

Division de Pharmacologie Clinique,
Département de Médecine,
Institut Universitaire
de Médecine Sociale et Préventive,
Lausanne

HOSPITALISATIONS POUR EFFET INDESIRABLE MEDICAMENTEUX

Recensement Prospectif dans un
Service d'Urgences Médicales

*Françoise Livio, Thierry Buclin, Bertrand Yersin,
Ali Maghraoui, Bernard Burnand, Jérôme Biollaz*



Etude financée par : l'Office intercantonal de contrôle des médicaments (OICM) à Berne;
la Fondation Pharma Flash à Genève;
le Service des Hospices Cantonaux de l'Etat de Vaud ;
le Service de la Santé publique du Canton de Vaud ;

ainsi que par un soutien des firmes pharmaceutiques :
Astra, Merck Sharp & Dohme, Roche, Glaxo,
Sandoz-Wander, Schering, Smith Kline & French,
Helsinn Pharma, Marion Merrell Dow, Upjohn, Gruenthal, et
Roussel.

Remerciements : Les auteurs adressent leur reconnaissance aux Docteurs Nicole Vogt et Rudolf Stoller, qui ont prêté leur concours à la validation des échelles d'imputabilité et d'évitabilité utilisées durant l'étude. Ils souhaitent également citer Monsieur Filippo Bolla du service de Médecine sociale et préventive et Monsieur Bernard Gmünder du service de Facturation du CHUV, qui ont chacun de leur côté collaboré à cette étude. Ils remercient le Docteur Marie-Denise Schaller pour sa critique constructive du manuscrit. Ils remercient également Monsieur Daniel Petitmermet, secrétaire de la Société Vaudoise de Médecine, pour sa collaboration. Enfin, ils expriment leur gratitude envers le personnel médical et infirmier des Urgences et de l'hôpital de nuit du CHUV pour leur aide précieuse durant la phase de récolte de données.

Citation suggérée : Livio F, Buclin T, Yersin B, Maghraoui A, Burnand B, Biollaz J, eds, Hospitalisations pour effet indésirable médicamenteux : Recensement prospectif dans un service d'urgences médicales. Lausanne : Institut Universitaire de Médecine Sociale et Préventive, 1998 (Raisons de Santé, 23)

Ce travail a été accepté comme thèse de Doctorat en Médecine du Docteur Françoise Livio par la Faculté de Médecine de l'Université de Lausanne.

Bulletin de commande en dernière page

© Hospices cantonaux

ISSN 1420-2921

TABLE DES MATIERES

	Résumé	5
	Summary	7
1.	1 Mise en perspective et méthodologie.....	9
2.	1.1 Introduction	9
3.	1.2 Buts et objectifs de l'étude.....	10
4.	1.3 Méthode	11
5.	1.3.1 Sélection des patients	11
6.	1.3.2 Consentement.....	14
7.	1.3.3 Evaluation des risques	14
8.	1.3.4 Récolte de données	14
9.	1.3.5 Analyse des résultats	19
10.	1.3.6 Résultats d'une phase pilote préliminaire	20
11.	2 Données démographiques	25
12.	2.1 Collectif de l'étude	25
13.	2.1.1 Age	26
14.	2.1.2 Répartition des sexes.....	27
15.	2.2 Patients inclus: nationalité	27
16.	2.3 Patients inclus: domicile	28
17.	2.4 Intoxications volontaires: descriptif succinct	29
18.	3 Effets indésirables, descriptifs.....	31
19.	3.1 Médicaments	31
20.	3.1.1 Médicaments incriminés.....	31
21.	3.1.2 Nombre de médicaments incriminés pour effet indésirable.....	34
22.	3.1.3 Nombre de médicaments consommés par patient inclus	35
23.	3.1.4 Mécanisme de l'effet indésirable.....	35
24.	3.1.5 Interactions médicamenteuses	36
25.	3.1.6 Indication des médicaments incriminés	36
26.	3.1.7 Gravité des pathologies traitées	38
27.	3.1.8 Observance thérapeutique.....	39
28.	3.1.9 Prescripteurs des médicaments incriminés	40
29.	3.1.10 Caractéristiques des prescripteurs médecins.....	40
30.	3.1.11 Comparaison des traitements à l'entrée et à la sortie de l'hôpital	42
31.	3.2 Effets indésirables	43
32.	3.2.1 Observations	43
33.	3.2.2 Imputabilité	46
34.	3.2.3 Gravité.....	50
35.	3.2.4 Évitable	52
36.	3.2.5 Responsabilité de l'évitabilité	55
37.	3.2.6 Evolution.....	57
38.	3.2.7 Destination des patients à la sortie de l'hôpital.....	61
39.	3.3 Caractéristiques des patients	62
40.	3.3.1 Pathologies sous-jacentes	62
41.	3.3.2 Facteurs de risque	64
42.	3.3.3 Mode d'hospitalisation	65
43.	3.3.4 Assurance	66
44.	3.3.5 Activité	67

45.	3.3.6 Arrêt de travail	67
46.	3.4 Durée de séjour et coûts	68
47.	3.4.1 Durée d'hospitalisation	68
48.	3.4.2 Jours d'hospitalisation imputables et évitables	70
49.	3.4.3 Coût des hospitalisations	71
50.	4 Associations	74
51.	4.1 Effets indésirables et médicaments incriminés	74
52.	4.2 Effets indésirables	76
53.	4.2.1 Effets indésirables et profil clinique des patients	76
54.	4.2.2 Caractéristiques des effets indésirables	77
55.	4.2.3 Evolution selon les effets indésirables	78
56.	4.3 Médicaments incriminés	79
57.	4.3.1 Médicaments et profil clinique des patients	79
58.	4.3.2 Caractéristiques de l'effet indésirable et classe médicamenteuse	81
59.	4.3.3 Caractéristiques du traitement	82
60.	4.4 Nombre de médicaments consommés	84
61.	4.4.1 Profil clinique des patients	84
62.	4.4.2 Mécanisme de l'effet indésirable - interactions	87
63.	4.5 Gravité de l'effet indésirable	89
64.	4.5.1 Profil clinique des patients	89
65.	4.5.2 Caractéristiques du traitement	89
66.	4.5.3 Imputabilité / évitabilité	90
67.	4.5.4 Conséquence de l'effet indésirable	92
68.	4.6 Durée de séjour	95
69.	4.6.1 Profil clinique des patients	95
70.	4.6.2 Nombre de médicaments consommés	98
71.	4.6.3 Caractéristiques de l'effet indésirable	98
72.	4.6.4 Evolution	99
73.	4.7 Evitabilité	101
74.	4.7.1 Profil clinique des patients	101
75.	4.7.2 Médicaments incriminés	101
76.	4.7.3 Evolution	104
77.	4.7.4 Prescripteur	104
78.	4.8 Prescripteurs	105
79.	5 Validation	108
80.	5.1.1 Concordance de l'imputabilité	117
81.	5.1.2 Tests de validation de l'inclusion	118
82.	5.1.3 Concordance de l'évitabilité	119
83.	5.1.4 Tests de Validation de l'évitabilité	119
84.	6 Discussion	122
85.	7 Conclusions	126
86.	8 Références	128

Résumé

Afin d'étudier l'incidence, la présentation clinique et les coûts de prise en charge hospitalière des accidents médicamenteux, durant 6 mois consécutifs tous les patients hospitalisés au Centre des Urgences du CHUV ont été observés prospectivement (à l'exception des hospitalisations de moins de 6 heures et des transferts d'autres hôpitaux). Parmi les 3195 patients évalués, 229, soit 7.2% du collectif, présentaient un motif d'admission imputable pour 50% au moins à un effet indésirable médicamenteux (critères OMS) et ont été inclus et suivis (échecs thérapeutiques et intoxications volontaires exclus). Le profil clinique des patients, les médicaments en cause, la gravité de l'effet indésirable, l'évolution et la durée de séjour ont été examinés. L'évitabilité a été évaluée à l'aide de 10 critères spécialement élaborés pour cette étude; 56% des cas ont été jugé évitables à un degré significatif ($\geq 50\%$).

Une validation a été réalisée en soumettant 23 cas choisis aléatoirement à 2 experts extérieurs. L'index de concordance (κ) est moyen ($\kappa=52\%$) à bon ($\kappa=71\%$) pour l'évitabilité.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés et certaines de leur caractéristiques ainsi que les médicaments en cause figurent dans le tableau ci-dessous (moyennes)

Effet indésirable	n	Médicaments (classe ATC)	imputa- bilité	évita- bilité	Séjour (j)	coûts (Fr.)
Hémorragie digestive	51	AINS, analgésiques	57%	44%	10.9	11445
Agranulocytose	33	cytostatiques	88%	7%	7.9	8295
Hypotension orthostatique	18	antihypertenseurs, diurétiques	59%	32%	5.2	5460
Entérocolite	13	antibiotiques	93%	26%	9.5	9975
Hypoglycémie	11	antidiabétiques	91%	54%	4.9	5145
Troubles de la vigilance	10	psycholeptiques	76%	57%	3.7	3885
Thrombose veineuse	9	stéroïdes	51%	19%	10.3	10815
Insuffisance rénale aiguë	8	diurétiques, antihypertenseurs	66%	53%	12.4	13020
Total effets indésirables	229		69%	32%	9.0	9450

Les 229 patients inclus ont passé en tout 2069 jours à l'hôpital, pour un coût estimé à 2'172'450 Fr. De ce montant, 1'439'550 Fr. (66%) sont imputables aux effets indésirables et 427'350 Fr. (20%) considérés évitables. A la sortie de l'hôpital, 6 patients (2.6%) présentaient des séquelles invalidantes. Treize patients (5.7%) sont décédés au cours du séjour.

En conclusion, les effets indésirables représentent une cause importante d'admissions, de morbidité et de dépenses hospitalières et méritent une attention et des efforts préventifs soutenus.

Summary

Drug related hospital admissions (excluding drug abuse and dose-related therapeutic failure) were prospectively evaluated in 3195 patients consecutively admitted to a medical emergency department over a 6 month period. WHO criteria were used for the imputability assessment and a rating scale was set up and validated for estimating “avoidable” hospitalisations. The reliability of the assessment was tested by submitting 23 cases to 2 external consultants. The concordance index (κ) was intermediate for imputability (46% for both experts), intermediate (52%) and good (71%) for preventability.

An imputability of $\geq 50\%$ (inclusion criterion) was retained in 7% of patients (n=229). The ADR most frequently observed and the drugs involved are reported below:

Adverse Reactions	n	Drugs (ATC class)	imputa- bility	avoida bility	Length of stay	costs (SFr.)
G-I bleeding	51	NSAIDs, analgesics, antithrombotics	57%	44%	10.9	11445
Agranulocytosis	33	cytostatics	88%	7%	7.9	8295
Hypotension	18	antihypertensives, diuretics	59%	32%	5.2	5460
Colitis	13	antibiotics	93%	26%	9.5	9975
Hypoglycemia	11	antidiabetic therapy	91%	54%	4.9	5145
Confusion	10	psycholeptics	76%	57%	3.7	3885
Thrombosis	9	sex hormones	51%	19%	10.3	10815
Acute RI	8	diuretics, antihypertensives	66%	53%	12.4	13020
Average of all ADR	229		69%	32%	9.0	9450

The 229 patients included (ADR related hospitalisation) spent 2069 days in hospital for a cost of SFr 1'177'293.- The number of days attributed to each adverse effect, determined by multiplying the length of hospital stay by the imputability factor, were 1371 (66%). “Avoidable hospital days”, calculated by multiplying the imputed days by the preventability factor, were 407 (20%). Six percent of the patients (n=13) died and 3% (n=6) still suffered disabling sequelae at the time of discharge.

1 MISE EN PERSPECTIVE ET METHODOLOGIE

1.1 INTRODUCTION

Les développements considérables de la pharmacothérapie durant ces dernières décennies ont manifestement permis d'améliorer le sort d'un grand nombre de malades. Toutefois, la multiplication des agents pharmaceutiques et l'augmentation de la consommation médicamenteuse ont entraîné un accroissement non seulement des dépenses de santé, mais aussi peut-être du risque d'effets indésirables liés à la prise de médicaments. L'importance de ce "revers de la médaille" est relativement peu évoquée en tant que problème de santé publique.

Les cliniciens savent évidemment que tout agent thérapeutique peut occasionner des effets indésirables, et que chaque prescription doit faire l'objet d'une évaluation du rapport risque/bénéfice associé, aussi rudimentaire soit-elle. Des études formelles de tolérance et d'utilité thérapeutique sont requises pour tous les médicaments avant leur commercialisation. Les autorités d'enregistrement imposent aux fabricants la mention des effets indésirables connus de leurs produits dans le Compendium des Médicaments¹. Les centres de pharmacovigilance publient des mises en garde, des cas d'effets indésirables sont régulièrement publiés dans la littérature médicale, et plusieurs ouvrages de référence sont disponibles pour le praticien²⁻⁵. Malgré cela, l'incidence des effets indésirables demeure non négligeable, et l'on peut se demander quelles interventions de santé publique pourraient avoir un impact dans ce domaine.

Quelques distinctions méritent d'être introduites quant à la notion d'effets indésirables. Tout d'abord, une majorité d'entre eux constituent des événements cliniques de peu de gravité, réversibles, ne nécessitant qu'une réévaluation du traitement (exemple: inconfort digestif lié à la prise d'un médicament); leur coût social est donc relativement faible. A l'opposé, une minorité d'effets indésirables occasionnent une altération significative de l'état de santé, qui peut imposer un traitement spécifique, voire une hospitalisation, et entraîner un risque vital et/ou une menace de handicap sérieux. Plusieurs études réalisées ces 20 dernières années dans des centres hospitaliers à l'étranger ont révélé que 3% à 18% des admissions dans un service de médecine interne sont imputables à de telles causes⁶⁻¹⁰. Ces cas devraient représenter la cible d'éventuelles interventions.

Dans l'analyse de ces situations graves, différentes données concernant la prescription du médicament incriminé revêtent une signification particulière. Tout d'abord, l'indication du traitement doit être prise en compte : si elle est vitale et sans alternative possible, l'effet indésirable doit être considéré comme la réalisation d'un risque adéquatement évalué, la prescription ne mérite pas d'être mise en question, et une intervention préventive n'aurait qu'un sens discutable dans ce cas (exemple: agranulocytose à la suite d'une chimiothérapie antitumorale à visée curative). En revanche, un effet indésirable grave compliquant un traitement inutile ou peu indiqué représente *a-posteriori* un événement clairement évitable (exemple: syndrome de Lyell sur antibiothérapie pour un état grippal banal). En outre, la conformité de la prescription doit être évaluée: un effet indésirable peut parfois résulter d'une erreur de dosage, d'une inadaptation de la posologie aux caractéristiques du patient, d'une interaction médicamenteuse, etc. Certains traitements requièrent un dépistage ou une prévention active de leurs effets indésirables, qui peuvent avoir été négligés. Dans tous ces cas, on peut se demander si des interventions de santé publique permettraient de diminuer le risque de iatrogénie. Enfin, la prise en compte de l'auteur de la prescription (généraliste, interniste, spécialiste, médecin hospitalier, ou patient se livrant à l'automédication) est importante pour définir l'existence d'une éventuelle population cible à viser par des mesures de prévention.

Un survol de la littérature permet de retrouver quelques études récentes dans lesquelles l'« évitabilité » (caractère évitable) des effets indésirables a été estimée¹¹⁻¹⁵. Selon ces travaux, la moitié environ des

effets indésirables conduisant à une hospitalisation seraient évitables par une plus grande rigueur dans la prescription. Les conclusions de ces études ne sont *a priori* pas extrapolables à la réalité suisse et vaudoise, en raison des disparités dans la formation médicale, la pharmacopée disponible, les habitudes de prescription, les efforts promotionnels des firmes pharmaceutiques, etc. Il valait donc la peine d'entreprendre une évaluation locale de l'étendue du problème des effets indésirables médicamenteux avant d'envisager d'éventuelles actions préventives.

1.2 BUTS ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

Les principaux buts de l'étude sont de préciser la fréquence des effets indésirables suffisamment graves pour requérir une hospitalisation, d'étudier leur profil clinique et d'explorer leur circonstances d'apparition, en particulier les déterminants liés à la prescription. Les dépenses de santé occasionnées par ces effets indésirables peuvent être estimées sur la base des durées et des coûts de séjour.

A ces fins, tous les cas d'hospitalisation attribuables à un accident médicamenteux admis au Centre des Urgences de médecine du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) ont été recensés prospectivement sur une période de 6 mois consécutifs. La sélection des patients s'est faite selon des critères d'inclusion précis, détaillés ci-après, se référant aux algorithmes d'imputabilité classiques proposés par l'OMS pour le diagnostic des effets indésirables médicamenteux. Une importance particulière a été accordée aux indications, au mode de prescription des médicaments incriminés et au suivi thérapeutique afin d'évaluer *a-posteriori* le caractère évitable des événements recensés. Soulignons d'emblée les difficultés liées à une évaluation objective de cette évitabilité, qui implique un jugement clinique global et pour laquelle il n'existe pas de critères standardisés qui soient uniformément admis. Dix critères pour apprécier l'évitabilité ont donc été spécifiquement élaborés pour cette étude.

Les cas recensés ont été mis en regard de la totalité des admissions enregistrées durant la même période dans le Centre des Urgences. Il ne s'agit toutefois pas d'une étude cas-contrôles, dans la mesure où un groupe contrôle adéquat n'est pas facilement accessible à l'observation (il faudrait étudier un échantillon non biaisé de patients traités avec des médicaments, mais non hospitalisés). Enfin, l'ensemble des cas inclus dans l'étude ne représentent qu'une fraction de tous les effets indésirables graves survenant dans l'agglomération lausannoise: on conçoit en effet que des patients court-circuitent les Urgences et soient référés directement à d'autres services de Médecine ou d'autres spécialités telles que la Chirurgie ou la Dermatologie. Certains patients sont dirigés vers d'autres hôpitaux (psychiatrie, cliniques privées), sans compter les éventuels cas de décès. Pour des raisons de faisabilité, le recrutement a été réalisé uniquement au Centre des Urgences de médecine. Précisons que plus de 9000 patients par an sont admis aux Urgences de médecine dont presque la moitié sont observés pour une courte période à « l'hôpital de nuit »¹. Sur les quelque 6000 patients hospitalisés dans les différentes divisions de Médecine (« hôpital de nuit » et soins intensifs non compris) environ 65% transitent par les Urgences. Compte tenu de la présentation clinique préférentiellement "médicale" des accidents médicamenteux, c'est donc dans les services de Médecine interne qu'on s'attend à trouver le plus de cas d'hospitalisation pour effets indésirables. Une extension ultérieure de ce recensement à d'autres services pourrait être envisagée.

Cette étude a donc un caractère principalement exploratoire. Malgré ses limitations, on peut raisonnablement espérer que les résultats permettront d'aboutir à des conclusions pratiques, qui pourraient prendre par exemple l'une des formes suivantes (exemples schématiques):

- La situation des effets indésirables médicamenteux est préoccupante et représente un problème majeur de santé publique. Il vaut donc la peine d'élaborer et de tester des interventions préventives à visée globale, dont on peut espérer un rapport coût/ bénéfice favorable (diminution sensible du

¹ Rapport annuel du Département de Médecine Interne, 1994. CHUV, Lausanne 1995

nombre des hospitalisations et des dépenses de santé associées aux accidents médicamenteux), en raison d'une forte évitabilité reconnue pour la majorité des cas recensés.

- Les effets indésirables représentent une cause mineure de morbidité, ils paraissent le plus souvent difficiles à éviter, et on n'envisagera pas d'intensifier l'information aux praticiens dans ce domaine. Tout au plus certains accidents médicamenteux relevés dans l'étude pourront-ils servir de base au renouvellement des messages de mise en garde habituellement adressés aux médecins et aux étudiants concernant les risques liés à la prescription.
- L'incidence des effets indésirables évitables apparaît acceptable, sauf dans certains domaines spécifiques où une intervention ciblée serait envisageable (exemple: sous-population à risque, classe de médicaments isolée, problèmes liés aux interactions médicamenteuses, catégorie de prescripteurs...).

1.3 METHODE

Cette étude observationnelle porte donc sur une cohorte de patients consécutifs, sélectionnés prospectivement durant 6 mois parmi l'ensemble des patients admis aux Urgences de médecine. La récolte des données a été confiée à un médecin-assistant disposant d'une formation de base en médecine interne, connaissant le fonctionnement de l'hôpital, qui a consacré un plein temps à cette tâche.

1.3.1 Sélection des patients

L'algorithme d'inclusion (OICM 1990 selon OMS, *cf.* tableau 1) a été appliqué à tous les cas admis aux Urgences de médecine. Il vise à sélectionner seulement ceux pour lesquels des médicaments ont joué un rôle prépondérant à l'origine de l'hospitalisation (imputabilité $\geq 50\%$). Le terme "effet indésirable" regroupe toutes les manifestations indésirables liées au médicament, quel que soit le mécanisme en cause (allergique, toxique, surdosage etc.). A noter que les cas d'effets indésirables attribuables à la consommation d'alcool ou de drogues, sans médicament associé, ou à l'exposition à des produits chimiques n'ont pas été inclus, de même que les échecs thérapeutiques. En revanche, les abus médicamenteux volontaires ont été inclus, mais analysés séparément. En effet, ces cas relèvent aussi du problème de la sécurité d'emploi des médicaments.

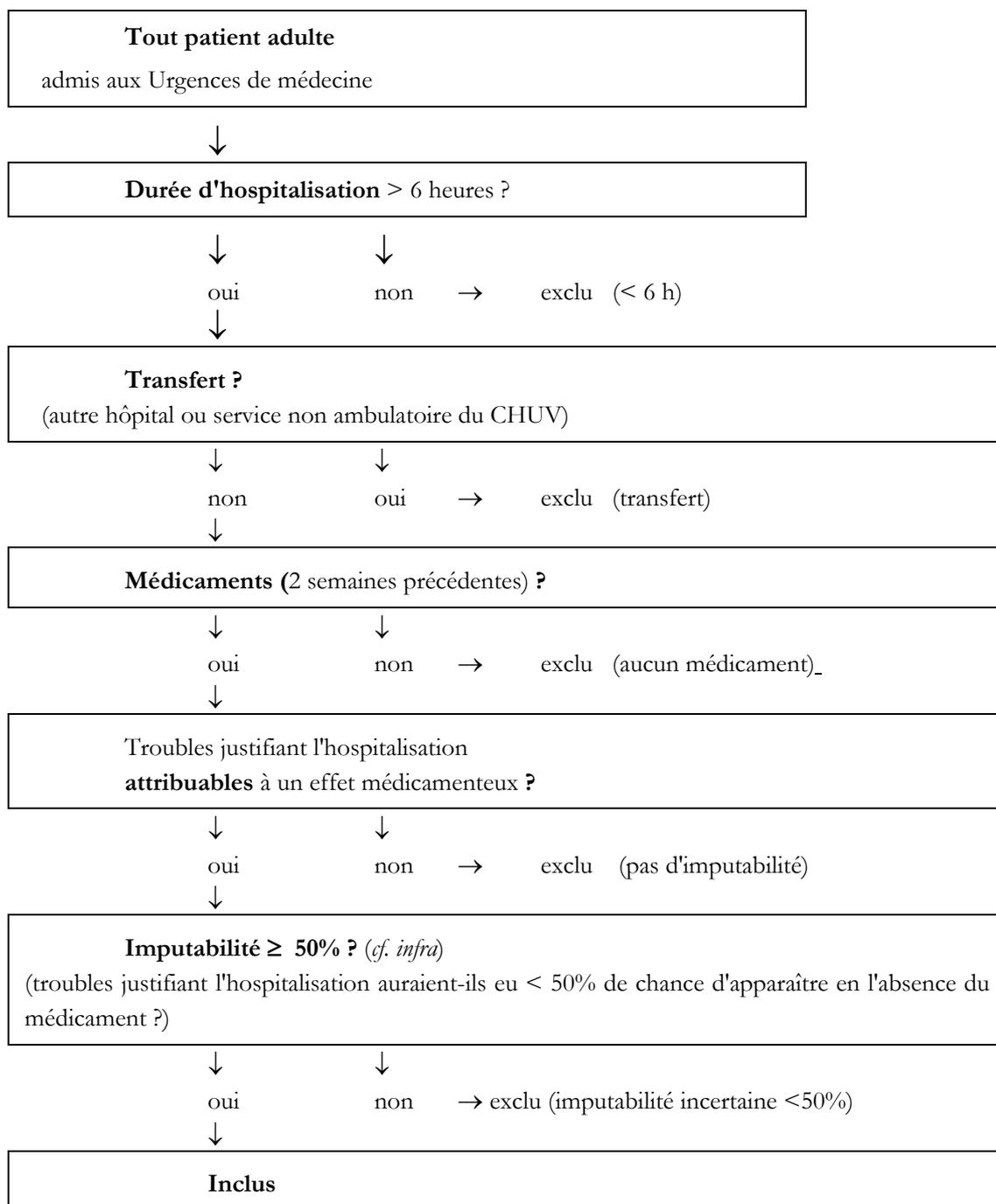
Concrètement, l'investigateur a tenu à jour une liste de tous les patients adultes (≥ 16 ans) admis dans le Centre des Urgences, en se basant sur le livre des admissions sur lequel chaque patient admis est inscrit par ordre chronologique. Les transferts d'un service non ambulatoire du CHUV ou d'un autre hôpital ont été exclus d'emblée, de même que les patients quittant l'hôpital moins de 6 heures après leur admission. Pour tous les autres cas, l'investigateur a noté le motif d'admission et le type de symptomatologie à l'entrée, de même que tous les médicaments consommés durant les 2 semaines précédentes (*cf.* tableau 7). Ces données ont été récoltées en principe à partir du dossier médical; de cas en cas, un bref échange avec le patient et/ou le médecin hospitalier a permis d'apporter un complément d'information. L'algorithme d'inclusion détaillé dans le tableau 1 a ensuite été appliqué à chaque patient sur la base de ces données (la symptomatologie justifiant l'hospitalisation est-elle attribuée aux médicaments consommés? l'imputabilité est-elle suffisante?). Au terme de ce processus, les cas ont été répartis en 3 catégories:

1. L'hospitalisation n'est clairement pas consécutive à un effet indésirable.
2. L'hospitalisation résulte clairement et principalement d'un effet indésirable.
3. Le rôle d'un effet indésirable demeure incertain.

Les patients correspondants aux catégories 2 et 3 ont été inclus dans l'étude. Par la suite, la décision d'inclusion a été revue avec l'un des superviseurs de l'étude, et s'est vue définitivement confirmée ou

infirmée. Tous les patients non inclus ont simplement été comptés, en distinguant les patients transférés d'un hôpital périphérique ou d'un service non ambulatoire du CHUV, ceux admis pour une durée de moins de 6 heures, ceux ne prenant aucun médicament, ceux prenant un traitement médicamenteux sans relation causale majeure avec leur motif d'hospitalisation, et ceux chez qui une telle cause était envisageable, mais où l'imputabilité n'atteignait pas la limite convenue.

Tableau 1 : Stratégie-cadre pour la décision d'inclusion



Remarques

La détermination du dernier des critères a parfois nécessité le recours à la littérature, ou à des investigations complémentaires; de ce fait, certains cas ont été provisoirement inclus, avec un statut douteux, jusqu'à confirmation de ce critère.

En cas de doute persistant quant à l'application de ces critères, par exemple si le lien de causalité entre médicament et motif d'hospitalisation était trop indirect, ou si l'imputabilité demeurait ambiguë, le patient n'a pas été inclus.

1.3.2 Consentement

L'investigateur s'est entretenu avec les patients inclus dans le cadre de la récolte des données. Il s'est présenté comme chargé d'une enquête sur la sécurité d'emploi des médicaments. Un consentement implicite a été simplement requis par la formule " acceptez-vous de répondre aux quelques questions que je désire vous poser ? ". Des explications plus circonstanciées sur l'étude ont été fournies sur demande du patient. L'investigateur a veillé toutefois à respecter la relation de confiance du patient avec ses médecins traitants; face à des questions sur les effets indésirables des traitements prescrits, il a renvoyé le patient aux médecins qui le suivaient. En cas de non-consentement formel, situation exceptionnelle, le patient a été exclu de l'étude. Par déontologie, les investigateurs se sont engagés à la confidentialité la plus stricte quant aux données individuelles récoltées dans le cadre de l'étude (identité des patients et des prescripteurs); seuls les résultats collectifs de ce recensement sont publiés.

1.3.3 Evaluation des risques

Le risque encouru par les patients inclus se limitait à l'introduction d'un biais dans leur prise en charge médicale, du simple fait de la réalisation de cette étude. En effet, il est imaginable que les médecins des services d'Urgences et de soins intensifs aient été sensibilisés au problème des effets indésirables médicamenteux, avec une influence sur leurs décisions. Il n'est pas exclu que cette sensibilisation ait eu quelques répercussions auprès des malades et de leur attitude face aux thérapeutes. Toutefois, ce risque "subtil" ne paraissait pas appeler d'autre mesure que la discrétion et le respect de la confidentialité habituellement requis dans toute pratique médicale.

1.3.4 Récolte de données

L'investigateur a relevé les premières données d'étude le plus rapidement possible après l'admission de chaque patient inclus (en semaine à 24h au plus de l'admission; le week-end, à 60h au plus de l'admission), à partir du dossier médical, des informations transmises par le médecin-traitant à l'hôpital, et en principe d'un entretien avec le patient, sur le formulaire de récolte de données (tableau 6). Si possible, le prescripteur (médecin-traitant à l'extérieur) a été contacté téléphoniquement afin de compléter et de vérifier le recueil d'informations. Ces données portent sur les caractéristiques du patient (identité, domicile, emploi, pathologies), les traitements prescrits (médicaments, doses, indications, auteurs des prescriptions) et le type de troubles motivant l'hospitalisation. L'évolution à l'hôpital a été observée, et la lettre de sortie obtenue en fin de séjour. La durée du séjour a été établie, en distinguant le nombre de jours passés en soins intensifs, en soins continus et « hôpital de nuit » , et en division. Par la suite, les coûts des hospitalisations ont été estimées sur la base du prix coûtant moyen d'une journée d'hospitalisation calculé d'après le budget annuel du CHUV. La liste des prestations fournies par l'hôpital pour chaque patient inclus a également été demandée au service administratif. La spécialité, l'âge, l'année de diplôme et l'année d'installation du prescripteur ont été recherchés, notamment dans l'Annuaire Médical Suisse.

Tableau 2 : Données récoltées pour les patients inclus

Données démographiques

- identité, âge, sexe
- nationalité, domicile, profession, emploi actuel
- type d'assurance, mode de venue à l'hôpital

Données médicales

- pathologies de base (classes nosographiques larges)
- insuffisances d'organes ou de systèmes (coeur, poumons, reins, foie, système nerveux central, immunité)
- facteurs de risques classiques cardio-vasculaires ou non (alcool, tabac, pharmacodépendance², hypertension artérielle, cholestérol, diabète, atopie)

Données de prescription

- médicaments incriminés, posologie
- type d'indication (curative, palliative, symptomatique, préventive, aucune reconnue)
- gravité de la condition traitée (score 1 à 4)
- durée du traitement
- compliance anamnétique
- identité et catégorie du prescripteur (généraliste, interniste, spécialiste, hospitalier, paramédical, entourage, patient lui-même; si médecin: âge, année de diplôme, année d'installation, années de formation)
- autres traitements

Effets indésirables

- type d'effet indésirable
- organe ou système affecté
- mécanisme postulé (pharmacologique, toxique, immuno-allergique, idiosyncrasique)
- rôle éventuel d'une interaction cinétique (absorption, distribution, métabolisme, excrétion) ou dynamique (synergisme, antagonisme)

Données spécifiques pour déterminer l'imputabilité

- cf. tableau 3, page 16

Gravité de l'accident médicamenteux

- cf. tableau 5, page 18

Données spécifiques pour déterminer l'évitabilité

- cf. tableau 4, page 18

Evolution durant le séjour

- poursuite, interruption des traitements incriminés, ou modifications du traitement initial
- moyens thérapeutiques mis en oeuvre pour traiter l'effet indésirable
- conséquences cliniques et séquelles éventuelles de l'accident médicamenteux

Dépenses liées à l'accident médicamenteux

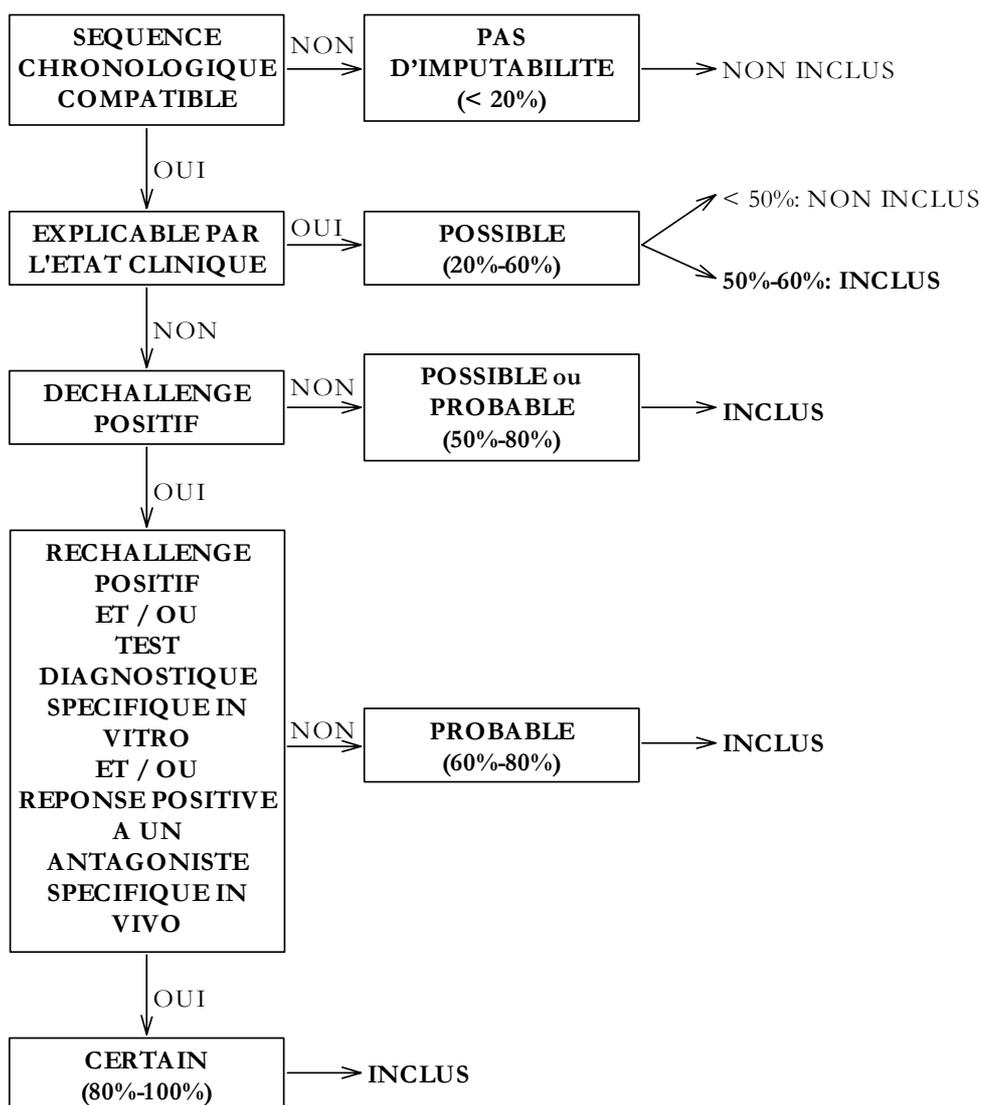
- direction et dates des transferts dans l'hôpital
- durée du séjour hospitalier (jours de soins intensifs, de soins continus, de division)
- liste des prestations fournies par l'hôpital (Centre Informatique du CHUV)

² Lechat P. Pharmacologie médicale, 4^{ème} édition. Masson 1993; pp. 718

L'ensemble des données a servi à établir la gravité de l'accident médicamenteux, son *imputabilité* et son *évitabilité* (cf. tableaux 3, 4 et 5) Chaque interprétation a été revue avec un des superviseurs de l'étude. A la fin de l'étude, une sélection représentative de l'ensemble des patients inclus et secondairement exclus a été soumise à deux spécialistes extérieurs, afin d'évaluer la concordance entre les observateurs pour l'application des critères d'imputabilité et d'évitabilité.

Tableau 3 : Critères d'Imputabilité (OICM 1990 selon OMS)

1. Effet indésirable décrit dans les ouvrages de référence



L'algorithme ci-dessus a été utilisé pour déterminer l'imputabilité des effets indésirables de médicaments. Dans chaque situation les questions suivantes ont été posées dans cet ordre :

Existe-t-il une séquence chronologique compatible entre l'exposition à un médicament et la pathologie présente à l'admission ?

Dans la négative, l'absence d'imputabilité (<20%) est retenue et ces cas ne sont pas inclus. En cas de réponse positive à cette première question, une deuxième question est posée :

Le problème présenté à l'admission est-il explicable par une cause non médicamenteuse (ex. : pathologie propre au patient) ?

Si la réponse est positive, l'imputabilité est jugée possible, quantifiée entre 20 et 50% selon les situations. Seuls les cas où l'imputabilité est supérieure ou égale à 50% sont inclus. En cas de réponse négative, soit que le problème présenté à l'admission ne s'explique que par une cause médicamenteuse, une troisième question est posée :

A-t-on noté une amélioration à l'arrêt du médicament suspecté (« dechallenge » positif) ?

En cas de réponse négative (« dechallenge » négatif), l'imputabilité est possible ou probable selon les situations, quantifiée entre 50 et 80%. En cas de réponse positive (« dechallenge » positif) une quatrième question en trois parties est posée :

Y a-t-il eu un « rechallenge » positif, soit la survenue de mêmes signes et symptômes après réexposition accidentelle ou volontaire à un même médicament ?

Ou/et

Dispose-t-on d'un test diagnostique spécifique in vitro (ex. : hypoglycémie dans un cas de suspicion de coma hypoglycémique) ?

Ou/et

L'administration d'un antagoniste spécifique a-t-elle entraîné une réversibilité des signes et symptômes ?

En cas de réponse négative à chacune de ces trois questions, l'imputabilité est estimée probable, quantifiée entre 60 et 80%. En cas de réponse positive à une seule ou plusieurs de ces trois questions, l'imputabilité est jugée certaine, quantifiée entre 80 et 100%.

2. Effet indésirable non décrit dans les ouvrages de référence, mais existence de cas isolés publiés (recherché sur MEDLINE ou EMBASE) avec le médicament incriminé ou un proche analogue, ou de plusieurs cas retrouvés dans la banque de données OICM/OMS :

La décision d'imputabilité selon les règles ci-dessus est abaissée d'un rang

certain	→	probable
probable	→	possible
possible	→	éventuel
éventuel	→	éventuel

3. Effet indésirable non décrit dans les ouvrages, aucun cas publié, peu ou pas de cas dans la base de données OICM/OMS

La décision d'imputabilité est abaissée de deux rangs

certain	→	possible
probable	→	éventuel
possible	→	éventuel
éventuel	→	éventuel

Selon les critères utilisés lors de l'inclusion, un indice d'imputabilité est associé à chaque cas. Ne sont inclus que les cas avec une imputabilité d'au moins 50%. Si plusieurs médicaments apparaissent

incriminables à l'origine de l'effet indésirable, l'imputabilité est estimée pour chaque médicament séparément, et la valeur la plus élevée est seule retenue.

Seuls les cas d'effet indésirable dont l'imputabilité est certaine, probable ou "fortement possible" (50-60%) ont été inclus.

Tableau 4 : Détermination de l'indice d'évitabilité

Pour chaque cas inclus, les questions suivantes sont abordées :

- Le traitement à l'origine de l'accident correspond à une *indication* curative, palliative, symptomatique ou préventive reconnue oui / non
- La *durée du traitement* correspond adéquatement à la persistance des troubles traités, ou à une autre nécessité thérapeutique oui / non
- Les *doses* prescrites sont comprises dans les intervalles de doses généralement admis oui / non
- Les doses prescrites sont *adaptées* aux caractéristiques individuelles du patient (âge, dysfonctions d'organes) oui / non
- D'éventuelles mesures habituellement recommandées de *surveillance thérapeutique* (taux sanguins, surveillance clinique ou biologique...) ont été appliquées oui / non
- Des *interactions* reconnues ont été prises en compte dans la prescription oui / non
- Des *contre-indications* absolues ou relatives au traitement ont été respectées oui / non
- Le traitement a été prescrit après avoir vérifié l'absence d'*intolérance* précédemment présentée par le patient oui / non
- D'éventuels *signes d'appel* annonciateurs de l'accident médicamenteux ont été pris en compte oui non
- Un éventuel *traitement préventif* recommandé de la toxicité médicamenteuse a été prescrit oui / non

Pour chacun de ces points, la réponse "non" ne sera donnée que s'il apparaît cliniquement que le risque de survenue de l'accident médicamenteux aurait été réduit d'au moins 50% par le respect de l'alternative correspondant au "oui".

L'indice d'évitabilité est égal à 50% si une réponse "non" est retenue pour le cas considéré, 75% si deux réponses "non" sont retenues, 90% si trois réponses "non" ou plus sont retenues.

Tableau 5 : Détermination d'un score de gravité

Un score de gravité est attribué à chaque cas de la manière suivante :

- Effet infraclinique, asymptomatique (apparition isolée de signes cliniques ou biologiques anormaux) 1

- Symptômes ressentis par le patient, mais n'entraînant ni handicap durable, ni insuffisance d'organe, ni menace pour la vie 2
- Insuffisance significative d'organe ou handicap durable (> 24 h) 3
- Menace vitale, état nécessitant un soutien intensif des fonctions vitales 4
- Décès 5

1.3.5 Analyse des résultats

Toutes les données ont été tabulées, de manière à obtenir un descriptif global du collectif d'étude (caractéristiques démographiques, fréquence relative des médicaments incriminés, des types d'effets indésirables observés, des pathologies sous-jacentes, des catégories de prescripteurs, etc.). Le nombre de cas inclus a été rapporté au nombre total d'admissions aux Urgences de médecine. Par la suite, des associations ont été recherchées entre les différentes variables relevées et l'exploration des données s'est poursuivie en distinguant les différents types d'effets indésirables, les différentes classes de médicaments, les degrés d'évitabilité (et d'autres variables délimitées dans l'étude).

Les coûts de séjour ont été pondérés par l'imputabilité estimée (interprétée comme une évaluation de la part du risque d'hospitalisation engendrée par le traitement) pour obtenir les coûts imputables. Le calcul est réalisé en multipliant les coûts de séjour par la valeur de l'imputabilité pour chaque cas, permettant ainsi d'obtenir une estimation des *coûts imputables* à l'effet indésirable. Ces derniers ont ensuite été multipliés par l'indice d'évitabilité pour obtenir les *coûts évitables*, afin de déterminer quelle proportion de coûts paraissent accessibles, dans le meilleur des cas, à des interventions de prévention. L'addition des coûts imputables puis évitables de chaque patient donne respectivement le total des coûts imputables et évitables.

Le caractère construit et le manque de précision inhérent à de tels indices ne permettent de considérer ces résultats que comme des ordres de grandeur. Toutefois, les précautions adoptées pour l'inclusion des cas et l'application de ces indices paraissent garantir des conclusions conservatrices et robustes. Le risque associé à ces résultats est donc celui d'une sous-évaluation de la réalité par les estimations proposées.

1.3.6 Résultats d'une phase pilote préliminaire

Un pointage effectué durant 5 jours consécutifs dans le service des Urgences a montré que, sur 165 patients adultes admis pour une durée supérieure à 6 heures, non transférés d'un autre hôpital, 11 (soit **6.7 %**) répondaient aux critères d'inclusion de cette étude. Dans 11 autres cas, un effet indésirable médicamenteux pouvait être suspecté, sans que les critères d'inclusion ne soient réunis (en général imputabilité trop faible). Parmi les patients éligibles, on relevait 5 cas d'intoxication médicamenteuse volontaire, une chute suite à un surdosage de benzodiazépines, une hyperglycémie sur corticoïdes, une crise convulsive sur sevrage de somnifères et traitement neuroleptique, une agranulocytose post-chimiothérapie, un malaise suite à une alcoolisation sous disulfirame, et une hypoglycémie sur antidiabétiques oraux associés à des antimalariques. L'imputabilité était "possible" dans 5 cas et "probable" dans 6 cas. Des critères d'évitabilité ont été relevés pour 3 cas, outre les 5 intoxications volontaires. La durée moyenne de séjour a été de 3 j (comprise entre 9 heures et 9 jours). Cette phase préliminaire a montré qu'une telle étude était réalisable avec les moyens envisagés, et a suggéré plusieurs améliorations qui ont été incluses dans le protocole.

Tableau 6 : Formulaire de récolte de données

Recensement des Effets Secondaires
- Pharmacologie Clinique, Département de Médecine et IUMSP - Lausanne

No:

DONNEES DEMOGRAPHIQUES

NOM	<input type="text"/>	
PRENOM	<input type="text"/>	
NAISSANCE	SEXE	M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
DOMICILE	<input type="text"/>	
NATIONALITE	<input type="text"/>	
PROFESSION	<input type="text"/>	
EMPLOI	<input type="text"/>	
CATEG. ASS.	<input type="text"/>	

(Privé, Conventionné, Hors convention)

ADMIS LE date: heure:

INCLUSION

Patient hospitalisé plus de 6 heures	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Transfert d'un hôpital ou service	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Médic. actuels ou < 2 semaines	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Troubles justifiant l'hospitalisation	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>

attribuables en majeure partie à ces substances

Imputabilité supérieure à 50% oui non

DECISION CONFIRM.

(Inclus, Provisoire, Exclus)

DONNEES MEDICALES

MODE DE VENUE: Méd.ttt. Méd. garde Spontané Ambulance

MOTIF HOSPITALISATION: -----

MALADIES: -----

INSUFFISANCES:

CARDIAQUE	<input type="text"/>	RESPIRATOIRE	<input type="text"/>	RENALE	<input type="text"/>
HEPATIQUE	<input type="text"/>	CEREBRALE	<input type="text"/>	IMMUNITAIRE	<input type="text"/>

(0= aucune 1= infraclinique 2= symptomatique 3= limitante 4= terminale)

FACTEURS DE RISQUE ACTUELS:

HYPERTENSION	<input type="text"/>	DIABETE	<input type="text"/>	OH	<input type="text"/>	PHARMACODEP.	<input type="text"/>	TABAC	<input type="text"/>
						CHOLESTEROL	<input type="text"/>	ATOPIE	<input type="text"/>

(0= absent, 1= douteux, 2= certain)

PRESCRIPTION

MEDICAMENT (DCI)	DOSE/J	DEPUIS	JUSQU'A	COMPLIANCE	INDICATION	GRAVITE	PRESCRIPTEUR
<i>(Médicaments incriminés seulement)</i>							
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

(Compliance : mauvaise, partielle, satisfaisante) (Indication : curative, palliative, symptomatique, préventive, aucune reconnue)
(Gravité de la pathologie traitée : 0= aucune 1= infraclinique 2= symptomatique 3= limitante 4= terminale)
(Prescripteur: généraliste, interniste, spécialiste, hospitalier, paramédical, entourage, patient lui-même)

AUTRES TRAITEMENTS: -----

NOMBRE DE MEDICAMENTS AU TOTAL :

EFFET SECONDAIRE

DESCRIPTION: -----

SYSTEME AFFECTE: 1 2

(Cardiovasculaire, respiratoire, digestif, urogénital, endocrinien/métabolisme, nerveux, cutané/muqueux, hémato/immunitaire)

MECANISME PROBABLE:

(Pharmacologique, toxique, immuno-allergique, idiosyncratique, inconnu)

INTERACTION:

(CINETIQUE : hépatique, rénale, liaison, absorption, distribution; DYNAMIQUE : synergie, antagonisme)

COMMENTAIRE: -----

IMPUTABILITE

Séquence chronol. compatible	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	Trouble explicable par état clinique	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Dechallenge effectué	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	Résultat du dechallenge	pos <input type="checkbox"/>	neg <input type="checkbox"/>
Rechallenge effectué	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	Résultat du rechallenge	pos <input type="checkbox"/>	neg <input type="checkbox"/>
Diagnostic par labo spécifique	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	Réponse à un antidote spécifique	pos <input type="checkbox"/>	neg <input type="checkbox"/>

IMPUTABILITE QUANTIFIEE A %

(Certaine : 80-100%, probable : 60-80%. possible 20-60%, inclusion si minimum 50%)

COMMENTAIRE: -----

GRAVITE

SCORE DE GRAVITE

(0= aucune 1= infraclinique 2= symptomatique 3= limitante 4= menace vitale 5= décès)

COMMENTAIRE: -----

Recensement des Effets Secondaires
- Pharmacologie Clinique, Département de Médecine et IUMSP - Lausanne

EVITABILITE

CRITERES :	REPONSES :	RESPONSABLE :	COMMENTAIRES
Indication reconnue	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	-----	-----
Durée adéquate du traitement	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	-----	-----
Doses prescrites adéquates	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	-----	-----
Individualisation des doses adéquate	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	-----	-----
Surveillance thérapeutique adéquate	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	-----	-----
Interactions prises en compte	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	-----	-----
Contre-indications respectées	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	-----	-----
Absence d'intolérance anamnestique	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	-----	-----
Signes annonciateurs pris en compte	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	-----	-----
Prévention appliquée	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	-----	-----
<i>(Réponses possibles : /=<i>sans objet, NON si le respect du critère aurait réduit de >50% le risque d'effet secondaire, OUI dans les autres cas</i>)</i>			
NOMBRE DE REPONSES NON :	<input type="text"/>	EVITABILITE :	<input type="text"/> %
COMMENTAIRE :	-----		

PRESCRIPTEUR

IDENTITE : -----

ADRESSE : ----- TEL -----

CATEGORIE :
(Généraliste, interniste, spécialiste, hospitalier, paramédical)

CONTACT TEL : oui non RESULTAT -----

ANNEE NAISSANCE : DIPLOME : INSTALLATION :

FACULTE : -----

FORM. POST. GRAD. Années : ----- Lieux : -----

COMMENTAIRE : -----

EVOLUTION

MEDICAMENTS INCRIMINES :

(Poursuivi, interrompu, changé pour...)

TRAITEMENT DE L'EFFET SECONDAIRE : -----

CONSEQUENCES CLINIQUES DE L'EFFET SECONDAIRE : -----

EVOLUTION :

(Guérison sans séquelle, séquelle infraclinique, séquelle symptomatique, séquelle limitante, décès)

COMMENTAIRE -----

COUTS

TRANSFERTS : -----

DATES : -----

MEDECIN : -----

JOURS D'HOSPITALISATION

JOURS DE SOINS INTENSIFS

JOURS DE SOINS CONTINUS

JOURS DE DIVISION

(Hospitalisation et Soins Intensifs : inclure premier et dernier jour; Soins continus et Division : deuxième à dernier jour)

ARRET DE TRAVAIL DU REPRISE% LE % LE

COMMENTAIRE : -----

REMARQUES :

Tableau 7 : Formulaire de recensement des admissions

Recensement des effets indésirables - Pharmacologie Clinique, Département de Médecine et IUMSP - Lausanne								
DATE	PATIENT	TRANSF	< 6h	PROBLEME	MEDICAMENTS	ATTRIB	IMPUT	N° INCL

2 DONNEES DEMOGRAPHIQUES

2.1 COLLECTIF DE L'ETUDE

Quatre mille huit cent quarante (4840) patients consécutifs ont été admis aux Urgences de médecine du CHUV durant la période de 6 mois, allant du 10 janvier au 10 juillet 1994. La répartition des patients se présente donc comme suit (tableau 8 et figure 1):

Tableau 8 : Répartition des patients admis aux Urgences de médecine

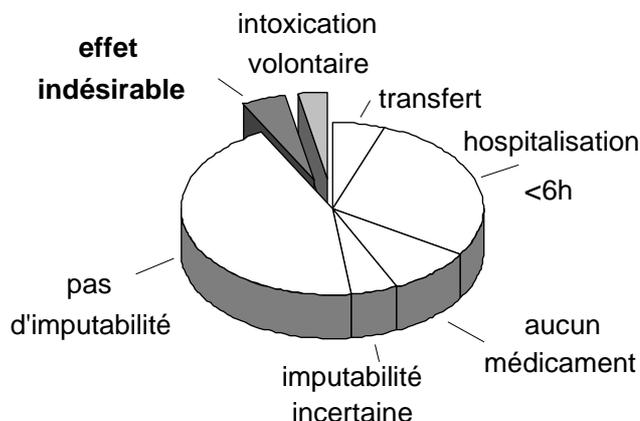
Status	n	%
Transfert d'un autre hôpital	270	
Hospitalisation < 6h	1375	
Aucun médicament	440	(13.7%)
Pas d'imputabilité	2134	(66.7%)
Imputabilité incertaine	243	(7.6%)
Effet indésirable	229	(7.1%)
Intoxication volontaire	149	(4.6%)
Total	4840	

Les patients transférés d'un autre hôpital ou service non ambulatoire du CHUV ont été d'emblée exclus dans la mesure où ils modifient le collectif drainé "naturellement" au CHUV. Les hospitalisations courtes (< 6h) ont également été exclues *a priori*; elles ne sont pas le reflet d'effets indésirables graves, objet de cette étude. En retranchant ces deux groupes (1645) du nombre total des admissions (4840), on obtient le nombre de patients (3195) réellement pris en considération pour une éventuelle inclusion. Tous les pourcentages ci-dessous sont calculés sur la base de ce dernier chiffre.

Dans la majorité des situations (66.7%), le motif d'hospitalisation principal n'était pas lié à un médicament et dans 13.7% des cas on ne retrouvait aucune prise médicamenteuse durant les deux semaines précédant l'admission.

Après exclusion des patients transférés d'autres hôpitaux et ceux restés moins de 6 heures à l'hôpital, les patients inclus représentent **11.7%** des admissions (n=3195) soit **7.1%** pour effets indésirables et **4.6%** pour intoxications volontaires. Chez 7.6% des patients un effet indésirable a pu jouer un rôle, mais l'imputabilité a été estimée inférieure à 50% (selon les critères OMS) et ils n'ont donc pas été inclus.

Figure 1



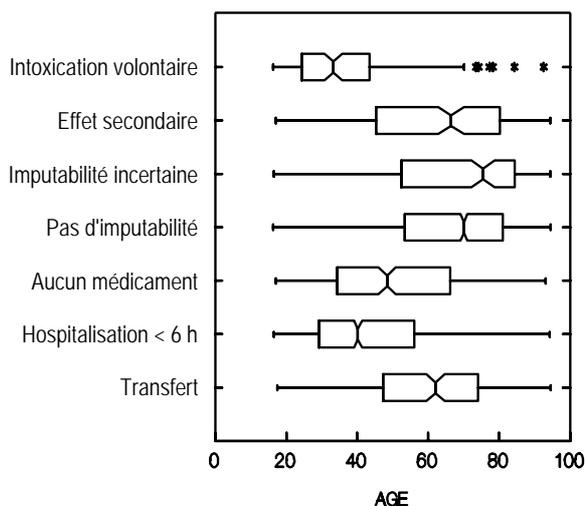
2.1.1 Age

La répartition des patients en fonction de l'âge à l'intérieur de chaque groupe est représentée sur la figure 2 sous la forme de "box-plots" : la barre recouvre l'étendue, la boîte l'intervalle entre quartiles 25% et 75%, l'encoche signale l'intervalle de confiance autour de la médiane, les étoiles représentent des valeurs extrêmes.

Le collectif le plus jeune est formé par les patients hospitalisés pour intoxications volontaires (médiane de 33 ans, intervalle inter-quartile de 25 à 44 ans). Les intoxications volontaires sont suivies directement par les hospitalisations de durée inférieure à 6h, puis par les patients ne prenant aucun médicament. Enfin, les effets indésirables constituent un groupe plus jeune que les patients chez lesquels l'imputabilité a été jugée inexistante ou incertaine.

A l'exception du groupe des intoxications volontaires, la distribution d'âge dans les autres groupes est étalée avec des intervalles interquartiles qui s'étendent sur plus de vingt ans et des valeurs extrêmes qui correspondent à l'âge minimal défini dans le protocole et à l'âge maximal des patients inclus, soit 94 ans. (En réalité, quelques patients inclus (n=3) sont nés au siècle passé, mais, pour des raisons d'informatisation, leur date de naissance a été fixée arbitrairement à 1900).

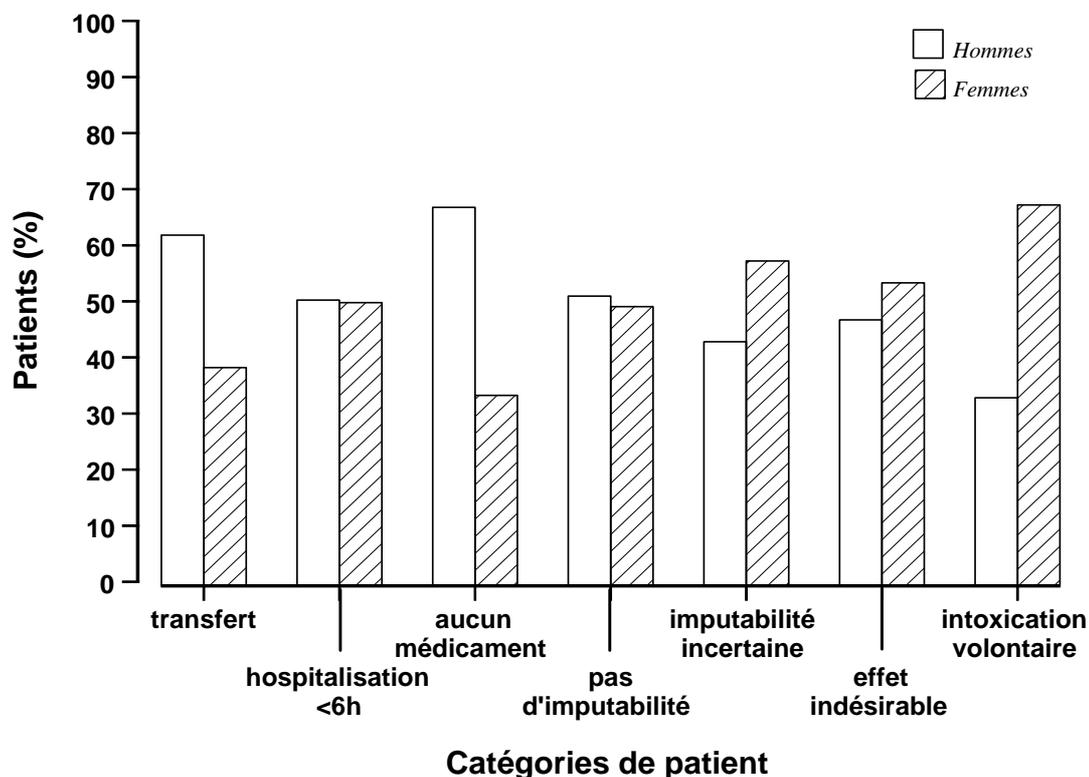
Figure 2



2.1.2 Répartition des sexes

Le sexe des patients des différentes catégories délimitées précédemment se distribue comme suit:

Figure 3

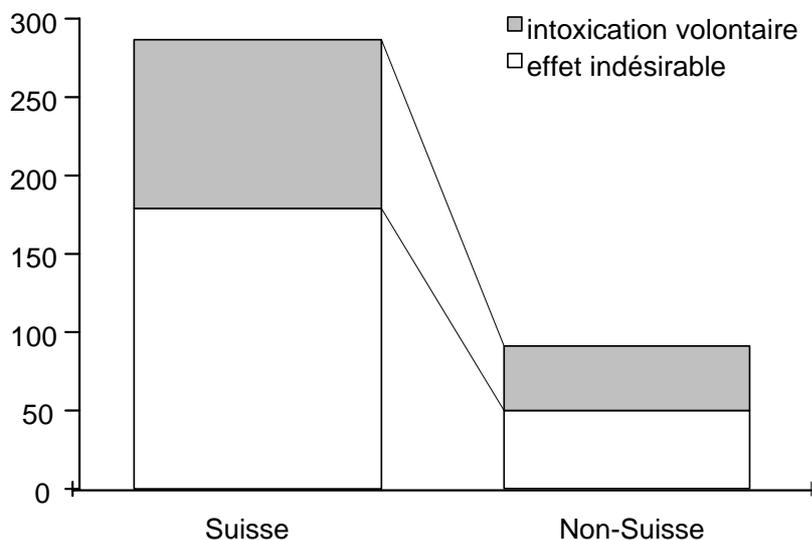


On relève une prépondérance masculine dans le groupe des patients ne consommant aucun médicament, ainsi que dans celui des patients transférés. En revanche, les femmes sont largement majoritaires dans la catégorie des intoxications volontaires. Pour les autres groupes, soit les effets indésirables, les imputabilités incertaines et les situations sans imputabilité médicamenteuse, la proportion d'hommes et de femmes est à peu près équivalente.

2.2 PATIENTS INCLUS: NATIONALITE

Le nombre de patients suisses et non suisses exprimé en fonction des effets indésirables et des intoxications volontaires parmi les 378 patients inclus se répartit comme suit:

Figure 4

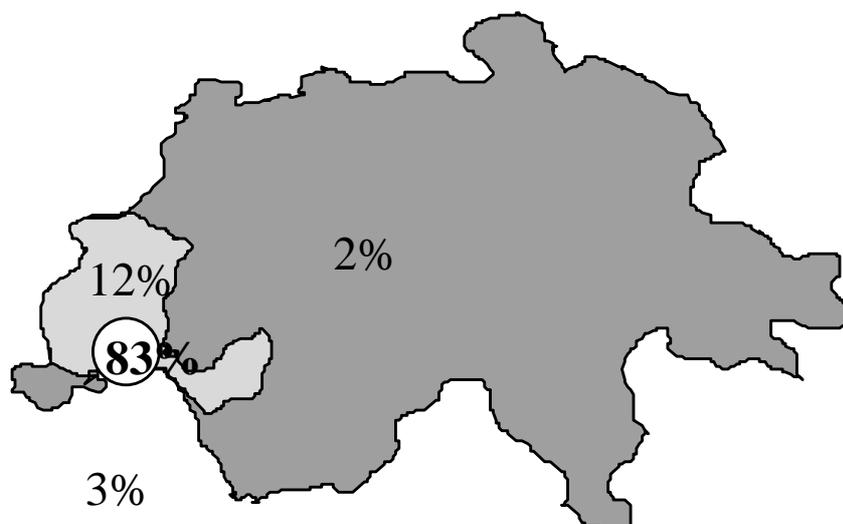


Les patients inclus se retrouvent être en majorité des Suisses (76%), en correspondance grossière avec la répartition de la population suisse et étrangère dans le Canton. On relève une légère différence dans le rapport Suisses/non Suisses selon qu'il s'agit d'intoxications volontaires (Suisses 72%, non Suisses 28%) ou d'effets indésirables (Suisses 78%, non Suisses 22%).

2.3 PATIENTS INCLUS: DOMICILE

Les 378 patients inclus étaient domiciliés dans les régions suivantes

Figure 5



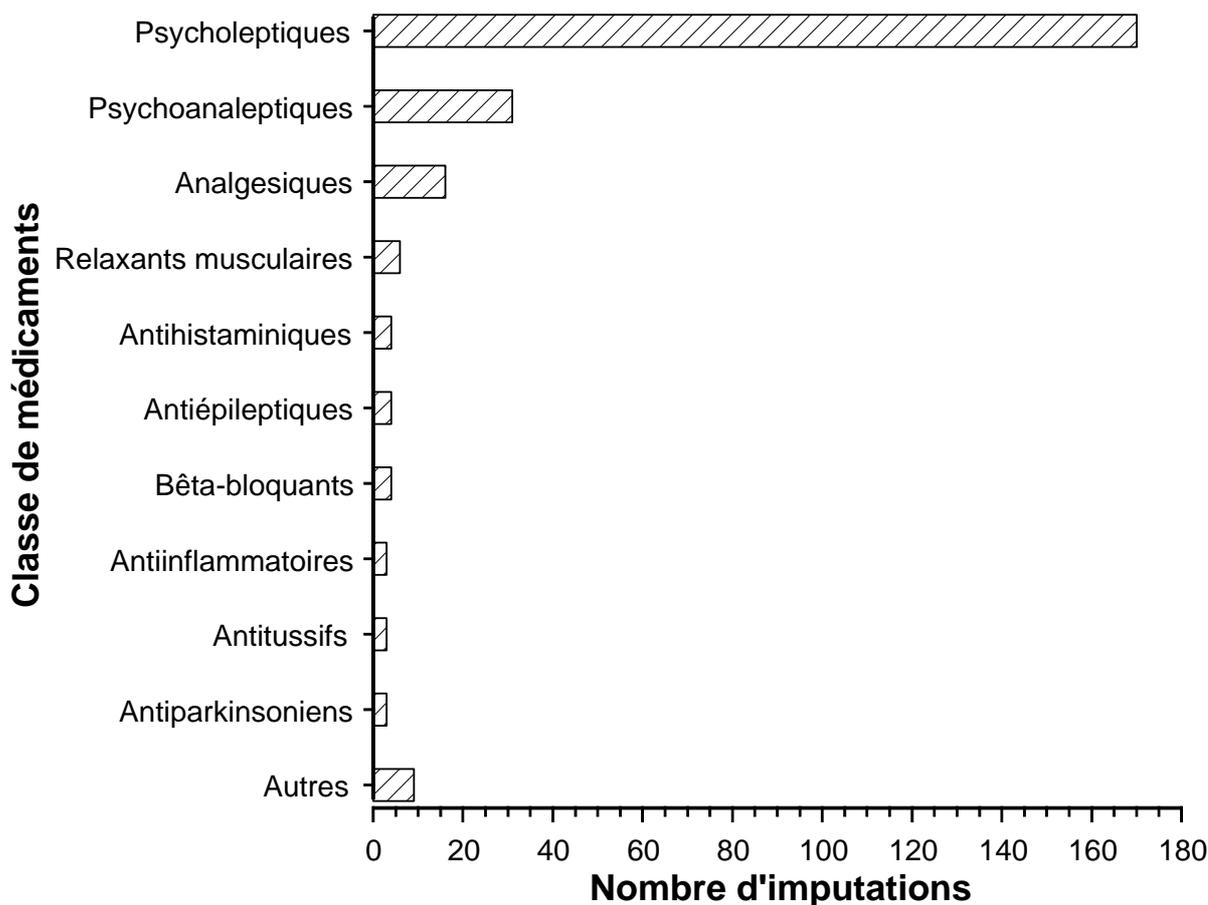
Comme on le voit sur cette figure, la majorité des patients inclus (83%) résident à Lausanne ou dans l'arrondissement correspondant, 12% sont domiciliés dans d'autres localités du canton de Vaud et 5% des patients habitent soit à l'étranger (3%), soit dans un autre canton (2%).

2.4 INTOXICATIONS VOLONTAIRES: DESCRIPTIF SUCCINCT

Les 149 inclusions pour intoxications volontaires ne seront pas abordées dans ce travail. Les circonstances de survenue sont en effet très différentes de celles des effets indésirables. En outre, les informations recueillies lors de la récolte de données visaient en premier lieu à étudier les effets indésirables et sont donc moins pertinentes pour les intoxications médicamenteuses volontaires.

Les médicaments impliqués dans les intoxications médicamenteuses volontaires ont été regroupés par classe ATC (16), en fonction du nombre d'imputations. Leur répartition est présentée dans la figure 6.

Figure 6



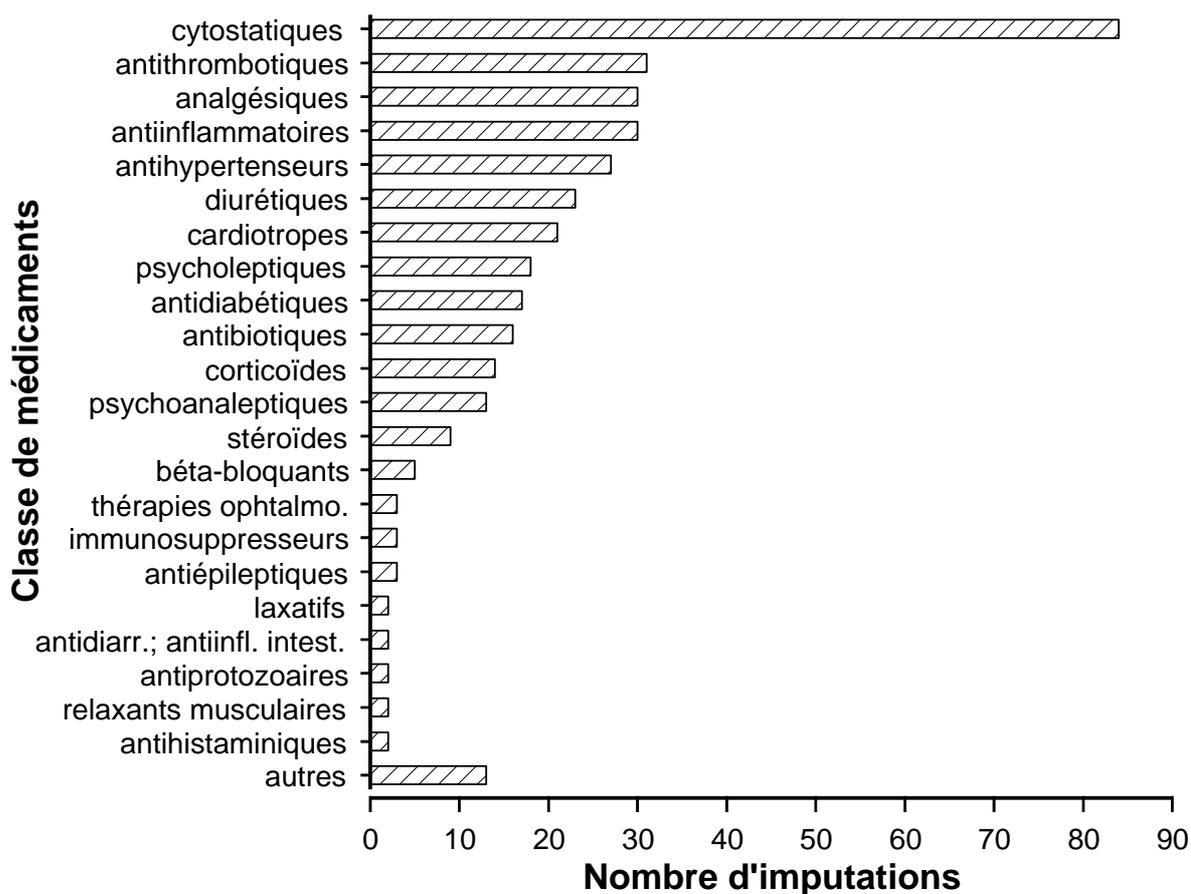
3 EFFETS INDESIRABLES, DESCRIPTIFS

3.1 MEDICAMENTS

3.1.1 Médicaments incriminés

Les médicaments en cause ont été regroupés par classes ATC ¹⁶. Le système ATC est une classification des médicaments gérée par l'OMS et construite de manière hiérarchique dans laquelle les médicaments sont classés d'après le système d'organes cibles, l'indication thérapeutique, l'effet pharmacologique et les caractéristiques chimiques (« **A**natomical **T**herapeutic **C**hemical classification index »). Les différentes classes impliquées dans cette étude sont détaillées ci-dessous par ordre de fréquence décroissante. Plusieurs substances pouvant être impliquées dans le même effet indésirable, le nombre total d'implications (370) est ainsi supérieur au nombre d'effets indésirables observés.

Figure 7



Les cytostatiques représentent la classe la plus fréquemment mise en cause. Ces substances étant fréquemment utilisées en association, plusieurs d'entre elles ont cependant été incriminées dans chaque cytopénie observée.

Les groupes suivants les plus fréquemment recensés sont respectivement les antithrombotiques, les analgésiques et les antiinflammatoires. L'acide acétylsalicylique est souvent rencontré à l'origine d'effets indésirables et se retrouve soit dans la classe des antithrombotiques dans l'indication d'antiagrégation plaquettaire à la posologie de $\leq 500\text{mg}$, soit dans celle des analgésiques lors d'utilisation supérieure à 500mg/j .

Le tableau 9 donne la liste par classes ATC de tous les médicaments incriminés à l'origine d'hospitalisation pour effets indésirables au cours de cette étude.

Tableau 9 : Médicaments incriminés

CYTOSTATIQUES	84	Piroxicam	1
Doxorubicine	15	Acémétacine	1
Cyclophosphamide	12		
Ifosfamide	12	ANTIHYPERTENSEURS	27
Vincristine	8	Enalapril	14
Carboplatine	8	Nifédipine	5
Etoposide	7	Amlodipine	3
Azathioprine	4	Résérpine et diur.incl.autres combin.	1
Cisplatine	4	Vérapamil	1
Dacarbazine	3	Captopril	1
Vindésine	2	Enalapril et diurétiques	1
Actinomycine	2	Diltiazem	1
Méthotrexate	1		
Mitoxantrone	1	DIURETIQUES	23
Mitomycine	1	Hydrochlorothiazide et épargne K	7
Hydroxycarbamide	1	Furosémide	5
Epirubicine	1	Chlortalidone	4
Cytarabine	1	Indapamide	3
Fotémustine	1	Métolazone	2
		Furosémide et épargne K	1
ANTITHROMBOTIQUES	31	Hydrochlorothiazide	1
Acénocoumarol	16		
Acide acétylsalicylique	11	CARDIOTROPES	21
Phenprocoumone	4	Digoxine	11
		Amiodarone	6
ANALGESIQUES	30	Glycéryl trinitrate	2
Acide acétylsalicylique	16	Propafénone	1
Propyphénazone combin.	5	Dinitrate d'isosorbide	1
Ac.acétylsal.combin.	4		
Méthadone	2	PSYCHOLEPTIQUES	18
Métamizole Sodium	1	Oxazépam	4
Morphine	1	Zuclopenthixol	2
Tramadol	1	Midazolam	2
		Diazépam	2
ANTIINFLAMMATOIRES	30	Clotiapine	1
Diclofénac	11	Nitrazépam	1
Acide méfénamique	8	Méthaqualone, combin.	1
Ibuprofène	3	Flunitrazépam	1
Indométacine	2	Cyclobarbital	1
Naproxène	2	Clozapine	1
Ténoxycam	1	Pipampérone	1
Nimésulide	1	Thioridazine	1

ANTIDIABETIQUES	17	Propranolol et thiazides	1
Insuline lente	5	THERAPIES OPHTALMO.	3
Insuline rapide	4	Dexaméthasone	1
Glibenclamide	4	Cartéolol	1
Gliclazide	2	Bétaxolol	1
Metformine	2	IMMUNOSUPPRESSEURS	3
ANTIBIOTIQUES	16	Ciclosporine	3
Amoxicilline et acide clavulanique	6	ANTIEPILEPTIQUES	3
Benzylpénicilline	1	Acide valproïque	2
Roxithromycine	1	Carbamazépine	1
Céfaclor	1	LAXATIFS	2
Céfétamet	1	Laxatif (non précisé)	1
Cefpodoxime	1	Sennaglycosides combin.	1
Ceftriaxone	1	ANTIDIARR., ANTIINFL. INT.	2
Erythromycine	1	Lopéramide	1
Métronidazole	1	Sulfasalazine	1
Clindamycine	1	ANTIPROTOZAIRES	2
Amoxicilline	1	Méfloquine	1
CORTICOIDES	14	Chloroquine	1
Prednisone	10	RELAXANTS MUSCULAIRES	2
Méthylprednisolone	2	Fébarbamate	1
Cortisone	1	Toxine botulinique	1
Déflazacort	1	ANTI-HISTAMINIQUES	2
PSYCHOANALEPTIQUES	13	Diphenhydramine	1
Amitriptyline	4	Prométhazine	1
Fluoxétine	3	AUTRES	13
Citalopram	2	Disulfirame	4
Amitriptyline et psycholeptiques	1	Naltrexone	2
Dibenzépine	1	Nicotine	1
Miansérine	1	Oméprazole	1
Trimipramine	1	Antibiotiques combin.	1
STEROIDES	9	Colchicine	1
Cyprotérone et oestrogène	3	Métoclopramide	1
Désogestrel et oestrogène	1	Ioxitalamate méglumine	1
Estrone	1	Calcium carbonate	1
Gestodène et oestrogène	1	TOTAL	370
Lynestrénol et oestrogène	1		
Noréthistérone et oestrogène	1		
Médrogestone et oestrogène	1		
BETA-BLOQUANTS	5		
Aténolol	3		
Oxprenolol	1		

Les 10 substances les plus fréquemment impliquées sont :

l'acide acétylsalicylique (n=27)

l'ifosfamide (n=12)

l'acénocoumarol (n=16)

le diclofénac (n=11)

la doxorubicine (n=15)

la digoxine (n=11),

l'énalapril (n=14)

la prednisone (n=10)

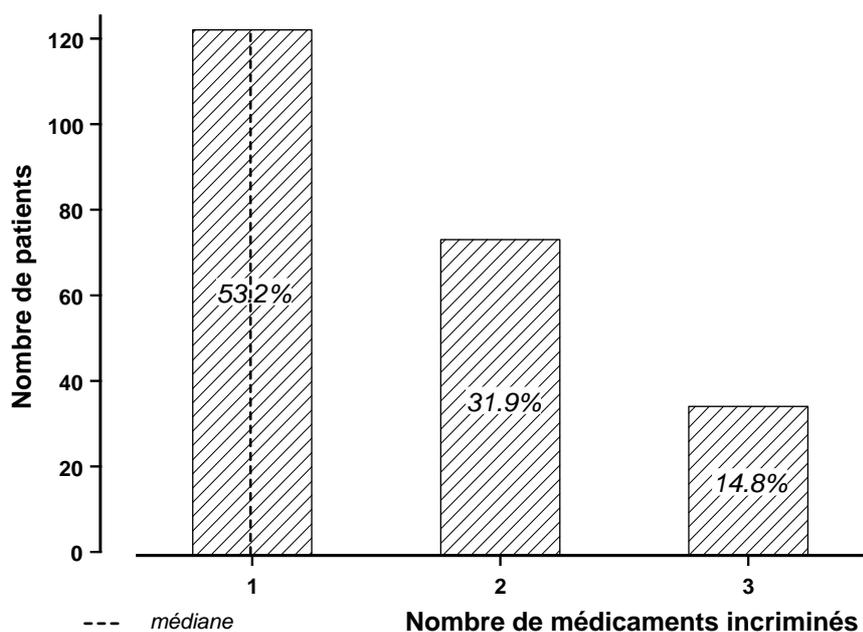
le cyclophosphamide (n=12)

l'acide méfénamique (n=8)

3.1.2 Nombre de médicaments incriminés pour effet indésirable

Parmi les médicaments consommés, un ou plusieurs (jusqu'à trois) ont été impliqués dans un effet indésirable. En réalité, dans quelques situations, plus de trois substances auraient pu être incriminées, mais pour des raisons de simplicité d'informatisation, nous avons choisi de ne pas en tenir compte. Le graphique ci-dessous représente le nombre de patients chez lesquels l'effet indésirable était imputable respectivement à un, deux ou trois médicament. (La médiane des médicaments incriminés est de 1.0.)

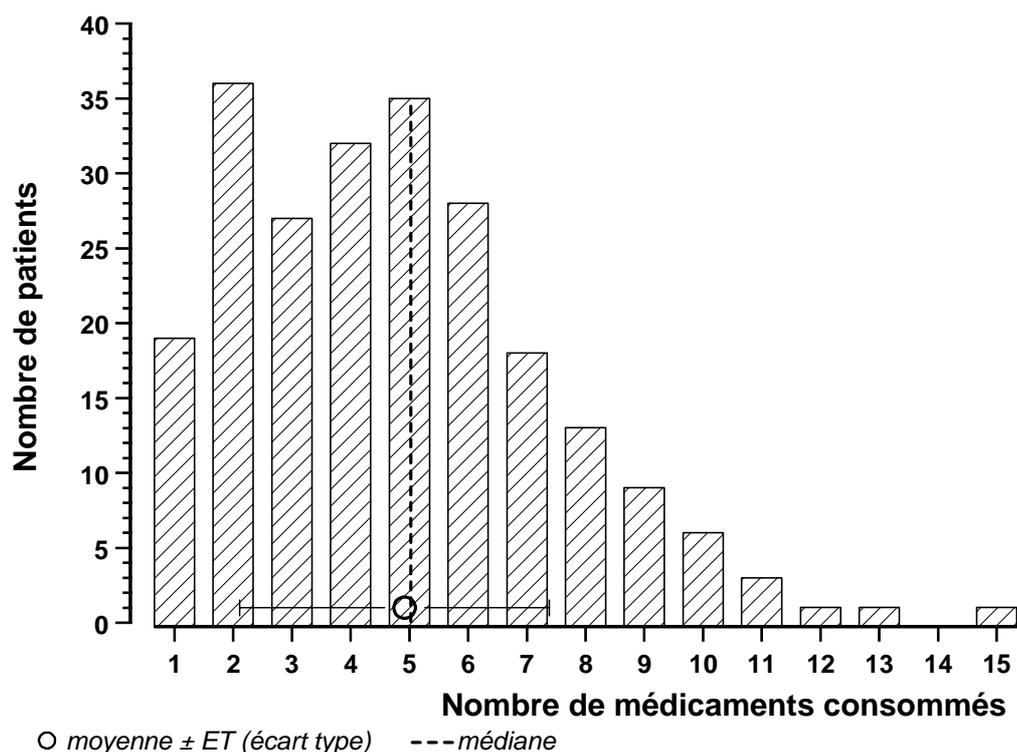
Figure 8



3.1.3 Nombre de médicaments consommés par patient inclus

Sur la figure 9 sont reportés en abscisse le nombre de médicaments prescrits/ consommés et en ordonnée le nombre correspondant de patients inclus en raison d'un effet indésirable.

Figure 9



Pour chaque patient la somme des médicaments utilisés a été déterminée: la consommation la plus faible est de un et la plus élevée de quinze médicaments, avec une moyenne de 4.7 et une médiane de 5.0.

3.1.4 Mécanisme de l'effet indésirable

Le mécanisme à l'origine de chaque effet indésirable a été spécifié en s'efforçant de distinguer les atteintes de type *pharmacologique*, *toxique*, *immuno-allergique* et *idiosyncrasique*. Comme on le voit sur le tableau 10, la majorité des effets indésirables recensés (71%) étaient liés à des effets latéraux (action purement *pharmacologique*, non désirable). Les hémorragies digestives sous anticoagulation orale ou AINS en sont un exemple. Le deuxième type d'atteintes le plus fréquent (22%) est la *toxicité* (atteintes hématologiques des cytostatiques, intoxications digitaliques). Les réactions *allergiques* ne représentent qu'un faible pourcentage (7%) de tous les effets indésirables recensés. En effet, la plupart des patients ayant présenté une allergie, même parfois sévère, ont quitté l'hôpital dans un délai de 6 heures. Ils n'ont donc pas été inclus dans la mesure où ils ne remplissaient pas le critère d'admission requis, soit l'hospitalisation d'une durée de plus de 6 heures. Les réactions qualifiées d'*idiosyncrasiques* ne représentent qu'un pour-cent de tous les effets indésirables.

Tableau 10

MECANISME	n	%
pharmacologique	161	70
toxique	50	22
immuno-allergique	15	7
idiosyncrasique	2	1
Total	228	100

3.1.5 Interactions médicamenteuses

Des interactions médicamenteuses ont été impliquées dans la survenue d'une partie des effets indésirables recensés. Elles n'ont été relevées que lorsqu'elles participaient de manière prépondérante à la survenue de l'effet indésirable et qu'elles ne représentaient pas qu'un épiphénomène. Les différents types d'interaction observées, leur nombre ainsi que le pourcentage par rapport à l'ensemble des effets indésirables sont rapportés dans le tableau 11.

Tableau 11

Types d'interaction	Mécanisme	n	% EI
Interactions dynamiques:	synergie	90	39.3
	antagonisme	2	0.9
Interactions cinétiques:	hépatique	6	2.6
	rénale	1	0.4
	Total	99	43

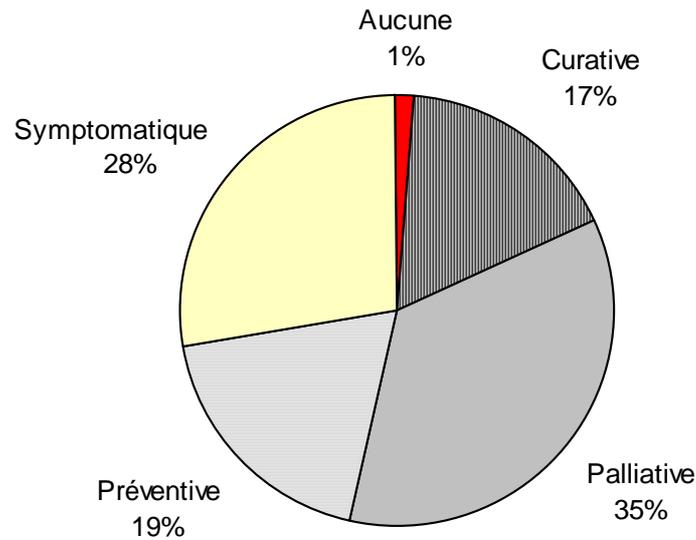
Les interactions de type *synergie* sont les plus fréquentes; une hémorragie digestive sous anticoagulant et antiagrégant en est l'exemple le plus représentatif. Les 2 cas d'*antagonisme* sont dus à l'interaction entre la morphine et la naltrexone (antagoniste des opiacés) prises à 1 jour d'intervalle et entraînant un syndrome de sevrage aigu. L'association fluoxétine et trimipramine chez un patient admis pour hypotension orthostatique est un exemple d'interaction pharmacodynamique et -cinétique. Ces substances peuvent en effet entraîner toutes deux des hypotensions orthostatiques, en outre, la fluoxétine est un inhibiteur enzymatique susceptible de renforcer l'effet des antidépresseurs tricycliques.

3.1.6 Indication des médicaments incriminés

L'indication à l'utilisation de chaque médicament incriminé a été relevée, en séparant les indications à visée *curative*, *palliative*, *symptomatique*, *préventive* et les substances prescrites sans *aucune indication*. La figure 10 montre la répartition des substances en fonction de l'indication.

Une indication pourrait donc être reconnue pour la majorité des prescriptions (99%). Seul 1% des prescriptions ne reconnaissait purement aucune indication.

Figure 10



Les quelques exemples qui suivent illustrent l'évaluation des différents types d'indications.

EXEMPLES

Aucune indication

- Une patiente chez qui une anticoagulation orale, prescrite initialement à titre prophylactique dans un contexte peropératoire, est poursuivie des mois après l'intervention par oubli.
- L'absorption d'une demi bouteille de purgatif à base de senné comme « cure de printemps ».

Indication symptomatique

- Un traitement d'AINS chez un patient souffrant de polyarthrose.
- Une prescription de benzodiazépine chez un patient angoissé se plaignant d'insomnie.

Indication préventive

- Un patient greffé pulmonaire sous traitement d'azathioprine, ciclosporine et prednisone.
- Un patient connu pour une artériopathie sévère des membres inférieurs a récemment subi un pontage artériel et reçoit un anticoagulant oral ainsi qu'un antiagrégant.
- Un traitement anticalcique chez un hypertendu.

Indication palliative

- Un traitement de digoxine chez un insuffisant cardiaque.
- Une chimiothérapie à base de dacarbazine et carboplatine dans le cadre d'une récurrence de sarcome avec métastases pulmonaires multiples.

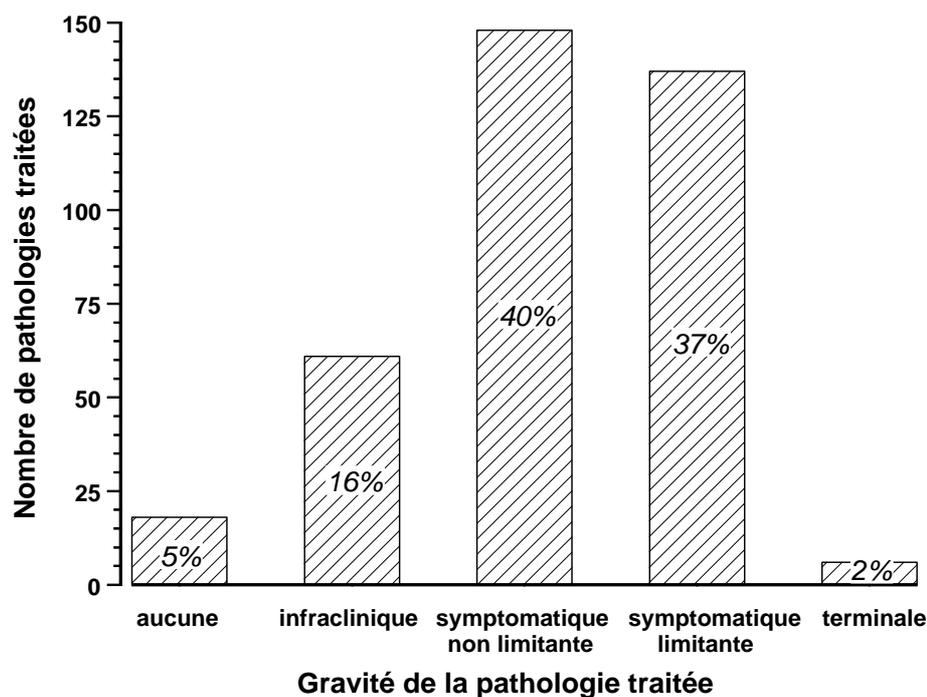
Indication curative

- Une antibiothérapie dans le contexte d'une pneumonie objectivée.
- Une chimiothérapie à base de cyclophosphamide, vincristine et doxorubicine pour un ostéosarcome fémoral sans métastases connues.

3.1.7 Gravité des pathologies traitées

Pour chaque médicament incriminé, la gravité de la pathologie à traiter a été relevée, en distinguant les affections *infracliniques*, *symptomatiques*, *limitantes*, *terminales* ou d'*aucune gravité*. Le graphique qui suit présente la distribution des pathologies traitées en fonction de leur degré de gravité.

Figure 11



La majorité des médicaments ont été prescrits pour des affections *symptomatiques* (40%) ou *limitantes* (37%); seules 6 substances (2%) ont été administrées dans un contexte de pathologie *terminale*. Enfin 61 (16%) et 18 (5%) médicaments ont été prescrits pour des affections respectivement *infracliniques* et d'*aucune gravité*. Les exemples qui suivent illustrent la manière dont nous avons évalué le degré de gravité des affections traitées.

EXEMPLES

Pathologie d'aucune gravité

- Les patients sous contraception orale ou bénéficiant d'un traitement prophylactique tel que les antimalariques sont regroupés dans les pathologies d'aucune gravité.

Pathologie infraclinique

- Le diabète de l'âge mûr ou l'hypertension artérielle modérée sans complication systémique ont été considérés comme des pathologies infracliniques.

Pathologie symptomatique

- Une infection urinaire basse ou des nausées gravidiques ont été taxées d'affections symptomatiques.

Pathologie limitantes

- Un diabète avec complications systémiques, une néoplasie maligne ou une pneumonie avec état fébrile ont été considérés comme des affections limitantes.

Pathologie terminales

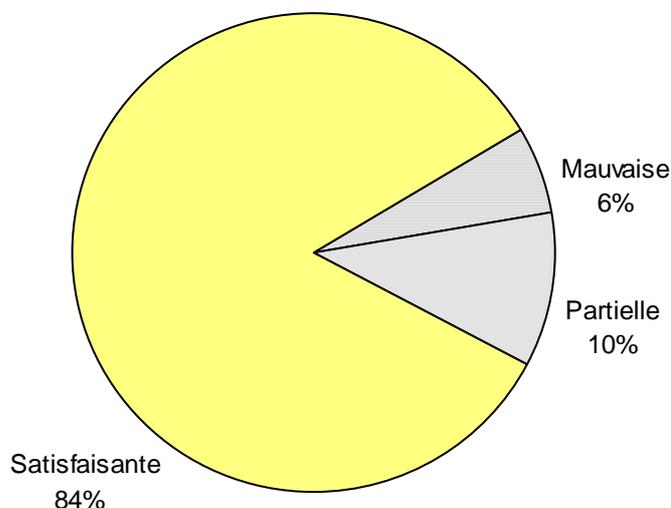
- Un glioblastome non opérable avec hypertension intracrânienne et troubles de la vigilance ou une progression d'une tumeur pulmonaire maligne avec dyspnée au moindre effort ont été regroupés dans les pathologies terminales.

3.1.8 Observance thérapeutique

L'observance thérapeutique est l'application d'une prescription médicale quant à la posologie, l'intervalle entre les prises et la durée globale du traitement.

L'observance du traitement prescrit a été estimée pour chaque patient inclus sur la base de l'anamnèse. Cette évaluation approximative a été faite sur la base d'une échelle de 0 à 2 définissant respectivement une mauvaise observance (0), une observance partielle (1) et une observance satisfaisante (2). La répartition des patients selon ce critère se présente comme suit:

Figure 12



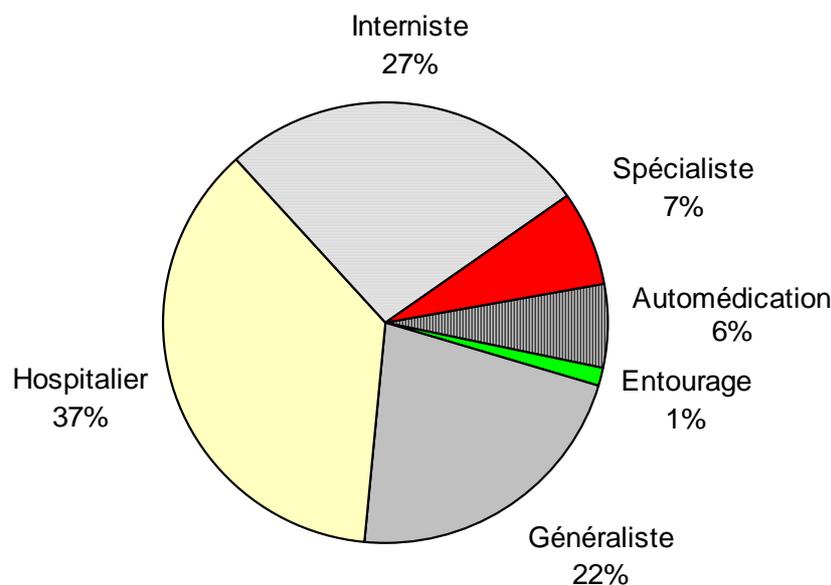
La majorité des patients (84%) ont été considérés comme globalement observants, 10% semblaient ne l'être que partiellement, enfin 6% ont été considérés comme non observants.

Le nombre élevé de patients déclarés observants est certainement surestimé. En effet, l'étude ne comprenait pas les admissions liées à une insuffisance de traitement (ex: dose infrathérapeutique sur oubli de comprimés). L'accent portait donc sur les abus plutôt que sur les omissions puisque seuls les premiers pouvaient être impliqués dans la survenue d'un effet indésirable. Un entretien, unique de surcroît, permet mal de juger de l'observance.

3.1.9 Prescripteurs des médicaments incriminés

L'identité du prescripteur de chaque médicament incriminé a été relevée. Le prescripteur peut être le médecin, le *patient* lui-même (automédication) ou l'*entourage*. Les médecins ont été classés selon le type de formation post graduée suivie: *généralistes*, *internistes* (y compris les spécialités de la médecine interne), *spécialistes* non internistes ou médecins *hospitaliers*. La répartition des prescripteurs des médicaments mis en cause (1-3 par patients inclus) se présente comme suit:

Figure 13



La somme des médicaments incriminés s'élève à 370, soit une moyenne de 1.6 par patient. Les médecins *hospitaliers* ont prescrit 137 de ces substances (37%), dont une majorité de cytostatiques. Les autres prescripteurs médecins sont par ordre de fréquence décroissante les *internistes* (99 médicaments, 27%), les *généralistes* (80 médicaments, 22%) et les *spécialistes* (26 médicaments, 7%). L'*automédication* représente 6% de toutes les prescriptions et l'*entourage* 1%. La substance incriminée la plus fréquemment consommée en automédication est l'acide acétylsalicylique (70%). La représentation des spécialistes non internistes (ex.: chirurgiens, ophtalmologues, dermatologues...) en tant que prescripteurs de médicaments incriminés est relativement faible. Ceci est probablement à corrélérer avec le collectif de patients orientés aux Urgences de médecine du CHUV, qui, à priori, ne comprend qu'une minorité de patients traités pour des affections non médicales.

La durée médiane d'utilisation de tous les médicaments incriminés est de 25 jours (quartile inférieur: 3 jours, quartile supérieur: 284 jours) alors que la moyenne s'élève à 656 jours. En prenant seulement le premier médicament incriminé pour chaque patient, on obtient des résultats similaires, soit une médiane de 30 jours (quartile inférieur: 5 jours, quartile supérieur: 270 jours) et une durée moyenne de 695 jours. Cette discordance entre médiane et moyenne illustre l'importante asymétrie dans la distribution des durées de traitement.

3.1.10 Caractéristiques des prescripteurs médecins

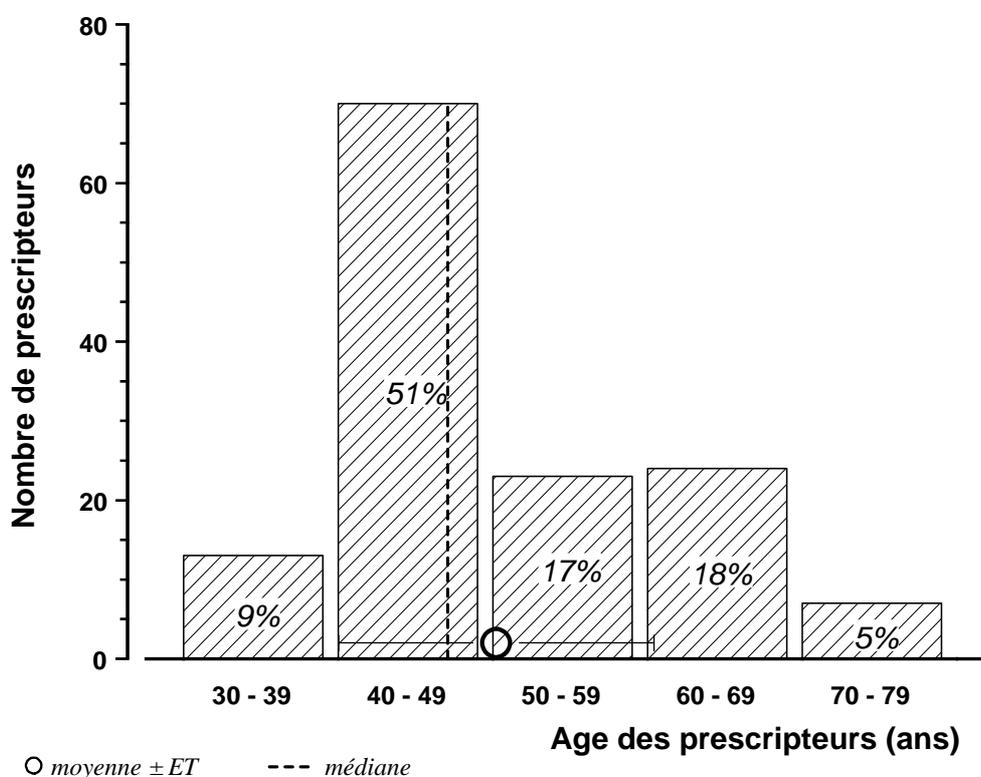
L'identité, le type de spécialité, l'année de naissance, l'année de diplôme et l'année d'installation des médecins prescripteurs des médicaments incriminés ont été récoltés. Sur les 229 effets indésirables recensés, la prescription n'était pas le fait de médecin dans 21 cas, il s'agissait d'automédication (n = 17) ou de prescription faite par l'entourage du patient (n = 4). Parmi les 208 médecins prescripteurs, 145 étaient des médecins non hospitaliers dont 54 généralistes (37%), 72 internistes (50%) et 19 spécialistes (13%). Les médecins hospitaliers étaient au nombre de 63. Ces derniers n'ont pas été pris en considération dans ce qui suit dans la mesure où le milieu hospitalier est un lieu de formation où, de

surcroît, les décisions sont rarement prises individuellement. Selon la statistique FMH 1994, la population des médecins suisses installés se répartit en 20% de généralistes, 27% d'internistes et 53% de spécialistes (y compris les spécialités chirurgicales). Parmi les 145 médecins prescripteurs non hospitaliers, on relève 115 prescripteurs différents; cela implique que certains d'entre eux (25) sont représentés plusieurs fois dans l'étude: 20 et 5 médecins sont représentés respectivement 2 et 3 fois.

Un prescripteur a été pris en compte par "événement médicamenteux". Il ne s'agit en effet pas d'une étude sur les médecins mais sur les prescriptions de médicaments ayant entraîné des effets indésirables.

La répartition selon l'âge des prescripteurs non hospitaliers, toutes spécialités confondues, est représentée sur le graphique 14, établi sur la base de 137 données, l'âge de 8 médecins n'étant pas connu.

Figure 14



La moitié des prescripteurs ont un âge compris entre 40 et 50 ans, la médiane est de 47 ans, la moyenne de 50.2 ans (écart type 10.2). Ces deux valeurs sont superposables à la moyenne et à la médiane de l'âge des médecins suisses en pratique privée toutes spécialités confondues (statistique FMH 1994).

Le plus jeune prescripteur a 30 ans, et le plus âgé 79 ans. En calculant les moyennes d'âge des prescripteurs par spécialité, on obtient des moyennes légèrement différentes, soit 47.5 ans (écart type 9.5) pour les généralistes, 48.0 ans (écart type 7.5) pour les spécialistes et 52.7 ans (écart type 10.8) pour les internistes.

La durée de formation des prescripteurs a été calculée en retranchant l'année du diplôme fédéral à l'année d'installation. La somme des années de formation divisée par le nombre de médecins représente la durée moyenne de formation. En réalité, les années écoulées entre le diplôme et l'installation ne correspondent pas toujours à des années de formation (années sabbatiques, maternités etc.). L'âge moyen lors du diplôme, calculé pour 137 prescripteurs, toutes spécialités confondues, est de 27.6 ans.

On note peu de variation entre les spécialités, soit 27.2 ans pour les internistes, 27.7 ans pour les généralistes et 28.6 pour les spécialistes. L'âge moyen lors de l'installation, calculé pour 107 prescripteurs toutes formations confondues, est de 36.7 ans. En distinguant les différentes spécialités, on obtient une moyenne à 34.4 ans pour les généralistes, 37.5 pour les spécialistes et 38.9 pour les internistes.

La durée moyenne de formation, évaluée pour 107 prescripteurs, est de 9.5 ans. On observe les variations attendues entre les différentes formations, soit de 7.4 ans en moyenne pour les généralistes, 8.9 pour les spécialistes et 11.9 pour les internistes. Le calcul des médianes et des quartiles donne sensiblement les mêmes estimations. Le tableau 12 résume ces résultats.

Tableau 12

	Age moyen en 1994		Diplôme âge moyen		Installation âge moyen		Formation durée moyenne	
Toutes catégories	50.2	± 10.2	27.6	± 5.0	36.7	± 6.4	9.5	± 6.0
Généralistes	47.5	± 9.5	27.7	± 5.8	34.4	± 4.0	7.4	± 2.7
Internistes	52.7	± 10.8	27.2	± 4.3	*38.9	± 7.8	11.9	± 7.4
Spécialistes	48.0	± 7.5	28.6	± 4.8	37.5	± 5.1	8.9	± 6.1

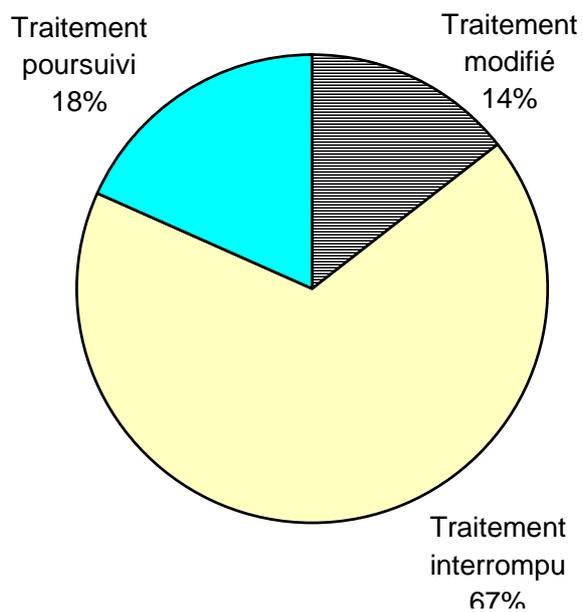
* Cette moyenne comprend deux médecins, qui après une carrière universitaire, se sont installés en cabinet à l'âge de 67 ans pour l'un et 70 ans pour l'autre. En les éliminant du calcul de la moyenne, celle-ci s'abaisse à 37.6 ans (écart-type 4.6).

3.1.11 Comparaison des traitements à l'entrée et à la sortie de l'hôpital

Les données concernant le traitement prescrit à la sortie de l'hôpital ont été récoltées essentiellement sur la base des lettres de sortie. Les modifications que le médecin traitant aurait pu apporter ultérieurement n'ont pas été prises en compte.

Le plus souvent, les médicaments incriminés dans les effets indésirables à l'origine de l'hospitalisation n'ont pas été prescrits à nouveau à la sortie de l'hôpital (67%). Dans 14% des situations, le traitement a été modifié par adaptation posologique ou par suppression d'une partie du traitement initial, quelquefois par les deux. Seuls 18% des patients se sont vu prescrire tous les médicaments incriminés à l'entrée, aux mêmes posologies. La moitié d'entre eux recevaient des traitements cytostatiques à l'origine d'effets indésirables hématologiques. D'autres (2/4) ont poursuivi un traitement de disulfirame alors qu'ils avaient été hospitalisés pour des malaises sur interaction alcool-disulfirame. Certains patients sous insulinothérapie admis pour coma hypoglycémique ont maintenu les mêmes posologies à la sortie de l'hôpital, de même l'anticoagulation orale n'a pas toujours été interrompue après une hémorragie digestive. La figure 15 illustre ces données.

Figure 15 : traitement à la sortie de l'hôpital par rapport au traitement à l'admission



3.2 EFFETS INDESIRABLES

3.2.1 Observations

Chaque cas inclus a été caractérisé par un seul effet indésirable; dans les quelques rares cas où coexistaient plusieurs manifestations liées à un médicament, seule la plus significative a été retenue. Les effets indésirables sont dénombrés dans le tableau suivant selon le principal système atteint (classification OMS):

Tableau 13

SYSTEME ATTEINT	Nombre d'effets indésirables
Système Gastro-Intestinal	68
Lignée Sanguine Blanche	35
Système Cardio-Vasculaire	27
Système Nerveux Central et Périphérique	19
Métabolisme	17
Vaisseaux Sanguins Extra-cardiaques	12
Rythme et Fréquence Cardiaques	11
Système Urinaire	8
Etat Général	8
Lignée Sanguine Rouge	5
Immunité	5
Plaquettes, Saignements, Coagulation	3
Peau et Annexes	3
Système Respiratoire	2
Foie et Voies Biliaires	2
Système Ostéo-Articulaire	2
REACTIONS LOCALES	1
TOTAL	228

Le détail (classification OMS) des effets indésirables recensés est mentionné dans le tableau 14. Ils sont regroupés par ordre de fréquence décroissante à l'intérieur de chaque système atteint. Certains effets indésirables qui nous semblaient apparentés ont été regroupés sous un terme commun (*), ce qui constitue la seule variante par rapport à la classification OMS.

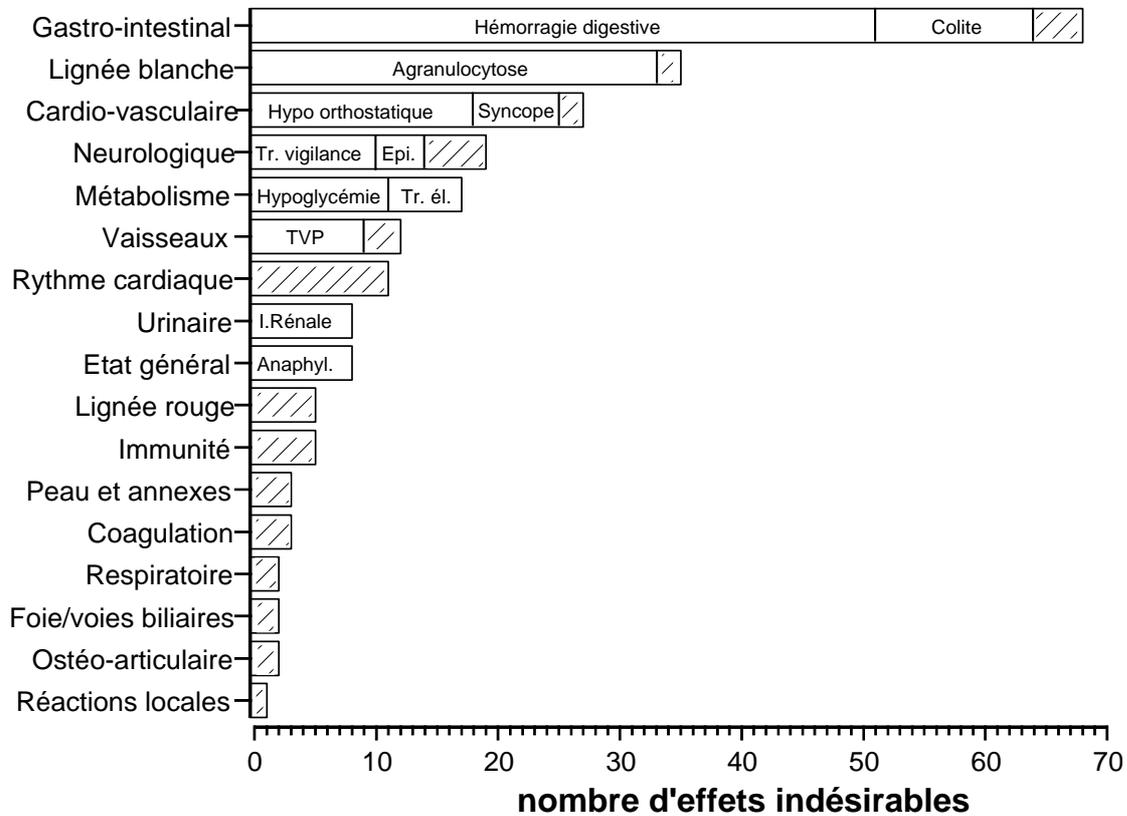
Tableau 14

GASTRO-INTESTINAL	68	VAISSEAUX	12
Hémorragie digestive*	51	Thrombophlébite profonde du MI	9
Hémorragie gastro-intestinale	13	Hémorragie cérébrale	3
Ulcère duodénal hémorragique	11	RYTHME CARDIAQUE	11
Ulcère gastrique hémorragique	10	Bradycardie	4
Méléna	4	Bloc AV complet*	3
Ulcère duodénal	2	Bloc AV complet	2
Perforation gastrique	2	Bloc AV complet avec syncope	1
Duodénite	2	Bradycardie sinusale	2
Gastrite	2	Arythmie	1
Gastrite érosive	2	Tachycardie supraventriculaire	1
Ulcère gastrique	1	URINAIRE	8
Gastrite hémorragique	1	Insuffisance rénale aiguë	8
Hémorragie digestive	1	ETAT GENERAL	8
Entérocolite*	13	Réaction anaphylactoïde	5
Diarrhée, <i>Clostridium difficile</i>	10	Syndrome de sevrage	2
Diarrhée	3	Douleur thoracique	1
Trouble gastro-intestinal	1	LIGNEE SANGUINE ROUGE	5
Nausées	1	Anémie*	3
Vomissement	1	Anémie hypochrome	2
Anorexie	1	Anémie	1
LIGNEE SANGUINE BLANCHE: 35	35	Pancytopénie	2
Agranulocytose	33	IMMUNITE	5
Pancytopénie	2	Infection virale	2
CARDIO-VASCULAIRE	27	Infection à <i>Pneumocystis carinii</i>	1
Hypotension orthostatique	18	Septicémie	1
Syncope	7	Abcès	1
Défaillance cardiaque	1	PEAU ET ANNEXES	3
Oedème du membre inférieur	1	Urticaire aiguë	1
NEUROLOGIQUE	19	Eruption	1
Troubles de la vigilance*	10	Exanthème	1
Somnolence	4	COAGULATION	3
Désorientation	3	Epistaxis	2
Confusion mentale	1	Hématome	1
Etourdissement	1	RESPIRATOIRE	2
Coma	1	Fibrose pulmonaire	1
Epilepsie*	4	Asthme	1
Epilepsie psychomotrice	2	FOIE/VOIES BILIAIRES	2
Epilepsie	2	Hépatite*	2
Vertige	2	Hépatite	1
Dystonie	1	Hépatite cholestatique	1
Céphalée	1	OSTEO-ARTICULAIRE	2
Dyskinésie	1	Fracture pathologique	2
METABOLISME	17	REACTIONS LOCALES	1
Hypoglycémie	11	Nécrose au point d'injection	1
Troubles électrolytiques*	6	TOTAL	228
Hyponatrémie	4		
Hypokaliémie	1		
Hypercalcémie	1		

Un patient insuffisant rénal ne présentait pas d'effet indésirable. Il a été hospitalisé préventivement pour une réhydratation après injection par erreur de produit de contraste.

Le figure 16 présente la distribution des effets indésirables en fonction de l'organe atteint.

Figure 16

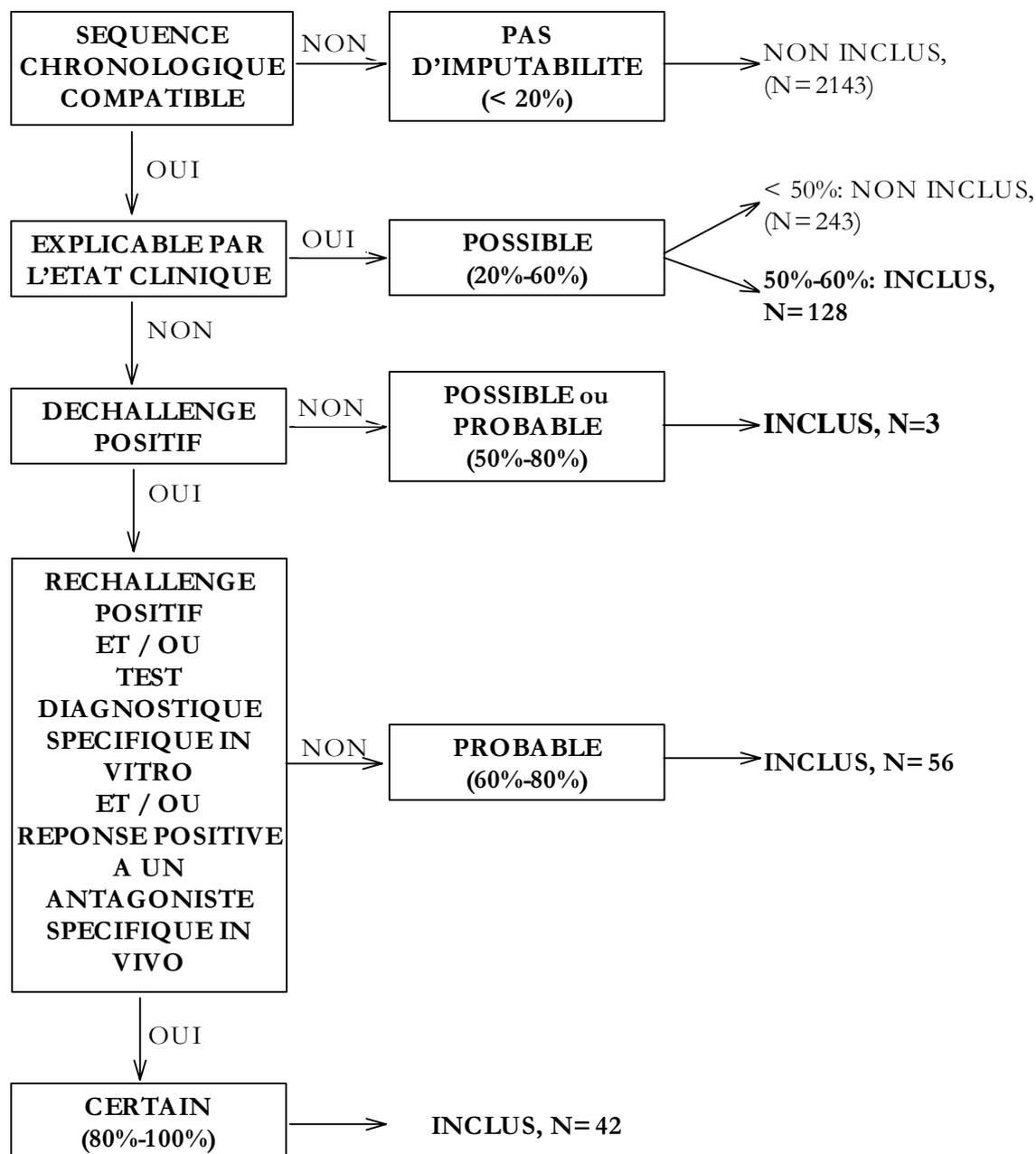


Les hémorragies gastro-intestinales représentent les effets indésirables les plus fréquemment observés dans l'étude, suivi par les agranulocytoses et par les hypotensions orthostatiques. Cet ordre est en accord avec les types de médicaments le plus souvent incriminés (cytostatiques, antithrombotiques, analgésiques, anti-inflammatoires et antihypertenseurs).

3.2.2 Imputabilité

L'algorithme ci-après, élaboré selon les critères OMS, a été appliqué à chaque patient admis afin de déterminer le degré d'imputabilité de l'effet indésirable attribuable au médicament. Le nombre de patients correspondant à chaque degré d'imputabilité est mentionné :

Tableau 15



On remarque un chevauchement des valeurs d'imputabilité. Selon cet algorithme, 60% d'imputabilité peut correspondre à la catégorie "fortement" *possible* ou "faiblement" *probable*. De même, la valeur de 80% peut signifier une imputabilité "fortement" *probable* ou "faiblement" *certaine*. L'évaluation précise du pourcentage d'imputabilité à l'intérieur de chaque catégorie a été modulée par les données cliniques. Les quelques situations suivantes illustrent ces divers degrés d'imputabilité.

EXEMPLES

Imputabilité possible, <50%

- Un patient de 44 ans, présentant un glioblastome multiforme, reçoit de la dexaméthasone depuis quelques mois; il est admis pour une thrombose veineuse profonde du membre inférieur.

Le corticoïde a pu jouer un rôle favorisant dans la survenue d'une thrombose. Toutefois, l'imputabilité de cette pathologie au médicament a été considérée inférieure à 50%; cela signifie que la probabilité qu'une thrombose survienne en dehors d'une prise de corticoïde est estimée supérieure à 50%.

Imputabilité possible, 50%

- Un patient, consommateur régulier d'alcool et souffrant occasionnellement d'épigastralgies, prend 1 gramme d'acide acétylsalicylique par jour pendant 4 jours. Il présente une hématurie et un méléna. L'examen endoscopique montre une brèche oesophagienne et une bulbite.

La séquence chronologique parle en faveur d'une cause médicamenteuse, toutefois, le contexte d'alcoolisme chronique peut avoir joué un rôle non négligeable et abaisse le degré d'imputabilité à 50%.

Imputabilité possible, 60%

- Une patiente polytoxicomane, connue pour un SIDA à un stade avancé, partiellement sevrée de benzodiazépines lors d'un court séjour en milieu hospitalier, présente une crise d'épilepsie le jour de la sortie de l'hôpital.

Une imputabilité médicamenteuse doit être évoquée. Néanmoins la pathologie principale pourrait avoir favorisé la survenue d'une épilepsie, même si aucune lésion cérébrale macroscopique n'a été visualisée au CT scanner. Un « dechallenge » ou un « rechallenge » n'étant pas réalisables, l'imputabilité a été considérée comme *possible* à 60%.

Imputabilité probable, 60%

- Un patient de 82 ans sous citalopram, zuclopenthixol et tramadol depuis peu de temps développe un état confusionnel. On note une amélioration à l'arrêt des médicaments précités (« dechallenge » positif), mais le patient souffrant d'un syndrome psycho-organique, l'imputabilité a été estimée *probable* à 60% seulement.

Imputabilité probable, 70%

- Un patient alcoolique chronique avec une cirrhose connue est hospitalisé pour une hépatite aiguë. Il dit avoir stoppé sa consommation d'alcool depuis la prescription de disulfirame trois semaines plus tôt. Le médicament est interrompu à l'entrée; l'évolution est défavorable et le patient décède après quelques jours d'hospitalisation.

La séquence chronologique entre l'exposition au disulfirame et la survenue de l'hépatite est compatible avec un effet indésirable médicamenteux. En outre, cette hépatite aiguë correspond mal à l'évolution « naturelle » de la pathologie de base du patient ou à une infection virale. Le patient avait en effet stoppé sa consommation d'alcool depuis trois semaines et les sérologies hépatiques sont restées négatives. Néanmoins, le décès survenu rapidement n'a pas permis d'évaluer le résultat du « dechallenge » et, selon notre protocole, l'imputabilité aurait dû être *possible* seulement. En tenant compte des éléments cliniques, une imputabilité *probable* (70%) nous a semblé plus adéquate. A noter que cette stratégie d'imputation, constituant une « entorse » au protocole n'a été appliquée qu'à trois patients du collectif qui sont tous trois inclus dans la catégorie *probable*, 70 ou 80%.

Imputabilité probable, 80%

- Un patient traité pendant une semaine jusqu'à il y a un mois par amoxicilline-acide clavulanique et depuis 15 jours sous anticoagulation orale (acénocoumarol) développe une hépatite cholestatique. Les sérologies virales hépatiques et l'ERCP (endoscopic retrograde cholangiopancreatography) excluent respectivement une pathologie virale et obstructive. Après l'arrêt du médicament, les tests hépatiques se normalisent. En considérant la chronologie, l'anticoagulant est plus suspect que l'antibiotique. La littérature médicale cite un certain nombre de cas d'hépatite cholestatique sous anticoagulants coumariniques. De plus, un « rechallenge » accidentel d'amoxicilline-acide clavulanique n'a pas entraîné de modification du profil des tests hépatiques. Cette hépatite cholestatique a donc été considérée comme probablement (80%) imputable à l'acénocoumarol.

Imputabilité certaine, 90%

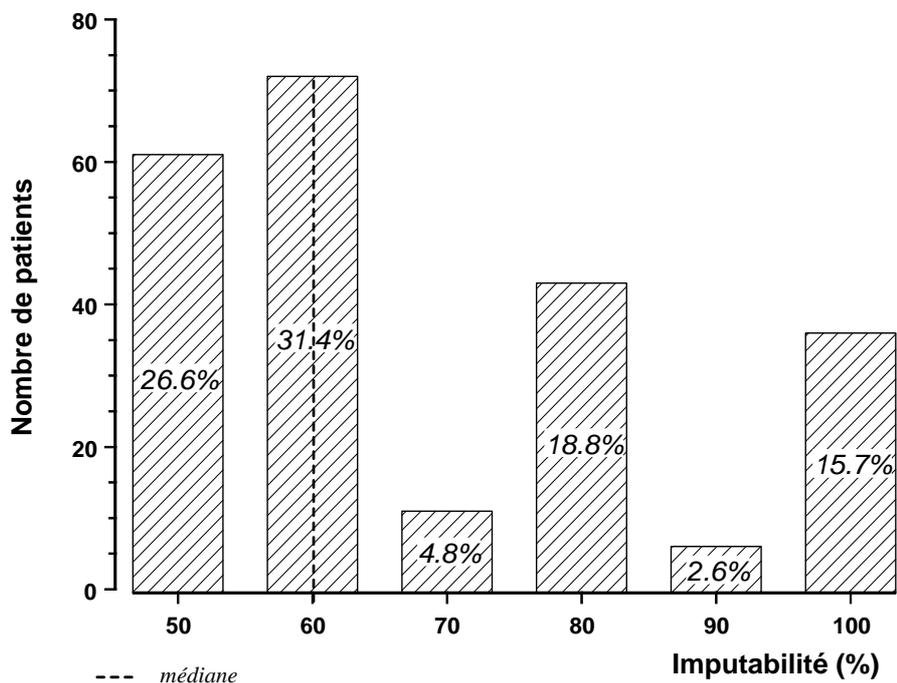
- Une jeune patiente est adressée pour des diarrhées peu après un traitement antibiotique. La recherche de *Clostridium difficile*, dont la présence est considérée comme un test de laboratoire spécifique pour une colite pseudo-membraneuse, est positive. La patiente a été incluse avec une imputabilité certaine de 90% et non 100% en raison d'un antécédent de colite mal définie qui pourrait avoir joué un rôle mineur.

Imputabilité certaine, 100%

- Une diabétique traitée par insuline depuis des années reçoit depuis 15 jours un β -bloquant en gouttes oculaires. Elle est hospitalisée pour une syncope et crise convulsive. A l'entrée, une hypoglycémie sévère est objectivée et la patiente se réveille après l'injection de glucagon. La responsabilité de l'insuline est certaine, le β -bloquant quant à lui a probablement joué un rôle favorisant en masquant les symptômes d'hypoglycémie. La survenue d'effets systémiques liés à des préparations ophtalmiques de β -bloquants est bien connue.

La répartition des degrés d'imputabilité chez les patients inclus est présentée dans la figure 17.

Figure 17 : degré d'imputabilité des effets indésirables recensés

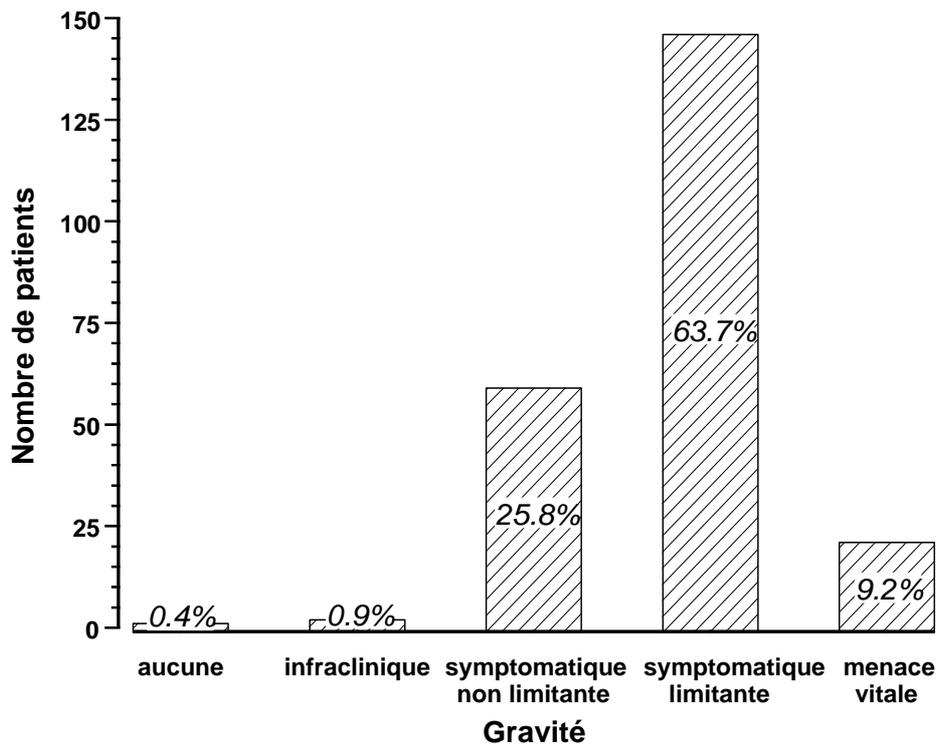


La majorité des patients (58%) présentent une imputabilité de 50% ou 60%. La médiane s'élève à 60% et la moyenne à 68.6%. Les valeurs de 70% et 90% n'ont que rarement été attribuées. Elles représentent toutes deux la valeur limite inférieure de leur catégorie respective. Or les valeurs supérieures ont été choisies lorsque les critères étaient remplis sans équivoque. En outre, ces 2 valeurs ne couvrent qu'une seule catégorie d'imputabilité à l'opposé des imputabilités de 60% et 80%.

3.2.3 Gravité

Un degré de gravité a été estimé pour chaque effet indésirable, dont la distribution est présentée sur la figure 18.

Figure 18



L'évaluation de la gravité clinique des effets indésirables a été faite à l'admission. Dans 90% des cas, l'état clinique a été jugé limitant ou symptomatique, et chez 9% des patients l'effet indésirable constituait une menace vitale. Seul 1% des effets indésirables n'a entraîné aucune manifestation clinique. Les cas suivants illustrent ces différents degrés de gravité.

EXEMPLES

Menace vitale

- Sous anticoagulation orale pour une insuffisance artérielle des membres inférieurs, un patient de 80 ans développe un hématome sous-dural aigu; au moment de l'admission, il présente des troubles de l'état de conscience et un hémisyndrome moteur.
- Une patiente de 88 ans, avec insuffisance cardiaque jusqu'ici compensée, est admise en choc cardiogène sur un bloc atrio-ventriculaire complet lié à une intoxication digitalique.

Effet indésirable limitant

- Une patiente de 27 ans traitée récemment par actinomycine et cyclophosphamide pour une récurrence de rhabdomyosarcome est hospitalisée en raison d'une agranulocytose fébrile.
- Une patiente de 82 ans traitée par énalapril et hydrochlorothiazide est admise pour une chute et syncope lors du passage en orthostatisme.

Effet indésirable symptomatique

- Une jeune patiente en début de grossesse reçoit du métoclopramide depuis un jour; elle se présente à l'hôpital avec des dyskinésies faciales.

- Un patient sous céphalosporine pour une infection des voies respiratoires hautes développe des diarrhées profuses.

Effet indésirable infraclinique ou sans gravité

- Du cytomegalovirus est mis en évidence dans le sang d'un patient greffé pulmonaire immuno-supprimé par ciclosporine, azathioprine et prednisone.
- Un patient connu pour une insuffisance rénale modérée reçoit par erreur un produit de contraste ionique lors d'un CT scanner prévu sans injection. Il est hospitalisé "préventivement" pour recevoir une hyperhydratation.

3.2.4 Evitabilité

Seules les évitabilités significatives (estimées égales ou supérieures à 50%) ont été prises en compte. Pour 128 effets indésirables, représentant 56% du collectif, un tel degré d'évitabilité a été mis en évidence.

Le tableau 15 énumère les critères d'évitabilité spécialement élaborés et validés pour cette étude et qui ont servi de support pour l'évaluation de chaque cas. En regard de chacun de ces critères figure le nombre de patients chez lesquels il a été retrouvé. La somme de ces critères est plus élevée que le nombre d'effets indésirables évitables puisque pour chaque effet secondaire plusieurs critères pouvaient être remplis. La responsabilité de l'évitabilité peut être attribuée au médecin, au patient lui-même ou à l'entourage. Dans le cas où plusieurs critères sont remplis, la responsabilité a pu être partagée entre plusieurs personnes.

Tableau 16

CRITERES D'EVITABILITE	n
signes annonciateurs non pris en compte	39
individualisation de la posologie inadéquate	32
contre-indications non respectées	21
interactions non prises en compte	17
intolérance anamnesticque non prise en compte	17
durée du traitement inadéquate	13
indication non reconnue	9
dose prescrite inadéquate	9
surveillance thérapeutique inadéquate	9
prévention non appliquée	5
Total	171

Les exemples mentionnés ci-après illustrent l'application de ces critères:

EXEMPLES

Signes annonciateurs non pris en compte

- Une patiente sous sulfasalazine depuis deux mois consulte pour un état fébrile accompagné d'une stomatite. Un antibiotique lui est prescrit et le traitement de sulfasalazine poursuivi sans qu'une formule sanguine soit effectuée. Cet examen pratiqué deux semaines plus tard révèle une agra-

nulocytose profonde, réversible après l'arrêt du médicament. Nous avons considéré que la présentation clinique et la prise de sulfasalazine, connue pour ses effets indésirables hématologiques, auraient dû inciter le médecin traitant à effectuer une formule sanguine. L'arrêt précoce du médicament aurait pu éviter une hospitalisation (évitabilité de 50 %).

Individualisation de la posologie inadéquate

- Une patiente âgée, cachectique, connue pour une insuffisance rénale modérée, est hospitalisée en raison d'une suspicion d'intoxication digitalique (bradycardie et nausées), confirmée par un taux sérique bien au dessus des marges thérapeutiques. La dose prescrite, de 0.25mg par jour, correspond à la posologie recommandée pour un patient de poids normal et sans insuffisance rénale. Elle est inadaptée pour cette patiente.

Contre-indications non prises en compte

- Une patiente avec une anamnèse de thrombose veineuse profonde survenue sous contraception orale reçoit une substitution oestro-progestative en début de ménopause et présente quelques mois plus tard une récurrence de thrombose veineuse.

Interactions non prises en compte

- Une patiente alcoolique chronique, depuis peu sous disulfirame, est hospitalisée pour des céphalées intenses après ingestion d'alcool alors qu'elle avait été informée des conséquences d'une telle interaction. Dans cet exemple, la patiente porte la responsabilité de l'évitabilité.

Intolérance anamnétique non prise en compte

- Les cas d'agranulocytoses à répétition après chaque cure de chimiothérapie dans un contexte de traitement à visée curative n'ont pas été considérés comme évitables. En revanche, dans un contexte purement palliatif, le critère "intolérance anamnétique non pris en compte" a été retenu pour juger de l'évitabilité. Citons par exemple le cas de ce patient traité par cyclophosphamide, doxorubicine et vincristine pour un lymphome dans le cadre d'un SIDA qui est hospitalisé pour des agranulocytoses fébriles après chaque chimiothérapie, sans que le traitement ne soit modifié.

Durée inadéquate du traitement

- Un patient greffé rénal est traité par colchicine pour une goutte et présente des diarrhées après un jour de traitement déjà. Par manque d'information sur les effets indésirables de la colchicine, il poursuit ce traitement pendant 5 jours et doit être hospitalisé en raison d'une déshydratation.

Indication non reconnue

- Un exemple d'indication non reconnue est la prescription d'un barbiturique comme somnifère chez une patiente de 80 ans. Elle est retrouvée somnolente et désorientée tôt le lendemain, après deux prises de cyclobarbitol, dont une en milieu de nuit. Une franche amélioration de son état central survient durant l'hospitalisation (2 jours).

Dose prescrite inadéquate

- Une patiente de plus de 80 ans souffrant d'arthrose reçoit d'emblée une dose de 90 mg/j de morphine *per os* et présente une désorientation et des nausées.

Surveillance thérapeutique inadéquate

- Une thérapie de furosémide et énalapril est introduite durant l'hospitalisation d'un patient présentant une cardiopathie ischémique. En fin de séjour, on observe une augmentation de la créatinine (220 micromoles/l) qui n'incite pas à modifier le traitement, mais un contrôle de la

fonction rénale chez le médecin traitant est proposé dans la lettre de sortie. Pour des raisons peu claires, cet examen n'est pas effectué. Un mois plus tard, le patient est à nouveau hospitalisé pour des vomissements et des troubles de l'état de conscience. Les examens de laboratoire confirment l'insuffisance rénale, réversible à l'arrêt des médicaments précités.

Prévention non appliquée

- Deux toxicomanes sous substitution de méthadone pendant quelques semaines reçoivent une prescription de naltrexone dont la première prise est prévue le lendemain de l'arrêt de la méthadone; ils développent un syndrome de sevrage aigu peu après la prise du premier comprimé de naltrexone.

Ces exemples montrent qu'il existe un certain degré de chevauchement dans les critères d'évitabilité. Seul le critère nous paraissant le plus approprié a été relevé lorsque nous avons été confronté à ce type de situation. Cependant, deux ou trois critères ont pu être remplis dans les situations où plusieurs erreurs s'enchaînaient de façon *indépendante*.

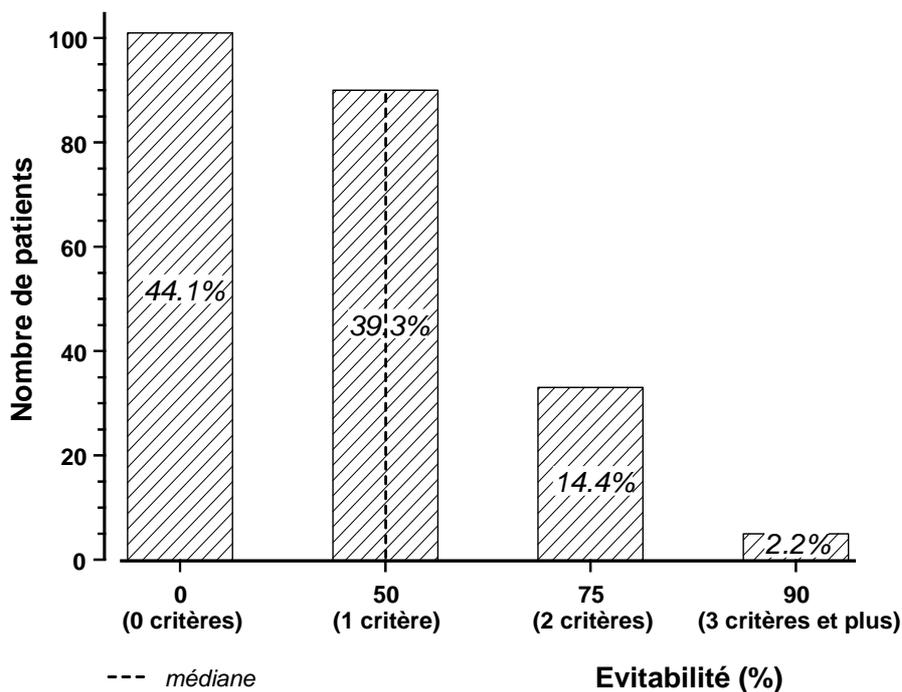
L'évitabilité a été quantifiée en fonction du nombre de critères d'évitabilité remplis. Rappelons qu'un critère n'était retenu que si l'investigateur jugeait qu'il avait augmenté la probabilité de survenue de l'effet indésirable de 50% au moins. Cette quantification de l'évitabilité se veut donc conservatrice et prudente.

Tableau 17

CRITERE(S) PRESENT(S)	EVITABILITE
0	0%
1	50%
2	75%
3	90%

La répartition du degré d'évitabilité est présentée sur la figure 19.

Figure 19



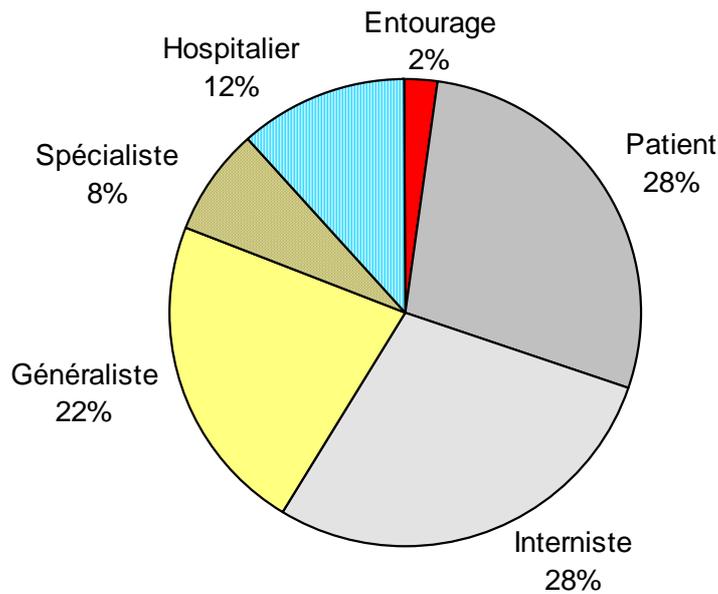
Dans 44% des cas, l'effet indésirable n'a pas été jugé significativement évitable. Une évitabilité de 50% a été estimée dans 39% des cas. Les situations les plus fortement évitables, soit 75% et 90% représentaient respectivement 14% et 2% de tous les effets indésirables.

Une association de certains critères d'évitabilité n'a pas été mise en évidence lorsque plus d'un critère était retenu (évitabilité de 75% et 90%).

3.2.5 Responsabilité de l'évitabilité

Un responsable a été reconnu pour chaque critère d'évitabilité retenu. Dans le cas où plusieurs critères étaient présents, l'évitabilité a pu être partagée entre plusieurs personnes. Les responsables médecins ont été classés par type de formation, soit *internistes*, *généralistes*, *spécialistes* (non internistes) et *médecins hospitaliers*. Les patients et leur entourage, qu'ils soient ou non prescripteurs, peuvent aussi être impliqués dans l'évitabilité. La figure 20 montre la distribution des responsabilités de l'ensemble des effets indésirables jugés évitables.

Figure 20



La responsabilité de l'évitabilité est reconnue dans 28% des cas aux *internistes* ainsi qu'aux *patients*. Les *généralistes* suivent à 22%, les médecins *hospitaliers* à 12%, les *spécialistes* à 8% et l'*entourage* à 2%. Globalement 70% des effets indésirables évitables reconnaissent une responsabilité médicale. Les quelques exemples suivant illustrent la manière dont l'évitabilité a été attribuée.

EXEMPLES

Evitabilité attribuée au patient

- Une patiente âgée, souffrant de douleurs ostéo-articulaires, consomme depuis plus de 5 ans de l'acide acétylsalicylique à raison de 500-1000 mg/j (automédication). Malgré des douleurs épigastriques qu'elle suspecte être d'origine médicamenteuse, elle poursuit le traitement quelques jours encore, jusqu'à ce qu'elle soit admise à l'hôpital avec une hémorragie digestive sur ulcère gastrique. Cette situation nous a semblé évitable à 75%. L'évitabilité a été attribuée à la patiente qui n'a pas tenu compte des signes annonciateurs (épigastralgies) et consomme chroniquement depuis longtemps de l'acide acétylsalicylique sans envisager d'autres antalgiques, de type paracétamol par exemple.

Evitabilité attribuée à l'entourage

- Un psychotique traité par clozapine prescrit plusieurs comprimés de ce neuroleptique à son épouse qui se plaint de lombalgies. Elle est admise à l'hôpital pour des troubles de la vigilance. Une évitabilité de 75 %, attribuée au mari (entourage), a été estimée. La prescription de clozapine n'est pas indiquée dans cette situation et la posologie est inadéquate.

Evitabilité attribuée au médecin hospitalier

- Un patient âgé, sous traitement de chlortalidone, énalapril, digoxine et amiodarone, se présente aux urgences en raison d'une syncope survenue le jour même. Il se plaint de diarrhées depuis quelques jours et l'examen clinique met en évidence une déshydratation. Les résultats de laboratoire montrent une créatinine plus élevée (160 micromoles/l) que les valeurs habituelles du patient. L'ECG révèle un allongement du QT. Le diurétique et l'amiodarone sont interrompus et le patient est renvoyé à domicile le jour même. Quatre jours plus tard, ce dernier se représente à l'hôpital avec une bradycardie sévère (35/minute) et un QT encore plus prolongé. Les examens de laboratoire révèlent

notamment une augmentation de la créatinine (576 micromoles/l) et une hypokaliémie (2.9 mmol/l). La digoxinémie n'a pas été mesurée.

Nous avons considéré cette situation évitable à 75 % et la responsabilité a été attribuée au médecin hospitalier. En effet lors du premier passage (ambulatoire) aux urgences, l'inhibiteur de l'enzyme de conversion aurait dû être interrompu dans la mesure où il est peu indiqué d'administrer ce type de traitement à un patient déshydraté chez qui la valeur de la créatinine s'élève. En outre, la posologie de la digoxine n'a pas été adaptée, ni son taux contrôlé.

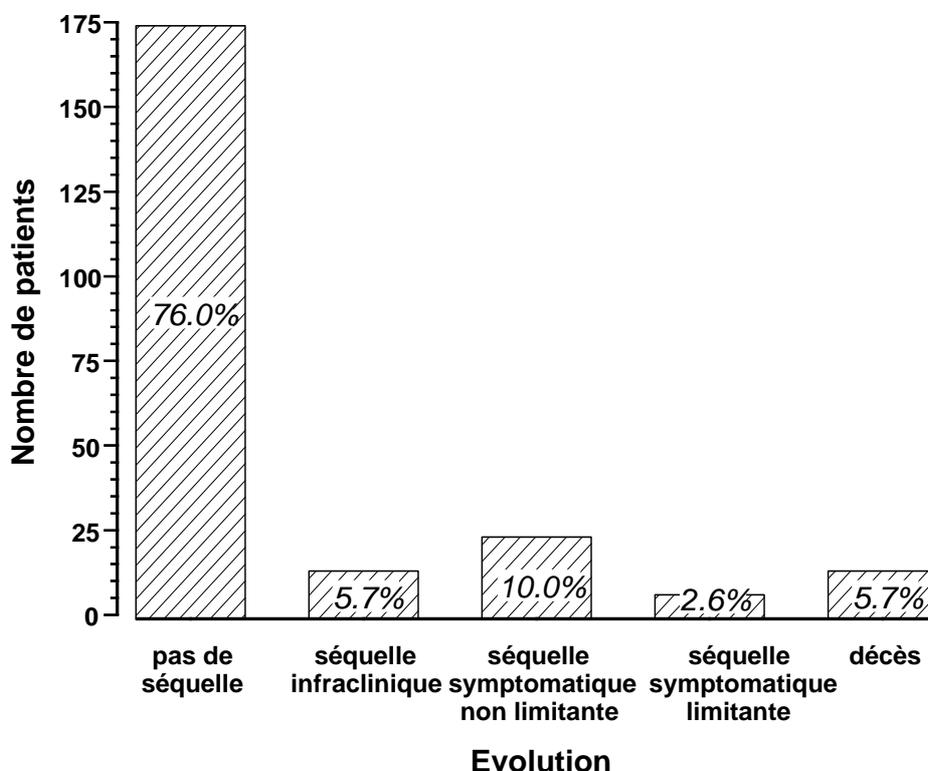
Evitabilité partagée

- Un jeune patient éthylique, chez lequel des billes de disulfirame ont été introduites par voie sous-cutanée il y a quelques semaines, continue à consommer de l'alcool occasionnellement et présente des malaises à l'origine d'hospitalisations répétées. La responsabilité évaluée à 75 % nous a semblé partagée entre le patient et le médecin prescripteur. Le patient connaît l'interaction alcool-disulfirame, mais n'arrive pas à assumer un sevrage. Le médecin aurait dû réévaluer le traitement prescrit en considérant les multiples hospitalisations et le danger lié à l'interaction médicament-alcool.

3.2.6 Evolution

Pour chaque patient, l'évolution à la sortie de l'hôpital a été évaluée sur la base de la lettre de sortie. Dans quelques cas, un complément d'information a été demandé au médecin hospitalier en charge du patient. L'évolution au delà de la sortie de l'hôpital, qu'elle soit favorable, défavorable ou inchangée, n'a pas été prise en considération. Les différentes évolutions possibles et leur répartition sont présentées sur la figure 21.

Figure 21



La plus grande partie des patients (76.0%) n'ont pas gardé de séquelles de l'effet indésirable présenté. Des séquelles *infracliniques* et *symptomatiques* étaient présentes dans 5.7% et 10% des cas respectivement. Enfin, 2.6% des patients quittent l'hôpital avec des séquelles considérées comme *limitantes* et treize

patients, soit 5.7% du collectif, sont décédés. Les quelques exemples qui suivent illustrent des évolutions caractérisées par des *séquelles infracliniques* et *symptomatiques*. Toutes les *séquelles limitantes* ainsi que les *décès* sont brièvement rapportés.

EXEMPLES

Séquelles infracliniques

- Une légère perturbation des tests hépatiques persiste, sans autre manifestation clinique, après une hépatite aiguë attribuée au disulfirame.
- Un patient sous un traitement d'amiodarone et béta-xolol topique est admis pour une décompensation cardiaque sur bloc atrio-ventriculaire de degré III (imputabilité de 50%). L'indication à placer un pacemaker définitif est rapidement posée sur la base de la clinique. Ainsi, le trouble du rythme est « masqué » par le pacemaker, mais possiblement encore présent à la sortie puisque le rythme cardiaque à ce moment est décrit comme « pace-dépendant ».

Séquelles symptomatiques

- Une patiente sous substitution oestrogénique dans le cadre de la ménopause est hospitalisée pour une thrombose veineuse profonde d'un membre inférieur. A la sortie de l'hôpital, le membre touché est encore tuméfié et sensible.
- Un patient sous anticoagulation orale et traitement antiagrégant plaquettaire dans le cadre d'une artériopathie sévère des membres inférieurs pour laquelle un pontage a été réalisé récemment, est admis pour un hématome sous-dural aigu. Une intervention neurochirurgicale est réalisée en urgence, néanmoins le patient garde des séquelles sous forme de légers troubles de l'élocution.

Séquelles limitantes (liste exhaustive)

- Une patiente âgée sous traitement d'amiodarone pendant près d'une année développe une fibrose pulmonaire avec pour conséquence une dyspnée au moindre effort (imputabilité de 50%). L'arrêt du médicament n'apporte aucune amélioration, la dyspnée a été considérée comme une séquelle limitante.
- Un jeune patient épileptique traité depuis 9 ans par du valproate est admis à deux reprises pour une pancytopenie (imputabilité de 50%). A la sortie de l'hôpital (lors des deux séjours), la formule reste inchangée après l'arrêt du médicament; cette séquelle a été jugée limitante.
- Un patient est hospitalisé pour une agranulocytose survenant peu après la prise d'acide méfénamique (imputabilité de 50% diagnostic différentiel avec un syndrome myélodysplasique). L'agranulocytose persiste au delà de la sortie de l'hôpital malgré l'arrêt du médicament et a été considérée comme une séquelle limitante.
- Un patient connu pour une sarcoïdose pulmonaire traitée depuis de nombreuses années par des corticoïdes (méthylprednisolone) et de l'azathioprine plus récemment, est admis pour des troubles neurologiques d'apparition aiguë. Le scanner cérébral met en évidence une masse pariétale unilatérale qui se révèle être un abcès à *Nocardia* (imputabilité de 60%). Après l'évacuation de cet abcès (à 3 reprises), il subsiste des séquelles que nous avons estimées limitantes, soit un hémisyndrome sensitif, un fléchissement des aptitudes frontales ainsi qu'un tremor essentiel.
- Un patient connu pour une polykystose hépato-rénale est admis pour une détérioration rapide de sa fonction rénale (la créatinine sérique passe d'environ 300 à plus de 800 $\mu\text{mol/l}$ en un mois) attribuée à l'introduction d'hydrochlorothiazide un mois plus tôt (imputabilité de 50%). L'altération de la fonction rénale persiste après l'arrêt du diurétique et des hémodialyses sont envisagées.

Le décès est une des évolutions possibles d'un effet indésirable et peut y être lié de façon plus ou moins directe. D'une part une imputabilité inférieure à 100% sous-entend une responsabilité partielle du

médicament, d'autre part des complications liées notamment à l'état général du patient peuvent se greffer sur le motif initial d'hospitalisation et aboutir au décès.

Décès (liste exhaustive)

- Un patient alcoolique, présentant une cirrhose connue avec hypertension portale et varices oesophagiennes, est admis pour une hépatite aiguë avec cytolyse (ASAT: 1450, ALAT: 2230). En considérant les données anamnestiques et cliniques, l'étiologie de cette hépatite est attribuée au disulfirame récemment introduit (imputabilité de 70%). Le séjour est compliqué d'une décompensation et surinfection d'ascite, puis rupture de varices oesophagiennes. L'évolution est ensuite marquée par une insuffisance rénale et l'apparition d'une encéphalopathie et se termine par le décès. Dans cette situation l'état général du patient a probablement joué un rôle dans l'évolution, même si l'hépatite à elle seule aurait pu évoluer de façon aussi dramatique.
- Suite à une consommation importante d'AINS et de corticoïdes, une patiente tabagique de 74 ans avec une néoplasie pulmonaire et des métastases osseuses, présente plusieurs épisodes d'hémorragies digestives avec choc hypovolémique. Elle développe par la suite des troubles neurologiques suggérant un ramollissement cérébral étendu pour lequel aucune intervention thérapeutique n'est envisagée et décède quelques jours plus tard.
- Un patient de 45 ans présentant un glioblastome cérébral non opérable avec détérioration importante des fonctions cérébrales supérieures, reçoit un traitement de dexaméthasone depuis plusieurs mois. Il se présente à l'hôpital avec des douleurs abdominales qui s'avèrent être les symptômes d'une perforation gastrique (imputabilité de 60%). Aucune intervention n'est envisagée en considérant le pronostic de l'affection de base et le patient décède 2 jours plus tard. Dans un autre contexte, une intervention chirurgicale aurait été réalisée et la perforation digestive n'aurait probablement pas entraîné de décès.
- Un patient âgé consommant des AINS pour calmer des douleurs liées à des métastases osseuses d'une néoplasie pulmonaire se plaint de douleurs abdominales aiguës. Un diagnostic de perforation digestive est posé. Compte tenu du contexte, aucune intervention chirurgicale n'est planifiée.
- Une patiente de 94 ans présentant une sténose aortique est hospitalisée pour investigation d'une syncope survenue lors du passage en orthostatisme peu de temps après la prise de nifédipine (10mg). Elle reçoit également de la digoxine dont le taux mesuré à l'entrée est au dessus des marges thérapeutiques (2.9 µg/l). Dans cette situation, l'imputabilité médicamenteuse a été estimée possible à 60% (la syncope peut être liée à la pathologie valvulaire, néanmoins l'hypotenseur et la digoxine ont pu jouer un rôle aggravant). En début de séjour, la patiente présente des diarrhées, se déshydrate, devient oligoanurique et décède quelques jours plus tard. L'étiologie des diarrhées n'a pas été déterminée, une implication de la digoxine est possible.
- Un patient connu depuis de nombreuses années pour une sarcoïdose pulmonaire est admis pour investiguer une syncope. Il est trouvé en arrêt cardio-respiratoire quelques heures après son admission et la réanimation se solde par un échec. L'autopsie ne révèle pas de cause évidente (embolie pulmonaire, hémorragie cérébrale, infarctus du myocarde...) pour expliquer une mort subite. Cet examen met en revanche en évidence une hépatite granulomateuse non connue jusque là. Les tests hépatiques dévoilent une cytolyse importante et le temps de prothrombine est abaissé (sérologies virales négatives). Ces perturbations, ainsi qu'une hypercalcémie modérée, n'étaient pas connues lors d'un séjour récent. On note également un intervalle QT légèrement allongé. Le traitement du patient se composait notamment d'érythromycine (introduite deux semaines plus tôt), d'amitriptyline, de théophylline, de calcitriol et de calcium (traitements anciens).

L'imputabilité de l'hépatite à l'érythromycine nous a semblé possible. La cause exacte du décès reste incertaine; elle pourrait être liée à une insuffisance cardiaque aiguë ou à un trouble du rythme. Nous retenons davantage cette dernière hypothèse en considérant le QT allongé (érythromycine), l'hypercalcémie et l'effet pro-arythmogène des médicaments consommés (érythromycine,

théophylline et amitriptyline), dont les taux sériques devaient être élevés en raison de l'hépatopathie aiguë et de l'inhibition enzymatique hépatique renforcée par l'antibiotique.

- Une patiente de 81 ans recevant depuis 3 semaines un antiagrégant plaquettaire et un AINS est hospitalisée pour une hémorragie digestive sur ulcères duodénal et gastrique. L'hémorragie n'étant pas maîtrisable par sclérothérapie, l'indication opératoire (vagotomie et antrectomie) est posée. Les suites sont compliquées d'un état septique sur lâchage du moignon duodénal aboutissant au décès.
- Un patient de 55 ans, sous anticoagulation orale (TP 9% à l'admission), est admis pour une hématomérose (imputabilité de 50%). Un ulcère duodénal est mis en évidence et on procède à une sclérothérapie en urgence. Les suites sont compliquées d'un volvulus du caecum et d'une pancréatite nécrotico-hémorragique, le patient décède environ deux mois plus tard. Dans cette situation, le décès n'est pas lié au motif initial d'hospitalisation, néanmoins il fait partie des évolutions possibles et a été relevé à ce titre.
- Un patient de 80 ans est anticoagulé (TP de 14% à l'admission) dans le cadre d'une fibrillation auriculaire. Il est admis pour un hémisyndrome sur hémorragie cérébrale (imputabilité de 50%). L'évolution neurologique est défavorable et le patient décède après environ un mois.
- Une patiente de 87 ans souffrant d'une cardiopathie ischémique et de troubles de la conduction (BBD, HAG, BAV I) est traitée depuis deux mois par du vérapamil. Les crises angineuses deviennent plus fréquentes et la patiente croit bien faire en augmentant les doses de vérapamil. Elle est hospitalisée pour une décompensation cardiaque avec oedème aigu du poumon (imputabilité de 50%). L'évolution est dans un premier temps favorable: l'angor régresse et les signes d'insuffisance cardiaque diminuent sous traitement approprié (les enzymes cardiaques restent dans les normes). Néanmoins, la patiente est retrouvée trois jours plus tard en arrêt cardio-respiratoire; les manoeuvres de réanimation échouent. Bien que le motif d'hospitalisation soit potentiellement lié à la prise du vérapamil, l'évolution défavorable est davantage à mettre en relation avec l'état général, et surtout cardiaque, de la patiente.
- Une patiente greffée rénale est admise pour une hémorragie digestive. En raison d'une suspicion de rejet de greffe, elle avait récemment été traitée par des corticoïdes à haute dose en plus des autres immunosuppresseurs (imputabilité de 50%). Sur le plan digestif, l'évolution est rapidement favorable avec un traitement d'oméprazole; mais, la patiente développe une pneumonie à *Pneumocystis carinii* qui se complique d'un choc septique entraînant le décès. Ce décès est donc lié à une infection opportuniste contractée en milieu hospitalier, sans rapport avec le motif d'hospitalisation initial; néanmoins, dans cette situation, la cause du décès peut être mise en relation directe avec le traitement immunosuppresseur.
- Une patiente traitée par digoxine pour une insuffisance cardiaque d'origine ischémique est admise en choc cardiogène sur bloc AV de degré III attribué (imputabilité de 90%) à une intoxication digitalique (digoxinémie: 5.2 µg/l). Un pace-maker provisoire posé en urgence peut être retiré 6 jours plus tard, la patiente ayant repris un rythme sinusal. L'évolution générale est néanmoins défavorable: la patiente est retrouvée en arrêt cardio-respiratoire le lendemain. L'autopsie révèle deux embolies pulmonaires aiguës périphériques susceptibles d'avoir entraîné le décès. Dans ce cas, l'évolution ne serait pas liée au motif d'admission.
- Une patiente de 86 ans, hypertendue, traitée par furosémide, est admise dans un état stuporeux d'apparition récente accompagné de myoclonies multifocales. Les examens de laboratoire mettent en évidence une hypokaliémie sévère (1.6 mmoles/l), une hypochlorémie et une alcalose métabolique, compatibles avec un abus de diurétiques (imputabilité de 60%). En considérant l'état général de la patiente, d'autres investigations (hormis un EEG peu informatif) n'ont délibérément pas été réalisées. Les troubles neurologiques persistent après la correction des électrolytes et la patiente décède quelques jours plus tard. Si la cause exacte du décès reste indéterminée (peu d'investigations, pas d'autopsie), les troubles métaboliques sévères, possiblement liés à l'abus de furosémide, ont probablement joué un rôle dans le développement ou l'aggravation du tableau neurologique.

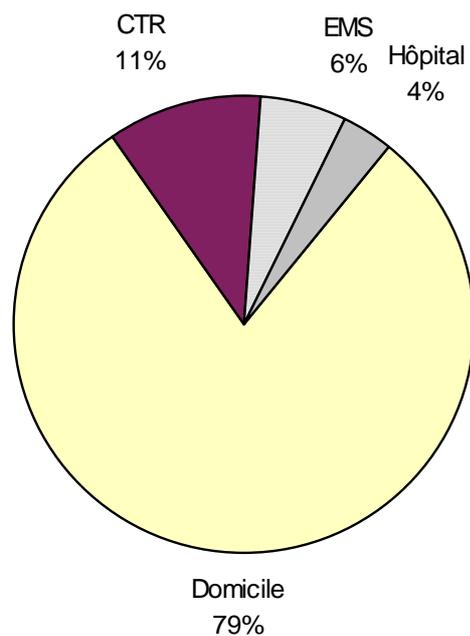
3.2.7 Destination des patients à la sortie de l'hôpital

A la sortie de l'hôpital, la majorité des patients ont regagné leur domicile. Une partie du collectif a été dirigée vers un centre de traitement et de rééducation (CTR), certains patients ont été envoyés ou sont retournés dans un établissement médico-social (EMS), quelques uns enfin ont été transférés dans un autre hôpital. Rappelons que 13 patients inclus sont décédés au cours du séjour hospitalier.

Tableau 18 : Destination des patients à la sortie de l'hôpital

DESTINATION	N
Domicile	170
CTR	24
EMS	13
Hôpital	8
Autre (prison)	1
Décès	13
Total	229

Figure 22

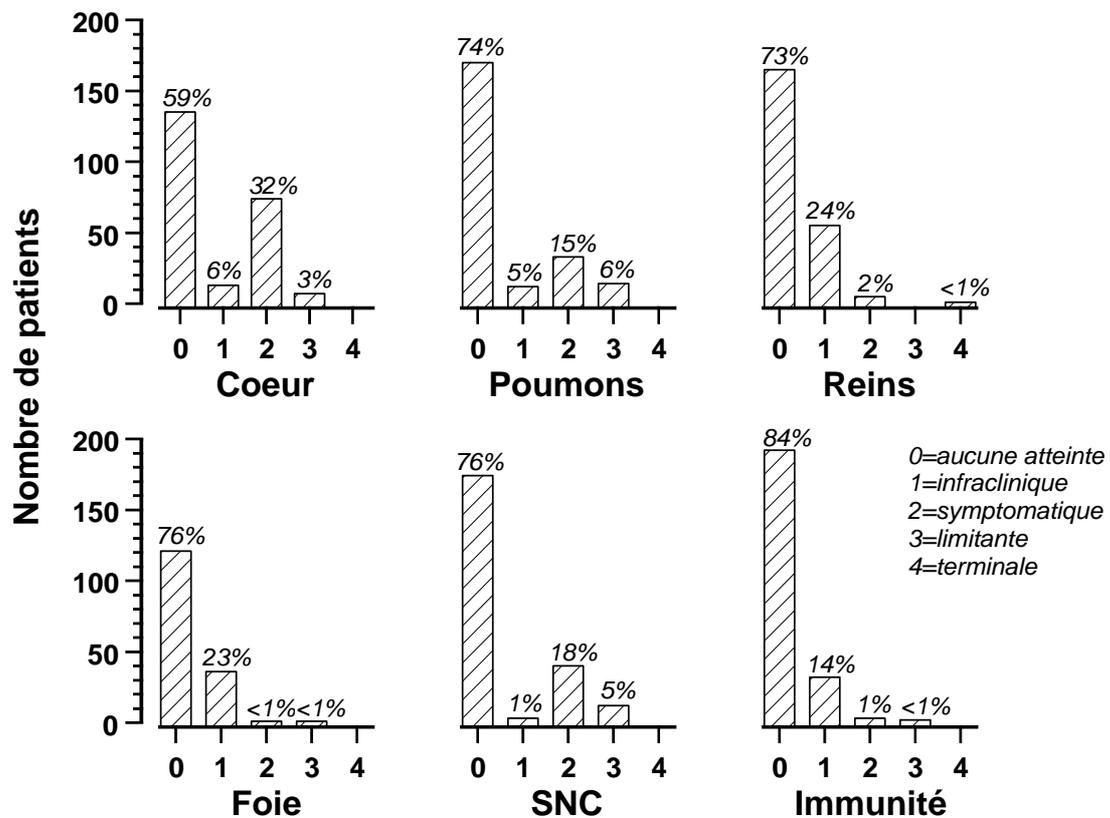


3.3 CARACTERISTIQUES DES PATIENTS

3.3.1 Pathologies sous-jacentes

L'appréciation de l'état général des patients a été faite en évaluant la fonction des organes vitaux tels que le coeur, les poumons, les reins, le foie, le système immunitaire et le système nerveux central. Cette estimation a été faite sur la base de l'anamnèse, du dossier médical, et parfois de renseignements pris auprès du médecin traitant. Le degré d'insuffisance a été grossièrement quantifié en utilisant l'échelle de gravité suivante: *aucune* atteinte (0), atteinte *infraclinique* (1), atteinte *symptomatique* (2), atteinte *limitante* (3), atteinte *terminale* (4). La figure 23 présente la distribution des patients selon l'état de leurs organes vitaux.

Figure 23



En considérant chaque organe séparément, la majorité des patients ne présentaient pas de pathologie. A l'exception du système rénal, aucune pathologie terminale n'a été relevée. Quelques exemples seront présentés pour illustrer la manière dont nous avons évalué la fonction des différents organes.

EXEMPLES

Pathologie infraclinique (1)

- Tests hépatiques discrètement perturbés sans retentissement clinique.
- Test HIV positif sans manifestations d'immunodéficience.

Pathologie symptomatique (2)

- Une insuffisance cardiaque modérée, bien compensée sous traitement.
- Un début de bronchite chronique sur tabagisme.

Pathologie limitante (3)

- Une bronchopathie obstructive chronique avec perturbation des fonctions pulmonaires et limitation fonctionnelle dans l'activité quotidienne.
- Une hépatite aiguë avec cytolysse, ictère et dyspepsie.

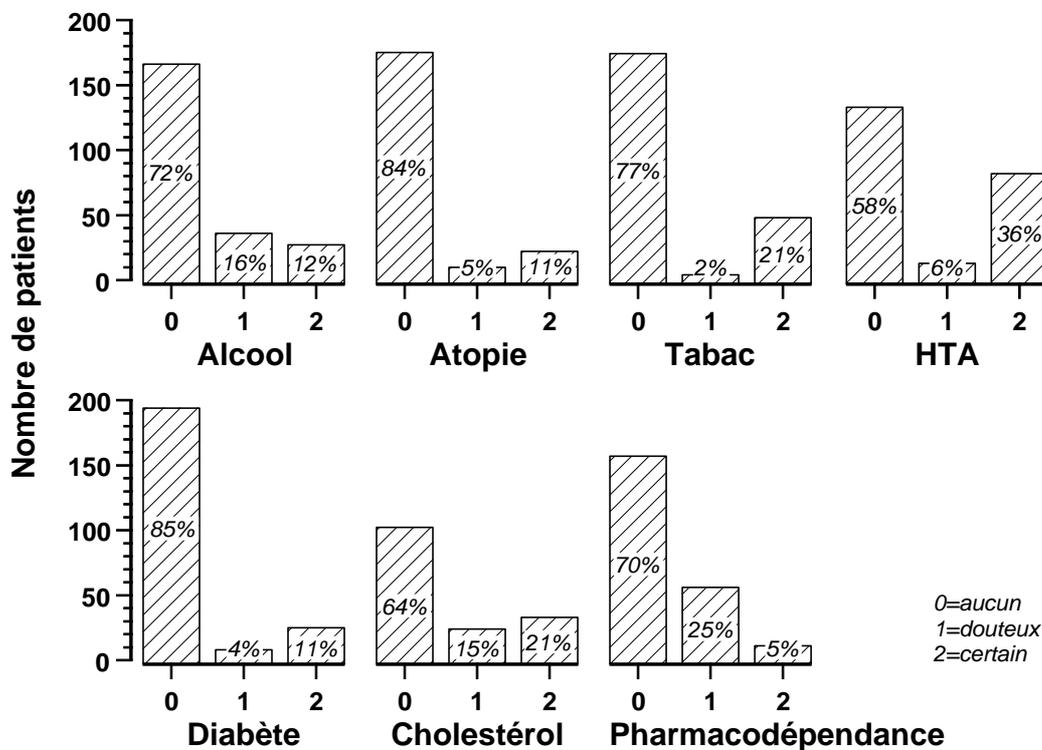
Pathologie terminale (4)

- Une insuffisance rénale terminale nécessitant une épuration extrarénale.

3.3.2 Facteurs de risque

La présence d'un certain nombre de facteurs de risque standards a été recherchée chez chaque patient afin de déceler l'existence d'une éventuelle sous-population à risque. Cette évaluation s'est faite sur la base de l'anamnèse, du dossier médical et des examens de laboratoire, et dans quelques situations, après renseignement pris auprès du médecin traitant. Une échelle de 0 à 2 a été utilisée pour déterminer l'absence (aucun = 0), la présence suspectée (douteux = 1) ou évidente (certain = 2) des facteurs de risque suivants:

Figure 24 : distribution des facteurs de risque chez les patients inclus



En considérant chaque facteur de risque séparément, la majorité des patients ne présentaient pas de facteur de risque.

EXEMPLES

Pharmacodépendance

- Nous avons considéré la consommation régulière d'un ou deux comprimés d'un psychotrope (ex. benzodiazépine) le soir comme une pharmacodépendance douteuse (1). Cette situation est à opposer à la prise régulière et compulsive de médicaments, que nous avons taxée de pharmacodépendance franche (2).

Alcool

- Les patients consommant très occasionnellement des quantités d'alcool modérées sont considérés comme ne présentant pas de facteurs de risque (0). Ceux pour qui la consommation est régulière, néanmoins pas quotidienne, et parfois excessive sont caractérisés par un facteur de risque intermédiaire (1). L'ingestion quotidienne importante est considérée un alcoolisme sévère (2).

Tabac

- Le tabagisme ancien n'a pas été considéré comme un facteur de risque actuel. Quelques cigarettes occasionnelles ou moins de 5 cigarettes par jour représentent un facteur de risque non nul mais faible (1). Un tabagisme plus important a été considéré comme un facteur de risque réel (2).

Cholestérol

- Les valeurs de référence (cholestérol: 3.1-5.2 mmol/l) du laboratoire de l'hôpital ont servi à déterminer la présence ou l'absence d'hypercholestérolémie. Les patients présentant des valeurs comprises entre 5.3 et 5.9 mmol/l, fixées arbitrairement, ont été considérés comme présentant une hypercholestérolémie modérée (1).

Atopie

- L'anamnèse d'une réaction de type allergique bien objectivée (rhume des foins) a été taxée d'atopie vraie (2). Les réactions plus floues, mal documentées, ont été considérées comme des atopies possibles seulement (1).

Diabète

- Des glycémies à jeun régulièrement au dessus des normes sans facteur exogène (corticoïdes etc.) ont été considérées comme indicatives de diabète francs (2); les cas de glycémies ponctuellement trop hautes ou une notion anamnétique de diabète réversible après perte pondérale ont été jugées comme des cas latents (1).

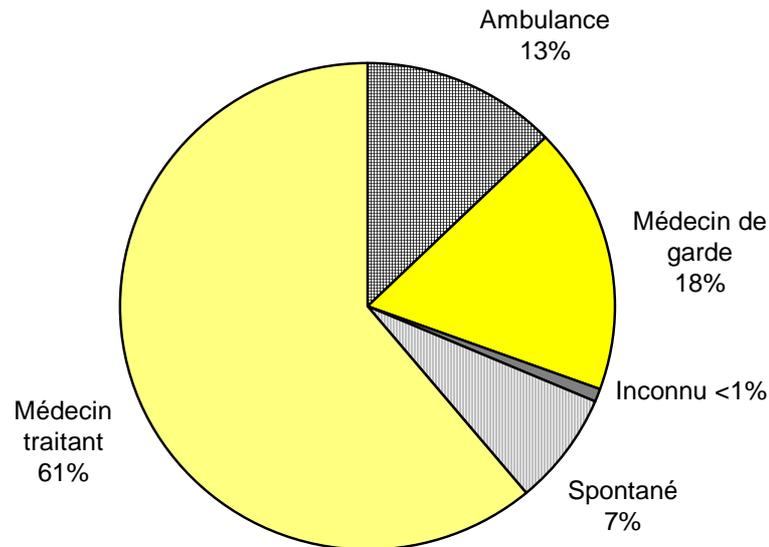
Hypertension artérielle

- L'estimation repose avant tout sur l'anamnèse; le diagnostic d'hypertension est en effet difficile à remettre en question lors d'un séjour hospitalier. Néanmoins, les patients classés initialement d'hypertendus qui, sans traitement, ont des valeurs de tension artérielle dans les normes à plusieurs reprises en milieu hospitalier ont été classés dans le groupe des cas limites (1).

3.3.3 Mode d'hospitalisation

Les patients inclus sont arrivés au CHUV par différentes voies; le graphique suivant présente le collectif selon le mode d'admission.

Figure 25

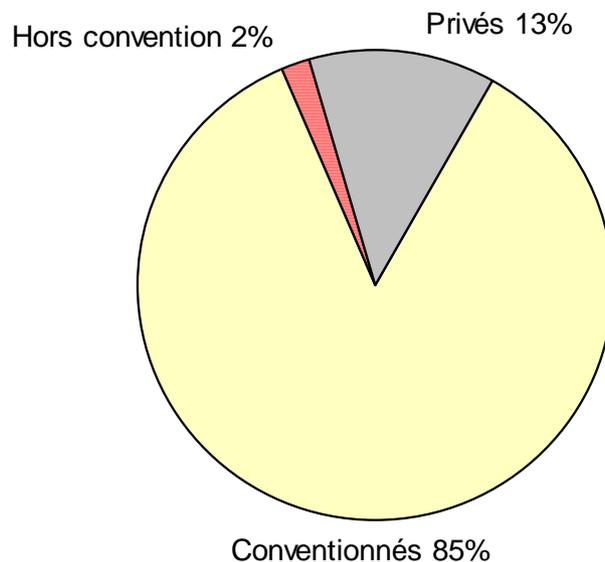


La majorité des patients (61%) a été adressée à l'hôpital par leur médecin traitant; 18% des patients ont été vu par le médecin de garde, 13% sont arrivés après qu'eux-mêmes ou leur entourage aient fait appel à une ambulance, 7% sont venus spontanément et l'information manque pour <1% des patients.

3.3.4 Assurance

Le type d'assurance a été précisé pour chaque patient inclus. Cette information fait partie des données démographiques.

Figure 26



La grande majorité des patients admis (85%) est couverte par une assurance commune et sont dits *conventionnés*. Pour ces patients, le tarif journalier facturé à l'assurance est un forfait établi sur la base du

coût annuel moyen des séjours. Ce tarif ne tient donc pas compte de la répartition individuelle des journées d'hospitalisation dans les différentes unités de soins et présente ainsi un reflet peu fidèle des coûts réels du séjour d'un patient donné.

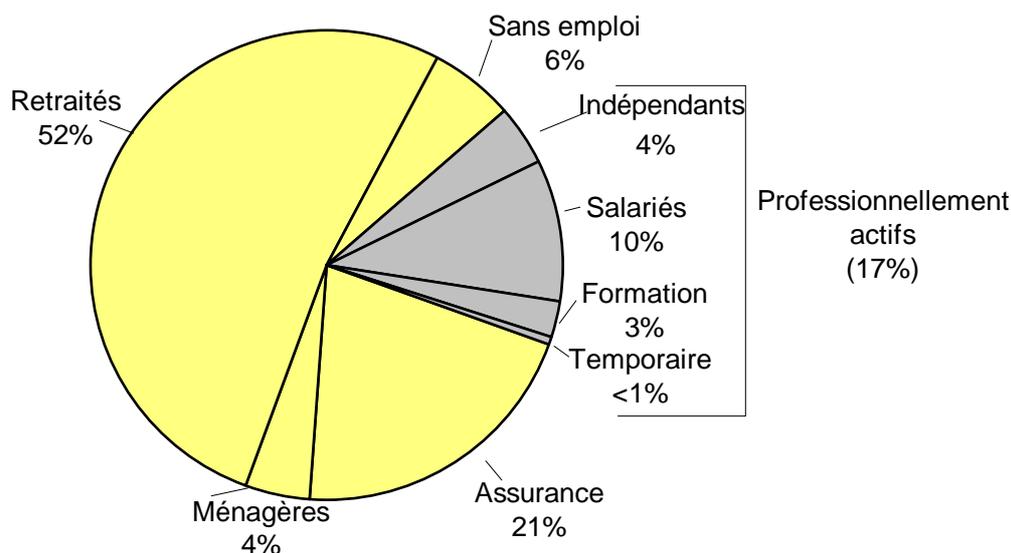
La condition des patients *privés* est différente dans la mesure où la facturation prend en considération le type d'unité de soins et détaille tout acte thérapeutique; la facture est ainsi plus proche du prix coûtant que celle des patients *conventionnés*. Dans l'étude, seuls 13% des patients ont une assurance privée.

Le statut *hors convention* correspond à une minorité de patients (2%) résidant à l'étranger et bénéficiant d'une assurance conclue en dehors de la Suisse.

3.3.5 Activité

Le statut professionnel de chaque patient inclus a été relevé. Nous avons regroupé les *salariés*, les *indépendants*, et les personnes *en formation* qui représentent la fraction « professionnellement active », et le groupe de patients « sans activité professionnelle », soit les *retraités*, les patients bénéficiant d'une *assurance* (rente invalidité ou incapacité de travail temporaire non liée au motif actuel d'hospitalisation), les « *sans emploi* » (chômeurs) et les *ménagères*.

Figure 27



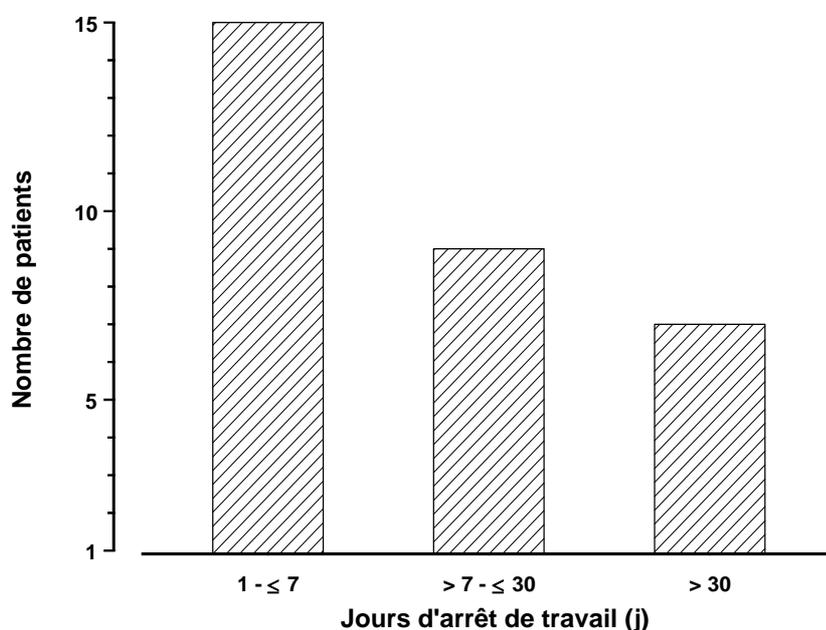
La proportion des patients exerçant une activité au moment de l'admission ne représente que 17% du collectif, dont la majorité est *salariée*. La grande proportion de retraités (52%) est en accord avec la moyenne d'âge élevée de la population incluse (> 60 ans)

3.3.6 Arrêt de travail

Parmi le petit collectif (40 patients) exerçant une activité professionnelle au moment de l'hospitalisation, 31 ont bénéficié d'un arrêt de travail à la sortie de l'hôpital. Pour 9 patients, ni un éventuel arrêt de travail (en dehors des jours d'hospitalisation) ni sa durée ne sont connues et ils n'ont donc pas été considérés dans ce qui suit. Le nombre de jours d'arrêt de travail a été calculé sur la base d'une reprise d'activité de 100%.

La figure 28 montre les arrêts de travail répartis en trois groupes suivant leur durée: arrêt d'une semaine ou moins, plus d'une semaine à un mois, et plus d'un mois.

Figure 28



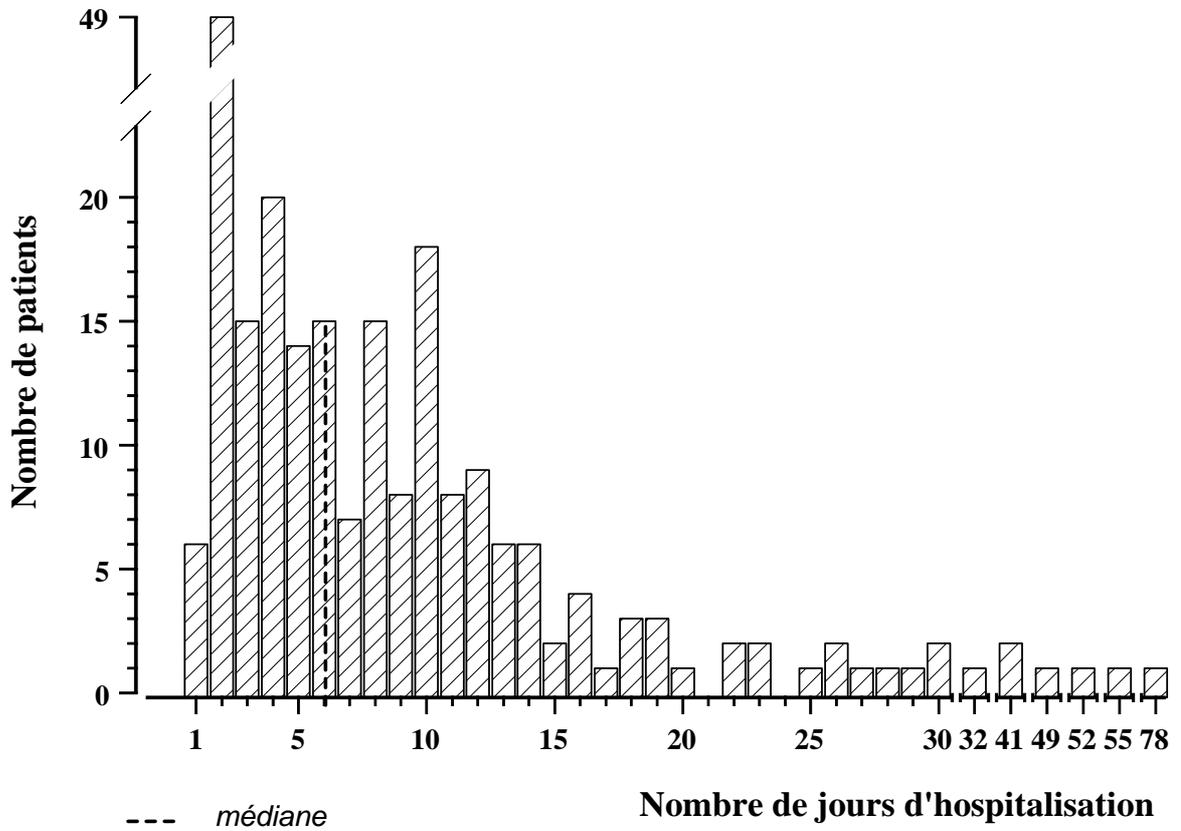
Les arrêts de travail jusqu'à 1 semaine sont les plus fréquents (48% de tous les arrêts de travail). La durée minimale est de un jour et la plus élevée de 124 jours. La moyenne, toutes catégories d'emploi confondues (*salarié, indépendant, et en formation*), est de 20 jours (ET 26). La moyenne, calculée par catégorie d'activité, donne une reprise du travail à 10 jours chez les indépendants alors que les salariés et les personnes en formation reprennent leur activité plus tardivement, respectivement 24 et 15 jours après leur sortie. Ces derniers résultats sont à prendre avec prudence en raison du faible nombre de patients dans chaque groupe.

3.4 DUREE DE SEJOUR ET COUTS

3.4.1 Durée d'hospitalisation

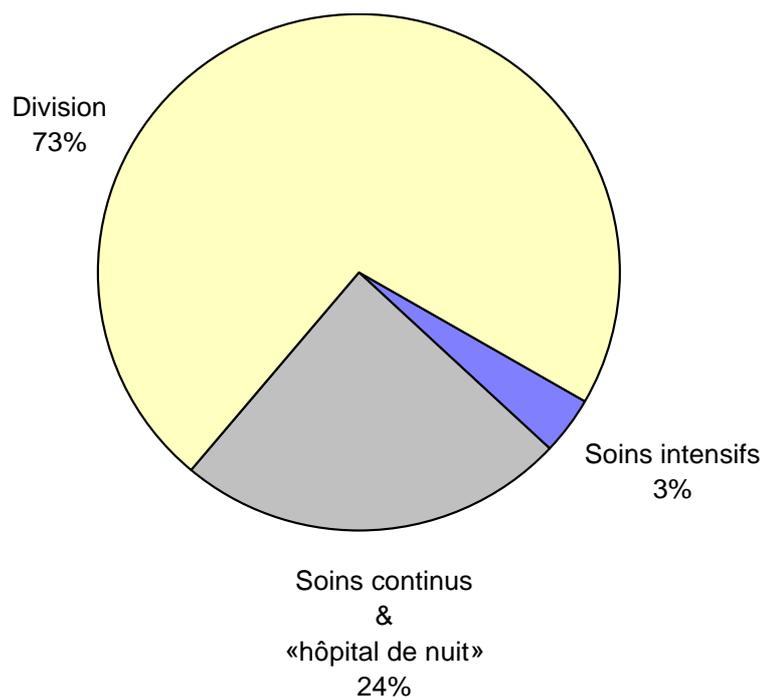
La durée d'hospitalisation a été relevée pour chaque patient. Notre manière de comptabiliser les journées d'hospitalisation est volontairement simplifiée. Elle compte une fraction de journée comme un jour complet, même si cela conduit à une légère surestimation du nombre total de jours. Nous avons ainsi attribué 3 jours d'hospitalisation à un patient admis un soir à 23H00 et reparti à domicile le surlendemain matin. Cette méthode de comptage est celle utilisée par le service de facturation du CHUV pour les patients séjournant plus de 24 heures à l'hôpital. La somme des durées de séjour de tous les patients inclus s'élève à **2069** jours avec une médiane de 6 jours et une moyenne de 9 jours). La figure 29 illustre la distribution des durées de séjour.

Figure 29



La répartition des journées d'hospitalisation dans les différents types d'unité de soins a été précisée pour chaque patient. Le graphique ci-dessous montre la distribution des 2069 journées en fonction du lieu d'hospitalisation: division, soins continus et « hôpital de nuit », soins intensifs.

Figure 30



Une grande partie des patients admis aux Urgences de médecine du CHUV passent d'abord par une unité située à proximité des urgences dénommée « hôpital de nuit ». La durée de séjour est variable, allant de quelques heures à quelques jours. Selon l'évolution, les patients sont soit transférés dans une autre unité, soit repartent à domicile. Le type de prestations fournies se situe entre celles d'un service de division et celles des soins continus. Dans un souci de simplification, les journées à « l'hôpital de nuit » ont été arbitrairement assimilées à des journées en soins continus. Ceci explique en grande partie le nombre élevé de journées en soins continus. Sur le plan administratif, le CHUV considère « l'hôpital de nuit » comme un service de division. Notre choix n'influence toutefois aucunement notre évaluation des coûts dans la mesure où ceux-ci ont été calculés en multipliant les jours d'hospitalisation par le prix coûtant moyen d'une journée d'hospitalisation au CHUV (budget hospitalier annuel du CHUV en 1994).

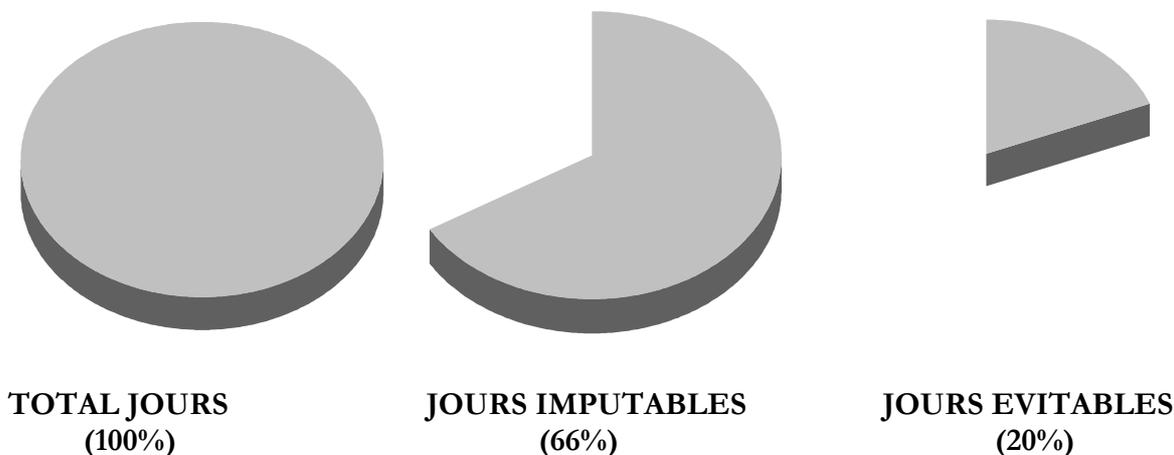
Les séjours en division représentent la majorité (1493 journées, soit 73%) du nombre total de jours d'hospitalisation, suivis par les séjours en soins continus et « hôpital de nuit » au nombre de 504 (24%), puis par les journées en soins intensifs qui s'élèvent à 72 (3%). Une grande partie des patients ont passé dans plusieurs unités de soins au cours de leur séjour. Les 149 patients hospitalisés en division sont restés en moyenne 10 jours (écart type 9.7). Les 197 patients en soins continus et « hôpital de nuit » y ont séjourné 2.5 jours (écart type 1.9). Enfin les 9 patients qui ont nécessité des soins intensifs y ont séjourné 8 jours en moyenne (écart type 11.1).

3.4.2 Jours d'hospitalisation imputables et évitables

La somme des journées d'hospitalisation des 229 patients inclus s'élève à **2069** jours. Pour évaluer la fraction de ces journées réellement liée aux effets indésirables ou jours imputables, une estimation individuelle a été effectuée pour chaque séjour en multipliant le nombre de jours d'hospitalisation par l'imputabilité attribuée (entre 50 et 100 %). En additionnant les jours imputables des 229 patients, on obtient le total des jours imputables, qui s'élève à **1371** jours, soit **66 %** du total des journées d'hospitalisation.

Selon un principe semblable, les journées évitables ont été calculées pour chaque patient en multipliant les jours imputables par l'évitabilité propre (0, 50, 75 ou 90 %). La somme des journées d'hospitalisation évitables s'élève à **407** jours, soit **20 %** du nombre total.

Figure 31



3.4.3 Coût des hospitalisations

Le coût réel d'une journée d'hospitalisation au CHUV en 1994 s'élevait à 1050 Fr. (coût calculé sur la base du budget hospitalier annuel). La somme des coûts réels occasionnés par toutes les hospitalisations pour effet indésirable durant les 6 mois considérés s'élève ainsi à **2'172'450** Fr. Le coût moyen par patient est de **9487** Fr.

Afin d'estimer la fraction globale des coûts vraisemblablement liée aux effets indésirables, ou *coûts imputables*, nous avons calculé le *coût imputable* de chaque séjour. Ceci a été fait en multipliant le coût du séjour par le degré d'imputabilité (entre 50 et 100%) de l'effet indésirable. En additionnant les *coûts imputables* de chaque séjour, on obtient la somme des coûts imputables aux effets indésirables recensés. Celle-ci s'élève à **1'439'550** Fr., soit **66%** du coût total.

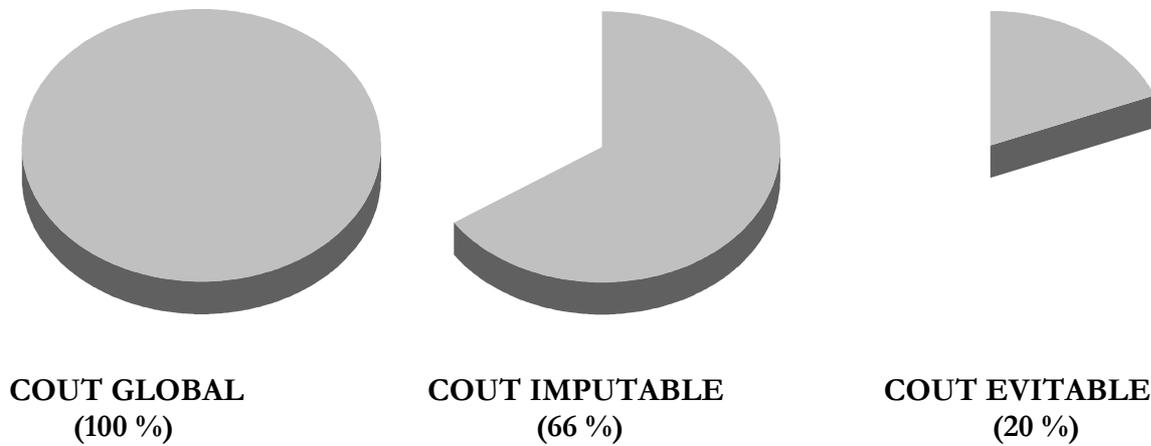
Pour évaluer la proportion des coûts qui auraient pu être évités, les coûts imputables ont été multipliés par l'évitabilité (0, 50, 75, ou 90%) de l'effet indésirable à l'origine de l'hospitalisation. Ainsi, pour chaque effet indésirable, un coût évitable a été estimé. Lorsque le degré d'évitabilité estimé est nul, le coût évitable l'est donc aussi. Le coût global évitable est obtenu en effectuant la somme des coûts évitables de tous les séjours. Il s'élève à **427'350** Fr., soit **20%** du coût total.

Le mode de calcul des coûts imputables et évitables a un caractère construit. A cet égard, ces chiffres sont à considérer comme une estimation applicable à un collectif tel que le notre avec une certaine précision statistique, mais qui n'auraient que peu de valeur pour des cas isolés.

Ces chiffres se rapportent aux hospitalisations pour effets indésirables dans le service des Urgences du CHUV durant 6 mois consécutifs. Rappelons encore une fois qu'une attitude prudente et conservatrice a été adoptée pour toutes ces estimations.

Les fractions imputables et évitables de ces coûts sont résumées sur la figure 32.

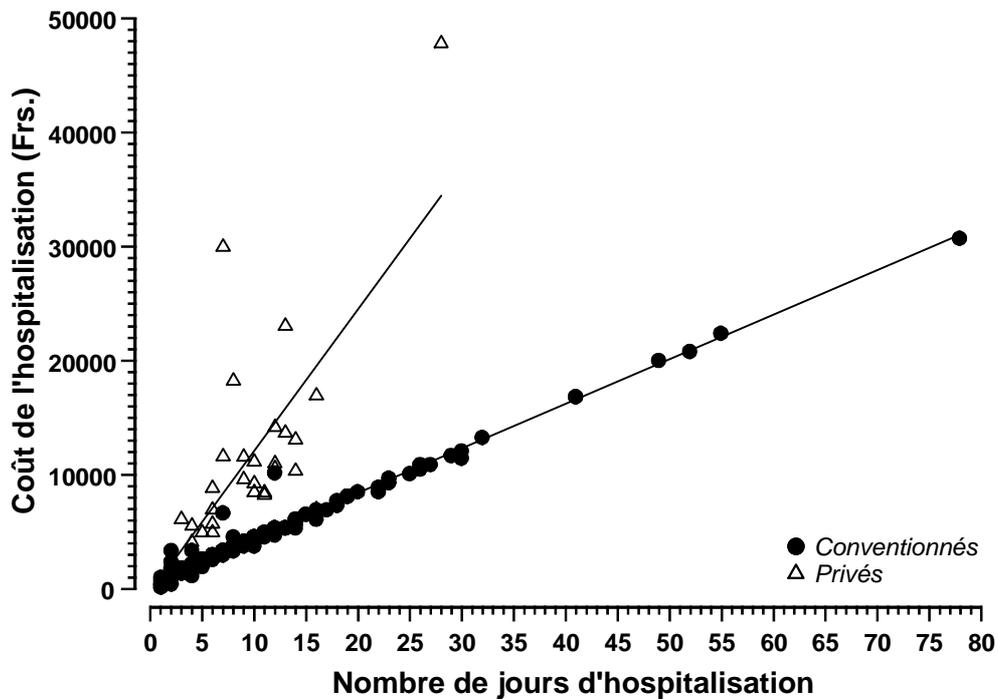
Figure 32



Le montant des factures de tous les patients inclus a été obtenu. Il s'agit des sommes facturées aux assurances et non pas des coûts réels. (Pour les patients en service général, dits *conventionnés*, les factures sont établies sur la base d'un tarif journalier forfaitaire; les montants facturés aux patients *privés* (13% des patients) et *hors convention* (2% des patients) se rapprochent davantage des coûts réels dans la mesure où chaque acte thérapeutique est détaillé dans la facture).

Les coûts réels dépassent très nettement ceux facturés aux assurances. Ainsi, le coût global est de 2'172'450 Fr. alors que la somme facturée s'élève à 1'177'293 Fr. La différence, soit 995'157 Fr. est prise en charge par la collectivité.

Figure 33 : frais facturés en fonction de la durée du séjour pour les patients conventionnés et privés



On observe comme attendu une relation linéaire entre la durée et le coût des hospitalisations pour les patients en service commun (conventionnés). Les factures des patients privés sont en revanche moins

bien corrélées à la durée du séjour. (On relève 5 patients classés comme conventionnés pour lesquels le tarif journalier est plus élevé que le forfait convenu: trois d'entre eux n'étaient pas domiciliés dans leur canton, ce qui implique un tarif journalier plus élevé, un patient avait en réalité une assurance privée, enfin la dernière patiente a séjourné à deux reprises à l'hôpital à quelques heures d'intervalle pour des motifs différents, ce qui a été considéré par le service de facturation comme un séjour unique et facturé comme tel).

La durée moyenne de séjour hospitalier des patients privés et conventionnés est plus ou moins équivalente, soit 9.8 jours pour les premiers et 9.1 jours pour les seconds.

4 ASSOCIATIONS

4.1 EFFETS INDESIRABLES ET MEDICAMENTS INCRIMINES

Le tableau 19 associe les classes de médicaments aux effets indésirables qu'ils ont entraînés, avec leur fréquence d'implication. Les groupes de médicaments ainsi que les types d'effets indésirables sont classés par ordre de fréquence décroissante.

Les associations les plus fréquentes sont regroupés sur la partie supérieure gauche ombrée du tableau. Les médicaments le plus souvent incriminés entraînent plusieurs types d'effets indésirables, dont seul une partie est fréquente. Plusieurs médicaments et plusieurs classes peuvent être incriminés dans la survenue d'un effet indésirable, ce qui implique que la somme des effets indésirables sur une ligne horizontale peut être supérieure au nombre d'effets indésirables rapportés.

Tableau 19 : Classes de médicaments et effets indésirables les plus fréquents

	CYTOSTATIQUES	ANTITHROMBOTIQUES	ANALGESIQUES	ANTIINFLAMMATOIRES	ANTIHYPERTENSEURS	DIURETIQUES	CARDIOTROPES	PSYCHOLEPTIQUES	ANTIABIETIQUES	ANTIBIOTIQUES	CORTICOIDES	PSYCHOANALEPTIQUES	STEROIDES	BETA-BLOQUANTS	ANTIPILEPTIQUES	IMMUNOSUPPESSEURS	THERAPIES OPHTALMO.	ANTIARR., ANTIINFL. INT.	ANTIHISTAMINIQUES	ANTIPROTOZOAIRES	LAXATIFS	RELAXANTS MUSCULAIRES	AUTRES	
Agranulocytose	74			1														1						
Hémorragie digestive		20	23	26							6						1							
Hypotension orthostatique					14	7	4	1				6		3										1
Hypoglycémie									17								1							
Entérocólite										14														1
Troubles de la vigilance			2					10				1			1				1					
Insuffisance rénale aiguë			1	1	5	6															1			
Syncope					6	2	1	1				2		1										1
Epilepsie								6				2							1					
Thrombophlébite profonde du MI													9											
Bradycardie						1	6							1										
Troubles électrolytiques						6															1			1
Infection virale	2										2					2								
Réaction anaphylactoïde			1	1														1		1				2
Bloc av complet						1	3										1							
Anémie		4																						
Syndrome de sevrage			2																					2
Arythmie									1		2													
Hémorragie cérébrale		3																						
Septicémie	1										1					1								
Vertige	2																				1			
Abcès	1										1													
Bradycardie sinusale							2																	
Epistaxis		2																						
Fracture pathologique											2													
Hépatite		1																						1
Pancytopénie (b)															2									
Pancytopénie (r)	2																							
Trouble gastro-intestinal	2																							
Anorexie							1																	
Asthme			1																					
Céphalée																								1
Défaillance cardiaque					1																			
Douleur thoracique																								1
Dyskinésie																								1
Dystonie																								1
Eruption																								1
Exanthème					1																			
Fibrose pulmonaire							1																	
Hématome		1																						
Infection à pneumocystis carinii											1													
Nausées							1																	
Nécrose au point d'injection				1																				
Oedème du membre inférieur											1													
Tachycardie supraventriculaire							1																	
Urticaire aiguë										1														
Vomissement							1																	
<i>Total (Médicaments)</i>	84	31	30	30	27	23	21	18	17	16	14	13	9	5	3	3	3	2	2	2	2	2	2	12

4.2 EFFETS INDESIRABLES

Seuls les effets indésirables les plus fréquemment recensés (≥ 5 cas), avec leur imputabilité, leur gravité, leur évitabilité, la durée de séjour et le profil des patients concernés sont présentés ci-après.

4.2.1 Effets indésirables et profil clinique des patients

Les caractéristiques démographiques des patients, les pathologies associées et les facteurs de risque présentés sont rapportés aux types d'effets indésirables par ordre de fréquence décroissante. Les pathologies sous-jacentes et les facteurs de risque sont exprimés en pourcentage du nombre de patients.

Tableau 20 : Caractéristiques démographiques et pathologies associées en fonction du type d'effet indésirable présenté

Effets indésirables	n	Age méd.	Sexe masc. (%)	Pathologies (% des patients)					
				Card.	Resp.	Rén.	Hép.	SNC	Imm.
Hémorragie digestive	51	73	57	45	27	29	35	20	16
Agranulocytose	33	37	58	3	33	9	20	9	9
Hypotension orthostatique	18	75	50	61	17	22	0	28	11
Entérocolite	13	69	54	23	46	23	27	23	0
Hypoglycémie	11	71	27	64	9	36	40	27	64
Troubles de la vigilance	10	82	20	50	10	30	0	70	10
Thrombophlébite prof. du MI	9	44	0	11	0	11	0	0	0
Insuffisance rénale aiguë	8	73	62	50	25	62	0	37	0
Syncope	7	65	43	57	0	29	25	57	14
Troubles électrolytiques	6	70	50	50	33	33	67	83	17
Réaction anaphylactoïde	5	51	20	0	20	0	0	0	0

Le collectif le plus jeune est formé de patients admis pour agranulocytose et thrombose veineuse, avec un âge médian de 37 et 44 ans respectivement. À l'opposé, les troubles de la vigilance et les hypotensions orthostatiques affectent des patients âgés, avec un âge médian de 82 et 75 ans respectivement. Une légère prépondérance masculine est observée pour les hémorragies digestives, les agranulocytoses et les insuffisances rénales aiguës et une prépondérance féminine pour les troubles de la vigilance, les hypoglycémies et les réactions allergiques. Les thromboses veineuses n'ont touché que des femmes.

Tableau 21 : Facteurs de risque en fonction du type d'effet indésirable présenté

Effets indésirables	n	Facteurs de risque (% des patients)
---------------------	---	-------------------------------------

		OH	Phdép	Tabac	HTA	Diab.	Chol.	Atopie
Hémorragie digestive	51	41	24	28	48	24	34	17
Agranulocytose	33	12	9	24	12	0	14	12
Hypotension orthostatique	18	28	50	28	78	11	60	0
Entérocolite	13	23	31	33	38	0	22	25
Hypoglycémie	11	18	27	18	54	91	62	10
Troubles de la vigilance	10	20	70	10	30	10	17	20
Thrombophlébite prof. du MI	9	0	11	22	11	0	17	44
Insuffisance rénale aiguë	8	37	14	12	87	0	33	17
Syncope	7	14	43	29	57	14	33	0
Troubles électrolytiques	6	50.0	80.0	0.0	83.3	16.7	75.0	16.7
Réaction anaphylactoïde	5	20.0	0.0	20.0	40.0	20.0	33.3	60.0

OH: alcool; Phdép: pharmacodépendance; HTA: hypertension; Diab: diabète; Chol: cholestérol

Le nombre de maladies associées est plus faible chez les patients admis pour agranulocytose, thrombose veineuse ou réaction allergique que chez les autres patients du collectif, ce qui découle vraisemblablement de leur plus jeune âge. Une fréquence élevée de pathologies cardiaques (61%) est relevé chez les patients admis pour hypotension orthostatique, et une pathologie rénale préexistante (62%) chez les patients admis pour une insuffisance rénale aiguë. Des atteintes préalables du SNC sont fréquemment présentes (70%) chez les patients hospitalisés en raison de graves troubles de la vigilance.

En ce qui concerne les facteurs de risque, on relève une proportion notable de consommateurs réguliers d'alcool chez les patients admis pour hémorragie digestive. L'alcoolisme chronique associé à la prise d'AINS semble aggraver le risque d'hémorragie digestive. L'effet délétère des AINS et de l'acide acétylsalicylique sur la muqueuse digestive préalablement fragilisée par une prise d'alcool régulière peut être évoqué (microlésions sur vomissements, troubles trophiques sur carence nutritionnelle etc.). En outre, les troubles de la fonction plaquettaire engendrés par les AINS et l'acide acétylsalicylique peuvent favoriser un saignement digestif symptomatique chez un patient thrombopénique dans un contexte d'alcoolisme.

Une notion de pharmacodépendance est retrouvée chez la moitié environ des patients hospitalisés pour hypotension orthostatique ou syncope et chez deux tiers environ des patients souffrant de troubles de la vigilance. Une hypertension artérielle est présente chez plus de 80% des patients admis pour une insuffisance rénale aiguë.

4.2.2 Caractéristiques des effets indésirables

Le tableau 22 présente l'imputabilité, la gravité, l'évitabilité, le nombre total de médicaments consommés ainsi que le nombre de médicaments incriminés tabulés par rapport aux effets indésirables les plus fréquents.

Tableau 22

Effets indésirables	n	Imput. moy	Gravité moy	Evit. moy	Méd. total moy	Méd. incr. moy
---------------------	---	------------	-------------	-----------	----------------	----------------

Hémorragie digestive	51	57	2.9	44	5.0	1.5
Agranulocytose	33	88	3.0	7	4.7	2.3
Hypotension orthostatique	18	59	2.8	32	5.1	2.0
Entérocolite	13	93	2.2	26	4.9	1.2
Hypoglycémie	11	91	3.0	54	5.0	1.6
Troubles de la vigilance	10	76	2.7	57	5.0	1.5
Thrombophlébite profonde du MI	9	51	3.0	19	2.7	1.0
Insuffisance rénale aiguë	8	66	2.8	53	5.1	1.8
Syncope	7	53	3.0	39	3.7	2.0
Troubles électrolytiques	6	63	3.0	54	5.8	1.3
Réaction anaphylactoïde	5	68	2.8	10	2.8	1.2

Méd. total: total des médicaments consommés; Méd. incrim.: médicaments incriminés ; Imput. : imputabilité ; Evit. : évitabilité ; moy : moyenne

L'imputabilité la plus forte est obtenue pour les agranulocytoses ("dechallenge" positif et parfois "rechallenge" positif), les entérocolites (prédominance de colite à *Clostridium difficile*) et les hypoglycémies (réponse à l'« antidote » et test de laboratoire spécifique positif). L'imputabilité des thromboses veineuses est au contraire faible. L'indice de gravité des effets indésirables est assez uniforme, se situant entre 2 (symptomatique) et 3 (limitant). L'évitabilité est très variable et fortement liée à la nature de l'effet indésirable. Les agranulocytoses, les réactions allergiques ainsi que les thromboses veineuses ont été considérées comme difficilement évitables. A l'opposé, les troubles de la vigilance, les hypoglycémies, les troubles électrolytiques et les insuffisances rénales aiguës ont été estimées évitables à plus de 50%.

4.2.3 Evolution selon les effets indésirables

Le pourcentage de patients ayant présenté des séquelles, le nombre de jours d'hospitalisation ainsi que le coût moyen pour les effets indésirables les plus fréquents sont présentés dans le tableau 23.

Tableau 23

Effets indésirables	n	Séquelles (%)	Durée moyenne d'hospitalisation (j)	Coût moyen (Fr)
Hémorragie digestive	51	18	10.9	6251
Agranulocytose	33	6	7.9	4081
Hypotension orthostatique	18	6	5.2	3000
Entérocolite	13	8	9.5	4294
Hypoglycémie	11	9	4.9	3201
Troubles de la vigilance	10	0	3.7	2041
Thrombophlébite profonde du MI	9	78	10.3	8270
Insuffisance rénale aiguë	8	75	12.4	7420
Syncope	7	14	5.9	3117
Troubles électrolytiques	6	17	11.0	4798
Réaction anaphylactoïde	5	0	1.8	1089

Les séquelles sont définies par la persistance d'un état pathologique lié au motif d'hospitalisation, quel que soit le degré de celui-ci. Le décès, qui est une forme extrême de séquelle, a été pris en compte dans ce calcul. Les patients hospitalisés pour thrombose veineuse et insuffisance rénale aiguë sont ceux qui gardent le plus fréquemment des séquelles à la sortie de l'hôpital. A l'inverse, les patients hospitalisés pour réaction allergique ou troubles de la vigilance ne gardent pas de séquelles.

Les coûts moyens sont en rapport avec la durée des séjours, modulés par la proportion de patients privés. Les insuffisances rénales, les troubles de la vigilance, les hémorragies digestives et les troubles électrolytiques sont à l'origine de séjours hospitaliers moyens dépassant 10 jours.

4.3 MÉDICAMENTS INCRIMINÉS

4.3.1 Médicaments et profil clinique des patients

Les médicaments incriminés, les caractéristiques des consommateurs et les effets indésirables occasionnés sont présentés dans les tableaux 24 et 25. Les médicaments sont regroupés par classe thérapeutique et seuls les plus fréquemment mis en cause (≥ 5 cas) ont été retenus.

Tableau 24

Classes de médicaments	nombre médic.	Age médian	Sexe masc. (%)	Pathologies associées (% des patients)					
				Card.	Resp.	Rén.	Hép.	SNC	Imm.
Cytostatiques	84	42	64	8	38	11	24	8	17
Antithrombotiques	31	76	58	74	35	39	21	29	10
Analgésiques	30	63	53	30	20	11	40	10	3
Antiinflammatoires	30	74	47	37	17	33	37	13	20
Antihypertenseurs	27	78	52	74	15	41	7	30	7
Diurétiques	23	78	48	70	30	65	18	61	4
Cardiotropes	21	81	24	100	24	52	7	29	5
Psycholeptiques	18	76	28	28	22	11	27	67	17
Antidiabétiques	17	71	18	59	6	35	25	29	65
Antibiotiques	16	69	50	37	56	25	29	25	6
Corticoïdes	14	67	50	64	50	29	40	14	86
Psychoanaleptiques	13	58	69	46	31	31	10	23	31
Hormones stéroïdes sexuelles	9	44	0	11	0	11	0	0	0
β-bloquants	5	63	60	40	20	20	0	0	0

Tableau 25

Classes de médicaments	nombre médic.	Facteurs de risque (% des patients)						
		OH	Phdép	Tabac	HTA	Diab.	Cholest.	Atopie
Cytostatiques	84	13	9	27	14	0	14	11
Antithrombotiques	31	45	32	20	52	26	36	18
Analgésiques	30	27	30	37	33	13	35	17
Antiinflammatoires	30	30	17	10	43	20	28	15
Antihypertenseurs	27	18	46	26	93	11	54	4
Diurétiques	23	39	43	18	83	13	56	10
Cardiotropes	21	33	57	14	67	14	56	0
Psycholeptiques	18	33	78	33	11	11	57	21
Antidiabétiques	17	12	29	18	59	94	67	7
Antibiotiques	16	31	40	25	31	0	15	25
Corticoïdes	14	0	29	7	57	7	44	9
Psychoanaleptiques	13	38	61	31	46	15	30	17
Hormones stéroïdes sexuelles	9	0	11	22	11	0	17	44
β-bloquants	5	20	20	40	100	20	60	0

Phdép: pharmacodépendance; Diab.: diabète; Cholest.: cholestérol

Les patients hospitalisés pour accidents médicamenteux sur hormones stéroïdes sexuelles (contraception, substitution en ménopause) et cytostatiques constituent les groupes dont l'âge médian

est le plus bas. Une forte prédominance de femmes est retrouvée dans les effets indésirables médicamenteux induits par les antidiabétiques, les cardiotropes et les psycholeptiques.

La proportion de consommateurs d'alcool est élevée chez les patients inclus pour des effets indésirables lors de traitement par antithrombotiques (antiagrégants, anticoagulants oraux), alors qu'une notion de pharmacodépendance est fréquemment retrouvée lors d'accidents médicamenteux sur cardiotropes, antihypertenseurs et psycholeptiques.

4.3.2 Caractéristiques de l'effet indésirable et classe médicamenteuse

L'imputabilité, l'évitabilité et le pourcentage de patients ayant présenté des séquelles de l'effet indésirable sont rapportés dans le tableau 26 en fonction du médicament incriminé.

Tableau 26

Classes de médicaments	nombre médic	Imputabilité moyenne (%)	Evitabilité moyenne (%)	Séquelles (% des patients)
Cytostatiques	84	89	4	8
Antithrombotiques	31	57	31	26
Analgésiques	30	60	44	13
Antiinflammatoires	30	60	42	23
Antihypertenseurs	27	60	35	33
Diurétiques	23	64	43	30
Cardiotropes	21	69	44	33
Psycholeptiques	18	68	60	0
Antidiabétiques	17	92	56	12
Antibiotiques	16	88	19	19
Corticoïdes	14	59	27	64
Psychoanaleptiques	13	55	47	23
Hormones stéroïdes sexuelles	9	51	19	78
β-bloquants	5	56	20	0

L'imputabilité à un médicament est élevée pour les effets indésirables associés aux antidiabétiques, aux cytostatiques et aux antibiotiques. Dans ces situations en effet, la mise en évidence de *Clostridium difficile* lors de diarrhée après antibiothérapie ou la réversibilité du coma après administration de glucose chez un diabétique sous insulinothérapie permettent le plus souvent de qualifier l'imputabilité de certaine (80-100 %). L'évitabilité est estimée très faible pour les effets indésirables occasionnés par les cytostatiques. Les répercussions hématologiques lors de l'utilisation de cette classe de médicaments sont connues et considérées comme inévitables, du moins lorsqu'il s'agit d'un traitement à visée curative. Nous les avons également considérées comme inévitables dans le cadre de traitements palliatifs chez les patients jeunes et en bon état général. A l'opposé, les psycholeptiques et les antidiabétiques ont entraîné des effets indésirables que nous avons estimé évitables à plus de 50 % en moyenne.

Les corticostéroïdes et les hormones stéroïdes sexuelles ont été le plus fréquemment à l'origine d'effets indésirables laissant des séquelles à la sortie de l'hôpital. Les psycholeptiques et les β-bloquants par contre ont rarement été à l'origine de séquelles.

Le tableau 27 présente, par famille de médicaments, le mécanisme le plus vraisemblablement associé à l'effet indésirable ainsi que les interactions qui ont pu contribuer à sa survenue. Les résultats expriment la fréquence des mécanismes potentiellement impliqués et le nombre d'interactions. Dans le cas où plusieurs interactions médicamenteuses sont présentes, seule celle considérée cliniquement la plus significative a été retenue.

Tableau 27

Classes de médicaments	nombre médic	Mécanisme de l'effet indésirable			Interaction			Aucune	
		P	T	A	Dynamique Syn	Ant	Cinétique Hép Rén		
Cytostatiques	84	4	80		79			5	
Antithrombotiques	31	30		1	8			23	
Analgésiques	30	29		1	14	2		14	
Antiinflammatoires	30	27	1	2	13			17	
Antihypertenseurs	27	25		2	19		3	5	
Diurétiques	23	19	2	2	19			4	
Cardiotropes	21	10	10	1	9		3	1	8
Psycholéptiques	18	18			12		1		5
Antidiabétiques	17	17			12				5
Antibiotiques	16	15		1			1		15
Corticoïdes	14	14			9				5
Psychoanaleptiques	13	13			5		7		1
Stéroïdes	9	9							9
b-bloquants	5	5			5				

T: toxique; P: pharmacologique; A: immuno-allergique; Syn: synergie; Ant: antagonisme; Hép: hépatique; Rén: rénal

Le mécanisme de l'effet indésirable est le plus souvent pharmacologique. Font exception les cardiotropes (la digoxine notamment), dont le mécanisme est toxique dans la moitié des cas et les cyto-statiques dont la toxicité est bien connue.

Les interactions observées le plus fréquemment sont de type dynamique synergique. Seul un petit nombre d'interactions cinétiques est impliqué dans la survenue des effets indésirables observés.

4.3.3 Caractéristiques du traitement

La gravité de la pathologie traitée, le type d'indication et la catégorie de prescripteur sont mises en relation avec les classes de médicaments incriminés dans le tableau 28.

Tableau 28

Classes de médicaments	nombre médic	Gravité pathol. traitée	Indication	Prescripteur
------------------------	--------------	-------------------------	------------	--------------

	moyenne		C	P	R	S	A	G	I	S	H	A	E
Cytostatiques	84	3.0	36	46	2				3		81		
Antithrombotiques	31	1.1	1		29		1	7	12	1	11		
Analgésiques	30	2.1	2			27	1	7	4		1	16	2
Antiinflammatoires	30	2.4				30		11	9	2	6	2	
Antihypertenseurs	27	1.7		14		13		7	17		3		
Diurétiques	23	1.9		15	5	1		10	12		1		
Cardiotropes	21	2.2		19		2		4	12		5		
Psycholeptiques	18	1.8				16	2	2	4	2	6	1	3
Antidiabétiques	17	1.8		17				8	6	3			
Antibiotiques	16	2.2	15			1		10	2	2	2		
Corticoïdes	14	2.1		9	3	2		2	4		8		
Psychoanaleptiques	13	2.2		1		12		5	6	1	1		
Hormones stéroïdes sexuelles	9	0.8			6	3				9			
β-bloquant	5	1.4		2	3			1	4				

Gravité de la pathologie traitée: 0=aucune; 1=infraclinique; 2=symptomatique; 3=limitante; 4=terminale
Indication: C: curative; P: palliative; R: préventive; S: symptomatique A: aucune
Prescripteur: G: généraliste; I: interniste ; S: autres spécialités; H: hospitalier; A: patient ; E: entourage

Les indications que nous avons retenues pour les différentes classes de médicaments sont en général triviales et correspondent aux divers champs d'application thérapeutique. On relève une proportion élevée (55%) de cytostatiques prescrits dans le cadre de traitements palliatifs. On n'observe pas de tendance inattendue parmi les prescripteurs selon la classe de médicament: les cytostatiques sont surtout prescrits par les services hospitaliers, les hormones stéroïdes sexuelles par les spécialistes (gynécologues). Les médicaments consommés en automédication sont avant tout les analgésiques et les antiinflammatoires.

La durée de consommation en fonction des classes de médicaments incriminés est mentionnée dans le tableau 29.

Tableau 29

Classes de médicaments	nombre médic	Durée médiane consommation (j)	Durée moyenne consommation (j)
Cytostatiques	84	1	55
Antithrombotiques	31	150	979
Analgésiques	30	7	363
Antiinflammatoires	30	32	364
Antihypertenseurs	27	90	648
Diurétiques	23	105	441
Cardiotropes	21	277	1211
Psycholeptiques	18	60	496
Antidiabétiques	17	925	3785
Antibiotiques	16	8	13

Corticoïdes	14	370	1784
Psychoanaleptiques	13	60	184
Stéroïdes	9	370	1376
β-bloquants	5	370	690

La durée médiane d'administration des médicaments varie en fonction du type de trouble traité. Les antidiabétiques oraux, traitant une maladie chronique, ont une durée médiane d'utilisation de plus de 900 jours. En revanche, les antibiotiques sont généralement administrés ponctuellement pour un épisode aigu. La durée moyenne est constamment plus élevée que la médiane, confirmant une asymétrie prononcée de la distribution des données. La médiane donne un meilleur reflet de la durée de la prise du médicament. La moyenne en revanche pourrait être mieux corrélée à la notion d'incidence d'effet indésirable par rapport à la durée d'utilisation du médicament.

4.4 NOMBRE DE MÉDICAMENTS CONSOMMÉS

Le nombre de médicaments consommés a été rapporté aux caractéristiques des patients et aux effets indésirables observés.

4.4.1 Profil clinique des patients

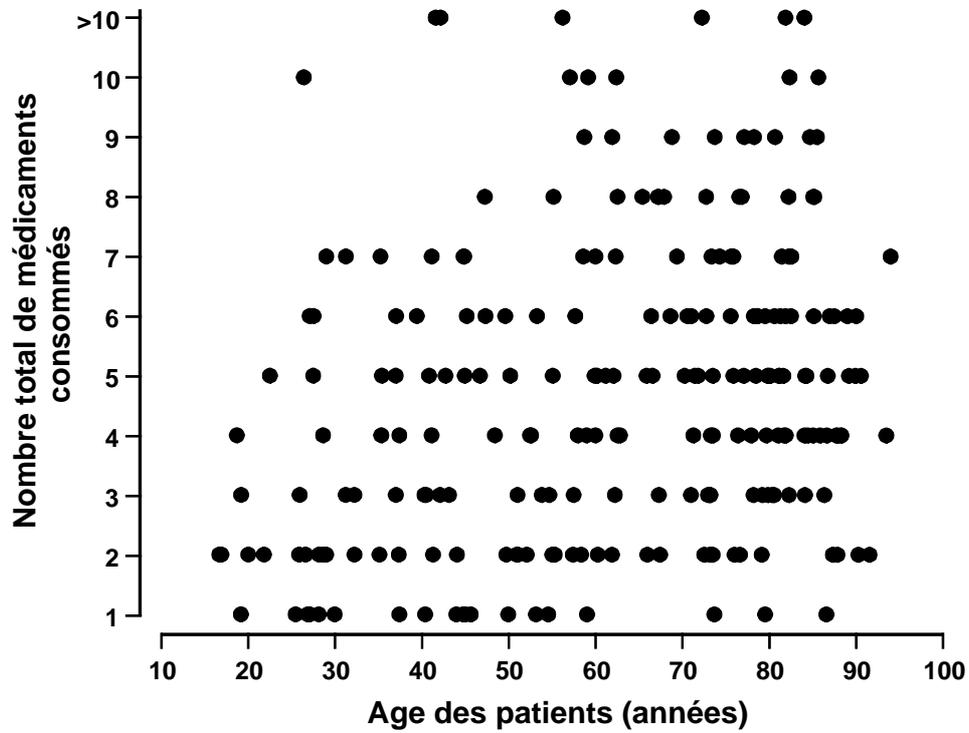
Le nombre total de médicaments consommés est rapporté à l'âge des patients et aux pathologies associées dans le tableau 30 et la figure 34.

Tableau 30

Médic. total	nombre patient	Age médian	Pathologies associées (% des patients)					
			Card.	Resp.	Rénales	Hépatiques	SNC	Immun.
1	19	45	10	0	17	33	16	5
2	36	53	22	19	11	14	20	11
3	27	62	18	26	23	24	37	7
4	32	75	47	25	32	24	25	3
5	35	71	51	34	26	27	37	11
6	28	74	50	25	43	17	11	32
7	18	66	56	39	22	33	39	33
8	13	68	61	31	23	22	0	8
9	9	77	67	44	33	0	0	44
10	6	61	50	17	67	40	33	17
>10	6	64	83	33	50	33	33	67

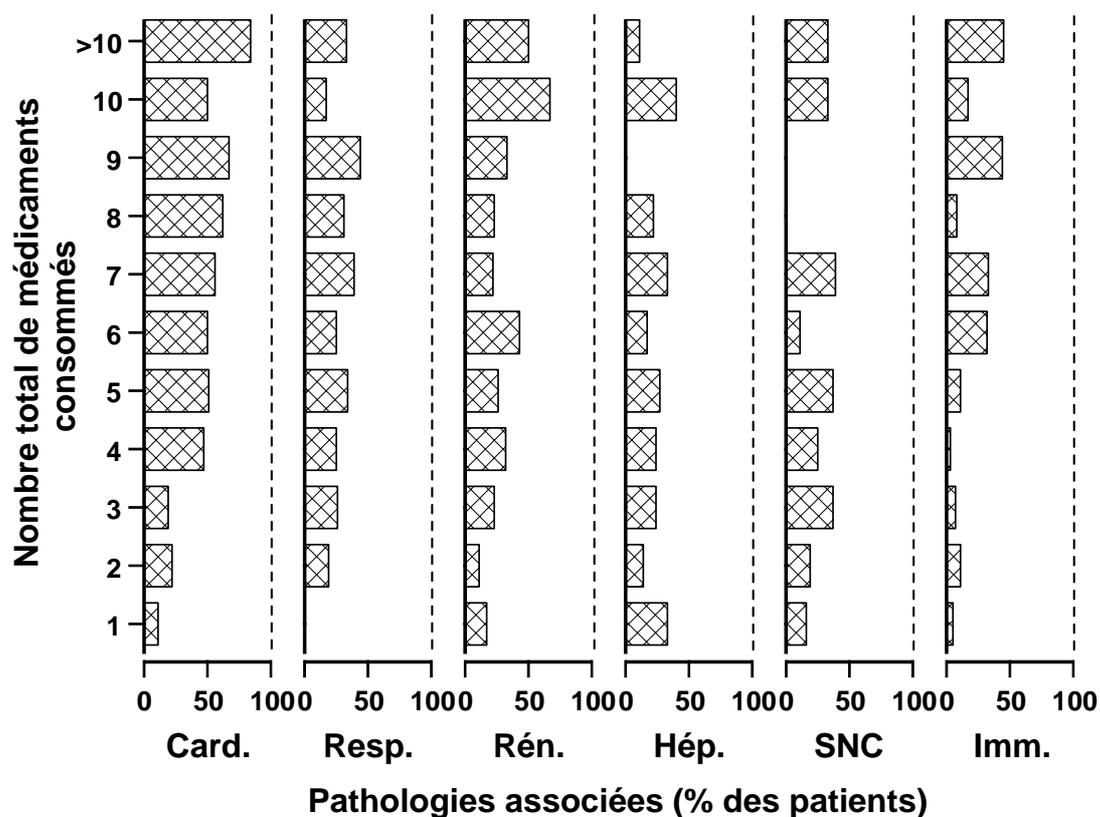
Médic. total: nombre total de médicaments consommés

Figure 34 : nombre de médicaments consommés en fonction de l'âge



La consommation de médicaments tend à s'élever avec l'âge de la population traitée, mais la corrélation est faible ($r = 0,26$). Le collectif de patients étudiés ne consomme en moyenne qu'un médicament à l'âge médian de 45 ans, mais 9 médicaments à l'âge médian de 77 ans. Le sexe ne semble pas être un facteur déterminant de la consommation médicamenteuse dans notre collectif (moyenne et médiane de 4.6 pour les femmes, 4.9 et 5 pour les hommes respectivement).

Figure 35 : nombre de médicaments consommés en fonction des pathologies associées



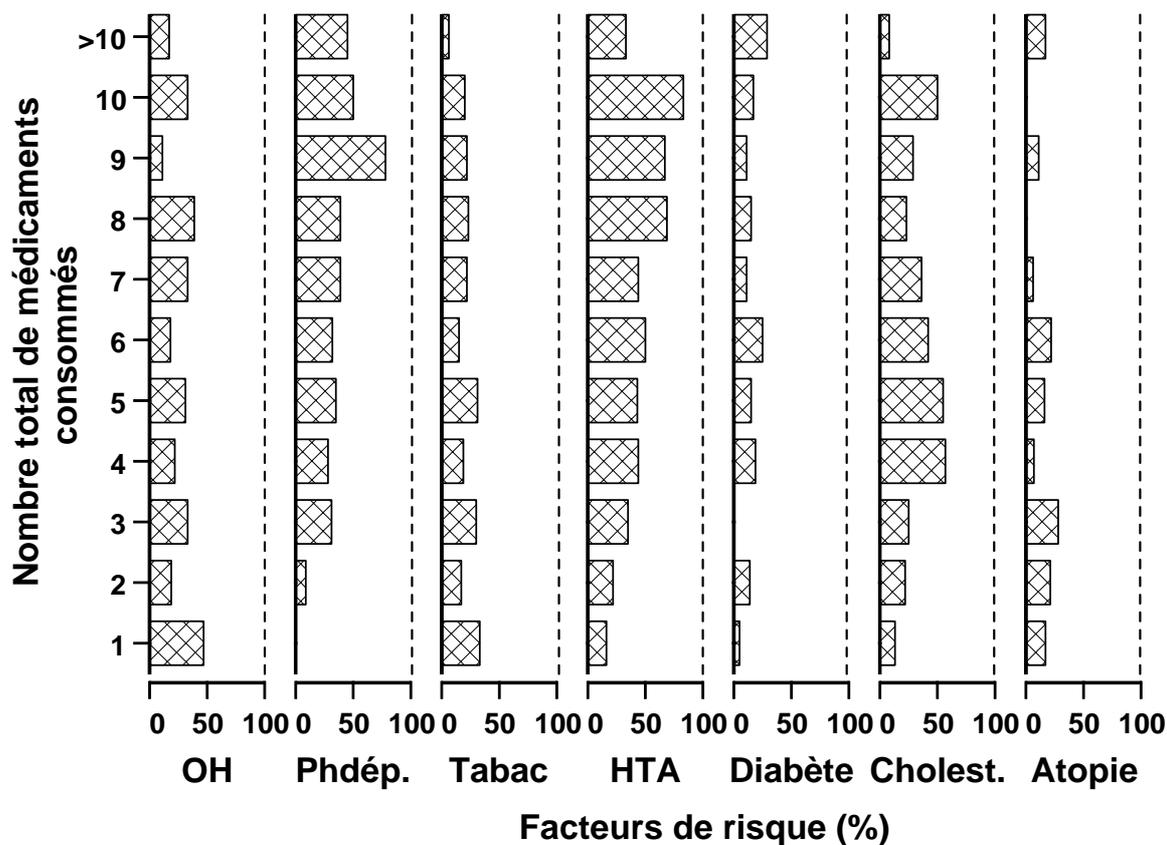
L'importance de la consommation médicamenteuse est surtout marquée pour les pathologies cardiaques, respiratoires, rénales et immunitaires.

Tableau 31 : Nombre de médicaments consommés et facteurs de risque

Méd. total	nombre patient	Facteurs de risque (% des patients)						
		OH	Phdép.	Tabac	HTA	Diabète	Cholest.	Atopie
1	19	47	0	33	16	5	12	17
2	36	19	9	17	22	14	22	21
3	27	33	31	30	35	0	25	28
4	32	22	28	19	44	19	56	7
5	35	31	35	31	43	15	54	16
6	28	18	32	15	50	25	42	22
7	18	33	39	22	44	11	36	6
8	13	38	38	23	69	15	23	0
9	9	11	78	22	67	11	29	11
10	6	33	50	20	83	17	50	0
>10	6	17	67	16	67	50	25	17

Méd. total: nombre total de médicaments consommés, Phdép.: pharmacodépendance (selon définition OMS)

Figure 36



Le nombre des médicaments consommés paraît fonction de la présence de certains facteurs de risque tels que l'hypertension artérielle et la pharmacodépendance. Les autres facteurs de risque ne semblent pas influencer la consommation médicamenteuse.

4.4.2 Mécanisme de l'effet indésirable - interactions

Le mécanisme de l'effet indésirable et le nombre d'interactions médicamenteuses ont été évalué en fonction du nombre de médicaments consommés. Les résultats sont présentés dans le tableau 32.

Tableau 32

Médic. total	nombre patient	Mécanisme de l'effet indésirable				Interaction			
		P	T	A	I	Aucune	Dynamique Syn.	Antag.	Cinétique Hép. Rén.
1	19	11	4	2	2	19			
2	36	19	10	6		26	9		1
3	27	22	3	2		19	6	1	1
4	32	22	9	1		14	16	1	1
5	35	29	6			16	18		1
6	28	18	7	3		12	16		

7	18	13	4	1	8	8	1	1
8	13	10	3		7	6		
9	9	6	3		4	4	1	
10	6	5	1		3	3		
>10	6	6			2	3	1	

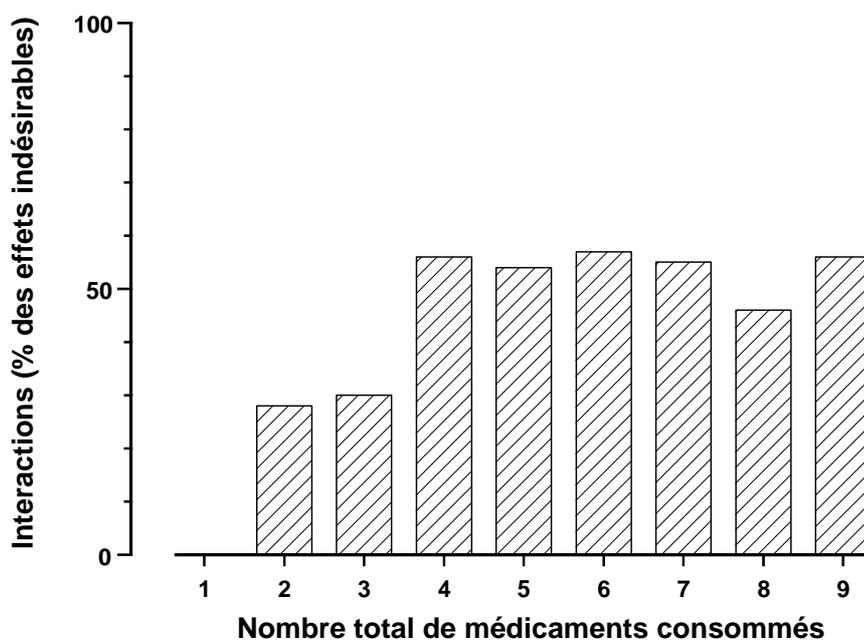
Médic total: nombre total de médicaments consommés.

P = pharmacologique; T = toxique; A = immuno-allergique; I = idiosyncrasique

Syn = synergique; Antag = antagoniste; Hép = hépatique; Rén = rénal

Le pourcentage d'effets indésirables où une interaction a été relevée, a été rapporté au nombre des médicaments consommés. Il convient de rappeler qu'une seule interaction par effet indésirable pouvait être retenue.

Figure 37



La fréquence des interactions médicamenteuses augmentent sensiblement à partir de 4 médicaments prescrits simultanément. Que cette fréquence semble se stabiliser est un artefact lié à la méthodologie utilisée et reflète essentiellement le fait qu'une seule interaction a été retenue par effet indésirable.

En résumé, la consommation médicamenteuse tend à augmenter avec l'âge, avec la présence de pathologies cardiaque, respiratoire, rénale et immunitaire ainsi que lors d'hypertension artérielle et de pharmacodépendance. Le nombre d'interactions médicamenteuses cliniquement significative augmente sensiblement avec le nombre de médicaments

4.5 GRAVITE DE L'EFFET INDESIRABLE

L'effet indésirable a été classé selon une échelle de gravité croissante partant de 0 (aucune gravité), 1 (infraclinique), 2 (symptomatique), 3 (limitante) et 4 (menace vitale). La gravité de l'effet secondaire a été évaluée par rapport au profil clinique des patients, aux caractéristiques du traitement et aux séquelles. Trois patients dont les effets indésirables ont été estimés infracliniques ou sans gravité n'ont pas été pris en considération dans cette évaluation.

4.5.1 Profil clinique des patients

La gravité de l'effet indésirable est rapporté dans le tableau 33 en fonction des pathologies et des facteurs de risque présents.

Tableau 33

Gravité EI	n	Age méd.	Sexe masc. %	Pathologies (% des patients)					
				Card.	Resp.	Rén.	Hép.	SNC	Imm.
2	59	73	47.5	39.0	22.0	28.8	29.3	28.8	13.6
3	146	62	44.5	37.0	25.3	23.6	21.6	21.9	15.1
4	21	80	52.4	71.4	33.3	45.0	16.7	28.6	23.8

Tableau 34

Gravité EI	n	Facteurs de risque (% des patients)						
		OH	Phdép.	Tabac	HTA	Diabète	Cholest.	Atopie
2	59	30.5	26.8	22.4	39.0	13.8	34.1	17.3
3	146	27.4	32.4	24.8	41.1	13.7	38.6	14.7
4	21	23.8	25.0	15.0	60.0	25.0	25.0	18.8

EI: effet indésirable; Phdép.: pharmacodépendance

L'âge médian est plus élevé dans le groupe de patients ayant présenté un effet indésirable impliquant une menace vitale (gravité 4). Les pathologies associées sont dans l'ensemble plus fréquentes chez ces patients que chez ceux admis pour des effets indésirables symptomatiques (2) ou limitants (3). En ce qui concerne les facteurs de risque, l'hypertension et le diabète se retrouvent plus fréquemment chez les patients dont l'effet indésirable a représenté une menace vitale.

4.5.2 Caractéristiques du traitement

La gravité de l'effet indésirable rapportée à la gravité de la pathologie traitée, à la durée du traitement et au nombre de médicaments reçus et incriminés est présentée dans le tableau 35. Seul le premier médicament incriminé a été pris en considération pour la gravité de la pathologie traitée, le type d'indication et la durée du traitement.

Tableau 35

Gravité EI	n EI	Médic total moy	Médic. incriminés moy	Durée médiane du tt	Gravité de la maladie traitée					
					0	1	2	3	4	Moy
2	59	4.6	1.3	21	3	12	30	14		1.9
3	146	4.6	1.7	30	11	20	59	54	2	2.1
4	21	5.8	1.6	270	1	7	7	5	1	1.9

EI: effet indésirable ; tt: traitement ; Médic. incriminés: nombre de médicaments incriminés

Gravité de la maladie traitée: 0=aucune; 1=infraclinique; 2=symptomatique; 3=limitante; 4=terminale

Le tableau 36 présente de manière similaire la gravité de l'effet indésirable en fonction de l'indication au traitement par le médicament incriminé et la décision prise par rapport à ce dernier.

Tableau 36

Gravité EI	n EI	Indication (du 1er médicament incriminé)					Traitement à la sortie		
		A	C	P	R	S	I	C	P
2	59	1	14	13	13	18	45	7	7
3	146	2	22	48	28	46	92	22	32
4	21	1	1	9	6	4	16	3	2

EI: effet indésirable ; Traitement à la sortie: I = interrompu; C = changé; P = poursuivi

Indication: A = aucune; C = curative; P = palliative; R = préventive; S = symptomatique

Le nombre total de médicaments consommés (5.8) est en moyenne plus élevé chez les patients dont l'effet indésirable a constitué une menace vitale. Le nombre de médicaments incriminés est similaire dans les groupes de gravité 3 et 4, mais plus élevée que dans le groupe de gravité 2. La durée médiane d'utilisation des médicaments incriminés est également plus élevée dans le groupe de gravité 4. L'indication n'est à visée curative que chez 1 patient sur 21 (5 %) et l'on observe même 1 cas où l'on ne peut trouver d'indication au traitement. Il n'y a pas de différences significatives entre les groupes en ce qui concerne le traitement à la sortie (interruption, changement ou poursuite).

4.5.3 Imputabilité / évitabilité

La gravité des effets indésirables a été rapportée aux degrés d'imputabilité et d'évitabilité qui leur a été attribués dans le tableau 37 et les figures 38 et 39.

Tableau 37

Gravité EI	n EI	Imputabilité moy	Evitabilité moy
2	59	70.3	27.4
3	146	68.6	33.8
4	21	64.3	38.1

EI: effet indésirable

Figure 38 : Répartition des patients en fonction de l'imputabilité estimée et du score de gravité de l'effet indésirable

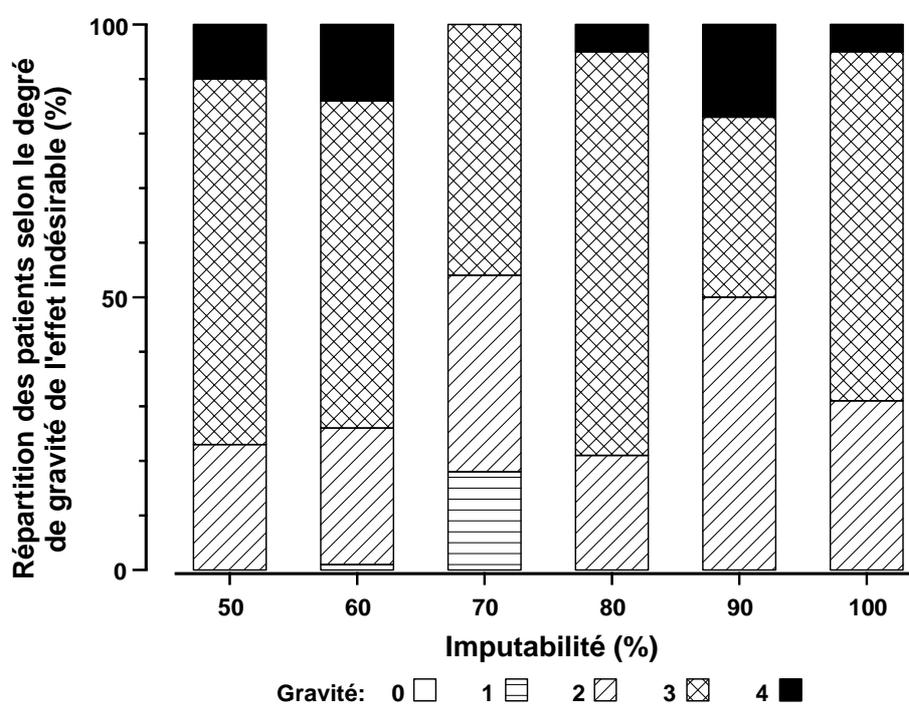
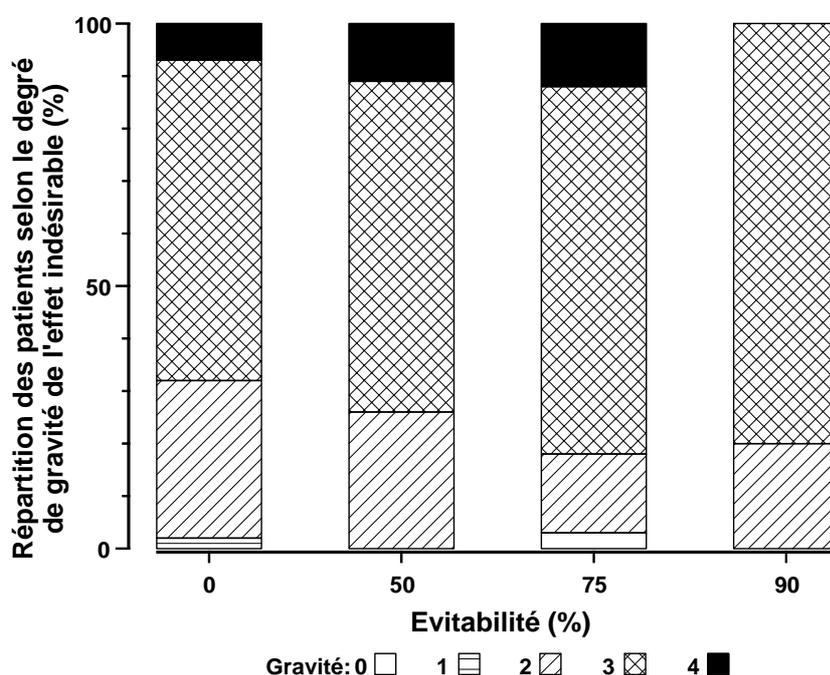


Figure 39 : Répartition des patients en fonction de l'évitabilité estimée et du score de gravité de l'effet indésirable



L'évitabilité des effets indésirables les plus graves est plus élevée que celle des effets indésirables de moindre gravité. L'inverse peut être suspecté pour l'imputabilité.

L'imputabilité semble légèrement plus faible dans le groupe caractérisé par un effet indésirable de gravité 4 que dans les groupes dont la gravité est moindre (2 ou 3). L'inverse se retrouve pour l'évitabilité. Les effets indésirables graves apparaissent donc moins imputables que ceux de gravité moindre, mais ils semblent en revanche plus souvent évitables.

4.5.4 Conséquence de l'effet indésirable

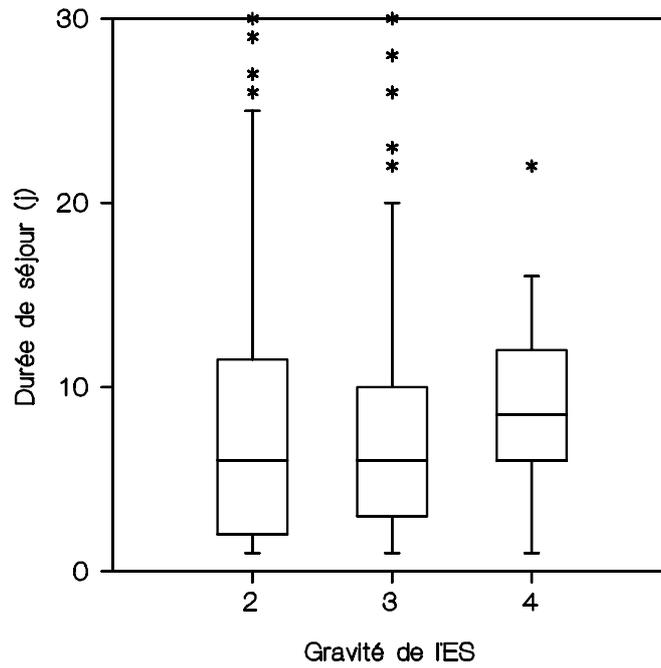
La gravité de l'effet indésirable est mis en relation avec la durée du séjour, les coûts associés ainsi que l'existence d'éventuelles séquelles et la destination de sortie dans le tableau 38 et les figure 40 et 41.

Tableau 38

Gravité EI	n EI	Séquelle (%)	J hosp moy	Coût moy	Sortie vers					Décès
					Domicile	CTR	EMS	Hôpital	Autre	
2	59	22.0	8.4	4263	43	9	3	2	1	
3	146	19.9	8.1	4944	111	14	9	6		6
4	21	52.4	14.4	8052	12	1	1			7

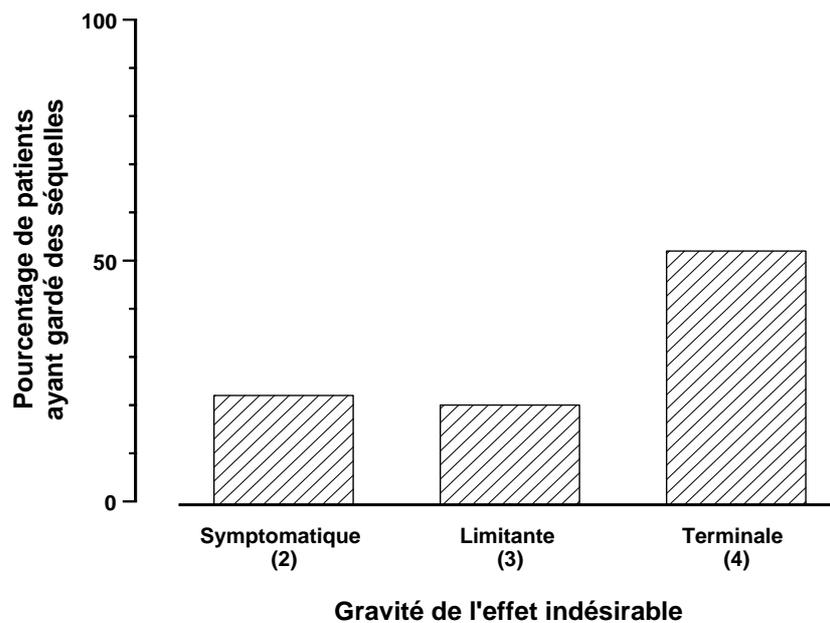
EI: effet indésirable ; Séquelle (%): % d'effets indésirables avec séquelles à la sortie de l'hôpital ; J hosp: nombre de jours d'hospitalisation ; CTR: centre de traitement et de rééducation. EMS: établissement médico-social

Figure 40 : Gravité de l'effet indésirable et durée d'hospitalisation



Les patients dont l'effet indésirable a entraîné une menace vitale (gravité 4) sont caractérisés par une durée de séjour et des coûts hospitaliers plus élevés. Seuls 57% d'entre eux ont pu rejoindre directement leur domicile, et 33% sont décédés à l'hôpital. Plus de 70% des patients qui ont présenté des effets indésirables moins graves ont pu regagner directement leur domicile.

Figure 41 : Gravité de l'effet indésirable et séquelles



Les patients admis pour des effets indésirables avec menace vitale (gravité 4) présentent plus fréquemment des séquelles à leur sortie de l'hôpital.

Les décès sont survenus uniquement dans les groupes caractérisés par un effet indésirable de gravité 3 et 4. Rappelons que le degré de gravité a été estimé lors de l'inclusion, avant que l'évolution hospitalière ne soit connue.

En résumé, les patients ayant présenté un effet indésirable de gravité 4 ont une médiane d'âge plus élevée que les autres patients. Certaines pathologies associées (cardiaque, respiratoire, rénale et immunitaire) et facteurs de risque (diabète et hypertension) sont plus fréquemment retrouvés. La consommation de médicaments chez ces patients est également plus élevée.

Les effets indésirables de gravité 4 sont plus souvent évitables que les effets indésirables moins graves. Les séquelles en sont plus fréquentes, avec 33% de décès. La durée de séjour qu'ils occasionnent est plus prolongée et leurs conséquences financières plus marquées.

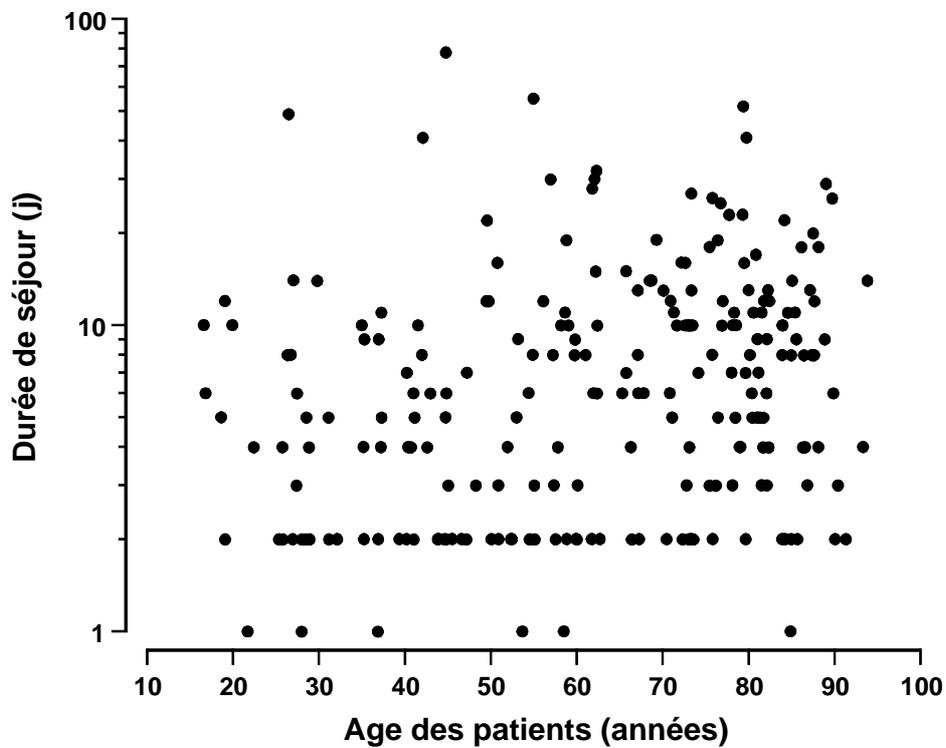
4.6 DUREE DE SEJOUR

La durée du séjour a été rapportée aux caractéristiques du patient et de l'effet indésirable à l'origine de l'admission.

4.6.1 Profil clinique des patients

Les caractéristiques des patients ont été rapportées à la durée de séjour dans les graphiques ci-dessous.

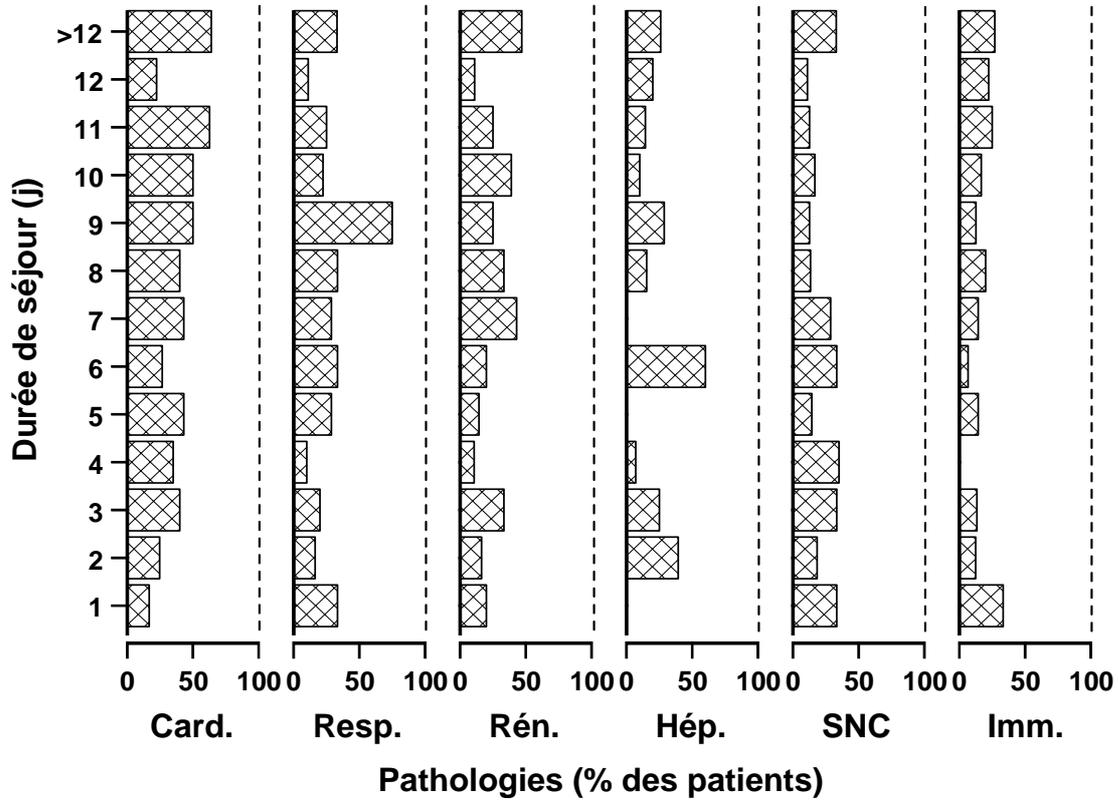
Figure 42 : Durée de séjour en fonction de l'âge (échelle logarithmique)



Les patients les plus âgés tendent à séjourner plus longtemps à l'hôpital. Les patients n'ayant séjourné qu'un ou deux jours ont une moyenne d'âge (53 ans) légèrement inférieure à celle des patients séjournant plus longtemps (65 ans).

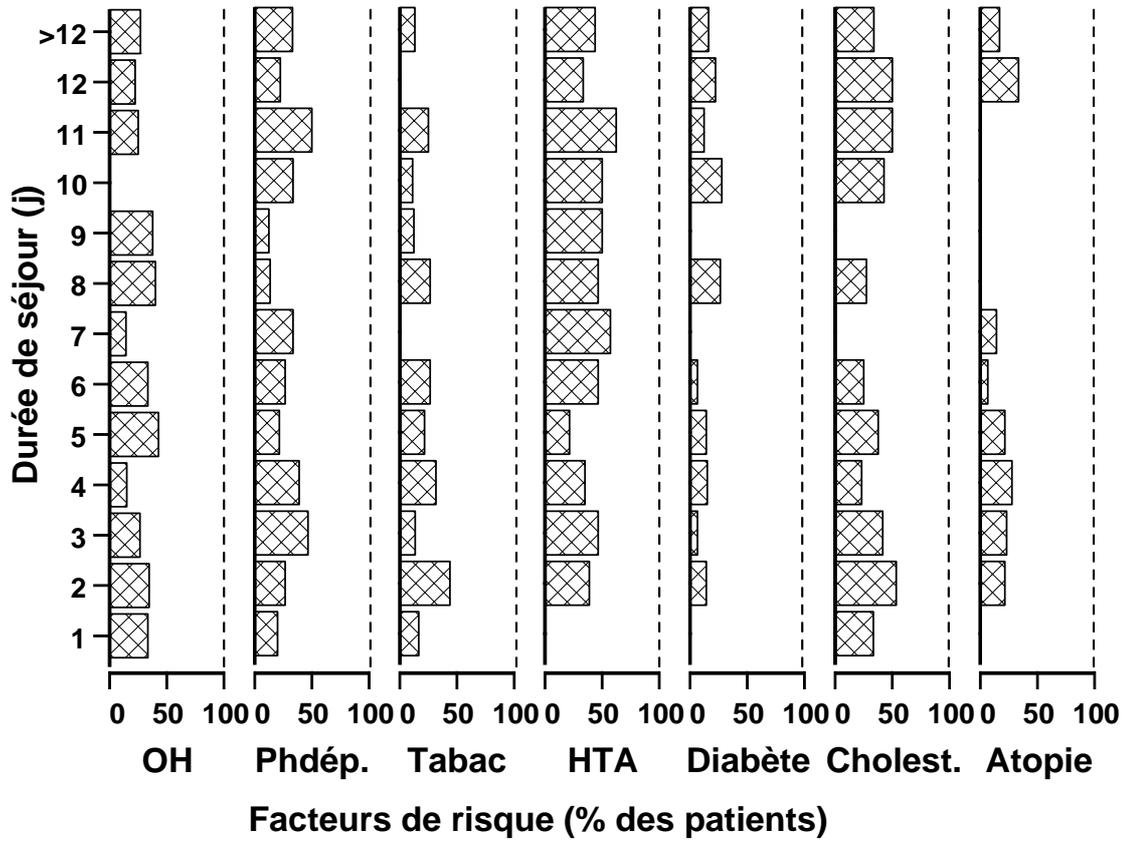
La durée moyenne de séjour rapportée au sexe montre une tendance à un séjour moins prolongé chez les femmes (8.4 j) que chez les hommes (9.8 j).

Figure 43 : Durée de séjour et pathologies associées



La durée de séjour est plus longue chez les patients présentant des pathologies cardiaques, respiratoires et rénales. Cette tendance n'est pas observée pour les autres systèmes (hépatique, SNC, immunitaire)

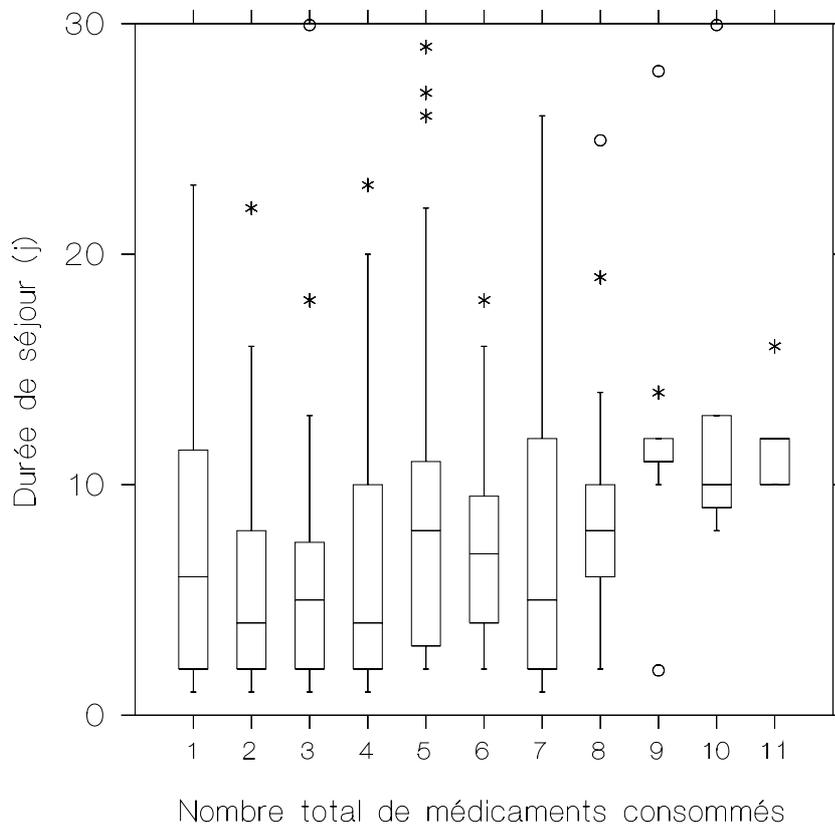
Figure 44 : Durée de séjour et facteurs de risque



La présence de facteurs de risque ne semble pas influencer la durée de séjour.

4.6.2 Nombre de médicaments consommés

Figure 45 : Nombre de médicaments consommés rapporté à la durée de séjour



On relève une discrète tendance à un allongement du séjour chez les patients consommant 5 médicaments et plus. Cette observation doit être pondérée toutefois par le petit nombre de patients consommant plus de 8 médicaments. En outre, sachant que le nombre de médicaments augmente avec l'âge et la durée de séjour également, on ne peut conclure à l'existence d'un lien direct entre nombre de médicaments et durée de séjour.

4.6.3 Caractéristiques de l'effet indésirable

La durée de séjour est rapportée aux degrés d'imputabilité et d'évitabilité dans les figures 46 et 47:

Figure 46 : Imputabilité et durée de séjour

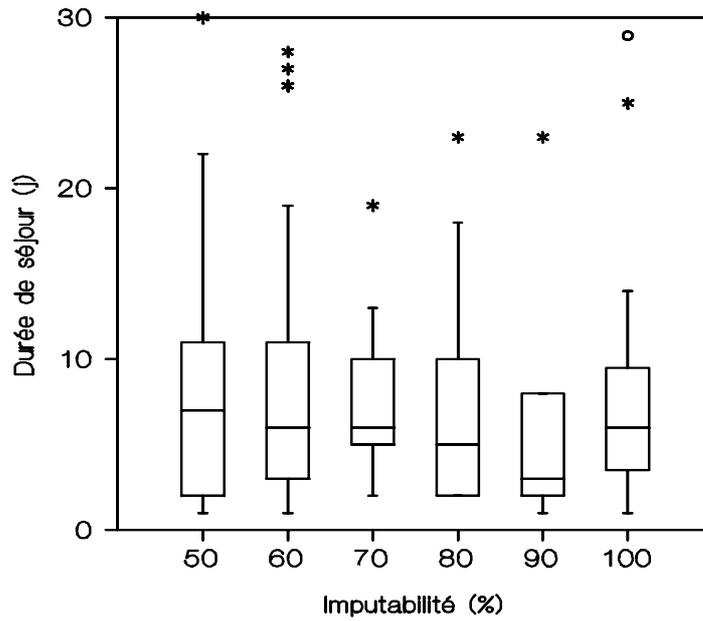
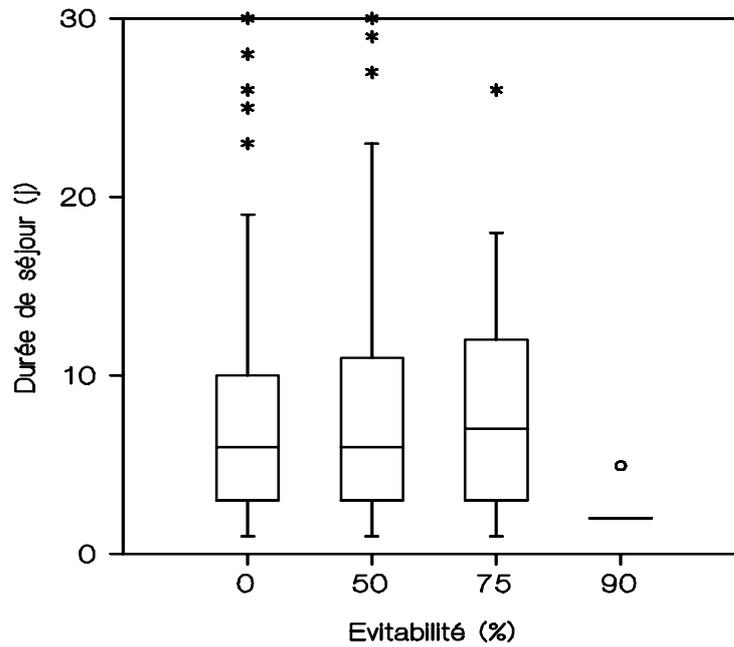


Figure 47 : Évitable et durée de séjour



Ni le degré d'imputabilité ni le degré d'évitabilité de l'effet indésirable ne semblent influencer la durée de séjour.

4.6.4 Evolution

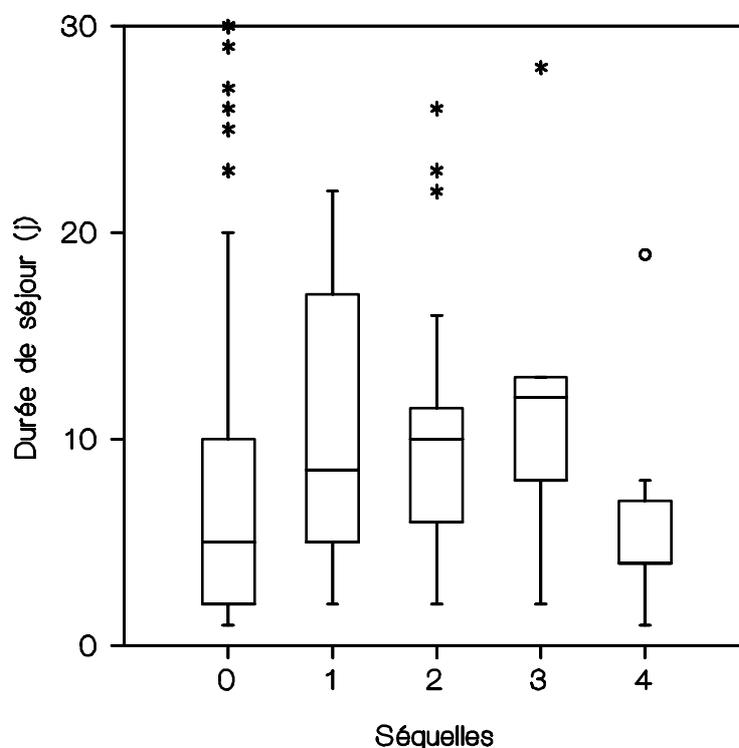
La durée de séjour est rapportée aux séquelles présentes à la sortie de l'hôpital dans le tableau 39.

Tableau 39

Séquelles	n	Journées d'hospit. médianes	Journées d'hospit. moyennes
0	174	5	7.7
1	13	9	1.4
2	23	10	10
3	6	12	18.6
4	13	7	14.4

Séquelle 1 = infraclinique, 2 = symptomatique, 3 = limitante, 4 = décès

Figure 48 : Séquelles et durée de séjour



Les patients qui présentent des séquelles à la sortie de l'hôpital séjournent généralement plus longtemps que les patients ne gardant pas de séquelles. A l'exception des décès, les séquelles les plus graves sont corrélées aux séjours les plus longs.

De façon prévisible, les patients décédés au cours du séjour (séquelles 4) ont une médiane de séjour inférieure à celle des patients ayant gardé des séquelles à la sortie quel que soit le degré de gravité de celles-ci.

En résumé, certaines caractéristiques du patient telles que l'âge et la présence de pathologies associées (cardiaque, respiratoire et rénale) sont discrètement corrélées à la durée de séjour. En outre, le séjour tend à être plus long chez les patients souffrant d'effets indésirables de gravité 4 et chez ceux qui gardent des séquelles à la sortie de l'hôpital.

4.7 EVITABILITE

Le degré d'évitabilité a été mis en relation avec le profil clinique des patients, les caractéristiques du traitement et le type de prescripteur. Les patients sont regroupés selon le degré d'évitabilité (0%, 50%, 75%, 90%) de l'effet indésirable. Les situations fortement évitables (90%) sont peu nombreuses (n = 5), les estimations les concernant sont donc imprécises.

4.7.1 Profil clinique des patients

Le degré d'évitabilité de l'effet indésirable observé rapporté aux caractéristiques du patient figure dans les tableaux 40 et 41.

Tableau 40

Evitabilité (%)	n EI	Age médian	Sexe masc. (%)	Pathologies associées (% des patients)					
				Card.	Resp.	Rén.	Hép.	SNC	Imm.
0	101	58	52	32	28	22	24	18	16
50	90	73	44	48	24	30	23	26	17
75	33	74	33	58	24	33	15	42	18
90	5	39	60	0	20	20	100	0	0

EI: effet indésirable

Tableau 41

Evitabilité (%)	n EI	Facteurs de risque (%)						
		OH	Phdép.	Tabac	HTA	Diabète	Cholest.	Atopie
0	101	22	14	24	31	8	33	19
50	90	30	39	19	51	21	39	12
75	33	33	52	24	51	18	29	13
90	5	60	60	75	20	0	100	25

EI: effet indésirable Phdép.: pharmacodépendance

L'âge médian des patients admis pour un effet indésirable évitable tend à être plus élevé que celui des patients dont l'effet indésirable a été estimé inévitable. Les maladies cardiaques et les pathologies du SNC semblent plus fréquentes dans le groupe de patients dont l'effet indésirable est considéré évitable à 75% que dans les groupes à degrés inférieurs d'évitabilité. Il en est de même pour la présence de certains facteurs de risque comme la pharmacodépendance et l'alcoolisme.

4.7.2 Médicaments incriminés

Le degré d'évitabilité des effets indésirables est rapporté aux médicaments regroupés par classe et par ordre de fréquence décroissante. Seules les classes les plus fréquemment incriminées figurent dans le tableau 42.

Tableau 42

Évitabilité		Groupes de médicaments	Évitabilité		Groupes de médicaments
%	n		%	n	
0	77	Cytostatiques	50	19	Antiinflammatoires
	13	Antithrombotiques		15	Antithrombotiques
	11	Antihypertenseurs		14	Analgésiques
	10	Antibiotiques		12	Psycholeptiques
	8	Analgésiques		11	Cardiotropes
	7	Diurétiques		10	Antihypertenseurs
	7	Corticoïdes		10	Antidiabétiques
	7	Antiinflammatoires		8	Diurétiques
	6	Stéroïdes		7	Cytostatiques
	5	Cardiotropes		6	Psychoanaleptiques
				6	Corticoïdes
				6	Antibiotiques
			75	8	Diurétiques
				6	Analgésiques
				6	Antihypertenseurs
				6	Antidiabétiques
				5	Cardiotropes
			90	2	Psycholeptiques
				2	Analgésiques
				1	Psychoanaleptiques

Quelques tendances peuvent être mise en évidence: les cytostatiques ont généralement entraîné des effets indésirables considérés comme inévitables, les antibiotiques ont été associés à des effets indésirables estimés inévitables ou évitables à 50%. Plusieurs classes, tels les analgésiques, les diurétiques et les antihypertenseurs, entraînent des effets indésirables considérés tantôt comme inévitables, tantôt évitables à des degrés variables. Les psychotropes (psycholeptiques et psychoanaleptiques) ont fréquemment été à l'origine d'effets indésirables jugés évitables.

L'évitabilité est rapportée dans le tableau 43 à la durée du traitement par le médicament incriminé, à l'observance par le patient ainsi qu'au mécanisme associé à l'effet indésirable et au type d'interaction. La durée médiane de consommation du médicament incriminé ainsi que l'observance moyenne se rapportent au premier médicament incriminé.

Tableau 43

Évitabilité	n	Durée	Observance	Mécanisme	Interaction
-------------	---	-------	------------	-----------	-------------

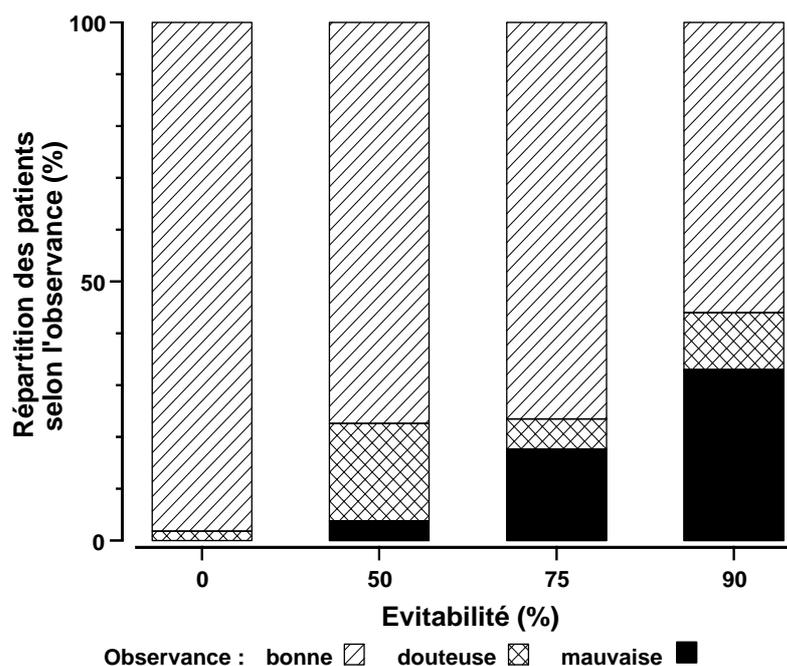
Degré d'évitabilité (%)	N (i)	Durée médiane (j)	Effet Indésirable				Dynamique		Cinétique		Aucune	
			P	T	A	I	Syn	Anta	Hép	Rén		
0	101	4	2.0	56	35	10		48		1	52	
50	90	60	1.7	76	9	3	2	29		2	1	58
75	33	90	1.5	26	4	2		12		3		18
90	5	7	1.4	3	2			1	2			2

Durée: durée médiane d'administration du premier médicament incriminé
 Observance: observance déterminée pour le premier médicament incriminé
 P = pharmacologique; T = toxique; A = immuno-allergique; I = idiosyncrasique

La durée médiane de consommation du médicament incriminé tend à augmenter avec le degré d'évitabilité.

On ne note pas de relation évidente entre l'évitabilité et le mécanisme de l'effet indésirable et entre l'évitabilité et le type ou le nombre d'interactions.

Figure 49 : Observance et évitabilité



La figure 49 montre la relation existant entre l'observance des patients et le degré d'évitabilité. Les patients dont l'effet indésirable a été estimé inévitable sont observants dans plus de 95% des cas, en revanche l'observance tend à être d'autant moins bonne que l'effet indésirable est considéré davantage évitable. Ceci renforce l'idée d'une responsabilité parfois partagée dans la survenue de l'effet indésirable.

L'observance est toutefois difficile à quantifier à la suite d'un entretien unique avec le patient. Le manque d'observance dans le sens d'un abus, favorisant la survenue d'effets indésirables, est plus facile à mettre en évidence qu'une prise inconstante de médicament, qui peut constituer un facteur de protection contre la survenue d'effets indésirables. Ainsi le résultat énoncé ci-dessus, inattendu, pourrait être lié à un biais de l'étude.

4.7.3 Evolution

L'évitabilité est rapportée à la gravité de l'effet indésirable, aux séquelles, aux journées d'hospitalisation et au traitement prescrit dans le tableau 44.

Tableau 44

Évitabilité (%)	n	Gravité EI moy	Séquelle (% des patients)	Jours hospit. moy	Traitement à la sortie		
					I	P	C
0	101	2.7	27	9.5	59	30	12
50	90	2.9	21	9.3	66	9	15
75	33	2.9	27	7.8	24	3	6
90	5	2.8	0	2.6	5		

EI: effet indésirable ; Jours hospit.: jours d'hospitalisation ; I = interrompu ; P = poursuivi ; C = changé

On ne relève pas de relation entre l'évitabilité et la gravité de l'effet indésirable ou les séquelles. La durée de séjour des patients ayant présenté des effets indésirables estimés évitables à 75% est légèrement plus courte que ceux ayant présenté des effets indésirables d'évitabilité moindre, mais les groupes sont de taille différente. En revanche, la notion d'évitabilité est plus souvent associée (73%) à l'arrêt du traitement incriminé que lors de situations jugées non évitables (58%).

4.7.4 Prescripteur

Le degré d'évitabilité est rapporté aux caractéristiques des différents prescripteurs dans le tableau 45. La distribution du degré d'évitabilité sur ce tableau est différente de celle des tableaux qui précèdent. En effet, l'évitabilité peut être partagée entre le médecin et le patient ou son entourage mais seule l'évitabilité attribuée au médecin a été considérée dans ce tableau. L'évitabilité liée à un non médecin a donc été retranchée de l'évitabilité globale et ceci pour chaque effet indésirable. La distribution de l'évitabilité se déplace par conséquent vers des degrés inférieurs.

Tableau 45

Évitabilité (%)	n	Type prescripteur				Age prescripteur			Années formation prescripteur		
		G	I	S	H	G	I	S	G	I	S
0	119	25	35	8	51	43	51	51	7	11	7.5
50	73	25	28	10	10	47	49	47.5	7	10.5	10
75	13	4	7	1	1	55.5	53		7	10.5	
90	3		2		1		56				

G = généraliste; I = interniste; S = spécialiste; H = hospitalier

Le nombre des effets indésirables évitables doit être examiné en fonction du nombre de prescription des médicaments incriminés selon les spécialités dans notre collectif (interniste: 27%; hospitalier: 37%; généraliste: 22%; spécialistes: 7%). On relève une grande proportion de médecins hospitaliers parmi les prescripteurs à l'origine d'effets indésirables dont l'évitabilité est considérée nulle. Ces derniers sont en effet fréquemment à l'origine de la prescription des cytostatiques (59% des prescriptions) à l'origine d'effets indésirables hématologiques, considérés la plupart du temps comme inévitables. Une évitabilité de 50% se distribue entre médecins de formation variée. Il ne semble pas exister de tendance à cumuler des effets secondaires évitables au sein d'une spécialité. Les groupes où l'évitabilité est de 75% et 90% comprennent trop peu de patients pour être analysés.

Il n'y a de variation marquée évidente ni dans l'âge ni dans le nombre d'années de formation des prescripteurs regroupés selon le degré d'évitabilité des effets indésirables qui leur ont été attribués.

En résumé, on observe une relation entre l'âge des patients, la présence de pathologies associées (cardiaque, SNC), certains facteurs de risque (diabète, alcoolisme, hypertension, pharmacodépendance) et l'évitabilité. Les effets indésirables évitables semblent plus fréquents chez les patients non compliants, sous réserve d'un biais méthodologique de cette étude. Le traitement incriminé est plus souvent interrompu lorsque l'effet indésirable a été jugé évitable. Enfin, aucune relation n'est mise en évidence entre l'évitabilité et l'âge et le nombre d'années de formation post graduée des prescripteurs.

4.8 PRESCRIPTEURS

Les prescripteurs ainsi que leur spécialité, âge et années de formation sont rapportés aux caractéristiques des effets indésirables.

L'imputabilité, la gravité et l'évitabilité ainsi que les médicaments incriminés sont rapportés aux types de prescripteurs classés par spécialisation.

Tableau 46

Prescripteurs	n	Imput. EI % (moy)	Gravité EI (moy)	Évitabilité EI % (moy)
Généralistes	54	64	2.9	29
Internistes	72	66	2.8	29
Spécialistes	19	68	2.8	30
Hospitaliers	63	79	2.8	11

EI: effet indésirable

L'imputabilité, la gravité et l'évitabilité des effets indésirables ne varient pas en fonction des caractéristiques des prescripteurs, à l'exception des médecins hospitaliers. Chez ces derniers, l'imputabilité est plus élevée et l'évitabilité plus basse. Ceci découle du nombre important de cytostatiques prescrits et des agranulocytoses consécutives dont l'imputabilité est généralement élevée et l'évitabilité basse.

Tableau 47

Généralistes	n	Internistes	n	Spécialistes	n	Hospitaliers	n
Antiinflammatoires	11	Antihypertenseurs	17	Hormones stéroïdes sexuelles	9	Cytostatiques	81
Antibiotiques	10	Diurétiques	12	Antidiabétiques	3	Antithrombotiques	11
Diurétiques	10	Antithrombotiques	12	Antiépileptiques	3	Corticoïdes	8
Antidiabétiques	8	Cardiotropes	12	Antibiotiques	2	Psycholeptiques	6
Antihypertenseurs	7	Antiinflammatoires	9	Antiinflammatoires	2	Antiinflammatoires	6

Ce tableau ne dévoile rien d'inattendu. On conçoit aisément que certaines classes de médicaments tels les antiinflammatoires et les antibiotiques soient fréquemment prescrites par des catégories variées de prescripteurs. D'autres classes en revanche, tels les hormones stéroïdes sexuelles (contraception orale, substitution en période de ménopause) et les cytostatiques sont essentiellement prescrites respectivement par des spécialistes (gynécologues) et des médecins hospitaliers (oncologues).

Tableau 48 Caractéristiques de la prescription des médicaments incriminés selon la spécialisation des prescripteurs

Prescripteurs	n	Médicaments						Gravité pathologie traitée moyenne
		Durée (j) médiane	Indication					
		C	P	S	R	A		
Généralistes	80	60	13	23	28	16	2.1	
Internistes	99	135	8	43	23	24	1	2.0
Spécialistes	26	60	3	3	11	9	1.4	
Hospitaliers	137	5	39	60	17	20	1	2.5
Total	342							

C = curative; P = palliative; S = symptomatique; R = préventive; A = aucune

Le nombre total de médicaments incriminés prescrits par des médecins est égal à 342. Le nombre de médicaments incriminés consommés en automédication, et dans quelques cas prescrit par l'entourage du patient, est de 28.

Le nombre de médicaments incriminés prescrits par des médecins hospitaliers est supérieur à celui prescrit par les autres catégories de médecins. Cela résulte principalement des chimiothérapies anticancéreuses (59%) rarement utilisées en monothérapie. Les chimiothérapies (plusieurs cures ponctuelles) expliquent également la courte durée médiane des traitements prescrits par les médecins hospitaliers ainsi que la gravité moyenne élevée de la pathologie traitée.

La durée médiane des traitements prescrits par les internistes est plus élevée que celle des autres prescripteurs reflétant probablement la fréquence élevée de pathologie chronique.

L'indication la plus fréquente pour les médicaments incriminés est symptomatique pour les généralistes et les spécialistes, palliative pour les internistes et les médecins hospitaliers.

L'âge des prescripteurs est rapporté à l'imputabilité, à la gravité et à l'évitabilité de l'effet indésirable dans le tableau 49. L'âge des médecins hospitaliers n'a pas été recherché dans la mesure où une prescription dans ce milieu résulte le plus souvent d'un consensus. L'âge de 8 médecins n'a pas pu être obtenu.

Tableau 49

Age prescripteur	n	Imputabilité EI % (moy)	Gravité EI (moy)	Évitabilité EI % (moy)
30-39	13	65	3.1	36
40-49	70	62	2.7	26
50-59	23	69	2.7	40
60-69	24	69	2.9	23
70-79	7	73	3.1	29

EI: effet indésirable

La majorité des prescripteurs sont âgés de 40 à 49 ans. Il n'y a pas de variation systématique en fonction de l'âge des prescripteurs. Les prescripteurs âgés de 70 à 79 ans figurent sur ce tableau, mais, trop peu nombreux ils ne sont pas pris en considération dans ce commentaire.

Les années de formation des prescripteurs ont été calculées en soustrayant l'année de diplôme à l'année d'installation. Ce mode de calcul peut induire une discrète surestimation des années de formation, en y insérant des interruptions possibles telles que le service militaire, des congés non payés ou de maternité. Les années de formation des prescripteurs sont rapportées à l'imputabilité, à la gravité et à l'évitabilité de l'effet indésirable dans le tableau 50. Les médecins hospitaliers ne sont pas pris en considération. Les années de formation sont connues pour 107 des 145 prescripteurs non hospitaliers. Elles ne semblent pas jouer de rôle significatif au niveau de l'imputabilité, de la gravité et de l'évitabilité des effets indésirables.

Tableau 50

Années formation	n	Imputabilité EI % (moy)	Gravité EI (moy)	Évitabilité EI % (moy)
0 - 3	6	67	2.7	25
4 - 7	34	67	2.9	26
8 - 11	46	64	2.8	31
12 - 15	16	63	2.8	27
>15	5	70	3.2	35

EI: effet indésirable

En résumé, l'imputabilité, la gravité et l'évitabilité des effets indésirables ne varient pas significativement en fonction des caractéristiques du prescripteur (spécialisation, âge, durée de formation).

5 VALIDATION

Afin de valider la méthode utilisée dans l'étude concernant les critères d'inclusion et la détermination du degré d'évitabilité des effets indésirables, un échantillon de 23 patients inclus pour des effets indésirables (sur un total de 229) a été choisi aléatoirement puis soumis séparément à deux spécialistes extérieurs ("témoin 1" et "témoin 2") après que ceux-ci aient pris connaissance du protocole de l'étude. Aucune information concernant les 23 cas sélectionnés ne leur a été donnée, seuls les dossiers médicaux des patients ont été mis à leur disposition. Les deux témoins ont été conviés à remplir une fiche d'inclusion pour chaque patient (cf. tableau 6) en insistant sur les points suivants: identité du patient; nom de l'effet indésirable; médicament(s) incriminé(s); degré d'imputabilité, d'évitabilité et de gravité de l'effet indésirable; décision d'inclusion ou d'exclusion. Des tests de validation (concordance réelle, index kappa) ont été appliqués aux deux points essentiels, soit l'imputabilité et l'évitabilité.

Parmi les 23 patients choisis, 7 avaient été provisoirement inclus puis exclus secondairement, les 16 autres ont été définitivement inclus avec des degrés d'imputabilité et d'évitabilité variables. Le contexte d'admission de chaque patient est brièvement relaté ci-dessous suivi de l'imputabilité et de l'évitabilité que l'investigateur et les témoins 1 et 2 ont attribué.

Patient 1

Un homme de 80 ans, connu pour une artériopathie, est traité depuis 9 jours par acénocoumarol et acide acétylsalicylique suite à un pontage artériel hétérologue fémoral. Il est réadmis un jour après sa sortie de l'hôpital pour une hémorragie digestive (hématémèse et méléna) s'accompagnant d'un choc hypovolémique. A l'entrée, le TP est à 9%, le dernier TP effectué 5 jours auparavant était à 30%. L'oesogastroduodénoscopie montre deux lésions oesophagiennes de type Malory Weiss. L'évolution est favorable après correction de la crase par des facteurs de coagulation et réanimation liquidienne; l'antiagrégant n'a pas été repris, l'acénocoumarol est administré en visant un TP à 30 ou 40%.

Investigateur: L'imputabilité a été estimée à **60%**. En effet, une hémorragie digestive sur une lésion oesophagienne peut survenir sans traitement anticoagulant et antiagrégant. Néanmoins ces deux médicaments introduits quelques jours plus tôt nous ont semblé avoir joué un rôle dans la survenue et la gravité de l'hémorragie digestive. Une évitabilité de **50%** a été attribuée à cet effet indésirable, les doses d'acénocoumarol étaient inadaptées à ce patient (TP 9% à l'admission), probablement sur contrôles trop espacés en phase initiale de traitement.

Témoin 1: Imputabilité de **60%**. Evitabilité de **50%** (interactions non prises en compte).

Témoin 2: Imputabilité de **90%** (trouble non explicable par l'état clinique, "dechallenge" effectué et résultat positif, réponse positive à un antidote spécifique). Evitabilité de **75%** (interactions non prises en compte, contre-indications non respectées).

Patient 2

Cette patiente, chez qui un diabète a été diagnostiqué il y a près d'un an, a été traitée initialement par antidiabétiques oraux remplacés trois semaines avant l'admission par de l'insuline (insuline lente 2x12U/j, insuline rapide 3x8U/j) suite à une décompensation hyperosmolaire du diabète peut-être déclenchée par une infection urinaire. Peu après l'introduction de l'insuline, elle ressent pour la première fois un malaise sous forme d'asthénie intense dont le souvenir est vague et qui n'a pas été investigué. L'admission actuelle est motivée par un malaise semblable, caractérisé par une asthénie, survenu dès le milieu de l'après-midi lors d'une longue marche (>2 heures). La patiente prend le repas du soir à environ 20 heures et ne s'injecte pas d'insuline; la glycémie capillaire post-prandiale à ce moment est à 6 mmol/l. A l'admission, soit environ 22 heures, les symptômes d'asthénie ont disparu, la glycémie veineuse est à 4.3 mmol/l. En milieu hospitalier, les doses d'insuline sont abaissées à 16U/j et la patiente ne présentera pas de nouveau malaise pendant sa courte hospitalisation.

Investigateur: la séquence chronologique entre le début de l'insulinothérapie et les malaises, l'absence de récurrence en diminuant les doses d'insuline et une glycémie veineuse post prandiale de 4.3 mmol/l sans insuline (considérée comme un test de laboratoire spécifique positif) parlent fortement en faveur d'une hypoglycémie. L'imputabilité a été considérée comme certaine à **90%**. Quant à l'évitabilité, elle a été estimée à **50%** en raison d'une individualisation des doses inadéquate.

Témoin 1: imputabilité de **50%** (séquence chronologique compatible mais trouble explicable par l'état clinique). Evitabilité de **50%** (doses prescrites inadéquates).

Témoin 2: imputabilité de **30%** (séquence chronologique compatible mais trouble explicable par l'état clinique), patiente exclue. (Le malaise a été attribué à une origine cardiaque avec une hypothèse de troubles du rythme intermittents.)

Patient 3

Une patiente de 34 ans, connue pour une panarthrite, est traitée depuis deux mois par sulfasalazine. Ce médicament lui a été prescrit par un rhumatologue avec la recommandation d'effectuer une formule sanguine chez le généraliste après quelques semaines de traitement, ce qu'elle ne fera pas. Deux semaines avant son admission, elle consulte le généraliste pour un état fébrile et une stomatite. Une antibiothérapie d'amoxicilline-acide clavulanique est alors commencée, sans contrôle préalable de la formule sanguine, et la sulfasalazine est poursuivie. La formule sanguine effectuée deux semaines plus tard révèle une agranulocytose. L'évolution clinique après l'arrêt de la sulfasalazine est favorable (déferescence rapide et sortie d'agranulocytose une dizaine de jours plus tard).

Investigateur: Une imputabilité de **80%** a été attribuée dans la mesure où la sulfasalazine est connue pour entraîner des effets indésirables hématologiques; l'agranulocytose n'était pas explicable par une autre cause et le "dechallenge médicamenteux" était positif. L'évitabilité a été estimée à **75%**: la surveillance thérapeutique est apparue inadéquate (responsabilité attribuée à la patiente elle-même qui ne s'est pas présentée pour un contrôle de formule sanguine) et les signes annonciateurs (fièvre, stomatite) n'ont pas été pris en compte par le médecin.

Témoin 1: Imputabilité de **80%**: (trouble non explicable par l'état clinique et "dechallenge" positif). Evitabilité de **75%** (indication non reconnue et signes annonciateurs non pris en compte).

Témoin 2: Imputabilité de **80%** (trouble non explicable par l'état clinique et "dechallenge" positif). Evitabilité de **75%** (indication non reconnue et signes annonciateurs non pris en compte).

Patient 4

Une patiente de 85 ans, connue pour une arthrose diffuse, se plaint de douleurs chroniques. Après avoir présenté une hémorragie digestive sur prise d'AINS, une monothérapie de morphine retard administrée d'emblée à raison de 90 mg/j lui est prescrite. Elle se plaint alors de somnolence, de troubles de la mémoire et d'inappétence, motifs de son admission. La morphine est stoppée et remplacée par un traitement composé de paracétamol et d'un antidépresseur tricyclique. Après l'arrêt de la morphine on constate une amélioration de l'état central, les plaintes présentées à l'entrée s'estompent progressivement.

Investigateur: l'imputabilité a été estimée à **80%**; on relève une séquence chronologique entre le début du traitement de morphine et l'apparition de l'effet indésirable, en outre le "dechallenge" est positif. L'évitabilité a été estimée à **50%** en raison d'une dose prescrite inadéquate.

Témoin 1: imputabilité de **80%** (séquence chronologique compatible, trouble non explicable par une autre cause et "dechallenge" positif). Evitabilité de **90%** (doses prescrites inadéquates, individualisation des doses inadéquate et indication non reconnue).

Témoin 2: imputabilité de **80%** (séquence chronologique compatible, trouble non explicable par une autre cause et "dechallenge" positif). Evitabilité de **75%** (individualisation des doses inadéquate et indication non reconnue).

Patient 5

Cette patiente est traitée pour une symptomatologie respiratoire (la radiographie du thorax faite à l'entrée montre un foyer pulmonaire) par cefpodoxime puis par amoxicilline-acide clavulanique depuis une semaine avant son admission. Environ 48 heures avant l'hospitalisation, elle se plaint de diarrhées (4-5x/j), de douleurs abdominales et d'asthénie; l'administration de l'antibiotique est interrompue. L'examen des selles révèle un *Clostridium difficile*. Un traitement de métronidazole est instauré entraînant une amélioration clinique progressive.

Investigateur: l'imputabilité a été fixée à **100%**. En effet, un *Clostridium difficile* positif dans un contexte de diarrhées survenues peu après l'introduction d'un antibiotique a été considéré comme un test de laboratoire spécifique dans ce contexte. L'évitabilité a été évaluée à **0%**.

Témoin 1: imputabilité de **100%** (séquence chronologique compatible, trouble non explicable par l'état clinique, "dechallenge" positif, réponse à un antidote spécifique positif in vivo). Evitabilité estimée à **0%**.

Témoin 2: imputabilité de **70%** (séquence chronologique compatible, trouble non explicable par l'état clinique, "dechallenge" positif, test de laboratoire spécifique considéré comme négatif). Evitabilité de **0%**.

Patient 6

Une patiente souffrant d'un syndrome psycho-organique, suspecte d'être potomane et connue pour des antécédents d'abus médicamenteux (diurétiques et benzodiazépines) est hospitalisée pour un état de désorientation et d'agitation aiguë. Son traitement est composé notamment de chlortalidone. Le laboratoire révèle des troubles électrolytiques sévères (sodium: 110 mmol/l, potassium: 2.5 mmol/l, chlore: 69 mmol/l) faisant suspecter un nouvel abus de diurétiques, évoqué par l'entourage. L'administration de chlortalidone est interrompue et les électrolytes une fois corrigés restent dans les normes durant le séjour. On relève une amélioration de l'état de vigilance, la patiente reste néanmoins inadéquate.

Investigateur: l'imputabilité a été estimée à **80%**. L'état de désorientation aiguë sur fond de syndrome psycho-organique a été attribué aux troubles électrolytiques. Ces derniers ont été considérés comme la résultante d'une prise (abusives) de diurétiques (séquence chronologique compatible, trouble non explicable par l'état clinique et dechallenge positif). L'évitabilité a été évaluée à **75%**, soit une individualisation inadéquate des doses dont la responsabilité incombe à la patiente, et une intolérance anamnésique (antécédent de troubles électrolytiques sous diurétiques en 1992) qui aurait dû conduire le médecin à changer de type de traitement.

Témoin 1: imputabilité de **80%** (séquence chronologique compatible, trouble non explicable par l'état clinique, "dechallenge" positif). Evitabilité de **75%** (doses prescrites inadéquates, indication non reconnue).

Témoin 2: imputabilité de **60%** (séquence chronologique compatible, trouble non explicable par l'état clinique et "dechallenge" positif). Evitabilité de **90%** (présence d'intolérance anamnésique, prévention non appliquée, surveillance thérapeutique inadéquate).

Patient 7

Cette patiente de 41 ans, connue pour une psychose maniaco-dépressive, est traitée par du lithium (5 mois), de la fluoxétine 80 mg/j (2 mois), de la prométhazine (3 jours) et du midazolam. La lithémie se trouve dans l'intervalle thérapeutique. Dans les antécédents récents, on relève deux crises d'épilepsie; à ce moment, la patiente était traitée par un antidépresseur (maprotiline) qui a été interrompu; un traitement antiépileptique n'a pas été prescrit. L'hospitalisation actuelle est motivée par deux nouvelles crises d'épilepsie. La recherche d'une étiologie (tumeur, infection) se révèle négative, la patiente ne

présente pas de nouvelle crise durant le séjour et les médicaments précités sont à nouveau prescrits à la sortie de l'hôpital à l'exception du neuroleptique. L'évolution à long terme n'est pas connue.

Investigateur: L'imputabilité a été estimée possible à **60%**. En effet, la séquence chronologique est compatible mais le trouble pourrait être survenu sans médicament. Néanmoins les substances consommées nous semblent jouer un rôle favorisant. L'évitabilité a été évaluée à **50%** pour la non prise en compte de l'effet épiléptogène synergique de ces médicaments (interactions non prises en compte).

Témoin 1: imputabilité de **50%** (séquence chronologique compatible, trouble explicable par l'état clinique). Evitabilité de **75%** (doses prescrites inadéquates pour la flucitine, signes annonciateurs non pris en compte).

Témoin 2: imputabilité de **60%** (séquence chronologique compatible et trouble explicable par l'état clinique). Evitabilité de **50%** (interactions non prises en compte).

Patient 8

Cette patiente de 26 ans, greffée rénale une année plus tôt et immunosupprimée par ciclosporine et azathioprine, est admise pour un état fébrile et une douleur abdominale (côté greffon). Le soir avant l'admission, elle reçoit un comprimé d'amoxicilline. Les différentes investigations bactériologiques conduites en milieu hospitalier ne permettent pas de mettre en évidence le lieu du foyer ni l'agent infectieux (banal ou opportuniste) en cause. Une antibiothérapie intraveineuse d'amoxicilline et de ceftriaxone est administrée et l'évolution est rapidement favorable (défervescence et disparition des douleurs abdominales). La lettre de sortie conclut à une pyélonéphrite du greffon.

Investigateur: cette patiente a été incluse provisoirement. N'ayant pas d'argument pour une infection opportuniste, l'imputabilité médicamenteuse a été estimée inférieure à 50% (**40%**), la patiente n'a donc finalement pas été incluse.

Témoin 1: imputabilité de **50%** (séquence chronologique compatible mais événement explicable par l'état). Evitabilité de 0%.

Témoin 2: imputabilité de **70%** (séquence chronologique compatible, événement non explicable par l'état clinique, dechallenge non praticable). Evitabilité de **0%**.

Patient 9

Ce patient de 44 ans est traité depuis plusieurs mois par dexaméthasone dans le cadre d'une récurrence de tumeur cérébrale maligne (astrocytome). Il est admis pour une tuméfaction du membre inférieur gauche dont l'étiologie est une thrombose veineuse profonde (phlébographie positive). L'évolution est favorable sous anticoagulation orale, le corticoïde est poursuivi.

Investigateur: l'imputabilité médicamenteuse a été estimée inférieure à 50% (**40%**), le patient n'a donc pas été inclus. En effet, bien que les corticostéroïdes soient un facteur de risque pour ce type de pathologie, nous avons considéré que la thrombose veineuse avait plus de 50% de chance de survenir sans corticoïdes.

Témoin 1: imputabilité de **50%** (séquence chronologique compatible et trouble explicable par l'état clinique). Evitabilité de **0%**.

Témoin 2: imputabilité < **50%** (valeur exacte non précisée), exclu.

Patient 10

Ce patient de 55 ans, sans antécédent notable, est traité depuis 3 mois par du timolol en collyre pour un glaucome chronique. Il est admis pour une bradycardie symptomatique sur bloc atrio-ventriculaire du deuxième degré. Le collyre est stoppé. Un pace-maker provisoire placé en urgence peut être retiré

quelques jours plus tard au moment où le patient retrouve un rythme sinusal régulier. Lors d'une ergométrie d'effort, on note une récurrence de bloc atrio-ventriculaire du deuxième degré et l'indication à un pace-maker définitif est posée.

Investigateur: le patient a été inclus dans un premier temps, l'imputabilité du b-bloquant nous semblait possible, voire probable. La récurrence du trouble à distance du "dechallenge" médicamenteux parlait en faveur d'une cause non pharmacologique; ce patient a donc été exclu secondairement. L'imputabilité a été estimée à **30%** seulement.

Témoin 1: imputabilité < **50%** (valeur exacte non précisée), exclu.

Témoin 2: imputabilité de **60%** (séquence chronologique compatible mais trouble explicable par l'état clinique). Évitable de **0%**.

Patient 11

Ce patient de 54 ans est hospitalisé pour une hépatite cholestatique. Des investigations (échographie abdominale, endoscopie par voie rétrograde des voies biliaires et pancréatiques...) excluent une cause obstructive. Le patient était anticoagulé oralement (acénocoumarol) depuis 15 jours pour une thrombose veineuse profonde. Un traitement antibiotique (amoxicilline-acide clavulanique et cefpodoxime) avait été prescrit pour quelques jours un mois auparavant. Le "dechallenge" de l'anticoagulant est suivi d'une amélioration clinique progressive parallèlement à une amélioration des tests hépatiques. Une réexposition accidentelle à l'antibiotique précité au cours du séjour n'a pas entraîné de nouvelle altération des tests hépatiques.

Investigateur: l'imputabilité a été estimée probable à **80%**; le trouble n'était pas explicable par l'état clinique et le "dechallenge" médicamenteux était positif. Le médicament le plus incriminable est l'acénocoumarol, néanmoins des effets indésirables à distance d'une prise d'amoxicilline-acide clavulanique ont été rapportés. L'effet indésirable a été jugé inévitable.

Témoin 1: imputabilité de **80%**. Évitable de **0%**.

Témoin 2: imputabilité de **60%** ("dechallenge" non considéré comme positif en raison de la normalisation incomplète des tests hépatiques à la sortie). Évitable de **0%**.

Patient 12

Un patient de 79 ans, connu pour une maladie de Crohn, est admis pour une accentuation des diarrhées à la suite d'un traitement de ceftriaxone. La recherche de toxine du *Clostridium difficile* est négative. L'évolution est défavorable et le patient décède quelques jours après son admission; l'autopsie révèle une perforation intestinale.

Investigateur: Inclus provisoirement pour une suspicion de colite pseudo-membraneuse, ce patient a du être exclu dans un deuxième temps en l'absence d'argument pour confirmer l'hypothèse de départ et à la lumière des conclusions de l'autopsie.

Témoin 1: imputabilité < **50%** (40%), exclu.

Témoin 2: imputabilité < **50%** (20%), exclu.

Patient 13

Cette patiente âgée, anticoagulée par voie orale (TP thérapeutique), est admise pour une décompensation respiratoire; l'anamnèse révèle un épisode d'épistaxis récent et la radiographie de thorax montre un infiltrat basal droit compatible avec une bronchoaspiration (sang ?). L'évolution est lentement favorable.

Investigateur: l'imputabilité a été estimée possible à **60%**. L'événement a été jugé inévitable.

Témoin 1: imputabilité de **60%**. Évitable de **50%**.

Témoin 2: imputabilité de **80%**. Évitable de **0%**.

Patient 14

Cette patiente âgée, avec un antécédant d'ulcère, reçoit de l'acide acétylsalicylique à dose antiagrégante depuis quelques mois. Elle est admise pour une hémorragie digestive sur ulcère de la jonction oesogastrique (Hélicobacter positif). NB: l'information concernant la prise d'antithrombotique provient de l'anamnèse et ne figure pas dans le dossier médical.

Investigateur: le trouble pouvait être expliqué autrement que par l'effet du médicament, l'imputabilité a donc été estimée à **50%**. L'évitabilité a été évaluée à **50%** en raison de la non prise en compte de signes annonciateurs récents (syncope non suivie d'un contrôle de l'hémoglobine).

Témoin 1: imputabilité < **50%** (10%), exclu.

Témoin 2: imputabilité < **50%** (10%), exclu.

Patient 15

Ce patient de 42 ans connu pour un leiomyosarcome du cordon spermatique à un stade terminal (métastases pulmonaires et récurrence locale) est admis pour une agranulocytose fébrile environ deux semaines après une 4^{ème} cure de chimiothérapie (dacarbazine et platine). Il ne s'agit pas de la première agranulocytose. La tumeur ne répond pas au traitement (progression locale rapide).

Investigateur: l'imputabilité a été estimée probable à **80%** (agranulocytose non explicable autrement que par l'effet des médicaments et "dechallenge" positif). L'évitabilité a été évaluée à **50%** en raison d'antécédents d'agranulocytose sous un traitement palliatif chez un patient certes jeune mais au stade terminal de sa maladie.

Témoin 1: imputabilité de **80%**. Évitable de **0%**.

Témoin 2: imputabilité de **80%**. Évitable de **0%**.

Patient 16

Ce patient est admis pour des douleurs abdominales avec des tests hépatiques (cytolyse et cholestase) perturbés. Il consomme de l'amiodarone depuis 10 ans. Les investigations concluent à une "cholangite et pancréatite aiguë sur probable lithiase cholécystique".

Investigateur: Ce patient a été inclus provisoirement à l'admission en formant l'hypothèse d'une hépatite sous amiodarone, non confirmée par la suite. Le patient a donc été exclu secondairement (imputabilité de 10%).

Témoin 1: imputabilité < **50%** (5%), exclu.

Témoin 2: imputabilité < **50%** (10%), exclu.

Patient 17

Ce patient est hospitalisé pour une hémorragie digestive sur ulcère duodénal. Il avait consulté son médecin traitant pour des douleurs épigastriques alors qu'il recevait depuis deux semaines un traitement composé d'anticoagulant oral et d'AINS; le traitement a été poursuivi en ajoutant un pansement gastrique.

Investigateur: l'imputabilité a été estimée possible à **60%** (séquence chronologique compatible mais trouble explicable par une cause non médicamenteuse). Une évitabilité de **50%** a été attribuée en raison de signes annonciateurs non pris en compte.

Témoïn 1: imputabilité probable à **80%**. Evitabilité de **75%** (interactions non prises en compte, contre-indications non respectées).

Témoïn 2: imputabilité probable à **70%**. Evitabilité de **90%** (interactions non prises en compte, contre-indications non respectées, signes annonciateurs non pris en compte etc.).

Patient 18

Cette patiente âgée, connue pour une insuffisance cardiaque, est hospitalisée en raison de troubles de la vigilance. Elle présente par ailleurs des signes de décompensation cardiaque grave. Environ 12 heures auparavant elle avait reçu de la morphine par voie orale (10 mg MST) et le jour de l'admission elle reçoit encore une injection de morphine (dose inconnue). On ne note pas d'amélioration après "dechallenge" médicamenteux.

Investigateur: Inclue provisoirement pour une suspicion de troubles du SNC lié à un surdosage d'opiacés, elle a été exclue par la suite en considérant l'absence d'amélioration après "dechallenge". Les troubles centraux ont été attribués à la baisse du débit cardiaque.

Témoïn 1: imputabilité de **50%**. Evitabilité de **0%**.

Témoïn 2: imputabilité de **50%**. Evitabilité de **90%** (dose inadéquate, individualisation des doses inadéquate, contre-indications non respectées).

Patient 19

Cette patiente de 90 ans est admise pour des lombodorsalgies sur fractures-tassements vertébraux. Elle présente par ailleurs une maladie d'Addison et reçoit une dose substitutive de corticoïdes depuis de nombreuses années.

Investigateur: l'imputabilité a été estimée possible à **60%** (séquence chronologique compatible, mais trouble explicable par une cause non médicamenteuse). Le trouble a été jugé inévitable.

Témoïn 1: imputabilité < **50%** (20%), exclu.

Témoïn 2: imputabilité de **70%**. Evitabilité de **0%**.

Patient 20

Ce patient insuffisant cardiaque, traité par diurétique, inhibiteur de l'enzyme de conversion et dérivés nitrés, est admis pour une syncope survenue à l'orthostatisme. Le test de Schellong pratiqué à l'entrée est pathologique. Après réduction de la posologie de diurétiques, le patient ne présente plus d'épisode d'hypotension et le test de Schellong se normalise.

Investigateur: l'imputabilité a été estimée probable à **70%** ("dechallenge" positif). Le trouble a été jugé inévitable.

Témoïn 1: imputabilité de **50%**. Evitabilité de **50%** (surveillance thérapeutique inadéquate).

Témoïn 2: imputabilité de **80%**. Evitabilité de **90%** (durée inadéquate du traitement, individualisation des doses inadéquate, surveillance thérapeutique inadéquate, etc.).

Patient 21

Ce patient est admis pour une tachycardie à complexes larges associée à un angor. Il est connu pour une fibrillation auriculaire et reçoit un traitement antiarythmique composé de digoxine (surdosage à l'admission) et flécaïnide (dosage dans les normes), ce dernier remplace l'amiodarone stoppée deux mois plus tôt en raison d'une hyperthyroïdie non encore stabilisée sous carbimazol (TSH abaissée). La coronarographie révèle une maladie tritronculaire.

Investigateur: le patient a été inclus dans un premier temps en pensant à des troubles du rythme sur digoxine et/ou flécaïnide (interaction amiodarone-flécaïnide). Les examens effectués par la suite tels que l'angiographie et les tests thyroïdiens suggèrent une implication mineure des antiarythmiques et l'imputabilité a été estimée < 50% (40%), donc exclu.

L'hyperthyroïdie, probablement impliquée dans les troubles du rythme, est probablement consécutive au traitement d'amiodarone, néanmoins ce dernier traitement avait été stoppé depuis plusieurs mois et ne pouvait donc pas être pris en considération.

Témoin 1: imputabilité de 50%. Évitable 0%.

Témoin 2: imputabilité < 50%, exclu.

Patient 22

Cette jeune patiente de 20 ans, sans antécédent médico-chirurgical, est admise pour une thrombose veineuse d'un membre inférieur. Elle reçoit une contraception orale (cyprotérone et oestrogène) depuis plusieurs années.

Investigateur: l'imputabilité a été estimée possible à 50% (séquence chronologique compatible, mais trouble explicable par l'état). Le trouble a été jugé inévitable.

Témoin 1: imputabilité de 50%. Évitable de 0%.

Témoin 2: imputabilité de 70%. Évitable de 0%.

Patient 23

Ce jeune patient toxicomane à l'héroïne a reçu un traitement de méthadone pendant une semaine dans un but de sevrage. Cette prescription est interrompue et "remplacée" par la naltrexone le lendemain déjà. Le patient est admis pour un sevrage d'opiacés peu après la prise de cette dernière substance. L'évolution est favorable.

Investigateur: l'imputabilité a été estimée probable à 80% ("dechallenge" positif) et l'évitabilité a été jugée équivalente à 90% (interactions non prises en compte, contre-indications non respectées, prévention requise non appliquée).

Témoin 1: imputabilité de 90%. Évitable de 90% (indication non reconnue, interactions non prises en compte, contre-indications non respectées).

Témoin 2: imputabilité de 80%. Évitable de 90% (indication non reconnue, surveillance thérapeutique inadéquate, interactions non prises en compte, contre-indications non respectées, prévention requise non appliquée).

Trois examinateurs ont donc évalué séparément les degrés d'imputabilité et d'évitabilité chez ces 23 patients. On ne relève qu'un cas (patient 3) où l'imputabilité et l'évitabilité ont été évaluées de façon absolument identique par les trois et 3 cas ont été exclus unanimement. Les valeurs d'imputabilité (I) et d'évitabilité (E) attribuées par les différents examinateurs sont données sur le tableau et les graphiques qui suivent.

Tableau 51 : Imputabilité et évitabilité selon les examinateurs

Patient	I-Investigateur (%)	I-T1 (%)	I-T2 (%)	E-Investigateur (%)	E-T1 (%)	E-T2 (%)
1	60	60	90	50	50	75
2	90	50	exclu	50	50	
3	80	80	80	75	75	75

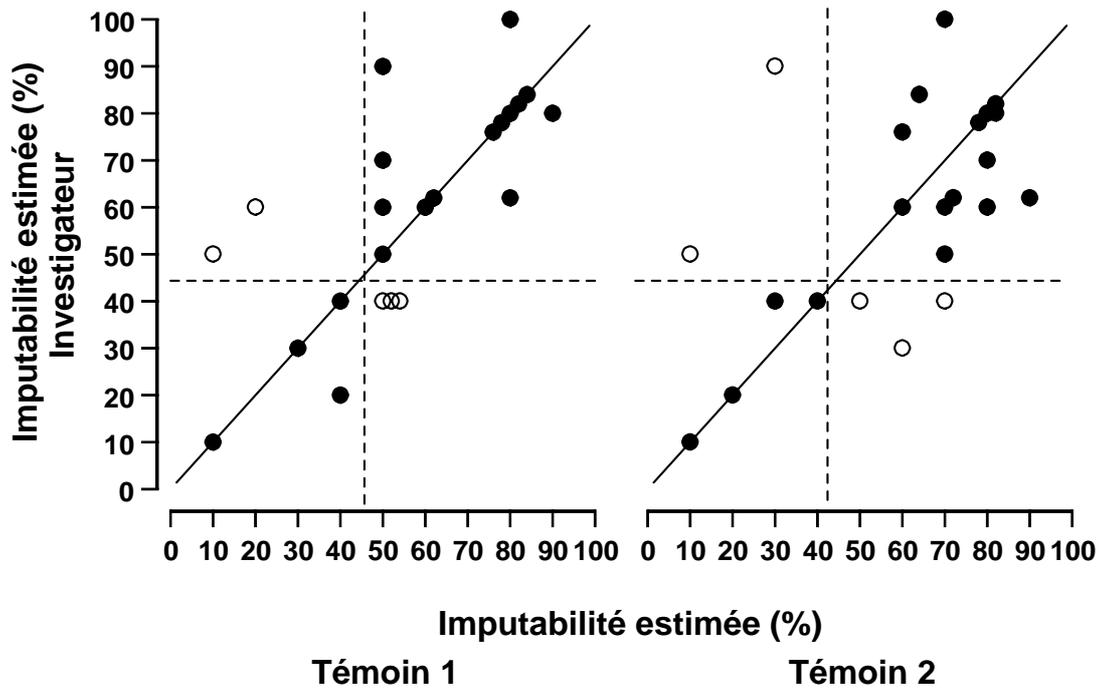
4	80	80	80	50	90	75
5	100	100	70	0	0	0
6	80	80	60	75	75	90
7	60	50	60	50	75	50
8	exclu	50	70	exclu	0	0
9	exclu	50	exclu	exclu	0	exclu
10	exclu	exclu	60	exclu	exclu	0
11	80	80	60	0	0	0
12	exclu	exclu	exclu	exclu	exclu	exclu
13	60	60	80	0	50	0
14	50	exclu	exclu	50	exclu	exclu
15	80	80	80	50	0	0
16	exclu	exclu	exclu	exclu	exclu	exclu
17	60	80	70	50	75	90
18	exclu	50	50	exclu	0	90
19	60	exclu	70	0	exclu	0
20	70	50	80	0	50	90
21	exclu	exclu	exclu	exclu	exclu	exclu
22	50	50	70	0	0	0
23	80	90	80	90	90	90

I-Investigateur = imputabilité déterminée par l'investigateur ; I-T1 = imputabilité déterminée par le témoin 1 ; E-T1 = évitabilité déterminée par le témoin 1.

E- Investigateur = évitabilité déterminée par l'investigateur ; I-T2 = imputabilité déterminée par le témoin 2 ; E-T2 = évitabilité déterminée par le témoin 2.

5.1.1 Concordance de l'imputabilité

Figure 50 : Imputabilité, témoins 1 et 2 versus investigateur



Sur ce graphique, chaque patient est représenté par un point noir ou blanc selon la présence ou l'absence de concordance dans la décision d'inclusion entre les examinateurs. Rappelons qu'une imputabilité minimum de 50% était requise pour une inclusion. Ainsi, les quadrants supérieur droit et inférieur gauche contiennent respectivement les patients inclus et exclus par les deux examinateurs comparés. Dans les quadrants inférieur droit et supérieur gauche se regroupent les patients respectivement inclus par l'examineur en abscisse (x), exclus par l'examineur en ordonnée (y) et l'inverse. Enfin, sur la ligne droite sont représentés les patients pour lesquels les valeurs d'imputabilité sont identiques chez les deux examinateurs.

Le nombre des patients pour lesquels il y a divergence concernant l'inclusion par rapport à l'estimation de l'investigateur est le même pour les deux témoins.

5.1.2 Tests de validation de l'inclusion

Concernant la décision d'inclusion ou d'exclusion, la conformité entre les jugements de deux examinateurs a été évaluée en calculant la *concordance observée* et *aléatoire*, puis la *concordance réelle* avec l'index kappa ¹⁷:

$$\kappa = \frac{p_0 - p_c}{1 - p_c}$$

p_0 = taux de concordance observée
 p_c = taux de concordance aléatoire

Tableau 52 : Investigateur versus témoin 1

	Inclus Investigateur	Exclu Investigateur	
Inclus Témoin 1	14	3	(17)
Exclu Témoin 1	2	4	(6)
	(16)	(7)	23

Tableau 53 : Investigateur versus témoin 2

	Inclus Investigateur	Exclu Investigateur	
Inclus Témoin 2	14	3	(17)
Exclu Témoin 2	2	4	(6)
	(16)	(7)	23

Tableau 54 : Concordance de l'imputabilité

	p_0	p_c	$p_0 - p_c$	$1 - p_c$	\mathbf{K}
Investigateur versus Témoin 1	0.78	0.59	0.19	0.41	0.46
Investigateur versus Témoin 2	0.78	0.59	0.19	0.41	0.46

La valeur de concordance relativement à l'investigateur est identique pour les 2 témoins. Un index Kappa de 0,46 correspond à une concordance moyenne. Ces résultats doivent être appréciés à la lumière des difficultés reconnues à établir le degré d'imputabilité d'un effet indésirable. Il est par ailleurs admis que la concordance entre différents examinateurs est imparfaite en médecine humaine ¹⁸.

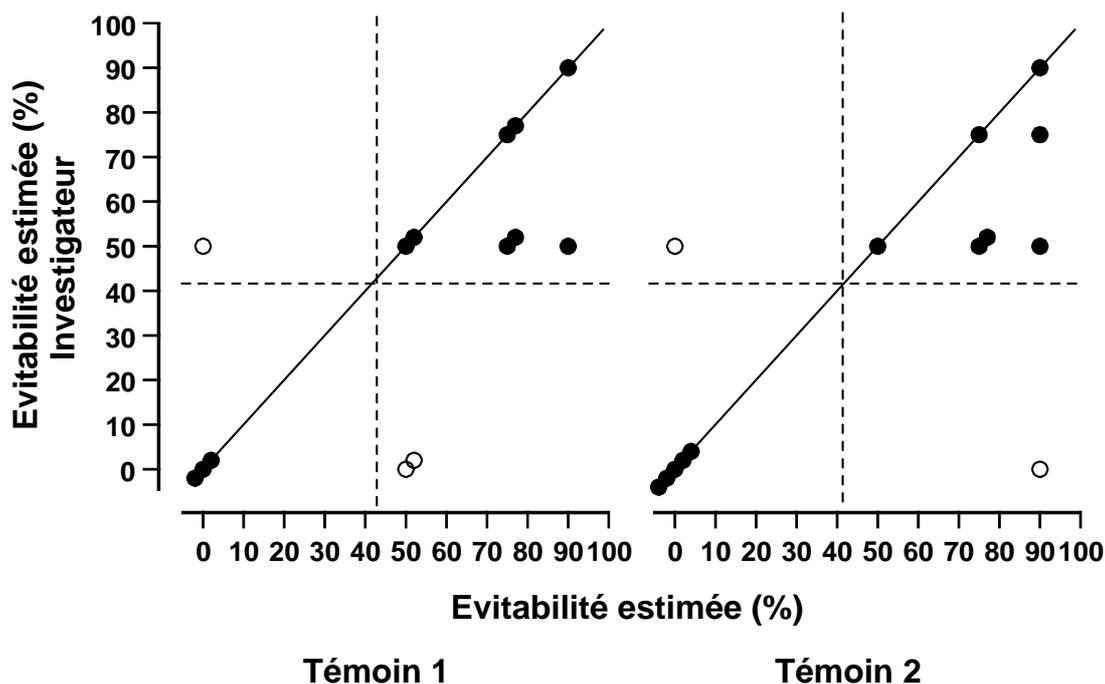
Notons que les moyens à disposition pour évaluer ces 23 patients étaient différents: les témoins ont évalué les patients de façon rétrospective et sur la base du dossier médical uniquement, alors que l'investigateur, dans un contexte prospectif, pouvait bénéficier de sources d'information variées, notamment l'anamnèse, les informations données par l'entourage et par le médecin traitant.

Le nombre de patients (17) inclus par les témoins et exclus par l'investigateur est supérieur au nombre de patients (16) inclus par l'investigateur et exclus par les témoins. Une patiente incluse dans l'étude a été

exclue par les deux témoins: l'information principale (consommation d'acide acétylsalicylique dans le cadre d'une hémorragie digestive) ne figurait pas dans le dossier médical.

5.1.3 Concordance de l'évitabilité

Figure 51 : Evitabilité, témoin 1 et 2 versus investigateur



Rappelons que le degré d'évitabilité de l'effet indésirable a été évalué pour chaque patient inclus. L'évitabilité a été définie comme pouvant être nulle, correspondant à une valeur de 0%. Lorsque l'évitabilité a été considérée comme non nulle, une valeur de 50%, 75% ou 90% pouvait être attribuée selon son degré (cf. tableau 4).

Pour les patients inclus par l'investigateur et le témoin, l'évitabilité attribuée par le premier est confrontée à la valeur attribuée par le second (témoin 1 et 2 respectivement). Dans les cas où l'existence d'un évitabilité est reconnue par l'investigateur et l'un ou l'autre des témoins et qu'il y a divergence sur le degré d'évitabilité, les valeurs attribuées par le témoin sont toujours supérieures à celles de l'investigateur. Trois situations ont été jugées évitables par les témoins et non par l'investigateur alors que deux situations ont été estimées évitables par l'investigateur et non par les témoins.

5.1.4 Tests de Validation de l'évitabilité

Concernant la décision d'attribuer ou non un degré d'évitabilité, la similitude entre les jugements des témoins et de l'investigateur ont été évaluées en calculant la *concordance observée* et *aléatoire*, puis la *concordance réelle* avec l'index kappa (cf. validation pour l'inclusion). A noter que seuls les patients inclus par les 2 examinateurs figurent sur ces tableaux, une évitabilité ne pouvant pas être définie si le patient n'a pas été inclus préalablement.

Tableau 55 : Investigateur versus témoin 1

	Non Evitable Investigateur	Evitable Investigateur	
Non Evitable Témoin 1	3	1	(4)
Evitable Témoin 1	2	8	(10)
	(5)	(9)	14

Tableau 56 : Investigateur versus témoin 2

	Non Evitable Investigateur	Evitable Investigateur	
Non Evitable Témoin 2	5	1	(6)
Evitable Témoin 2	1	7	(8)
	(6)	(8)	14

Tableau 57 : Concordance de l'évitabilité

	p_0	p_c	$p_0 - p_c$	$1 - p_c$	K
Investigateur versus Témoin 1	0.79	0.56	0.23	0.44	0.52
Investigateur versus Témoin 2	0.86	0.51	0.35	0.49	0.71

Des index kappa de 0.52 et 0.71 correspondent respectivement à une concordance moyenne et bonne.

6 DISCUSSION

Le nombre de patients admis dans le service des Urgences de médecine du CHUV pour un effet indésirable médicamenteux représente 7.1% de toutes les admissions. Dans la littérature, le pourcentage d'hospitalisation pour effet indésirable est très variable. *Einarson*¹⁹, qui résume les travaux effectués entre 1966 et 1989 dans différents centres, cite des chiffres allant de 2 à 25% avec une médiane de 4.9%. Ces variations sont principalement attribuables à des différences de méthodologies tels que lieux de recrutement, définitions utilisées et moyens d'investigations.

Plusieurs études prospectives récentes, conduites par *Hallas et coll.*^{11,14-15}, plus proches de notre démarche, révèlent que 8 à 11% (échecs thérapeutiques exclus) des admissions en médecine sont liées à des effets indésirables. Le nombre d'effets indésirables recensés dans notre étude se trouve certainement en dessous de la réalité. Pour 7.6% (supplémentaire) des admissions, des médicaments semblaient avoir joué un rôle dans la survenue des troubles, mais une imputabilité inférieure à la valeur limite requise de 50% n'autorisait pas leur inclusion. Pour une part d'entre eux, il s'agissait probablement d'effets indésirables réels.

Il faut rappeler également que les admissions motivées par un effet indésirable médicamenteux mais dont le séjour hospitalier a duré moins de 6h n'ont pas été incluses, puisque cette étude visait à recenser les effets indésirables suffisamment graves pour requérir une hospitalisation. Dans ce groupe, un pourcentage de patients non quantifié a été admis pour un effet indésirable médicamenteux, par exemple pour des réactions allergiques, ne nécessitant que rarement une surveillance de plus de quelques heures en milieu hospitalier.

En outre, malgré le dépistage systématique de tous les patients admis en urgence et le suivi de l'évolution durant leur séjour pour un certain nombre d'entre eux, quelques effets indésirables nous ont probablement échappé pour différentes raisons (imprécisions anamnestiques, diagnostic tardif etc.). La difficulté à établir une relation de cause à effet entre un médicament et une pathologie iatrogénique est bien connue 20 d'autant plus s'il s'agit de patients âgés chez lesquels un tableau clinique peut souvent correspondre aussi bien à la décompensation de la pathologie traitée qu'à un effet indésirable médicamenteux. Néanmoins, cette étude se voulait conservatrice afin de pouvoir disposer de résultats robustes, sans risque de surestimation de la fréquence des effets indésirables. La validation des critères d'inclusion dans l'étude montre d'ailleurs que les deux experts témoins ont inclus plus de patients que l'investigateur, alors qu'ils ne disposaient que du dossier médical. Le diagnostic d'effet indésirable n'est pas toujours évoqué dans le résumé du séjour comme le montre l'étude de *Hallas et coll.*¹⁴ où seuls 59% des cas d'effets indésirables sont signalés dans le résumé de sortie et 27% dans les diagnostics codés.

En comparant les différentes études réalisées ces vingt dernières années¹⁹, on ne note pas de tendance systématique à l'augmentation ou à la baisse de la proportion d'hospitalisations pour effet indésirable médicamenteux. Ainsi, malgré la multiplication des substances à disposition et l'augmentation générale de la consommation de médicaments dans les pays industrialisés, la proportion d'effets indésirables graves relativement au nombre total d'hospitalisations ne semble pas augmenter.

Les études proposant des interventions concrètes de prévention sont peu nombreuses, plus rares encore sont celles qui relatent les résultats d'une telle intervention. A ce titre, l'étude de *Hallas et coll.*¹⁵ constitue une exception. L'intervention consistait à informer personnellement chaque médecin ayant prescrit des médicaments impliqués dans un effet indésirable. D'autre part une série de conférences et d'articles se rapportant à des sujets de pharmacovigilance sélectionnés selon le profil des effets indésirables observés avant l'intervention étaient destinés à tous les praticiens de la région. L'impact de cette campagne a été évalué en comparant les effets indésirables recensés avant et après l'intervention. L'analyse montre que le taux d'effets indésirables ne varie pas significativement; en revanche, les effets indésirables considérés fortement évitables ont été significativement abaissés. Les modifications du profil des effets indésirables observés ne sont pas en rapport avec les sujets traités. Cette intervention semble donc avoir eu des retombées essentiellement non spécifiques liées à une plus grande

sensibilisation aux problèmes de pharmacovigilance. Une évaluation à distance de l'intervention serait intéressante pour préciser la durée de son impact.

Il n'existe pas de méthode uniformément admise pour définir l'imputabilité d'un effet indésirable ²¹ et les critères varient selon les études. Néanmoins, quelle que soit la méthode utilisée, les niveaux d'imputabilité sont le plus souvent définis comme possibles, probables ou certains. Dans cette étude, l'imputabilité a été définie selon les critères OMS; elle a été estimée possible dans 56% des cas, probable dans 26% des cas et certaine dans 18% des cas. Les patients dont l'imputabilité de l'effet indésirable a été jugée possible à 50% ou 60% ont été inclus, contrairement à certaines études tel le travail de *Bergman et coll.* ⁷, utilisant d'autres critères d'imputabilité, et qui rapporte 5.6% d'admissions liées à des effets indésirables médicamenteux probables ou certains (échecs thérapeutiques et intoxications volontaires exclus). Ne pas inclure les cas d'imputabilité possible nous semblait entraîner une sous-estimation du problème des effets indésirables, d'autant plus que les critères d'imputabilité ont été appliqués prudemment.

Dans cette étude, les classes de médicaments ATC ¹⁶ les plus impliquées sont les cytostatiques, les antithrombotiques, les analgésiques, les antiinflammatoires et les antihypertenseurs. Les effets indésirables le plus souvent observés sont les hémorragies digestives, les agranulocytoses, les hypotensions orthostatiques, les colites et les hypoglycémies. Ce profil d'effets indésirables se retrouve de façon assez constante dans la littérature, si l'on fait abstraction des biais liés aux critères d'inclusion (ex. échecs thérapeutiques, intoxications volontaires parfois pris en considération), au lieu de recrutement (ex. centres hautement spécialisés) et au type de classification adoptée. Ainsi, l'étude prospective récente de *Huic et coll.* ²² rapporte des résultats similaires: les antiinflammatoires ont été le plus fréquemment incriminés, suivis des analgésiques, des agents cardio-vasculaires, des antibiotiques et des antidiabétiques. Dans l'étude de *Hallas et coll.* ¹⁴, incluant les intoxications volontaires, les substances mises en cause le plus fréquemment sont les analgésiques et les antiinflammatoires, les agents cardio-vasculaires, les psychotropes, les antidiabétiques et les antibiotiques.

Nos résultats sont donc proches de ceux rapportés dans des études récentes, à l'exception toutefois du nombre important d'agranulocytoses (n=31) induites par les cytostatiques. La plupart de ces patients sont adressés aux urgences par le service d'oncologie du CHUV qui les suit ambulatoirement après chaque chimiothérapie. Les effets indésirables hématologiques des cytostatiques sont connus, prévisibles, considérés comme inévitables du point de vue pharmacologique et constituent un risque acceptable lors de traitement à visée curative (48% des cas). Dans un contexte palliatif (52% des cas), ces risques sont probablement moins bien justifiés par les bénéfices escomptés. Cela ne signifie nullement qu'il faille renoncer à tout traitement dans ces situations et remettre en question les traitements oncologiques à visée palliative chez des patients encore jeunes et/ou en état général conservé. Par contre, ces traitements devraient être allégés et la posologie adaptée lors d'agranulocytoses fébriles à répétition. Quant aux patients en fin de vie, il conviendrait de réévaluer l'indication à de tels traitements, dont l'impact sur la qualité de vie n'est pas négligeable. L'intégration de la pharmacocinétique clinique ("Therapeutic Drug Monitoring", TDM), exploité pour d'autres traitements, semble une voie d'avenir pour l'adaptation posologique individualisée des cytostatiques.

Les hémorragies digestives représentent l'effet indésirable le plus souvent observé dans cette étude. Nous avons été frappés par la fréquente implication de l'acide acétylsalicylique (n=23), dont une proportion non négligeable a été consommée en automédication (n=11). Il s'agit donc d'informer le public sur les risques de son emploi, et de l'orienter sur l'utilisation de l'ibuprofène (dont le profil d'effet indésirable sur le plan digestif est plus favorable que celui des salicylés), ou du paracétamol. La mise sur ordonnance de l'acide acétylsalicylique serait probablement justifiée en terme de santé publique. Cette mesure n'augmenterait probablement pas la consommation médicale, dans la mesure où plusieurs antalgiques avec ou sans propriétés antiinflammatoires (paracétamol, ibuprofène) sont en vente libre.

Le nombre important d'hospitalisations pour colites lors d'antibiothérapie (n=12) est surprenant. Dans une très large majorité des cas (n = 10), la présence de *Clostridium difficile* a été objectivée. Les antibiotiques le plus fréquemment en cause sont les pénicillines à large spectre puis les céphalosporines,

ce qui correspond probablement à la fréquence de la consommation ambulatoire. Certaines indications nous ont semblé mal étayées (examens bactériologiques non effectués), mais, en raison des difficultés liées à la prise en charge ambulatoire, ce critère n'a été retenu qu'une seule fois pour l'attribution d'une évitabilité.

L'absence de critères standardisés et uniformément admis pour déterminer l'évitabilité des effets indésirables explique en partie la variabilité des taux d'effets indésirables évitables mentionnés dans la littérature. Dix critères ont été élaborés pour cette étude et appliqués à tous les effets indésirables recensés. L'évitabilité a été estimée possible dans 56% des cas. Les études de *Hallas et coll.*^{11,23}, ainsi que celles de Dartnell et de Bates^{24,25}, citent des taux comparables, incluant l'évitabilité des échecs thérapeutiques, probablement supérieure à celle des effets indésirables. D'autres études observent des taux inférieurs, tel le travail retrospectif de *Pearson et coll.*²⁶ et celui prospectif de *Bigby et coll.*²⁷ citant chacun 9% d'effets indésirables évitables. Nos 56% peuvent paraître élevés si l'on considère qu'ils correspondent aux *effets indésirables évitables*. En réalité, ils définissent l'évitabilité des *hospitalisations* liées aux effets indésirables, plus élevée que l'évitabilité des effets indésirables eux-mêmes. On conçoit aisément que certains effets indésirables inévitables aient des manifestations cliniques mineures ne nécessitant pas d'hospitalisation, pour autant que des mesures appropriées soient prises suffisamment tôt (ex. arrêt d'un AINS en cas de plainte digestive).

La recherche de l'évitabilité a comme unique but d'optimiser l'utilisation des médicaments. Elle ne doit pas être comprise comme une démarche de type « chasse aux sorcières » ne pouvant aboutir qu'à des réflexes contre-productifs de dissimulation des problèmes.

La majorité des patients de notre collectif n'ont pas gardé de séquelles. Toutefois, 6 patients (2.6%) quittent l'hôpital avec un handicap grave et 13 patients (5.7%) sont décédés durant l'hospitalisation. Les décès ne sont pas à considérer systématiquement comme une conséquence directe d'un effet indésirable, mais davantage comme une des évolutions possibles. D'une part les imputabilités inférieures à 100 % sous-entendent une responsabilité incomplète du médicament, d'autre part l'état général des patients contribue largement à déterminer l'évolution. Dans notre collectif, l'âge médian des patients décédés est de 74 ans et une large majorité d'entre eux souffraient de pathologies graves. Le taux de décès recensés dans des études récentes révèle des taux comparables ou inférieurs: 6% (3% lié au médicament et 3% à d'autres causes) dans l'étude prospective de *Huic et coll.*²²; 5.1% (3.6% lié au médicament et 2.5% à d'autres causes) dans l'étude prospective de *Carpentier et coll.*²⁸. Les études rétrospectives visant à estimer le taux d'effets indésirables mortels indiquent des taux très inférieurs et sous-estiment probablement cette réalité; une de ces études réalisée en Suisse par *Zoppi et coll.*²⁹ rapporte que 0.07% d'effets indésirables présents à l'admission ont été la cause directe de décès.

L'exploration détaillée des *associations* entre effets indésirables, médicaments, caractéristiques du patient et du prescripteur, évolution clinique et scores d'imputabilité et d'évitabilité n'a pas révélé de tendance surprenante. On retrouve surtout des notions déjà connues. Nos résultats ne vont donc pas révolutionner la pharmacovigilance, mais au contraire ils nous confortent dans l'idée que les connaissances acquises dans ce domaine sont relativement adéquates, qu'elles concernent une frange non négligeable des patients hospitalisés, et que leur dissémination dans la communauté médicale reste importante. Cette étude ne suggère pas que les effets secondaires graves concernent majoritairement un groupe de médicaments, de patients ou de prescripteurs. Elle doit donc inciter les thérapeutes à rester attentif au risque de iatrogénie. Parmi les "pièges" de la pharmacothérapie (critères d'évitabilité), tous requièrent à des degrés divers la vigilance des prescripteurs.

La survenue d'effets indésirables médicamenteux a non seulement des conséquences humaines mais également économiques³⁰. La somme des durées de séjour concernant les patients inclus pour un effet indésirable s'élève à 2069 jours. Cela représente un coût global de 2'172'450 Fr. dont près de 1'500'000 Fr. imputables aux effets indésirables médicamenteux et plus de 420'000 Fr. évitables. Rappelons que l'étude s'est déroulée sur une période de 6 mois et que les patients ambulatoires, les intoxications médicamenteuses volontaires ainsi que les échecs thérapeutiques n'ont pas été pris en considération dans cette évaluation. Les coûts indirects, liés notamment à l'arrêt de travail des 40 patients professionnellement actifs, ne sont également pas compris dans cette estimation. En outre, le site de

recrutement se limitait aux Urgences de médecine. Ce type d'étude pourrait ultérieurement être réalisée dans d'autres services d'urgences, voire dans des services hospitaliers afin d'étudier le profil des accidents médicamenteux survenant à l'hôpital. Il s'agit là d'un aspect de l'évaluation de la qualité des soins fondée sur des résultats cliniques hautement pertinents.

7 CONCLUSIONS

Les effets indésirables représentent donc une part non négligeable des admissions dans le service des Urgences médicales du CHUV. Ils touchent plus fréquemment la population âgée, souvent fragilisée par des pathologies associées et consommatrice de médicaments multiples. Les cas observés le plus fréquemment sont des effets indésirables connus, voire prévisibles, dont plus de la moitié sont évitables.

Tout traitement médicamenteux efficace implique un risque qui doit être évalué en fonction du bénéfice attendu. Il serait ainsi naïf de prétendre réduire ce risque à néant par des mesures de prévention. Il est rassurant de constater que le taux d'admissions pour effets indésirables demeure plus ou moins constant depuis plus de vingt ans, alors que parallèlement les moyens thérapeutiques à disposition sont en expansion continue. Ainsi, un taux de 7% d'admissions liés à des effets indésirables pourrait être jugé tolérable en considérant les risques inhérents à tout acte pharmacothérapeutique. Néanmoins, les coûts en terme de morbidité, voire de mortalité sont importants et justifient à eux seuls des efforts de prévention. En outre, les effets indésirables sont une cause de dépenses non négligeables dans le budget de la santé. En cette période de crise économique, touchant notamment le budget de la santé, une diminution des effets indésirables graves à l'origine d'hospitalisation, serait une source d'économie valable.

Les effets indésirables évitables et fréquents sont théoriquement une cible de choix pour des mesures de prévention. Néanmoins, l'évitabilité d'un effet indésirable paraît une variable indépendante du type de prescripteur et du médicament prescrit. Le caractère évitable d'un effet indésirable est avant tout lié à la qualité de prescription et du suivi thérapeutique faisant notamment appel à des connaissances de base en pharmacothérapie. Dans ce contexte, à l'exception peut-être des effets indésirables sur cytostatiques qui pourraient faire l'objet d'une intervention ciblée, des mesures de prévention non spécifiques nous semblent les plus appropriées. Elles pourraient s'articuler autour de colloques et de publications touchant à la pharmacovigilance, visant à sensibiliser les médecins praticiens et les pharmaciens, ces derniers ayant un rôle de contrôle à jouer.

Enfin, une présence plus soutenue de la pharmacologie clinique dans les services hospitaliers, lieu privilégié de formation des futurs praticiens, devrait être encouragée.

8 REFERENCES

1. Morant J, Ruppanner H. Compendium suisse des médicaments. Documed, Bâle 1997; pp 2505.
2. Krähenbühl S, Meier S, Krähenbühl-Melcher A, Meier PJ. Effets indésirables des médicaments. In: Bases de la thérapeutique médicamenteuse, 14^{ème} édition. Documed, Bâle 1996; pp 38-105.
3. Dukes MNG. Meyler's Side Effects of drugs, 12th edition. Elsevier Amsterdam, 1992; pp 1308.
4. Davies DM. Textbook of Adverse Drug Reactions, 4th edition. Oxford University Press, 1991; pp 879.
5. Reynolds JEF. Martindale The Extra Pharmacopoeia, 31st edition. The Pharmaceutical Press, 1996; pp 2739.
6. Miller RR. Hospital admissions due to adverse drug reactions. Arch Intern Med 1974; 134:219-223.
7. Bergman U, Wihom BE. Drug-related problems causing admission to a medical clinic. Eur J Clin Pharmacol 1981; 20:193-200.
8. Leach S, Roy SS. Adverse drug reactions: an investigation on an acute geriatric ward. Age Ageing 1986; 15:241-246.
9. Davidsen F, Haghfelt T, Gram LF, Brosen K. Adverse drug reactions and drug non-compliance as primary causes of admission to a cardiology department. Eur J Clin Pharmacol 1988; 34:83-86.
10. Ibáñez L, Laporte JR, Carné X. Adverse drug reactions leading to hospital admission. Drug Safety 1991; 6:450-459.
11. Hallas J, Harvald B, Gram LF, Grodum E, Brosen K, Haghfelt T, Damsbo N. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. J Intern Med 1990; 228:83-90.
12. Lindley CM, Tully MP, Paramsothy V, Tallis RC. Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients. Age Ageing 1992; 21:294-300.
13. Hartwig SC, Siegel J, Schneider PJ. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. Am J Hosp Pharm 1992; 49: 2229-2232.
14. Hallas J, Gram LF, Grodum E, Damsbo N, Brosen K, Haghfelt T, Harvald B, Beck-Nielsen J, Worm J, Jensen KJ, Davidsen O, Frandsen NE, Hagen C, Andersen M, Frølund F, Kromann-Andersen H, Schou J. Drug related admissions to medical wards: a population based survey. Brit J Clin Pharmacol 1992; 33:61-68.
15. Hallas J, Harvald B, Worm J, Beck-Nielsen J, Gram LF, Grodum E, Damsbo M, Schou J, Kromann-Andersen H, Frølund F. Drug related hospital admissions: result from an intervention program. Eur J Clin Pharmacol 1993; 45:199-203.
16. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 1992.
17. Fisher LD, van Belle G. Biostatistics. John Wiley & Inc, New York, 1993; p. 256-259.
18. Fisher LD, van Belle G. Biostatistics. John Wiley & Inc, New York, 1993; p. 901.
19. Einarson TR. Drug-related hospital admissions. Ann Pharmacother 1993; 27:832-840.

20. Auriche M, Loupi E. Does proof of causality ever exist in pharmacovigilance? *Drug Safety* 1993; 9(3):230-235.
21. Stephens MDB. The diagnosis of adverse medical events associated with drug treatment. *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev* 1987; 6:1-35.
22. Huic M, Mucolic V, Vrhovac B, Francetic I, Bakran I, Giljanovic S. Adverse drug reactions resulting in hospital admission. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994; 32:675-682.
23. Hallas J, Haghfelt T, Gram LF, Grodum E, Damsbo N. Drug related admissions to a cardiology department: frequency and avoidability. *J Intern Med* 1990, 228:379-384.
24. Dartnell JG, Anderson RP, Chohan V, Galbraith KJ, Lyon ME, Nestor PJ. Hospitalisation for adverse events related to drug therapy: incidence, avoidability and costs. *Medical J Australia* 1996; 164(11):659-662.
25. Bates DW, Leape LL, Petrycki S. Incidence and preventability of adverse drug events in hospitalized adults. *J Gen Intern Med* 1993; 8(6):289-294.
26. Pearson TF, Pittman DG, Longley JM, Grapes ZT, Vigliotti DJ, Mullis SR. Factors associated with preventable adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51:2268-2272.
27. Bigby JA, Dunn J, Goldman L, Adams JB, Jen P, Landefeld CS, Komaroff AL. Assessing the preventability of emergency hospital admissions. *Am J Med* 1987; 83:1031-1036.
28. Carpentier F, Mingat J, Canonica JN, Saviuc P, Barnoud D, Martin-Barbaz F, Guignier M. Etude des accidents thérapeutiques médicamenteux dans un service d'urgences médicales. *Thérapie* 1986; 41:353-356.
29. Zoppi M, Egli A, Kuenzi UP, Maibach R, Galeazzi RL, Hess T, Mueller U, Neftel KA, Hoigné RV. Frequency of Lethal Adverse Drug Reactions. *Post Marketing Surveillance* 1993; 7:265-266.
30. Mignot G, Biaggi J, Lethurgez P, Chichmanian RM. Analyse financière des hospitalisations pour effets indésirables. *Thérapie* 1990; 45:387-390.