

ACADEMIE DE VERSAILLES
UNIVERSITE DE VERSAILLES SAINT-QUENTIN-EN-YVELINES
U F R DES SCIENCES DE LA SANTE SIMONE VEIL

ANNEE 2016

N°

THESE
POUR LE DIPLOME
D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

AMIR MOAZAMI Omid

Né(e) le 14 septembre 1978 à ISFAHAN, Iran

Présentée et soutenue publiquement le 14 avril 2016

Quelle est la part des plaintes psychiques dans la survenue de la iatrogénie chez les patients polypathologiques, suivis par les médecins de l'observatoire de médecine générale ?
--

JURY

Président du Jury : Monsieur le Professeur Pierre-Louis DRUAIS

Membres : Monsieur le Professeur Bertrand CHEVALLIER

Madame le Docteur Emilia ZABKA

Directeur : Monsieur le Docteur Pascal CLERC

Remerciements

A Monsieur le Professeur Pierre-Louis DRUAIS,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Veuillez trouver ici mes sincères remerciements et mon plus profond respect.

Au Monsieur le Professeur Bertrand CHEVALLIER,

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de et d'accepter de juger ce travail.

Veuillez recevoir l'expression de ma gratitude et de ma profonde reconnaissance.

A Madame le Docteur Emilia ZABKA,

Vous me faites l'honneur d'être membre de mon jury de thèse.

Soyez assurée de mes remerciements et de ma respectueuse considération.

A Monsieur le Docteur Pascal CLERC,

Merci de m'avoir accompagné, guidé et soutenu durant ce travail de thèse. Merci pour tout le temps que tu m'as accordé. Je souhaite avoir l'occasion de travailler avec toi dans un futur proche.

A Monsieur le Docteur Philippe BOISNEAULT,

Merci de ton encadrement durant toutes ces années d'internat. Merci de ton aide très précieuse concernant la base de données de l'OMG. Je suis très heureux de travailler avec toi à la SFMG.

Aux Docteurs Jean-Claude DARRIEUX et Michel VILLIERS-MORIAME,

Je tiens à vous remercier et à vous témoigner de ma profonde reconnaissance et de mon amitié, pour votre enseignement, votre soutien et votre humanité. Vous m'avez accompagné durant les six mois les plus intéressants de mes études.

Je remercie le Dr Patrick MACHIN pour m'avoir coaché tout au long de mon internat, ainsi que de m'avoir transmis sa passion pour la médecine générale. Merci pour ton amitié et ta confiance indélébiles.

Je remercie mes co-internes et amis ayant partagé avec moi les stages hospitaliers et les séances d'ECM à la faculté. Merci à James et Sultan.

Je remercie tous les membres de la SFMG dont les Drs Philippe Szidon et Frédéric Chevalier.

A Mahshid,

Je tiens à témoigner de mon amour pour toi et exprimer le bonheur infini que j'ai de vivre à tes côtés chaque jour. Je te remercie pour ton soutien dans les moments les plus difficiles. Je te remercie pour ta patience et de l'amour que tu m'offres.

A mon fils Arman,

Je te dédie cette thèse, mon petit prince. Merci pour le bonheur que tu me procures à chaque instant.

A mes parents,

Pour leur amour et leur soutien précieux. Merci pour la confiance inconditionnelle que vous avez en moi. Merci pour les valeurs humaines que vous m'avez transmises.

A mon frère Navid,

Je suis fier de toi et je l'ai toujours été.

Je remercie mon ami Bertrand Chatelier pour sa présence et son amitié.

A la mémoire de WG, mon ami.

Table des matières

Abréviations.....	6
Introduction.....	7
A. Contexte général.....	7
B. Polyprescription	8
C. Iatrogénie en médecine générale	9
D. Psychotropes et iatrogénie	10
E. Iatrogénie et plaintes psychiques	11
Objectifs de l'étude.....	13
Méthodologie	14
A. Analyse bibliographique.....	14
1. Moteurs de recherche bibliographiques utilisés et bases de données	14
2. Sites consultés	14
3. Mots clés utilisés :.....	14
B. Etude descriptive des patients polypathologiques.....	15
1. Population générale de l'étude	15
2. L'Observatoire de Médecine Générale, définition et objectifs	16
3. Outils de recueil : la base DIOGENE de la SFMG	16
4. Eléments présents dans la base de données DIOGENE	17
5. Classification ATC des médicaments	18
6. Protocole d'extraction des données	19
<u>a.</u> Sélection des patients.....	19
<u>b.</u> Variables patients.....	19
<u>c.</u> Variables pour les patients « iatrogéniques »	21
<u>d.</u> Variables pour les patients avec des plaintes psychiques	22
<u>e.</u> Variables médicaments.....	23
7. Analyse statistique.....	23
Résultats.....	25
A. Etude descriptive.....	25
1. Caractéristiques des patients	25
<u>a.</u> Caractéristiques démographiques	25
<u>b.</u> Caractéristiques des consultations	26
<u>c.</u> Caractéristiques des traitements médicamenteux.....	28

2. Patients polypathologiques avec plaintes psychiques	32
a. Description générale	32
b. Analyse univariée	34
3. Patients polypathologiques et iatrogénie.....	36
<u>a.</u> Description générale	36
<u>b.</u> Prescription médicamenteuse chez les patients iatrogéniques.....	39
<u>c.</u> RC « iatrogénie » chez les patients iatrogéniques	41
B. Analyse multivariée par régression logistique	42
Discussion	45
Patients polypathologiques et iatrogénie	45
Limites de notre étude	48
Perspectives	49
Conclusion	51
Bibliographie.....	52
Annexes.....	59
Annexe 1.....	59
Annexe 2.....	69
Abstract	70
Résumé	71

Abréviations

ATC: Anatomique Thérapeutique Chimique

BZD: Benzodiazépine

CIM: Classification Internationale des Maladies

DRC: Dictionnaire des Résultats de Consultation

ECOGEN: Eléments de la COnsultation en médecine GENéral

EIAS: Evénements Indésirables associés aux soins

ET: Ecart-type

GP: General Practitioner

IC: Intervalle de Confiance

MeSH: Medical Subject Headings

OMG: Observatoire de Médecine Générale

OR: Odds Ratio

PAQUID: Personnes âgées Aquitaine ou QUID des personnes âgées

RC: Résultat de Consultation

SFMG: Société Française de Médecine Générale

Introduction

A. Contexte général

Le médecin généraliste gère simultanément des problèmes de santé aigus et chroniques (1,2). Le terme « maladie chronique » évoque une pathologie évoluant dans le temps. Ce concept de chronicité peut être défini :

- par la durée de la maladie (qu'elle soit sévère ou bénigne, stable ou non, et caractérisée ou non par des épisodes aigus),
- la complexité de la gestion dans le temps par le praticien,
- les conséquences cliniques, et sociales notamment en terme de qualité de vie (1,3).

La prévalence des maladies chroniques augmente avec l'âge (4,5). Cette augmentation des pathologies chroniques est associée à une augmentation de la polypathologie (6). Les patients polypathologiques présentent au moins deux pathologies chroniques (par exemple, insuffisance cardiaque, pathologies rhumatismales et psychiatriques) et/ou plusieurs facteurs de risque (par exemple hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète) (7). Ces derniers occupent une place croissante en soins primaires car ils représentent 40 % des consultations (8,9).

La prise en charge de la polypathologie constitue donc un challenge de plus en plus important en médecine générale. Les caractéristiques des patients polypathologiques commencent à être bien documentées en soins primaires. Le nombre de pathologie augmente avec l'âge : 5 pathologies pour les 65-79 ans et 6

pour les patients de plus de 80 ans (5). Il n'y a pas de consensus ou de *guidelines* permettant la gestion des patients polypathologiques qui sont le plus souvent exclus des essais cliniques (10), rendant la gestion des risques iatrogènes de plus en plus difficile. Cette gestion est complexe en soins primaires et ne permet pas aux médecins une prescription médicamenteuse optimale pouvant conduire à une polyprescription inappropriée majorant le risque iatrogène (11). En France, les sujets âgés de 65 ans et plus représentent 20% de la population et près de la moitié des dépenses médicamenteuses : 80% d'entre eux prennent au moins un médicament dont près de 40% utilisent des psychotropes. Cette population est deux fois plus soumise aux événements indésirables (12).

Par ailleurs la iatrogénie représente un impact médico-économique non négligeable avec un coût par patient et par an de 5580 euros en France (13).

B. Polyprescription

La consommation moyenne de médicaments est de 3,6 par patient de plus de 65 ans. Cette consommation augmente avec l'âge (11). De manière similaire, le nombre moyen de médicaments déclaré par personne chez des sujets de plus de 65 ans de la cohorte PAQUID est de 4,1 (14). Quarante pourcent des patients de plus de 65 ans vivants à domicile utilisent plus de 4 médicaments. Les médicaments incriminés concernent principalement ceux du système cardiovasculaire (pour près de 68% des patients), et les psychotropes (pour près de 40% des patients). Cette polymédication est souvent légitime chez le sujet âgé et augmente ainsi avec l'âge et le nombre de pathologie (11). Mais elle peut également être liée à des facteurs comportementaux, sociaux et au système de santé (15). En France, la consommation en

benzodiazépines (BZD) est la plus importante alors qu'il ne semble pas avoir plus de syndrome anxieux que dans les autres pays occidentaux. Cette polyprescription représente un enjeu majeur de santé public, notamment parmi les personnes âgées polypathologiques. Elle a cinq conséquences (9,16):

- L'augmentation du nombre de traitements inappropriés
- Le risque d'interaction médicamenteuse
- Le risque de contre-indication en rapport avec d'autres pathologies simultanées
- Le risque d'une diminution de l'observance
- L'augmentation du coût pour la collectivité

C. Iatrogénie en médecine générale

Cette « sur-prescription » augmente le risque de iatrogénie qui représente entre 5 et 10 % des hospitalisations chez les plus de 65 ans et plus de 20 % chez les plus de 80 ans (14,17). Elle semble être un facteur de risque indépendant d'accident iatrogène. L'âge en lui-même ne paraît pas être un facteur de risque de iatrogénie bien qu'il soit considéré comme un facteur de gravité (18).

En France, la connaissance épidémiologique de survenue des Evénements Indésirables Associés aux Soins (EIAS) en médecine générale est parcellaire (19), alors qu'en milieu hospitalier elle semble mieux documentée (20). Selon les études, la fréquence des événements indésirables varie considérablement, allant de 0,004 à 240 pour 1000 consultations en soins primaires. Entre 45% et 76% de ces accidents seraient évitables (21). Une étude menée à partir de la base de données ECOGEN

montre que la fréquence des consultations iatrogènes en médecine générale a été estimée à 4,3%. Parmi les dix problèmes de santé les plus fréquents, la iatrogénie est située en septième position. Les psychotropes représentent la deuxième classe thérapeutique (soit 14,8%) impliquée dans la iatrogénie, derrière les médicaments cardiotropes (soit 31,1%) (22).

D. Psychotropes et iatrogénie

La consommation des psychotropes est en constante augmentation en France. Durant l'année 2000, près de 25 % de la population a bénéficié d'un remboursement de médicament psychotrope. Le taux annuel de consommateurs d'hypnotiques et d'anxiolytiques augmente avec l'âge (23). Une étude transversale réalisée chez 350 médecins généralistes en France montre que la consommation d'anxiolytiques et d'hypnotiques représente 32 % chez les patients de plus de 65 ans (24). Plus de 17% de cette population utilisent les antidépresseurs. Les principales indications de leurs prescriptions concernent le traitement de l'anxiété dans 78%, l'insomnie chronique dans 60% des cas, et/ou la dépression dans 39% des cas. L'utilisation des psychotropes était inappropriée dans plus de 80% des cas, entraînant ainsi une polymédication de psychotropes et/ou une prescription au long cours dépassant les durées recommandées. L'indication de leurs prescriptions reste encore empirique et reste une des premières causes d'événements indésirables.

E. Iatrogénie et plaintes psychiques

Les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques en rapport avec l'âge influencent considérablement le risque iatrogène au même titre que la polyprescription, rendant les patients âgés davantage vulnérables aux effets secondaires des psychotropes (25). Cette classe médicamenteuse est connue pour les événements indésirables tels que les chutes, les confusions, les sédations excessives...La plus grande partie de ces médicaments ne serait pas indiqué, notamment chez le sujet âgé. Parallèlement, la prescription inappropriée dont la sous prescription de psychotropes chez le sujet âgé en souffrance psychique serait responsable d'une augmentation des troubles somatiques et donc d'une augmentation de la consommation de soins et d'un surcroît de mortalité (26).

Une des conséquences de la polyprescription est la diminution de l'observance des traitements par les patients (27), notamment lorsque le schéma d'administration est trop complexe (28). Les sujets âgés polypathologiques cumulent plusieurs facteurs de risque de mauvaise observance, plus particulièrement de « mésusage ». L'existence de souffrance psychique favorise la mauvaise observance (29). Les plaintes psychiques pourraient donc être responsables de la survenue d'EIAS liés d'une part à une polyprescription comprenant les psychotropes et d'autre part lié au « mésusage », notamment chez les patients dépressifs et/ou anxieux (30). Les EIAS seraient consécutives au mésusage ou à la mauvaise observance (11).

Quarante-cinq pourcent des patients de 65 ans et plus en France auraient au moins un épisode de trouble psychique, avec plus de 17 % d'entre eux présentant de vrais souffrances psychiques chroniques (31). Mais cette population reste encore mal identifiée en soins primaires car les études sont principalement centrées sur des

patients institutionnalisés ou hospitalisés. Par ailleurs, la prévalence des plaintes psychiques est souvent sous-estimée en raison d'un « sous diagnostic » en milieu hospitalier mais également en milieu ambulatoire (32). Chez les patients âgés polypathologiques, les troubles d'origine psychique restent mal caractérisés. Ces souffrances psychiques auraient pour conséquence la survenue de vrais troubles somatiques tels que des problèmes neurovasculaires et cardiovasculaires notamment (33). Les mécanismes exacts de la survenue de ces troubles somatiques restent encore mal connus.

Les troubles du comportement inhérents à ces souffrances psychiques, ainsi que la polymédication, dont la prescription de psychotropes, auraient une part non négligeable dans la survenue d'événements indésirables. Les caractéristiques de ces patients polypathologiques méritent donc un regard attentif et approfondi de façon à mieux les identifier, et d'optimiser leur prise en charge en soins primaires.

Objectifs de l'étude

A partir de ces observations, mon travail consistera à réaliser une étude descriptive sur les caractéristiques, dont le statut iatrogénique, des patients polypathologiques de plus de 65 ans suivis par les médecins de l'observatoire de médecine générale (OMG) entre 2009 et 2011.

Je m'intéresserai ensuite à connaître la part des plaintes psychiques dans la survenue d'événements indésirables associés aux soins en médecine générale.

Méthodologie

A. Analyse bibliographique

1. Moteurs de recherche bibliographiques utilisés et bases de données

- Google/Google Scholar
- MEDLINE/PubMed
- Sudoc
- Thériaque

2. Sites consultés

- Société Française de Médecine Générale
- Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
- Institut de Recherche en Documentation et en Economie de la Santé
- Institut National de la Santé et la Recherche Médicale
- Organisation mondiale de la santé

3. Mots clés utilisés :

Les termes MeSH ont été introduits dans la plupart des équations de recherche.

- Polypathologie/ multimorbidity

- Soins primaires/ primary care
- Psychotropes/ psychotropic drugs
- Médecine générale/ general practice/ family medicine
- Iatrogénie, événements indésirables associés aux soins/
drug-related side effects and adverse reactions
- Plaintes psychiques/ mental disorder
- Patients âgés/ aged/elderly

B. Etude descriptive des patients polypathologiques

1. Population générale de l'étude

Nous avons réalisé une analyse descriptive rétrospective à partir d'une population de patients suivis par un réseau informatisé de médecins généralistes entre 2009 et 2011. Nous avons choisis les patients polypathologiques âgés de 65 ans et plus. C'est-à-dire des patients ayant au moins deux pathologies chroniques. Cela correspond à 12173 patients. Nous avons considéré que seuls les patients ayant régulièrement des consultations sur les 3 années consécutives (2009, 2010 et 2011) seraient retenus. Cela représente au total 5915 patients polypathologiques chroniques de plus de 65 ans retenus pour cette étude. Le recueil de donnée a été effectué via l'utilisation de la base de données DIOGENE développée par la Société Française de Médecine Générale (SFMG).

2. L'Observatoire de Médecine Générale, définition et objectifs

La SFMG a créé en 1993 un réseau de médecin utilisant un dossier médical informatisé structuré permettant le recueil des données des patients consultants en médecine générale. Les données des patients étaient recueillies en routine à l'aide d'un logiciel métier, puis centralisées par télétransmission sous forme cryptée et anonyme. Cela a permis la création de l'Observatoire de Médecine Générale (34). L'OMG a pour objectifs de servir de terrain de recherche pour la SFMG via le recueil régulier de données sur l'activité des médecins généralistes et de participer aux recherches internationales.

Les informations contenues dans la base de données sont soumises au respect des règles déontologiques :

- Anonymisation des données et des médecins
- Protection de la base
- Et surtout connaissance de la finalité des données par les médecins et les patients

3. Outils de recueil : la base DIOGENE de la SFMG

Les investigateurs de l'OMG qui sont 750 aujourd'hui, ont recueilli les données de leur consultation en temps réel pendant 18 ans (de 1993 à 2011). Ils utilisaient pour cela un thesaurus de diagnostics standardisés qui est le Dictionnaire des Résultats de Consultation (DRC) (35). Ils intégraient ces données sur une base mise en ligne par l'OMG. C'est la base de données DIOGENE. Ces données représentent 850 000

patients dont huit millions d'actes, plus de dix millions de diagnostics et plus de vingt millions de prescriptions médicamenteuses (36). Lors de chaque consultation, le médecin investigateur relève les informations à l'aide de son dossier médical informatisé et intègre une position diagnostique via le DRC et un code de suivi (cas nouveau ou persistant) et enfin les décisions (traitements, examens complémentaires, orientation...).

Le DRC représente 95% des problèmes pris en charge en médecine de premier recours. Les Résultats de Consultation (RC) (symptômes, syndromes, tableaux de maladies et diagnostics certifiés) sont recueillis toutes les semaines et intégrés dans la base de données DIOGENE. Le DRC contient à la fois 274 RC et 18 dénominations hors listes. Le DRC n'est pas une classification mais une nomenclature d'« ensemble des termes techniques d'une science ». C'est un outil conçu par la SFMG à partir des concepts novateurs du Dr Robert N. Braun.

4. Eléments présents dans la base de données DIOGENE

Les données bénéficiant d'un niveau de structuration suffisant étaient intégrées à la base DIOGENE. Cette base contient les caractéristiques concernant :

- des médecins : genre, âge, lieu et mode d'exercice, secteur conventionnel.
- des patients : genre, âge, mode de vie, antécédents médicaux.
- Le nombre d'actes total pour les trois années consécutives.
- Le nombre d'actes aigus et chroniques
- Le nombre total de médicaments
- Le nombre total de classe médicamenteuse selon la classification ATC

- des consultations : positions diagnostics, code de suivi (nouveau diagnostic, diagnostic persistant), prescriptions des examens para cliniques et médicaments.

Certains éléments comme la catégorie socio-économique des patients ne sont pas décrits dans cette base. Le recueil de ces données en routine n'était pas fiable. L'activité de recueil des médecins était centrée sur la saisie des données en rapport avec les éléments diagnostics ou de décision. Par ailleurs, pour notre étude nous n'utiliserons pas les caractéristiques des médecins.

5. Classification ATC des médicaments

La classification ATC (A= anatomical ; T= therapeutic ; C= chemical-code) est utilisée pour classer les médicaments en différents groupes (Tableau 1). Le *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* de l'OMS contrôle cette classification. Elle repose sur cinq niveaux de classement correspondant aux organes cibles ainsi qu'aux propriétés thérapeutiques, chimiques et pharmacologiques. Le code ATC est un code en 7 éléments (lettres et chiffres) spécifique à un principe actif déterminé, et qui indique sa place dans la classification. Dans la classification ATC, les médicaments sont subdivisés en 14 groupes principaux sur la base de l'organe ou du système sur lequel ils agissent. Ils sont ensuite répartis sur la base de leurs propriétés chimiques, pharmacologiques et thérapeutiques en quatre niveaux supplémentaires (37). L'extraction des médicaments à partir de la base de données DIOGENE a été effectuée en utilisant cette nomenclature. Les médicaments seront ici codés en ATC niveau 3 (ATC3).

Groupe Anatomique	Classe correspondante
A	VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME
B	SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES
C	SYSTEME CARDIOVASCULAIRE
D	MEDICAMENTS DERMATOLOGIQUES
G	SYSTEME GENITO URINAIRE ET HORMONES SEXUELLES
H	HORMONES SYSTEMIQUES, HORMONES SEXUELLES EXCLUES
J	ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE
L	ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS
M	MUSCLE ET SQUELETTE
N	SYSTEME NERVEUX
P	ANTIPARASITAIRES, INSECTICIDES
R	SYSTEME RESPIRATOIRE
S	ORGANES SENSORIELS
V	DIVERS

Tableau 1. Groupes anatomiques (A) correspondants aux classes médicamenteuses selon la classification ATC.

6. Protocole d'extraction des données

a. Sélection des patients

Les patients de 65 ans et plus avec au moins 2 pathologies chroniques, ont été choisis sur trois années consécutives (2009, 2010 et 2011) à partir de la base de données DIOGENE.

b. Variables patients

Les variables quantitatives et/ou qualitatives pour les patients sont représentées dans le Tableau 2:

VARIABLES	MODALITES
Genre	Homme/Femme
Classe d'âge	- 65-74 ans - 75- 84 ans - 85 ans et plus Nombre total pourcentage par classe
RC total sur 3 ans	Nombre total et pourcentage des RC par classe d'âge et par genre sur 3 ans Nombre moyen de RC par patient (+/-ET)
RC avec problèmes chroniques : RC chroniques	Nombre et pourcentage de RC chronique par classe d'âge et par genre sur 3 ans Nombre moyen de RC chronique par patient (+/-ET)
RC avec problèmes aigus : RC aigue	Nombre et pourcentage de RC aigus par classe d'âge et par genre sur 3 ans Nombre moyen de RC aigue par patient (+/-ET)
Nombre total de médicaments	Nombre de classes médicamenteuses différentes par patients (+/-ET) niveau ATC3
Nombre de médicaments psychotropes différents niveau ATC3	Nombre de médicaments psychotropes (purs= niveau N sans les antalgiques) par patients niveau ATC3 (+/-ET)
Patients avec au moins 1 RC « iatrogénie »	Vrai/Faux
Patients avec au moins 1 RC en rapport avec les plaintes psychiques	Vrai/Faux

Tableau 2. Variables explicatives de l'étude

c. Variables pour les patients « iatrogéniques »

Nous avons sélectionné les patients ayant au moins un RC «IATROGENE - EFFET INDESIRABLE D'UNE THERAPEUTIQUE» ou non. Sa définition est intégrée dans le DRC (Figure 1).

IATROGENE - EFFET INDESIRABLE D'UNE THERAPEUTIQUE -

++++ RÉACTION SECONDAIRE
 ++1| à un médicament
 ++1| un acte diagnostique invasif
 ++1| autre (radiothérapie, injection...)
 ++++ RELIÉE à un RC de la MÊME SÉANCE (à préciser en commentaire)
 ++++ QUALIFIÉ de :
 ++1| possible
 ++1| probable
 ++1| confirmée
 ++++ PRESCRIPTION ou GESTE RÉALISÉ par :
 ++1| le médecin
 ++1| un tiers médical ou paramédical
 ++1| automédication
 ++1| EFFET INDÉSIRABLE (À PRÉCISER EN COMMENTAIRE)
 ++1| EFFET LIÉ À UNE CONTRE INDICATION (À PRÉCISER EN COMMENTAIRE)
 ++1| POSOLOGIE INADAPTÉE (À PRÉCISER EN COMMENTAIRE)
 ++1| INTERACTION (À PRÉCISER EN COMMENTAIRE)
 ++1| AUTRE (À PRÉCISER EN COMMENTAIRE)
 + – non référencé
 + – récurrence pour la même raison

++++ : Critères obligatoires pour retenir ce diagnostic
 ++ 1| : Au moins un des critères doit être présent
 +/- : Complément sémiologique enrichissant la description du cas

Figure 1. Le RC « IATROGENE - EFFET INDESIRABLE D'UNE THERAPEUTIQUE »

Dans notre étude nous disposons du nombre d'acte et de RC « iatrogénie » par patient, mais ne disposons pas des informations concernant l'étiologie de la iatrogénie. Nous utiliserons les données « patients iatrogéniques » sous forme qualitative (Vrai/Faux) et quantitative dans notre analyse.

d. Variables pour les patients avec des plaintes psychiques

Nous avons sélectionné les RC relatifs aux plaintes psychiques des patients polypathologiques, à partir du DRC (Tableau 3). Les RC « plaintes psychiques » sont décrits la partie Annexe de ce manuscrit. Les variables « plaintes psychiques » sont à la fois qualitatives (présence ou absence) et quantitatives (nombre de « RC plaintes psychiques » par patient).

N° Identification	RC
257	PLAINTES POLYMORPHES
182	TENTATIVE DE SUICIDE
528	TROUBLES DU COMPORTEMENT
529	SYNDROME MANIACO-DEPRESSIF
530	PHOBIE
727	DEPRESSION
739	HUMEUR DEPRESSIVE
742	INSOMNIE
859	ANXIETE
846	PLAINTES PSYCHIQUES (voir critères)
522	TRAC
752	REACTION A SITUATION EPROUVANTE
709	PROBLEME ALCOOL
4	ACCES ET CRISE
747	NERVOSISME
106	SEXUEL DYSFUNCTION
839	<i>DEMENCE</i>

Tableau 3 : RC « psy » à partir du DRC

e. Variables médicaments

La base Thériaque© a été utilisée comme base de référence pour cette étude (38). Elle nous sert de référentiel structuré pour la classification médicamenteuse ATC. Pour le recodage des traitements, nous avons utilisé la codification ATC3, ce niveau regroupant les spécialités par classes thérapeutiques (37). Nous avons ainsi déterminé pour chaque patient :

- Le nombre total de médicaments sur 3 ans
- Le nombre total de classe ATC3 sur 3 ans
- Les différentes classes ATC3
- Le nombre total de psychotropes sur 3 ans

Les psychotropes (classe anatomique « N ») sont ici codés au quatrième niveau ATC c'est-à-dire par grandes classes :

- N05A : ANTIPSYCHOTIQUES
- N05B : ANXIOLYTIQUES
- N05C : HYPNOTIQUES
- N06 A : ANTIDEPRESSEURS
- N06B : PSYCHOSTIMULANTS

Un cinquième niveau a été utilisé pour une analyse plus fine.

7. Analyse statistique

Pour cette analyse descriptive les résultats sont présentés sous forme de moyenne pour les variables quantitatives. L'indice de dispersion utilisé est l'écart type (+/-ET). Les variables qualitatives sont représentées sous forme de pourcentage.

Les tests de comparaisons entre les groupes indépendants de patients ont été réalisés par le test de Chi² ou de Fisher pour les variables qualitatives, et le test de Student pour les variables quantitatives.

Dans un second temps nous avons réalisé une étude multivariée par régression logistique :

- Variable qualitative à expliquer : iatrogénie.
- Variables explicatives : Genre, classe d'âge, RC « psy », nombre total de médicaments sur 3 ans par patient, nombre d'ATC3 différents par patient, nombre de RC aigus par patient, nombre de RC chroniques par patient, nombre total de psychotropes par patient, nombre total d'actes et de RC par patient sur 3 ans.

Les analyses portant sur la présence ou non d'une iatrogénie se sont d'abord portées sur une approche univariée selon les tests de comparaison décrits ci-dessus. Les variables ont ensuite été intégrées au modèle de régression multivariée logistique. Pour la sélection du modèle final, une approche de type pas à pas (*stepwise logistic regression*) a consisté à l'inclusion progressivement des variables en laissant de côté celles qui ne deviennent pas significatives ou ne le restent plus (*Backward*).

Les logiciels Oracle 9i et Microsoft Access® ont été utilisés pour la création de la base de données. Les logiciels Excel® et Access® ont été utilisés pour la construction des tableaux croisés dynamiques. Les analyses statistiques pour les tests de comparaison et la régression logistique ont été effectuées à l'aide du logiciel RStudio en accès libre (39). Les représentations graphiques sont réalisées sous Excel®.

Résultats

A. Etude descriptive

1. Caractéristiques des patients

a. Caractéristiques démographiques

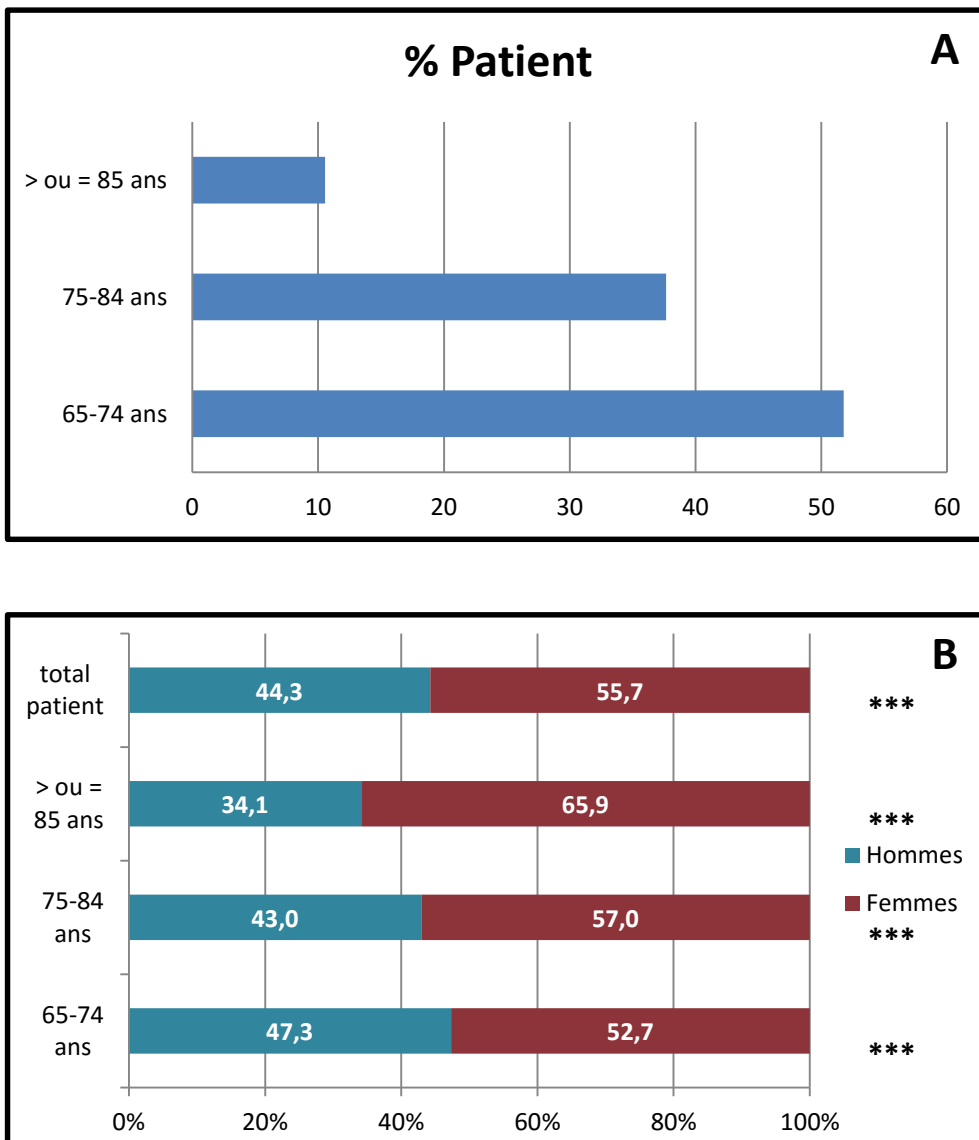


Figure 2. A. Répartition des patients par classe d'âge. B. Répartition par classe d'âge et par genre des patients retenus. Résultats en pourcentage. Le test de comparaison homme-femme choisi est le χ^2 (***) pour $p < 0,001$.

La classe d'âge la plus représentative était la classe des 65-74 ans qui représentait 51,79% des patients de notre étude (Figure 2A). L'analyse des sous populations par classe d'âge montre que la proportion de femme était significativement plus importante, avec 3296 femmes (soit 55,7%) contre 2619 hommes (soit 44,3%, $p < 0,001$, Figure 2B). La proportion de femme par classe d'âge augmente lorsqu'on avance en âge, ce qui est en accord avec les données démographiques en France (40).

Les caractéristiques des consultations et des traitements médicamenteux des patients seront décrites dans un premier temps avant d'analyser le statut iatrogénique de ces patients présentant ou non des plaintes psychiques.

b. Caractéristiques des consultations

Le nombre total d'acte pour tout problème pathologique est de 127129, soit en moyenne 21,5 actes par patients (+/- 14,8) entre 2009 et 2011. Il n'y a aucune différence significative entre les hommes et les femmes sur le nombre moyen d'acte par patient ($p = 0,34$) (Figure 3A).

Le nombre total de RC sur 3 ans (Figure 3B) est en moyenne de 63,4 par patient avec une variabilité important (+/- 92), soit près de 3 RC par acte par patient (+/- 2,6). Aucune différence significative sur ce nombre moyen de RC total dans les 2 sexes ($p = 0,11$). On constate cependant que ce nombre augmente significativement avec les classes d'âge ($p < 0,001$).

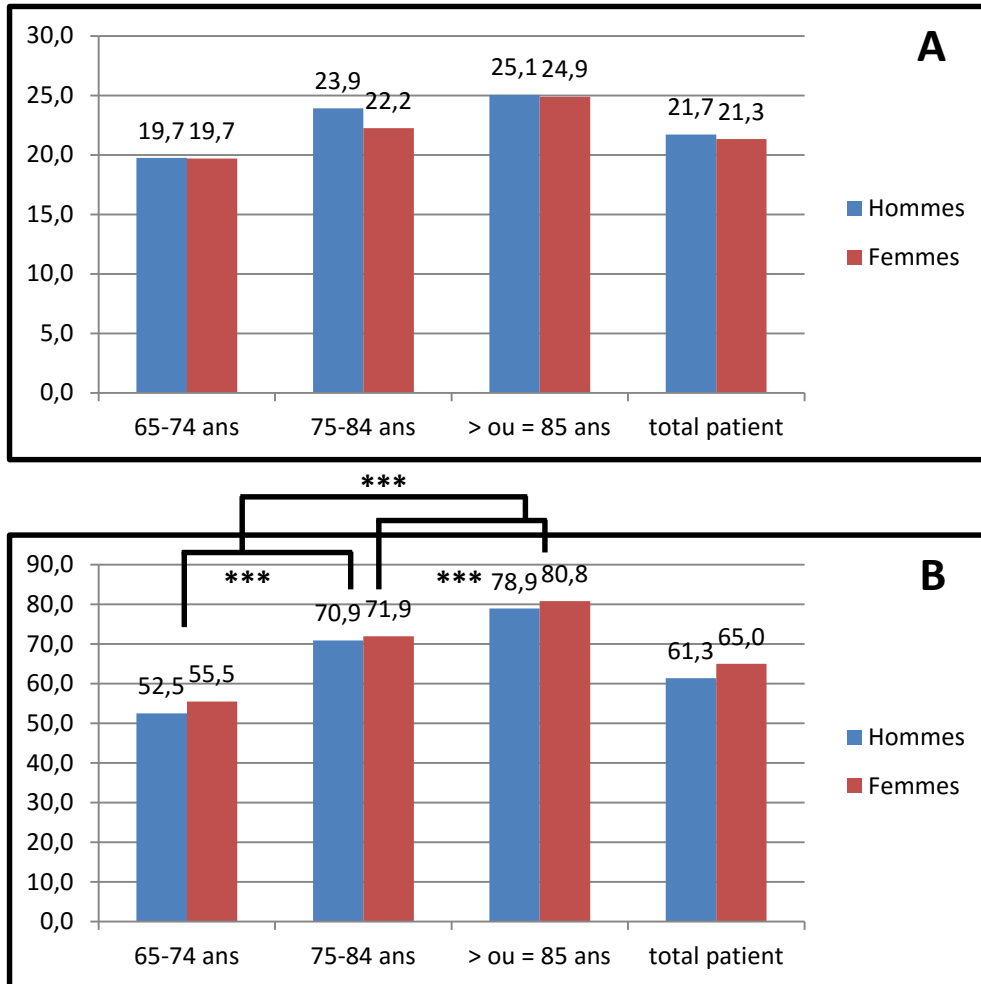


Figure 3. A. Nombre moyen d'acte par patient sur 3 ans. B. Nombre moyen de RC total par patient sur 3 ans. Le test statistique de comparaison des moyennes choisit est le test t de Student (*) pour $p < 0,001$.**

Le nombre distinct de RC chroniques (Figure 4A) représente en moyenne 6,1 RC par patient (+/- 3,2). Ce nombre semble plus important chez les femmes ($p < 0,05$). Cette différence est retrouvée dans la classe d'âge des 65-74 ans ($p < 0,05$), avec 5,6 RC chroniques distincts/patients chez les hommes (+/- 3,1) contre 5,9 chez les femmes (+/- 3,3). En revanche les RC aigus distincts restent significativement plus important chez les femmes ($p > 0,001$) avec une moyenne à 3,4 RC aigus/patient (+/- 2,6) alors que chez les hommes cette moyenne est de 2,9 (+/- 2,3). Cette différence significative s'observe à des degrés différents dans toutes les classes d'âge (Figure

4B). Les patientes polypathologiques semblent donc présenter plus de problèmes aigus que les hommes, pour un nombre de consultations équivalents. Par ailleurs, les problèmes aigus semblent stables quel que soit la classe d'âge.

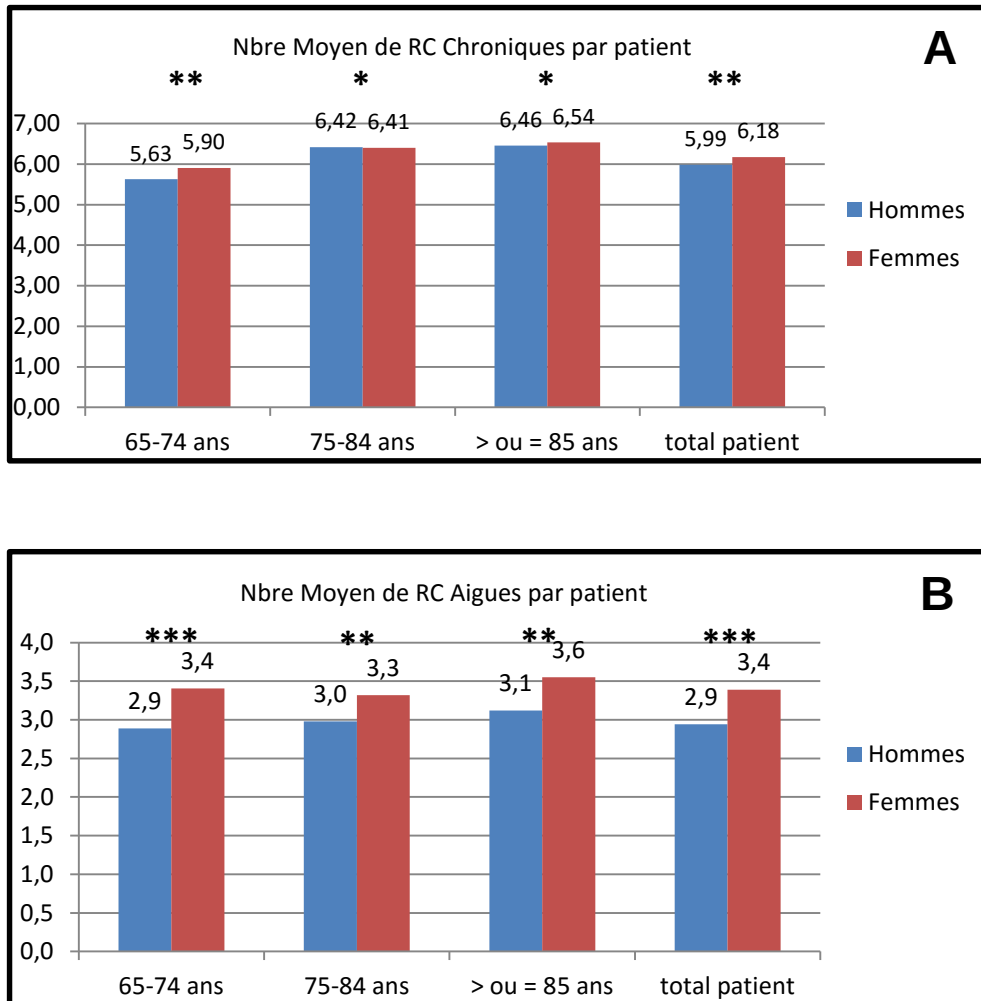


Figure 4. A. Nombre moyen de RC Chroniques par patient. B. Nombre moyen de RC Aigues par patient. Le test statistique de comparaison des moyennes utilisé est le test t de Student (* pour non significatif ; ** pour $p < 0,05$; *** pour $p < 0,001$).

c. Caractéristiques des traitements médicamenteux

Notre base de données nous a permis d'obtenir le nombre total de ligne de médicaments prescrits à chaque patient sur les trois années consécutives ainsi que les différentes classes thérapeutique selon la classification ATC3 (Figure 5).

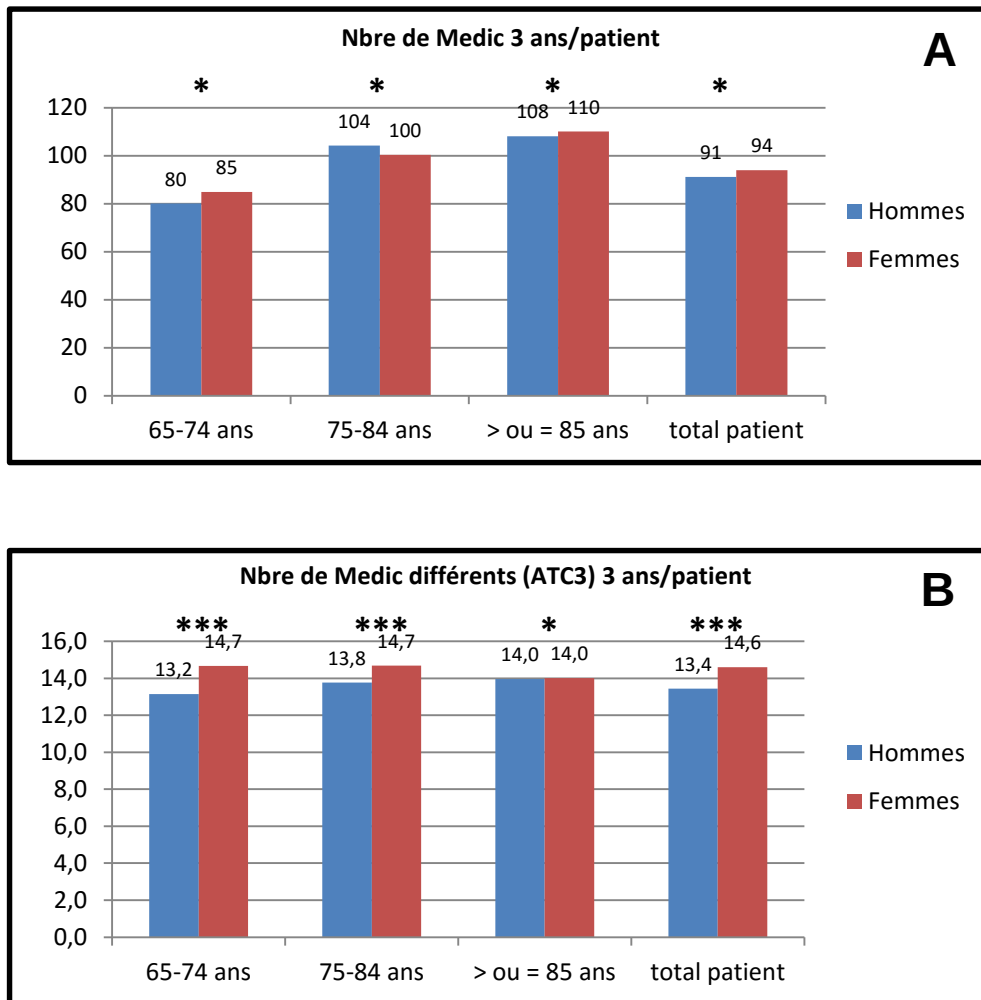


Figure 5. A. Nombre moyen de médicaments prescrit par patient entre 2009 et 2011, selon la classe d'âge. B. Nombre moyen de classes thérapeutiques ATC3 prescrites par patient entre 2009 et 2011, selon la classe d'âge. Le test statistique de comparaison des moyennes utilisé est le test t de Student (* pour non significatif ; *** pour $p < 0,001$). Le test χ^2 est utilisé pour la comparaison des données entre les classes d'âge.

En moyenne, chaque patient présente 93 lignes de traitement médicamenteux sur 3 ans, soit environ 4,4 médicaments par consultation (+/- 2,7). Le nombre de médicaments augmente significativement avec les classes d'âge. On constate ainsi que dans la classe d'âge des « 75-84 ans », le nombre de médicaments est en moyenne de 102 avec une variabilité importante (+/- 88). Mais le nombre de médicament par consultation reste stable (entre 4,3 et 4,5/consultation/patient).

Aucune différence significative n'est observée entre hommes et femmes sur le nombre moyen de médicaments ($p=0,2$; Figure 5A). Le nombre de classes ATC3 différents est de 14,6 (+/- 8,3) en moyenne pour les femmes contre 13,4 (+/- 7,5) pour les hommes ($p< 0,001$). Cette différence significative s'observe dans la classe des 65-74 ans et des 75-84 ans ($p<0,001$; Figure 5B). Aucune différence significative entre hommes et femmes n'est observée dans la classe des 85 ans et plus ($p= 0,93$). Les médicaments les plus prescrits sont représentés par la classe ATC3 VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME (A), avec une consommation plus importante pour les femmes ($p<0,001$), viennent ensuite les médicaments du SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE (C) qui semblent plus représentés chez les hommes ($p<0,05$). Les médicaments du SYSTÈME NERVEUX (N, dont les psychotropes) sont en troisième position avec une large prédominance féminine ($p<0,001$). Ensuite, les médicaments du SYSTÈME REPIRATOIRE (R) et les ANTI-INFECTIEUX A USAGE SYSTEMIQUE qui sont représentées parmi les cinq premières classes médicamenteuses les plus utilisés chez ces patients polypathologiques. Les patients polypathologiques de sexe féminin semblent présenter plus de RC aigus distincts et, à un moindre degré, plus de RC chroniques différents que les hommes. Elles consommeraient davantage de classes médicamenteuses que les hommes dont les médicaments du système nerveux.

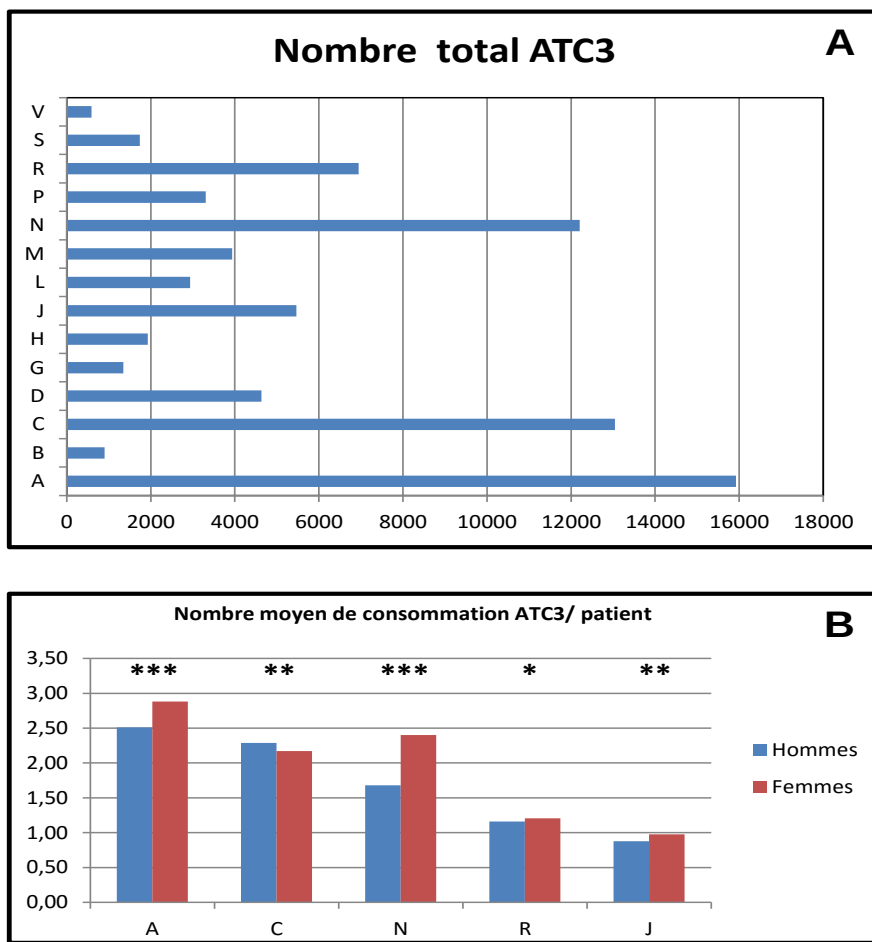


Figure 6. A. Représentation graphique du nombre de classes ATC3 (premier niveau ATC) différentes consommées par la population de l'étude. **B.** Nombre moyen de consommation de classes ATC3 par patient issue de la population de l'étude. Le test statistique de comparaison des moyennes utilisé est le test t de Student (* pour non significatif ; ** pour $p < 0,05$; *** pour $p < 0,001$).

La figure 7 représente les classes niveau 5 ATC des médicaments du système nerveux. Le détail de la codification ATC niveau 5 est représenté dans la partie « ANNEXE ». La classe médicamenteuse la plus prescrite est représentée par les BZD (N05BA) avec 34,7% des prescriptions (Figure 7). La consommation BZD concerne 40% de notre échantillon total de patients polypathologiques, dont 93% des patients avec plaintes psychiques. La moyenne de prescription par patient pour cette classe est de 1,13 (+/- 0,38) chez les hommes contre 1,14 (+/- 0,38) chez les femmes ($p=0,56$).

Pourcentage de prescription

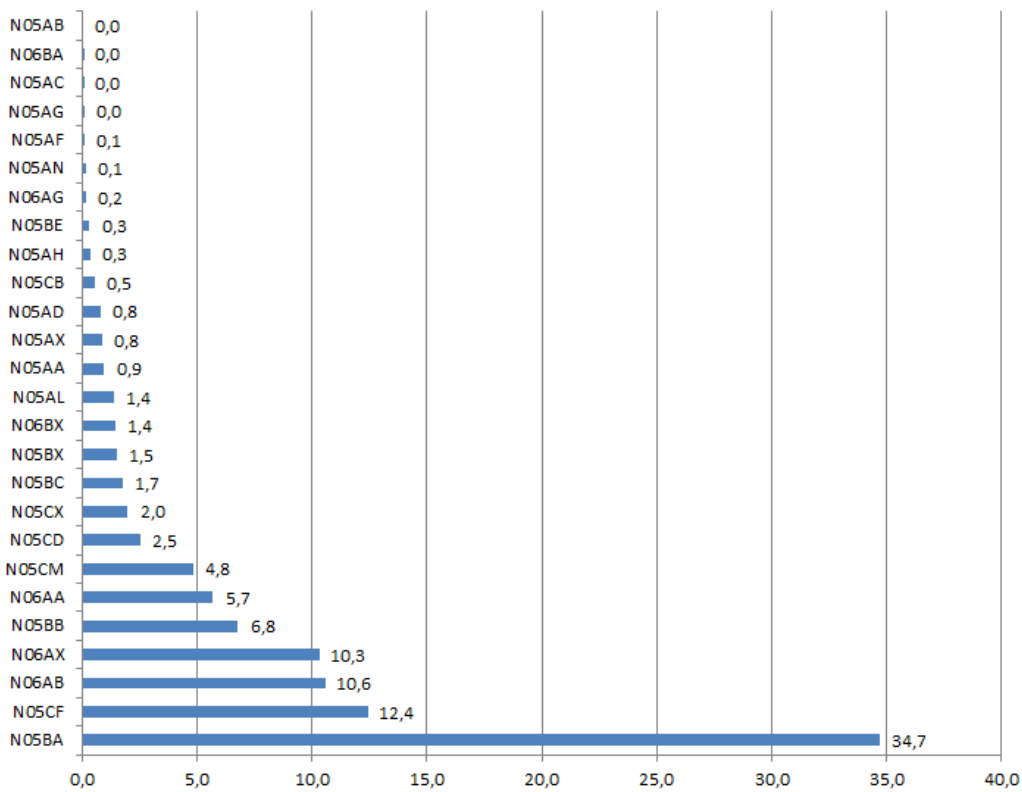


Figure 7. Pourcentage de prescription des classes médicamenteuses niveau 5 ATC (Annexe) chez les patients avec plaintes psychiques.

Nous nous sommes alors intéressés à décrire la consommation de psychotrope chez les patients présentant des plaintes psychiques ainsi que l'association entre « plaintes psychiques » et « iatrogénie ».

2. Patients polypathologiques avec plaintes psychiques

a. Description générale

Les patients présentant des plaintes psychiques représentent 43 % de la population totale de notre étude (soit 2545 patients) (Figure 8A). Les femmes sont prises en charge davantage pour plaintes psychiques que les hommes (62,8% et 37,2%

respectivement) avec une différence significative ($p < 0,001$). Cette différence augmente avec l'âge (Figure 8B).

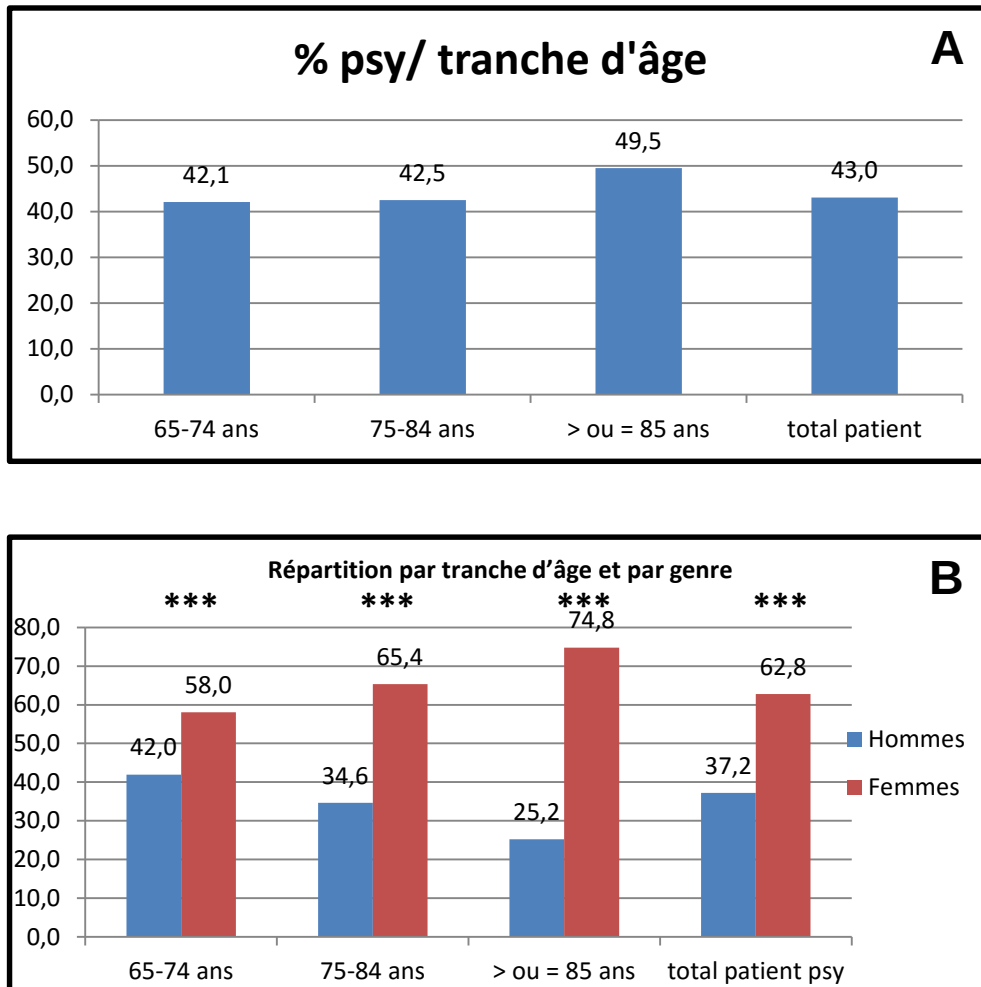


Figure 8. A. Répartition des patients avec plaintes psychiques selon la classe d'âge. B. Répartition des patients avec plaintes psychiques selon la classe d'âge et le genre. Résultats exprimés en pourcentage. Le test statistique de comparaison des moyennes utilisé est le de Fisher (***) pour $p < 0,001$.

Le nombre de patient « psy » pour chaque RC est indiqué sur la figure 9. Les RC « plaintes psychiques » les plus représentés sont :

- INSOMNIE,
- REACTION A STRESS EPROUVANT,
- ANXIETE,

- DEPRESSION et HUMEUR DEPRESSIVE.

La somme de tous les RC « psy » est significativement plus importante chez les femmes ($p<0,05$) avec en moyenne 10,3 RC (+/- 11,9) contre 9,3 RC chez les hommes (+/-9,6). En revanche, nous n'avons pas retrouvé de différence statistiquement significative entre hommes et femmes sur le nombre moyen par patient de chaque RC « psy » à l'exception du RC « DEMENCE » avec 9,5 RC (+/- 7,8) par femme contre 6,7 RC (+/- 5,1) par patient de sexe masculin ($p<0,05$).

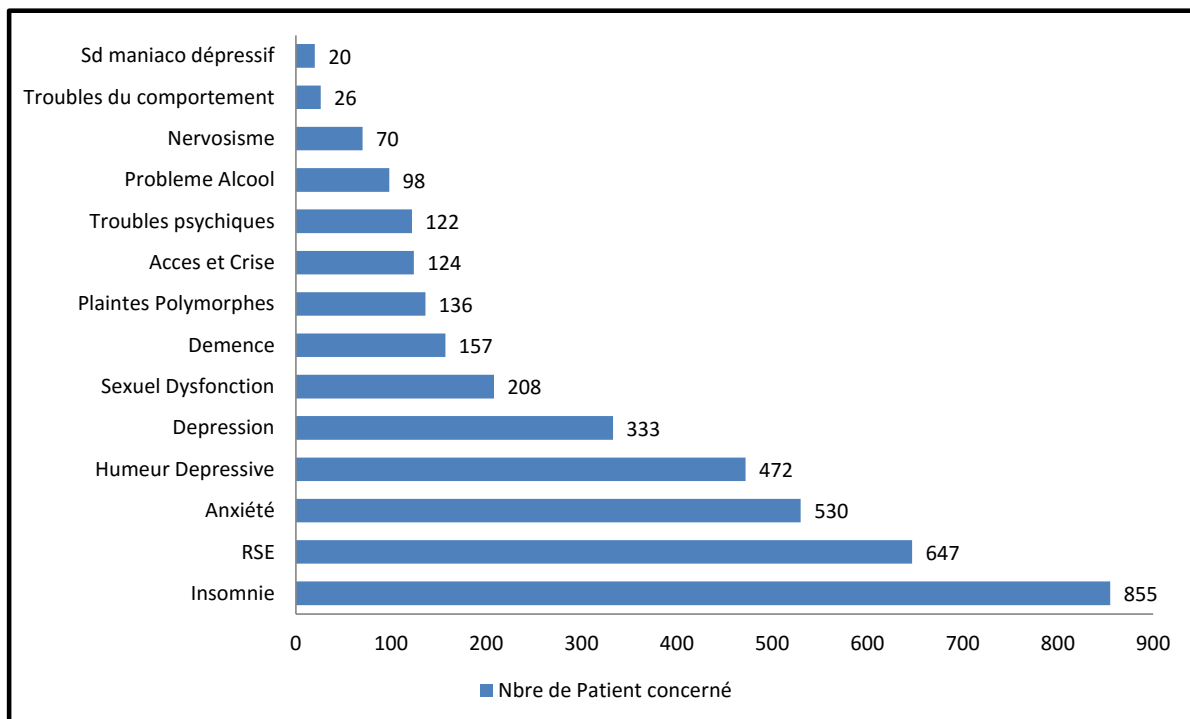


Figure 9. Nombre de patients pour chaque Résultat de Consultation en rapport avec les plaintes psychiques.

b. Analyse univariée

Nous avons comparé les patients avec et sans des plaintes psychiques en utilisant les autres variables de l'étude (Tableau 3). De manière intéressante, nous constatons que les plaintes psychiques sont significativement liées à une

consommation plus importante de soins ($p < 0,001$). Cette différence concerne notamment le nombre d'acte par patient, le nombre total de RC, ainsi que la consommation médicamenteuse (nombre total de médicaments sur 3 ans, et nombre différent de classe ATC3 consommé).

	Psy	Non Psy	Totaux	<i>p value</i>
Nb Acte	61020	66109	127129	
Nb Patients	2545	3370	5915	
Moyenne (acte/patient)	24,0 (15,3)	19,6 (14,1)	21,5 (14,8)	2,20E-16 ***
Nb RC Total 3 ans	204406	170410	374816	
Moyenne (Nb RC 3ans/patient)	80,3 (125)	50,6 (53)	63,4 (92)	2,20E-16 ***
RC aigue distincts	9912	8968	18880	
Moyenne (Nb RC aigue/patient)	3,9 (2,8)	2,7 (2,1)	3,2 (2,5)	2,20E-16 ***
RC chronique distincts	18875	17161	36036	
Moyenne (Nb RC chronique/patient)	7,4 (3,4)	5,1 (2,6)	6,1 (3,2)	2,20E-16 ***
NB de Medic Total	280080	268856	548936	
Moyenne (Nb de Medic/patient)	110,1 (102,2)	79,8 (77,6)	92,8 (90)	2,20E-16 ***
Nb ATC3 distincts	40790	42542	83332	
Moyenne (Nb ATC3/patient)	16 (8,6)	13 (7,1)	14 (7,9)	2,20E-16 ***
Patients avec iatrogénie	284	231	515	
Pourcentage de patients iatrogéniques	11,2	6,9	8,7	5,36E-12 ***
Femmes	1598	1698	3296	
Hommes	947	1672	2619	
Total	2545	3370	5915	

Tableau 4. Représentation des variables explicatives en fonction de l'existence ou non de plaintes psychiques chez les patients de l'étude. Les résultats sont présentés en nombre total pour toutes les variables. Pour les variables quantitatives les résultats sont exprimés en nombre moyen par patient, avec les écarts type entre parenthèse (test t de student, *** pour $p < 0,001$). Pour les variables qualitatives les résultats sont exprimés en pourcentage (test de Fisher, *** pour $p < 0,001$).

Les nombres moyens de RC aigues et chroniques par patient semblent significativement associés aux plaintes psychiques ($p < 0,001$).

Dans cette analyse, la iatrogénie semble significativement plus importante chez les patients présentant des plaintes psychiques avec une différence de plus de 38% par rapport aux patients indemnes de ces troubles ($p<0,001$).

A la lumière de ces résultats, il paraît nécessaire de tester le lien entre iatrogénie et les variables explicatives notamment sur le nombre d'acte et de résultats de consultation, « aigues ou chroniques ».

3. Patients polypathologiques et iatrogénie

a. Description générale

Les patients « iatrogéniques » sont au nombre de 515, soit 8,7% des patients polypathologiques, dont 221 hommes (soit 8,3% des patients de sexe masculin) et 294 femmes (soit 8,9%). Il n'y a pas de différence significative portant sur le genre des patients présentant une iatrogénie ($p=0,15$).

Les patients « iatrogènes » et « non iatrogènes » ont été comparés en utilisant les variables explicatives précédemment décrites (Tableau 4). Notre analyse statistique montre que les patients iatrogéniques auraient 33% d'actes en plus sur trois ans par rapport aux patients non iatrogéniques ($p<0,001$). Le nombre moyen d'acte par patient sur un an est respectivement de 9,3 pour les patient avec une iatrogénie contre 7 chez les patients non iatrogéniques, soit 33% d'acte en plus en cas de iatrogénie. Il pourrait donc exister un lien entre le nombre d'acte et la survenue d'une iatrogénie ($p<0,001$).

Les résultats de consultation sur trois ans sont également supérieur en cas de iatrogénie avec une différence de 34,4% ($p<0,001$) (Tableau 4). Le nombre moyen de RC par patient sur un an est respectivement de 11,8 pour les patients

iatrogéniques contre 8,8 chez les patients non iatrogéniques, soit 34% de RC en plus chez les premiers ($p<0,001$).

	iatrogénie	Non iatrogénie	totaux	p value
Nb Patients	515	5400	5915	
Nb Acte	14332	112797	127129	
Moyenne (acte/patient)	27,8 (17,6)	20,9 (14,4)	21,5 (14,8)	2,20E-16 ***
Nb RC Total 3 ans	42584	332232	374816	
Moyenne (Nb RC 3ans/patient)	82,7 (65,4)	61,5 (94)	63,4 (92)	6,65E-07 ***
Nb RC aigue	2427	16453	18880	
Moyenne (Nb RC aigue/patient)	4,7 (3,2)	3,0 (2,4)	3,2 (2,5)	2,20E-16 ***
Nb RC chronique	4104	31932	36036	
Moyenne (Nb RC chronique/patient)	8,0 (3,8)	5,9 (3,1)	6,1 (3,2)	2,20E-16 ***
NB de Medic Total	61494	487442	548936	
Moyenne (Nb de Medic/patient)	119,4 (108,8)	90,3 (87,8)	92,8 (90)	2,31E-12 ***
Nb ATC	8945	74387	83332	
Moyenne (Nb ATC/patient)	17,4 (9,5)	13,8 (7,8)	14 (7,9)	2,20E-16 ***
Nb ATC Psy	484	3739	4223	
Moyenne (Nb ATC Psy/patient)	0,94 (1,4)	0,69 (1,1)	0,71 (1,1)	2,24E-06 ***
Patients Psy	284	2261	2545	
Poucentage patients psy	55,10	41,80	43,00	5,36E-12 ***
NB RC psy	3067	22267	25334	
Moyenne (Nb RC psy/ patient)	10,8 (11,7)	9,8 (11)	10,0 (11,1)	0,1943 *

Tableau 5. Représentation des variables explicatives en fonction de l'existence ou non de iatrogénie. Les résultats sont présentés en nombre total pour toutes les variables. Pour les variables quantitatives les résultats sont exprimés en nombre moyen par patient, avec les écarts type entre parenthèse (test t de student, *** pour $p<0,001$). Pour les variables qualitatives les résultats sont exprimés en pourcentage (test de Fisher, *** pour $p<0,001$).

La plupart du temps les patients polypathologiques consultent pour plusieurs problèmes à la fois chroniques et aigus et dont le nombre augmente avec l'âge (27). Les RC « chroniques » sont en rapport avec le nombre d'affections chroniques des patients. Nous nous sommes intéressés à connaître le poids du nombre de ces RC chroniques sur la survenue d'événements iatrogéniques. Notre analyse montre que les RC « chroniques » semblent plus important d'environ 16% chez les patient iatrogéniques ($p<0,001$).

La gestion des problèmes aigus est complexe chez les patients polypathologiques compte tenue de leur fragilité. Il s'agit de considérer chaque problème en tenant compte de l'existence des autres affections (chroniques ou aigues). Nous avons donc cherché à connaître le lien statistique entre les RC aigus et le statut iatrogénique. Les patients iatrogéniques présentent près de 57% de RC aigus en plus que les patients indemnes de iatrogénie ($p<0,001$).

La polyprescription joue également un rôle dans la survenue de l'iatrogénie. Les médicaments les plus incriminés seraient les psychotropes. Nous avons donc retrouvé une prescription significativement supérieure de médicaments ($p<0,001$) ou de classe médicamenteuse ATC3 différente ($p<0,001$) chez les patients avec le statut iatrogénique. Parmi ces médicaments on retrouve les psychotropes qui sont plus consommés chez les patients iatrogéniques avec une différence de plus de 36% ($p<0,001$).

Cette consommation de psychotrope est en rapport avec la survenue de plaintes psychiques chez ces patients. Les patients présentant des plaintes psychiques sont 24% plus nombreux chez les patients iatrogéniques. Le lien entre la survenue de iatrogénie et la présence de plaintes psychiques serait probablement en rapport avec la consommation de psychotrope. Nous avons ensuite sélectionné tous les patients ayant des plaintes psychiques et étudié le nombre de RC par patient en rapport avec un trouble psychique selon qu'ils soient iatrogéniques ou non. Il n'y a aucune différence significative sur le nombre total de RC « psy » par patient en présence ou non d'iatrogénie ($p=0,19$).

b. Prescription médicamenteuse chez les patients iatrogéniques

Nous avons donc constaté une prescription plus importante en terme de ligne de traitement, de nombre de classes ATC3 différentes et en nombre de psychotropes totaux en présence d'une iatrogénie. Quelles sont les autres classes médicamenteuses prescrites en majorité chez ces patients et quel est leur impact sur la survenue d'EIAS ? Pour répondre à la première question, nous avons analysé la prescription médicamenteuse en utilisant la classification ATC pour toutes les classes au niveau anatomique (Méthodologie), dans les deux groupes de patient, iatrogéniques et non iatrogéniques (Figure 9). Le nom de chaque classe à partir du code ATC est disponible gratuitement dans la base de données Thériaque.

La figure 9 montre que la plupart des classes médicamenteuses est davantage prescrite chez les patients iatrogéniques et permet de constater que les proportions des différentes classes sont identiques dans les deux groupes de patients. La classe la plus utilisée est celle des « voies digestives et métabolisme » (classe anatomique A) dont les anti-diarrhéiques (A07), les « médicaments pour la constipation » (A06) et antidiabétiques (A010). Cette classe représente 22% des prescriptions chez les patients iatrogéniques (21% chez les patients non iatrogéniques) et dont le nombre par patient est significativement supérieur en cas de iatrogénie ($p < 0,001$). Ensuite les « médicaments du système cardiovasculaire » (classe anatomique C) qui représentent 19% des classes prescrites chez les patients iatrogéniques et dont le nombre par patient est significativement supérieur en cas de iatrogénie ($p < 0,001$). La troisième classe la plus utilisée dans les deux groupes est la classe des « médicaments du système nerveux » dont les analgésiques (N02), les psycholeptiques (N05) et les psychoanaleptiques (N06). La prescription par patient

des médicaments du système nerveux est significativement plus importante dans le groupe iatrogénie ($p<0,001$). L'analyse univariée a montré une supériorité significative de prescription des psychotropes (comprenant les psycholeptiques et les psychoanaleptiques) chez les patients iatrogéniques (voir plus haut). La classe N05BA étant la plus prescrite, nous avons alors comparé la prescription des BZD en présence ou non d'une iatrogénie. Il n'y a aucune différence significative de prescription dans les deux groupes de patient avec une prescription moyenne de 1,16 (+/- 0,65) chez les patients iatrogéniques contre 1,13 (+/-0,63) chez les patients non iatrogénique ($p=0,72$).

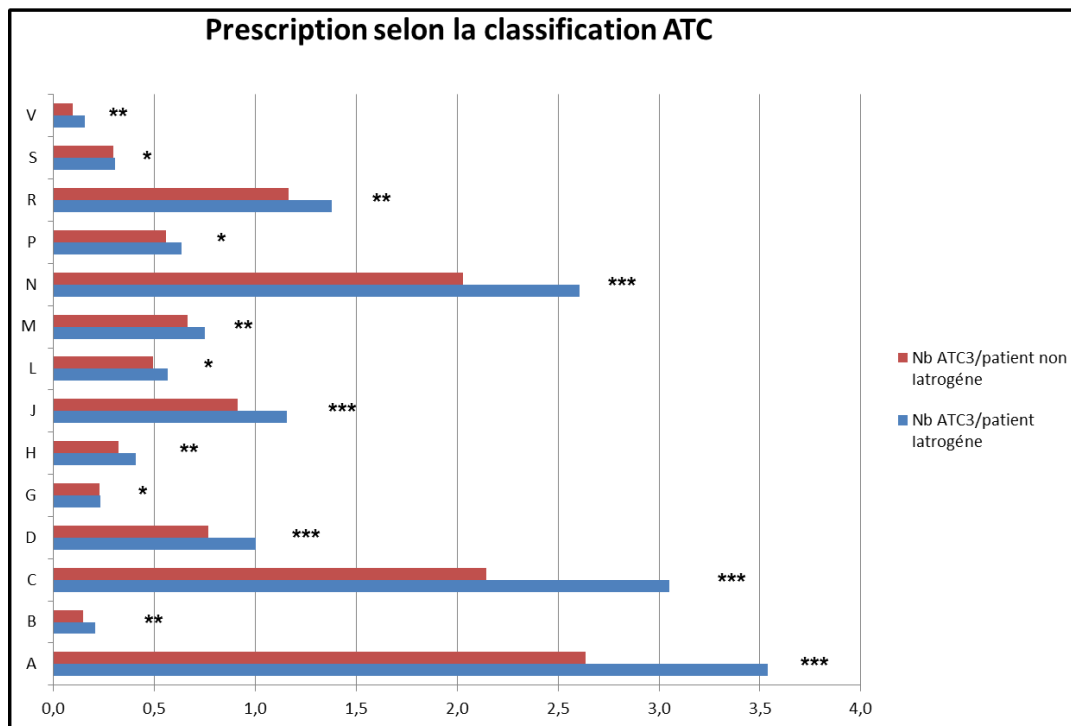


Figure 9. Prescription selon la classification ATC, en classe anatomique. Nombre moyen de consommation de classes ATC par patient. Le test statistique de comparaison des moyennes utilisé est le test t de Student (* pour non significatif ; ** pour $p<0,05$; *** pour $p<0,001$).

c. RC « iatrogénie » chez les patients iatrogéniques

Les psychotropes semblent donc impliqués dans la survenue d'événements indésirables liés aux soins chez les patients polypathologiques de notre étude. La présence de plaintes psychiques semble jouer un rôle dans la survenue de la iatrogénie. Nous avons donc étudié le lien entre la présence ou non de plaintes psychiques sur le nombre d'actes « iatrogénie » d'une part et le nombre de RC iatrogénie chez les patients du groupe iatrogénie.

	Avec Troubles Psy	Sans Troubles Psy	p value
Nbre de patient	284	231	
Nbre d'acte iatrogénie	559	448	
Moyenne d'acte iatrogénie/Patient	1,97	1,94	0,9
Nbre de RC iatrogénie	3940	3471	
Moyenne de RC iatrogénie/patient	13,9	15	0,4

Tableau 6. Comparaison du nombre d'acte iatrogénie et du nombre de RC iatrogénie par patient selon la présence ou non de troubles psy. Le test statistique de comparaison des moyennes utilisé est le test t de Student.

Il ne semble pas y avoir de différence statistiquement significative entre le nombre d'acte « iatrogénie », le nombre de RC iatrogénie et la présence ou non de plaintes psychiques ($p= 0,9$ et $0,4$ respectivement).

Parallèlement, le nombre de RC « psy » ne diffère pas significativement entre les patients iatrogéniques et non iatrogéniques ($p=0,19$, Tableau 5). Néanmoins, la proportion de patients avec les plaintes psychiques restent significativement supérieure en présence de iatrogénie, et réciproquement la proportion de patients iatrogéniques est plus importante en présence de plaintes psychiques.

Nous avons donc plusieurs facteurs qui pourraient être associés à la survenue d'événements indésirables liés aux soins qui sont principalement la survenue de plaintes psychiques et la consommation médicamenteuse dont les psychotropes. Mais d'autres variables telles que le nombre d'acte et de RC (aigus ou chroniques), le genre et l'âge peuvent participer à la survenue de la iatrogénie.

B. Analyse multivariée par régression logistique

Nous allons donc utiliser un modèle de régression logistique permettant de quantifier la force de l'association entre chaque variable explicative et le « statut iatrogène » (Tableau 7).

En analyse univariée, les facteurs associés à la survenue d'une iatrogénie chez les patients polypathologiques sont la présence d'un trouble psychique, le nombre total de ligne de traitement, le nombre total de classe médicamenteuse, le nombre de psychotrope, le nombre d'acte ainsi que le nombre de résultats de consultation et notamment les RC aigues et chroniques. Par ailleurs, le sexe et l'âge ne sont pas associés à la iatrogénie ($p > 0,05$).

En analyse multivariée, ne figurent que les variables associées de manière significative avec la survenue d'un événement indésirable lié aux soins. L'analyse multivariée ne montre aucune association entre l'existence de plaintes psychiques et la survenue d'une iatrogénie ($p = 0,53$; OR = 1,7 ; IC95% = 0,92-1,35).

		Analyse univariée			Analyse multivariée				
		OR	IC95%		p	OR	IC95%		p
Variables patients									
Genre									
	Homme	0,93	0,77	1,12	0,455				
	Femme	1,073	0,89	1,29	0,455				
Classe d'âge									
	65-74 ans	0,96	0,8	1,15	0,73				
	75- ans	1,07	0,9	1,3	0,45				
	85 et +	0,9	0,7	1,2	0,51				
Trouble psy		1,7	1,43	2,05	<0,001***	1,07	0,86	1,35	0,073
Nbre total de Medic sur 3 ans		1,002	1,001	1,003	<0,001***	1,0	0,99	1,001	1,0
Nbre différents d'ATC3		1,05	1,04	1,06	<0,001***	0,98	0,96	0,99	<0,05 **
Nbre différent d'ATC psy		1,18	1,1	1,26	<0,001***	1,0	0,92	1,10	0,87
Nbre total d'acte sur 3 ans		1,023	1,018	1,028	<0,001***	1,01	1,007	1,021	<0,001***
Nbre total de RC sur 3 ans		1,002	1	1,003	<0,001***	0,997	0,996	0,999	<0,05 **
Nbre de RC chroniques		1,18	1,15	1,21	<0,001***	1,14	1,10	1,18	<0,001***
Nbre de RC aigue		1,23	1,19	1,27	<0,001***	1,16	1,12	1,21	<0,001***

Tableau 7. Facteurs associés à la survenue d'une iatrogénie. Analyse univariée et multivariée par régression logistique.

Par ailleurs, aucune association n'est observée entre la consommation de psychotrope et la survenue d'EIAS ($p=0,87$; OR = 1,0 ; IC95%=0,92-1,10). Notre hypothèse de départ selon laquelle la présence de plaintes psychiques pourrait être impliqué dans la survenue d'une iatrogénie chez ces patients âgés polypathologiques ne peut donc être retenue (Tableau 7). Les variables significativement associées sont le nombre de classes médicamenteuses différentes par patient, le nombre d'acte et de RC ($p<0,05$). De manière intéressante, les nombre des RC liés aux problèmes chroniques et aigues sont très significativement liés à la présence d'événements iatrogéniques ($p<0,001$).

Pour le modèle final, une analyse de type *stepwise* ou approche « pas à pas » descendante a été appliquée en retirant successivement du modèle les variables non significativement liées à la iatrogénie (Tableau 8).

Analyse multivariée « pas à pas »				
	OR	IC95%		<i>p</i>
Nbre de RC chroniques	1,11	1,08	1,15	<0,001***
Nbre de RC aigue	1,15	1,11	1,19	<0,001***

Tableau 8. Analyse multivariée par régression logistique par approche « pas à pas » (*Stepwise*) descendante.

L'analyse multivariée par approche « pas à pas » descendante montre que les nombres de résultats de consultation pour des actes chroniques ($p < 0,001$; OR = 1,11 ; IC95% = 1,08-1,15) et aigues ($p < 0,001$; OR = 1,15 ; IC95% = 1,11-1,19) sont très significativement liés à la survenue d'événements iatrogènes.

Discussion

Patients polypathologiques et iatrogénie

L'originalité de ce travail repose sur l'exploitation des données obtenues par les médecins généralistes de l'OMG sur les patients polypathologiques de 65 ans et plus. Nous avons postulé au départ sur la participation des plaintes psychiques dans la survenue d'événements indésirables liés aux soins, par le biais des troubles comportementaux entraînant des problèmes d'adhésion aux traitements médicamenteux. Nous avons décrit les caractéristiques de nos patients polypathologiques, dont le statut iatrogénique, et tester l'association entre les plaintes psychiques et la survenue d'EIAS.

Notre étude retrouve une prévalence de 8,7 % de patients iatrogéniques. L'étude ECOGEN retrouve une fréquence de consultations iatrogènes en médecine générale de 4,3% soit une consultation par jour et par médecin généraliste (22). Un travail récent a déterminé la fréquence de la iatrogénie en médecine générale, à partir de 78 études internationales. En fonction des études relevées, cette fréquence est variable allant de 0.5 à 15% d'EIAS (41). Le recueil du RC « iatrogénie » dans notre étude est donc cohérente avec les données de la littérature. Nos données sont issues de relevés systématiques pendant les consultations sur une durée de trois ans et utilisant le DRC permettant ainsi de limiter le risque de « sous-déclaration » de ce RC (42). Par ailleurs, nous ne retrouvons aucune différence significative entre hommes et femmes alors que dans la littérature, la iatrogénie est significativement plus importante chez les femmes (22,43). Néanmoins, notre étude se focalise sur les patients âgés polypathologiques contrairement aux études citées qui prennent en compte la population générale.

Les plaintes psychiques concernent 43% de nos patients polypathologiques avec une fréquence significativement plus importante chez les femmes. Nous avons testé l'association entre la présence de plaintes psychiques et la survenue d'EIAS en utilisant un modèle statistique multivarié par régression logistique. Cette approche a permis de quantifier la force d'association entre chaque variable indépendante (âge, sexe, nombre moyen de RC et d'acte et le nombre moyen de médicaments par patient) et la iatrogénie en tenant en compte de l'effet des autres variables. Nous n'avons pas retrouvé d'association entre la présence de plaintes psychiques et la survenue d'EIAS après analyse multivariée. Cela signifie qu'après ajustement sur toutes les variables indépendantes, le risque de iatrogénie n'est pas plus élevé chez les patients présentant des plaintes psychiques que les patients indemnes de problèmes psychiques. Cette observation rejette donc l'hypothèse de départ et signifie que les plaintes psychiques constituent des facteurs de confusion.

Néanmoins ces plaintes sont intriquées à la polypathologie et à la polyprescription, dont l'utilisation des psychotropes. Ces derniers sont en deuxième position, après les médicaments cardiotropes, à être impliqué dans la iatrogénie (22,44). Notre modèle multivariée de type « pas à pas » ne retrouve pas d'association entre la consommation médicamenteuse, et la survenue de iatrogénie. Cette approche de type *stepwise* a comme avantage d'écarter « un à un » les variables non significatives, pouvant alors constituer des facteurs de confusion dans l'étude. La polyprescription est décrite dans la littérature comme étant un facteur de risque d'EIAS (14,17). Or nos données ne confirment pas ces observations. La multimorbidité oblige le patient âgé à consommer davantage de médicament induisant la survenue d'EIAS.

De manière intéressante, l'analyse multivariée ne retrouve aucune association significative entre la consommation de psychotropes et la survenue d'événements iatrogènes. Cela suggère que le patient polypathologique consommant des psychotropes n'aurait pas plus de risque de faire un EIAS qu'un patient n'en utilisant pas. Cette observation n'est donc pas en accord avec les données bibliographiques (22,45). Outre les plaintes psychiques, les principales caractéristiques associées à la consommation de psychotropes (notamment les BZD) sont représentées par la dégradation de l'état de santé et donc la polypathologie responsable de la survenue de problèmes aigus. Les plaintes psychiques et la consommation de psychotropes seraient probablement liés à la survenue de la iatrogénie par le biais de problèmes aigus et/ou chroniques supplémentaires. Néanmoins, les plaintes psychiques peuvent être responsables de la survenue d'événements aigus en rapport avec une pathologie chronique connue. Une étude française suggère un lien entre un état dépressif majeur et les facteurs de risque cardiovasculaire. Les investigateurs de cette équipe ont fait l'hypothèse que les patients dépressifs présentent des problèmes d'adhésion aux traitements notamment en cas de pathologies cardiovasculaires (donc chroniques), rendant leur prise en charge plus complexe (46).

L'analyse *stepwise* montre une association entre le nombre de RC aigus distincts et la survenue d'EIAS. En effet la survenue de problèmes aigus est liée avec une altération de l'état physiologique de base, une prescription plus importante de médicaments, et/ou d'un déséquilibre du traitement habituel sources de iatrogénie. Il est difficile de connaître la part de tel ou tel classe médicamenteuse dans la survenue de la iatrogénie. Les problèmes pathologiques aigus ainsi que le vieillissement physiologique favoriseraient la survenue d'EIAS en modifiant la

pharmacocinétique et la pharmacodynamie de certains médicaments. Ainsi l'accumulation de médicaments à un temps donné pourrait sensiblement augmenter les risques iatrogéniques. Ces problèmes pathologiques aigus peuvent alors se chroniciser dans ces conditions.

L'analyse *stepwise* retrouve également une association entre le nombre de RC chroniques distincts et la survenue de iatrogénie. Les problèmes chroniques sont associés à une consommation importante de médicaments. La iatrogénie est sensiblement plus importante chez la population en affection de longue durée que dans la population générale indépendamment du genre (22).

Le patient polypathologique est donc complexe, et la survenue d'EIAS rend la prise en charge plus fastidieuse en soins primaires. Cette complexité est associée aux modifications physiologiques survenant avec l'âge. Mais l'âge ne serait pas un facteur de risque d'événements iatrogènes en soi (47) alors qu'il pourrait contribuer à la iatrogénie par le biais de la polypathologie. Il faudrait alors considérer plutôt le concept de fragilité du patient plutôt que l'âge. Mais cette notion de fragilité du sujet âgé reste à définir, notamment en médecine générale (44).

Limites de notre étude

Il existe plusieurs biais dans le recueil de données concernant les patients. L'interprétation d'un RC en fin de séance pourrait constituer un biais d'information. L'utilisation des définitions des RC durant la consultation constituerait un biais de classement. Néanmoins le choix de sélectionner une population suivie durant 3 ans consécutivement, pourrait limiter ce type de biais en raison d'une connaissance plus approfondie du patient. Les biais de mesure ou d'information pourraient également

contribuer à sous-estimer ou surestimer un résultat de consultation. C'est probablement le cas des RC « psy ».

Par ailleurs, il faut prendre en considération les difficultés rencontrées pendant les consultations pour définir la iatrogénie, notamment le lien de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un EIAS. La connaissance de l'imputabilité chronologique, sémiologique, des éléments de la littérature et surtout l'élimination des autres causes rendent complexe l'identification des EIAS durant une consultation en médecine générale. L'analyse de l'imputabilité se complique davantage en présence de multiples traitements chez un même patient. L'utilisation d'un DRC «IATROGENE-EFFET INDESIRABLE D'UNE THERAPEUTIQUE» constitue un outil standardisé de recueil et permet de limiter ces biais de mesure (42). Une étude réalisée en 2011 sur 2380 cas de iatrogénie à partir de ce RC a montré que les données étaient comparables à celles obtenues dans des études prospectives (48).

D'autre part, nous n'avons pas accès aux données socio-professionnelles et contextuelles qui auraient pu nous aider à mieux caractériser le patient polypathologique âgé. Des données relatives aux conséquences de la iatrogénie dont la gravité (hospitalisation, décès...) étaient également absentes.

Perspectives

Le patient iatrogénique polypathologique est complexe à suivre en soins primaires. Plusieurs déterminants agiraient de manière synergique dans la survenue d'EIAS. Le manque de données épidémiologiques sur la iatrogénie est un des facteurs limitant la description et la prise en charge des patients polypathologiques en médecine générale. Un recueil optimal de données sur les EIAS pendant une

consultation à l'aide d'un système informatique adapté contribuerait à limiter cette carence.

D'autre part, le seul recueil des informations sur chaque cas de iatrogénie reste insuffisant. Le suivi de ces patients en consultation est un élément majeur plus que la simple déclaration des cas en pharmacovigilance. Ces éléments de suivi permettraient de mieux connaître le patient polypathologique à risque de iatrogénie et donc d'aggraver son état morbide de base. Il n'y a pas un patient iatrogénique mais plusieurs typologies de patients avec des déterminants différents, notamment dans ce contexte de polypathologie. La réalisation d'une étude de typologie, dont le but serait la recherche de critères, permettrait le repérage du patient potentiellement iatrogénique. Ce repérage se réalisera via l'identification des différentes combinaisons de pathologies et de traitements associées à la iatrogénie. L'identification de ces patients est une étape majeure dans l'optimisation de leur prise en charge en soins primaires.

La prévention de ces événements indésirables est possible en médecine générale à condition de développer les outils permettant de mieux les appréhender.

Conclusion

A l'issue de ce travail, nous pouvons conclure que la présence des plaintes psychiques ainsi que la consommation de psychotropes ne semblent pas être directement impliquées dans l'apparition de la iatrogénie chez les patients polypathologiques. Le nombre de problèmes aigus et de pathologies chroniques semblent être directement impliqué dans l'apparition des EIAS. La complexité du patient polypathologique réside principalement dans la polyprescription directement liée au nombre de pathologie chronique. Elle réside également dans le risque d'émergence de pathologies aigues susceptibles de se chroniciser. Or la iatrogénie et la polyprescription médicamenteuse ne semblent pas être directement liées chez ces patients. Cependant la polyprescription interviendrait dans un contexte physiologique particulier, notamment de fragilité rendant ces patients vulnérables à la survenue d'EIAS. La prise en charge de la iatrogénie en ambulatoire représente donc un vrai enjeu de santé public. Il est pour l'instant difficile d'avoir une visibilité précise sur les déterminants de la iatrogénie, elle-même complexe à identifier et à prendre en charge.

Pourtant l'analyse de la typologie de ces patients apporterait des éléments de réponse permettant une meilleure appréhension et prise en charge de la iatrogénie.

Bibliographie

1. Bousquet M-A. Concepts en médecine générale: tentative de rédaction d'un corpus théorique propre à la discipline [Thèse d'exercice]. Université Pierre et Marie Curie (Paris). 2013.
2. Europe W. La définition européenne de la médecine générale-médecine de famille. Coord Rédactionnelle Trad En Fr Prof Pestiaux Cent Univ Médecine Générale UCL Brux Belg [Internet]. 2002; Disponible sur: http://dmgp13.fr/IM/definition_europeenne_de_la_medecine_generale_-_wonca_2002.pdf.
3. Signoret J. Evolution du contenu de la consultation de Médecine Générale en termes de maladies chroniques, aiguës et de prises en charge non pathologiques entre 1993 et 2010. Thèse de médecine, Faculté de Médecine Paris-Ile-de-France-Ouest, Université de Versailles, 2012.
4. Fleming DM, Elliot AJ. Changing disease incidence: the consulting room perspective. Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract. nov 2006;56(532):820-4.
5. Kottner J, Metsemakers J, Höppener P, Limonaro C. Chronic Illness in the Community and the Concept of 'Social Prevalence'. Fam Pract. 3 janv 1992;9(1):15-21.
6. van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF, Roos S, Kottner JA. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of

co-occurring chronic and recurrent diseases. J Clin Epidemiol. mai 1998;51(5):367-75.

7. Institut de recherche et documentation en économie de la santé (France), Le Pape A, Sermet C. La polypathologie des personnes âgées, quelle prise en charge à domicile. Paris (1 rue Paul-Cézanne, 75008): CREDES; 1997.
8. Clerc P, Le Breton J. Polyprescription médicamenteuse et polypathologies chroniques : ce qu'en disent les médecins généralistes. Sci Soc Santé. 5 sept 2013;31(3):71-101.
9. Clerc P, Lebreton J, Mousques J, Hebbrecht G, De Pourvouville G. Etude Polychrome : construction d'une typologie des pathologies chroniques en médecine générale, pour une analyse de la poly-prescription. Prat Organ Soins. 2008;39(1):43-51.
10. Vogeli C, Shields AE, Lee TA, Gibson TB, Marder WD, Weiss KB, et al. Multiple chronic conditions: prevalence, health consequences, and implications for quality, care management, and costs. J Gen Intern Med. déc 2007;22 Suppl 3:391-5.
11. Legrain S. Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé. HAS. 2005.
12. Pancrazi M-P. Le sujet âgé et les psychotropes. Inf Psychiatr. 2010;86(1):91.

13. Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabilille M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol.* mars 1998;45(3):301-8.
14. Fourrier A, Letenneur L, Dartigues J, Decamps A, Begaud B. Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé vivant à domicile et en institution à partir de la cohorte Paquid : importance de la polymédication et utilisation des psychotropes. In: *La Revue de gériatrie. Gériamed*; 1996. p. 473-82.
15. Gonthier R, Blanc P, Stierlam F. [Should we treat all the diseases of the elderly?]. *Thérapie.* avr 2004;59(2):227-32.
16. Clerc P, Le Breton J, Mousques J, Hebbrecht G, De Pouvourville G. Les enjeux du traitement médicamenteux des patients atteints de polypathologies: Résultats de l'étude expérimentale Polychrome. *Quest Déconomie Santé.* 2010;(156):1-6.
17. FOURRIER L. A propos de la prévention de la iatrogénie médicamenteuse chez les personnes âgées en ALD, en médecine générale. 2008.
18. Gurwitz JH, Avorn J. The ambiguous relation between aging and adverse drug reactions. *Ann Intern Med.* 1 juin 1991;114(11):956-66.
19. Amalberti R, Bami J. « Tempos » management in primary care: a key factor for classifying adverse events, and improving quality and safety. *BMJ Qual Saf.* sept 2012;21(9):729-36.

20. Michel P, Quenon JL, Djihoud A, Tricaud-Vialle S, de Sarasqueta AM. French national survey of inpatient adverse events prospectively assessed with ward staff. *Qual Saf Health Care*. oct 2007;16(5):369-77.

21. Makeham M, Dovey S. WHO | Review of methods and measures in primary care research. Results of a literature review. WHO. 2008;49.

22. Chanelière M, Proboeuf T, Letrilliard L, Zerbib Y, Colin C. La iatrogénie observée en médecine générale [Internet]. La iatrogénie observée en médecine générale. 2014. Disponible sur: <http://www.exercer.fr>.

23. LECADET J., VIDAL P, VALLIER N., FENDER P., ALLEMAND H, GROUPE MEDIPATH. Médicaments psychotropes : consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine. I. Données nationales, 2000. 2003. 75-84 p. Disponible sur: http://bdoc.ofdt.fr/index.php?lvl=notice_display&id=19253

24. Lasserre A, Younès N, Blanchon T, Cantegreil-Kallen I, Passerieux C, Thomas G, et al. Psychotropic drug use among older people in general practice: discrepancies between opinion and practice. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract*. avr 2010;60(573):e156-62.

25. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shader RI. Clinical pharmacokinetics of anxiolytics and hypnotics in the elderly. Therapeutic considerations (Part II). *Clin Pharmacokinet*. oct 1991;21(4):262-73.

26. Haute Autorité de Santé - Améliorer la prescription des psychotropes chez le sujet âgé. Propositions d'actions concertées. HAS, version longue. Démarche participative de la HAS. oct 2007;155.
27. Clerc P. Etude Polychrome, rapport filal de l'INSERM. Rapp Final L'Inserm Du. 30 oct 2009;8.
28. Bedell SE, Jabbour S, Goldberg R, Glaser H, Gobble S, Young-Xu Y, et al. Discrepancies in the use of medications: their extent and predictors in an outpatient practice. Arch Intern Med. 24 juill 2000;160(14):2129-34.
29. Corruble E, Hardy P. Observance du traitement en psychiatrie. Encycl Médicochirurgicale. 2003.
30. Gallois P, Vallée J-P, Noc YL. L'observance des prescriptions médicales : quels sont les facteurs en cause ? Comment l'améliorer ? Médecine. 1 nov 2006;2(9):402-6.
31. Ritchie K, Artero S, Beluche I, Ancelin M-L, Mann A, Dupuy A-M, et al. Prevalence of DSM-IV psychiatric disorder in the French elderly population. Br J Psychiatry J Ment Sci. févr 2004;184:147-52.
32. Gum AM, King-Kallimanis B, Kohn R. Prevalence of mood, anxiety, and substance-abuse disorders for older Americans in the national comorbidity survey-replication. Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry. sept 2009;17(9):769-81.

33. Skoog I. Mental disorders in the elderly. Popul Study In. 1993
34. Clerc P, Boissault P, Hebbrecht G. [Development of a general medicine database]. Rev Épidémiologie Santé Publique. oct 2003;51(5):553-4.
35. Société Française de Médecine Générale. OMG - Observatoire de la Médecine Générale (Observatory of General Practice) [Internet]. 2006. Disponible sur: <http://omg.sfmng.org/>
36. Société Française de médecine générale. Société Française de Médecine Générale - Actualités : Observatoire de la Médecine Générale. 2010. Disponible sur: http://www.sfmng.org/actualites/vie_de_la_sfmng/observatoire_de_la_medecine_generale.html.
37. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC classification and DDD assignment. 2011. Disponible sur: http://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/
38. Thériaque. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>
39. R: The R Project for Statistical Computing. 2015. Disponible sur: <https://www.r-project.org/>
40. Insee - Population - Bilan démographique 2015 - Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2016, France.

41. Chabas S. Prévalence des évènements indésirables associés aux soins en ambulatoire: revue de la littérature [Thèse d'exercice]. [Lyon, France]: Université Claude Bernard; 2013.
42. Clerc P, Duhot D, Gallais JL, Hebbrecht G, Martinez L, Raineri F. Dictionnaire des Résultats de Consultation (Révision 2010). Doc Rech Med Gen SFMG. juin 2010;
43. Aparasu RR. Visits to office-based physicians in the United States for medication-related morbidity. J Am Pharm Assoc WashingtonDC 1996. juin 1999;39(3):332-7.
44. Ankri J. Le risque iatrogène médicamenteux chez le sujet âgé. Gériologie Société. 1 déc 2002;n° 103(4):93-106.
45. Auvray L, Sermet C. Consommations et prescriptions pharmaceutiques chez les personnes âgées. Gériologie Société. 1 déc 2002;(103):13-27.
46. Gaye B, Prugger C, Perier MC, Thomas F, Plichart M, Guibout C, et al. High level of depressive symptoms as a barrier to reach an ideal cardiovascular health. The Paris Prospective Study III. Sci Rep. 8 janv 2016;6:18951.
47. Carbonin P, Pahor M, Bernabei R, Sgadari A. Is age an independent risk factor of adverse drug reactions in hospitalized medical patients? J Am Geriatr Soc. nov 1991;39(11):1093-9.

48. Chouilly J, Kandel O, Duhot D, Hebbrecht G. Les médecins identifient-ils la iatrogénie dans leurs dossiers médicaux ? À partir d'une étude de 2 380 cas de iatrogénie relevés par des médecins généralistes français. Rev Prat. déc 2011;61(10):1418-22.

Annexes

Annexe 1

Sélection des Résultats de Consultation relatifs aux plaintes psychiques, à partir du Dictionnaire des Résultats de Consultation

++++ Signifie que le critère est obligatoire pour retenir cette définition

++ X | Signifie le choix d'au moins X critères dans la liste

+ - Signifie avec ou sans ce critère. Il s'agit de compléments sémiologiques facultatifs

PLAINTES POLYMORPHES (TROUBLE SOMATOFORME)

++++ SANS SUBSTRATUM ORGANIQUE RETROUVÉ

++ 2| Localisation multiple

++ 2| Récurrente

++ 2| Variable dans le temps

+ – depuis plus de deux ans

+ – centrée sur une douleur persistante, intense (à préciser en commentaire)

+ – neurovégétative (palpitations, transpiration, bouffées de chaleur, tremblements)

+ – gastroentérologique (nausée, ballonnement, diarrhée...)

+ – neurologique (vertiges, déglutition, paresthésies...)

+ – urogénitale (dysfonction sexuelle, troubles des règles...)

+ – crainte d'une maladie grave, d'une dysmorphie

+ – retentissement sur la vie sociale, affective ou familiale

+ – recours médicaux multiples (médecins, examens complémentaires)

+ – récursive

+ – asymptomatique

SUICIDE (TENTATIVE DE)

++++ TENTATIVE DE METTRE FIN À SES JOURS

++++ PAR DIVERS MOYENS

++1| médicament à préciser

++1| autre(s) (à préciser en commentaire)

++1| RAPPORTÉE PAR LE MALADE

++1| RAPPORTÉE PAR L'ENTOURAGE

++1| CONSTATÉE PAR LE MÉDECIN

+ – répétée

COMPORTEMENT (TROUBLES)

++++ CONDUITE SOCIALEMENT INADAPTÉE

++1| AGRESSIVE

++1| DÉVIANTE

+ – mensonges

+ – vol

+ – bagarres

+ – autre(s) (à préciser en commentaire)

+ – récidive

+ – asymptomatique

TRAC

++++ INHIBITION ANXIEUSE PAROXYSTIQUE

++++ DÉCLENCHÉE PAR ANTICIPATION

++++ À LA SEULE IDÉE D'UNE SITUATION « MOTIVANTE »
CONNUE DU PATIENT

++++ DISSIPÉE PAR L'ACTION

+ – brève

+ – récidive

+ – asymptomatique

PHOBIE

++++ CRAINTE IRRATIONNÉE SURVENANT

++1| dans un lieu spécifique

++1| pour une situation particulière

++1| en présence de personne(s) particulière(s)

++1| en présence d'objet(s) particulier(s)

++1| en présence d'animal(aux) particulier(s)

+++++ AVEC CONDUITE CONTRAPHOBIQUE

++1| par l'évitement

++1| par l'utilisation d'objet(s)

++1| par le recours à l'alcool, à des médicaments, etc.

++1| par des gestes ou des comportements stéréotypés

+ – retentissement

++1| familial

++1| socioprofessionnel

++1| modéré

++1| sévère

+ – panique

+ – récidive

+ – asymptomatique

DÉPRESSION

- ++++ DOULEUR MORALE (perte de l'espoir)
- ++2 | auto dévaluation
- ++2 | tristesse
- ++2 | idée(s) suicidaire(s) ou idée(s) récurrente(s) de la mort
- ++++ INHIBITION (baisse ou diminution)
- ++2 | de l'activité physique (asthénie, sexe, appétit)
- ++2 | de l'activité psychique (parole, mémoire, concentration)
- ++2 | des fonctions de relations sociales
- ++++ TROUBLES du SOMMEIL
- ++1 | insomnie
- ++1 | somnolence, hypersomnie
- ++++ ABSENCE de TROUBLES de la PERSONNALITÉ
- ++++ ÉVOLUANT depuis 15 JOURS au MOINS
- + – anxiété
- + – prédominance matinale des symptômes
- + – récurrence

HUMEUR DÉPRESSIVE

++++ TENDANCE à la TRISTESSE

++1| baisse d'intérêt ou de plaisir

++1| manque de confiance en soi

++++ BAISSSE des ACTIVITÉS

++1| physiques (asthénie, sexe, appétit, etc.)

++1| psychiques (parole, mémoire, concentration, etc.)

++1| de relation ou repli sur soi

++1| sociale et professionnelle

++++ ABSENCE d'AUTO-ÉVALUATION MAJEURE

ou d'AUTO-ACCUSATION

++++ ABSENCE d'IDÉES SUICIDAIRES (exprimées ou retrouvées au cours de l'entretien)

++++ ABSENCE de TROUBLE de la PERSONNALITÉ

+ – évolution depuis plus de deux ans chez l'adulte

+ – évolution depuis plus de un an chez l'enfant

+ – anxiété d'intensité identique à la tendance à la tristesse

+ – facteur déclenchant identifié depuis plus de 6 mois

+ – insomnie

+ – hypersomnie

+ – difficulté à prendre des décisions

+ – prédominance matinale des symptômes

+ – irritabilité, agressivité

+ – récurrence

+ – asymptomatique

INSOMNIE

++++ PLAINTES DE MAUVAIS SOMMEIL

++++ NON CLASSABLE AILLEURS

++1| ENDORMISSEMENT DIFFICILE

++1| RÉVEILS FRÉQUENTS

++1| RÉVEILS PRÉCOCES

++1| CAUCHEMARS

++1| AUTRE(S) (SENSATION DE SOMMEIL DE MAUVAISE QUALITÉ, ETC... À PRÉCISER EN COMMENTAIRE)

+ – au moins 3 fois par semaine depuis 1 mois

+ – occasionnelle

+ – usage d'excitants (café...)

+ – retentissement sur l'activité

+ – récurrence

+ – asymptomatique

ANXIÉTÉ – ANGOISSE

++++ SENSATION de MALAISE PSYCHIQUE

++1| tension interne, appréhension

++1| sensation d'un danger imprécis, peur de mourir

++1| crainte diffuse (inquiétude, attente craintive)

++++ SANS CRITÈRE ÉVOQUANT un AUTRE RÉSULTAT de CONSULTATION

++++ NE SURVENANT PAS dans une SITUATION STÉRÉOTYPÉE

+ – malaise physique

++1| neurologique (céphalée, paresthésies, algie, tremblements, spasmes)

++1| respiratoire (oppression thoracique, dyspnée, tachypnée)

++1| cardiaque (palpitations, tachycardie, précordialgie)

++1| digestive (nausée, vomissement, épigastralgie, douleur abdominale, diarrhée)

++1| neurovégétative (bouffées de chaleur, sueurs, vertiges, sécheresse de bouche, boule dans la gorge)

+ – non reconnue comme telle par le patient

+ – fond permanent d'anxiété quasi quotidien depuis au moins 6 mois

+ – anxiété transitoire

+ – attaque de panique

+ – examen après disparition des symptômes

+ – perturbations du sommeil

+ – récurrence

+ – asymptomatique

RÉACTION À SITUATION ÉPROUVANTE

++++ EXPRESSION d'un « MAL ÊTRE » (avec reviviscence fréquente de

l'épreuve déclenchante)

++1| agitation ou prostration

++1| manifestations anxieuses

++1| manifestations dépressives

++1| mauvais sommeil

++1| trouble(s) du comportement

++1| addiction(s) (à préciser en commentaire)

++1| autre(s) (à préciser en commentaire)

++++ ÉPREUVE DÉCLENCHANTE DE MOINS DE 6 MOIS

++1| familiale (conflit, séparation, deuil, etc.

à préciser en commentaire)

++1| professionnelle (conflit, licenciement, etc.

à préciser en commentaire)

++1| scolaire

++1| maladie ou accident corporel ou matériel

(à préciser en commentaire)

++1| agressions diverses (viol, attentat, etc.)

(à préciser en commentaire)

++1| catastrophe naturelle

++1| autre(s) (à préciser en commentaire)

+ – entourage présent pendant la séance

+ – récursive

+ – asymptotique

NERVOSISME

++++ ÉTAT NERVEUX HABITUEL

++++ PRIS EN COMPTE PAR LE MÉDECIN

++++ ABSENCE DE FACTEUR DÉCLENCHANT RÉCENT

++1| AGACEMENT, IRRITABILITÉ

++1| LABILITÉ ÉMOTIONNELLE, PLEURS OU RIRES INADAPTÉS

++1| AGITATION, HYPERKINÉSIE

++1| DIFFICULTÉS À MAINTENIR L'ATTENTION

++1| MANIFESTATIONS PHYSIQUES (POLLAKIURIE, TREMBLEMENTS, ÉRYTHÈME PUDIQUÉ, HYPERSUDATION)

+ – depuis l'enfance

+ – récursive

+ – asymptotique

ALCOOL (PROBLÈME AVEC L')

++++ PLAINTES ou TROUBLE LIÉS à une CONSOMMATION ANORMALE

de BOISSON ALCOOLISÉE, de TYPE :

++1| buveur excessif à l'interrogatoire (H > 28 verres d'alcool par semaine et F > 14 verres)

++1| dépendance psychologique (désir irrépressible de boire par moments dans certaines situations)

++1| dépendance physique (incapacité d'arrêter de boire plus de 3 jours)

++1| ivresse aiguë (violence, blessure, coma, etc.)

++1| syndrome de sevrage, pré-DT (anxiété, énervement, insomnie, tremblements, sueurs...)

+ – problème évoqué par :

++1| le patient

++1| l'entourage (famille, amis, entreprise, autres professionnels, etc.)

++1| le médecin

+ – prise en charge avec d'autres intervenants (médical, social, structure spécialisée, etc.)

+ – entourage reçu pendant la séance (à préciser en commentaire)

+ – déni malgré des troubles évidents (peur, honte...)

+ – poursuite de l'alcoolisation ou refus de changement immédiat

+ – crainte de réalcoolisation

+ – réalcoolisation (rechute)

+ – asymptomatique

SEXUELLE (DYSFONCTION)

++++ PLAINTES D'ORDRE SEXUEL EXPRIMÉE

++1| par le patient

++1| par la ou le partenaire

++1| IMPUISSANCE

++1| ÉJACULATION PRÉMATURÉE

++1| ANORGASMIE

++1| LIBIDO PERTURBÉE

++1| DYSPAREUNIE

++1| VAGINISME

++1| FRIGIDITÉ

++1| AUTRE(S) (À PRÉCISER EN COMMENTAIRE)

+ – origine organique ou médicamenteuse

+ – récurrence

+ – asymptomatique

PSYCHIQUE (TROUBLE)

- ++++ PERCEPTION D'UN TROUBLE PSYCHIQUE
- ++++ NON SPÉCIFIQUE D'UN AUTRE RC
- ++1| amnésie ou fugue psychogène (dissociative)
- ++1| catatonie (immobilité, activité excessive, négativisme)
- ++1| confusion des idées
- ++1| comportement caractériel
- ++1| discours ou comportement désorganisé
- ++1| discours ou comportement délirant
- ++1| hallucination
- ++1| idée de persécution, propos paranoïde
- ++1| sentiment de détachement, déréalisation, dépersonnalisation
- ++1| excentricité, traits histrioniques
- ++1| immaturité affective ou du comportement
- ++1| psychasthénie
- ++1| autre (à préciser en commentaire)
- + – début brusque
- + – stress ou anxiété
- + – récurrence
- + – asymptomatique

ACCÈS ET CRISE

- ++++ MANIFESTATION(S) PHYSIQUE(S) DE LOCALISATIONS ET DE MODALITÉS VARIÉES
- ++1| constatée(s)
- ++1| rapportée(s)
- ++++ NON CARACTÉRISTIQUES D'UN AUTRE RÉSULTAT DE CONSULTATION
- ++++ DE CARACTÈRE PAROXYSTIQUE
- ++++ ABSENCE DE TROUBLE DE LA CONSCIENCE
- ++1| agitation avec cris, pleurs
- ++1| spasmes musculaires avec signes hyperventilation
- ++1| paresthésies des extrémités, de la bouche
- ++1| main d'accoucheur
- ++1| signe de trousseau
- ++1| signe de Chvostek
- ++1| autres mouvements anormaux non caractéristiques
- + – expression théâtrale des symptômes
- + – en présence de témoins
- + – récurrence
- + – asymptomatique

DÉMENCE

- ++++ APPARITION PROGRESSIVE de :
- ++++ TROUBLE de la MÉMOIRE
- ++1| MMSE de 27 à 25 trouble mnésique léger
- ++1| MMSE < 24 démence moyenne
- ++1| MMSE < 10 démence sévère
- ++1| TROUBLE COGNITIF
- ++1| trouble du langage
- ++1| trouble praxique (savoir faire...)
- ++1| trouble gnosique (reconnaissance)
- ++1| trouble des fonctions exécutives (jugement, projet, pensée abstraite)
- ++1| RETENTISSEMENT SOCIOPROFESSIONNEL ou FAMILIAL
- ++1| troubles psycho comportementaux
- ++1| trouble de l'alimentation
- ++1| trouble de l'affectivité, labilité émotionnelle
- ++1| agressivité
- + – anomalie au test de l'horloge (praxie)
- + – anomalie à l'épreuve des 5 mots (mémoire)
- + – anomalie de l'IADL, QPC (retentissement sur la vie socioprofessionnelle et sociale)
- + – démence d'Alzheimer (mémoire, cognition, praxie...)
- + – démence à corps de Lewy (cognition, sd extra pyramidal, chute, aggravation par les neuroleptiques, hallucinations, fluctuation des troubles...)
- + – démence temporo frontale (comportement, affectivité...)
- + – démence vasculaire (terrain, lacunes à l'imagerie)

Annexe 2

Code ATC	Famille anatomique thérapeutique et chimique et sous classe
N05A	Antipsychotiques
N05AA	PHENOTHIAZINE A CHAÎNE ALIPHATIQUE
N05AB	PHENOTHIAZINE DE STRUCTURE PIPERAZINIQUE
N05AC	PHENOTHIAZINE DE STRUCTURE PIPERIDINIQUE
N05AD	DÉRIVÉS DE LA BUTYROPHÉNONE
N05AF	DÉRIVÉS DU THIOXANTHÈNE
N05AG	DÉRIVÉS DE LA DIPHENYLBUTYLPIPERIDINE
N05AH	DIAZÉPINES, OXAZÉPINES, THIAZÉPINES ET OXÉPINES
N05AL	BENZAMIDES
N05AN	LITHIUM
N05AX	AUTRES ANTIPSYCHOTIQUES
N05B	Anxiolytiques
N05BA	DÉRIVÉS DE LA BENZODIAZÉPINE
N05BB	DÉRIVÉS DU DIPHENYLMÉTHANE
N05BC	CARBAMATES
N05BE	DÉRIVÉS DE L'AZASPIRODECANÉDIONE
N05BX	AUTRES ANXIOLYTIQUES
N05C	Hypnotiques et sédatifs
N05CB	BARBITURIQUES EN ASSOCIATION
N05CD	DÉRIVÉS DE LA BENZODIAZÉPINE
N05CF	MÉDICAMENTS RELIÉS AUX BENZODIAZÉPINES
N05CM	AUTRES HYPNOTIQUES ET SÉDATIFS
N05CX	HYPNOTIQUES ET SÉDATIFS EN ASSOCIATION, BARBITURIQUES EXCLUS
N06A	Antidépresseurs
N06AA	INHIBITEURS NON SÉLECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA MONOAMINE
N06AB	INHIBITEURS SÉLECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SÉROTONINE
N06AG	INHIBITEURS DE LA MONOAMINE OXYDASE TYPE A
N06AX	AUTRES ANTIDÉPRESSEURS
N06B	Psychostimulants, agents utilisés dans la TDAH et nootropiques
N06BA	SYMPATHOMIMÉTIQUES D'ACTION CENTRALE
N06BX	AUTRES PSYCHOSTIMULANTS ET NOOTROPIQUES

Abstract

INTRODUCTION Polypathological aged patients cumulate several risk factors of drug misuse of which the presence of psychic suffering leading to iatrogeny. The aim of our study is first to describe features of aged polypathological and to test the association between psychic complaints and the occurrence of iatrogeny in primary care.

METHOD We carried out a retrospective and descriptive study on 5915 polypathological patients, aged 65 years or older, followed by OMG's GPs between 2009 and 2011. Multivariate regression model identified factors associated with the occurrence of iatrogeny.

RESULTS Prevalence of iatrogenic patients was 8.7%. There was no association between psychic disorder and the occurrence of iatrogeny ($p=0.53$; OR = 1.7; CI95%= 0.92-1.35). Psychotropic use was not associated with iatrogeny ($p=0.87$; OR=1.0; CI95%=0.92 to 1.10). The number of chronic diseases ($p<0.001$; OR= 1.11; IC95% = 1.08-1.15) as well as the number of acute issues ($p<0.001$; OR= 1.15; IC95% = 1.11-1.19) were significantly associated with iatrogeny.

CONCLUSION Number of chronic and acute diseases seems to be directly involved in the iatrogenesis. Typological studies of polypathological patients should provide a better understanding of pathogenesis of iatrogeny.

Key Words: iatrogeny, polypathology, polypharmacy, psychic complaints.

Résumé

INTRODUCTION Le sujet âgé polypathologique cumule plusieurs facteurs de risque de mésusage dont la polyprescription et la présence de souffrances psychiques, sources d'EIAS. Notre objectif principal est de décrire les caractéristiques des patients âgés polypathologiques, avant de tester le lien entre la présence de plaintes psychiques et la survenue de iatrogénie en soins primaires.

METHODOLOGIE Nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective à partir de 5915 patients polypathologiques de 65 ans et plus, suivis par les médecins généraliste de l'OMG entre 2009 et 2011. Une analyse multivariée par régression logistique a permis l'identification des facteurs associés à la iatrogénie.

RESULTATS La prévalence des patients présentant une iatrogénie était de 8,7%. Aucun lien n'a été retrouvé entre la présence de plaintes psychiques ($p=0,53$; OR = 1,7 ; IC95%= 0,92-1,35) et la survenue d'EIAS. L'utilisation de psychotropes n'est pas associée à la survenue d'EIAS ($p=0,87$; OR=1,0; IC95%=0,92-1,10). Il existe un lien significatif entre le nombre de pathologies chroniques ($p<0,001$; OR= 1,11 ; IC95% = 1,08-1,15) d'une part et le nombre de problèmes aigus ($p<0,001$; OR= 1,15 ; IC95% = 1,11-1,19) d'autre part, dans l'apparition de de iatrogénie.

CONCLUSION Le nombre de pathologies chroniques et aiguës semblent donc directement impliqué dans l'apparition de la iatrogénie. La survenue d'EIAS est complexe et mériterait de s'y intéresser davantage par le biais d'analyses typologiques des patients polypathologiques.

MOTS CLES : polypathologie, iatrogénie, polyprescription, plaintes psychiques.