démarche : la meilleure connaissance des effets indésirables des thérapeutiques, dans le but de rechercher tous les moyens de les prévenir ou à défaut de les limiter.

Ceci étant, la mission qu'ont bien voulu nous confier Messieurs les Ministres concerne exclusivement la iatrogénie médicamenteuse, à l'exclusion de trois autres domaines, tous trois également de grande importance, mais qui ne font pas partie du domaine, déjà très vaste, de la Mission. Il s'agit :

- des tentatives d'autolyses et des intoxications médicamenteuses accidentelles ou criminelles
- des infections nosocomiales
- et des accidents non médicamenteux (chirurgicaux ou consécutifs à des gestes instrumentaux, diagnostiques ou thérapeutiques, notamment).

## ***2ème Partie : Problématique. Points de repères.***

***I - Problématique : extrêmes difficultés de la décision thérapeutique face à des situations "courantes" que l'on pourrait à tort imaginer a priori sans danger majeur***

On peut distinguer schématiquement 2 types de iatrogénies médicamenteuses :

-1- Les iatrogénies directement imputables aux effets adverses (ou indésirables) des médicaments.

-2- Les iatrogénies imputables au maniement pratique de ces médicaments chez les malades, chez tel malade donné. C'est à ces iatrogénies imputables aux pratiques que nous consacrerons l'essentiel de ce Rapport de mission.

La prise de la bonne décision thérapeutique est un art difficile, voire aléatoire, dès lors que l'on se situe dans des domaines d'incertitude (plus ou moins grande), comme c'est le cas, notamment, chez les malades à risques. Un paradigme concerne les malades âgés polymédicamentés, qui imposent aux médecins une hiérarchisation permanente entre les traitements indispensables et les autres, ainsi qu'une attention particulière à leur durée et à leur surveillance.

Ainsi, les accidents iatrogéniques font partie intégrante de la pratique médicale et chirurgicale. Par exemple, comment prendre la décision d'opérer ce malade si les "standards" disponibles indiquent un risque de mortalité post-opératoire "incompressible" de 20 % pour une intervention chirurgicale qui devrait, d'après ces mêmes "standards", éviter une mortalité de 70 % dans l'année à venir (balance bénéfique/risque) ? Hormis certaines exceptions où le risque médicamenteux peut être élevé (chimiothérapie des cancers notamment), la prescription des médicaments expose plus rarement à une alternative aussi dramatique. Cependant le risque d'accident existe, y compris avec des médicaments d'usage aussi courant que l'aspirine, dont certains experts ont pu estimer (lors des auditions) qu'elle serait la cause de plusieurs centaines de morts par an, en France, par hémorragie digestive. Et c'est un truisme de rappeler qu'avec un risque de mortalité de 1 %, de 1/1000 ou même de 1/10.000, le malade qui décède meurt complètement ! Là aussi, l'assurance ne paraît chère et les précautions inutiles qu'avant l'accident !

Le problème est complexe : car si l'on voulait appliquer l'ancien principe *primum non nocere*, l'on ne traiterait qu'un petit nombre de malades porteurs d'affections bénignes, à commencer par les malades douloureux. Mais la question reste posée : est-il acceptable de risquer de mourir pour le traitement d'une rage de dents, d'une sciatique ou d'une migraine ? Et si, à Dieu ne plaise, ce drame survenait pour ce parent proche, cet ami, ce malade, qui en serait responsable et qu'en penserait le lecteur de ce rapport ?

Un autre exemple d'une brûlante actualité concerne la prévention des thromboses ("phlébites") par l'héparine. Même en utilisant les héparines les plus adaptées et les moins dangereuses, il persiste un risque vital, *imprévisible* et donc souvent *très difficile à dépister* : même en surveillant

quotidiennement (ou presque) les plaquettes sanguines, la mort peut survenir en quelques heures par atteinte brutale des plaquettes (nécessaires à la coagulation). Ainsi, le "simple" traitement préventif d'une thrombose veineuse sous plâtre (pour "simple" fracture de jambe, entorse...) ou post-opératoire peut tuer. La difficulté tient à ce que la thrombose peut tuer elle-aussi, par embolie pulmonaire massive. Il est *facile de dire après coup* d'un malade décédé par hémorragie à l'héparine qu'il ne fallait pas le soumettre à ce traitement. Mais si, en l'absence d'héparine, il avait présenté une embolie pulmonaire mortelle, le médecin se serait senti coupable -et cependant sans aucune faute- de ne pas l'avoir traité par l'héparine.

Et surtout, que l'on ne s'y trompe pas : ces impasses n'ont pas aujourd'hui de solution univoque. Elles se présentent comme telles aux meilleurs spécialistes. Et les démonstrations des théoriciens ne solutionnent pas de tels dilemmes, qui bouleversent la conscience médicale.

A ce sujet, nous tenons à réaffirmer que ce Rapport n'a aucune intention d'inquiéter, de critiquer, a fortiori de culpabiliser quiconque : ni les médecins, ni les soignants, ni les malades, ni les pouvoirs publics. Ce Rapport n'a d'autre but que de contribuer, pour sa modeste part, à éclairer un problème majeur de Santé Publique, de nature *humanitaire* -au sens le plus noble du terme- mais également *économique*. Notre seul objectif vise à rechercher comment prévenir la iatrogénie évitable, notamment dans ses formes les plus graves, en permettant simultanément des économies substantielles pour la société. Il reste beaucoup à faire dans ce domaine mal connu et trop souvent tenu caché, considéré comme un "tabou". D'où la nécessité d'aborder ce sujet en toute franchise, préalable indispensable à toute prise de conscience et à toute prévention efficace. Imaginerait-on de se voiler la face à l'égard des accidents de la circulation parce qu'il s'agit d'un sujet difficile aux causes et intérêts multiples ? En étant ainsi complice de ce drame ? Il en est de même pour les accidents iatrogènes, contre lesquels il est grand temps de lutter par une VIGILANCE THERAPEUTIQUE accrue.

## ***II - Données épidémiologiques***

Nous aurions souhaité présenter les résultats d'une étude bibliographique conséquente, comme semblait le demander la lettre inaugurale de la mission, qui mentionnait que "nous souhaitons vous demander de coordonner une étude analytique de ses causes et effets dans le souci d'en assurer la prévention".

La lettre de mission précisait en outre explicitement que "*La Direction Générale de la Santé vous apportera son concours pour la conduite de cette mission.*" C'est pourquoi, sur la recommandation de Monsieur le Professeur Jean-François Girard, Directeur Général de la Santé d'alors, nous avons sollicité le bénéfice d'une Expertise Collective de l'INSERM. Celle-ci ayant dû être différée, nous ne pourrions présenter ici un état des lieux exhaustif de la iatrogénie en France et dans le monde, comme nous l'aurions souhaité. Ce sera la tâche de l'Expertise Collective, actuellement en cours, que de colliger les données disponibles.

Il nous est cependant possible d'établir un premier *constat*, d'après les données bibliographiques en notre possession, les résultats de nos travaux personnels et les nombreuses auditions d'experts reconnus dans le domaine.

La littérature fait état d'une grande diversité dans les études publiées sur les accidents iatrogènes, compte tenu de la variété des méthodologies employées et des malades étudiés. Aussi, les données sont disparates et difficiles à comparer. La plupart des publications concernent la *iatrogénie observée en milieu hospitalier*, que l'accident soit la cause de l'hospitalisation ou qu'il prolonge celle-ci, du fait d'un accident survenu en cours d'hospitalisation. Les études sur la iatrogénie en pratique ambulatoire sont au contraire peu nombreuses.

Nous aborderons successivement :

- 1- la iatrogénie consécutive à une prescription médicale, avec ou sans caractère évitable
- 2- la iatrogénie en rapport avec une automédication malencontreuse
- 3- la iatrogénie en rapport avec une mauvaise observance des traitements.

### **1- Iatrogénie consécutive à une prescription médicale, avec ou sans caractère évitable**

#### 1) Morbi-mortalité

En milieu hospitalier, la fréquence des accidents iatrogènes est variable suivant les études. Elle représente 6,28 % des journées d'hospitalisation dans une première étude de l'APNET (24, 25) réalisée dans les 43 Services de médecine français dirigés par (ou comportant) un enseignant de Thérapeutique. Elle est estimée à 16,6 % dans une étude australienne portant sur 14.000 dossiers médicaux (Wilson, Quality Australian Health Care Study, 1995 [32]). En réalité, les pourcentages diffèrent de façon majeure suivant les données épidémiologiques et les méthodologies employées : à titre d'exemple, ils peuvent aller de 4 % (Harvard Medical Practice Study [HMPS], 1991 [6,17]) à 36 % (Steel [29], 1981).

En médecine libérale, l'inconnue est plus grande encore. Toutefois, une enquête réalisée en médecine générale en France en 1994, et portant sur 1854 patients (étude Phare), relevait les faits suivants :

- 18,7 % d'effets indésirables liés à une prescription médicamenteuse
- aucun accident grave et aucune hospitalisation iatrogène
- 1,9 % des prescriptions avaient induit une somnolence (potentiellement dangereuse)
- 1,8 % des prescriptions empêchaient les activités usuelles des patients
- plus de 4 % provoquaient un abandon du traitement en cours.

Les informations régulières et systématiques font défaut ; mais on peut rappeler que, parmi les consultations d'un Service d'urgences médicales, pendant une période de 6 mois (1), 6 % des décisions d'hospitalisation étaient liées à un effet indésirable médicamenteux (âge moyen des hospitalisés  $70.3 \pm 18$  ans). Dans une revue de la littérature internationale (2), 1 % des patients

traités en ambulatoire peuvent être hospitalisés pour effet indésirable dû à des médicaments et chez les malades hospitalisés, ce chiffre varie entre 3 et 6 %.

Ainsi, en pleine concordance avec les constats de la Conférence Nationale de Santé (9), l'incidence de la pathologie iatrogène médicamenteuse est mal connue :

- suivant les méthodologies et les populations de malades concernés, une première approximation permet de situer probablement entre 4 à 15 % les hospitalisations imputables à une pathologie iatrogène, ce qui constitue, quels que soient les chiffres retenus, une réalité majeure et un véritable problème de Santé Publique ;

- 1/4 à la moitié de cette pathologie iatrogène serait en rapport avec une imprudence ou une erreur, provenant d'un soignant (le prescripteur notamment) ou du malade lui-même, donc "théoriquement évitable" (figure 1 [24, 25]), même si le "risque zéro" de "iatrogénie évitable" est probablement un objectif impossible à atteindre. Tout doit être fait cependant pour tendre vers un tel "risque zéro" ou à défaut un risque aussi faible que possible.

### *Gravité*

Les accidents iatrogéniques présentent différents degrés de gravité : prolongation d'une hospitalisation, nouvelle hospitalisation, induction d'une incapacité transitoire ou permanente, exposition à un risque vital, décès.

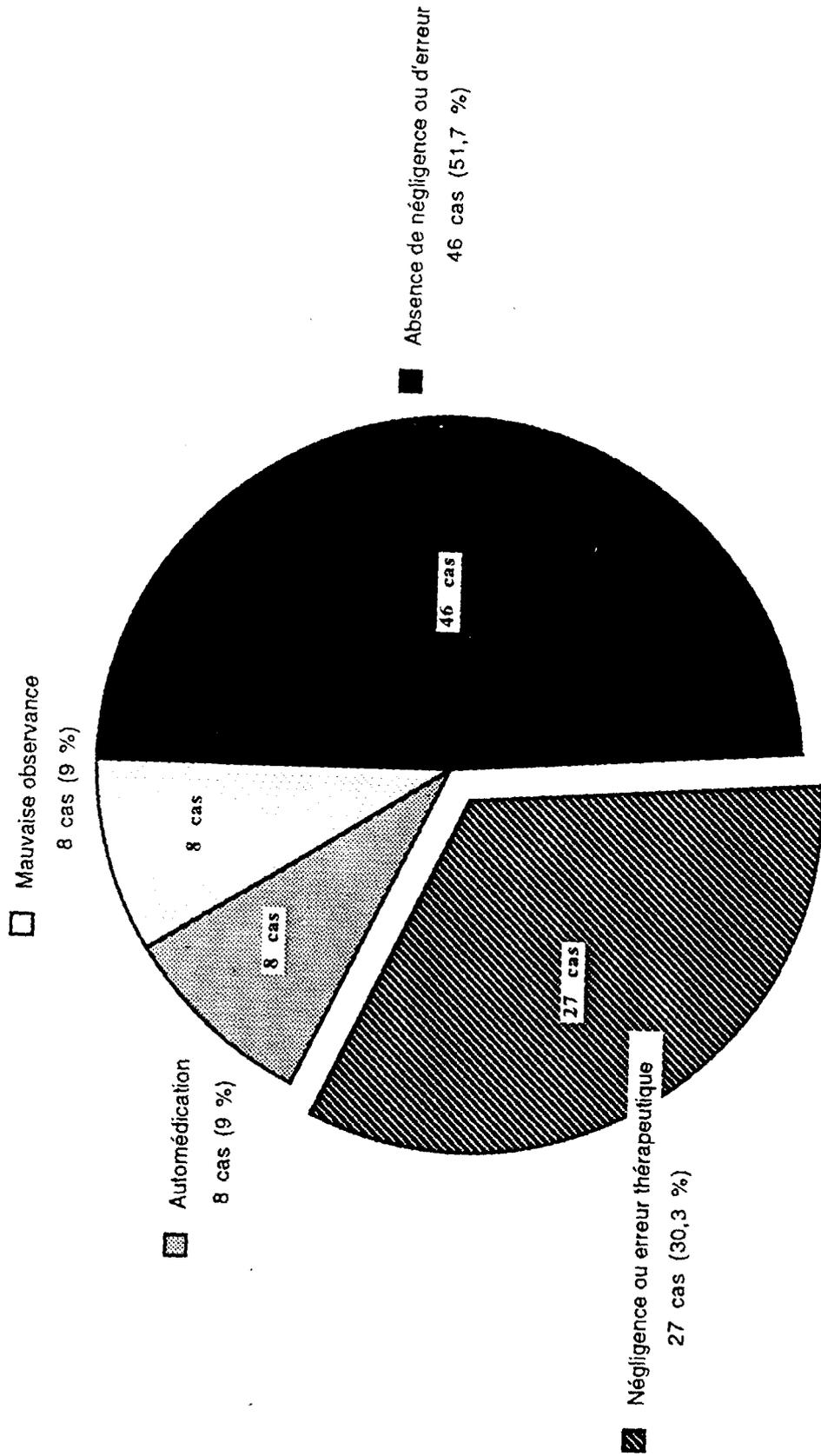
Dans plus de 70 % des cas, les accidents enregistrés dans l'étude de Harvard (HMPS) n'ont induit qu'un handicap modéré ayant duré moins de 6 mois. Ils ont entraîné un handicap définitif dans 2,6 % des cas. Enfin 14 % des patients sont décédés dans le contexte de l'accident thérapeutique (que celui-ci ait été totalement ou partiellement responsable de la mort du malade).

Selon Wilson (The Quality in Australian Health Care Study, 1995 [32]), le taux de mortalité dû aux effets adverses (adverse events) est de 0,79 % des admissions, c'est-à-dire 1,58 fois plus important que celui de T. A. Brennan, L. L. Leape et col. (HMPS, 1991 [17]) (0,50 %), alors qu'il est de 0,14 % dans l'étude de Denise A. O'Hara and Norman J. Carson (1997 [23]). Ces derniers auteurs ajoutent que la mortalité, après hospitalisation pour cause iatrogène, est plus que doublée par rapport à la mortalité observée chez les malades hospitalisés pour une cause non iatrogène (2,92 % versus 1,3 %).

Les chiffres de la mortalité iatrogène sont impossibles à établir en l'état actuel des données. Dans une approximation très large, il est toutefois permis de craindre que plusieurs milliers de malades ne décèdent chaque année en France par iatrogénie, dont une fraction serait évitable, surtout chez les malades à risques (personnes âgées notamment).

### 2) La iatrogénie devient-elle de plus en plus fréquente au fil des temps ?

Faute de données épidémiologiques anciennes, il paraît impossible de répondre à cette question avec certitude. Tout au plus peut-on penser que la fréquence des accidents ne soit pas totalement indépendante du nombre et de la puissance des médicaments disponibles, même si la vigilance



**Figure 1**

*Iatrogénies médicamenteuses et diverses (89 cas)  
Négligences ou erreurs thérapeutiques (27 cas) - Automédication (8 cas) - Mauvaise observance (8 cas)*

s'est accentuée au fil des temps. La question est donc de savoir si, malgré le nombre grandissant de malades traités, la prévalence de la iatrogénie (rapportée au nombre total de médicaments consommés) puisse diminuer en raison des avancées de la maîtrise thérapeutique.

### 3) Impact socio-économique

La iatrogénie engendre un coût financier majeur, associé à une grande souffrance humaine : toute action qui en diminuerait l'incidence serait ainsi doublement bénéfique.

En l'absence de données précises pour la France, le "coût" des accidents iatrogènes est impossible à chiffrer, mais incontestablement, des hospitalisations sont prolongées, des réinterventions sont nécessaires, des souffrances et des décès sont occasionnés du fait des accidents iatrogènes. Les économies ainsi réalisées pourraient contribuer à :

- enseigner le bon usage des thérapeutiques en formation initiale et continue des médecins et des soignants.

- éduquer les malades et sensibiliser les citoyens -dès leur plus jeune âge- à ce qu'est réellement un médicament et à ce que son maniement impose de précautions et de "bon usage", pour les malades comme pour les soignants.

- faire face à la croissance inéluctable des besoins médicaux liés au vieillissement et au progrès technique.

Puisque la France est un des plus grands consommateurs de médicaments du monde, il est urgent de procéder à des travaux évaluant le rapport *nombre d'effets indésirables / consommation totale de médicaments*. Sachant que les effets indésirables les plus graves conduisent à l'hospitalisation, et que d'autres accidents prolongent celle-ci, les hôpitaux constituent un observatoire privilégié de la iatrogénie.

De même, des comparaisons internationales s'imposent, en s'efforçant de confronter les systèmes de santé des différents pays concernés, en termes d'information, de formation, d'évaluation des comportements et de contrôles, de recommandations et d'aides à la prise en charge des malades.

## **2 - Iatrogénie et automédication**

Il est évident que l'automédication peut être en cause dans la survenue d'effets indésirables. Son incidence est par contre très difficile à cerner aujourd'hui, faute de données épidémiologiques. Rappelons que l'automédication recouvre essentiellement deux types de pratiques :

- 1- l'automédication par les médicaments d'automédication ou par ceux conseillés par le pharmacien. Ces formes d'automédication sont réputées peu dangereuses, probablement à juste titre.

- 2- l'automédication improvisée et plus ou moins aveugle par le recours, sans avis médical récent, aux médicaments contenus dans la "pharmacie familiale" ou par ceux recommandés par le

seul avis de l'entourage. Concernant la "pharmacie familiale", celle-ci expose à de réels dangers, dans la mesure où elle contient souvent des médicaments dangereux, périmés, d'indications spécifiques, retirés de leur emballage et sans notices, parfois en grande quantité, accessibles aux enfants... Ces médicaments exposent ainsi à trois types de dangers :

- automédications inappropriées
- tentatives d'autolyses
- accidents chez les enfants.

La surveillance et le "nettoyage" de la "pharmacie familiale" par le médecin traitant est une action salutaire. De nouvelles campagnes d'informations à ce sujet seront bénéfiques, de même que toute mesure aidant à prendre conscience des dangers de l'automédication inappropriée et aveugle.

Dans tous les cas, l'automédication doit obéir à des recommandations sécuritaires. Elle doit être guidée par des conseils éclairés à l'intention du public et des malades, au bénéfice d'une *Charte de l'automédication* proche de celle publiée en 1992 et reprise récemment dans un ouvrage sous presse ("Thérapeutique et personnes âgées", J. Doucet Eds., Maloine Ed., 1998 [8bis]) :

**CHARTRE DE L'AUTOMEDICATION**

**Mesures destinées au malade :**

- . durées très courtes (inférieures à une semaine)
- . par des médicaments commercialisés pour l'automédication et/ou conseillés par le pharmacien
- . lire la notice et ne pas dépasser la posologie recommandée.
- . informer son médecin de toute automédication.
- . interdire :
  - toute "poly-automédication"
  - toute automédication :
    - = pendant un traitement en cours
    - = pendant la grossesse et chez le petit enfant
    - = chez les malades à risques

**Mesures destinées au médecin :**

- . établir avec le malade une relation confiante et durable
- . s'interdire les prescriptions *a posteriori* des médicaments déjà achetés
- . contrôler la pharmacie familiale, source d'automédications par des produits périmés voire dangereux

(d'après P. Queneau et col., Bulletin de l'Acad. Nat. de Médecine , 1992, 176. n° 5. 651-667 [25]).

Dans ces conditions strictes, les dangers de l'automédication sont probablement faibles. Mais les risques existent :

- certains médicaments d'automédication sont dangereux, même avec une notice de bonne qualité (ce qui est le cas habituel) et même si ce danger est, heureusement, exceptionnel : l'aspirine, les antalgiques dérivés des AINS, la cimétidine, etc... ne sont pas dénués de risques, dont certains graves, voire même exceptionnellement mortels (hémorragies digestives à l'aspirine et aux antalgiques dérivés des AINS, agranulocytoses à la cimétidine).

- les personnes qui s'automédiquent le font habituellement pour des symptômes qu'elles jugent bénins, habituellement à raison, mais parfois cependant à tort, ce qui est dangereux lorsque l'automédication est prolongée.

- l'automédication concerne aussi les populations à risques (personnes âgées et polyopathologies...), avec le danger d'interactions entre des traitements prescrits par le médecin et autoprescrits (surtout lorsque la marge entre les posologies efficaces et dangereuses est très faible).

En outre, le niveau de notification de la iatrogénie aux Centres de Pharmacovigilance est particulièrement faible dans le domaine de l'automédication, car la quasi-totalité des accidents échappent à la médecine, sauf lorsque le malade vient consulter ou est hospitalisé pour un effet indésirable que l'on parvient réellement à imputer à une automédication.

### **3 - Iatrogénie et inobservance des traitements**

Au sens large, défini initialement, certains accidents iatrogènes peuvent être induits par inobservance ou mauvaise observance des traitements. A titre indicatif, dans l'étude de l'APNET (24, 25), 8 des 89 accidents enregistrés étaient la conséquence d'une inobservance totale ou partielle des traitements médicamenteux (figure 1).

Par extension, l'arrêt par le malade d'un traitement indispensable (quelquefois pour un effet indésirable bénin) peut évidemment aggraver une maladie aiguë ou chronique (HTA, diabète...). Par exemple, l'arrêt infondé d'un traitement antihypertenseur efficace peut provoquer une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ou de maladie coronarienne, risque important et grave qui peut être lui-même considéré comme un effet indésirable.

Rappelons à cet effet que la qualité de l'observance est fortement influencée par le respect que le malade porte au médecin, à sa compétence et au bien-fondé de sa prescription pour lui-même (prescription personnalisée) ainsi qu'aux efforts d'explications du médecin.

### ***III- Conséquences cliniques***

1- L'étude analytique de la iatrogénie se heurte à de grandes *difficultés méthodologiques*, liées à plusieurs facteurs :

- 1) des définitions diverses, parfois sources de confusion
- 2) des modalités et des lieux de recueil très variables : coupes transversales ("enquêtes un jour donné"...), études cas témoins, suivis de cohortes, registres de vigilance, caractère prospectif ou rétrospectif des études (6, 7), etc...
- 3) la difficulté de détecter des effets iatrogènes très rares ou de survenue tardive.
- 4) des difficultés d'imputabilité.

Notamment, les données diffèrent considérablement suivant les modalités de recherche et d'imputabilité de la iatrogénie :

- prise en compte exclusive des symptômes exprimés ou révélés spontanément par les patients ou leur recherche incitée par un interrogatoire attentif et orienté (par un médecin, une infirmière formés, voire dévolus à cette tâche...). La gravité et la durée des symptômes jouent un rôle majeur. Le patient exprimera plus facilement une gêne importante et prolongée. D'autre part, le médecin diagnostiquera plus aisément une hypotension artérielle s'accompagnant d'une syncope qu'une diminution asymptomatique de la pression artérielle en orthostatisme.

- inclusion des iatrogénies latentes (et donc seulement potentielles) sans manifestations cliniques patentes actuelles.

- inclusion des manifestations de sevrage médicamenteux, ainsi que les abstentions thérapeutiques fautives.

- enfin, les tentatives d'autolyse médicamenteuse (intoxications volontaires), les prises massives accidentelles (chez l'enfant notamment) voire les accidents de la circulation favorisés par les médicaments (c'est le thème : "*médicaments, vigilance et sécurité routière*"), qui posent des problèmes majeurs, bien que très différents.

Il faut rappeler cependant qu'avec les structures existantes, seule une faible minorité d'effets indésirables sont déclarés. De plus, les accidents dûs aux procédures et techniques médico-chirurgicales (incidents et accidents des investigations, gestes techniques, endoscopie, cathétérisme, dilatation endoluminale, chirurgie...) ne font pratiquement l'objet d'aucun recensement officiel.

Les difficultés d'imputabilité sont aussi à l'origine de grandes variations dans la fréquence d'événements rapportés. Pour les médicaments, de nombreuses méthodes d'imputabilité existent, qui aboutissent à des divergences importantes dans 20 % des cas (B. Bégaud [3, 4]).

## **2 - Symptômes observés**

### *Iatrogénie observée en Médecine Générale*

Peu de données concernent exclusivement la médecine générale. D'après Grange (15), la fréquence des effets indésirables des médicaments induisant une consultation en médecine générale est de 0,5 - 2 % ; les principales manifestations sont cutanées (29 %), gastro-intestinales (29 %) et neuropsychiques (27 %). L'hospitalisation est motivée le plus souvent par une hémorragie digestive liée aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

### *Hospitalisations pour iatrogénie médicamenteuse*

Un certain nombre de travaux existent, français et étrangers.

En France, l'APNET a réalisé en 1990 une étude de prévalence de type un jour donné, publiée à l'Académie Nationale de Médecine en 1992 (24, 25). Cette étude a montré que 6,28 % des patients hospitalisés ce jour-là l'étaient pour accident thérapeutique, soit qu'ils aient été hospitalisés pour cet accident (74 %), soit que leur hospitalisation ait été prolongée pour cette raison. Ce chiffre se situe plutôt dans la partie basse de la fourchette des "hospitalisations

iatrogènes" par rapport à d'autres publications. Le tableau 1 fournit la répartition des symptômes observés dans cette étude de l'APNET (24).

Résumé du tableau 1 (voir annexe 9) : Iatrogénies médicamenteuses (groupe I : 83 cas) et diverses (groupe II : 6 cas) - Total : 89 cas. Classification à partir de la symptomatologie (24).

- = TROUBLES ENDOCRINIENS : 15
- = TROUBLES DIGESTIFS : 13
- = APLASIES MEDULLAIRES : 11
- = TROUBLES IONIQUES ET METABOLIQUES : 8
- = HYPOTENSION ARTERIELLE : 8
- = INSUFFISANCE RENALE : 5
- = ALLERGIE : 6
- = TROUBLES CARDIO -VASCULAIRES : 5
- = SYNDROMES EXTRA-PYRAMIDAUX AUX NEUROLEPTIQUES : 4
- = TROUBLES DE LA COAGULATION : 4
- = SYNDROMES CONFUSIONNELS : 3
- = CRISES COMITIALES : 2
- = DIVERS : 5

En outre, l'APNET a réalisé une étude "un jour donné" dans 19 Services d'Accueil et d'Urgence (SAU) : sur 910 des patients hospitalisés, 705 étaient en cours de traitement et, parmi eux, 218 (31 %) étaient porteurs d'une iatrogénie. Ainsi, cette iatrogénie était responsable de l'hospitalisation en SAU chez 24 % des 910 malades et chez 31 % des 705 malades sous traitement. (F. Carpentier [8] et P. Queneau [26]). Elle augmente chez les personnes âgées (12, 21, 26).

La mortalité directement en rapport avec un accident iatrogène est estimée entre 0 et 5 % selon les études.

Pour C. K. Mannesse et col. [21], les principaux symptômes de la iatrogénie sont les suivants : chute, hémorragie digestive ou hématurie, décompensation d'une insuffisance respiratoire chronique, d'une cardiopathie, d'un diabète ou d'une insuffisance rénale.

Une étude de Leape et col. en 1991 [17], portant sur 30.195 patients hospitalisés, dénombre 3,7 % d'accidents iatrogènes. Ces accidents sont attribués aux médicaments dans 19 % des cas ou à une procédure chirurgicale dans 48 %. Les complications liées aux médicaments sont : infections et autres complications dûes à l'immunosuppression par les anticancéreux (16 %), hémorragies (15 %), complications neurologiques (15 %), cutanées (14 %), métaboliques (10 %) et cardiaques (10 %). L'admission en réanimation est motivée par un accident iatrogène dans 4 à 11 % des cas (Trunet [30]), dont les causes sont hémorragies digestives, insuffisances rénales, atteintes cardiovasculaires ou pleuro-pulmonaires.

### **3 - Médicaments en cause**

Les médicaments responsables de consultation sont les produits à visées cardiovasculaires, les antalgiques, les AINS et les antiinfectieux (D. Vital-Durand [31]). Le tableau 2 et la figure 2

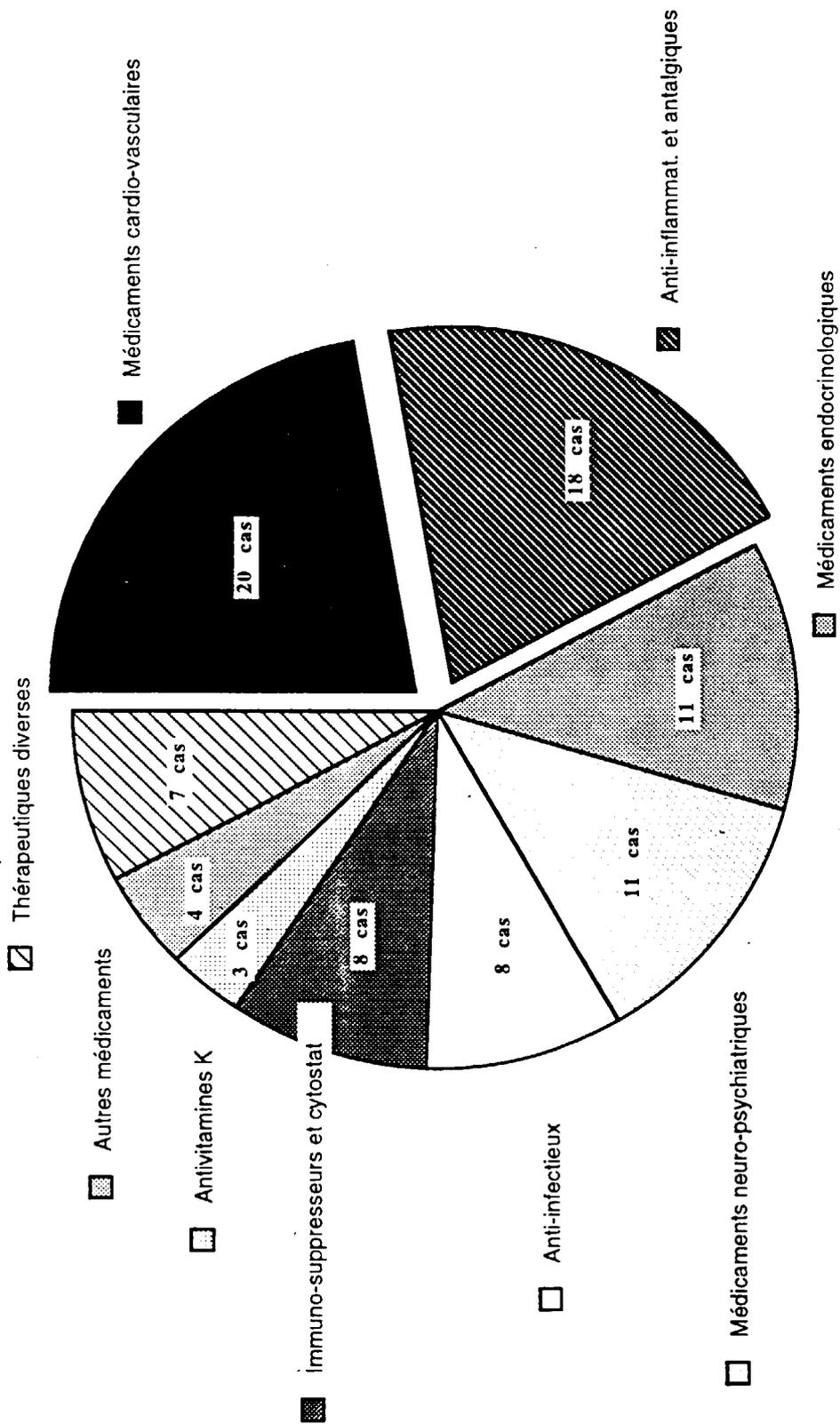
indiquent les thérapeutiques incriminées dans notre étude (24), après recherche exigeante de l'imputabilité.

Tableau 2 : Iatrogénies médicamenteuses (groupe I : 83 cas) et diverses (groupe II : 6 cas) - Total : 89 cas

Classification à partir des thérapeutiques incriminées

Thérapeutiques incriminées	Manifestations de la iatrogénie
<b>MEDICAMENTS CARDIO-VASCULAIRES : 20</b>	
Diurétiques : 8	!Hypokaliémie (3), Hyponatrémie de déplétion (2) !Hyperosmolarité d'origine glycémique (2) !Hyperuricémie asymptomatique (1)
Autres anti-hypertenseurs : 4	!Hypotension (2), Aggravation d'une insuffisance rénale chronique (1), Insuffisance cardiaque (1)
Autres médicaments cardiovasculaires : 8	
Antagonistes calciques : 2	!Insuffisance cardiaque (1), HypoTA orthostatique (1)
Amiodarone : 3	!Hypothyroïdie (1), Hyperthyroïdie (1), BAV 1er degré (1)
Sydnominimes : 1	!Hypotension avec malaises (1)
Agonistes dopaminergiques : 1	!Hypotension orthostatique (1)
Digitaliques : 1	!Insuffisance cardiaque (1)
<b>ANTI-INFLAMMATOIRES et ANTALGIQUES : 18</b>	!Ulcère gastro-duodéal compliqué (6), !Hémorragie digestive non ulcéreuse (2), !Insuffisance rénale aiguë (4), !Manifestations allergiques (2), Oedèmes des 4 membres (1), !Hypothyroïdie (1), Vomissements (1), Cytolyse hépat. sévère (1)
<b>MEDICAMENTS ENDOCRINOLOGIQUES : 11</b>	
Antidiabétiques : 7	!Hypoglycémie (7)
Autres médicaments : 4	!Aplasie médullaire (2), Choc anaphylactique + urticaire (1), !Aménorrhée secondaire + métrorragies (1)
<b>MEDICAMENTS NEURO-PSYCHIATRIQUES : 11</b>	!Syndrome extrapyramidal (4), Syndrome confusionnel (3), !Hypotension orthostatique (3), Crise comitiale (1)
<b>ANTI-INFECTIEUX : 8</b>	!Colite pseudo-membraneuse (3), Manifestations allergiques (2), Aplasie médullaire (2), Crise comitiale (1)
<b>IMMUNO-DEPRESSEURS et CYTOSTATIQUES : 8</b>	
Associés aux corticoïdes : 7	!Aplasies médullaires (7)
Hydroxycarbamide : 1	!Anémie ferriprive (1)
<b>ANTIVITAMINES K : 3</b>	!Hémorragies (3)
<b>AUTRES MEDICAMENTS : 4</b>	
Anti-H2 : 1	!Gynécomastie (1)
Laxatifs : 1	!Maladie des laxatifs (1)
Sels de potassium : 1	!Hyperkaliémie (1)
Médicament non identifié : 1	!Toxicodermie avec vascularite leucocytoclasique (biopsie cutanée) (1)
<b>THERAPEUTIQUES DIVERSES : 6</b>	
Surdosage en iode radioactif : 1	!Hypothyroïdie (1)
Perfusion trop rapide : 1	!Insuffisance cardiaque (1)
IM chez un cirrhotique avec prothrombine effondrée : 1	!Hématome (1)
Transfusion : 1	!Sida post-transfusionnel (1)
Régime désodé hyperobservé : 1	!Hyponatrémie de déplétion (1)
Absence de prévention : 1	!Tétanos (1)

Les psychotropes seraient, quant à eux, responsables de 10 à 30 % des hospitalisations iatrogènes en urgence, surtout chez les personnes âgées. Les diurétiques, anticoagulants, produits anesthésiques, antiinflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de l'enzyme de conversion et aminosides sont le plus souvent incriminés dans les accidents graves nécessitant une



**Figure 2**  
 Iatrogénies (groupes I et II : 90 cas) d'origines médicamenteuses (groupe I : 83 cas) et diverses (groupe II : 7 cas)  
 Thérapeutiques incriminées

hospitalisation. Les anticancéreux sont le plus souvent mis en cause dans les accidents iatrogènes survenant en cours d'hospitalisation (Leape [17]). En réanimation, ce sont surtout les techniques médicochirurgicales qui sont en cause, les médicaments n'étant impliqués que 30 fois parmi 271 effets iatrogènes (T. Giraud, J. F. Dhainaut et coll. [14]).

L'exemple des psychotropes (*annexe 6*) confirme l'importance de la iatrogénie, qui doit faire l'objet d'études urgentes et d'une beaucoup plus grande diffusion des résultats existants et à venir.

En effet, les *conséquences à la fois médicales et économiques* de cette iatrogénie sont majeures, cause d'hospitalisations prolongées, de dépendances, de rechutes et de récurrences de la pathologie pré-existante. La iatrogénie par les psychotropes résulte pour beaucoup de mauvaises pratiques (entre autres en milieu psychiatrique) qui peuvent être classées en 6 groupes :

1- mauvaises indications : traitements inadaptés au diagnostic, et ce d'autant plus que les critères diagnostiques en Psychiatrie sont difficiles (danger des "publicités rédactionnelles").

2- associations médicamenteuses injustifiées, dangereuses et trop nombreuses. On peut, sur certaines ordonnances, dénombrer 5, 10, voire 15 médicaments psychotropes (et plus !).

3- posologies excessives ou à l'inverse infrathérapeutiques.

4- traitements trop prolongés. Certains prescripteurs apparaissent parfois trop influençables, sous la pression des firmes pharmaceutiques, des familles, et des patients eux-mêmes, mais aussi de l'environnement publicitaire (dangers des "publicités rédactionnelles").

5- mauvaise relation médecin-malade, négligeant la prise en charge psychologique indispensable (notamment dans les dépressions courantes), avec le risque que des traitements médicamenteux excessifs puissent faire "écran" à la véritable demande d'aide de la part du malade.

6- prescription ne tenant pas suffisamment compte de l'environnement du patient, de sa famille, de son milieu professionnel, de sa conduite de véhicules ou de machines.

#### **IV - Circonstances de survenue - Malades à risques - Facteurs de risques**

La iatrogénie médicamenteuse "*théoriquement évitable*" doit être envisagée selon :

- la *gravité de l'erreur*
- mais aussi selon la *gravité des conséquences de l'erreur* ou de l'imprudence pour le malade (morbidité, mortalité).

Car il existe :

- des erreurs graves heureusement sans conséquences, ou à conséquences mineures : ce sont en quelque sorte des "avertissements sans frais ou à peu de frais".
- des accidents graves pouvant survenir à la suite d'erreurs graves, mais aussi de simples négligences ou de mauvaises évaluations du "bénéfice-risque".

#### ***Circonstances de survenue et malades à risques***

Aussi nous semble-t-il légitime de distinguer deux types de iatrogénies médicamenteuses, avec la pleine conscience des limites et incertitudes de cette tentative :

**-1- des aléas non fautifs**, à imputer en l'absence de toute erreur ou imprudence de quiconque :

- soit aux **médicaments eux-mêmes**. C'est le cas, par exemple, d'une *allergie imprévisible*, car exceptionnelle avec le médicament prescrit en l'absence de terrain prédisposé, et donc que l'interrogatoire du malade ne permettait pas de prévoir. Ces **effets indésirables inattendus et donc imprévisibles** sont a priori indépendants d'un effet pharmacodynamique établi. Ils peuvent émaner de divers mécanismes, parmi lesquels :

- une réaction allergique
- une prédisposition enzymatique acquise (induction) ou constitutionnelle (anomalie enzymatique érythrocytaire) retentissant sur le métabolisme d'un médicament, pouvant induire un surdosage à partir d'une posologie "théoriquement" adéquate
- un effet mutagène ou oncogène parfois très différé dans le temps (adénocarcinomes vaginaux chez des fillettes exposées in utero au diéthylstilboestrol par exemple)
- ou encore une complication alors inconnue (ou de révélation très récente et non encore diffusée) à la date de sa survenue.

- soit à des **situations d'"impasse thérapeutique"** dans lesquelles se trouve le médecin : tel est le cas par exemple de malades au stade ultime d'une insuffisance cardiaque ne relevant d'aucun traitement efficace, et pour lesquels le médecin n'a en quelque sorte d'autre "choix" que celui de peser l'alternative entre deux risques majeurs et opposés : la mise du malade en état de déshydratation par un *surdosage* en diurétiques, ou à l'inverse la mise en oedème aigu pulmonaire par *sous-dosage* en diurétiques. C'est "*l'impasse thérapeutique*" par excellence, face à des malades en proie à une maladie incurable ou devenue telle.

- soit à **des décisions thérapeutiques nécessairement prises en situation d'"incertitude totale ou relative"**, faute de preuves et de consensus thérapeutiques. En voici quelques exemples :

- les risques calculés, avec par exemple de douloureux dilemmes lorsque l'on est conduit à devoir choisir entre 2 risques vitaux : par exemple, laisser évoluer la maladie causale, ou la traiter avec un traitement à relativement haut risque, comme certaines chimiothérapies anticancéreuses ou destinées à traiter des hémopathies ; ou encore (cf ci-dessus) le risque inverse d'une embolie pulmonaire face au risque hémorragique du traitement par l'héparine, même sous la meilleure surveillance possible.

- mais aussi le risque réel voire vital -même s'il est exceptionnel- que prend souvent le médecin pour traiter une maladie bénigne : les douleurs de causes bénignes en sont un paradigme : dangers de l'aspirine et des AINS (hémorragies digestives parfois graves), de la noramidopyrine (risque d'agranulocytose parfois mortelle), parmi beaucoup d'autres exemples.

- certaines interactions médicamenteuses non contre-indiquées mais mentionnées sur le Vidal comme "précautions d'emploi", ce qui est plus facile à écrire qu'à appliquer chez le malade, notamment à risques.

- les indications et le maniement des médicaments chez les personnes âgées (annexe 7) illustrent cette "*politique de la sécurité et de l'appréciation personnalisée des risques thérapeutiques*" : l'évaluation des médicaments (comme des autres thérapeutiques) concerne rarement les personnes âgées. Ceci en raison des risques accrus de telles évaluations à cet âge. Mais aussi parce qu'il est très difficile de recruter des malades âgés traités par un seul médicament pour une seule affection. Avec comme conséquence le fait que les vérités sont ici des vérités transposées et extrapolées à partir de vérités obtenues par des travaux effectués chez des adultes jeunes, et donc dans des conditions pragmatiques très différentes, notamment quant à l'appréciation des risques. Alors que ceux-ci seront majorés si la personne âgée est porteuse d'une ou plusieurs autres affections (insuffisance rénale, hépatique, respiratoire, cardiaque...) justiciables d'autres traitements, comportant eux-mêmes des risques propres. Ce qui doit amener sans cesse le médecin à toujours hiérarchiser ses traitements :

- en ne prescrivant que l'essentiel
- à des posologies adaptées (grand danger des posologies excessives, chez des malades âgés, maigres, en insuffisance rénale...)
- et en n'oubliant jamais de *déprescrire à bon escient*.

- un autre exemple est celui de la femme enceinte. Les risques pour l'enfant (notamment) sont importants, surtout aux 1er et 3ème trimestres, y compris avec des médicaments tels que l'aspirine et les AINS. Les recherches sont centrées sur l'observation clinique et des études de cohortes. Une difficulté majeure est de savoir si une malformation normalement observée en l'absence de tout traitement (fente palatine, bec de lièvre...) augmente de fréquence sous l'effet de tel médicament. Quoi qu'il en soit, la meilleure prévention des malformations iatrogènes de l'enfant consiste à éviter tout traitement médicamenteux pendant la grossesse, chaque fois que cela s'avère possible, ce qui n'est pas sans problème en pratique médicale.

## ***-2- les imprudences, négligences et erreurs thérapeutiques***

De causes multiples, elles imposent une prévention active et déterminée, par l'action conjuguée de tous les acteurs concernés.

La figure 3, empruntée à une étude personnelle (25), illustre les principales imprudences, négligences et erreurs relevées dans la littérature. Dans cette étude, sur 27 cas d'imprudences, négligences ou d'erreurs thérapeutiques, nous avons relevé :

- non-respect d'une contre-indication : 2 cas
- mauvaise indication : 6 cas
- posologie excessive : 13 cas

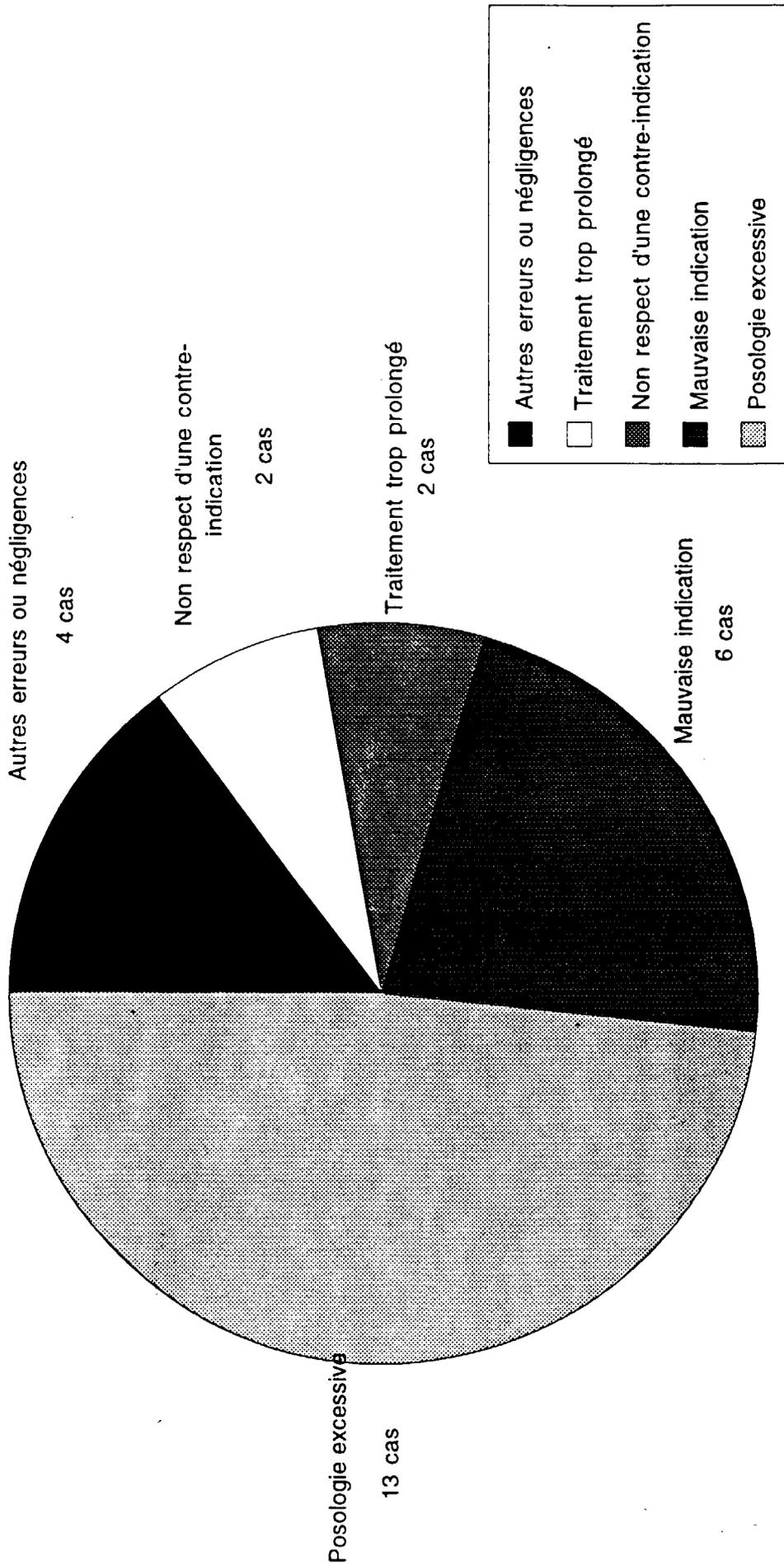


Figure 3  
Analyse des erreurs ou négligences (27 cas)

- traitement trop prolongé : 2 cas
- autres causes : 4 cas (surveillance insuffisante du traitement, SIDA post-transfusionnel, tétanos par défaut de prévention).

T.S. Lesar et al. (20) soulignent que certaines iatrogénies médicamenteuses sont évitables : celles dûes à l'insuffisance des connaissances du prescripteur, aux erreurs d'exécution des ordonnances et aux erreurs de prescription (qui exposeraient aux complications les plus graves). Ces auteurs classent les erreurs de prescription en 7 groupes :

- 1- erreur de médicament, de forme galénique ou de voie d'administration
- 2- erreur de posologie (posologies excessives ou insuffisantes), de fréquence des prises
- 3- erreur d'indication
- 4- prescription simultanée de deux médicaments aux effets identiques
- 5- prescription d'un produit contre-indiqué (notamment par un antécédent allergique)
- 6- erreur de malade
- 7- omission de renseignements indispensables à l'exécution de l'ordonnance.

#### Surconsommation médicamenteuse

Dans une étude prospective de la consommation médicamenteuse des sujets hospitalisés, T. Ponge (23 bis) juge que 33% des prescriptions sont inutiles (notamment chez les personnes âgées) et peuvent être arrêtées sans inconvénient : il note que, parmi les patients traités, 31,5 % reçoivent 1 ou 2 médicaments non justifiés, 21,5 % 3 médicaments ou plus non justifiés. Cette constatation prouve combien l'effort de formation et de sensibilisation sur ce sujet doit être poursuivi et amplifié, s'appuyant sur un véritable "*code de la bonne prescription*".

#### ***Facteurs de risques***

L'on peut identifier notamment:

- l'âge, le sexe, les caractères génétiques
- les antécédents pathologiques et iatrogènes
- le nombre de médicaments reçus, le nombre de prescripteurs et d'ordonnances simultanés
- le nombre et la sévérité des pathologies traitées
- l'existence d'une insuffisance hépatique ou rénale
- le défaut d'information donnée au malade et à son entourage
- l'environnement, les habitudes de vie.

#### ***III- Approche économique***

L'approche médico-économique est difficile et les données épidémiologiques précises peu nombreuses. Cependant, les enjeux financiers sont majeurs. Aux Etats-Unis, un travail récent de D. W. Bates and co. (1997 [2]) rapporte que le coût annuel de la morbi-mortalité liée aux effets indésirables des médicaments serait de l'ordre de 76,6 milliards de \$ US, dont la majorité (47

milliards de \$ US) serait dûe à l'hospitalisation pour accident thérapeutique ou absence de traitement approprié. Ces auteurs soulignent que :

- ce coût dépasse de beaucoup celui du diabète, évalué à 45,2 milliards de \$ US.
- le coût des accidents qu'ils jugent "évitables" ("preventable") est plus élevé que celui des accidents inévitables. En effet:
  - pour l'ensemble des accidents médicamenteux, l'allongement moyen de la durée de l'hospitalisation est de 2,2 jours, et le surcoût total moyen par malade de 3244 \$ US.
  - pour les accidents médicamenteux jugés "évitables", l'allongement moyen de la durée de l'hospitalisation est de 4,6 jours, et le surcoût total moyen par malade de 5857 \$ US.
  - ce coût élevé justifie à lui seul des efforts de prévention, indépendamment des raisons humanitaires qui les justifient en toute priorité.

Des données médico-économiques précises de cette pathologie iatrogène devront à l'avenir dénombrer les hospitalisations prolongées, les réinterventions chirurgicales, les traitements médicaux, les séquelles, les décès, mais aussi les coûts indirects (manque à gagner, incapacité, invalidité, sans oublier le retentissement sur l'entourage, donnée habituellement méconnue).

Il est facile de calculer ce que représenterait une économie de 1 % de l'ensemble de l'hospitalisation, correspondant à la seule diminution d'environ 1/4 des accidents "théoriquement évitables".

Nous adressons nos plus vifs remerciements :

- aux membres du Groupe de travail : Mesdames et Messieurs les Professeurs :
  - Jean-Pierre Camous et François Paille (secrétaires des auditions)
  - Gilles Bouvenot, Françoise Carpentier, Philippe Casassus, Charles Caulin, Jacques Kopferschmitt
  
- aux Collègues qui nous ont aidé pour rédiger ce Rapport :
  - le Professeur Pierre Grandmottet
  - les Professeurs Roland Asmar, Jean-Marie Mantz et Michel Slama, ainsi que le Docteur Olivier Chosidow
  
- aux membres de l'APNET qui nous ont fait bénéficier de leurs conseils et de leur contribution, notamment les membres du bureau de l'APNET et les Collègues suivants :
  - les Professeurs Jean-Claude Baguet, Patrick Hillon, Loïc Guillevin, Xavier Lerverve, Dominique Mottier, Michel Salvador, Jean-Marc Ségresta, Jean-Louis Teboul.
  - les Docteurs Dominique Caparros-Lefebvre, Jean-Michel Guliana, Fabienne Saulnier, Jeannot Schmidt.

## **3<sup>ème</sup> Partie : PROPOSITIONS**

### **pour une PREVENTION de la IATROGENIE EVITABLE**

#### **Plaidoyer pour une VIGILANCE THERAPEUTIQUE renforcée**

A la lumière des faits précédents et des réflexions induites par les très enrichissantes auditions, nous nous sommes efforcé de rédiger des propositions à caractère préventif, comme cela nous était explicitement demandé dans la lettre de mission.

Ce plaidoyer pour une *vigilance thérapeutique renforcée* nous a amené à regrouper nos propositions en trois groupes :

- mieux connaître
- mieux former et informer
- mieux organiser.

#### **I : Mieux connaître : épidémiologie de la iatrogénie, évitable et non évitable**

##### **A - Création de structures de *vigilance thérapeutique*.**

Il nous semble licite de proposer la création de structures de vigilance thérapeutique efficaces pour mieux prévenir la iatrogénie évitable :

**- création d'un Observatoire National de la Iatrogénie et de la Vigilance Thérapeutique**, travaillant en liaison étroite avec différentes structures, notamment les *Centres de Pharmacovigilance* et l'*Observatoire National des prescriptions et consommations des médicaments dans les secteurs ambulatoire et hospitalier*.

- cet *Observatoire National de la Iatrogénie et de la Vigilance Thérapeutique* serait doté d'**antennes régionales** ainsi que de **Comités de Lutte contre la Iatrogénie (CLI)** dans chaque établissement hospitalier, ayant pour buts :

- le recueil de données épidémiologiques (morbi-mortalité) sur le terrain, en matière de iatrogénie, basé sur l'étude des pratiques thérapeutiques (prescription, dispensation, autoprescription, observance, appréciation du rapport bénéfice/risque de ces pratiques thérapeutiques)
- les études d'impact des recommandations et des références, opposables ou non
- l'évaluation précise et régulière du risque, ainsi que de son impact sur les bonnes pratiques (valeur informative et pédagogique).

Nous avons déjà souligné, dans l'introduction, que la Thérapeutique médicamenteuse moderne avait remarquablement progressé depuis un demi-siècle, à la faveur de trois révolutions :

1) le progrès thérapeutique induit par une recherche innovante internationale de haut niveau, fondamentale et appliquée, a révolutionné les moyens disponibles. D'où l'explosion des moyens

efficaces disponibles, enregistrée au cours des dernières décennies. Ce point méritait d'être rappelé pour bien souligner combien, dans cette révolution liée à l'innovation thérapeutique, les progrès l'ont emporté sur les inconvénients, incidents et accidents. La résultante est que des millions de malades ont été guéris et/ou soulagés d'affections autrefois (il y a quelques décennies seulement) hors de portée de la Thérapeutique.

2) l'introduction d'une évaluation scientifique exigeante des médicaments, conduisant à une meilleure maîtrise de leur maniement. Outre les progrès enregistrés en matière de galénique et de pharmacocinétique, seule une évaluation clinique rigoureuse pouvait apporter les niveaux de preuves nécessaires, en termes d'efficacité et de la sécurité. Or, de tels essais cliniques voient leur réalisation légitimement limitée par les contraintes éthiques liées au fait qu'ils ne peuvent être qu'exceptionnellement réalisés chez les malades à risque. D'où la persistance d'inconnues mettant souvent le prescripteur en situation d'incertitude.

3) le souci grandissant de la Vigilance Thérapeutique : de ce point de vue, le risque zéro est un leurre. Ceci est parfois méconnu ou minimisé par les malades et le public... Même s'il est statistiquement exceptionnel, un accident grave frappe toujours sa victime à 100%. Les notions de probabilité statistique et de risque calculé n'atténuent en rien la détresse du malade et de son entourage, mais aussi celle du prescripteur, responsable désolé et isolé d'un accident grave.

Dans ce contexte, les Centres de Pharmacovigilance ont joué et jouent un rôle essentiel dans la promotion de cette vigilance. Leur action est toutefois limitée par 2 *difficultés* :

1) l'une susceptible d'améliorations : *l'insuffisance des notifications* par les professionnels de santé, notamment par le corps médical. Lors des auditions, cet aspect a été maintes fois souligné. Les perspectives d'amélioration reposent sur :

a) -le fait que les Centres de Pharmacovigilance assurent un meilleur retour d'informations, dont on peut attendre des conséquences pratiques pour les prescripteurs et pédagogiques pour les formateurs (formation initiale et continue).

b) -la certitude que toute notification soit transmise à des confrères et analysée dans le strict cadre du secret médical. Il est nécessaire de *garantir* aux médecins qu'ils ne seront pas mis en responsabilité pénale ou civile (démarche qui doit être consécutive à une plainte du malade) et que toute notification reste le fait d'une enquête anonyme à *finalité préventive exclusive*, et non comme un "repère" des "mauvais médecins".

c) -la résolution du dilemme suivant :

- soit il est fait appel à des notifications documentées, consommatrices de temps, et justifiant donc leur reconnaissance et leur indemnisation comme un authentique acte de santé publique (lettre clé de la nomenclature ouvrant droit à honoraires) ;

- soit l'on se contente en première analyse de notifications simplifiées à valeur d'alerte, par un questionnaire "allégé" adapté à des objectifs précis (enquête épidémiologique axée sur tel problème précis, à finalité préventive), sans "tracasseries administratives" inutiles. A charge pour les Centres de recueillir secondairement auprès des praticiens les compléments d'informations

nécessaires ; ceci posant de nouveau le problème de l'indemnisation du temps passé, mais de façon sélective.

2) la seconde difficulté déborde le champ de la Pharmacovigilance la plus efficace. Elle est liée au fait que l'imputation à un médicament donné unique d'un accident bien identifié ne correspond qu'à une *faible partie de la réalité de la iatrogénie concrète*. En pratique clinique, et notamment chez les personnes âgées, la polypathologie, la polythérapeutique et les conditions d'environnement rendent très souvent difficiles une imputabilité directe et, de ce fait, une notification ; sans oublier de prendre en compte les décès iatrogènes ayant eu lieu au domicile du malade.

Ainsi, notre proposition de voir se créer un *Observatoire National de la Iatrogénie et de la Vigilance Thérapeutique* n'est pas antithétique de la mission des Centres de Pharmacovigilance, mais bien complémentaire de leur champ spécifique.

### ***Moyens proposés :***

Cet *Observatoire National de la Iatrogénie et de la Vigilance Thérapeutique* devrait s'accompagner :

1 - d'antennes régionales, dotées de moyens permettant le recueil des données et des actions ciblées.

2) de Comités de Lutte contre la Iatrogénie (CLI) dans chaque établissement hospitalier.

Ceci pourrait se faire sur le modèle des Comités de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN), avec en outre ici une difficulté spécifique liée à la diversité des accidents thérapeutiques qui, soit ont motivé l'hospitalisation, soit en compliquent le déroulement (hospitalisations aggravées ou prolongées du fait d'un accident thérapeutique, voire décès dans quelques cas).

Ces structures devraient être reliées à l'*Observatoire National des prescriptions et consommations des médicaments dans les secteurs ambulatoire et hospitalier*, créé en janvier 1997 et placé sous l'égide de l'Agence du Médicament. Elles auraient pour rôle :

- de recueillir, analyser, discuter, et interpréter les manifestations iatrogéniques d'origine médicamenteuse (être l'interlocuteur CLINICIEN des Centres de Pharmacovigilance) ;

- mais aussi de proposer des mesures de prévention au niveau local. Ceci pourrait rendre ultérieurement possible une "*déclaration obligatoire des accidents médicamenteux*", et tout particulièrement de ceux "*ayant entraîné la mort du patient*".

- d'initier et de coordonner des missions de recherche, notamment *épidémiologique*, avec des retombées dans le domaine de la formation (impliquant l'individualisation de crédits de recherche fléchés dans ce but).

Il pourrait s'agir d'un Comité, ou au minimum d'une personne identifiée et responsable du suivi dans l'établissement, travaillant en liaison avec les Centres de Pharmacovigilance, mais aussi avec les Comités du médicament. A contrario, il ne s'agit pas de construire une nouvelle

structure artificielle, mais bien d'apporter une "valeur ajoutée" à la prévention de la iatrogénie évitable. Une "*phase pilote*" sur quelques établissements volontaires permettrait d'apprécier l'utilité et la faisabilité d'une telle mesure.

- Dans le cadre des mesures pratiques, il faudrait étendre la méthode d'*une feuille de prescription par jour* pour chaque malade, comme cela existe dans beaucoup de Services de réanimation.

- Toujours s'assurer, par un interrogatoire attentif, des traitements que le malade pouvait prendre en ville, avant son hospitalisation et s'assurer qu'il ne va pas les continuer à l'insu des médecins du Service.

- Éviter l'accumulation des médicaments dans la "réserve hospitalière".

### 3) d'une Banque de données sur la vigilance thérapeutique

Une telle structure aurait les objectifs suivants :

- analyser, évaluer et recenser les données recueillies en matière de vigilance thérapeutique, entre autres par les Comités de Lutte contre la Iatrogénie (CLI) dans chaque établissement hospitalier.

- les rendre accessibles :

- aux praticiens et autres professionnels de santé, ce qui sera, entre autres, rapidement facilité par l'informatisation des cabinets médicaux.

- aux enseignants et aux animateurs de formation continue : afin de prendre en compte la iatrogénie dans la formation initiale et continue ; non pas pour critiquer quiconque, mais pour faire bénéficier chaque (futur) médecin et chaque professionnel de santé des meilleurs moyens de prévenir les erreurs les plus graves, les plus fréquentes et les plus accessibles à une prévention efficace. Cette *pédagogie par la réflexion sur les imprudences et les erreurs* doit être réalisée dans le meilleur esprit, avec la prévention pour seul but. Dans de telles conditions, l'exemplarité peut être d'une grande utilité, au même titre que la prévention d'autres types d'accidents (de la circulation, domestiques...).

- aux pouvoirs publics et aux Directeurs des établissements hospitaliers afin d'alimenter et d'éclairer certaines décisions (textes réglementaires, campagnes d'information, mesures organisationnelles...).

4) de Réseaux sentinelles en médecine libérale (Réseaux Ville-Hôpital) travaillant sur des thèmes prédéterminés ou circonstanciels. Un tel Réseau s'intégrerait parfaitement dans la politique des réseaux, au même titre que certains réseaux performants (tels les réseaux du SIDA ou le réseau GROG concernant la grippe).

## **B) Organismes nationaux de recherche**

-1) Exploitation des données nationales et internationales en matière de iatrogénie (expertises collectives..). Reconnaître la qualité et la performance de ces documents mais progrès souhaités dans l'accessibilité de ces notions pour les praticiens.

- 2) Contribution aux études sur la iatrogénie, notamment en cas d'absence de soutien logistique par l'industrie et d'autres structures. Les recherches sur la iatrogénie ne doivent être ni orphelines, ni "apatrides" de soutiens logistiques. A cet effet, l'implication renforcée de l'INSERM et des grands Organismes nationaux et internationaux de recherche (structures européennes) est indispensable au financement de tels travaux, dont on peut comprendre, voire souhaiter qu'ils ne soient pas systématiquement soutenus par l'industrie pharmaceutique.

### **C) Contribution d'autres structures : Organismes de prise en charge et Assurances**

Il ya lieu de souligner l'engagement de plusieurs Organismes nationaux de prise en charge (CNAM, MSA, CANAM). Cette attitude est bénéfique pour les mêmes raisons que celles évoquées ci-dessus, notamment lorsque des travaux ont pour objectif de réduire des prescriptions excessives. A titre d'exemple, il est discutable de solliciter les firmes pharmaceutiques pour soutenir des recherches dont la finalité escomptée vise à une meilleure définition des "justes" indications de leurs propres médicaments. Avec donc, potentiellement, la perspective d'une réduction de leur prescription et de leur consommation.

## **II : Mieux former et informer**

### **A) Les médecins**

Il est indispensable et urgent d'améliorer la formation initiale et continue en Thérapeutique. La prévention de la iatrogénie passe avant tout par la formation des médecins en Thérapeutique, qui doit :

- être un objectif institutionnel prioritaire de chaque Faculté de médecine, ainsi que de la Formation Médicale Continue (FMC).

- comprendre, en formation initiale, un module obligatoire sur la iatrogénie et sa prévention, à la fois en fin de 2ème cycle (en DCEM 4) et en 3ème cycle, dès lors que l'étudiant aura été confronté à d'authentiques responsabilités thérapeutiques, notamment à la faveur de ses gardes d'interne ou de résident.

- être un objectif prioritaire des stages hospitaliers, mais également des stages chez les médecins praticiens.

- s'appuyer sur l'apprentissage de la meilleure décision personnalisée à chaque malade, à chaque instant de sa maladie, en tenant compte des Références Médicales, Opposables (RMO) ou non, ainsi que des niveaux de preuves (Conférences de Consensus, Conférences d'experts, méta-analyses, enseignements et publications à haute valeur pédagogique...) et Recommandations de l'ANDEM.

- faire l'objet de validations exigeantes aux examens et concours (au Concours de l'Internat, notamment et de sa forme évolutive, quelle qu'elle soit), ainsi qu'à l'issue des stages hospitaliers.

### ***Formation initiale à la Faculté***

La Thérapeutique est la Finalité de la médecine, Art de guérir, de soulager, d'accompagner (et aussi de prévenir les maladies). Il est évident qu'une très bonne formation à la Thérapeutique est indispensable pour que chaque médecin exerce ses responsabilités avec toute la compétence et la sécurité nécessaires. Rappelons que l'essentiel de l'apprentissage à la Faculté doit avoir pour objectif de préparer les médecins à répondre aux besoins et attentes réels des malades. L'Université ne semble pas s'être encore aujourd'hui complètement adaptée à cet objectif.

La formation initiale des médecins en Thérapeutique a été réintroduite en 1985 sous la forme du Certificat de Synthèse Clinique et Thérapeutique (CSCT) enseigné en 4<sup>ème</sup> année du 2<sup>ème</sup> cycle (DCEM 4). Il semble bien que cette formation ne soit pas assurée dans toutes les Facultés, l'assiduité aux cours étant par ailleurs fortement concurrencée par la préparation au Concours de l'Internat.

Par ailleurs une formation aux affections iatrogènes a été introduite au sein de la discipline "Santé Publique" (arrêté du 4 mars 1997). Cette formation trouverait une place beaucoup plus justifiée dans les enseignements de Pharmacologie et de Thérapeutique (au cours du CSCT notamment) sans exclure d'autres enseignements (Santé Publique, mais aussi Certificats de Pathologie du 2<sup>ème</sup> cycle...).

Cette formation initiale en Pharmacologie et en Thérapeutique doit donc s'effectuer :

- tout au long du cursus du 2<sup>ème</sup> cycle, lors des Certificats et surtout à la faveur du CSCT, qui doit impérativement inclure un module obligatoire consacré à la *vigilance thérapeutique*. *Ce module doit être* très concret, axé sur l'apprentissage de la décision thérapeutique personnalisée au malade, au bénéfice de la discussion interactive de cas cliniques exemplaires, sous la forme de travaux dirigés. Il est important de préciser qu'il n'est pas obligatoire de prescrire un médicament à la suite d'une consultation, et que les accidents thérapeutiques sont probablement responsables de plusieurs milliers de décès par an.

- au cours des 3<sup>èmes</sup> cycles de Médecine Générale et de Spécialités.

- lors des stages hospitaliers : l'apprentissage de la prévention de la iatrogénie doit être un objectif prioritaire de ces stages, dans le cadre de la prise de responsabilités progressives et encadrées, en matière de décision thérapeutique et de prescription.

- lors des stages chez les médecins praticiens.

### **Validation lors des examens et concours**

La validation reste -et restera toujours- un mobile pour l'apprentissage des étudiants. La validation de la Thérapeutique -et en son sein d'un module de iatrogénie et de sa prévention- est essentielle et doit concerner :

- les *examens de Faculté* (notamment le CSCT) et le *Concours de l'Internat* en médecine (comme le Concours en pharmacie).
- les *stages hospitaliers*, ainsi que le *nouvel examen clinique de fin de DCEM*. La iatrogénie apparaît ici comme un objectif particulièrement adapté à ces validations.
- les stages chez le praticien.

### ***Formation médicale continue obligatoire***

L'actualisation de la compétence en Thérapeutique et spécialement à la *vigilance thérapeutique* doivent devenir des thèmes prioritaires de toutes les structures de Formation Médicale Continue (du Conseil National et des Conseils Régionaux). C'est ainsi que la prévention de la iatrogénie médicamenteuse était un des thèmes de formation continue proposés aux médecins libéraux en 1996. A la suite de la réforme introduite par les ordonnances, le Conseil National de FMC devra retenir la "*vigilance thérapeutique* " comme **thème absolument prioritaire** (ce qui a été décidé, pour cette année et les années à venir), à défaut d'être obligatoire sur un cycle de 5 ans par exemple, afin d'acquérir et de maintenir en permanence un *réflexe de vigilance*, nourri des actualités thérapeutiques.

La vigilance sanitaire ne peut que fournir l'occasion de confrontations d'expériences interactives dans le souci constant de limiter les accidents évitables, et notamment les accidents mortels.

Il est nécessaire en outre que l'intégration de tous les progrès thérapeutiques récents fasse l'objet d'*actualités thérapeutiques indépendantes*, alors qu'elle repose encore trop souvent sur les moyens mis en oeuvre par les laboratoires pharmaceutiques, qui ne peuvent pas être des informateurs neutres.

A ce titre, l'Université a un rôle majeur à jouer, dont elle ne doit pas être écartée. En aucun cas, la FMC ne doit devenir un monopole, de la part de quiconque.

Il y a lieu d'axer davantage la formation sur :

- les *changements de comportements dans le choix des stratégies thérapeutiques*, dans le respect de la liberté de prescription, dont le corollaire réglementaire est la recherche de la plus stricte économie compatible avec la meilleure efficacité du traitement et sa tolérance optimale.
- la *vigilance particulière lors de toute prescription chez des malades à risque* (sujet âgé, insuffisant rénal, hépatique, malade polymédicamenté et/ou fragilisé par une maladie grave...).

Cette pédagogie pourra être utilement aidée par un repérage des erreurs commises. Rappelons que les médecins :

- "ont le devoir d'entretenir et de perfectionner leurs connaissances" (article 16 du Code de Déontologie) ;
- "sont libres de leurs prescriptions... ils doivent limiter leurs prescriptions et leurs actes à ce qui est nécessaire" (article 9 du Code de Déontologie) ;

- "sont tenus, dans toutes leurs prescriptions, d'observer... la plus stricte économie compatible avec l'efficacité du traitement" (article L 162-4 du Code de Sécurité Sociale).

### *Faut-il envisager une réévaluation périodique des compétences en Thérapeutique ?*

La médecine est une profession libérale. Autrefois, l'évaluation de la qualité d'un médecin était surtout le fait de son succès auprès de sa clientèle, encore que celle-ci fut et reste légitimement sensible à d'autres qualités (disponibilité, dévouement, gentillesse...). Les personnes auditionnées ont souligné à quel point l'exercice de la médecine s'était aujourd'hui complexifié, plusieurs d'entre elles suggérant une réévaluation périodique des compétences. La question est essentielle mais la réponse n'est pas simple (à quel rythme, par qui, comment apprécier la compétence réelle, quelles "sanctions" en cas d'échec... ?).

Cependant, la question mérite d'être posée, même en un temps où la formation médicale continue est devenue obligatoire, avec des conditions de validation par un système de *points* à acquérir, correspondant à un certain nombre d'actions et de participations à des séances de FMC. Donc, même si elle expose à des critiques, la question d'une forme de réévaluation (voire de recertification) périodique des compétences en Thérapeutique -notamment concernant la prévention de la iatrogénie- nous a semblé devoir être posée.

### **B) Les pharmaciens**

D'après plusieurs auditions, l'enseignement de la pharmacie n'est probablement pas assez ouvert vers la prévention du risque iatrogène. Heureusement, certains enseignants de pharmacie, notamment ceux de Pharmacie clinique que nous avons auditionnés, travaillent ardemment afin d'améliorer la formation initiale et continue des pharmaciens dans le domaine de la iatrogénie, en les préparant à leur rôle dans sa prévention.

Cette sensibilisation s'opère déjà tout au long du cursus, et notamment dans l'enseignement théorique de fin de cursus et lors du stage hospitalier de 5ème année. A cet effet, il est souhaité que se réalise une meilleure insertion des étudiants de 5ème année hospitalo-universitaire (5ème AHU) lors de ces stages, leur donnant une fonction réelle, notamment dans le domaine de "l'interrogatoire médicamenteux".

La formation initiale et continue devrait souligner la dimension santé publique de l'activité professionnelle des pharmaciens (à l'hôpital comme à l'officine), notamment en matière de prévention de la iatrogénie.

**C) Les autres professionnels de santé concernés, notamment les infirmières** (et les personnels de l'aide à domicile), dont le rôle à l'hôpital et en pratique libérale est essentiel pour :

- expliquer et faire observer les traitements prescrits ;
- participer à l'information des malades -en évitant de les inquiéter- sur les principaux effets indésirables des traitements afin qu'ils les signalent aux médecins et aux infirmières ;

- éviter les erreurs de médicaments ou de posologies, notamment en cas de troubles psychiques, chez les personnes âgées et/ou mal voyantes. Soulignons à cet effet l'utilité du "pilulier" préparé par l'infirmière. Rappelons aussi que les médicaments déposés dans le "pilulier" ne doivent pas être enlevés de leurs emballages, afin que le malade (ou la personne qui lui fait prendre ses médicaments) puisse vérifier à tout moment le nom de chaque médicament, son dosage, ses modalités de prise, ses caractéristiques, ses effets indésirables...

- prévenir et dépister les accidents thérapeutiques. Les "feuilles de suivi" et les "dossiers infirmiers" sont très utiles pour suivre le traitement de façon très précise ;

- signaler au médecin tous les effets indésirables observés.

Modalités : sensibiliser davantage les infirmières, en formation initiale et continue (par l'enseignement théorique et les stages hospitaliers), à la surveillance des traitements et à la détection des accidents thérapeutiques ("réflexe iatrogène").

#### **D) les délégués à l'information médicale (visiteurs médicaux)**

Il y a lieu de soutenir et de renforcer l'évolution engagée vers un recrutement privilégiant les candidats ayant reçu une formation, de qualité, de préférence *universitaire* permettant, seule, de sensibiliser les futurs délégués à l'information médicale à une approche scientifique et exigeante des médicaments et de leur maniement, ainsi que de leurs risques, nullement synonymes de "mauvais médicaments". Au contraire, une meilleure connaissance des dangers de la thérapeutique sera de nature à conforter une relation de confiance avec les médecins qu'ils rencontreront.

#### **E) le public et les malades**

Ils doivent faire l'objet d'une éducation attentive et réitérée sur les médicaments et leurs risques, plus généralement sur le "*Bon usage du médicament*". Ceci de plusieurs façons complémentaires :

- par une première sensibilisation à ce qu'est réellement un médicament, et ce dès l'école primaire dans le cadre de l'éducation civique (au même titre que l'hygiène du corps, par exemple) ;

- par une information du public sur le "bon usage du médicament", mais aussi sur l'automédication -ses dangers et ses limites- ainsi que sur l'utilité de l'observance des prescriptions médicales ;

- par une meilleure éducation des malades, surtout porteurs d'affections chroniques. Signalons à ce sujet l'intérêt d'actions expérimentales de formations d'"accompagnateurs thérapeutiques" telles que celle prévue en Basse Normandie.

Compte tenu de l'importance que nous attribuons à cette information, sensibilisation et éducation du public et des malades, cette question fera l'objet de la 4<sup>ème</sup> partie du Rapport.

### **III : Mieux organiser**

#### **A/ L'activité des professionnels de santé dans leur exercice au contact des malades**

**1/ Une activité médicale libérale de qualité** suppose :

- la *nécessité d'une coordination entre les différents prescripteurs* (addition des ordonnances de plusieurs spécialistes et d'un ou plusieurs généralistes), rôle qui devrait être assuré par le *médecin généraliste (médecin de famille)* et qui soutient l'idée de "*réfèrent*".

- un certain nombre d'actions de sensibilisation de l'ensemble des médecins libéraux, généralistes et spécialistes, sur certains points, par exemple ceux cités ci-après :

1) améliorer encore la relation entre le médecin et son malade, qu'il doit *informer et convaincre du bien-fondé de sa prescription, de l'importance de son observance et des limites étroites d'une automédication acceptable.*

2) s'obliger à une *rédaction précise et sans ambiguïté de l'ordonnance*, qui doit *hiérarchiser* les divers éléments du traitement et privilégier autant que possible la monoprise médicamenteuse (surtout en cas de traitement prolongé) et des horaires et modalités de prise adaptés à la vie du patient.

3) développer le *dossier médical informatisé* pour une meilleure connaissance des traitements, prescrits et autoprescrits.

4) utiliser le *carnet de santé du malade ou son successeur informatique* où doivent être mentionnés *tous* les médicaments utilisés mais aussi les *antécédents d'effets adverses*.

5) favoriser la *notification* des effets indésirables (par un acte rémunéré ?) : s'obliger à déclarer aux Centres de Pharmacovigilance les effets indésirables *les plus graves, mal connus (voire inconnus) et ceux concernant les médicaments récents*, afin d'établir des données épidémiologiques pertinentes et actualisées. Ce qui suppose *en retour* que les Centres de Pharmacovigilance publient régulièrement les données dont ils disposent.

6) *reconnaissance et indemnisation de l'acte médical d'éducation des malades chroniques.*

7) *toilette périodique des armoires à pharmacie.*

**2/ Réseaux Ville-hôpital**, suivi thérapeutique, relations avec les autres professionnels de santé.

Malgré des progrès indéniables, il persiste souvent des difficultés de coordination entre la médecine hospitalière et la médecine libérale, souvent soulignées lors des auditions.

Lorsque le patient quitte l'Hôpital, il sort avec une ordonnance, dont l'importance est, à nos yeux, essentielle, car elle présente au moins 2 avantages conséquents :

- elle est indispensable au suivi médical et elle est en elle-même une sécurité thérapeutique, dans la mesure où elle informe le médecin du traitement en cours, de sa surveillance et de ses dangers éventuels. D'où l'importance de son envoi rapide ou mieux de sa remise au malade lui-même (ou à son entourage) chaque fois que l'urgence ou la gravité de la situation l'impose.

- elle est un excellent vecteur de formation continue, de surcroît personnalisée à un malade pris en charge en commun, en toute responsabilité partagée.

Le drame du SIDA, son retentissement psychologique et la pression des associations relayée par les médias ont conduit à concrétiser des réseaux de soins spécialisés dans la prise en charge d'un problème de santé. Sur ce modèle, des réseaux interprofessionnels doivent se structurer, associant spécialistes libéraux et hospitaliers, médecins généralistes, pharmaciens, infirmières, auxiliaires de vie, bénévoles... dans le but d'éduquer les malades mais aussi de les accompagner, avec la capacité de contribuer à la prévention et au dépistage de la iatrogénie, notamment celle due à de mauvaises pratiques thérapeutiques.

De tels réseaux se constituent actuellement pour mieux prendre en charge d'autres types de malades... (diabète, psychopathologie chronique et politique de secteurs en psychiatrie).

Il est suggéré de s'inspirer de ces modèles pour limiter la iatrogénie dans certains groupes à risque : polythérapie, personnes âgées...

Le développement de réseaux avec les professionnels de santé permettrait, chez certains malades à risques une "éducation et un accompagnement thérapeutiques" par une personne spécifique (médecin, infirmière...) permettant de mieux prévenir et dépister la pathologie iatrogène.

### **3/ Prévention de la iatrogénie hospitalière :**

- création de Comités de Lutte contre la Iatrogénie (CLI) sur le modèle des CLIN, antennes de l'Observatoire National de la Iatrogénie et de la Vigilance Thérapeutique.

- prescription intra-hospitalière écrite, personnalisée et signée lisiblement, pour tout médecin et étudiant, y compris aux urgences et la nuit. Rappelons à cet effet l'article 34 du nouveau Code de déontologie des médecins qui précise que *"Le médecin doit formuler ses prescriptions avec toute la clarté indispensable, veiller à leur compréhension par le patient et son entourage et s'efforcer d'en obtenir la bonne exécution"*.

- prise progressive et encadrée de responsabilités thérapeutiques des juniors (internes et jeunes médecins).

- prise en compte effective de la iatrogénie dans le Projet Médical du Système Informatisé (PMSI).

### **4/ Amélioration de la coopération entre médecins et pharmaciens**

Cette coopération est essentielle. Elle doit passer ainsi dans la pratique, à la fois dans l'exercice libéral et au sein des établissements hospitaliers.

Elle bénéficierait de l'incitation forte des institutions ordinales, mais aussi des Conférences des Doyens des Facultés de ces 2 filières de formation.

Aide à la pharmacovigilance par le renforcement des notifications.

## 5/ Informatisation

L'informatisation des cabinets médicaux s'impose : c'est un moyen de prévention de certaines formes de iatrogénie (réelles incompatibilités pour la pratique, contre-indications absolues ou relatives), accès facilité aux recommandations et bonnes pratiques. Elle doit :

- comprendre une parfaite compatibilité des matériels et des logiciels utilisés par les médecins et les pharmaciens, en médecine libérale et hospitalière.

- intégrer des logiciels d'aide à la prescription (risques, incompatibilités, recommandations...), comportant les garanties nécessaires vis-à-vis des risques d'intrusion (protection des accès, mots de passe, sauvegardes) et des contaminations (logiciels antivirus).

- permettre non seulement des interfaces (utiles) avec les organismes de prise en charge, mais aussi dans une finalité réellement médicale et notamment thérapeutique.

- être conçue pour être une aide au diagnostic et à la décision thérapeutique, et non pour remplacer l'interrogatoire du malade, son examen clinique et faire "écran" à une relation médecin-malade de qualité.

- être enseignée au cours des études de médecine.

- L'informatique peut être utile, entre autres, pour prévenir les interactions médicamenteuses réellement dangereuses pour la pratique médicale. Un tel logiciel, de maniement facile (utilisant par exemple les couleurs verte, orange et rouge), doit permettre d'alerter le pharmacien au moment de la délivrance, comme le médecin au moment de la prescription, en cas d'interaction dangereuse.

- Un tel *logiciel commun rapprocherait médecins et pharmaciens*, là où, souvent encore, le pharmacien hésite à contacter le médecin en cas d'ordonnance à "problème".

- Les difficultés existent : comment s'assurer d'une banque de données fiable ? Doit-elle obtenir l'agrément de l'Agence du Médicament ? Comment s'assurer d'une mise à jour régulière ?

- *L'informatisation du dossier médical* - et la carte à puce - va dans le bon sens en permettant de stocker toutes les informations cliniques recueillies chez le patient et en prévenant une part de la iatrogénie évitable : les prescriptions dangereuses liées au terrain.

- A l'hôpital, l'informatisation peut aussi aider à la collecte des accidents thérapeutiques dans le cadre du PMSI : si le codage actuel ne permet pas encore de détecter les différentes manifestations de iatrogénie médicamenteuse, la rubrique "problème de pharmacovigilance" existe. Toutefois, il serait judicieux d'ajouter l'adjectif "iatrogénique" après chaque symptôme signalé dans le thesaurus utilisé.

## 6/ Renforcer les rôles du pharmacien :

- 1) favoriser le dépistage des effets indésirables (rôle de l'ensemble des pharmaciens, libéraux et hospitaliers).

- 2) sécuriser la dispensation en officine, en soulignant l'importance du rôle conseil du pharmacien :

- Le contrôle insuffisant de l'ordonnance par le pharmacien d'officine est un des facteurs de iatrogénie sur lesquels on peut agir.

- Le pharmacien doit prendre le temps d'interroger le malade pour s'assurer qu'il a bien compris le pourquoi de son traitement et ses modalités d'administration, s'assurer de l'absence de terrain à risque, d'interaction médicamenteuse ou alimentaire : si le pharmacien veut exercer pleinement ce rôle conseil et de contrôle, un changement profond doit s'opérer : l'officine doit inclure l'organisation d'une pièce de confidentialité. Des officines-tests ont été organisées, où le temps pris pour l'information et le contrôle de la prescription était très important. Cela a conduit à mieux fidéliser les patients.

- Il faut authentifier le contrôle de l'ordonnance effectué par la *signature du pharmacien*. Ce qui suppose sa présence et sa disponibilité dans des locaux isolés du comptoir lui permettant de s'impliquer personnellement, en prenant le temps en outre de s'assurer de la bonne compréhension de la prescription médicale (rôle d'explication et d'éducation).

- Points info-Santé dans les officines (brochures, cassettes, video...) pour que le pharmacien puisse mieux assumer son rôle conseil.

- La délivrance du produit pourrait s'accompagner automatiquement de la délivrance d'une fiche de posologie informatisée, précodée, permettant de contrôler certaines situations à risque (interactions médicamenteuses).

En résumé, le pharmacien d'officine doit être un acteur de la santé et "*vendre juste*" (selon les termes du Président du Conseil de l'Ordre des Pharmaciens).

### 3) Rôle du pharmacien hospitalier dans la dispensation du médicament.

- Dans le cadre des CLI, le pharmacien hospitalier contribuerait à :

- recueillir, analyser, interpréter et participer à la déclaration des iatrogénies d'origine médicamenteuse, en relation avec le Centre de Pharmacovigilance Régional.

- proposer des mesures de correction ou de prévention au niveau local.

- Éviter l'accumulation des médicaments dans la "réserve" des Services hospitaliers.

**7/ Mieux reconnaître et valoriser le rôle important des infirmières, hospitalières et libérales, dans :**

- l'observance et les modalités pratiques du traitement ;

- le dépistage des incidents et accidents thérapeutiques ;

- l'éducation du malade et de son entourage.

*Les autres professionnels de santé* (chirurgiens-dentistes, sage-femmes, diététiciens, psychologues, kinésithérapeutes, aides-soignants...) peuvent participer utilement, chacun à sa place, à ces objectifs.

## **B/ Domaine réglementaire**

Voici quelques suggestions :

1 - Conférences de consensus, conférences d'experts et références médicales.

- Initier des conférences de consensus et des conférences d'experts concernant la iatrogénie évitable. Procéder à une large diffusion de leurs conclusions.

- Développer et actualiser les références médicales de nature thérapeutique, en privilégiant les références "positives", là où, par leur caractère "opposable", les références médicales opposables (RMO) sont libellées de façon "négative" ("Il n'y a pas lieu de...").

- Evaluer l'*impact* des RMO sur les pratiques thérapeutiques, par exemple par l'étude des prescriptions dans une région déterminée avant et après les RMO.

## 2 - Développer les évaluations exigeantes (incluant des essais de type "pragmatique") :

- pour chaque médicament : études pré-AMM, mais aussi post-AMM dans les conditions réelles de la pratique médicale.

- pour les associations de médicaments : stratégies thérapeutiques.

- pour les médicaments autorisés dans les groupes à "conditions particulières d'utilisation".

- ainsi que les évaluations médico-économiques, selon les bonnes pratiques d'évaluation économique des médicaments et des stratégies thérapeutiques.

3 - Réévaluer le rapport bénéfice/risque *avant* le renouvellement quinquennal de l'AMM en cas de survenue d'effets indésirables dépassant en fréquence, gravité et/ou symptomatologie (particularité) ceux attendus à la suite de l'évaluation initiale.

4 - Prendre en charge l'organisation d'une banque de données validée sur la iatrogénie observée en fonction du bénéfice thérapeutique attendu dans les conduites pratiques.

5 - Développer la transparence sur les effets indésirables et encourager la notification de la iatrogénie.

6 - Poursuivre l'amélioration des notices du Vidal (résumé des caractéristiques du médicament) et des conditionnements : le Vidal, malgré ses très grandes qualités, n'apporte pas toujours toute l'information souhaitable lors de la prescription. Une critique ressort des auditions :

- les informations ne sont pas toujours d'une totale lisibilité : le Vidal, devenu très complet, manque d'une hiérarchisation dans l'importance des données, gênant sa consultation rapide par le médecin au moment de sa prescription.

D'où la proposition que les informations figurant sur le Vidal soient davantage hiérarchisées en fonction de leur importance pour la prescription médicale. L'on sait que trop d'information tue l'information (un résumé trop court et caricatural de l'information étant lui aussi critiquable). Aussi, une rubrique "ACCIDENTS les PLUS FREQUENTS et les PLUS GRAVES" axée sur l'essentiel de la iatrogénie et sa prévention devrait figurer en caractères gras, afin que cet essentiel

de la iatrogénie soit immédiatement et aisément lisible, au même titre que les indications et la posologie. Bien entendu, une telle modification suppose l'avis de l'Agence Française du Médicament et que la proposition soit transmise à l'Agence Européenne ainsi qu'à la Commission Européenne.

7 - Médicaments d'automédication :

- veiller à la qualité de l'information et de la publicité.
- évaluer les pratiques, leurs bénéfices (y compris économiques) et leurs dangers éventuels.

8 - Lutter contre l'équation caricaturale "la santé = médicaments" en limitant l'utilisation de certains médicaments à efficacité non démontrée, mais non dénués d'effets adverses.

9 - Développer les procédures de contrôle prévues par les textes réglementaires (codages des prescriptions à la disposition des services médicaux des assurances-maladie), afin d'identifier les prescriptions "déviantes", mais aussi, à plus long terme, d'améliorer la "moyenne".

10- Campagnes séquentielles de prévention initiées par les pouvoirs publics.

11- Rôle de l'ANAES : bien qu'elle n'ait pas a priori de mission spécifique en ce qui concerne la iatrogénie médicamenteuse, dont la responsabilité est dévolue à l'Agence du Médicament et à ses Commissions, l'ANAES peut jouer un rôle majeur :

- en contribuant à l'élaboration de *recommandations thérapeutiques* en collaboration avec toutes les structures compétentes, tant administratives (Agence du Médicament) que scientifiques (Sociétés Savantes) et pédagogiques (APNET, enseignants de Pharmacologie...).
- en prenant en compte *l'évaluation et le suivi des stratégies thérapeutiques*, incluant la prévention de la iatrogénie médicamenteuse, dans les critères de qualité et les procédures d'accréditation des établissements de soin et des Services hospitaliers. Ceci aurait un rôle de sensibilisation, de motivation, voire pédagogique, pour ces structures.

**Cadre européen et international**

L'ubiquité du risque thérapeutique, la poussée de l'automédication et le caractère international de l'industrie pharmaceutique nous conduisent aux propositions suivantes :

1 - réfléchir à l'influence de la mondialisation de l'information (scientifique et promotionnelle) sur le risque thérapeutique. Un exemple actuel est la commande aisée par Internet de médicaments non autorisés par la réglementation de certains pays.

2 - mettre en oeuvre des structures de vigilance thérapeutique européennes avec banque européenne.

3 - rapprocher les procédures de formation (initiale et continue) : notamment, instaurer un enseignement de synthèse thérapeutique en fin de cursus dans tous les pays.

4 - développer un enseignement de Thérapeutique pratique dans tous les pays, en fonction d'un minimum d'objectifs communs, comportant, entre autres, un module axé sur la iatrogénie et sa prévention.

### **C/ Industrie du médicament**

1 - Améliorer les conditions de recrutement des *délégués médicaux*, en valorisant ceux dotés d'une formation *universitaire*. Si l'objectif majeur de la "visite médicale" est de faire vendre les médicaments, l'industrie doit faire évoluer cette image dans l'esprit des médecins et pharmaciens vers davantage encore d'information crédible.

2 - Généraliser les "*bonnes pratiques*" de la visite médicale et de la publicité dans une perspective éthique. Un contrôle a priori pourrait être souhaitable pour les médicaments grand public (ce qui n'est pas le cas actuellement).

3 - Continuer à améliorer les *présentations médicamenteuses* ainsi que les *notices* (qui doivent être rédigées dans un langage compréhensible).

4 - L'industrie pharmaceutique se soucie de transmettre une information précise sur les risques liés aux médicaments. Le temps est aujourd'hui à *la transparence* et l'intérêt bien compris de l'industrie est d'éviter la mauvaise publicité d'accidents dus à des risques insuffisamment connus. A cet effet, l'industrie s'est généralement dotée de services de pharmacovigilance performants. Dans le vaste domaine de la vigilance thérapeutique, l'industrie pourrait accentuer le partenariat existant, avec les pouvoirs publics, mais aussi avec les professionnels de santé et les enseignants, pour une meilleure qualité de l'information thérapeutique.

5 - Poursuite de l'amélioration des *conditionnements des médicaments* : boîtages spécifiques pour la pédiatrie, mais aussi pour les personnes âgées. Ce type de mesure permet de réduire certains types de iatrogénie et mériterait d'être mieux valorisé. A titre d'exemple, les nouveaux conditionnements du paracétamol ont certainement évité de nombreuses morts par surdosage massif, intentionnel ou accidentel.

6 - Respecter un *équilibre* entre les impératifs de vente et ceux de qualité et de transparence dans le cadre de la visite médicale et de l'information.

### **D/ Cadre juridique de la réparation.**

La discussion de l'opportunité d'une *Loi sur les aléas non fautifs*, officialisant la notion de *responsabilité sans faute*, est une question majeure, qui fera l'objet de la 5<sup>ème</sup> partie du Rapport.

## 4ème Partie L'information et l'éducation des malades et du public sur les médicaments et leurs risques

(avec la contribution de J. Kopferschmitt)

L'information thérapeutique est nécessaire pour des raisons de santé publique, de réduction des risques et de maîtrise des dépenses de santé. La compréhension et l'adhésion des malades et du public à cette démarche sont les pivots d'une *indispensable* évolution des idées des français.

L'ampleur de cette démarche d'information fait appel à des *changements profonds des habitudes de la société française*. Il s'agit d'en expliquer l'intérêt à la nation.

**Trois démarches sont complémentaires dans le temps, et touchent des domaines différents :**

- 1° L'éducation à la santé et à l'hygiène de vie en milieu scolaire,
- 2° L'information sanitaire de la population,
- 3° La formation-éducation du patient ("patient education"), essentiellement dans le domaine des affections chroniques.

Chacun de ces domaines doit s'envisager ainsi : prérequis et finalité, intervenants, moyens et stratégie de mise en oeuvre.

D'une manière générale, trois notions doivent ressortir :

1° La nécessité d'une continuité dans la démarche et d'un consensus au-delà des clivages politiques et des intérêts catégoriels. Cette démarche concerne la *médecine ambulatoire et hospitalière*. On ne peut plus dissocier ces deux modes d'activité : *une continuité évidente est nécessaire* tant dans la circulation des informations que l'utilisation d'outils d'évaluation des thérapeutiques.

2° Le caractère indissociable d'une nouvelle analyse de la fonction du prescripteur et de l'image du médecin.

3° L'acceptation collective de l'existence d'un risque thérapeutique potentiel.

### I - L'éducation à la santé et à l'hygiène de vie en milieu scolaire

#### 1° Prérequis et finalité

Cette *information thérapeutique sera précoce*, dès les classes primaires. C'est la seule garantie d'une assimilation dès le jeune âge de ce qu'est réellement un médicament ("un produit pas comme les autres"), avec ce que cela comporte de précautions à prendre lors de son usage, en raison de ses risques potentiels. C'est une composante de l'éducation civique dont les effets attendus s'observeront à long terme.

2° Intervenants : il s'agit d'un objectif commun à l'ensemble du corps enseignant, mais qui doit concerner plus spécialement :

- les instituteurs de l'enseignement primaire,
- les professeurs de l'enseignement secondaire, en particulier en sciences naturelles et en philosophie.

### 3° Moyens et stratégie

- formation des enseignants à cette mission au sein des Instituts Universitaires de Formation des Maîtres (I.U.F.M.).
- prérequis de cette formation pour le concours de recrutement de l'enseignement secondaire.
- intervention complémentaire d'enseignants de médecine.

## II - Information sanitaire de la population

1° Prérequis et finalité : Situer la thérapeutique médicamenteuse aux yeux des malades, du public et de la Société. L'ampleur de cette démarche fait appel à des changements culturels profonds en matière de prise en considération du médicament et de son bon usage.

Les malades, le public et les associations de consommateurs doivent *pouvoir accéder à une information plus aisée et pertinente.*

Le rôle majeur des médias implique la prise de conscience de leur responsabilité. Le droit à une information fiable (et non à toutes formes de désinformations, quelles qu'en soient les motivations) suppose des messages objectifs et validés.

Informé le public est une démarche d'éducation pour la santé. Cependant, trop souvent, le public *confond santé et soins, et assimile la santé à l'usage de médicaments.* Or, il n'y a pas de risque zéro en thérapeutique.

Dans sa globalité, l'information doit veiller à préserver le climat de nécessaire confiance médecin-malade, mais de manière critique et responsable. La connaissance de la réalité d'une pathologie iatrogène ne doit pas créer une rupture de cette confiance. La médecine ne peut pas tout guérir, et pas uniquement par le seul médicament. Le public doit comprendre la notion de risque thérapeutique.

Parmi les objectifs, on retiendra :

- l'encadrement de l'automédication,
- l'amélioration de l'observance, la réduction de la polymédication, la limitation du nomadisme médical,
- la gestion de l'armoire à pharmacie familiale,
- la capacité à identifier et notifier l'ensemble des traitements pris (y compris par automédication), par un support de l'information thérapeutique (carnet de santé ou autre support),
- une information objective et une meilleure diffusion des thérapeutiques non médicamenteuses validées.

## 2° Intervenants : il convient de distinguer :

- les intervenants institutionnels :
  - les campagnes nationales d'informations (CFES notamment), ou assurées par les collectivités territoriales,
  - les Universités ouvertes du 3ème âge,
  - l'Ordre national des médecins et l'Ordre national des pharmaciens.
- les intervenants de statut privé ou assimilé :
  - les médias (TV, radio locales, chaînes régionales, presse nationale et régionale, presse spécialisée). A cet effet, les médias doivent être convaincus des conséquences, parfois graves, de leurs informations concernant la santé. Nous émettons solennellement deux vœux :
    - qu'une attention particulière soit portée par les responsables des grands médias dans le recrutement des chroniqueurs médicaux et animateurs d'émissions sur la santé ;
    - que soit rédigée en urgence une charte de l'éthique de l'information médicale applicable aux médias spécialisés dans le domaine de la Santé comme aux médias grand public, respectant un équilibre entre le souci légitime de la diffusion et de l'audience, et d'autre part la véracité et l'utilité publique des messages délivrés.
  - les ouvrages sur la santé,
  - les clubs et associations de malades chroniques, de personnes âgées...

## 3° Moyens et stratégie

- responsabilisation des directions des chaînes radio et télévisées (rôle possible du CSA) et des autres médias,
- recrutement des chroniqueurs médicaux,
- équilibre nécessaire entre le souci de la diffusion et de l'audience et l'utilité collective. Investir dans l'utilisation des médias pour la réalisation de campagnes d'information. Assurer le suivi des campagnes par l'évaluation de leur impact dans une démarche soutenue et non ponctuelle,
  - *meilleure définition du rôle de l'offre industrielle* : limitation des formes de publicités qui incitent à une automédication excessive,
  - création d'un accès privilégié à l'information sur les effets iatrogènes des thérapeutiques (par exemple : *SOS Iatrogénie* accessible par numéro vert), permettant également de signaler un symptôme anormal apparu sous traitement,
  - *lutte contre la pression de la demande des consommateurs*. Elle est souvent à l'origine d'une qualité de prescription insuffisante.

## **III - Formation-éducation-accompagnement du patient**

### 1° Prérequis et finalité

Une bonne éducation du patient est nécessaire pour que celui-ci participe à la gestion de sa maladie et de son traitement, selon une aspiration légitime, dans certaines limites. Le médecin doit en prendre conscience et l'accepter.

## 2° Intervenants

- médecins : généralistes et spécialistes,
- infirmières (libérales notamment) et autres paramédicaux,
- environnement familial et professionnel (infirmières scolaires et du lieu de travail),
- associations de malades en préservant l'harmonie avec les professionnels,
- mécénat industriel à prendre en considération dans les contrats de programme.

## 3° Moyens et stratégie

- reconnaissance de l'acte d'éducation (et du temps consacré) en milieu public et privé,
- intégration (selon le modèle des USA) des paramédicaux et des patients dans les manifestations scientifiques,
- amplification de l'*accompagnement thérapeutique* du malade, en faisant appel à la polyvalence et à la complémentarité des acteurs de soins. Cet accompagnement thérapeutique désenclave le prescripteur et réduit le nomadisme médical. C'est aussi un important garant de réel retour d'information. Des initiatives nouvelles existent en la matière, à l'image d'une action expérimentale très intéressante développée dans le département de l'Orne,
- développement d'axes pédagogiques nouveaux, tenant compte de l'environnement familial, culturel et social.
- en milieu hospitalier, avec son indispensable interface ambulatoire, une vigilance hospitalière doit permettre une évaluation continue des pratiques, selon notre modèle préconisé des Comités de Lutte contre la Iatrogénie (CLI), proches des CLIN existants. La transition entre les pratiques ambulatoires et hospitalières sera ainsi mieux assurée. Il faut éviter cette cassure, mal comprise et mal vécue par le malade.

L'information du public devra donc être une ***action de masse, répétitive et intégrant d'emblée un programme éducatif.***

L'information thérapeutique centrée sur le médicament doit à ce jour être *plus systématique* en France. La répétition de messages simples est indispensable.

## ***5ème Partie : Aspects médico-légaux : Faut-il une loi sur les aléas médicaux non fautifs ?***

### ***Problématique***

Avec sa double révolution que constituent l'innovation et l'évaluation clinique, la Thérapeutique d'aujourd'hui est devenue davantage scientifique. Elle repose sur des niveaux de preuves, en termes d'efficacité et de sécurité. Cependant, la médecine -et notamment la Thérapeutique- sont loin d'obéir toujours aux critères invariablement reproductibles des sciences "fondamentales". C'est cette part d'incertitude qui fait toute la difficulté de l'exercice médical. C'est elle aussi qui fait que la Thérapeutique ne sera jamais l'application aveugle de protocoles anonymes.

Si, par son fondement scientifique et sa personnalisation exigeante (à chaque malade à chaque moment de sa maladie), la Thérapeutique est aujourd'hui davantage maîtrisée, le risque demeure, cause possible de graves préjudices pour les victimes. Certes, le nombre de plaintes des malades augmente surtout à l'égard des chirurgiens, des anesthésistes, et ce à la suite d'accidents liés à des gestes techniques (endoscopie par exemple). Si les plaintes augmentent relativement peu pour des accidents liés à des traitements médicamenteux, la réalité quotidienne prouve que la question du risque médicamenteux ne peut être éludée : tel est, pour ne citer qu'un seul exemple, le risque d'hémorragie digestive grave, voire mortelle, que peuvent induire -certes exceptionnellement- l'aspirine et les AINS.

Ce qui explique que de nombreuses personnes du monde médical, juridique ou politique (notamment) recherchent une solution permettant d'indemniser le risque médical, et notamment thérapeutique. En cas de faute, les procédures judiciaires existent. Elles sont absentes par contre pour indemniser les "aléas non fautifs".

### ***Qu'est-ce qu'un "aléa médical" ?***

Au sens juridique du terme, l'arrêt Bianchi du 9 avril 1993 a défini l'"aléa médical" comme "le risque dont la survenue est exceptionnelle au regard du risque habituel du traitement, sans lien avec l'état de santé antérieur de la victime, ayant des conséquences de gravité hors du commun".

### ***Nécessité d'une Loi sur les aléas non fautifs.***

Les auditions nous ont conforté dans l'idée qu'une loi sur les aléas thérapeutiques non fautifs était devenue une nécessité. C'est aussi l'avis des parlementaires qui ont déposé des propositions de loi, et des gouvernements qui ont étudié divers projets à cet effet.

La nécessité de séparer ce qui est fautif de ce qui ne l'est pas (aléa non fautif) s'impose :

-1- pour les **accidents fautifs**, il existe des **juridictions compétentes** se prononçant sur la faute éventuelle et appelant à une *indemnisation selon les procédures de réparation juridiques, civiles ou pénales, mais SANS fonds spécial d'indemnisation.*

-2- pour les **accidents non fautifs**, il n'existe aucune possibilité d'indemniser les malades (et ainsi de les protéger), sauf à mettre en évidence "côûte que côûte" une faute, renvoyant au cas précédent.

Une loi aurait 3 mérites :

- 1) elle permettrait d'indemniser les malades victimes d'aléas non fautifs graves ;
- 2) elle limiterait les plaintes injustifiées en responsabilité judiciaire ;
- 3) elle éviterait bien des critiques à l'égard des professions médicales et paramédicales.

### ***Evolution récente de la jurisprudence***

Cette situation n'est pas saine car, faute de pouvoir indemniser les victimes d'accidents non fautifs, elle engendre actuellement une dérive juridique liée au fait que la qualification de la faute évolue avec la jurisprudence.

Plusieurs jugements récents ont fait évoluer la notion d'information du malade sur les risques encourus par la pratique d'une intervention médicale ou médico-chirurgicale (endoscopie par exemple). Ainsi le jugement rendu en 1997 à la suite d'un accident d'endoscopie (perforation intestinale) a conduit à condamner le praticien, non pour avoir fait une faute, mais pour n'avoir pas pu apporter la preuve qu'il avait prévenu le malade de ce risque, bien qu'exceptionnel. Ici apparaissent deux faits nouveaux majeurs :

- il y a renversement de la charge de la preuve : autrefois, la charge de la preuve incombait au malade. C'est devenu au médecin de prouver son innocence, en l'occurrence d'apporter la preuve qu'il avait bien prévenu le malade de ce risque de perforation. Faute de quoi, comme dans le jugement précité, il était condamné, même en l'absence de faute ou de maladresse.

- il y a condamnation en l'absence de toute faute ou maladresse. C'est donc bien d'un **aléa non fautif** qu'il s'agit, avec ce que cela implique d'*obligation de résultat*, par le fait de ce qui a été dénommé : obligation de "sécurité-résultat" (2 jugements de mai 97 Tribunal de Grande Instance de Paris : *obligation de "sécurité-résultat"*). Cette notion est apparue clairement dans plusieurs jugements récents, élargissant le champ de l'obligation de résultats en médecine, domaine régi jusqu'ici par la notion d'*obligation de moyens*. Ce changement est évidemment d'une importance majeure, puisqu'il permet d'imaginer ce qui se passerait si l'on en arrivait à "l'obligation de sécurité-résultat thérapeutique", en l'occurrence avec les moyens médicamenteux.

L'obligation de succès thérapeutique s'accompagnerait de l'obligation de sécurité. Avec le risque que l'opinion et les juges, déjà enclins à cette caricature, soient confortés dans l'idée que le progrès médical permet souvent la guérison assurée et sans risques. L'on voit ce qu'il en adviendrait des traitements médicamenteux qui devraient être systématiquement actifs et sans dangers ! Le médecin ne pourrait même plus prescrire d'aspirine... que le malade ne "consommerait" que sous sa seule responsabilité par le fait de l'automédication. Encore pourrait-il, en cas d'accident, se retourner vers les pouvoirs publics pour dénoncer le fait que l'aspirine ait été autorisée en automédication, alors que c'est un médicament qui peut entraîner la mort par

hémorragie digestive (plusieurs centaines par an en France d'après certains experts). Certes, on n'en est pas encore là et ces exemples peuvent paraître caricaturaux. En fait, ils ne le sont pas et l'éventualité existe -c'est même une probabilité- que les aléas non fautifs s'appliquent tôt ou tard aux traitements médicamenteux, objet de notre Rapport.

De toute façon, la question est posée, et la justice, nous semble-t-il, oblige à prendre le problème à bras le corps, afin de mettre en place un *dispositif apaisé*" (CE). Aussi, indépendamment des risques "sériels" (hépatite C, SIDA transfusionnels...), l'évolution actuelle de la jurisprudence ne peut qu'insécuriser :

- les professionnels de santé, et notamment les médecins
- les établissements
- les industriels.

Après mûre réflexion, ce contexte nous semble incitatif de la mise en place d'une procédure légale dont les contours ne sont toutefois pas sans problèmes. L'intérêt d'une Loi serait en outre de sortir des procédures judiciaires et administratives incohérentes, qui font qu'actuellement les *procédures et les indemnisations sont différentes pour un même accident*. Par exemple, si tel type d'accident se produit à l'hôpital public, c'est du ressort d'une procédure administrative ; mais si le même accident se produit dans une clinique privée, c'est une procédure judiciaire qui doit être mise en oeuvre.

### ***Une Loi pour qui, pour quoi ?***

Il s'agit d'un problème médical et politique très important. Ce qui impose qu'une telle loi sur les aléas non fautifs doit être parfaitement cadrée, afin d'en limiter les excès et les dérives (comme aux USA...), afin d'éviter notamment une efflorescence de demandes d'indemnisations injustifiées.

En effet, on ne peut pas raisonnablement envisager de faire indemniser tous les effets indésirables des traitements, mais seulement les accidents "graves". Ce qui pose la délicate question de la définition de leur gravité.

En ce qui nous concerne, nous suggérons que l'attention soit portée à :

- la gravité des conséquences de l'erreur
- mais aussi à la gravité de l'erreur.

L'une et l'autre appréciations méritent la plus grande circonspection : on pourrait se référer à un pourcentage d'incapacité permanente partielle (IPP) (par exemple > 50 %), ce qui pose aussitôt 2 problèmes :

- un pourcentage d'IPP inférieur au chiffre retenu peut parfaitement correspondre à un préjudice grave (exemple : la perte d'un oeil est grave, mais elle correspond à un taux d'IPP très inférieur à 50 % ...)

- les experts chargés de fixer les taux d'IPP seront très incités à "élever" à 50 % les taux d'IPP s'en rapprochant : il sera difficile de fixer une IPP à 45 % ou même à 40 %.

#### ***Eviter 4 leurre***

Quoi qu'il en soit, il faut se garder de laisser croire au public et aux malades :

- qu'en médecine on puisse atteindre fréquemment le *risque zéro*, même avec des médicaments d'usage aussi courant que l'aspirine. Certains médias acutisent cette perception erronée.

- que tout effet indésirable d'un quelconque traitement puisse être concerné par une loi sur les aléas non fautifs. Ce qui ferait "déraper" le système et conduirait à une dangereuse absence de prise de risque et à une utilisation insuffisante de certaines thérapeutiques. au détriment des malades.

- qu'une *information exhaustive* du patient puisse clarifier totalement les choses. Il est peu probable au contraire que la situation s'assainisse en faisant signer les malades qu'ils acceptent, par exemple, les 20 risques des corticoïdes avant toute décision de corticothérapie, ce qui, il faut le noter, ne manquerait pas de modifier sensiblement (et peut-être parfois dangereusement) la relation médecin-malade.

- qu'une "logique d'assurance" puisse être la clef du problème. Une telle loi aura une valeur symbolique de culture et de philosophie de la société. Elle doit répondre, pour nous, à une logique de solidarité beaucoup plus qu'à une logique d'assurance, axée sur des gains financiers importants (comme aux USA pour les compagnies d'assurances).

Il y a donc un équilibre à trouver. Une procédure de conciliation, comme cela existe dans d'autres pays, pourrait être mise en place avec un magistrat conciliateur assisté de deux experts médecins.

#### ***Qui pourra demander réparation ?***

La question est double :

- celle de *l'accès égal pour tous à des mêmes soins de qualité*, quel que soit le niveau de ressources financières personnelles de chacun, en fonction des droits réglementaires des malades.

- celle de la *perte de chances* de la part d'un malade.

#### ***Quel dispositif juridique ? Quels experts ?***

La solution pourrait être de créer une ***Commission Nationale des accidents sanitaires*** à laquelle tout malade aurait accès pour toutes les sortes d'accidents thérapeutiques et dans un délai rapide.

Cette Commission serait composée d'experts "sages" et "indépendants" (en fin de carrière par exemple), à parité entre des médecins et des juges.

Elle aurait pour délicate mission d'apprécier :

- l'accident et sa gravité

- son imputabilité à un médicament (ou à un autre traitement)

- la reconnaissance qu'il s'agit bien d'un aléa non fautif
- l'analyse de la "perte de chance" ou du handicap pour le malade, par rapport au "gain de chance" que lui a apporté le médicament.

### ***Qui paiera ?***

L'indemnisation proviendrait d'un **Fonds National de Solidarité**. Reste une question difficile : comment abonder ce Fonds ? Il appartient aux pouvoirs publics d'en choisir les modalités parmi plusieurs options, qui peuvent être d'ailleurs diversement associées :

- cotisations des médecins et autres professionnels de Santé, des établissements de soins, des industriels de la santé ;
- prise en charge par tous les français (assurance incluse dans tout acte de soins), comme une sorte de contrepartie aux bénéfices de la médecine moderne ;
- surcotisation volontaire d'assurance privée, personnelle ou familiale.

### ***Conclusion***

La Sécurité Sanitaire est à l'ordre du jour. Elle soulève le difficile problème de l'aléa médical non fautif. Une Loi nous est devenue nécessaire pour indemniser les victimes d'accidents graves, en prenant soin d'éviter les indemnisations excessives et abusives.

Une *Commission Nationale des accidents sanitaires* aurait la lourde tâche de décider de l'opportunité ou non de procéder aux indemnisations à partir d'un *Fonds National de Solidarité*.

## **6ème Partie : *Ethique et iatrogénie***

(avec la contribution de J.M. Mantz)

La iatrogénie interfère avec plusieurs principes éthiques, eux-mêmes fondés sur le respect des valeurs humaines que sont la santé et la qualité de vie du patient, son identité, la liberté et la volonté qui sont les siennes, l'intégrité de son corps et de son esprit... Ces principes éthiques peuvent être regroupés sous trois rubriques :

- *le principe de compétence*, qui conduit à satisfaire deux impératifs fondamentaux : d'abord ne pas nuire et, si possible, guérir et/ou du moins soulager ;

- *le respect de la personne*, de son identité, de son autonomie, de la confidentialité qu'on lui doit, de l'égalité des chances à laquelle elle a droit ;

- *le principe de solidarité humaine*, principe essentiel dont on commence enfin à reconnaître l'importance. Cette trilogie des principes éthiques recoupe, en l'élargissant, la formulation nord-américaine (Beauchamp et Children 1979) qui distingue 4 principes éthiques fondamentaux en médecine : "beneficence, non maléficiencia, autonomy, justice".

Ces principes sont à l'origine de règles éthiques précises dans le maniement des thérapeutiques, médicamenteuses en particulier.

### *1-Le principe de compétence*

Il est clair que les nuisances liées à la thérapeutique (iatrogénie) heurtent de front les principes éthiques de bienfaisance et de non malfaisance. Ainsi s'impose *au médecin* une double obligation : obligation de la connaissance détaillée des médicaments qu'il prescrit, de leur composition chimique, de leurs mécanismes d'action, de leurs effets désirables et indésirables ; obligation aussi d'une connaissance approfondie du malade qu'il traite, de ses antécédents, des particularités de son terrain, de sa psychologie. Le non respect de ces obligations conduit à une mauvaise appréciation du rapport bénéfices-risques. Cette obligation de compétence concerne évidemment aussi *les autres professionnels de santé*, les pharmaciens et les infirmières notamment. On voit combien le non-respect de cette obligation peut engendrer d'accidents thérapeutiques engageant la responsabilité.

Cette obligation de compétence s'impose aussi *aux pouvoirs publics*. Par exemple, les risques exceptionnels mais gravissimes de plusieurs antalgiques ont conduit les pouvoirs publics à retirer l'autorisation de mise sur le marché (AMM), malgré leur efficacité. Dans d'autres cas récents (cas de l'hypertension pulmonaire imputée à la prise de dextrofenfluramine, par exemple), le sens de la responsabilité des *industriels du médicament* les a amenés à cesser la commercialisation avant toute décision de retrait.

Obligation de compétence enfin pour *les journalistes* dans la mesure où ils informent le public des risques iatrogènes. Bien informer est essentiel et impose une exigence parfois coûteuse. Car les "scoops" font vendre, même s'il s'agit de leurres : telle cette campagne de presse récente auprès du grand public qui diffuse à tort des informations alarmistes et inexacts à propos du

risque de maladies auto-immunes, en particulier de sclérose en plaques, après vaccination contre l'hépatite B. L'impact des médias est tel aujourd'hui qu'une *charte éthique* des médias s'impose. Elle seule permettra d'empêcher que des informations non vérifiées, fausses ou prématurées ne soient transmises dans des domaines aussi sensibles que la santé, mais également d'autres domaines (politiques...).

### *2- Le principe de respect de la personne*

La génothérapie germinale, le clonage humain qui modifieraient l'identité du patient et de sa descendance ne représentent pour l'instant qu'une menace potentielle.

Par contre, d'autres risques iatrogéniques sont quotidiens : l'usage inconsidéré de certains médicaments psychotropes peut modifier de façon durable la personnalité du patient ; l'absence de consentement éclairé ou sa réduction à un simulacre lors d'une décision thérapeutique, la poursuite obstinée d'un acharnement thérapeutique sans espoir sont autant d'atteintes à la liberté du patient et d'entraves à sa volonté.

La confidentialité des informations peut être compromise par des commentaires imprudents ou un relâchement du secret médical.

L'élitisme thérapeutique réservant par exemple le bénéfice de certains médicaments rares ou coûteux à quelques privilégiés s'oppose au principe éthique de justice envers chaque individu et d'accès égalitaire aux soins.

### *3- Le principe de solidarité humaine*

Il proscrit l'indifférence au malheur d'Autrui, qui peut induire des formes de iatrogénie plus subtiles mais non moins réelles : le camouflage d'une vérité cruelle autant que sa révélation brutale sont pour le malade la source de souffrances inutiles-Le refus du dialogue thérapeutique emprisonne le patient dans sa solitude et aggrave sa détresse.

Il est vrai que *l'application* stricte de ces principes éthiques est *parfois difficile* :

- Toute thérapeutique, médicamenteuse en particulier, comporte des impondérables : telle l'idiosyncrasie, intolérance constitutionnelle à un médicament.

- Les caprices de l'inobservance et de la polymédication sont souvent difficiles à maîtriser.

- Le principe de justice individuelle ne peut faire abstraction des intérêts, économiques en particulier, de la société dans son ensemble.

- Il est souvent délicat de tracer la frontière entre persévérance thérapeutique légitime et acharnement ou obstination absurde.

La solution à ces difficultés doit probablement être recherchée dans l'usage approprié du *consentement éclairé*.

- Il est des circonstances, rares mais très précises, où l'éclairage donné au patient et reflété dans le document signé par lui doit être total.

- A l'opposé, les situations d'urgence dispensent le plus souvent du recours à cette procédure qu'il est bon cependant de reporter au niveau de l'entourage.
- Dans la grande majorité des cas, l'éclairage donné au patient doit être réel, mesuré et loyal mais comporte des zones de pénombre qu'il peut être sage de préserver pour ne pas majorer son angoisse.

Quoi qu'il en soit, tout accident ou incident thérapeutique souligne *la responsabilité du médecin*, morale, professionnelle, mais aussi civile et pénale, comme l'attestent diverses affaires jurisprudentielles récentes. Mais notre conviction est que la relation médecin-malade ne doit pas s'inscrire dans un contexte de conciliation ou de négociation, termes qui introduiraient à tort une connotation conflictuelle. Elle doit s'inscrire dans un esprit de confiance mutuelle et de partenariat (notamment avec les malades porteurs d'affections chroniques), c'est-à-dire de responsabilité partagée vers la réalisation d'un objectif commun, le recouvrement de la santé.

# Conclusion

La iatrogénie est un problème majeur de la Thérapeutique moderne, du fait de sa fréquence et de ses conséquences :

- cliniques pour les malades ;
- économiques pour la société, en termes de dépenses de Santé.

A côté d'une iatrogénie inévitable existe une indiscutable *iatrogénie évitable*.

Une lutte efficace contre la iatrogénie évitable devrait s'articuler autour de 3 grands axes :

- 1- mieux connaître ;
- 2- mieux éduquer, mieux former, mieux informer ;
- 3- mieux organiser.

*1- Mieux connaître* suppose la mise en place de structures de vigilance thérapeutique axées sur un *Observatoire National de la Iatrogénie et de la Vigilance Thérapeutique*, complété :

- d'antennes régionales
- de Comités de Lutte contre la Iatrogénie (CLI) dans chaque établissement hospitalier
- d'une Banque de données sur la vigilance thérapeutique.

*2 - Mieux éduquer, mieux former, mieux informer* concerne:

- les médecins (formation initiale et continue)
- les pharmaciens
- les autres professionnels de santé, infirmières notamment
- les délégués à l'information médicale
- le public et les malades au bénéfice d'informations fiables (éviter les leurren en forme de scoops) et d'une éducation appropriée, adaptée, patiente et réitérée en de multiples circonstances.

*3 - Mieux organiser* impose la contribution conjointe de tous les partenaires de santé, ce qui concerne:

- l'activité des professionnels de santé dans leur exercice au contact des malades
- le domaine réglementaire
- l'industrie du médicament
- le cadre juridique de la réparation, avec notamment l'opportunité d'une Loi sur les aléas médicaux non fautifs.

Diminuer la iatrogénie évitable est un objectif réaliste sous condition d'actions concertées et convergentes de tous les partenaires concernés : médecins, pharmaciens, infirmiers, autres soignants, malades, pouvoirs publics.

C'est un objectif noble qui offre le triple privilège d'améliorer :

- le sort des malades
- la qualité de la Médecine et spécialement de la Thérapeutique, en toute responsabilité et éthique
- la situation économique en matière de dépenses de santé, pour les malades et pour la société (notamment pour les organismes de prise en charge).

## Bibliographie

- 1- Aulogue JP, Choisy, C. Labram. Bilan de 16 mois de pharmacovigilance intensive dans un service de médecine interne. *Thérapie*, 1980 ; 35 : 395-402
- 2- D. W. Bates and co. The Costs of Adverse Drug Events in Hospitalized Patients. *JAMA*, 1997; 277: 307-11)
- 3- Bégau B, Boisseau A, Albin H., Dangoumeau J. Comparaison de quatre méthodes d'imputabilité des effets indésirables des médicaments, *Thérapie*. 1981 ; 36 ; 65-70
- 4- B. Bégau, J.C. Evreux, J. Jouglard, G. Lagier Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 1985; 40:111-8
- 5- T. A. Brennan, L.L. Leape, N. Laird et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalised patients : results of the Harvard Medical Practice Study I. *N. Engl. J. Med.* 1991, 324 ; 370-6
- 6- T. A. Brennan, L.E. Herbert, N. Laird et al. Hospital characteristics associated with adverse events and substandard care. *JAMA* 1991; 265: 327-38
- 7- Bry D., Chapiro O., Logneau J., Gay B., Les effets indésirables des prescriptions en médecine générale. *Revue du praticien - médecine générale* 1995, 9, 312 19-24
- 8- F. Carpentier, M. Laville, X. Lerverve, J.M. Coulaud, P. Queneau et col. Drug-related illness in emergency departments : a multicentric study. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1997, volume 52, page A 82. Abstracts of the 2nd Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT), Berlin, Germany, 17-20 septembre 1997
- 8bis- J. Doucet Eds., "Thérapeutique et personnes âgées", Maloine Ed., 1998 (sous presse)
- 9- Conférence Nationale de Santé. Diminuer l'incidence des affections iatrogènes et des infections nosocomiales
- 10- J. P. Etienne La formation et l'information des médecins sur la prescription des médicaments. Rapport auprès du Haut Comité Médical de la Sécurité Sociale (6 octobre 1989)
- 11- Fourrier A. et al. Adverse drug reactions leading to hospital admission. *Post Marketing Surveillance* 1992 ; 6 (1) : 12
- 12- G. Fradet, X. Legac, T. Charlois, T. Ponge, S. Cottin, Pathologie iatrogène médicamenteuse après 65 ans, responsable d'une hospitalisation. Etude rétrospective sur 1 an dans un service de médecine interne. *Rev. Méd. Interne*, 1996; 17 : 456-60
- 13- Ingerfinger F.J. Counting adverse drug reactions that count *N. Engl. J. Med.* 1975 (?), 294 ; 1003-4
- 14- T. Giraud, J. F. Dhainaut et coll., Iatrogenic complications in adult intensive care units : A prospective txo center study. *Crit Care Med*, 1993; 21:40-51
- 15- Grange J.C. Effets indésirables ou toxiques des médicaments en médecine générale : un an de recueil. *Thérapie* 1990, 45 ; 331-4
- 16- L. Guillevin, Pathologie iatrogène, Masson Ed., Paris 1993
- 17- Leape L L., Brennan TA, Laird N. et col. The nature of adverse events in hospitalised patients : results of the Harvard Medical Practice Study II, *N. Engl. J. Med.* 1991, 324 ; 377-84
- 18- P. Lechat, au nom de la Commission n° III (Thérapeutique - Pharmacologie) Voeu de l'Académie Nationale de Médecine en date du 16 mars 1993 sur la formation initiale en thérapeutique médicamenteuse des étudiants en médecine, *Bull. Acad. Natle. Méd.* 1993, 177, n° 3, 459
- 19- P. Lechat, au nom de la Commission n° III (Thérapeutique - Pharmacologie) Voeu de l'Académie Nationale de Médecine en date du 1er octobre 1996 sur la formation des étudiants et des médecins à la prescription des médicaments. *Bull. Acad. Natle. Méd.* 1996, 180, n°7, 1573-4
- 20- T. S. Lesar, L. L. Briceland, K. Delcours, J. C. Parmalee, V. Masta-Gornic, H. Pohl. Medication prescribing errors in a teaching hospital. *JAMA*, 1990, 263, 2329-34
- 21- C. K. Mannesse and coll., Adverse drug reactions in elderly patients as contributing factor for hospital admission : cross sectional study, *BMJ*, 1997; 315:1057-8
- 22- Moore N., Noblet C., Fréquence des effets indésirables des médicaments. Une mise au point bibliographique. *La lettre du pharmacologue* 1996 ; 10 : 126-9
- 23- D. A. O'Hara, N. J. Carson, Reporting of adverse events in hospitals in Victoria, 1994-1995, *MJA*, vol 166, 1997, 460-3
- 23 bis- T. Ponge, S. Cottin, P. Fruneau, A. Ponge, L. Van Wassenhove, C. Larousse. Pathologie iatrogène ; Enquête prospective, lien avec la consommation médicamenteuse. *Thérapie*, 1989, 44 : 63-66
- 24- Queneau P., Chabot J.M., Rajaona H., Boissier C., Grandmottet P. Iatrogénie observée en milieu hospitalier. A propos de 109 cas colligés à partir d'une enquête transversale de l'APNET. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 1992, 176, n° 4 : 511-529
- 25- Queneau P., Chabot J.M., Rajaona H., Boissier C., Grandmottet P. Iatrogénie observée en milieu hospitalier. Analyse des causes et propositions pour de nouvelles mesures préventives. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 1992, 176, n° 5 : 651-667
- 26- P. Queneau Actes du Colloque "Mieux prescrire" Plaidoyer pour une charte de qualité *Presse Médicale*, Juin 1997 Tome 26, n° hors série, p 47
- 27- J. Schmitt, P. Trechot, A. Jacquier et al. Comparaison de 63 mois de pharmacovigilance entre un service de médecine interne et l'ensemble du CHU. *Thérapie* 1983 ; 38 : 449-52
- 28- Spriet-Pourrat C, Spriet A, Soubrié C, Simon P. Les méthodes d'étude des effets indésirables des médicaments. I - Recueil des données et types d'études. *Thérapie* 1981, 36, 609-18
- 29- Steel K., Gertman P.M., Crescenzi C. et col. : Iatrogenic illness on a general medical service at a university hospital. *New Engl. J. Med.* 1981 March 12, vol. 304, 11 : 638-42
- 30- Trunet P., Le Gall JR, Lhoste F. et col. The role of iatrogenic disease in admission to intensive care. *JAMA* 1980, 224, 2617-20

31- Vital-Durand D. Epidémiologie des effets indésirables des médicaments In : Guillevin L. Pathologie iatrogène pp 7-11. Masson Paris 1993

32- Wilson R., Runciman W.B., Gilbert R.W. et col. : The Quality in Australian Health Care Study. The Medical Journal of Australia 1995 November 6 ; vol 163 ; 458-71

## ***Liste des Annexes***

**Annexe 1** : Lettre de mission de Messieurs Jacques Barrot, ancien Ministre des Affaires Sociales et de la Santé, et Hervé Gaymard, ancien Secrétaire d'Etat à la Santé et à la Sécurité Sociale (15 novembre 1996)

**Annexes 2 et 3** : Lettres de Monsieur Bernard Kouchner, Secrétaire d'Etat à la Santé, en dates des 10 (annexe 2) et 31 juillet 1997 (annexe 3).

**Annexe 4** : Note préparatoire aux auditions.

**Annexe 5** : Liste des auditions et entretiens

**Annexe 6** : Iatrogénie dans le domaine des psychotropes

**Annexe 7** : Iatrogénie chez les personnes âgées

**Annexe 8** : Pathologie iatrogène en dermatologie

**Annexe 9** : Tableau 1 : Iatrogénies médicamenteuses (groupe I : 83 cas) et diverses (groupe II : 6 cas)

MINISTRE DU TRAVAIL ET DES  
AFFAIRES SOCIALES

SECRETARE D'ETAT A LA SANTE  
ET A LA SECURITE SOCIALE

PT/CB/QUENEAU

26 NOV. 1996

Monsieur le Professeur,

Vous avez bien voulu appeler notre attention sur la gravité et sur le coût de la iatrogénie.

Conscient de l'impact négatif qu'elle peut avoir sur la santé de nos concitoyens, dans la continuité de l'esprit qui a présidé à l'élaboration des ordonnances du 24 avril 1996, nous souhaitons mettre en oeuvre une politique active de prévention dans ce domaine, politique qui s'inscrit dans la perspective d'une amélioration de la qualité et de la sécurité des soins.

Distinguant tout particulièrement dans ce cadre la iatrogénie d'origine médicamenteuse et tenant compte des travaux que vous avez déjà conduits sur ce thème avec le concours de l'Association Pédagogique Nationale pour l'Enseignement de la Thérapeutique, nous souhaitons vous demander de coordonner une étude analytique de ses causes et effets dans le souci d'en assurer la prévention. Cette étude serait utilement complétée d'une estimation des surcoûts qu'elle engendre.

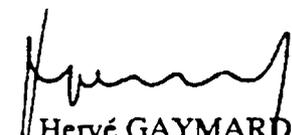
Vos conclusions devront naturellement proposer les moyens que vous jugerez les plus appropriés pour limiter cette iatrogénie. La mise en place et la conduite d'une expérience pilote permettant d'en vérifier l'efficacité pourraient apparaître souhaitables. Une telle expérience pilote pourrait alors se dérouler dans le cadre d'une région. Il vous appartiendra de nous faire à cet égard toutes propositions que vous jugeriez utiles.

La Direction Générale de la Santé vous apportera son concours pour la conduite de cette mission.

Nous souhaitons disposer d'un rapport d'étape en avril 1997 et de vos conclusions et orientations pour l'été 1997.

Veillez agréer, Monsieur le Professeur, l'expression de nos sentiments les meilleurs.

  
Jacques BARROT

  
Hervé GAYMARD

Monsieur le Professeur P. QUENEAU  
Faculté de médecine Jacques Lisfranc  
15 rue Ambroise Paré  
42023 ST ETIENNE CEDEX 2

*auprès du Ministre de l'Emploi  
et de la Solidarité*

*Paris, le* **10 JUIL. 1997**

CAB/CR/ML/N° 1461

Monsieur le Président,

Vous m'avez interrogé sur le devenir de la mission relative à la iatrogénie médicamenteuse qui vous a été confiée.

Je vous confirme l'intérêt que je porte à ce thème, qui s'inscrit dans le cadre d'une politique de meilleure utilisation du médicament à laquelle je suis particulièrement attaché.

C'est pourquoi, je vous donne volontiers mon accord pour la poursuite de cette mission, et je vous remercie de me faire parvenir les conclusions de vos travaux.

Je vous prie de croire, Monsieur le Président, à l'assurance de mes sentiments les meilleurs.



Bernard KOUCHNER

Monsieur le Doyen Patrice QUENEAU  
Président de l'APNET  
Hôpital Bellevue  
Boulevard Pasteur  
42055 SAINT-ETIENNE CEDEX 2

*auprès du Ministre de l'Emploi  
et de la Solidarité*

*Paris, le 31 JUIL. 1997*

CAB.FR/LS

Monsieur le doyen,

Je vous remercie de votre courrier du 25 juin 1997 relatif à votre mission sur la "iatrogénie médicamenteuse".

C'est bien volontiers que je vous demande de suivre la mission qui vous a été confiée par mes prédécesseurs.

Je partage totalement votre analyse sur l'importance de ce problème pour la Santé Publique de notre pays.

Je vous confirme que le concours de la Direction Générale de la Santé continuera de vous être apporté.

Croyez, Monsieur le Doyen, en l'expression de mes sentiments les meilleurs.



Bernard KOUCHNER

Monsieur le Doyen Patrice QUENEAU  
Président de l'APNET  
Hôtel BELLEVUE  
Boulevard Pasteur  
915 SAINT-ETIENNE Cedex 2

## Annexe 4

### *Note préparatoire aux auditions et entretiens ayant trait à la Mission Ministérielle concernant la iatrogénie médicamenteuse Quelques questions essentielles*

Comment définiriez-vous la iatrogénie médicamenteuse ?

Avez-vous été personnellement et/ou professionnellement confronté à la iatrogénie ?

Comment situez-vous la fréquence de la iatrogénie, notamment en terme de morbi-mortalité ?

- Quel est le nombre de morts par an en France liées à la iatrogénie médicamenteuse ?

Causes de la iatrogénie :

- Quels médicaments (et thérapeutiques non médicamenteuses) ?

- Par quels mécanismes ?

- Quelle iatrogénie serait évitable grâce à un meilleur respect des "*bonnes pratiques de prescription médicamenteuse*" ?

Quelles sont les conséquences médico-économiques de la iatrogénie médicamenteuse ?

Quelle iatrogénie serait "acceptable" ?

Quelles solutions préconisez-vous pour réduire la iatrogénie médicamenteuse ?

Quels aspects médico-légaux sont à envisager ?

- Faut-il une Loi concernant les aléas thérapeutiques ?

Qu'attendriez-vous de la mission confiée à Patrice QUENEAU et à l'APNET par Messieurs Jacques BARROT, Ministre du Travail et des Affaires Sociales, et Hervé GAYMARD, Secrétaire d'Etat à la Santé et à la Sécurité Sociale ?

Pr. Patrice QUENEAU (au nom du groupe de travail)

**Annexe 5**  
**Liste des 39 auditions ayant permis de recueillir la contribution de 51 personnes**

- 22 avril 1997**
- Pr. Yves MATILLON**  
Président de l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé)
- Mr. Ariel BERESNIAK** (au nom du Pr. Gérard DURU)  
Economiste de la Santé (Laboratoire GlaxoWellcome)
- Mme BONS**  
Chargée de la Pharmacovigilance (Laboratoire GlaxoWellcome)
- 28 avril 1997**
- Pr. Patrice JAILLON**  
Président de la Commission de Contrôle de la Publicité et du Bon Usage du Médicament
- Pr. Joël MENARD**  
Directeur Général de la Santé  
Ancien Président de la Conférence Nationale de la Santé
- Mr. Didier TABUTEAU**  
Directeur de l'Agence du Médicament
- Pr. Jean-Louis IMBS**  
Membre de la Commission de Pharmacovigilance de l'Agence du Médicament  
Responsable d'une étude pilote sur le thème de la iatrogénie médicamenteuse
- 14 mai 1997**
- Pr. Patrick CHOUTET**  
Médecin Conseil National de la Mutualité Sociale Agricole (MSA)
- Dr. REPOZ** (MSA)
- Pr. Jacques DANGOUMAU**  
Président du Conseil d'Administration de l'Agence du Médicament
- Pr. Claude BERAUD**  
Ancien Directeur de la Pharmacie et du Médicament,  
ancien Médecin Conseil National de la CNAM,  
Conseiller Médical de la Mutualité Française,  
Vice-Président de la Commission de la Transparence,  
Professeur d'Hépatogastro-Entérologie au CHU de Bordeaux
- Dr. Claude VICREY**  
Médecin Conseil National de la CANAM (Assurance Maladie des Professions Indépendantes)
- Pr. Claude LAROUSSE**  
Président de la Commission Nationale de Pharmacovigilance,  
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nantes
- Pr. Bernard GLORION**  
Président du Conseil National de l'Ordre des Médecins,  
Président de la Commission Nationale de Formation Médicale Continue
- Pr. Michel DUTILLEUX**  
Ordre National des Médecins
- 15 mai 1997**
- Pr. Edouard ZARIFIAN**  
Professeur de Psychiatrie et de Psychologie Médicale à l'Université de Caen
- Mr. Bernard LEMOINE**  
Directeur Général du Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique (SNIP)
- Dr. Olivier AMEDEE-MANESME**  
Directeur des Affaires Scientifiques et Techniques du SNIP
- Mme JOUHAN-FLELAUT** (SNIP)

- 16 octobre 1997** **Pr. Jean-Michel ALEXANDRE**  
Président du Comité des Spécialités Pharmaceutiques à l'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments, représentant Mr. Fernand SAUER (Executive Director)
- 29 octobre 1997** **Pr. Jean-Louis PORTOS**  
Ancien Conseiller ministériel  
Ancien Doyen de la Faculté de médecine de Ctréteil  
Président du Sou-Médical  
**Dr. Christian SICOT**  
Secrétaire Général du Sou-Médical
- Mr. Jean PAROT**  
Président du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens
- Dr. P. SOPENA**  
Vice-Président de MG France
- Dr. Jean-Claude DESENCLOS**  
Responsable de l'Unité des Maladies Infectieuses au Réseau National de Santé Publique
- Mme Dominique LAGARDE**  
Pharmacien Général de Santé Publique  
Chargé de mission auprès du Directeur des Hôpitaux  
Direction des Hôpitaux
- Dr. Patrick BREZAC**  
Président des Unions Professionnelles des Pays de la Loire  
Vice-Président de la Confédération des Syndicats des Médecins Français (CSMF)
- Dr. LE GOFF**  
Président de l'Union des Médecins Spécialistes
- Pr. Georges LAGIER**  
Président de la Commission Nationale des Stupéfiants à l'Agence du Médicament
- Dr. Elisabeth ELEFANT**  
Directrice du Centre de Renseignements sur les Agents Tératogènes (CRAT)
- 17 septembre 1997** **Monsieur Claude HURIET**  
Sénateur de Meurthe et Moselle  
**Monsieur Charles DESCOURS**  
Sénateur de l'Isère
- Pr. Jean-Pierre BADER**  
Ancien Président de la Commission de contrôle de la Publicité et du Bon Usage du Médicament

- Dr. Jean GRAS**  
Président de la Fédération des Médecins Français
- 30 octobre 1997**
- Pr. Guy NICOLAS**  
Rapporteur Général du Haut Comité de Santé Publique
- Pr. Jacques GHISOLFI**  
Président de la Conférence des Présidents de CME des CHU
- Dr. SERFATY**  
Président de la Fédération Intersyndicale des Etablissements d'Hospitalisation Privés  
Membre de la Conférence Nationale de Santé
- Pr. Claude LAROCHE**  
Président de l'Académie Nationale de Médecine
- Pr. François PIETTE**  
Professeur des Universités en Médecine Interne- Gériatrie
- Pr. R. MOULIAS**  
Professeur des Universités en Médecine Interne- Gériatrie  
Président du Collège des Gériatres
- Pr. LELOUCH**  
représentant le Pr.CHANGEUX, Président du Comité National d'Ethique
- Pr. Gilles AULAGNER**  
Professeur de Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie de Lyon  
Président du Syndicat National des Pharmaciens Praticiens Hospitaliers et Praticiens Hospitaliers Universitaires (SNPHPU)
- Pr. CALOT**  
Professeur de Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie de Grenoble
- Mr. Jean MARMOT**  
Ancien Président du Comité Economique du Médicament  
Président de chambre à la Cour des Comptes.
- 25 novembre 1997**
- Madame Andrée CUZIN**  
Directeur du Service des Soins Infirmiers du CHU de Saint-Etienne
- 29 décembre 1997**
- Mme Catherine SOKOLSKY**  
Journaliste à "Que Choisir"
- Mr. MOPAIN**  
Vice-Président de l'UFC  
Membre du Collectif interassociatif des domaines de santé
- 30 décembre 1997**
- Dr Olivier CHOSIDOW**  
Maître de Conférences de Thérapeutique - Praticien Hospitalier à la Faculté Paris Pitié-Salpêtrière
- 15 janvier 1998**
- Monsieur Claude EVIN**  
Ancien Ministre de la Santé  
Député de Loire-Atlantique
- 9 mars 1998**
- Monsieur René LE BERRE**  
Directeur Général Adjoint du CHRU de St-Etienne
- 12 mars 1998**
- Dr Olivier JOYEUX**  
Président de la Conférence des Présidents de CME des CHR

## Annexe 6

### *Les psychotropes :*

Notre analyse doit beaucoup à l'audition du Professeur Edouard ZARIFIAN (PU-PH de Psychiatrie à Caen). Le problème de la iatrogénie aux psychotropes est un problème majeur, qui doit faire l'objet d'études urgentes et d'une beaucoup plus grande diffusion des résultats existants et à venir.

Les *conséquences médico-économiques* de cette iatrogénie sont essentiellement en rapport avec des hospitalisations prolongées, des rechutes et des récurrences de la pathologie pré-existante.

#### Principales classes des médicaments en cause

1) Les Benzodiazépines sont très largement prescrites en France, et leur prescription est totalement *banalisée*, et par le prescripteur et par le patient. La première prescription de Benzodiazépines doit être considérée comme grave, et s'appliquer à réaliser des références médicales opposables (il est précisé qu'il existe à l'heure actuelle des références médicales opposables sur les prescriptions de Benzodiazépines uniquement chez la personne âgée).

2) Les Neuroleptiques sont prescrits de façon trop prolongée. Il faudrait en réévaluer régulièrement les indications et les modalités de prescription, par des conférences de consensus donnant naissance à des Guidelines beaucoup plus précises (comme aux Etats-Unis par exemple).

3) Les Antidépresseurs sont largement prescrits dans la population, avec l'augmentation des posologies, augmentant bien sûr le risque de la iatrogénie :

\* les *Antidépresseurs tricycliques* restent des Antidépresseurs de référence, et sont, semble-t-il, relativement bien prescrits avec des indications périodiques ;

\* les *Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine* posent, à ce jour, le problème le plus préoccupant :

- ils sont 7 fois plus chers que les Antidépresseurs classiques ou que les Benzodiazépines avec action anxiolytique ;

- l'Autorisation de mise sur le marché précise qu'il s'agit d'un Antidépresseur avec action anxiolytique, et les prescriptions sont largement débordées en raison de cette spécificité anxiolytique attribuée aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ;

- 50 % de patients sous PROZAC® y sont depuis plus d'un an ;

- la prescription de PROZAC® se fait très rapidement au cabinet du Médecin, sans aucun travail psychologique ;

- dès l'arrêt du PROZAC®, il semble qu'il y ait une augmentation très importante des récurrences et des rechutes des syndromes anxio-dépressifs ;

- il semble que le nombre des décès et des suicides soit très nettement supérieur qu'avec d'autres Antidépresseurs (8 fois plus de suicides) ; cette augmentation du nombre de suicides est essentiellement due à une libération dans le cortex cérébral de Dopamine, responsable d'actes auto-agressifs, et que le PROZAC® est considéré, à l'heure actuelle, comme une « cocaïne soft » ;

- enfin, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ont une demi-vie très longue, supérieure à une semaine pour le PROZAC® et à 15 jours pour le dérivé actif de cette même molécule.

Propositions concrètes :

1- Il est indispensable et urgent de fournir aux Prescripteurs une information indépendante de toutes manipulations, en particulier par une indépendance de la Formation Médicale Continue et une mise à jour régulière, et travailler sur la « juste prescription ».

2- Les psychotropes illustrent la nécessité d'enseigner :

- l'Art de limiter les prescriptions à ce qui est réellement nécessaire.

- l'Art de déprescrire.

3- Le Prescripteur doit toujours évaluer le rapport bénéfice/risque, et entreprendre une explication avec son patient.

## Annexe 7

### *Compte-rendu de l'audition des Professeurs R. Moulias et F. Piette.*

**1 - En gériatrie, la notion de iatrogénie ne se limite pas au médicament,** mais doit s'étendre à l'ensemble du soin : maladies nosocomiales : dénutrition, astasie, dépression, escarre, confusion, régression, déshydratation etc... et les infections qui en découlent.

**2 - Les maladies iatrogènes et nosocomiales** sont un problème quotidien.

Elles concernent pour la iatrogénie :

- La surprescription : formation médicale
- La surconsommation : éducation pour la santé
- Le manque de compliance : éducation pour la santé
- Les traitements "futiles" : formation médicale
- Les retards diagnostiques : retard thérapeutique par manque de recours au référent gériatre.

**3 - Causes de la iatrogénie :**

- Absence de formation des médecins
- Absence d'éducation pour la santé des malades
- Inadaptation de l'essai thérapeutique à la gériatrie : il est réservé au "super" vieillard en "monopathologie", situation rare ; c'est en général le vieillard polypathologique qui recevra le traitement
- La pharmacologie du médicament chez le vieillard malade (notamment dénutri) n'est pas étudiée : c'est à lui qu'est destiné le médicament
- Rôle négatif de certains CCPPRB :
  - Refus de la recherche non thérapeutique (sans bénéfice direct) chez le vieillard : comment traiter sans connaître, ni la nosologie, ni la physiopathologie ?
  - Refus d'accès au bénéfice de la recherche pour les vieillards "incapables"
- Absence de programme INSERM

**4 - Conséquences médico-économiques**

- Augmentation des hospitalisations en Court Séjour
- Augmentation des hospitalisations en Soins de Suite
- Augmentation des hospitalisations en Soins de Longue Durée
- Autres prescriptions médicamenteuses

**5 - Quelle iatrogénie serait acceptable ?**

Le risque lié à un traitement efficace ne peut pas être écarté. La iatrogénie liée à l'ignorance ou à la futilité est inacceptable

**6 - Quelles solutions préconisez-vous pour réduire la iatrogénie médicamenteuse ?**

- Formation de tous les médecins à la gériatrie (généralistes et spécialistes sauf pédiatres et accoucheurs)

- Meilleure référence des malades âgés polypathologiques à des centres d'évaluation gériatologique : source d'un meilleur maintien à domicile
- Essais thérapeutiques après AMM adulte en situation de traitement réel chez le malade âgé (sans éliminer les dénutris, déments, infections, etc...)
- Meilleure connaissance de la nosologie et de la physiopathologie des maladies du grand âge (recherche sans bénéfice direct)
- Utilisation des données du soin courant pour la recherche (soin protocolés soignants et médicaux)
- Diffusion des bonnes pratiques cliniques gériatriques ainsi définies

## **7 - Quels aspects médico-légaux ?**

Eviter les nouvelles lois complexes et inapplicables.

Le consentement aux soins courants devrait être enregistré au même titre que le consentement à l'essai thérapeutique, puisque le soin courant représente un risque plus élevé ! Le refus doit être aussi enregistré.

Il y a plus de malades âgés décédés d'avoir été traités trop tard ou pas du tout, que d'avoir reçu un traitement indispensable mais dangereux en temps utile. Cette notion d'efficacité et d'utilité pour le malade est capitale.

## Annexe 8

### *Pathologie iatrogène en dermatologie (d'après O. Chosidow)*

La pathologie iatrogène observée en Dermatologie est très polymorphe ; elle pourrait inclure non seulement les accidents des médicaments mais également ceux des cosmétiques, voire les effets secondaires de thérapeutiques non conventionnelles, comme la mésothérapie.

Plusieurs grands chapîtres seront individualisés, comportant notamment les accidents des médicaments administrés par voie systémique (réactions cutanées aux médicaments et accidents non cutanés des médicaments utilisés en Dermatologie) et par voie topique.

La quasi totalité des maladies dermatologiques peuvent être induites et/ou aggravées par des médicaments. Ce rapport sera volontairement limitatif.

#### **A -Réactions cutanées aux médicaments.**

De manière générale, les réactions cutanées aux médicaments ou toxidermies sont les plus fréquents des effets secondaires rapportés. **Elles compliquent 2 à 3% des traitements hospitaliers et motivent environ 1% des consultations et 5% des hospitalisations des Services de Dermatologie. Les formes graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital représentent environ 5% des toxidermies** : anaphylaxie, érythrodermie, syndrome d'hypersensibilité, vascularites, syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson.

#### **1) Définitions et nosologie.**

Un effort de consensus européen a été récemment mis en place dans ce domaine.

#### **- Eruptions morbilliformes ou maculopapuleuses.**

Ces éruptions, cliniquement non spécifiques, peuvent être parfois difficiles à distinguer des viroses. L'intensité du prurit, le polymorphisme des lésions, l'absence de lésions muqueuses, la discrétion ou l'absence de la fièvre, peuvent évoquer la toxidermie. Ces éruptions surviennent en règle 8 à 12 jours après l'introduction du médicament inducteur mais des délais plus courts ou plus longs sont possibles ; elles disparaissent sans séquelles en 2 à 10 jours. Le risque potentiel d'évolution vers des formes graves justifie l'arrêt, par principe, du ou des médicaments suspects. En fait, lorsqu'un traitement est poursuivi en raison d'une menace vitale que ferait courir son interrupton (toxidermie au triméthoprime-sulfaméthoxazole au cours du SIDA), l'évolution est habituellement favorable dans les mêmes délais.

Les responsables les plus fréquents (> 3%) sont : les pénicillines A, les sulfamides antibactériens, la carbamazépine, la phénytoïne, la salazopyrine, le captopril, la D-pénicillamine...

#### **- Prurit.**

Il peut être le signe inaugural et parfois la seule manifestation d'une réaction médicamenteuse ou être associé à une éruption maculo-papuleuse. L'interprétation de l'étiologie médicamenteuse est compliquée en raison du caractère fréquent et multifactoriel du prurit.

L'amélioration, après arrêt du traitement, et éventuellement l'exacerbation du prurit après sa réintroduction, constituent des arguments souvent nécessaires.

#### **- Urticaire et angio-oedème.**

L'urticaire aiguë d'origine médicamenteuse n'est pas spécifique. Le pronostic vital est mis en jeu s'il existe un angio-oedème des voies aériennes supérieures ou un choc anaphylactique. Le tableau le plus caractéristique est la survenue de l'urticaire et/ou de l'angio-oedème quelques minutes à quelques heures après l'administration du médicament.

Il existe également des urticaires tardives (6-12 jours) dans le cadre d'une maladie sérique avec ou sans arthralgies et fièvre associées.

Finalement, on considère aujourd'hui que les médicaments sont une cause peu fréquente d'urticaire aiguë (< 10%). Les principaux responsables sont : les produits de contrastes iodés, les dérivés sanguins, les sérums et vaccins, les anesthésiques généraux, les bêta-lactamines, l'acide acétyl-salicylique. Les urticaires à l'aspirine sont des urticaires non immunologiques, exposant à des réactions analogues avec tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont une cause récemment décrite dans l'angio-oedème ; le risque pourrait même être plus élevé qu'avec les pénicillines.

#### **- Erythrodermie et syndrome d'hypersensibilité.**

L'érythrodermie est une dermatose sévère avec un érythème diffus infiltré (parfois lichénoïde), squameux ou suintant, atteignant la totalité ou la quasi-totalité du tégument. L'érythrodermie peut être isolée ou le plus souvent associée à des manifestations viscérales définissant le tableau d'hypersensibilité médicamenteuse. Les signes associés peuvent être : fièvre, myalgies, adénopathies, hépatite cytolytique, néphropathie interstitielle, pneumopathie, hyperéosinophilie sanguine, hyperlymphocytose atypique.

Ce tableau sévère, parfois mortel (10%?), survient plus tardivement (3 à 8 semaines) que les éruptions maculo-papuleuses "banales". Les médicaments responsables sont les anticomitiaux aromatiques (phénobarbital, hydantoïne, carbamazépine), les antibiotiques (sulfamides antibactériens, minocycline, dapsonne notamment), le captopril, l'isoniazide.... D'autres médicaments ont été mis en cause plus récemment : lamotrigine, minocycline, abacavir... La régression est plus lente, de l'ordre de plusieurs semaines. Des formes graves, avec atteinte notamment respiratoire ou hépatique, justifient parfois une corticothérapie par voie générale.

#### **- Erythème pigmenté fixe.**

Les lésions cliniques très caractéristiques sont au nombre de 1 à quelques dizaines. Elles peuvent siéger n'importe où sur la peau et les muqueuses, avec une prédilection pour les mains,

les avant-bras, les lèvres et les organes génitaux externes. Chaque lésion est faite d'un placard arrondi de 1 à 10 cm de diamètre, érythémateux et inflammatoire, apparu quelques dizaines de minutes à quelques heures après l'ingestion du médicament déclenchant et précédée par une sensation de prurit ou de brûlure. La lésion peut évoluer vers une bulle (30% des cas). Elle guérit en une dizaine de jours, laissant une hyperpigmentation résiduelle, grise ou ardoisée, bien limitée, sur laquelle apparaîtront de nouvelles poussées inflammatoires en cas de réintroduction du médicament responsable. Ces récurrences, toujours aux mêmes sites (avec volontiers adjonction de lésions nouvelles à chaque poussée) sont une caractéristique fondamentale de l'érythème pigmenté fixe.

L'érythème pigmenté fixe est toujours de cause médicamenteuse (surtout barbituriques, tétracyclines, phénacétine, pyrazolés, sulfamides).

### ***- Syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell.***

Il s'agit d'accidents presque toujours d'origine médicamenteuse, caractérisés par une nécrose extensive de l'épiderme, aboutissant au détachement de vastes lambeaux comme dans une brûlure du second degré. C'est la plus grave des pathologies cutanées iatrogènes. Le début est souvent muqueux par des érosions, associées secondairement à une éruption douloureuse et fébrile, extensive, qui va décoller. Le syndrome de Stevens-Johnson est la forme mineure du syndrome de Lyell, avec un décollement cutané < 10% de la surface corporelle.

A la phase d'état, il apparaît sur une nappe érythémateuse un décollement épidermique en linge mouillé, faisant place à un derme rouge suintant. Bien que le tableau clinique soit typique, il est recommandé de réaliser une biopsie cutanée systématique pour des raisons médico-légales (nécessité d'affirmer le syndrome de Lyell pour la pharmacovigilance). Des manifestations viscérales sont fréquentes, associant le retentissement systémique de la destruction étendue de l'épiderme (pertes liquidiennes, infection, troubles de la thermorégulation, augmentation de la consommation énergétique, déficit immunologique) et des lésions viscérales considérées comme spécifiques, avec une nécrose épithéliale semblable à celle de l'épiderme (poumons, tube digestif, reins).

La mortalité du syndrome de Lyell est d'environ 30%, le plus souvent dans les premiers jours de l'évolution.

Les médicaments les plus fréquemment suspectés sont : les sulfamides antibactériens (sulfadiazine, sulfaméthoxazole), antibiotiques (amino-pénicillines, céphalosporine), anticomitiaux, antiaromatiques (hydantoïne, carbamazépine, phénobarbital), allopurinol, anti-inflammatoires non stéroïdiens (phénylbutazone, oxicams).

Le syndrome de Lyell survient, en moyenne, entre 7 à 21 jours après la première prise du médicament. Les malades doivent être traités en unité spécialisée.

### ***- Pustulose exanthématique aiguë généralisée.***

Il s'agit d'une éruption brutale de pustules amicrobiennes en nappes sur un érythème oedémateux. Les lésions prédominent au visage et dans les grands plis. Elles s'accompagnent de fièvre et d'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles éosinophiles. C'est une réaction précoce, survenant habituellement dans les 48 heures suivant l'introduction du médicament responsable.

Les médicaments les plus souvent responsables sont les pénicillines orales et les macrolides.

**- *Vascularites.***

Contrairement à ce qu'on pourrait penser, les vascularites médicamenteuses sont rares, n'expliquant pas plus de 10% des vascularites cutanées. Les médicaments responsables sont les antibiotiques, les antithyroïdiens de synthèse...

**- *Réactions de photosensibilité.***

**- *Réactions phototoxiques.***

Les réactions phototoxiques sont fréquentes, survenant chez tous les individus, sans prédisposition particulière, à condition que le médicament photosensibilisant s'accumule dans la peau et que l'irradiation soit suffisante.

Quelques heures après l'exposition, apparaissent un érythème, un oedème et des bulles, évoluant les jours suivants vers la desquamation et la pigmentation. La réaction perdure si l'irradiation et la prise médicamenteuse persistent.

Les médicaments les plus souvent impliqués sont : les cyclines, les AINS, les quinolones (y compris les plus récentes comme la sparfloxacine), l'amiodarone, les phénothiazines, la chlorpromazine, le 5-FU et les psoralènes.

**- *Réactions photoallergiques.***

Les réactions photoallergiques ne surviennent que chez les sujets préalablement sensibilisés. Elles débordent des zones exposées.

L'éruption peut être érythémateuse, oedémateuse, eczématiforme. L'évolution est habituellement favorable après éviction de la molécule photo-allergisante. Rarement après un épisode photoallergisant et après élimination du médicament inducteur, certains individus présentent une photosensibilité persistante ou émanente.

Les réactions photoallergiques peuvent être liées, soit à l'application d'un topique, soit à une prise médicamenteuse par voie systémique.

Les médicaments les plus imputables sont les AINS, les diurétiques thiazidiques et les sulfamides. Le délai entre l'introduction du médicament et les symptômes est de 5 à 21 jours lors de la première prise ; en cas de réadministration, le délai est de l'ordre de 24 heures. Des photo-patch-tests permettent de confirmer le diagnostic si nécessaire.

**- Maladies cutanées ou non-cutanées induites par les médicaments.**

Il existe des toxidermies mimant une dermatose commune (pseudo-lymphome à la carbamazépine, pseudo-porphyrine après furosémide, éruption lichénoïde après sulfamide). Certains médicaments peuvent déclencher ou exacerber une dermatose commune : acné et corticoïdes ou lithium, psoriasis et certains bêtabloqueurs, porphyrie et oestrogènes. Enfin, des maladies auto-immunes peuvent être induites par les médicaments : pemphigus et captopril, lupus systémique et hydralazine, pseudo-dermatomyosite et hydroxyurée, sclérodermie et dérivés du tryptophane ou du silicone (d'actualité !).

**- Troubles de la pigmentation, des phanères et des muqueuses.**

Divers médicaments peuvent provoquer une hyper ou une hypo-pigmentation (minocycline, contraceptifs oraux, imipramine...), une alopecie ou une hypertrichose (antimitotiques, rétinoïdes, corticoïdes), une onycholyse (quinolones), des anomalies muqueuses (stomatite aux sels d'or, hyperplasie gingivale à la ciclosporine ou à la nifédipine).

**2) Facteurs favorisants et épidémiologie.**

La prédominance modérée de 1,5 à 2 femmes pour un homme est probablement le reflet d'une consommation plus importante de médicaments par les femmes. Il existe un caractère familial, avec même une prédisposition génétique démontrée pour les syndromes d'hypersensibilité aux anticomitiaux aromatiques. Les toxidermies sont plus fréquentes chez les sujets polymédicamentés (risque plus élevé de réaction cutanée aux amino-pénicillines quand l'allopurinol est associé).

Les infections virales aiguës (EBV) ou chroniques (VIH) accroissent le risque de réactions médicamenteuses. Au cours de la mononucléose infectieuse, les taux de réactions cutanées aux pénicillines atteignent 90%, mais après guérison le risque redevient le même que dans la population générale. Au cours du SIDA, 40 à 60% des malades font une réaction cutanée aux médicaments, par exemple au sulfaméthoxazole. La plupart du temps, il s'agit d'éruptions maculo-papuleuses d'évolution bénigne, mais on observe également un nombre accru de toxidermies d'autres types, dont les syndromes de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell et avec divers médicaments, dont les sulfamides, l'amoxicilline et également les antituberculeux.

Enfin, le risque de faire une réaction cutanée aux médicaments est plus important lors d'une prise aiguë (< 2 mois) que chronique (> 2 mois) ; c'est le cas notamment des toxidermies à l'allopurinol.

Il est extrêmement **difficile, compte-tenu des données disponibles, de faire une pharmacoépidémiologie quantitative** ; seules des études spécifiques et coûteuses ont permis de mieux évaluer le risque ; c'est le cas de l'étude SCAR (étude cas-témoin) publiée en

1995 dans le New England Journal of Medicine, qui donne notamment un risque de 172 pour la sulfaméthoxazole (intervalle de confiance à 95% : 75 - 387), de 62 pour la chlormézanone (intervalle de confiance à 95% : 21 - 188), de 6,7 pour les aminopénicillines (intervalle de confiance à 95% : 2,5 - 18), de 90 pour la carbamazépine (intervalle de confiance à 95% : 19 à l'infini), de 72 pour les oxicams (intervalle de confiance à 95 % : 25 à 209)...

Ce type de méthodologie lourde a été mis en place compte-tenu de la rareté du syndrome de Stevens-Johnson et du syndrome de Lyell, évaluée entre 1 à 2 cas par million d'habitants et par an (aussi bien en France qu'en Allemagne).

### **3) Diagnostic.**

**Il n'existe pas de test ayant une sensibilité et une spécificité suffisantes pour affirmer le diagnostic.** Dans l'état actuel des connaissances, l'analyse étiologique des toxidermies repose donc uniquement sur un faisceau de présomption reposant sur des critères d'imputabilité. Les tests épicutanés dans les exanthèmes maculo-papuleux ne sont pas suffisamment sensibles et spécifiques. **La ré-introduction n'est pas éthiquement acceptable** (à l'exception des formes localisées sans atteinte muqueuse d'érythème pigmenté fixe).

### **4) Traitement.**

#### *a) Curatif.*

Compte-tenu du risque d'évolution vers une forme grave, il est souhaitable d'interrompre l'administration des médicaments, dont l'arrêt n'est pas dangereux.

Les antihistaminiques anti-H1 ont un intérêt probable dans les réactions cutanées avec prurit. **Cependant, ils sont souvent trop prescrits** avec, à la fois des conséquences en terme économique mais aussi en terme de santé publique (cf infra).

**L'utilisation de la corticothérapie générale reste débattue mais est probablement dangereuse dans la majorité des cas.**

#### *b) Préventif.*

Le rôle préventif des corticoïdes est établi dans la prévention des réactions aux produits de contraste iodés et probable dans les toxidermies au VIH. Cependant, des toxidermies sévères peuvent apparaître chez des patients traités par corticothérapie générale à fortes doses, ce qui suggère une efficacité incomplète.

Les syndromes d'hypersensibilité avec forme grave peuvent justifier une corticothérapie par voie générale, en sachant cependant que les malades sont parfois très difficiles à sevrer.

L'administration conjointe de corticoïdes, d'antihistaminiques et d'alpha-2-sympathomimétiques, diminue de façon significative les récurrences de réaction immédiate aux produits de contraste iodés.

*c) Quefaire vis- à-vis des traitements en cours ?*

Le traitement interrompu pour une suspicion de toxidermie est finalement rarement réintroduit ultérieurement. Chez les patients polymédicamentés, pour chaque médicament, **la décision doit donc mettre en balance la sévérité de la réaction, la sévérité de la maladie traitée, le rapport bénéfice/risque des traitements alternatifs.** En fonction de cette analyse, on peut être amené à arrêter tous les traitements en cours ou seulement certains d'entre eux.

*d) Que faut-il contre-indiquer et à qui ?*

Pour la plupart des réactions idiosyncrasiques, il est logique de ne contre-indiquer que le produit suspect et les produits qui sont chimiquement suffisamment proches pour faire craindre un risque de réaction croisée. Lors des réactions plus probablement pharmacologiques (angio-oedème ou d'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, urticaire avec l'Aspirine et les AINS), il faut contre-indiquer l'ensemble de la classe pharmacologique. Pour les réactions les plus graves, l'existence de facteurs favorisants génétiques rend logique d'étendre la contre-indication aux membres de la famille directe.

Le risque de réaction anaphylactique doit faire contre-indiquer toute administration ultérieure d'un médicament ayant induit une urticaire. Si ce médicament est indispensable, on peut envisager une désensibilisation (exemple de la pénicilline). Pour les toxidermies VIH, le principe reste débattu.

## **B -Accidents non dermatologiques des médicaments utilisés en Dermatologie.**

En raison de la grande diversité clinique, chaque médicament fera l'objet d'un récapitulatif comportant à la fois la description clinique, les données épidémiologiques lorsqu'elles existent, l'attitude pratique, y compris la prévention. **Le choix est évidemment arbitraire et s'est focalisé sur des médicaments d'actualité.**

### **1) Médicaments responsables d'effets tératogènes.**

Deux médicaments extrêmement tératogènes sont utilisés en dermatologie : le thalidomide et les rétinoïdes (Ro-Accutane\*, Soriatane\*).

Le **thalidomide** a été responsable de graves anomalies durant les années 60. Il est d'efficacité indiscutable dans au moins 5 indications : l'érythème noueux lépreux, les aphtoses sévères, la maladie de Jessner-Kanoff, le lupus érythémateux cutané et les réactions chroniques du greffon contre l'hôte.

Le **Ro-Accutane\*** est un médicament majeur des acnés graves ou résistantes aux traitements classiques, notamment quand existe une dysmorphophobie.

Le **Soriatane\*** est utilisé dans les troubles sévères de la kératinisation.

Ces deux rétinoïdes sont connus pour leurs effets tératogènes, en sachant cependant que le Soriatane pose un problème particulier, puisqu'il faut attendre 2 ans après la fin de la contraception pour pouvoir envisager une grossesse (relargage plasmatique à partir de compartiments de stockage tissulaire). En ce qui concerne le Ro-Accutane, le délai est d'un mois.

Une réflexion a été mise en place à l'Agence du Médicament, en collaboration avec tous les groupes intéressés pour réglementer la prescription de ces médicaments tératogènes, en particulier en raison de la survenue de grossesses chez des femmes exposées au Ro-Accutane en dépit des recommandations de l'AMM. En janvier 96, une présentation du bilan était faite à l'Agence du Médicament, ayant conduit à un certain nombre de mesures réglementaires. Le RCP a été modifié avec obligation d'information, avant la prescription de Ro-Accutane\* du risque tératogène et document à remplir, enfin contraception obligatoire, bilan biologique comportant à la fois une RIG et un dosage des triglycérides, du cholestérol total et des transaminases. La prescription du Ro-Accutane\* chez les femmes en âge de procréer ne peut se faire qu'après un mois de contraception bien suivie. Une négativité du test sérologique de grossesse datant de moins de 3 jours, une évaluation de la compréhension par la patiente du risque tératogène, une nécessité du suivi, et le recueil de l'accord de souhait de contraception signé sont réglementaires. L'ordonnance de renouvellement doit mentionner la réalisation récente du test de grossesse ; la contraception doit être poursuivie dans le mois qui suit l'arrêt du traitement ; enfin, il est mentionné qu'aucun patient ne doit effectuer aucun don de sang au cours du traitement et au cours du mois suivant l'arrêt, en raison de la présence de l'isotrétinoïne dans le sang et des risques de contamination éventuelle des femmes enceintes.

## **2) La ciclosporine.**

La ciclosporine a été développée dans différentes maladies auto-immunes en général et en dermatologie en particulier, notamment dans le psoriasis. Elle pourrait également être utilisée officiellement dans la dermatite atopique. D'autres indications plus anecdotiques existent, notamment les dermatoses bulleuses auto-immunes.

Il s'agit d'un médicament extrêmement réglementé, notamment en raison de son risque rénal et carcinogène potentiel. Les "guide-lines" semblent assez bien respectés et les indications sont le fait de médecins hospitaliers spécialisés.

## **3) La terbinafine (Lamisil\*)**

Il s'agit d'un antifongique par voie systémique. Une enquête récente de pharmacovigilance a évoqué la possibilité d'hépatites graves à prédominance cholestatique, de pancytopénies prédominant sur la lignée blanche, de réactions cutanées graves de type syndrome de Lyell et syndrome de Stevens Johnson. Il existe également des troubles du goût, à type d'agueusie d'évolution favorable après l'arrêt du médicament (plusieurs semaines, voire plusieurs mois).

La prévalence précise de ces anomalies semble relativement rare mais **on manque cruellement de données quantitatives précises.**

Ce médicament reste toujours l'objet d'une surveillance de la pharmacovigilance et pourrait conduire à une réévaluation du rapport bénéfice-risque.

#### **4) Antihistaminiques anti-H1.**

La survenue de torsades de pointe au cours de traitements anti-histaminiques anti-H1 a fait surseoir à la commercialisation de la terfénaire (Teldane<sup>\*</sup>) en 1997. L'astémizole (Hismanal<sup>\*</sup>) et la loratadine (Clarityne<sup>\*</sup>) sont également à risque.

La sédation induite par les antihistaminiques peut être délétère, notamment chez les sujets âgés (fractures du col...).

**Il s'agit de médicaments la plupart du temps de confort, dont le rapport coût/bénéfice-risque devrait être réévalué.**

**5) Différents médicaments** font l'objet d'une surveillance ponctuelle en raison de leurs effets secondaires potentiels : PUVAthérapie et cancers cutanés (mélanome, carcinomes cutanés), minocycline (hépatite, lupus, syndrome d'hypersensibilité), anti-protéase, inhibiteurs de la reverse transcriptase...

Je n'insisterai pas ici sur les effets systémiques des médicaments certes utilisés en dermatologie mais également dans d'autres spécialités, comme les corticoïdes par voie générale, les antiandrogènes ? ...

#### **C - Médicaments topiques.**

Les médicaments topiques sont largement utilisés en Dermatologie. Il n'est pas question ici de détailler l'ensemble des effets secondaires potentiels et des recommandations d'utilisation de l'ensemble des produits topiques.

Les corticoïdes locaux sont parmi les topiques les plus utilisés. Les effets secondaires sont bien connus : atrophie dermo-épidermique, vergetures, troubles pigmentaires, hypertrichose, dermite péri-orale, surinfection, allergie de contact, phénomène de rebond, effets secondaires systémiques, notamment ophtalmologique, syndrome de Cushing,...

Les AINS topiques sont également responsables d'éruptions en général localisées (eczéma en général) ou plus rarement généralisées...

Je voudrais insister ici sur l'importance d'une pharmacovigilance des médications topiques. En effet, il existe des réactions graves qui, compte-tenu de l'effet topique attendu, font revoir totalement le rapport bénéfice/risque. Seuls seront détaillés ici les **topiques récents ayant fait l'objet d'une telle réévaluation.**

Un cas clinique publié il y a quelques années dans le Lancet a fait suspecter la **Vit. A acide topique** comme étant potentiellement tératogène. Une enquête épidémiologique est allée contre. Toutefois, la Société Française de Dermatologie a émis le voeu que la Vit. A acide ne soit pas utilisée pendant la grossesse, d'autant que son efficacité dans les vergetures n'a pas été démontrée.

**Réactions photoallergiques après topiques.** Les topiques les plus fréquemment impliqués sont la prométhazine, l'acide para-amino-benzoïque, les salicylamides halogénés.

**Topiques pédiculicides.** La survenue d'un bronchospasme après application d'un spray contenant une pyrèthrine de synthèse justifiait en 1997 une enquête immédiate de pharmacovigilance. Dorénavant, les sprays sont totalement contre-indiqués chez l'asthmatique, avec une modification du RCP et l'inscription des contre-indications sur l'emballage.

En octobre 95, le **Pévaryl Spray 1%** a vu sa commercialisation interrompue en raison de la survenue de 111 accidents caustiques, comportant des phlyctènes, évoquant une brûlure de second degré. Il s'agissait d'un accident lié aux silicones volatiles.

La suspension de commercialisation de l'**Erythromycine Bailleul** a été décidée en novembre 95, dès qu'a été connu un rapport proposant de classer son solvant sur la liste à proscrire en raison d'une toxicité potentielle sur l'embryogénèse. Les laboratoires de l'Agence du Médicament ont ici anticipé une mission internationale qui, par ailleurs, a été repoussée en raison d'une conférence prévue en 1996.

#### **D - Cas particulier de l'enfant.**

Chez l'enfant, une revue générale vient de faire la synthèse des données concernant les réactions cutanées aux médicaments. Aucune étude épidémiologique n'est disponible, bien que les risques toxiques soient beaucoup plus élevés.

L'exanthème maculo-papuleux représenterait 67% des accidents cutanés chez l'enfant.

Les accidents particuliers à l'enfant sont évidemment la tératogénicité des médicaments mais aussi les accidents locaux après vaccins (prurit, eczéma, granulome, pigmentation, hypertrichose), les lésions sclérodermiformes après injection de la Vitamine K1 ...

#### **CONCLUSIONS.**

Les accidents cutanés des médicaments sont à la fois polymorphes et fréquents. Ils posent parfois des problèmes de Santé Publique, conduisant à une morbidité importante voire une mortalité non négligeable. Les accidents cutanés du médicament conduisent dans certains cas à un réexamen du rapport bénéfices-risques du médicament (sparfloxacin ou Zagam\* ...) et même un arrêt de commercialisation (chlormézanone ou Trancopal\*). Il serait souhaitable de renforcer la

circulation de l'information entre les divers acteurs que sont les laboratoires pharmaceutiques, les dermatologues prescripteurs, les dermatologues ayant observé les effets secondaires et les instances de régulation (pharmacovigilance et Agence du Médicament).

Parmi d'autres perspectives d'améliorations, il faudrait également :

- subventionner des études épidémiologiques quantitatives pour préciser le risque.
- exiger qu'un dermatologue évalue (idéalement en prospectif) les effets secondaires cutanés graves des médicaments. En France, la collaboration des diverses instances officielles a ainsi permis de limiter les indications de la lamotrigine (Lamictal<sup>\*</sup>) (à haut risque de syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson et d'hypersensibilité) alors que le dossier industriel de mauvaise qualité dermatologique initiale tendait à minimiser les risques.

#### **BIBLIOGRAPHIE.**

- ADR reporting. *Pharmacoépidémiology and Drug Safety* 1997 ; 6 : 115-127.
- BONNETBLANC JM. Réactions cutanées aux médicaments chez l'enfant. *Ann Dermatol Venereol* 1997;124: 339-345.
- BREATHNACH SM, HINTNER H. *Adverse drug reactions and the skin*. Ed. Blackwell, Scientific Publications 1992. 394 pages.
- BRUINSMA W. *A guide to drugs eruptions*. Ed. Université Libre d'Amsterdam, 1995, 123 pages.
- CHOSIDOW O, BOURGAULT I, ROUJEAU JC. Drug rashes. what are the targets of cell-mediated cytotoxicity ? *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 627-629.
- LORETTE G, VAILLANT L. *Traitements locaux en dermatologie*. Ed Doin, 1995, 236 pages.
- ROUJEAU JC, KELLY JP, NALDI L, et al. Medication use and the risk of Stevens Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995 ; 533 : 1607-7.
- SAIAG P, CAUMES E, CHOSIDOW O, REVUZ J, ROUJEAU JC. Drug -induced toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 26 : 567-74.
- WOLKENSTEIN P, CHOSIDOW O. Toxidermies médicamenteuses : diagnostic. *Rev Prat* 1997 ; 44 : 327-33.
- ZURCHER K, KREBS A. *Cutaneous drug reactions*. Ed. Karger, 1992, 570 pages.

## Annexe 9

**Tableau 1 : Iatrogénies médicamenteuses (groupe I : 83 cas) et diverses (groupe II : 6 cas) - Total : 89 cas**  
**Classification à partir de la symptomatologie**

- 1 = TROUBLES ENDOCRINIENS : 15
  - Hypoglycémie : 7 (insuline : 4 - hypoglycémisants oraux : 3)
  - Hyperosmolarité d'origine glycémique : 2 (diurétiques)
  - Hypothyroïdie : 3 (surdosage en iode radioactif: 1 - amiodarone : 1 - colchicine : 1)
  - Hyperthyroïdie : 1 (amiodarone)
  - Gynécomastie : 1 (anti-H2)
  - Aménorrhée secondaire + métrorragies : 1 (à l'arrêt d'1 estroprogestatif)
- 2 = TROUBLES DIGESTIFS : 13
  - Ulcère gastro-duodéal compliqué : 6 (AAS : 2 - AINS : 2 - corticoïdes : 2)
  - Hémorragie digestive/métastases duodénales d'un adénocarcinome rénal : 1 (AAS)
  - Gastrite (avec hémorragie digestive) : 1 (AINS)
  - Vomissements : 1 (paracétamol + dextropropoxyphène)
  - Colite pseudo-membraneuse aux antibiotiques : 3
  - Maladie des laxatifs : 1
- 3 = APLASIES MEDULLAIRES : 11
  - immunosuppresseurs + corticoïdes : 7 - anti-infectieux : 2 - antithyroïdiens de synthèse : 2
- 4 = TROUBLES IONIQUES ET METABOLIQUES : 8
  - Hyponatrémie de déplétion : 3 (diurétiques : 2 - régime désodé "hyperobservé" : 1)
  - Hypokaliémie : 3 (diurétiques)
  - Hyperkaliémie : 1 (sels de K)
  - Hyperuricémie asymptomatique : 1 (diurétiques)
- 5 = HYPOTENSION ARTERIELLE : 8
  - Hypotension orthostatique : 6
    - Médicaments cardio-vasculaires : 3 (alpha-bloquants : 1 - antagonistes calciques : 1 - agonistes dopaminergiques : 1)
    - Psychotropes : 3 (neuroleptiques : 1 - benzodiazépines : 1 - médicament non identifié : 1)
  - Hypotension avec malaises : 2
    - Médicaments cardio-vasculaires : 2 (anti-HTA centraux : 1 - sydonimines : 1)
- 6 = INSUFFISANCE RENALE : 5
  - IRA : 4 (AINS, 2 fois associés aux IECA)
  - Aggravation IRC: 1 (IECA)
- 7 = ALLERGIE : 6
  - Urticairer, oedème de Quincke, asthme et/ou rhinite obstructive : 4 (antibiotiques : 2 - AAS : 1 - médicament non identifié : 1)
  - Choc anaphylactique + Urticairer : 2 (calcitonine : 1 - double injection locale de xylocaïne adrénalisée® + corticoïdes: 1)
- 8 = TROUBLES CARDIO -VASCULAIRES : 5
  - BAV 1er degré : 1 (amiodarone)
  - Insuffisance cardiaque : 4 (antagonistes calciques : 1 - digitaliques : 1 - β-bloquants: 1 - perfusion trop rapide : 1)
- 9 = SYNDROMES EXTRA-PYRAMIDAUX AUX NEUROLEPTIQUES : 4
- 10 = TROUBLES DE LA COAGULATION : 4 (antivitamines K : 3 - IM chez un cirrhotique décompensé : 1)
- 11 = SYNDROMES CONFUSIONNELS : 3 (neuroleptiques : 2 - benzodiazépines : 1)
- 12 = CRISES COMITIALES : 2 (isoniazide : 1 - phénobarbital : 1)
- 13 = DIVERS : 5
  - Cytolyse hépatique sévère : 1 (paracétamol)
  - Anémie ferriprive : 1 (cytostatiques)
  - Oédèmes des 4 membres : 1 (AINS)
  - Sida post-transfusionnel : 1
  - Tétanos par absence de prévention : 1