

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER

FACULTES DE SCIENCES PHARMACEUTIQUES

2013

2013TOU32068

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

obtenu après soutenance

du Mémoire du DIPLOME d'ETUDES SPECIALISEES

de PHARMACIE HOSPITALIERE et des COLLECTIVITES

Présentée et soutenue publiquement le 12 septembre 2013

par

**Laurent HAUVILLER**

né le 21 Octobre 1985 à Carmaux

INCIDENCE DES REHOSPITALISATIONS POUR  
EFFET(S) INDESIRABLE(S) MEDICAMENTEUX CHEZ  
LES SUJETS DE PLUS DE 65 ANS AU CHU DE  
TOULOUSE

**Directeur de thèse** : Dr Haleh Bagheri

**JURY**

Pr Anne Roussin : Président

Pr Jean-Louis Montastruc : Assesseur

Dr Valérie Garnault : Assesseur

Dr Antoine Piau : Assesseur

Dr Catherine Rioufol : Assesseur

Dr Marie-Laure Laroche : Assesseur

M le Directeur Jacques Léglise : Membre Invité

# Remerciements

**A notre président du jury,**

**Madame le Professeur Anne Roussin,**  
***Professeur des Universités, Praticien Hospitalier***

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude. Je vous remercie également pour vos enseignements de grande qualité à la faculté de pharmacie.

**A notre jury de thèse,**

**Monsieur le Professeur Jean Louis Montastruc**  
***Professeur des Universités, Praticien Hospitalier***

Je vous remercie de m'avoir accueilli au cours de mon internat au sein du CRPV pour deux semestres très enrichissants. Votre vision de la pharmacologie et la culture du médicament que vous nous enseignez au quotidien avec passion resteront pour moi des éléments marquants de mon cursus universitaire.

**Madame le Docteur Valérie Garnault**  
***Praticien Hospitalier***

Je tiens à vous remercier pour votre aide précieuse et la mise à disposition des données du DIM sans lesquelles ce travail n'aurait pas vu le jour. Trouvez ici le témoignage de mon estime et de ma reconnaissance.

**Monsieur le Docteur Antoine Piau**  
***Praticien Hospitalier***

Merci de nous faire l'honneur de siéger à cette thèse. En tant que praticien hospitalier dans un service de gériatrie, j'espère que ce travail vous intéressera.

**Madame le Docteur Marie Laure Laroche**  
***Maitre de conférences des Universités, Praticien Hospitalier***

Vos travaux sont fréquemment cités et utilisés dans le service de pharmacologie clinique du professeur Jean Louis Montastruc. C'est un honneur que de vous compter comme membre du jury de cette thèse.

**Madame le Docteur Catherine Rioufol**

***Maitre de conférences des Universités, Praticien Hospitalier***

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Soyez assurée de tout mon respect et de ma gratitude.

**A mon directeur de thèse,**

**Madame le Docteur Haleh Bagheri**

***Praticien Hospitalier***

Haleh, merci de m'avoir accordé ta confiance pour ce travail qui a débuté il y a maintenant plus de deux ans. Je te remercie pour ta patience face à mes interrogations et ta rigueur. Je suis heureux de l'aboutissement de ce travail qui vient clôturer mon internat. Trouve ici le témoignage de mon estime et de mon amitié.

**A toutes les personnes qui ont participé directement ou indirectement à ce travail et plus particulièrement à :**

**Madame le Docteur Vanessa Rousseau**

***Biostatisticienne***

Merci pour ton aide précieuse et indispensable. Ce travail est aussi le tien.

**A tous les pharmaciens qui m'ont encadré au cours de mon internat,**

Monique Bonnefous, Marie Claire Morin, Sophie Perriat, Anaïs Grand, Mylène Segonds, Chantal Derrieux, Laurence Bonnet, Marie Chaye et Emilie Gardes.

**A mes parents,**

Je vous remercie pour votre soutien et vos encouragements. Je suis ici grâce à vous. Que ce travail, que je vous dédie, soit le signe de ma reconnaissance. Comme convenu : « Maman : merci pour les accents ».

**A ma sœur,**

Terrine, ne change rien ! Pleins de bonnes choses pour la fin de tes études et la suite.

**A grand-mère Suzette,**

**A Mes grands-parents et Simon,**

**A mon Oncle, ma Tante et toute ma famille,**

### **A Méla,**

Pour la complémentarité et tout ce que je ne suis pas. L'avenir est à nous... après la thèse ;).

### **A mes amis rencontrés au cours de mon cursus,**

Aux mohicans : Chisson, Drice, Djo, Bibi et Bobby ; Aux autres : Chady (pour la fréquence), Daphne, mes enfants Agnès et Têtard, Lolo D, Mathieu, Tiennasse, Neil, Johan, Fabie, Marie, Aude, Yannick et ceux qu'on appelait les mousses. A mes cointernes : Caro, Camille, Marion, Liselotte, Guigui, Valérie, Mathieu, Gilles, Marion, Marie, Nicoch, Olivia et tous les autres qui m'ont supporté au travail. Aux gens de l'UPCO, du CRPV et de la PUI de Marchant. Aux belles rencontres de la sté : Jean Marc et Sabine (la découverte de la race IBODE), Valérie, Patrice, Annie et tous les autres.

### **A mes amis,**

Aux vauréens : Yo, Clem, Tonio, Gab, Aure, Arnaud, Fabien, Julien, Sylvain, Lec, Bubu, Pierre, Marie et tous les autres. A Nico (Blast et Arpèges), Ôrore (le phénix va renaître de ses cendres), Kalevala, Samkoma, Deepsorrow, Sealnoise, The Berral's, Le Lapin Noir et tous les musiciens avec qui j'ai eu l'occasion de jouer.

La distorsion, la reverb, le delay, la brume...

# Table des matières

---

Remerciements .....	2
Table des matières .....	5
Table des illustrations .....	8
Table des tableaux .....	9
Table des abréviations .....	10
Introduction .....	12
I.    Vieillesse et personne âgée : Définition et chiffres .....	12
II.   Effets Indésirables Médicamenteux (EIM) et personne âgée .....	13
III.  Hospitalisation pour EIM.....	14
IV.  Réhospitalisations pour EIM.....	15
Matériels et méthodes .....	17
I.    Objectifs.....	17
II.   Acteurs .....	17
III.  PMSI et codification des séjours hospitaliers.....	17
IV.  Etude de faisabilité .....	18
V.    Critères d'inclusions et durée de l'étude.....	19
VI.   Constitution des bases de données.....	19
VI.A.  Utilisation des données fournies par le DIM .....	19
VI.B.  Utilisation des données retrouvées dans le DPI .....	20
VII.  Analyse statistique .....	22
Résultats .....	24
I.    Utilisation des données brutes du PMSI.....	24
I.A.  Etude quantitative des hospitalisations et des réhospitalisations .....	24
I.B.  Description des codes CIM10 EIM associés aux hospitalisations .....	25
I.C.  Description des comorbidités .....	27
I.D.  Facteurs de risque de réhospitalisation.....	28

I.D.1.	Réhospitalisation toutes causes confondues .....	28
I.D.1.a.	Variables brutes : tests d'association Chi2 et Z .....	28
I.D.1.b.	Variables en classe : modèles de régression logistique .....	29
I.D.1.c.	Variables en classe : analyse de survie .....	32
I.D.2.	Réhospitalisation avec un code CIM10 EIM .....	34
I.D.2.a.	Variables brutes : tests d'association Chi2 et Z .....	34
I.D.2.b.	Variables en classe : modèles de régression logistique .....	34
I.D.2.c.	Variables en classe : analyse de survie .....	37
II.	Utilisation du DPI .....	38
II.A.	Validation des patients réhospitalisés pour EIM .....	38
II.B.	Patients présentant un EIM imputable à une chimiothérapie cytotoxique lors de la première hospitalisation.....	40
II.C.	Patients présentant un EIM non imputable à une chimiothérapie cytotoxique lors de leur première hospitalisation.....	41
II.C.1.	Caractéristique des patients sélectionnés .....	41
II.C.2.	Description des hospitalisations .....	41
II.C.3.	Etude des EIM .....	45
II.C.3.a.	Répartition globale des EIM.....	45
II.C.3.b.	Type d'EIM .....	45
II.C.3.c.	EIM attendus/inattendus .....	45
II.C.3.d.	Survenue de l'EIM .....	46
II.C.3.e.	EIM responsables d'une hospitalisation.....	46
II.C.3.f.	Notification des EIM au CRPV Midi Pyrénées.....	46
II.C.3.g.	Première hospitalisation et réhospitalisations avec EIM similaires .....	47
II.C.4.	Etude des médicaments imputés .....	47
II.C.4.a.	Répartition globale des médicaments imputés.....	47
II.C.4.b.	Imputabilité .....	49
II.C.4.c.	Arrêt des médicaments imputés.....	49
II.C.4.d.	Etude des prescriptions .....	49

II.C.4.e. Réhospitalisation avec le même médicament imputé .....	49
II.C.5. Evitabilité .....	50
Discussion .....	51
I. Points forts de l'étude .....	51
II. Points faibles de l'étude .....	51
III. Utilisation des données brutes du PMSI .....	52
III.A. Etude quantitative des hospitalisations et des réhospitalisations .....	52
III.B. Codes CIM10 EIM associés aux hospitalisations .....	52
III.C. Comorbidités .....	54
III.D. Facteurs de risques de réhospitalisation .....	54
IV. Utilisation du DPI .....	58
IV.A. Patients présentant un EIM imputable à une chimiothérapie cytotoxique lors de la première hospitalisation .....	58
IV.B. Patients présentant un EIM non imputable à une chimiothérapie cytotoxique lors de la première hospitalisation .....	58
IV.B.1. Etude des EIM .....	58
IV.B.2. Etude des médicaments imputés .....	59
IV.B.3. Estimation de l'évitabilité .....	62
V. Incidence des réhospitalisations pour EIM (hors chimiothérapie anticancéreuse) : extrapolation à l'échelle nationale et de la Haute-Garonne. ....	63
Conclusion et perspective .....	65
Bibliographie .....	66
Tables des annexes .....	72

## Table des illustrations

---

Figure 1. Devenir des 1000 patients hospitalisés avec code CIM10 EIM au cours de l'année de suivi.....	24
Figure 2. Probabilité de réhospitalisation en fonction du délai entre la première hospitalisation (avec un code CIM10 EIM) et la deuxième hospitalisation (toutes causes confondues) .....	32
Figure 3. Probabilité de réhospitalisation avec un code CIM10 EIM en fonction du délai entre la première et la deuxième hospitalisation avec un code CIM10 EIM .....	37
Figure 4. Répartition des EIM (première hospitalisation et réhospitalisations confondues) ...	45
Figure 5. Répartition des classes ATC des médicaments imputés.....	47

## Table des tableaux

Tableau 1. Nombre d'hospitalisations avec un code CIM10 EIM par patient.....	25
Tableau 2. Principaux codes CIM10 EIM identifiés.....	26
Tableau 3. Nombre de code CIM10 EIM par patient.....	26
Tableau 4. Répartition des items de l'indice de comorbidité de Charlson trouvés dans la codification du premier séjour.....	28
Tableau 5. Réhospitalisation toutes causes confondues : variables brutes.....	29
Tableau 6. Modèles de régression logistique univariés et multivarié sur le fait d'être réhospitalisé ou non .....	30
Tableau 7. Réhospitalisation avec un code CIM10 EIM : variables brutes .....	34
Tableau 8. Modèles de régression logistique univariés et multivarié sur le fait d'être réhospitalisé avec ou sans code CIM10 EIM .....	35
Tableau 9. Répartition des EIM imputés aux médicaments cytotoxiques (première hospitalisation et réhospitalisation confondues).....	40
Tableau 10. Description des hospitalisations des 18 patients réhospitalisés pour EIM (hors chimiothérapie cytotoxique).....	42
Tableau 11. Répartition des EIM entraînant une hospitalisation .....	46
Tableau 12. Répartition des médicaments imputés .....	48
Tableau 13. Répartition des scores d'imputabilité des médicaments.....	49
Tableau 14. Facteurs de risques de RH : confrontation des résultats aux données de la littérature .....	55

## Table des abréviations

---

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AVC : Accident vasculaire cérébral

AVK : Anti Vitamine K

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIM 10 : dixième révision de la Classification Internationale des Maladies

Classe ATC : Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique

CME : Commission Médicale d'Etablissement

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

DCI : Dénomination Commune Internationale

DIM : Département d'Information Médicale

DPI : Dossier Patient Informatisé

Drees : Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques

DSM V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V

EIM : Effet Indésirable Médicamenteux

EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque

ENEIS : Enquête Nationale sur les Evénements Indésirables graves liés aux Soins

FR : Facteur de risque

HR : Hazard Ratio

IC : Intervalle de Confiance

IEP : Identification Externe du Patient

INR : International Normalized Ratio

Insee : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

IPP : code Identifiant Permanent du Patient

MCO : Médecine Chirurgie Obstétrique

medDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities (dictionnaire médical des activités de réglementation)

NPSA : National Patient Safety Agency

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

RH : Réhospitalisation

RSS : Résumé de Sortie Standardisé

RUM : Résumé d'Unité Médicale

SD : écart type (Standard Deviation)

SR: Sex-Ratio

TSH: Thyroïd Stimulating Hormone

VS : Versus

## Introduction

L'effet délétère d'une hospitalisation chez le sujet âgé est bien décrit dans la littérature. Des événements indésirables liés aux soins dont une proportion importante semble évitable peuvent survenir à la sortie d'une hospitalisation (1). Chez le sujet âgé, les données sur les réhospitalisations toutes causes confondues sont nombreuses. Certaines montrent que le taux de réhospitalisation à un mois toutes causes confondues varie de 8% à 19% chez la personne âgée (2), alors qu'il est estimé à 5% dans la population générale (3). Cependant, à notre connaissance, aucune étude n'a été réalisée en France sur les réhospitalisations d'origine médicamenteuse chez le sujet âgé à l'exception d'un travail de thèse récent dans le service de post-urgence du CHU de Toulouse (4). Ce dernier estime le taux de réhospitalisations d'origine médicamenteuse sur deux ans à 3,6% soit environ 18/1000 patients-années.

L'objectif principal de ce travail a été d'estimer l'incidence des réhospitalisations pour effet indésirable médicamenteux (EIM) chez les sujets âgés ayant déjà été hospitalisés pour EIM ou chez qui est survenu un EIM au cours d'une hospitalisation précédente.

Dans un premier temps, nous détaillerons le contexte et les définitions nécessaires à la réalisation de ce travail puis, nous décrirons la méthodologie de notre étude. Dans un second temps, nous exposerons nos résultats puis nous les discuterons.

### **I. Vieillesse et personne âgée : Définition et chiffres**

Le vieillissement peut être défini comme « l'action du temps sur les êtres vivants » (5). Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), une personne entre dans la vieillesse à partir de 65 ans. Dans les pays développés, au niveau social, celle-ci évoque parfois l'âge de cessation d'activité professionnelle (entre 55 et 65 ans). Le vieillissement peut également se définir comme « l'ensemble des processus moléculaires, cellulaires, histologiques, physiologiques et psychologiques qui accompagnent l'avancée en âge » et qui résulte des interactions entre des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux (5). Pour le calcul des taux d'équipements et de services destinés aux personnes âgées, le seuil de 75 ans est retenu.

Le vieillissement de la population dans les pays en développement comme dans les pays développés reste un indicateur de l'amélioration de la santé. La population mondiale âgée de 60 ans et plus a doublé depuis 1980 et devrait atteindre deux milliards d'ici 2050 selon l'OMS.

Les données de l'Insee (Institut national de la statistique et des études économiques) au 1er janvier 2013 indiquent que la France compte 65,8 millions d'habitants. La population française continue de vieillir sous l'effet de l'allongement de la durée de la vie et de l'avancée en âge des générations du baby-boom. Les habitants âgés d'au moins 65 ans représentent 17,5 % de la population, soit 1,4 point de plus qu'en 2003. Près d'un habitant sur dix a au moins 75 ans. Le nombre de personnes de 60 ans ou plus a crû de 23,4 % en dix ans et leur part dans l'ensemble de la population française (23,8 %) est presque équivalente à celle des jeunes de moins de 20 ans (24,7 %).

Selon les dernières projections de population de l'Insee, si les tendances démographiques récentes se maintiennent, le nombre de personnes âgées de 60 ans ou plus augmentera fortement. En 2060, une personne sur trois aurait ainsi plus de 60 ans.

D'après les hypothèses de projection démographiques pour 2060 établies par Eurostat, la population européenne âgée de 65 ans et plus devrait quasiment doubler (151 millions d'habitants) et celle âgée de 80 ans presque tripler (61 millions d'habitants). Ainsi ces derniers représenteraient respectivement plus de 30 % et 12 % de la population européenne.

## **II. Effets Indésirables Médicamenteux (EIM) et personne âgée**

La iatrogénie est l'ensemble des conséquences néfastes pour la santé (potentielles ou avérées), résultant d'une intervention médicale (erreur de diagnostic, complications d'un acte thérapeutique, prévention ou prescription inadaptée) ou de recours aux soins ou de l'utilisation de produits de santé. Certaines pathologies iatrogènes sont inhérentes à l'usage des médicaments car elles apparaissent dans les conditions normales de leur emploi et sont donc inévitables. D'autres sont évitables car elles résultent d'une utilisation non conforme aux indications et recommandations (6). Du fait de l'importance des impacts en terme de santé publique, la iatrogénie médicamenteuse chez les personnes âgées est inscrite dans la loi de Santé Publique du 9 août 2004 (7). L'âge en lui-même ne semble pas être un facteur de risque d'effets iatrogènes (8). En revanche, il constitue un facteur de gravité de ces derniers, tout comme la polyopathie. La polymédication, quant à elle, est un facteur de risque des effets iatrogènes constamment retrouvé dans la littérature.

Selon la définition de l'OMS de 1972, un EIM est « une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique ». La définition d'un EIM a été élargie en 2012. Elle comprend désormais les réactions nocives résultant des erreurs médicamenteuses ainsi que des utilisations non conformes aux autorisations de mise sur le marché (y compris le mésusage, l'abus, le

surdosage et l'exposition professionnelle). Les personnes âgées sont plus vulnérables aux EIM de par les changements pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liés à l'âge (9)(10). Pouyanne et al. ont démontré que l'incidence des EIM augmentait avec l'âge : 1,9 % pour les moins de 16 ans, 2,6 % pour la tranche d'âge 16-64 ans et 4,1 % pour les plus de 64 ans (11). Cependant, selon Begaud et al., en ajustant le nombre de médicaments consommés par tranche d'âge, la proportion d'EIM n'est plus liée à l'âge. La polymédication serait donc le principal facteur de risque lié à l'apparition des EIM chez le sujet âgé (12). Une étude dans la base nationale de pharmacovigilance a montré que les classes médicamenteuses les plus souvent mises en cause pour EIM chez le sujet âgé étaient : les médicaments cardio-vasculaires, les psychotropes, les anticoagulants, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les médicaments à marge thérapeutique étroite (digitaliques, anticoagulants, sulfamides hypoglycémiants) (13).

### **III. Hospitalisation pour EIM**

Une "enquête nationale sur les événements indésirables graves liés aux soins" (ENEIS) a été réalisée en 2004 sur 8 754 patients hospitalisés : 3 % à 5 % de ces patients ont été hospitalisés pour effets indésirables liés aux soins et 1,6 % des hospitalisations ont été provoquées par un EIM grave. Un tiers de ces effets étaient dus à un anticoagulant (le plus souvent un anti vitamine K). Dans cette étude, les personnes âgées sont apparues comme les plus vulnérables (14).

En 2007, une enquête nationale a été menée en France par les 31 centres régionaux de pharmacovigilance au niveau des services de 63 centres hospitaliers et centres hospitalo-universitaires (étude EMIR). Au total, 2 692 patients ont ainsi été suivis. L'incidence des hospitalisations dues à un EIM en France a ainsi été estimée à 3,6% (15).

Une méta-analyse américaine réalisée par Lazarou et al. montre une incidence des EIM responsables d'hospitalisation de 4,7 % (IC 95% [3,1%-6,2%]). Cette équipe s'est également intéressée aux EIM graves survenant au cours des hospitalisations. Ainsi, une incidence totale d'EIM de 6,7 % (IC 95% [5,2%-8,2%]) chez les patients hospitalisés a été retrouvée. Cette méta-analyse souligne quatre principaux facteurs de risque vis-à-vis des EIM graves : le genre, l'exposition à un type de médicament, la durée d'hospitalisation et l'âge (16).

Une méta-analyse de 68 études observationnelles démontre que l'incidence des hospitalisations pour EIM chez la personne âgée est quatre fois plus importante que chez le sujet jeune (17).

Une étude italienne de 2002 sur 28 411 sujets âgés hospitalisés rapporte que pour 964 patients (3,4%), l'hospitalisation était due à un EIM. Les principaux médicaments

responsables étaient les diurétiques, les inhibiteurs calciques, les AINS et la digoxine. Le nombre de médicaments prescrits chez ces patients était un facteur prédictif d'hospitalisation pour EIM avec un OR = 1,24 pour chaque médicament ajouté (IC 95% [1,20-1,27])(18).

#### **IV.Réhospitalisations pour EIM**

Le taux de réadmission à 30 jours est parfois utilisé comme un indicateur de qualité de soins. En effet, les réhospitalisations évitables sont généralement celles se déroulant dans les 30 jours suivant une première hospitalisation. Marcantonio et al. ont démontré que les principaux facteurs prédictifs d'une réhospitalisation à 30 jours étaient :

- la survenue d'un nouvel événement intercurrent (46%),
- la rechute d'une maladie chronique (44%),
- les autres causes étant un EIM ou des défaillances de prise en charge à domicile (19).

Une revue de la littérature de 2004 (313 publications) étudiant les facteurs prédictifs de réhospitalisations chez les personnes âgées retrouve comme facteurs significatifs : l'âge, la polymédication, les comorbidités, la sévérité de la pathologie, le statut fonctionnel, la vitesse de marche et le diagnostic principal (20).

Les publications sur les réhospitalisations chez la personne âgée toutes causes confondues sont nombreuses. Il existe cependant peu d'études sur les réhospitalisations provoquées par un EIM. Nous en retrouvons principalement deux.

La première, publiée en 2009, est une étude australienne réalisée par Zhang et al. sur les personnes âgées de plus de 60 ans résidant en Australie occidentale (21). Au préalable de cette étude, les auteurs ont démontré que l'incidence des réhospitalisations pour EIM chez le sujet âgé augmentait à un rythme plus rapide que l'incidence des premières hospitalisations pour EIM. Sur l'ensemble des EIM entraînant une hospitalisation ou un allongement de séjour, 30 % correspondaient à des réhospitalisations (22). Dans la publication de 2009, Zhang et al. ont étudié les réhospitalisations pour EIM des patients ayant expérimenté un premier EIM conduisant à une hospitalisation ou un allongement d'hospitalisation entre 1980 et 2000 dans l'état d'Australie occidentale. Chaque patient a été suivi pendant 3 ans suivant cette première hospitalisation pour EIM. Le taux de réhospitalisation pour EIM a ainsi été estimé à 17,7% des patients ayant eu une première hospitalisation pour EIM. Les facteurs prédictifs étaient :

- le genre (masculin),
- une première hospitalisation pour EIM entre 1995 et 1999,
- une durée d'hospitalisation supérieure à 14 jours et
- un score de l'index de comorbidité de Charlson supérieur à 7.

L'âge avancé n'a pas été retrouvé comme étant un facteur prédictif.

La deuxième étude est une étude anglaise publiée en 2010 par Davies et al.(23). Elle ne concernait pas une population exclusivement gériatrique mais la moyenne d'âge était de 62 ans (min = 42; max = 76). Il s'agissait d'étudier les réhospitalisations sur une période de 1 an de patients admis (toutes causes confondues) dans 12 services d'un hôpital de Liverpool où 42 % (n=403) des patients inclus (n=955) ont été réhospitalisés toutes causes confondues. Au total, 17,1% (n=163) des patients initialement inclus ont été victimes d'un EIM dès la première hospitalisation. Parmi les 403 patients réhospitalisés, environ un patient sur cinq l'a été pour EIM (n=73). Le taux de réhospitalisation pour EIM des patients victimes d'un EIM dès la première hospitalisation était de 9,8%. Cependant, l'étude ne démontre pas que la survenue d'un premier EIM soit prédictive d'une réhospitalisation pour EIM ou pour un autre motif.

# **Matériels et méthodes**

## **I. Objectifs**

L'objectif principal de cette thèse est d'estimer sur une période de 1 an l'incidence des réhospitalisations pour EIM chez les patients âgés de plus de 65 ans préalablement hospitalisés au CHU de Toulouse pour EIM.

L'objectif secondaire concerne la description des EIM, des médicaments en cause et des comorbidités favorisant le risque de réhospitalisation.

## **II. Acteurs**

Ce travail a été réalisé au CHU de Toulouse, dans le Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance (CRPV), de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le médicament de la faculté de médecine en partenariat avec le Département d'Information Médicale (DIM). En effet, ce dernier dispose des données correspondantes à toute hospitalisation au sein du CHU. À ce titre, il assure le respect des règles de confidentialité et le codage de l'information médicale. Sous l'autorité du directeur du CHU et du président de la commission médicale d'établissement (CME), l'activité du DIM se décline selon plusieurs axes :

- l'organisation du recueil, de la circulation et du traitement des données médicales par un médecin responsable. Cette action participe ainsi à la valorisation de l'activité de soins, base de la tarification à l'activité de l'hôpital.

- la participation au suivi épidémiologique des patients. Les données médicales recueillies sont protégées par le secret professionnel et le DIM participe à la qualité et à l'intégrité du dossier du patient.

- un rôle actif dans la mise en place du système d'information de santé centré sur le patient.

- le traitement et l'analyse des données médicales au moyen d'outils statistiques.

- la réalisation du rapport d'activité du centre hospitalier.

## **III. PMSI et codification des séjours hospitaliers**

Depuis la loi du 31 juillet 1991 portant réforme hospitalière, les établissements de santé publics et privés doivent procéder à l'analyse de leur activité médicale et transmettre aux services de l'État et à l'assurance maladie « les informations relatives à leurs moyens de fonctionnement et à leur activité » : articles L. 6113-7 et L. 6113-8 du code de la santé publique (24)(25). À cette fin, ils doivent « mettre en œuvre des systèmes d'information qui tiennent compte notamment des pathologies et des modes de prise en charge ». Ceci

constitue la définition du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Les informations ainsi produites sont utilisées principalement pour le financement des établissements de santé (tarification à l'activité) et pour l'organisation de l'offre de soins. Tout séjour hospitalier en médecine, chirurgie ou obstétrique d'un établissement de santé public ou privé doit donner lieu à la production d'un Résumé de Sortie Standardisé (RSS), constitué d'un ou plusieurs Résumés d'Unité Médicale (RUM). Le RUM contient un nombre limité de rubriques. Les informations qui le composent sont d'ordre administratif et médical. Parmi les informations médicales, on retrouve notamment une codification des diagnostics (diagnostic principal, diagnostic relié, diagnostics associés) ainsi que les complications ou les comorbidités associées au cours du séjour (celles-ci étant considérées comme des diagnostics associés). Les diagnostics, les complications et les comorbidités associées sont codés avec la dixième révision de la Classification Internationale des Maladies (CIM10).

La CIM10 est une liste de classifications médicales codant notamment les maladies, signes, symptômes, circonstances sociales et causes externes de maladies ou de blessures, publiée par l'OMS. Cette liste contient 14 400 codes différents et permet de nombreux diagnostics. Il est donc possible de sélectionner les patients ayant présenté un EIM en utilisant les codes spécifiques de la CIM10 dédiés aux EIM. Pour simplifier la lecture de cette thèse, nous appellerons désormais ces codes CIM10 relatifs à un EIM sous la dénomination « code CIM10 EIM ».

Une liste de codes a ainsi été établie (Annexe 1). Elle a été utilisée par le DIM pour identifier (dans sa base de données) des patients pour lesquels des RSS contenaient des codes CIM10 EIM.

#### **IV. Etude de faisabilité**

Une première étude de faisabilité a été réalisée en 2011 sur le pôle urgence et le pôle gériatrie du CHU. Les patients de plus de 65 ans hospitalisés et réhospitalisés pour EIM en 2010 ont été sélectionnés grâce aux données du PMSI et en utilisant les codes CIM10 EIM préalablement définis. Les dossiers des patients ont ensuite été consultés aux archives du CHU. Cette étude nous a permis d'estimer que 4,3% des patients hospitalisés pour EIM aux urgences ou en gériatrie, l'étaient à nouveau pour EIM dans un délai de 6 mois.

Sur les bases de ce travail, nous avons amélioré notre méthode, notamment par l'utilisation du Dossier Patient Informatisé (DPI) et la constitution de bases de données plus fonctionnelles. Nous avons également décidé d'étendre l'étude à l'ensemble du CHU. De plus, la période de suivi des patients hospitalisés pour EIM a été allongée à 1 an.

## **V. Critères d'inclusions et durée de l'étude**

L'étude concernait tout patient :

- hospitalisé au CHU de Toulouse au cours de l'année 2010,
- dont l'âge était supérieur ou égal à 65 ans et
- pour lequel nous retrouvions dans la codification d'un séjour de 2010 un ou plusieurs codes CIM10 EIM.

Tous les patients inclus ont été suivis rétrospectivement sur une période de un an à partir du premier jour de la première hospitalisation enregistrée avec un code CIM10 EIM.

## **VI. Constitution des bases de données**

### **VI.A. Utilisation des données fournies par le DIM**

Le DIM a réalisé une extraction de sa base de données et nous a adressé sous forme de tableaux les informations concernant les RSS des patients correspondant à nos critères d'inclusion.

Les données que nous avons conservées pour chaque RSS étaient les suivantes :

- IPP : code identifiant permanent du patient,
- IEP : numéro de séjour (code correspondant à un séjour hospitalier),
- Nom,
- Prénom,
- Date de naissance,
- Genre,
- Code postal de résidence,
- Mode d'entrée (codage du DIM),
- Mode de sortie (codage du DIM),
- Date d'entrée à l'hôpital,
- Date de sortie de l'hôpital,
- Durée d'un RSS,
- Nombre de RUM pour chaque RSS,
- Diagnostic principal (en code CIM10),
- Diagnostics associés (en code CIM10).

Ainsi, nous avons pu étudier dans un premier temps la répartition des codes CIM10 EIM et identifier les patients réhospitalisés avec un diagnostic d'EIM.

Dans un second temps, nous avons recherché des facteurs de risque de réhospitalisation (toutes causes confondues) et de réhospitalisation pour EIM. En ce sens, nous avons réalisé des analyses sur l'âge, le genre, la durée de la première hospitalisation pour EIM et les comorbidités. Afin d'étudier la comorbidité et analyser ce critère comme facteur favorisant de réhospitalisation pour EIM, nous avons utilisé l'indice de comorbidité de Charlson. Ce dernier est un score de comorbidité utilisé dans les études cliniques en gériatrie (26). Il est établi en pondérant les risques relatifs de mortalité à 1 an de 4 groupes de pathologies comprenant 19 maladies différentes pour lesquelles nous avons trouvé les codes CIM10 correspondant dans la littérature (une pondération liée à l'âge doit également être réalisée) (27). Pour calculer ce score nous avons donc recherché ces codes dans les diagnostics associés.

Enfin, suite à l'identification des patients réhospitalisés avec un code CIM10 EIM, nous avons recherché dans le DPI les courriers de sortie de leurs séjours. Ainsi, nous avons pu constituer de nouvelles bases de données plus détaillées.

## **VI.B. Utilisation des données retrouvées dans le DPI**

Le CHU de Toulouse est doté du logiciel ORBIS. Ce système permet de traiter le dossier patient dans ses trois composantes : le dossier médical, les prescriptions médicales et le dossier de soins. Ce logiciel étant en cours de développement sur le CHU lors de notre étude, nous avons seulement eu accès aux courriers de sortie des patients.

A partir de ceux-ci nous avons sélectionné les patients présentant réellement plusieurs hospitalisations pour EIM. « Pour EIM » signifie que l'EIM est la cause de l'hospitalisation ou que celui-ci est survenu au cours de l'hospitalisation nécessitant une prise en charge et/ou prolongeant la durée du séjour hospitalier.

Suite à cette sélection, nous avons alimenté deux nouvelles bases de données pour étudier les patients réhospitalisés avec un code CIM10 EIM : une sur les EIM et une sur les médicaments qui en sont potentiellement responsables.

Ainsi, la base de données pour les EIM comportait les items suivants :

- IPP : code identifiant permanent du patient,
- IEP : numéro de séjour (code correspondant à un séjour hospitalier),
- Dénomination de l'effet indésirable selon le dictionnaire médical des activités de réglementation (medDRA),
- EIM motif de l'hospitalisation ou conséquence de l'hospitalisation,
- Survenue de l'EIM à l'hôpital ou en dehors de l'hôpital,
- EIM attendu ou inattendu avec les médicaments suspects,

- Type de l'effet indésirable : A (pour « augmented », c'est-à-dire s'expliquant par la pharmacodynamie du médicament) ou B (pour « bizarre », c'est à dire ne s'expliquant pas par la pharmacodynamie du médicament) et

- EIM déclaré ou non au CRPV.

La base de données sur les médicaments imputés vis-à-vis des EIM retrouvés comportait quant à elle les items suivants pour chaque médicament :

- IPP : code identifiant permanent du patient,
- IEP : numéro de séjour (code correspondant à un séjour hospitalier),
- DCI : dénomination commune internationale,
- Nom commercial,
- Classe ATC : classification anatomique, thérapeutique et chimique,
- Médicament pris au long court ou d'introduction récente,
- Médicament prescrit en milieu hospitalier,
- Arrêt du médicament suite à l'effet indésirable,
- Score d'imputabilité du médicament : selon la méthode d'imputabilité française réactualisée par Bégaud et al.(28).

Afin d'étudier la polymédication des patients, nous avons également examiné dans les courriers, le nombre total de médicaments mentionnés à l'entrée de la première hospitalisation avec un code CIM10 EIM.

Enfin, nous avons essayé d'estimer de manière empirique, l'évitabilité des EIM observés au regard des courriers (en évaluant le rapport bénéfice/risque de la prescription du médicament dont l'EIM a pu provoquer une hospitalisation). En effet, le caractère rétrospectif de notre étude se basant sur la lecture des courriers de sortie, ne nous permettait pas d'utiliser l'échelle d'évaluation de l'évitabilité suggérée par Olivier et al.(29).

Les médicaments de chimiothérapie utilisés en oncologie sont générateurs d'EIM attendus (aplasies médullaires notamment), difficilement évitables et entraînant des réhospitalisations programmées en hôpital de jour. Nous avons donc fait le choix d'étudier à part et de manière plus succincte les patients avec des EIM de chimiothérapie lors de leur première hospitalisation. Le but était de ne pas masquer les signaux au niveau des EIM des médicaments hors chimiothérapie anticancéreuse responsables de réhospitalisation. Nous avons tout de même intégré ces patients dans le calcul de l'incidence des réhospitalisations pour EIM.

## VII. Analyse statistique

L'étude des caractéristiques des patients inclus dans l'étude, des EIM et des médicaments a été une analyse purement descriptive à l'aide :

- d'effectifs et de pourcentages pour les données de type qualitatives et
- de moyennes et d'écart-type pour les données de type quantitatives.

Certaines caractéristiques des patients ou de la première hospitalisation étant suspectées comme des facteurs de risque d'une réhospitalisation, nous avons effectué des tests statistiques pour conforter ou non ces hypothèses. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés :

- à l'âge du patient à la première hospitalisation pour EIM,
- au genre,
- à la durée de la première hospitalisation pour EIM et
- à l'indice de comorbidité de Charlson.

Après vérification de l'équilibre des effectifs et de la pertinence clinique, nous avons choisi d'étudier l'âge en classes :

- [65-70],
- [71-75],
- [76-80] et
- plus de 80 ans.

Il en a été de même pour la durée de la première hospitalisation que nous avons répartis en deux classes :

- inférieure ou égale à 7 jours et
- supérieure à 7 jours.

L'indice de comorbidité de Charlson a été étudié de différentes manières. Dans un premier temps, nous avons choisis d'analyser le groupe de patients n'ayant aucune comorbidité versus le groupe de patients ayant au moins une comorbidité. Puis, nous nous sommes intéressés aux comorbidités les plus fréquentes au sein des patients inclus : cancer, diabète, insuffisance cardiaque et atteintes rénales. Nous les avons considérés en binaire (cancer versus pas de cancer etc...).

Nous avons utilisé ces caractéristiques pour expliquer leur lien éventuel avec la réhospitalisation. Celle-ci est considérée comme une variable binaire (oui/non). Pour commencer, nous avons utilisé les variables brutes (âge, genre, durée du premier séjour et indice de comorbidité de Charlson) pour tester leur association avec la réhospitalisation. Pour ce faire nous avons utilisé le test du Chi2 pour les variables qualitatives (exemple : le

genre) et le test Z pour les variables quantitatives (exemple : indice de comorbidité de Charlson), avec un seuil de significativité à 5 %. Ensuite, nous avons utilisé des variables en classe. Nous avons alors employé le modèle de régression logistique pour modéliser l'effet des facteurs de risque potentiel sur la variable « réhospitalisation ». Dans un premier temps, nous avons réalisé des modèles univariés c'est-à-dire comprenant un seul facteur explicatif à la fois. Ensuite, nous avons effectué un modèle multivarié lorsque cela était plausible. Pour ce faire, nous avons inséré dans le modèle multivarié tous les facteurs significatifs à 30% dans les modèles univariés et nous avons utilisé la méthode de sélection descendante. Celle-ci supprime à chaque étape les facteurs dont la significativité est la moins forte (mais non inférieure à 5%) pour ne garder que des facteurs significatifs à 5% dans le modèle.

Ensuite, il nous a paru pertinent de prendre en compte le délai entre deux hospitalisations, plus précisément entre la sortie de la première hospitalisation avec un code CIM10 EIM et le début de l'hospitalisation suivante. Nous avons choisi la méthodologie de l'analyse de survie pour ce faire. L'événement considéré est la réhospitalisation. Les patients non réhospitalisés dans un délai d'un an, après une première hospitalisation avec un code CIM10 EIM sont considérés comme non-événement. Nous avons utilisé le test du Logrank pour tester l'influence des potentiels facteurs de risque sur le fait d'être réhospitalisé après une première hospitalisation avec un code CIM10 EIM.

Nous avons effectué les mêmes modèles (régression logistique et survie) pour la réhospitalisation avec code CIM10 EIM.

# Résultats

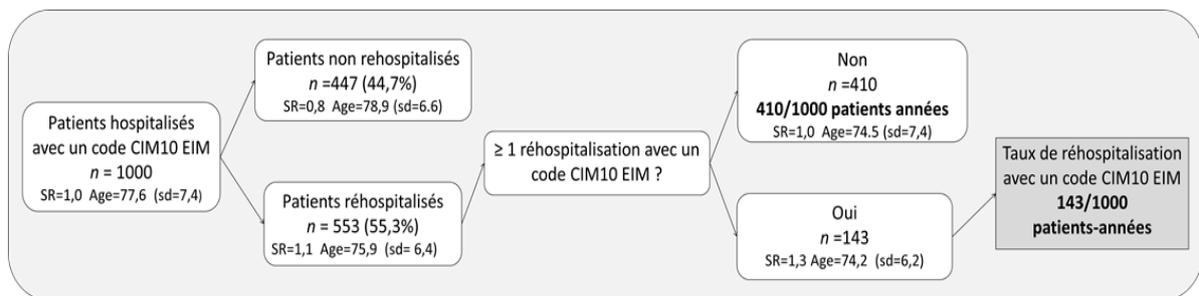
Dans une première partie, nous présenterons les résultats de l'étude des patients réhospitalisés avec un code CIM10 EIM en utilisant les données brutes du PMSI. Dans une seconde partie, nous confronterons ces résultats à la lecture des courriers de sortie dans le DPI et nous étudierons ainsi les patients réellement réhospitalisés pour EIM.

## I. Utilisation des données brutes du PMSI

### I.A. Etude quantitative des hospitalisations et des réhospitalisations

Le DIM a extrait les données des patients dont au moins une hospitalisation au cours de l'année 2010 contenait un code CIM10 EIM. Ainsi, 1000 patients correspondant à 3590 séjours hospitaliers ont pu être identifiés dont l'âge moyen est de 77,6 ans (min = 65; max = 104; sd = 7,4) et 51,5 % sont de genre féminin. Durant la période de suivi, 131 patients sont décédés lors d'un séjour hospitalier dont 71 au cours d'un séjour avec un code CIM10 EIM.

La répartition du devenir de ces 1000 patients en termes de réhospitalisation est présentée dans la Figure 1.



SR : sex ratio (Homme/Femme), sd : écart type

**Figure 1. Devenir des 1000 patients hospitalisés avec code CIM10 EIM au cours de l'année de suivi**

Au total, 553 patients ont été réhospitalisés au cours de la période de suivi. Parmi ces derniers, 143 l'ont été avec au moins un RSS contenant un ou plusieurs codes CIM10 EIM.

L'incidence des réhospitalisations avec un code CIM10 EIM a donc été estimée à 143/1000 patients-années. Nous avons affiné par la suite ce résultat en consultant les dossiers patients informatisés.

Pour les 1000 patients :

- le nombre moyen de réhospitalisations toutes causes confondues est de 2,6 (min = 0; max = 76; sd = 6,0) et

- le nombre moyen de réhospitalisations avec code CIM10 EIM est de 0,3 (min = 0; max = 10; sd = 0,8).

Le Tableau 1 indique le nombre d'hospitalisations avec un code CIM10 EIM par patient.

Hospitalisations avec code CIM10 EIM	nombre de patients	%
1	857	85,7
2	92	9,2
3	30	3
4	7	0,7
5	6	0,6
6	2	0,2
7	3	0,3
8	1	0,1
9	1	0,1
11	1	0,1
Total	1000	100

**Tableau 1. Nombre d'hospitalisations avec un code CIM10 EIM par patient**

Plus de 80 % des patients ont une seule hospitalisation avec code CIM10 EIM.

### **I.B. Description des codes CIM10 EIM associés aux hospitalisations**

Au total, pour ces 1000 patients, 1331 codes CIM10 EIM ont été identifiés au niveau des diagnostics principaux et associés. Dans 88 % des cas il s'agit de diagnostics associés.

Ces codes correspondent à 138 codes CIM10 EIM différents de la liste que nous avons préalablement définie (répartition des codes disponible en Annexe 1).

Nous présentons ici un tableau simplifié des codes CIM10 EIM apparaissant en majorité. Nous ne faisons pas apparaître l'intitulé des codes dont la fréquence est inférieure à 1 %. Cumulés, ces derniers représentent cependant 24,7 % de l'ensemble des codes CIM10 EIM retrouvés.

codes CIM 10 EIM	n	%
Aplasia médullaire médicamenteuse	208	15,6
Effet indésirable d'un médicament, sans précision	200	15
Effets indésirables des anticoagulants au cours de leur usage thérapeutique	171	12,8
Agranulocytose	72	5,4
Maladie toxique du foie avec cholestase	45	3,4
Polynévrite médicamenteuse	34	2,6
Hypotension médicamenteuse	27	2
Éruption généralisée due à des médicaments	23	1,7
Effets indésirables des glucocorticoïdes et analogues synthétiques au cours de leur usage thérapeutique	22	1,7
Affections myotoniques	22	1,7
Hypothyroïdie due à des médicaments et à d'autres produits exogènes	21	1,6
Hypoglycémie médicamenteuse, sans coma	21	1,6
Effets indésirables des opioïdes et analgésiques apparentés au cours de leur usage thérapeutique	20	1,5
Effets indésirables d'autres médicaments antitumoraux au cours de leur usage thérapeutique	20	1,5
Maladie toxique du foie avec fibrose et cirrhose du foie	17	1,3
Myoclonie	17	1,3
Anémie hémolytique auto-immune, due à des médicaments	16	1,2
Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de sédatifs ou d'hypnotiques : intoxication aiguë	16	1,2
Néphropathie due à d'autres médicaments et substances biologiques	14	1,1
Effets indésirables d'autres anti-arythmiques, non classés ailleurs au cours de leur usage thérapeutique	14	1,1
Autres	331	24,7
Total	1331	100

**Tableau 2. Principaux codes CIM10 EIM identifiés**

Ainsi, les 4 codes CIM10 EIM les plus fréquents sont :

- Aplasia médullaire médicamenteuse (D61.1)
- Effet indésirable d'un médicament, sans précision (T88.7)
- Effets indésirables des anticoagulants au cours de leur usage thérapeutique (Y44.2)
- Agranulocytose (D70)

Nous avons également étudié la répartition du nombre de code CIM10 EIM par patient (Tableau 3).

Nombre de codes CIM 10 EIM par patient	nombre de patients	%
1	812	81,2
2	122	12,2
3	32	3,2
4	15	1,5
5	8	0,8
6	4	0,4
7	2	0,2
8	1	0,1
9	2	0,2
10	1	0,1
11	1	0,1
Total	1000	100

**Tableau 3. Nombre de code CIM10 EIM par patient**

Le nombre moyen de code CIM10 EIM par patient est de 1,3 (min = 0; max = 11; sd = 1,0).

Pour les 143 patients réhospitalisés avec un code CIM10 EIM, le délai moyen entre deux hospitalisations avec un code CIM10 EIM est de 79,5 jours (min = 1; max = 356 ; sd = 82,6).

Enfin, nous avons analysé les cas où le même code CIM10 EIM était présent lors des différentes hospitalisations. Ainsi, nous avons observé les données suivantes :

- Aplasie médullaire médicamenteuse (D61.1) : 43 patients ont été réhospitalisés au moins une fois avec ce code. un patient a été réhospitalisé 5 fois avec ce code et 2 patients 4 fois.

- Agranulocytose (D70.0) : neuf patients ont été réhospitalisés au moins une fois avec ce code.

- Polynévrite médicamenteuse (D62.0) : six patients ont été réhospitalisés au moins une fois avec ce code.

- Affections myotoniques (G71.1) : un patient a été réhospitalisé 10 fois avec ce code.

- Anémie hémolytique auto-immune, due à des médicaments (D59.0) : 1 patient a été réhospitalisé 6 fois avec ce code.

- Hypotension médicamenteuse (I95.2) : un patient a été réhospitalisé 3 fois avec ce code.

### **I.C. Description des comorbidités**

Pour les 1000 patients dont nous disposons des données, nous avons recherché dans la codification de leur premier RSS, la présence de codes CIM10 en rapport avec les différents items de l'indice de comorbidité de Charlson (code CIM10 Charlson).

Ainsi lors de la première hospitalisation avec code CIM10 EIM :

- 602 patients présentent au moins un code CIM10 Charlson (pour un total de 988 codes CIM10 Charlson retrouvés),

- le nombre moyen de codes CIM10 Charlson par patient est de 1,0 (min = 0; max = 6; sd = 1,1) et

- le score moyen de Charlson calculé par patient est de 4,8 (min = 2; max = 12; sd = 1,8).

Le Tableau 4 présente la répartition des différents items de l'indice de comorbidité de Charlson codés à la première hospitalisation.

<b>Comorbidité Index Charlson</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Cancer	244	24,7
Insuffisance cardiaque	111	11,2
Diabète	98	9,9
Atteinte rénale	94	9,5
Cancers métastatiques	75	7,6
Atteinte pulmonaire	75	7,6
Accident vasculaire cérébral	67	6,8
Démence	44	4,5
Paraplégie	33	3,3
Maladie vasculaire périphérique	33	3,3
Maladie du tissu conjonctif	28	2,8
Atteinte hépatique	25	2,5
Complications du diabète	19	1,9
Infarctus du myocarde	17	1,7
Ulcère gastro duodéal	11	1,1
Atteinte hépatique sévère	10	1
VIH	4	0,4
Total	988	100

**Tableau 4. Répartition des items de l'indice de comorbidité de Charlson trouvés dans la codification du premier séjour**

Les principales comorbidités retrouvées sont donc :

- les cancers (tumeurs solides et cancers hématologiques) et leurs complications (32,3%),
- le diabète et ses complications (11,8 %),
- les insuffisances cardiaques (11,2 %) et
- les atteintes rénales (9,5 %).

## **I.D. Facteurs de risque de réhospitalisation**

### **I.D.1. Réhospitalisation toutes causes confondues**

#### **I.D.1.a. Variables brutes : tests d'association Chi2 et Z**

Les résultats de l'analyse concernant la réhospitalisation éventuelle après une première hospitalisation avec un code CIM10 EIM sont représentés dans le Tableau 5.

Caractéristiques à la 1ère hospitalisation avec code CIM10 EIM	Réhospitalisation		Total (N=1000)	p-value
	Non (N=447)	Oui (N=553)		
<b>Sexe</b>				
Homme	204	285	489	0,06°
Femme	243	268	511	
<b>Age</b>				
Moyenne	78,9	76,6	77,6	<0,0001*
Ecart-type	7,5	7,2	7,4	
[min-max]	[66-97]	[65-104]	[65-104]	
<b>Durée de l'hospitalisation (jours)</b>				
Moyenne	11,8	9,6	10,6	0,02*
Ecart-type	15,5	11,5	13,5	
[min-max]	[0-136]	[0-81]	[0-136]	
<b>Score de l'index de comorbidité de Charlson</b>				
Moyenne	4,7	4,9	4,8	0,07*
Ecart-type	1,7	1,9	1,8	
[min-max]	[2-12]	[2-12]	[2-12]	

° Test Chi2 ; \* Test Z

**Tableau 5. Réhospitalisation toutes causes confondues : variables brutes**

Ainsi :

- Les réhospitalisations (toutes causes confondues) ne sont pas significativement liées au genre (Test du Chi2,  $p = 0,06$ ).
- L'âge moyen des patients réhospitalisés est significativement inférieur à celui des patients non réhospitalisés (Test Z,  $p < 0,0001$ ).
- La durée moyenne de la première hospitalisation (avec code CIM10 EIM) des patients réhospitalisés est significativement inférieure à celle des patients non réhospitalisés (Test Z,  $p = 0,02$ ).
- Le score moyen de l'indice de comorbidité de Charlson ajusté sur l'âge est identique chez les patients réhospitalisés et chez les patients non réhospitalisés (Test Z,  $p = 0,07$ ).

#### **I.D.1.b. Variables en classe : modèles de régression logistique**

Les résultats des modèles de régressions logistiques sont représentés dans le Tableau 6.

Caractéristiques à la 1ère hospitalisation avec code CIM10 EIM	Réhospitalisation				Total		Univarié			Multivarié		
	Non		Oui				p-value	OR	IC à 95%	p-value	OR	IC à 95%
	N=447	100%	N=553	100%	N=1000	100%						
<b>Sexe</b>												
homme	204	45,6	285	51,5	489	48,9	0,06	1	-	-	-	-
femme	243	54,4	268	48,5	511	51,1		0,79	0.62-1.01		-	-
<b>Age (en années)</b>												
[65-70]	75	16,8	136	24,6	211	21,1	<0.0001	1	-	0,0003	1	-
[71-75]	76	17	125	22,6	201	20,1		0,91	0.61-1.35		0,98	0.66-1.48
[76-80]	103	23	140	25,3	243	24,3		0,75	0.51-1.10		0,87	0.59-1.29
>80	193	43,2	152	27,5	345	34,5		0,43	0.31-0.62		0,52	0.36-0.75
<b>Durée de la 1ère hospitalisation (en jours)</b>												
<=7 jours	240	53,7	325	58,8	565	56,5	0,11	1	-	-	-	-
>7 jours	207	46,3	228	41,2	435	43,5		0,81	0.63-1.05		-	-
<b>Comorbidités de l'index de Charlson*</b>												
aucune comorbidité	197	44,1	201	36,3	398	39,8	0,01	1	-	-	-	-
au moins une comorbidité	250	55,9	352	63,7	602	60,2		1,38	1.07-1.78		-	-
<b>Diabète</b>												
non	403	90,2	499	90,2	902	90,2	0,97	1	-	-	-	-
oui	44	9,8	54	9,8	98	9,8		0,99	0.65-1.51		-	-
<b>Maladie du foie</b>												
non	442	98,9	533	96,4	975	97,5	0,02	1	-	-	-	-
oui	5	1,1	20	3,6	25	2,5		3,32	1.24-8.91		-	-
<b>Maladie Vasculaire Périphérique</b>												
non	430	96,2	537	97,1	967	96,7	0,42	1	-	-	-	-
oui	17	3,8	16	2,9	33	3,3		0,75	0.38-1.51		-	-
<b>Cancer</b>												
non	373	83,4	383	69,3	756	75,6	<0.0001	1	-	0,0001	1	-
oui	74	16,6	170	30,7	244	24,4		2,24	1.64-3.04		1,87	1.36-2.58
<b>Insuffisance Cardiaque Congestive</b>												
non	391	87,5	498	90,1	889	88,9	0,20	1	-	-	-	-
oui	56	12,5	55	9,9	111	11,1		0,77	0.52-1.15		-	-
<b>Maladie du rein</b>												
non	411	91,9	495	89,5	906	90,6	0,19	1	-	-	-	-
oui	36	8,1	58	10,5	94	9,4		1,34	0.87-2.07		-	-
<b>Cancer Métastasique</b>												
non	426	95,3	499	90,2	925	92,5	0,003	1	-	-	-	-
oui	21	4,7	54	9,8	75	7,5		2,19	1.30-3.69		-	-

Tableau 6. Modèles de régression logistique univariés et multivarié sur le fait d'être réhospitalisé ou non

Caractéristiques à la 1ère hospitalisation avec code CIM10 EIM	Réhospitalisation				Total		Univarié			Multivarié		
	Non		Oui				p-value	OR	IC à 95%	p-value	OR	IC à 95%
	N=447	100%	N=553	100%	N=1000	100%						
<b>Maladie des poumons</b>												
non	414	92,6	511	92,4	925	92,5	0,9	1	-	-	-	-
oui	33	7,4	42	7,6	75	7,5		1,03	0.64-1.66		-	-
<b>Accident Vasculaire Cérébral</b>												
non	404	90,4	529	95,7	933	93,3	0,001	1	-	0,005	1	-
oui	43	9,6	24	4,3	67	6,7		0,43	0.25-0.71		0,47	0.28-0.80
<b>Démence</b>												
non	423	94,6	533	96,4	956	95,6	0,18	1	-	-	-	-
oui	24	5,4	20	3,6	44	4,4		0,66	0.36-1.21		-	-
<b>Paraplégie</b>												
non	430	96,2	537	97,1	967	96,7	0,43	1	-	-	-	-
oui	17	3,8	16	2,9	33	3,3		0,75	0.38-1.51		-	-
<b>Connectivite</b>												
non	437	97,8	535	96,7	972	97,2	0,33	1	-	-	-	-
oui	10	2,2	18	3,3	28	2,8		1,47	0.67-3.22		-	-
<b>Complications de Diabète</b>												
non	440	98,4	541	97,8	981	98,1	0,49	1	-	-	-	-
oui	7	1,6	12	2,2	19	1,9		1,39	0.54-3.57		-	-
<b>Infarctus aigu du myocarde</b>												
non	437	97,8	546	98,7	983	98,3	0,24	1	-	-	-	-
oui	10	2,2	7	1,3	17	1,7		0,56	0.21-1.48		-	-
<b>Ulcère gastro-duodéal</b>												
non	444	99,3	545	98,6	989	98,9	0,24	1	-	-	-	-
oui	3	0,7	8	1,4	11	1,1		2,17	0.57-8.23		-	-
<b>Maladie grave du foie</b>												
non	447	100	543	98,2	990	99	-	-	-	-	-	-
oui	.	.	10	1,8	10	1		-	-		-	-
<b>VIH</b>												
non	444	99,3	552	99,8	996	99,6	0,25	1	-	-	-	-
oui	3	0,7	1	0,2	4	0,4		0,27	0.03-2.59		-	-

\* Le score de l'index de comorbidité de Charlson n'est pas inséré dans le modèle multivarié. Nous avons fait le choix d'insérer les comorbidités elles-mêmes.

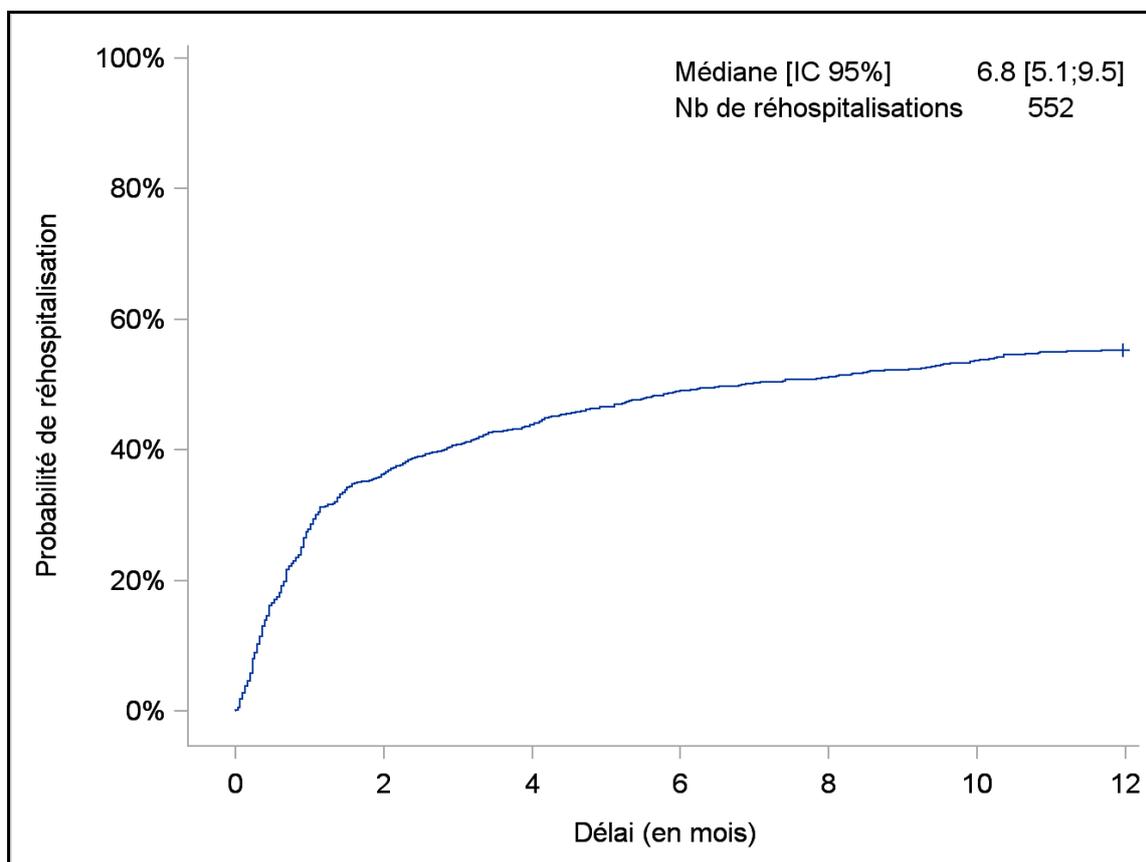
**Tableau 6. Modèles de régression logistique univariés et multivarié sur le fait d'être réhospitalisé ou non**

Le modèle de régression logistique multivarié nous permet de conclure que :

- Le risque d'être réhospitalisé diminue quand l'âge des patients à la première hospitalisation avec un code CIM10 EIM augmente (les ORs décroissent quand l'âge augmente).
- Les patients atteints d'un cancer à la première hospitalisation avec code CIM10 EIM ont un risque environ 2 fois plus élevé d'être réhospitalisés que les patients non-atteints d'un cancer (OR = 1,9 [1,4-2,6]).
- Le fait d'avoir une comorbidité de type AVC à la première hospitalisation avec code CIM10 EIM est un facteur protecteur d'une réhospitalisation (OR = 0,5 [0,3-0,8]).

#### I.D.1.c. Variables en classe : analyse de survie

Nous avons tout d'abord observé la probabilité de réhospitalisation en fonction du délai entre la première hospitalisation et la réhospitalisation (Figure 2).



**Figure 2. Probabilité de réhospitalisation en fonction du délai entre la première hospitalisation (avec un code CIM10 EIM) et la deuxième hospitalisation (toutes causes confondues)**

La médiane de la probabilité d'être réhospitalisé est de 6,8 mois. Cela signifie que la moitié des patients a été réhospitalisée entre 0 et 7 mois après leur première hospitalisation avec un code CIM10 EIM. La probabilité d'être réhospitalisé dans un délai de 0 à 2 mois

augmente de façon linéaire entre 0 et 40%. A partir de 2 mois cette dernière reste constante à environ 50%.

Ensuite, nous avons étudié les courbes de probabilité de réhospitalisation en fonction des variables en classe définies dans la méthodologie (genre, âge à la première hospitalisation avec un code CIM10 EIM, durée de la première hospitalisation avec un code CIM10 EIM et différentes comorbidités de l'index de Charlson) (Annexe 2).

En prenant en compte les délais de réhospitalisation, le risque de réhospitalisation (test du Logrank) s'avère différent selon les paramètres suivants :

- genre ( $p = 0,0045$ ),
- âge ( $p < 0,0001$ ),
- présence d'un code CIM10 Charlson ( $p = 0,0004$ ),
- atteinte hépatique (cirrhose, hépatite chronique, fibrose hépatique) ( $p = 0,0004$ ),
- atteinte hépatique sévère (insuffisance hépatique) ( $p = 0,0001$ ),
- cancer ( $p < 0,0001$ ),
- cancer métastatique ( $p < 0,0001$ ) et
- comorbidité de type accident vasculaire cérébral ( $p = 0,0017$ ).

Nous pouvons retenir de cette analyse de survie que :

- Les patients âgés de 65 à 80 ans à la première hospitalisation avec un code CIM10 EIM ont un risque plus élevé d'être réhospitalisé entre 0 et 2 mois que les plus de 80 ans.
- Les patients atteints d'un cancer ont une probabilité de réhospitalisation de 60 % à 2 mois contre environ 20 % pour les patients non atteints.
- Les patients présentant une atteinte hépatique ont une probabilité de réhospitalisation à 6 mois de 80 % contre environ 40% pour les patients ne présentant pas une atteinte hépatique.
- La comorbidité AVC semble avoir un rôle protecteur vis-à-vis du risque de réhospitalisation.

En tenant compte des délais de réhospitalisation, nous retrouvons les mêmes facteurs de risques ou protecteurs de réhospitalisations que dans les modèles de régression univariés avec comme facteur de risque supplémentaire : le genre masculin et les insuffisances hépatiques.

## I.D.2. Réhospitalisation avec un code CIM10 EIM

### I.D.2.a. Variables brutes : tests d'association Chi2 et Z

La même analyse des données a été réalisée dans la population des patients réhospitalisés en se focalisant sur les réhospitalisations avec code CIM10 EIM (Tableau 7).

Caractéristiques à la 1ère hospitalisation avec code CIM10 EIM	Parmi les RH, RH avec code CIM10 EIM		Total (N=553)	p-value
	Non (N=410)	Oui (N=143)		
<b>Sexe</b>				
Homme	203	82	285	0,11°
Femme	207	61	268	
<b>Age</b>				
Moyenne	77,5	74,2	76,6	<0,0001*
Ecart-type	7,4	6,2	7,2	
[min-max]	[66-104]	[65-89]	[65-104]	
<b>Durée de l'hospitalisation (jours)</b>				
Moyenne	9,3	10,6	9,6	0,30*
Ecart-type	11,0	13,0	11,5	
[min-max]	[0-63]	[0-81]	[0-81]	
<b>Score de l'index de comorbidité de Charlson</b>				
Moyenne	4,9	5,2	4,9	0,10*
Ecart-type	1,9	2,0	1,9	
[min-max]	[2-12]	[2-10]	[2-12]	

RH = réhospitalisation; ° Test Chi2 ; \* Test Z

**Tableau 7. Réhospitalisation avec un code CIM10 EIM : variables brutes**

Ainsi, chez les patients réhospitalisés :

- Le genre ne diffère pas significativement entre les patients réhospitalisés avec ou sans code CIM10 EIM (Test du Chi2,  $p = 0,11$ ).
- L'âge moyen des patients réhospitalisés avec code CIM10 EIM est significativement inférieur à celui des patients réhospitalisés sans EIM (Test Z,  $p < 0,0001$ ).
- La durée moyenne de la première hospitalisation avec code CIM10 EIM ne diffère pas significativement entre les patients réhospitalisés avec ou sans code CIM10 EIM (Test Z,  $p = 0,30$ ).
- Le score moyen de l'indice de comorbidité de Charlson des patients réhospitalisés avec code CIM10 EIM n'est significativement pas différent de celui des patients réhospitalisés sans EIM (Test Z,  $p = 0,10$ ).

### I.D.2.b. Variables en classe : modèles de régression logistique

Les résultats des modèles de régression logistique sont représentés dans le Tableau 8.

Caractéristiques à la 1ère hospitalisation avec code CIM10 EIM	Parmi les RH, RH avec code CIM10 EIM				Total		Univarié			Multivarié		
	Non		Oui		N=553	100%	p-value	OR	IC à 95%	p-value	OR	IC à 95%
	N=410	100%	N=143	100%								
<b>Sexe</b>												
homme	203	49,5	82	57,3	285	51,5	0,11	1	-	-	-	-
femme	207	50,5	61	42,7	268	48,5		0,73	0,50-1,07		-	-
<b>Age (en années)</b>												
[65-70]	86	21	50	35	136	24,6	0,0001	1	-	0,005	1	-
[71-75]	84	20,5	41	28,7	125	22,6		0,84	0,50-1,40		0,92	0,54-1,55
[76-80]	113	27,6	27	18,9	140	25,3		0,41	0,24-0,71		0,48	0,27-0,83
>80	127	31	25	17,5	152	27,5		0,34	0,20-0,59		0,44	0,25-0,78
<b>Durée de la 1ère hospitalisation (en jours)</b>												
<=7 jours	246	60	79	55,2	325	58,8	0,32	1	-	-	-	-
>7 jours	164	40	64	44,8	228	41,2		1,22	0,83-1,79		-	-
<b>Comorbidités de l'index de Charlson*</b>												
aucune comorbidité	161	39,3	40	28	201	36,3	0,02	1	-	-	-	-
au moins une comorbidité	249	60,7	103	72	352	63,7		0,67	1,10-2,52		-	-
<b>Diabète</b>												
non	373	91	126	88,1	499	90,2	0,32	1	-	-	-	-
oui	37	9	17	11,9	54	9,8		1,36	0,74-2,50		-	-
<b>Maladie du foie</b>												
non	396	96,6	137	95,8	533	96,4	0,67	1	-	-	-	-
oui	14	3,4	6	4,2	20	3,6		1,24	0,47-3,29		-	-
<b>Maladie Vasculaire Périphérique</b>												
non	398	97,1	139	97,2	537	97,1	0,94	1	-	-	-	-
oui	12	2,9	4	2,8	16	2,9		0,96	0,30-3,01		-	-
<b>Cancer</b>												
non	310	75,6	73	51	383	69,3	<0,0001	1	-	<0,0001	1	-
oui	100	24,4	70	49	170	30,7		2,97	2,00-4,43		2,56	1,70-3,86
<b>Insuffisance Cardiaque Congestive</b>												
non	369	90	129	90,2	498	90,1	0,94	1	-	-	-	-
oui	41	10	14	9,8	55	9,9		0,98	0,52-1,85		-	-
<b>Maladie du rein</b>												
non	366	89,3	129	90,2	495	89,5	0,75	1	-	-	-	-
oui	44	10,7	14	9,8	58	10,5		0,9	0,48-1,70		-	-
<b>Cancer Métastatique</b>												
non	378	92,2	121	84,6	499	90,2	0,01	1	-	-	-	-
oui	32	7,8	22	15,4	54	9,8		2,15	1,20-3,84		-	-
<b>Maladie des poumons</b>												
non	380	92,7	131	91,6	511	92,4	0,68	1	-	-	-	-
oui	30	7,3	12	8,4	42	7,6		1,16	0,58-2,33		-	-

RH = réhospitalisation

Tableau 8. Modèles de régression logistique univariés et multivarié sur le fait d'être réhospitalisé avec ou sans code CIM10 EIM

Caractéristiques à la 1ère hospitalisation avec code CIM10 EIM	Parmi les RH, RH avec code CIM10 EIM				Total		Univarié			Multivarié		
	Non		Oui				p-value	OR	IC à 95%	p-value	OR	IC à 95%
	N=410	100%	N=143	100%	N=553	100%						
<b>Accident Vasculaire Cérébral</b>												
non	389	94,9	140	97,9	529	95,7	0,14	1	-	-	-	-
oui	21	5,1	3	2,1	24	4,3		0,4	0,12-1,35		-	-
<b>Démence</b>												
non	396	96,6	137	95,8	533	96,4	0,67	1	-	-	-	-
oui	14	3,4	6	4,2	20	3,6		1,24	0,47-3,29		-	-
<b>Paraplégie</b>												
non	396	96,6	141	98,6	537	97,1	0,23	1	-	-	-	-
oui	14	3,4	2	1,4	16	2,9		0,4	0,09-1,79		-	-
<b>Connectivite</b>												
non	397	96,8	138	96,5	535	96,7	0,85	1	-	-	-	-
oui	13	3,2	5	3,5	18	3,3		1,11	0,39-3,16		-	-
<b>Complications de Diabète</b>												
non	399	97,3	142	99,3	541	97,8	0,19	1	-	-	-	-
oui	11	2,7	1	0,7	12	2,2		0,26	0,03-2,00		-	-
<b>Infarctus aigu du myocarde</b>												
non	405	98,8	141	98,6	546	98,7	0,87	1	-	-	-	-
oui	5	1,2	2	1,4	7	1,3		1,15	0,22-5,99		-	-
<b>Ulcère gastro-duodéal</b>												
non	403	98,3	142	99,3	545	98,6	0,4	1	-	-	-	-
oui	7	1,7	1	0,7	8	1,4		0,41	0,05-3,32		-	-
<b>Maladie grave du foie</b>												
non	404	98,5	139	97,2	543	98,2	0,31	1	-	-	-	-
oui	6	1,5	4	2,8	10	1,8		1,94	0,54-6,97		-	-
<b>VIH</b>												
non	409	99,8	143	100	552	99,8	-	-	-	-	-	-
oui	1	0,2	.	.	1	0,2		-	-		-	-

\* Le score de l'index de comorbidité de Charlson n'est pas inséré dans le modèle multivarié. Nous avons fait le choix d'insérer les comorbidités elles-mêmes.

RH = réhospitalisation

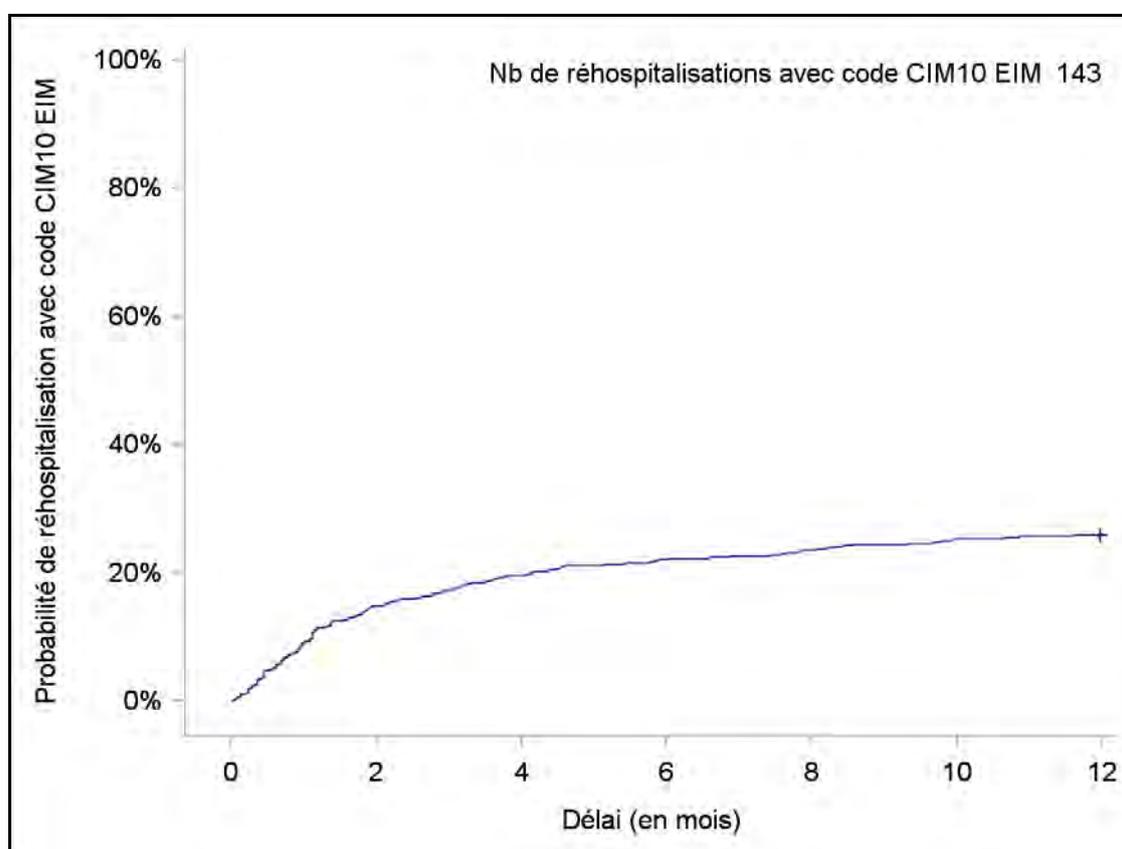
**Tableau 8. Modèles de régression logistique univariés et multivarié sur le fait d'être réhospitalisé avec ou sans code CIM10 EIM**

Le modèle de régression logistique multivarié nous permet de conclure que :

- Le risque d'être réhospitalisé diminue quand l'âge des patients à la première hospitalisation avec un code CIM10 EIM augmente (les ORs décroissent quand l'âge augmente).
- Les patients atteints d'un cancer à la première hospitalisation avec code CIM10 EIM ont un risque environ 2,6 fois plus élevé d'avoir un code CIM10 EIM au niveau de leur réhospitalisation que les patients non atteints de cancer (OR = 2,6 [1,7-3,9]).

### I.D.2.c. Variables en classe : analyse de survie

Nous avons tout d'abord observé la probabilité de réhospitalisation en fonction du délai entre la première hospitalisation avec code CIM10 EIM et la réhospitalisation avec code CIM10 EIM (Figure 3).



**Figure 3. Probabilité de réhospitalisation avec un code CIM10 EIM en fonction du délai entre la première et la deuxième hospitalisation avec un code CIM10 EIM**

La Figure 3 nous montre que chez les patients réhospitalisés, la médiane de la probabilité de réhospitalisation avec un code CIM10 EIM n'est pas atteinte. Ceci signifie que plus de la moitié des patients réhospitalisés ne l'a pas été avec un code CIM10 EIM. La probabilité d'être réhospitalisé avec un code CIM10 EIM augmente jusqu'à 20% de 0 à 4 mois et à partir de 4 mois elle demeure à environ 25%.

Chez les patients réhospitalisés, les courbes de probabilité de réhospitalisation avec un code CIM10 EIM en fonction des paramètres définis dans la méthodologie (genre, âge à la première hospitalisation avec code CIM10 EIM, durée de la première hospitalisation avec code CIM10 EIM et comorbidités de Charlson) sont en Annexe 3.

En prenant en compte les délais de réhospitalisation, la présence d'un code CIM10 EIM pour une réhospitalisation (test du Logrank) varie selon les paramètres suivants :

- âge ( $p < 0,0001$ ),
- présence d'un code CIM10 Charlson ( $p = 0,0142$ ),
- cancer ( $p < 0,0001$ ) et
- cancer métastatique ( $p = 0,0032$ ).

Nous pouvons retenir de cette analyse de survie que :

- Les patients réhospitalisés âgés de 65 à 75 ans à la première hospitalisation avec un code CIM10 EIM ont une probabilité plus importante de réhospitalisation avec un code CIM10 EIM que les plus de 75 ans.

- A 2 mois de leur première hospitalisation avec code CIM10 EIM, les patients réhospitalisés atteints de cancers ont 2 fois plus de probabilité (20%) d'avoir un code CIM10 EIM pour une réhospitalisation que les patients réhospitalisés non cancéreux (10%).

## **II. Utilisation du DPI**

Nous avons défini une hospitalisation « pour EIM » comme étant une hospitalisation dont l'EIM :

- est le motif d'hospitalisation ou
- apparaît au cours du séjour et s'avère médicalement significatif (nécessitant une prise en charge et/ou entraînant une augmentation de la durée du séjour).

Un total de 143 patients réhospitalisés avec un code CIM10 EIM a été identifié dans la première partie de notre travail. La présence d'un code CIM10 EIM dans un RSS ne signifie pas forcément que le patient a été hospitalisé pour EIM. Afin de sélectionner et étudier les patients réellement hospitalisés pour EIM, nous avons consulté les courriers de sortie des différents séjours hospitaliers.

### **II.A. Validation des patients réhospitalisés pour EIM**

La lecture des courriers de sortie des séjours des 143 patients identifiés nous a permis de conserver 87 patients pour lesquels nous avons retrouvé une première hospitalisation pour EIM et au moins une réhospitalisation pour EIM.

56 patients ne correspondaient donc pas à ces critères :

- pour 8 d'entre eux la signification des codes CIM10 EIM n'était pas retrouvée dans les courriers,
- pour 7 d'entre eux les courriers de sortie n'étaient pas disponibles dans le logiciel ORBIS et
- pour 41 d'entre eux un ou plusieurs codes CIM10 EIM ne correspondaient pas à une hospitalisation pour EIM. En effet, ces codes :
  - ✓ décrivaient un antécédent d'EIM (exemple : tassement vertébral déjà connu chez une patiente ayant reçue une corticothérapie au long cours) ou
  - ✓ ne correspondaient pas forcément à un EIM (exemple K71.0 : maladie toxique du foie avec cholestase, l'atteinte hépatique n'était pas forcément d'origine médicamenteuse). Nous reviendrons plus en détail sur ce dernier point dans la partie discussion.

Au niveau du CHU de Toulouse, l'incidence des réhospitalisations pour EIM sur une année, chez les patients de plus de 65 ans hospitalisés pour EIM, est donc estimée à 87/1000 patients-années.

L'âge moyen des patients retenus (n=87) est de 74,0 ans (min = 65; max = 89 ; sd = 6,0) avec un sex ratio (homme/femme) de 1,4. Les données du PMSI indiquent qu'ils ont générés sur une année 891 séjours hospitaliers toutes causes confondues soit 804 réhospitalisations. Parmi ces dernières, 157 possèdent un code CIM10 EIM. Après lecture des courriers, nous en avons retenu 149 (8 ayant un code correspondant à un antécédent d'EIM ou ne correspondant pas à un EIM). Ainsi, le nombre moyen de réhospitalisations pour EIM chez ces patients a été calculé à 1,7 (min = 1; max = 8; sd = 1,3).

Parmi les 87 patients retenus, 11 sont décédés pendant la période d'inclusion lors d'une hospitalisation au CHU dont 9 avec un séjour hospitalier où un EIM a été documenté. Pour 8 d'entre eux, l'EIM pouvait être lié au décès, et il s'agissait à chaque fois d'une aplasie médullaire médicamenteuse chez des patients recevant des médicaments cytotoxiques.

Nous avons réparti les patients retenus en deux groupes :

- les patients présentant lors de leur première hospitalisation un EIM imputable à une chimiothérapie cytotoxique n = 69,
- les patients présentant un EIM non imputable à une chimiothérapie cytotoxique lors de leur première hospitalisation n = 18.

Les médicaments des chimiothérapies cytotoxiques entraînant des EIM difficilement évitables et attendus, nous avons réalisé une analyse succincte des hospitalisations des

patients du premier groupe. En revanche, nous avons documenté et étudié dans le détail les hospitalisations des 18 autres patients.

## II.B. Patients présentant un EIM imputable à une chimiothérapie cytotoxique lors de la première hospitalisation

Pour 69 des patients précédemment sélectionnés, un EIM imputable à un médicament de chimiothérapie cytotoxique est présent dans le courrier de sortie de la première hospitalisation. L'âge moyen est de 73,1 ans (min = 65; max = 89; sd = 5,7) et le nombre moyen de réhospitalisation pour EIM de 1,8 (min = 1; max = 6; sd = 1,2). Ils présentent un total de 200 EIM renseignés dans les courriers d'hospitalisations. L'ensemble de ces EIM sont en relation avec une chimiothérapie cytotoxique à l'exception de 2 cas d'ostéoporoses chez des patients recevant de la dexaméthasone haute dose dans le cadre d'un myélome multiple. La répartition des 198 EIM (hospitalisations et réhospitalisations confondues) dus aux chimiothérapies cytotoxiques est présentée dans le Tableau 9.

EIM medDRA	nombre d'EIM identifiés	%
Aplasie	130	65,7
Agranulocytose	26	13,1
Polyneuropathie	24	12,1
Eruption cutanée toxique	3	1,5
Asthénie	2	1
Neutropénie	2	1
Presbyacousie	2	1
Toxicité des ongles	2	1
Conjonctivite	1	0,5
Diarrhée	1	0,5
Hypotension	1	0,5
Néphropathie	1	0,5
Pneumopathie interstitielle diffuse	1	0,5
Trouble des tubes urinaires	1	0,5
Non retrouvé	1	0,5
Total	198	100

Dénomination des EIM selon la classification medDRA à l'échelle PT (Preferred Terms)

**Tableau 9. Répartition des EIM imputés aux médicaments cytotoxiques (première hospitalisation et réhospitalisation confondues)**

Les EIM les plus fréquents sont les affections hématologiques et du système lymphatique (aplasie, agranulocytose et neutropénies) représentant 79,8 % des EIM identifiés et les atteintes du système nerveux périphérique (12,1 %).

- En ce qui concerne les aplasies d'origine médicamenteuse, elles sont identifiées chez 57 patients dont 41 réhospitalisés avec un diagnostic d'aplasie médullaire d'origine

médicamenteuse. Le nombre moyen de réhospitalisations avec une aplasie médicamenteuse chez ces 57 patients est de 1,3 (min = 0; max = 5; sd = 1,2).

- En ce qui concerne les polyneuropathies d'origine médicamenteuse, elles sont identifiées chez 12 patients. Sur ces 12 patients, 5 sont réhospitalisés avec un diagnostic de neuropathie. Le nombre moyen de réhospitalisations pour neuropathies chez ces 12 patients est de 1,2 (min = 0; max = 4; sd = 1,7). Les principaux médicaments responsables cités dans les courriers sont les sels de platines (carboplatine et cisplatine), le docetaxel, le paclitaxel, le pemetrexed et la navelbine.

## **II.C. Patients présentant un EIM non imputable à une chimiothérapie cytotoxique lors de leur première hospitalisation**

Nous allons étudier en détail les séjours des 18 patients présentant un EIM non imputable à une chimiothérapie cytotoxique lors de leur première hospitalisation.

### **II.C.1. Caractéristique des patients sélectionnés**

L'âge moyen est de 77,2 ans (min = 66; max = 88; sd = 6,5) et le sex ratio est de 1. Ces patients ont généré sur une année un total de 99 séjours hospitaliers soit 81 réhospitalisations. La lecture des courriers de sortie nous a amené à identifier 59 EIM correspondant à 44 séjours.

Chez ces patients, nous avons estimé que le nombre moyen de réhospitalisation pour EIM est de 1,4 (min = 1; max = 8; sd = 1,7).

### **II.C.2. Description des hospitalisations**

Les données des hospitalisations des 18 patients sont présentées de manière synthétique dans le Tableau 10. Pour plus de détails, chacune de ces hospitalisations est résumée en Annexe 4.

Patient	sexe	âge	Hospitalisation Réhospitalisation	Motif d'hospitalisation	EIM	Survenue EIM	Médicament(s) imputé(s)	Arrêt médicament(s) imputé(s)
1	Homme	85	Hospitalisation	Insuffisance rénale aigüe	Hypothyroïdie	ambulatoire	amiodarone	non
			Réhospitalisation	Suivi myelofibrose	Hypothyroïdie	ambulatoire	amiodarone	non
2	Femme	66	Hospitalisation	Méléna	Méléna INR augmenté	ambulatoire	fluidione	non
			Réhospitalisation	Examens endoscopiques Anémie	Ulcères gastriques Anémie ferriprive	ambulatoire	acétylsalicylate de lysine	non
3	Femme	70	Hospitalisation	Chutes Troubles de la démarche Asthénie	Chutes Troubles de la démarche Asthénie	ambulatoire	duloxetine	oui
			Réhospitalisation	Réaction immuno- allergique	Réaction immuno- allergique	ambulatoire	cotrimoxazole	oui
4	Homme	78	Hospitalisation	Malaise	INR augmenté Digoxinémie augmentée	ambulatoire	fluidione digoxine	non oui
			Réhospitalisation	Epistaxis	Epistaxis INR augmenté	ambulatoire	fluidione	oui
5	Homme	78	Hospitalisation	Altération de l'état général	Digoxinémie augmentée asthénie	ambulatoire	digoxine	oui
			Réhospitalisation	Asthénie Méléna Douleurs gastriques	Hémorragie gastro- intestinale haute INR augmenté	ambulatoire	fluidione	oui
6	Homme	77	Hospitalisation	Asthénie Vomissements noirâtres	Hémorragie gastro-intestinale haute	ambulatoire	warfarine	oui
			Réhospitalisation n°1	Cure de chimiothérapie	Méléna	ambulatoire	heparine calcique	non
			Réhospitalisation n°2	Transfusion sanguine Anémie	Anémie	ambulatoire	heparine calcique	non
			Réhospitalisation n°3	Cure de chimiothérapie	Méléna	ambulatoire	heparine calcique	non
			Réhospitalisation n°4	Cure de chimiothérapie	Hémorragie gastro-intestinale basse	ambulatoire	heparine calcique	non

**Tableau 10. Description des hospitalisations des 18 patients réhospitalisés pour EIM (hors chimiothérapie cytotoxique)**

Patient	sexe	âge	Hospitalisation Réhospitalisation	Motif d'hospitalisation	EIM	Survenue EIM	Médicament(s) imputé(s)	Arrêt médicament(s) imputé(s)
6 Suite	Homme	77	Réhospitalisation n°5	Collection abdominale	Hématome de la paroi abdominale	ambulatoire	enoxaparine	non
			Réhospitalisation n°6	Cure de chimiothérapie	Hématome de la paroi abdominale	ambulatoire	enoxaparine	non
			Réhospitalisation n°7	Tuméfaction douloureuse de la fesse droite	Hématome au site d'injection	ambulatoire	enoxaparine	oui
			Réhospitalisation n°8	Méléna	Méléna	ambulatoire	warfarine	non
7	Femme	80	Hospitalisation	Suivi d'un myélome	Somnolence	hôpital	loxapine trihexyphénidyle oxazepam	oui oui diminution
			Réhospitalisation n°1	Thrombopénie	Thrombopénie	ambulatoire	divalproate de sodium	oui
			Réhospitalisation n°2	Suivi d'un myélome	Hypervigilance	hôpital	loxapine	oui
8	Femme	78	Hospitalisation	Choc septique sur pneumopathie	INR augmenté	hôpital	fluindione	non
			Réhospitalisation	Méléna	INR augmenté Hémorragie gastro-intestinale haute Méléna Interaction médicamenteuse	ambulatoire	fluindione norfloxacine	oui oui
9	Femme	69	Hospitalisation	Transfusion sanguine Anémie	Anémie Ferritine sérique augmentée	ambulatoire	ribavirine	diminution
			Réhospitalisation	Douleurs lombaires Ralentissement psychomoteur	Encéphalopathie hépatique	ambulatoire	tramadol bromazepam	oui oui
10	Femme	84	Hospitalisation	Cholécystite aiguë lithiasique	INR augmenté	hôpital	fluindione	non
			Réhospitalisation	Altération de l'état général Hémi-parésie gauche	INR augmenté	ambulatoire	fluindione	non

**Tableau 10. Description des hospitalisations des 18 patients réhospitalisés pour EIM (hors chimiothérapie cytotoxique)**

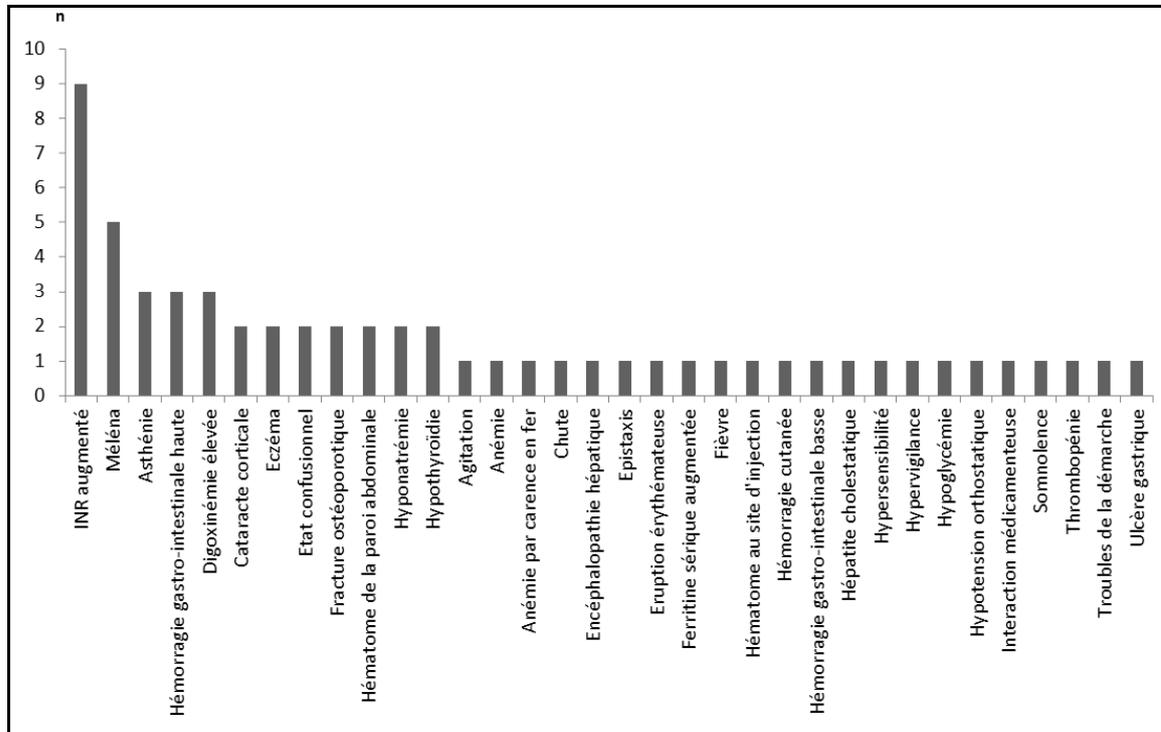
Patient	sexe	âge	Hospitalisation Réhospitalisation	Motif d'hospitalisation	EIM	Survenue EIM	Médicament(s) imputé(s)	Arrêt médicament(s) imputé(s)
11	Homme	73	Hospitalisation	Phakoemulsification de l'œil droit	Cataracte corticale	ambulatoire	prednisone	non
			Réhospitalisation	Phakoemulsification de l'œil gauche	Cataracte corticale	ambulatoire	prednisone	non
12	Femme	84	Hospitalisation	Etat confusionnel Aggravation de l'état général	INR augmenté	ambulatoire	fluindione	oui
			Réhospitalisation	Evaluation d'escarres talonnière	Hypoglycémie	hôpital	insuline glargine	diminution
13	Femme	88	Hospitalisation	Décompensation cardiaque gauche	Hyponatrémie digoxinémie augmentée	ambulatoire	citalopram digoxine	oui oui
			Réhospitalisation	Douleur au genou droit	Hyponatrémie	ambulatoire	furosemide	diminution
14	Femme	71	Hospitalisation	Douleurs du pli de l'aîne droit	Fracture ostéoporotique	ambulatoire	hydrocortisone	non
			Réhospitalisation	Bilan d'une rhumatisme psoriasique Bilan d'ostéoporose fracturaire	Fracture ostéoporotique	ambulatoire	hydrocortisone	non
15	Homme	85	Hospitalisation	Syndrome hémorragique cutané	Hémorragie cutanée	ambulatoire	fluindione	non
			Réhospitalisation	Syndrome fébrile Erysipèle	Hépatite cholestatique	hôpital	ceftazidime	oui
16	Homme	77	Hospitalisation	Réalisation de tests cutanés Eczéma	Eczéma	ambulatoire	fluvastatine	oui
			Réhospitalisation	Eczéma	Eczéma	ambulatoire	rosuvastatine	oui
17	Homme	69	Hospitalisation	Arthrite septique	Hypersensibilité	hôpital	rifampicine	oui
			Réhospitalisation	Erythrodermie	Eruption érythémateuse	ambulatoire	allopurinol linezolid	oui oui
18	Homme	77	Hospitalisation	Troubles de la marche	Hypotension orthostatique	ambulatoire hôpital	levodopa- benzerazide	non
			Réhospitalisation	Syndrome parkinsonien	Agitation	hôpital	levodopa- benzerazide	diminution

**Tableau 10. Description des hospitalisations des 18 patients réhospitalisés pour EIM (hors chimiothérapie cytotoxique)**

## II.C.3. Etude des EIM

### II.C.3.a. Répartition globale des EIM

La répartition globale des 59 EIM (première hospitalisation et réhospitalisations confondues) est présentée dans la figure suivante.



Répartition des EIM selon la classification medDRA à l'échelle PT (preferred terms)

**Figure 4. Répartition des EIM (première hospitalisation et réhospitalisations confondues)**

Les principaux EIM chez ces patients concernent essentiellement surdosage en AVK (INR augmenté) et hémorragies du tube digestif (hémorragies gastro-intestinales et méléna).

### II.C.3.b. Type d'EIM

La répartition des types d'effets indésirables selon la classification de Rawlins et Thompson (30) est la suivante :

- 50 EIM de type A
- 9 EIM de type B

### II.C.3.c. EIM attendus/inattendus

La répartition des EIM attendus/inattendus est la suivante :

- 1 EIM inattendu
- 58 EIM attendus

### II.C.3.d. Survenue de l'EIM

9 EIM sont survenus au sein du CHU au cours des hospitalisations et 50 EIM sont survenus en dehors du CHU (ambulatoire ou structures hospitalières hors CHU).

### II.C.3.e. EIM responsables d'une hospitalisation

36 des 59 EIM documentés dans les courriers ont été identifiés comme pouvant être la cause de l'hospitalisation. Leur répartition est visible dans le Tableau 11.

<b>EIM MedDRA PT entraînant une hospitalisation</b>	<b>nombre d'EIM identifiés</b>
Asthénie	3
Hémorragie gastro-intestinale haute	3
INR augmenté	3
Méléna	3
Cataracte corticale	2
Eczéma	2
Etat confusionnel	2
Fracture ostéoporotique	2
Hématome de la paroi abdominale	2
Taux médicamenteux cardio-actif augmenté	2
Anémie	1
Anémie par carence en fer	1
Chute	1
Epistaxis	1
Eruption érythémateuse	1
Fièvre	1
Hématome au site d'injection	1
Hémorragie cutanée	1
Hypotension orthostatique	1
Interaction médicamenteuse	1
Thrombopénie	1
Troubles de la démarche	1
Total	36

**Tableau 11. Répartition des EIM entraînant une hospitalisation**

Ces 36 EIM parfois associés (ex : surdosage en AVK entraînant une hémorragie digestive avec méléna) sont la cause directe de 12 séjours hospitaliers.

### II.C.3.f. Notification des EIM au CRPV Midi Pyrénées

Pour seulement 6 cas l'EIM a été déclaré au CRPV de Toulouse. Ainsi nous avons calculé un taux de sous notification de 90 %.

### II.C.3.g. Première hospitalisation et réhospitalisations avec EIM similaires

Pour 11 cas (61%), l'EIM s'avère similaire à celui survenu lors de la première hospitalisation. Il s'agit des patients 1, 2, 4, 6, 8, 10, 11, 13, 14, 16 et 17 (Tableau 10 et Annexe 4).

- Pour 3 d'entre eux (patients 4, 6 et 8), il s'agit à chaque fois d'un surdosage en AVK.
- Parmi ces patients, le patient 6 a été réhospitalisé 8 fois pour EIM liés à l'utilisation des anticoagulants. Cependant, il s'agit d'un cas particulier qui sera détaillé dans la partie discussion.

### II.C.4. Etude des médicaments imputés

#### II.C.4.a. Répartition globale des médicaments imputés

Nous avons répertorié 52 médicaments imputables pour les 59 EIM documentés dans les courriers. La Figure 5 indique la répartition des classes ATC de ces médicaments.

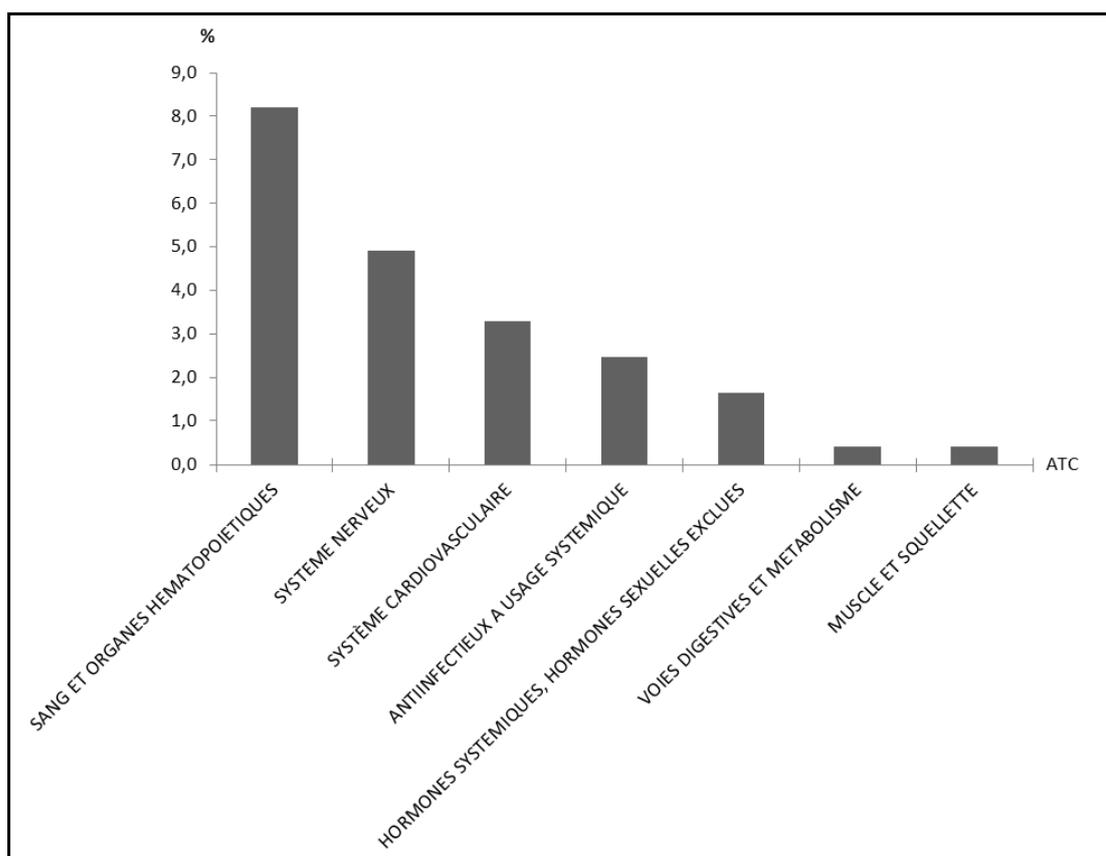


Figure 5. Répartition des classes ATC des médicaments imputés

Le tableau suivant montre la répartition globale des DCI de ces médicaments :

DCI	n
fluindione	10
héparine calcique	4
digoxine	3
enoxaparine	3
amiodarone	2
hydrocortisone	2
levodopa bensérazide	2
loxapine	2
prednisone	2
warfarine	2
acétylsalicylate de lysine	1
allopurinol	1
bromazépam	1
ceftazidime	1
citalopram	1
cotrimoxazole	1
divalproate de sodium	1
duloxétine	1
escitalopram	1
fluvastatine	1
furosémide	1
insuline glargine	1
linézolide	1
norfloxacine	1
oxazépam	1
ribavirine	1
rifampicine	1
rosuvastatine	1
tramadol	1
trihexyphénidyle	1
Total	52

**Tableau 12. Répartition des médicaments imputés**

Les médicaments imputés les plus fréquents sont donc les anticoagulants avec les AVK et les héparines.

### **II.C.4.b. Imputabilité**

Le Tableau 13 nous montre la répartition des scores d'imputabilité pour les 52 médicaments.

<b>Imputabilité</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
I1	13	25
I2	24	46,2
I3	13	25
I4	2	3,8
total	52	100

**Tableau 13. Répartition des scores d'imputabilité des médicaments**

### **II.C.4.c. Arrêt des médicaments imputés**

Suite à la découverte d'un EIM, les médicaments suspects ont été arrêtés dans 48 % des cas.

### **II.C.4.d. Etude des prescriptions**

Dans 87 % des cas les médicaments imputés sont des médicaments prescrits au long cours. Sur les 52 médicaments imputés :

- 30 ont été prescrits en milieu hospitalier,
- 15 ont été prescrits en ambulatoire, et
- nous n'avons pas d'informations de l'origine de prescription pour 7 d'entre eux.

### **II.C.4.e. Réhospitalisation avec le même médicament imputé**

10 patients ont été réhospitalisés avec un EIM imputé au même médicament que lors d'une hospitalisation précédente (ou un médicament similaire). Il s'agit des patients 1, 4, 6, 7, 8, 10, 11, 14, 16 et 18 (Tableau 10 et Annexe 4).

Les médicaments responsables sont :

- des anti vitamine K (fluindione, warfarine) (patients 4, 8, 10, et 6),
- une héparine (patient 6),
- des corticoïdes (prednisone, hydrocortisone) (patients 11 et 14),
- un neuroleptique (loxapine) (patient 7),
- un agoniste dopaminergique (levodopa) (patient 18),
- un antiarythmique (amiodarone) (patient 1), et
- des statines (fluvastatine et rosuvastatine) (patient 16).

### **II.C.5. Evitabilité**

Nous trouvons une notion d'évitabilité pour 5 patients. Il s'agit des patients n°1, n°3, n°6, n°8 et n°16 (Tableau 10 et Annexe 4).

- Patient n°1 : hypothyroïdie sous amiodarone découverte lors de la première hospitalisation mais prise en charge lors de la réhospitalisation.
- Patient n°3 : chutes à répétitions suite à l'introduction de duloxetine dans un contexte de deuil récent.
- Patient n°6 : tuméfaction douloureuse de la fesse droite secondaire à un hématome dû à une erreur de voie d'administration d'énoxaparine.
- Patient n°8 : surdosage en AVK secondaire à une interaction médicamenteuse (fluindione – norfloxacine) entraînant méléna.
- Patient n°16 : eczéma secondaire à la prise d'une statine chez un patient avec antécédent d'épisode similaire contre indiquant la prise de statines.

# Discussion

## I. Points forts de l'étude

- 1) Il s'agit de la première étude réalisée en France sur les réhospitalisations d'origine médicamenteuse à l'échelle d'un CHU.
- 2) Nous avons mis en place en collaboration avec le DIM une méthodologie réalisable pour :
  - identifier les patients hospitalisés et réhospitalisés pour EIM,
  - calculer une incidence de réhospitalisation pour EIM chez les patients hospitalisés pour EIM et
  - identifier des facteurs de risque de réhospitalisation pour EIM.

Ce travail a été réalisé avec peu de moyens grâce à l'utilisation du DPI. Une étude suédoise publiée en 2005 sur l'incidence des hospitalisations pour EIM dans un service de médecine interne a été menée en se basant sur les données du DPI. Les auteurs ont ainsi trouvé des résultats similaires à d'autres enquêtes prospectives réalisées au niveau national en Suède. Par rapport aux études prospectives de grande échelle, les auteurs soulignent l'intérêt et le moindre coût des études utilisant le DPI. Ce dernier peut donc être utilisé pour fournir des indicateurs de qualité quant à l'utilisation des médicaments et l'évaluation de l'évitabilité des EIM (31).

## II. Points faibles de l'étude

Cette étude a été réalisée sur une seule structure, à savoir le CHU de Toulouse. Ainsi, nous n'avons pas tenu compte du fait que les patients aient pu être réhospitalisés pour EIM ou décédés dans des structures de la région Toulousaine autres que le CHU. L'incidence de réhospitalisation est donc sous-estimée.

La méthodologie comporte des biais :

- certains codes CIM10 EIM définis dans notre liste de départ ne correspondent pas toujours à un EIM (exemple : maladie toxique du foie, affections myotoniques etc.).
- pour chaque patient, la première hospitalisation avec code CIM10 EIM trouvée en 2010 ne correspond pas forcément à la véritable première hospitalisation pour EIM (une hospitalisation pour EIM ayant pu avoir lieu les années précédant notre étude ou dans un autre établissement de la région).

Il est difficile de comparer nos résultats à ceux de la principale publication sur le sujet à savoir l'étude australienne de Zhang et al.(21). En effet cette dernière a été réalisée à l'échelle d'un état australien (tous établissements confondus), avec pour chaque patient une

identification du premier véritable séjour hospitalier avec EIM (sur une période de 10 ans) et un suivi des réhospitalisations sur 3 ans.

### **III. Utilisation des données brutes du PMSI**

#### **III.A. Etude quantitative des hospitalisations et des réhospitalisations**

Notre travail montre qu'un patient sur deux hospitalisé avec un code CIM10 EIM est réhospitalisé au moins une fois sur l'année de suivi. Ce résultat est en accord avec l'étude anglaise de Davies et al. où 47 % des patients hospitalisés avec un EIM sont réhospitalisés dans l'année qui suit (23).

Le nombre moyen de réhospitalisations toutes causes confondues pour un patient hospitalisé avec un code CIM10 EIM est de 2,6 (min = 0; max = 76; sd = 6,0). Ce nombre est de 8,0 (min = 1; max = 73; sd = 9,8) pour les patients présentant au moins une réhospitalisation pour EIM dans l'année suivant la première hospitalisation. Cette différence importante s'explique probablement par les réhospitalisations programmées en hôpital de jour chez les patients recevant une chimiothérapie anticancéreuse. En effet, les nombres maxima de réhospitalisations sont retrouvés chez les patients dont la plupart des séjours comportent le code CIM10 Z51.1 : « Séance de chimiothérapie pour tumeur ».

L'incidence des réhospitalisations avec un code CIM10 EIM a été calculée à 143/1000 patients-années. Après lecture des courriers de sortie, nous avons affiné ce résultat à 87/1000 patients-années. Ces deux estimations sont comparables aux données de la littérature (malgré des méthodologies différentes et des biais inhérents à l'utilisation de la codification CIM10) : 17,7 % des patients âgés de plus de 60 ans hospitalisés pour EIM réhospitalisés pour EIM dans les 3 ans pour Zhang et al.(21) et 9,8 % des patients hospitalisés pour EIM réhospitalisés pour EIM dans l'année qui suit pour Davies et al.(23).

Une étude rétrospective de cohorte canadienne sur 64 446 patients de plus de 65 ans publiée en 2012 montre que 15,4% des patients hospitalisés avec un premier épisode d'EIM présentent un ou plusieurs nouveaux épisodes d'EIM (32).

#### **III.B. Codes CIM10 EIM associés aux hospitalisations**

Dans 88 % des cas, les codes CIM10 EIM ont été renseignés dans la partie « diagnostics associés » et non « diagnostic principal ». Cela ne signifie pas pour autant que la majorité des EIM ne correspondaient pas à un motif d'hospitalisation. En effet, selon la méthode de codification utilisée par le DIM, un code en rapport avec un médicament doit être utilisé en diagnostic associé (exemple : effets indésirables des anticoagulants au cours de leur usage

thérapeutique). Si l'EIM est le motif de l'hospitalisation, c'est sa traduction clinique (exemple : Méléna) qui sera codée en diagnostic principal. L'utilisation des codes CIM10 EIM ne permet donc pas de déterminer :

- si un EIM constitue la cause d'une hospitalisation ou
- si un EIM apparaît au cours d'une hospitalisation.

Les 4 codes CIM10 EIM les plus fréquents dans notre population sont :

- Aplasie médullaire médicamenteuse (D61.1) 15,6%,
- Effet indésirable d'un médicament, sans précision (T88.7) 15,0%,
- Effets indésirables des anticoagulants au cours de leur usage thérapeutique (Y44.2) 12,8% et
- Agranulocytose (D70) 5,4%.

Ces résultats sont difficilement interprétables : premièrement, le code T88.7 largement utilisé dans la codification ne précise ni la nature de l'EIM ni les médicaments potentiellement responsables. Deuxièmement, notre étude comporte des biais inhérents à la codification CIM10. La lecture des courriers de sortie des différents séjours a mis en évidence que certains des codes préalablement définis ne correspondent pas toujours à un EIM. En effet certains codes regroupent à la fois des atteintes d'étiologie médicamenteuse ou non médicamenteuse. Les principaux codes concernés sont :

- Maladie toxique du foie avec fibrose et cirrhose du foie (K71.7),
- Affections myotoniques (G71.1),
- Anémie hémolytique auto-immune, due à des médicaments (D59.0) (parfois utilisé pour coder des anémies auto immunes mais non médicamenteuses),
- Affection pulmonaire interstitielle, médicamenteuse, sans précision (J70.4) et
- Myoclonie (G25.3).

De plus la présence d'un code CIM10 EIM peut également correspondre à un antécédent d'EIM.

Contrairement à ce que nous observons dans notre population, les données de la littérature n'indiquent pas que les aplasies médullaires médicamenteuses constituent les principaux EIM conduisant à une hospitalisation chez la personne âgée (18)(21)(23). Ceci peut s'expliquer par deux hypothèses au niveau des méthodologies utilisées dans ces études :

- une aplasie peut être récurrente lors d'une chimiothérapie et donc comptabilisée une seule fois.

- les hospitalisations programmées en hôpital de jour ne sont pas toujours prises en compte. Une aplasie médullaire n'est pas toujours une cause de l'hospitalisation mais plutôt une conséquence de cette dernière. De plus il s'agit d'un EIM attendu de la chimiothérapie.

Une étude italienne sur 28 411 sujets âgés hospitalisés montre que les principaux EIM responsables d'hospitalisations sont les troubles gastro-intestinaux (18,7%), suivi des troubles du métabolisme (9,4%) et des événements hémorragiques (8,9%) (4). Dans l'étude de Davis et al. sur les réhospitalisations d'origine médicamenteuse, les saignements constituent l'EIM responsable d'admission le plus fréquent (13%) (23).

### **III.C. Comorbidités**

Dans notre population, les principales comorbidités de l'indice de Charlson sont :

- les cancers (tumeurs solides et cancers hématologiques) et leurs complications (32,3%),
  - le diabète et ses complications (11,8 %),
  - les insuffisances cardiaques (11,2 %),
  - les atteintes rénales (9,5 %) et
  - les atteintes pulmonaires (7,6 %).

La répartition de ces comorbidités est similaire à celle de Zhang et al.(21), la proportion de cancer étant plus importante dans notre population (32,3 % VS 17 %).

### **III.D. Facteurs de risques de réhospitalisation**

Nos principaux résultats et les données de la littérature correspondant aux différents facteurs de risques de réhospitalisation retrouvés sont présentés dans le Tableau 14.

Variables	RH toutes causes confondues		RH pour EIM	
	Résultats de notre étude	Littérature	Résultats de notre étude	Littérature
<b>Genre</b>	Pas d'association significative <sup>1</sup> (patients réhospitalisés VS patients non réhospitalisés)	Résultats similaires : Garcia-Pérez et al.(33) Campbell et al.(34)	Pas d'association significative (Patients réhospitalisés avec code CIM10 EIM VS sans code CIM10 EIM)	Genre masculin associé au risque de RH pour EIM : Zhang et al.(21) <sup>2</sup>
<b>Age</b>	Significativement inférieur chez les patients réhospitalisés <sup>3</sup> (patients réhospitalisés VS patients non réhospitalisés)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Age avancé non facteur de risque (FR) de RH : Garcia-Pérez et al.(33), Campbell et al.(34), Franchi et al.(35)</li> <li>• Age &gt;=75 ans prédictif de RH à 30 jours : Silverstein et al.(36)</li> </ul>	Significativement inférieur chez les patients réhospitalisés avec code CIM10 EIM (Patients réhospitalisés avec code CIM10 EIM VS sans code CIM10 EIM)	Age avancé non FR de RH pour EIM : Zhang et al.(21,22)
<b>Durée de séjour de la 1ère hospitalisation (avec code CIM10 EIM)</b>	Significativement inférieure chez les patients réhospitalisés (patients réhospitalisés VS patients non réhospitalisés)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Longue durée de séjour FR de RH : Zanocchi et al.(37), Comette et al.(38), Kwok et al.(39), Bisharat et al.(40)</li> <li>• Courte durée de séjour FR de RH : Pérès et al.(41), Westert et al.(42)</li> <li>• Durée de séjour non associée aux RH : Franchi et al.(35)</li> </ul>	Pas d'association significative (Patients réhospitalisés avec code CIM10 EIM VS sans code CIM10 EIM)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durée de séjour non associée aux RH pour EIM : Davies et al.(23)</li> <li>• Durée de séjour &gt; 14 jours associée aux RH pour EIM : Zhang et al.(21)</li> </ul>

**Tableau 14. Facteurs de risques de RH : confrontation des résultats aux données de la littérature**

<sup>1</sup> Avec les tests d'associations pour les variables brutes et les modèles de régression univariés et multivariés. L'analyse de survie montre cependant que le sexe masculin pourrait être un facteur de risque de RH (test Logrank  $p = 0,0045$ ).

<sup>2</sup> Résultat s'expliquant par une incidence des cancers dans l'état d'Australie Occidentale supérieure chez les hommes.

<sup>3</sup> Ce résultat pourrait s'expliquer par les hospitalisations programmées chez les patients cancéreux. En effet les patients présentant une comorbidité de type cancer à la première hospitalisation sont significativement plus jeunes que ceux n'en présentant pas (Test Z,  $p < 0,0001$ ).

Variables	RH toutes causes confondues		RH pour EIM	
	Résultats de notre étude	Littérature	Résultats de notre étude	Littérature
<b>Score de l'Indice de Comorbidité de Charlson (ICC)</b>	Pas d'association significative (patients réhospitalisés VS patients non réhospitalisés)	Score > 2 FR de RH à 3 mois : Zanocchi et al.(37)	Pas d'association significative (Patients réhospitalisés avec code CIM10 EIM VS sans code CIM10 EIM)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Score ICC associé au risque de RH pour EIM<sup>4</sup> : Onder et al(18), Zhang et al.(21)</li> <li>Score ICC associé au nombre d'EIM que présente un patient : Sikdar et al.(32)</li> </ul>
<b>Cancer</b>	Risque de RH significativement supérieur chez les patients atteints d'un cancer à la première hospitalisation avec code CIM10 EIM	Résultats similaires : Morrissey et al.(44)	Risque de RH avec code CIM10 EIM significativement supérieur chez les patients atteints d'un cancer à la première hospitalisation avec code CIM10 EIM	Risque de RH pour EIM supérieur chez les patients atteints de cancer : Zhang et al.(21)
<b>AVC</b>	Risque de RH significativement inférieur chez les patients avec une comorbidité de type AVC à la première hospitalisation avec code CIM10	Résultats similaires : Lin et al.(45) <sup>5</sup>		

**Tableau 14. Facteurs de risques de RH : confrontation des résultats aux données de la littérature**

<sup>4</sup> Ceci peut en partie s'expliquer par le fait que plus un patient présente de comorbidités, plus il est susceptible de prendre plusieurs médicaments. L'incidence des EIM est directement proportionnelle au nombre de médicaments et se majore avec l'allongement de la durée de prescription (43).

<sup>5</sup> Il ne s'agit pas d'une étude comparant patients avec RH VS patients sans RH mais d'une étude étudiant les RH chez des patients présentant un AVC où les délais et les probabilités de réhospitalisations sont similaires à nos résultats.

Variables	RH toutes causes confondues		RH pour EIM	
	Résultats de notre étude	Littérature	Résultats de notre étude	Littérature
<b>Atteinte hépatique</b>	Risque de RH significativement supérieur chez les patients avec une atteinte hépatique à la première hospitalisation avec code CIM10 EIM	Atteinte hépatique FR de RH : Franchi et al.(35), Silverstein et al.(36)		
<b>Autres comorbidités</b>			Pas de comorbidités associées aux RH en dehors des cancers	<ul style="list-style-type: none"> <li>Comorbidités associées aux RH : insuffisance cardiaque, maladies vasculaires, BPCO, pathologies rhumatologiques, atteintes hépatiques, Diabète, atteintes rénales et cancers<sup>6</sup></li> <li>Comorbidités protectrices vis-à-vis des RH : maladies cérébrovasculaires, démences et hémipariés – paraplégies : Zhang et al.(21)</li> </ul>
<b>Délai de RH</b>	La probabilité d'être réhospitalisé augmente rapidement de 0 à 2 mois puis est constante. A 30 jours, elle est proche de 20%.	La plupart des études sur les RH utilisent un délai de 30 jours pour définir une RH précoce. Le taux de RH à 30 jours chez la personne âgée est estimé entre 8% et 19% : Saidlitz et al.(2)	La probabilité d'être réhospitalisé avec un code CIM10 EIM augmente jusqu'à 20% de 0 à 4 mois puis se stabilise.	

**Tableau 14. Facteurs de risques de RH : confrontation des résultats aux données de la littérature**

<sup>6</sup> La méthodologie utilisée par Zhang et al. pour l'étude des comorbidités est différente de la nôtre. Nous avons comparé les comorbidités des patients réhospitalisés avec code CIM10 EIM à celles des patients réhospitalisés sans code CIM10 EIM. Nous nous sommes donc uniquement intéressés aux patients réhospitalisés. Dans l'étude australienne, les comorbidités des patients réhospitalisés pour EIM ont été comparées à celles des patients non réhospitalisés pour EIM (qu'ils soient réhospitalisés pour une autre raison ou pas).

Zhang et al. soulignent ainsi que les comorbidités, et non l'âge avancé, sont à prendre en compte pour éviter le risque de RH pour EIM. En effet, certaines comorbidités peuvent rendre les personnes âgées plus vulnérables vis-à-vis du médicament. Nous pouvons prendre l'exemple des insuffisances rénales ou des atteintes hépatiques qui peuvent être à l'origine de modifications dans la pharmacocinétique ou la pharmacodynamie des médicaments(46–49).

## **IV.Utilisation du DPI**

La lecture des courriers de sortie des séjours des 143 patients hospitalisés et réhospitalisés avec code CIM10 nous a permis de conserver 87 patients pour lesquels nous trouvons une première hospitalisation pour EIM et au moins une réhospitalisation pour EIM.

### **IV.A. Patients présentant un EIM imputable à une chimiothérapie cytotoxique lors de la première hospitalisation**

Les 69 patients dont la première hospitalisation correspond à un EIM de chimiothérapie cytotoxique ont tous été réhospitalisés pour un EIM de chimiothérapie. Ils ont générés 200 EIM dont 2 non attribuables à la chimiothérapie. Les aplasies médullaires et les atteintes neuropathiques constituent la majorité de ces EIM. Nous ne discuterons pas de ces derniers car ils sont bien connus et non évitables. Notons toutefois que dans l'étude de Zhang et al. les médicaments appartenant à la catégorie « hormones et agents systémiques » incluant les agents antinéoplasiques ont le hazard ratio le plus élevé vis-à-vis du risque de réhospitalisations répétées pour EIM (HR = 2,12 ; IC 95% [1,89-2,38]) derrière les vaccins(2).

### **IV.B. Patients présentant un EIM non imputable à une chimiothérapie cytotoxique lors de la première hospitalisation**

#### **IV.B.1. Etude des EIM**

Au total, 18 patients ont été réhospitalisés pour EIM (en dehors des EIM provoqués par une chimiothérapie cytotoxique) soit une incidence de 18/1000 patients-années. Nous avons répertorié 59 EIM correspondant à des termes du dictionnaire medDRA dans les courriers de sortie. Plusieurs dénominations d'EIM peuvent correspondre à un même événement (exemple : Hémorragie gastro-intestinale haute et INR augmenté). La plupart des EIM sont des effets de type A (85 %) et attendus (98 %). Ces données sont en accord avec celles de la littérature où les EIM responsables d'hospitalisations chez la personne âgée sont très majoritairement de type A (75%-89%)(18) (23).

Les EIM identifiés ont constitué le motif d'une hospitalisation au CHU dans plus de la moitié des cas. Ils sont principalement apparus en ambulatoire. Les surdosages en AVK (INR augmenté), les hémorragies du tube digestif (hémorragies gastro-intestinales et méléna), les asthénies et les surdosages en digoxine sont les principaux EIM retrouvés chez ces patients.

La sous notification de ces EIM pourtant graves (entraînant une hospitalisation ou une prise en charge au cours de l'hospitalisation) reste importante. Nous avons calculé un taux de sous notification de 90 %. Les EIM déclarés concernent 3 cas d'hémorragies digestives (patients n°2, n°4 et n°6), et un cas d'ostéoporose médicamenteuse (patient n°14). Le CRPV travaille en étroite collaboration avec l'équipe pharmaceutique du pôle digestif. Un interne en pharmacie est présent quotidiennement dans les services de gastro entérologie. Ceci explique la dominance de la déclaration des hémorragies digestives au CRPV. En 2002, une étude française réalisée auprès de médecins urgentistes a montré que le taux de notification des EIM en médecine d'urgence était d'environ 6 % (50). Une revue de la littérature sur les causes de sous notification a été réalisée en 2009 par une équipe espagnole. Les auteurs ont ainsi mis en évidence que les notifications d'effets indésirables dépendent : des spécialités médicales (sous notification très importante des médecins généralistes), d'une absence de connaissance du médicament, de la crainte d'une erreur de prescription et/ou d'un manque de temps ou d'intérêt (51). La loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé rend obligatoire la déclaration des EIM graves par les professionnels de santé (52).

La iatrogénèse médicamenteuse du sujet âgé est mal recensée sur un plan qualitatif et quantitatif car : la plupart des médicaments incriminés sont anciens et bien connus ce qui n'incite pas les médecins à déclarer l'EIM (ex : hyponatrémie sous diurétique thiazidique) et l'imputabilité est souvent difficile en raison des comorbidités et des co-médications (ex : adynamie sous digitalique). Les accidents idiosyncrasiques sont en revanche mieux notifiés mais ils sont moins fréquents et surtout difficilement évitables (53).

#### **IV.B.2. Etude des médicaments imputés**

Nous avons répertoriés 52 médicaments imputables en regard des 57 EIM retrouvés. Les médicaments les plus impliqués sont des anticoagulants (AVK et héparines) et la digoxine. Les données de la littérature sont très hétérogènes à ce sujet.

##### ***Hospitalisations pour EIM : données de la littérature***

Une étude américaine récente s'est intéressée aux hospitalisations aux urgences pour EIM chez les plus de 65 ans. Sur une population de 5077 patients hospitalisés pour EIM, les médicaments les plus impliqués ont été la warfarine (33,3%), les insulines (13,9%), les antiagrégants plaquetaires (13,3%) et les hypoglycémisants oraux (10,7%)(54). Pour Onder et al., les principaux médicaments responsables d'hospitalisations chez la personne âgée sont les diurétiques, les inhibiteurs calciques, les AINS et la digoxine (18).

### ***Réhospitalisations pour EIM : données de la littérature***

Dans l'étude de Davies et al., les principaux médicaments à l'origine de réhospitalisations ont été les antiagrégants plaquettaires (aspirine et clopidogrel), les diurétiques et les médicaments antihypertenseurs (23). Pour Zhang et al., les médicaments responsables d'hospitalisations multiples chez la personne âgée sont majoritairement les médicaments du système cardiovasculaire (17,3%), les médicaments cytotoxiques et immunosupresseurs (13,2%) et les hormones (10,3%)(21). Enfin, dans une thèse réalisée sur une étude descriptive des réhospitalisations d'origine médicamenteuse dans le service de post urgences médicales du CHU de Toulouse, les principaux médicaments responsables de réhospitalisations sont : les médicaments du système nerveux (psychoanaleptiques, psycholeptiques et analgésiques), les médicaments du système cardiovasculaire (médicaments du système rénine angiotensine , diurétiques etc.) les anticoagulants et les antiagrégants plaquettaires (4).

### ***Cas particulier des anti vitamine K et de la digoxine***

Les AVK, utilisés depuis plus de 40 ans, constituent les médicaments anticoagulants de référence pour des pathologies cardiaques fréquentes (fibrillation auriculaire, valvulopathies) et les thromboses veineuses. L'étude EMIR confirme que les AVK sont à l'origine du plus fort taux d'incidence d'hospitalisation pour effet indésirable en France : 0,45% en 2007 et 0,41% en 1998 soit 12,3% des hospitalisations pour EIM en 2007 et 13% en 1998. D'après les bases de données de l'assurance maladie, la consommation de médicaments AVK a doublé entre 1996 et 2007 (15).

La digoxine est un glucoside cardiotonique utilisé dans la réduction de la gêne fonctionnelle en cas d'insuffisance cardiaque ainsi que dans la réduction ou le ralentissement de diverses tachycardies. Elle possède une marge thérapeutique étroite avec des effets indésirables cardiaques graves, parfois mortels. Des associations médicamenteuses peuvent potentialiser les effets indésirables de la digoxine ou diminuer son efficacité (55). Ce médicament présente un rapport bénéfice/risque défavorable chez les patients de plus de 75 ans à posologie > 0,125 mg/j ou à concentration > 1,2 ng/ml (56).

Suite à la découverte d'un EIM, les médicaments suspects ont été arrêtés dans 48 % des cas. Ce chiffre qui peut paraître faible s'explique en partie par le fait que les accidents hémorragiques impliquant un AVK n'entraînent pas forcément l'arrêt de ce dernier. Le maintien d'une anticoagulation s'avère souvent indispensable chez certains patients âgés présentant un risque thromboembolique important. L'objectif est donc de réajuster la posologie de l'anticoagulant dans le but de retrouver un INR équilibré. Nous pouvons citer ici

le cas particulier du patient n°6 qui a présenté de nombreux épisodes d'hémorragies digestives sous anticoagulants (AVK et héparines). Ce patient porteur d'une valve mitrale mécanique était également atteint d'un adénocarcinome gastrique à l'origine des saignements. Une anticoagulation était nécessaire du fait de sa pathologie cardiaque, ce qui a favorisé les accidents hémorragiques (Annexe 4).

Les autres médicaments non arrêtés (amiodarone, héparines et corticoïdes) concernent majoritairement des pathologies pour lesquelles la balance bénéfice/risque s'avère en faveur de la poursuite du médicament responsable de l'EIM. Certains médicaments n'ont pas été arrêtés mais ont nécessité l'introduction d'un médicament correcteur. C'est le cas du patient n°1 qui a présenté une hypothyroïdie sous amiodarone nécessitant l'introduction de levothyroxine sodique.

Sur les 52 médicaments imputés : 30 ont été prescrits en milieu hospitalier (des anticoagulants pour moitié), 15 ont été prescrits en ambulatoire et l'origine de prescription est inconnue pour 7 d'entre eux. Dans 87 % des cas les médicaments imputés sont des médicaments prescrits au long cours. Pour 12 patients, le médicament en cause lors de la réhospitalisation était déjà présent lors de la première hospitalisation pour EIM. Ces données démontrent donc l'importance de ne pas négliger, chez les personnes âgées, les risques potentiels des médicaments habituellement bien équilibrés. Ces médicaments doivent faire l'objet d'une réévaluation régulière tout comme les médicaments d'introduction récente.

Pour les patients n°2 et n°6, les médicaments en cause pour la réhospitalisation ont été introduits lors de la première hospitalisation pour EIM. Pour les patients n°8 et n°9 les médicaments en cause ont été prescrits par le médecin traitant après la première hospitalisation.

Dans l'étude de Davies et al. la répartition des médicaments responsables de réhospitalisations était la suivante : près de la moitié étaient pris au long cours, 1/5 étaient introduits lors de la première hospitalisation (rappelons toutefois que contrairement à notre étude cette première hospitalisation ne concernait pas forcément un EIM) et 1/4 des médicaments étaient prescrits en ambulatoire après la première hospitalisation(23).

Dans notre étude, plus d'un patient sur deux a été réhospitalisé avec un EIM imputé au même médicament que lors d'une hospitalisation précédente (ou un médicament similaire). Dans la thèse réalisée par Hélène Chaye, ce ratio était de 31 % (4).

A la première hospitalisation, pour les 18 patients que nous étudions dans cette partie, le nombre moyen de médicaments prescrits à l'entrée était de 7,5 (min = 2; max = 15). Parmi

les 10 millions de personnes âgées de 65 ans ou plus en France, environ 1,5 million consomment quotidiennement sept médicaments ou plus (57). Il n'existe pas de consensus sur la définition du terme polymédication. La polymédication peut être définie selon des critères quantitatifs (simple dénombre de médicaments) ou des critères qualitatifs (médicaments non indiqués cliniquement)(58). A ce jour, aucune valeur seuil à partir de laquelle on parle de polymédication n'a été définie. La polymédication augmente le risque d'interactions médicamenteuses et donc d'EIM mais aussi de mauvaise observance des médicaments (43). Les données de la littérature indiquent chez les patients âgés une très forte corrélation entre la prise de plus de 9 médicaments et le risque d'EIM (59)(60).

Nous retrouvons un cas d'interaction médicamenteuse : le patient n°8. Il s'agit d'une patiente sous fluindione ayant présenté des selles noirâtres suite à l'introduction d'une antibiothérapie par norfloxacine pour suspicion d'infection urinaire par son médecin généraliste. Une interaction médicamenteuse a été suspectée (Annexe 4). Cette dernière est bien décrite dans le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM et dans la littérature. Chez des patients âgés et polymédiqués, elle est indépendante du nombre de médicaments, peut s'avérer dangereuse chez un tiers des patients, et semble avant tout liée aux variations de métabolisme des fluoroquinolones (61). Les interactions médicamenteuses rencontrées chez le sujet âgé ne sont pas différentes de celles rencontrées chez le sujet jeune. Elle sont cependant plus fréquentes en gériatrie comme nous l'avons déjà expliqué. Une étude menée au CHU de Rouen s'est intéressée aux ordonnances de 639 malades de plus de 65 ans lors de leur admission à l'hôpital. La prise médicamenteuse moyenne était de  $4,4 \pm 2,8$  médicaments par malade. Une interaction médicamenteuse a été retrouvée chez 37% des patients et la prévalence de ces interactions augmentait avec le nombre de médicaments prescrits. Les médicaments les plus fréquemment en cause étaient les digitaliques et antiarythmiques, les diurétiques, les anticoagulants et les psychotropes (62).

### **IV.B.3. Estimation de l'évitabilité**

Notre étude rétrospective basée sur la lecture des courriers de sortie ne nous permettait pas d'utiliser d'échelle de mesure validée comme celle de Olivier et al.(29). Nous avons donc au cas par cas essayé d'estimer la notion d'évitabilité de manière empirique. Ainsi nous avons identifié 5 patients pour lesquels une hospitalisation avec EIM nous semblait évitable. Detournay et al. ont évalué le coût d'une hospitalisation pour EIM en France à 2400 € (63). Nous avons donc estimé le coût de ces EIM évitables à 12 000€. Nous ne discuterons pas le cas du patient n°16 dont l'évitabilité de l'eczéma sous statine s'avère claire, ni du patient n°8 déjà discuté. L'hypothyroïdie sous amiodarone du patient n°1 non corrigée à la première hospitalisation est un EIM dont la description et la prise en charge

sont bien décrites dans la littérature (64)(65). Pour le patient n°3, retenons que la succession des deuils/pertes chez le sujet âgé peut entraîner une tristesse et que celle-ci ne nécessite pas systématiquement une prise en charge médicamenteuse (66)(67). Cette notion de *disease mongering* (création des maladies) reste tout de même très largement débattue en pharmacologie sociale avec l'éventuelle intégration du chagrin post deuil comme une forme de dépression dans le DSM V, incitant à la prescription médicamenteuse (68). Enfin, s'agissant du patient n°6, des données sur les erreurs médicamenteuses liées à l'utilisation des héparines sont disponibles via la National Patient Safety Agency (NPSA) en Grande-Bretagne. L'organisme a reçu 1250 rapports d'incidents liés à l'utilisation d'anticoagulants entre le 1 septembre 2004 et le 31 décembre 2005. De ces rapports, 416 concernaient les héparines et pour 76% d'entre eux il s'agissait d'une erreur d'administration.

Howard et al. ont réalisé une analyse de la littérature sur les hospitalisations pour EIM évitables et plus particulièrement les médicaments responsables de ces hospitalisations évitables. Il en ressort que les principaux médicaments impliqués sont : les antiagrégants plaquettaires (16%), les diurétiques (16 %), les AINS (11%) et les anticoagulants (8%). La plupart des hospitalisations liées à ces médicaments étaient des erreurs de prescription (31%), des problèmes d'observance (33%) ou de monitoring (22%) (40). En analysant les EIM survenus lors de 30 000 séjours hospitaliers de la région de New York, Brennan et al. démontrent qu'une proportion importante (> 30 %) des accidents iatrogènes aurait pu être évitée par une prescription médicamenteuse adaptée (41). Une étude réalisée dans le service de gériatrie de l'hôpital Bichat s'est penchée sur 130 accidents iatrogéniques graves déclarés entre 2003 et 2006 pour analyser leur évitabilité. Ainsi, 79 des 130 accidents, soit 60 %, ont été estimés évitables impliquant 56 erreurs de prescription, 38 erreurs de surveillance et 18 erreurs d'observance (69).

## **V. Incidence des réhospitalisations pour EIM (hors chimiothérapie anticancéreuse) : extrapolation à l'échelle nationale et de la Haute-Garonne.**

En dehors des EIM de chimiothérapie, l'incidence des réhospitalisations chez les personnes âgées hospitalisées pour EIM au CHU de Toulouse est de 18/1000 patients-années. Nous avons essayé par un calcul simple d'extrapoler ce chiffre à l'échelle nationale et à l'échelle de la Haute-Garonne.

- 1) Nous avons tout d'abord récupéré les taux de recours aux établissements de soins de courte durée MCO selon l'âge via les données de 2010 de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees)(70). En couplant

ces résultats aux données démographiques de 2010 de l'Insee(71)(72), nous avons pu estimer le nombre d'hospitalisations chez les plus de 65 ans sur une année en France et au niveau du département de la Haute-Garonne (détail du calcul en Annexe 5).

- 2) L'incidence des hospitalisations pour EIM chez les plus de 65 ans à l'échelle nationale a été estimée par Pouyanne et al. à 4,1 % (11). L'application de cette incidence aux résultats précédemment estimés nous a permis d'évaluer le nombre annuel d'hospitalisations pour EIM chez les plus de 65 ans en France et au niveau du département de la Haute-Garonne (respectivement 232 656 et 4127 hospitalisations, détail du calcul en Annexe 5).
- 3) Enfin, à cette évaluation nous avons appliqué l'incidence des réhospitalisations chez les personnes âgées hospitalisées pour EIM de 18/1000 patients-années. Ainsi, nous estimons que plus de 4180 patients de plus de 65 ans sont probablement réhospitalisés au moins une fois pour EIM en France sur une année, ce chiffre tend vers 75 pour la Haute-Garonne. Le coût d'une hospitalisation pour EIM étant en moyenne de 2400 € (63), on peut donc estimer qu'à l'échelle nationale, le coût des réhospitalisations pour EIM doit se rapprocher de 10 000 000 € (ce coût se rapproche de 180 000 € pour la Haute-Garonne).

Ces chiffres, qui ne tiennent pas compte de toutes les disparités régionales qui peuvent être observées en termes d'incidence d'hospitalisations pour EIM ne constituent cependant que des estimations pour discussion. De plus notre calcul est basé sur un nombre de séjours hospitaliers, plusieurs séjours hospitaliers pouvant correspondre à un même patient. Enfin l'incidence calculée par Pouyanne et al. datant de 2000, il est fort probable que cette dernière ait évolué en dix ans.

## Conclusion et perspective

Cette étude souligne l'intérêt mais également les limites de l'utilisation des données du PMSI et du DPI pour étudier les hospitalisations pour EIM. Elle nous a permis d'estimer, chez les patients hospitalisés pour EIM, une incidence de réhospitalisation pour EIM de 87/1000 patients-années. Cette dernière est ramenée à 18/1000 patients-années en ne tenant pas compte des EIM prévisibles liées aux chimiothérapies anticancéreuses. Les 18 patients que nous avons étudiés en détail ont généré 26 réhospitalisations avec EIM pour un coût que nous estimons à 62 400€. Les EIM représentent donc une part non négligeable des réhospitalisations. Notre étude concernant uniquement le CHU de Toulouse, les chiffres d'incidences calculés sont probablement sous-estimés. Il serait intéressant d'élargir ce travail à l'échelle d'un département afin d'effectuer un suivi optimal des patients en utilisant les données du PMSI fournies par les établissements publics et privés de la Haute Garonne. Par ailleurs, afin d'affiner le calcul d'incidence des réhospitalisations pour EIM, il faudrait élargir la durée de suivi mais surtout identifier réellement les premiers épisodes d'hospitalisations pour EIM.

L'âge avancé, comme le montre nos résultats en accord avec les données de la littérature, ne semble pas être un facteur de risque de réhospitalisation pour EIM. Même si la polyopathie et la polymédication jouent un rôle prépondérant qui n'est plus à démontrer, il est difficile d'établir à ce jour des critères permettant d'évaluer si un patient présente un fort risque de réhospitalisation pour EIM. Il en est de même pour définir l'évitabilité. La prévention du risque de réhospitalisation pour EIM doit donc se faire au cas par cas en réévaluant et en adaptant les prescriptions en fonction du profil de chaque patient. Pour se faire, les praticiens disposent d'outils d'aide à la prescription (notamment pour adapter les prescriptions à la fonction rénale) et de listes de médicaments potentiellement inappropriés chez la personne âgée validées par des consensus d'experts comme celle de Laroche et al.(56). La conciliation médicamenteuse à l'admission, l'aide à la prescription grâce au développement de la pharmacie clinique et l'éducation thérapeutique font partie intégrante des missions fondamentales du pharmacien qui a également un rôle à jouer pour limiter la iatrogénie médicamenteuse.

## Bibliographie

1. Forster AJ, Murff HJ, Peterson JF, Gandhi TK, Bates DW. The incidence and severity of adverse events affecting patients after discharge from the hospital. *Ann Intern Med.* 2003;138(3):161-167.
2. Saidlitz P. Les facteurs de risque de réhospitalisation précoce chez le sujet âgé [Thèse d'exercice 2011TOU31046]. Université Paul Sabatier (Toulouse). Faculté des sciences médicales Rangueil; 2011.
3. Halfon P, Egli Y, van Melle G, Chevalier J, Wasserfallen JB, Burnand B. Measuring potentially avoidable hospital readmissions. *J Clin Epidemiol.* 2002;55(6):573-587.
4. Chaye H. Etude descriptive des réhospitalisations d'origine médicamenteuse dans un service de post urgences médicales au CHU de Toulouse [Thèse d'exercice n°35]. Université Bordeaux 2 – Victor Segalen U.F.R. des sciences pharmaceutiques; 2013.
5. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: geriatric assessment methods for clinical decision-making. *J Am Geriatr Soc.* 1988;36(4):342-347.
6. Legrain S. Rapport HAS - Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé (2005) [Internet]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa\\_synth\\_biblio\\_2006\\_08\\_28\\_\\_16\\_44\\_51\\_580.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28__16_44_51_580.pdf)
7. LOI n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique [Internet]. 2004-806 août 9, 2004. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000787078&dateTexte=&categorieLien=id>
8. Gurwitz JH, Avorn J. The ambiguous relation between aging and adverse drug reactions. *Ann Intern Med.* 1991;114(11):956-966.
9. Everitt DE, Avorn J. Drug prescribing for the elderly. *Arch Intern Med.* 1986;146(12):2393-2396.
10. Bates DW. Drugs and adverse drug reactions: how worried should we be? *JAMA J Am Med Assoc.* 1998;279(15):1216-1217.
11. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *French Pharmacovigilance Centres. BMJ.* 2000;320(7241):1036.
12. Bégaud B, Martin K, Fourrier A, Haramburu F. Does age increase the risk of adverse drug reactions? *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54(5):550-552.
13. Moore N, Imbs JL. Effets indésirables des médicaments chez la personne âgée : Une analyse de la Banque nationale de cas en pharmacovigilance. *Rev Prat.* 1996;46(4):396-399.

14. ENEIS : Étude Nationale sur les Événements Indésirables graves liés aux Soins. DREES. Fascicule Etudes et Résultats n°398, mai 2005. [Internet]. Disponible sur: <http://www.ccecqa.asso.fr/sites/ccecqa.cpm.aquisante.priv/files/ENEIS-er398-mai2005.pdf>
15. EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Coordination CRPV de Bordeaux. Décembre 2007 [Internet]. Disponible sur: <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/EMIR.pdf>
16. Lazarou J PB. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279(15):1200-1205.
17. Beijer HJM, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci*. 2002;24(2):46-54.
18. Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della Vedova C, Bernabei R, et al. Adverse Drug Reactions as Cause of Hospital Admissions: Results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(12):1962-1968.
19. Marcantonio ER, McKean S, Goldfinger M, Kleefield S, Yurkofsky M, Brennan TA. Factors associated with unplanned hospital readmission among patients 65 years of age and older in a Medicare managed care plan. *Am J Med*. 1999;107(1):13-17.
20. Campbell SE, Seymour DG, Primrose WR. A systematic literature review of factors affecting outcome in older medical patients admitted to hospital. *Age Ageing*. mars 2004;33(2):110-115.
21. Zhang M, Holman CDJ, Price SD, Sanfilippo FM, Preen DB, Bulsara MK. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. *BMJ*. 2009;338(jan07 3):a2752-a2752.
22. Zhang M, Holman CDJ, Preen DB, Brameld K. Repeat adverse drug reactions causing hospitalization in older Australians: a population-based longitudinal study 1980–2003. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(2):163-170.
23. Davies EC, Green CF, Mottram DR, Rowe PH, Pirmohamed M. Emergency re-admissions to hospital due to adverse drug reactions within 1 year of the index admission. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(5):749-755.
24. Code de la santé publique - Article L6113-7 [Internet]. Code Santé Publique. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006690710>
25. Code de la santé publique - Article L6113-8 [Internet]. Code Santé Publique. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006690711>

26. Harboun M. Évaluation, complications et prévention des comorbidités du sujet âgé. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. 2007;7(37):7-10.
27. Sundararajan V, Henderson T, Perry C, Muggivan A, Quan H, Ghali WA. New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted in-hospital mortality. *J Clin Epidemiol*. 2004;57(12):1288-1294.
28. Begaud B. Standardized assessment of adverse drug reactions: the method used in France. Special workshop--clinical. *Drug Inf J*. 1984;18(3-4):275-281.
29. Olivier P, Caron J, Haramburu F, Imbs J-L, Jonville-Béra A-P, Lagier G, et al. Validation of a measurement scale: example of a French Adverse Drug Reactions Preventability Scale. *Thérapie*. 2005;60(1):39-45.
30. Rawlins MD. Clinical pharmacology. Adverse reactions to drugs. *Br Med J Clin Res Ed*. 1981;282(6268):974-976.
31. Von Euler M, Eliasson E, Öhlén G, Bergman U. Adverse drug reactions causing hospitalization can be monitored from computerized medical records and thereby indicate the quality of drug utilization. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15(3):179-184.
32. Sikdar KC, Dowden J, Alaghebandan R, MacDonald D, Peter P, Gadag V. Adverse Drug Reactions in Elderly Hospitalized Patients: A 12-Year Population-Based Retrospective Cohort Study. *Ann Pharmacother*. 2012;46(7-8):960-971.
33. García-Pérez L, Linertová R, Lorenzo-Riera A, Vázquez-Díaz JR, Duque-González B, Sarría-Santamera A. Risk factors for hospital readmissions in elderly patients: a systematic review. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2011;104(8):639-651.
34. Campbell SE, Seymour DG, Primrose WR. A systematic literature review of factors affecting outcome in older medical patients admitted to hospital. *Age Ageing*. 2004;33(2):110-115.
35. Franchi C, Nobili A, Mari D, Tettamanti M, Djade CD, Pasina L, et al. Risk factors for hospital readmission of elderly patients. *Eur J Intern Med*. 2013;24(1):45-51.
36. Silverstein MD, Qin H, Mercer SQ, Fong J, Haydar Z. Risk factors for 30-day hospital readmission in patients  $\geq$  65 years of age. *Proc Bayl Univ Med Cent*. 2008;21(4):363-372.
37. Zanicchi M, Maero B, Martinelli E, Cerrato F, Corsinovi L, Gonella M, et al. Early re-hospitalization of elderly people discharged from a geriatric ward. *Aging Clin Exp Res*. 2006;18(1):63-69.
38. Comette P, D'Hoore W, Malhomme B, Van Pee D, Meert P, Swine C. Differential risk factors for early and later hospital readmission of older patients. *Aging Clin Exp Res*. 2005;17(4):322-328.
39. Kwok T, Lau E, Woo J, Luk JK, Wong E, Sham A, et al. Hospital readmission among older medical patients in Hong Kong. *J R Coll Physicians Lond*. 1999;33(2):153-156.

40. Bisharat N, Handler C, Schwartz N. Readmissions to medical wards: analysis of demographic and socio-medical factors. *Eur J Intern Med.* 2012;23(5):457-460.
41. Pérès K, Rainfray M, Perrié N, Emeriau JP, Chêne G, Barberger-Gateau P. Incidence, risk factors and adequation of early readmission among the elderly. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2002;50(2):109-119.
42. Westert GP, Lagoe RJ, Keskimäki I, Leyland A, Murphy M. An international study of hospital readmissions and related utilization in Europe and the USA. *Health Policy Amst Neth.* 2002;61(3):269-278.
43. Carbonin P, Pahor M, Bernabei R, Sgadari A. Is age an independent risk factor of adverse drug reactions in hospitalized medical patients? *J Am Geriatr Soc.* 1991;39(11):1093-1099.
44. Morrissey EFR, McElroy JC, Scott M, McConnell BJ. Influence of Drugs, Demographics and Medical History on Hospital Readmission of Elderly Patients. *Clin Drug Investig.* 2003;23(2):119-128.
45. Lin H-J, Chang W-L, Tseng M-C. Readmission after stroke in a hospital-based registry: risk, etiologies, and risk factors. *Neurology.* 2011;76(5):438-443.
46. Corsonello A, Pedone C, Corica F, Mussi C, Carbonin P, Antonelli Incalzi R. Concealed renal insufficiency and adverse drug reactions in elderly hospitalized patients. *Arch Intern Med.* 2005;165(7):790-795.
47. Corsonello A, Pedone C, Incalzi RA. Age-Related Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Changes and Related Risk of Adverse Drug Reactions. *Curr Med Chem.* 2010;17(6):571-584.
48. ElDesoky ES. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Crisis in the Elderly. *Am J Ther.* 2007;14(5):488-498.
49. Ferchichi S, Antoine V. Le bon usage des médicaments chez la personne âgée. *Rev Médecine Interne.* 2004;25(8):582-590.
50. Milojevic K, Chassagnol I, Brion N, Cléro J, Degrèze N, Lambert Y. [Adverse drug reaction reporting in emergency medicine]. *Thérapie.* 2004;59(6):611-614.
51. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp.* 2009;32(1):19-31.
52. LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. 2011-2012 déc 29, 2011.
53. Apretna E, Haramburu F, Taboulet F, Bégaud B. [Medical and socio-economical impact of drug-induced adverse reactions]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2005;34(4):271-276.

54. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans. *N Engl J Med*. 2011;365(21):2002-2012.
55. Digoxin: serious drug interactions. *Prescrire Int*. 2010;19(106):68-70.
56. Laroche M-L, Charmes J-P, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(8):725-731.
57. Lemorton C. N° 848 - Rapport d'information de Mme Catherine Lemorton sur la prescription, la consommation et la fiscalité des médicaments [Internet]. 2008. Disponible sur: <http://www.assemblee-nationale.fr/13/rap-info/i0848.asp>
58. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007;5(4):345-351.
59. Field TS, Gurwitz JH, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, et al. Risk factors for adverse drug events among nursing home residents. *Arch Intern Med*. 2001;161(13):1629-1634.
60. Nguyen JK, Fouts MM, Kotabe SE, Lo E. Polypharmacy as a risk factor for adverse drug reactions in geriatric nursing home residents. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2006;4(1):36-41.
61. Schmidt J, Duhaut P, Pernes S, Smail A, Le Page L, Salle V, et al. Interactions fluoroquinolones-fluindione : étude de 185 patients consécutifs. *Rev Med Interne*. 2008;29:S306.
62. Manchon ND, Bercoff E, Lemarchand P, Chassagne P, Senant J, Bourreille J. Fréquence et gravité des interactions médicamenteuses dans une population âgée : étude prospective concernant 639 malades. *Rev Med Interne*. 10(6):521-525.
63. Detournay B, Fagnani F, Pouyanne P, Haramburu F, Begaud B, Welsch M, et al. [Cost of hospitalizations for adverse drug effects]. *Therapie*. 2000;55(1):137-139.
64. Roberts CGP, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet*. 2004;363(9411):793-803.
65. Laurberg P, Andersen S, Bülow Pedersen I, Carlé A. Hypothyroidism in the elderly: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Drugs Aging*. 2005;22(1):23-38.
66. Kleinman A. Culture, bereavement, and psychiatry. *Lancet*. 2012;379(9816):608-609.
67. Afssaps. Bon usage des antidépresseurs au cours des troubles dépressifs chez l'adulte [Internet]. 2005. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/content/download/6201/60125/version/3/file/map.pdf>
68. Wakefield J, First M. Validity of the bereavement exclusion to major depression: does the empirical evidence support the proposal to eliminate the exclusion in DSM-5? *World Psychiatry*. 2012;11(1):3-10.

69. Stoianovici I, Orru E, Lieberherr D, Girard L, Lacaille S, Legrain S. Etude d'évitabilité sur 130 cas d'accidents iatrogéniques déclarés en pharmacovigilance dans un service de gériatrie. Rev Geriatr. 33(4):277-284.

70. Drees. Répartition des séjours dans les établissements de soins de courte durée MCO selon le sexe, l'âge des patients et la pathologie traitée [Internet]. Disponible sur: <http://www.data.drees.sante.gouv.fr/TableViewer/tableView.aspx?ReportId=32>

71. Insee - Population - Bilan démographique 2010 - Pyramide des âges [Internet]. Disponible sur: <http://www.insee.fr/fr/ppp/bases-de-donnees/donnees-detaillees/bilan-demo/pyramide/pyramide.htm>

72. Insee - Population - Population selon le sexe et l'âge au 1er janvier 2011 [Internet]. Disponible sur: [http://www.insee.fr/fr/themes/tableau\\_local\\_tsv.asp?ref\\_id=POP1B&nivgeo=DEP&codgeo=31&niveau=1](http://www.insee.fr/fr/themes/tableau_local_tsv.asp?ref_id=POP1B&nivgeo=DEP&codgeo=31&niveau=1)

## Tables des annexes

---

<b>Annexe 1 : Liste des codes CIM10 EIM .....</b>	<b>73</b>
Annexe 2 : Courbes de probabilité de réhospitalisation en fonction du délai de réhospitalisation (toutes causes confondues) selon les variables en classe – Test du Logrank .....	87
Annexe 3 : Courbes de probabilité de réhospitalisation en fonction du délai de réhospitalisation avec un code CIM10 EIM selon les variables en classe – Test du Logrank93	
Annexe 4 : Description des hospitalisations pour EIM des 18 patients réhospitalisés pour EIM (hors chimiothérapie anticancéreuse).....	99
Annexe 5 : Estimation du nombre d'hospitalisations pour EIM en France et en Haute-Garonne chez les plus de 65 ans .....	117

---

## Annexe 1 : Liste des codes CIM10 EIM

A800	Poliomyélite paralytique aiguë, associée au virus vaccinal
D521	Anémie par carence en acide folique due à des médicaments
D590	Anémie hémolytique auto-immune, due à des médicaments
D592	Anémie hémolytique non auto-immune, due à des médicaments
D611	Aplasie médullaire médicamenteuse
D642	Anémie sidéroblastique secondaire, due à des médicaments et des toxines
D70	Agranulocytose
E032	Hypothyroïdie due à des médicaments et à d'autres produits exogènes
E064	Thyroïdite médicamenteuse
E160	Hypoglycémie médicamenteuse, sans coma
E231	Hypopituitarisme médicamenteux
E242	Syndrome de Cushing médicamenteux
E273	Insuffisance corticosurrénale médicamenteuse
E661	Obésité médicamenteuse
E6610	Obésité médicamenteuse, avec indice de masse corporelle égal ou supérieur à 30 kg/m <sup>2</sup> et inférieur à 40 kg/m <sup>2</sup>
E6611	Obésité médicamenteuse, avec indice de masse corporelle égal ou supérieur à 40 kg/m <sup>2</sup> et inférieur à 50 kg/m <sup>2</sup>
E6612	Obésité médicamenteuse, avec indice de masse corporelle égal ou supérieur à 50 kg/m <sup>2</sup>
E6619	Obésité médicamenteuse, avec indice de masse corporelle inconnu
F110	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'opiacés : intoxication aiguë
F1100	Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par les opiacés, sans complication
F1101	Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par les opiacés, avec traumatismes ou autres blessures physiques
F1102	Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par les opiacés, avec d'autres complications médicales
F1103	Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par les opiacés, avec délirium
F1104	Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par les opiacés, avec distorsion des perceptions
F1105	Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par les opiacés, avec coma
F1106	Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par les opiacés, avec convulsions
F1107	Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë pathologique par les opiacés
F111	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'opiacés : utilisation nocive pour la santé
F112	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'opiacés : syndrome de dépendance
F1120	Syndrome de dépendance aux opiacés, personne actuellement abstinente
F11200	Syndrome de dépendance aux opiacés, personne actuellement abstinente en rémission récente
F11201	Syndrome de dépendance aux opiacés, personne actuellement abstinente en rémission partielle
F11202	Syndrome de dépendance aux opiacés, personne actuellement abstinente en rémission complète
F1121	Syndrome de dépendance aux opiacés, personne actuellement abstinente mais dans un environnement protégé
F1122	Syndrome de dépendance aux opiacés, personne suivant actuellement un régime de maintenance ou de substitution sous surveillance médicale
F1123	Syndrome de dépendance aux opiacés, personne actuellement abstinente, mais prenant des médicaments aversifs ou bloquants
F1124	Syndrome de dépendance aux opiacés, utilisation actuelle
F11240	Syndrome de dépendance aux opiacés, utilisation actuelle, sans symptôme physique
F11241	Syndrome de dépendance aux opiacés, utilisation actuelle, avec symptômes physiques
F1125	Syndrome de dépendance aux opiacés, utilisation continue
F1126	Syndrome de dépendance aux opiacés, utilisation épisodique
F113	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'opiacés : syndrome de sevrage

- F1130 Syndrome de sevrage des opiacés, sans complication
- F1131 Syndrome de sevrage des opiacés, avec convulsions
- F114 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'opiacés : syndrome de sevrage avec delirium
- F1140 Syndrome de sevrage des opiacés avec délirium, sans convulsion
- F1141 Syndrome de sevrage des opiacés avec délirium, avec convulsions
- F115 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'opiacés : trouble psychotique
- F1150 Trouble psychotique d'allure schizophrénique, dû aux opiacés
- F1151 Trouble psychotique avec idées délirantes au premier plan, dû aux opiacés
- F1152 Trouble psychotique avec hallucinations au premier plan, dû aux opiacés
- F1153 Trouble psychotique avec symptômes polymorphes au premier plan, dû aux opiacés
- F1154 Trouble psychotique avec symptômes dépressifs au premier plan, dû aux opiacés
- F1155 Trouble psychotique avec symptômes maniaques au premier plan, dû aux opiacés
- F1156 Trouble psychotique mixte, dû aux opiacés
- F116 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'opiacés : syndrome amnésique
- F117 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'opiacés : trouble résiduel ou psychotique de survenue tardive
- F1170 Flashbacks, dus aux opiacés
- F1171 Trouble de la personnalité ou du comportement, résiduel ou de survenue tardive, dû aux opiacés
- F1172 Trouble thymique résiduel ou de survenue tardive, dû aux opiacés
- F1173 Démence, due aux opiacés
- F1174 Autre déficit cognitif persistant ou de survenue tardive, dû aux opiacés
- F1175 Trouble psychotique à début tardif, dû aux opiacés
- F118 Autres troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'opiacés
- F119 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'opiacés, sans précision
- F130 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de sédatifs ou d'hypnotiques : intoxication aiguë
- F1300 Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par sédatifs ou hypnotiques, sans complication
- F1301 Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par sédatifs ou hypnotiques, avec traumatismes ou autres blessures physiques
- F1302 Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par sédatifs ou hypnotiques, avec d'autres complications médicales
- F1303 Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par sédatifs ou hypnotiques, avec délirium
- F1304 Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par sédatifs ou hypnotiques, avec distorsion des perceptions
- F1305 Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par sédatifs ou hypnotiques, avec coma
- F1306 Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par sédatifs ou hypnotiques, avec convulsions
- F1307 Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë pathologique par sédatifs ou hypnotiques
- F131 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de sédatifs ou d'hypnotiques : utilisation nocive pour la santé
- F132 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de sédatifs ou d'hypnotiques : syndrome de dépendance
- F1320 Syndrome de dépendance aux sédatifs ou hypnotiques, personne actuellement abstinente
- F13200 Syndrome de dépendance aux sédatifs ou hypnotiques, personne actuellement abstinente en rémission récente
- F13201 Syndrome de dépendance aux sédatifs ou hypnotiques, personne actuellement abstinente en rémission partielle
- F13202 Syndrome de dépendance aux sédatifs ou hypnotiques, personne actuellement abstinente en rémission complète
- F1321 Syndrome de dépendance aux sédatifs ou hypnotiques, personne actuellement abstinente mais dans un environnement protégé
- F1322 Syndrome de dépendance aux sédatifs ou hypnotiques, personne suivant actuellement un régime de maintenance ou de substitution sous surveillance médicale
- F1323 Syndrome de dépendance aux sédatifs ou hypnotiques, personne actuellement abstinente, mais prenant des médicaments aversifs ou bloquants
- F1324 Syndrome de dépendance aux sédatifs ou hypnotiques, utilisation actuelle

- F13240 Syndrome de dépendance aux sédatifs ou hypnotiques, utilisation actuelle, sans symptôme physique
- F13241 Syndrome de dépendance aux sédatifs ou hypnotiques, utilisation actuelle, avec symptômes physiques
- F1325 Syndrome de dépendance aux sédatifs ou hypnotiques, utilisation continue
- F1326 Syndrome de dépendance aux sédatifs ou hypnotiques, utilisation épisodique
- F133 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de sédatifs ou d'hypnotiques : syndrome de sevrage
- F1330 Syndrome de sevrage des sédatifs ou hypnotiques, sans complication
- F1331 Syndrome de sevrage des sédatifs ou hypnotiques, avec convulsions
- F134 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de sédatifs ou d'hypnotiques : syndrome de sevrage avec delirium
- F1340 Syndrome de sevrage des sédatifs ou hypnotiques avec délirium, sans convulsion
- F1341 Syndrome de sevrage des sédatifs ou hypnotiques avec délirium, avec convulsions
- F135 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de sédatifs ou d'hypnotiques : trouble psychotique
- F1350 Trouble psychotique d'allure schizophrénique, dû aux sédatifs ou hypnotiques
- F1351 Trouble psychotique avec idées délirantes au premier plan, dû aux sédatifs ou hypnotiques
- F1352 Trouble psychotique avec hallucinations au premier plan, dû aux sédatifs ou hypnotiques
- F1353 Trouble psychotique avec symptômes polymorphes au premier plan, dû aux sédatifs ou hypnotiques
- F1354 Trouble psychotique avec symptômes dépressifs au premier plan, dû aux sédatifs ou hypnotiques
- F1355 Trouble psychotique avec symptômes maniaques au premier plan, dû aux sédatifs ou hypnotiques
- F1356 Trouble psychotique mixte, dû aux sédatifs ou hypnotiques
- F136 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de sédatifs ou d'hypnotiques : syndrome amnésique
- F137 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de sédatifs ou d'hypnotiques : trouble résiduel ou psychotique de survenue tardive
- F1370 Flashbacks, dus aux sédatifs ou hypnotiques
- F1371 Trouble de la personnalité ou du comportement, résiduel ou de survenue tardive, dû aux sédatifs ou hypnotiques
- F1372 Trouble thymique résiduel ou de survenue tardive, dû aux sédatifs ou hypnotiques
- F1373 Démence, due aux sédatifs ou hypnotiques
- F1374 Autre déficit cognitif persistant ou de survenue tardive, dû aux sédatifs ou hypnotiques
- F1375 Trouble psychotique à début tardif, dû aux sédatifs ou hypnotiques
- F138 Autres troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de sédatifs ou d'hypnotiques
- F139 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de sédatifs ou d'hypnotiques, sans précision
- F150 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'autres stimulants, y compris la caféine : intoxication aiguë
- F1500 Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par d'autres stimulants, y compris la caféine, sans complication
- F1501 Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par d'autres stimulants, y compris la caféine, avec traumatismes ou autres blessures physiques
- F1502 Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par d'autres stimulants, y compris la caféine, avec d'autres complications médicales
- F1503 Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par d'autres stimulants, y compris la caféine, avec délirium
- F1504 Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par d'autres stimulants, y compris la caféine, avec distorsion des perceptions
- F1505 Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par d'autres stimulants, y compris la caféine, avec coma
- F1506 Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par d'autres stimulants, y compris la caféine, avec convulsions
- F1507 Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë pathologique par d'autres stimulants, y compris la caféine
- F151 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'autres stimulants, y compris la caféine : utilisation nocive pour la santé
- F152 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'autres stimulants, y compris la caféine : syndrome de dépendance

- F1520 Syndrome de dépendance à d'autres stimulants, y compris la caféine, personne actuellement abstinente
- F15200 Syndrome de dépendance à d'autres stimulants, y compris la caféine, personne actuellement abstinente en rémission récente
- F15201 Syndrome de dépendance à d'autres stimulants, y compris la caféine, personne actuellement abstinente en rémission partielle
- F15202 Syndrome de dépendance à d'autres stimulants, y compris la caféine, personne actuellement abstinente en rémission complète
- F1521 Syndrome de dépendance à d'autres stimulants, y compris la caféine, personne actuellement abstinente mais dans un environnement protégé
- F1522 Syndrome de dépendance à d'autres stimulants, y compris la caféine, personne suivant actuellement un régime de maintenance ou de substitution sous surveillance médicale
- F1523 Syndrome de dépendance à d'autres stimulants, y compris la caféine, personne actuellement abstinente, mais prenant des médicaments aversifs ou bloquants
- F1524 Syndrome de dépendance à d'autres stimulants, y compris la caféine, utilisation actuelle
- F15240 Syndrome de dépendance à d'autres stimulants, y compris la caféine, utilisation actuelle, sans symptôme physique
- F15241 Syndrome de dépendance à d'autres stimulants, y compris la caféine, utilisation actuelle, avec symptômes physiques
- F1525 Syndrome de dépendance à d'autres stimulants, y compris la caféine, utilisation continue
- F1526 Syndrome de dépendance à d'autres stimulants, y compris la caféine, utilisation épisodique
- F153 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'autres stimulants, y compris la caféine : syndrome de sevrage
- F1530 Syndrome de sevrage d'autres stimulants, y compris la caféine, sans complication
- F1531 Syndrome de sevrage d'autres stimulants, y compris la caféine, avec convulsions
- F154 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'autres stimulants, y compris la caféine : syndrome de sevrage avec delirium
- F1540 Syndrome de sevrage d'autres stimulants, y compris la caféine avec délirium, sans convulsion
- F1541 Syndrome de sevrage d'autres stimulants, y compris la caféine avec délirium, avec convulsions
- F155 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'autres stimulants, y compris la caféine : trouble psychotique
- F1550 Trouble psychotique d'allure schizophrénique, dû à d'autres stimulants, y compris la caféine
- F1551 Trouble psychotique avec idées délirantes au premier plan, dû à d'autres stimulants, y compris la caféine
- F1552 Trouble psychotique avec hallucinations au premier plan, dû à d'autres stimulants, y compris la caféine
- F1553 Trouble psychotique avec symptômes polymorphes au premier plan, dû à d'autres stimulants, y compris la caféine
- F1554 Trouble psychotique avec symptômes dépressifs au premier plan, dû à d'autres stimulants, y compris la caféine
- F1555 Trouble psychotique avec symptômes maniaques au premier plan, dû à d'autres stimulants, y compris la caféine
- F1556 Trouble psychotique mixte, dû à d'autres stimulants, y compris la caféine
- F156 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'autres stimulants, y compris la caféine : syndrome amnésique
- F157 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'autres stimulants, y compris la caféine : trouble résiduel ou psychotique de survenue tardive
- F1570 Flashbacks, dus à d'autres stimulants, y compris la caféine
- F1571 Trouble de la personnalité ou du comportement, résiduel ou de survenue tardive, dû à d'autres stimulants, y compris la caféine
- F1572 Trouble thymique résiduel ou de survenue tardive, dû à d'autres stimulants, y compris la caféine
- F1573 Démence, due à d'autres stimulants, y compris la caféine
- F1574 Autre déficit cognitif persistant ou de survenue tardive, dû à d'autres stimulants, y compris la caféine
- F1575 Trouble psychotique à début tardif, dû à d'autres stimulants, y compris la caféine
- F158 Autres troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'autres stimulants, y compris la caféine
- F159 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'autres stimulants, y compris la caféine : sans précision
- F160 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'hallucinogènes : intoxication aiguë
- F1600 Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par les hallucinogènes, sans complication
- F1601 Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par les hallucinogènes, avec traumatismes ou autres blessures physiques

- F1602 Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par les hallucinogènes, avec d'autres complications médicales
- F1603 Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par les hallucinogènes, avec délirium
- F1604 Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par les hallucinogènes, avec distorsion des perceptions
- F1605 Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par les hallucinogènes, avec coma
- F1606 Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par les hallucinogènes, avec convulsions
- F1607 Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë pathologique par les hallucinogènes
- F161 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'hallucinogènes : utilisation nocive pour la santé
- F162 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'hallucinogènes : syndrome de dépendance
- F1620 Syndrome de dépendance aux hallucinogènes, personne actuellement abstinente
- F16200 Syndrome de dépendance aux hallucinogènes, personne actuellement abstinente en rémission récente
- F16201 Syndrome de dépendance aux hallucinogènes, personne actuellement abstinente en rémission partielle
- F16202 Syndrome de dépendance aux hallucinogènes, personne actuellement abstinente en rémission complète
- F1621 Syndrome de dépendance aux hallucinogènes, personne actuellement abstinente mais dans un environnement protégé
- F1622 Syndrome de dépendance aux hallucinogènes, personne suivant actuellement un régime de maintenance ou de substitution sous surveillance médicale
- F1623 Syndrome de dépendance aux hallucinogènes, personne actuellement abstinente, mais prenant des médicaments aversifs ou bloquants
- F1624 Syndrome de dépendance aux hallucinogènes, utilisation actuelle
- F16240 Syndrome de dépendance aux hallucinogènes, utilisation actuelle, sans symptôme physique
- F16241 Syndrome de dépendance aux hallucinogènes, utilisation actuelle, avec symptômes physiques
- F1625 Syndrome de dépendance aux hallucinogènes, utilisation continue
- F1626 Syndrome de dépendance aux hallucinogènes, utilisation épisodique
- F163 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'hallucinogènes : syndrome de sevrage
- F1630 Syndrome de sevrage des hallucinogènes, sans complication
- F1631 Syndrome de sevrage des hallucinogènes, avec convulsions
- F164 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'hallucinogènes : syndrome de sevrage avec délirium
- F1640 Syndrome de sevrage des hallucinogènes avec délirium, sans convulsion
- F1641 Syndrome de sevrage des hallucinogènes avec délirium, avec convulsions
- F165 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'hallucinogènes : trouble psychotique
- F1650 Trouble psychotique d'allure schizophrénique, dû aux hallucinogènes
- F1651 Trouble psychotique avec idées délirantes au premier plan, dû aux hallucinogènes
- F1652 Trouble psychotique avec hallucinations au premier plan, dû aux hallucinogènes
- F1653 Trouble psychotique avec symptômes polymorphes au premier plan, dû aux hallucinogènes
- F1654 Trouble psychotique avec symptômes dépressifs au premier plan, dû aux hallucinogènes
- F1655 Trouble psychotique avec symptômes maniaques au premier plan, dû aux hallucinogènes
- F1656 Trouble psychotique mixte, dû aux hallucinogènes
- F166 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'hallucinogènes : syndrome amnésique
- F167 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'hallucinogènes : trouble résiduel ou psychotique de survenue tardive
- F1670 Flashbacks, dus aux hallucinogènes
- F1671 Trouble de la personnalité ou du comportement, résiduel ou de survenue tardive, dû aux hallucinogènes
- F1672 Trouble thymique résiduel ou de survenue tardive, dû aux hallucinogènes
- F1673 Démence, due aux hallucinogènes
- F1674 Autre déficit cognitif persistant ou de survenue tardive, dû aux hallucinogènes
- F1675 Trouble psychotique à début tardif, dû aux hallucinogènes

F168 Autres troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'hallucinogènes

F169 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'hallucinogènes, sans précision

F190 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de drogues multiples et troubles liés à l'utilisation d'autres substances psycho-actives : intoxication aiguë

F1900 Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par des drogues multiples et d'autres substances psychoactives, sans complication

F1901 Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par des drogues multiples et d'autres substances psychoactives, avec traumatismes ou autres blessures physiques

F1902 Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par des drogues multiples et d'autres substances psychoactives, avec d'autres complications médicales

F1903 Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par des drogues multiples et d'autres substances psychoactives, avec délirium

F1904 Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par des drogues multiples et d'autres substances psychoactives, avec distorsion des perceptions

F1905 Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par des drogues multiples et d'autres substances psychoactives, avec coma

F1906 Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par des drogues multiples et d'autres substances psychoactives, avec convulsions

F1907 Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë pathologique par des drogues multiples et d'autres substances psychoactives

F191 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de drogues multiples et troubles liés à l'utilisation d'autres substances psycho-actives : utilisation nocive pour la santé

F192 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de drogues multiples et troubles liés à l'utilisation d'autres substances psycho-actives : syndrome de dépendance

F1920 Syndrome de dépendance à des drogues multiples et à d'autres substances psychoactives, personne actuellement abstinente

F19200 Syndrome de dépendance à des drogues multiples et à d'autres substances psychoactives, personne actuellement abstinente en rémission récente

F19201 Syndrome de dépendance à des drogues multiples et à d'autres substances psychoactives, personne actuellement abstinente en rémission partielle

F19202 Syndrome de dépendance à des drogues multiples et à d'autres substances psychoactives, personne actuellement abstinente en rémission complète

F1921 Syndrome de dépendance à des drogues multiples et à d'autres substances psychoactives, personne actuellement abstinente mais dans un environnement protégé

F1922 Syndrome de dépendance à des drogues multiples et à d'autres substances psychoactives, personne suivant actuellement un régime de maintenance ou de substitution sous surveillance médicale

F1923 Syndrome de dépendance à des drogues multiples et à d'autres substances psychoactives, personne actuellement abstinente, mais prenant des médicaments aversifs ou bloquants

F1924 Syndrome de dépendance à des drogues multiples et à d'autres substances psychoactives, utilisation actuelle

F19240 Syndrome de dépendance à des drogues multiples et à d'autres substances psychoactives, utilisation actuelle, sans symptôme physique

F19241 Syndrome de dépendance à des drogues multiples et à d'autres substances psychoactives, utilisation actuelle, avec symptômes physiques

F1925 Syndrome de dépendance à des drogues multiples et à d'autres substances psychoactives, utilisation continue

F1926 Syndrome de dépendance à des drogues multiples et à d'autres substances psychoactives, utilisation épisodique

F193 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de drogues multiples et troubles liés à l'utilisation d'autres substances psycho-actives : syndrome de sevrage

F1930 Syndrome de sevrage de drogues multiples et d'autres substances psychoactives, sans complication

F1931 Syndrome de sevrage de drogues multiples et d'autres substances psychoactives, avec convulsions

F194 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de drogues multiples et troubles liés à l'utilisation d'autres substances psycho-actives : syndrome de sevrage avec délirium

F1940 Syndrome de sevrage de drogues multiples et d'autres substances psychoactives avec délirium, sans convulsion

F1941 Syndrome de sevrage de drogues multiples et d'autres substances psychoactives avec délirium, avec convulsions

F195 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de drogues multiples et troubles liés à l'utilisation d'autres substances psycho-actives : trouble psychotique

F1950 Trouble psychotique d'allure schizophrénique, dû à des drogues multiples et à d'autres substances psychoactives

F1951 Trouble psychotique avec idées délirantes au premier plan, dû à des drogues multiples et à d'autres substances psychoactives

F1952 Trouble psychotique avec hallucinations au premier plan, dû à des drogues multiples et à d'autres substances psychoactives

F1953 Trouble psychotique avec symptômes polymorphes au premier plan, dû à des drogues multiples et à d'autres substances psychoactives

F1954 Trouble psychotique avec symptômes dépressifs au premier plan, dû à des drogues multiples et à d'autres substances psychoactives

F1955 Trouble psychotique avec symptômes maniaques au premier plan, dû à des drogues multiples et à d'autres substances psychoactives

F1956 Trouble psychotique mixte, dû à des drogues multiples et à d'autres substances psychoactives

F196 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de drogues multiples et troubles liés à l'utilisation d'autres substances psycho-actives : syndrome amnésique

F197 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de drogues multiples et troubles liés à l'utilisation d'autres substances psycho-actives : trouble résiduel ou psychotique de survenue tardive

F1970 Flashbacks, dus à des drogues multiples et à d'autres substances psychoactives

F1971 Trouble de la personnalité ou du comportement, résiduel ou de survenue tardive, dû à des drogues multiples et à d'autres substances psychoactives

F1972 Trouble thymique résiduel ou de survenue tardive, dû à des drogues multiples et à d'autres substances psychoactives

F1973 Démence, due à des drogues multiples et à d'autres substances psychoactives

F1974 Autre déficit cognitif persistant ou de survenue tardive, dû à des drogues multiples et à d'autres substances psychoactives

F1975 Trouble psychotique à début tardif, dû à des drogues multiples et à d'autres substances psychoactives

F198 Autres troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de drogues multiples et autres troubles liés à l'utilisation d'autres substances psycho-actives

F199 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de drogues multiples et troubles liés à l'utilisation d'autres substances psycho-actives, sans précision

G040 Encéphalite aiguë disséminée

G210 Syndrome malin des neuroleptiques

G211 Autres syndromes secondaires parkinsoniens dus à des médicaments

G240 Dystonie médicamenteuse

G251 Tremblement dû à des médicaments

G253 Myoclonie

G254 Chorée médicamenteuse

G256 Tics médicamenteux et autres tics d'origine organique

G405 Syndromes épileptiques particuliers

G444 Céphalée médicamenteuse, non classée ailleurs

G620 Polynévrite médicamenteuse

G711 Affections myotoniques

G720 Myopathie médicamenteuse

G958 Autres affections précisées de la moelle épinière

H263 Cataracte médicamenteuse

H406 Glaucome médicamenteux

I427 Mycardiopathie due à des médicaments et d'autres causes externes

I952 Hypotension médicamenteuse

J702 Affections pulmonaires interstitielles aiguës, médicamenteuses

J703 Affections pulmonaires interstitielles chroniques, médicamenteuses

J704 Affection pulmonaire interstitielle, médicamenteuse, sans précision

K710 Maladie toxique du foie avec cholestase

K711 Maladie toxique du foie avec nécrose hépatique  
 K712 Maladie toxique du foie avec hépatite aiguë  
 K713 Maladie toxique du foie avec hépatite chronique persistante  
 K714 Maladie toxique du foie avec hépatite chronique lobulaire  
 K715 Maladie toxique du foie avec hépatite chronique active  
 K716 Maladie toxique du foie avec hépatite, non classée ailleurs  
 K717 Maladie toxique du foie avec fibrose et cirrhose du foie  
 K718 Maladie toxique du foie avec d'autres lésions du foie  
 K719 Maladie toxique du foie, sans précision  
 K853 Pancréatite aiguë médicamenteuse  
 L105 Pemphigus médicamenteux  
 L233 Dermite allergique de contact due à des médicaments en contact avec la peau  
 L244 Dermite irritante de contact due à des médicaments en contact avec la peau  
 L251 Dermite de contact, sans précision, due à des médicaments en contact avec la peau  
 L270 Éruption généralisée due à des médicaments  
 L271 Éruption localisée due à des médicaments  
 L432 Réaction lichénoïde médicamenteuse  
 L560 Réaction phototoxique à un médicament  
 L561 Réaction photoallergique à un médicament  
 L640 Alopecie androgénique médicamenteuse  
 M022 Arthropathie post-vaccinale  
 M0220 Arthropathie post-vaccinale - Sièges multiples  
 M0221 Arthropathie post-vaccinale - Articulations acromio-claviculaire, scapulo-humérale, et sterno-claviculaire  
 M0222 Arthropathie post-vaccinale - Articulation du coude  
 M0223 Arthropathie post-vaccinale - Articulation du poignet  
 M0224 Arthropathie post-vaccinale - Articulations de la main  
 M0225 Arthropathie post-vaccinale - Articulations de la hanche et sacro-iliaque  
 M0226 Arthropathie post-vaccinale - Articulation du genou  
 M0227 Arthropathie post-vaccinale - Articulations de la cheville et du pied  
 M0228 Arthropathie post-vaccinale - Autres articulations  
 M0229 Arthropathie post-vaccinale - Siège non précisé  
 M102 Goutte médicamenteuse  
 M1020 Goutte médicamenteuse - Sièges multiples  
 M1021 Goutte médicamenteuse - Articulations acromio-claviculaire, scapulo-humérale, et sterno-claviculaire  
 M1022 Goutte médicamenteuse - Articulation du coude  
 M1023 Goutte médicamenteuse - Articulation du poignet  
 M1024 Goutte médicamenteuse - Articulations de la main  
 M1025 Goutte médicamenteuse - Articulations de la hanche et sacro-iliaque  
 M1026 Goutte médicamenteuse - Articulation du genou  
 M1027 Goutte médicamenteuse - Articulations de la cheville et du pied  
 M1028 Goutte médicamenteuse - Autres articulations  
 M1029 Goutte médicamenteuse - Siège non précisé  
 M320 Lupus érythémateux disséminé médicamenteux  
 M342 Sclérose systémique due à des médicaments et des produits chimiques  
 M804 Ostéoporose médicamenteuse avec fracture pathologique  
 M8040 Ostéoporose médicamenteuse avec fracture pathologique - Sièges multiples

M8041 Ostéoporose médicamenteuse avec fracture pathologique - Région scapulaire  
M8042 Ostéoporose médicamenteuse avec fracture pathologique - Bras  
M8043 Ostéoporose médicamenteuse avec fracture pathologique - Avant-bras  
M8044 Ostéoporose médicamenteuse avec fracture pathologique - Main  
M8045 Ostéoporose médicamenteuse avec fracture pathologique - Région pelvienne et cuisse  
M8046 Ostéoporose médicamenteuse avec fracture pathologique - Jambe  
M8047 Ostéoporose médicamenteuse avec fracture pathologique - Cheville et pied  
M8048 Ostéoporose médicamenteuse avec fracture pathologique - Autres localisations  
M8049 Ostéoporose médicamenteuse avec fracture pathologique - Siège non précisé  
M814 Ostéoporose médicamenteuse  
M8140 Ostéoporose médicamenteuse - Sièges multiples  
M8141 Ostéoporose médicamenteuse - Région scapulaire  
M8142 Ostéoporose médicamenteuse - Bras  
M8143 Ostéoporose médicamenteuse - Avant-bras  
M8144 Ostéoporose médicamenteuse - Main  
M8145 Ostéoporose médicamenteuse - Région pelvienne et cuisse  
M8146 Ostéoporose médicamenteuse - Jambe  
M8147 Ostéoporose médicamenteuse - Cheville et pied  
M8148 Ostéoporose médicamenteuse - Autres localisations  
M8149 Ostéoporose médicamenteuse - Siège non précisé  
M835 Autres ostéomalacies médicamenteuses de l'adulte  
M8350 Autres ostéomalacies médicamenteuses de l'adulte - Sièges multiples  
M8351 Autres ostéomalacies médicamenteuses de l'adulte - Région scapulaire  
M8352 Autres ostéomalacies médicamenteuses de l'adulte - Bras  
M8353 Autres ostéomalacies médicamenteuses de l'adulte - Avant-bras  
M8354 Autres ostéomalacies médicamenteuses de l'adulte - Main  
M8355 Autres ostéomalacies médicamenteuses de l'adulte - Région pelvienne et cuisse  
M8356 Autres ostéomalacies médicamenteuses de l'adulte - Jambe  
M8357 Autres ostéomalacies médicamenteuses de l'adulte - Cheville et pied  
M8358 Autres ostéomalacies médicamenteuses de l'adulte - Autres localisations  
M8359 Autres ostéomalacies médicamenteuses de l'adulte - Siège non précisé  
M871 Ostéonécrose médicamenteuse  
M8710 Ostéonécrose médicamenteuse - Sièges multiples  
M8711 Ostéonécrose médicamenteuse - Région scapulaire  
M8712 Ostéonécrose médicamenteuse - Bras  
M8713 Ostéonécrose médicamenteuse - Avant-bras  
M8714 Ostéonécrose médicamenteuse - Main  
M8715 Ostéonécrose médicamenteuse - Région pelvienne et cuisse  
M8716 Ostéonécrose médicamenteuse - Jambe  
M8717 Ostéonécrose médicamenteuse - Cheville et pied  
M8718 Ostéonécrose médicamenteuse - Autres localisations  
M8719 Ostéonécrose médicamenteuse - Siège non précisé  
N140 Néphropathie due à un analgésique  
N141 Néphropathie due à d'autres médicaments et substances biologiques  
N142 Néphropathie due à un médicament ou une substance biologique, sans précision  
O355 Soins maternels pour lésions foetales (présomées) médicamenteuses

R502 Fièvre due à des médicaments

T880 Infection consécutive à vaccination

T881 Autres complications consécutives à vaccination, non classées ailleurs

T882 Choc anesthésique

T883 Hyperthermie maligne due à une anesthésie

T885 Autres complications consécutives à une anesthésie

T886 Choc anaphylactique dû à des effets indésirables d'une substance médicamenteuse appropriée et correctement administrée

T887 Effet indésirable d'un médicament, sans précision

Y400 Effets indésirables des pénicillines au cours de leur usage thérapeutique

Y401 Effets indésirables des céphalosporines et autres bêtalactamines au cours de leur usage thérapeutique

Y402 Effets indésirables des antibiotiques du groupe du chloramphénicol au cours de leur usage thérapeutique

Y403 Effets indésirables des macrolides au cours de leur usage thérapeutique

Y404 Effets indésirables des tétracyclines au cours de leur usage thérapeutique

Y405 Effets indésirables des aminosides au cours de leur usage thérapeutique

Y406 Effets indésirables des rifamycines au cours de leur usage thérapeutique

Y407 Effets indésirables des antibiotiques antifongiques systémiques au cours de leur usage thérapeutique

Y408 Effets indésirables d'autres antibiotiques systémiques au cours de leur usage thérapeutique

Y409 Effets indésirables d'un antibiotique systémique, sans précision au cours de son usage thérapeutique

Y410 Effets indésirables des sulfamides au cours de leur usage thérapeutique

Y411 Effets indésirables des antimycobactériens au cours de leur usage thérapeutique

Y412 Effets indésirables des antipaludiques et médicaments agissant sur d'autres protozoaires du sang au cours de leur usage thérapeutique

Y413 Effets indésirables d'autres antiprotozoaires au cours de leur usage thérapeutique

Y414 Effets indésirables des anthelminthiques au cours de leur usage thérapeutique

Y415 Effets indésirables des antiviraux au cours de leur usage thérapeutique

Y418 Effets indésirables d'autres anti-infectieux et antiparasitaires systémiques précisés au cours de leur usage thérapeutique

Y419 Effets indésirables d'un anti-infectieux et antiparasitaire systémiques, sans précision au cours de son usage thérapeutique

Y420 Effets indésirables des glucocorticoïdes et analogues synthétiques au cours de leur usage thérapeutique

Y421 Effets indésirables des hormones thyroïdiennes et leurs dérivés au cours de leur usage thérapeutique

Y422 Effets indésirables des antithyroïdiens au cours de leur usage thérapeutique

Y423 Effets indésirables de l'insuline et des hypoglycémisants oraux [antidiabétiques] au cours de leur usage thérapeutique

Y424 Effets indésirables des contraceptifs oraux au cours de leur usage thérapeutique

Y425 Effets indésirables d'autres oestrogènes et progestatifs au cours de leur usage thérapeutique

Y426 Effets indésirables des antigonadotrophines, anti-oestrogènes, anti-androgènes, non classés ailleurs au cours de leur usage thérapeutique

Y427 Effets indésirables des androgènes et autres anabolisants au cours de leur usage thérapeutique

Y428 Effets indésirables des hormones et leurs substituts synthétiques, autres et sans précision au cours de leur usage thérapeutique

Y429 Effets indésirables des antagonistes hormonaux, autres et sans précision au cours de leur usage thérapeutique

Y430 Effets indésirables des anti-allergiques et anti-émétiques au cours de leur usage thérapeutique

Y431 Effets indésirables des antimétabolites antitumoraux au cours de leur usage thérapeutique

Y432 Effets indésirables des produits antitumoraux naturels au cours de leur usage thérapeutique

Y433 Effets indésirables d'autres médicaments antitumoraux au cours de leur usage thérapeutique

Y434 Effets indésirables des agents immunosuppresseurs au cours de leur usage thérapeutique

Y435 Effets indésirables des acidifiants et alcalinisants au cours de leur usage thérapeutique

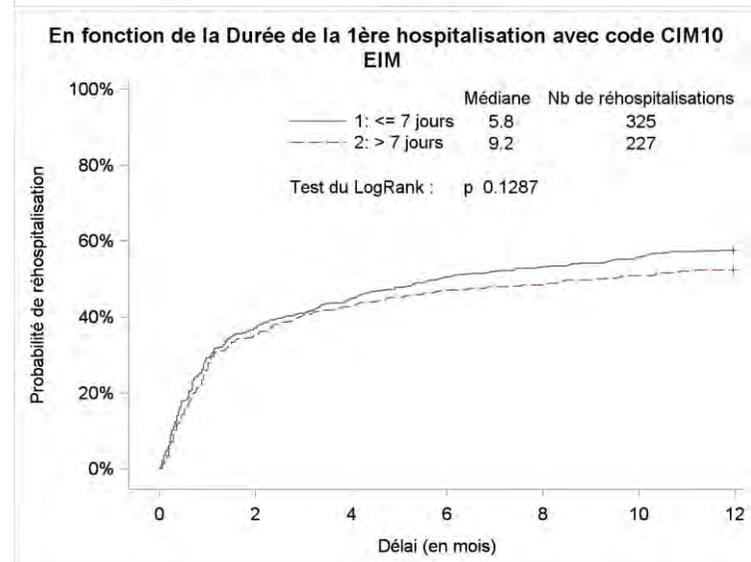
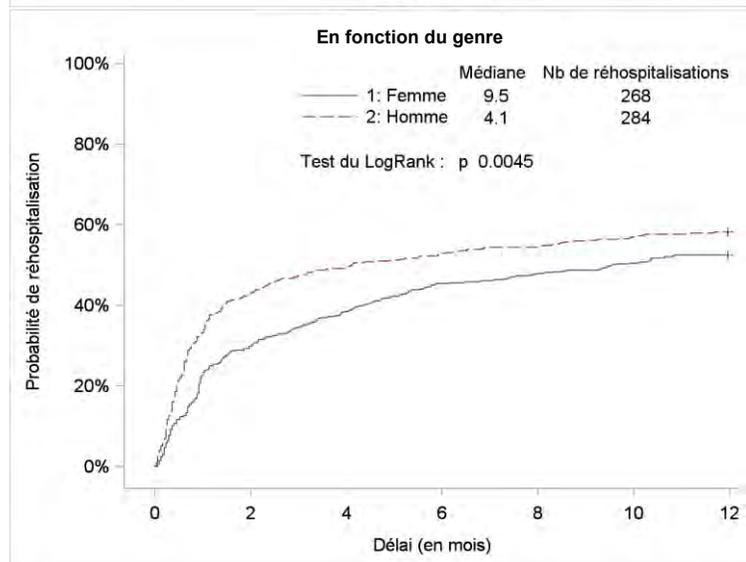
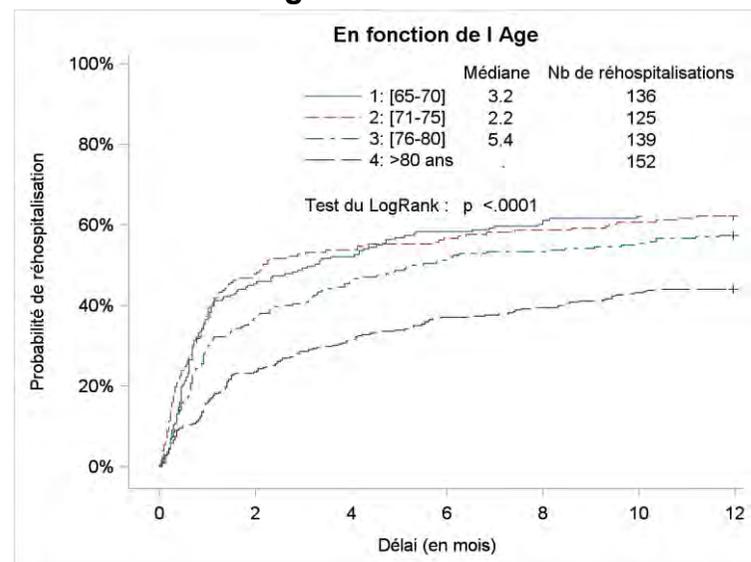
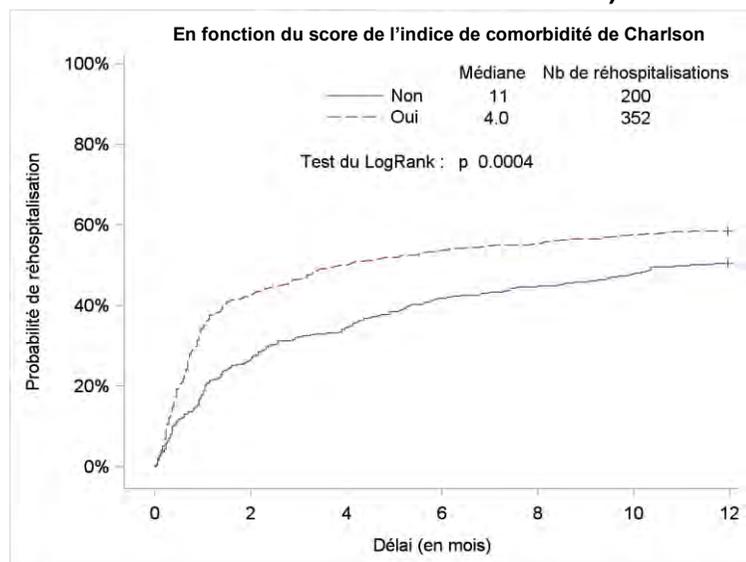
- Y436 Effets indésirables des enzymes, non classés ailleurs au cours de leur usage thérapeutique
- Y438 Effets indésirables d'autres substances d'action pharmacologique essentiellement systémique, non classées ailleurs au cours de leur usage thérapeutique
- Y439 Effets indésirables d'une substance d'action pharmacologique essentiellement systémique, sans précision au cours de son usage thérapeutique
- Y440 Effets indésirables des préparations à base de fer et autres préparations prescrites dans les anémies hypochromes au cours de leur usage thérapeutique
- Y441 Effets indésirables de la vitamine B12, de l'acide folique et autres préparations prescrites dans les anémies mégaloblastiques au cours de leur usage thérapeutique
- Y442 Effets indésirables des anticoagulants au cours de leur usage thérapeutique
- Y443 Effets indésirables des antagonistes des anticoagulants, de la vitamine K et autres coagulants au cours de leur usage thérapeutique
- Y444 Effets indésirables des antithrombotiques [inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire] au cours de leur usage thérapeutique
- Y445 Effets indésirables des thrombolytiques au cours de leur usage thérapeutique
- Y446 Effets indésirables du sang naturel et produits sanguins au cours de leur usage thérapeutique
- Y447 Effets indésirables des succédanés du plasma au cours de leur usage thérapeutique
- Y449 Effets indésirables des substances agissant essentiellement sur les constituants du sang, autres et sans précision au cours de leur usage thérapeutique
- Y450 Effets indésirables des opioïdes et analgésiques apparentés au cours de leur usage thérapeutique
- Y451 Effets indésirables des salicylés au cours de leur usage thérapeutique
- Y452 Effets indésirables des dérivés de l'acide propionique au cours de leur usage thérapeutique
- Y453 Effets indésirables d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS] au cours de leur usage thérapeutique
- Y454 Effets indésirables des antirhumatismaux au cours de leur usage thérapeutique
- Y455 Effets indésirables des dérivés du 4-aminophénol au cours de leur usage thérapeutique
- Y458 Effets indésirables d'autres médicaments analgésiques, antipyrétiques au cours de leur usage thérapeutique
- Y459 Effets indésirables d'un médicament analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire, sans précision au cours de son usage thérapeutique
- Y460 Effets indésirables des succinimides au cours de leur usage thérapeutique
- Y461 Effets indésirables des oxazolidine-diones au cours de leur usage thérapeutique
- Y462 Effets indésirables des dérivés de l'hydantoïne au cours de leur usage thérapeutique
- Y463 Effets indésirables des désoxybarbituriques au cours de leur usage thérapeutique
- Y464 Effets indésirables des iminostilbènes au cours de leur usage thérapeutique
- Y465 Effets indésirables de l'acide valproïque au cours de son usage thérapeutique
- Y466 Effets indésirables des anti-épileptiques, autres et sans précision au cours de leur usage thérapeutique
- Y467 Effets indésirables des antiparkinsoniens au cours de leur usage thérapeutique
- Y468 Effets indésirables des myorelaxants d'action centrale au cours de leur usage thérapeutique
- Y470 Effets indésirables des barbituriques, non classés ailleurs au cours de leur usage thérapeutique
- Y471 Effets indésirables des benzodiazépines au cours de leur usage thérapeutique
- Y472 Effets indésirables des dérivés du chloral au cours de leur usage thérapeutique
- Y473 Effets indésirables des paralaldéhyde au cours de leur usage thérapeutique
- Y474 Effets indésirables des dérivés du brome au cours de leur usage thérapeutique
- Y475 Effets indésirables des sédatifs et hypnotiques en association, non classés ailleurs au cours de leur usage thérapeutique
- Y478 Effets indésirables d'autres sédatifs, hypnotiques et tranquillisants au cours de leur usage thérapeutique
- Y479 Effets indésirables d'un sédatif, hypnotique et tranquillisant, sans précision au cours de son usage thérapeutique
- Y480 Effets indésirables des anesthésiques inhalés au cours de leur usage thérapeutique
- Y481 Effets indésirables des anesthésiques par voie parentérale au cours de leur usage thérapeutique
- Y482 Effets indésirables des anesthésiques généraux, autres et sans précision au cours de leur usage thérapeutique
- Y483 Effets indésirables des anesthésiques locaux au cours de leur usage thérapeutique

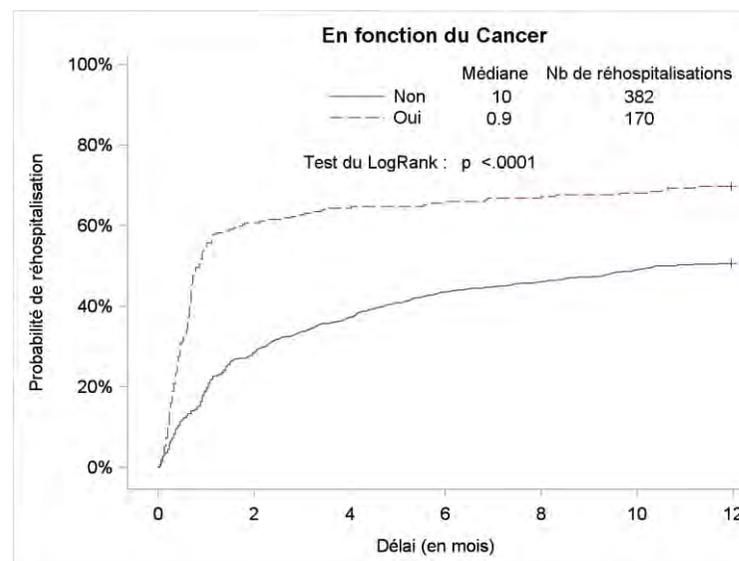
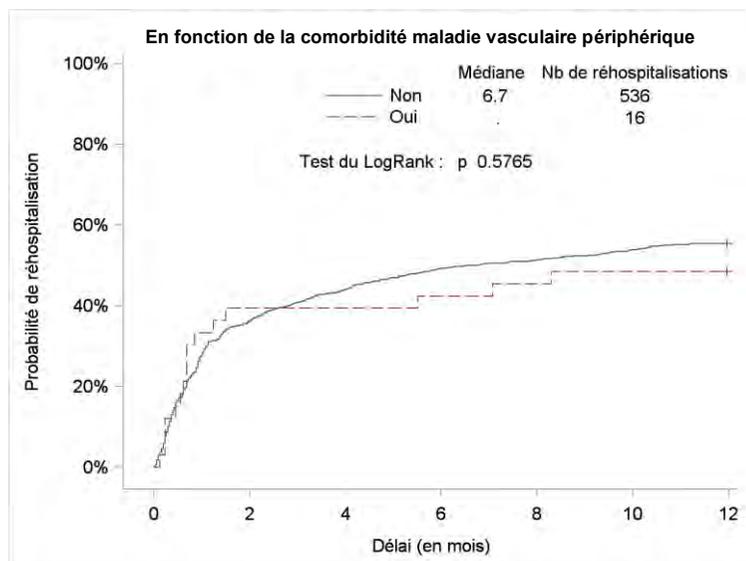
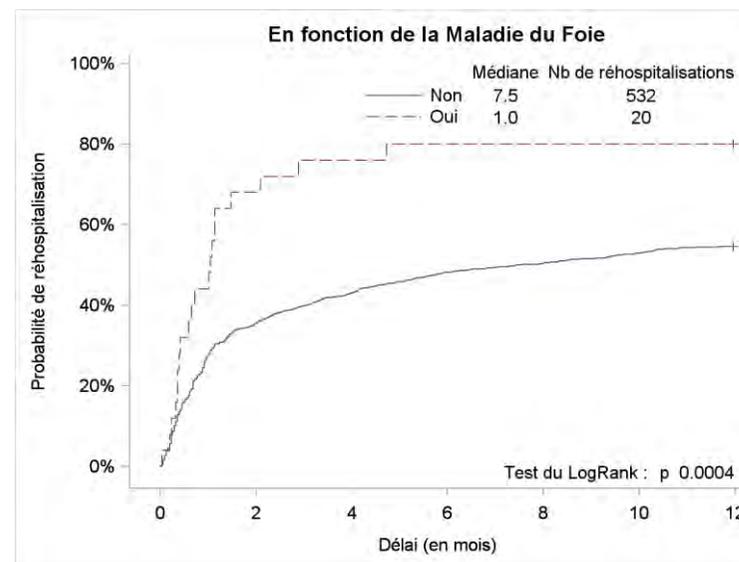
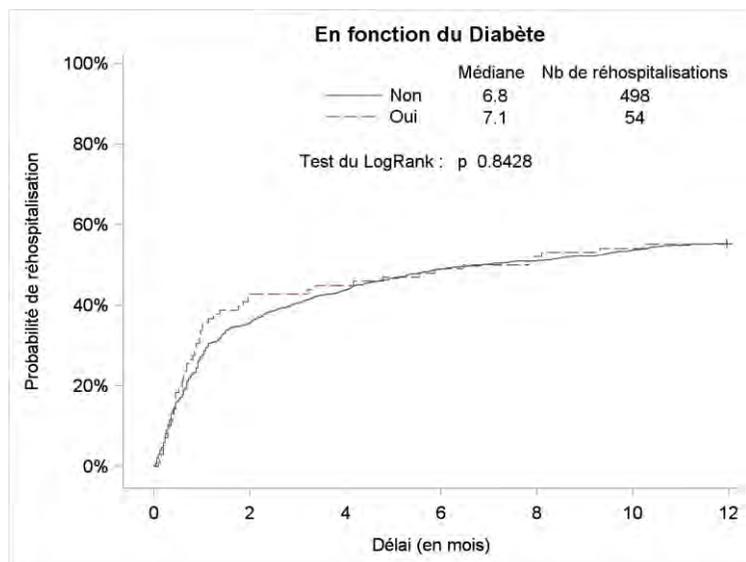
- Y484 Effets indésirables des anesthésiques, sans précision au cours de leur usage thérapeutique
- Y485 Effets indésirables des gaz thérapeutiques
- Y490 Effets indésirables des antidépresseurs tri- et tétracycliques au cours de leur usage thérapeutique
- Y491 Effets indésirables des antidépresseurs inhibiteurs de la mono-amine-oxydase au cours de leur usage thérapeutique
- Y492 Effets indésirables des antidépresseurs, autres et sans précision au cours de leur usage thérapeutique
- Y493 Effets indésirables des antipsychotiques phénothiaziniques et neuroleptiques au cours de leur usage thérapeutique
- Y494 Effets indésirables des neuroleptiques à base de butyrophénone et de thioxanthène au cours de leur usage thérapeutique
- Y495 Effets indésirables d'autres antipsychotiques et neuroleptiques au cours de leur usage thérapeutique
- Y496 Effets indésirables des psychodysléptiques [hallucinogènes] au cours de leur usage thérapeutique
- Y497 Effets indésirables des psychostimulants pouvant faire l'objet d'un abus au cours de leur usage thérapeutique
- Y498 Effets indésirables d'autres médicaments psychotropes, non classés ailleurs au cours de leur usage thérapeutique
- Y499 Effets indésirables d'un médicament psychotrope, sans précision au cours de son usage thérapeutique
- Y500 Effets indésirables des analeptiques au cours de leur usage thérapeutique
- Y501 Effets indésirables d'un antagoniste des opioïdes au cours de son usage thérapeutique
- Y502 Effets indésirables des méthylxanthines, non classés ailleurs au cours de leur usage thérapeutique
- Y508 Effets indésirables d'autres stimulants du système nerveux central au cours de leur usage thérapeutique
- Y509 Effets indésirables d'un stimulant du système nerveux central, sans précision au cours de son usage thérapeutique
- Y510 Effets indésirables des anticholinestérasiques au cours de leur usage thérapeutique
- Y511 Effets indésirables d'autres parasymphomimétiques [cholinergiques] au cours de leur usage thérapeutique
- Y512 Effets indésirables des ganglioplégiques, non classés ailleurs au cours de leur usage thérapeutique
- Y513 Effets indésirables d'autres parasympholytiques [anticholinergiques et antimuscariniques] et spasmolytiques, non classés ailleurs au cours de leur usage thérapeutique
- Y514 Effets indésirables des agents principalement alpha-symphomimétiques, non classés ailleurs au cours de leur usage thérapeutique
- Y515 Effets indésirables des agents principalement bêta-symphomimétiques, non classés ailleurs au cours de leur usage thérapeutique
- Y516 Effets indésirables des alpha-bloquants, non classés ailleurs au cours de leur usage thérapeutique
- Y517 Effets indésirables des bêta-bloquants, non classés ailleurs au cours de leur usage thérapeutique
- Y518 Effets indésirables des agents bloquants neuronaux adrénergiques et d'action centrale, non classés ailleurs au cours de leur usage thérapeutique
- Y519 Effets indésirables des médicaments agissant essentiellement sur le système nerveux autonome, autres et sans précision au cours de leur usage thérapeutique
- Y520 Effets indésirables des glucosides cardiotoniques et médicaments d'action similaire au cours de leur usage thérapeutique
- Y521 Effets indésirables des inhibiteurs calciques au cours de leur usage thérapeutique
- Y522 Effets indésirables d'autres anti-arythmisants, non classés ailleurs au cours de leur usage thérapeutique
- Y523 Effets indésirables des vasodilatateurs coronariens, non classés ailleurs au cours de leur usage thérapeutique
- Y524 Effets indésirables des inhibiteurs de l'enzyme de conversion au cours de leur usage thérapeutique
- Y525 Effets indésirables d'autres antihypertenseurs, non classés ailleurs au cours de leur usage thérapeutique
- Y526 Effets indésirables des antihyperlipidémians et anti-artériosclérosants au cours de leur usage thérapeutique
- Y527 Effets indésirables des vasodilatateurs périphériques au cours de leur usage thérapeutique
- Y528 Effets indésirables des substances antivariqueuses, y compris les agents sclérosants au cours de leur usage thérapeutique
- Y529 Effets indésirables des substances agissant essentiellement sur le système cardio-vasculaire, autres et sans précision au cours de leur usage thérapeutique
- Y530 Effets indésirables d'un inhibiteur des récepteurs histaminique H2 au cours de son usage thérapeutique
- Y531 Effets indésirables d'autres anti-acides et antisécroires gastriques au cours de leur usage thérapeutique
- Y532 Effets indésirables des laxatifs stimulants au cours de leur usage thérapeutique
- Y533 Effets indésirables des laxatifs salins et osmotiques au cours de leur usage thérapeutique

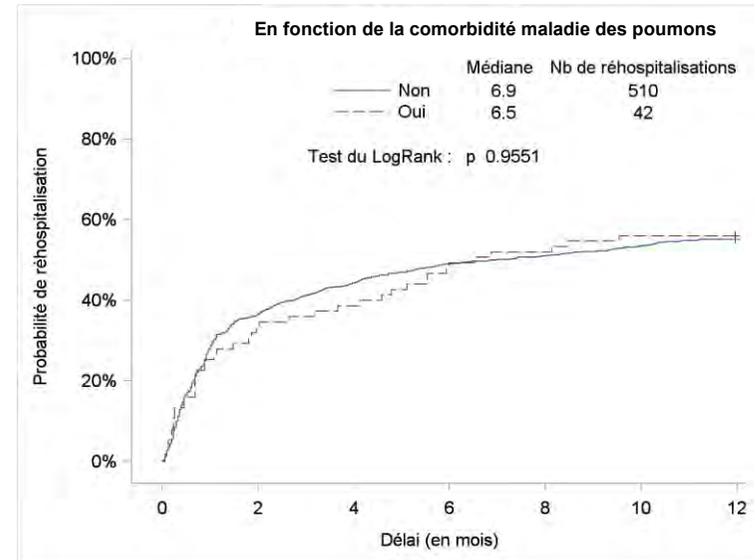
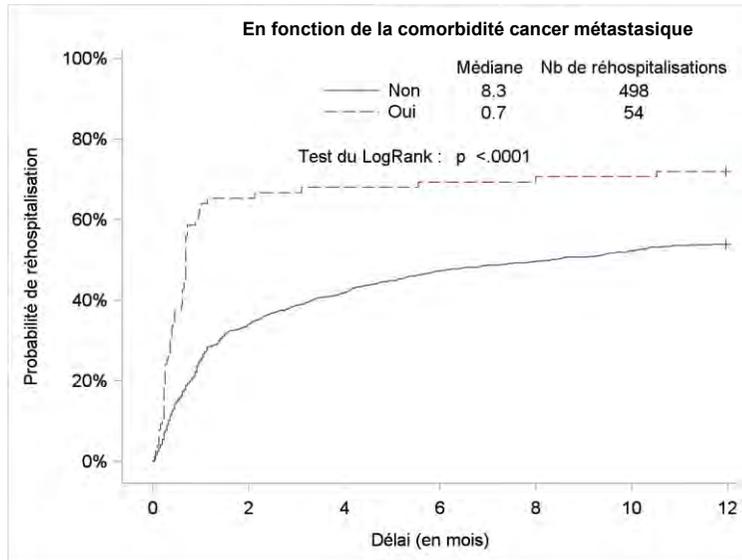
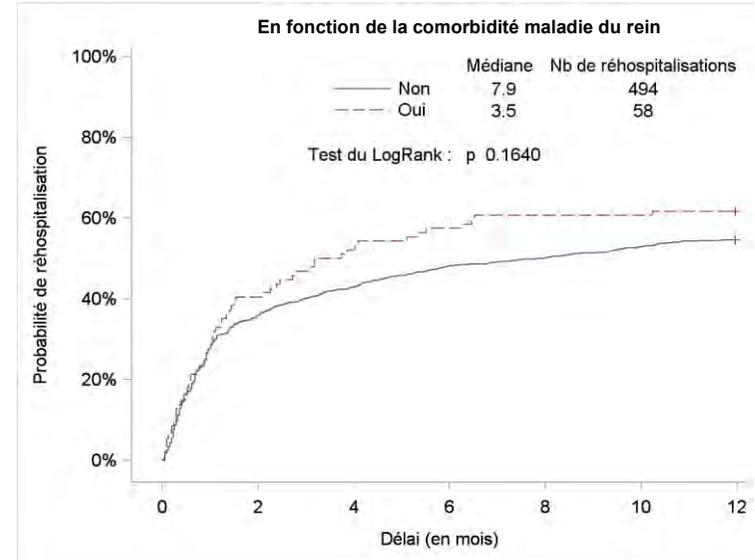
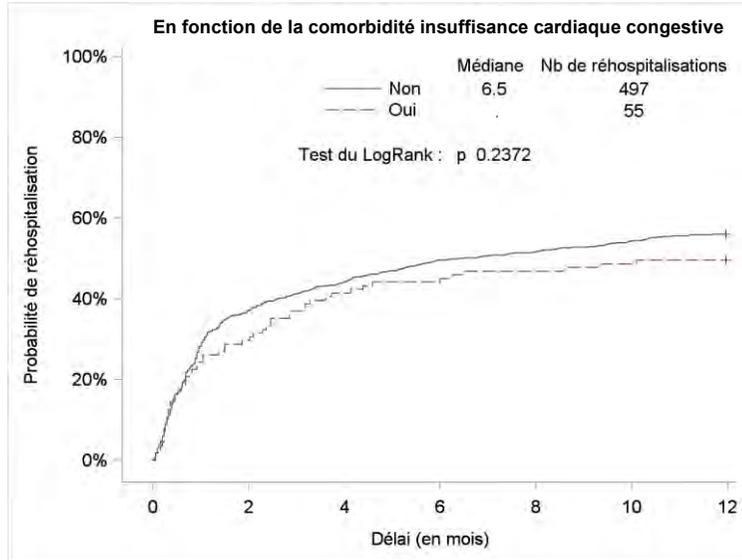
- Y534 Effets indésirables d'autres laxatifs au cours de leur usage thérapeutique
- Y535 Effets indésirables des médicaments facilitant la digestion au cours de leur usage thérapeutique
- Y536 Effets indésirables des antidiarrhéiques au cours de leur usage thérapeutique
- Y537 Effets indésirables des émétiques au cours de leur usage thérapeutique
- Y538 Effets indésirables d'autres substances agissant essentiellement sur le tractus gastro-intestinal au cours de leur usage thérapeutique
- Y539 Effets indésirables d'une substance agissant essentiellement sur le tractus gastro-intestinal, sans précision au cours de son usage thérapeutique
- Y540 Effets indésirables des minéralocorticoïdes au cours de leur usage thérapeutique
- Y541 Effets indésirables des antagonistes des minéralocorticoïdes [antagonistes de l'aldostérone] au cours de leur usage thérapeutique
- Y542 Effets indésirables des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique au cours de leur usage thérapeutique
- Y543 Effets indésirables des dérivés de la benzothiadiazine au cours de leur usage thérapeutique
- Y544 Effets indésirables des diurétiques de l'anse au cours de leur usage thérapeutique
- Y545 Effets indésirables d'autres diurétiques au cours de leur usage thérapeutique
- Y546 Effets indésirables des produits agissant sur l'équilibre électrolytique, calorique et hydrique au cours de leur usage thérapeutique
- Y547 Effets indésirables des médicaments agissant sur le métabolisme du calcium au cours de leur usage thérapeutique
- Y548 Effets indésirables des médicaments agissant sur le métabolisme de l'acide urique au cours de leur usage thérapeutique
- Y549 Effets indésirables des sels minéraux, non classés ailleurs au cours de leur usage thérapeutique
- Y550 Effets indésirables des ocytociques au cours de leur usage thérapeutique
- Y551 Effets indésirables des myorelaxants au cours de leur usage thérapeutique
- Y552 Effets indésirables des médicaments agissant essentiellement sur les muscles, autres et sans précision au cours de leur usage thérapeutique
- Y553 Effets indésirables des antitussifs au cours de leur usage thérapeutique
- Y554 Effets indésirables des expectorants au cours de leur usage thérapeutique
- Y555 Effets indésirables des médicaments contre le coryza [rhume banal] au cours de leur usage thérapeutique
- Y556 Effets indésirables des anti-asthmatiques, non classés ailleurs au cours de leur usage thérapeutique
- Y557 Effets indésirables des substances agissant essentiellement sur l'appareil respiratoire, autres et sans précision au cours de leur usage thérapeutique
- Y560 Effets indésirables des médicaments antifongiques, anti-infectieux et anti-inflammatoires pour application locale, non classés ailleurs au cours de leur usage thérapeutique
- Y561 Effets indésirables des antiprurigineux au cours de leur usage thérapeutique
- Y562 Effets indésirables des astringents et détergents locaux au cours de leur usage thérapeutique
- Y563 Effets indésirables des émoullissants, adoucissants et protecteurs au cours de leur usage thérapeutique
- Y564 Effets indésirables des kératolytiques, kératoplastiques et autres médicaments et préparations capillaires au cours de leur usage thérapeutique
- Y565 Effets indésirables des médicaments et préparations ophtalmologiques au cours de leur usage thérapeutique
- Y566 Effets indésirables des médicaments et préparations utilisés en oto-rhino-laryngologie au cours de leur usage thérapeutique
- Y567 Effets indésirables des médicaments dentaires pour application locale au cours de leur usage thérapeutique
- Y568 Effets indésirables d'autres topiques agissant essentiellement sur la peau et les muqueuses au cours de leur usage thérapeutique
- Y569 Effets indésirables d'un topique agissant essentiellement sur la peau et les muqueuses, sans précision au cours de son usage thérapeutique
- Y570 Effets indésirables des déprimeurs de l'appétit [anorexigènes] au cours de leur usage thérapeutique
- Y571 Effets indésirables des lipotropes au cours de leur usage thérapeutique
- Y572 Effets indésirables des antidotes et chélateurs, non classés ailleurs au cours de leur usage thérapeutique
- Y573 Effets indésirables des produits de désintoxication alcoolique au cours de leur usage thérapeutique
- Y574 Effets indésirables des excipients pharmaceutiques au cours de leur usage thérapeutique

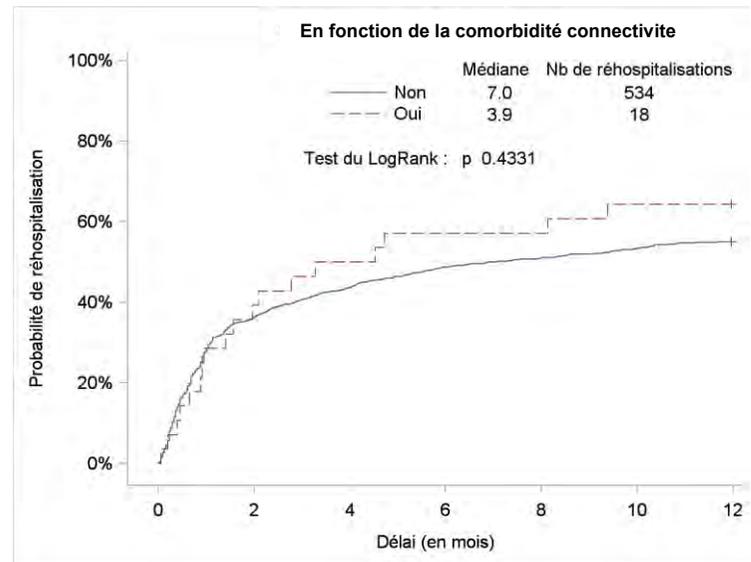
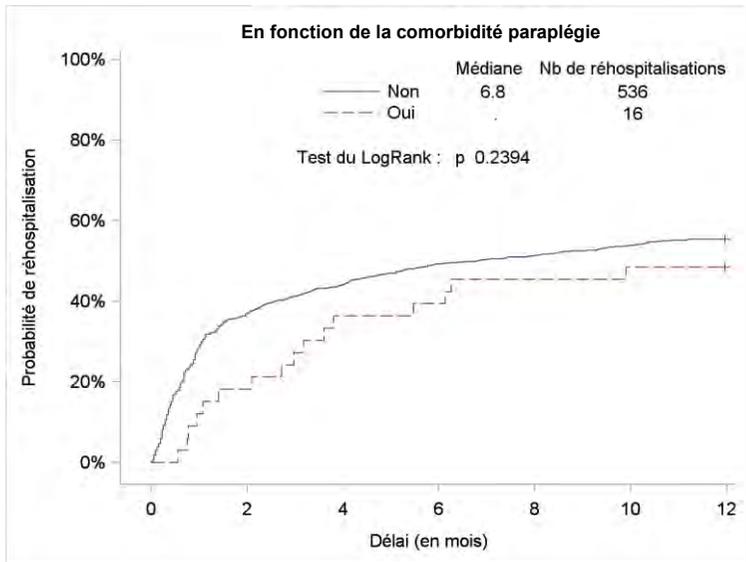
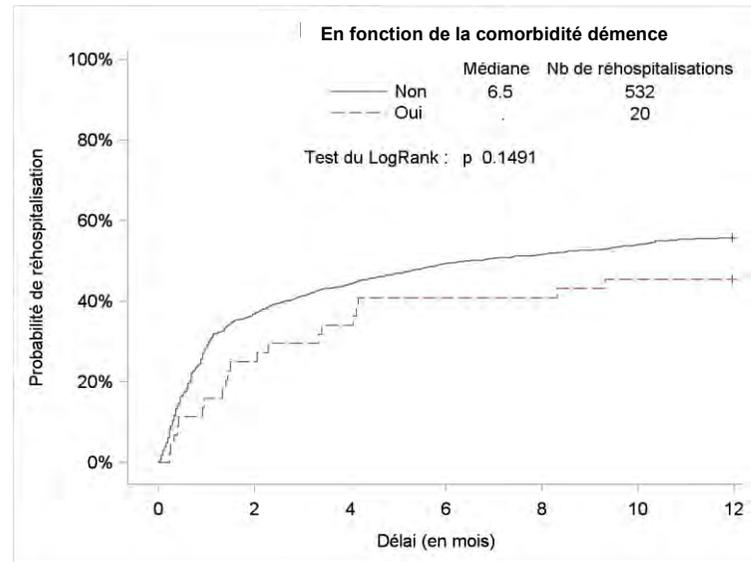
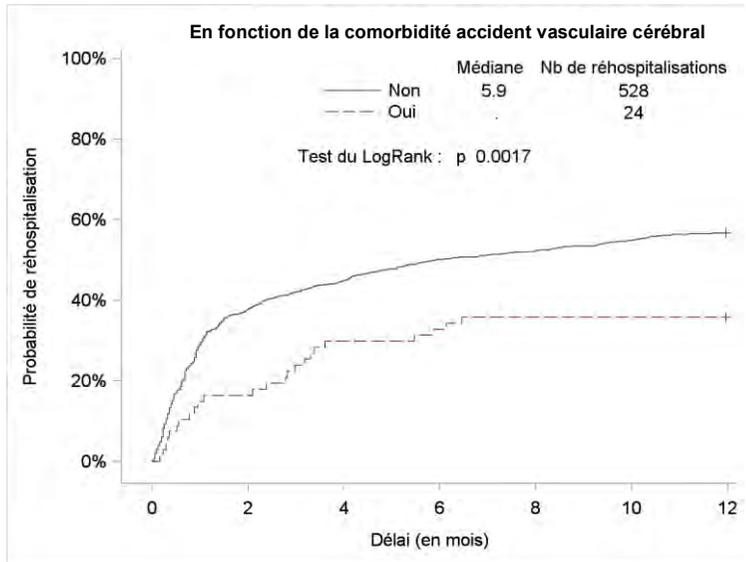
- Y575 Effets indésirables d'un produit de contraste utilisé en radiologie au cours de son usage thérapeutique
- Y576 Effets indésirables d'autres agents de diagnostic au cours de leur usage thérapeutique
- Y577 Effets indésirables des vitamines, non classées ailleurs au cours de leur usage thérapeutique
- Y578 Effets indésirables d'autres substances et médicaments au cours de leur usage thérapeutique
- Y579 Effets indésirables d'une substance et médicament, sans précision au cours de son usage thérapeutique
- Y580 Effets indésirables du vaccin BCG
- Y581 Effets indésirables du vaccin antityphoïdique et paratyphoïdique
- Y582 Effets indésirables du vaccin anticholérique
- Y583 Effets indésirables du vaccin antipesteux
- Y584 Effets indésirables du vaccin antitétanique
- Y585 Effets indésirables du vaccin antidiphthérique
- Y586 Effets indésirables du vaccin anticoquelucheux, y compris en association
- Y588 Effets indésirables des vaccins bactériens mixtes, sauf ceux qui contiennent du vaccin anticoquelucheux
- Y589 Effets indésirables des vaccins bactériens, autres et sans précision
- Y590 Effets indésirables des vaccins antiviraux
- Y591 Effets indésirables des vaccins antirickettsies
- Y592 Effets indésirables des vaccins antiprotozoaires
- Y593 Effets indésirables des immunoglobulines
- Y598 Effets indésirables d'autres vaccins et substances biologiques précisés
- Y599 Effets indésirables de vaccin ou substance biologique, sans précision
- Y880 Séquelles de l'administration de médicaments et de substances biologiques ayant provoqué des effets indésirables au cours de leur usage thérapeutique
- Z036 Mise en observation pour suspicion d'effet toxique de substances ingérées
- Z503 Rééducation des drogués et après abus de médicaments

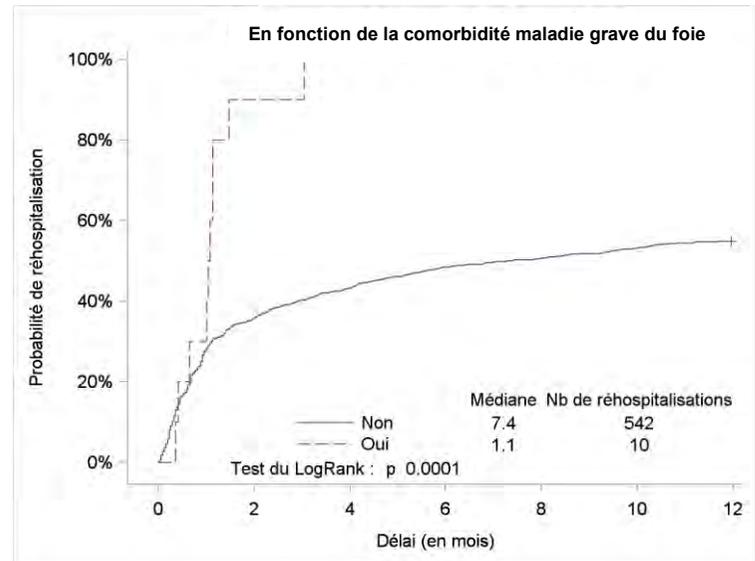
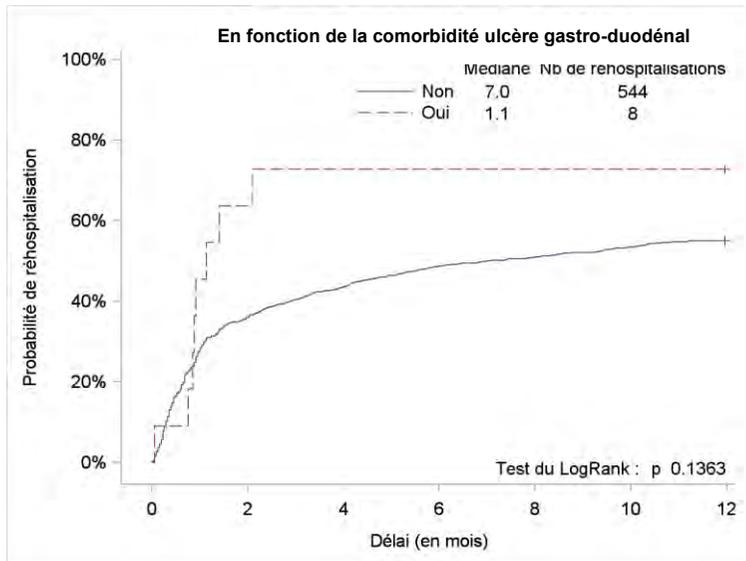
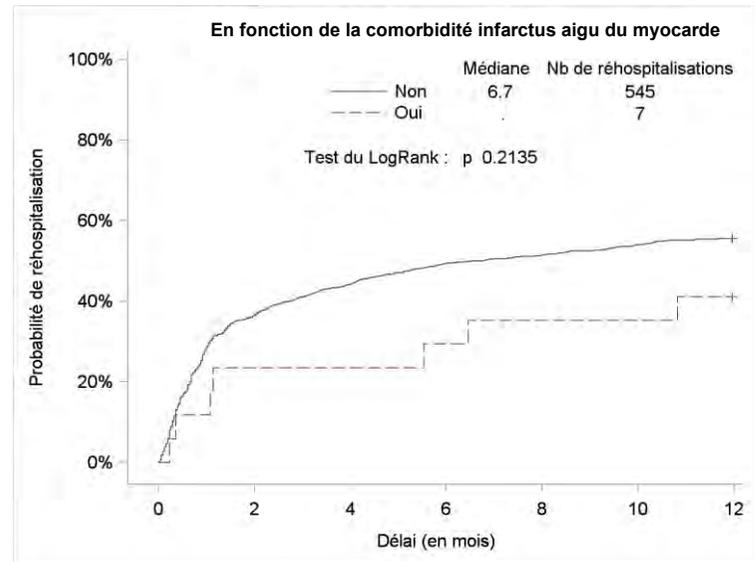
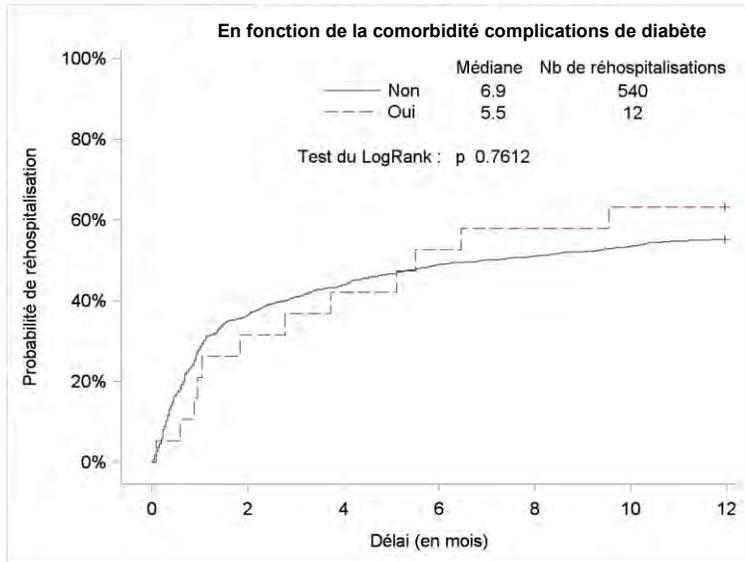
## Annexe 2 : Courbes de probabilité de réhospitalisation en fonction du délai de réhospitalisation (toutes causes confondues) selon les variables en classe – Test du Logrank

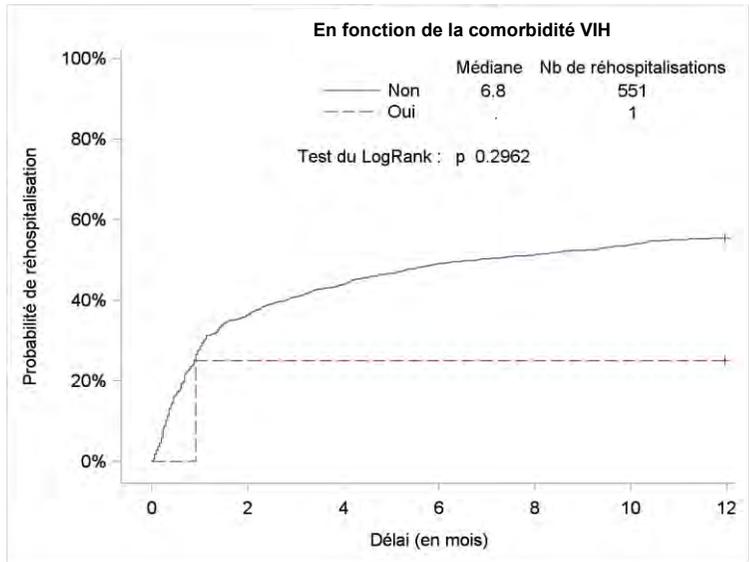




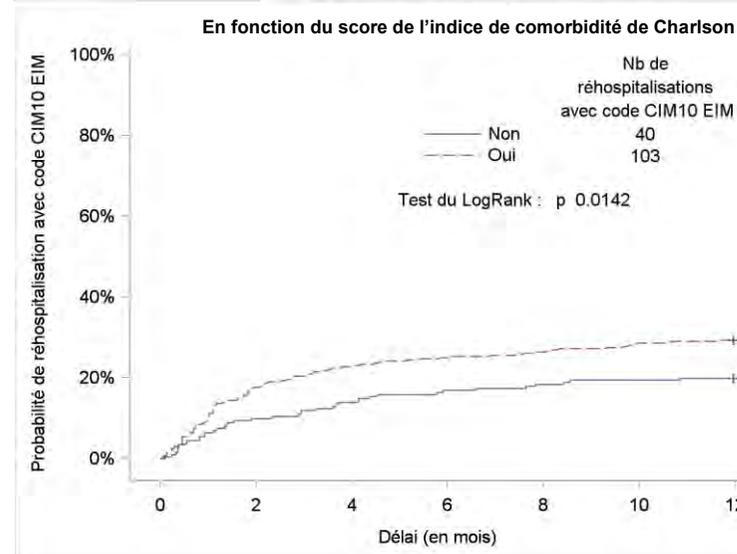
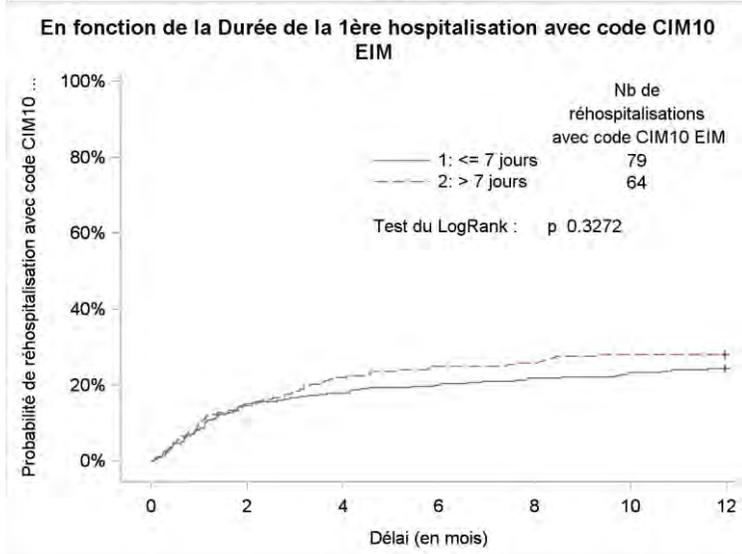
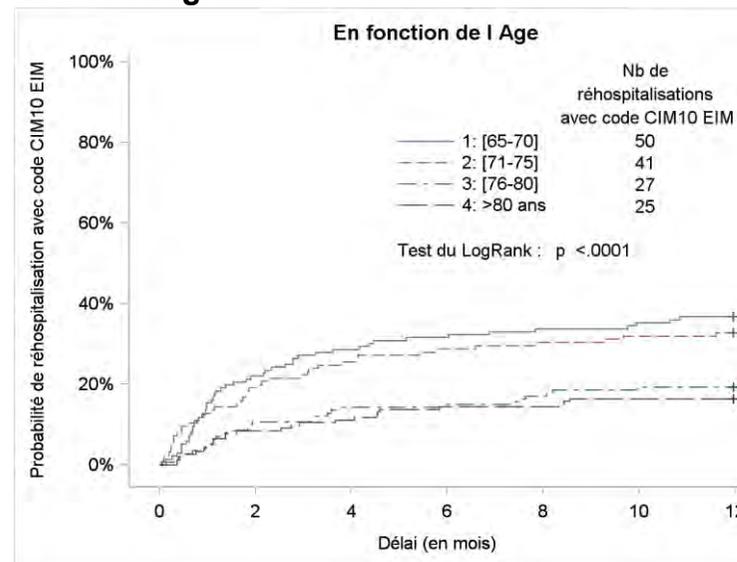
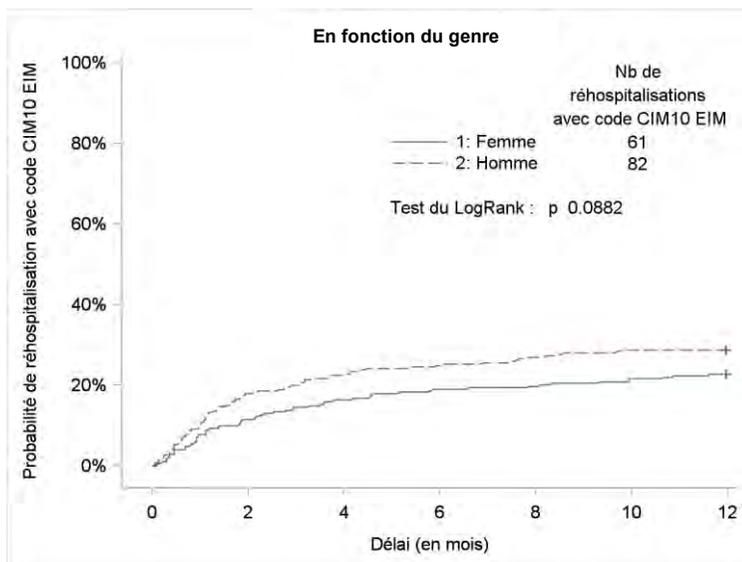


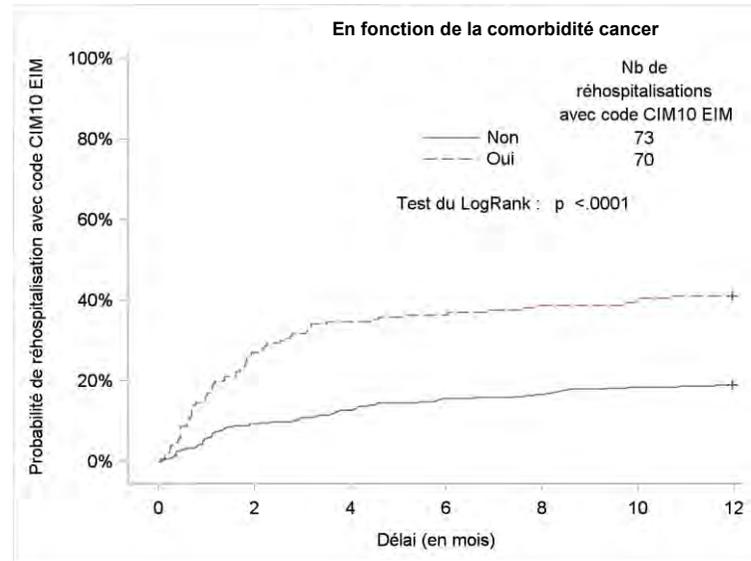
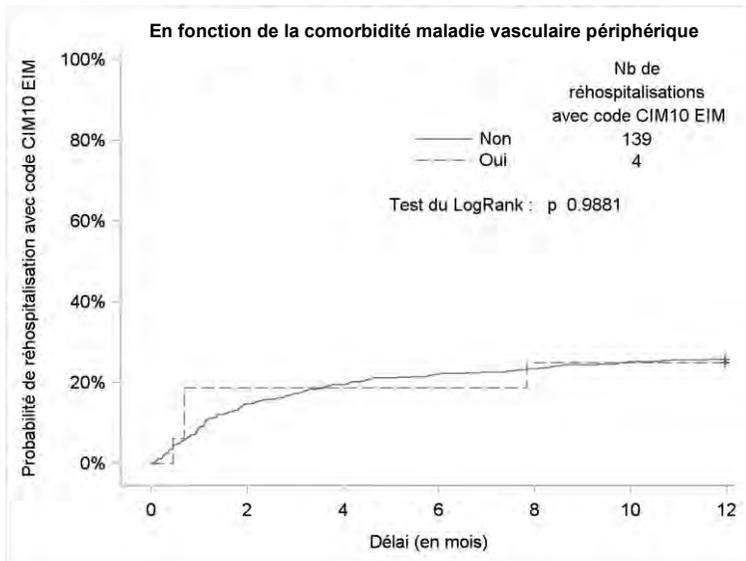
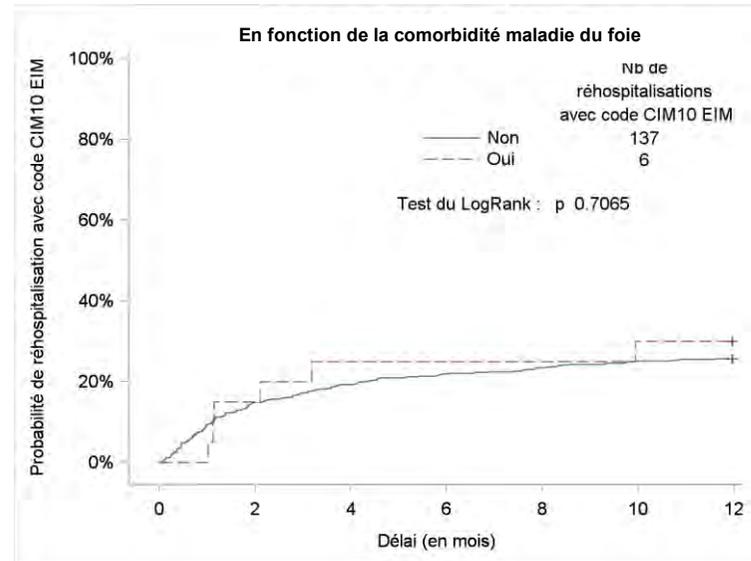
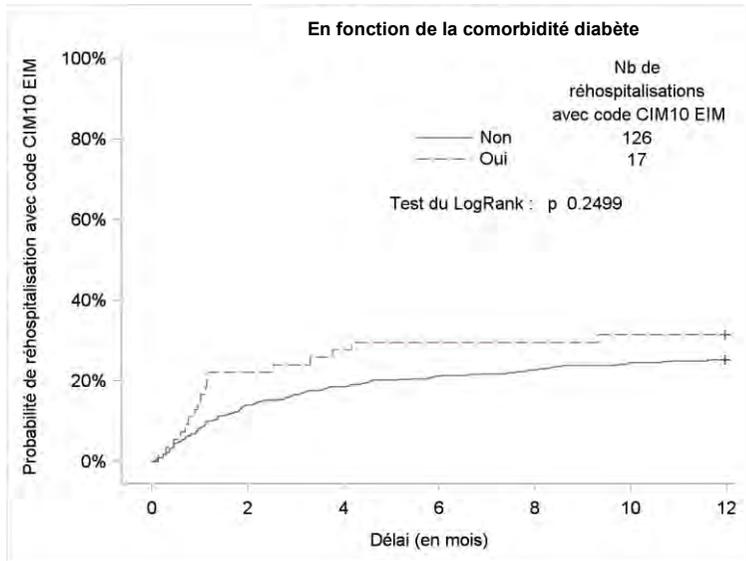


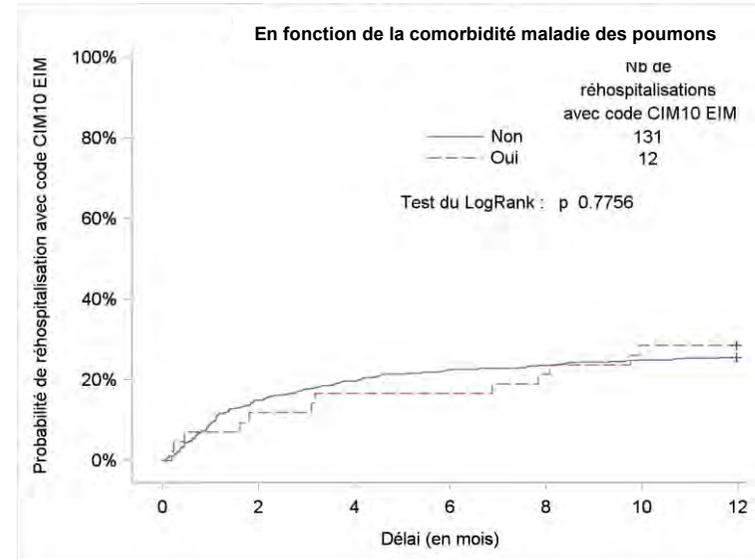
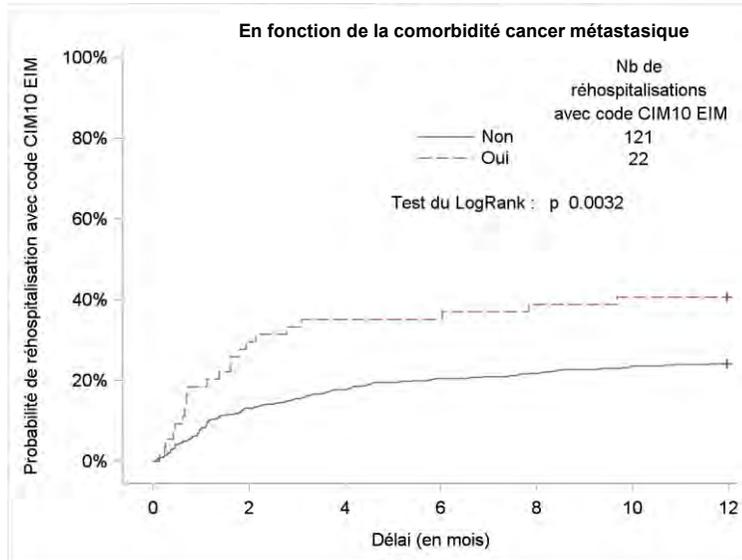
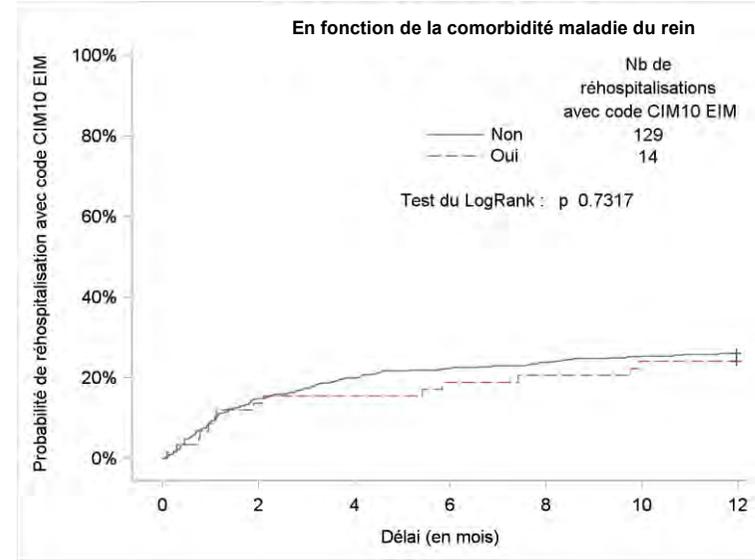
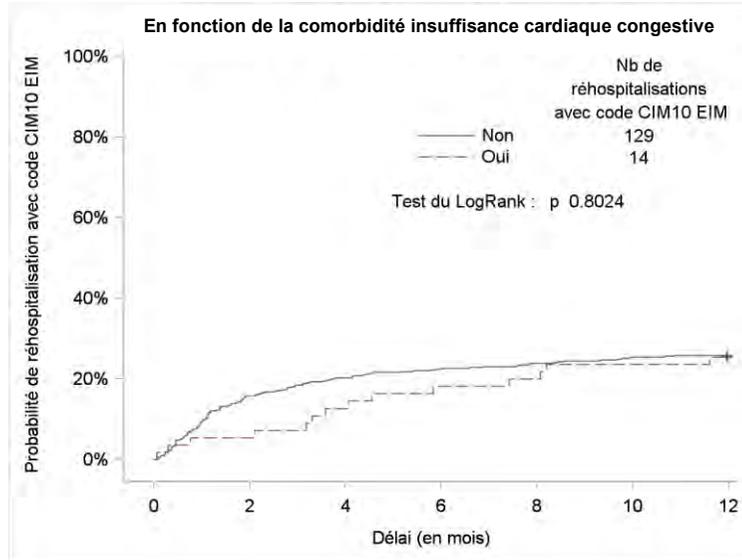


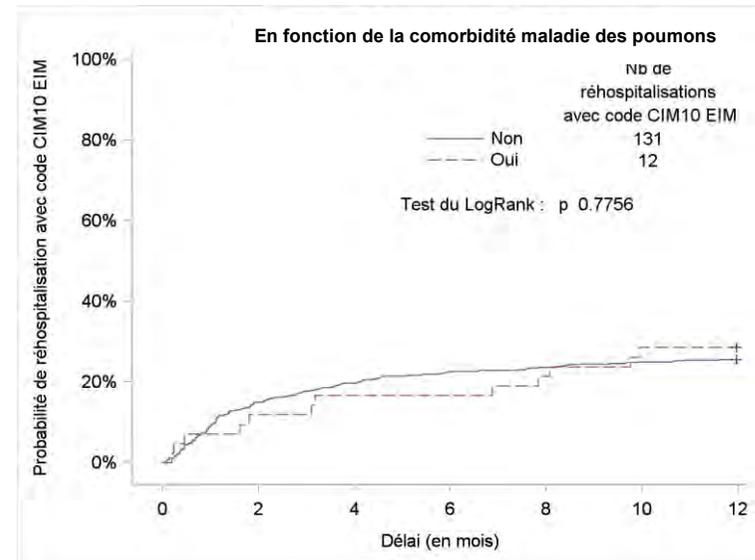
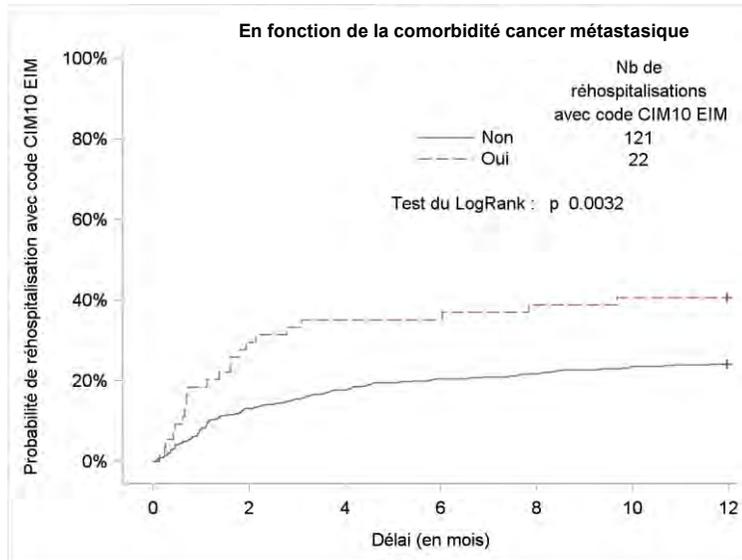
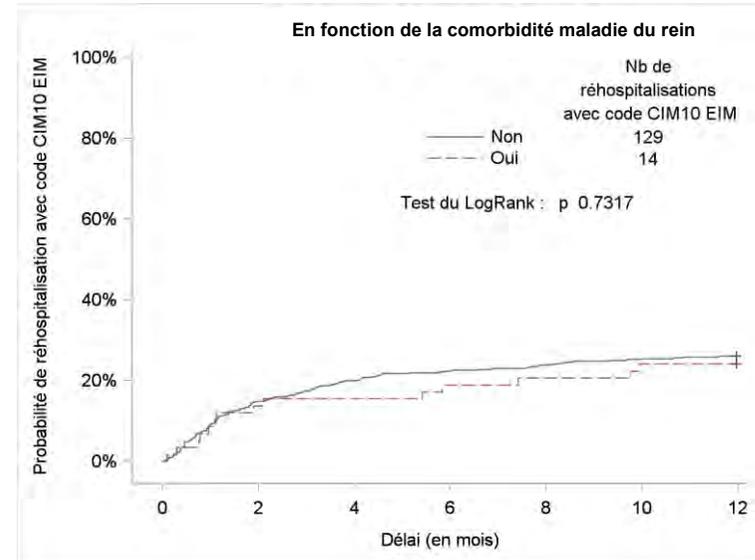
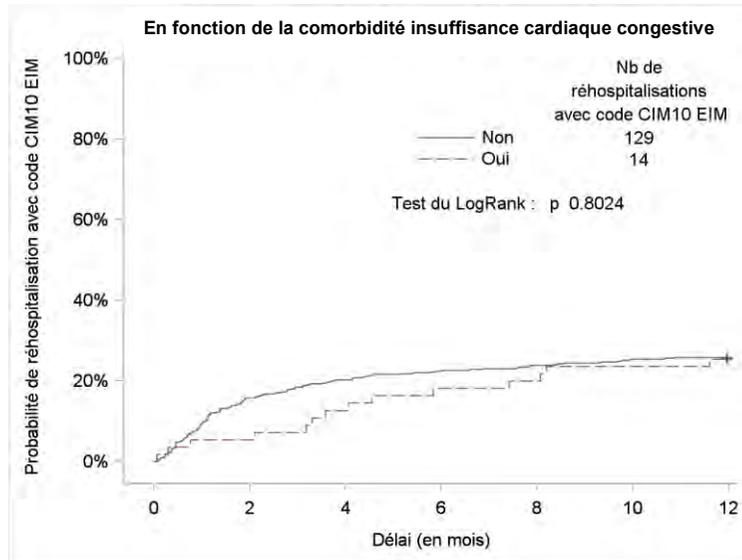


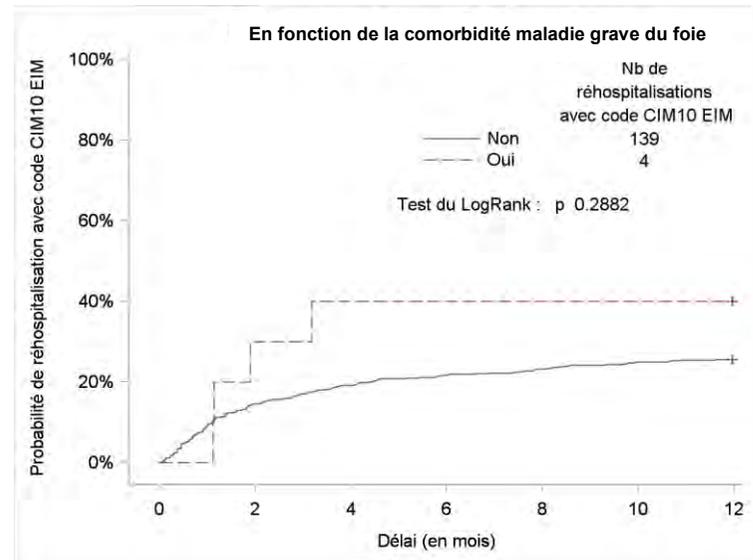
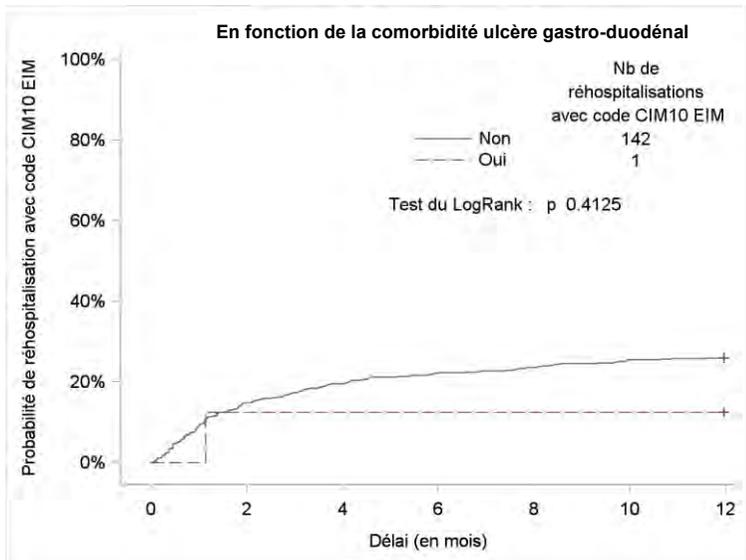
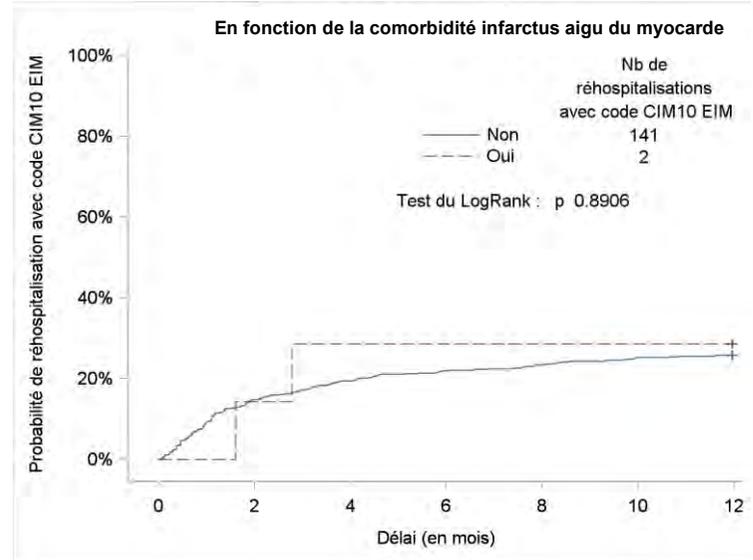
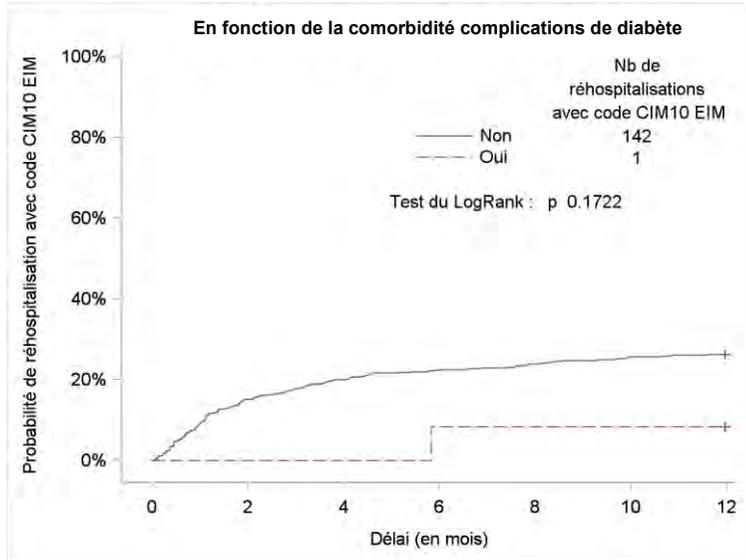
### Annexe 3 : Courbes de probabilité de réhospitalisation en fonction du délai de réhospitalisation avec un code CIM10 EIM selon les variables en classe – Test du Logrank

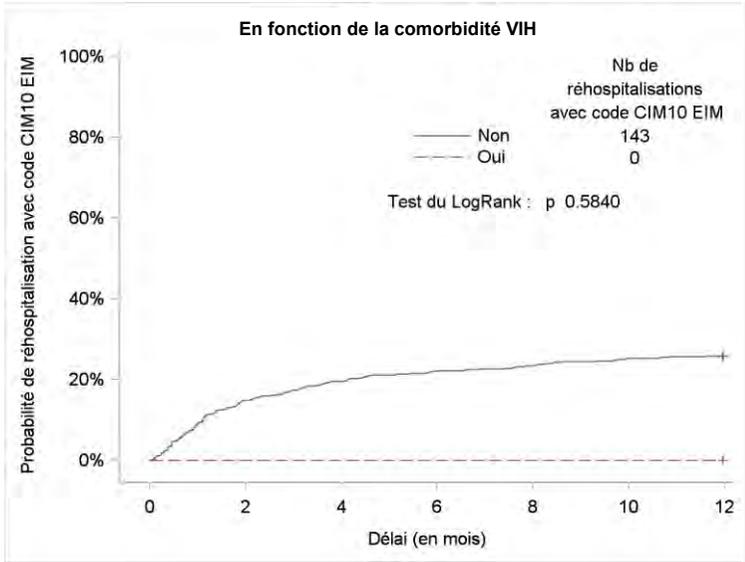












## **Annexe 4 : Description des hospitalisations pour EIM des 18 patients réhospitalisés pour EIM (hors chimiothérapie anticancéreuse)**

### **Patient n°1**

*Age* : 85 ans

*Sexe* : homme

*Antécédents* : Cardiopathie ischémique chronique, Fibrillation auriculaire, Diabète sucré non insulino-dépendant, Hypertension artérielle

#### Première hospitalisation pour EIM

*EIM* : Hypothyroïdie

*Médicament imputé* : **amiodarone**

*Description* : patient présentant une myélofibrose primitive, hospitalisé en néphrologie pour la suspicion d'une insuffisance rénale aigüe. Au cours de cette hospitalisation, une dysthyroïdie à type d'hypothyroïdie avec un taux de TSH mesuré à 13 µUI/ml (normales : 0,4-4,4) est découverte. Le rôle de l'amiodarone CORDARONE (médicament antiarythmique pris par ce patient dans le cadre d'une fibrillation auriculaire avec passages en arythmie) est alors évoqué.

#### Réhospitalisation pour EIM

*EIM* : Hypothyroïdie

*Médicament imputé* : **amiodarone**

*Description* : réhospitalisation dans le service de médecine interne et de gériatrie clinique pour le suivi de la myélofibrose primitive. L'hypothyroïdie retrouvée lors de l'hospitalisation précédente n'a pas été prise en charge et le patient présente alors une TSH mesurée à 14 µUI/ml (normales : 0,4-4,4), une T4 libre à 6,9 pg/ml (normales : 7,5-16), et une T3 libre à 0,9 pg/ml (normales : 2-4,2). Entre les deux hospitalisations un bilan biologique réalisé en ambulatoire retrouve un taux de TSH à 30 µUI/ml (normales : 0,4-4,4). L'amiodarone n'est pas arrêtée mais les médecins introduisent de la levothyroxine sodique à faible dose.

## **Patient n°2**

*Age* : 66 ans

*Sexe* : femme

*Antécédents* : Cancer du sein (1987), Insuffisance cardiaque, Tachycardie paroxystique, hypothyroïdie

### Première hospitalisation pour EIM

*EIM* : méléna, INR augmenté

*Médicament imputé* : **fluindione**

*Description* : patiente hospitalisée en gastro-entérologie pour méléna dans un contexte de surdosage en AVK (INR augmenté). Cette patiente a été mise sous fluindione PREVISCAN suite à un diagnostic de tachycardie atriale en novembre 2009. Trois jours avant son hospitalisation des selles noires accompagnées de sang rouge sont apparues, amenant la patiente à consulter son médecin traitant. Celui-ci prescrit alors un bilan d'INR qui montrera un surdosage en fluindione (INR à 8). Aux urgences la patiente reçoit une injection de PPSB adapté à l'INR ainsi que de la vitamine K. Deux culots globulaires seront également réalisés. Après avis cardiologique la fluindione est arrêtée et un relais par antiagrégants plaquettaires (acétylsalicylate de lysine) est débuté.

### Réhospitalisation pour EIM

*EIM* : ulcères gastriques, anémie ferriprive

*Médicament imputé* : **acétylsalicylate de lysine**

*Description* : patiente réhospitalisée en hôpital de jour de gastro-entérologie pour la réalisation d'exams endoscopiques au niveau digestif devant l'apparition d'une anémie ferriprive depuis un mois. Le jour de l'hospitalisation l'hémoglobine est à 9,4 g/dl. La gastroscopie retrouve de multiples ulcérations antrales non hémorragiques mais pouvant expliquer la carence martiale. Les médecins suspectent le rôle de l'aspirine dans la constitution de ces ulcérations. Il est donc décidé d'instaurer un inhibiteur de la pompe à proton (pantoprazole) et d'une supplémentation en fer. L'anti-agrégation plaquettaire par acétylsalicylate de lysine est maintenue.

### **Patient n°3**

*Age* : 70 ans

*Sexe* : femme

*Antécédents* : Hypertension artérielle, Infarctus aigu du myocarde (2004), Athérosclérose, Diabète sucré insulino-dépendant

#### Première hospitalisation pour EIM

*EIM* : chutes, troubles de la démarche et asthénie

*Médicament imputé* : **duloxetine**

*Description* : patiente hospitalisée aux urgences pour chutes à répétition, troubles de la démarche et asthénie dans un contexte de deuil récent et d'introduction cinq jours auparavant de duloxetine. La patiente a chuté à deux reprises sans malaise ni traumatisme. Les médecins évoquent le rôle de la duloxetine et décident de son arrêt. L'état de la patiente s'améliore suite à celui-ci.

#### Réhospitalisation pour EIM

*EIM* : réaction immuno-allergique avec fièvre, asthénie et état confusionnel

*Médicament imputé* : **cotrimoxazole**

*Description* : patiente réhospitalisée aux urgences pour réaction immuno-allergique au cotrimoxazole. Ce médicament a été prescrit deux semaines auparavant par son médecin traitant pour une infection urinaire. Depuis 48 heures, elle présente une fièvre à 39°, une asthénie intense et un état confusionnel. Devant l'absence d'étiologie infectieuse les médecins imputent le rôle du cotrimoxazole et décident de son arrêt. Suite à ce dernier une apyrexie complète est obtenue 48 heures plus tard.

### **Patient n°4**

*Age* : 78 ans

*Sexe* : homme

*Antécédents* : Diabète sucré insulino-dépendant, Insuffisance cardiaque, Fibrillation auriculaire, Anomalies de la démarche et de la mobilité, Broncho pneumopathie chronique obstructive

### Première hospitalisation pour EIM

*EIM* : INR augmenté, digoxinémie augmentée

*Médicaments imputés* : **fluindione, digoxine**

*Description* : patient hospitalisé dans le service de médecine interne et de gériatrie clinique à la suite d'un malaise. Le bilan biologique à l'entrée met en évidence un surdosage en fluindione avec un INR à 3,3 et une digoxinémie à la limite supérieure de la zone thérapeutique à 1,05 µg/l. Il est décidé de l'arrêt de la digoxine et la posologie de fluindione est adaptée pour obtenir un INR cible compris entre 2 et 2,5.

### Réhospitalisation pour EIM

*EIM* : épistaxis, INR augmenté

*Médicament imputé* : **fluindione**

*Description* : patient réhospitalisé dans le service ORL suite à un passage aux urgences pour la prise en charge d'une épistaxis de la fosse nasale droite. Un bilan d'hémostase retrouve un INR à 4. Le patient est antagonisé et un méchage réalisé. Le saignement a entraîné une déglobulisation lente (Hb à 11,4 g/dl) mais mal tolérée. Celle-ci s'accompagne d'une décompensation de l'insuffisance cardiaque avec choc hypovolémique nécessitant un transfert en réanimation. Le patient y reçoit la transfusion de deux culots globulaires. Suite à l'amélioration de son état il retourne en maison de retraite. Il est décidé de suspendre la fluindione pendant une semaine, avec prescription d'héparine calcique.

### **Patient n°5**

*Age* : 78 ans

*Sexe* : homme

*Antécédents* : Fibrillation auriculaire, Cardiopathie ischémique chronique, Séminome testiculaire (1984), Hernie hiatale, Carcinome basocellulaire (2005)

### Première hospitalisation pour EIM

*EIM* : digoxinémie augmentée

*Médicament imputé* : **digoxine**

*Description* : patient hospitalisé dans le service de médecine interne et de gériatrie clinique dans un contexte d'altération de l'état général en rapport avec une péricardite chronique constrictive. L'examen clinique à l'entrée retrouve une insuffisance rénale majeure (créatininémie à 500 µmol/l) et surtout un surdosage en digitalique. La biologie retrouve une digoxinémie à 6 µg/l. Le patient est transféré en réanimation où il bénéficie d'un traitement par fragments d'immunoglobulines antidigitaliques et d'une dialyse. Il sera par la suite transféré en cardiologie. La digoxine n'a pas été réintroduite.

#### Réhospitalisation pour EIM

*EIM* : Hémorragie gastro-intestinale haute, INR augmenté

*Médicament imputé* : **fluindione**

*Description* : patient réhospitalisé dans le service de médecine interne et de gériatrie clinique pour la prise en charge d'une hémorragie digestive sévère secondaire à un surdosage en fluindione. Il présente depuis quelques jours une asthénie associée à un méléna et une douleur épigastrique intermittente. L'hémoglobine est retrouvée à 3,5 g/dl et l'INR à 11,3. La coloscopie et la fibroscopie ne visualisent pas de lésions digestives. La fluindione est arrêtée.

#### **Patient n°6**

*Age* : 77 ans

*Sexe* : homme

*Antécédents* : Maladies rhumatismales de la valvule mitrale, Bioprothèse sur valve tricuspide, Diabète sucré non insulino-dépendant, Ulcère de l'estomac (1985), Glaucome, Fibrillation auriculaire, Tentatives de suicide

#### Première hospitalisation pour EIM

*EIM* : Hémorragie gastro-intestinale haute

*Médicament imputé* : **warfarine**

*Description* : patient hospitalisé dans le service de soins intensifs de gastro-entérologie pour la prise en charge d'une hémorragie digestive haute avec surdosage en warfarine. Il présente une asthénie et des vomissements noirâtres motivant une consultation aux urgences. La biologie retrouve un INR à 8 et une anémie majeure (hémoglobine à 5,3 g/dl). Le patient reçoit des injections de PPSB et de vitamine K ainsi que la transfusion de 6 culots

globulaires. La fibroscopie retrouve un ulcère volumineux de l'antre. Les biopsies réalisées découvrent un adénocarcinome gastrique. La warfarine (prescrite chez ce patient porteur d'une valve mitrale mécanique) est arrêtée et un relais anticoagulant est pris avec l'introduction d'héparine calcique.

#### Réhospitalisation pour EIM n°1

*EIM* : Méléna

*Médicament imputé* : héparine calcique

*Description* : patient réhospitalisé dans le service de gastro-entérologie pour la pose d'un port à cathéter et la réalisation d'une première cure de chimiothérapie. Le patient signale depuis une semaine des selles noires. Les médecins évoquent le rôle de l'héparine calcique qui peut majorer les saignements au niveau de l'adénocarcinome gastrique. Une anémie (hémoglobine à 8,1 g/dl) est toujours présente nécessitant la transfusion de deux culots globulaires. La posologie de l'héparine calcique est diminuée tout en conservant une activité anti Xa en zone thérapeutique.

#### Réhospitalisation pour EIM n°2

*EIM* : Anémie

*Médicament imputé* : **héparine calcique**

*Description* : patient réhospitalisé en hôpital de jour de gastro-entérologie pour la réalisation de la transfusion de deux culots globulaires. Le patient est toujours anémique (hémoglobine à 8,4 g/dl). L'héparine calcique est maintenue chez ce patient compte tenu de ses antécédents cardiaques.

#### Réhospitalisation pour EIM n°3

*EIM* : Méléna

*Médicament imputé* : **héparine calcique**

*Description* : patient réhospitalisé en hôpital de jour de gastro-entérologie pour la réalisation d'une cure de chimiothérapie. Le patient évoque la présence de méléna et d'épistaxis durant l'intercure. L'Hémoglobine est à 8 g/dl. L'héparine calcique est maintenue.

#### Réhospitalisation pour EIM n°4

*EIM* : Hémorragie gastro-intestinale basse

*Médicament imputé* : **héparine calcique**

*Description* : patient réhospitalisé dans le service de gastro-entérologie pour la réalisation d'une cure de chimiothérapie et le suivi de son adénocarcinome gastrique. Le patient présente une nouvelle déglobulisation à 8 g/dl. L'héparine calcique est maintenue.

#### Réhospitalisation pour EIM n°5

*EIM* : Hématome de la paroi abdominale

*Médicament imputé* : **enoxaparine**

*Description* : patient réhospitalisé en hôpital de jour dans le service de gastro-entérologie pour la prise en charge d'une collection abdominale. L'anticoagulation a été modifiée (médecin généraliste ?) par de l'énoxaparine. Devant la suspicion d'une collection hémorragique l'héparine est arrêtée puis réintroduite (l'examen cytologique retrouvant un liquide inflammatoire sans cellule suspecte de malignité). Le patient a bénéficié de 4 culots globulaires au cours de l'hospitalisation avec une anémie à 7,7 g/dl. L'énoxaparine est maintenue.

#### Réhospitalisation pour EIM n°6

*EIM* : Hématome de la paroi abdominale

*Médicament imputé* : **enoxaparine**

*Description* : patient réhospitalisé en hôpital de jour dans le service de gastro-entérologie pour la réalisation d'une cure de chimiothérapie. Celle-ci a été retardée d'une semaine devant la persistance d'un volumineux hématome de la paroi abdominale sous enoxaparine.

#### Réhospitalisation pour EIM n°7

*EIM* : Hématome au site d'injection

*Médicament imputé* : **enoxaparine**

*Description* : patient réhospitalisé dans le service de gastro-entérologie pour la prise en charge d'une tuméfaction douloureuse de la fesse droite secondaire à un hématome sous enoxaparine. Une injection d'énoxaparine aurait été réalisée par erreur en intramusculaire.

La biologie retrouve une déglobulisation (hémoglobine à 6,8 g/dl) nécessitant la transfusion de neuf culots globulaires au cours de l'hospitalisation. L'activité anti Xa est normale. Une anticoagulation étant nécessaire chez ce patient porteur d'une valve mécanique et devant les difficultés retrouvées avec l'utilisation des héparines, il est décidé d'un retour à une anticoagulation par anti vitamine K. La warfarine est donc réintroduite chez ce patient.

#### Réhospitalisation pour EIM n°8

*EIM* : Méléna

*Médicament imputé* : **warfarine**

*Description* : patient réhospitalisé dans le service de gastro-entérologie pour méléna. Le bilan biologique retrouve un INR élevé à 4,7. La warfarine est arrêtée et le patient est transfusé de 6 culots globulaires devant une anémie à 6,1 g/dl. La fibroscopie retrouve un saignement au niveau de la tumeur gastrique. Le patient est remis sous héparine calcique à la seringue électrique le temps de rééquilibrer l'INR puis la warfarine est réintroduite.

#### **Patient n°7**

*Age* : 80 ans

*Sexe* : femme

*Antécédents* : Myélome, Trouble affectif bipolaire, Thrombose veineuse profonde (2005), Hypertension essentielle, Arthrose des membres inférieurs, Insuffisance rénale sous lithium (2008)

#### Première hospitalisation pour EIM

*EIM* : Somnolence

*Médicaments imputés* : **loxapine, trihexyphénidyle, oxazepam**

*Description* : patiente hospitalisée en gériatrie pour le suivi d'un myélome. Au cours de l'hospitalisation, la patiente semble particulièrement sédatée ce qui conduit les médecins à arrêter la loxapine et le trihexyphénidyle prescrits dans le cadre d'une psychose maniaco dépressive. La patiente reste cependant somnolente, les médecins décident alors de diminuer également la posologie d'oxazepam pris au long cours par celle-ci. On note alors une amélioration sur le plan de la sédation.

#### Réhospitalisation pour EIM n°1

*EIM* : Thrombopénie

*Médicament imputé* : **divalproate de sodium**

*Description* : patiente réhospitalisée dans le service de médecine interne et de gériatrie clinique pour thrombopénie profonde dans le cadre d'une pancytopenie liée à son myélome. La biologie retrouve une thrombopénie avec des plaquettes à 14000/mm<sup>3</sup>. Les médecins évoquent le rôle probable du divalproate de sodium pris par cette patiente dans le cadre de sa psychose maniaco dépressive et dont la posologie a récemment été augmentée suite à des comportements violents. Il est donc décidé d'arrêter ce dernier. Le contrôle des plaquettes retrouve alors une amélioration avec des plaquettes à 26000/mm<sup>3</sup>.

Réhospitalisation pour EIM n°2

*EIM* : Hypervigilance

*Médicament imputé* : **loxapine**

*Description* : patiente réhospitalisée dans le service de médecine interne et de gériatrie pour le suivi de son myélome. Au cours de l'hospitalisation, devant la réactivation et l'exacerbation de comportements agressifs, la posologie du traitement neuroleptique en cours (loxapine) est majorée. Cela semble ne pas avoir les effets escomptés, la patiente présentant alors une vigilance majorée. Il est décidé de l'arrêt de la loxapine ce qui conduit à une stabilisation de son état.

## **Patient n°8**

*Age* : 78 ans

*Sexe* : femme

*Antécédents* : hypothyroïdie, Fracture du poignet droit post chute (2010), Broncho pneumopathie chronique obstructive, Mycardiopathie, Troubles du rythme supraventriculaire

Première hospitalisation pour EIM

*EIM* : INR augmenté

*Médicament imputé* : **fluindione**

*Description* : patiente hospitalisée en réanimation pour la prise en charge d'un choc septique sur pneumopathie. Le bilan biologique à l'entrée retrouve un INR à 6 traduisant un

surdosage en fluindione (prescrit pour FA). La fluindione est reprise après suivi de la patiente dans le service de cardiologie à J15 de l'entrée.

#### Réhospitalisation pour EIM

*EIM*: INR augmenté, Hémorragie gastro-intestinale haute, Méléna, Interaction médicamenteuse

*Médicaments imputés* : **fluindione, norfloxacine**

*Description* : patiente réhospitalisée dans le service de gastro-entérologie pour la prise en charge d'une hémorragie digestive sous forme de méléna. Elle a présenté des selles noirâtres depuis quatre jours, ce qui correspond à l'introduction d'une antibiothérapie par norfloxacine pour suspicion d'infection urinaire. La biologie à l'entrée dans le service montre un INR à 19,2 et une hémoglobine à 6g/dl. Il est donc réalisé une antagonisation par injection de PPSB et de vitamine K et la transfusion de 4 culots globulaires. Le surdosage en fluindione est imputé à une interaction médicamenteuse avec la norfloxacine entraînant une augmentation de l'effet de l'anti vitamine K. Après avis cardiologique, il est décidé de ne pas réintroduire la fluindione (la patiente prenant déjà un antiagrégant plaquettaire (acetylsalicylate de lysine à 75 mg/j)).

#### **Patient n°9**

*Age* : 69 ans

*Sexe* : femme

*Antécédents* : Hépatite C chronique, Transplantation hépatique (2007), Varices œsophagiennes, Ascites à répétition

#### Première hospitalisation pour EIM

*EIM* : anémie avec ferritine sérique augmentée

*Médicament imputé* : **ribavirine**

*Description* : patiente hospitalisée pour transfusion de 2 culots globulaires dans le cadre d'une anémie induite par la ribavirine. Celle-ci est prescrite pour récurrence d'hépatite C sur greffon hépatique (transplantation post cirrhose VHC). Compte tenu d'une ferritine élevée à plus de 2000 µg/l (l'hémoglobine n'est pas renseignée sur le courrier) les médecins décident de diminuer la posologie de ribavirine.

### Réhospitalisation pour EIM

*EIM* : Encéphalopathie hépatique

*Médicaments imputés* : **tramadol, bromazepam**

*Description* : patiente réhospitalisée en unité de transplantation d'organe pour douleurs lombaires et encéphalopathie hépatique. Elle décrit depuis plusieurs jours des douleurs lombaires d'allure mécanique, celles-ci ayant motivé la prescription de tramadol et de bromazepam par son médecin traitant. Suite à ces prises médicamenteuses, on note un ralentissement psychomoteur sans réel syndrome confusionnel faisant évoquer une encéphalopathie hépatique chez cette patiente VHC et transplantée hépatique. L'évolution a rapidement été favorable à l'arrêt de ces deux médicaments.

### **Patient n°10**

*Age* : 84 ans

*Sexe* : femme

*Antécédents* : Remplacement valve aortique, Maladie d'Alzheimer, Anomalies du rythme cardiaque

### Première hospitalisation pour EIM

*EIM* : INR augmenté

*Médicament imputé* : **fluindione**

*Description* : patiente hospitalisée dans le service de chirurgie digestive pour prise en charge d'une cholécystite aiguë lithiasique. La patiente a présenté au cours de l'hospitalisation une instabilité de l'INR sous fluindione. Cette dernière est indiquée chez cette patiente porteuse d'une valve aortique. Un traitement antibiotique a été introduit mais n'est pas renseigné dans le courrier de sortie (interaction médicamenteuse ?). Sur avis cardiologique il est décidé de switcher la fluindione par l'acénocoumarol avec surveillance quotidienne de l'INR pour obtenir une valeur entre 2,5 et 3,5.

### Réhospitalisation pour EIM

*EIM* : INR augmenté

*Médicament imputé* : **fluindione**

*Description* : patiente admise aux urgences pour altération de l'état général avec hémiparésie gauche. Un bilan biologique est réalisé et retrouve un INR à 4.5 témoignant d'un surdosage en fluindione (réintroduction par le médecin traitant à la place de l'acénocoumarol ?). La patiente a ensuite été admise dans le service de post urgence gériatrique (nous n'avons pas eu accès au courrier de sortie et nous ne savons pas si la fluindione a été réintroduite au cours du séjour).

### **Patient n°11**

*Age* : 73 ans

*Sexe* : homme

*Antécédents* : Diabète sucré insulino-dépendant, Greffe de foie, Insuffisance rénale chronique, Hypertension artérielle, Fibrillation auriculaire, Infarctus aigu du myocarde

#### Première hospitalisation pour EIM

*EIM* : Cataracte corticale

*Médicament imputé* : **prednisone**

*Description* : patient hospitalisé en ophtalmologie pour la réalisation d'une phakoemulsification de l'œil droit dans le cadre d'une cataracte sous capsulaire induite par une corticothérapie au long cours (patient transplanté hépatique).

#### Réhospitalisation pour EIM

*EIM* : Cataracte corticale

*Médicament imputé* : **prednisone**

*Description* : patient hospitalisé en ophtalmologie pour la réalisation d'une phakoemulsification de l'œil gauche dans le cadre d'une cataracte sous capsulaire induite par une corticothérapie au long cours (patient transplanté hépatique).

### **Patient n°12**

*Age* : 84 ans

*Sexe* : femme

*Antécédents* : Syndromes extrapyramidal, Fibrillation auriculaire, Maladie d'Alzheimer

### Première hospitalisation pour EIM

*EIM* : INR augmenté

*Médicament imputé* : **fluidione**

*Description* : patiente hospitalisée dans le service de post urgence médicale pour état confusionnel et aggravation de l'état général. La biologie retrouve un INR à 3,6 traduisant un surdosage en fluidione prise par cette patiente pour fibrillation auriculaire. Elle reçoit un traitement par vitamine K et la fluidione est arrêtée.

### Réhospitalisation pour EIM

*EIM* : Hypoglycémie

*Médicament imputé* : **insuline glargine**

*Description* : patiente hospitalisée en gériatrie pour l'évaluation d'escarres talonnières. Au cours de l'hospitalisation celle-ci présente systématiquement des hypoglycémies matinales suite à l'injection d'insuline glargine. L'hémoglobine glyquée est à 9%. Il est donc décidé de réadapter son traitement insulinique en diminuant les doses.

### **Patient n°13**

*Age* : 88 ans

*Sexe* : femme

*Antécédents* : Athérosclérose, Fibrillation auriculaire, Insuffisance cardiaque, Maladie de Waldenström, Scoliose, Cataracte sénile, Dysplasies mammaires bénignes, Varices des membres inférieurs, Épisodes dépressifs

### Première hospitalisation pour EIM

*EIM* : Hyponatrémie, digoxinémie augmentée

*Médicaments imputés* : **citalopram, digoxine**

*Description* : patiente hospitalisée dans le service de cardiogériatrie pour décompensation cardiaque gauche. Elle présente à l'entrée un surdosage en digitalique avec une digoxinémie à 3 µg/l. On retrouve également une hyponatrémie qui a pu être favorisée chez cette patiente par la prise de citalopram. La digoxine est arrêtée avec introduction d'amiodarone. Le citalopram est également arrêté et la natrémie se normalise.

### Réhospitalisation pour EIM

*EIM* : Hyponatrémie

*Médicament imputé* : **furosemide**

*Description* : patiente hospitalisée aux urgences pour douleur persistante au genou droit. La biologie à l'entrée retrouve une hyponatrémie. Les médecins attribuent celle-ci à la prise de furosemide dans le traitement au long cours de cette patiente qui présente par ailleurs des signes de dénutrition. La posologie de furosemide est diminuée. L'évolution de la natrémie suite à la diminution de posologie n'est pas renseignée dans le courrier de sortie.

### **Patient n°14**

*Age* : 71 ans

*Sexe* : femme

*Antécédents* : Rhumatisme psoriasique, Ostéoporose cortisonique avec fracture pathologique, Diverticulose de l'intestin, Thrombose veineuse profonde (2010), Érysipèle, Pyélonéphrite à *Proteus mirabilis* (2010), Pleuropéricardite (2009), Hernie inguinale, Thyroïdectomie, Kystectomie de l'ovaire (2004)

### Première hospitalisation pour EIM

*EIM* : Fracture ostéoporotique

*Médicament imputé* : **hydrocortisone**

*Description* : patiente hospitalisée dans le service de médecine interne pour douleurs du pli de l'aîne droit. La scintigraphie osseuse retrouve un tassement vertébral de L1. Les médecins imputent le rôle de la corticothérapie au long cours prise par cette patiente dans le cadre d'un rhumatisme psoriasique. De plus cette patiente présente un antécédent d'ostéoporose fracturaire post cortisonique (tassement vertébral T6-L2). La corticothérapie est poursuivie chez cette patiente.

### Réhospitalisation pour EIM

*EIM* : Fracture ostéoporotique

*Médicament imputé* : **hydrocortisone**

*Description* : patiente réhospitalisée dans le service de médecine interne pour prise en charge de son rhumatisme psoriasique et bilan d'ostéoporose fracturaire. On note depuis avril 2011 une fracture ischio-pubienne gauche. Il existe toujours des douleurs du bassin, des dorsalgies et des lombalgies survenant à la mise en charge. La posologie d'hydrocortisone est diminuée et un traitement par tériparatide est introduit. Il est décidé de la mise en place d'adalimumab pour la prise en charge du rhumatisme psoriasique.

### **Patient n°15**

*Age* : 85 ans

*Sexe* : Homme

*Antécédents* : Myelodysplasie, Mélanome, Diabète sucré insulino-dépendant

#### Première hospitalisation pour EIM

*EIM* : Hémorragie cutanée

*Médicament imputé* : **fluindione**

*Description* : patient hospitalisé dans le service de médecine interne pour prise en charge d'un syndrome hémorragique cutané secondaire à de multiples biopsies de lésions mélanodermiques. Devant cet épisode hémorragique, il est décidé d'arrêter la fluindione que prend ce patient pour fibrillation auriculaire paroxystique. On observe un tarissement du saignement à J2. Le patient est mis sous héparine calcique puis un relais par fluindione est réalisé.

#### Réhospitalisation pour EIM

*EIM* : Hépatite cholestatique

*Médicament imputé* : **ceftazidime**

*Description* : patient hospitalisé dans le service de médecine interne pour un syndrome fébrile en rapport avec un érysipèle de cuisse sous Pyocyanique. Suite à la prescription de ceftazidime on note l'apparition d'une hépatite biologique cholestatique. Cette hépatite sera bien tolérée et réversible à l'arrêt de l'antibiotique. Le patient décède de manière brutale et inexpliquée à J7 de son hospitalisation.

## **Patient n°16**

*Age* : 77 ans

*Sexe* : homme

*Antécédents* : Prothèse totales de hanches droites et gauches, Insuffisance rénale chronique, Hypertension artérielle, Dyslipidémie, Hyperuricémie, Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, Rhumatisme inflammatoire

### Première hospitalisation pour EIM

*EIM* : Eczéma

*Médicament imputé* : **fluvastatine**

*Description* : patient hospitalisé en dermatologie pour la réalisation de tests cutanés dans le cadre de l'exploration d'une dermatose chronique des zones photo exposées. Les patch tests sont revenus positifs à la fluvastatine. Ce médicament est arrêté et le patient est mis sous fénofibrate.

### Réhospitalisation pour EIM

*EIM* : Eczéma

*Médicament imputé* : **rosuvastatine**

*Description* : patient réhospitalisé dans le service de dermatologie pour eczéma. Le patient a été remis sous une statine (rosuvastatine) par son médecin traitant. La rosuvastatine est arrêtée et les statines sont définitivement contre indiquées chez ce patient. Le fénofibrate est réintroduit.

## **Patient n°17**

*Age* : 69 ans

*Sexe* : homme

*Antécédents* : Allergie à l'iode, Diabète sucré insulino-dépendant, Neuropathies, Insuffisance rénale chronique, Dyspnée d'effort, Hypertension artérielle, Cardiopathie ischémique chronique

### Première hospitalisation pour EIM

*EIM* : Hypersensibilité

*Médicament imputé* : **rifampicine**

*Description* : patient hospitalisé dans le service de traumatologie pour une piqûre d'épine ayant entraînée une arthrite septique. Au cours de l'hospitalisation, le patient présente une allergie (non décrite dans le courrier de sortie) que les médecins attribuent à la rifampicine. Cette allergie régresse à l'arrêt de cette dernière.

Réhospitalisation pour EIM

*EIM* : Eruption érythémateuse

*Médicaments imputés* : **allopurinol, linezolide**

*Description* : patient hospitalisé dans le service de néphrologie pour bilan d'une érythrodermie. Le patient était depuis quatre semaines sous linezolide et six semaines sous cotrimoxazole suite à l'arthrite septique. Ces médicaments ont été arrêtés suite à une augmentation de la créatininémie. Le jour de cet arrêt apparaît une éruption cutanée au niveau des membres inférieurs puis au niveau de 80 % de l'ensemble du corps. Les médecins évoquent le rôle probable de l'allopurinol dans un contexte d'augmentation de la créatininémie. Ce médicament est arrêté et les lésions de grattages commencent alors à disparaître. Le patient est revu à J20 de l'apparition de la toxidermie : les lésions de l'érythrodermie sont cicatrisées.

## **Patient n°18**

*Age* : 77 ans

*Sexe* : homme

*Antécédents* : Néoplasie prostatique, Fibrillation auriculaire, Arthrose, Dégénérescence cortico basale

Première hospitalisation pour EIM

*EIM* : Hypotension orthostatique

*Médicament imputé* : **levodopa benzerazide**

*Description* : patient hospitalisé dans le service de médecine interne et de gériatrie clinique pour majoration de troubles de la marche dans un contexte de dégénérescence cortico basale. Les troubles de la marche associés à des chutes sont imputés par les

médecins à la dopathérapie qui a été introduite pour la prise en charge de la dégénérescence cortico basale. La recherche d'une hypotension orthostatique est positive. Des mesures symptomatiques sont mises en place : port de bas de contentions et introduction de midodrine.

#### Réhospitalisation pour EIM

*EIM* : Agitation

*Médicament imputé* : **levodopa benzerazide**

*Description* : patient réhospitalisé dans le service de médecine interne et de gériatrie clinique pour la prise en charge d'un syndrome parkinsonien atypique lié à sa démence cortico basale. Au cours de l'hospitalisation, il présente des épisodes d'agitation nécessitant une diminution de la levodopa. Suite à cet arrêt celui-ci présente une perte d'autonomie avec raideur majeure et perte complète de la marche. Il est donc décidé de réaugmenter progressivement la posologie de la levodopa.

**Annexe 5 : Estimation du nombre d'hospitalisations pour EIM en France et en Haute-Garonne chez les plus de 65 ans**

Age	Nombre d'habitants <sup>1</sup>	Incidence séjours MCO/ 1000 habitants <sup>2</sup>	Estimation nombre hospitalisations/an		Estimation nombre hospitalisations pour EIM/an <sup>3</sup>
			Par tranche d'âge	Total	
<b>65 - 74</b>	5 072 243	440,3	2 233 308,6	5 674 543,4	232 656,3
<b>75 - 84</b>	4 068 067	579,2	2 356 224,4		
<b>85 et +</b>	1 591 391	681,8	1 085 010,4		

Estimation au niveau national

Age	Nombre d'habitants <sup>1</sup>	Incidence séjours MCO/ 1000 habitants <sup>2</sup>	Estimation nombre hospitalisations/an		Estimation nombre hospitalisations pour EIM/an <sup>3</sup>
			Par tranche d'âge	Total	
<b>65 - 74</b>	86 604	464,4	40 218,9	100 664,2	4127,2
<b>75 - 84</b>	67 642	595,5	40 280,8		
<b>85 et +</b>	27 840	724,3	20 164,5		

Estimation au niveau de la Haute-Garonne

<sup>1</sup> Données Insee 2010

<sup>2</sup> Données Drees 2010

<sup>3</sup> Application de l'incidence d'hospitalisation pour EIM chez les plus de 65 ans (calculée par Pouyanne et al. à 4,1%) à l'estimation de nombre d'hospitalisation par an.

## **TITLE**

---

Incidence of hospital re-admission due to Adverse Drug Reactions in patients older than 65 years in Toulouse University Hospital.

## **ABSTRACT**

---

The main objective of this study was to estimate the incidence of readmission for adverse drug reaction (ADR) in patients older than 65 years previously hospitalized at the University Hospital of Toulouse for ADR (one year follow-up). To identify patients readmitted for ADR, we used data from the national computer database for standardized hospital discharge summaries provided by the department of medical information using ICD10 codes associated with ADRs. Then we verified the data by consulting the computerized patient record. Thus we find an incidence of readmission for ADR of 87/1000 patient-years. This incidence is reduced to 18/1000 patient-years by not taking into account the hardly avoidable ADRs associated with cancer chemotherapy. Without them, major ADRs observed concern of bleeding with anticoagulant. Advanced age is not found to be a risk factor for ADR readmission.

## **KEY WORDS**

---

Adverse Drug Reaction, Patient readmission, Pharmacovigilance, Old patient

**AUTEUR** : Laurent HAUVILLER

**TITRE** : Incidence des réhospitalisations pour effet(s) indésirable(s) médicamenteux chez les sujets de plus 65 ans au CHU de Toulouse

**DIRECTEUR DE THESE** : Dr Haleh Bagheri

**LIEU ET DATE DE SOUTENANCE** : Faculté de Médecine Purpan 37 allées Jules Guesde  
31000 Toulouse, le 12 septembre 2013

---

## **RESUME**

L'objectif principal de cette thèse a été d'estimer sur une période de 1 an l'incidence des réhospitalisations pour effet indésirable médicamenteux (EIM) chez les patients âgés de plus de 65 ans préalablement hospitalisés au CHU de Toulouse pour EIM. Afin d'identifier les patients réhospitalisés pour EIM nous avons utilisé les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information fournies par le Département d'Information Médicale en utilisant les codes CIM10 en rapport avec un EIM. Nous avons ensuite vérifié les données en consultant le dossier patient informatisé. Ainsi l'incidence de réhospitalisation pour EIM estimée est de 87/1000 patients-années. Ce chiffre s'élève à 18/1000 patients-années en écartant les EIM liées aux chimiothérapies anticancéreuses. Après les réhospitalisations liées à la chimiothérapie, les principaux EIM retrouvés concernent les accidents hémorragiques sous anticoagulants. Nos données ne suggèrent pas l'âge avancé comme un facteur de risque de réhospitalisation pour EIM.

---

## **MOTS CLES**

Effets indésirables, Réhospitalisation, Personnes âgées, Pharmacovigilance

---

## **DISCIPLINE ADMINISTRATIVE**

Mémoire du DIPLOME d'ETUDES SPECIALISEES de PHARMACIE HOSPITALIERE et des COLLECTIVITES

---

## **INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE**

UNIVERSITE PAUL SABATIER TOULOUSE III Faculté des Sciences Pharmaceutiques, 35  
chemin des Maraîchers 31062 TOULOUSE cedex 09