

**Université de Poitiers**  
**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

ANNEE 2009

Thèse n°

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue  
le 15 décembre 2009  
par

**Mademoiselle Julie CHOUILLY**  
**née le 25 mars 1981**

**Peut-on optimiser le recueil et la déclaration de la iatrogénie  
en médecine ambulatoire, compte tenu des contraintes de la pratique?**

A partir d'une étude de 2380 cas de iatrogénie relevés par des  
médecins généralistes français

**JURY**

**Président** : Madame le Professeur Marie-Christine PERAULT-POCHAT  
**Membres** : Monsieur le Professeur Pierre INGRAND  
Monsieur le Professeur Marc PACCALIN  
Monsieur le Docteur José GOMES  
**Directeur de thèse** : Monsieur le Docteur Olivier KANDEL

# Remerciements

A Madame la Professeur Marie-Christine Perault-Pochat,  
*Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse. Nous vous remercions pour votre disponibilité tout au long de sa réalisation.*

A Monsieur le Professeur Pierre Ingrand,  
*Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.*

A Monsieur le Professeur Marc Paccalin,  
*Vous nous faites l'honneur de siéger à ce jury.*

A Monsieur le Docteur José Gomes,  
*Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez accordé à notre travail et pour votre présence dans ce jury.*

A Olivier Kandel,  
*Je vous remercie pour votre disponibilité, vos encouragements et votre soutien si précieux.*

A Didier Duhot et Gilles Hebbrecht de la SFMG,  
*Vous nous avez permis de réaliser cette étude. Nous vous remercions pour votre disponibilité, votre aide méthodologique et technique.*

A toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de cette thèse.

A Françoise Bruno-Stéfanini,

*Pour votre passion contagieuse de la médecine générale et la confiance que vous m'accordez.*

A Blandine,

*Avec qui travailler sera toujours un plaisir.*

A Adrienne, Betty, Fred, Marie-Lan, Mathieu, Mathilde, Simon,

*Pour tout ce que nous avons encore à partager.*

A Sylvie, Michel et Pierre-Henry,

*Pour votre présence attentionnée.*

A mes sœurs et leurs familles,

*Pour votre soutien, votre confiance, votre patience.*

A mes parents,

*Rien n'aurait été possible sans vous.*

A Alexandre,

*Tout simplement.*

# Tables des matières

|   |    |
|---|----|
| <b>INTRODUCTION</b> .....                                       | 10 |
| <b>GENERALITES</b> .....  | 13 |
| 1. Définition de la iatrogénie.....                             | 13 |
| 2. Epidémiologie de la iatrogénie.....                          | 13 |
| 2.1 En milieu hospitalier.....                                  | 13 |
| 2.2 En milieu ambulatoire.....                                  | 14 |
| 2.3 Le coût de la iatrogénie.....                               | 15 |
| 3. Déclaration de la iatrogénie : la sous notification.....     | 15 |
| 3.1 Une déclaration utile.....                                  | 15 |
| 3.2 Une déclaration insuffisante.....                           | 16 |
| 3.3 Les causes de sous-notification.....                        | 17 |
| 3.4 Des propositions d'amélioration de la déclaration.....      | 17 |
| <b>MATERIEL ET METHODE</b> .....                                | 20 |
| 1. Les objectifs.....   | 20 |
| 2. La question de recherche.....                                | 20 |
| 3. Le plan de l'étude.....                                      | 20 |
| 3.1 Première partie : description de la iatrogénie.....         | 21 |
| 3.2 Deuxième partie : évaluation de l'outil de déclaration..... | 29 |
| <b>RESULTATS</b> .....  | 32 |
| 1. Description de la iatrogénie.....                            | 32 |
| 1.1 Les médecins ayant relevé la iatrogénie.....                | 32 |
| 1.2 Les patients.....   | 33 |
| 1.3 Les séances.....  | 34 |
| 1.4 La iatrogénie.....  | 35 |
| 1.5 Les traitements.....  | 42 |
| 2. Evaluation de la déclaration de la iatrogénie .....          | 50 |
| 2.1 Description de la fiche de déclaration.....                 | 50 |
| 2.2 Enquête auprès des médecins généralistes.....               | 51 |
| 2.3 Entretien avec un médecin responsable de CRPV.....          | 56 |

|   |    |
|---|----|
| 2.4 Entretien avec un médecin qui déclare la iatrogénie.....                          | 58 |
| <b>DISCUSSION</b> .....   | 60 |
| 1. La méthodologie.....   | 60 |
| 1.1 Le choix de l'étude.....  | 60 |
| 1.2 La population et la durée de l'étude.....   | 60 |
| 2. Les résultats.....   | 61 |
| 2.1 Les investigateurs.....   | 61 |
| 2.2 Les patients.....   | 61 |
| 2.3 Les effets indésirables.....  | 62 |
| 2.4 Les traitements.....  | 64 |
| 2.5 L'enquête sur la déclaration de la iatrogénie.....                                | 63 |
| 3. Limites et biais.....  | 66 |
| 4. Perspectives.....  | 67 |
| 4.1 Amélioration de la déclaration des effets indésirables.....                       | 67 |
| 4.2 Amélioration du Résultat de Consultation "Iatrogénie".....                        | 71 |
| <b>CONCLUSION</b> .....   | 74 |
| <b>SYNTHESE</b> .....   | 76 |
| <b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....  | 78 |
| <b>ANNEXES</b> .....  | 83 |
| Annexe n°1 : Premier niveau de la classification Thériaque®.....                      | 83 |
| Annexe n°2 : Questionnaire adressé aux médecins généralistes.....                     | 84 |
| Annexe n°3 : L'encodage des effets indésirables : codes utilisés.....                 | 85 |
| Annexe n°4 : Le regroupement des effets indésirables.....                             | 87 |
| Annexe n° 5 : L'encodage des traitements : codes utilisés.....                        | 89 |
| Annexe n°6 : La fiche CERFA de déclaration des effets indésirables.....               | 91 |
| Annexe n°7 : Page d'accueil du site Internet de l'Association Française des CRPV..... | 93 |
| <b>RESUME</b> .....   | 95 |

# Liste des abréviations

**AA2** : Antagoniste de l'Angiotensine 2

**AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

**AINS** : Anti-Inflammatoires Non stéroïdiens

**ATC** : Anatomique Thérapeutique Chimique

**CERFA** : Centre d'Enregistrement et de Révision des Formulaires Administratifs

**CIM-10** : Classification Internationale des Maladies 10<sup>ème</sup> édition

**CIP** : Club Inter-Pharmaceutique

**CHU** : Centre Hospitalo-Universitaire

**COGEMS PC** : Collège des Généralistes Enseignants et Maîtres de Stage de Poitou-Charentes

**CPK** : Créatine Phospho-Kinase

**CRPV** : Centre Régional de Pharmacovigilance

**EI** : Effet Indésirable

**EMIR** : Effets Indésirables des Médicaments : Incidence et Risque

**ET** : Ecart-Type

**FAYRGP** : French Association of Young Researchers of General Practice

**FMC** : Formation Médicale Continue

**HTA** : Hypertension Artérielle

**IEC** : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

**OMG** : Observatoire de la Médecine Générale

**OMI** : Œdème des Membres Inférieurs

**ORL** : Oto-Rhino-Laryngologie

**RC** : Résultat de Consultation

**RGO** : Reflux Gastro-Oesophagien

**SFMG** : Société Française de Médecine Générale

# Liste des figures

|  |    |
|--|----|
| Figure 1 : Origine des notifications recueillies par les CRPV .....  | 16 |
| Figure 2 : Le RC « IATROGENE - EFFET INDESIRABLE D'UNE THERAPEUTIQUE ».....  | 24 |
| Figure 3 : Répartition des patients par sexe et par tranches d'âge .....   | 34 |
| Figure 4: Répartition des modalités des séances.....   | 34 |
| Figure 5 : Répartition des commentaires libres associés à la iatrogénie.....   | 35 |
| Figure 6 : Répartition des codes de suivi de la iatrogénie .....   | 37 |
| Figure 7 : Répartition des plaintes gastro-entérologiques.....   | 39 |
| Figure 8 : Répartition des plaintes neurologiques .....  | 39 |
| Figure 9 : Répartition des plaintes dermatologiques.....   | 40 |
| Figure 10 : Répartition des plaintes cardio-vasculaires.....   | 40 |
| Figure 11 : Répartition des plaintes rhumatologiques .....   | 41 |
| Figure 12 : Répartition des perturbations biologiques iatrogènes.....  | 41 |
| Figure 13 : Répartition des plaintes psychiatriques .....  | 42 |
| Figure 14 : Répartition des traitements du système cardio-vasculaire .....   | 47 |
| Figure 15 : Répartition des traitements du système nerveux central. ....   | 47 |
| Figure 16 : Répartition des traitements anti-infectieux .....  | 48 |
| Figure 17 : Répartition des traitements du système locomoteur.....   | 48 |
| Figure 18 : Répartition des traitements du système digestif et Métabolisme.....                                      | 49 |
| Figure 19 : Connaissance de la démarche officielle de déclaration .....  | 52 |
| Figure 20 : Les médecins notifiant la iatrogénie dans leurs dossiers la déclarent-ils ?.....                         | 53 |
| Figure 21 : Les moyens de déclaration actuels sont-ils adaptés ? .....   | 54 |
| Figure 22 : Evolution de la prévalence mensuelle de la iatrogénie en 2007.....                                       | 61 |
| Figure 23 : Proposition d'amélioration de la fiche de déclaration .....  | 68 |
| Figure 24 : Définition actuelle du RC « IATROGENIE » .....   | 72 |
| Figure 25 : Proposition de modification du RC « IATROGENIE ».....  | 72 |
| Figure 26 : Fiche CERFA " Déclaration d'effets indésirables susceptibles d'être dû à un médicament ou produit" ..... | 92 |
| Figure 27 : Page d'accueil du site internet de l'Association Française des CRPV .....                                | 93 |

# Liste des tableaux

|   |    |
|---|----|
| Tableau 1 : Résultats de deux études menées par des CRPV .....                            | 14 |
| Tableau 2: Caractéristiques des médecins en fonction de l'utilisation du RC étudié .....  | 32 |
| Tableau 3 : Répartition des médecins en fonction du lieu d'exercice .....                 | 32 |
| Tableau 4 : Utilisation du RC par les médecins.....                                       | 33 |
| Tableau 5 : Evolution du nombre de séances pendant la période de l'étude .....            | 35 |
| Tableau 6 : Répartition des différents effets iatrogènes .....                            | 36 |
| Tableau 7 : Répartition de l'imputabilité de la iatrogénie dans les séances.....          | 36 |
| Tableau 8 : Répartition des effets indésirables par appareil.....                         | 38 |
| Tableau 9 : Les 10 premières iatrogénies .....  | 38 |
| Tableau 10 : Les prescripteurs des traitements en cause .....                             | 42 |
| Tableau 11 : Répartition des médicaments en fonction de leur nombre d'incrimination.....  | 44 |
| Tableau 12 : Répartition des traitements en cause par classe thérapeutique .....          | 45 |
| Tableau 13 : Les 11 premiers médicaments incriminés .....                                 | 46 |
| Tableau 14 : Notification de la iatrogénie dans les dossiers médicaux .....               | 51 |
| Tableau 15 : Etat des lieux de la déclaration et des causes de la sous-déclaration .....  | 52 |
| Tableau 16 : Les propositions d'amélioration de la déclaration de la iatrogénie .....     | 55 |
| Tableau 17 : Origines des demandes de renseignements auprès du CRPV de Poitiers.....      | 57 |
| Tableau 18 : Comparaison de la durée et du nombre d'effets indésirables recueillis .....  | 62 |
| Tableau 19 : Comparaison des effets indésirables relevés .....                            | 63 |
| Tableau 20 : Comparaison des classes thérapeutiques en cause .....                        | 64 |
| Tableau 21 : Comparaison des prescripteurs .....  | 64 |
| Tableau 22 : 1 <sup>er</sup> niveau de la classification Thériaque®.....                  | 83 |
| Tableau 23 : Codes de la classification Thériaque ® utilisés dans cette étude.....        | 85 |
| Tableau 24 : Regroupement des plaintes selon les codes de la classification Thériaque®... | 87 |
| Tableau 25 : Codes ATC utilisés dans cette étude .....                                    | 89 |

# **INTRODUCTION**

# INTRODUCTION

La iatrogénie est un sujet d'actualité par sa fréquence et son impact médico-économique. Elle fait partie de manière récurrente des thèmes de formation médicale continue. L'objectif est de toujours mieux prescrire, mieux évaluer le rapport bénéfice/risque, et éviter la poly-médication.

En France, 1 300 000 patients présentent chaque année un effet iatrogène au cours d'une hospitalisation<sup>1</sup>. Un tiers des hospitalisations imputées à un effet indésirable est jugé évitable<sup>2</sup>. Peu d'études concernent la iatrogénie en ambulatoire. Elles suggèrent cependant sa constante fréquence : elle concernerait 2% des consultations pour Fayolle<sup>3</sup>.

Afin de lutter contre cette iatrogénie, la Direction Générale de la Santé propose, parmi ses objectifs, la nécessité d'obtenir plus de données épidémiologiques<sup>4</sup>. Le système de pharmacovigilance peut répondre à cette attente, puisqu'il est chargé de recueillir les déclarations d'effets indésirables. Cependant, on note une importante sous-notification de la iatrogénie par les médecins généralistes dans les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV).

Devant la fréquence de la iatrogénie en médecine ambulatoire, la Société Française de Médecine Générale (SFMG) a créé au sein de son Dictionnaire des Résultats de Consultation (RC), une définition : «IATROGENE-EFFET INDESIRABLE D'UNE THERAPEUTIQUE»<sup>5</sup>. Afin d'améliorer nos connaissances épidémiologiques de la iatrogénie une étude de faisabilité, réalisée en 2008 sur 100 cas de iatrogénie à partir de ce RC a été réalisée<sup>6</sup>. Celle-ci s'est révélée concluante : les informations recueillies étaient superposables à celles obtenues dans les études prospectives réalisées jusqu'alors. Cependant, au-delà de l'importance de la tenue du dossier médical permettant une prise en charge optimale de nos patients, ne serait-il pas utile de mieux documenter ces effets indésirables ? La définition actuelle existante : «IATROGENE-EFFET INDESIRABLE D'UNE THERAPEUTIQUE» est-elle adaptée ? Les réponses à ces questions pourraient nous aider à proposer des outils simples et ajustés aux contraintes de l'exercice, pour favoriser la déclaration de cette pathologie.

La SFMG, en collaboration avec la French Association of Young Researchers of General Practice (FAYRGP), a lancé un appel à candidature auprès des internes de médecine générale afin de mener une étude épidémiologique de grande ampleur sur la iatrogénie ambulatoire.

L'objectif principal était de déterminer si les médecins généralistes identifient la iatrogénie dans leurs dossiers médicaux lorsqu'ils en ont la possibilité. Les objectifs secondaires étaient de définir comment améliorer la déclaration de la iatrogénie en médecine générale, puis sa transmission aux CRPV. L'objectif opérationnel était de décrire les informations sur la iatrogénie relevée en ambulatoire à partir des dossiers médicaux.

# **GENERALITES**

# GENERALITES

## 1. DEFINITION DE LA IATROGENIE

Etymologiquement, le mot iatrogénie vient du grec "*iatro*" médecin et "*genes*" qui engendre : ce qui est engendré par le médecin. Une définition simple de la iatrogénie est celle du dictionnaire de la Langue Française, «toute pathologie d'origine médicale» : elle recouvre les actes chirurgicaux, les thérapeutiques médicamenteuses, les attitudes et paroles du médecin. Cette définition «ne préjuge en aucune façon d'une erreur, faute ou négligence» de la part du médecin<sup>7</sup>. Le Haut Comité de la Santé Publique considère quant à lui comme iatrogène, «les conséquences indésirables ou négatives sur l'état de santé individuel ou collectif de tout acte ou mesure pratiqués ou prescrits par un professionnel habilité et qui vise à préserver, améliorer ou rétablir la santé»<sup>8</sup>. Nous aborderons dans cette étude uniquement les effets secondaires des traitements.

Doit-on parler de la iatrogénie ou de l'iatrogénie? Grammaticalement, il conviendrait de dire et d'écrire l'iatrogénie. Mais pour des raisons esthétiques d'usage, nous avons arbitrairement décidé d'utiliser ici le langage vernaculaire donc l'expression : la iatrogénie.

## 2. EPIDEMIOLOGIE DE LA IATROGENIE

### 2.1 En milieu hospitalier

La prévalence de la iatrogénie médicamenteuse hospitalière en France concernerait 6 à 10 % de l'ensemble des patients hospitalisés chaque jour. Par extrapolation, on estime qu'elle intéresserait 1 300 000 patients hospitalisés chaque année<sup>1</sup>. Au moins un tiers de ces événements iatrogéniques est considéré comme grave. L'étude EMIR (Effets Indésirables des Médicaments : Incidence et Risque), menée en 2006 par les CRPV s'intéresse aux hospitalisations secondaires à des effets iatrogènes<sup>9</sup>. L'incidence de la iatrogénie dans les causes d'hospitalisation serait de 3,6 %, soit 144 000 hospitalisations par an. Un tiers est estimé évitable. Les résultats sont

superposables à ceux d'une étude, de la même envergure, menée en 1998 par la pharmacovigilance<sup>2</sup>, comme le montre le tableau suivant :

Tableau 1 : Résultats de deux études menées par des CRPV

| <b>Etudes</b>                        | <b>1998</b> | <b>2006 (EMIR)</b> |
|--------------------------------------|-------------|--------------------|
| Incidence                            | 3,2%        | 3,6%               |
| Nombre d'hospitalisations            | 130 000     | 144 000            |
| Nombres d'hospitalisations évitables | 1/3         | 1/3                |

Cette notion d'hospitalisation évitable est également retrouvée dans deux autres études françaises<sup>10,11</sup>. Elles considèrent comme évitables 30 à 40% des admissions aux urgences pour iatrogénie (contre-indications à l'utilisation des médicaments, précautions d'emploi non respectées, surveillance inappropriée).

A l'étranger, l'incidence des hospitalisations dues à un effet iatrogène est similaire, comprise entre 2 et 5% selon les pays (Hollande<sup>12</sup>, Canada<sup>13</sup>, Australie<sup>14</sup>, Italie<sup>15</sup>). En Angleterre, 5 % des admissions aux urgences seraient dues à une iatrogénie, et elles seraient évitables dans 70 % des cas<sup>16</sup>.

## 2.2 En ambulatoire

La iatrogénie en ambulatoire plus difficile à évaluer, étant donné le nombre restreint d'études retrouvées.

En France comme en Angleterre, l'incidence de la iatrogénie dans les consultations des médecins généralistes est comprise entre 1,5 et 2 %<sup>3,17,18,19</sup>. Les effets indésirables graves représenteraient 2,6 consultations par médecin par an, soit par extrapolation 123 000 effets iatrogènes graves rencontrés chaque année en médecine générale<sup>20</sup>. En Angleterre, plus d'un quart des patients interrogés se plaindraient d'un effet indésirable médicamenteux dans les 6 mois<sup>21</sup>. En Australie, ils seraient 10 %<sup>22</sup>.

En 2007, l'Observatoire de la Médecine Générale placent la iatrogénie en 75<sup>ième</sup> position dans la fréquence des pathologies avec 1% des patients ayant eu au moins un épisode de iatrogénie dans l'année<sup>23</sup>.

## **2.3 Le coût de la iatrogénie**

Ces études, de méthodologie différente, sont difficiles à comparer. Elles laissent cependant bien entrevoir l'impact médico-économique important de la iatrogénie.

En France son coût est estimé à 5580 euros par lit d'hôpital et par an<sup>24</sup>, soit un coût d'hospitalisation d'environ 35 millions d'euros<sup>25</sup>. Il serait 20 fois plus important en Grande Bretagne (706 millions d'euros)<sup>16</sup> et 2000 fois plus aux Etats-Unis (76.6 milliards de dollars)<sup>26</sup>.

## **3. DECLARATION DE LA IATROGENIE : LA SOUS-NOTIFICATION**

### **3.1 Une déclaration utile**

La lutte contre la iatrogénie est nécessaire pour améliorer la qualité des soins. Un rapport de la Direction Générale de la Santé en 2003 fixe ainsi quelques objectifs<sup>4</sup> :

- Réduire la proportion de séjours hospitaliers au cours desquels survient un évènement iatrogénique
- Réduire la fréquence des évènements iatrogéniques d'origine médicamenteuse en ambulatoire, responsables d'hospitalisation
- Réduire d'un tiers la fréquence des évènements iatrogéniques évitables à l'hôpital et en ambulatoire

Il précise également les besoins de recherche dans ce domaine, parmi lesquels on peut remarquer :

- Disposer de données épidémiologiques nationales sur la iatrogénie globale.
- Avoir besoin de données épidémiologiques sur la iatrogénie en pratique ambulatoire.
- Constituer une base de données à partir des sources d'informations disponibles et en pérennisant les réseaux déjà existants.

Ce rôle incombe en partie au système de pharmacovigilance, dont une des responsabilités est de recueillir les effets iatrogènes.

Une loi du Code de Santé Publique précise à ce titre les obligations de déclaration : «tout médecin, tout chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant constaté ou ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu doit en faire la déclaration immédiate au CRPV de sa région»<sup>27</sup>. Au-delà du caractère obligatoire, ce système de déclaration, reposant sur la notification spontanée par les praticiens, permet de détecter des effets indésirables qui n'auraient pas été identifiés au cours des phases d'essais cliniques. La collecte d'informations sur les effets indésirables connus rend possible la réalisation des enquêtes épidémiologiques<sup>19,28,29,30</sup>.

### 3.2 Une déclaration insuffisante

Malgré cette nécessité, on constate une importante sous-notification des effets indésirables, auprès des centres de surveillance français comme étrangers, notamment en dehors de l'hôpital. En 2007, sur les 22 097 effets indésirables déclarés aux CRPV, 7% seulement proviennent des médecins généralistes, comme le montre la figure suivante<sup>31</sup> :

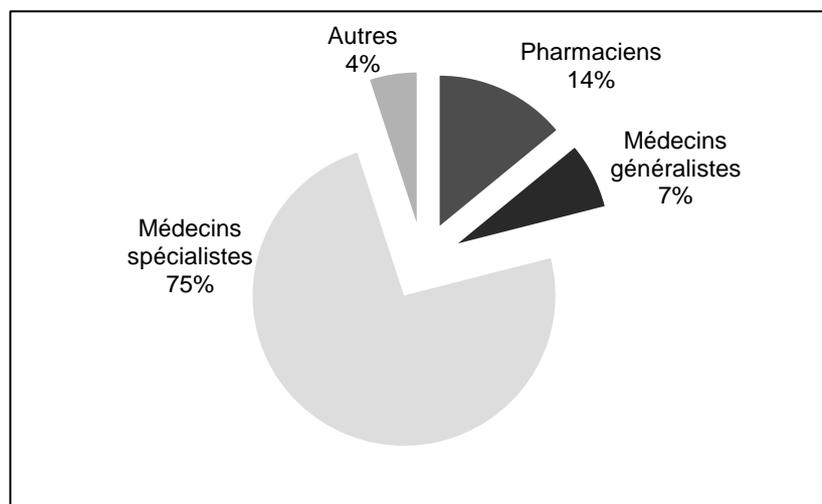


Figure 1 : Origine des notifications recueillies par les CRPV

Source : AFSSAPS, Base Nationale de Pharmacovigilance 2007

Ainsi, seulement 1 effet indésirable sur 24 443 serait déclaré à la pharmacovigilance. Cette sous-notification ne serait plus que de 1/4610 lorsque l'effet indésirable est grave ou secondaire à des médicaments récemment commercialisés<sup>32</sup>.

Le constat est identique à l'étranger. En Angleterre, 9% des effets indésirables identifiés par les médecins généralistes sont rapportés<sup>33</sup>. Quarante-six pour cent

des médecins généralistes interrogés en Hollande<sup>34</sup> ont déjà diagnostiqué un effet iatrogène qu'ils n'ont pas notifié au réseau de surveillance. Il en est de même dans d'autres pays européens (Allemagne<sup>35</sup>, Espagne<sup>36</sup>, Italie<sup>37</sup>) où le taux de sous-déclaration varie entre 50 à 95% selon les études.

### **3.3 Les causes de sous-notification**

Parmi les causes de sous-notification, on retrouve : l'incertitude quant à la l'imputabilité, l'absence d'information des médecins sur la nécessité de notifier les effets indésirables et sur les méthodes de déclaration, le manque de temps, la lourdeur administrative. Les médecins déclarent souvent ne pas notifier les effets indésirables bien connus et les plaintes trop excentriques ou peu crédibles des patients<sup>35,38,39</sup>. Les facteurs motivant la déclaration sont : la contribution à la recherche, la découverte d'un effet secondaire inconnu, les effets indésirables d'une molécule nouvellement mise sur le marché, un effet iatrogène grave<sup>40,41</sup>.

### **3.4 Des propositions d'amélioration de la déclaration**

Quelques outils ont été proposés pour améliorer la déclaration des effets indésirables à la pharmacovigilance.

En Espagne, un système électronique intégré au système de l'hôpital permet de prendre en compte automatiquement certains effets indésirables (allergies)<sup>42</sup>. En Suède, on insiste sur l'importance du rôle que peuvent avoir les infirmières dans la notification des effets iatrogènes<sup>43</sup>.

Dans plusieurs pays, la notification peut être faite directement par les patients, sous diverses formes (téléphone, formulaire de déclaration ...) <sup>44</sup>. En France en 2006, l'AFSSAPS a étudié la mise en place d'un système de déclaration similaire, en collaboration avec des associations de malades. Les patients aidés par leur association pouvaient notifier les effets iatrogènes sur des formulaires proches de celui des professionnels. Trente cinq pour cent des 200 signalements reçus en un an étaient inutilisables et aucun effet indésirable inattendu n'a été retrouvé. Cette

déclaration, via les associations de malades, semble limitée par le manque de formation des bénévoles d'une part, et la possible existence d'un bénéfice secondaire d'autre part<sup>45</sup>. En 2007, Sanglier<sup>30</sup> a testé l'utilisation d'une fiche de déclaration simplifiée, sous forme papier et informatique. Elle avait permis une augmentation de la déclaration mais il existait un biais non négligeable, celui de la déclaration obligatoire de tous les effets indésirables par les médecins de l'étude.

# **MATERIEL ET METHODE**

# MATERIEL ET METHODE

## 1. LES OBJECTIFS

L'objectif principal est de déterminer si les médecins généralistes identifient la iatrogénie dans leurs dossiers médicaux lorsqu'ils en ont la possibilité.

Les objectifs secondaires sont de savoir si ce recueil pourrait être amélioré et la transmission de la iatrogénie optimisée pour en faciliter sa déclaration, en tenant compte des contraintes du terrain.

L'objectif opérationnel est de décrire les informations sur la iatrogénie relevée en ambulatoire à partir des dossiers médicaux.

## 2. LA QUESTION DE RECHERCHE

Peut-on optimiser le recueil et la déclaration de la iatrogénie vue en médecine ambulatoire, compte tenu des contraintes de la pratique ? *A partir d'une étude rétrospective de 2380 cas de iatrogénie relevés par des médecins généralistes français.*

## 3. LE PLAN DE L'ETUDE

Afin de répondre à cette question concernant le recueil et la déclaration de la iatrogénie, nous avons élaboré une méthode qui s'est déroulée en deux étapes.

Nous avons d'abord réalisé une étude épidémiologique pour décrire la iatrogénie et la manière dont les médecins de ville la colligeaient.

Puis nous avons fait un point sur la déclaration de la iatrogénie ambulatoire et interrogé des médecins généralistes, afin de voir s'il était possible de faciliter la démarche compte tenu de leurs contraintes de la pratique.

## **3.1 Première partie : description de la iatrogénie**

### **3.1.1 Type d'étude**

Il s'agit d'une étude descriptive transversale.

### **3.1.2 Population étudiée**

Nous avons étudié l'activité de 47 médecins généralistes français faisant partie de l'Observatoire de Médecine Générale (OMG) de la Société Française de Médecine Générale.

### **3.1.3 Population de l'étude**

Il s'agissait de l'ensemble des cas de iatrogénie relevés par les médecins de l'OMG dans leurs dossiers médicaux depuis la création du Résultat de Consultation : «IATROGENE - EFFET INDESIRABLE D'UNE THERAPEUTIQUE».

### **3.1.4 Outils de recueil : la base Diogène de l'OMG**

L'OMG dispose d'une base de données alimentée par un réseau de médecins généralistes qui transmettent une partie des informations sur la prise en charge de leurs patients. Quatre cents médecins généralistes font partie de ce réseau. Cent soixante et onze ont en permanence des données validées. Ils utilisent l'un des trois logiciels métiers suivant : EasyPrat v5®, EasyPrat v6® ou Mégabaze®.

Les médecins du réseau possèdent un extracteur de données automatique, paramétrable, adapté à leurs logiciels. Ainsi, chaque semaine, ils envoient les données extraites sous forme cryptée et anonyme.

Pour chaque médecin, les données disponibles dépendent à la fois du logiciel métier employé, et des modalités d'utilisation de celui-ci. Seules les données bénéficiant d'un niveau suffisant de structuration, peuvent être intégrées à la base de Diogène et servir pour des études scientifiques.

Les informations exploitables sont les suivantes :

- Pour les patients

Au sein de Diogène les patients sont caractérisés par leur date de naissance, leur sexe et leur département de domiciliation.

- Pour les Séances

Les données de prises en charge saisies par le praticien sont dans leur quasi-totalité rattachées à une séance. Il s'agit le plus souvent d'une consultation ou d'une visite, mais des contacts téléphoniques ou par courriel peuvent également se rencontrer.

- Anamnèse – Examen clinique – Résultats d'examens complémentaires

Certains logiciels permettent de saisir de manière structurée les éléments biométriques (poids, taille, pression artérielle, ...) et les résultats d'examens complémentaires. Dans ce cas de figure, les données sont extraites et envoyées.

- Problèmes pris en charge

Les médecins utilisent pour relever leurs diagnostics le Dictionnaire des Résultats de Consultation<sup>5</sup>. Chaque RC correspond à une définition précise. Ils sont dits discriminants entre eux. Chaque définition comprend les éléments suivants :

- Titre
- Critères obligatoires : ils correspondent à l'expression strictement nécessaire et suffisante pour relever la situation clinique par le titre en question.
- Positions diagnostiques : au nombre de quatre (A symptôme, B syndrome, C tableau de maladie et D diagnostic certifié), elles qualifient, une fois le choix du RC fait, le degré d'ouverture de la situation clinique.
- Compléments sémiologiques : ils ne sont pas nécessaires pour le choix de la définition. Ils permettent de mieux décrire l'observation, de documenter le dossier médical, de préciser le contexte pour l'analyse des RC.
- Code suivi : il informe sur le suivi du RC. N pour nouveau diagnostic, lorsque le médecin relève ce diagnostic pour la 1<sup>ère</sup> fois. P pour une situation persistante, lorsque le patient est revu avec les mêmes symptômes. Le code

R pour diagnostic révisé, lorsque le médecin est amené à revoir secondairement le diagnostic initialement posé. Il relève alors le nouveau RC.

- Correspondance CIM-10 : Le dictionnaire est transcodé en CIM10. Il peut exister plusieurs codes CIM pour une même définition.

- Médicaments

Quand une prescription médicamenteuse est réalisée, les praticiens utilisent leur logiciel pour la rédiger et l'imprimer. Les éléments de cette prescription sont extraits.

De manière générale, la présentation ou la spécialité prescrite est caractérisée par son code CIP (Club Inter Pharmaceutique) à partir duquel un encodage selon la classification Anatomique Thérapeutique Chimique (ATC) est réalisé.

- Autres décisions

D'autres décisions peuvent être prises par le médecin : adressage à un confrère ou à une structure hospitalière, intervention d'un paramédical ou prescription d'examen complémentaire. Ces éléments sont rarement disponibles car souvent mal stockés au niveau du logiciel.

- Médecins

Les caractéristiques des médecins et de leur exercice sont pour partie disponibles pour analyse. En cas de nécessité un questionnaire complémentaire peut leur être envoyé.

### 3.1.5 Protocole d'extraction

#### 3.1.5.1 RC et critères

Nous avons dans un premier temps sélectionné les RC «IATROGENE - EFFET INDESIRABLE D'UNE THERAPEUTIQUE». Ce RC a été intégré au dictionnaire lors de la mise à jour de 2005.

Sa définition est la suivante :

**IATROGENE - EFFET INDESIRABLE D'UNE THERAPEUTIQUE - Code CIM10 : T78**

++++ 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

++1| EFFET LIÉ À UNE CONTRE INDICATION

++1| POSOLOGIE INADAPTEE

++1| INTERACTION

++1| AUTRE

+ - 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 2 : Le RC « IATROGENE - EFFET INDESIRABLE D'UNE THERAPEUTIQUE »

Pour chaque RC retrouvé dans la base Diogène nous avons extrait :

- l'identifiant anonyme du médecin,
- l'identifiant anonyme du patient,
- l'identifiant de la séance au cours de laquelle ce RC a été posé,
- la date de la séance,
- le type de la séance (consultation, visite ou autre),
- l'âge du patient au moment de la séance,
- l'identifiant du RC,
- le code suivi du RC,
- les critères du RC cochés par le praticien (voir figure 2),
- le commentaire du RC.

Le commentaire du RC contient sous forme de texte libre les éléments de description de l'effet indésirable saisis par le praticien.

### 3.1.5.2 Séances

Nous avons ensuite analysé les caractéristiques des séances ayant donné lieu au codage du RC «IATROGENE - EFFET INDESIRABLE D'UNE THERAPEUTIQUE».

Nous avons retenu :

- le type de la séance (consultation, visite, téléphone)
- l'âge du patient au moment de la séance,
- le sexe du patient.

### 3.1.5.3 Médecins

Dans un premier temps nous avons déterminé les dates de début et de fin de notre étude :

- la date de première utilisation de ce RC étant le 25/10/2005, nous avons fixé la date de début au 1<sup>er</sup> octobre 2005.
- les dernières données intégrées pour cette étude datant du mois d'août 2008, la date de fin a été fixée au 31 août 2008.

Nous avons dans un deuxième temps déterminé, sur la période de l'étude :

- la liste des médecins ayant envoyé des données, dits médecins participants,
- le nombre total de patients, de séances et de RC présents dans la base.

Pour les médecins participants nous avons déterminé :

- l'utilisation ou non au cours de la période du RC «IATROGENE - EFFET INDESIRABLE D'UNE THERAPEUTIQUE»,
- le sexe,
- l'âge en 2005,
- le lieu d'exercice (urbain, rural ou semi-rural).

Pour les participants ayant utilisé le RC nous avons recherché le nombre total de RC recueillis sur la période d'étude.

### 3.1.6 Variables étudiées

#### 3.1.6.1 Variables concernant les médecins

| VARIABLES  | MODALITES   | JUSTIFICATIONS  |
|--|---|---|
| <b>Age moyen</b>   | En années   | Description de l'échantillon  |
| <b>Sexe</b>  | - Homme<br>- Femme  | Description de l'échantillon  |
| <b>Utilisation du RC par les médecins</b>                      | Relevé du nombre de RC noté par chaque médecin pendant la période de l'étude. | L'utilisation du RC est-elle homogène parmi la population médicale ?                    |
| <b>Mode d'exercice</b>   | - Rural<br>- Semi-rural<br>- Urbain   | Description de l'échantillon.   |
| <b>Fréquence de la iatrogénie dans l'activité des médecins</b> | Relevé du nombre<br>- de séances<br>- de patients<br>- de RC relevés          | Que représente la iatrogénie par rapport au nombre total de séances de chaque médecin ? |

#### 3.1.6.2 Variables concernant les patients

| VARIABLES   | MODALITES   | JUSTIFICATIONS               |
|-------------|---|------------------------------|
| <b>Age</b>  | Age des patients au moment de la séance :<br>- Moins de 1 an<br>- De 2 à 9 ans<br>- Puis par tranches de 10 ans | Description de l'échantillon |
| <b>Sexe</b> | - Hommes/Femmes<br>- Calcul du sex ratio H/F  | Description de l'échantillon |

#### 3.1.6.3 Variables concernant les séances

| VARIABLES                     | MODALITES  | JUSTIFICATIONS                   |
|-------------------------------|--|----------------------------------|
| <b>Modalités de la séance</b> | - Consultation au cabinet<br>- Visite<br>- Autre | Description de l'échantillon     |
| <b>Nombre</b>                 | En nombre de séances par année                   | Evolution de l'utilisation du RC |

### 3.1.6.4 Variables concernant le Résultat de Consultation

| VARIABLES                                  | MODALITES   | JUSTIFICATIONS   |
|--|---|--|
| <b>Effet indésirable</b>                   | Relevé exhaustif dans les commentaires du RC  | Description de l'échantillon   |
| <b>Traitement en cause</b>                 | Relevé exhaustif dans les commentaires du RC  | Description de l'échantillon   |
| <b>Prescripteur du traitement en cause</b> | - Médecin<br>- Tiers<br>- Automédication  | Description de l'échantillon   |
| <b>Imputabilité du traitement</b>          | Niveau de confirmation notée par le médecin :<br>- Possible<br>- Probable<br>- Confirmé | Les médecins recueillent-ils la iatrogénie dont-ils ne sont pas certains ? |
| <b>Type de iatrogénie</b>                  | - Effet indésirable<br>- Posologie inadaptée<br>- Interaction                           | Description de l'échantillon   |
| <b>Code suivi du RC</b>                    | - N : Nouveau diagnostic<br>- P : diagnostic persistant<br>- R : diagnostic Révisé      | Description de l'échantillon   |

Les effets indésirables et les traitements ont été relevés de manière exhaustive dans les commentaires du RC. Lorsque plusieurs effets indésirables ou traitements étaient notés, nous avons réalisé un dégroupage.

La base de données Thériaque<sup>®</sup> a été utilisée comme base médicamenteuse de référence pour cette étude<sup>46</sup>. Elle nous a fourni le référentiel structuré d'effets indésirables et la classification médicamenteuse ATC<sup>47</sup> qui nous ont permis de structurer a posteriori le contenu des commentaires liés au RC.

Pour le recodage des traitements, nous avons utilisé le troisième niveau de regroupement de la classification ATC (ATC3), ce niveau regroupant les spécialités par classes thérapeutiques. Lorsqu'aucun code ne pouvait être attribué, les traitements ont été classés dans diverses catégories décrites ci-dessous, dans la partie résultats.

Les effets indésirables recueillis et recodés en fonction du code CIP de la classification de Thériaque<sup>®</sup> ont ensuite été regroupés par appareils suivant le 1<sup>er</sup> niveau de la classification, disponible en annexe n°1. Les effets indésirables auxquels aucun code ne correspondait ont été regroupés sous le terme «non classables».

L'analyse du commentaire nous a permis de déterminer pour chaque RC :

- le nombre de couples effet indésirable – médicament,
- le nombre de libellés différents d'effets indésirables,
- le nombre de codes thériaques différents d'effets indésirables,
- le nombre d'appareils différents d'effets indésirables,
- le nombre de libellés différents de médicament,
- le nombre d'ATC3 différents,
- le nombre d'éléments non médicamenteux mis en cause dans l'effet indésirable.

### 3.1.7 Analyse statistique

Les analyses ont été conduites en utilisant les logiciels Access® et Excel® 2007 et une base de données Oracle 9i.

## 3.2 Deuxième partie : évaluation de l'outil de déclaration

### 3.2.1 Description de l'outil de déclaration actuel des effets indésirables

Nous avons fait le point sur les avantages et les inconvénients de la fiche CERFA n°10011\*01 intitulée : « Déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit » et sur les moyens de la faire parvenir au CRPV.

### 3.2.2 Enquête auprès des médecins généralistes

Nous avons ensuite réalisé une enquête auprès de médecins généralistes du Collège des Généralistes Enseignants et Maîtres de Stage de Poitou-Charentes (COGEMS PC) et de la SFMG pour évaluer leur pratique de la déclaration des effets indésirables (méthode, moyens, faisabilité, difficultés...).

Cette enquête a fait l'objet d'un questionnaire sur Internet. Un message électronique a été envoyé par le biais des carnets d'adresses du COGEMS et de la SFMG.

Les questions étaient les suivantes :

1. *Relevez-vous dans le dossier médical de vos patients, les cas de iatrogénie que vous identifiez ?*
2. *Connaissez-vous la démarche à suivre pour déclarer officiellement un cas de iatrogénie ?*
3. *Avez-vous déjà déclaré un cas de iatrogénie par ce moyen ?*
4. *Selon vous, les moyens à votre disposition pour relever la iatrogénie en consultation, sont-ils adaptés ?*
5. *Avez-vous des propositions à formuler pour optimiser le relevé de la iatrogénie dans notre pratique quotidienne ?*

Le questionnaire dans son ensemble se trouve en annexe n°2.

L'analyse des résultats a été menée à l'aide du logiciel Excel® 2007.

### 3.2.3 Entretien avec un responsable de CRPV

Nous avons réalisé des entretiens avec Madame le Professeur Marie-Christine Perault-Pochat, responsable du CRPV au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Poitiers (Vienne, 86) pour :

- Préciser le rôle des Centres Régionaux de Pharmacovigilance
- Faire le point sur les pratiques des CRPV français.
- Lister les renseignements indispensables que doit contenir le signalement d'un effet indésirable pour être exploitable

### 3.2.4 Entretien avec un médecin généraliste qui déclare la iatrogénie

Nous avons interrogé un médecin généraliste de la Vienne qui déclare régulièrement les cas de iatrogénie. Ceci afin de :

- Recueillir son expérience
- Avoir son avis sur la faisabilité de cette démarche au quotidien
- Avoir des pistes sur l'amélioration possible du dispositif

### 3.2.5 Proposition d'amélioration de la déclaration de la iatrogénie

A partir de la synthèse des éléments issus de l'analyse descriptive, du questionnaire adressé aux médecins et des entretiens, nous avons formulé quelques propositions afin d'optimiser le recueil et la déclaration de la iatrogénie en ambulatoire.

# RESULTATS

# RESULTATS

## 1. DESCRIPTION DE LA IATROGENIE

### 1.1 Les médecins ayant relevé la iatrogénie

#### 1.1.1 Age et genre

Sur un total de 112 médecins participants, 15 femmes et 97 hommes d'un âge moyen de 50,1 (ET 7,2), 47 médecins (soit 41,9 %) ont utilisé au moins une fois le RC étudié :

**Tableau 2: Caractéristiques des médecins en fonction de l'utilisation du RC étudié**

|                           | Médecins utilisant le RC |      | Médecins ne l'utilisant pas |      |
|---------------------------|--------------------------|------|-----------------------------|------|
|                           | Nombre                   | %    | Nombre                      | %    |
| <b>Nombre de médecins</b> | 47                       |      | 65                          |      |
| <b>Femmes</b>             | 7                        | 14,9 | 8                           | 12,3 |
| <b>Hommes</b>             | 40                       | 85,1 | 57                          | 87,7 |
| <b>Age moyen</b>          | 50,8                     |      | 49,6                        |      |
| <b>Ecart-Type</b>         | 6,6                      |      | 7,6                         |      |

#### 1.1.2 Mode d'exercice

Les praticiens exerçaient à 62,5 % en zone urbaine.

**Tableau 3 : Répartition des médecins en fonction du lieu d'exercice**

|                    | Médecins utilisant le RC |              | Médecins ne l'utilisant pas |              | Total      |              |
|--------------------|--------------------------|--------------|-----------------------------|--------------|------------|--------------|
|                    | Nombre                   | %            | Nombre                      | %            | Nombre     | %            |
| <b>Rurale</b>      | 6                        | 12,8         | 4                           | 6,2          | 10         | 8,9          |
| <b>Semi-rurale</b> | 13                       | 27,7         | 19                          | 29,2         | 32         | 28,6         |
| <b>Urbaine</b>     | 28                       | 59,6         | 42                          | 64,6         | 70         | 62,5         |
| <b>Total</b>       | <b>47</b>                | <b>100 %</b> | <b>65</b>                   | <b>100 %</b> | <b>112</b> | <b>100 %</b> |

### 1.1.3 Utilisation du RC

Parmi les 47 médecins recueillant la iatrogénie, plus de la moitié n'utilisait pas régulièrement le RC. Un médecin l'a utilisé 239 fois pendant que 5 médecins ne l'utilisaient qu'une seule fois.

**Tableau 4 : Utilisation du RC par les médecins**

| <b>Nombre de iatrogénies relevées</b> | <b>Nombre de médecins concernés</b> |
|---------------------------------------|-------------------------------------|
| moins de 50                           | 30                                  |
| 50 à 100                              | 9                                   |
| 100 à 150                             | 6                                   |
| plus de 150                           | 2                                   |
| <b>2380 RC</b>                        | <b>47 médecins</b>                  |

### 1.1.4 L'activité des médecins

Pendant la période de l'étude, les 112 médecins ont pris en charge 218 080 patients au cours de 1 309 687 séances pendant la période d'étude. Ils ont relevé la 1 844 867 diagnostics (RC).

## 1.2 Les patients

Les 2380 cas de iatrogénie concernaient 1899 patients : 1116 femmes (51,8 %) et 783 hommes (41,2 %). Le sex ratio était de 0,7.

La tranche d'âge la plus représentée était celle des 50 à 59 ans avec 20,2 % des patients (383), puis celles des 40 à 49 ans avec 15,7 % des patients (299) suivi des 60 à 69 ans et des 70 à 79 ans (15,3 % soit 290 patients).

Les âges extrêmes allaient de quelques mois à 107 ans.

A partir de 19 ans, les femmes étaient plus nombreuses que les hommes.

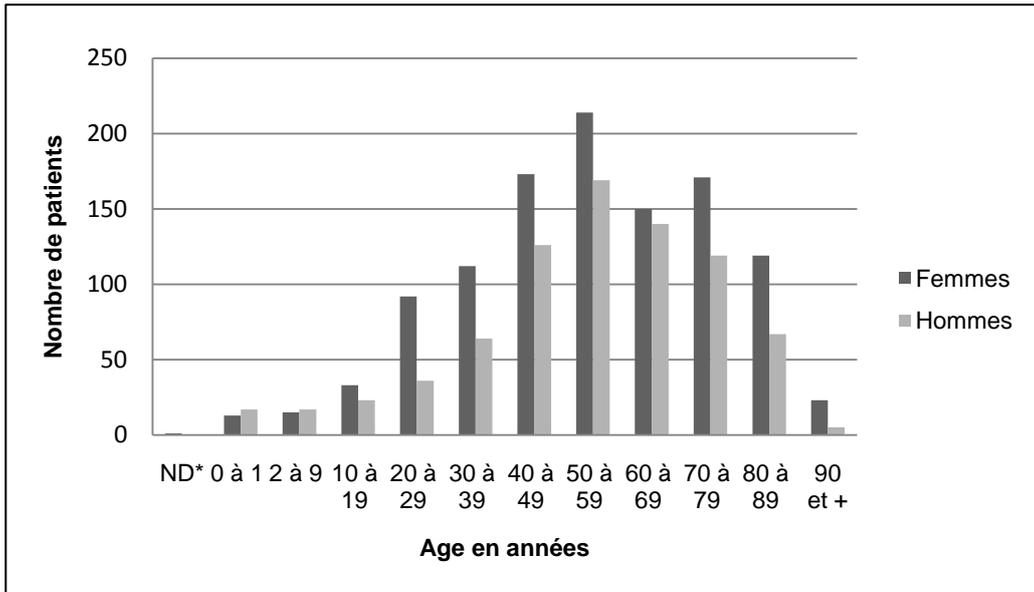


Figure 3 : Répartition des patients par sexe et par tranches d'âge

\*ND : Age non déterminé

### 1.3 Les séances

Les 2380 cas de iatrogénie ont été relevés au cours de 2355 séances.

Elles sont réparties comme suit :

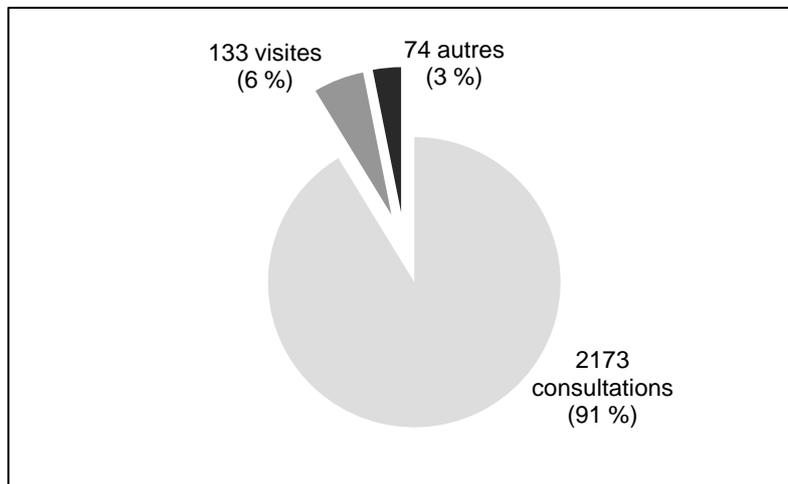


Figure 4: Répartition des modalités des séances

La moitié des RC a été relevée en 2007.

**Tableau 5 : Evolution du nombre de séances pendant la période de l'étude**

| Année        | Nombre de médecins            | Nombre de séances    |
|--------------|-------------------------------|----------------------|
| 2005         | 8                             | 37                   |
| 2006         | 36                            | 672                  |
| 2007         | 42                            | 1 195                |
| 2008         | 35                            | 451                  |
| <b>Total</b> | <b>47 médecins différents</b> | <b>2 355 séances</b> |

## 1.4 La iatrogénie

La iatrogénie était identifiée dans les dossiers par le RC «IATROGENE-EFFET INDESIRABLE D'UNE THERAPEUTIQUE». On le retrouvait 2380 fois.

Parmi les 2380 RC, 83,5 % (1987) comportaient un commentaire du médecin et 16,5 % (393) ne comportait aucun commentaire, ni sur l'effet indésirable, ni sur le médicament incriminé.

Trois quarts des commentaires libres des RC (1788) comportaient des informations sur les effets indésirables, et 57,8 % (1375) précisait le traitement en cause, comme le montre la figure 5.

Dans 42,2 % des commentaires (1005), le traitement en cause n'était pas précisé. L'effet indésirable n'était pas identifié dans 24,9 % (592) des cas.

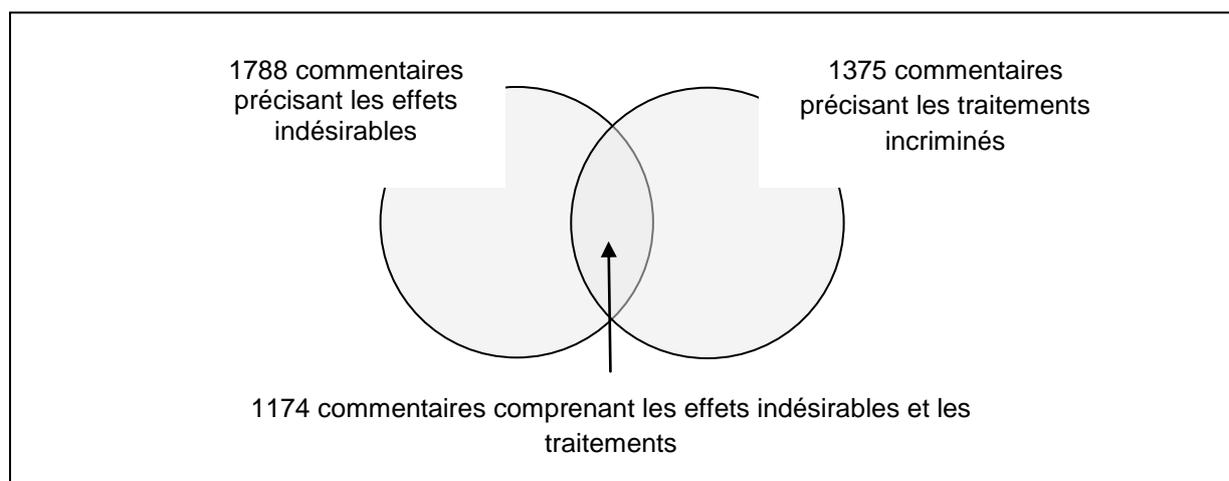


Figure 5 : Répartition des commentaires libres associés à la iatrogénie

### 1.4.1 Le type de iatrogénie

Comme le montre le tableau 6, les effets iatrogènes notés par les médecins étaient en grande majorité (87%) dus à un effet indésirable d'un traitement.

**Tableau 6 : Répartition des différents effets iatrogènes**

| Type de iatrogénie                | Nombre              | %            |
|-----------------------------------|---------------------|--------------|
| Effet indésirable                 | 2 054               | 87,2         |
| Effet lié à une contre indication | 21                  | 0,9          |
| Posologie inadaptée               | 55                  | 2,3          |
| Interaction                       | 16                  | 0,7          |
| Autre                             | 75                  | 3,2          |
| Non précisé                       | 134                 | 5,7          |
| <b>Total</b>                      | <b>2355 séances</b> | <b>100 %</b> |

### 1.4.2 L'imputabilité

La définition du RC "iatrogénie" propose au médecin de préciser, de son point de vue, à quel niveau de certitude il évalue le lien entre la plainte et le traitement incriminé. Les médecins qualifient la iatrogénie de confirmée dans 1 cas sur 7, possible 1 fois sur 3 et probable 1 fois sur 2.

**Tableau 7 : Répartition de l'imputabilité de la iatrogénie dans les séances**

| Imputabilité | Nombre              | %             |
|--------------|---------------------|---------------|
| Possible     | 708                 | 30,1          |
| Probable     | 1 235               | 52,4          |
| Confirmée    | 366                 | 15,5          |
| Non précisé  | 46                  | 1,9           |
| <b>Total</b> | <b>2355 séances</b> | <b>99,9 %</b> |

### 1.4.3 Position diagnostique

Les RC sont répertoriés en fonction de leur code de suivi :

- N : nouveau diagnostic, 1<sup>ère</sup> apparition du RC
- P : diagnostic persistant, le patient présente les mêmes symptômes
- R : diagnostic révisé (en cas d'erreur d'affectation perçue secondairement)

La iatrogénie a été relevée dans 79,6 % des cas comme des nouveaux diagnostics.

Une révision du diagnostic n'a été retrouvée que 14 fois. Le médecin revient donc secondairement sur sa décision d'affecter le trouble à une iatrogénie dans 0,6 % des cas.

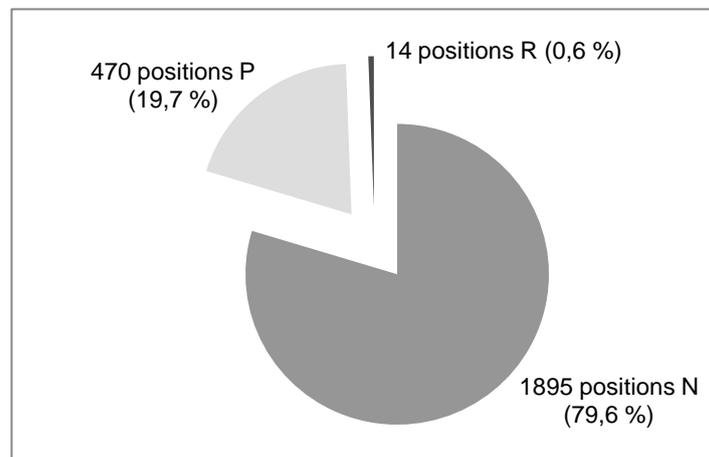


Figure 6 : Répartition des codes de suivi de la iatrogénie

#### 1.4.4 Les effets indésirables

Un total de 2313 effets indésirables a été retrouvé. Lors de l'encodage, nous avons utilisé 152 codes CIP différents. Ils sont répertoriés en annexe n°3. Nous avons également réalisé au moment du relevé des regroupements de plaintes qui sont décrits en annexe n°4.

Cinquante six effets iatrogènes (2,4 %) n'ont pu être classés car ne se rapportant pas à un code de la classification utilisée.

Les plaintes les plus fréquentes concernaient la sphère digestive (29 %). Suivaient les plaintes neurologiques et dermatologiques (14 %), comme le montre le tableau 8.

**Tableau 8 : Répartition des effets indésirables par appareil**

| <b>Appareils</b>  | <b>Nombre d'effets indésirables</b> | <b>%</b>      |
|-------------------|-------------------------------------|---------------|
| Gastrologie       | 623                                 | 26,9          |
| Neurologie        | 337                                 | 14,6          |
| Dermatologie      | 329                                 | 14,2          |
| Cardio-vasculaire | 166                                 | 7,2           |
| Rhumatologie      | 166                                 | 7,2           |
| Biologie          | 158                                 | 6,8           |
| Psychiatrie       | 131                                 | 5,7           |
| Pneumologie       | 88                                  | 3,8           |
| Néphro-urologie   | 87                                  | 3,8           |
| Non classés       | 56                                  | 2,4           |
| Infectiologie     | 51                                  | 2,2           |
| Hémato-oncologie  | 38                                  | 1,6           |
| Gynécologie       | 23                                  | 1             |
| Endocrinologie    | 19                                  | 0,8           |
| Ophthalmologie    | 18                                  | 0,8           |
| ORL               | 12                                  | 0,5           |
| Stomatologie      | 8                                   | 0,3           |
| Toxicologie       | 3                                   | 0,1           |
| <b>Total</b>      | <b>2313</b>                         | <b>99,9 %</b> |

Les 10 premiers effets indésirables, détaillés dans le tableau 9 représentaient un tiers de la totalité des effets iatrogènes.

**Tableau 9 : Les 10 premières iatrogénies**

| <b>Effets indésirables</b>         | <b>Nombre</b> | <b>%</b>      |
|------------------------------------|---------------|---------------|
| Diarrhée                           | 162           | 7             |
| Nausée/Vomissement                 | 153           | 6,6           |
| Epigastralgie                      | 106           | 4,6           |
| Trouble du sommeil                 | 84            | 3,6           |
| Myalgie                            | 83            | 3,6           |
| Constipation                       | 74            | 3,2           |
| Œdème des membres inférieurs (OMI) | 71            | 3,1           |
| Eruption                           | 69            | 3             |
| Urticaire                          | 63            | 2,7           |
| <b>Total</b>                       | <b>865</b>    | <b>37,4 %</b> |

Nous avons décrit ci-dessous les effets indésirables des 7 appareils les plus représentés (plus de 100 cas de iatrogénies).

Parmi les plaintes gastro-entérologiques, on retrouvait 26 % de diarrhées, 24 % de nausées/vomissements, 17 % d'épigastralgies et 11 % de constipations.

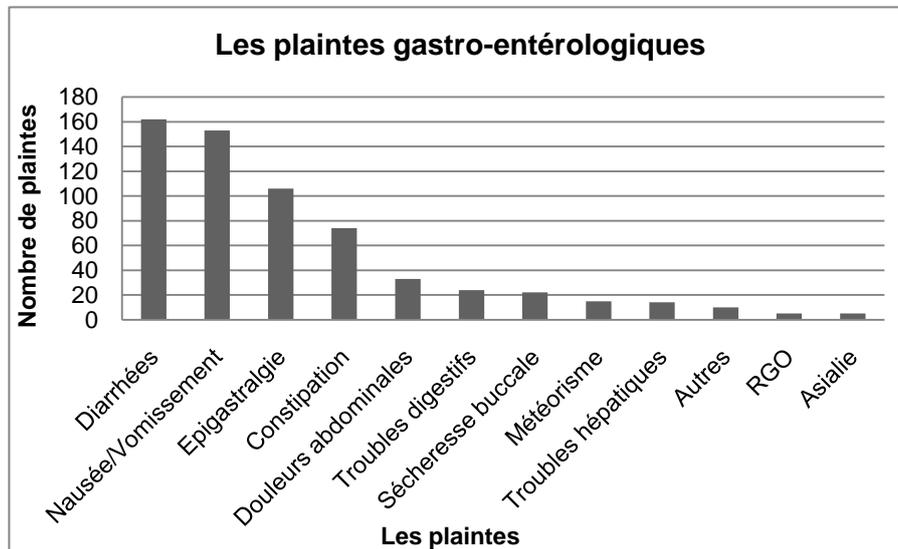


Figure 7 : Répartition des plaintes gastro-entérologiques

Les plaintes neurologiques se répartissaient en : 28 % de vertiges et sensations vertigineuses, 21 % de céphalées, 12 % d'asthénies et 10 % de malaises. Dans la colonne "autres" sont classés les troubles de l'équilibre, les troubles de la marche, les névralgies et névrites.

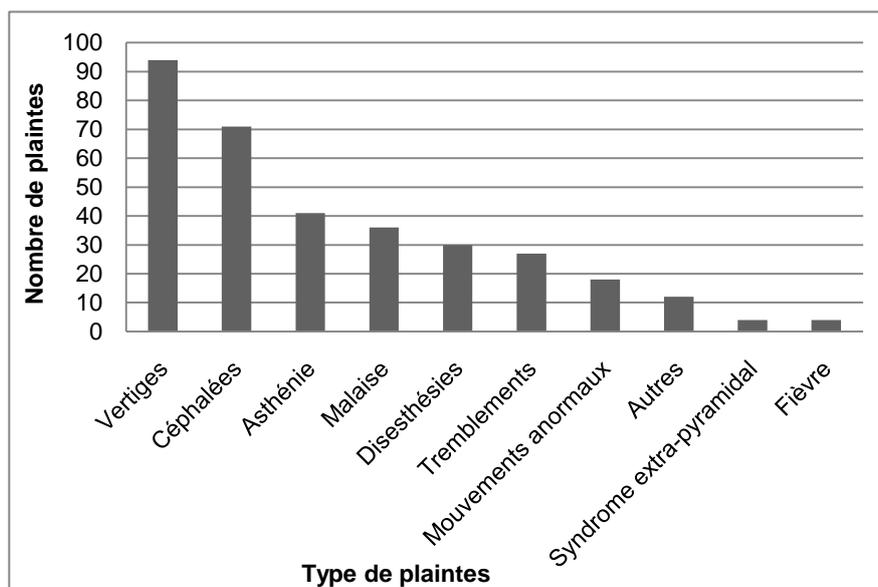


Figure 8 : Répartition des plaintes neurologiques

Les effets indésirables de type dermatologique étaient dominés par 19 % d'urticaires, 18 % d'éruptions et 13 % de prurits.

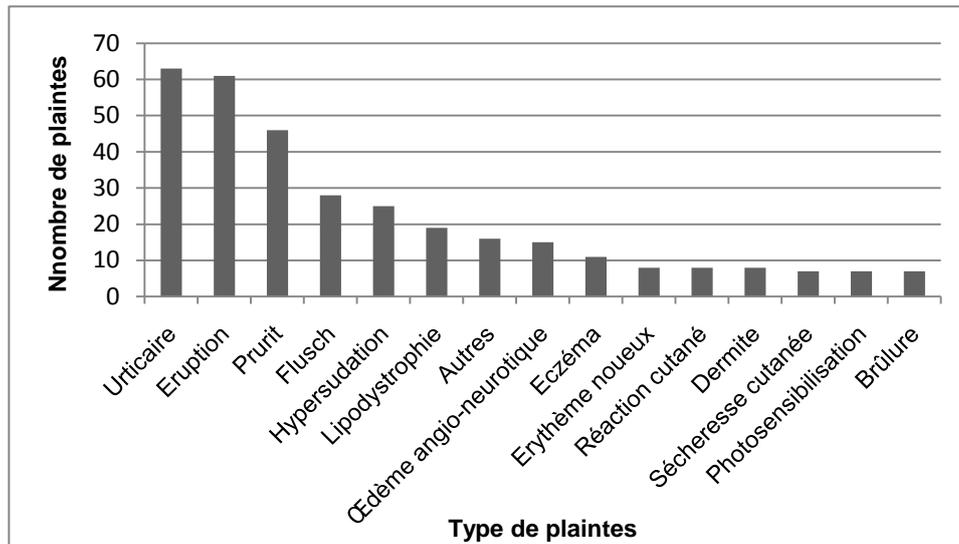


Figure 9 : Répartition des plaintes dermatologiques

On retrouvait une majorité d'œdèmes dans les effets indésirables cardiologiques : 43 % d'œdèmes des membres inférieurs (OMI) et 19 % d'œdèmes localisés autres.

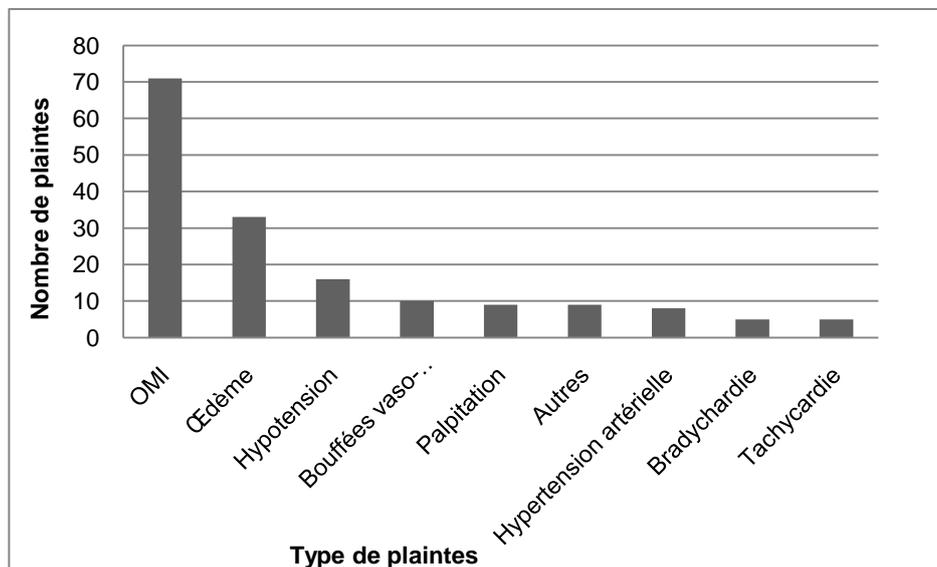


Figure 10 : Répartition des plaintes cardio-vasculaires

La moitié des effets indésirables rhumatologiques était des myalgies. Un tiers des autres plaintes était constitué par des crampes et des arthralgies.

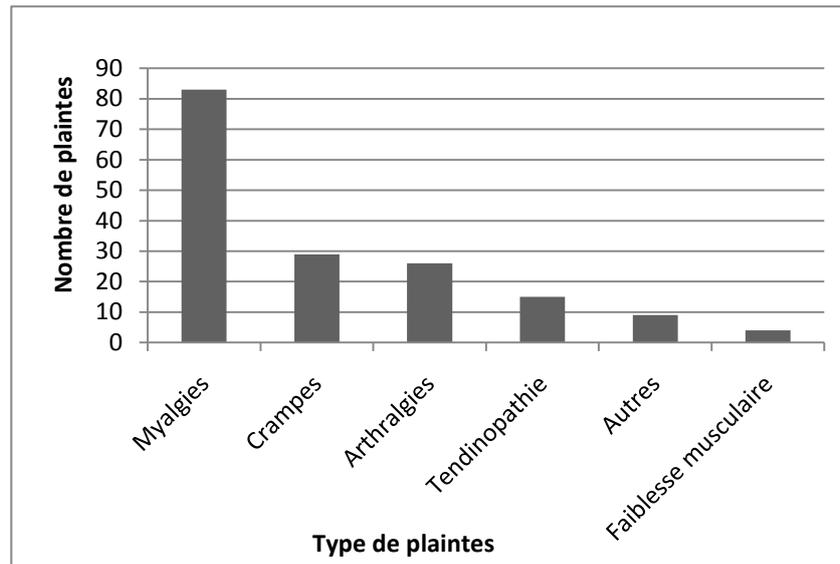


Figure 11 : Répartition des plaintes rhumatologiques

Les dysthyroïdies représentaient un tiers des perturbations biologiques iatrogènes, suivies par 26 % de perturbations du bilan hépatique.

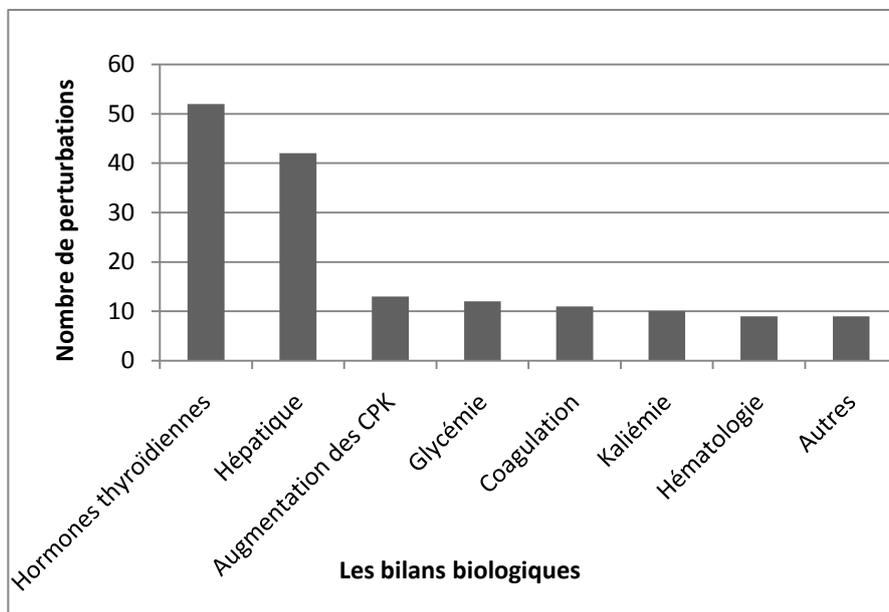


Figure 12 : Répartition des perturbations biologiques iatrogènes

Les effets indésirables psychiatriques étaient essentiellement des troubles du sommeil.

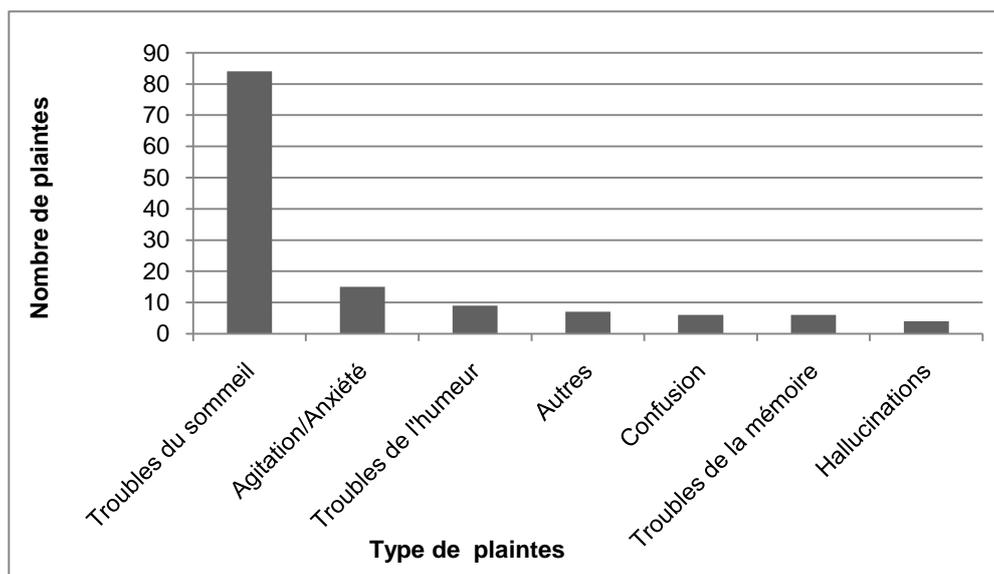


Figure 13 : Répartition des plaintes psychiatriques

## 1.5 Les traitements

### 1.5.1 Les prescripteurs

Les traitements incriminés sont prescrits dans 2/3 des cas par le médecin généraliste lui-même. Un autre prescripteur est identifié pour 1/4 des patients. L'automédication est très peu en cause avec à peine 2 % des consultations.

Tableau 10 : Les prescripteurs des traitements en cause

| Prescripteur                 | Nombre de séances   | %            |
|------------------------------|---------------------|--------------|
| Médecin                      | 1 556               | 66,1         |
| Tiers médical ou paramédical | 529                 | 22,5         |
| Automédication               | 40                  | 1,7          |
| Non précisé                  | 230                 | 9,8          |
| <b>Total</b>                 | <b>2355 séances</b> | <b>100 %</b> |

### 1.5.2 Le nombre

Nous avons individualisé 1762 traitements suspects dans les commentaires des RC. Il y avait 98,5 % de iatrogénies médicamenteuses (1735) et 1,5 % de iatrogénies non médicamenteuses (27).

Nous avons utilisés 69 codes ATC différents. Quarante sept traitements n'ont pu être recodés.

### 1.5.3 La répartition

Neuf médicaments ont été mis en cause à plusieurs reprises (Ofloxacine, Biprofénid®, Amoxicilline, Effexor®, Déroxat®, Metformine, Tahor®, Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien [AINS] et Cordarone®) et 12 % des traitements (204) ne sont retrouvés qu'une seule fois, comme le montre le tableau suivant.

**Tableau 11 : Répartition des médicaments en fonction de leur nombre d'incrimination**

| <b>Nombre de médicaments incriminés</b> | <b>Nombre de fois ou ce médicament est noté</b> |
|---|---|
| 214                                     | 1   |
| 99                                      | 2   |
| 52                                      | 3   |
| 35                                      | 4   |
| 19                                      | 5   |
| 13                                      | 6   |
| 20                                      | 7   |
| 11                                      | 8   |
| 5                                       | 9   |
| 4                                       | 10  |
| 5                                       | 11  |
| 5                                       | 12  |
| 5                                       | 13  |
| 1 (Ofloxacine)                          | 14  |
| 1 (Biprofénid®)                         | 15  |
| 2                                       | 16  |
| 1 (Amoxicilline)                        | 17  |
| 2                                       | 18  |
| 1 (Effexor®)                            | 19  |
| 1 (Déroxat®)                            | 20  |
| 2                                       | 23  |
| 2                                       | 26  |
| 1 (Metformine)                          | 27  |
| 1 (Tahor®)                              | 29  |
| 1 (AINS)                                | 33  |
| 1 (Cordarone®)                          | 38  |

Deux cent quatorze médicaments ont été incriminés une seule fois, quand la Cordarone® l'a été 38 fois.

### 1.5.4 Les classes thérapeutiques

Les classes thérapeutiques les plus impliquées étaient :

- Le système cardio-vasculaire, regroupant 28 % des traitements en cause et dans lequel étaient classés les hypolipémiants
- Le système nerveux central (23 %), dans lequel étaient classés les antalgiques.
- Les anti-infectieux (12 %)
- L'appareil locomoteur (10 %), dans lequel on retrouvait les AINS
- L'appareil digestif et le métabolisme (7 %), dans lequel se classaient les hypoglycémiants

**Tableau 12 : Répartition des traitements en cause par classe thérapeutique**

| Traitements                            | Nombre      | %             |
|--|-------------|---------------|
| Système cardio-vasculaire              | 498         | 28,2          |
| Système nerveux central                | 408         | 23,3          |
| Anti-infectieux                        | 218         | 12,3          |
| Appareil locomoteur                    | 177         | 10,1          |
| Appareil digestif et métabolisme       | 121         | 6,8           |
| Anti-néoplasiques et immunomodulateurs | 83          | 4,7           |
| Système respiratoire                   | 55          | 3,1           |
| Hématologie                            | 47          | 2,7           |
| Système uro-génital                    | 44          | 2,5           |
| Hormones systémiques                   | 32          | 1,8           |
| Dermatologie                           | 15          | 0,8           |
| Organes sensoriels                     | 13          | 0,7           |
| Autres, non codés                      | 47          | 2,7           |
| Divers                                 | 4           | 0,2           |
| <b>Total</b>                           | <b>1762</b> | <b>99,9 %</b> |

Les 11 premiers médicaments représentaient 2/3 des 1762 traitements incriminés, comme le montre le tableau 13.

**Tableau 13 : Les 11 premiers médicaments incriminés**

| <b>Traitements</b>         | <b>Nombre</b> | <b>%</b>      |
|----------------------------|---------------|---------------|
| Antibiotiques              | 171           | 9,7           |
| Hypolipémiants             | 156           | 8,8           |
| Antidépresseurs            | 137           | 7,8           |
| Antalgiques pallier 2 et 3 | 130           | 7,4           |
| AINS                       | 117           | 6,6           |
| IEC* et AA2†               | 112           | 6,4           |
| Antidiabétiques oraux      | 71            | 4             |
| Inhibiteurs calciques      | 69            | 3,9           |
| Bétabloquants              | 60            | 3,4           |
| Antinéoplasiques           | 50            | 2,8           |
| Anti-arythmiques           | 50            | 2,8           |
| <b>Total</b>               | <b>1123</b>   | <b>63,6 %</b> |

\*IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

† AA2 : Antagonistes de l'Angiotensine 2

Nous avons décrit les traitements en cause des 5 appareils les plus représentés (plus de 100 médicaments).

Les hypolipémiants représentaient 1/3 des médicaments du système cardio-vasculaire, suivis par les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine (23 %), dont 71 IEC et 41 AA2.

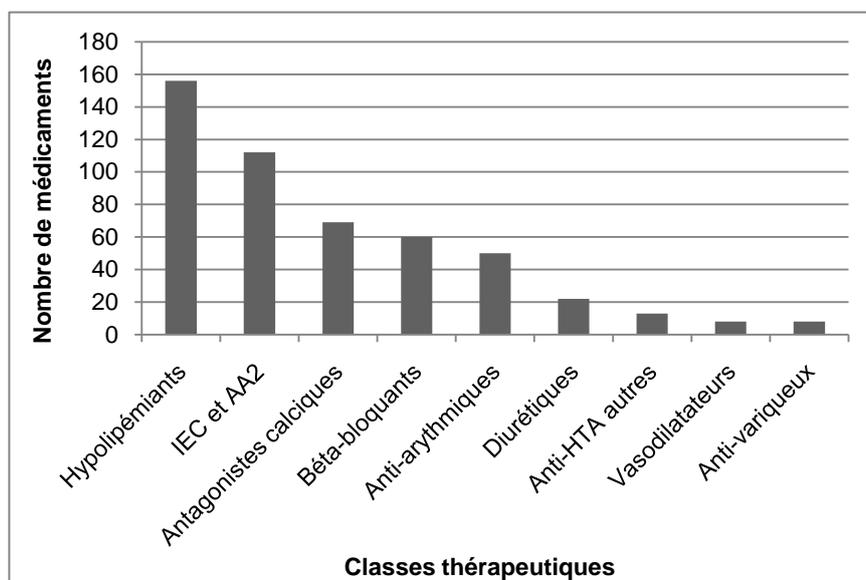


Figure 14 : Répartition des traitements du système cardio-vasculaire

Nous avons retrouvé dans le système nerveux central une prépondérance des antidépresseurs (33 %) et des antalgiques de pallier 2 et 3 (31 %).

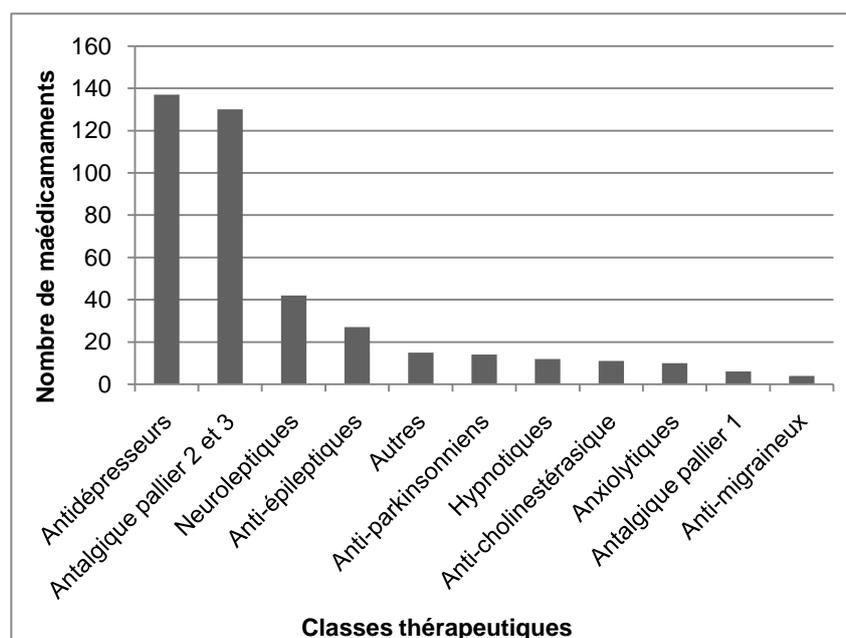


Figure 15 : Répartition des traitements du système nerveux central.

Les 3/4 des médicaments anti-infectieux répertoriés étaient des antibiotiques. Les vaccins représentaient 8 %, les anti-viraux et les anti-mycosiques 6 % du reste des traitements.

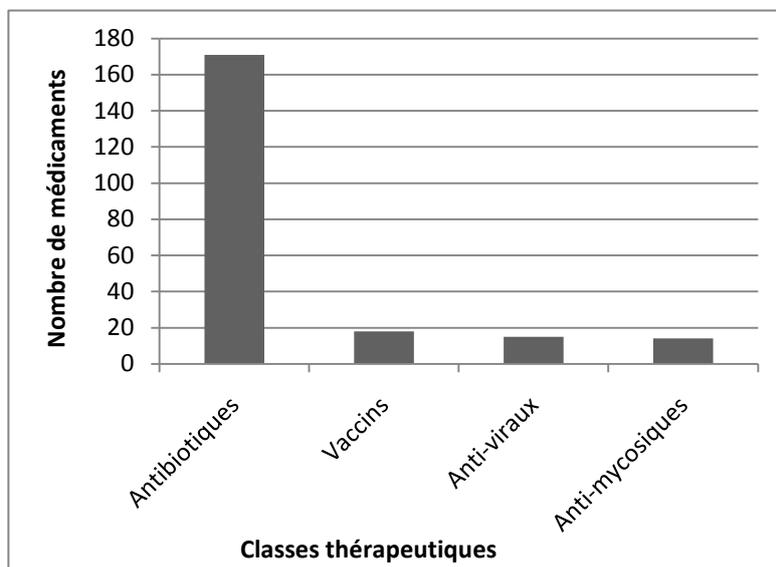


Figure 16 : Répartition des traitements anti-infectieux

Les AINS prédominaient (66 %) dans le système locomoteur.

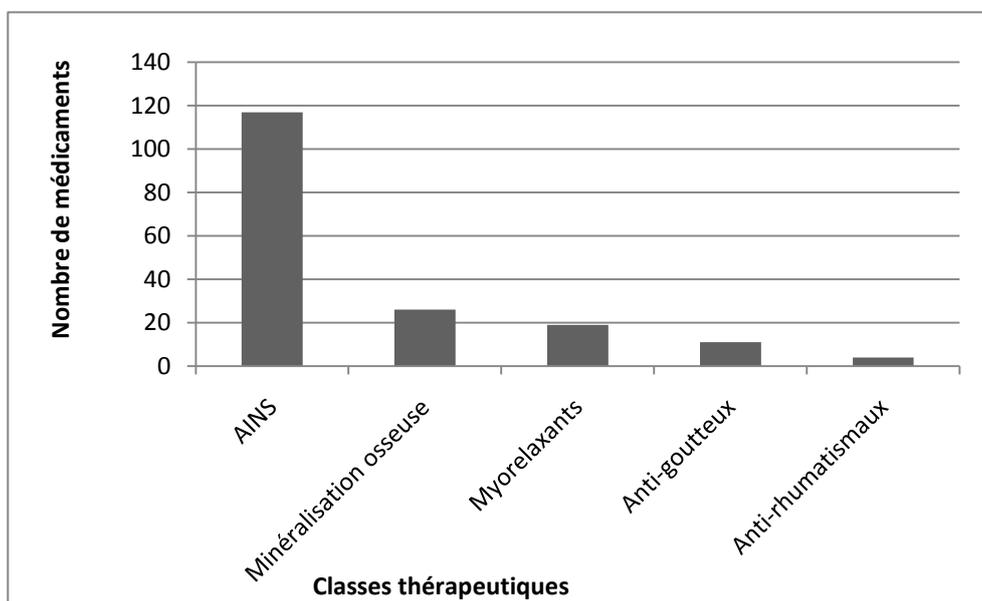


Figure 17 : Répartition des traitements du système locomoteur

Plus de la moitié des traitements de l'appareil digestif et métabolisme était des anti-diabétiques (59 %), suivis par les anti-acides (20 %).

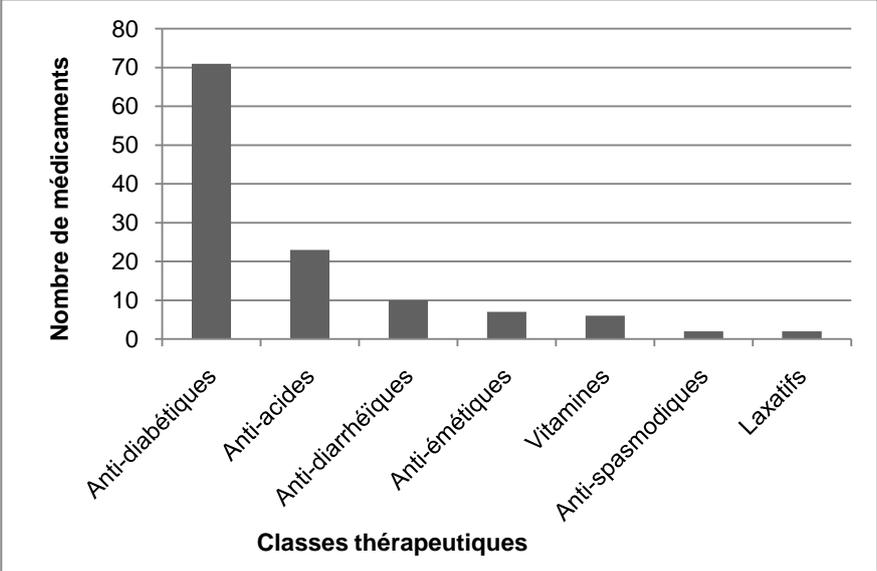


Figure 18 : Répartition des traitements du système digestif et Métabolisme

## **2. EVALUATION DE LA DECLARATION DE LA IATROGENIE**

### **2.1 Description de la fiche de déclaration**

La déclaration des effets iatrogènes s'effectue sur la fiche CERFA n°10011\*01 intitulée : «Déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit». Cette fiche est présentée dans son intégralité en annexe n°5.

Elle comporte 2 pages. La première se divise en 3 parties : patient, produit et effet. La deuxième comprend un encadré pour la description en texte libre de l'effet indésirable et un autre rappelant quelques articles de loi relatifs à la déclaration des effets iatrogènes.

La partie "patient" nécessite des informations contenues dans le dossier médical (les 3 premières lettres du nom et du prénom, le sexe, le département de résidence, la date de naissance ou l'âge, la taille, le poids, et les antécédents ou facteurs favorisants).

La partie "produit" comprend un tableau à 6 lignes permettant d'identifier le ou les produits en cause (nom, voie, posologie, début, fin et indication) et une série de questions fermées (arrêt du produit, disparition de l'effet après l'arrêt, réintroduction du produit et réapparition de l'effet après la réintroduction ?). Il y a deux encadrés réservés aux établissements hospitaliers, concernant les médicaments dérivés du sang et les produits sanguins labiles.

La partie "effet" permet de recueillir des données concernant la date et le lieu de survenue de la iatrogénie, sur la gravité de l'effet, sur son évolution. Enfin, la partie en texte libre est réservée à la description de l'effet indésirable déclaré.

Cette fiche complétée doit ensuite être adressée au CRPV référent de la région d'exercice, celui de Poitiers dans notre cas. Aucune coordonnée n'est inscrite sur la fiche CERFA. Notre recherche par les pages jaunes puis par le site web du CHU s'est révélée infructueuse. Nous avons trouvé les coordonnées du CRPV en inscrivant «CRPV Poitiers» sur un moteur de recherche internet.

Le site auquel nous accédons est celui de l'Association Française des CRPV<sup>48</sup>. La page d'accueil est présentée en annexe n°6. Il est possible, à partir de ce site de

télécharger la fiche CERFA sous forme de fichier PDF et d'obtenir les coordonnées du CRPV en fonction de la région d'exercice : adresse, numéro de téléphone, numéro de fax, adresse mail.

## 2.2 Enquête auprès des médecins généralistes

L'enquête s'est déroulée sur 6 jours. Environ 10 000 médecins, issus des carnets d'adresse du COGEMS et de la SFMG, ont reçu un message électronique les invitant à remplir le questionnaire sur Internet. Aucune relance n'a été faite.

Nous avons obtenu 845 réponses en 6 jours, soit un taux de réponse de 7,7 %.

Vingt-deux médecins ont renvoyé un questionnaire vide, noté «pas de réponse» dans les tableaux, soit 2,6 %.

Parmi les médecins interrogés, 89,7 % notifiaient la iatrogénie dans leurs dossiers médicaux, comme le montre le tableau 14.

**Tableau 14** : Notification de la iatrogénie dans les dossiers médicaux

| Réponses                | Nombre     | %             |
|-------------------------|------------|---------------|
| Oui, systématiquement   | 357        | 42,2          |
| Oui, souvent            | 244        | 28,9          |
| Oui, parfois            | 157        | 18,6          |
| Non, incertitude        | 51         | 6             |
| Pas de réponse          | 22         | 2,6           |
| Autre                   | 11         | 1,3           |
| Non, problème technique | 2          | 0,2           |
| Non, trop compliqué     | 1          | 0,1           |
| <b>Total</b>            | <b>845</b> | <b>99,9 %</b> |

Dans les réponses classées "autres", les médecins ont essentiellement précisé où ils inscrivaient la iatrogénie: «*Dans la rubrique antécédents du logiciel médical*», «*Dans la partie ordonnance en face du traitement suspect*». Certains ont complété leur réponse : «*Oui, mais bien rarement*», «*Oui mais avec un point d'interrogation*», «*Oui, quand je suis certain*», «*Même pour un simple doute*».

Un médecin sur deux connaissait la démarche officielle de déclaration de la iatrogénie.

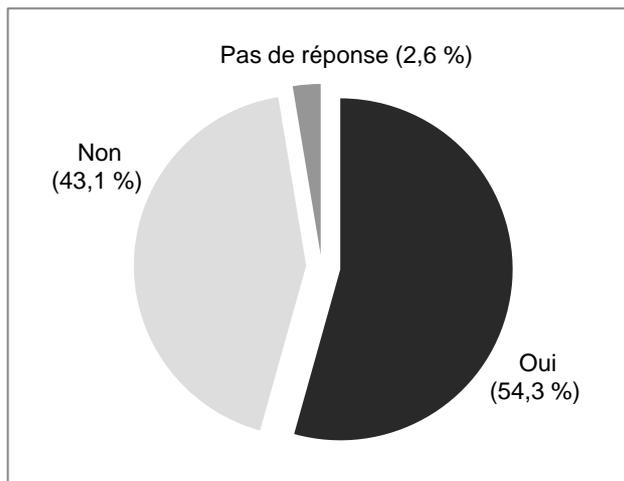


Figure 19 : Connaissance de la démarche officielle de déclaration

L'état des lieux sur la déclaration des cas de iatrogénie décrit dans le tableau 15 met en évidence que 59 % des médecins ne déclaraient pas les effets indésirables auprès des CRPV. Les raisons avancées étaient la méconnaissance des moyens de déclaration pour 16 % d'entre eux et le caractère connu de l'effet indésirable pour 13 %.

Un quart des médecins ont déjà déclaré un cas de iatrogénie mais il y a plus d'un an.

**Tableau 15 : Etat des lieux de la déclaration et des causes de la sous-déclaration**

| Réponses   | Nombre     | %             |
|--|------------|---------------|
| Oui, il y a plus d'1 an                                | 239        | 28,3          |
| Non, méconnaissance des moyens de déclaration          | 142        | 16,8          |
| Non, effet indésirable trop connu                      | 110        | 13            |
| Oui, cette année                                       | 106        | 12,5          |
| Non, charge administrative trop lourde                 | 95         | 11,2          |
| Non, absence d'information sur a nécessité de déclarer | 68         | 8             |
| Non, incertitude quant à l'imputabilité                | 33         | 3,9           |
| Non, autre raison                                      | 28         | 3,3           |
| Pas de réponse   | 22         | 2,6           |
| Non, effet indésirable aberrant                        | 2          | 0,2           |
| <b>Total</b>   | <b>845</b> | <b>99,8 %</b> |

Dans les autres raisons mentionnées, on retrouvait : 8 médecins déclarant ne pas être sensibilisés à la nécessité de déclarer, 5 médecins n'ayant jamais diagnostiqué de cas de iatrogénie, 5 associations de plusieurs raisons, 4 précisions sur les charges administratives trop lourdes : «*Formulaire au format PDF très mal pratique*», «*Risque de travail chronophage*».

En comparant les réponses obtenues sur la notification dans les dossiers médicaux et sur la déclaration, on observe que 16,5 % des médecins (59) qui affirmaient notifier systématiquement la iatrogénie dans leurs dossiers médicaux ont déclaré au moins 1 cas de iatrogénie cette année et 31,9 % (116) il y a plus d'un an.

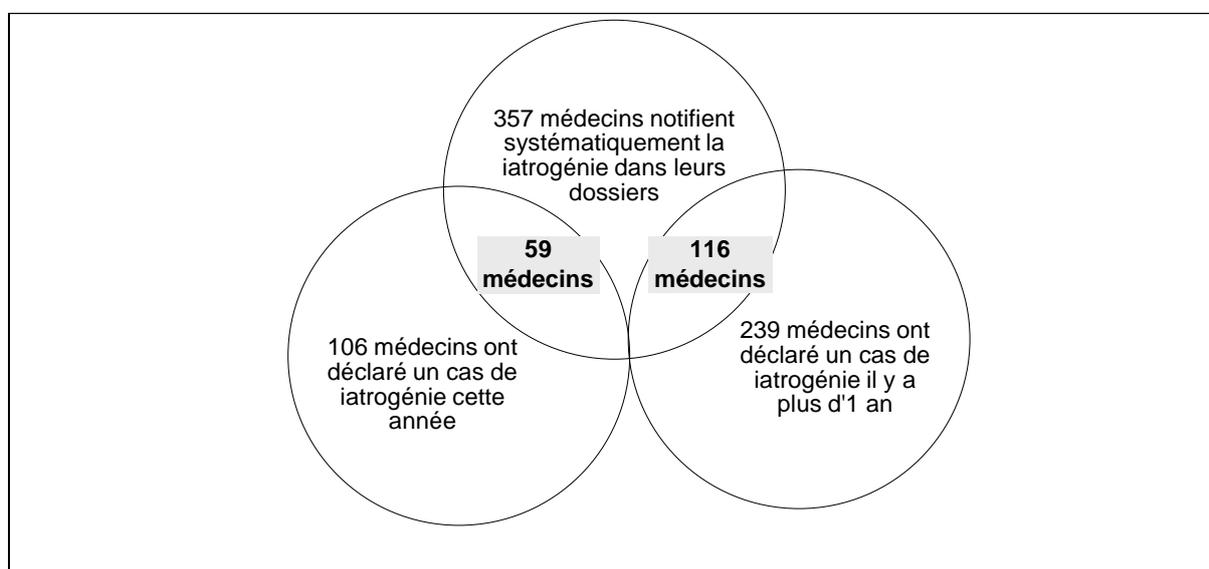


Figure 20 : Les médecins notifiant la iatrogénie dans leurs dossiers la déclarent-ils ?

Les 2/3 des médecins interrogés ne considéraient pas le mode de déclaration actuel adapté à leur exercice.

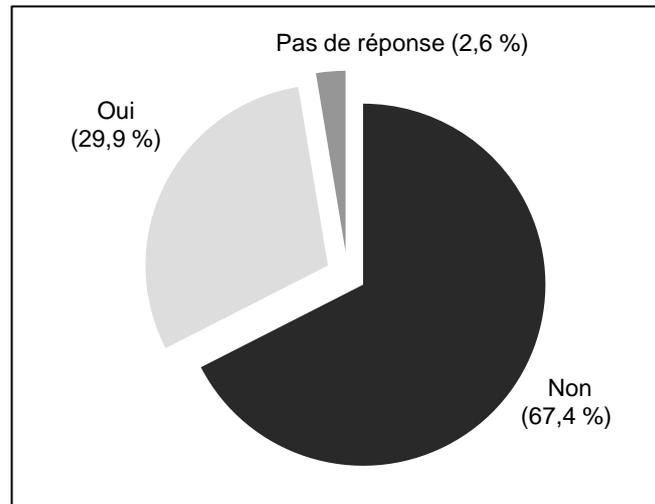


Figure 21 : Les moyens de déclaration actuels sont-ils adaptés ?

Sur la totalité des médecins répondants, 57,8 % (487) ont formulé des propositions d'amélioration de la déclaration de la iatrogénie.

Parmi les médecins pensant que le mode de déclaration actuel n'est pas adapté, 62,5 % (356) ont fait une proposition d'amélioration. Parmi ceux considérant le mode de déclaration adapté, 43,1 % (109) ont tout de même proposé une amélioration.

Une centaine de réponses n'étaient pas exploitables : réponses non lisibles dans leur totalité en raison d'un problème technique ou remarques n'étant pas des propositions : «*La connaissance de son patient est très importante, il faut insister sur la posologie, mais nous ne maîtrisons pas l'automédication qui peut s'y ajouter !*», «*Ne prescrire que ce qui est strictement indispensable*».

En ce qui concerne les propositions concrètes d'optimisation de la déclaration, le media Internet est évoqué par 190 médecins.

Les réponses sont détaillées dans le tableau 17.

**Tableau 16 : Les propositions d'amélioration de la déclaration de la iatrogénie**

| Réponses                              | Nombre     | %             |
|---------------------------------------|------------|---------------|
| Déclaration via internet              | 190        | 39            |
| Réponses non exploitables             | 102        | 21            |
| Simplification de la démarche         | 60         | 12,3          |
| Aucune idée                           | 39         | 8             |
| Pas de réponses                       | 22         | 4,5           |
| Adaptation du logiciel médical        | 22         | 4,5           |
| Formation et information des médecins | 20         | 4,1           |
| Autres moyens de déclaration          | 8          | 1,6           |
| Plus de temps                         | 8          | 1,6           |
| Rémunération                          | 6          | 1,2           |
| Anonymisation des données             | 4          | 0,8           |
| Par les laboratoires                  | 4          | 0,8           |
| Par les patients                      | 1          | 0,2           |
| Réseau sentinelle                     | 1          | 0,2           |
| <b>Total</b>                          | <b>487</b> | <b>99,8 %</b> |

Un tiers d'entre eux suggéraient donc l'utilisation d'un site Internet ou l'envoi par messagerie électronique. L'adaptation du logiciel médical, proposé par 12 % des médecins comprenait l'utilisation d'alarmes incitant à la déclaration, et le dossier médical personnalisé. Quatre pour cent des médecins réclamaient plus de formations (FMC) : «*Envoi de rappels sur les modalités de déclaration*», «*Plus d'information, notamment lors de la formation initiale*».

Une des réponses nous a informé sur l'existence d'une déclaration en ligne au CRPV de Toulouse : «*J'utilise un site dédié à la déclaration pour le CRPV de Toulouse, sinon je ne le ferais pas*». Plusieurs autres médecins réclament l'amélioration de la diffusion de l'information : «*Un formulaire sur Internet pourrait permettre de gagner du temps (mais ca existe peut-être ?)*», «*Avoir un site centralisé de déclaration que l'on peut mettre en favori. Ou s'il existe, le diffuser plus largement auprès des libéraux, car je ne le connais pas.*»

## 2.3 Entretien avec un médecin responsable de CRPV

Nous avons rencontré le Professeur Marie-Christine Perault-Pochat, responsable du CRPV de Poitou-Charentes. Nous avons pu lui poser quelques questions pour trouver des pistes d'amélioration de la déclaration de la iatrogénie.

- Quels sont les critères obligatoires de déclaration ?

L'effet indésirable, la date de survenue, le médicament en cause, le nom du patient (ou un moyen de l'identifier facilement) sont nécessaires. A partir de ces renseignements, une déclaration simple d'évènement indésirable peut être faite, à partir de la fiche de déclaration, par téléphone, par courrier électronique.

- Quels effets indésirables doit-on déclarer et pourquoi ?

Idéalement, tous les effets indésirables doivent être signalés. Les plus connus sont utiles pour les études épidémiologiques. Les effets graves et inattendus devraient obligatoirement être signalés (loi du code de Santé Publique de 1995)<sup>27</sup>.

- Rôle consultatif du CRPV

Les correspondants du CRPV peuvent apporter un avis spécialisé quant à la validation d'association effet indésirable/médicament incriminé, d'interactions médicamenteuses, ou fournir des informations sur les traitements pendant la grossesse... En 2008, 510 demandes de renseignements ont été faites auprès du CRPV de Poitou-Charentes, comme le montre le tableau 18.

Tableau 17 : Origines des demandes de renseignements auprès du CRPV de Poitiers

| Origine                 | Nombre     | %            |
|-------------------------|------------|--------------|
| <b>Médecins :</b>       |            |              |
| - CHU                   | 191        | 37,5         |
| - Autres établissements | 58         | 11,4         |
| - Libéraux              | 126        | 24,7         |
| <b>Pharmaciens</b>      |            |              |
| - CHU                   | 7          | 1,4          |
| - Autres établissements | 13         | 2,5          |
| - Libéraux              | 18         | 3,5          |
| Autres professionnels   | 24         | 4,7          |
| CRPV                    | 16         | 3,1          |
| Industrie               | 56         | 11           |
| Patients                | 0          | 0            |
| Autres                  | 1          | 0,2          |
| <b>Total</b>            | <b>510</b> | <b>100 %</b> |

Source : Rapport annuel d'activité 2008, CRPV de Poitiers

Cet avis consultatif peut-être téléphonique, informatique (mail), au travers d'une déclaration. Sur 612 notifications recueillies en 2008 par le CRPV de Poitiers, 98,4% ont données suite à une réponse écrite (courrier adressé au professionnel de santé afin de formaliser par écrit la validation des informations reçues, la revue des données de la bibliographie, l'imputabilité, les recommandations quant à l'attitude thérapeutique)<sup>49</sup>.

- Quelles idées ont été proposées dans d'autres CRPV afin d'objectiver le plus grand nombre d'effets indésirables ?

Un réseau de médecins généralistes sentinelles a été crée dans la région de Nice. Les médecins volontaires déclarent au CRPV tous les effets indésirables qu'ils recueillent.

- Les pistes actuelles :
  - Un système de télédéclaration est mis à disposition des pharmaciens. Il est adaptable à tous les logiciels utilisés dans les officines. Il permet aux pharmaciens de transmettre en direct aux CRPV les effets indésirables relevés.

- La déclaration par les patients est en cours d'élaboration. Cette méthode est déjà en place dans quelques pays européens<sup>44</sup>. Les patients pourraient télécharger une fiche de déclaration simplifiée sur le site de l'AFSSAPS et l'adresser directement aux CRPV. Le nombre d'effets indésirables déclarés augmenterait. Les données recueillies pourrait nous informer plus sur la qualité de vie et le ressenti des patients, notamment dans les pathologies lourdes. Les inconvénients seraient la quantité de données non standardisées à exploiter et la possibilité de bénéfices secondaires.

## **2.4 Entretien avec un médecin qui déclare la iatrogénie**

Nous avons eu l'occasion, pendant la réalisation de cette étude, de rencontrer un médecin généraliste de la Vienne, installé depuis une dizaine d'années, qui déclare les cas de iatrogénie qu'il identifie. Nous lui avons posé quelques questions afin de connaître les modalités d'identification et de déclaration qu'il utilise.

Ce médecin déclare les effets indésirables qui lui paraissent peu fréquents et tous les effets indésirables attribués aux médicaments génériques. Ses motivations pour signaler les effets iatrogènes sont l'amélioration de nos connaissances des médicaments.

Il a déclaré une fois auprès d'un laboratoire mais n'ayant pas eu de réponse, il signale maintenant en utilisant la fiche CERFA qu'il adresse au CRPV de Poitou-Charentes. Il a toujours reçu des réponses à ses déclarations ; il les juge pertinentes.

Dans ses dossiers médicaux, il identifie la iatrogénie en enregistrant les réponses du CRPV. On peut donc penser qu'il ne note dans ses dossiers que les cas de iatrogénie confirmés.

Pour améliorer la déclaration de la iatrogénie, il donnerait la possibilité aux patients de déclarer : *« Il faudrait donner le pouvoir au patient pour faire ce type de déclaration. Nous obtiendrions une exhaustivité plus importante du nombre de cas de iatrogénie mais peut être y perdrons nous en objectivité de la iatrogénie »*.

# **DISCUSSION**

# DISCUSSION

## 1. LA METHODOLOGIE

### 1.1 Le choix de l'étude

L'étude descriptive transversale que nous avons réalisée permet l'obtention d'un grand nombre de cas, sans participation supplémentaire, ni ciblée, demandée aux médecins. Elle élimine le biais «effet de l'étude» puisqu'elle a été réalisée à l'insu des médecins.

L'enquête d'opinion que nous avons menée dans un deuxième temps, avait pour objectif de vérifier notre hypothèse de départ, à savoir que les médecins généralistes déclareraient peu la iatrogénie.

Au cours de notre travail, nous avons rencontré, un peu par hasard, un médecin généraliste de la Vienne déclarant très régulièrement la iatrogénie au CRPV. Son entretien n'était pas prévu, mais nous avons trouvé intéressant de restituer son expérience à notre étude.

### 1.2 La période et la durée de l'étude

Le RC «IATROGENE-EFFET INDESIRABLE D'UNE THERAPEUTIQUE» a été mis à disposition des médecins fin 2005. Nous avons étudié son utilisation depuis sa création jusqu'au 31 août 2008.

Il peut y avoir une influence sur les résultats puisqu'au début de sa mise à disposition, un RC est classiquement sous-utilisé car mal connu des médecins.

La figure 21 montre qu'il n'y a pas d'influence saisonnière de la iatrogénie relevée par les médecins. Elle est retrouvée chez 0.4 à 0.5 % des patients. Les médecins recueillent donc régulièrement la iatrogénie, même dans les périodes où la charge de travail est plus importante (de novembre à mars).

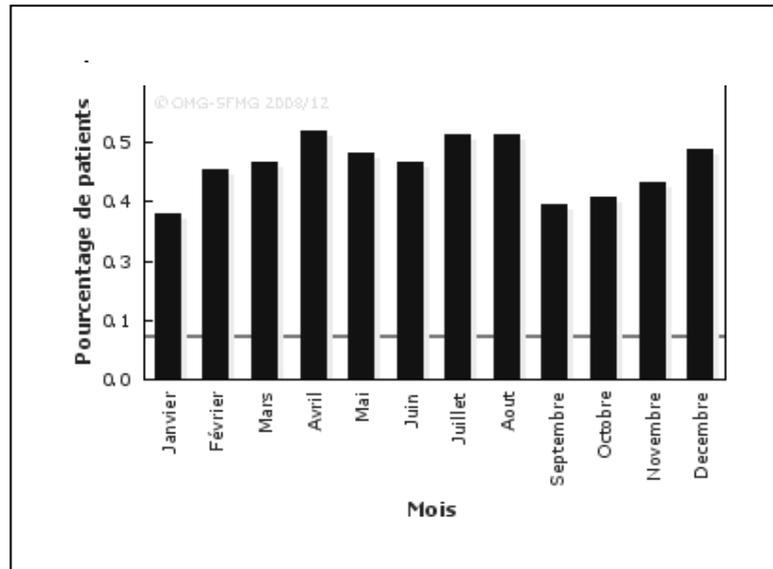


Figure 22 : Evolution de la prévalence mensuelle de la iatrogénie en 2007  
 Source : Observatoire de la Médecine Générale (SFMG) 2007

## 2. LES RESULTATS

### 2.1 Les investigateurs

Nous avons comparé les résultats de notre étude avec 3 études françaises : celle de Moride en 1997<sup>32</sup>, celle de Fayolle en 2006<sup>3</sup> et celle de Léro-Troublet en 2009<sup>19</sup>. Ils s'agissaient d'études prospectives dans lesquelles les médecins investigateurs devaient relever les effets indésirables rencontrés quotidiennement.

Le nombre de médecins participants de notre étude (47) était similaire à ceux de Léro-Troublet (52), et de Fayolle (37). Il était supérieur pour celui de Moride (81 médecins).

### 2.2 Les patients

La population étudiée était essentiellement féminine : sex ratio H/F entre 0,64 et 0,7 quelques soient les études.

La tranche d'âge la plus représentée était légèrement plus jeune dans notre étude : 50 à 59 ans contre 60 à 79 ans pour Fayolle et 70 à 79 ans pour Léro-Troublet. Nous n'avons pas trouvé d'explication à cette différence.

## 2.3 Les effets indésirables

### 2.3.1 Le nombre

Le nombre d'effets iatrogènes retrouvés était beaucoup plus important dans notre étude, comme le montre le tableau 19.

**Tableau 18 : Comparaison de la durée et du nombre d'effets indésirables recueillis**

| Etudes                 | Moride (1997)                      | Fayolle (2006) | Léro-Troublet (2009) | La nôtre (2009) |
|------------------------|------------------------------------|----------------|----------------------|-----------------|
| Durée                  | 3 jours non consécutifs sur 3 mois | 1 semaine      | 1 semaine            | 35 mois         |
| Nombres d'EI retrouvés | 419                                | 103            | 153                  | 2355            |

Cette différence peut s'expliquer par la durée de la période notre recueil. De plus, la moitié des effets iatrogènes était notée comme "probable" par les médecins investigateurs de notre étude. Cette possibilité les fait peut-être moins hésiter à relever la iatrogénie.

En 2007, 7% des 22 097 effets indésirables déclarés en France au CRPV l'ont été par des généralistes, soit 1 546<sup>31</sup>. Pour la même année, dans notre étude, nous en dénombriamo 1 195. Cela montre l'ampleur de la sous déclaration de la iatrogénie et la nécessité de trouver des solutions adaptées pour l'optimiser.

Par ailleurs, en se risquant à une extrapolation simpliste, nous avons d'une part, dans notre étude, une moyenne de 17 cas de iatrogénie par an et par médecin et d'autre part, un nombre de généralistes en France estimé à 56 000 (*Sources 2007 : Conseil National de l'Ordre des Médecins*). On pourrait ainsi, théoriquement, estimer le nombre de iatrogénie rencontrée en France par les médecins généralistes à 962 042. Ceci peut donner une idée, même grossière, de la iatrogénie extra hospitalière et de sa non déclaration.

### 2.3.2 La fréquence

La prévalence de la iatrogénie dans les études de Fayolle et de Léro-Troublet était comprise entre 2 et 2,5 %. Pendant la période de notre étude, les médecins ont relevé 1 844 867 diagnostics (RC). Nous avons analysé 2 380 RC «IATROGENE-EFFET INDESIRABLE D'UNE THERAPEUTIQUE» inscrits sur cette même période. La fréquence de la iatrogénie, même si nous ne pouvions pas calculer la prévalence, apparaît minime, les 2380 diagnostics "iatrogénie" représentant en effet 0,13 % de la totalité des diagnostics relevés pendant la période de l'étude.

Il est difficile de comparer le niveau de recueil de la iatrogénie dans les différentes études. Moride retrouvait par exemple, une moyenne de 1,99 effet indésirable par jour. Cette fréquence peut s'expliquer par "l'effet étude" puisque chez Moride les investigateurs ont été, pour les besoins de l'étude, focalisés sur ce problème pendant une durée courte de 3 mois. L'analyse détaillée de nos résultats montrait cependant une grande disparité inter médecin. En effet, plus de la moitié de ceux-ci ont relevé une iatrogénie moins de 50 fois en 3 ans, soit en moyenne 0,3 cas par semaine, alors que 8 médecins la notaient plus de 100 fois soit 1 cas par semaine.

### 2.3.3 Le type de iatrogénie

Les effets indésirables de type gastro-entérologiques, neurologiques et dermatologiques sont les plus fréquemment retrouvés, quelques soient les études.

Ils sont respectivement les premiers dans notre étude ainsi que celles de Moride et de Léro-Troublet. Seule Fayolle retrouve en premier les effets cardio-vasculaires, sans explication retrouvée.

**Tableau 19** : Comparaison des effets indésirables relevés

| Etudes                     | Moride<br>(1997)             | Fayolle<br>(2006)         | Léro-Troublet<br>(2009)      | La nôtre<br>(2009)           |
|----------------------------|------------------------------|---------------------------|------------------------------|------------------------------|
| <b>Effets indésirables</b> | Gastro-entérologique<br>34 % | Cardio-vasculaire<br>19 % | Gastro-entérologique<br>41 % | Gastro-entérologique<br>27 % |
|                            | Neurologique<br>15 %         | Psychiatrique<br>19 %     | Neurologique<br>15 %         | Neurologique<br>15 %         |
|                            | Dermatologique<br>10 %       | Dermatologique 16 %       | Dermatologique<br>15 %       | Dermatologique<br>14 %       |

## 2.4 Les traitements

Les cardiotropes, les antalgiques et les antibiotiques étaient souvent incriminés, comme le montre le tableau 21.

**Tableau 20 : Comparaison des classes thérapeutiques en cause**

| Etudes         | Moride (1997)                                    | Fayolle (2006)  | Léro-Troublet (2009)  | La nôtre (2009)  |
|----------------|--|---|---|--|
| <b>Classes</b> | Cardio-vasculaire<br>27 %<br>Neurologique<br>8 % | Cardio-vasculaire<br>33 %<br>Métabolisme<br>12 %<br>Psychiatrique 9 % | AINS 14,6 %<br>Cardio-vasculaire<br>14,6 %<br>Antibiotique 14 % | Cardio-vasculaire<br>28 %<br>Neurologique 23 %<br>Anti-infectieux 12 % |

Les médicaments les plus suspectés dans notre étude étaient les antibiotiques (9,7 %), puis les hypolipémiants (8,8 %), et les anti-dépresseurs (7,8 %). Fayolle retrouvait les anti-hypertenseurs (20,9 %), puis les hypolipémiants (9,3 %). Cette comparaison n'est pas réalisable avec les études de Léro-Troublet et Moride qui ne détaillaient pas les médicaments incriminés.

Les prescripteurs des traitements en cause étaient le plus souvent les médecins généralistes. Il y avait moins de 2 % d'automédication.

**Tableau 21 : Comparaison des prescripteurs**

| Etudes               | Moride (1997) | Fayolle (2006) | Léro-Troublet (2009) | La nôtre (2009) |
|----------------------|---------------|----------------|----------------------|-----------------|
| <b>Prescripteurs</b> |               |                |                      |                 |
| - Généralistes       |               | 77 %           | 69 %                 | 66 %            |
| - Tiers              | Non précisé   | 19 %           | 29 %                 | 22 %            |
| - Automédication     |               | 2 %            | 1,5 %                | 1,7 %           |

## **2.5 L'enquête sur la déclaration de la iatrogénie :**

Elle avait pour objet de confirmer notre hypothèse, à savoir que les médecins ne déclareraient pas la iatrogénie qu'ils relèvent dans leurs dossiers. En effet, 59 % des médecins interrogés dans notre étude avouaient ne pas déclarer les effets indésirables, alors que 89,7 % d'entre eux les relevaient dans leur dossier. Ces résultats sont comparables aux études retrouvées dans la littérature : 75 à 85 % des médecins avouaient ne pas déclarer les effets indésirables<sup>33,34,35</sup>.

Les causes de non-déclaration des effets indésirables étaient similaires dans les différentes études : Sanglier retrouvait en 2007 le caractère bénin des effets indésirables et le manque de temps<sup>30</sup>. Pour Léro-Troublet en 2009, les causes étaient la bonne connaissance de l'effet iatrogène, son caractère bénin et la complexité de la déclaration<sup>19</sup>. Une autre étude de 2009 retrouvait l'absence de connaissance sur les moyens associée à l'absence d'informations sur la nécessité de déclarer dans 95 % des cas, suivie du manque de temps pour 77 % des médecins<sup>36</sup>. La sous-notification dans notre étude était due à la méconnaissance des modalités de déclaration (16,8 %), la notion d'effet indésirable bien connu (13 %) et la lourdeur administrative (11,2 %). Le caractère bénin de la iatrogénie n'entrait pas en compte dans notre enquête.

La fiche CERFA n'est plus aujourd'hui le moyen de déclaration adapté selon les médecins que nous avons interrogés : ils suggéraient maintenant l'utilisation d'un site internet pour faciliter la déclaration. Selon Sanglier, 50 à 70 % des déclarations se faisaient par téléphone, dans les 7 CRPV interrogés en 2007<sup>30</sup>. La fiche de déclaration simplifiée qu'elle avait alors proposée aux médecins avait été jugée satisfaisante. Cependant, le biais principal de son étude était l'obligation de déclaration. Il n'existe à notre connaissance aucune étude sur la déclaration spontanée, sans incitation, à l'aide d'une fiche simplifiée.

### 3. LIMITES ET BIAIS

Seulement 47 médecins sur les 112, dont les données ont été validées par l'OMG dans la période de notre étude, ont relevé la iatrogénie dans leurs dossiers médicaux. La récente introduction de la définition «IATROGENE-EFFET INDESIRABLE D'UNE THERAPEUTIQUE» dans le Dictionnaire des RC peut expliquer une partie de ce manque de recueil. Certains médecins ont sans doute gardé l'habitude antérieure de relever la iatrogénie par le RC correspondant à l'effet indésirable induit par le médicament. Il serait bon d'envisager l'envoi d'une recommandation sur le sujet aux médecins du réseau de l'OMG.

Une des limites d'une étude issue d'un relevé en continu de l'activité, réside dans la constance des renseignements annexes. Nous avons en effet exploité les commentaires liés au relevé de la iatrogénie. Ce relevé varie d'un médecin à l'autre et il existe également une variation intra médecin. Un sixième des RC ne comportait effectivement pas de commentaire.

On ne peut, par ailleurs, complètement exclure une légère surestimation du recueil de la iatrogénie. Certains cas de iatrogénie (19,7 %) ont été retrouvés en position P (Persistant). Était-ce volontaire, correspondant à la persistance du trouble, ou était-ce un oubli du médecin lors de la duplication des diagnostics d'une séance à l'autre ?

Les objectifs de l'analyse descriptive étaient de déterminer si les médecins relevaient la iatrogénie dans les dossiers médicaux, et de la décrire. Nous n'avons donc pas étudié sa prise en charge. Cependant, dans l'étude similaire, dite de faisabilité, réalisée en 2008 sur 100 cas de iatrogénie<sup>7</sup>, la comparaison avec deux autres études montrait des résultats voisins. Il y avait peu très peu d'hospitalisations (3 %). On retrouvait 25 % d'arrêt de traitement et autant d'abstention thérapeutique.

On pourrait se demander si nous être limités à un seul entretien avec un médecin responsable de CRPV ne serait pas un biais ? Ayant obtenu les réponses à nos questions et estimant que celles-ci ne seraient pas très différentes, nous avons jugé inutile d'interroger les 31 autres responsables Français.

Seulement 7,7 % des médecins ont répondu à notre enquête, en 6 jours. Nous avons alors plus de 800 réponses, ce qui nous a semblé être un échantillon suffisant pour une étude de ce type, nous n'avons donc pas relancé les médecins.

## 4. PERSPECTIVES

### 4.1 Amélioration de la déclaration des effets indésirables

Prenons un exemple concret issu d'une situation rencontrée dans notre pratique. Pendant la période de rédaction de cette thèse, nous avons été confrontés à un effet indésirable rapporté par une patiente : l'Endothelon® lui entraînerait des cystites. Nous n'avons pas relevé ce cas dans le dossier médical, le considérant aberrant, et constatant qu'il n'était pas recensé dans les bases de vérification à disposition : Vidal®, Doroz® et Thériaque®. De ce fait, il n'a pas été déclaré.

Comment peut-on améliorer la prise en charge de cette patiente ?

- Avis consultatif du CRPV

Les médecins du CRPV, pourraient être contactés, pour répondre à cette question : *Les cystites de cette patiente peuvent-elles être imputées à l'Endothelon® ?* De cette demande découlerait immédiatement la déclaration de l'effet indésirable. Selon le médecin responsable du CRPV, ce type de questionnement semble les intéresser.

Etant donné le manque de connaissance du CRPV par les médecins, il faudrait réaliser une campagne d'information pour diffuser les coordonnées des CRPV et préciser leurs rôles et l'assistance qu'ils peuvent apporter aux médecins. Sur les 612 notifications d'effets indésirables faites auprès du CRPV de Poitou-Charentes en 2008, 98 % ont été suivies d'une réponse<sup>37</sup>.

- Amélioration de l'outil de déclaration

Le mode de déclaration officielle est actuellement la fiche CERFA, à faire parvenir au CRPV de sa région. Même si la fiche n'est pas longue, une fois remplie il faut encore chercher l'adresse du CRPV et l'envoyer. Cette méthode n'est plus adaptée au mode de fonctionnement des médecins généralistes en 2009, comme le soulignent les médecins interrogés.

A partir des éléments de déclaration obligatoire que nous avons répertoriés avec le médecin responsable du CRPV de Poitiers, nous avons proposé une fiche simple de déclaratio

## FICHE DE DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE

Médecin : Nom, Prénom

Adresse mail : P.Nom@médecin.fr

Téléphone : xx-xx-xx-xx-xx

Identification du patient :

(n° de dossier ou 3 premières lettres du nom)

Effet indésirable (EI) :

Connu  Inconnu

Description :

(description de l'effet indésirable en texte libre)

Traitement(s) suspecté(s) :

Date de survenue de l'EI :

(début des symptômes constatés par le patient)

Evolution/Gravité :

(cocher le(s) case(s) correspondante(s))

Hospitalisation

Arrêt du traitement suspecté

Traitement suspecté continué

Traitement symptomatique associé

Traitement remplacé

ce jour   
antérieurement par le patient

Autres :

(Commentaires libres éventuels : évolution, remarque, précision ...)

A retourner au CRPV. Email : CRPV@CRPV.fr

Figure 23 : Proposition d'amélioration de la fiche de déclaration

Cette fiche pourrait être disponible sous 2 formes :

- un fichier Word® téléchargeable sur le site du CRPV que le médecin peut très bien enregistrer sur son poste informatique pour le retrouver facilement. La fiche est documentée lors de la rencontre d'un cas de iatrogénie et adressée par messagerie électronique aux CRPV.
- un formulaire électronique à saisir directement sur le site Internet du CRPV. Le médecin se connecte alors directement sur le site pour saisir la fiche qui est transmise directement au CRPV.

Les messages de réponses pourraient être intégrés secondairement au dossier médical du patient par simple copier/coller.

Un des médecins ayant répondu à notre enquête nous a informé qu'il existait une méthode de déclaration en ligne sur le site du CRPV de Toulouse<sup>38</sup>. Nous avons consulté les sites de tous les CRPV, en inscrivant simplement "CRPV Ville" sur un moteur de recherche : 3 sites de CRPV proposent le téléchargement de la fiche CERFA sous forme de PDF, à imprimer, compléter et envoyer ou faxer<sup>39,40,41</sup>. Le site de Toulouse propose de télécharger une fiche légèrement simplifiée sous forme de fichier Word® à faire suivre en pièce jointe à l'adresse mail indiquée<sup>38</sup> ou par courrier. Il n'existe à notre connaissance pas d'étude de l'impact de cette méthode sur le nombre de déclarations.

- Déclaration par les patients ?

La déclaration par les patients pose plusieurs problèmes. Il s'agirait d'une déclaration non standardisée, qui pourrait être rémunérée. Se posent alors les problèmes de surcharge de travail au niveau des CRPV, et des recherches de bénéfices secondaires des patients.

Dans notre étude, nous avons recodé les effets indésirables à l'aide du code CIP de la base Thériaque®. Très peu de symptômes (56) ne correspondaient à aucun code. Cela peut-être une piste pour faciliter l'analyse de la déclaration de la iatrogénie par les patients : proposer une liste de symptômes, déjà codés.

- Information et formation des médecins

La iatrogénie est un vaste sujet. Nous n'avons abordé ici que sa partie médicamenteuse : les effets indésirables secondaires à un traitement. Mais la iatrogénie regroupe plusieurs grandes problématiques : la prescription, la compréhension de l'ordonnance, la relation médecin/malade, la délivrance des médicaments, la gestion (ou l'absence de gestion) des traitements par le patient ... Ces aspects ont été entre autres abordés dans l'étude Polychrome en 2006<sup>42</sup>.

Les médecins interrogés déploraient alors leur peu de connaissance sur l'importance de la iatrogénie en médecine générale. Ils ressentiraient un décalage entre leur représentation de la iatrogénie, leur pratique quotidienne et les informations qu'ils reçoivent.

Nous avons également retrouvé cette notion de manque de formation et d'information dans les remarques des médecins interrogés. Ils réclamaient plus de formations continues ou s'interrogeaient sur l'existence de méthode de déclaration sur internet. *«Il faudrait simplifier au maximum les démarches : par exemple un logiciel directement couplé au logiciel médical qui transmettrait les données au centre de pharmacovigilance ? Peut-être cela existe-t-il déjà ?», «Avoir un site centralisé de déclaration que l'on peut mettre en favori. Ou s'il existe, le diffuser plus largement auprès des libéraux, car je ne le connais pas».* Nous avons recensé plusieurs questions sur la définition de la iatrogénie : *«Quelle différence entre effet secondaire attendu et accepté et iatrogénie ?», «Pas toujours simple à identifier», «Quelle iatrogénie? Ou dysfonctionnement ?»*

## 4.2 Amélioration du Résultat de Consultation «IATROGENIE»

Pendant notre travail, certains médecins ont fait part de leur questionnement sur l'utilisation de ce RC. *«Je suis toujours ennuyé à cause de ce critère: "relié à un RC de la même séance". Le problème est passé, mais je prends note de cette intolérance dans le dossier : est-ce que je prends en charge ce problème en prenant note des symptômes apparus, de leur imputation probable, afin d'en tenir compte à l'avenir ? Dois-je simplement noter cette réaction iatrogène sans en faire un RC ».* Les réponses alors apportées étaient : *«On ne relève avec le Dictionnaire des RC que ce que l'on prend en charge. Si le patient a des épigastralgies sous AINS, on relève IATROGENE-EFFET INDESIRABLE D'UNE THERAPEUTIQUE et EPIGASTRALGIE. Le RC en rapport est alors EPIGASTRALGIE. Si le patient a arrêté l'AINS depuis une semaine et qu'il n'a plus de plaintes, on ne relève pas IATROGENE-EFFET INDESIRABLE D'UNE THERAPEUTIQUE».* On voit bien que malgré l'énorme avancée que représente l'introduction de ce RC, son utilisation pose quelques problèmes aux utilisateurs.

Au vue de notre étude et de ces remarques, nous pourrions oser une proposition d'amélioration de la définition de la iatrogénie. Sont présentées en dessous la définition actuelle (Figure 24) et notre proposition (Figure 25).

L'idée majeure serait de proposer de relever par ce RC le trouble identifié ainsi que son lien avec une thérapeutique. Ceci permettrait de lever le malaise sur le critère obligatoire "RELIÉE À UN RC DE LA MÊME SÉANCE". Il faudrait alors ajouter un critère obligatoire concernant le trouble allégué par le patient "PLAINTE DU PATIENT". On soulignerait au médecin la nécessité d'apporter en commentaire libre prévu dans un cadre à part de la définition, des éléments sur les troubles et sur la thérapeutique "A PRECISER EN COMMENTAIRE". Enfin, on intégrerait un complément sémiologique facultatif concernant le fait que le médecin a ou non déclaré la iatrogénie au CRPV : "+/- DECLARE A LA PHARMACOVIGILANCE".

Comme nous l'évoquions au dessus, la Société Française de Médecine Générale, par le biais du secrétariat du comité de mise à jour du Dictionnaire des RC, pourrait adresser une note aux utilisateurs sur la fonction de ce RC et la manière d'utiliser cette définition.

**IATROGENE - EFFET INDESIRABLE D'UNE THERAPEUTIQUE - Code CIM10 : T78**

- ++++ 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
  - ++1| EFFET LIÉ À UNE CONTRE INDICATION
  - ++1| POSOLOGIE INADAPTEE
  - ++1| INTERACTION
  - ++1| AUTRE
- + - non référencé  
+ - récurrence pour la même raison

Figure 24 : Définition actuelle du RC « IATROGENIE »

**IATROGENE - EFFET INDESIRABLE D'UNE THERAPEUTIQUE - Code CIM10 : T78**

- ++++ **PLAINTÉ DU PATIENT (à préciser en commentaire)**
  - ++++ **SECONDAIRE (à préciser en commentaire)**
    - ++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
  - ++1| EFFET LIÉ À UNE CONTRE INDICATION
  - ++1| POSOLOGIE INADAPTEE
  - ++1| INTERACTION
  - ++1| **AUTRE (à préciser en commentaire)**
- + - déclaré à la pharmacovigilance**  
+ - non référencé  
+ - récurrence pour la même raison

Figure 25 : Proposition de modification du RC « IATROGENIE »

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

# **CONCLUSION**

# CONCLUSION

Peu d'études sont retrouvées sur la iatrogénie en ambulatoire. Eviter la polymédication, mieux prescrire font pourtant partie des sujets récurrents de préoccupations pour améliorer la qualité des soins.

La fréquence de la iatrogénie est cependant difficilement évaluable : les études sont souvent prospectives, sa prévalence est alors biaisée par l'incitation des médecins au relevé des effets indésirables. La sous notification des effets indésirables par les médecins généralistes auprès des CRPV est connue et ne facilite pas les études épidémiologiques.

Nous nous sommes alors demandés si, d'une part, l'étude de la iatrogénie était possible, à partir des éléments du dossier médical des médecins, et si d'autre part, la déclaration de la iatrogénie pouvait être améliorée.

Les résultats de notre étude ont mis en évidence des données comparables à celles retrouvées dans la littérature. Les patients étaient le plus souvent des femmes de 50 à 60 ans. Nous avons pu analyser 2313 effets indésirables et 1762 traitements incriminés. Les effets indésirables étaient gastro-entérologiques (26,9 %), neurologiques (14,6 %) et dermatologiques (14,2 %). Les traitements concernaient le système cardio-vasculaire (28,2 %), le système neurologique (23,3 %) puis les traitements anti-infectieux (2,3 %).

Le mode de déclaration officielle des effets indésirables est actuellement la fiche CERFA à adresser au CRPV de sa région.

Notre enquête d'opinion confirme la sous-déclaration des effets indésirables par les médecins : 59 % des médecins interrogés ne déclaraient pas la iatrogénie. Les causes retrouvées sont superposables à celles de la littérature : effet indésirable déjà connu, absence d'informations sur les modalités de la déclaration, charge administrative trop lourde.

Selon notre étude il existe une grande hétérogénéité dans la connaissance des moyens de déclaration, de sa nécessité et de sa réalisation : 16,8 % des médecins

ne connaissaient pas le moyen de déclaration des effets indésirables et 8 % ne savaient pas qu'il était nécessaire de les notifier auprès des CRPV.

Douze pour cent des médecins que nous avons interrogés réclame une simplification des démarches administratives et un tiers suggère une déclaration via Internet.

Après entretien avec un médecin responsable d'un CRPV, nous avons proposé une fiche de déclaration simplifiée, à utiliser sous forme de fichier Word® téléchargeable, à adresser par mail au CRPV de sa région ou sous forme de formulaire disponible sur le site du CRPV, envoyé directement au médecin responsable après validation des informations.

# SYNTHESE

Au final, il ressort de notre étude :

- 1- Que le recueil de la iatrogénie par le médecin, dans une activité habituelle et continue, est possible.
- 2- Qu'une adaptation de la définition du résultat de consultation, permettant de relever la iatrogénie, est souhaitable.
- 3- Qu'une information des médecins concernant l'utilisation du résultat de consultation « IATROGENE-EFFET INDESIRABLE D'UNE THERAPEUTIQUE », pourrait généraliser son utilisation.
- 4- Qu'une simplification de la fiche de déclaration de la iatrogénie est envisageable et acceptable par le CRPV.
- 5- Qu'une déclaration par le média Internet est souhaitée par les médecins et serait facile à mettre en place.

# **BIBLIOGRAPHIE**

# BIBLIOGRAPHIE

1. Imbs JL, Pouyanne P, Haramburu F, Welsch M, Decker N, Blayac JP, et al. Adverse drug reaction: prevalence in French public hospitals. *Thérapie* 1999; 54: 21-27.
2. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ* 2000; 320: 1036.
3. Fayolle F. Iatrogénie médicamenteuse en médecine générale : à propos de deux enquêtes auprès des maîtres de stage de Franche-Comté. Th: Med.: Besançon: 2006.
4. Avis du Haut Comité de Santé Publique sur le rapport du Groupe Technique National de Définition des Objectifs de Santé Publique. Mise à jour du 29/09/2003. [www.santé.gouv.fr/](http://www.santé.gouv.fr/).
5. Ferru P, Kandel O, et al. Dictionnaire des Résultats de Consultation (révisions 2003-04). *Doc Rech Méd Gén* 2004; 62: 3-54.
6. Chouilly J, Kandel O, Duhot D, Hebbrecht G. Est-il possible d'analyser la iatrogénie en ambulatoire à partir du dossier médical du médecin? Mémoire DES Médecine Générale: Poitiers: 2009.
7. Queneau P, Grandmottet P. Propositions pour une prévention de la iatrogénie médicamenteuse. Plaidoyer pour une vigilance thérapeutique. Rapport de mission sur la iatrogénie médicamenteuse et sa prévention. 1998. <http://infodoc.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf>.
8. Garros B. Contribution du HCSP aux réflexions sur la lutte contre la iatrogénie. *Actualités et dossiers en Santé Publique* 1998; 25: 9-12.
9. Commission Nationale de Pharmacovigilance du 25 mars 2008 [www.afssaps.fr/Afssaps-media/Publications/Ordres-du-jour-comptes-rendus-de-commissions](http://www.afssaps.fr/Afssaps-media/Publications/Ordres-du-jour-comptes-rendus-de-commissions).
10. Queneau P, Bannwarth B, Carpentier F, Guliana JM, Bouget J, Trombert B, et al. Emergency department visits caused by adverse drug events : results of a French survey. *Drug Saf* 2007; 30: 81-8.
11. Queneau P, Trombert B, Carpentier F, Trinh-Duc A, Bannwarth B, Bouget J, et al. Adverse drug effects : a prospective study by Apnet performed in seven emergency care units in France : propositions for preventive measures. *Ann Pharm Fr* 2005; 63: 131-142.
12. Cornelis S, Van Der Hoft MD, Dieleman JP, Siemes C, Aarnoudse AJ, Verhamme K, et al. Adverse drug reaction-related hospitalisations : a population-based cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17: 365-371.

- 13.** Einarson TR. Drug-related hospital admissions. *Ann Pharm* 1993; 27: 832-840.
- 14.** Roughead EE, Gilbert AL, Primrose JG, Sansom LN. Drug-related hospital admissions : a review of Australian studies published 1988-1996. *Med J* 1998; 168: 405-408.
- 15.** Capuano A, Motola G, Russo F, Avolio A, Filipelli A, Rossi F, et al. Adverse drug events in two emergency departments in Naples, Italy : an observational study. *Pharmacological Research* 2004; 50: 631-636.
- 16.** Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott A, Walley T, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital : prospective analysis of 18820 patients. *BMJ* 2004; 329: 15-19.
- 17.** Martin RM, Biswas PN, Freemantle SN, Pearce GL, Mann RD. Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England : analysis of 48 cohort studies. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 505-511.
- 18.** Pattyn G. Etude de l'incidence et de la prise en charge des effets indésirables des médicaments en médecine générale. Th : Med. : Nice: 2003.
- 19.** Léro-Troublet Briole M. Le patient, son médecin généraliste et l'effet indésirable médicamenteux. A propos de 153 cas de patients déclarant un effet indésirable médicamenteux. Th: Med.: Toulouse III: 2009.
- 20.** Lacoste-Roussillon C, Pouyanne P, Haramburu F, Miremont G, Bégaud B. Incidence of serious adverse drug reactions in general practice: a prospective study. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 458-462.
- 21.** Weingart SN, Tejal K, Gandhi MD, Seger AC, Seger DL, Borus J, et al. Patient-reported medication symptoms in primary care. *Arch Intern Med* 2005; 165: 234-240.
- 22.** Graeme C, Miller H, Britt C, Valenti L. Adverse drug events in general practice patients in Australia. *MJA* 2006; 184: 321-324.
- 23.** Observatoire de la médecine générale. Société Française de Médecine Générale. <http://omg.sfm.org/>.
- 24.** 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* 1998; 45: 301-308.
- 25.** Detournay B, Fagnani F, Pouyanne P, Haramburu F, Bégaud B, Welsch M, et al. Cost of hospitalizations for adverse drug effects. *Thérapie* 2000; 55: 137-139.
- 26.** Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA* 1997; 277: 307-311.
- 27.** Code de la Santé Publique. Décret n°95.278 du 13 mars 1995, article R.5144-19.

- 28.** Montastruc JL, Sommet A, Lacroix I, Olivier P, Durrieu G, Damase-Michel C et al. Pharmacovigilance for evaluating adverse drug reactions : value, organization, and methods. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 629-632.
- 29.** Lebrun-Vignes B. La pharmacovigilance en 2004 : pour qui, pourquoi, comment?. *La revue de médecine interne* 2004; 25: 487-489.
- 30.** Sanglier J. La déclaration des effets indésirables médicamenteux en médecine générale. Etude descriptive sur une période de trois mois évaluant l'intérêt d'une fiche de déclaration simplifiée. Th: Med.: Nice: 2007.
- 31.** Rapport d'activité de la Pharmacovigilance. AFSSAPS juillet 2008, [www.afssaps.fr/](http://www.afssaps.fr/).
- 32.** Moride Y, Haramburu F, Requejo AA, Bégaud B. Under-reporting of adverse drug reactions in general practice. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43: 177-181.
- 33.** Heeley E, Riley J, Layton D, Wilton LV, Shakir S. Prescription-event monitoring and reporting of adverse drug reactions. *Lancet* 2001; 358: 1872-1873.
- 34.** Eland IA, Belton KJ, Van Grootheest AC, Meiners AP, Rawlins MD, Stricker BH. Attitudinal survey of voluntary reporting of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 623-627.
- 35.** Hasford J, Goettler M, Munter KH, Müller-Oerlinghausen B. Physicians' knowledge and attitudes regarding the spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 945-950.
- 36.** Alvarez-Requejo A, Carvajal A, Bégaud B, Moride Y, Vega T, Arias LH. Under-reporting of adverse drug reactions. Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 483-488.
- 37.** Cosentino M, Leoni O, Banfi F, Lecchini S, Frigo G. Attitudes to adverse drug reaction reporting by medical practitioners in a Northern Italian district. *Pharmacological Research* 1997; 35: 85-88.
- 38.** Lopez-Gonzales E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf* 2009; 32: 19-31.
- 39.** Aziz Z, Siang TC, Badarudin NS. Reporting of adverse drug reactions : predictors of under-reporting in Malaysia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 223-228.
- 40.** Belton KJ, Lewis SC, Payne S, Rawlins MD. Attitudinal survey of adverse drug reaction reporting by medical practitioners in the United Kingdom. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39: 223-226.
- 41.** Biriell C, Edwards I. Reasons for reporting adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1997; 6: 21-26.

- 42.** Ortega A, Aguinagalde A, Lacasa C, Aquerrata I, Fernandez-Benitez M, Fernandez LM. Efficacy of an adverse drug reaction electronic reporting system integrated into a hospital information system. *Ann Pharm* 2008; 42: 1491-1496.
- 43.** Bäckström M, Mjörndal T, Dahlqvist R. Spontaneous reporting of adverse drug reactions by nurses. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 11: 647-650.
- 44.** Blenkinsopp A, Wilkie P, Wang M, Routledge PA. Patient reporting of suspected adverse drug reactions : a review of published literature and international experience. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 63: 148-156.
- 45.** Nasrallah-Irles D, Castot A, Thomas L, Babai S, Delorme B, Le-Louët H. Signalement d'évènements indésirables par les patients : étude pilote réalisée avec la collaboration d'associations de patients. *Thérapie* 2008; 63: 385-392.
- 46.** Thériaque®. Banque de données sur le médicament. <http://www.theriaque.org/>.
- 47.** Codification ATC. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. <http://www.whocc.no/atcddd/>
- 48.** Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. [www.centres-pharmacovigilance.net/](http://www.centres-pharmacovigilance.net/).
- 49.** Centre Régional de Pharmacovigilance de Poitiers. Rapport d'activité annuel de 2008.
- 50.** Bäckström M, Mjörndal T, Dahlqvist R. Under-reporting of serious adverse drug reactions in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13: 483-487.
- 51.** Centre Régional de Pharmacovigilance de Toulouse. <http://www.chu-toulouse.fr/-pharmacovigilance-et-informations>.
- 52.** Centre Régional de Pharmacovigilance de Reims. <http://www.chu-reims.fr/professionnels/centre-de-pharmacovigilance/>.
- 53.** Centre Régional de Pharmacovigilance d'Angers. <http://ead.univ-angers.fr/>.
- 54.** Centre Régional de Pharmacovigilance de Marseille. <http://www.crvp.ap-hm.fr/declarat.asp>.
- 55.** Clerc P, Le Breton J, Mousques J, Hebbrecht G, De Pourville G. Etude Polychrome : une méthode d'expertise pour optimiser des ordonnances de polyprescription en médecine générale. *Pratiques et Organisations des Soins* 2009; 40: 167-175.

# **ANNEXE**

# ANNEXES

## Annexe n°1 : Premier niveau de la classification Thériaque® des effets indésirables

Le tableau 23 montre le 1<sup>er</sup> niveau de la classification de Thériaque® à partir de laquelle les effets indésirables ont été classés par appareils.

**Tableau 22 : 1<sup>er</sup> niveau de la classification Thériaque®**

| <b>Codes</b> | <b>Appareils</b>                         |
|--------------|--|
| <b>A</b>     | Hépto-Gastro-Entérologie                 |
| <b>B</b>     | Cardiologie /Angiologie                  |
| <b>C</b>     | Pneumologie                              |
| <b>D</b>     | Neurologie                               |
| <b>E</b>     | Psychiatrie                              |
| <b>F</b>     | Dermatologie                             |
| <b>G</b>     | Ophthalmologie                           |
| <b>H</b>     | Oto-rhino-laryngologie                   |
| <b>I</b>     | Gynécologie / Andrologie                 |
| <b>J</b>     | Néphrologie /Urologie                    |
| <b>K</b>     | Endocrinologie                           |
| <b>L</b>     | Stomatologie                             |
| <b>M</b>     | Allergologie                             |
| <b>N</b>     | Toxicologie                              |
| <b>O</b>     | Hématologie /Cancérologie                |
| <b>P</b>     | Rhumatologie                             |
| <b>Q</b>     | Modifications des paramètres biologiques |
| <b>R</b>     | Infectiologie                            |
| <b>S</b>     | Signes généraux                          |
| <b>W</b>     | Effets indésirables                      |
| <b>X</b>     | Absences de toxicités par organe         |
| <b>Y</b>     | Informations RCP                         |
| <b>Z</b>     | En cas de surdosage                      |

## Annexe n°2 : Questionnaire adressé aux médecins généralistes

Le questionnaire adressé aux médecins généralistes du COGEMS PC et aux membres de la SFMG est décrit dans son intégralité ci-dessous.

Docteur,

Je réalise une étude dans le cadre de ma thèse sous la direction du docteur Olivier Kandel. Le sujet est le suivant :

**Peut-on optimiser le recueil et la déclaration de la iatrogénie en médecine ambulatoire, compte tenu des contraintes de la pratique ?**

*A partir d'une étude rétrospective de 2355 cas de iatrogénie relevés par des médecins généralistes français.*

Pour compléter le travail et tenter de trouver des pistes d'optimisation, j'ai besoin de votre avis. **Accepteriez-vous de répondre à ces quelques questions ?** D'avance je vous en remercie. Les résultats de cette étude vous seront communiqués sur le site de la SFMG et du COGEMS.

**1. Relevez-vous dans le dossier médical de vos patients, les cas de iatrogénie que vous identifiez ?**

OUI

- Systématiquement
- Souvent
- Parfois

NON

- Trop compliqué
- Manque de certitude sur le lien entre un médicament et l'effet incriminé
- Problème technique informatique
- Autre à préciser.....

**2. Connaissez-vous la démarche à suivre pour déclarer officiellement un cas de iatrogénie ?**

OUI

NON

**3. Avez-vous déjà déclaré un cas de iatrogénie par ce moyen ?**

OUI

- Cette année
- Il y a plus d'un an

NON

- Absence d'information sur la nécessité de déclarer
- Absence de connaissance sur les modalités de déclaration
- Effet indésirable trop connu
- Effet indésirable aberrant
- Incertitude quant à l'imputabilité
- Charge administrative trop lourde
- Autre à préciser .....

**4. Selon vous, les moyens à votre disposition pour relever la iatrogénie en consultation, sont-ils adaptés ?**

OUI

NON

**5. Avez-vous des propositions à formuler pour optimiser le relevé de la iatrogénie dans notre pratique quotidienne ?**

### Annexe n°3 : L'encodage des effets indésirables : codes utilisés

Les codes CIP de la classification de Thériaque® utilisés pour décrire les effets indésirables rencontrés dans cette étude sont décrits dans le tableau 24.

**Tableau 23** : Codes de la classification Thériaque® utilisés dans cette étude.

| <b>Codes</b> | <b>Effets indésirables</b>     | <b>Codes</b> | <b>Effets indésirables</b>  |
|--------------|--------------------------------|--------------|-----------------------------|
| AA1          | Dysphagie                      | D32          | Mouvement anormal           |
| AA8          | Sécheresse buccale             | D33          | Ataxie                      |
| AAB          | Asialie                        | D39          | Troubles de l'équilibre     |
| AAF          | RGO                            | D3A          | Hyperkinésie                |
| AB           | Troubles gastro-duodénaux      | D3C          | Troubles de la marche       |
| AB2          | Epigastralgie                  | D4           | Céphalée                    |
| AB3          | Nausées/Vomissements           | D51          | Paresthésie                 |
| AB9          | Flatulence/Météorisme          | D52          | Hyperesthésie               |
| ABE          | Effet Antabuse                 | D54          | Dysesthésie                 |
| AC1          | Troubles du transit            | D6           | Fièvre                      |
| AC13         | Constipation                   | D8           | Vertiges/Etourdissement     |
| AC14         | Diarrhée                       | D9           | Troubles de la vigilance    |
| AC2          | Douleur abdominale             | DF           | Asthénie                    |
| ACG          | Colite                         | DH           | Syndrome extra-pyramidal    |
| ACI          | Ténesme                        | DI           | Malaise/Lipothymie          |
| AD12         | Pancréatite aigüe              | DL           | Névralgie                   |
| AD14         | Atteinte hépatique             | DO           | Neuromyélie                 |
| BA23         | Thrombophlébite                | DP           | Polyradiculonévrite         |
| BA2A         | Varices                        | E31          | Délire                      |
| BA3          | Syndrome de Raynaud            | E32          | Hallucinations              |
| BA55         | OMI                            | E34          | Confusion                   |
| BA57         | Bouffées vasomotrices          | E3B          | Panique                     |
| BA58         | Œdème                          | E3C          | Agitation                   |
| BAB          | Refroidissement des extrémités | E3L          | Troubles de la personnalité |
| BB1          | Troubles du rythme             | E4           | Troubles de l'humeur        |
| BB11         | Tachychardie                   | E42          | Irritabilité                |
| BB12         | Bradychardie                   | E43          | Nervosité                   |
| BB51         | HTA                            | E44          | Agressivité                 |
| BB521        | Hypotension artérielle         | E46          | Anxiété                     |
| BB60         | Insuffisance cardiaque         | E6           | Troubles de la mémoire      |
| BBG          | Palpitations                   | E81          | Anorexie                    |
| C2           | Dyspnée                        | E9           | Troubles du sommeil         |
| C5           | Bronchospasme/Asthme           | F2           | Photosensibilisation        |
| C94          | Douleur pharyngo-laryngée      | F32          | Flush                       |
| CA           | Toux                           | F34          | Brûlure localisée           |
| CP           | Pneumopathie                   | F35          | Erythème noueux             |
| D2           | Convulsion                     | F37          | Dermatite                   |
| D31          | Tremblement                    | F4           | Eczéma                      |

|            |                                      |             |   |
|------------|--------------------------------------|-------------|---|
| <b>F62</b> | Urticaire                            | <b>L5</b>   | Agueusie                                    |
| <b>F9</b>  | Sécheresse cutanée                   | <b>L6</b>   | Dysgueusie                                  |
| <b>FA1</b> | Induration                           | <b>N3</b>   | Syndrome de sevrage                         |
| <b>FA2</b> | Réaction locale au point d'injection | <b>O2</b>   | Purpura                                     |
| <b>FC4</b> | Hirsutisme                           | <b>O4</b>   | Hématome                                    |
| <b>FE</b>  | Acné                                 | <b>O7</b>   | Adénopathie                                 |
| <b>FG</b>  | Prurit                               | <b>ON</b>   | Saignement/Hémorragie                       |
| <b>FJ</b>  | Eruption cutanée                     | <b>P1</b>   | Arthralgie                                  |
| <b>FM</b>  | Œdème de Quincke/Angiooedème         | <b>P8</b>   | Goutte                                      |
| <b>FN2</b> | Altération de l'ongle                | <b>PA1</b>  | Crampes                                     |
| <b>FN4</b> | Altération des cheveux               | <b>PA2</b>  | Myalgie                                     |
| <b>FP</b>  | Desquamation                         | <b>PA3</b>  | Faiblesse musculaire                        |
| <b>FT</b>  | Lipodystrophie                       | <b>PA4</b>  | Hypertonie musculaire                       |
| <b>FV</b>  | Troubles de la sudation              | <b>PA6</b>  | Atrophie musculaire                         |
| <b>FY</b>  | Granulome                            | <b>PA7</b>  | Tendinopathie                               |
| <b>GE</b>  | Irritation oculaire                  | <b>PA8</b>  | Raideur musculaire                          |
| <b>GL</b>  | Troubles de la vision                | <b>PF1</b>  | Douleur osseuse                             |
| <b>H14</b> | Accouchèment                         | <b>PR</b>   | Ostéolyse                                   |
| <b>HB</b>  | Irritation de la gorge               | <b>Q11</b>  | Anémie                                      |
| <b>HC4</b> | Rhinite                              | <b>Q122</b> | Neutropénie                                 |
| <b>HD2</b> | Hyposmie/Anosmie                     | <b>Q13</b>  | Trombocytopénie                             |
| <b>HE</b>  | Laryngospasme                        | <b>Q2</b>   | Eosinophilie                                |
| <b>I22</b> | Métrorragie                          | <b>Q3</b>   | Modification de la vitesse de sédimentation |
| <b>I24</b> | Aménorrhée                           | <b>Q46</b>  | Modification du taux de prothrombine        |
| <b>I33</b> | Galactorrhée                         | <b>Q8</b>   | Perturbation du bilan hépatique             |
| <b>I42</b> | Mastodynies                          | <b>Q94</b>  | Hypercholestérolémie                        |
| <b>I45</b> | Gynécomastie                         | <b>QA1</b>  | Hypoglycémie                                |
| <b>IB3</b> | Sécheresse vaginale                  | <b>QB7</b>  | Augmentation de la protéine C réactive      |
| <b>IK</b>  | Douleur pelvienne                    | <b>QD21</b> | Hypokaliémie                                |
| <b>IP</b>  | Prostatite                           | <b>QD22</b> | Hyperkaliémie                               |
| <b>J4</b>  | Insuffisance rénale                  | <b>QDO</b>  | Troubles hydroélectrolytiques               |
| <b>JA</b>  | Troubles de l'appareil urinaire      | <b>QG1</b>  | Hyperuricémie                               |
| <b>JK1</b> | Cystite                              | <b>QI</b>   | Perturbations du bilan thyroïdien           |
| <b>JS</b>  | Troubles de l'érection               | <b>QP12</b> | Augmentation des CPK                        |
| <b>K12</b> | Hyperthyroïdie                       | <b>QR5</b>  | Hyperprolactinémie                          |
| <b>K81</b> | Prise de poids                       | <b>R2</b>   | Candidose                                   |
| <b>K82</b> | Amaigrissement                       | <b>RH</b>   | Suppuration                                 |
| <b>L3</b>  | Altération de la gencive             |             |   |

## Annexe n°4 : Le regroupement des effets indésirables

Nous avons effectués des regroupements des plaintes alléguées par les patients. Ils sont présentés dans le tableau 25.

**Tableau 24** : Regroupement des plaintes selon les codes de la classification Thériaque®

| <b>Effets indésirables</b>  | <b>Titre du regroupement</b> | <b>Codes</b> |
|---|------------------------------|--------------|
| Bouche sèche, sécheresse buccale, soif  | Sécheresse buccale           | <b>AA8</b>   |
| Asialie, hyposialie   | Asialie                      | <b>AAB</b>   |
| RGO, pyrosis  | RGO                          | <b>AAF</b>   |
| Gastralgie, épigastrie  | Épigastrie                   | <b>AB2</b>   |
| Ballonnement, flatulence, météorisme  | Flatulence, météorisme       | <b>AB9</b>   |
| Troubles digestifs, intolérance digestive   | Trouble transit              | <b>AC1</b>   |
| Constipation, subocclusion  | Constipation                 | <b>AC13</b>  |
| Douleurs abdominales, plaintes abdominales, douleur hépatique   | Douleur abdominale           | <b>AC2</b>   |
| Œdème localisé, œdème du visage, œdème (tous sauf OMI, angio-œdème et œdème de Quincke)   | Oedème                       | <b>BA58</b>  |
| Dyspnée, gêne respiratoire  | Dyspnée                      | <b>C2</b>    |
| Asthme, bronchospasme, hypersensibilité bronchique  | Bronchospasme/asthme         | <b>C5</b>    |
| Tics, mouvements anormaux   | Mouvement anormal            | <b>D32</b>   |
| Céphalées, migraines  | Céphalées                    | <b>D4</b>    |
| Vertiges, sensations vertigineuse, tête dans le vide, sensation ébrieuse, sensation bizarre, étourdissement                                   | Vertige/Etourdissement       | <b>D8</b>    |
| Dysthymie, humeur dépressive, dépression, syndrome dépressif  | Troubles humeur              | <b>E4</b>    |
| Nervosité, énervement   | Nervosité                    | <b>E43</b>   |
| Anxiété, globus hystéricus  | Anxiété                      | <b>E46</b>   |
| Cauchemars, insomnie, hypersomnie, troubles du sommeil, somnolence  | Trouble sommeil              | <b>E9</b>    |
| Chaleur cutané, chaleur du visage, rougeur du visage, flush   | Flush                        | <b>F32</b>   |
| Dishydrose, sécheresse cutanée, xérostose   | Sécheresse cutanée           | <b>F9</b>    |
| Exanthème, dermatose, éruption, réaction cutanée, papules, plaques, toxidermie  | Eruption cutanée             | <b>FJ</b>    |
| Bouffées de chaleur, sueurs, transpiration, hypersudation   | Troubles sudation            | <b>FV</b>    |
| Irritation oculaire, conjonctivite  | Irritation oculaire          | <b>GE</b>    |
| Baisse de l'acuité visuelle, cataracte, troubles de la vue, mydriase, diplopie, problème oculaire   | Troubles de la vue           | <b>GL</b>    |
| Brûlures mictionnelles, dysurie, miction anormale, pollakiurie, hématurie, vessie sensible, incontinence urinaire, rétention d'urine, cystite | Troubles appareil urinaire   | <b>JA</b>    |

|   |                               |            |
|---|-------------------------------|------------|
| Anéjaculation, baisse de la libido, anorgasmie, troubles de la sexualité, impuissance, dysfonction sexuelle, éjaculation retardée, troubles de l'érection | Erection troubles             | <b>JS</b>  |
| Epistaxis, hémorragie, gingivorragie, métrorragie, saignements, rectorragie   | Hémorragie/Saignement         | <b>ON</b>  |
| Courbature, contracture, myalgie  | Myalgie                       | <b>PA2</b> |
| Faiblesse musculaire, jambes coupées  | Faiblesse musculaire          | <b>PA3</b> |
| Tendinite, tendinopathie, rupture tendineuse, ténosynovite  | Tendinopathie                 | <b>PA7</b> |
| Cytolyse hépatique, augmentation des GGT, élévation ALAT, élévation des GGT, élévation des transaminases, perturbation bilan hépatique                    | Bilan hépatique perturbations | <b>Q8</b>  |
| Candidose buccale, candidose vaginale, stomatite, mycose, vulvite   | Candidose                     | <b>R2</b>  |
| Abcès, surinfection   | Suppuration                   | <b>RH</b>  |

## Annexe n°5 : L'encodage des traitements : codes utilisés

Le tableau 26 détaille les codes ATC utilisé pour codés les médicaments de l'étude.

**Tableau 25 : Codes ATC utilisés dans cette étude**

| Code ATC | Médicaments  | Code ATC | Médicaments   |
|----------|--|----------|---|
| A02B     | Anti-ulcéreux  | C09C     | Antagonistes de l'angiotensine 2                        |
| A03      | Médicaments des troubles fonctionnels intestinaux              | C10A     | Hypolipémiants  |
| A03A     | Spasmolytiques et anticholinergiques de synthèse               | D        | Dermatologie  |
| A04A     | Antiémétiques et antinauséux                                   | D01A     | Antimycotiques topiques                                 |
| A06A     | Laxatifs   | G02A     | Ocytociques   |
| A07D     | Inhibiteurs de la motricité digestive                          | G03A     | Contraception hormonale                                 |
| A07E     | Anti-inflammatoires intestinaux                                | G04B     | Autres produits urologiques                             |
| A10B     | Antidiabétiques oraux  | H02A     | Corticostéroïdes systémiques                            |
| A11A     | Multivitamines   | H03A     | Préparations thyroïdiennes                              |
| A12A     | Calcium  | J01      | Antibactériens systémiques                              |
| A12B     | Potassium  | J02A     | Antimycotiques systémiques                              |
| B01A     | Anticoagulants, antiagrégants plaquettaires et thrombolytiques | J05A     | Médicaments antiviraux                                  |
| B02B     | Vitamine K, hémostatiques                                      | J07      | Vaccins   |
| B03A     | Préparations à base de fer                                     | L01      | Antinéoplasiques  |
| C0       | Médicaments cardio-actifs                                      | L03A     | Immunostimulants  |
| C01B     | Anti-arythmiques classe 1 et 3                                 | L04A     | Immunosuppresseurs                                      |
| C01D     | Vasodilatateurs coronariens                                    | M01A     | Anti-inflammatoires et antirhumatismaux non stéroïdiens |
| C02A     | Anti-adrénergiques à action centrale                           | M01C     | Antirhumatismaux spécifiques                            |
| C02C     | Anti-adrénergiques à action périphérique                       | M03A     | Myorelaxants à action périphérique                      |
| C03C     | Diurétiques "High Ceiling"                                     | M03B     | Myorelaxants à action centrale                          |
| C03D     | Diurétiques anti-kaliurétiques                                 | M04A     | Antigoutteux  |
| C04A     | Vasodilatateurs périphériques                                  | M05B     | Régulateurs de la minéralisation osseuse                |
| C05B     | Thérapeutique antivariqueuse                                   | N02A     | Opioides  |
| C07A     | Béta-bloquants   | N02B     | Autres analgésiques et antipyrétiques                   |
| C08C     | Antagonistes calciques à effet principalement vasculaire       | N03A     | Antiépileptiques  |
| C08D     | Antagonistes calciques à effet cardiaque direct                | N04B     | Substances dopaminergiques                              |
| C09A     | Inhibiteurs de l'enzyme de conversion                          | N05A     | Antipsychotiques  |

|             |   |             |                               |
|-------------|---|-------------|-------------------------------|
| <b>N05B</b> | Anxiolytiques   | <b>R05C</b> | Expectorants                  |
| <b>N05C</b> | Hypnotiques et sédatifs                                   | <b>R05D</b> | Antitussifs                   |
| <b>N06</b>  | Psychoanaleptiques  | <b>R06A</b> | Antihistaminiques systémiques |
| <b>N06A</b> | Antidépresseurs   | <b>S01</b>  | Ophthalmologie                |
| <b>N06B</b> | Psychostimulants  | <b>S02</b>  | Otologie                      |
| <b>N07A</b> | Parasympathomimétiques                                    | <b>V04</b>  | Produits diagnostiques        |
| <b>N07B</b> | Traitement de toxicomanies                                | <b>V08</b>  | Produits de contraste         |
| <b>R01A</b> | Décongestionnants et autres préparations nasales topiques |             |                               |

# Annexe n°6 : La fiche CERFA de déclaration des effets indésirables

La figure 26 représente la fiche CERFA de déclaration des effets indésirables.

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE



N° 10011\*01

## DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5144-1

Art. L. 605-10 et 11, R. 5144-1 à 35 du Code de la Santé publique



**AGENCE  
DU  
MÉDICAMENT**

DÉCLARATION À ADRESSER AU  
Centre de Pharmacovigilance :

PHARMACOVIGILANCE Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au centre régional de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament. Le droit d'accès du patient s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, par l'intermédiaire du praticien déclarant ou de tout médecin désigné par lui. Le droit d'accès du praticien déclarant s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978.

|   |  |  |   |
|---|--|--|---|
| <p><b>Patient traité</b></p> <p>Nom (3 premières lettres) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Prénom (première lettre) <input type="text"/></p> <p>Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M</p> <p>Département de résidence <input type="text"/> <input type="text"/></p> | <p>Date de naissance <input type="text"/></p> <p>ou</p> <p>Âge <input type="text"/></p> <p>Poids <input type="text"/></p> <p>Taille <input type="text"/></p> | <p><i>S'il s'agit d'un nouveau-né, les produits ont été pris :</i></p> <p><input type="checkbox"/> par le nouveau-né</p> <p><input type="checkbox"/> lors de l'allaitement</p> <p><input type="checkbox"/> par la mère durant sa grossesse.</p> <p><input type="checkbox"/> Trimestre de grossesse : inscrire 1, 2, ou 3</p> | <p>Cachet du Praticien déclarant</p> <p style="text-align: center;">ou</p> <p>du Médecin désigné par le patient</p> |
| <p>Antécédents / Facteurs favorisants :</p>   |  |  |   |

| Nom | Voie | Posologie | Début | Fin | Indication |
|-----|------|-----------|-------|-----|------------|
| 1   |      |           |       |     |            |
| 2   |      |           |       |     |            |
| 3   |      |           |       |     |            |
| 4   |      |           |       |     |            |
| 5   |      |           |       |     |            |
| 6   |      |           |       |     |            |

|  |  |
|--|--|
| <p>Un ou des produits ont-ils été arrêtés ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/></p> | <p>Un ou des produits ont-ils été réintroduits ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/></p>      |
| <p>Disparition de la réaction après arrêt d'un ou des produits ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/></p>    | <p>Réapparition de la réaction après réintroduction ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/></p> |

|   |   |
|---|---|
| En cas d'administration de : <b>médicament dérivé du sang</b> ▶ indiquer son N°               |   |
| <p>Nom du prescripteur</p> <p>Service hospitalier dans lequel le produit a été administré</p> | <p>Numéro de lot du produit</p> <p>Pharmacie qui a délivré le produit</p> |

|  |  |
|--|--|
| En cas d'administration de : <b>produits sanguins labiles</b> ▶ préciser leur Dénomination, ainsi que leur Numéro de lot |  |
|--|--|

|   |  |  |
|---|--|--|
| <p><b>Effet</b></p> <p>Département de survenue <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Date de survenue <input type="text"/></p> <p>Durée de l'effet <input type="text"/></p> <p style="font-size: x-small;">Nature et description de l'effet :<br/>utiliser le cadre AU VERSO</p> | <p><b>Gravité</b></p> <p><input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation</p> <p><input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente</p> <p><input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p> | <p><b>Evolution</b></p> <p><input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle</p> <p><input type="checkbox"/> Décès dû à l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli</p> <p><input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles</p> <p><input type="checkbox"/> Décès auquel l'effet a pu contribuer</p> <p><input type="checkbox"/> Inconnue</p> |
|---|--|--|

**Description de l'effet indésirable :**

**Les obligations de signalement.**

Article R.5144.19  
du Code de la Santé publique :

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5144-1, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.

De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5144-1 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.

Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance.

**Les médicaments dérivés du sang.**

Article R.5144-35  
du Code de la Santé publique :

Tous les professionnels de santé ayant constaté un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang doivent en faire la déclaration immédiate dans les conditions prévues à l'article R.5144-19 :

-au centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un établissement de santé au sein duquel est implanté un centre régional de pharmacovigilance ;

-au correspondant local du centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un autre établissement de santé ;

-au centre régional de pharmacovigilance dans les autres cas.

**Le rôle des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance**

1. Notifier au centre de pharmacovigilance du lieu d'exercice du praticien déclarant, le plus rapidement possible :

-toute présomption d'effets indésirables graves ou inattendus, en rapport avec l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments,

-toute observation d'effet indésirable lié à un mésusage,

-tout autre effet qu'il juge pertinent de déclarer.

2. Répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et complétant celle-ci par écrit, notamment si elle a été transmise oralement ou par téléphone, afin de documenter l'observation initiale.

3. Informer les patients en application de la loi du 6 janvier 1978 des déclarations les concernant adressées au centre de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament, et des modalités d'exercice de leur droit d'accès.

4. Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.

5. Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières.

6. Se tenir informé et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments qu'il prescrit, dispense ou administre.

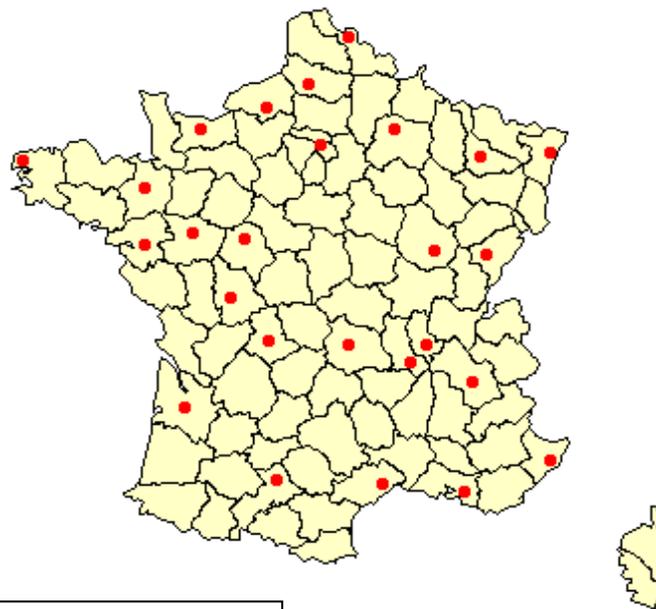
Figure 26 : Fiche CERFA " Déclaration d'effets indésirables susceptibles d'être dû à un médicament ou produit"

## Annexe n°7 : La page d'accueil du site Internet de l'Association Française des CRPV

La page d'accueil du site internet de l'association française des CRPV est présentée ci dessous. Les encadrés signalent l'obtention possible des informations (téléchargement de la fiche CERFA sous forme PDF et coordonnées des CRPV)



### Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance



- [Actualités](#)
- [Association](#)
- [Autres vigilances](#)
- [Congrès](#)
- [Déclarations](#)
- [Documentation](#)
- [Industriels](#)
- [Infos pratiques](#)
- [International](#)
- [Liens utiles](#)
- [Objectifs - Enjeux](#)
- [Organisation](#)
- [Outils](#)
- [Réglementation](#)

Possibilité de téléchargement de la fiche CERFA sous forme PDF

Accès aux coordonnées des CRPV

|                  |           |             |               |            |          |       |          |
|------------------|-----------|-------------|---------------|------------|----------|-------|----------|
| AMIENS           | ANGERS    | BESANCON    | BORDEAUX      | BREST      | CAEN     |       |          |
| CLERMONT-FERRAND | CRETEIL   | DIJON       | GRENOBLE      | LILLE      | LIMOGES  |       |          |
| LYON             | MARSEILLE | MONTPELLIER | NANCY         | NANTES     | NICE     | PARIS | POITIERS |
| REIMS            | RENNES    | ROUEN       | SAINT-ETIENNE | STRASBOURG | TOULOUSE | TOURS |          |

Figure 27 : Page d'accueil du site internet de l'Association Française des CRPV

# RESUME

# RESUME

**Introduction** : Les données actuelles sur la iatrogénie extra hospitalière sont rares. Elles soulignent toutes une fréquence sous estimée et une sous-déclaration.

**Méthode** : Nous avons réalisé une étude descriptive transversale de 2380 cas de iatrogénie relevés dans les dossiers médicaux de 47 médecins pendant 35 mois. Puis, nous avons rencontré un médecin responsable de CRPV et recueilli l'opinion de 845 médecins sur leur attitude face à un cas de iatrogénie.

**Résultats** : Les patients étaient majoritairement des femmes (sex ratio : 0,7), entre 50 et 59 ans. Les effets indésirables étaient le plus souvent : gastro-entérologiques (26,9%), neurologiques (14,6%) puis dermatologiques (14,2%). Les 1762 médicaments incriminés concernaient le système cardio-vasculaire (28,2%), neurologique, (23,3%) et les traitements anti-infectieux (2,3%). Près de 90% des médecins interrogés relèveraient la iatrogénie dans leurs dossiers médicaux et 59% ne la déclareraient pas. Les 2/3 considéraient le mode de déclaration actuel inadapté et un tiers suggérait l'utilisation d'un site internet.

**Discussion** : Cette étude, non ciblée sur la iatrogénie, a permis une description de son relevé réel par les médecins généralistes. Nos résultats sont superposables à ceux de 3 études prospectives. L'enquête confirme les données de la littérature, et nos entretiens nous ont permis de proposer une amélioration concrète pour optimiser la déclaration de la iatrogénie.

**Conclusion** : Les médecins généralistes déclarent peu la iatrogénie qu'ils recueillent pourtant régulièrement dans leurs dossiers. Une simplification de la fiche de déclaration est possible et acceptable par le CRPV. La déclaration par Internet est souhaitée et serait facile à mettre en place.

**Mots clés** : Iatrogénie, Médecine générale, Effets indésirables, Dossier médical, Déclaration, Pharmacovigilance

# SUMMARY

Can we optimize the collecting and the registering of iatrogenic cases in ambulatory medicine, considering the constraints of medical practice? Starting from a retrospective survey on 2,380 iatrogenic cases recorded by French general practitioners.

**Introduction:** The current data on iatrogenic cases seen outside hospital are scarce. All of them underline a frequency that is under-estimated and too often not registered.

**Method:** For 35 months, we carried out a transversal and descriptive survey on 2,380 iatrogenic cases taken from the medical records of 47 doctors. Then, we met a doctor who was in charge of a Drug Monitoring Center before collecting the opinions of 845 doctors on their attitudes when faced with a iatrogenic case.

**Results:** Patients were mainly women (sex ratio:0.7%) aged from 50 to 59. The side-effects had mostly to do with gastroenterology (26.9%), with neurology (14.6%) and dermatology (14.2%). Among the 1,762 prescription drugs, 28.2% were related to the cardiovascular system, 23.3% were related to neurology and 2.3% to anti-infectious treatment. Nearly 90% of the doctors interviewed would register iatrogenic cases in their medical records and 59% would not report them. 2/3 would consider the current system of report as inappropriate and 1/3 would suggest the use of a website.

**Discussion:** Although this study was not targeted at iatrogenic cases, it has emphasized a description of the real number of iatrogenic cases recorded by general practitioners. Our results can be superimposed to those of 3 prospective studies. The survey corroborates the documentation data and our interviews enabled us to propose a concrete improvement to optimize the recording of iatrogenic cases.

**Conclusion:** The general practitioners do not often register iatrogenic cases although they regularly take them down in their medical records. A simplification of the recording file is possible and could be accepted by the Drug Monitoring Center. A recording through the internet would be desirable and easy to set up.

**Key words:** iatrogenic, general practice, side-effects, medical record, recording, drug monitoring