

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE: 2017

THESE 2017 TOU3 2054

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Clémence RIEU

**INCIDENCE DES HOSPITALISATIONS LIÉES AUX EFFETS
INDESIRABLES MÉDICAMENTEUX DANS LES SERVICES
DE MÉDECINE DU CENTRE HOSPITALIER DE
MONT-DE-MARSAN**

Vendredi 15 septembre 2017

Directeur de thèse : Dr Catherine HOSKOVEC

JURY

Président : Pr Anne ROUSSIN
1er assesseur : Dr Gilles BLAQUIERE
2ème assesseur : Dr Catherine DUMARTIN
3ème assesseur : Dr Amélie DAVELUY
4ème assesseur : Dr Catherine HOSKOVEC

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 17 février 2017

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
Mme FOURASTÉ I.	Pharmacognosie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIÉ P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
M. HOUIN G.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme DOISNEAU-SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NÉPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SÉGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme GANDIA-MAILLY P. (*)	Pharmacologie	M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme BON C.	Biophysique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
Mme SÉRONIE-VIVIEN S.	Biochimie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N.	Biochimie
		Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
		Mme ÉCHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. OLICHON A.	Biochimie
		PEM. PERE D.	Pharmacognosie
		Mme PORTHE G.	Immunologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE A.	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme COOL C.	Physiologie
Mme FONTAN C.	Biophysique
Mme KELLER L.	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique

REMERCIEMENTS

A la présidente 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.

Aux membres du jury de thèse,

Madame le Docteur Catherine DUMARTIN

Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

Je suis très honorée de vous compter parmi ce jury de thèse. Merci de votre gentillesse et de la qualité de vos enseignements à la faculté de Bordeaux. Veuillez trouver ici mes remerciements les plus sincères.

Monsieur le Docteur Gilles BLAQUIERE

Praticien hospitalier

Merci de nous faire l'honneur de siéger à cette thèse. Merci du travail que nous avons pu faire et merci de ta gentillesse. Sois assuré de tout mon respect et de ma gratitude.

Madame le Docteur Amélie DAVELUY,

Praticien hospitalier

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. En tant que praticien hospitalier dans un service de pharmacovigilance, j'espère que ce travail vous intéressera.

A ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Catherine HOSKOVEC,

Praticien Hospitalier

Merci de m'avoir encadré avec tant de gentillesse depuis bientôt deux ans. Merci pour votre patience face à mes doutes et mes interrogations. Merci de vous être battue pour moi, pour que je puisse faire partie de votre équipe. Trouvez ici le témoignage de mon estime et de ma grande reconnaissance.

A tous les pharmaciens et leur équipe qui m'ont beaucoup appris

A l'équipe de la pharmacie de Cadillac : merci de m'avoir formé, de m'avoir fait découvrir véritablement la pharmacie hospitalière, merci de votre accueil.

A l'équipe de la pharmacie de Pau, Jean-Yves, Brigitte, Sylvie, Véronique, Cécile, Vincent, Delphine et toutes les filles : merci de votre formation, de votre bonne humeur et de votre sympathie.

A l'équipe toute entière de l'UPCO mais surtout Audrey, Marie-Noëlle, Florent, Camille : merci de m'avoir transmis une petite partie de votre compétence, merci de votre gentillesse.

A l'équipe de la pharmacie de Mont de Marsan, Catherine, Bérengère, Caroline, Marie- Pierre, Christine, Nathalie, Isabelle, Vanessa ainsi que tous les préparateurs : merci de votre accueil dès le premier jour, merci de votre sympathie au quotidien, il ne vous reste plus qu'à me supporter pour quelques années encore, très longtemps je l'espère !

A mes amis,

A mes coupinous d'enfance et de toujours, Laure, Marie, Lilie, Julie, Auré, Prisca, Sophie, Thomas, Benoit, Yann, Pierre, Rémi, Dodo, Bastien, notre amitié ancienne est belle, il faut la garder ! Merci de tous ces moments passés ensemble, merci de votre soutien dans les moments difficiles. A vous et à tous les bons moments à venir, je vous aime !

A Elise, mon rayon de soleil, mon chaton, merci de m'avoir redonné le sourire avec tes vidéo pendant les prises de tête de la thèse, merci de ton amitié fidèle malgré la distance. Ca y est, c'est presque fini, on est bientôt des grandes !

A Emeline, Nathalie, Vanessa, Claire : nos rencontres bien trop rares sont toujours un bonheur pour moi, maintenant que les études sont enfin finies, j'espère pouvoir vous retrouver un peu plus.

A Bénay, Rascou et Paulo, merci pour ces moments partagés sur les bancs de la fac.

A Marine, Eve-Marie et Margaux : votre amitié est un véritable trésor pour moi ! En arrivant à Toulouse, je ne pensais pas trouver des filles aussi super que vous, merci pour votre soutien, vos rigolades, votre bonne humeur, vos ballades,... Merci Marine pour ta patience face à tous mes questionnements ! Même si je suis retournée dans mon trou, j'espère que vous viendrez me voir !

A Lucie, Maïder, Anne So, Jérem, Bertrand, à tous ces bons moments passés et à venir.

A mes co-internes Adrien, Marie, Elise, Caro, Faustine, Caro, Mathilde, Thibaut et Anaëlle : merci d'avoir partagé ces stages avec moi, de m'avoir supporté à râler mais aussi pour les rigolades.

A tous les internes avec qui j'ai pu passer un bon moment, Flavie, Chloé, Margaux, Chloé, Laura, Chloé, Céline, Ann-Lise, Claire, François, Félicien, Pierre, Julien, Loïc, Joseph.

A ma famille

A mes parents, merci pour votre soutien sans faille et pour tout votre amour. Merci d'avoir fait ce que je suis, je n'en serai pas là sans vous. Merci de vos nombreuses relectures ! Que ce travail soit le signe de ma reconnaissance.

A ma Mamie, malgré toutes tes douleurs et tout ce que tu as affronté dans ta vie, tu restes forte ; tu es pour moi un exemple de courage. Merci de ton soutien, de ton sens de l'honneur et de ton goût des jolies fleurs.

A Caroline et Coralie, mes sœurs adorées, vous êtes tellement chères à mon cœur, vous êtes une partie de moi, sans vous la vie sera beaucoup plus triste !

A mes beaux-frères Juju et Alex, merci de votre bonne humeur et prenez soin de mes sœurs !

A Amalia, ma Mimi chérie, je vais enfin pouvoir passer plus de temps à t'apprendre plein de bêtises !

A ma belle-famille, Evelyne et Roland, Patrice, Déborah, Gabin et Inès, Céline, Philippe et Charlotte, merci de votre accueil parmi les vôtres, merci de votre soutien dans les moments difficiles et merci pour tous ces bons moments partagés. Céline et Philippe, merci de votre relecture avisée !

A Chantala, Daovien, Ammata, Van et Aline, ma deuxième famille depuis toujours, mais aussi **Cédric et Camille** : merci pour tous ces bons moments passés ensemble, ces rigolades, ces escapes games toulousains et pour tous les autres à venir. Merci de ta relecture anglaise Camille !

A mon Damien, à ta joie de vivre et ton optimisme sans faille quelques soient les circonstances, à tous tes petits défauts, à toutes ces fins de film ratées, merci de partager ma vie. Enfin nous allons pouvoir vivre une vraie vie ! Merci de ton soutien depuis toutes ces années, merci de ce beau château que tu me construis où nous abriterons notre famille, merci de me supporter, merci pour tout, merci tout simplement. Maintenant nous allons pouvoir écrire notre histoire. Je t'aime de tout mon cœur et bien plus encore.

*«Il ne s'agit pas d'ajouter des années à la vie
mais de la vie aux années. »*

Alexis Carrel

TABLE DES MATIERES

Remerciements	5
Table des matières	9
Table des figures	11
Table des tableaux	12
Table des annexes.....	13
Abréviations	14
INTRODUCTION.....	15
PREMIERE PARTIE : IATROGENIE MEDICAMENTEUSE ET SES CARACTERISTIQUES CHEZ LE SUJET ÂGÉ, PHARMACOVIGILANCE	16
I. Iatrogénie médicamenteuse.....	16
1. Définition	16
2. Classification selon la fréquence et la nature	16
3. Classification des effets indésirables selon le mécanisme de survenue	17
4. Effet indésirable grave	19
5. L'évitabilité et l'erreur médicamenteuse	19
II. Iatrogénie médicamenteuse et sujet âgé.....	20
1. Caractéristiques chez les sujets âgés	20
2. Prescription médicamenteuse et critères de détection des prescriptions inappropriées	21
III. La pharmacovigilance.....	23
1. Historique	23
2. La pharmacovigilance moderne	25
3. L'organisation de la pharmacovigilance nationale et missions des différents acteurs	26
4. Les déclarations de pharmacovigilance : notifications spontanées et imputabilité....	27
DEUXIEME PARTIE : ETUDE MENÉE SUR LE CH DE MONT-DE-MARSAN.....	31
I. Objectifs.....	31
II. Matériels et méthodes	31
1. Généralités de l'étude.....	31
2. Population cible.....	31
3. Méthodologie	32

III. Résultats.....	35
1. Population cible.....	35
Répartition selon le sexe	35
Répartition selon l'âge	35
Répartition selon les données épidémiologiques	36
2. Caractéristiques de l'hospitalisation	37
Services concernés	37
Incidence par service.....	38
Durée de séjour	39
Impact économique	39
3. Facteurs de risques	40
Les comorbidités	40
L'état nutritionnel.....	41
La fonction rénale	42
La polymédication.....	43
4. Caractéristiques de l'évènement indésirable lié au médicament.....	44
5. Evolution et conséquences	57
 TROISIEME PARTIE : DISCUSSION	 60
1. Points forts	60
2. Points faibles	60
3. Analyse des résultats	61
 CONCLUSION ET PERSPECTIVES	 67
 Bibliographie	 68
Annexes	75
Serment de Galien	80

TABLE DES FIGURES

Figure 1. Répartition de la population incluse selon l'âge.....	35
Figure 2: Répartition de l'effectif selon le mode de vie	36
Figure 3. Répartition géographique des patients.....	37
Figure 4 : Répartition de l'effectif par service.....	38
Figure 5: Incidence des hospitalisations pour EIM par service.....	38
Figure 6: Durée moyenne des séjours par service.....	39
Figure 7: Répartition du nombre d'antécédents de l'effectif.....	40
Figure 8: Etat nutritionnel de l'effectif	42
Figure 9: Répartition de la clairance de la créatinine selon Cockcroft de l'effectif	43
Figure 10: Répartition du nombre de traitement de l'effectif.....	44
Figure 11: Répartition des EIM par classe de système d'organe.....	45
Figure 12: Répartition du nombre de médicaments suspectés par patients.....	48
Figure 13: Répartition des classes ATC des médicaments suspects d'EIM.....	50
Figure 14: Répartition de la gravité des hospitalisations	51
Figure 15: Répartition de l'évitabilité des EIM au CSG.....	53
Figure 16: Répartition des classes ATC des molécules inappropriées.....	56

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Coût des GHM par service	40
Tableau 2: Antécédents médicaux des patients	41
Tableau 3 : Détail des EIM.....	48
Tableau 4 : Liste des 14 groupes principaux	49
Tableau 5: Médicaments de la classe B suspectés d'être responsable d'EIM.....	51
Tableau 6: Imputabilité attribuée pour 4 molécules dans 9 cas	54
Tableau 7: Imputabilité attribuée pour 3 molécules dans 13 cas	54
Tableau 8: Imputabilité attribuée pour 2 molécules dans 35 cas	55
Tableau 9: Imputabilité attribuée pour 1 molécule dans 123 cas	55

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1: Formulaire de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament	75
Annexe 2: Définition du score d'imputabilité chronologique en fonction des 3 critères.....	77
Annexe 3: Définition du score d'imputabilité sémiologique en fonction des 4 critères	77
Annexe 4: Association des critères chronologiques C et sémiologiques S en score d'imputabilité I.....	77
Annexe 5: Fiche de recueil de données	78
Annexe 6 : Echelle française d'évitabilité.....	79

ABREVIATIONS

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMI : Alerte Maitrise Iatrogénie
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé
ATC : Anatomie, Thérapeutique et Chimique
AVK : Anti-Vitamine K
CH : Centre Hospitalier
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CRPV : Centres Régionaux de Pharmacovigilance
CPH : Centres de Pharmacovigilance Hospitaliers
CTPV : Commission Technique de Pharmacovigilance
DCI : Dénomination Commune Internationale
DIM : Département d'Information Médicale
EIG : Evènement Indésirable Grave
EIM : Evènement Indésirable Médicamenteux
EMA : European Medicines Agency
EMIR : Etude "Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risques"
ENEIS : Enquête Nationale sur les Evènements Indésirables graves associés aux Soins
EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
FDA : Food and Drug Administration
GHM : Groupe Homogène de Malades
HAS : Haute Autorité de Santé
INR: International Normalized Ratio
INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques
MAI: Medication Appropriateness Index
MCO : Médecine Chirurgie Obstétrique
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RSS: Résumé de Sortie Standardisé
START: Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment
STOPP: Screening Tool of Older Persons' Prescriptions

INTRODUCTION

Le médicament est défini comme étant « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ». De part cette définition, on peut appréhender immédiatement de façon intuitive que la juxtaposition du médicament avec l'organisme peut aboutir à un "conflit " entre les deux protagonistes.

Dès lors, et pour minimiser cette relation conflictuelle, il appartient aux autorités de santé de mettre en place des procédures draconiennes de " sécurité médicamenteuse " afin de garantir au maximum cette dernière.

De plus, l'explosion du nombre de spécialités pharmaceutiques à la disposition du corps médical, l'apparition de nouvelles classes pharmacologiques, le développement de stratégies thérapeutiques nouvelles (génétique immunogénétique...) ne font que renforcer la nécessité absolue de disposer d'outils de travail fiables, s' 'intégrant parfaitement dans le schéma général de la pharmacovigilance.

Dans un premier temps, nous détaillerons le contexte et les définitions nécessaires à la réalisation de ce travail. En second lieu, après avoir décrit la méthodologie de notre étude, nous en présenterons les résultats. Enfin, une discussion viendra clore ce document.

PREMIERE PARTIE : IATROGENIE MEDICAMENTEUSE ET SES CARACTERISTIQUES CHEZ LE SUJET ÂGÉ, PHARMACOVIGILANCE

I. Iatrogénie médicamenteuse

1. Définition

La iatrogénie se dit d'un trouble ou d'une maladie provoqué par un acte médical ou par des médicaments, même en absence du médecin (1). Ce terme provient du grec *iatros* qui veut dire médecin. Les pathologies secondaires à l'utilisation des médicaments en font partie. Au fil des progrès thérapeutiques, plusieurs définitions de l'effet indésirable ont été proposées. L'OMS a défini l'effet indésirable (1969) comme *une réponse nocive et inattendue à un médicament qui survient aux doses normalement utilisées chez l'humain pour la prophylaxie, le diagnostic et le traitement des maladies ou pour modifier une fonction physiologique* (2). Elle concerne donc les événements liés à un médicament utilisé à la bonne posologie, dans la bonne indication et délivré de façon optimale. Nebeker et al l'a défini comme *tout incident médical malveillant qui peut apparaître pendant le traitement avec un produit pharmaceutique mais qui n'a pas nécessairement une relation causale avec ce traitement* (3).

Ces définitions ont été traduites dans la loi française (4) par *réaction nocive et non voulue à un médicament*. Elle ne se limite donc plus à l'utilisation correcte du médicament.

Il ne faut toutefois pas confondre les effets indésirables avec les erreurs médicamenteuses : elles concernent les mauvaises prescriptions ou les mauvaises administrations des médicaments.

Les effets indésirables peuvent être classifiés en tenant compte de plusieurs paramètres.

2. Classification selon la fréquence et la nature

Les effets indésirables peuvent être caractérisés par leur fréquence de survenue selon l'échelle suivante :

- Très fréquent $\geq 1/10$
- Fréquent $\geq 1/100$
- Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$

- Rare $\geq 1/10\ 000$
- Très rare $\geq 1/100\ 000$

Certains effets indésirables n'ont aucune spécificité d'organe. Ils peuvent entraîner des réactions aiguës, subaiguës ou chroniques. Les affections peuvent être bénignes ou au contraire, elles peuvent être graves. Les effets peuvent apparaître de manière précoce ou être tardifs.

3. Classification des effets indésirables selon le mécanisme de survenue

Les effets indésirables sont de différents types selon la classification de Rawlins and Thompson (5).

Les effets indésirables attendus (de type A)

Leur survenue est liée à une des propriétés pharmacologiques du médicament. Ils sont assez fréquents, généralement connus dès les essais cliniques, donc avant l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Ils peuvent être liés aux propriétés pharmacocinétiques aboutissant par exemple à une exagération de l'effet thérapeutique par modification des concentrations du produit au niveau de leur site d'action ou encore par toxicité de métabolites au niveau de certains organes cibles. Les facteurs de risques correspondant à des modifications de paramètres pharmacocinétiques sont généralement bien connus : il s'agit des individus d'âges extrêmes, des insuffisants rénaux ou hépatiques.

L'action pharmacodynamique peut être divisée en deux sous classes :

- effets liés à l'effet thérapeutique recherché : par exemple hémorragie survenant chez un patient sous anticoagulants ;
- effets non liés à l'effet thérapeutique recherché mais inséparable du mécanisme d'action du médicament : propriétés anticholinergiques de l'hydroxyzine.

Le plus souvent non graves, les effets indésirables attendus sont prévisibles et ne posent généralement pas de problème de santé publique : une diminution de dose ou un dosage plasmatique pour ajustement des posologies peuvent être suffisants. Un arrêt peut être

nécessaire par exemple dans le cas de la toux sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Mais de nombreux contre-exemples sont toutefois bien connus (par exemple les amnésies sous benzodiazépines, hémorragies sous anticoagulants, hémorragies digestives sous anti-inflammatoires non stéroïdiens, etc.) : la prévention de ces effets est un enjeu majeur en santé publique. Puisqu'on les connaît, on doit pouvoir les prévenir au mieux.

Ce terme « effet indésirable attendu » est utilisé dans la réglementation pour désigner un effet indésirable dont le type, la gravité ou la fréquence sont mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit.

Les effets indésirables inattendus (type B= « bizarre »)

Ils ne sont pas, a priori, la conséquence d'une des propriétés pharmacologiques du médicament. Ils sont le plus souvent imprévisibles. Plusieurs mécanismes sont évoqués :

- réactions de type immuno-allergique qui traduisent un phénomène immunitaire provoqué par l'intervention du médicament dans l'organisme. Une nouvelle administration de médicament va provoquer une réaction d'expression variable (cytotoxicité, anaphylaxie...) liée à une sensibilisation immunologique antérieure.
- Réactions idiosyncrasiques qui correspondent à des dispositions personnelles particulières entraînant une susceptibilité particulière d'un sujet donné vis-à-vis d'un médicament. Elles sont généralement constitutionnelles (polymorphismes génétiques de certaines enzymes) ou peuvent être acquises (induction ou inhibition des enzymes hépatiques).

Ce sont des effets rares, voire exceptionnels et non détectés au cours des essais cliniques (donc non pris en compte lors de l'AMM). Leur survenue est donc imprévisible et n'intéresse qu'un petit nombre de malades traités, à n'importe quel stade du traitement. Face à un effet indésirable de ce type, l'arrêt immédiat de la thérapeutique doit être appliqué avec une non-reprise du traitement et une éviction des produits susceptibles de déclencher ce type de réaction.

C'est une des principales causes de retrait du marché des médicaments. Ce type d'effets, n'étant pas prévisible, ne peut pratiquement jamais être évitable.

Ce terme est utilisé réglementairement pour un effet indésirable dont la nature, la gravité ou la fréquence ne sont pas mentionnés dans la monographie du médicament.

Les effets indésirables liés à l'utilisation prolongée

Le mécanisme de survenue de ces effets est inconnu et rare. Le délai de survenue est retardé et lié à une toxicité cumulative, une accumulation insidieuse ou des réactions mutagènes ou oncogènes.

4. Effet indésirable grave

Un effet indésirable grave est un effet indésirable à l'origine :

- d'un décès,
- d'une menace pour la vie du patient au moment de l'apparition de l'événement,
- d'une nécessité d'hospitalisation ou d'une prolongation d'hospitalisation,
- de séquelles ou incapacité notable et durable (impossibilité à réaliser des gestes de la vie courante),
- d'une anomalie congénitale ou d'une atteinte périnatale dans le cas d'un médicament pris par la mère pendant ou avant la grossesse.

5. L'évitabilité et l'erreur médicamenteuse

Selon les recommandations communément admises, un événement indésirable évitable est défini comme un événement qui ne serait pas survenu si les soins avaient été conformes à la prise en charge considérée comme satisfaisante au moment de la survenue (6). Elle se définit souvent par un niveau de probabilité. Il n'y a pas de définition réglementaire de l'évitabilité.

Il est difficile de séparer l'effet indésirable médicamenteux évitable de l'erreur médicamenteuse. L'erreur médicamenteuse est *l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient*. L'erreur médicamenteuse peut être avérée ou potentielle (interceptée avant l'administration au patient). L'analyse *a posteriori* de l'erreur permettra de la caractériser et de la qualifier par sa nature, son type, la gravité de ses conséquences cliniques pour le patient, l'étape de réalisation dans la chaîne de soins. L'erreur peut trouver sa source dans une mauvaise conception du médicament et de l'information qui lui est relative (confusion de dénomination, conditionnement inadapté, problème d'étiquetage ou de notice d'information, etc.), ou dans l'organisation systémique du processus de prise en

charge thérapeutique du patient (organisation du circuit du médicament, facteurs humains, facteurs environnementaux, pratiques professionnelles, etc.). (7)

Parmi les différentes méthodes existantes, l'échelle française (8) est de plus en plus utilisée, bien qu'incomplètement validée. Plusieurs paramètres entrent en compte, de la prescription à l'administration du médicament. Le résultat de cette évaluation permet d'obtenir un score de prévention pour chaque médicament, réparti ensuite dans l'une des catégories suivantes : évitable, potentiellement évitable, inévaluable et inévitable. C'est cette échelle d'évitabilité (annexe 6) qui sera utilisée au cours de notre étude pour déterminer l'évitabilité des effets indésirables médicamenteux du court séjour gériatrique (CSG). En fonction des situations dans lesquelles on se trouve concernant le médicament, le malade et la prescription, un score est calculé. Selon le score global obtenu, l'évitabilité de l'effet indésirable est réparti dans différentes catégories : effet indésirable évitable, effet indésirable potentiellement évitable, inévaluable ou effet indésirable inévitable. Lorsque plusieurs médicaments sont incriminés dans un effet indésirable, le caractère évitable de cet effet indésirable est obtenu en retenant la catégorie de prévention la plus évitable.

II. Iatrogénie médicamenteuse et sujet âgé

1. Caractéristiques chez les sujets âgés

Avec l'avancée en âge, la santé des individus se détériore et le nombre de pathologies chroniques se multiplie. Bien qu'il n'existe pas de définition au sens strict, on parle de polypathologie lorsque le sujet est atteint par deux pathologies au minimum. La majorité des plus de 75 ans souffre de polypathologie. En moyenne, 4 à 6 maladies coexistent chez les plus de 75 ans, augmentant le risque de dépendance et d'incapacité. Plus de la moitié de cette tranche d'âge déclare au minimum 6 pathologies (9).

Qui dit polypathologie, dit très souvent polymédication. L'OMS définit en 2004 la polymédication comme étant l' *administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou administration d'un nombre excessif de médicaments*. On parle de polymédication lorsqu'un patient consomme au moins 5 médicaments par jour et d'hyper-polymédication pour 10 ou plus de 10 médicaments par jour (10). Selon la HAS, en moyenne, la consommation journalière s'établit à 3,6 médicaments par personne âgée de 65 ans et plus.

Elle passe de 3,3 médicaments différents par jour pour les 65-74 ans, à 4,0 pour les 75-84 ans, et 4,6 pour les 85 ans et plus (11).

La iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé est inscrite dans la loi de Santé Publique du 9 août 2004 (12) en raison de l'importance de l'impact en termes de santé publique. L'objectif de cette loi est de parvenir à 5 ans à réduire la fréquence des prescriptions inadaptées chez les personnes âgées pour diminuer la survenue des événements iatrogènes d'origine médicamenteuse entraînant une hospitalisation (13).

En raison d'une polypathologie et d'une polymédication très souvent associée, l'âge constitue un facteur de gravité des risques d'effets iatrogènes. Du fait de variations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, les personnes âgées sont plus vulnérables aux effets indésirables médicamenteux (14) (15).

Des premières études ont montré que l'incidence des effets indésirables médicamenteux augmentait avec l'âge. En effet Pouyane et al. (16) a retrouvé une incidence de 1,9% pour les moins de 16 ans, 2,6% pour les 16-64 ans et 4,1% pour les plus de 64 ans. Peu après, Bégaud et al. (17) montre que les effets indésirables médicamenteux sont en moyenne deux fois plus fréquents après 65 ans. En ajustant le nombre de médicament consommés par tranche d'âge, la polymédication apparaît comme le facteur de risque principal de l'apparition des effets indésirables médicamenteux chez le sujet âgé.

2. Prescription médicamenteuse et critères de détection des prescriptions inappropriées

Chez les sujets âgés, plusieurs mésusages des médicaments ont été décrits (18-20):

- L'excès de traitement ou « overuse » définit l'utilisation de médicaments prescrits en l'absence d'indication ou d'efficacité démontrée.
- L'insuffisance de traitement ou « underuse » correspond à l'absence d'instauration d'un traitement médicamenteux efficace pour traiter une pathologie présente chez un patient lorsqu'une ou plusieurs classes médicamenteuses ont montré leur efficacité.
- Le mauvais usage ou « misuse » est utilisé pour caractériser l'utilisation de médicaments dont les risques dépassent les bénéfices attendus. C'est l'usage de médicaments inappropriés qui est ainsi caractérisé.

Critères explicites

Les critères explicites sont des critères rigides qui s'appliquent uniformément à tous les patients, sans tenir compte de la clinique et de leurs caractéristiques individuelles. Ils sont présentés sous forme de listes établies par un consensus d'experts.

En 1991, Beers introduit aux Etats-Unis la notion de « médicament inapproprié ». La liste (21) qu'il a proposée restera longtemps considérée comme référence en France avant la parution du travail de Laroche et al. (22). Ils considèrent un médicament comme inapproprié lorsque les risques d'effets indésirables surpassent les bénéfices cliniques, particulièrement en présence d'évidences en faveur d'une alternative plus sûre ou plus efficace dans les mêmes conditions. Laroche et al. établit une liste de médicaments inappropriés adaptée à la pratique française et concernant les personnes âgées de 75 ans et plus. Cette liste est la première à proposer des alternatives thérapeutiques plus sûres ou plus efficaces.

Quasi simultanément, deux autres outils ont été développés. Les 65 critères STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions) (23) considèrent les médicaments potentiellement inappropriés, les interactions entre médicaments, les interactions médicament-maladie, la redondance thérapeutique et les médicaments particulièrement à risque chez les sujets âgés chuteurs. Les 22 critères START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) (24) permettent d'identifier les médicaments appropriés chez le sujet âgé de 65 ans ou plus, dans certaines situations cliniques, en l'absence de contre-indications. Il est classé par système physiologique et permet de repérer les omissions de prescription. Ces deux outils ont été actualisés en 2014 (25) puis adaptés en français (26).

En 2015, la liste européenne a été proposée (27). Des experts de 7 pays européens ont établi une liste de 275 substances inappropriées chez le sujet âgé à partir d'une combinaison de listes précédentes. Cette liste adaptée à la pratique médicale européenne propose des adaptations de doses et des alternatives thérapeutiques. Au cours de notre étude, cette liste nous permettra de définir les prescriptions potentiellement inappropriées chez les patients inclus de plus de 75 ans.

A noter la publication en 2012 des indicateurs de pratique clinique « Alerte et Maitrise de la Iatrogénie » par la HAS (28) (29). Ces indicateurs permettent au praticien de prévenir la iatrogénie des psychotropes et des médicaments cardiovasculaires chez le sujet âgé.

Les critères implicites

L'approche implicite est une évaluation non systématisée qui est fondée sur le jugement clinique. La prescription de chaque sujet est analysée individuellement. Une évaluation personnalisée du rapport bénéfice/risque de chaque médicament au regard des comorbidités et des médicaments co-prescrits est réalisée. Cette analyse intègre les données clinico-biologiques des patients.

Le MAI (Medication Appropriateness Index) ou critère de Hanlon, (30) est un Index Nord-Américain développé en 1992 qui évalue chaque médicament à partir de 10 critères de qualité : indication thérapeutique, efficacité, dosage, RCP, recommandations cliniques, durée de prescription, interactions médicamenteuses, interactions médicaments-comorbidités, redondance d'un médicament et le coût. Des points sont attribués à chacun des critères, de 0 à 18, pour le médicament le plus inapproprié.

Retrouvée dans la littérature internationale sous le nom de DUR (Drug Utilization Review), la revue pluridisciplinaire vise à confronter chaque indication ou absence d'indication à chaque ligne de médicament prescrit. Elle consiste en une analyse pharmaceutique exhaustive des prescriptions médicamenteuses qui prend en compte toutes les données cliniques et biologiques des patients, en collaboration avec les médecins prescripteurs.

III. La pharmacovigilance

1. Historique

Depuis l'Antiquité, les hommes surveillent les drogues qu'ils administrent selon l'une des règles d'Hippocrate : « *primum non nocere* » (d'abord ne pas nuire).

La pharmacovigilance mondiale est née de différents problèmes sanitaires liés aux médicaments :

- Entre 1850 et 1960, des médecins commencent à publier des articles concernant les décès liés au chloroforme.
- En 1938, suite à des centaines de décès liés à l'ingestion d'un solvant à base de sulfanilamide, les Etats-Unis imposent la réalisation de tests de sécurité sur les animaux avant toute commercialisation et de transmettre les résultats à la FDA.

- En 1956, la thalidomide est commercialisée et plus de dix mille cas de phocomélie ou d'agénésie de membres sont décrits chez des nouveau-nés entraînant son arrêt de commercialisation. Cette démarche a permis de rédiger une nouvelle loi aux Etats-Unis : les fabricants doivent prouver l'efficacité et la sécurité avant commercialisation, notamment chez la femme enceinte.

Fort de ce scandale et devant des difficultés de communication internationale concernant les effets indésirables, l'OMS (31) crée dès 1963 des centres de pharmacovigilance dans 10 pays, coordonnés par un centre mondial expérimental aux Etats-Unis qui deviendra une structure officielle installée en Suède à partir de 1978. La pharmacovigilance est alors définie comme *toute activité tendant à obtenir des indications systématiques sur les liens de causalité probables entre médicaments et réactions adverses dans une population.*

D'autres événements, tels que les névrites optiques rétrobulbaires subaiguës dues au clioquinol (1968) en Asie, qui mettent en évidence une susceptibilité ethnique, ou encore le scandale du diéthylstilbestrol (Distilbène®, 1971), qui montre que les effets indésirables médicamenteux peuvent survenir à distance chez la génération suivante, entraînent une prise de conscience du corps médical et du grand public.

En France, en 1973, sous la direction du Ministère de la Santé, le Centre National de Pharmacovigilance est créé en parallèle à l'ouverture de six centres hospitaliers de pharmacovigilance. Ces structures sont officialisées par l'arrêté du 2 décembre 1976 (32) avec la création d'une Commission Technique de Pharmacovigilance qui coordonne l'organisation entre le centre national de pharmacovigilance et quinze centres de pharmacovigilance hospitalière qui évolueront en Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). L'objectif de la pharmacovigilance était *alors la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain.*

Le décret du 24 mai 1984 (33) rend obligatoire la déclaration des effets indésirables par *tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme* et les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché, obligation qui s'étend aux pharmaciens par le décret du 13 mars 1995 (34) qui la limite aux *effets indésirables graves ou inattendus.*

2. La pharmacovigilance moderne

L'Agence Européenne des Médicaments (EMA) est créée à Londres en 1995 et organise à l'échelle européenne un comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance ainsi qu'une base de données d'évènements indésirables (EudraVigilance).

En France, les bonnes pratiques de la pharmacovigilance sont écrites pour la première fois en 1994 par l'agence du médicament (qui deviendra AFSSAPS en 1998 (35)) en collaboration avec les CRPV, les professionnels de santé et les représentants des industries : c'est un ensemble de recommandations destinées à garantir l'authenticité et la qualité des données recueillies en pharmacovigilance ainsi que la confidentialité des informations sur l'identité des personnes ayant présenté ou notifié des effets indésirables ou un mésusage de médicaments. Elles sont réactualisées dans l'arrêté du 28 avril 2005 (36) qui propose aussi une nouvelle définition de la pharmacovigilance comme *l'ensemble des activités ayant pour objet la détection, l'évaluation et la prévention des effets indésirables des médicaments*. La loi du 29 décembre 2011 (37) et le décret du 8 novembre 2012 (38) complètent les bonnes pratiques.

En 2011, suite au scandale du Médiateur®, le système de pharmacovigilance et l'AFSSAPS sont montrés du doigt pour leur incurie. Face à ce drame, un décret est publié en 2011 (39), conforté par un arrêté d'obligation de déclaration pour tous les professionnels de santé et le rendant possible pour les patients et associations de patients. L'AFSSAP devient l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament).

Le décret du 8 novembre 2012 (38) définit les dispositions générales de la pharmacovigilance et son organisation et fixe l'obligation de déclaration des effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament au CRPV pour les médecins, les chirurgiens-dentistes, les sages-femmes et les pharmaciens. Dans ce même décret, les autres professionnels de santé, les patients et associations de patients disposent également de la possibilité de faire une déclaration, au CRPV.

Actuellement le champ d'application de la pharmacovigilance s'exerce sur les médicaments et produits à usage humain mentionnés à l'article L.5121-1 (40) lors d'une utilisation "conforme" mais aussi lors de certaines utilisations non conformes, grossesse et allaitement notamment.

3. L'organisation de la pharmacovigilance nationale et missions des différents acteurs

En France, l'ANSM est l'autorité compétente en matière de pharmacovigilance: elle veille à la sécurité de l'emploi des médicaments et contribue à leur bon usage. Elle assure également la mise en œuvre et coordonne le système national de pharmacovigilance.

Son travail est indissociable de celui des 31 CRPV qui assurent le recueil basé sur la notification spontanée des effets indésirables par les professionnels de santé, les patients et associations agréées de patients et les industriels et les transmettent à l'ANSM. Ils sont chargés de remplir une mission d'expertise au sein du système national de pharmacovigilance en conduisant les enquêtes de pharmacovigilance et/ou en assurant une évaluation de dossiers (demande d'AMM, demande de modification de l'information...). Ils assurent également une mission d'information en matière de pharmacovigilance, notamment en renseignant les professionnels de santé et en participant à leur formation.

Conjointement avec les CRPV, l'ANSM :

- Enregistre et évalue les informations ;
- Met en place des enquêtes ou des études pour analyser les risques, participe à la mise en place et au suivi des plans de gestion des risques ;
- Apprécie le profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies ;
- Prend des mesures correctives (précautions ou restrictions d'emploi, contre-indications, voire retrait du produit) et assure une communication vers les professionnels de santé et le public ;
- Communique et diffuse toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament ;
- Participe à la politique de santé publique de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse.

Le département de pharmacovigilance échange avec des institutions internationales telles que l'OMS et son centre collaborateur de référence en pharmacovigilance ou avec d'autres autorités de santé (aux USA, au Japon) ...

Les entreprises exploitant un médicament ou produit à usage humain doivent également mettre en place un service de pharmacovigilance dans le but d'assurer le recueil, l'enregistrement et l'évaluation scientifique des informations relatives aux effets indésirables

susceptibles d'être dus audit médicament dans un but de prévention et de réduction des risques et au besoin prendre des mesures appropriées.

4. Les déclarations de pharmacovigilance : notifications spontanées et imputabilité

L'objectif de ces déclarations est de rassembler des données sur des effets indésirables convergents afin de faire émerger des alertes qui pourront engendrer, après analyse, une intervention des autorités compétentes pour modifier les RCP des médicaments, mettre à jour des informations, modifier des conditions d'utilisation, voire retirer l'AMM pour des cas très graves. Ce travail permet également d'obtenir plus d'informations sur des facteurs de risques, sur des groupes de patients à risque, et préciser les caractéristiques des effets indésirables déjà connus. Les effets indésirables graves ou inattendus précédemment cités sont à déclarer.

La notification spontanée

La pharmacovigilance repose sur le signalement, sans délai, par les professionnels de santé, des effets indésirables susceptibles d'être dus à un médicament. Dès qu'ils soupçonnent un lien, même s'il n'est pas certain, une déclaration peut être effectuée auprès du CRPV.

Ce signalement, ou notification spontanée, est défini en 1984 et renforcé en 1995 (34). Il correspond à la transmission de l'effet indésirable présumé d'un médicament à un centre de pharmacovigilance. Cette déclaration d'effet indésirable se fait, au CRPV, sur formulaire CERFA n° 10011-05 (annexe 1).

Plusieurs informations sont nécessaires pour analyser les déclarations. Il faut au minimum :

- un notificateur identifiable qui pourra être recontacté pour des compléments d'informations ;
- un patient identifiable, sexe et âge compris, mais dont l'identité reste anonyme,
- un ou des médicaments suspects, avec au mieux la posologie, la période d'administration et l'indication ;
- un ou des effets indésirables : l'effet doit être décrit de la manière la plus précise possible.

Il est également nécessaire de renseigner la gravité de la situation:

- hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation,
- incapacité ou invalidité permanente,

- mise en jeu du pronostic vital,
- décès,
- anomalie ou malformation congénitale,
- autre situation médicale grave,
- non grave.

L'évolution de l'état de santé du patient est demandée :

- guérison : sans séquelles, avec séquelles ou en cours ;
- sujet non rétabli ;
- décès : dû à l'effet, auquel l'effet a pu contribuer ou sans rapport avec l'effet ;
- évolution inconnue.

Tout autre élément permettant une analyse optimale de l'effet déclaré peut être joint à la déclaration : compte-rendu, résultats d'analyse,.....

Aujourd'hui, depuis le 13 mars 2017, une déclaration peut être réalisée en ligne (41) sur le site du ministère des Solidarités et de la Santé et envoyée directement au CRPV dont le notificateur dépend.

L'imputabilité

Lorsque le CRPV possède toutes les informations, il peut analyser la déclaration et déterminer l'imputabilité du ou des médicaments. L'imputabilité est l'évaluation clinique, au cas par cas, du lien de causalité susceptible d'exister entre un événement indésirable et l'administration d'un médicament. Une méthode officielle de Bégaud & al (42) est d'utilisation obligatoire en France, y compris pour les industriels dans le cadre de la déclaration obligatoire, permettant une reproductibilité. Aux USA et au Canada, c'est la méthode de Naranjo (43) qui est la référence. La méthode de l'OMS se rapproche de la méthode Française mais s'amende des critères bibliographiques.

La méthode de Bégaud appréhende séparément l'imputabilité intrinsèque concernant la possibilité de relation de cause à effet de chaque médicament face à un évènement clinique et/ ou paraclinique déterminé et l'imputabilité extrinsèque, uniquement basée sur les connaissances bibliographiques.

L'imputabilité intrinsèque est établie de manière indépendante pour chaque médicament administré avant la survenue de l'effet. Elle n'est pas influencée par le degré d'imputabilité des médicaments associés et ne permet pas l'estimation du potentiel de dangerosité du médicament dans l'absolu ni l'importance du risque induit dans une population (pharmaco-

épidémiologie). Elle repose sur sept critères répartis en deux groupes: 3 critères chronologiques et 4 critères sémiologiques.

Les critères chronologiques sont les suivants :

- Le délai de survenue de l'événement indésirable par rapport à la prise du médicament : il peut être très suggestif (choc anaphylactique), incompatible (délai insuffisant, effet avant la prise de médicament) ou compatible (tous les autres cas).
- L'évolution de l'événement indésirable après arrêt du médicament : elle sera alors suggestive (régression à l'arrêt), non concluante (régression retardée, favorisée par un traitement, recul insuffisant, évolution inconnue, médicament poursuivi, lésions irréversibles ou décès) ou non suggestive (absence de régression d'un événement réversible, régression malgré la poursuite du médicament).
- La nouvelle administration du médicament (*rechallenge*) sera éventuellement positive (récidive de l'évènement à la réintroduction), négative (absence de récurrence de l'évènement à la réintroduction) ou non faite.

La combinaison de ces critères selon la table de décision (annexe 2) permet de déterminer l'imputabilité chronologique intrinsèque (C) : vraisemblable (C3), plausible (C2), douteuse (C1), chronologie incompatible (C0).

Les critères sémiologiques (S), quant à eux, prennent en compte :

- Les signes cliniques et paracliniques (évoquant le rôle du médicament) ainsi que l'existence ou non de facteurs très favorisant bien validés,
- La recherche d'autres causes non médicamenteuses,
- Des examens complémentaires spécifiques (L) en faveur du rôle causal du médicament, type recherche d'anticorps anti-médicament en cas d'anémie hémolytique : pas d'examen réalisé (L0), examen positif (L+) ou négatif (L-).

L'association de ces critères permet de définir le score sémiologique (annexe 3) : vraisemblable (S3), plausible (S2) ou douteuse (S1).

En combinant les critères chronologiques et sémiologiques, le score d'imputabilité intrinsèque (I) est déterminé selon le tableau en annexe 4 dans lequel cinq niveaux sont définis :

- Imputabilité très vraisemblable (I4),
- Imputabilité vraisemblable (I3),

- Imputabilité plausible (I2),
- Imputabilité douteuse (I1),
- Imputabilité incompatible(I0).

L'imputabilité extrinsèque correspond à l'exploitation des données bibliographiques. Quatre critères bibliographiques permettent de classer le degré de nouveauté de l'effet inattendu médicamenteux :

- Effet notoire, déjà décrit (B3). Cet évènement est référencé dans les ouvrages de référence : dictionnaire des médicaments, Vidal, Martindale, Meyler's Side Effects of Drugs.
- Effet non notoire dans les documents usuels (B2) : il a été publié à une ou deux reprises avec une sémilogie différente ou médicament voisin.
- Effet non décrit (B1) : non décrit conformément aux définitions B2 et B3 dans les ouvrages nommément désignés ci-dessus.
- Effet jamais décrit (B0) : l'effet paraît tout à fait nouveau après une recherche exhaustive dans la littérature.

DEUXIEME PARTIE : ETUDE MENÉE SUR LE CH DE MONT-DE-MARSAN

I. Objectifs

L'objectif principal de ce travail est d'estimer l'incidence des hospitalisations pour effet indésirable médicamenteux dans les services de médecine du CH de Mont- de-Marsan.

Les objectifs secondaires sont :

- de réaliser une analyse descriptive des médicaments en cause et des effets indésirables,
- d'évaluer l'imputabilité,
- d'explorer dans certains cas l'évitabilité,
- de proposer des mesures préventives et de l'aide au diagnostic.

II. Matériels et méthodes

1. Généralités de l'étude

L'étude est prospective. Elle s'est déroulée au centre hospitalier de Mont-de-Marsan, du premier novembre 2016 au premier mars 2017.

2. Population cible

Critères d'inclusion

Les patients adultes inclus sont entrés par les urgences. Ils ont passé au moins une nuit à l'hôpital dans l'un des services suivants :

- unité d'Hospitalisation de Très Courte Durée (HTCD),
- médecine interne et infectieuse,
- médecine de Court Séjour Gériatrique (CSG),
- pneumologie,
- hépato-gastro-entérologie,
- neurologie,
- diabétologie,
- cardiologie,

- réanimation.

Le(s) effet(s) indésirable(s) doit(vent) faire partie du diagnostic principal d'hospitalisation. Les patients hospitalisés pour une surveillance clinique liée à un accident sous antiagrégant ou anticoagulant sont retenus.

La filière pédiatrique étant spécifique, tous les enfants hospitalisés pour un effet indésirable médicamenteux sont inclus, quelle que soit leur provenance.

Critères d'exclusion

Les entrées directes, les transferts et la mutation dans d'autres unités d'hospitalisation sont exclus.

Les intoxications massives volontaires et les abus médicamenteux ne sont pas retenus.

Les événements provenant d'un échec thérapeutique et les décompensations des maladies chroniques ne sont pas concernés.

Les femmes enceintes ne sont pas incluses.

La survenue d'un effet indésirable médicamenteux au cours d'une hospitalisation n'est pas retenue.

Les dossiers insuffisamment complets pour les exploiter sont exclus. Ainsi, une partie des cas très graves justifiant un transfert au CHU de Bordeaux n'ont pas pu être retenus.

3. Méthodologie

Le comité d'éthique et des personnes a été informé de cette étude et a donné un avis favorable à sa réalisation. Les médecins responsables des services concernés ont été au préalable prévenus de cette enquête.

Tous les jours, les entrées des services ciblés sont étudiées afin de rechercher les patients à inclure. Le lundi et les lendemains de jours fériés, les dossiers des patients entrés le week-end ou le jour férié sont examinés *a posteriori*.

Lorsqu'un dossier remplit les critères d'inclusions, plusieurs éléments sont relevés à partir du dossier patient présent sur le logiciel métier Crossway®.

Une fiche de recueil de données a été créée pour réunir toutes les informations nécessaires (annexe 5). Elle est remplie pour chaque cas relevé. Les données complètes incrémenteront ensuite un fichier EXCEL®.

Parmi les renseignements généraux, nous notons :

- l'identité anonymisée,
- l'âge,
- le poids et la taille.

Pour une enquête socio épidémiologique, sont extraits du dossier patient :

- le mode de vie,
- le code postal,
- l'état marital,
- le nombre d'enfant.

Pour étudier les facteurs de risques, nous recherchons :

- les comorbidités,
- l'état nutritionnel,
- la fonction rénale,
- le nombre de traitements prescrits.

Concernant l'hospitalisation, sont renseignés :

- la date d'entrée puis celle de sortie pour calculer la durée de l'hospitalisation,
- les effets indésirables susceptibles d'être dus à un médicament,
- le niveau de gravité :
 - effet infra-clinique, asymptomatique,
 - symptomatique mais pas de handicap durable ni insuffisance d'organe, ni menace pour la vie
 - insuffisance significative d'organe, handicap durable (>24h)
 - menace vitale, état nécessitant un soutien intensif des fonctions vitales
- l'évolution clinique :
 - guérison sans séquelles,
 - guérison avec séquelles,

- sujet non encore rétabli,
- décès.
- le devenir des patients :
 - retour à domicile,
 - transfert en Soins de Suite et de Réadaptation (SSR),
 - transfert en EHPAD,
 - décès.

Enfin, une partie s'intéresse aux renseignements concernant le(s) médicament(s) incriminé(s).

Outre la Dénomination Commune Internationale (DCI), la posologie utilisée, l'indication, la date d'instauration si renseignée, nous recherchons à savoir systématiquement si l'effet indésirable a obligé l'arrêt temporaire ou permanent du traitement.

Afin d'étudier l'impact de la polymédication, le nombre de traitements associés est relevé.

Pour les patients 75ans et plus, nous évaluons systématiquement le caractère inapproprié des prescriptions en recherchant les médicaments sur la liste européenne (27).

Pour les patients hospitalisés en court séjour gériatrique, une évaluation de l'évitabilité est réalisée en collaboration avec l'équipe médicale (médecin ou interne ayant pris en charge le patient). Une fiche correspondante à l'échelle française (annexe 6) sera systématiquement renseignée pour chaque médicament suspecté.

Pour évaluer l'impact économique de ces hospitalisations, le DIM nous a fourni les recettes du GHM dans le RSS pour chaque cas inclus.

Lorsqu'un dossier est ambigu, un contact avec le médecin est pris pour juger ou non de l'inclusion dans le fichier.

En parallèle, une déclaration de pharmacovigilance est réalisée et envoyée au centre régional de pharmacovigilance de Bordeaux. Cette déclaration comprend le CERFA (annexe 1) ainsi qu'une copie du compte rendu d'hospitalisation. Pour les cas où le patient est hospitalisé pour une surveillance clinique, la déclaration n'est pas rédigée puisque l'effet indésirable ne s'est pas encore manifesté.

III. Résultats

1. Population cible

Durant les quatre mois de l'étude, 1 541 individus ont été hospitalisés dans les services ciblés en passant par les urgences. Parmi ceux-ci, nous avons pu recruter 190 patients, soit une incidence de 12%.

Répartition selon le sexe

Parmi les 190 inclusions, 104 concernent des femmes et 86 des hommes soit respectivement 55% et 45%.

Répartition selon l'âge

L'âge moyen des patients est de 80 ans (médiane= 85ans) avec un âge minimum de 10 ans et un âge maximum de 103 ans. La plus grande majorité des patients inclus ont plus de 75 ans comme le montre le graphique suivant :

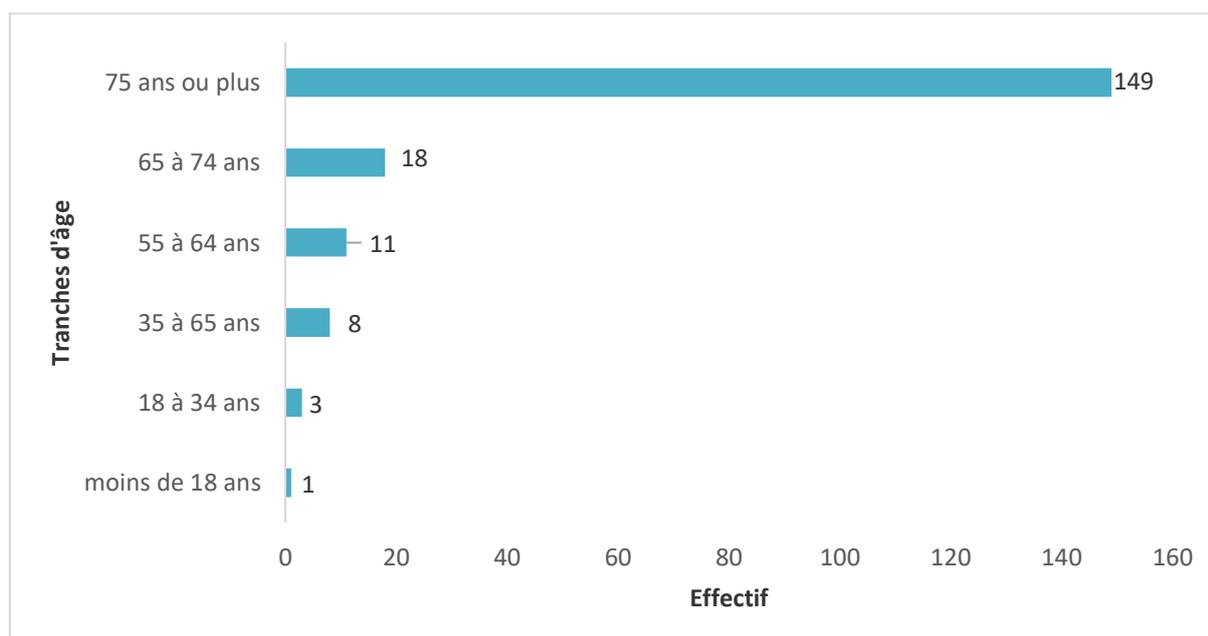


Figure 1. Répartition de la population incluse selon l'âge

Plus l'avancée en âge augmente, plus le nombre de patients est important.

Répartition selon les données épidémiologiques

En raison de dossiers insuffisamment remplis, toutes les données épidémiologiques n'ont pas pu être analysées. Ainsi, le statut marital et le nombre d'enfants n'ont pas pu être exploités.

Concernant le mode de vie, la plupart des individus vivent à domicile ; seuls pour 50 patients, non seuls pour 95 patients. Trente sujets résident en EHPAD (considéré comme lieu de vie) et 2 proviennent d'autres établissements de santé. L'information n'a pas pu être retrouvée pour 13 cas qui ne vivent ni en EHPAD ni dans une autre structure.

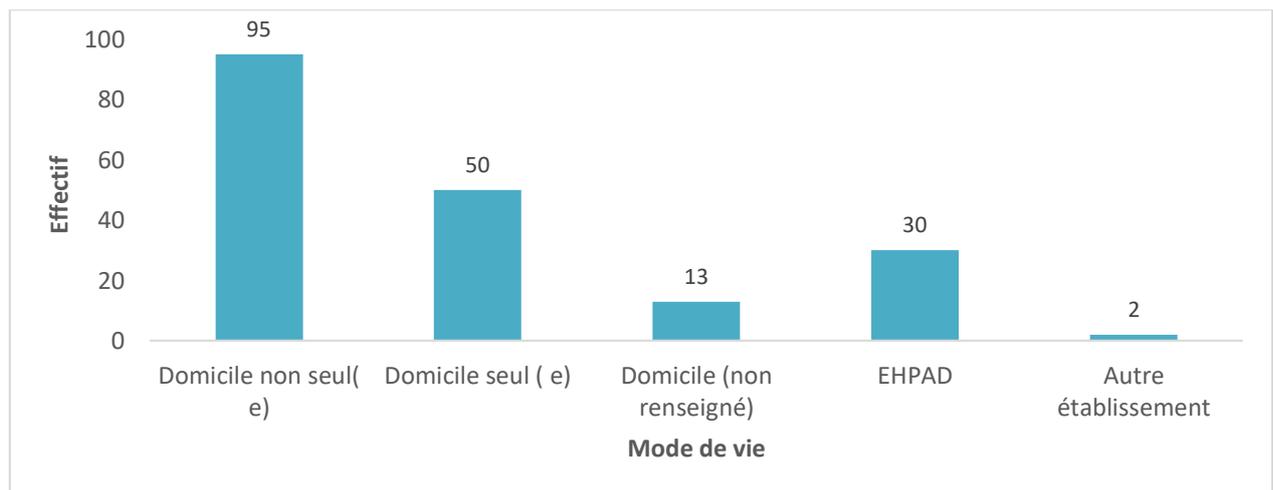


Figure 2: Répartition de l'effectif selon le mode de vie

Concernant les 149 patients de plus de 75 ans, la majorité vit au domicile, non seuls pour 65 d'entre eux et seuls pour 45 autres patients. 7 patients vivent à domicile mais la présence ou non d'un entourage n'a pas été retrouvée. 30 proviennent d'EHPAD, 2 d'autres établissements.

La carte ci-dessous créée dans Google MAPS permet de visualiser les principales origines géographiques des patients. Pour cela, seuls ont été conservés les codes postaux renvoyant à 5 ou plus de 5 patients (n=173). Cette carte montre que la majeure partie de la population provient de zones rurales, ce qui n'est pas étonnant lorsqu'on regarde la répartition de la population landaise.

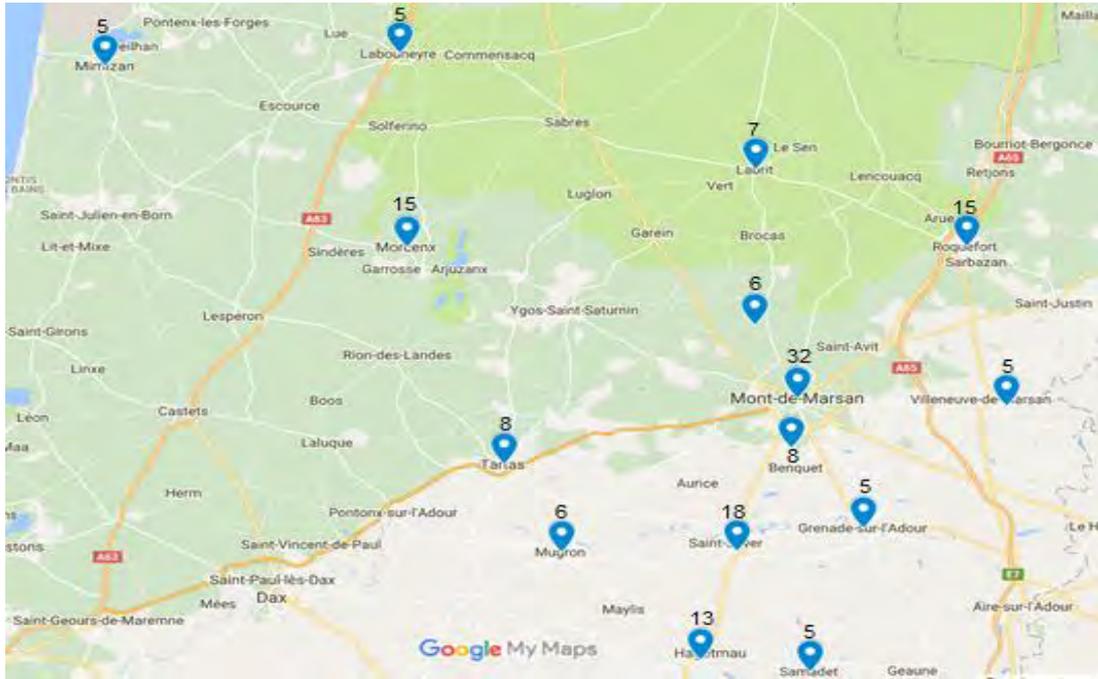


Figure 3. Répartition géographique des patients

2. Caractéristiques de l'hospitalisation

Services concernés

Les patients ont essentiellement séjourné à l'HTCD (63 soit 33% des cas), en gastro-entérologie (46 soit 24,5% des cas) et au CSG (33 soit 17% des cas).

Dix-sept sujets ont séjourné en neurologie (9% des cas), 15 en médecine interne (8% des cas) et 6 en cardiologie (3% des cas).

Les services de pneumologie, diabétologie et réanimation ont accueilli chacun 3 patients inclus (soit 1,5% des cas chacun).

En pédiatrie, un seul enfant (0,5%) a été retenu dans les inclusions.

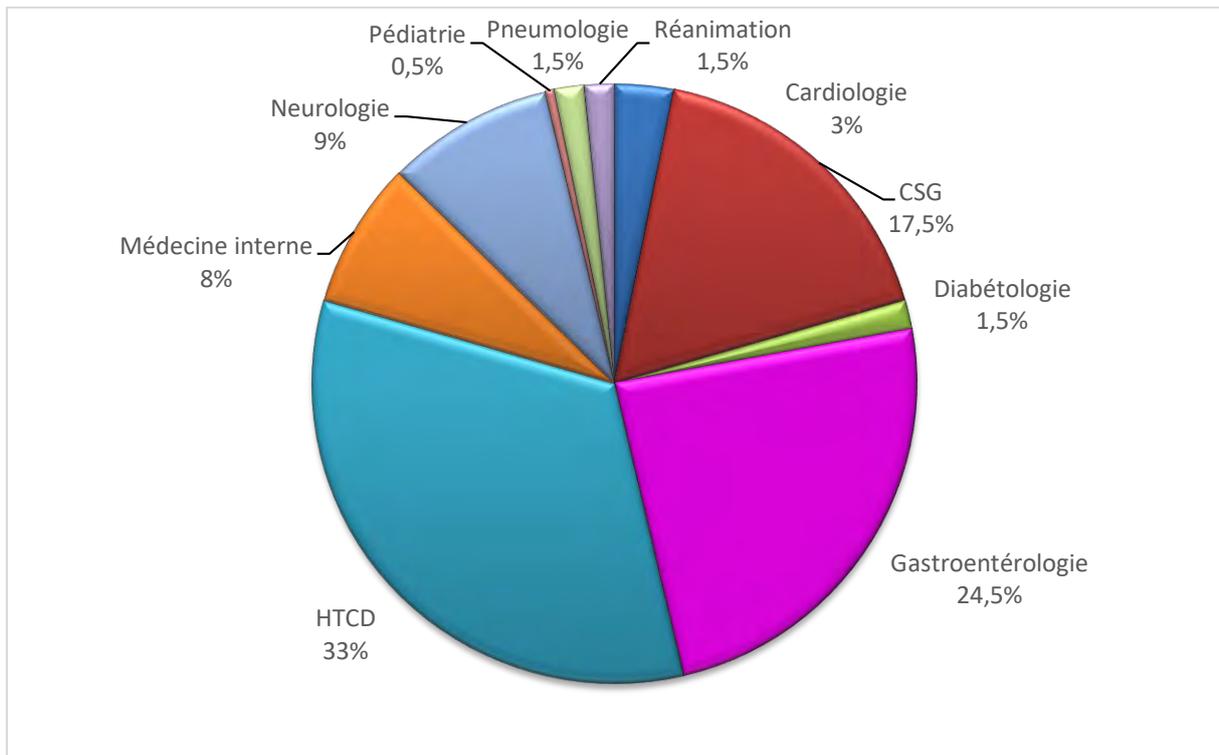


Figure 4 : Répartition de l'effectif par service

Incidence par service

Le nombre total de patients hospitalisés en HTCD et en pédiatrie et ayant séjourné au moins une nuit n'a pas pu être communiqué par le DIM.

Pour les autres services, le graphique suivant représente les incidences par service :

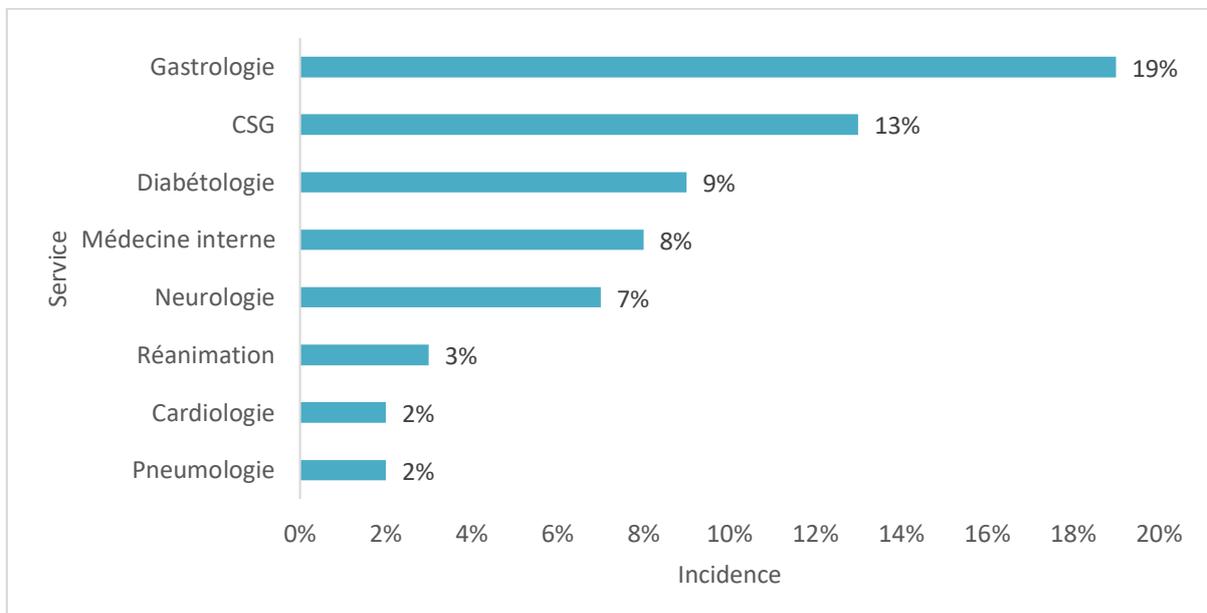


Figure 5: Incidence des hospitalisations pour EIM par service

Durée de séjour

La durée moyenne de séjour a été de 6,2 jours (médiane= 4jours). Elle varie de manière importante entre les services comme le montre le graphique suivant.

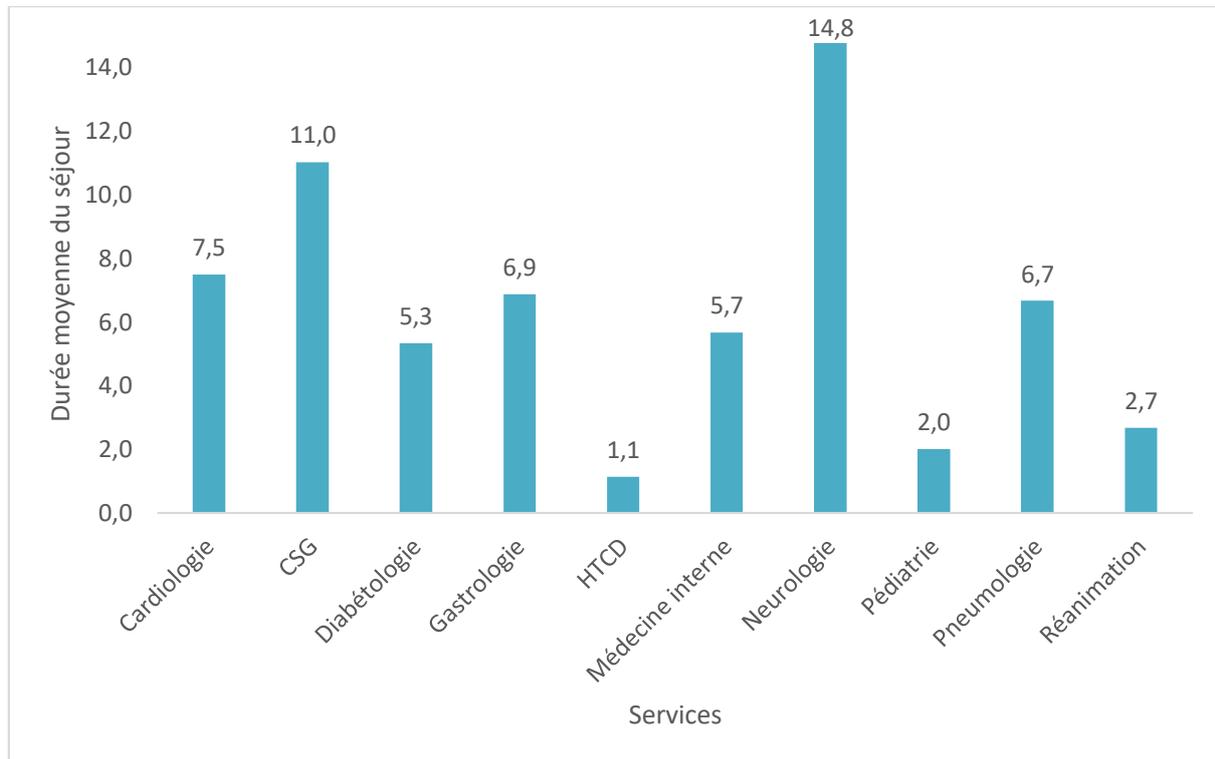


Figure 6: Durée moyenne des séjours par service

L'HTCD accueillant les cas nécessitant une nuit d'observation ou permettant un hébergement avant envoi dans les services adaptés, la durée moyenne de séjour est de 1,1 jour.

A l'opposé, la neurologie héberge des cas pour la plupart très graves : la durée moyenne de séjour est alors de 14,8jours.

Impact économique

Le DIM a été contacté pour fournir les recettes engendrées par l'hôpital concernant ces hospitalisations. Au total, le montant s'élève à 660 456 euros. Il est partagé dans les différents services selon le tableau suivant :

Service	coût total des GHM (en euros)	Coût moyen du GHM/ journée d'hospitalisation (en euros)	Coût moyen du GHM/patient (en euros)
Pédiatrie	2 532	1 266	2 532
Pneumologie	11 271	1 682	3 757
Diabétologie	11 669	2 202	3 890
Réanimation	21 070	7 804	7 023
Cardiologie	28 506	3 801	4 751
HTCD	45 713	41 558	726
Médecine interne	78 434	13 760	5 229
Neurologie	121 666	8 221	7 157
CSG	155 492	14 136	4 712
Gastro-entérologie	184 106	26 682	4 002

Tableau 1: Coût des GHM par service

Le coût moyen est donc de 3 494 euros (médiane= 3 257€) par effet indésirable mais la dispersion est très importante (minimum= 498€, maximum= 12 712€).

3. Facteurs de risques

Les comorbidités

Un seul individu de la population n'a pas d'antécédents. Les 189 autres ont entre 1 et 14 antécédents médicaux ou chirurgicaux selon la répartition suivante :

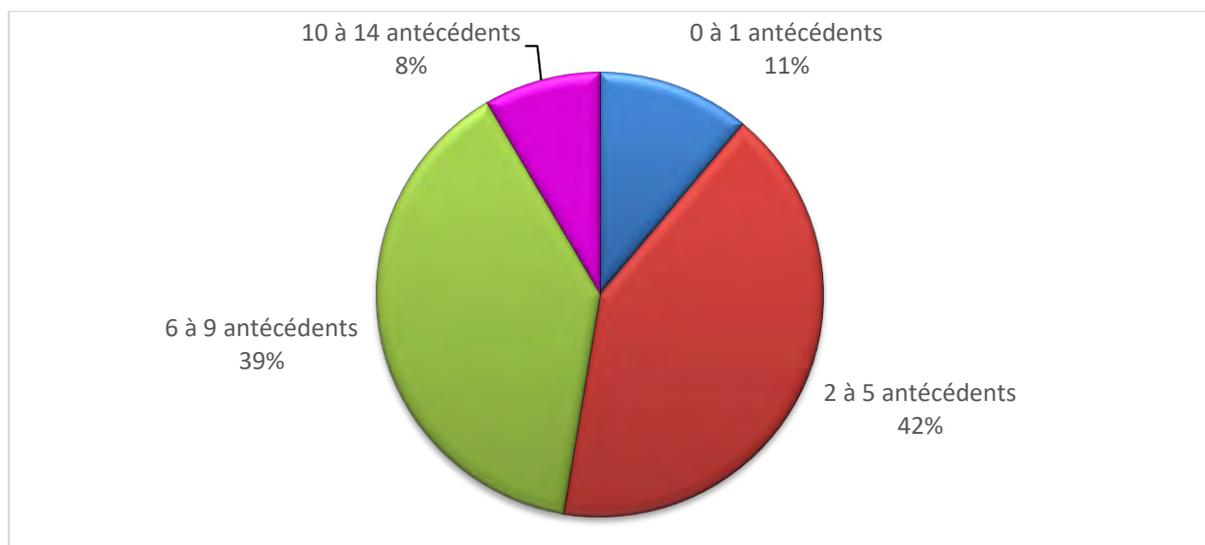


Figure 7: Répartition du nombre d'antécédents de l'effectif

Au total, on dénombre 204 antécédents chirurgicaux et 824 antécédents médicaux, les affections vasculaires et cardiaques étant largement majoritaires comme le montre le tableau ci-dessous :

Classes de systèmes d'organes	n	%
Affections des organes de reproduction et du sein	1	0,1%
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	8	1,0%
Affections hématologiques et du système lymphatique	9	1,1%
Infections et infestations	9	1,1%
Affections du système immunitaire	11	1,3%
Affections oculaires	12	1,5%
Affections du rein et des voies urinaires	27	3,3%
Affections musculo-squelettiques et systémiques	27	3,3%
Affections gastro-intestinales	30	3,6%
Affections du système nerveux	31	3,8%
Troubles du métabolisme et de la nutrition	41	5,0%
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	53	6,4%
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	54	6,6%
Affections psychiatriques	60	7,3%
Affection endocriniennes	67	8,1%
Affections cardiaques	188	22,8%
Affections vasculaires	196	23,8%

Tableau 2: Antécédents médicaux des patients

L'état nutritionnel

Ce critère n'a pas pu être retrouvé pour 70 dossiers soit 37% des cas.

L'état nutritionnel est normal pour 47 individus (soit 25%).

La dénutrition a été retrouvée dans 73 dossiers soit 38% des cas:

- elle est modérée pour 43 patients (22%),
- elle est sévère pour 26 sujets (14%),
- elle n'est pas caractérisée dans 4 cas (2%).

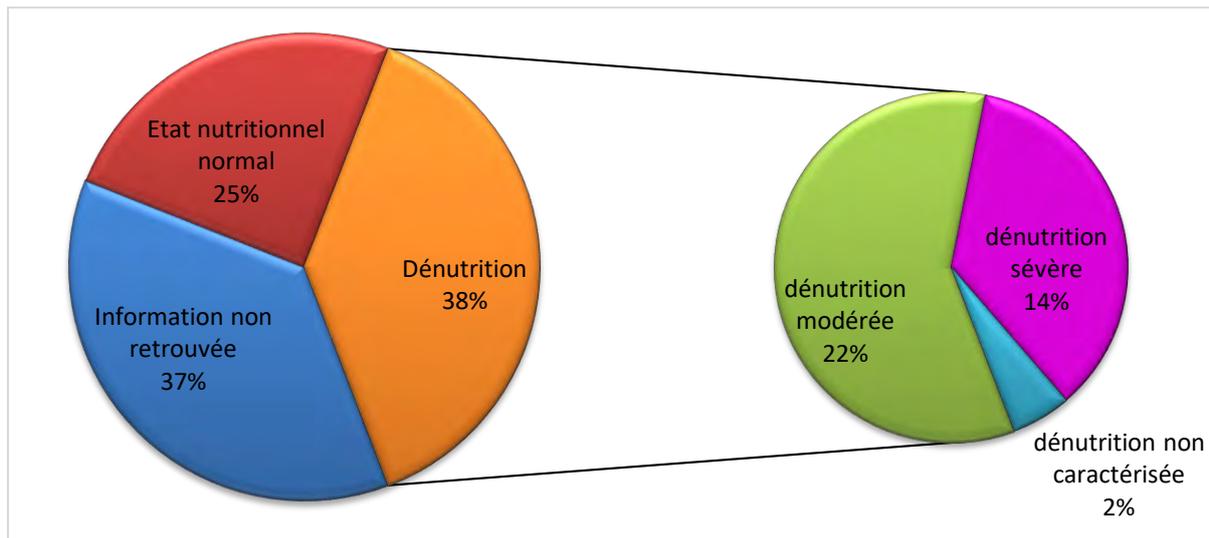


Figure 8: Etat nutritionnel de l'effectif

La fonction rénale

La fonction rénale a été estimée par le calcul de la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault = $k \times \text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge}) / \text{créatinine } (\mu\text{mol/l})$ avec $k=1,23$ chez l'homme et $1,04$ chez la femme.

Une clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault inférieure à 30 ml/min définit une insuffisance rénale sévère. Elle est modérée entre 30 et 60 ml/min , légère entre 60 et 90 ml/min et normale au-delà de 90 ml/min .

Cette méthode de calcul est de moins en moins utilisée en clinique au profit de l'équation CKD-EPI. Elle reste cependant la référence pour l'adaptation des posologies des médicaments comme indiqué dans les RCP.

L'information n'a pas pu être retrouvée dans 13 cas. Ainsi, parmi les 177 patients pour lesquels la valeur de la clairance de la créatinine est connue, 151 présentent une altération de la fonction rénale soit 85% de notre effectif.

En effet :

- 30 patients (soit 17% de l'effectif) présentent une altération sévère de la fonction rénale,
- 69 patients (soit 39%) une altération modérée de la fonction rénale,
- 52 patients (soit 29%) une altération légère de la fonction rénale,

- 26 patients (soit 15%) une fonction rénale optimale.

Le graphique suivant montre la distribution de l'effectif selon la fonction rénale:

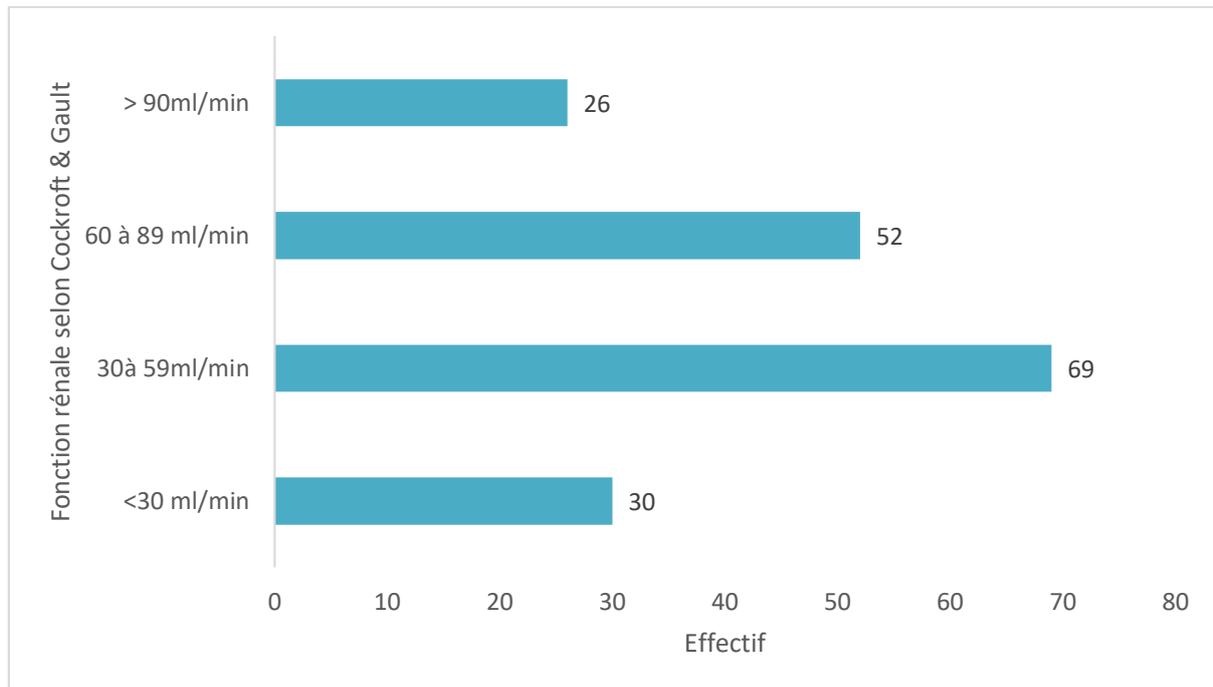


Figure 9: Répartition de la clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault de l'effectif

La polymédication

En moyenne les patients inclus ont 6,8 médicaments le jour de leur hospitalisation. Le minimum est de 1 traitement pour le patient de pédiatrie ; ce traitement étant initialement prescrit pour une durée limitée. Le maximum est de 16 médicaments prescrits. L'information n'a pas été retrouvée pour 4 patients.

Le graphique suivant nous montre la répartition du nombre de traitements. Ainsi, 144 individus (soit 77% de l'effectif) ont une prescription de 5 ou plus de 5 médicaments : 101 individus sont polymédiqués et 43 sont hyper-polymédiqués.

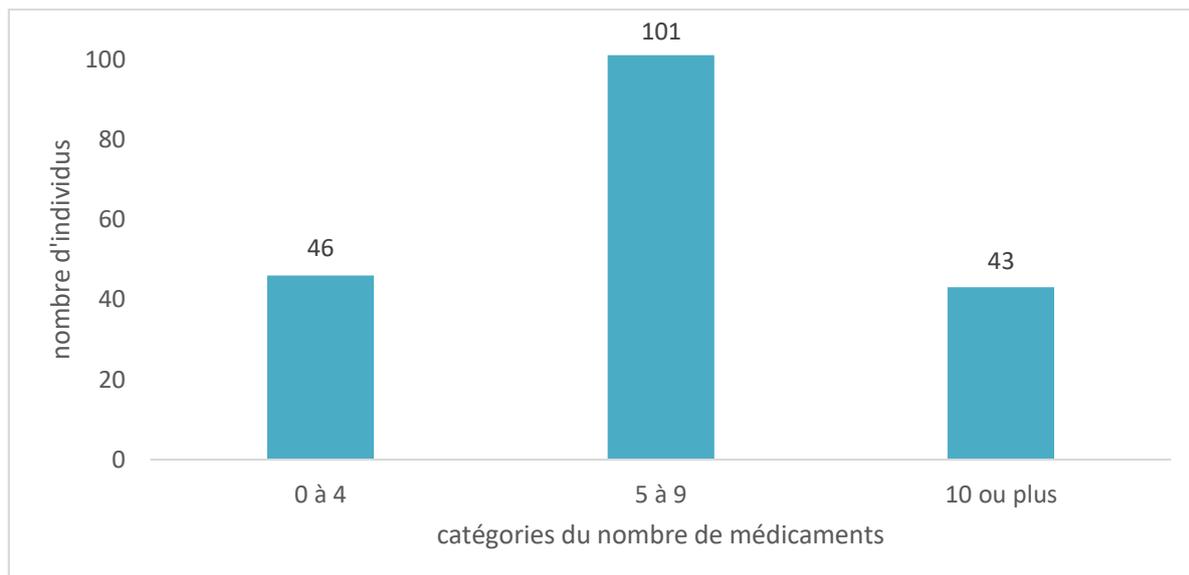


Figure 10: Répartition du nombre de traitement de l'effectif

4. Caractéristiques de l'évènement indésirable lié au médicament

Effet indésirable

Surveillance neurologique :

La cause des hospitalisations le plus souvent retrouvée est le traumatisme crânien sans perte de connaissance sous antiagrégant ou anticoagulant. Elle représente 25% des hospitalisations pour effet indésirable soit 48 individus.

Nous avons choisi d'inclure ces patients puisque leur hospitalisation est due à la surveillance d'un évènement pouvant apparaître à cause de leur traitement médicamenteux.

La grande majorité de ces patients (46 cas) a plus de 75 ans. Les deux autres ont respectivement 63 et 68 ans.

18 d'entre eux vivent au domicile, non seuls, contrairement à 16 patients qui sont seuls au domicile. 13 proviennent d'un EHPAD ; l'information n'a pas été renseignée pour 1 patient.

Le séjour a été très bref pour 39 patients qui n'ont passé qu'une nuit en observation. 4 patients sont restés entre 2 et 5 jours, 3 patients entre 6 et 10 jours et 2 patients entre 11 et 25 jours en raison de complications survenues après l'entrée.

Autres évènements :

La répartition globale des effets indésirables médicamenteux survenus chez les 142 autres patients est présentée dans la figure suivante :

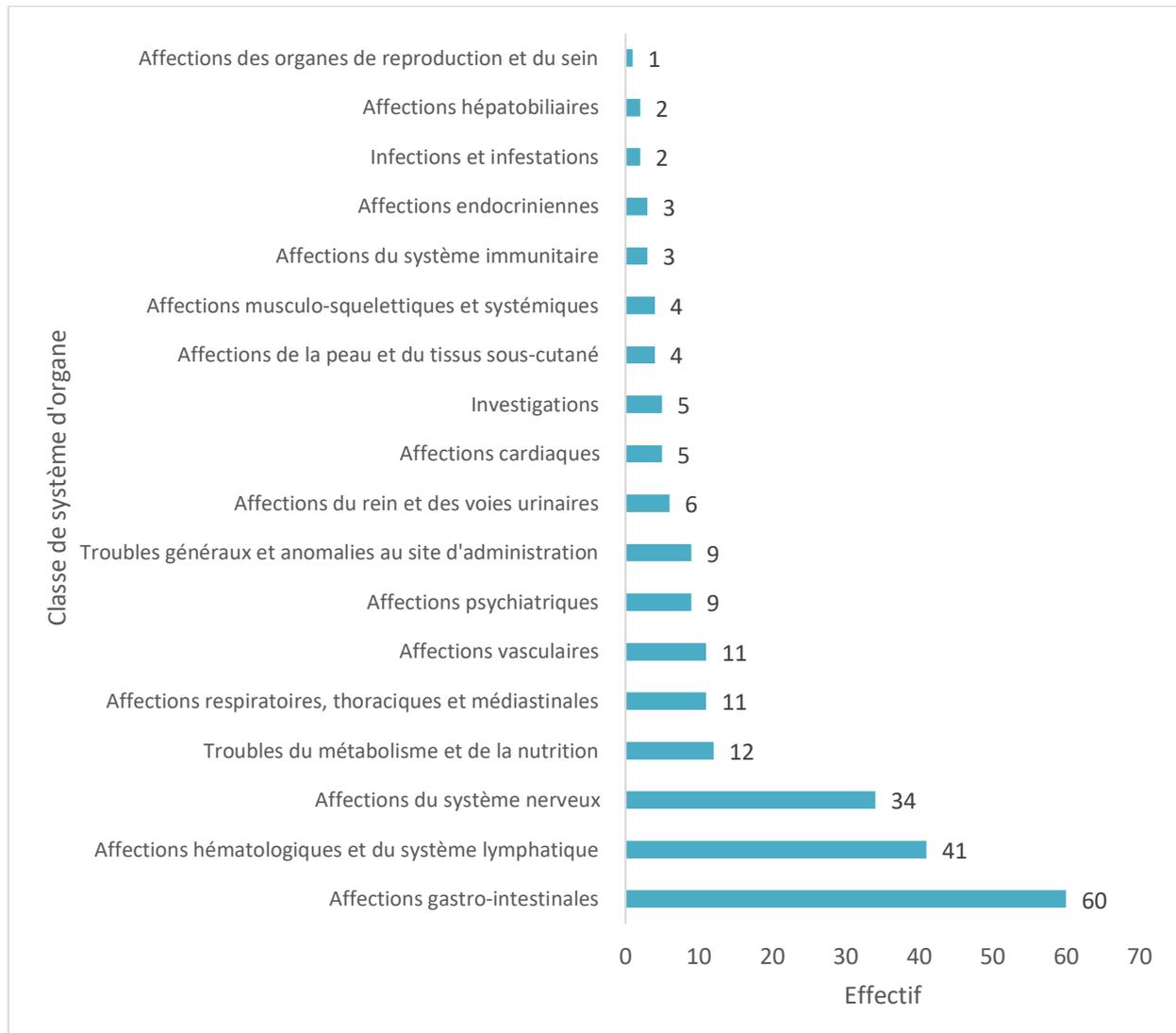


Figure 11: Répartition des EIM par classe de système d'organe

Le tableau suivant montre la répartition des effets indésirables médicamenteux entraînant une hospitalisation. Ils sont parfois associés d'où un nombre plus important d'effets indésirables médicamenteux que de patients.

<i>Affections gastro-intestinales (60)</i>	
Hémorragies digestives basses	36
Hémorragies digestives hautes	7
Douleurs abdominales	5
Diarrhées	5
Occlusion intestinale	2
Vomissements	2
Flatulences	1
Nausées	1
Constipation	1
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique (41)</i>	
Anémie	33
Thrombopénie	4
Neutropénie	3
Pancytopénie	1
<i>Affections du système nerveux (34)</i>	
Hématomes ou hémorragies cérébrales	25
Vertiges	2
Ataxie	1
Dyskinésie	1
Syndrome malin des neuroleptiques	1
Surdosage amitryptiline	1
Syndrome de sevrage en benzodiazépine	1
Fièvre	1
Céphalées	1
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition (12)</i>	
Hyponatrémie	7
Hypoglycémie	2
Hyperglycémie	1
Troubles de l'appétit	1
Anorexie	1
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (11)</i>	
Dyspnées	4

Epistaxis	4
Douleurs thoraciques	1
Hypertension artérielle pulmonaire	1
Hémoptysie	1
<i>Affections vasculaires (11)</i>	
Hématomes	4
Hypotension	3
Choc hypovolémique	2
Syncope	1
Hémorragies	1
<i>Affections psychiatriques (9)</i>	
Confusion	6
Hallucinations	1
Cauchemars	1
Désorientation	1
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration (9)</i>	
Chute	6
Asthénie	3
<i>Affections du rein et des voies urinaires (6)</i>	
Insuffisance rénale aiguë	3
Rétention urinaire	1
Hématome du rein	1
Hématurie	1
<i>Affections cardiaques (5)</i>	
Bradycardie	2
Tachycardie	1
Cardiopathie	1
Fibrillation auriculaire	1
<i>Investigations (5)</i>	
INR augmenté	5
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané (4)</i>	
Pâleur cutanéomuqueuse	3
Urticair	1
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques (4)</i>	
Hématome interne	1

Douleur musculaire	1
Arthralgie	1
Myalgie	1
<i>Affections du système immunitaire (3)</i>	
Réaction anaphylactique	2
Hypersensibilité	1
<i>Affections endocriniennes (3)</i>	
Diabète	2
Hyperthyroïdie	1
<i>Infections en infestations (2)</i>	
Candidose	1
sepsis	1
<i>Affections hépatobiliaires (2)</i>	
Hépatite	1
Pancréatite	1
<i>Affections des organes de reproduction et du sein (1)</i>	
Ménométrorragie	1

Tableau 3 : Détail des EIM

Médicaments en cause

Sur les 190 patients inclus, 1 médicament a été suspecté dans 123 cas soit 65%, 2 dans 45 cas soit 23,5%, 3 dans 13 cas soit 7%, 4 dans 9 cas soit 4,5%.

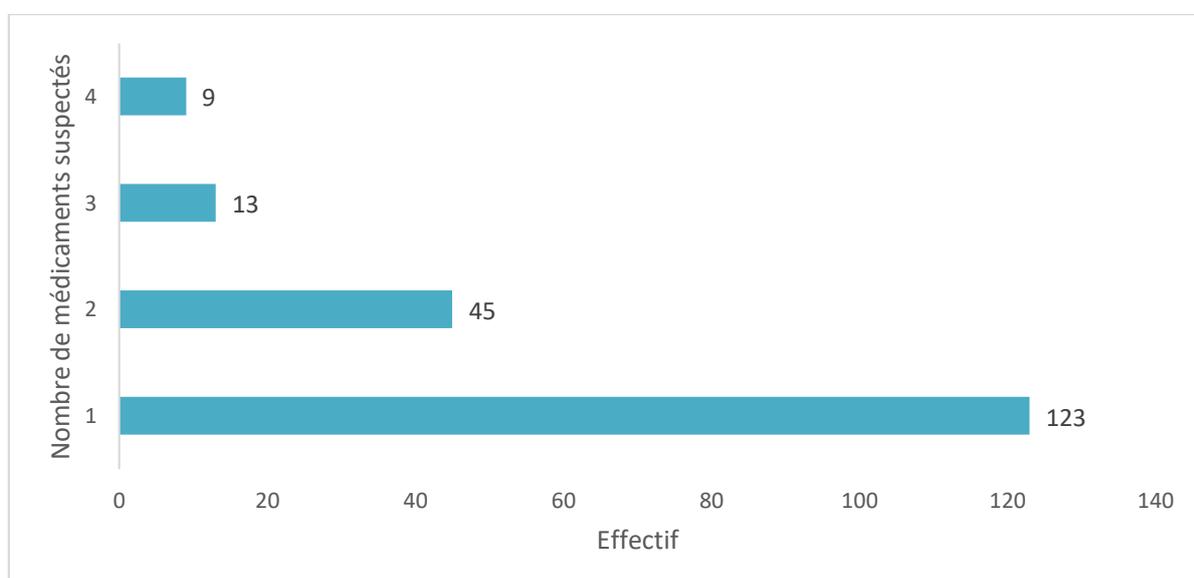


Figure 12: Répartition du nombre de médicaments suspectés par patients

La classification ATC (anatomique, thérapeutique et chimique), contrôlée par l’OMS, est utilisée pour classer les médicaments. Les médicaments sont divisés en différents groupes selon l'organe ou le système sur lequel ils agissent ou leurs caractéristiques thérapeutiques et chimiques.

La classification repose sur cinq niveaux de classement qui correspondent aux organes (ou systèmes d'organes) cibles, et aux propriétés thérapeutiques, pharmacologiques et chimiques des différents produits. La forme générale du code d'une molécule est LCLLCC, où L représente une lettre et C un chiffre (exemple : A01AA01). Chaque lettre et chaque doublet de chiffres représente un niveau successif.

Le premier niveau (première lettre) définit le groupe anatomique parmi 14 différents. Le deuxième niveau (deux premiers chiffres) donne le sous-groupe pharmacologique ou thérapeutique principal. Le troisième et le quatrième niveau (deuxième et troisième lettres) correspondent à des sous-groupes chimiques, pharmacologiques ou thérapeutiques. Le cinquième et dernier niveau (deux derniers chiffres) indique la substance chimique.

Les différents groupes du premier niveau de la classification ATC sont les suivants :

A	Système digestif et métabolisme
B	Sang et organes hématopoiétiques
C	Système cardio-vasculaire
D	Dermatologie
G	Système génito-urinaire et hormones sexuelles
H	Hormones systémiques, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines
J	Anti-infectieux (usage systémique)
L	Antinéoplasiques et agents immunomodulants
M	Système musculo-squelettique
N	Système nerveux
P	Antiparasitaires, insecticides et répulsifs
R	Système respiratoire
S	Organes sensoriels
V	Divers

Tableau 4 : Liste des 14 groupes principaux

Les médicaments à visée cardiovasculaire sont les plus responsables d'évènements indésirables : 174 pour les médicaments de la classe B (soit 60%) et 22 de la classe C (soit 7,5%).

Viennent ensuite les médicaments du système nerveux avec 43 molécules suspectées (15%), les antinéoplasiques (19 soit 6,5%) et les antibiotiques (10 soit 3%).

Les médicaments du système musculo squelettique, les médicaments classés dans les divers, les hormones systémiques, les médicaments du système digestif et du métabolisme, les médicaments du système respiratoires et ceux du système sensoriel sont retrouvés dans respectivement 7 cas (2%), 6 cas (2%), 4 cas (1,5%), 3 cas (1%), 2 cas (1%) et 1 cas (0,5%).

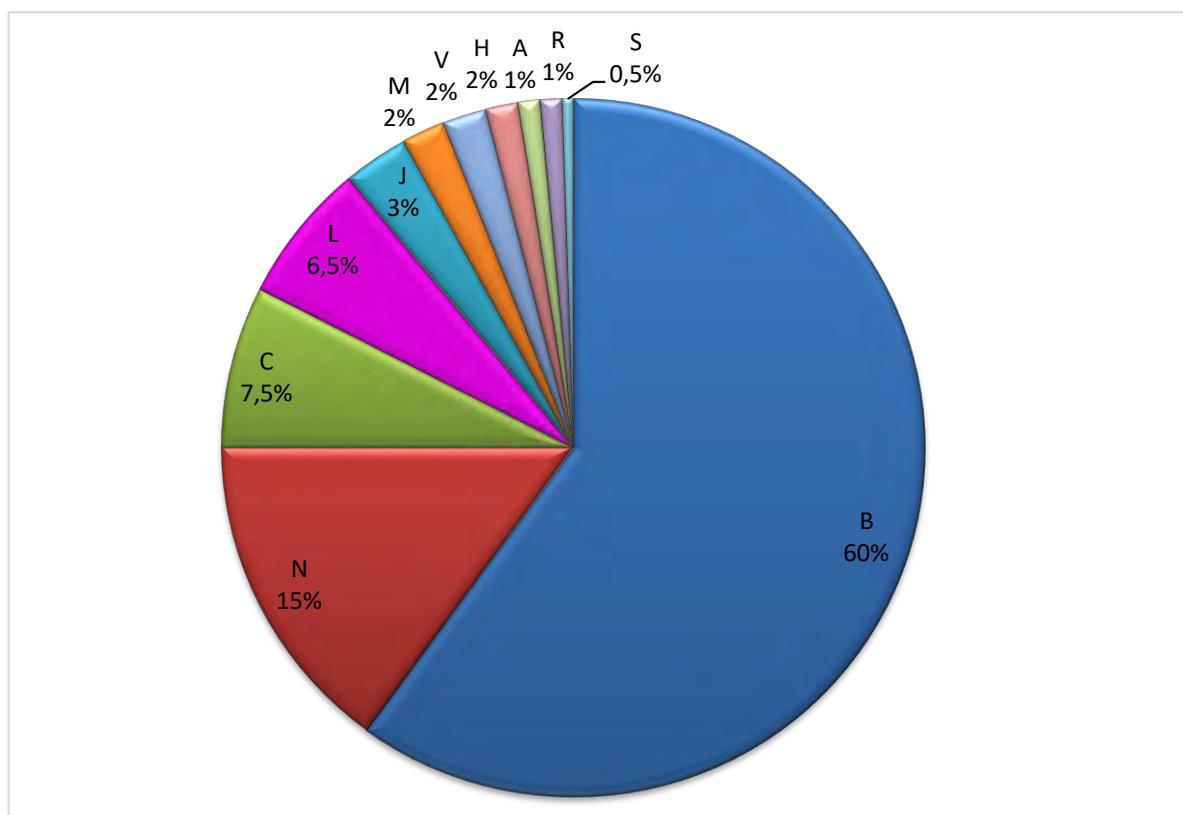


Figure 13: Répartition des classes ATC des médicaments suspects d'EIM

Parmi les médicaments de la classe « Sang et organes hématopoïétiques » nous retrouvons autant d'anticoagulants que d'antiagrégants plaquettaires comme le montre le tableau suivant :

ANTICOAGULANTS	Fluindione	58	87	50%
	Apixaban	9		
	Rivaroxaban	8		
	Warfarine	6		
	Enoxaparine sodique	5		
	Fondaparinux sodique	1		
ANTIAGREGANTS	Acide acétylsalicylique	69	87	50%
	Clopidogrel	11		
	Clopidogrel/ acide acétylsalicylique	5		
	Ticagrélol	1		
	Prasugrel	1		

Tableau 5: Médicaments de la classe B suspectés d'être responsable d'EIM

Gravité

Niveau de gravité

Toutes les cas ayant nécessité une hospitalisation, ils sont par définition graves. Cependant, différents niveaux de gravité peuvent être observés. Le graphique suivant représente la distribution des cas en fonction du degré de gravité :

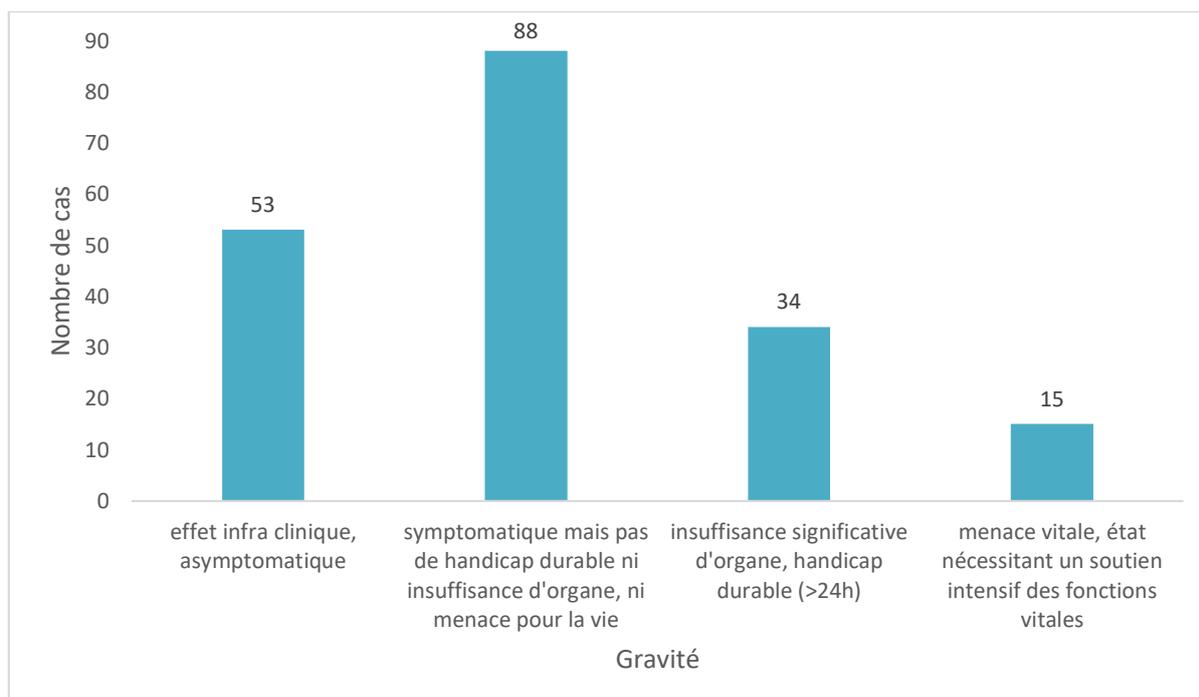


Figure 14: Répartition de la gravité des hospitalisations

Ainsi, 26% des cas sont d'une gravité majeure liée à :

- une insuffisance significative d'organe, handicap durable (>24h) dans 34 cas (18%),
- une menace vitale, état nécessitant un soutien intensif des fonctions vitales dans 15 cas (8%).

Gravité majeure et facteurs de risque

Chez ces 49 patients :

- 14 ont une altération sévère de la fonction rénale,
- 26 sont dénutris dont 13 avec une altération sévère de la fonction rénale,
- 26 sont polymédiqués et 13 hyper-polymédiqués
- 10 patients cumulent les facteurs de risques : ils sont dénutris, ont une altération sévère de la fonction rénale et ont au moins 5 traitements.

Gravité majeure et médicaments incriminés

Pour 33 patients soit 67% des dossiers de gravité majeure, un seul traitement est suspecté. 2 médicaments sont retrouvés dans 10 cas, 3 dans 3 dossiers 4 dans 3 autres cas.

Comme pour le reste de l'échantillon, les médicaments de la classe « Sang et organes hématopoïétiques » sont majoritaires et retrouvés 37 fois. Parmi eux, les antiagrégants sont mentionnés 16 fois (14 cas avec l'acide acétylsalicylique et 2 cas avec le clopidogrel) et les anticoagulants 21 fois (14 cas avec la fluindione, 2 cas avec la warfarine, 3 cas avec l'énoxaparine sodique, 1 cas avec l'apixaban et 1 cas avec le rivaroxaban).

Viennent ensuite les classes suivantes :

- « Système cardiovasculaire » : 12 fois;
- « Antinéoplasiques et agents immunomodulants » : 10 fois ;
- « Système nerveux » : 9 fois ;
- « Anti-infectieux » : 2 fois ;
- « Hormones systémiques, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines » : 1 fois;
- « Divers » : 1 fois.

Évitabilité

Rappelons que dans les situations où plusieurs médicaments sont impliqués dans un effet indésirable, nous avons retenu comme score d'évitabilité celui ayant le plus de force. A titre d'exemple, dans le cas de l'association des scores « potentiellement évitable » et « évitable », nous avons retenu le résultat évitable.

Ainsi, parmi les 33 admissions au CSG, 10 (30%) présentent un ou plusieurs effets indésirables ayant un score de prévention maximum évitable, et 6 admissions (18%) ont un ou plusieurs effets indésirables ayant un score de prévention maximum potentiellement évitable. Pour 13 admissions (39%), les effets indésirables ont un score inévaluable et pour 4 dossiers, le score d'évitabilité renvoie à un effet indésirable médicamenteux inévitable.

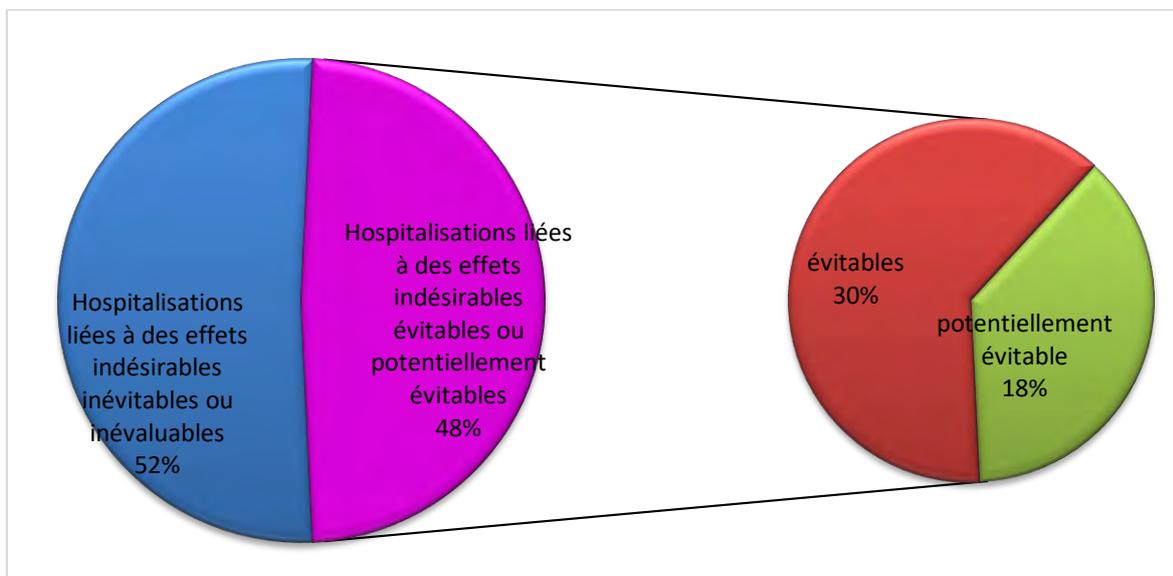


Figure 15: Répartition de l'évitabilité des EIM au CSG

Imputabilité

Sur les 289 molécules suspectées d'être à l'origine des effets indésirables médicamenteux, l'imputabilité a été adressée pour 206 molécules (71%).

L'imputabilité intrinsèque est vraisemblable pour 51 molécules (24%), plausible pour 66 molécules (32%) et douteuse pour 43% des molécules (89 cas).

Pour 197 molécules, l'effet est notoire et a déjà été décrit (B3). 5 molécules sont susceptibles d'être responsables d'un effet non notoire dans les documents usuels (B2) et 4 molécules auraient provoqué un effet non décrit (B1).

Ainsi, l'imputabilité totale est I1B1 pour 3 molécules, I2B1 pour 1 molécule, I1B2 pour 5 molécules, I1B3 pour 80 molécules, I2B3 pour 66 molécules et I3 B3 pour 51 molécules.

Pour les 9 patients pour lesquels 4 molécules sont suspectées d'être à l'origine d'effets indésirables médicamenteux, l'imputabilité a été adressée par le CRPV. Elle concerne les 4 molécules pour 6 patients et 2 molécules pour 3 patients selon la répartition suivante :

	<i>Cas 1&2</i>	<i>Cas 3 à 5</i>	<i>Cas 6&7</i>	<i>Cas 8</i>	<i>Cas 9</i>
<i>Molécule 1</i>	I2B3	I1B3	I2B3	I2B3	I1B3
<i>Molécule 2</i>	I2B3	I1B3	I2B3	I2B3	I1B3
<i>Molécule 3</i>	I2B3	I1B3	I1B3	NC	NC
<i>Molécule 4</i>	I2B3	I1B3	I1B3	NC	NC

Tableau 6: Imputabilité attribuée pour 4 molécules dans 9 cas

Pour les 13 patients pour lesquels 3 molécules sont suspectés d'être à l'origine d'effets indésirables médicamenteux :

	<i>Cas 10</i>	<i>Cas 11</i>	<i>Cas 12 & 13</i>	<i>Cas 14</i>	<i>Cas 15</i>	<i>Cas 16</i>	<i>Cas 17</i>	<i>Cas 18</i>	<i>Cas 19</i>	<i>Cas 20</i>	<i>Cas 21</i>	<i>Cas 22</i>
<i>Molécule 1</i>	I3 B3	I3 B3	I3 B3	I1 B3	I1 B3	I2 B3	I2 B3	I3 B3	I2 B3	I1 B3	I2 B3	I1 B3
<i>Molécule 2</i>	I3 B3	I3 B3	I3 B3	I1 B3	I1 B3	I1 B2	I2 B3	I1 B3	I1 B2	I1 B3	NC	NC
<i>Molécule 3</i>	I3 B3	I2 B3	I1 B3	I1 B3	I1 B1	I1 B2	NC	NC	NC	NC	NC	NC

Tableau 7: Imputabilité attribuée pour 3 molécules dans 13 cas

Pour les 45 patients pour lesquels 2 molécules ont été suspectées d'être à l'origine d'effets indésirables médicamenteux, la déclaration de pharmacovigilance n'a pas été adressée au CRPV pour 10 cas. Pour les autres, les imputabilités obtenues sont les suivantes :

	<i>Cas 23 à 35</i>	<i>Cas 36 à 44</i>	<i>Cas 45 à 50</i>	<i>Cas 51</i>	<i>Cas 52 & 53</i>	<i>Cas 54 à 56</i>	<i>Cas 57</i>
<i>Molécule 1</i>	I3B3	I2B3	I1B3	I3B3	I2B3	I1B3	I1B3
<i>Molécule 2</i>	I3B3	I2B3	I1B3	NC	NC	NC	I1B1

Tableau 8: Imputabilité attribuée pour 2 molécules dans 35 cas

Pour les 123 patients pour lesquels une molécule est suspectée, la déclaration de pharmacovigilance a été adressée au CRPV dans 68% des cas soit 84 cas :

	<i>Cas 58 à 71</i>	<i>Cas 72 à 98</i>	<i>Cas 99 à 138</i>	<i>Cas 139</i>	<i>Cas 140</i>	<i>Cas 141</i>
<i>Molécule 1</i>	I3B3	I2B3	I1B3	I1B2	I2B1	I1B1

Tableau 9: Imputabilité attribuée pour 1 molécule dans 123 cas

Rappels :

I3B3 : imputabilité vraisemblable concernant un effet notoire

I2B3 : imputabilité plausible concernant un effet notoire

I2B1 : imputabilité plausible concernant un effet non décrit

I1B3 : imputabilité douteuse concernant un effet notoire

I1B2 : imputabilité douteuse concernant un effet non notoire

I1B1 : imputabilité douteuse concernant un effet non décrit

NC : Non communiqué

Prescription inappropriée

Chez les patients âgés de 75 ans et plus, 31 molécules prescrites sont retrouvées sur la liste européenne des prescriptions potentiellement inappropriées chez le sujet âgé. Cela concerne 18 patients soit 12% des prescriptions des patients de plus de 75 ans.

Les prescriptions de 11 patients comportent une seule ligne potentiellement inappropriée, 5 patients reçoivent 2 traitements potentiellement inappropriés et pour 2 patients, 3 molécules ont été retrouvées sur ladite liste.

Le tableau suivant montre la répartition de molécules retrouvées selon la classification ATC :

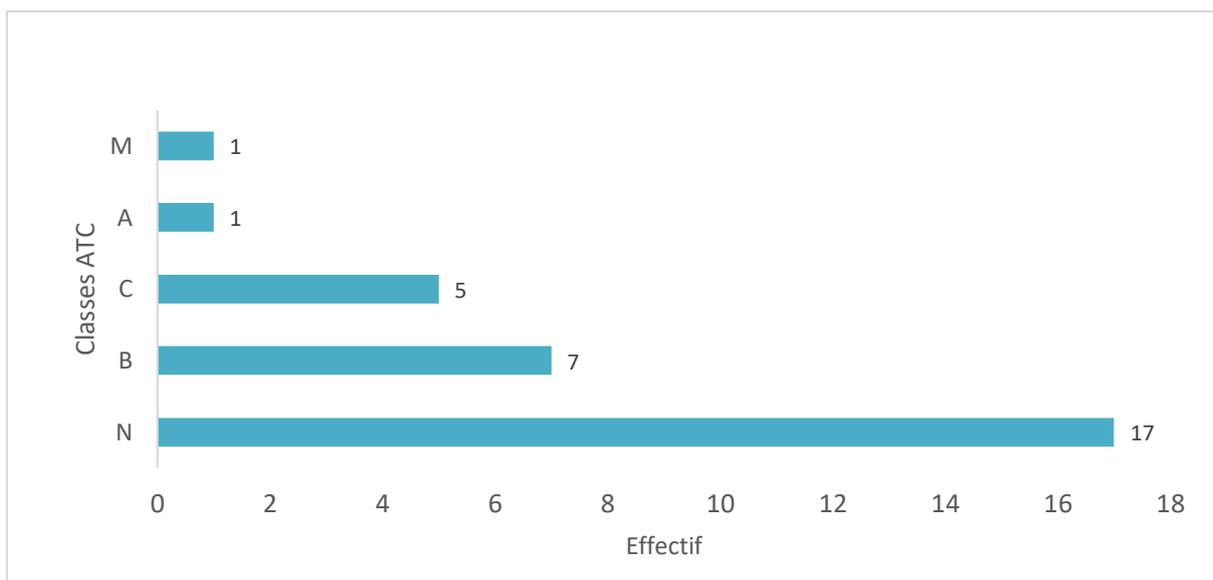


Figure 16: Répartition des classes ATC des molécules inappropriées

Il est toutefois à noter que si l'on prend en compte les molécules inscrites sur la liste des prescriptions potentiellement inappropriées discutables (acide acétylsalicylique en prévention primaire, escitalopram et sulfate de morphine non à libération immédiate), le nombre de molécules est alors de 49 ce qui correspond aux prescriptions de 36 patients de 75 ans et plus soit 24% de l'effectif.

5. Evolution et conséquences

Evolution clinique

Dans la majorité des cas, l'état de santé du malade a évolué vers une guérison sans séquelle : c'est le cas pour 112 patients soit 59% de l'effectif initial. 45 patients (24%) n'étaient pas entièrement rétablis à leur sortie motivant des transferts dans d'autres services pour 30 patients. La guérison a été accompagnée de séquelle pour 15 patients (8%). 12 patients sont décédés soit 6% des cas et l'information n'a pas été retrouvée dans 6 cas (3%).

Le graphique suivant représente l'évolution clinique :

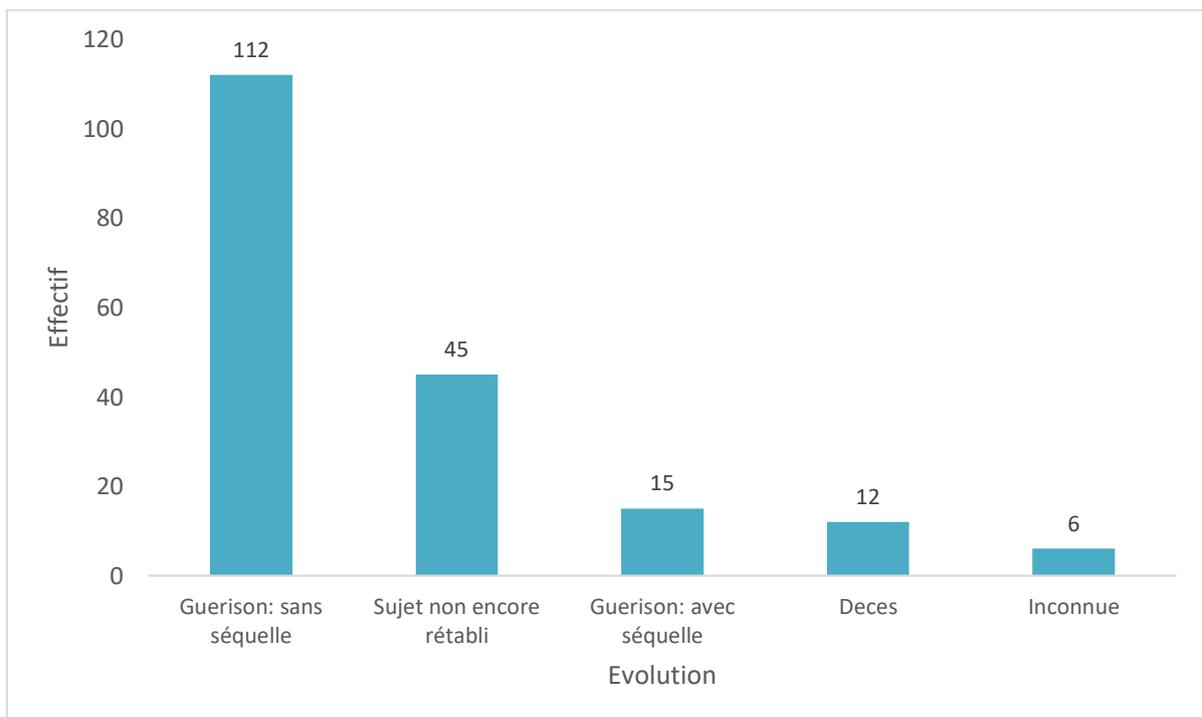


Figure 17: Evolution de l'état clinique des patients

Patients décédés

Sur les 190 patients inclus, 12 sont décédés au cours de l'hospitalisation soit 6% des cas. Ces patients sont tous âgés de 75 ans et plus. Depuis les urgences, un avait été adressé en cardiologie, un en gastro-entérologie, 2 en HTCD, 1 en médecine interne, 5 en neurologie et 2 en réanimation.

9 patients ont été hospitalisés pour hémorragie cérébrale sous anticoagulant ou antiagrégant, soit 67% des cas:

- un seul médicament suspecté dans 6 cas : fluindione pour 3 patients, acide acétylsalicylique pour 2 patient et rivaroxaban pour un autre patient. Pour 8 des 9 cas, l'imputabilité attribuée est I1B3, elle est I3B3 pour le neuvième cas.
- 2 médicaments ont été suspectés dans 2 autres cas : acide acétylsalicylique et apixaban pour un patient et acide acétylsalicylique et enoxaparine sodique dans un autre cas. Pour ces 2 cas, l'imputabilité attribuée est I3B3.

Un patient a été adressé aux urgences devant une altération de l'état général avec surdosage en AVK (fluindione) et bradycardie sous digoxine. L'imputabilité attribuée à cet évènement est I3B3.

Un autre patient a été hospitalisé devant une pancréatite aigüe pour laquelle le paracétamol codéiné pris à fortes doses a été suspecté d'avoir entraîné le décès. L'imputabilité attribuée par le CRPV est I1B3.

Patients sortants

Concernant les 30 patients résidant en EHPAD, 28 ont réintégré leur structure habituelle. Les deux autres font partie des patients décédés au cours de l'hospitalisation.

26 patients âgés de 55 à plus de 75 ans ont été adressés dans des services de SSR.

Après une première prise en charge dans un des services ciblés, 4 patients ont été transférés dans un autre service non retenus dans l'étude pour la suite des soins ; 1 patient y décèdera.

Deux patients de 92 et 87 ans provenant du domicile ont été adressés en EHPAD à la fin de l'hospitalisation.

Enfin, 118 patients ont pu regagner directement leur domicile en fin de séjour.

Devenir des traitements

Sur les 281 molécules susceptibles d'avoir provoqué un effet indésirable, 129 (soit 46%) d'entre elles ont été reconduites à l'identique. L'information n'a pas pu être retrouvée pour un cas.

Le traitement a été modifié pour 151 traitements :

- arrêt définitif du traitement dans 123 cas,
- arrêt temporaire du traitement dans 18 cas,
- diminution de posologie dans 10 cas.

Le graphique suivant représente le devenir des traitements :

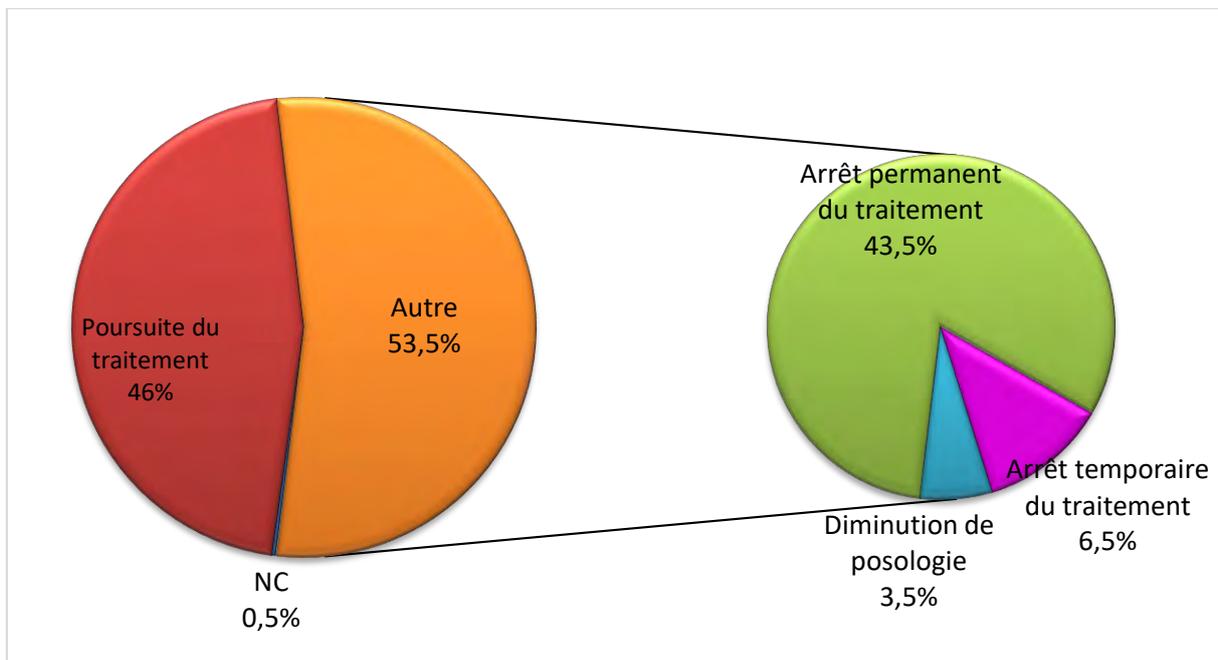


Figure 18: Répartition du devenir des traitements

TROISIEME PARTIE : DISCUSSION

1. Points forts

Cette enquête a été possible grâce au niveau d'informatisation de l'établissement nous permettant d'avoir accès à des dossiers médicaux relativement complets. Cette étude est la première réalisée sur le CH de Mont de Marsan et permet à une grande partie de l'équipe médicale de mieux pouvoir appréhender les problématiques de iatrogénie médicamenteuse. Bien que les inclusions soient closes, certains médecins nous contactent toujours pour inclure leur patient. Une déclaration de pharmacovigilance est alors systématiquement rédigée. Afin de poursuivre cette action de sensibilisation, une restitution de l'étude aux médecins de différents services va être organisée.

2. Points faibles

De par les critères d'inclusions relativement fermés, de nombreux patients n'ont pas pu être inclus. Pour autant, leur hospitalisation peut avoir été due à un effet indésirable médicamenteux. Il s'agit par exemple des fractures sur chutes liées à des vertiges iatrogènes pris en charge en chirurgie, des hospitalisations dans d'autres services de médecines, les entrées directes ou encore les transferts immédiats vers le CHU de Bordeaux pour les cas les plus graves. Ces cas représentent un biais d'hospitalisation.

Les patients ayant séjourné moins d'une journée aux urgences n'ont pas pu être retenus pour l'étude. Pourtant, des études (44, 45) ont déjà montré la part non négligeable de ces prises en charge.

Certains dossiers manquant d'information n'ont pas pu être utilisés. Ce manque de données ne nous a pas permis d'étudier l'implication des interactions médicamenteuses sur les effets indésirables médicamenteux.

3. Analyse des résultats

Incidence

Par ce travail, nous cherchions à connaître l'incidence des hospitalisations liées aux effets indésirables au CH de Mont de Marsan : nous avons pu montrer qu'elle est de 12%. Les taux retrouvés dans la littérature sont très variables, de 0.16 à 15.7% avec une médiane à 5,3% (46). Cette incidence fait partie des plus élevées lorsqu'on s'intéresse aux sujets âgés, elle varie alors de 6 à 12% (47-52). Les études françaises nationales estiment le taux d'incidence d'hospitalisations dues aux effets indésirables de médicaments à 3,60% (53) soit près de 3 fois moins que dans notre étude mais montrent une augmentation de l'incidence avec l'âge avec un taux de 5,5% pour les patients de 75 ans ou plus.

Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées devant ces différences. A notre niveau, nous avons choisi d'inclure les patients ayant été hospitalisés pour une surveillance neurologique suite à un traumatisme crânien sous anticoagulants ou antiagrégants sans qu'aucun effet indésirable ne soit encore apparu, ce qui n'est jamais le cas dans les études. L'incidence que nous obtenons sans cette population est alors de 9%. Si l'on ne s'intéresse qu'aux cas pour lesquels nous avons eu une réponse de la pharmacovigilance renvoyant à une imputabilité totale I2B3 ou I3B3, l'incidence obtenue tombe alors à 4,5%. Pour autant, nous avons constaté que des réponses adressées par le CRPV sont discordantes par rapport à l'observation médicale qui renvoie à de véritables effets indésirables médicamenteux. Un défaut de remplissage des notifications peut également être à l'origine d'imputabilités discordantes.

Origine géographique

L'étude de l'origine géographique des patients montre une dispersion importante. Cela correspond à l'offre de soins particulière du département. Cette offre est en effet organisée autour de deux CH (MCO) de même importance et de seulement deux hôpitaux de proximité. Les structures privées, peu nombreuses également (trois cliniques), viennent compléter cette offre. Les patients proviennent majoritairement de zones dites « déserts médicaux », que ce soit au nord ou au sud-est des Landes. Il a été constaté que ces patients retardent la consultation médicale par manque de médecin ou à cause de la distance à parcourir pour se rendre à l'hôpital. (54,55). L'éloignement parfois très important des structures hospitalières a poussé à la création de consultations avancées de spécialités au sein des maisons de santé pluri-professionnelles (par exemple à Mimizan ou à Hagetmau).

Effets indésirables et facteurs de risque

Comme il a déjà été montré, la population féminine hospitalisée pour effet indésirable médicamenteux est plus importante (56) Nous retrouvons nous aussi un taux de femmes (55%) supérieur au taux d'hommes (45%) conformément à la répartition de la population landaise (51% de femmes, 49% d'hommes). Cela est probablement en relation avec le fait que les femmes consomment plus de médicaments que les hommes (3,8 versus 3,3 par jour) selon la HAS et que ces dernières ont une espérance de vie à la naissance plus importante (79 ans pour les hommes et 85 ans pour les femmes en 2015) (57, 58).

Plusieurs études ont cherché des facteurs de risques permettant de prédire les patients à risque d'hospitalisation liés aux effets indésirables médicamenteux. Parameswaran Nair & al. (59) a montré que les principaux facteurs de risque d'hospitalisation pour effets indésirables médicamenteux sont l'âge avancé, les comorbidités, la polymédication et les prescriptions potentiellement inappropriées.

Notre population est en effet très âgée : 78% des patients inclus à plus de 75 ans et l'âge moyen est de 80 ans. D'après l'INSEE, la population landaise est pourtant beaucoup plus jeune puisque les 75 ans et plus ne représentent que 11.4% de la population (60). Cela tend à montrer que les sujets âgés sont plus vulnérables à la iatrogénie médicamenteuse. La littérature tend en ce sens. Dans son étude, Pirmohamed et al. (61) a montré que le groupe événements indésirables étaient plus âgé que le groupe sans événements indésirables. Certaines études réalisées chez les patients âgés vivant dans les collectivités ont montré que l'âge est un facteur important contribuant à l'hospitalisation. (56, 62, 63) et d'autres montrent que les effets indésirables liés aux médicaments causent entre 10% et 30% de toutes les hospitalisations chez les patients âgés (64).

Les risques d'avoir des effets indésirables sévères augmentent de 3% par an à partir de 66 ans (62).

Plusieurs études ont montré que la présence de comorbidité pouvait être un paramètre permettant de prédire les hospitalisations liées aux effets indésirables médicamenteux pour les patients âgés (65,66). Les patients inclus dans notre travail ont pour la plupart un antécédent cardiovasculaire.

Dans notre étude, 77% des patients inclus sont polymédiqués. Si on ne s'intéresse qu'aux plus de 75 ans, le taux est alors de 84%. Byles et al. (67) a estimé que le risque d'avoir un effet indésirable, chez le sujet âgé, passe de 10% lorsqu'une seule molécule est utilisée à 75% chez les patients polymédiqués (plus de 5 traitements). Le paramètre de la polymédication comme facteur de risque des hospitalisations dues à des effets indésirables médicamenteux est largement admis (65, 66). Pour Onder et al. (56) le risque d'hospitalisation pour effet indésirable médicamenteux augmente de 24% à chaque molécule ajouté.

La notion de prescriptions potentiellement inappropriées se développe depuis la parution de la liste de Beers (21). Il existe une association significative entre les prescriptions potentiellement inappropriées, la survenue d'effets indésirables médicamenteux et les hospitalisations (68, 69). En effet, il a été montré que l'exposition des patients âgés à des traitements potentiellement inappropriés multipliait par deux le risque de développer des effets indésirables médicamenteux (70) et pouvait être associée à une augmentation des hospitalisations en urgences (71).

L'étude de Parameswaran Nair et al. (59) souligne que d'autres facteurs peuvent prédire les hospitalisations dues aux effets indésirables médicamenteux chez les sujets âgés. Parmi eux, la modification de paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques a été retrouvée. L'état nutritionnel joue une part importante bien que ce paramètre n'ait pas été retrouvé dans la littérature comme facteur de risque. En effet, lors d'épisodes de dénutrition, le taux en protéines plasmatiques étant diminué, des surdosages de médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques peuvent avoir lieu. Notre population était dénutrie à 38% et malheureusement ce paramètre n'a pas été retrouvé dans 37% des cas. La fixation des médicaments aux protéines plasmatiques peut également intervenir dans les processus d'interactions médicamenteuses. L'impact de l'altération de la fonction rénale sur la iatrogénie médicamenteuse est largement décrite dans la littérature (72, 73). 85% de notre population présente une altération de la fonction rénale. Il a été montré que l'atteinte de la fonction rénale est un facteur de risque prédictif de la survenue d'effets indésirables médicamenteux multipliant par deux le risque d'hospitalisations dues aux effets indésirables médicamenteux (65). La relation entre les deux paramètres est largement documentée dans la littérature (72, 73). L'étude prospective multicentrique de Leendertse et al. a (74) montré que l'altération de la fonction rénale est le paramètre majeur de l'hospitalisation due à des effets indésirables médicamenteux évitables.

Plusieurs modèles ont été développés pour apprécier au mieux le risque d'effet indésirable médicamenteux chez le sujet âgé. L'échelle GerontoNet décrite par Onder et al. (66) identifie les patients hospitalisés à risque élevé d'avoir un effet indésirable médicamenteux et a été approfondie par O'Connor et al. (75) qui a pris en compte les prescriptions potentiellement inappropriées. Tangiisuran et al. (76) a également développé un modèle d'évaluation du risque d'effets indésirables médicamenteux chez les patients d'âge médian de 85 ans. Récemment, le score PADR-EC a été développé et validé par l'équipe de Parameswaran Nair (65) chez les patients âgés de 65 ans ou plus : la présence d'antihypertenseurs, de démence, d'atteinte rénale, de changement thérapeutique dans les 3 mois précédents l'évènement ou de traitements anticholinergiques sont des facteurs prédictifs d'effets indésirables médicamenteux.

Évitabilité

Il n'a été possible de travailler sur l'évitabilité que dans le service de court séjour gériatrique ce qui nous donne un faible échantillon et ne peut être extrapolé à toute notre population. Pour autant, les résultats obtenus tendent à montrer que les effets indésirables médicamenteux sont majoritairement évitables ou potentiellement évitables. La littérature montre des taux variables d'évitabilité allant de 17% (77) à plus de 80% pour l'étude de Parameswaran Nair et al. (65). Selon les méthodes utilisées, l'évitabilité globale des effets indésirables médicamenteux se situe autour de 50% (78), résultats que nous trouvons également.

Effets indésirables et médicaments incriminés

Dans notre travail, les effets indésirables majoritaires sont les affections gastro-intestinales suivies d'affections hématologiques puis du système nerveux. La littérature retrouve également une prépondérance de ces affections (79, 80).

Les affections dermatologiques y sont également parfois retrouvées en nombre important contrairement à nos résultats. Ceci peut s'expliquer par le fait que nous n'avons inclus que des patients pris en charge pour des pathologies graves nécessitant une hospitalisation et par le fait que les effets indésirables médicamenteux survenus en cours d'hospitalisation n'ont pas été retenus. La plupart des réactions cutanées liées à une prise médicamenteuse sont prises en charge en ambulatoire. Cela reste toutefois conforme aux résultats de Sze Ling et al. (81) qui retrouve aussi une part importante d'affections gastro-intestinales, d'anomalies

électrolytiques, d'élévation de l'INR, d'anomalies de la fonction rénale et peu d'affections cutanées.

Nos résultats montrent que les médicaments les plus souvent incriminés sont les antiagrégants et les anticoagulants puis les médicaments du système nerveux, du système cardiovasculaire et enfin les antinéoplasiques et agents immunomodulants. Cela se rapproche des résultats retrouvés dans la littérature où selon les caractéristiques des études, ces mêmes classes thérapeutiques reviennent avec des fréquences différentes (61). Par contre, de nombreuses études mentionnent une part plus importante d'effets indésirables médicamenteux dues aux antibiotiques (59, 80), nous ne retrouvons qu'un taux de 3% ; Pirmohamed et al. ne le mentionne pas (61). Suite à l'étude EMIR (82), une campagne de sensibilisation de l'utilisation des AVK avait été lancée. Une action de sensibilisation à l'utilisation des carnets patient « vous et votre traitement anticoagulant par AVK » élaborés dès 2004 et permettant un meilleur suivi des INR a été menée. Dans cette même dynamique, les entretiens pharmaceutiques menés par les pharmaciens de ville dans le cadre de l'accompagnement des patients nécessitant un traitement chronique par AVK ont été instaurés en 2013.

Gravité

Tous nos cas inclus sont graves puisque les patients ont été hospitalisés mais une gravité majeure n'est observée que dans 26% des cas.

La mortalité au sein de notre effectif est de 6%. Les données retrouvées dans la littérature indiquent un taux moyen de 2,69% de réactions fatales (83). Si on ne prend en compte que les cas pour lesquels une imputabilité vraisemblable a été attribuée (13), nous obtenons un taux de 2,1% conforme aux résultats de la littérature. Il s'agit donc d'un véritable enjeu de santé publique. Sze ling et al (81) n'a cependant pas retrouvé de différence significative sur la mortalité entre les patients entrant pour un effet indésirable médicamenteux et les hospitalisations pour d'autres causes.

Durée de séjour et impact économique.

La durée moyenne de séjour est de 6,2 jours. Dans la littérature (59, 61, 80, 84), les durées de séjours varient entre 6 et 8 jours. Des études ont montré que la durée moyenne de séjour pouvait être significativement plus importante pour des patients pris en charge pour des effets indésirables médicamenteux (81).

Sur 4 mois, la somme totale des recettes liées à ces hospitalisations s'élève à plus de 660 000 euros soit une estimation de 1 981 368 euros pour une année et pour près de 600 patients. Notre étude ne s'est pas intéressée au devenir des patients sortis d'hospitalisation. Pourtant 26 d'entre eux ont intégré une structure de réadaptation pour lequel le coût de la prise en charge n'a pas été évalué. Nous retrouvons donc un coût moyen de 3 494€ (médiane= 3 258€). Rottenkolber et al. (85) a estimé le coût moyen de prise en charge d'un effet indésirable médicamenteux à 2250€ entraînant des coûts directs totaux allant jusqu'à 434 millions d'euros en Allemagne et Wasserfallen et al. (84) retrouve un coût moyen de 3 120€. Ces effets indésirables médicamenteux rapportent des moyens aux hôpitaux mais représentent un véritable impact pour la collectivité.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Ce travail touchant une population importante du centre hospitalier a été présenté en COMEDIMS ainsi qu'au cours d'une des réunions mensuelles de dossiers réunissant des médecins de toutes les spécialités.

En accord avec eux, plusieurs actions de sensibilisations vont être menées au sein de l'hôpital pour diminuer la iatrogénie médicamenteuse. Ainsi, un travail complémentaire va être conduit sur le CH pour approfondir la formation des internes en médecine et va être axé essentiellement sur la manipulation des AVK chez les sujets âgés. La promotion de l'utilisation de la warfarine va être réalisée en s'appuyant sur les dernières recommandations de l'ANSM. Une plaquette concernant la manipulation des AVK est en cours de création. Elle reprendra les différentes indications, le protocole Siguret à suivre lors de l'instauration de la warfarine, la conduite à tenir en cas de surdosage ainsi qu'un rappel sur les effets indésirables pouvant survenir lors de l'instauration du traitement.

Un deuxième axe de travail concerne les prescriptions médicamenteuses du sujet âgé. Un groupe de travail multidisciplinaire va être créé afin de pouvoir rédiger un guide à destination de tous les médecins de toutes les spécialités. On pourra y retrouver les médicaments inappropriés présents au livret de l'hôpital ainsi que les alternatives proposées.

En parallèle, au regard des quelques données d'évitabilité ayant pu être calculées au CSG, il nous semble pertinent d'entamer un travail avec les prescripteurs de ville. Un projet de conciliation médicamenteuse a d'ores et déjà débuté dans l'établissement dans le but d'assurer la continuité de prise en charge médicamenteuse aux moments critiques que sont l'entrée et la sortie d'hospitalisation. La permanence pharmaceutique dans les services va consolider ces actions de sécurisation tout au long de l'hospitalisation du patient. Le compte rendu pharmaceutique émis en fin d'hospitalisation à destination des professionnels de ville devrait constituer un outil de prévention de la iatrogénie. L'utilisation de la plateforme Télé Santé Aquitaine (Territoire Santé Numérique) déployée dans le département, en simplifiant les échanges avec les professionnels de ville autour du patient, va permettre de faciliter les projets de prévention de la iatrogénie. La mise en place de ce réseau pourrait également pallier au manque d'information que nous avons pu déplorer au cours de notre étude et enrichir ainsi les déclarations de pharmacovigilance. Cet outil numérique qui n'en est encore qu'à ses balbutiements, est cependant une formidable opportunité pour augmenter l'impact du travail pharmaceutique en vue de sécuriser toujours plus la prise en charge du patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. Définition Larousse.
2. Organisation mondiale de la santé. International Drug Monitoring: The Role of National Centres. Report of WHO Meeting. Genève, Suisse: WHO; 1971. World Health Organization Technical Report Series, 498.
3. Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med.* 2004; 140(10):795–801.
4. Art. R. 5121-152 du code de la santé publique modifié par décret le 16 octobre 2013.
5. Rawlins MD, Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions In: Davies DM, ed. *Textbook of adverse drug reactions.* Oxford: Oxford University Press, 1991:18–45.
6. Rapport ENEIS : étude nationale sur les événements indésirables graves liés aux soins. DREES. Fascicule Etudes et Résultats n°398, mai 2005.
7. ANSM glossaire. Consulté le 01 juillet 2017.
8. Olivier P, Caron J, Haramburu F, Imbs JL, Jonville-béra AP, Lagier G, et al. Validation of a Measurement Scale: Example of a French Adverse Drug Reactions Preventability Scale. *Thérapie* 5005 ; 60 ; 39-45.
9. Assurance Maladie « Poly-médication des personnes âgées : un enjeu de santé publique ». Dossier de presse. 4 septembre 2003.
10. Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Cumming RG, Handelsman DJ, et al. High-risk prescribing and incidence of frailty among older community-dwelling men. *Clin Pharmacol Ther.* 2012 Mar;91(3):521–8.
11. Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé ; Consommation, Prescription, Iatrogénie et Observance, Professeur Sylvie Legrain, HAS 2005.
12. Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.
13. Site de l'ANSM. Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé. Juin 2005. [En ligne] Consulté le 02/07/2017 : [ansm.sante.fr : Infos-de-securite/Mises-au-point/Prevenir-la-iatrogenese-medicamenteusechez-le-sujet-age-Mise-au-point.fr](http://ansm.sante.fr/Infos-de-securite/Mises-au-point/Prevenir-la-iatrogenese-medicamenteusechez-le-sujet-age-Mise-au-point.fr).
14. Everitt DE, Avorn J. Drug prescribing for the elderly. *Arch Intern Med.* 1986;146(12):2393-2396.
15. Bates DW. Drugs and adverse drug reactions: how worried should we be? *JAMA J. Am Med Assoc.* 1998;279(15):1216-1217.

16. 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.
17. 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.
18. Dhall J, Larrat EP, Lapane KL. Use of potentially inappropriate drugs in nursing homes. *Pharmacotherapy*. 2002;22(1):88-96.
19. Lau DT, Kasper JD, Potter DEB, Lyles A. Potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents: their scope and associated resident and facility characteristics. *Health Serv Res*. 2004;39(5):1257-1276. doi:10.1111/j.1475-6773.2004.00289.x.
20. Briesacher B, Limcangco R, Simoni-Wastila L, Doshi J, Gurwitz J. Evaluation of nationally mandated drug use reviews to improve patient safety in nursing homes: a natural experiment. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53(6):991-996. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53314.x.
21. Beers et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med*. 1991; 151(9):1825-32.
22. Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2007; 63:725-31.
23. Gallagher P O'mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing* 2008; 37:673–9. DOI 10.1093.
24. Barry PJ Gallagher P Ryan C O'mahony D. START (screening tool to alert doctors to the right treatment)—an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age Ageing* 2007; 36:632–8. DOI 10.1093.
25. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2014.
26. Lang PO, Boland B, Dalleur O. L'adaptation en français des critères STOPP/START.v2. *mt* 2015 ; 21 (6) : 389-400 doi:10.1684/met.2015.0531.

27. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(7):861–75. doi: 10.1007/s00228-015-1860-9.
28. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/traceur_has_fichesynt_h_sujetage.pdf.
29. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1250626/indicateurs-de-pratique-clinique-ipc.
30. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(10):1045-1051.
31. Bouvenot G, Vray M. *Essais cliniques Théorie, Pratique, et Critique*. s.l.: Médecine-Sciences Flammarion, 2006.
32. Arrêté du 2 décembre 1976, relatif à l'organisation de la pharmacovigilance. *J.O*, s.l.: 19 décembre 1976.
33. Décret n°84-402 du 24 mai 1984 portant l'application de l'article L.605 du CSP et relatif à la pharmacovigilance. *J.O.*, s.l.: 30 avril 1984.
34. Décret n°95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique. *J.O.*, s.l.: 14 mars 1995.
35. Loi n° 98-535 du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme. *J.O.*, s.l.: 2 juillet 1998.
36. Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance. *J.O.*, s.l.: 26 mai 2005.
37. Loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.
38. Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance.
39. Décret n° 2011-655 du 10 juin 2011 relatif aux modalités de signalement par les patients ou les associations agréées de patients d'effets indésirables susceptibles d'être liés aux médicaments et produits mentionnés à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique.
40. Article L5121-1 du code de la santé publique.
41. <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr>

42. Bégau B., Evreux J.C., Jouglard J., Lagier J. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France, *Thérapie*, 1985 ; 40 : 111-8 ; *Bulletin Officiel du ministère chargé de la santé* 84/50, janvier 1985
43. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239–45).
44. Hafner JW Jr, Belknap SM, Squillante MD, Bucheit KA. Adverse drug events in emergency department patients. *Ann Emerg Med.* 2002 Mar; 39(3):258-67.
45. Diana M. Rydberg, Lennart Holm, Ida Engqvist, Jessica Fryckstedt, Jonatan D. Lindh, Carl-Olav Stiller, and Charlotte Asker-Hagelberg. Adverse Drug Reactions in a Tertiary Care Emergency Medicine Ward - Prevalence, Preventability and Reporting. *PLoS One.* 2016; 11(9): e0162948.
46. Kongkaew C1, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother.* 2008 Jul; 42(7):1017-25.
47. Franceschi M, Scarcelli C, Niro V, Seripa D, Paziienza AM, Pepe G, et al. Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a geriatric unit: a prospective study of 1756 patients. *Drug Saf.* 2008; 31(6):545–56.
48. Marcum ZA, Amuan ME, Hanlon JT, Aspinall SL, Handler SM, Ruby CM, et al. Prevalence of unplanned hospitalizations caused by adverse drug reactions in older veterans. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60(1):34–41. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03772.x
49. Mannesse CK, Derkx FH, de Ridder MA, Man in't Veld AJ, van der Cammen TJ. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age Ageing.* 2000; 29(1):35–9.
50. Wawruch M, Zikavska M, Wsolova L, Kuzelova M, Kahayova K, Strateny K, et al. Adverse drug reactions related to hospital admission in Slovak elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2009; 48(2):186–90. doi: 10.1016/j.archger.2008.01.004
51. Conforti A, Costantini D, Zanetti F, Moretti U, Grezzana M, Leone R. Adverse drug reactions in older patients: an Italian observational prospective hospital study. *Drug Healthc Patient Saf.* 2012; 4:75–80. doi: 10.2147/DHPS.S29287
52. Katja M Hakkarainen, Hanna Gyllensten, Anna K Jönsson, Karolina Andersson Sundell, Max Petzold, and Staffan Hägg Br. Prevalence, nature and potential preventability of adverse drug events – a population-based medical record study of 4970 adults. *J Clin Pharmacol.* 2014 Jul; 78(1): 170–183.

53. Anne Benard-Laribiere, Ghada Miremont-Salamé, Marie-Christine Perault-Pochat, Pernelle Noize, Francoise Haramburu, the EMIR Study Group on behalf of the French network of pharmacovigilance centres, Societe Francaise de Pharmacologie et de Therapeutique. Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: the EMIR study. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 29 (2015) 106–111.
54. Le Projet Régional de Santé Aquitain 2012-2017
55. Le diagnostic territorial de santé 2017 des Landes présenté au conseil territorial de santé des Landes le 10 avril 2017
56. Onder G, Pedone C, Landi F, 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).
57. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28_16_44_51_580.pdf ;
58. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2012749> visité le 29/07/2017
59. Parameswaran Nair N, Chalmers L, Peterson GM, Bereznicki BJ, Castelino RL, Bereznicki LR. Hospitalization in older patients due to adverse drug reactions -the need for a prediction tool. *Clin Interv Aging.* 2016 May 2; 11:497-505.
60. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2011101?geo=DEP-40>.
61. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital : prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ.* 3 juill 2004; 15-9.
62. Wu C, Bell CM, Wodchis WP. Incidence and economic burden of adverse drug reactions among elderly patients in Ontario emergency departments: a retrospective study. *Drug Saf.* 2012; 35(9):769–781.
63. Pedros C, Quintana B, Rebolledo M, Porta N, Vallano A, Arnau JM. Prevalence, risk factors and main features of adverse drug reactions leading to hospital admission. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(3):361–367.
64. Thomas R, Huntley AL, Mann M, et al. Pharmacist-led interventions to reduce unplanned admissions for older people: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Age Ageing.* 2014; 43(2):174–187.
65. Nibu Parameswaran Nair, Leanne Chalmers, Michael Connolly, Bonnie J. Bereznicki, Gregory M. Peterson, Colin Curtain, Ronald L. Castelino, and Luke R. Bereznicki, Prediction of Hospitalization due to Adverse Drug Reactions in Elderly Community-Dwelling Patients (The PADR-EC Score), *PLoS One.* 2016; 11(10): e0165757.

66. Onder G, Petrovic M, Tangiisuran B, Meinardi MC, Markito-Notenboom WP, Somers A, Rajkumar C, Bernabei R, van der Cammen TJ. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: the GerontoNet ADR risk score. *Arch Intern Med.* 2010 Jul 12; 170(13):1142-8.
67. Byles JE, Heinze R, Nair BK, Parkinson L. Medication use among older Australian veterans and war widows. *Intern Med J.* 2003; 33(8):388–392.
68. Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, Weedle P, Byrne S. Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care. *Br J Clin Pharmacol.* 2009; 68(6):936–947.
69. Lin YJ, Peng LN, Chen LK, Lin MH, Hwang SJ. Risk factors of potentially inappropriate medications among older patients visiting the community health center in rural Taiwan. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011;53(2):225–228.
70. Fick DM, Mion LC, Beers MH, L Waller J. Health outcomes associated with potentially inappropriate medication use in older adults. *Res Nurs Health.* 2008;31(1):42–51
71. Price SD, Holman CD, Sanfilippo FM, Emery JD. Association between potentially inappropriate medications from the Beers criteria and the risk of unplanned hospitalization in elderly patients. *Ann Pharmacother.* 2014;48(1):6–16.
72. Helldén ABergman Uvon Euler MHentschke MOdar-Cederlöf IOhlén G Adverse drug reactions and impaired renal function in elderly patients admitted to the emergency department: a retrospective study. *Drugs Aging* 2009; 26 (7) 595- 606.
73. Corsonello A, Pedone C, Corica F, Mussi C, Carbonin P, Antonelli Incalzi R, Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'Anziano (GIFA) Investigators, Concealed renal insufficiency and adverse drug reactions in elderly hospitalized patients. *Arch Intern Med* 2005; 165 (7) 790- 795.
74. Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, van den Bemt PM. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med.* 2008; 168(17):1890–6. doi: 10.1001/archinternmed.2008.3.
75. O'Connor MN, Gallagher P, Byrne S, O'Mahony D. Adverse drug reactions in older patients during hospitalisation: are they predictable? *Age Ageing.* 2012; 41(6):771–6.
76. Tangiisuran B, Scutt G, Stevenson J, Wright J, Onder G, Petrovic M, et al. Development and validation of a risk model for predicting adverse drug reactions in older people during hospital stay: Brighton Adverse Drug Reactions Risk (BADRI) model. *PLoS One.* 2014; 9(10):e111254.

77. Jonville-Béra AP1, Saissi H, Bensouda-Grimaldi L, Beau-Salinas F, Cissoko H, Giraudeau B, Autret-Leca E. Avoidability of adverse drug reactions spontaneously reported to a French regional drug monitoring centre. *Drug Saf.* 2009; 32(5):429-40.
78. Pascale Olivier-Abbal. Measuring the preventability of adverse drug reactions in France: A 2015 overview. *Thérapie*, Volume 71, Issue 2, April 2016, Pages 195-202
79. Karin Fattinger, Malgorzata Roos, Patrice Vergères, Clemens Holenstein, Brigitt Kind, Urspeter Masche, David N Stocker, Suzanne Braunschweig, Gerd A Kullak-Ublick, Renato L Galeazzi, Ferenc Follath, Theo Gasser, and Peter J Meier. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine, *Br J Clin Pharmacol.* 2000 Feb; 49(2): 158–167.
80. Geer MI, Koul PA, Tanki SA, Shah MY. Frequency, types, severity, preventability and costs of Adverse Drug Reactions at a tertiary care hospital. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2016 Sep-Oct; 81: 323-34.
81. Sze Ling Chan, Xiaohui Ang, Levana L. Sani, Hong Yen Ng, Michael D. Winther, Jian Jun Liu, Liam R. Brunham, and Alexandre Chan. Prevalence and characteristics of adverse drug reactions at admission to hospital: a prospective observational study. *Br J Clin Pharmacol.* 2016 Dec; 82(6): 1636–1646.
82. Castot A, Haramburu F, Kreft-Jais C. EMIR : Effets indésirables des Médicaments: Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Les rendez-vous presse de l'Afssaps. 2007. Disponible sur <http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/EMIR.pdf>.
83. Patel NS, Patel TK, Patel PB, Naik VN, Tripathi CB. Hospitalizations due to preventable adverse reactions-a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017 Apr; 73(4):385-398.
84. Jean-Blaise Wasserfallen, Françoise Livio, , Thierry Buclin, Laurent Tillet, Bertrand Yersin, Jérôme Biollaz. Rate, type, and cost of adverse drug reactions in emergency department admissions; *Eur J Intern Med.* 2001 Sep; 12(5):442-447.
85. Dominik Rottenkolber , Sven Schmiedl , Marietta Rottenkolber , Katrin Farker , Karen Saljé , Silke Mueller , Marion Hippus , Petra A. Thuermann , Joerg Hasford , for the Net of Regional Pharmacovigilance Centers. Adverse drug reactions in Germany: direct costs of internal medicine hospitalizations; *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011 Jun; 20(6):626-34.

ANNEXES

Annexe 1: Formulaire de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Imprimer le formulaire

Réinitialiser le formulaire

Transmettre

DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150 du Code de la Santé Publique

cerfa
N° 10011*05

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veillera à assurer la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU
CRPV DONT VOUS DEPENDEZ
GÉOGRAPHIQUEMENT

Saisir les deux chiffres du département (ex : 01)

Patient traité Nom (3 premières lettres) [][][] Prénom (première lettre) [] Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M Poids [] kg [] m Taille [] m	Date de Naissance Jour [] mois [] année [] Ou Age [] ans	Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus : <input type="checkbox"/> par le nouveau-né <input type="checkbox"/> directement <input type="checkbox"/> via l'allaitement <input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du [] trimestre(s) <small>si disponible, indiquer le date des dernières règles</small> <input type="checkbox"/> par le père	Identification du professionnel de santé et coordonnées (code postal)
--	--	---	---

Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable

Médicament	Voie d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication <small>Préciser si ATU ou RTU le cas échéant</small>
1					
2					
3					
4					
5					
6					

En cas d'administration de médicament(s) biologique(s) par exemple médicament dérivé du sang ou vaccin, indiquer leurs numéros de lot

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré

Pharmacie qui a délivré le produit

En cas d'administration associée de produits sanguins labiles préciser leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot

Déclaration d'hémovigilance : oui non

Effet Département de survenue [] Date de survenue [] Jour [] mois [] année [] Durée de l'effet [] ans Nature et description de l'effet : <small>Utiliser le cadre ci-après</small>	Gravité <input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Anomalie ou malformation congénitale <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	Evolution <input type="checkbox"/> Guérison <input type="checkbox"/> sans séquelle <input type="checkbox"/> avec séquelles <input type="checkbox"/> en cours <input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> dû à l'effet <input type="checkbox"/> auquel l'effet a pu contribuer <input type="checkbox"/> sans rapport avec l'effet <input type="checkbox"/> Inconnue
---	---	---

Description de l'effet indésirable

Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple :

- *après la survenue de l'effet indésirable, si un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)*
- *si il y a eu disparition de l'effet après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)*
- *si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduit(s) (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction.*

Joindre une copie des pièces médicales disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

Le cas échéant, préciser les conditions de survenue de l'eff et indésirable (conditions normales d'utilisation, erreur médicamenteuse, surdosage, mésusage, abus, effet indésirable lié à une exposition professionnelle).

Les 31 Centres régionaux de pharmacovigilance sont à votre disposition pour toutes informations complémentaires sur le médicament, ses effets indésirables, son utilisation et son bon usage.

Annexe 2: Définition du score d'imputabilité chronologique en fonction des 3 critères

	Délai de survenue	Très suggestif			Compatible			Incompatible
		R+	R0	R-	R+	R0	R-	
Evolution	Rechallenge	R+	R0	R-	R+	R0	R-	
	Suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
	Non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
	Non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C0	C0

R+ : rechallenge positif, R0 : rechallenge non fait, R- : rechallenge négatif ; C3 : chronologie vraisemblable, C2 : chronologie plausible, C1 : chronologie douteuse, C0 : chronologie incompatible

Annexe 3: Définition du score d'imputabilité sémiologique en fonction des 4 critères

	Test spécifique	Explication pharmacodynamique ou facteur favorisant			Autres situations		
		L+	L0	L-	L+	L0	L-
Diagnostics différentiels	Non	S3	S3	S1	S3	S2	S1
	Oui	S3	S2	S1	S3	S1	S1

L+ : test de laboratoire positif, L0 : test de laboratoire non fait, L- : test de laboratoire négatif ; S3 : sémiologie vraisemblable, S2 : sémiologie plausible, S1 : sémiologie douteuse

Annexe 4: Association des critères chronologiques C et sémiologiques S en score d'imputabilité I

	Chronologie	Sémiologie		
		S1	S2	S3
	C0	I0	I0	I0
	C1	I1	I1	I2
	C2	I1	I2	I3
	C3	I3	I3	I4

I4 : imputabilité très vraisemblable, I3 : imputabilité vraisemblable, I2 : imputabilité plausible, I1 : imputabilité douteuse, I0 : imputabilité incompatible

Hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux

Fiche de recueil de données.

- Date d'entrée :
- Date de sortie :

Données démographiques :

- Nom :
- Prénom :
- Nationalité :
- Domicile (code postal) :
- Marié :
- Enfants :
- Date de naissance :
- Sexe :
- Poids :
- Taille :
- Comédication :
- Fonction rénale :
- Etat nutritionnel :
- IM :
- Si >75ans, pres inap :

Données médicales :

- Antécédents et facteurs de risque:

- Anomalies du bilan biologique :

EIM :

- Molécule suspectée/ posologie/ indication/ date d'instauration:
 -
 -
 -
- Symptôme :

- Evolution :
 - Guérison : Sans séquelle/ Avec séquelle
 - Sujet non encore rétabli
 - Décès
 - Inconnue
- Gravité :
 - Effet infra-clinique, asymptomatique
 - Symptomatique mais n'entraînant ni handicap durable, ni insuffisance d'organe, ni menace pour la vie
 - Insuffisance significative d'organe ou handicap durable (>24h)
 - Menace vitale, état nécessitant un soutien intensif des fonctions vitales

Annexe 6 : Echelle française d'évitabilité

PHARMACOVIGILANCE et SCORE de PRÉVENTION d'un EFFET INDÉSIRABLE MÉDICAMENTEUX

Effet indésirable : _____ Médicament(s) : _____ C: S: B:

EFFET INDÉSIRABLE CONNU* → Non : score inévaluable

↓ Oui

ERREUR DANS LE CIRCUIT DU MÉDICAMENT POUVANT EXPLIQUER DIRECTEMENT L'EFFET INDÉSIRABLE (cocher 1 ou plusieurs items) → Oui : effet évitable

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> fabrication
<input type="checkbox"/> prescription
<input type="checkbox"/> transcription
<input type="checkbox"/> problème d'observance | <input type="checkbox"/> dispensation
<input type="checkbox"/> administration
<input type="checkbox"/> auto-prescription d'un médicament listé |
|---|--|

↓ Non

RECOMMANDATIONS* ACCESSIBLES A LA DATE DE LA DERNIÈRE PRESCRIPTION OU DE LA DERNIÈRE PRISE. → Non : score non applicable

↓ Oui

LE MÉDICAMENT	SCORE
A- Respect des recommandations du médicament* (choisir a, b ou c)	
a- Recommandation(s) respectée(s) ; ou : l'absence de prise de précaution n'a joué aucun rôle dans ce cas	+3
b- Item inévaluable	0
c- Négligence de(s) recommandation(s) par le prescripteur ou le patient	-5
LE MALADE	
B- Autres facteur(s) de risque identifiés chez ce malade (remplir a, b, c ou d)	
a- Présent(s), facile(s) à détecter	-3
b- Présent(s), difficile(s) à détecter	-1
c- Absent(s)	+2
d- Item inévaluable	0
C- Adaptation de la prescription aux conditions de vie et à l'environnement du patient (choisir a, b ou c)	
a- Correcte	+1
b- Item inévaluable	0
c- Inadaptée	-1
LA PRESCRIPTION	
D- Prescription (ou automédication) probablement incontournable pour le patient* (choisir a, b ou c)	
a- Oui	+2
b- Item inévaluable	0
c- Non	-4
Commentaires :	
TOTAL	

*Référentiels : - Informations contenues soit dans le Vidal[®] de l'année de la dernière prescription, soit dans les lettres aux prescripteurs et/ou informations diffusées par l'Assaps.
- Notice-patient en cas d'automédication

Répartition des catégories d'évitabilité des effets indésirables en fonction du score global obtenu (score A + score B + score C + score D)

Catégorie	Scores	Libellé
1	-13 à -8	EI évitable
2	-7 à -3	EI potentiellement évitable
3	-2 à +2	Inévaluable
4	+3 à +8	EI inévitable

EI = effet indésirable.

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

IMPACT OF HOSPITALIZATIONS LINKED TO ADVERSE DRUG REACTIONS IN MONT DE MARSAN HOSPITAL DEPARTMENTS OF MEDICINE

Adverse drug reactions (ADR) are a public health problem and have been frequently mentioned as a major cause of hospital admissions mainly among elderly patients.

The main objective is to evaluate the impact of ADR-related admissions among patients admitted to Mont-de-Marsan hospital departments of medicine for four month. An evaluation of the effects of related suspected drugs, their clinical characteristics, accountability, severity, potentially inappropriate drug prescribing and sometimes preventability aspects is conducted. Hospitalizations for ADR are a frequent cause of today hospitalizations, mainly among elderly patients which have several risk factors. An improvement of prescriber and patients' awareness is necessary to limit ADR.

INCIDENCE DES HOSPITALISATIONS LIÉES AUX EFFETS INDESIRABLES MÉDICAMENTEUX DANS LES SERVICES DE MÉDECINE DU CENTRE HOSPITALIER DE MONT DE MARSAN

RESUME EN FRANÇAIS

Les effets indésirables médicamenteux (EIM) sont un problème de santé publique et sont fréquemment cités comme étant l'une des principales causes d'hospitalisation notamment chez le sujet âgé. L'objectif principal est d'estimer l'incidence des hospitalisations pour EIM dans les services de médecine du CH de Mont-de-Marsan sur une durée de 4 mois. Une évaluation des médicaments suspectés, des caractéristiques cliniques, de l'imputabilité, de la sévérité, des prescriptions inappropriées et de l'évitabilité dans certains cas est réalisée. Les hospitalisations liées aux EIM présentent une part non négligeable des hospitalisations, essentiellement chez les sujets âgés présentant plusieurs facteurs de risque. Une plus grande sensibilisation des prescripteurs et des patients est nécessaire pour les limiter.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie

MOTS-CLES : effet indésirable médicamenteux, iatrogénie, médicament, imputabilité, évitabilité

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier

Toulouse III- Faculté des Sciences Pharmaceutiques

35 chemin des Maraîchers- 31062 TOULOUSE CEDEX 9

Directeur de thèse: Dr Catherine HOSKOVEC