

PRÉVENTION DE LA «IATROGÉNIE MÉDICAMENTEUSE»

SCHEEN AJ (1)

RÉSUMÉ : Les manifestations indésirables liées à la prise des médicaments représentent une cause non négligeable d'iatrogénie. Elles sont responsables d'une morbidité, amenant des hospitalisations parfois en urgence, voire d'une mortalité, non seulement en ambulatoire mais aussi au sein même de l'hôpital. Les causes sont multiples. Citons, notamment, la confusion aboutissant à la prise d'un médicament erroné, les erreurs dans la posologie, les risques liés à l'auto-médication, les interactions médicamenteuses, ou encore, les interactions aliments-médicaments. La population âgée est particulièrement exposée car elle cumule nombre de facteurs de risque, dont la polymédication et les troubles cognitifs. La prévention de la iatrogénie médicamenteuse est donc un objectif prioritaire dans le domaine de la pharmacothérapie. Les mesures préventives devraient cibler le prescripteur (médecin), le délivreur (pharmacien), l'utilisateur (patient) et le fournisseur (industrie pharmaceutique).

MOTS-CLÉS : *Effet secondaire - Interaction médicamenteuse - Pharmacothérapie - Polymédication - Prévention - Sujet âgé*

PREVENTION OF DRUG IATROGENICITY

SUMMARY : Adverse events related to drug therapy are a major cause of iatrogenicity. They are responsible of increased morbidity, leading to hospitalization, sometimes in emergency, and mortality, not only in ambulatory care but also during hospitalization itself. Causes are multiple : among them, confusion leading to an erroneous drug administration, mistakes regarding dosage, risks associated to self-medication, drug-drug interactions or even food-drug interactions. Elderly population is exposed to an increased incidence of drug iatrogenicity because older patients cumulate numerous risk factors, especially polypharmacy and cognitive disorders. Prevention of drug iatrogenicity is a key objective from a public health point of view. Preventive measures should target the prescriber (physician), the dispenser (pharmacist), the user (patient) and the supplier (pharmaceutical industry).

KEYWORDS : *Adverse event - Drug interaction - Pharmacotherapy - Polypharmacy - Prevention - Elderly*

INTRODUCTION

La «iatrogénie médicamenteuse» (IM) désigne l'ensemble des effets indésirables provoqués par la prise d'un ou plusieurs médicaments. Cette thématique représente un problème bien connu dans la pratique médicale et ce, de longue date, ainsi que l'indique l'article que nous avons déjà eu l'occasion de publier dans la revue il y a quelque 45 années ! (1). Depuis lors, de nombreuses études se sont intéressées à ce problème important et les connaissances se sont fortement enrichies (2). Cependant, il convient de bien s'entendre sur ce que signifie une IM, notamment dans la pratique clinique (3). La IM ne doit pas être occultée, mais elle ne doit pas, non plus, être surévaluée. Toute manifestation indésirable n'est pas nécessairement imputable à la prise du médicament : l'association peut être purement fortuite et non causale (4).

Certains risques liés à la IM ne sont pas évitables, en particulier s'ils sont liés à la nature même du médicament, comme les molécules avec une toxicité potentielle bien connue. Une mise en garde est alors mentionnée dans les

notices et la prescription prudente de ces médicaments doit tenir compte du rapport entre le bénéfice escompté et le risque encouru : c'est le cas, par exemple, pour la plupart des antimicrobiens utilisés en oncologie ou encore lors de la prescription d'un anticoagulant. Les allergies méconnues sont aussi difficilement évitables et seules les éventuelles récurrences peuvent être prévenues (éviter le contact avec l'allergène, cure de désensibilisation si possible). Par contre, d'autres risques inhérents à l'IM peuvent être évités ou, à tout le moins, leur importance minimisée. Ce sont ces derniers effets potentiellement évitables qui seront plus particulièrement discutés dans cet article du numéro thématique consacré à la médecine préventive. L'Assurance Maladie et les professionnels de santé doivent se mobiliser pour mettre en place une prévention active contre ce risque d'IM qui affecte particulièrement les personnes âgées.

CONTEXTE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

RISQUE EN AMBULATOIRE

Une enquête prospective de cohorte, réalisée à Boston en médecine de première ligne et publiée dans le *New England Journal of Medicine* en 2003, a rapporté une prévalence de 25 % de manifestations indésirables médicamenteuses. Parmi les 181 événements analysés, 13 % ont été considérés comme sévères, 28 % comme améliorables et 11 % comme

(1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Liège, Belgique.

évitables. Parmi les 51 événements améliorables, la responsabilité a été attribuée au médecin dans deux tiers des cas (défaut d'information du patient et de réactivité devant les premiers symptômes d'alerte) et, dans un tiers des cas, au patient (manque de répercussion des symptômes d'alerte au médecin) (5).

Une étude française transversale descriptive a été réalisée chez 112 médecins généralistes qui ont collecté les effets indésirables médicamenteux durant une période de 35 mois (1.899 patients concernés, 2.380 événements d'IM). Dans cet échantillon, 42 % des médecins ont répertorié au moins une manifestation indésirable liée à un médicament, ce qui donne une moyenne de 17 événements en un an (0,81 %). Il est cependant probable que ce pourcentage soit sous-estimé. Les médecins étaient ceux qui avaient prescrit le médicament suspect dans deux tiers des cas tandis que l'automédication ne comptait que pour 1,7 % (6).

Une revue systématique, publiée en 2007, a analysé les effets secondaires médicamenteux évitables en médecine ambulatoire dans 19 études. L'incidence médiane de toutes les manifestations indésirables médicamenteuses a été estimée à 14,9 (extrêmes 4,0-91,3) pour 1.000 personnes-mois et celle des événements considérés comme évitables a été évaluée à 5,6 (extrêmes 1,1-10,1) pour 1.000 personnes-mois. L'incidence médiane des manifestations indésirables évitables qui ont abouti à une admission à l'hôpital était de 4,5 pour 1.000 personnes-mois. Le problème le plus fréquemment observé responsable des effets secondaires médicamenteux en médecine ambulatoire était l'utilisation de médicaments inappropriés (42,7 % des cas; extrêmes 40,4-45,0 %). Pour ceux ayant conduit à l'hospitalisation, il s'agissait d'un suivi (monitoring) inapproprié dans 45,4 % (extrêmes 22,2-69,8 %) (7).

RISQUE À L'HÔPITAL

Une étude prospective active visant à améliorer la détection des effets secondaires médicamenteux à l'hôpital (FORWARD, Sicile) a analysé 4.802 admissions dans 6 unités de médecine interne en 2014-2015. Parmi celles-ci, l'admission était due à une IM dans 6,2 % des cas (survenue avant l'hospitalisation et motivant celle-ci) tandis que l'effet indésirable était survenu dans le décours même de l'hospitalisation dans 3,2 % des cas. La survenue d'une manifestation indésirable médicamenteuse durant l'hospitalisation entraîne une prolongation du séjour hospitalier (12 jours au lieu de 9 jours, en moyenne). De façon très intéressante, selon

les auteurs, seulement 12,9 % des événements indésirables étaient inévitables, ce qui signifie que, dans une très large majorité, ils auraient pu être prévenus (8).

Une méta-analyse de 48 études s'est intéressée à la mortalité liée à des effets secondaires médicamenteux à l'hôpital. La prévalence de la mortalité est, en moyenne, de 0,11 % (intervalle de confiance [IC] 95 % 0,06-0,18 %), mais avec une très grande hétérogénéité ($I^2 = 93$ %); le taux est plus élevé dans les études ciblant les populations âgées (0,27 %). Les taux de mortalité sont également accrus chez les patients hospitalisés en médecine interne/soins intensifs (0,46 %), mais aussi en pédiatrie/néonatalogie/soins intensifs (0,34 %) (9).

CAUSES

Les causes responsables d'une IM sont nombreuses et très diverses. Seules les plus importantes seront développées ici (Figure 1).

CONFUSION CONDUISANT À LA PRISE D'UN MÉDICAMENT ERRONÉ

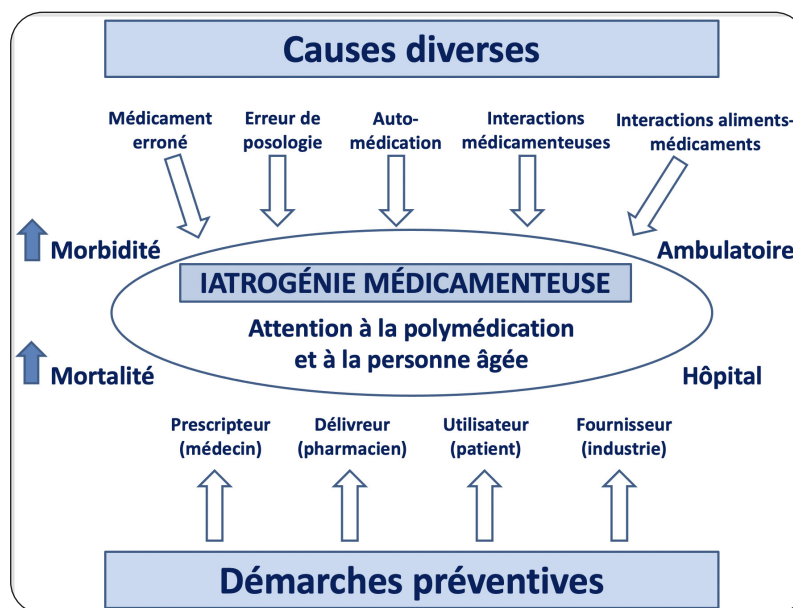
La prise d'un médicament erroné résulte rarement d'une erreur de prescription de la part du médecin. Néanmoins, la diversification des noms de génériques ou le recours à des combinaisons doubles ou triples peuvent obscurcir la visibilité du traitement pharmacologique et, éventuellement, engendrer des erreurs. Le plus souvent, l'erreur provient du patient lui-même qui se trompe parmi les nombreux médicaments qu'il est susceptible de prendre quotidiennement. Ce risque est *a fortiori* accru si les présentations et formulations (couleur par exemple) changent avec le temps, par exemple en fonction de la disponibilité des médicaments en pharmacie (d'autant plus que les officines sont de plus en plus confrontées à des ruptures de stock obligeant à recourir à des substitutions) (10).

À l'hôpital ou dans les maisons de soins, des erreurs sont possibles liées à une confusion de malades et des mesures doivent absolument être prises pour les éviter, comme ce sera discuté plus loin.

ERREUR DANS LA POSOLOGIE

Les erreurs de posologie peuvent concerner soit le nombre de prises par jour qui dépasse la prescription recommandée, soit le dosage du médicament lui-même, voire le non-respect de la durée du traitement. Les erreurs du nombre de prises par jour sont sans doute les plus

Figure 1. Iatrogénie médicamenteuse : des principales causes aux démarches préventives ciblant tous les acteurs



fréquentes et impliquent directement la responsabilité des patients (ou de leur entourage), avec un risque accru dans la population âgée. On peut également imputer, dans certains cas, un manque d'information claire de la part des soignants en général. Le dosage du médicament peut devoir être ajusté dans certains cas, notamment en présence d'une insuffisance rénale pour les médications à élimination rénale, précaution qui n'est pas toujours réalisée en pratique. Ce problème de posologie peut aussi concerner la population pédiatrique, avec un risque possible lors de l'utilisation de préparations magistrales, comme cela a été discuté dans un article récent de la revue (11).

AUTOMÉDICATION

Beaucoup de pharmacies familiales contiennent une série de médicaments et un grand nombre de patients sont tentés de prendre certains d'entre eux aisément accessibles en auto-médication. Plusieurs classes pharmacologiques sont concernées. Citons, notamment, les analgésiques, les antitussifs, les antihistaminiques, les régulateurs des fonctions digestives (antinauséux, anti-acides, antispasmodiques). Heureusement, la plupart de ces médicaments sont, en principe, bien tolérés dans des conditions normales d'utilisation (12). Les effets indésirables que l'on peut néanmoins observer, sont généralement dus à des mésusages : soit un surdosage (par exemple, avec le paracé-

mol) ou un emploi qui représente une contre-indication manifeste (par exemple, prise d'un anti-inflammatoire non stéroïdien malgré la présence d'un ulcère gastro-duodéal actif ou d'une insuffisance rénale relativement avancée), soit des associations intempestives avec des médicaments déjà prescrits entraînant de potentielles interactions délétères. Ainsi, ces manifestations indésirables sont, en grande partie, évitables (12). À noter que certains anti-inflammatoires non stéroïdiens sont en vente libre et peuvent donc être pris en auto-médication, sans que le médecin traitant en soit informé.

À titre d'exemple, citons le cas de la dompéridone, un anti-nauséeux très (trop) fréquemment utilisé. Ce médicament a été responsable d'arythmies cardiaques malignes, suite à une prolongation de l'espace QT, dont certaines ont entraîné le décès (13). Pour limiter ce risque, et dans un souci de prévention, la dompéridone est maintenant uniquement accessible sous prescription médicale.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

La polymédication est fréquente en pratique clinique. Plus le nombre de médicaments pris quotidiennement est élevé, plus le risque d'interactions est élevé (14, 15). Celles-ci peuvent être soit pharmacocinétiques, soit pharmacodynamiques. Heureusement, si les interactions médicamenteuses sont nombreuses, celles qui aboutissent à des effets secondaires graves

sont assez exceptionnelles, tout en sachant que certaines passent sans doute inaperçues en l'absence d'une recherche systématique minutieuse. Outre le rôle évident de la polymédication, l'avancée en âge et l'interférence de polymorphismes ont été répertoriées comme facteurs de risque d'interactions médicamenteuses (16).

Une étude rétrospective a analysé 1.803 effets secondaires médicamenteux en relation avec des interactions pharmacologiques rapportés entre 2011 et 2020 (17). Parmi ceux-ci, 36,8 % ont été classés comme légers, 43,3 % modérés et 20,0 % sévères. La relation de causalité a été considérée comme certaine, probable et possible dans 0,3 %, 58,7 % et 41,0 % des cas, respectivement. Au total, 54,0 % de ces effets indésirables ont été identifiés comme évitables. La sévérité des manifestations était significativement corrélée à l'âge, au nombre de médicaments suspectés et, fait important dans le contexte de cet article, au fait de pouvoir être prévenus (17).

INTERACTIONS ALIMENTATION-MÉDICAMENTS

Il peut également exister des interactions entre la prise de certains aliments et certains médicaments. Ce type d'interaction, souvent négligé, peut également conduire à des manifestations indésirables potentiellement graves (18, 19). Une des plus connues est celle concernant les anticoagulants dérivés de la coumarine agissant comme anti-vitamine K. L'action pharmacodynamique de ces médicaments peut être altérée par la prise concomitante ou non d'aliments riches en cette vitamine, même si cette interférence a peut-être été surestimée (20). Ce problème est devenu moins préoccupant en pratique clinique depuis que les anti-vitamines K ont été de plus en plus remplacés par les nouveaux anticoagulants directs. Cependant, il convient de rappeler que ceux-ci ne sont pas indemnes d'interactions médicamenteuses (21).

CONSÉQUENCES GRAVES : ADMISSIONS HOSPITALIÈRES ET MORTALITÉ

La IM est responsable d'un taux relativement élevé d'hospitalisations et de mortalité. Une méta-analyse, publiée en 2002, avait déjà conclu, à partir des études observationnelles disponibles, qu'un nombre très élevé des hospitalisations étaient dues à des réactions médicamenteuses délétères. Il existait, cependant, une hétérogénéité entre les études, celles ayant inclus le plus de patients démontrant les taux les

plus bas et l'inverse pour les études de moindre envergure. Des analyses par sous-groupes ont montré que les patients âgés avaient 4 fois plus de risque d'être hospitalisés pour cette raison que les sujets plus jeunes (16,6 % *versus* 4,1 %). Par ailleurs, une proportion considérable de ces réactions médicamenteuses aurait pu être évitée, davantage dans la population âgée (88 %) que dans la population plus jeune (24 %) (22).

Une étude sur des données collectées en 2018 par un centre régional français de pharmacovigilance (IATROSTAT) a rapporté une incidence d'hospitalisations pour IM atteignant 8,5 % (IC 95 % 7,6-9,4 %), plus élevée chez les patients ≥ 65 ans que chez ceux < 65 ans (10,6 % *versus* 3,3 %). Selon les résultats de cette enquête, 16,1 % des hospitalisations étaient évitables au vu du non-respect des indications/contre-indications et des recommandations thérapeutiques (23).

Une méta-analyse de 2022 incluant 17 études observationnelles a conclu que 13,9 % (IC 95 % 8,1-22,8 %) des admissions hospitalières sont directement liées à des réactions indésirables à des médicaments et que plus de deux tiers d'entre elles (71,0 %; IC 95 % 65,9-75,6 %) ont été classées comme étant au moins possiblement évitables (24).

Une autre analyse de la littérature a comparé les résultats des études observationnelles réalisées dans les pays développés par rapport aux pays en voie de développement (25). Les pourcentages d'hospitalisations pour réactions médicamenteuses étaient sensiblement comparables dans les deux types de pays, soit 6,3 % (interquartiles 3,3-11,0) *versus* 5,5 % (1,1-16,9), respectivement. Il en était de même pour le taux de mortalité, 1,7 % (0,7-4,8) *versus* 1,8 % (0,8-8,0), respectivement. La proportion d'événements indésirables médicamenteux qui auraient pu être évités était à nouveau élevée, apparemment davantage dans les pays développés (71,7 %; 62,3-80,0) que dans les pays en voie de développement (59,6 %; 51,5-79,6) (25).

Une revue systématique plus récente de 2022 a colligé un total de 61 études, dont 41 analysaient les hospitalisations, 16 la mortalité et 5 les deux événements. Elle a rapporté des résultats assez variables selon les études menées à travers le monde. Ainsi, la fréquence relative des hospitalisations variait, selon les études, entre 0,03 % et 7,3 %, correspondant à 9,7 à 383 hospitalisations pour 100.000 patients. Quant au taux de mortalité, il variait entre 0,1 et 7,9 pour 100.000 patients (26). Une autre étude a rapporté que la prévalence moyenne de décès liés

à des réactions indésirables médicamenteuses était de 0,20 % (IC 95% 0,13-0,27 %), avec, à nouveau, une grande hétérogénéité ($I^2 = 93$ %). Cette dernière pouvait être expliquée, d'une part, par la catégorie d'âge considérée (0,01 % dans la population pédiatrique *versus* 0,44 % dans la population gériatrique), d'autre part, par le type des unités d'hospitalisation impliquées (plus fort taux de décès lors des hospitalisations via les urgences ou les soins intensifs, notamment) (27).

RISQUE PARTICULIÈREMENT ÉLEVÉ DES PERSONNES ÂGÉES

Les personnes âgées cumulent une série de risques les exposant plus particulièrement à une IM (28, 29). Tout d'abord, elles combinent différentes pathologies chroniques, ce qui les expose à une fréquente polymédication qui aggrave le risque d'erreurs et d'interactions médicamenteuses. Ensuite, elles peuvent présenter des troubles cognitifs qui favorisent des erreurs dans la prise des différents médicaments (nom de la médication, posologie, ...). Enfin, ces personnes sont généralement plus fragiles en raison de leur âge avancé ou de la présence de diverses comorbidités. Ainsi, elles peuvent présenter des troubles fonctionnels des organes jouant un rôle dans la métabolisation et/ou l'élimination des médicaments, tout particulièrement une insuffisance rénale. Il convient donc de se méfier et d'éviter la prescription de médicaments à index thérapeutique étroit dans cette population âgée. Il est impérieux également, ici plus encore qu'ailleurs, d'éviter la surconsommation médicamenteuse, avec parfois la prise de médicaments qui s'avèrent peu utiles, voire même inutiles, et qui peuvent être la cause de manifestations indésirables ou contribuer à la survenue de malencontreuses confusions parmi les médicaments (30, 31). Envisager une désescalade thérapeutique peut parfois, voire souvent, s'avérer bénéfique dans cette population spécifique. Des stratégies de prévention de l'IM doivent être particulièrement appliquées lorsqu'on évoque la pharmacothérapie des patients âgés (32).

MESURES PRÉVENTIVES

Les mesures préventives doivent cibler tous les intervenants impliqués dans les différentes étapes du cycle complexe du médicament (Figure 1).

CIBLANT LE PRESCRIPTEUR (MÉDECIN)

Le premier intervenant pour prévenir les événements délétères liés à une IM est, bien entendu, le médecin prescripteur. Celui-ci doit tenir compte non seulement des propriétés des médicaments, mais aussi des caractéristiques du patient. Il doit, à l'évidence, respecter les indications et contre-indications de la notice. Il doit également, le cas échéant, ajuster la posologie en fonction de l'âge, du poids et de la fonction rénale. Il convient aussi de se méfier de la polymédication susceptible d'augmenter le risque d'interactions médicamenteuses (16). Il est important également de donner des informations précises au patient et à son entourage quant à la prise du médicament, oralement et si nécessaire par écrit. Enfin, il est utile de prévenir le patient de possibles effets indésirables pour les médications à risque et de lui demander de signaler tout symptôme ou signe d'alerte, ce qui devrait permettre une réaction rapide avec l'interruption du médicament présumé.

La prescription électronique des médicaments par le médecin, directement transférée au pharmacien sans intermédiaire et sans nécessité de déchiffrer une écriture d'ordonnance représente, à l'évidence, un gage de sécurité supplémentaire (33).

Une meilleure connaissance des interactions patient-médicament devrait également permettre de réduire le risque et de prévenir les manifestations indésirables. Des progrès doivent être faits en impliquant davantage la pharmacogénomique, un domaine insuffisamment exploité jusqu'à présent (34).

CIBLANT LE DÉLIVREUR (PHARMACIEN, HÔPITAL)

Le (la) pharmacien(ne) peut jouer un rôle dans la prévention des effets secondaires médicamenteux (35). Le rôle du pharmacien d'officine est détaillé dans un autre article de ce numéro (36). Le statut de pharmacien de référence lui donne un rôle-clé dans la détection et la gestion concertée des «Problèmes (potentiellement) Liés aux Médicaments». En Belgique, le pharmacien d'officine participe déjà activement aux activités de prévention primaire et tertiaire, non seulement par le biais des soins pharmaceutiques accompagnant la délivrance de médicaments ou dispositifs médicaux, mais aussi via les nouveaux services, comme la revue de la médication. Au-delà de la délivrance de produits, le rôle du pharmacien est en train de s'étendre vers l'éducation thérapeutique, la vaccination, l'identification des patients à risque et le dépistage. Ainsi, son rôle en prévention secondaire

pourrait être progressivement étendu. Une période particulièrement dangereuse est celle qui suit une hospitalisation durant laquelle le traitement pourrait avoir été profondément modifié. Le pharmacien d'officine peut alors jouer un rôle clé dans la bonne gestion des médicaments à reprendre en ambulatoire (37).

À l'hôpital, le circuit de délivrance du médicament est plus complexe, de la pharmacie à l'infirmier(ère) qui le distribue au malade. Les hôpitaux ont mis en place des systèmes pour éviter les erreurs d'administration des médicaments chez les patients hospitalisés (38). La présentation des médicaments sous forme de blisters individuels, en remplacement d'un «pot en vrac», est une première étape. Le recours à un système de badge systématique représente encore une avancée supplémentaire, permettant de délivrer le bon médicament au bon patient (39, 40). Dans les hôpitaux les mieux dotés, un pharmacien clinicien peut être recruté qui va servir de lien entre les médecins prescripteurs et les patients utilisateurs (38).

CIBLANT L'UTILISATEUR (PATIENT)

Le patient doit être informé des possibles manifestations indésirables qu'il doit signaler dès leur éventuelle apparition. Il convient également qu'il soit mis en garde contre le risque d'automédication. L'utilisation d'un semainier doit être préconisée, *a fortiori* chez le patient qui consomme plusieurs médicaments et/ou qui présente certaines difficultés cognitives, en particulier dans la population âgée. Si les troubles cognitifs s'accroissent, il paraît raisonnable de demander l'aide de l'entourage immédiat et, à défaut, d'un(e) infirmier(ère) à domicile. Comme déjà mentionné dans un article paru il y a plus de 20 ans dans le *New England Journal of Medicine*, il est essentiel d'améliorer la communication entre les soignants et les soignés à propos de la thématique relative à l'IM (5).

CIBLANT LE FOURNISSEUR (INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE)

L'industrie pharmaceutique peut également jouer un rôle en relation avec l'IM et elle peut donc également être ciblée pour prévenir ce phénomène. La première étape concerne le développement de la molécule sensée devenir un médicament. Il convient d'en connaître toutes les caractéristiques à la fois pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, en particulier les voies de métabolisation via les cytochromes susceptibles de conduire à des interactions médicamenteuses (41) ou d'anomalies pharmacocinétiques en cas de polymorphisme (42).

Des progrès considérables ont été réalisés les 20 dernières années, suite à des exigences de plus en plus strictes des agences réglementaires.

Une fois le médicament commercialisé, force est de reconnaître que les firmes pharmaceutiques font des campagnes de promotion pour favoriser son utilisation. Lorsque celles-ci sont excessives, cela peut conduire à une surmédicalisation et, *in fine*, favoriser une certaine polymédication dont on a déjà explicité le rôle néfaste dans l'IM (43). À l'inverse, lorsque l'information est bien faite, elle peut contribuer à une bonne éducation des prescripteurs.

Enfin, l'industrie pharmaceutique est appelée à contribuer à un suivi des manifestations indésirables pouvant survenir et ce, à l'échelle mondiale, et donc largement contribuer au système de pharmacovigilance. Tout d'abord, ce processus est indispensable pour détecter les manifestations indésirables rares liées à des médicaments. Ensuite, il pourra attirer l'attention et mettre en garde médecin, pharmacien et patient et ainsi contribuer à limiter les risques de survenue de manifestations indésirables résultant d'une IM (44).

CONCLUSION

La IM est un phénomène fréquent dans la pratique clinique, en particulier parmi les personnes âgées, mais, en général, elle est méconnue ou sous-estimée. Elle est responsable d'une morbidité et même d'une mortalité accrues, en ambulatoire comme à l'hôpital. En témoigne le nombre relativement élevé d'admissions dans les services d'urgence pour manifestations indésirables après la prise de médicaments. Ces événements peuvent survenir que les médicaments soient pris correctement (et alors difficilement évitables), ou que leur prise soit entachée d'erreurs manifestes. Nombre de ces manifestations indésirables liées à l'IM pourraient alors être prévenues. Il s'agit cependant d'une problématique complexe de telle sorte que les mesures préventives doivent cerner, de concert, différents intervenants, le médecin prescripteur, le pharmacien délivreur, le patient consommateur et, également, l'industrie pharmaceutique. Certaines mesures préventives peuvent être relativement simples à mettre en œuvre, mais d'autres sont probablement beaucoup plus complexes à implémenter. Prévenir l'IM représente un véritable défi en santé publique, en particulier dans la population âgée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen A, Luyckx A. Médicaments et maladies iatrogènes. *Rev Med Liege* 1979;**34**:61-9.
2. Laatikainen O, Sneek S, Turpeinen M. Medication-related adverse events in health care-what have we learned? A narrative overview of the current knowledge. *Eur J Clin Pharmacol* 2022;**78**:159-70.
3. Roulet L, Ballereau F, Lapeyre-Mestre M, et al. Iatrogénie médicamenteuse : contribution à l'uniformisation de la terminologie en langue française pour la pratique de soins et la recherche clinique. *Therapie* 2015;**70**:283-92.
4. Scheen A. Un dilemme fréquent en médecine : association fortuite ou relation causale ? *Rev Med Liege* 2023;**78**:173-8.
5. Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, et al. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med* 2003;**348**:1556-64.
6. Chouilly J, Kandel O, Duhot D, et al. Les médecins identifient-ils la iatrogénie dans leurs dossiers médicaux? À partir d'une étude de 2380 cas de iatrogénie relevés par des médecins généralistes français. *Rev Prat* 2011;**61**:1418-22.
7. Thomsen LA, Winterstein AG, Sondergaard B, et al. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. *Ann Pharmacother* 2007;**41**:1411-26.
8. Giardina C, Cutroneo PM, Mocciano E, et al. Adverse drug reactions in hospitalized patients: results of the FORWARD (Facilitation of Reporting in Hospital Ward) study. *Front Pharmacol* 2018;**9**:350.
9. Patel PB, Patel TK. Mortality among patients due to adverse drug reactions that occur following hospitalisation: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2019;**75**:1293-307.
10. Goncette V, Radermecker R. Médicaments indisponibles : une fatalité ? *Rev Med Liege* 2024;**79**:23-8
11. Rosen CS, Jacqmart C, Charlier C, et al. Risques des préparations magistrales en pédiatrie. *Rev Med Liege* 2024;**79**: 104-9.
12. Tillement JP, Delaveau P. Auto-médication et sécurité. *Bull Acad Natle Med* 2007;**191**:1517-26.
13. Johannes CB, Varas-Lorenzo C, McQuay LJ, et al. Risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in a cohort of users of domperidone: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;**19**:881-8.
14. Scheen AJ. Interactions médicamenteuses : de la théorie à la pratique. *Rev Med Liege* 2006;**61**:471-82.
15. Dow P, Michaud V, Turgeon J. Multidrug interactions: why do they occur and how to handle? *Clin Ther* 2023;**45**:99-105.
16. Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf* 2012;**11**:83-94.
17. Jiang H, Lin Y, Ren W, et al. Adverse drug reactions and correlations with drug-drug interactions: A retrospective study of reports from 2011 to 2020. *Front Pharmacol* 2022;**13**:923939.
18. de Boer A, van Hunsel F, Bast A. Adverse food-drug interactions. *Regul Toxicol Pharmacol* 2015;**73**:859-65.
19. Schmidt LE, Dalhoff K. Food-drug interactions. *Drugs* 2002;**62**:1481-502.
20. Violi F, Lip GY, Pignatelli P, et al. Interaction between dietary vitamin K intake and anticoagulation by vitamin K antagonists: is it really true?: A systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2016;**95**:e2895.
21. Sprynger M, Lancellotti P. Anticoagulants oraux directs. Avancée thérapeutique de la décennie. *Rev Med Liege* 2020;**75**:310-5.
22. Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002;**26**:46-54.
23. Laroche ML, Gautier S, Polard E, et al. Incidence and preventability of hospital admissions for adverse drug reactions in France: A prospective observational study (IATROSTAT). *Br J Clin Pharmacol* 2023;**89**:390-400.
24. Haertlein A, Debod E, Rottenkolber M, et al. Which adverse events and which drugs are implicated in drug-related hospital admissions? A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2023;**12**:1320.
25. Angamo MT, Chalmers L, Curtain CM, et al. Adverse-drug-reaction-related hospitalisations in developed and developing countries: a review of prevalence and contributing factors. *Drug Saf* 2016;**39**:847-57.
26. Silva LT, Modesto ACF, Amaral RG, et al. Hospitalizations and deaths related to adverse drug events worldwide: Systematic review of studies with national coverage. *Eur J Clin Pharmacol* 2022;**78**:435-66.
27. Patel TK, Patel PB. Mortality among patients due to adverse drug reactions that lead to hospitalization: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;**74**:819-32.
28. Novaes PH, da Cruz DT, Lucchetti ALG, et al. The «iatrogenic triad»: polypharmacy, drug-drug interactions, and potentially inappropriate medications in older adults. *Int J Clin Pharm* 2017;**39**:818-25.
29. Begaud B, de Gernay S, Noize P. Drugs and the elderly: A complex interaction. *Therapie* 2023;**78**:559-63.
30. Scheen AJ. Pharmacothérapie du sujet âgé : primum non nocere ! *Rev Med Liege* 2014;**69**:282-6.
31. Coutaz M. Syndromes gériatriques et polypharmacie : prescrire ou prescrire, il faut choisir. *Rev Med Suisse* 2022;**18**:2048-52.
32. Onder G, van der Cammen TJ, Petrovic M, et al. Strategies to reduce the risk of iatrogenic illness in complex older adults. *Age Ageing* 2013;**42**:284-91.
33. Ammenwerth E, Schnell-Inderst P, Machan C, et al. The effect of electronic prescribing on medication errors and adverse drug events: a systematic review. *J Am Med Inform Assoc* 2008;**15**:585-600.
34. Michaud V, Darakjian LI, Dow P, et al. Role of pharmacogenomics in reducing the risk of drug-related iatrogenesis. *Curr Pharmacol Rep* 2022;**8**:79-98.
35. Bonnan D, Amouroux F, Aulois-Griot M. Le bilan partagé de médication: intérêt de la mise en place d'un nouveau service pharmaceutique dans la détection de problèmes liés aux thérapeutiques. *Ann Pharm Fr* 2021;**79**:597-603.
36. Gaspar A, Lecomte F, Delwaide AL, et al. Prévention et promotion de la santé : quels rôles pour le pharmacien d'officine ? *Rev Med Liege* 2024;**79**:291-6.
37. Schnipper JL, Kinwin JL, Cotugno MC, et al. Role of pharmacist counseling in preventing adverse drug events after hospitalization. *Arch Intern Med* 2006;**166**:565-71.
38. Ciapponi A, Fernandez Nievas SE, Seijo M, et al. Reducing medication errors for adults in hospital settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;**11**:CD009985.
39. Poon EG, Keohane CA, Yoon CS, et al. Effect of bar-code technology on the safety of medication administration. *N Engl J Med* 2010;**362**:1698-707.
40. Hodgkinson B, Koch S, Nay R, et al. Strategies to reduce medication errors with reference to older adults. *Int J Evid Based Healthc* 2006;**4**:2-41.
41. Scheen AJ. Cytochrome P450-mediated cardiovascular drug interactions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011;**7**:1065-82.
42. Zhou SF, Liu JP, Chowbay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metab Rev* 2009;**41**:89-295.
43. Kaczmarek E. Promoting diseases to promote drugs: The role of the pharmaceutical industry in fostering good and bad medicalization. *Br J Clin Pharmacol* 2022;**88**:34-9.
44. Beninger P. Pharmacovigilance: an overview. *Clin Ther* 2018;**40**:1991-2004.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Scheen AJ, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.
Email : andre.scheen@chuliege.be