

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNEE 2013

2013.TOU3.1068

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN
MÉDECINE SPÉCIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

Par Leslie CANTERO
Née le 23/07/1985 à Lyon 4^{ème} (69)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10 OCTOBRE 2013

IMPACT DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES
MÉDICAMENTEUX DUS AUX MÉDICAMENTS
ANTITHROMBOTIQUES AU SEIN D'UN CENTRE 15

Directrice de thèse : Dr Emilie DEHOURS

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur Jean-Louis MONTASTRUC

Assesseur : Monsieur le Professeur Philippe ARLET

Assesseur : Monsieur le Professeur Dominique LAUQUE

Assesseur : Madame le Docteur Annie MOMOBONA

Membre invité : Madame le Docteur Emilie DEHOURS

,



TABLEAU DU PERSONNEL HU
Des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} Septembre 2012

Professeurs honoraires

Doyen Honoraire	M. LAZORTHE G.	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER G.
Doyen Honoraire	M. PUEL P.	Professeur Honoraire	M. CARTON
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B.	Professeur Honoraire	Mme PUEL J.
Doyen Honoraire	M. LAZORTHE Y.	Professeur Honoraire	M. GOUZI
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire associé	M. DUTAU
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER F.
Professeur Honoraire	M. CLAUD	Professeur Honoraire	M. PASCAL JP
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Professeur Honoraire	M. GAYRAL	Professeur Honoraire	M. SOLEILHAVOUP
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. BONEU
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Professeur Honoraire	M. SARRASIN	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Professeur Honoraire	M. GAY	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI
Professeur Honoraire	M. MIGUERES	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. SARRAMON
Professeur Honoraire	M. FEDOU	Professeur Honoraire	M. CARATERO
Professeur Honoraire	M. LARENG	Professeur Honoraire	M. CONTE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. ALBAREDE
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. ADER
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. LOUVET
Professeur Honoraire	M. GUILHEM	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. VAYSSÉ
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. LAZORTHE F.
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. LARROUY	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. BOCCALON
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. PAGES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. MANSAT M
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	Mme ARLET

Professeurs émérites

Professeur GHISOLFI	Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL
Professeur LARROUY	Professeur COSTAGLIOLA
Professeur ALBAREDE	Professeur L. LARENG
Professeur CONTE	Professeur JL. ADER
Professeur MURAT	Professeur Y. LAZORTHE
Professeur MANELFE	Professeur H. DABERNAT
Professeur LOUVET	Professeur F. JOFFRE
Professeur SOLEILHAVOUP	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur J. CORBERAND
Professeur CARATERO	Professeur JM. FAUVEL

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR J.	Thérapeutique
M. ARNE J.L. (C.E)	Ophthalmologie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU H.	Hématologie
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie Pathologique
M. BUGAT R.(C.E)	Cancérologie
M. CARRIE D.	Cardiologie
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DALY-SCHWEITZER N.	Cancérologie
M. DEGUINE O.	O.R.L.
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.
M. IZOPET J.	Bactériologie-Virologie
M. LIBLAU R.	Immunologie
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale
M. LANGIN D.	Biochimie
M. LAUQUE D.	Médecine Interne
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie
M. MALAUAUD B.	Urologie
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie
M. MOSCOVICI J	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique
Mme MOYAL E.	Cancérologie
Mme NOURHASEHMI F.	Gériatrie
M. OLIVES J.P.	Pédiatrie
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PERRET B. (C.E)	Biochimie
M. POURRAT J.	Néphrologie
M. PRADERE B.	Chirurgie Générale
M. QUERLEU D. (C.E)	Cancérologie
M. RAILHAC J.J. (C.E)	Radiologie
M. RASCOL O.	Pharmacologie
M. RISCHMANN P. (C.E.)	Urologie
M. RIVIERE D.	Physiologie
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile
M. SALLES J.P.	Pédiatrie
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON N.	Médecine Légale
M. TREMOULET M.	Neurochirurgie
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépatogastro-entérologie

P.U. - P.H.

2ème classe

Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BRASSAT D.	Neurologie
M. BUREAU Ch.	Hépatogastro-entéro
M. CALVAS P.	Génétique
M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. CHAIX Y.	Pédiatrie
M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct..
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie
M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie - réanimation
Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique
M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. LAUWERS F.	Anatomie
M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique
M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE J.	Neurologie
M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. PAUL C.	Dermatologie
M. PAYOUX P.	Biophysique
M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. PERON J.M.	Hépatogastro-entérologie
M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. RECHER Ch.	Hématologie
M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. SANS N.	Radiologie
M. SELVES J.	Anatomie Pathologique
M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
Mme WEBER-VIVAT M.	Biologie cellulaire

P.U.

M. OUSTRIC S.	Médecine Générale
---------------	-------------------

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. ROUGE

P.U. - P.H.
 Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ABBAL M.	Immunologie
M. ALRIC L.	Médecine Interne
M. ARLET Ph. (C.E.)	Médecine Interne
M. ARNAL J.F.	Physiologie
Mme BERRY I.	Biophysique
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
M. BUSCAIL L.	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie
M. CARON Ph.	Endocrinologie
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique
M. CHAVOIN J.P. (C.E.)	Chirurgie Plastique et Reconstructive
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mlle DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIDIER A.	Pneumologie
M. DURAND D. (C.E)	Néphrologie
M. ESCOURROU J. (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. FOURTANIER G. (C.E)	Chirurgie Digestive
M. GALINIER M.	Cardiologie
M. GERAUD G.	Neurologie
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GRAND A. (CE)	Epidémiol. Eco. de la Santé et Prévention
Mme HANAIRE H.	Endocrinologie
M. LAGARRIGUE J. (C.E.)	Neurochirurgie
M. LARRUE V.	Neurologie
M. LAURENT G. (C.E.)	Hématologie
M. LEVADE T.	Biochimie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES B.	Rhumatologie
M. PESSEY J.J. (C.E)	O. R. L.
M. PLANTE P.	Urologie
M. PUGET J. (C.E.)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile
M. REME J.M.	Gynécologie-Obstétrique
M. RITZ P.	Nutrition
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie
M. ROSTAING L.	Néphrologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU H.	Radiologie
M. SALVAYRE R. (C.E.)	Biochimie
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD J.M.	Pharmacologie
M. SERRANO E.	O. R. L.
M. SOULIE M.	Urologie
M. SUC B.	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.
 2ème classe

M. ACCADBLEDE F.	Chirurgie Infantile
M. ACAR Ph.	Pédiatrie
Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. BERRY A.	Parasitologie
M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BROUCHET L.	Chir. Thoracique et cardio-vasculaire
M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. COURBON	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DE BOISSESON X.	Médecine Physique et Réadaptation
M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DELABESSE E.	Hématologie
M. DELORD J.P.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie
M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STOWHAS I.	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GOURDY P.	Endocrinologie
M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. KAMAR N.	Néphrologie
M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologie
M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREUEW J	Dermatologie
M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. OTAL Ph.	Radiologie
M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. TACK I.	Physiologie
M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. VERGEZ S.	O.R.L.
Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique

Professeur Associé de Médecine Générale
 Dr VIDAL M.

Professeur Associé en Soins Palliatifs
 Dr MARMET Th.

Professeur Associé de Médecine du Travail
 Dr NIEZBORALA M.

M.C.U. - P.H.

M. APOIL P. A.	Immunologie
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie
M. BIETH E.	Génétique
Mme BONGARD V.	Epidémiologie
Mme COURBON C.	Pharmacologie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition
Mme CASSAING S.	Parasitologie
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY N.	Immunologie
M. CORRE J.	Hématologie
M. COULAIS. Y.	Biophysique
Mme DAMASE C.	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DE-MAS V.	Hématologie
M. DUBOIS D.	Bactériologie-Virologie
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale
Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
M. DUPUI Ph.	Physiologie
Mme FAUVEL J.	Biochimie
Mme FILLAUX J.	Parasitologie
M. GANTET P.	Biophysique
Mme GENNERO I.	Biochimie
M. HAMDJ S.	Biochimie
Mme HITZEL A.	Biophysique
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale
M. KIRZIN S.	Chirurgie Générale
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail
M. LOPEZ R.	Anatomie
M. MONTOYA R.	Physiologie
Mme MOREAU M.	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD F.	Physiologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie
Mme RAGAB J.	Biochimie
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY F.	Biochimie
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie
M. SOLER V.	Ophthalmologie
Mme SOMMET A.	Pharmacologie
M. TAFANI J.A.	Biophysique
Mlle TREMOLLIERES F.	Biologie du développement
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL F.	Bactério. Virologie Hygiène
Mme ARCHAMBAUD M.	Bactério. Virologie Hygiène
M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
M. CAMBUS J.P.	Hématologie
Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CASSOL E.	Biophysique
Mme CAUSSE E.	Biochimie
M. CHASSAING N.	Génétique
Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN L.	Cytologie
M. DEDOUIT F.	Médecine Légale
M. DE GRAEVE J.S.	Biochimie
M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
M. EDOUARD T.	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE E.	Urologie
Mme INGUENEAU C.	Biochimie
M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
Mme LAPRIE A.	Cancérologie
M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MARCHEIX B.	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mme MAUPAS F.	Biochimie
M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme PERIQUET B.	Nutrition
Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
M. PRADERE J.	Biophysique
M. RAMI J.	Physiologie
M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
M. TKACZUK J.	Immunologie
M. VALLET P.	Physiologie
Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie
M. VICTOR G.	Biophysique
M.C.U.	
M. BISMUTH S.	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr MESTHÉ P.
Dr STILLMUNKES A
Dr BRILLAC Th
Dr. ABITTEBOUL Y.

Dr ESCOURROU B.
Dr BISMUTH M
Dr BOYER P.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

A Monsieur le Professeur Jean-Louis MONTASTRUC,
président du jury,

Membre Correspondant de l'Académie Nationale de Médecine
Professeur de Pharmacologie Médicale à la Faculté de Médecine
Chef du Service de Pharmacologie Médicale et Clinique du CHU de Toulouse
Directeur du Centre Midi-Pyrenees de Pharmacovigilance, Pharmacoépidémiologie et d'
Informations sur le Médicament.

Vous me faites l'honneur de présider cette soutenance de thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à mon travail. Veuillez recevoir le témoignage de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Philippe ARLET,

Professeur universitaire et Praticien Hospitalier au CHU de Toulouse

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury et de l'intérêt que vous avez porté à mon travail, et ce depuis le début. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Dominique LAUQUE,

Professeur universitaire et Praticien Hospitalier au CHU de Toulouse

Je vous remercie de participer à ce jury, de l'intérêt que vous portez à ce travail et de votre engagement au sein de la formation du DESC de médecine d'urgence. Je vous suis très reconnaissante pour votre disponibilité, votre écoute et votre aide. Veuillez recevoir mes plus sincères remerciements et l'expression de mon plus profond respect.

A Madame le Docteur Annie MOMOBONA,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et tout mon respect.

A Madame le Docteur Emilie DEHOURS,

Je tiens à te remercier d'avoir dirigé ce travail, de ton aide, de ton professionnalisme, de ta confiance, du soutien que tu m'as apporté tout au long de ce travail, du temps que tu y as consacré, avec toute ta rigueur. Ce fut un réel plaisir de travailler à tes côtés et je suis heureuse de poursuivre cette collaboration dans le cadre de mon mémoire de DESC de médecine d'urgence.

Je te prie de bien vouloir trouver ici ma sincère reconnaissance, et tout mon respect.

Personnels :

A ma « Golden Family » :

A Corinne, ma mère

Pour avoir toujours été à mes côtés et m'avoir soutenu durant toutes les étapes de ma vie, merci, avec tout mon amour et toute ma fierté.

A Jean François, mon père

L'occasion de te témoigner toute mon admiration et mon amour. Je suis fière d'être ta fille.

Mes Chers parents,

En complément de toute l'affection que vous m'avez apporté, vos valeurs m'ont mené jusqu'ici.

A mon Doud

Tu as toujours été là pour nous, merci pour ton amour, ta gentillesse, et ta générosité.

A mes frères et sœurs,

Mathilde, Cyril, Fabrice et Julie, vous qui m'êtes si cher, merci d'être là aujourd'hui au grand complet et merci pour tout le bonheur que vous m'apportez. Avec tout mon amour.

A toute ma famille, grand-parents, oncles, tantes, cousins et cousines. Un grand merci à Frédérique pour ton aide.

A mes beaux frères et sœurs, merci, vous êtes au top !

A Benoit,

Merci pour tout ce que tu m'apportes, ta tendresse et ta joie de vivre. C'est toi qui me manqueras le plus en ce 10 octobre 2013. Avec tout mon amour.

A mes amis,

A Anne-Laure

Mon âme sœur, merci pour tout, absolument tout ! Assure toi de mon indéfectible amitié et qu'elle dure pour toujours.

A Pauline

Ma meilleure amie, merci pour tous ces moments partagés ensemble, pour ton soutien et ta générosité, que notre amitié dure toujours.

Aux Lyonnais ,

A Flo-Flo, Cam-Cam, Linch, Sarah, JB merci pour votre amitié, que tous ces moments durent encore longtemps, vous me manquez.

A Barlat, Papy, Mirouf, Hélo, Nono, Boubou, Ouziz, Santos, Tinmar et tous les autres, merci pour toutes ces belles années d'externat, et au plaisir de se revoir chaque année.

A David

En souvenir de toutes ces belles années passées ensemble. Si j'en suis là aujourd'hui c'est aussi grâce à toi.

Aux Toulousains d'adoption :

A Aude, Ju, Fouin, Vaness, Oubi, Paul et Thibault, mes acolytes toulousains, merci pour tous les bons moments passés ensemble et à venir, avec toute mon amitié.

A Nico, Marion, Caro, les Marie, Paulette, Emilie et tout les autres.

A mes collègues du DESCMU, co-internes toulousains, aux équipes médicales, à l'équipe de réanimation de Montauban et l'équipe des urgences d'Albi, merci d'avoir partagé votre savoir, votre expérience, votre pratique médicale qui m'ont permis de progresser et un grand merci au Dr COUTEAU et au Dr FONTAINE pour votre aide.

LISTE DES ABREVIATIONS :

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicaments

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

AVK : Anti-Vitamine K

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

SAMU : Service d'Aide Médicale Urgente

CRRA : Centre de Réception et de Régulation des Appels

DR : Dossier de Régulation

DRM : Dossier de Régulation Médical

SMUR : Service Mobile d'Urgence et de Réanimation

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance.

EIM : Evénements Indésirables Médicamenteux.

HD : Hémorragie Digestive

AAP : AntiAgrégant Plaquettaire

AC : AntiCoagulant

NACO : Nouveaux AntiCOagulants

NS : Non Significatif

HAS : Haut Autorité de Santé

SOMMAIRE

INTRODUCTION	p4
1. Pharmacovigilance et événements indésirables médicamenteux	p4
2. Les anticoagulants.....	p4
2.1. <i>Epidémiologie</i>	p4
2.2. <i>Risque hémorragique</i>	p5
3. Les antiagrégants plaquettaires.....	p6
3.1. <i>Epidémiologie</i>	p6
3.2. <i>Risque hémorragique</i>	p6
4. Le service d'aide médicale urgente ou SAMU.....	p7
5. La pharmacovigilance.....	p8
5.1. <i>Le système français de pharmacovigilance</i>	p8
5.2. <i>L'imputabilité intrinsèque</i>	p8
a. <i>Critères chronologiques</i>	p9
b. <i>Critères sémiologiques</i>	p10
5.3 <i>L'imputabilité extrinsèque</i>	p11
6. Hypothèse de recherche et résultats attendus.....	p11
PATIENTS ET MÉTHODE	p12
1. Type d'étude.....	p12
2. Objectifs de l'étude.....	p12
2.1. <i>Objectif principal</i>	p12
2.2. <i>Objectifs secondaires</i>	p13
3. Critères de jugement.....	p13
4. Critères d'inclusions des patients.....	p13
5. Critères d'exclusions des patients.....	p13
6. Recueil des données.....	p14
7. Analyse des données.....	p14
RÉSULTATS	p15
1. Population globale.....	p15
1.1. <i>Incidence</i>	p15
1.2. <i>Caractéristiques de la population</i>	p16
1.3 <i>Pharmacovigilance</i>	p16

2. Population détaillée.....	p17
DISCUSSION	p19
1. Principaux résultats.....	p19
2. Limites de l'étude.....	p22
3. Perspectives.....	p23
CONCLUSION	p24
BIBLIOGRAPHIE	p24

SOMMAIRE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

▪ Tableau 1	
Imputabilité chronologique simplifiée utilisée dans notre étude.....	p9
▪ Tableau 2	
Imputabilité sémiologique simplifiée utilisée dans notre étude.....	p10
▪ Tableau 3	
Imputabilité intrinsèque.....	p11
▪ Tableau n°4	
Type d'effet indésirable médicamenteux.....	p16
▪ Tableau n°5	
Description des imputabilités.....	p17
▪ Tableau n°6	
Type d'antithrombotique.....	p17
▪ Tableau n°7	
Comparaison des différents groupes d'anti thrombotiques.....	p18
○ Figure 1	
Evolution des ventes d'anticoagulants oraux (AVK, dabigatran et rivaroxaban)	p5
○ Figure 2	
Diagramme d'inclusion.....	p15

INTRODUCTION

1. Pharmacovigilance et événements indésirables médicamenteux

Selon la définition commune à l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), un effet indésirable médicamenteux est une « réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'Homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour le rétablissement, la rectification ou la modification d'une fonction physiologique ».

Certaines pathologies iatrogènes sont inhérentes à l'usage des médicaments dans les conditions normales d'emploi et donc inévitables. D'autres sont évitables car elles résultent d'une utilisation des médicaments non conformes aux indications ou aux recommandations. Ce risque évitable fait l'objet par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) d'un programme d'évaluation et de prévention des risques depuis les années 90.

2. Les anticoagulants

2.1. Epidémiologie

En 2011, environ 4 % de la population française affiliée au régime général de la Sécurité Sociale a perçu au moins un remboursement pour une prescription de traitement anticoagulant. Ainsi, 1 million 700 000 personnes ont reçu au moins une fois une Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM), 54 000 de l'héparine standard et 53 000 un nouvel anticoagulant. Un million 100 000 personnes ont pris des AntiVitamines K (AVK), qui sont habituellement prescrits pour une durée prolongée. Par ailleurs, la consommation des anticoagulants oraux n'a pas cessé d'augmenter depuis 10 ans, avec un nombre de boîtes d'AVK vendues ayant presque doublé (7,5 à 13,8 millions) [1].

Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban), commercialisés seulement depuis 2008, représentent encore une part faible de la consommation par rapport aux AVK (environ 160 000 boîtes vendues en 2010) [1]. Cependant, leur extension d'indication dans la prévention des Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) chez les

patients présentant une fibrillation auriculaire devrait augmenter leur taux de prescription [1] (Figure 1).

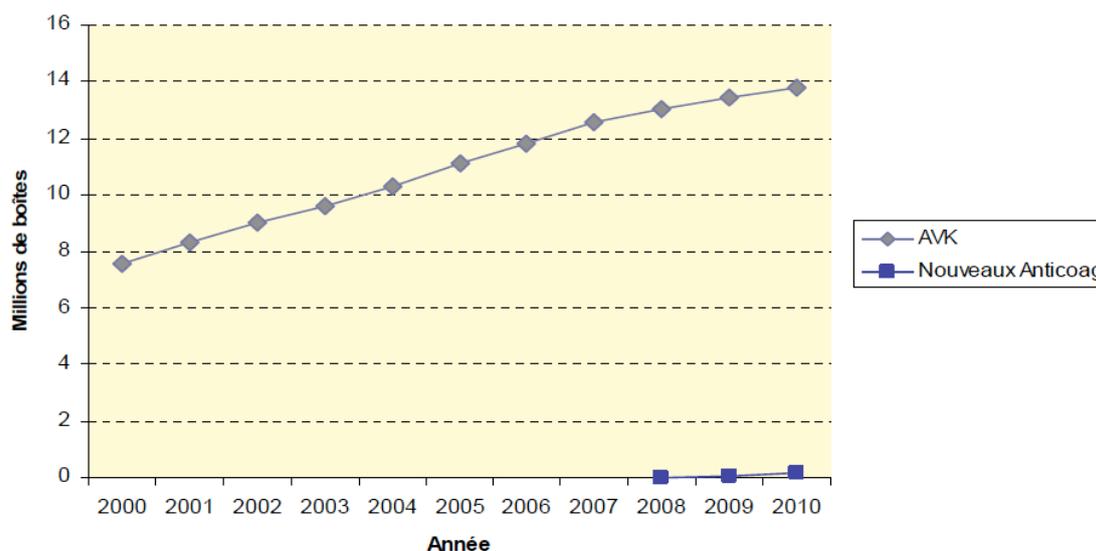


Figure 1 : Evolution des ventes d'anticoagulants oraux (AVK, dabigatran et rivaroxaban)

2.2. Risque hémorragique

Les AVK ont un rapport bénéfice / risque bien connu et sont indispensables; cependant ils sont associés à un risque hémorragique élevé. Cet effet iatrogénique est inhérent à leur mode d'action. Parmi les facteurs associés à ce risque élevé, nous pouvons dire qu'en moyenne le temps passé dans la zone thérapeutique n'excède jamais plus de 65 % même dans les études randomisées les plus récentes. Autrement dit, pendant près de 35 % du temps passé sous traitement, le patient est soit trop anticoagulé, courant alors un risque hémorragique, soit pas assez anticoagulé et courant un risque thrombotique. Par ailleurs de nombreuses interactions médicamenteuses ont été décrites avec les AVK.

Les nouveaux anticoagulants oraux inhibent directement, soit le facteur X activé (rivaroxaban), soit la thrombine (dabigatran). Si leur prescription apparaît plus simple que celle des AVK en raison de l'absence de surveillance biologique mensuelle de l'INR, les risques de mésusage et de iatrogénie restent importants. De plus, l'absence d'antidote et de données validées concernant la surveillance biologique est préoccupante en cas d'évènement indésirable hémorragique.

3. Antiagrégants plaquettaires

3.1. Epidémiologie

En France, plus de 4 millions de patients sont traités par un antiagrégant plaquettaire. Depuis 2009, en France, deux nouvelles molécules antiagrégantes ont une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans la prévention des événements thrombotiques chez les patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu: le ticagrelor et le prasugrel [2] .

3.2. Risque hémorragique

En prévention primaire, le risque hémorragique associé à la prise d'agents antiplaquettaires a été documenté dans une méta-analyse récente à partir de 6 essais cliniques, atteignant 0,01 % par an pour les AVC hémorragiques et 0,03 % par an pour les hémorragies graves extra-crâniennes [3]. Parmi les hémorragies, celles qui sont associées au plus mauvais pronostic vital et fonctionnel sont les Hémorragies IntraCérébrales (HIC) et Sous-Arachnoïdiennes (HSA).

Le risque hémorragique des agents antiplaquettaires dépend aussi de leur administration isolée ou en association. Pour les hémorragies digestives hautes, le risque est multiplié par 2 sous aspirine ou clopidogrel en monothérapie, par 3 à 4 avec leur combinaison. Ce risque est aussi majoré par les comorbidités inhérentes au patient comme chez l'insuffisant rénal [4]. L'insuffisance rénale représente un des paramètres majeurs des scores de risque hémorragique associé à la prescription d'agents antiplaquettaires [5].

Au total, il n'existe aucune preuve d'une différence statistiquement significative du risque hémorragique entre l'aspirine et le clopidogrel. En revanche, ce risque est fortement majoré par la prise d'une association de ces traitements [6].

4. Le Service d'Aide Médicale Urgente ou SAMU

Le SAMU via son Centre de Réception et de Régulation des Appels (CRRA) coordonne la réponse médicale aux urgences d'une région sanitaire. Le médecin régulateur du SAMU régule les ressources de soins urgents dont il reçoit continuellement les disponibilités et oriente les patients vers les services les plus adaptés à leur cas. Le CRRA du SAMU 31 traite près de 160 000 dossiers de régulation (DR) par an. Un dossier de régulation regroupe l'ensemble des informations collectées, des mesures prises et du suivi assuré, suite à une information à caractère médical, médico-social ou sanitaire portée à la connaissance du Samu-Centre 15. Un DR sera qualifié Dossier de Régulation Médical (DRM) dès lors qu'il a bénéficié d'un acte de régulation médicale sous la responsabilité du médecin régulateur. [7]

En fonction de la gravité estimée de l'état du patient par le médecin régulateur, celui-ci peut être :

- conseillé au téléphone, avec prise de contact éventuelle de son médecin traitant et donc non hospitalisé ;
- orienté vers la consultation à domicile ou au cabinet du médecin traitant ou d'un médecin de garde sur son secteur ;
- hospitalisé immédiatement par ambulance non médicalisée ou véhicule de secours et assistance aux victimes des sapeurs-pompiers dans un service d'urgence public ou privé selon la volonté du patient ;
- pris en charge par une équipe médicalisée de service mobile d'urgence et de réanimation (SMUR) du SAMU 31.

Tous les intervenants sont dans l'obligation de faire un bilan téléphonique au médecin régulateur du SAMU. Ce bilan comprend les constantes vitales (fréquence cardiaque, pression artérielle, score de Glasgow, fréquence respiratoire, saturation partielle en oxygène), la description de son examen clinique, les éventuels examens complémentaires réalisés sur place (hémogluco-test, glycémie capillaire, électrocardiogramme) et le traitement immédiat instauré si un médecin était présent. Tous ces éléments sont notifiés dans le dossier médical informatisé de régulation sur un logiciel métier.

5. La pharmacovigilance

5.1. Le système français de pharmacovigilance

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'événement indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain (produits sanguins stables, préparations magistrales, vaccins, médicaments faisant l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation...). L'ANSM, système de pharmacovigilance français, n'est pas seulement chargée de recueillir et de détecter les événements indésirables des médicaments anciens et nouveaux ; elle se doit également d'étudier, de valider et de compléter les données recueillies. Il existe 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) français qui rapportent à l'ANSM, autorité compétente en matière de pharmacovigilance et qui sont chargés :

- de recueillir les notifications spontanées ; les événements indésirables colligés sont informatisés sur un fichier centralisé à l'ANSM, après vérification de l'imputabilité, c'est-à-dire du degré de causalité entre l'événement et la prise du médicament ou produit ;
- de conduire les enquêtes et travaux demandés par l'agence du médicament ;
- de contribuer au développement de l'information en matière de pharmacovigilance ;
- de contribuer au progrès scientifique en améliorant les méthodes de pharmacovigilance et les connaissances de la nature et des mécanismes des événements indésirables des médicaments ;
- d'apporter une information sur les médicaments.

Le rôle de chaque médicament reçu par le patient doit être évalué, indépendamment l'un de l'autre, en utilisant une méthode d'imputation officielle. Cette méthode distingue une imputabilité intrinsèque (basée sur l'étude du cas clinique) et une imputabilité extrinsèque (basée sur les connaissances bibliographiques). La méthode d'imputabilité exige donc un contrôle de qualité des informations recueillies.

5.2. L'imputabilité intrinsèque

L'imputabilité intrinsèque utilise deux groupes de critères, chronologiques et sémiologiques, pour définir le degré de relation de cause à effet entre un médicament et un

événement clinique ou biologique chez un patient donné. Si plusieurs médicaments sont administrés chez un même patient, l'imputabilité intrinsèque est déterminée de manière indépendante pour chacun des médicaments pris, sans tenir compte de l'imputabilité des médicaments associés [8-10].

a. Critères chronologiques

Les critères chronologiques pris en compte sont [8-10] :

- le délai entre la prise du médicament et la survenue de l'événement indésirable ; il peut être qualifié de très suggestif, compatible ou incompatible ;
- l'évolution de la réaction à l'arrêt du traitement ; celle-ci peut être qualifiée d'évolution suggestive, non concluante ou non suggestive ;
- la table de décision des critères chronologiques permet également d'étudier les conséquences de la réintroduction du médicament incriminé, qu'elle soit fortuite ou volontaire sous surveillance ; elle peut être qualifiée de positive, négative ou non disponible (non interprétable). Cependant le recueil des données propre à notre étude ne nous permettait pas de prendre en compte cette composante car nous ne pouvions pas réintroduire de médicament auprès des patients. Ceci nous imposait donc d'utiliser un tableau simplifié (Tableau 1).

L'analyse de ces deux critères chronologiques aboutit à un score chronologique intermédiaire C (Tableau 1).

Tableau 1
Imputabilité chronologique simplifiée utilisée dans notre étude

	Evolution à l'arrêt	Délai d'apparition	
		Très suggestif	Compatible
Suggestive	C3	C2	C0
Non concluante	C2	C1	C0
Non suggestive	C1	C1	C0

C3 : chronologie vraisemblable ; C2 : chronologie plausible ; C1 : chronologie douteuse ; C0 : chronologie incompatible

b. Critères sémiologiques

Les critères sémiologiques, 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 des autres causes ;
- des examens complémentaires spécifiques (L) en faveur du rôle causal du médicament, type recherche d'anticorps anti-médicament en cas d'anémie hémolytique. Ce critère ne pouvait pas être considéré dans notre étude car nous ne pouvions pas réaliser d'examen complémentaires, ce qui imposait donc l'utilisation d'un tableau simplifié (Tableau 2).

L'association des critères sémiologiques définit le score sémiologique S (Tableau 2).

Tableau 2
Imputabilité sémiologique simplifiée utilisée dans notre étude

Autre explication non médicamenteuse	Sémiologie clinique et paraclinique	
	Evocatrice du rôle du médicament	Autres éventualités sémiologiques
Absente	S3	S2
Possible ou présente	S2	S1

S3 : sémiologie vraisemblable ; S2 : sémiologie plausible ; S1 : sémiologie douteuse

L'imputabilité intrinsèque est donc définie par l'association des critères chronologiques et sémiologiques. Elle est déterminée par le score d'imputabilité intrinsèque I (Tableau 3).

Tableau 3
Imputabilité intrinsèque

Imputabilité chronologique	Imputabilité sémiologique		
	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I2	I3	I4

I4 : très vraisemblable, I3 : vraisemblable, I2 : plausible, I1 : douteuse, I0 : exclue.

5.3 L'imputabilité extrinsèque

L'imputabilité extrinsèque des événements indésirables est, quant à elle, répartie en quatre catégories :

- B3 : événement indésirable notoire décrit dans au moins une des références habituelles (Vidal®, Martindale®, Meyler's side effects of drugs...);
- B2 : événement non notoire, seulement quelques cas décrits publiés ;
- B1 : événement décrit ne correspondant ni à la définition B3 ni B2 ;
- B0 : événement indésirable tout à fait nouveau, non connu dans la littérature.

6. Hypothèse de recherche et résultats attendus

La prise en charge des événements indésirables liés aux médicaments est un problème de santé publique. Ils engendrent des taux de morbidité et de mortalité importants, associés à un coût pour la société [11]. Il a été estimé que cela générerait 0,2 à 24 % des admissions hospitalières [12,13] et 0,8 à 6 % des consultations en service d'urgence [14,15], sachant que les anticoagulants arrivent en France au premier rang des médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves (37 % en 2004 et 31 % en 2009).

Dans le contexte actuel il apparaît intéressant, au moment où de nouvelles molécules anticoagulantes et antiagrégantes deviennent disponibles en France, de faire un état des lieux sur les événements indésirables hémorragiques sous médicaments antithrombotiques dans le cadre de la prise en charge en urgence.

Par ailleurs aucune étude sur les événements indésirables hémorragiques des médicaments antithrombotiques menée dans des structures d'urgences ne s'est intéressée à une particularité française en médecine d'urgence : le SAMU.

Le SAMU reste une interface particulière entre la population générale et le monde hospitalier. Il nous paraissait donc intéressant de connaître la proportion d'événements indésirables hémorragiques dans la population générale ayant nécessité un appel du SAMU dans notre département. Ceci nous permettra de mieux repérer les patients les plus à risque

de faire un événement indésirable hémorragique sous médicaments antithrombotiques, d'améliorer leur prise en charge, d'argumenter les plans de formation à l'éducation thérapeutique et de sensibiliser les médecins urgentistes à la pharmacovigilance.

PATIENTS ET MÉTHODE

1. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective observationnelle de suivi d'une cohorte, monocentrique, effectuée du 1^{er} janvier 2011 au 31 décembre 2012 réalisée au CRRA du SAMU 31.

2. Objectifs de l'étude

2.1. Objectif principal

Déterminer l'incidence des appels au CRRA du SAMU 31 pour événements indésirables médicamenteux (EIM) dus aux médicaments antithrombotiques par rapport au nombre de dossiers codés.

2.2. Objectifs secondaires

- Décrire la population ;
- Déterminer la gravité de l'événement indésirable médicamenteux ;
- Déterminer l'incidence des envois de SMUR pour des problèmes liés aux événements indésirables des anti-thrombotiques ;
- Déterminer l'imputabilité des anti-thrombotiques dans les EIM selon la méthode française validée ;
- Déterminer les types d'hémorragies liés à un EIM ;
- Comparer les différents groupes d'antithrombotiques.

3. Critère de jugement

Le critère principal retenu était la présence d'un évènement indésirable imputable à un médicament anti-thrombotique, et ayant entraîné un appel vers le centre 15. L'imputabilité a été affirmée selon la méthode française validée [8].

4. Critères d'inclusion des patients

Nous avons inclus tous les dossiers de régulation médicale que ce soit des appels urgents ou de permanence des soins, codés « accidents iatrogènes ou hémorragies ».

5. Critères d'exclusion des patients

Nous avons exclu :

- les dossiers pour lesquels le manque de données ne permettait pas l'analyse ou la détermination de l'imputabilité du médicament
- les hémorragies sans notion de prise de traitement anti-thrombotique
- les appels de pédiatrie (0 à 18 ans)
- les erreurs de codage du dossier de régulation
- les surdosages médicamenteux
- les erreurs de traitement
- les événements non liés au médicament
- les intoxications médicamenteuses volontaires ou involontaires

6. Recueil des données

Les dossiers correspondant aux critères d'inclusion ont été extraits du logiciel de régulation APPLISAMU© (Appligos, Strasbourg, France).

L'extraction et l'envoi des données ont été automatisés et sécurisés grâce au Département d'Informatique Médicale sous forme de document EXCEL© (Microsoft corporation,

Richmond, USA). L'ensemble des dossiers a directement été analysé sur un ordinateur dédié et sécurisé.

Après vérification des critères d'inclusion et d'exclusion, les dossiers retenus ont été analysés par deux médecins. Les données recueillies à partir des dossiers informatisés du SAMU 31 et disponibles pour l'analyse étaient l'âge, le sexe, le médicaments antithrombotique pris par le patient, le type d'hémorragie, les conséquences de l'appel au SAMU (hospitalisation ou conseil), l'envoi d'un SMUR et la gravité de l'évènement. Un évènement était considéré comme grave s'il était soit léthal, soit susceptible de mettre la vie en danger, soit entraînant une invalidité ou une incapacité, soit provoquant ou prolongeant une hospitalisation [16].

7. Analyse des données

Une analyse descriptive de l'ensemble de la population recrutée a été effectuée afin de vérifier s'il existait des données aberrantes. Les résultats des statistiques descriptives ont été rapportés en valeur absolue et pourcentage pour les valeurs catégorielles, en moyenne avec déviation standard ou médiane avec écart interquartiles pour les valeurs quantitatives. Les intervalles de confiance ont été calculés à 95 %. Nous avons effectué des tests statistiques de χ^2 pour comparer les 2 groupes et un test de Fisher lorsque $n < 5$. Les valeurs étaient considérées comme significatives si $p < 0,05$.

Le logiciel utilisé pour l'analyse statistique était le logiciel EXCEL®, version 2007 (Microsoft Corporation, Richmond, USA). L'analyse statistique a été effectuée par les investigateurs du projet.

RESULTATS

1. Population globale

1.1. Incidence

Du 1^{er} janvier 2011 au 31 décembre 2012, 339 915 dossiers ont été réglés au CRRA du SAMU 31. 155 198 dossiers ont été codés soit 46 % (IC 95 % : 45,5 %-46,5 %). L'analyse des dossiers avec un codage « cible » a permis de retenir 625 EIM dus aux médicaments antithrombotiques (Figure 2). L'incidence des appels au CRRA pour EIM dus aux médicaments antithrombotiques par rapport à l'ensemble des dossiers codés était de 0,4 % (IC 95 % [0 % et 0,9 %]) (625/155 198).

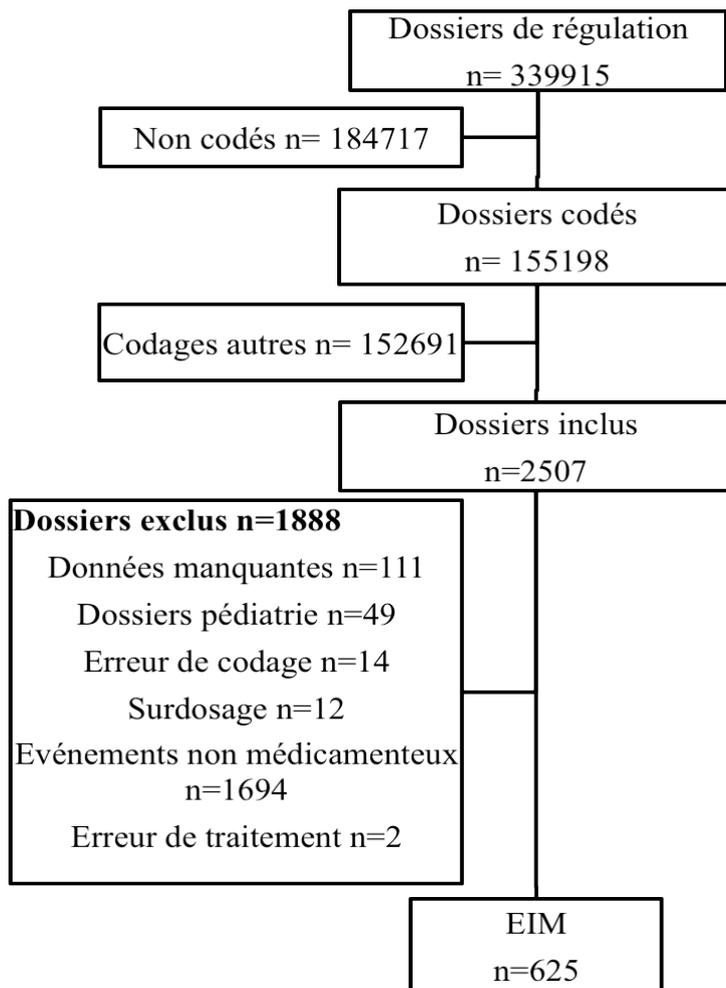


Figure 2 : Diagramme d'inclusion

1.2. Caractéristiques de la population

L'âge médian des patients était de 79 ans. Le sex-ratio était de 1,47 avec 372 hommes et 253 femmes. Les patients ont été hospitalisés dans 65 % des cas (n=409) (IC 95 % [61.3 % et 68.7 %]) et 35 % ont bénéficié d'un conseil médical (n=216) (IC 95 % [31.3 % et 38.7 %]). Le SMUR est intervenu dans 6 % des cas (n= 37) (IC 95% [4.1 % et 7.9 %]).

1.3 Pharmacovigilance

Le principal EIM des antithrombotiques retrouvé était l'épistaxis dans 59,4 % des cas (IC 95% [55.1 % et 62.9 %]). Les autres EIM sont décrits dans le tableau 4.

Tableau 4 : Type d'effet indésirable médicamenteux

EPISTAXIS	371	59,4%
HD BASSE	98	15,7%
HEMATURIE	85	13,6%
HD HAUTE	48	7,7%
HEMATOME	8	1,3%
GINGIVORRAGIE	7	1,1%
PLAIE	5	0,8%
METRORRAGIE	3	0,5%

L'imputabilité intrinsèque retrouvée majoritairement était l'imputabilité I4 à 83 % (IC 95 % [80.1 % et 85.9 %]) (n= 519). L'analyse des EIM a retrouvé uniquement des effets indésirables notoires déjà décrits (Tableau 5).

Tableau 5 : Description des imputabilités

Imputabilité intrinsèque	NOMBRE I0	0	0,0 %
	NOMBRE I1	1	0,2 %
	NOMBRE I2	100	16,0 %
	NOMBRE I3	5	0,8 %
	NOMBRE I4	519	83,0 %
Imputabilité extrinsèque	NOMBRE B3	625	100,0 %

Les principaux antithrombotiques responsables d'un EIM sont les anticoagulants à 48 % (IC 95 % [44.1 % et 51.9 %]). Les autres types d'antithrombotiques responsables sont décrits dans le tableau 6.

Tableau 6 : Type d'antithrombotique

Anticoagulants (AC)	298	47,70%
Antiagrégants (AAP)	296	47,40%
Nouveaux anticoagulants oraux (NACO)	5	0,80%
AA + AC	26	4,20%

2. Population détaillée

Nous avons ensuite comparé les différents groupes d'antithrombotiques sur les caractéristiques suivantes : âge, sexe, hospitalisation ou conseil téléphonique, envoi d'un SMUR et type d'hémorragie. Les résultats sont décrits dans le tableau 7.

Tableau 7 : Comparaison des différents groupes d'anti-thrombotiques

	« Groupe Anticoagulants »	« Groupe Antiagrégants »	p
Age	78	80	0,86
Homme	172	182	0,64
Femme	126	114	0,54
Conseil n (%)	92 (31)	120 (41)	0,09
Hospitalisation n (%)	207 (69)	176 (59)	0,24
SMUR n (%)	21 (7)	14 (5)	0,26
Gravité n (%)	207 (69)	176 (59)	0,24
Epistaxis n (%)	161 (54)	195 (66)	0,14
HD haute n (%)	31 (10,3)	16 (5)	0,04
HD basse n (%)	51 (17)	38 (13)	1,58
Hématurie n (%)	42 (14)	37 (12,5)	0,62
Hématome n (%)	5 (3)	3 (1)	0,72
Gingivorragie n (%)	3 (1)	4 (1)	0,72
Plaie n (%)	3 (1)	2 (1)	1
Métrorragie n (%)	2 (0,7)	1 (0,5)	1

DISCUSSION

1. Principaux résultats

Cette étude est la première à évaluer l'incidence et la gravité des EIM sous médicaments antithrombotiques ayant entraînés un appel au centre de régulation du SAMU sur la région Midi-Pyrénées. L'incidence était de 0,4% sur 2 ans.

Dans notre étude, les patients étaient hospitalisés dans 65 % des cas (IC 95 % [61.3 % et 68.7 %]) ce qui équivaut à dire que presque deux tiers de ces EIM étaient graves. Les principaux médicaments antithrombotiques responsables d'un EIM sont les anticoagulants avec 48 % des cas (IC 95 % [44.1 % et 51.9 %]) et nous notons qu'ils entraînent une hospitalisation dans 69 % des cas. Ceci diffère partiellement des données de la littérature.

En effet, ces dernières confirment bien que les anticoagulants, notamment les AVK, sont, en France, les premiers médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves, mais seulement pour 37 % des cas en 2004 et 31 % en 2009 d'après l'enquête ENEIS [17]. Elle montre également que les sujets âgés de 65 ans et plus sont majoritairement concernés, ce qui concorde avec notre étude puisque l'âge médian était de 79 ans.

Cette enquête ENEIS fait suite à une première étude [18] menée par les CRPV français et portant sur l'évaluation des risques iatrogènes médicamenteux évitables qui a mis en évidence que 13 % des hospitalisations secondaires à des effets indésirables sont liées à une hémorragie sous AVK, soit environ 17 000 hospitalisations par an [18]. En 2007, l'étude EMIR [19] conduite par l'ensemble des CRPV français dans des conditions similaires à celles de 1998 montre que les AVK sont toujours la première cause d'hospitalisation pour effet indésirable (12,3 %).

Malgré les recommandations existantes et les différentes campagnes de communication menées auprès des professionnels de santé par l'ANSM en 2000, 2004 et 2009, le traitement par AVK tient toujours une place importante dans la iatrogénie médicamenteuse. Ce risque de complication est d'autant plus à considérer que le traitement par AVK concerne de plus en plus de patients.

En 2008, la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié des recommandations professionnelles sur la prise en charge des surdosages, des situations à risque et des accidents hémorragiques chez les patients traités par AVK [20].

On estime entre 5 000 et 6 000 par an le nombre d'accidents mortels liés aux hémorragies sous AVK. Les manifestations hémorragiques représentent la complication la plus fréquente du traitement avec, par exemple, des hématomes, des épistaxis, des hémorragies digestives. Dans notre travail, la manifestation la plus fréquente entraînant un appel au CRRA a été l'épistaxis dans 59 % des cas [1].

Concernant les nouveaux anticoagulants oraux, nous n'avons ici que très peu de données car ils ne sont commercialisés que depuis peu de temps. Seulement cinq patients ont été recensés. Les données de la littérature retrouvent que les patients sous dabigatran (110 mg ou 150 mg 2x/jour) ont présenté, par rapport aux patients sous warfarine, un risque significativement plus élevé d'hémorragies gastro-intestinales majeures avec le dosage à

150 mg (RR 1,47 [p=0,0008]) [1]. Cet effet a principalement été observé chez les patients de plus de 75 ans et dans les trois à six premiers mois suivant l'initiation du traitement. Nous avons retrouvé deux hémorragies digestives basses sur cinq cas recensés avec des patients dont la médiane d'âge était de 84 ans. Ces résultats sont donc compatibles avec les connaissances actuelles.

Les patients sous antiagrégants représentent 47 % de notre population et 59 % des EIM graves entraînant une hospitalisation. L'EIM le plus fréquemment rencontré a été l'épistaxis dans 66 % des cas. On note cependant qu'en association avec un anticoagulant, on retrouve 88 % d'EIM graves et donc entraînant une hospitalisation. Ceci est compatible avec les données de la littérature qui montrent que l'association d'aspirine et d'AVK augmente le risque de complications hémorragiques [21], ce qui est également vrai pour l'association aspirine et clopidogrel [22]. En association, le risque augmente avec l'augmentation des doses d'aspirine (étude Aronow) [23]. Dans l'étude CHARISMA [24], ayant suivi 15 603 patients sur 28 mois, il a été retrouvé un risque d'hémorragie sévère de 1.7 % dans le groupe aspirine + clopidogrel versus 1.3 % dans le groupe aspirine + placebo (RR : 1.25 ; IC95 % = 0.97-1.61 ; p < 0.09). D'autres études comme CURE [25] montrent des résultats similaires.

Notre étude montre en revanche une minorité d'hémorragie ulcéreuse sous antiagrégant (5 %) ce qui est en contradiction avec les données actuelles où le risque relatif a été jugé égal à 4 (IC95% = 3,2-4,9) [26]. La fréquence des hémorragies digestives dans une population à haut risque avec antécédents d'ulcères gastro-duodénaux est évaluée à 12 % sous clopidogrel [27].

Enfin si l'on compare les "groupes anticoagulants" et "antiagrégants", un plus grand nombre d'hémorragies digestives hautes ont été observées dans le "groupe anticoagulants", et ce de façon significative (p = 0,04).

Il y a plus d'hospitalisations dans le "groupe anticoagulants" donc plus d'EIM graves dans le "groupe anticoagulants" de façon non significative (p = 0,24). Il y a plus d'interventions du SMUR dans le "groupe anticoagulants" (NS, p = 0,26) et il y a plus de conseils téléphoniques dans le "groupe antiagrégants" (NS, p = 0,09).

2. Limites de l'étude

La première limite est méthodologique. En effet, puisqu'il s'agit d'une étude rétrospective sur 2011 et 2012, la pertinence pourrait être améliorée par une étude prospective. De plus, lorsque l'on compare le "groupe anticoagulants" avec le "groupe antiagrégants" un seul résultat est significatif. Plusieurs raisons peuvent expliquer cette absence de significativité:

- soit un nombre de patients trop faibles et donc un manque de puissance ;
- soit l'absence réelle de différence entre les 2 groupes.

Enfin, on ne peut pas exclure que le résultat significatif obtenu, visant à montrer qu'il y a plus d'hémorragies digestives hautes dans le "groupe anticoagulants" que dans le "groupe antiagrégants" ($p=0,04$), soit dû au hasard.

La deuxième limite concerne les codages. En effet, il existe un déficit de codage des dossiers de régulation médicale avec seulement 46 % des dossiers codés. Ce biais pourrait être amélioré par la sensibilisation des régulateurs au codage ou par l'impossibilité de clôturer un dossier tant que celui-ci n'est pas codé.

Par ailleurs, on doit envisager une probable sous-notification non chiffrable des EIM due aux médicaments antithrombotiques entraînant un biais de sélection des patients, puisque seuls les dossiers codés « hémorragie » ou « accident iatrogène » ont été traités dans cette étude. Cela permet certes de recenser la plupart des EIM, mais il faut cependant prendre en compte l'existence d'erreurs de codages entraînant la perte des données ou des dossiers codés avec un diagnostic alternatif.

Cette étude montre également que seulement 10 % des dossiers analysés sont bien dus à un EIM. Il serait peut-être nécessaire de choisir et définir un critère d'inclusion plus pertinent. En parallèle, il existe probablement un manque d'information des médecins régulateurs sur le médicament et la pharmacovigilance entraînant une erreur de codage et une sous-déclaration des EIM.

S'agissant d'une étude rétrospective, on note également des dossiers avec données manquantes, rendant impossible l'analyse de certains dossiers.

Concernant la méthode d'imputabilité, celle-ci est incomplète car simplifiée pour les

besoins de l'étude, les réintroductions médicamenteuses ou la réalisation d'examens complémentaires n'étant pas réalisables. L'analyse de l'imputabilité médicamenteuse dans notre étude a été effectuée moyennant la méthode française basée sur des données chronologiques, sémiologiques et bibliographiques. Plusieurs autres méthodes notamment celles de Naranjo et al. [28] et de Jones [29] sont largement utilisées par les Anglo-Saxons. Elles font également appel à des considérations chronologiques, sémiologiques et bibliographiques avec quelques différences lors de l'évaluation finale de la probabilité du lien de cause à effet. A notre connaissance, aucune étude comparative n'a permis d'apprécier la supériorité d'une méthode par rapport à une autre.

3. Perspectives

Cette étude a contribué en partie au travail du Dr Emilie DEHOURS, qui a permis la mise en place d'une procédure de pharmacovigilance automatisée entre le SAMU 31 et le CRPV de Toulouse. Cette collaboration a été validée par le Dr Jean-Louis Ducassé, chef de service du SAMU 31, le Dr Haleh Bagheri, praticien hospitalier du CRPV et le Pr Jean-Louis Montastruc, chef de service de Pharmacologie Médicale du centre hospitalier universitaire de Toulouse.

De manière automatique, une fois par semaine le lundi matin, sont extraits de la base de données du CRRA du SAMU 31 l'ensemble des dossiers de régulation codés accidents iatrogènes et hémorragies ayant abouti à l'hospitalisation du patient ou à son décès.

Cet extrait est envoyé de façon sécurisée à l'attaché de recherche clinique du CRPV qui, après une première analyse, transmet les dossiers exploitables à un interne du CRPV pour analyse de l'imputabilité.

CONCLUSION

Notre étude a permis de faire une mise au point sur les données concernant les EIM sous médicaments antithrombotiques au sein de la population générale de la région Midi-Pyrénées lors de l'appel au centre 15 à l'heure où les nouveaux anticoagulants sont disponibles sur le marché du médicament. L'incidence des appels au centre 15 pour EIM dus aux antithrombotiques par rapport à l'ensemble des dossiers codés était de 0,4 % dans notre étude (IC 95 % [0 % et 0,9 %]) pour un EIM grave dans deux tiers des cas. Les anticoagulants restent les principaux médicaments antithrombotiques responsables d'EIM avec 48 % des cas (IC 95 % [44.1 % et 51.9 %])

Cette étude fait également partie d'une étude plus large qui a permis la mise en place d'une procédure de pharmacovigilance automatisée entre le SAMU 31 et le CRPV de Toulouse. Ceci contribue donc à la diminution des sous-notifications des EIM et de la prise en charge des patients ainsi qu'à la sensibilisation des praticiens à la pharmacovigilance. Un des objectifs supplémentaires est de diminuer le nombre des EIM évitables.

Il serait intéressant de poursuivre ce recueil sur une plus large période et probablement de façon prospective, afin d'affiner notre connaissance des événements indésirables médicamenteux détectés au sein de la régulation d'un SAMU notamment concernant les nouveaux anticoagulants pour lesquels nous avons peu de recul.

Toulouse le 13.09.13

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Purpan
J.P. VINEL



Vu et permis d'imprimer
Le Président du Jury
9-11-13



Professeur Jean Louis MONTASTRUC
Laboratoire de Pharmacologie
Médicale et Clinique
FACULTE DE MEDECINE
37 allées Jules Guesde
31000 TOULOUSE

BIBLIOGRAPHIE

[1] Rapport ANSM- Les Anticoagulants En France en 2012: Etat des lieux et surveillance. 27/07/2012.

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/901e9c291a545dff52c0b41365c0d6e2.pdf

[2] Rapport ANSM- Bon usage des agents antiplaquettaires, 26/06/2012.

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/31f541bfa5cbe1460f1a25ce11ba6550.pdf

[3] Baigent C, Blackwell L, Collins R. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease : collaborative met-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet 2009 ; 373 : 1849-60

[4] Garcia Rodriguez LA, Lin KJ, Hernandez-Diaz S. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. Circulation 2011 ; 123 : 1108-15

[5] Alexander KP, Peterson ED. Minimizing the risks of anticoagulants and platelet inhibitors. Circulation 2010 ; 121 : 1960-70

[6] Skliut M, Jamieson DG. Update on antiplatelet agents, including MATCH, CHARISMA, and ESPRIT. Current Cardiology Reports 2008 ; 10 : 9-16.

[7] Guide d'aide à la régulation au Samu Centre 15 : Samu de France, 2e édition. Paris : SFEM 2009

[8] Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. Thérapie 1985 ; 40 : 111-8

[9] Begaud B, Montastruc P. Pharmaco-économie et pharmacovigilance. Lettre de Pharmacologie 1995 ; 9 : 4-6

- [10] Beuchard J, Beneton C, Allain H. Le fonctionnement d'une spécialité médicalisée : la pharmacovigilance européenne. Séminaire des Hôpitaux de Paris 1996 ; 72 : N°15-16, 498-504
- [11] Queneau P, Bergmann JF. Prévention de la iatrogénie évitable : quand la sécurité des maladies se conjugue avec les économies de santé. *Thérapie* 2001 ; 56(2) : 163-8
- [12] Hafner JW, Belknap SM, Squillante MD, Bucheit KA. Adverse drug events in emergency department patients. *Annals of Emergency Medicine* 2002 ; 39(3) : 258–67
- [13] Capuano A, Motola G, Russo F, et al. Adverse drug events in two emergency departments in Naples, Italy : an observational study. *Pharmacological Research* 2004 ; 50 : 631-6
- [14] Malhotra S, Jain S, Pandhi P. Drug related visits to the medical emergency department : prospective study from India. *International Journal of Clinical Pharmacology* 2001 ; 39 : 12-18
- [15] Olivier P, Boulbes O, Tubery M, Lauque D, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Assessing the feasibility of using an adverse drug reaction preventability scale in clinical practice : a study in a French emergency department. *Drug Safety* 2002 ; 25 : 1035-44
- [16] Décret n°95-278 du 13/03/1995 relatif à la pharmacovigilance modifié. *JORF* n°62 du 14/03/1995 : 3935
- [17] ENEIS : Étude Nationale sur les Événements Indésirables graves liés aux Soins. DREES. *Etudes et Résultats* n°398, 05/2005 et *Série Etudes et Recherche* n°110, 09/2011
- [18] Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B and the French Pharmacovigilance Centres. Hospitalisations due to adverse drug reactions : a cross sectional study in medical departments. *British Medical Journal* 2000 ; 320 : 1036

[19] EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Coordination CRPV de Bordeaux. 12/2007

<http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/EMIR.pdf>

[20] Surdosage en AVK, situations à risque et accidents hémorragiques - Synthèse des recommandations HAS. 04/2008

[21] Buresly K, Eisenberg MJ, Zhang X, Pilote L Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives, and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction *Archive of Internal Medicine* 2005 ; 11 ; 165 : 784-9

[22] Lanás A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT et al. Asociación Española de Gastroenterología. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006 ; 55 : 1731-8

[23] Aronow HD, Steinhubl SR, Brennan DM, Berger PB, Topol EJ; CREDO Investigators. Bleeding risk associated with 1 year of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention : Insights from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. *American Heart Journal*. 2009 ; 157 : 369-74

[24] Bhatt DL, Fox KA, Hacke W. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *New England Journal of Medicine* 2006 ; 354 : 1706-17

[25] Mehta SR, Yusuf S; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Study Investigators. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme ; rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *European Heart Journal*. 2000 ; 21 : 2033-41

[26] Ibanez L, Vidal X, Vendrell L, Moretti U, Laporte JR. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. *Alimentary pharmacology and therapeutics* 2006 ; 23 : 235-42

[27] Ng FH, Wong SY, Chang CM, Chen WH, Kng C, Lanas AI, Wong BC. High incidence of clopidogrel associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease. *Alimentary pharmacology and therapeutics* 2003 ; 18 : 443-9

[28] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical pharmacology and therapeutics* 1981 ; 30(2) : 39-45

[29] Jones JK. Adverse drug reaction in the community health setting : approaches to recognizing, counseling and reporting. *Family and community health* 1982 ; 5 : 58-67

ABSTRACT

IMPACT OF ADVERSE DRUG REACTIONS DUE TO ANTITHROMBOTIC DRUGS IN THE MEDICAL EMERGENCY SERVICE OF TOULOUSE

Background : Adverse Drug Reactions (ADRs) leads to a significant morbidity and mortality. We analysed bleeding ADRs under antithrombotic drugs in the Medical Emergency Service of Toulouse (SAMU 31).

Objective: Determine the incidence of calls to SAMU 31 for ADRs due to antithrombotic drugs.

Methods: Retrospective observational, single-center study of a cohort from 1st of January 2011 to 31st of December 2012 in SAMU 31. All medical regulation records coded "iatrogenic" or "bleeding" were included. The primary endpoint was the presence of an ADRs due to an antithrombotic drug, which have led to a call to SAMU 31.

Results: 625 medical regulation records were included. The incidence of calls to SAMU 31 for ADRs due to antithrombotic drugs was 0.4% (95% CI [0% - 0.9%]). The patient state was severe in 65% of the cases (95% CI [61.3% - 68.7%]). Mobile Emergency Unit (SMUR) intervene in 6% of the cases (95% CI [4.1% - 7.9%]). The main ADRs was epistaxis in 59.4% of the cases (95% CI [55.1% - 62.9%]). Anticoagulants are the main cause of ADRs in 48% (95% CI [44.1% - 51.9%]).

Conclusion: This study contributed to establish an automated procedure between SAMU 31 and the Pharmacovigilance Center of Toulouse. It aims at decreasing underreporting ADRs, managing patients and educating practitioners to pharmacovigilance. An additional objective is to reduce the number of preventable ADRs.

Key words: Adverse Drug Reactions, antithrombotic drugs, Medical Emergency Service

IMPACT DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES MÉDICAMENTEUX DUS AUX MÉDICAMENTS ANTITHROMBOTIQUES AU SEIN D'UN CENTRE 15**Soutenue publiquement le 10 octobre 2013 à Toulouse**

Introduction : Les Evénements Indésirables liés aux Médicaments (EIM) engendrent une morbi-mortalité importante. Nous nous sommes intéressés aux EIM hémorragiques sous antithrombotiques au sein d'un centre 15.

Objectif : Déterminer l'incidence des appels au CRRA du SAMU 31 pour EIM dus aux médicaments antithrombotiques.

Patients et méthode : Etude rétrospective observationnelle, monocentrique, d'une cohorte, du 1^{er} janvier 2011 au 31 décembre 2012 au CRRA du SAMU 31. Tous les dossiers de régulation médicale codés « accidents iatrogènes » ou « hémorragies » étaient inclus. Le critère de jugement principal était la présence d'un évènement indésirable imputable à un médicament anti-thrombotique, et ayant entraîné un appel vers le centre 15.

Résultats : 625 dossiers de régulation ont été inclus. L'incidence des appels au CRRA pour EIM dus aux antithrombotiques était de 0,4 % (IC 95 % [0 % - 0,9 %]). L'état des patients était considéré comme grave dans 65 % des cas (IC 95 % [61.3 % - 68.7 %]). Le SMUR est intervenu dans 6 % des cas (IC 95% [4.1 % - 7.9 %]). Le principal EIM des antithrombotiques retrouvé était l'épistaxis à 59,4 % des cas (IC 95% [55.1 % - 62.9 %]). Les principaux antithrombotiques responsables d'un EIM sont les anticoagulants à 48 % des cas (IC 95 % [44.1 % - 51.9 %]).

Conclusion : Cette étude a permis la mise en place d'une procédure de pharmacovigilance automatisée entre le SAMU 31 et le CRPV de Toulouse. Elle contribue à diminuer les sous-notifications des EIM, à améliorer la prise en charge des patients ainsi qu'à sensibiliser les praticiens à la pharmacovigilance. Un des objectifs supplémentaires est de diminuer le nombre des EIM évitables.

Discipline administrative : MÉDECINE GÉNÉRALE

Mots clés : Evénements indésirables médicamenteux, médicaments antithrombotiques, centre 15.

Faculté de Médecine Rangueil – 133 route de Narbonne – 31062 TOULOUSE Cedex 04 – France

Directrice de thèse : Dr Emilie DEHOURS