Détection automatisée des effets indésirables dans les lettres de sortie : étude de faisabilité au CHU de Grenoble

Audrey Gering-Souillet

▶ **To cite this version:**

Audrey Gering-Souillet. Détection automatisée des effets indésirables dans les lettres de sortie : étude de faisabilité au CHU de Grenoble. Sciences pharmaceutiques. 2006. dumas-01149580

HAL Id: dumas-01149580

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01149580

Submitted on 7 May 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Joseph Fourier
GRENOBLE
PHARMACIE

SICD1
Bibliothèques
de l'UJF et de Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

B.U.M GRENOBLE
D 115 094134 1

1e exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2006

Thèse n° 7058

DETECTION AUTOMATISÉE DES EFFETS INDESIRABLES DANS LES LETTRES DE SORTIE : ETUDE DE FAISABILITE AU CHU DE GRENOBLE

MEMOIRE
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE
PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES

Conformément aux dispositions du décret n° 90-810 du 10 septembre 1990, tient lieu de

THESE

Présentée à la Faculté de Pharmacie de GRENOBLE

Et soutenue publiquement le 6 décembre 2006

Pour obtenir le grade de DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Mme Audrey GERING-SOUILLET

Née le 09 février 1978 à Sarrebourg

JURY
Président : Pr J.CALOP
Directeur de Thèse : Dr C.VILLIER
Dr J.FAUCONNIER
Dr M.MALLARET
Pr L.ZIMMER

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE
GRENOBLE
MÉDECINE - PHARMACIE

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2006 Thèse n°

DETECTION AUTOMATISÉE DES EFFETS INDESIRABLES DANS LES LETTRES DE SORTIE : ETUDE DE FAISABILITE AU CHU DE GRENOBLE

MEMOIRE
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE
PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES

Conformément aux dispositions du décret n° 90-810 du 10 septembre 1990, tient lieu de

THESE

Présentée à la Faculté de Pharmacie de GRENOBLE

Et soutenue publiquement le 6 décembre 2006

Pour obtenir le grade de DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Mme Audrey GERING-SOUILLET

Née le 09 février 1978 à Sarrebourg

JURY
Président : Pr J.CALOP
Directeur de Thèse : Dr C. VILLIER
Dr J.FAUCONNIER
Dr M.MALLARET
Pr L.ZIMMER

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : M. le Professeur **P. DEMENGE**
Vice-Doyenne : Mme **A. VILLET**

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE

BAKRI	Abdelaziz	Pharmacie Galénique
BURSTMEISTER	Wilhelm	Physique
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique
DANEL	Vincent	Toxicologie
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Bio-Inorganique
DEMENGE	Pierre	Physiologie / Pharmacologie
DROUET	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie
FAVIER	Alain	Biochimie
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie / Pharmacologie
GOULON	Chantal	Physique
GRILLOT	Renée	Parasitologie
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique
RIBUOT	Christophe	Physiologie / Pharmacologie
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie
STEIMAN	Régine	Biologie Cellulaire
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacie Galénique

PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)

CHAMPON	Bernard	Pharmacie Clinique

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

ROUTABOUL	Christel	Chimie Générale

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique
BARTOLI	Marie-Hélène	Pharmacie Clinique et Biotech.
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie
BOUMENDJEL	Ahcène	Pharmacognosie
BRETON	Jean	Parasitologie
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique Structurale
CHOISNAR	Luc	Pharmacotechnie
COLLE	Pierre Emmanuel	Anglais
DELETRAZ	Martine	Droit Pharmaceutique et Economie
DEMEILLERS	Christine	Biochimie
DESIRE	Jérôme	Chimie Bio-organique
DUMORT-MEUNIER	Claire	Virologie
ESNAULT	Danielle	Chimie Analytique
FAURE	Patrice	Biochimie
FAURE-JOYEUX	Marie	Physiologie-Pharmacologie
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie Galénique
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique
GUIRAUD	Pascale	Biologie Cellulaire et Génétique
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie
KRIVOBOK	Serge	Botanique-Cryptogamie
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique
PINEL	Claudine	Parasitologie
RACHIDI	Walid	Biochimie
RAVEL	Anne	Chimie Analytique
RAVELLET	Corinne	Chimie Analytique
RIEU	Isabelle	Qualitologie
SEVE	Michel	Ens. Physique/Rech. Biochimie
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique
VILLEMAIN	Danielle	Mathématiques
VILLET	Annick	Chimie Analytique

ENSEIGNANT ANGLAIS

FITE	Andrée
GOUBIER	Laurence

POSTE D'ATER

½ ATER	TRAVIER Laetitia	Immunologie
½ ATER	SACCONE Patrick	Mycologie
½ ATER	MICHALET Serge	Pharmacologie
1 ATER	KHALEF Nawel	Galénique

A mon jury de thèse,

A Monsieur le Professeur CALOP,

Vous m'avez fait l'honneur de présider ce jury.

Je vous remercie de m'avoir fait découvrir la pharmacie clinique.

Je vous prie d'accepter le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur FAUCONNIER

Je vous remercie pour l'aide que vous m'avez apportée tout au long de ce travail.

Soyez assuré de ma sincère gratitude.

A Monsieur le Docteur MALLARET,

Je vous suis reconnaissante de la confiance que vous m'avez accordée au cours de l'année que j'ai passé en pharmacovigilance. Je vous remercie pour toutes les connaissances que j'ai acquises lors de ce stage.

Soyez assuré de mon profond respect et de ma sincère gratitude.

A Madame le Docteur VILLIER,

Je te suis reconnaissante de m'avoir guidée tout au long de ce travail. Je te remercie chaleureusement pour ton aide, ta disponibilité, tes conseils et tes encouragements.

A Monsieur le Professeur ZIMMER

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Soyez assuré de mon profond respect et de ma sincère gratitude.

A mes proches et amis,

A mes parents,

A Elodie et Cyrille,

Merci de tout cœur pour votre soutien tout au long de ses années d'études.

A Bernard,

Merci d'avoir choisi de tout partager avec moi.

A Louise, Caroline, Nathalie, Stéphanie, Aliénor,

Pour votre aide et votre amitié.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 16

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE 17

DEFINITION DE LA PHARMACOVIGILANCE 17

GENERALITES SUR LES EFFETS INDESIRABLES 17

1. DEFINITIONS 17

1.1 Effet Indésirable (EI) - Adverse Drug Reaction (ADR) 17

1.1.1. Gravité 17

1.1.2. Fréquence 18

1.1.3. Catégories d'effets indésirables et prévisibilité 18

1.1.4. Evitabilité 19

1.2 Evénement Indésirable Médicamenteux (EIM) - Adverse Drug Event (ADE) 19

2. PREVALENCE ET INCIDENCE DES EFFETS INDESIRABLES EN MILIEU HOSPITALIER 19

METHODES DE DETECTION DES EFFETS INDESIRABLES 21

1. METHODES MANUELLES 21

1.1 Notification spontanée 21

1.2 Détection à partir de l'analyse des dossiers médicaux des patients 21

1.3 Détection à partir des données du PMSI 22

2. METHODES DE DETECTION UTILISANT L'INFORMATIQUE 23

2.1 Méthodes ayant recours uniquement à l'informatique. 24

2.2 Méthodes d'analyses combinées 24

PRESENTATION DE L'ETUDE 26

CONTEXTE ET OBJECTIFS 26

1. PROBLEMATIQUE 26

2. OBJECTIF PRINCIPAL 26

3. OBJECTIFS SECONDAIRES 26

MATERIEL ET METHODES 27

FAISABILITE D'UNE METHODE DE DETECTION AUTOMATISEE DES EFFETS INDESIRABLES (EI) AU CHU DE GRENOBLE 27

1. CARACTERISTIQUES DE L'ETUDE 27

1.1 Schéma général de l'étude 27

1.2 Population étudiée 27

1.3 Origine des données 28

2. DEROULEMENT DE L'ETUDE 28

2.1 Validation des compétences de l'interne en matière de détection des effets indésirables dans les courriers : test de cohérence Kappa 28

2.2 Description des différentes étapes de l'étude 28

2.3 Détection systématique des effets indésirables : principes d'identification .. 29

2.4 Analyse des cas détectés 30

3. OUTILS ET REFERENTIELS 30

3.1 Fiche de recueil 30

3.2 Détection automatisée des effets indésirables par le logiciel Acrobat reader 30

3.3 Référentiels 31

4. TRAITEMENT DES DONNEES 31

4.1 Saisie des données et analyse statistique 31

4.2 Plan d'analyse statistique 31

4.3 Tests statistiques 33

ESTIMATION DE LA FREQUENCE DES EFFETS INDESIRABLES AU CHU DE GRENOBLE ET DE L'EXHAUSTIVITE DES DIFFERENTES SOURCES D'EI PAR LA METHODE DE CAPTURE-RECAPTURE 34

1. CARACTERISTIQUES D'ETUDE 34

1.1 Principe de la méthode capture-recapture 34

1.2 Conditions d'application de la méthode capture-recapture 35

1.3 Origine des données 36

1.4 Population étudiée 36

1.5 Définition d'un cas commun d'effet indésirable 36

2. DETECTION DES EFFETS INDESIRABLES MEDICAMENTEUX 37
2.1 A partir des courriers *37*
2.2 A partir du registre des appels du CRPV de Grenoble *37*
2.3 A partir des données issues du PMSI *37*
3. APPLICATION DE LA METHODE CAPTURE-RECAPTURE ETANALYSES STATISTIQUES... 39
3.1 Saisie des données *39*
3.2 Plan d'analyse statistique *39*

RESULTATS 41

VALIDATION DES COMPETENCES DE L'INTERNE EN PHARMACIE EN MATIERE DE DETECTION DES EFFETS INDESIRABLES 41

PREMIER ECHANTILLON DE COURRIERS 42
1. REPARTITION DES LETTRES ETUDIEES EN FONCTION DE LA SPECIALITE MEDICALE 42
2. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE 43
2.1 Répartition des sexes *43*
2.2 Age moyen *43*
3. EXHAUSTIVITE DU NOMBRE DE COURRIERS PRESENTS SUR LE LOGICIEL GESTDIAG PAR RAPPORT AU NOMBRE DE VENUES DANS LE SERVICE 44
4. DETECTION DES EFFETS INDESIRABLES PAR LECTURE SYSTEMATIQUE DES LETTRES DE SORTIE 46
4.1 Données générales *46*
4.2 Caractéristiques des effets indésirables *47*
4.2.1 Motif d'admission *47*
4.2.2 Nature des effets indésirables détectés (selon MedDRA) *47*
4.2.3 Gravité *48*
4.2.4 Notifications spontanées au CRPV *48*
4.2.5 Répartition des effets indésirables en fonction des différentes disciplines médicales et spécialités médicales *48*
4.3 Classes médicamenteuses responsables des effets indésirables. *51*
4.4 Qualité de la description des effets indésirables et des médicaments associés dans les lettres de sortie *52*

4.5 Qualité de la transmission de l'information dans les lettres de sortie..... 53

5. DETECTION DES EFFETS INDESIRABLES PAR MOTS-CLES 55

5.1 Choix des mots-clés..... 55

5.2 Mots-clés proposés après identification des effets indésirables. 55

5.3 Application des mots-clés sur le premier échantillon de lettres 59

5.4 Critères de choix de la liste définitive des mots-clés 58

5.5 Liste et classification des mots-clés retenus..... 61

5.6 Variables statistiques 62

5.7 Identification de l'origine des faux positifs..... 63

5.8 Y a t-il des types d'effets indésirables qui ne sont pas détectés par les mots-clés ? 64

5.9 Liste finale de mots-clés..... 65

DEUXIEME ECHANTILLON DE COURRIERS..... 66

1. CARACTERISTIQUES DU DEUXIEME ECHANTILLON DE COURRIERS 66

2. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE..... 66

2.1 Répartition des sexes..... 66

2.2 Age moyen 66

3. RESULTATS DE LA RECHERCHE DES EFFETS INDESIRABLES 66

3.1 Résultats de la détection automatisée des effets indésirables..... 66

3.2 Résultats de la lecture systématique de tous les courriers de sortie..... 67

4. VARIABLES STATISTIQUES 67

5. NATURE DES EFFETS INDESIRABLES DETECTES (selon MedDRA)..... 68

COMPARAISON DES DEUX ECHANTILLONS 69

1. COMPARAISON DES CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION 69

1.1 Comparaison de la répartition des sexes 69

1.2 Comparaison des moyennes d'âges 69

2. COMPARAISON DE LA REPARTITION DES EFFETS INDESIRABLES EN FONCTION DE LEUR NATURE..... 70

2.1 Effets indésirables détectés par la lecture systématique..... 70

2.2 Effets indésirables détectés par la détection automatisée..... 70

3. COMPARAISON DES VARIABLES STATISTIQUES 71

CAPTURE-RECAPTURE **72**

1. DETECTION DES EFFETS INDESIRABLES 72

1.1 A partir de la lecture systématique des lettres de sortie *72*

1.2 A partir des données issues du PMSI *72*

1.3 A partir du registre des appels du CRPV de Grenoble *72*

2. IDENTIFICATION DES CAS COMMUNS 72

3. ESTIMATION DU NOMBRE TOTAL DE CAS 73

4. ESTIMATION DE L'EXHAUSTIVITE DE CHAQUE SOURCE D'EFFETS INDESIRABLES 75

5. ESTIMATION DE LA PREVALENCE DES EFFETS INDESIRABLES AU CHU DE GRENOBLE 75

DISCUSSION **76**

MISE AU POINT D'UNE METHODE DE DETECTION AUTOMATISEE DES EFFETS INDESIRABLES **76**

1. INTERETS ET LIMITES DE L'ETUDE DE FAISABILITE 76

2. QUALITE DES INFORMATIONS RECUEILLIES DANS LES LETTRES DE SORTIES 78

2.1 Types d'informations transmises dans les lettres de sortie en fonction de la spécialité médicale *78*

2.2 Qualité de la description des effets indésirables et identification des médicaments associés à ces EI. *78*

2.3 Qualité de la transmission de l'information dans les lettres de sortie *79*

3. CARACTERISTIQUES DES EFFETS INDESIRABLES DETECTES PAR LA LECTURE SYSTEMATIQUE 79

3.1 Comparaison des taux de prévalence des effets indésirables par rapport aux données de la littérature (échantillon 1) *79*

3.2 Taux d'EI graves par rapport au nombre total d'EI détectés grâce à la lecture systématique (échantillons 1 et 2) *79*

3.3 Nature des effets indésirables détectés (échantillons 1 et 2) *80*

3.4 Notification spontanées au CRPV (échantillons 1 et 2) *81*

3.5 Répartition des effets indésirables en fonction de la discipline médicale et de la spécialité médicale (échantillon 1) *81*

3.6 Classes médicamenteuses responsables des effets indésirables (échantillons 1 et 2) *82*

4. INTERETS ET LIMITES DE L'UTILISATION DES COURRIERS DE SORTIE COMME SOURCE D'EFFETS INDESIRABLES 83
5. DETECTION DES EFFETS INDESIRABLES PAR MOTS-CLES 85
5.1 Valeur diagnostique de la méthode de détection automatisée 85
5.2 Points d'améliorations 85
5.2.1. Amélioration de la sensibilité 85
5.2.2. Amélioration de la VPP par diminution du nombre de faux positifs 86
5.3 Intérêts et limites de l'utilisation de la méthode de détection par mots-clés . 87

METHODE CAPTURE RECAPTURE 90
1. CONDITIONS D'APPLICATION DE LA METHODE CAPTURE-RECAPTURE 90
1.1 Homogénéité des cas 90
1.2 Indépendance des sources d'effets indésirables 90
2. PRINCIPAUX RESULTATS 91
2.1 Population atteinte 91
2.2 Exhaustivité des sources 91
3. INTERETS ET LIMITES DE LA METHODE CAPTURE-RECAPTURE EN PHARMACOVIGILANCE 92

CONCLUSIONS 94

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 96

ANNEXES 99

LISTE DES ABREVIATIONS

ADE : Adverse Drug Event

ADR : Adverse Drug Reaction

ATC : Anatomical Therapeutic Chemical classification system

DCI : Dénomination Commune Internationale

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CIM 10 : 10ème révision de la Classification Internationale des Maladies

CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance

CSP : Code de la Santé Publique

EI : Effet Indésirable

EIM : Evénement Indésirable Médicamenteux

FN : Faux Négatif

FP : Faux Positif

HDJ : Hôpital De Jour

IC : Intervalle de Confiance

MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

RUM : Résumé d'Unité Médicale

VN : Vrai Négatif

VP : Vrai Positif

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des courriers étudiés en fonction de la discipline médicale.

Figure 2 : Proportion de courriers saisis sur gestdiag par rapport au nombre de venues en fonction des services.

Figure 3 : Répartition des EI en fonction de la discipline médicale.

Figure 4 : Fréquence de survenue d'EI en fonction de la discipline médicale.

Figure 5 : Représentation de la qualité de l'information concernant la description des EI.

Figure 6 : Représentation de la qualité de l'information concernant les médicaments impliqués dans les EI.

Figure 7 : Qualité de la transmission de l'information dans le courrier de sortie : expression de la relation de causalité entre le médicament et l'EI.

Figure 8 : Répartition des différents types de faux positifs.

Figure 9 : Diagramme de Venn.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Codes CIM 10 utilisés pour la détection des effets indésirables médicamenteux.

Tableau II : Classement des courriers selon l'évaluateur en fonction de la présence ou non d'un EI.

Tableau III : Services médicaux inclus dans l'étude classés par spécialité médicale.

Tableau IV: Description de l'âge des patients inclus dans l'étude pour l'échantillon 1.

Tableau V : Données récapitulatives concernant les fréquences des effets indésirables (échantillon 1).

Tableau VI : Répartition des EI selon leur classe symptomatologique (échantillon 1).

Tableau VII : Fréquences observées d'EI pour chaque service médical et quantification par rapport au nombre total d'EI détectés dans l'échantillon 1.

Tableau VIII : Distribution des médicaments impliqués dans la survenue d'un EI selon la classification ATC (échantillon 1).

Tableau IX : Exemples de relations de causalité entre le médicament et l'EI.

Tableau X: Mots-clés proposés.

Tableau XI : Application des mots-clés sur le premier échantillon de lettres.

Tableau XII : Récapitulatif des mots-clés éliminés.

Tableau XIII : Propositions d'optimisation des mots-clés.

Tableau XIV : Liste définitive des mots-clés.

Tableau XV : Nombres de vrais positifs, faux positifs, faux négatifs et vrais négatifs (échantillon 1).

Tableau XVI : Tableau permettant de décrire les EI survenus pendant l'intercure dans les lettres de l'hôpital de jour oncohématologie.

Tableau XVII : Répartition des différents types d'EI en fonction de la présence ou non d'un mot-clé.

Tableau XVIII : Description de l'âge des patients inclus dans l'étude pour l'échantillon 2.

Tableau XIX : Nombres de vrais positifs, faux positifs, faux négatifs et vrais négatifs (échantillon 2).

Tableau XX : Répartition des EI selon leur classe symptomatologique (échantillon 2).

Tableau XXI : Caractéristiques de sexe de la population d'étude (échantillon 1 et 2).

Tableau XXII : Test de l'écart réduit pour la comparaison des moyennes d'âge entre les 2 échantillons de patients.

Tableau XXIII : Comparaison de la nature des EI des deux échantillons pour les EI détectés par la lecture systématique.

Tableau XXIV : Comparaison de la nature des EI des deux échantillons pour les EI détectés par la recherche automatique.

Tableau XXV : Test de l'écart réduit : Comparaison de la sensibilité, de la spécificité, de la VPP et de la VPN des deux échantillons.

Tableau XXVI : Tableau de contingence.

Tableau XXVII : Résultats des estimations.

Tableau XXVIII : Estimation de l'exhaustivité des trois sources de données pour le modèle sans interaction.

INTRODUCTION

La notification spontanée est un moyen peu onéreux et simple de surveillance des effets indésirables médicamenteux, qui permet de générer des signaux d'alerte. Cependant, du fait d'une sous-notification importante et variable, cette méthode ne permet pas une estimation de l'incidence et de la prévalence des effets indésirables, pourtant essentiels dans l'évaluation de l'impact de ces effets indésirables médicamenteux.

Pour mieux connaître la fréquence des effets indésirables médicamenteux au sein de la population, une alternative à la notification spontanée est l'analyse manuelle des dossiers des patients, qui est la méthode de référence. Elle est néanmoins fastidieuse et demande beaucoup de temps et de personnel, c'est pourquoi elle ne peut être réalisée en routine. La recherche d'effets indésirables dans les courriers de sortie grâce à un screening par mots-clés semble être un compromis entre l'analyse complète d'un dossier et les notifications spontanées.

A ce jour, seules quelques études anglo-saxonnes ont été publiées sur le sujet. Cette étude est la première étude française qui vise à détecter de manière informatique les effets indésirables dans les courriers de sortie.

La première partie de ce travail rassemble les principales définitions concernant la pharmacovigilance et les effets indésirables. Une revue de la littérature concernant les différents modes de détection des effets indésirables médicamenteux a également été réalisée.

Dans la seconde partie, nous décrivons la démarche suivie pour tester la faisabilité au CHU de Grenoble d'une méthode de détection des effets indésirables par screening des courriers de sortie à l'aide de mots-clés. Ce screening des courriers est l'occasion de réaliser en parallèle une estimation de la fréquence des effets indésirables au CHU de Grenoble par la méthode de capture-recapture en utilisant trois sources (courriers, notifications spontanées, Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)). Les résultats obtenus sont alors discutés.

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

DEFINITION DE LA PHARMACOVIGILANCE

La pharmacovigilance est l'ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effet indésirable des médicaments mis sur le marché à titre onéreux ou gratuit.

Selon l'article R.5121-150 du Code de la Santé Publique (CSP), la pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable, résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain mentionnés à l'article L.5111-2 et L5121-1, des produits mentionnés à l'article L.5136-1 et des contraceptifs mentionnés à l'article L.5121-20.

GENERALITES SUR LES EFFETS INDESIRABLES

1. DEFINITIONS

1.1 Effet Indésirable (EI) - Adverse Drug Reaction (ADR)

Selon l'article R 5121-153 CSP, un effet indésirable est défini comme *toute réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit.* Par définition, les intoxications médicamenteuses volontaires ne sont donc pas considérées comme des effets indésirables.

Les EI peuvent être classés en fonction de leur gravité (grave ou non grave), de leur fréquence (rare à fréquent), de leur prévisibilité (attendu ou inattendu), de leur catégorie (type A, B, C ou D) ou de leur évitabilité (évitable ou inévitable).

1.1.1. Gravité

On entend par **effet indésirable grave** un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale[1].

1.1.2. Fréquence

Les fréquences[11] des EI sont définies en :

- très fréquent (>10%)
- fréquent (entre 1 et 10%)
- peu fréquent (entre 0,1 et 1%)
- rare (entre 0,01 et 0,1%)
- très rare (< 0,01%)

1.1.3. Catégories d'effets indésirables et prévisibilité

Quatre catégories d'EI ont été distinguées[29] :

- Type A ou attendu : effet découlant directement des propriétés pharmacologiques du médicament, dose-dépendant, fréquent et rarement grave. Il est donc prévisible en fonction de l'action pharmacologique du produit.
- Type B ou bizarre : effet sans lien direct avec les propriétés pharmacologiques du médicament, souvent d'origine immuno-allergique, non dose-dépendant, rare et potentiellement grave.
- Type C ou continuous : il s'agit d'un EI survenant après administration prolongée d'un médicament (traitement chronique) : la tolérance, la pharmacodépendance et l'effet rebond appartiennent à cette catégorie d'EI.
- Type D ou delayed : cette catégorie caractérise les EI ayant un effet tardif, c'est à dire les effets carcinogènes, tératogènes et tout effet indésirable sur la reproduction.

Les effets de type B, C et D appartiennent à la classe des EI inattendus.

Selon l'article R.5121-21 du CSP, un effet indésirable inattendu est défini comme un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspond pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit.

1.1.4. Evitabilité

Lorsqu'un EI résulte d'une "erreur" survenue à l'un des stades du processus de soin, on parle d'**événement indésirable évitable**. Il s'agit d'un événement iatrogène qui ne serait pas survenu si les soins avaient été conformes à une prise en charge considérée comme satisfaisante au moment de la survenue de cet événement indésirable.

1.2 Evénement Indésirable Médicamenteux (EIM) - Adverse Drug Event (ADE)

L'événement indésirable médicamenteux est défini comme tout dommage survenant chez le patient lié à sa prise en charge médicamenteuse et résultant de soins appropriés, de soins inadaptés ou d'un déficit de soins. Il comprend les effets indésirables dans les conditions normales d'utilisation du médicament, les dommages consécutifs à un mésusage ainsi que les dommages secondaires à une erreur médicamenteuse[3].

2. PREVALENCE ET INCIDENCE DES EFFETS INDESIRABLES EN MILIEU HOSPITALIER

Le but de cette partie est de donner une idée générale des taux d'incidence et de prévalence des EI mesurés dans le monde et en France.

Les événements indésirables liés à l'utilisation des médicaments sont la première cause iatrogène conduisant à une admission en milieu hospitalier. Ils sont responsables de plus de 20% des cas de réhospitalisations observés dans les 30 jours suivant la sortie de l'hôpital. L'estimation du taux d'incidence et de prévalence est une étape essentielle pour mesurer l'impact des EI médicamenteux dans une population, afin de mettre en place des stratégies de prévention[11].

Selon les données de la littérature, l'incidence des effets indésirables entraînant une hospitalisation varie entre 2 et 8%. Trois méta-analyses confortent ces chiffres :

- Lazarou *et al.*[19] : cette méta-analyse comprend 39 études prospectives réalisées aux USA : elle trouve une incidence des EI pour les patients toute sévérité confondue égale à 10,9%. L'incidence globale des EI sévères est estimée à 6,7% : c'est la somme des incidences :
  - des EI sévères survenant au cours de l'hospitalisation : 2,1%
  - des EI ayant entraîné une hospitalisation : 4,6%
- Einarson *et al.*[7] : cette étude a retenu 36 études de langue anglaise, réalisées dans différents pays : la prévalence d'hospitalisations dues à un médicament est estimée à 5,1% (IC 95% : 4,4-5,8).
- Roughead *et al.*[28] a réalisé une synthèse d'études australiennes. L'incidence mesurée est comprise entre 2,4 à 3,6%.

Les variations des résultats des différentes études peuvent être expliquées par l'utilisation de méthodes différentes portant sur :

- la définition de l'effet indésirable,
- l'identification des cas : méthode prospective ou rétrospective,
- les disparités quant à la validation et à l'évaluation de la relation causale pour chaque cas d'EI,
- le lieu et les effectifs des différentes études[12].

En France, deux études prospectives récentes sont disponibles :

- Une étude de prévalence[16] a été menée en 1997 sur un jour donné dans des services hospitaliers tirés au sort. Le taux de prévalence globale des EI était de 10,3% (IC 95% : 8,7-11,9%). Ce taux variait de 4,2 à 22,1% selon le type de service et d'hôpital. Parmi les EI observés, un tiers étaient graves.
- Une étude d'incidence[26] des EI entraînant une hospitalisation dans les services de médecine a été réalisée en 1998. Le taux d'incidence d'hospitalisation induite par un EI médicamenteux était de 3,2 % (IC 95% : 2,4 - 4%).

METHODES DE DETECTION DES EFFETS INDESIRABLES

Il existe différentes méthodes de détection des effets indésirables (ou plus généralement des événements indésirables) qui peuvent être classées de la manière suivante[23,25] :

1. METHODES MANUELLES

1.1 Notification spontanée

La notification spontanée est une méthode de recueil des effets indésirables basée sur les déclarations volontaires des professionnels de santé. Elle permet, grâce à la centralisation au niveau national de ces effets indésirables, de jouer un rôle d'alerte : c'est un moyen de surveillance des effets indésirables des médicaments.

Cette méthode est peu coûteuse et simple à mettre en œuvre, cependant la majeure partie des effets indésirables n'est pas rapportée : en France, dans un service d'urgence, la notification spontanée a été estimée à environ 6% du total des effets indésirables[22].

La sous-notification est un phénomène bien connu, qui peut être expliqué par plusieurs causes : manque de temps ou d'intérêt de l'observateur, difficulté de diagnostic de l'effet indésirable, méconnaissance du caractère obligatoire de la déclaration pour les effets indésirables graves ou inattendus. Cette sous-notification est trop importante pour permettre une estimation de la prévalence et de l'incidence des effets indésirables à partir des notifications spontanées.

1.2 Détection à partir de l'analyse des dossiers médicaux des patients

L'analyse manuelle du dossier-patient constitue la référence en matière de détection des effets indésirables. Le terme anglo-saxon est « chart review ».

Une revue des différentes méthodes de détection des événements indésirables médicamenteux réalisée par Murff *et al.*[25] a analysé les avantages et les limites de chacune des méthodes : l'analyse des dossiers médicaux permet l'identification de plus d'EIM que la notification spontanée et que les autres méthodes de détection utilisant l'informatique[17]. Elle est, à ce jour, la méthode la plus performante pour identifier et détecter les événements indésirables. C'est pourquoi cette méthode est utilisée par la plupart des études épidémiologiques descriptives concernant les EI

médicamenteux. En revanche, son utilisation en routine reste irréaliste, car l'analyse des dossiers patients est coûteuse et chronophage. Par ailleurs, elle ne permet pas de détecter tous les EI ou EIM car ces derniers ne sont pas forcément notés dans le dossier médical.

Une alternative moins fastidieuse que l'analyse des dossiers patients semble être la lecture des lettres de sortie des malades.
La lettre de sortie (ou courrier de sortie) est un compte-rendu d'hospitalisation, rédigé à l'occasion de la sortie du patient. Elle fait partie des informations formalisées qui doivent être établies à la fin du séjour d'un patient, selon l'article R1112-2 du Code de la Santé Publique, précisant le contenu réglementaire du dossier patient. Elle permet la transmission d'informations cliniques aux professionnels de santé prenant en charge le malade après son hospitalisation. C'est donc une source d'informations plus concise que le dossier médical. Le travail de Boucherle *et al.* a suggéré l'utilisation de ces lettres de sorties pour détecter les EI[4].
Le volume des lettres de sortie à lire reste néanmoins considérable dans un hôpital comme le CHU de Grenoble (environ 8000 lettres par mois). C'est pourquoi, il nous a paru judicieux de développer une méthode de détection automatisée utilisant des mots-clés pour détecter les EI dans les courriers.

1.3 Détection à partir des données du PMSI

Les informations administratives et médicales sont enregistrées pour chaque patient hospitalisé sous forme de Résumés d'Unité Médicale (RUM). Les diagnostics sont codés grâce à la CIM10 (10ème révision de la Classification Internationale des Maladies). L'analyse des RUM est une alternative moins chronophage que l'analyse des dossiers-patients. L'analyse des codes CIM10 est à relier impérativement aux données narratives des RUM.

Les limites de la détection des EI à l'aide des codes du PMSI sont les suivantes[25] :

- les codes sont générés à des fins économiques plutôt que cliniques et ne sont, par conséquent, pas toujours adaptés à la détection des EI et EIM.
- les codes ne permettent pas de différencier les diagnostics posés durant l'hospitalisation de ceux découverts auparavant.

- certaines erreurs de codage peuvent être faites. L'étude de Iezzoni *et al.*[15] a recherché si la preuve objective du diagnostic correspondant au codage CIM10 figurait dans le dossier médical : cette dernière a été retrouvée pour seulement 70 % des malades hospitalisés dans un service de médecine.

Par conséquent, la détection des EI à partir des données des RUM est envisageable, à condition de valider les informations à l'aide d'une méthode complémentaire, par exemple avec une analyse du dossier-patient ou un compte-rendu d'hospitalisation.

2. METHODES DE DETECTION UTILISANT L'INFORMATIQUE

Ce sont des méthodes de détection automatisée. Leur fonctionnement est fondé sur le principe de *screening*, pouvant être défini comme un processus de sélection (filtre) sur la base de critères prédéfinis.

Les avantages et limites du screening sont les suivants :

Avantages

- il est plus pratique que la méthode de lecture systématique des dossiers médicaux.
- il est plus efficace que la notification spontanée : le nombre d'EI détectés par cette méthode est augmenté de 10 à 60 fois par rapport au nombre d'EI détectés par notification spontanée[17].
- il détecte précocement les événements au moment de leur survenue, ce qui permet de réaliser des actions préventives visant à diminuer l'incidence des EI en milieu hospitalier[27].

Limites

- la détection par screening est conditionnée par l'existence de données informatisées, ce qui est loin d'être généralisé.
- la détection des EI est restreinte aux EI qui se manifestent à travers un des mots-clés choisis ou une valeur biologique anormale, les autres EI n'étant pas détectés.
- le screening est moins exhaustif que les méthodes de détection systématique.

Deux types de méthodes utilisant le screening peuvent être distingués :

2.1 Méthodes ayant recours uniquement à l'informatique.

Ce sont des systèmes de détection totalement automatisés[13], qui ne nécessitent plus l'intervention du jugement subjectif d'un professionnel de santé pour la détection des EIM. Elles croisent différentes informations (taux toxiques de médicament, INR supérieurs à 5, symptômes...) qui permettent de sélectionner les EIM avec une spécificité très forte. Le développement de ces techniques est conditionné par l'utilisation de logiciels spécifiques (par exemple : logiciel de monitoring en anesthésie) permettant de croiser les informations afin d'identifier les cas d'EI.

2.2 Méthodes d'analyses combinées

Ces méthodes s'appliquent à des structures ayant développé les outils informatiques, principalement le milieu hospitalier : le dossier médical informatisé (données démographiques, résultats d'examens, suivi des valeurs biologiques, prescriptions médicamenteuses) est un outil précieux.

Le screening peut être basé sur :

- la surveillance de certains médicaments utilisés lors d'intoxications médicamenteuses (antidotes, antagonistes),
- la surveillance de valeurs biologiques anormales,
- la détection de codes particuliers dans les comptes-rendus d'hospitalisation des patients,
- la détection de mots-clés dans les comptes-rendus d'hospitalisation des patients.

Une alerte est émise lors de la présence de l'un de ces signaux, mais l'interprétation de cette alerte requiert l'intervention d'un personnel de santé (d'où le terme méthode combinée).

Quelques études anglo-saxonnes ont utilisé le screening des lettres pour détecter des événements indésirables médicamenteux (EIM)[24,31] ou bien les erreurs médicamenteuses[5,13], mais aucune n'a recherché les EI seuls.

Les études s'intéressant à la détection automatisée des erreurs médicamenteuses ne sont pas comparables avec notre étude, que ce soit d'un point de vue méthodologique (choix des mots-clés différents) ou en terme de résultats (les effets

indésirables médicamenteux et les erreurs médicamenteuses sont des événements généralement indépendants).

Les études ayant recherché les EIM dans les lettres de sortie incluent par définition les EI et semblent plus en relation avec notre étude. Cependant, nous n'avons retrouvé que trois études qui sont les suivantes :

- L'étude de Honigman *et al.*[13] avait pour but de détecter les EIM à l'aide d'une méthode basée sur des mots-clés dans les comptes-rendus d'hospitalisation et dans une base de données contenant l'historique médicamenteux des patients, sur la recherche de résultats d'analyse anormaux et sur l'analyse des codes du PMSI évocateurs d'EIM.
- Murff *et al.*[24] a réalisé une étude semblable à la nôtre, puisque son but était d'utiliser en routine une méthode de détection automatisée des EIM par screening des comptes-rendus d'hospitalisation. La sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive positive étaient respectivement de 69%, 48% et 52%.
- Foster *et al.*[8] a repris la méthodologie de l'étude de Murff, mais a trouvé une sensibilité de 23%, une spécificité de 92% et une valeur prédictive de 41%.

Ainsi notre étude est la première étude française qui s'intéresse à la détection automatisée des effets indésirables dans les lettres de sortie.

PRESENTATION DE L'ETUDE

CONTEXTE ET OBJECTIFS

1. PROBLEMATIQUE

La notification spontanée, du fait d'une sous-notification importante et variable, ne permet pas une estimation de l'incidence et de la prévalence des effets indésirables, pourtant essentielles dans l'évaluation de l'impact de ces effets indésirables médicamenteux, et des mesures visant à diminuer leur fréquence. L'analyse manuelle des dossiers des patients, qui est la méthode de référence, demande beaucoup de temps et de personnel, et mobilise des secrétariats déjà débordés, c'est pourquoi elle ne peut être réalisée en routine. La recherche d'effets indésirables dans les courriers de sortie grâce à un screening par mots-clés semble être un compromis entre l'analyse complète d'un dossier et les notifications spontanées. Nous en étudierons donc la faisabilité.

Par ailleurs, cette étude de faisabilité nous obligeant à lire un grand nombre de courriers, nous avons jugé opportun de mettre à profit les données récoltées pour estimer la fréquence réelle des effets indésirables médicamenteux ainsi que l'exhaustivité de plusieurs sources d'EI au CHU de Grenoble qui sont la notification spontanée, les données du PMSI et les lettres de sortie.

2. OBJECTIF PRINCIPAL

Cette étude a pour objectif de répondre à la question suivante : peut-on déterminer une liste de mots-clés pour détecter de manière automatique et efficace les effets indésirables dans les lettres de sortie, et utiliser cette méthode en routine au CHU.

3. OBJECTIFS SECONDAIRES

- Décrire la nature (symptôme, organes affectés) des EI détectés par la méthode de lecture systématique des lettres de sortie.
- Connaître les pourcentages d'EI ayant entraîné l'hospitalisation et d'EI graves.
- Identifier les classes médicamenteuses « incriminées ».
- Déterminer l'exhaustivité des différentes sources d'effets indésirables et la fréquence des EI au CHU de Grenoble (évaluation du nombre total de cas sur une période donnée).

MATERIEL ET METHODES

FAISABILITE D'UNE METHODE DE DETECTION AUTOMATISEE DES EFFETS INDESIRABLES AU CHU DE GRENOBLE

1. CARACTERISTIQUES DE L'ETUDE

1.1 Schéma général de l'étude

Il s'agit d'une étude de faisabilité, qui vise à connaître l'efficacité d'une méthode de détection automatisée des effets indésirables dans les lettres de sortie, grâce à une liste de mots-clés.

1.2 Population étudiée

La population cible est la population générale concernée par une pathologie médicamenteuse (patients traités et manifestant un EI médicamenteux).

La population source est constituée de l'ensemble des patients hospitalisés au CHU de Grenoble dont la date de sortie est comprise :

- entre le 1er et le 28 février 2006 pour le premier échantillon
- entre le 1er et le 7 mars pour le deuxième échantillon

et dont la lettre de sortie est retrouvée sur Gestdiag, logiciel permettant la transmission du courrier à l'unité en charge du codage PMSI.

La population d'étude est représentée par les patients appartenant à la population source et dont un EI médicamenteux a été détecté dans le courrier de sortie.

Critères d'inclusion et d'exclusion :

Sont inclus dans l'étude :

- Les patients présentant un effet indésirable au cours de leur séjour, que l'effet indésirable détecté soit le motif d'hospitalisation ou non.
- Les patients pour lesquels est mentionné un effet indésirable dans leurs antécédents à condition que la date de l'EI soit clairement définie.

Ne sont pas inclus dans l'étude :

- Les patients pour lesquels un EI est décrit dans les antécédents sans qu'il soit daté.
- Les patients présentant un EI lié à une intoxication volontaire.

1.3 Origine des données

Les données initiales nécessaires à la détection des EI dans les courriers de sortie ont été fournies par le Service d'Information et d'Informatique Médicales (SIIM) du CHU de Grenoble. En effet, l'étude de faisabilité de la détection automatisée des EI nécessitait que les courriers soient disponibles sous forme informatique. Le logiciel Gestdiag permet notamment un stockage des versions informatiques des lettres de sortie. Cet accès aux courriers ainsi centralisés nous a paru très pragmatique. En effet, sans l'utilisation de ce logiciel, le stockage informatique des courriers de sortie est réalisé au niveau des ordinateurs des secrétariats de chaque service, chaque secrétaire pouvant classer les courriers selon sa logique. La récupération de tous les courriers dans ces conditions nous a paru très aléatoire, c'est pourquoi, même si au moment de notre étude, tous les services n'utilisaient pas encore Gestdiag (mise en route début janvier 2006), nous avons décidé que ce serait notre unique source de données. Notre étude a donc pris en compte l'ensemble des courriers de sortie présents sur Gestdiag sur les périodes définies.

2. DEROULEMENT DE L'ETUDE

2.1 Validation des compétences de l'interne en matière de détection des EI dans les courriers: test de cohérence Kappa

Afin de valider les compétences de l'interne, qui avait auparavant effectué 12 mois de stage en pharmacovigilance, un test de cohérence a été réalisé entre l'interne de pharmacie et un pharmacien spécialiste en pharmacovigilance. Trois services ont été sélectionnés pour réaliser ce test : 1 service de chirurgie et 2 services de médecine.

2.2 Description des différentes étapes de l'étude

Cette étude de faisabilité peut être décomposée en plusieurs étapes :

- Dans un premier temps, une détection systématique (lecture des courriers de sortie) des effets indésirables a été réalisée sur un premier échantillon de courriers (période de un mois, patients sortis entre le 1er et le 28 février). A partir de ces EI détectés, une première liste de mots-clés dans les courriers de sortie a été isolée. Les effets indésirables et les mots-clés identifiés ont été répertoriés à l'aide d'une fiche de recueil.

- Dans un deuxième temps, une détection automatisée avec la première liste de mots-clés a été réalisée sur le même échantillon de courriers, afin de déterminer le nombre de faux positifs et d'évaluer l'efficacité des différents mots-clés. La liste des mots-clés a alors été optimisée en fonction des résultats obtenus et nous avons défini une deuxième liste de mots-clés plus pertinente.
- Dans un troisième temps, un test de détection automatisée a été effectué sur un deuxième échantillon de courriers (période d'une semaine, du 1er au 7 mars).
- Dans un quatrième temps, une détection systématique manuelle des EI a été réalisée afin d'estimer l'efficacité de ce screening automatisée sur le deuxième échantillon.

Un schéma récapitulatif résume les différentes étapes de l'étude en annexe 1.

2.3 Détection systématique des effets indésirables : principes d'identification

Les effets indésirables ont été détectés à partir des courriers informatiques des différents services et une fiche de recueil d'informations a été remplie. Ces courriers ont été lus rétrospectivement à partir de fin avril 2006 par l'interne en pharmacie, afin de prendre en compte les éventuels retards dans la saisie des lettres. L'EI peut être mentionné clairement, ne pas être clairement explicité mais être implicite pour l'équipe soignante, ou ne pas être mentionné du tout. Dans ce cas là, le contexte, la chronologie et la séméiologie peuvent permettre de suspecter une relation entre la symptomatologie présente et les médicaments présents. Chaque cas détecté a été validé par un pharmacien spécialiste en pharmacovigilance.

L'identification des EI a été basée sur deux principes :

- la connaissance du mode d'action pharmacologique et des interactions des médicaments, comme décrits dans la littérature et les monographies des médicaments,
- la symptomatologie clinique des patients, décrite dans les courriers.

2.4 Analyse des cas détectés

La détection et l'identification d'un effet indésirable médicamenteux, lors de la lecture des courriers, ont donné lieu à la rédaction d'une observation de pharmacovigilance. L'observation de pharmacovigilance consiste à décrire le cas et à déterminer l'imputabilité des médicaments par une analyse au cas par cas, grâce à la méthode française d'imputabilité. Le cas est alors enregistré dans le registre régional ainsi que dans la Banque Nationale de Pharmacovigilance.

3. OUTILS ET REFERENTIELS

3.1 Fiche de recueil

Elle comporte les items suivants (cf annexe 2) :

- identification du patient : nom, prénom, âge, sexe. Les données sont anonymisées a posteriori lors de la saisie informatique (3 premières lettres du nom, 2 premières lettres du prénom).
- nom du service émetteur du courrier
- nature de l'effet indésirable observé : description de l'EI , classification System Organ Class (SOC) selon MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
- nature des médicaments responsables de la survenue de l'EI (classe pharmacologique ATC et dénomination)
- l'effet indésirable est-il le motif d'hospitalisation ?
- phrase ou contexte ayant permis de détecter l'EI
- mot-clé retenu
- déclaration ou non de l'EI au CRPV par le service où s'est produit l'EI
- date de survenue de l'EI.

3.2 Détection automatisée des effets indésirables par le logiciel Acrobat reader®

Tous les courriers d'un même service ont été regroupés dans un document pdf, afin de permettre une recherche par mot-clé. En effet, la recherche par mot-clé n'est pas directement possible sur le logiciel Gestdiag. Pour les besoins de notre étude, nous avons donc copié les courriers issus de Gestdiag afin de pouvoir faire des recherches groupées.

3.3 Référentiels

Les référentiels utilisés pour la détection des effets indésirables dans les courriers de sorties sont :

- pour la définition des classes médicamenteuses responsables de l'EI : par classe ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification system) (cf annexe 3)
- pour la détection des EI : les résumés des caractéristiques du produit (RCP) disponibles dans VIDAL, Martindale, Meyler's Side Effects of Drugs et la littérature scientifique internationale accessible par Medline
- pour la nature et la description des EI : codage des EI selon la terminologie MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) pour le codage SOC (System Organ Class).
- pour la gravité : utilisation des critères de gravité établis par l'OMS (cf. définition p.17).

4. TRAITEMENT DES DONNEES

4.1 Saisie des données et analyse statistique

La saisie des fiches de recueil de données a été effectuée avec le logiciel Microsoft® Excel 2000.

L'exploitation statistique des données (description de la population et des EI des échantillons 1 et 2, comparaison des différences entre les 2 échantillons) a été effectuée avec les logiciels Statview® version 4 et Microsoft® Excel 2000.

4.2 Plan d'analyse statistique

Le plan d'analyse choisi est le suivant :

- *Analyse descriptive de la population des échantillons 1 et 2 :* description des variables démographiques âge et sexe.

- *Analyse descriptive des caractéristiques des EI (échantillons 1 et 2) :*
  - motif d'hospitalisation : proportion d'EI ayant entraîné l'admission.
  - nature des EI détectés : description clinique de l'EI (selon la classification MedDRA).

- gravité : proportion d'EI graves.
- notification spontanée : proportion d'EI notifiés par rapport au nombre d'EI détectés.

- *Analyse descriptive des caractéristiques des médicaments responsables des EI (échantillons 1 et 2) :* description des classes médicamenteuses en cause grâce au calcul du taux d'EI attribué à chaque classe.

- *Qualité de la description des EI et des médicaments associés à ces EI (échantillon 1) :*
  - Identification des EI : nous avons classé l'information concernant les EI selon le niveau de description de l'EI : description partielle (seule la nature de l'EI est connue) ou complète.
  - Identification des médicaments : la description a été classée en 3 catégories :
    - Information complète : dénomination commune internationale ou nom de spécialité connu.
    - Information partielle : seule la classe médicamenteuse est connue.
    - Aucune information sur le médicament n'est disponible.

- *Taux de transmission d'information dans le courrier de sortie (échantillon 1)*

La qualité de la transmission de l'information dans les lettres de sortie a été codée en 3 variables qualitatives :

- A = la relation de causalité entre le médicament et l'EI est mentionnée de façon explicite. On entend par explicite « ce qui est énoncé complètement et ne prête à aucune contestation ».
- B = la relation de causalité entre le médicament et l'EI est mentionnée de façon implicite : elle n'apparaît pas de façon évidente, mais un médecin ou un pharmacien est capable de l'identifier grâce à son expérience et ses connaissances.
- C = la relation de causalité entre le médicament et l'EI n'est pas mentionnée : la détection est réalisée grâce à l'expérience acquise au sein du Centre Régional de PharmacoVigilance (CRPV).

N.B : nous avons considéré qu'un EI était « mentionné » dans une lettre de sortie lorsque ce dernier a été décrit en faisant référence à sa relation de causalité avec le médicament incriminé, c'est à dire que l'EI a été diagnostiqué.

- *Evaluation de la méthode de détection automatisée des EI (échantillons 1 et 2)*

  La détection automatisée des EI est comparée à la détection par lecture systématique des lettres de sortie. Pour chaque échantillon, les différentes variables calculées sont :

  - la sensibilité,
  - la spécificité,
  - la valeur prédictive positive (VPP),
  - la valeur prédictive négative (VPN).

4.3 Tests statistiques

L'analyse descriptive des variables qualitatives comporte l'effectif et la fréquence pour chaque modalité. Celle des variables quantitatives comporte la moyenne, la médiane, l'écart type et les valeurs extrêmes.

La comparaison des moyennes démographiques des deux échantillons a été réalisée par un test de l'écart réduit, les effectifs des échantillons étant grands (N_1 et $N_2 > 30$)

Les pourcentages ont été comparés par un test du Khi^2.

La significativité a été retenue pour un seuil α de 5%.

ESTIMATION DE LA FREQUENCE DES EFFETS INDESIRABLES AU CHU DE GRENOBLE ET DE L'EXHAUSTIVITE DES DIFFERENTES SOURCES D'EI PAR LA METHODE DE CAPTURE-RECAPTURE

1. CARACTERISTIQUES D'ETUDE

1.1 Principe de la méthode capture-recapture[14]

Cette méthode tient son nom de son utilisation en zoologie et permet d'estimer la taille d'une population d'animaux sauvages : elle consiste à pêcher dans un premier temps un certain nombre de poissons (capture), à les marquer, à les relâcher puis à évaluer par une deuxième pêche (recapture) le nombre de poissons marqués repêchés.

Ainsi la méthode capture-recapture permet, en croisant plusieurs sources d'information issues d'une même population, d'estimer le nombre de cas qui ne sont identifiés par aucune des sources, le nombre total de cas (N) et par conséquent l'exhaustivité de chaque source.

Dans notre étude, il s'agira de croiser les informations provenant de trois sources d'informations différentes qui sont les suivantes :

- La banque nationale de pharmacovigilance : il s'agit des notifications spontanées des effets indésirables survenus chez des patients hospitalisés au CHU de Grenoble.
- Les données recueillies par la lecture des courriers de sortie : les effets indésirables ont été détectés grâce à l'analyse systématique des courriers de sortie.
- Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) : les effets indésirables ont été identifiés grâce à l'analyse des données du PMSI : le Code de la Classification Internationale des Maladies dixième révision (CIM10) a permis de sélectionner les séjours comportant un code évocateur d'un effet indésirable médicamenteux.

Le but est d'identifier le nombre de cas communs parmi les trois sources d'informations.

L'application de cette méthode va donc permettre d'estimer la fréquence des effets indésirables au CHU de Grenoble (évaluation du nombre total de cas sur quatre semaines) et l'exhaustivité des différentes sources d'effets indésirables.

1.2 Conditions d'application de la méthode capture-recapture[9]

L'utilisation de la méthode de capture-recapture nécessite six conditions :

- *Tous les cas identifiés par les sources sont de vrais cas* : l'identification de faux cas par une source induit une surestimation du nombre total de cas N et donc une sous-estimation de l'exhaustivité des autres sources.

En ce qui concerne notre étude, l'effet indésirable est identifié grâce à une définition et des critères de diagnostic précis.

- *Tous les cas identifiés sont survenus pendant la période et dans la zone géographique étudiée.* Il s'agit des EI survenus chez des patients au cours du mois de février au CHU de Grenoble.
- *La population étudiée est close*, c'est à dire, qu'il n'y a pas de mouvement de population.
- *Tous les cas communs et seulement les cas communs sont identifiés* : une surestimation des cas communs induit une surestimation du nombre total de cas et inversement. L'identification des doublons par les nom, prénom et âge du patient, la description de l'EI, le nom des médicaments et la date de survenue ne laisse pas de possibilité de faux cas communs.
- *Les sources sont indépendantes,* c'est à dire que la probabilité qu'un EI soit détecté dans une des sources ne dépend pas de la probabilité qu'il soit recensé par une autre source.

Il y a dépendance positive entre deux sources lorsque l'identification des cas par un système augmente la probabilité pour ces cas d'être identifié par l'autre système. La dépendance positive induit une sous-estimation de N. Par exemple, le codage du PMSI peut être réalisé à partir des lettres de sortie et donc la description d'un EI dans la lettre de sortie implique théoriquement le codage de cet EI dans les données du PMSI.

Inversement, il y a dépendance négative lorsque le fait d'être identifié dans un système diminue la probabilité d'être identifié dans l'autre système. Dans ce cas, c'est une surestimation de N qui est observée.

Avec plus de deux sources, la dépendance entre les sources peut être évaluée et prise en compte dans l'estimation de N grâce à l'application des modèles log-linéaires à la méthode capture-recapture.

- *La capture des cas est homogène :* pour une source donnée, tous les individus de la population étudiée ont la même probabilité d'identification.

Cette condition n'est pas respectée si la probabilité d'identification des cas dépend de covariables comme l'âge, le sexe ou la gravité de la maladie…

1.3 Origine des données

Une partie des données initiales nécessaires à l'application de la méthode capture-recapture a été fournie par le Service d'Information et d'Informatique Médicales (SIIM) du CHU de Grenoble. Il s'agissait :

- des courriers issus du logiciel Gestdiag (stockage des versions informatiques des lettres de sorties).
- des données issues du PMSI : elles contiennent des données démographiques (nom, prénom, sexe, date de naissance), des données administratives (date d'entrée et de sortie, numéro de dossier, durée d'hospitalisation totale dans l'établissement et dans chaque unité médicale) ainsi que des données médicales (motif de sortie, cotation du ou des diagnostics, cotation des actes réalisés, texte libre relatif à l'hospitalisation).

Le registre des appels du CRPV de Grenoble a permis de fournir les cas d'EI correspondants aux notifications spontanées et survenus au CHU de Grenoble dans la période sélectionnée.

1.4 Population étudiée

La population d'étude est représentée par l'ensemble des patients du CHU de Grenoble qui sont sortis de l'hôpital pendant la période du 1er au 28 février (correspond à la détection des EI à partir des courriers et des données PMSI) ou qui ont présenté un EI durant cette même période (correspond à la détection des EI à partir du registre des appels du CRPV de Grenoble.)

1.5 Définition d'un cas commun d'EI

Un cas commun (« doublon » ou « triplon ») est un cas détecté au niveau de deux ou trois sources ; il se caractérise par le même effet indésirable décrit chez un patient donné (identifié par son nom ou ses initiales, son sexe, et son âge) provoqué par le même médicament à une date de survenue identique.

L'identification des cas communs a été réalisée par comparaison des sources deux à deux.

2. DETECTION DES EFFETS INDESIRABLES MEDICAMENTEUX

2.1 A partir des courriers

La détection des EI dans les lettres de sorties a été détaillée dans la partie intitulée « faisabilité d'une méthode de détection automatisée des EI au CHU de Grenoble ».

Pour l'application de la méthode capture-recapture,

- ont été inclus tous les patients présentant un EI au cours de l'hospitalisation, que l'EI soit le motif d'hospitalisation ou non.
- ont été exclus les patients ayant présenté un EI avant l'hospitalisation et dont l'évolution a été favorable.

Ainsi, le cas d'un patient ayant présenté une thrombopénie en décembre 2005 dont l'évolution a été favorable ne sera pas retenu : l'effet indésirable n'est pas constaté au cours de l'hospitalisation.

Par contre, le cas d'un patient ayant présenté une hyperthyroïdie en août 2005 et ayant été mis sous antithyroïdien de synthèse depuis cette même date sera inclus dans l'étude car l'effet est persistant lors de l'hospitalisation.

2.2 A partir du registre des appels du CRPV de Grenoble

Le registre des appels du CRPV de Grenoble a été analysé manuellement afin de différencier les cas d'EI signalés par des professionnels de santé du CHU de Grenoble de ceux signalés par les professionnels de santé extérieurs au CHU. Ont été retenus uniquement les cas d'EI notifiés par les professionnels du CHU de Grenoble, dont la date de survenue était comprise entre le 1er et le 28 février 2006.

2.3 A partir des données issues du PMSI

Les cas d'effets indésirables médicamenteux ont été sélectionnés parmi les services stockant leurs courriers sur Gestdiag grâce à des codes diagnostiques issus de la classification CIM10, évocateurs de la survenue d'un effet indésirable. Les différents codes utilisés pour la détection sont détaillés dans le tableau :

Tableau I: Codes CIM 10 utilisés pour la détection des effets indésirables médicamenteux

A80.0	Acute paralytic poliomyelitis, vaccine-associated
D52.1	Drug-induced folate deficiency anaemia
D59.0	Drug-induced autoimmune haemolytic anaemia
D59.2	Drug-induced non-autoimmune haemolytic anaemia
D61.1	Drug-induced aplastic anaemia
D64.2	Secondary sideroblastic anaemia due to drugs and toxins
D70	Agranulocytosis
E03.2	Hypothyroidism due to medicaments and other exogenous substances
E06.4	Drug-induced thyroiditis
E16.0	Drug-induced hypoglycaemia without coma
E23.1	Drug-induced hypopituitarism
E24.2	Drug–induced Cushing's syndrome
E27.3	Drug-induced adrenocortical insufficiency
E66.1	Drug-induced obesity
F11	Mental and behavioural disorders due to use of opioids
F13	Mental and behavioural disorders due to use of sedatives or hypnotics
F15	Mental and behavioural disorders due to use of other stimulants, including caffeine
F16	Mental and behavioural disorders due to use of hallucinogens
F19	Mental and behavioural disorders due to multiple drug use and use of other psychoactive substances
G04.0	Acute disseminated encephalitis
G21.0	Malignant neuroleptic syndrome
G21.1	Other drug-induced secondary parkinsonism
G24.0	Drug-induced dystonia
G25.1	Drug-induced tremor
G25.3	Myoclonus
G25.4	Drug-induced chorea
G25.6	Drug-induced tics and other tics of organic origin
G40.5	Special epileptic syndromes
G44.4	Drug-induced headache, not elsewhere classified
G62.0	Drug-induced polyneuropathy
G71.1	Myotonic disorders
G72.0	Drug-induced myopathy
G95.8	Other specified diseases of spinal cord
H26.3	Drug-induced cataract
H40.6	Glaucoma secondary to drugs
I42.7	Cardiomyopathy due to drugs and other external agents
I95.2	Hypotension due to drugs
J70.2	Acute drug-induced interstitial lung disorders
J70.3	Chronic drug-induced interstitial lung disorders
J70.4	Drug-induced interstitial lung disorders, unspecified
K71	Toxic liver disease
L10.5	Drug-induced pemphigus
L23.3	Allergic contact dermatitis due to drugs in contact with skin
L24.4	Irritant contact dermatitis due to drugs in contact with skin
L25.1	Unspecified contact dermatitis due to drugs in contact with skin
L27.0	Generalized skin eruption due to drugs and medicaments
L27.1	Localized skin eruption due to drugs and medicaments
L43.2	Lichenoid drug reaction
L56.0	Drug phototoxic response
L56.1	Drug photo-allergic response
L64.0	Drug-induced androgenic alopecia
M02.2	Postimmunization arthropathy
M10.2	Drug-induced gout
M32.0	Drug-induced systemic lupus erythematosus
M34.2	Systemic sclerosis induced by drugs and chemicals
M80.4	Drug-induced osteoporosis with pathological fracture
M81.4	Drug-induced osteoporosis
M87.1	Osteonecrosis due to drugs
N14.0	Analgesic nephropathy
N14.1	Nephropathy induced by other drugs, medicaments and biological substances
N14.2	Nephropathy induced by unspecified drug, medicament or biological substance
T88.0	Infection following immunization
T88.1	Other complications following immunization, not elsewhere classified
T88.2	Shock due to anaesthesia
T88.3	Malignant hyperthermia due to anaesthesia
T88.5	Other complications of anaesthesia
T88.6	Anaphylactic shock due to adverse effect of correct drug or medicament properly administered
T88.7	Unspecified adverse effect of drug or medicament
Y40–Y59	Drugs, medicaments and biological substances causing adverse effects in therapeutic use
Y88.0	Sequelae of adverse effects caused by drugs, medicaments and biological substances in therapeutic use
Z03.6	Observation for suspected toxic effect from ingested substance

Chaque effet indésirable détecté est considéré comme un cas avéré, à condition que le texte associé au code CIM 10 n'exclut pas la présence d'un EI. En effet, le travail de Boucherle *et al.*[4] a montré que l'analyse du codage du PMSI était peu sensible, mais que sa spécificité était très forte (97,6%).

3. APPLICATION DE LA METHODE CAPTURE-RECAPTURE ET ANALYSES STATISTIQUES

3.1 Saisie des données

La saisie de tous les cas d'EI identifiés par les trois sources a été réalisée avec le logiciel Microsoft® Excel 2000. L'estimation du nombre de cas total d'EI a été réalisée à l'aide du logiciel Stata®.

3.2 Plan d'analyse statistique

Le plan d'analyse statistique est le suivant :

- *Identification des EI au sein de chaque source*

- *Identification des cas communs d'EI et réalisation du tableau de contingence* : ce dernier permet de représenter la distribution des cas d'EI selon chaque source.

- *Estimation du nombre total de cas*

  Cette estimation est réalisée grâce à l'utilisation de modèles log-linéaires.

  Le choix du meilleur modèle est basé sur la statistique du rapport de vraisemblance G^2. Le meilleur modèle est celui qui comporte le moins de termes d'interaction, tout en ayant une bonne adéquation avec les valeurs observées, ce qui signifie que **le modèle retenu est le modèle le plus simple parmi les plus performants**.

  Les critères utilisés pour le choix du meilleur modèle sont des fonctions de G^2 :

  - l'AIC (*Akaike Information Criterion*) : le critère d'information d'Akaïke.
  - le BIC (*Bayesian Information Criterion*) : le critère d'information bayésien.

Le meilleur modèle est celui pour lequel les valeurs de ces critères sont les plus basses possibles.

Une autre méthode peut également être utilisée pour l'estimation du nombre de cas manquants : Drapper a proposé une méthode de pondération (*Weighted BIC*) permettant de donner une moyenne pondérée de toutes les estimations faites pour chaque modèle possible.

- *Estimation de l'exhaustivité de chaque source d'EI*
  - Source 1 : lecture systématique des lettres de sortie
  - Source 2 : notification spontanée
  - Source 3 : données du PMSI

- *Estimation de l'incidence des EI au CHU de Grenoble*

RESULTATS

VALIDATION DES COMPETENCES DE L'INTERNE EN PHARMACIE EN MATIERE DE DETECTION DES EFFETS INDESIRABLES

Trois services ont été sélectionnés de manière aléatoire pour réaliser le test de cohérence Kappa : 1 service de chirurgie (gynécologie) et 2 services de médecine (néphrologie et rhumatologie).

Les courriers ont été classés en fonction de la présence ou non d'un EI, par l'interne en pharmacie d'une part et par le pharmacien spécialiste en pharmacovigilance d'autre part (tableau II). La réalisation du test Kappa met en évidence une cohérence de 86,9% entre l'interne et le pharmacien, ce qui correspond à un accord excellent (P_0 = 0,966 ; P_e = 0,744 ; Kappa = 0,869 > 0,81). Ce résultat a permis de valider les compétences de l'interne pour la détection des EI dans les courriers.

Tableau II : Classement des courriers selon l'évaluateur en fonction de la présence ou non d'un EI

		Evaluateur 1		
		Nombre de courriers sélectionnés comme présentant un EI	Nombre de courriers sans EI	Total
Evaluateur 2	Nombre de courriers sélectionnés comme présentant un EI	24	2	26
	Nombre de courriers sans EI	4	149	153
	Total	28	151	179

***P_0* = 0,966 ; *P_e* = 0,744 ; Kappa = 0,869 > 0,81**

Evaluateur 1 : interne en pharmacie

Evaluateur 2 : pharmacien spécialiste en pharmacovigilance

PREMIER ECHANTILLON DE COURRIERS

1. REPARTITION DES LETTRES ETUDIEES EN FONCTION DE LA SPECIALITE MEDICALE

Les lettres ont été sélectionnées sur une période de 1 mois et correspondent aux lettres des patients dont la date de sortie est comprise entre le 1er au 28 février. 2045 courriers ont été retrouvés pour cette période sur le logiciel Gestdiag. Ils proviennent de 27 services médicaux pouvant être répartis en 4 disciplines médicales :

- chirurgie (4 services)
- médecine (14 services)
- pédiatrie (5 services)
- réanimation et soins intensifs (4 services).

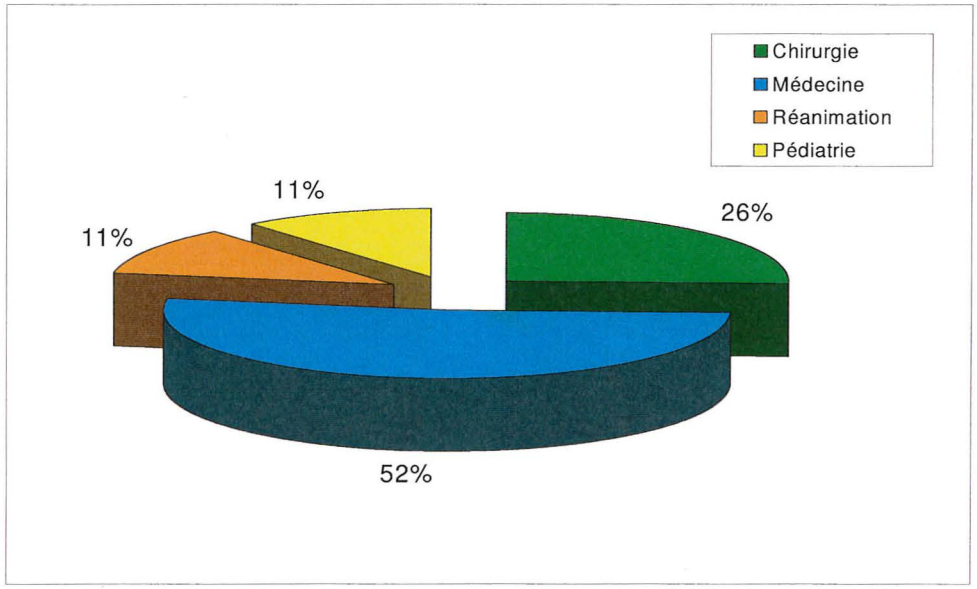
Le détail des différents services est rapporté dans le tableau suivant :

Tableau III : Services médicaux inclus dans l'étude classés par spécialité médicale

Discipline médicale	Service
Chirurgie	Chirurgie digestive et de l'urgence
	Chirurgie thoracique et vasculaire
	Gynécologie
	Neurochirurgie
Médecine	Cardiologie et HTA
	Cardiologie et urgences cardiologiques
	HDJ Cardiologie (HDJ : hôpital de jour)
	HDJ Néphrologie
	HDJ Oncohématologie
	HDJ Pneumologie
	Hématologie Clinique
	Maladies infectieuses et tropicales
	Néphrologie
	Neurophysiopathologie du sommeil
	Oncologie médicale
	Pneumologie
	Rhumatologie
	Transplantation rénale
Pédiatrie	Hospitalisation de semaine
	Médecine infantile et pathologies infectieuses
	Médecine infantile et unité de soins protégés
	Médecine néonatale et réanimation infantile
	Réanimation pédiatrique
Réanimation - Soins intensifs	Réanimation médicale
	Réanimation neurochirurgicale
	Soins Intensifs Post-Opératoires et Toxicologiques
	Unité de Réanimation Chirurgicale

La répartition des courriers en fonction de la discipline médicale est représentée par la figure 1. Plus de la moitié des courriers étudiés proviennent de services de médecine.

Figure 1 : Répartition des courriers étudiés en fonction de la discipline médicale



2. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

Le nombre de patients inclus dans l'échantillon 1 est de 220.

2.1 Répartition des sexes

Le sexe-ratio est 1,37 hommes pour 1 femme

2.2 Age moyen

Les patients pour lesquels la lettre de sortie a permis de détecter un (ou plusieurs) EI ont en moyenne 57,1 ans. Le tableau IV représente les caractéristiques d'âge de la population.

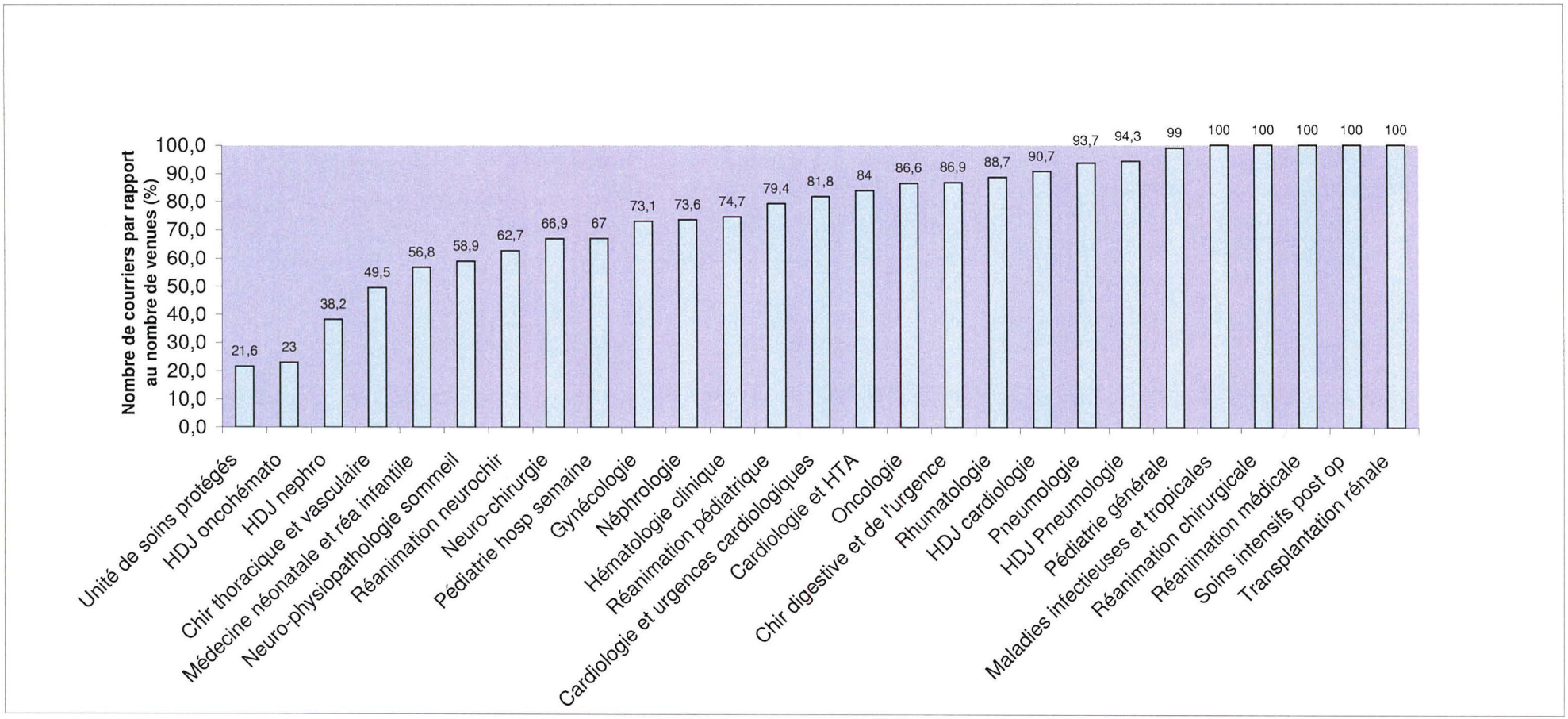
Tableau IV: Description de l'âge des patients inclus dans l'étude pour l'échantillon 1

Nombre de patients	220
Age moyen	57,1 ans
Ecart-type	20,1 ans
Age médian	60 ans
Age minimum	0,1 ans
Age maximum	98 ans

3. EXHAUSTIVITE DU NOMBRE DE COURRIERS PRESENTS SUR LE LOGICIEL GESTDIAG PAR RAPPORT AU NOMBRE DE VENUES DANS LE SERVICE

L'étude des données sur Gestdiag pour la période du 1er au 28 février a montré que 27 services médicaux ont stocké des courriers de sortie. Cependant un courrier n'est pas retrouvé systématiquement sur ce logiciel pour chacune des venues d'un patient. Ainsi, si on considère le mois de février, 73,8 % des venues des 27 services bénéficient d'une lettre de sortie. La proportion de courriers présents par rapport au nombre de venues varie selon le service concerné de 21,6% (Pédiatrie : unité de soins protégés) à 100% (Médecine : maladies infectieuses et tropicales)

Figure 2 : Proportion de courriers saisis sur gestdiag par rapport au nombre de venues en fonction des services



4. DETECTION DES EFFETS INDESIRABLES PAR LECTURE SYSTEMATIQUE DES LETTRES DE SORTIE

4.1 Données générales

2045 lettres de sortie ont été lues dans lesquelles 265 EI ont été identifiés*. 228 lettres (11,1%) comportent au moins un effet indésirable médicamenteux, ce qui signifie que la totalité des 265 EI est détectée dans 11,1% des lettres.

Le récapitulatif de tous les EI détectés dans l'échantillon 1 par la lecture systématique des lettres de sortie figure dans l'annexe 4.

* NB : 275 EI ont été détectés dans les lettres de sortie. Parmi ces 275 EI, 10 correspondent à des doublons (même effet indésirable décrit chez un même patient, provoqué par le même médicament à une date de survenue identique).
Dans nos calculs de taux, nous avons retenu soit 265, soit 275 en fonction de deux types de situation :

- Lorsque nous nous intéressons à l'EI proprement dit, c'est à dire à ses caractéristiques (fréquence, gravité, nature ...) c'est le nombre de 265 (= 275 EI décrits moins 10 doublons) qui sert de référence. Il correspond au nombre de déclarations enregistrées dans la banque nationale de pharmacovigilance suite à notre étude.
- Lorsque nous nous intéressons à la description de l'EI dans les lettres de sortie, ce qui inclut notamment l'étude des mots-clés, le nombre retenu est de 275, ce qui correspond au nombre de descriptions d'EI dans les lettres et pas au nombre d'EI proprement dit.

Les principales données concernant les EI détectés dans les lettres de sortie figurent dans le tableau V.

Tableau V : Données récapitulatives concernant les fréquences des effets indésirables (échantillon 1)

Types d'effets indésirables	**Nombre d'EI (Proportion rapportée aux 2045 lettres lues dans l'enquête)**
Total d'effets indésirables détectés	265 (13,0%)
Effet indésirable « doublons »	10 (0,5%)
Effet indésirable médicamenteux responsable de l'hospitalisation	63 (3,1%)
Effet indésirable grave	111 (5,4%)
Effet indésirable apparu pendant le séjour	245 (12,0%)

4.2 Caractéristiques des EI

4.2.1 Motif d'admission

63 des 265 EI détectés (23,8%) ont entraîné l'hospitalisation du patient.

4.2.2 Nature des EI détectés (selon MedDRA)

Dans l'échantillon 1, nous avons dénombré 220 patients, porteurs de 265 EI. La répartition des EI est représentée en fonction de leur nature dans le tableau VI.

A noter que lorsqu'un médicament est responsable de plusieurs effets indésirables enregistrés comme 1 seul EI (1 seule date de survenue), c'est l'effet indésirable le plus grave qui est sélectionné pour le classement selon MedDRA. Par exemple, pour un patient présentant une agranulocytose fébrile et une alopécie sous chimiothérapie, c'est l'agranulocytose fébrile (effet indésirable hématologique) qui a été retenue.

Tableau VI : Répartition des EI selon leur classe symptomatologique (échantillon 1)

Classe symptomatologique	Nombre de cas	Fréquence (%)
Cardio-vasculaire	47	17,7
Hématologique	39	14,7
Troubles digestifs	32	12,1
Neuro-psychologique	30	11,3
Uro-néphrologique	25	9,4
Etat général	22	8,3
Dermatologique	20	7,5
Infection	16	6,0
Manifestations hépatiques	13	4,9
Troubles endocriniens	10	3,8
Troubles métaboliques	5	1,9
Respiratoire	4	1,5
Musculo-squelettique	1	0,4
Divers	1	0,4
Total	265	100

Les EI les plus fréquents appartiennent aux classes symptomatologiques cardiovasculaire et hématologique.

Les symptômes cardio-vasculaires regroupent les cas de surdosages en antivitamines K avec ou sans hémorragie, d'hématuries, de mélénas, d'hémoptysies, d'hémorragies cérébrales, de métrorragies, d'hématémèses et d'hématomes.

Les symptômes hématologiques regroupent les cas d'anémie, de thrombopénie et d'aplasie médullaire.

4.2.3 Gravité

111 des 265 effets indésirables (41,9%) ont été classés comme graves, selon la définition suivante : on entend par **effet indésirable grave** un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale.

Dans 4 cas d'EI (1,5%), le médicament a contribué au décès du patient.

4.2.4 Notifications spontanées au CRPV

Parmi les 265 EI détectés, seulement 8 EI ont été notifiés spontanément. Le taux de notifications est donc de 3 %.

Parmi les EI notifiés,

- 2 sont des EI relatifs aux médicaments dérivés du sang (EI non grave mais à déclaration obligatoire)
- 6 (soit 75% des EI déclarés) sont des EI graves (2 sont des EI à l'origine de l'hospitalisation du patient)

4.2.5 Répartition des effets indésirables en fonction des différentes disciplines médicales et spécialités médicales

La fréquence de survenue des effets indésirables (toutes sévérités confondues) varie en fonction des services de 0 à 63% (tableau VII).

Pour chacun des services, nous avons cherché à connaître quelle était la proportion d'EI détectés par rapport au nombre total d'EI décrits dans les lettres de sortie : cette proportion est comprise entre 0 et 12%.

Tableau VII : Fréquences observées d'EI pour chaque service médical et quantification par rapport au nombre total d'EI détectés dans l'échantillon 1.

Service	Fréquence de survenue d'EI	Proportion d'EI détectés	Proportion de lettres de sortie
Pédiatrie hospitalisation de semaine	0%	0%	3,0%
Réanimation neurochirurgicale	0%	0%	4,4%
Chirurgie thoracique et vasculaire	1%	1%	6,9%
Médecine infantile et pathologies infectieuses	3%	1%	4,8%
Gynécologie	4%	1%	3,9%
HDJ Cardiologie	4%	1%	2,4%
Chirurgie digestive et de l'urgence	5%	4%	10,1%
Soins Intensifs Post-Opératoires et Toxicologiques	5%	1%	1,9%
Cardiologie et urgences cardiologiques	6%	6%	13,2%
Neurochirurgie	6%	2%	4,7%
Neurophysiopathologie du sommeil	7%	1%	2,1%
Médecine néonatale et réanimation infantile	8%	1%	1,2%
Pneumologie	11%	7%	8,7%
Cardiologie et HTA	13%	4%	4,1%
Réanimation pédiatrique	15%	1%	1,3%
Unité de Réanimation Chirurgicale	19%	1%	1,0%
Rhumatologie	23%	4%	2,3%
Néphrologie	26%	5%	2,6%
HDJ Pneumologie	28%	8%	4,1%
Réanimation médicale	31%	9%	4,1%
Maladies infectieuses et tropicales	33%	7%	2,8%
HDJ Néphrologie	35%	3%	1,3%
Oncologie médicale	37%	11%	4,1%
HDJ Oncohématologie	39%	4%	1,5%
Transplantation rénale	50%	1%	0,3%
Hématologie Clinique	59%	12%	2,7%
Médecine infantile et unité de soins protégés	63%	2%	0,4%

Les figures 3 et 4 permettent respectivement de visualiser la répartition et la fréquence de survenue des EI en fonction de la discipline médicale.

Figure 3 : Répartition des EI en fonction de la discipline médicale

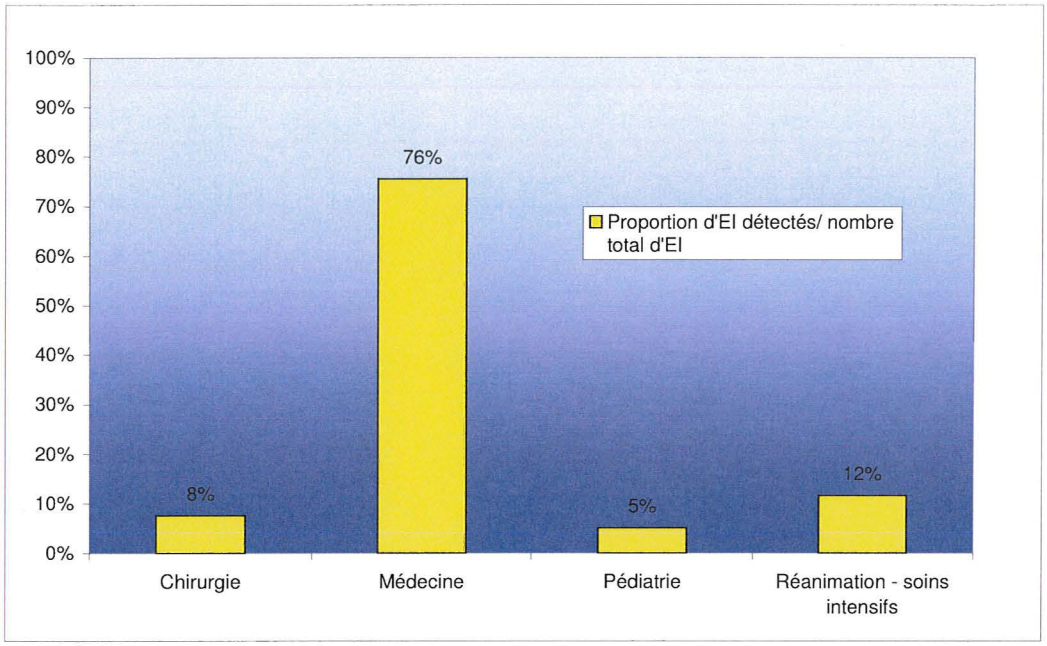
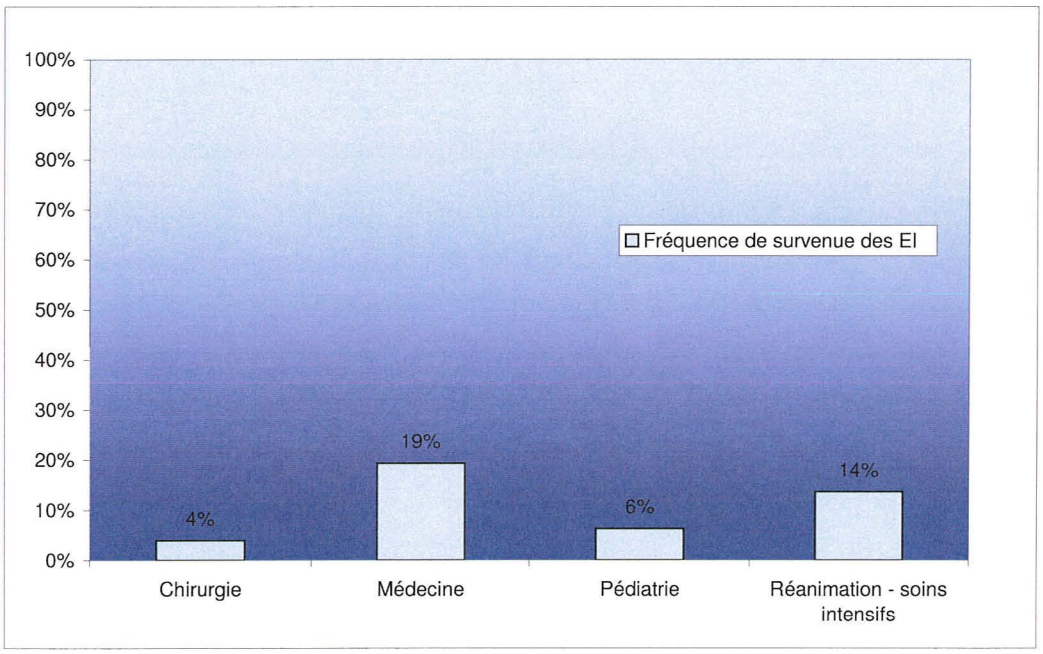


Figure 4 : Fréquence de survenue d'EI en fonction de la discipline médicale



Les EI issus des services de médecine représentent 76% de la totalité des EI détectés alors que le pourcentage de lettres lues pour ces services est de 52%. Le taux de survenue d'EI dans cette discipline médicale est également plus important que pour les autres disciplines médicales.

4.3 Classes médicamenteuses responsables des EI.

Les médicaments ont été classés selon la classification ATC (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) (tableau VIII). Les trois classes de médicaments les plus représentées sont la classe des antinéoplasiques et immunomodulateurs (40,4%), la classe des anticoagulants et antiagrégants (14, 3%) et la classe des anti-infectieux systémiques (13,2%).

Tableau VIII : Distribution des médicaments impliqués dans la survenue d'un EI selon la classification ATC (échantillon 1).

Classe ATC	Nombre de médicaments	Total (part des médicaments incriminés)
A) Appareil digestif et métabolique		**2,3%**
A04-Antiémétiques et antinauséeux	**2**	
A03- Médicaments pour les désordres fonctionnels gastro-intestinaux	*1*	
A10- Médicaments du diabète	*3*	
B) Sang et organes hématopoïétiques		**14,3%**
B01- Anticoagulants, antiagrégants plaquettaires, thrombolytiques	*38*	
C) Système cardiovasculaire		**6,8%**
C01- Médicaments cardioactifs	*8*	
C03- Diurétiques	*1*	
C07- Bêta-bloquants	*0*	
C08- Inhibiteurs calciques	*3*	
C09- Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine	*6*	
H) Hormones systémiques, sauf hormones sexuelles		**2,6%**
H02- Corticoïdes à usage systémique	*6*	
H04- autres hormones	*1*	
J) Anti-infectieux systémiques		**13,2%**
J01- Antibactériens systémiques	*27*	
J05- Antiviraux systémiques	*3*	
J06-Immunoglobulines	*5*	
L) Antinéoplasiques et immunomodulateurs		**40,4%**
L01- Antinéoplasiques	*84*	
L04- Immunosuppresseurs	*23*	
M) Appareil locomoteur		**0,4%**
M01- Anti-inflammatoire et antirhumatismaux	*1*	
N) Système nerveux central		**9,8%**
N01-Anesthésiques	*2*	
N02- Analgésiques	*11*	
N03- Antiépileptiques	*4*	
N04- Antiparkinsonniens	*1*	
N05- Psycholeptiques	*4*	
N06- Psychoanaleptiques	*3*	
N07- Autres médicaments du système nerveux	*1*	
V-Divers		**2,6%**
V08- Produits de contraste iodés	*7*	
Associations de médicaments n'ayant pu être classées	*17*	**6,4%**
Médicament et classe médicamenteuse non précisés	*3*	**1,1%**

4.4 Qualité de la description des EI et des médicaments associés dans les lettres de sortie

- Identification de l'effet indésirable

La description de l'effet indésirable peut être plus ou moins précise dans les lettres de sortie. Nous avons classé cette description en deux groupes en fonction de la précision des termes utilisés :

- l'effet indésirable est décrit précisément :

exemple : aplasie fébrile post-chimiothérapie.

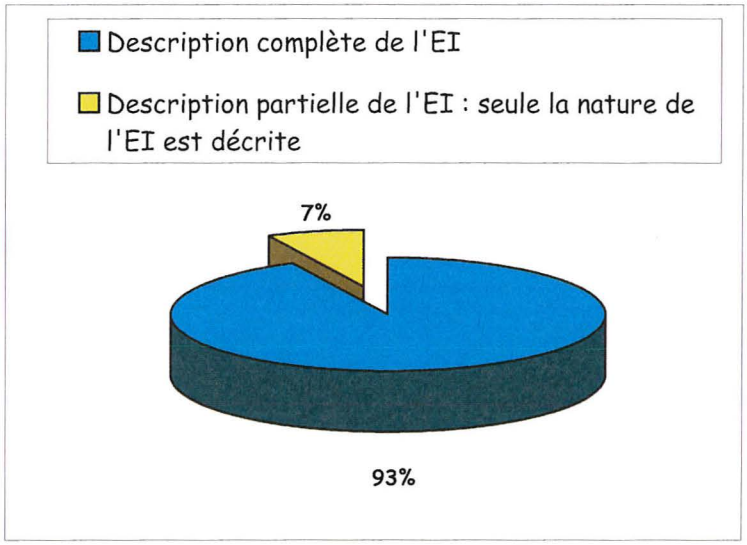
255 cas d'EI sur les 275 décrits (92,7%) dans les lettres de sorties appartiennent à ce groupe.

- seule la nature de l'effet indésirable est mentionnée :

exemples : réaction allergique, toxicité hépatique, mauvaise tolérance, intolérance digestive, intolérance cutanée, éruption cutanée.

Ce groupe est constitué par 20 cas d'EI (7,2%).

Figure 5 : Représentation de la qualité de l'information concernant la description des EI

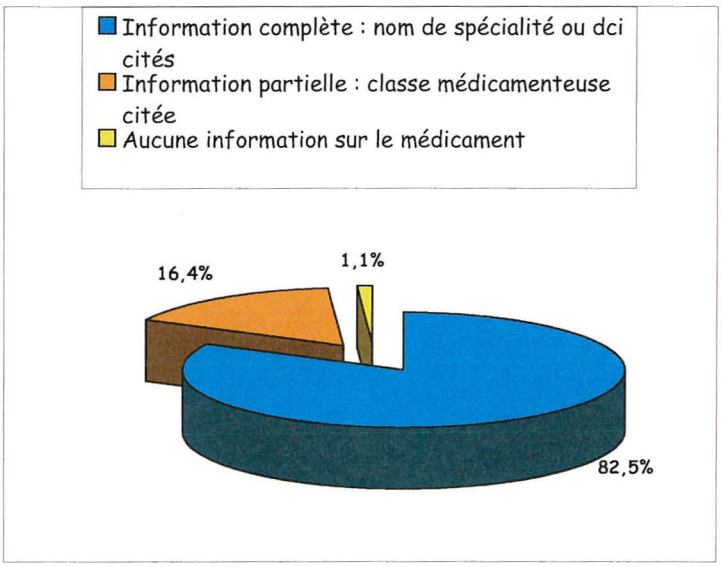


- *Identification des médicaments*

Parmi les 275 EI détectés :

- 45 EI (16,4%) ont été identifiés grâce au nom de la classe médicamenteuse.
- Pour 3 des EI (1,1%), il n'est cité dans le courrier ni le nom de la molécule concernée, ni même la classe médicamenteuse concernée.
- Pour les 226 autres EI (82,2%), les courriers permettent l'identification directe des médicaments (dénomination commune internationale ou nom de la spécialité) associés à l'effet indésirable.

Figure 6 : Représentation de la qualité de l'information concernant les médicaments impliqués dans les EI



4.5 Qualité de la transmission de l'information dans les lettres de sortie

La qualité de la transmission de l'information dans les lettres de sortie est codée en 3 variables qualitatives :

- A = la relation de causalité entre le médicament et l'EI est mentionnée de façon **explicite.**

- B = la relation de causalité entre le médicament et l'EI est mentionnée de façon **implicite.**

- C = la relation de causalité entre le médicament et l'EI n'est pas mentionnée : la détection est réalisée grâce à l'expérience acquise au sein du CRPV.

Tableau IX : Exemples de relations de causalité entre le médicament et l'EI

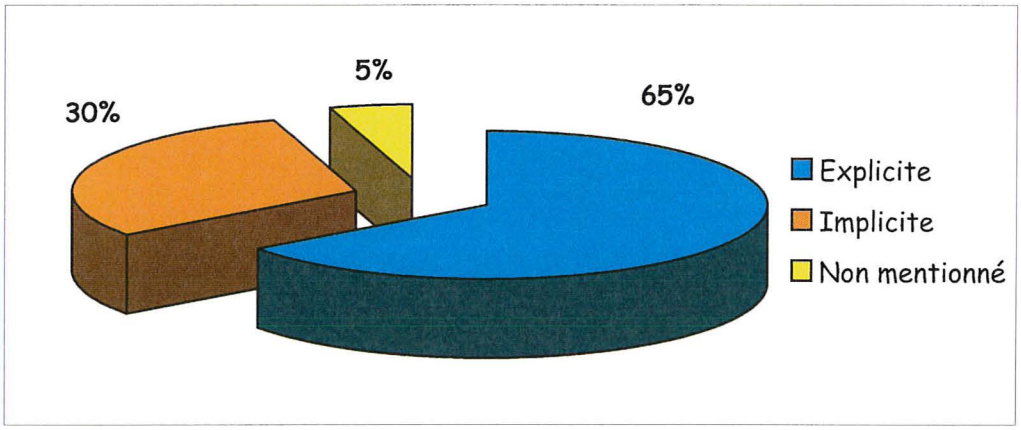
TYPE DE CAUSALITE	EXEMPLE DE TEXTE PERMETTANT D'IDENTIFIER L'EFFET INDESIRABLE
A = Explicite	Insuffisance rénale aiguë anurique sur toxicité médicamenteuse (Voir page 141) Diabète cortico-induit Aplasie post-chimiothérapie Pendant la perfusion, quelques nausées Diarrhées sous Augmentin Thrombopénie importante iatrogène
B = Implicite	Hématome sous dural + Sintrom (Voir page 143) Zona et polyneuropathie + chimiothérapie Hypotension orthostatique + Cardensiel Agranulocytose fébrile
C = relation de causalité non mentionnée	Hypertrophie gingivale chez un patient greffé

A noter qu'un effet indésirable peut être décrit de façon explicite sans que l'on puisse proposer un mot-clé : exemple : diarrhée sous Augmentin®.

Certains mots-clés sont directement explicites (iatrogène, effet indésirable, intolérance médicamenteuse, surdosage), mais d'autres doivent être confrontés au contexte clinique pour déterminer si la lettre contient un EI.

La répartition de la qualité de transmission de l'information dans les courriers de sortie est représentée par la figure 7 :

Figure 7 : Qualité de la transmission de l'information dans les courriers de sortie : expression de la relation de causalité entre le médicament et l'EI



5. DETECTION DES EFFETS INDESIRABLES PAR MOTS-CLES

5.1 Choix des mots-clés

Dans notre étude, le mot-clé peut être défini comme un mot ou un groupe de mots caractérisant l'effet indésirable recherché.

La première liste de mots-clés a été déterminée à partir du tableau récapitulatif des effets indésirables. En effet, pour chaque effet indésirable détecté par la lecture systématique des courriers, la partie du texte évocatrice de l'effet indésirable (phrase ou quelques mots) a été isolée et mise dans le tableau. Nous avons alors choisi pour chacun des effets indésirables (voir annexe 4) un ou deux mots clés. Dans un premier temps, le champ de ces mots-clés proposés est volontairement large afin de détecter le maximum d'EI possibles. C'est dans cette logique que la recherche des EI par mot-clé simple a été privilégiée par rapport à celle utilisant des groupes de mots-clés. Par exemple, le mot-clé « médicamenteux / médicamenteuse » permet de sélectionner le vocabulaire suivant : allergie médicamenteuse, intoxication médicamenteuse, toxicité médicamenteuse, origine médicamenteuse pneumopathie médicamenteuse, cause médicamenteuse, étiologie médicamenteuse…

Dans un deuxième temps, la liste sera optimisée en fonction de différents critères, notamment en fonction du nombre de faux positifs obtenus.

5.2 Mots clés proposés après identification des effets indésirables.

Nous avons pu proposer au minimum un mot-clé pour 131 des 275 effets indésirables détectés de manière systématique (47,6%). Lorsque plusieurs mots-clés semblaient correspondre à un effet indésirable, nous avons décidé de tous les retenir : par exemple pour le cas n°48 qui correspond à un cas de surdosage en morphiniques (voir annexe 4), nous avons retenu les mots « surdosage », « Narcan » et « myosis ».

Pour les 144 restants (52,4%), c'est le contexte qui a permis de sélectionner l'effet indésirable, et aucun mot-clé n'a donc pu être mis en évidence.

La liste des mots-clés proposés figure dans le tableau suivant :

Tableau X: Mots-clés proposés

Mot-clé proposé	Nombre d'apparitions dans les courriers comportant un EI
Allergie/ Allergique	7
Alopécie	5
Aplasie fébrile / Agranulocytose fébrile	18
Cortico-induit	1
Déglobulisation	4
Digidot	1
Effet indésirable	1
Eruption cutanée	1
Eruption érythémateuse	1
Erythème noueux	1
Glucagon	2
Hématémèse	2
Hématome	3
Hématome du psoas	3
Hématome sous dural	4
Hémoptysie	3
Hémorragie	5
Hépatotoxicité / hépatotoxique	1
Hyperthyroidie sous Cordarone	1
Hypertrophie gingivale	1
Iatrogène	9
Immuno-allergique	2
Intolérance	4
Intoxication	1
Kaskadil	1
Mauvaise tolérance	2
Médicamenteux/ médicamenteuse	15
Méléna	1
Métrorragies	2
Mucite	5
Myosis	3
Narcan	3
Orgaran	3
Post-chimiothérapie	5
Réaction cutanée	1
Rectorragies	5
Saignement	1
Sevrage	1
Surdosage	16
Syndrome main-pied	1
Toxicité	8
Toxidermie	1
Vitamine K	2

5.3 Application des mots-clés sur le premier échantillon de lettres

La recherche automatisée a été effectuée dans les 2045 courriers pour chacun des mots-clés de la liste pré-établie afin de connaître le nombre de faux positifs.

Tableau XI : Application des mots clés sur le premier échantillon de lettres

Mots clés	Nombre de lettres sélectionnées (%)	Taux de faux positifs (%) *	Taux d'EI détecté (%)
Aplasie fébrile	10 (0,49%)	0	3,8
Cortico-induit	2 (0,1%)	0	0,8
Digidot	1 (0,05%)	0	0,4
Glucagon	2 (0,1%)	0	0,8
Hépatotoxicité	1 (0,05%)	0	0,4
Hyperthyroïdie sous cordarone	1 (0,05%)	0	0,4
Hypertrophie gingivale	1 (0,05%)	0	0,4
Kaskadil	1 (0,05%)	0	0,4
Narcan	3 (0,15%)	0	1,1
Orgaran	3 (0,15%)	0	1,1
Réaction cutanée	1 (0,05%)	0	0,4
Syndrome main-pied	1 (0,05%)	0	0,4
Toxidermie	1 (0,05%)	0	0,4
Surdosage / surdosé(e)	21 (1,03%)	14	6,8
Post-chimiothérapie	6 (0,29%)	17	1,9
Agranulocytose fébrile	9 (0,44%)	22	2,6
Hématome du psoas	3 (0,15%)	33	0,8
Iatrogène	16 (0,78%)	44	3,4
Mucite	11 (0,54%)	45	2,3
Erythème noueux	2 (0,1%)	50	0.4
Hématémèse	4 (0,2%)	50	0,8
Méléna	8 (0,39%)	50	1,5
Rectorragies	11 (0,54%)	55	1,9
Alopécie	12 (0,59%)	58	1,9
Toxicité	20 (0,98%)	65	2,6
Myosis	13 (0,64%)	69	1,5
Mauvaise tolérance	10 (0,49%)	70	1,1
Hémoptysie	11 (0,54%)	73	1.1
Eruption érythémateuse	4 (0,2%)	75	0.4
Immuno-allergique	4 (0,2%)	75	0,4
Hématome sous dural	23 (1,12%)	78	1,9
Déglobulisation	29 (1,42%)	79	2,3
Intolérance	25 (1,22%)	80	1,9
Médicamenteux/médicamenteuse	74 (3,62%)	80	5,7
Effet(s) indésirable(s)	9 (0,44%)	89	0,4
Métrorragie	26 (1,27%)	92	0,8
Vitamine K	30 (1,47%)	93	0,8
Eruption cutanée	21 (1,03%)	95	0.4
Intoxication	37 (1,81%)	95	0,8
Saignement	56 (2,74%)	98	0.4
Sevrage	58 (2,84%)	98	0,4
Allergie/ Allergique	> 100 (> 5%)	>99	2,7
Hématome	> 100 (> 5%)	>99	0.4
Hémorragie	> 100 (> 5%)	>99	1,9

* lettres ne décrivant pas l'EI mais comportant le mot-clé

Remarques :

- Le total de la troisième colonne n'est pas égal à 100% car plusieurs mots-clés peuvent caractériser un seul EI.
- Les mots-clés apparaissant en bleu dans le tableau sont ceux qui seront éliminés de la liste définitive.

Ce tableau nous a permis de constater que parmi les mots-clés n'ayant aucun faux positif, les médicaments utilisés comme antidotes sont bien représentés : Narcan®, Glucagon®, Kaskadil®, Orgaran®, Digidot®.

Les autres mots-clés, n'ayant aucun faux positif sont les suivants : «aplasie fébrile», «cortico-induit», «hépatotoxicité», «hypertrophie gingivale», «hyperthyroidie sous cordarone», «post-chimiothérapie», «réaction cutanée», «syndrome main- pied» et «toxidermie».

5.4 Critères de choix de la liste définitive des mots-clés

Après examen du tableau, notre réflexion pour le choix de la liste définitive de mots-clés a été la suivante :

- La méthode de détection doit être suffisamment pertinente pour ne pas faire lire tous les courriers : si le nombre de courriers à lire est trop important, l'intérêt du screening devient limité par rapport à la méthode de lecture systématique de tous les courriers.

  Pour valider un mot-clé, le nombre de courriers sélectionnés a été mis en relation avec le taux de faux positifs générés par la détection automatisée. On distingue ainsi 3 cas de figure :

  - Le nombre de faux positifs est peu important (< 50%) : quelque soit le nombre de courriers à lire, nous avons considéré que la détection automatisée par ce mot-clé était spécifique, donc rentable : le mot-clé est validé. *Exemple* : mot-clé « surdosage » : le taux de faux positif est de 19%.
  - Le taux de faux positifs est élevé (> 50%) mais le nombre de lettres sélectionnées est peu important (< 30). Le temps perdu à lire les lettres ne contenant pas d'effet indésirable reste raisonnable : le mot-clé est conservé dans la liste définitive. Exemple : mot-clé

« hémoptysie » : le taux de faux positifs est de 67% et le nombre de courriers est de 9.

- Le taux de faux positifs est élevé et les lettres sélectionnées sont nombreuses (> 30). Nous avons décidé que la détection automatisée utilisant ce type de mot-clé n'était pas suffisamment rentable par rapport à une lecture systématique des lettres : le mot-clé est supprimé de la liste définitive. Exemple : mot-clé « hémorragie » : plus de 100 courriers (5%) à lire avec un taux de faux positifs supérieur à 99%.

  A noter qu'un taux de faux positifs proche de 100% suggère que le mot-clé n'est pas caractéristique de l'EI.

- Le maximum d'effets indésirables graves doit être détecté

- Certains mots-clés sont incontournables même si le nombre de faux positifs les concernant est important. Ce sont des mots clés qui indiquent la présence d'un EI potentiel sans qu'ils soient caractéristiques d'un EI en particulier. Ils permettent ainsi de sélectionner des EI identifiés comme tels par les médecins alors que l'EI décrit ne possède pas de mot-clé spécifique. Il s'agit des mots-clés suivants : « médicamenteux », « effet indésirable », « iatrogène », « immuno-allergique ».

- Lorsque le taux de faux positifs est trop important (arbitrairement > 50%), nous avons cherché à optimiser le mot-clé, c'est à dire à le remplacer par un groupe de mots le contenant : par exemple, un des mots-clés choisi était « sevrage » pour détecter les syndromes de sevrage dus aux médicaments. Après test, il a été constaté un grand nombre de faux positifs (98%), ce qui peut être expliqué par le fait que le terme de sevrage est utilisé pour le « sevrage des patients en oxygène ». C'est donc le terme « syndrome de sevrage » qui a été retenu (50% de faux positifs au lieu de 98%).

L'application de ces critères nous a conduit à éliminer les mots-clés listés dans le tableau XII.

Tableau XII : Récapitulatif des mots-clés éliminés

Mots-clés éliminés	EI recherché	Raison retenue	Proposition de remplacement
Allergie/Allergique	Allergie médicamenteuse	1 (explication : allergie décrite dans les antécédents sans description, ni datation de l'EI)	Réaction allergique
Eruption cutanée	Eruption cutanée d'origine médicamenteuse	1	Aucune
Hématome	Hématome sous anticoagulants/antiagrégants	1	Hématome du psoas
Hémorragies	Hémorragies sous anticoagulants/antiagrégants	1	Aucune
Intolérance	Intolérance	1 (faux positifs : intolérance alimentaire, intolérance hémodynamique…)	Intolérance digestive
Intoxication	Surdosage involontaire	1 (faux positif : intoxication médicamenteuse volontaire)	Surdosage
Métrorragies	Métrorragies sous anticoagulants/antiagrégants	1	Aucune
Myosis	Surdosage en morphiniques	1 + 2	Narcan Surdosage
Saignement	Saignement sous anticoagulants/antiagrégants	1	Aucune
Sevrage	Syndrome de sevrage	1 (faux positif : sevrage en oxygène)	Syndrome de sevrage
Vitamine K	Surdosage en anticoagulants oraux	1 (faux positif : traitement des carences en vitamine K	Surdosage

1 : Nombre de faux positifs et de courriers sélectionnés trop important - 2 : effet indésirable non grave

Lorsque le taux de faux positifs a été jugé trop important, nous avons cherché s'il existait une possibilité d'optimisation du mot-clé en question par un groupe de mots. Les propositions d'optimisation ont alors été testées sur l'échantillon de lettres, afin de valider l'utilisation de ces nouveaux mots-clés (tableau XIII).

Tableau XIII : Propositions d'optimisation des mots-clés

Mots-clés optimisés Mot-clé d'origine	Taux de courriers sélectionnés	Taux de faux positifs	Taux d'EI détecté
Syndrome de sevrage Sevrage	0,10% 2,84%	50% 98%	0,4% 0,4%
Origine médicamenteuse Médicamenteux	0,44% 3,62%	11% 80%	3,0% 5,7%
Hémorragie cérébrale Hémorragie	0,10% > 5%	50% > 99%	0,4% 1,9%
Réaction allergique Allergie/allergique	0,34% > 5%	57% > 99%	1,1% 2,7%
Intolérance cutanée Intolérance	0,1 % 1,22%	50% 80%	0,4% 1,9%
Intolérance digestive Intolérance	0,29% 1,22%	50% 80%	1,1% 1,9%

5.5 Liste et classification des mots-clés retenus.

L'élimination, l'optimisation ou la validation des mots-clés proposés a conduit à l'obtention de la liste définitive de mots-clés (tableau XIV). Les mots-clés retenus ont été classés en différentes catégories.

Tableau XIV : Liste définitive des mots-clés

« Antidotes »	Digidot Glucagon Kaskadil Narcan Orgaran
Mots caractérisants une relation EI /médicaments explicite	Réaction allergique Cortico-induit Effet(s) indésirable(s) Hépatotoxicité / Hépatotoxique Hyperthyroidie sous Cordarone Iatrogène Immuno-allergique Intolérance cutanée Intolérance digestive Mauvaise tolérance Médicamenteux/ médicamenteuse Post-chimiothérapie Réaction cutanée Syndrome de sevrage Surdosage Toxicité Toxidermie
Mots traduisant une relation EI/médicaments implicite	Alopécie Aplasie fébrile / Agranulocytose fébrile Eruption érythémateuse Erythème noueux Hypertrophie gingivale Mucite Syndrome main-pied
Effets indésirables hémorragiques pouvant être dus à certains médicaments	Déglobulisation Hématémèse Hématome du psoas Hématome sous dural Hémorragie cérébrale Hémoptysie Méléna Rectorragies

L'utilisation de cette liste de mots-clés pour la détection automatisée des EI dans l'échantillon 1 donne les résultats suivants :

- 13,5 % des courriers sont sélectionnés (soit 277 des 2045).
- 46% des EI sont détectés (soit 122 des 265).
- 63% des EI graves sont détectés (soit 70 des 111).

Dans notre étude, la fréquence des effets indésirables est de 13% ce qui revient à lire environ 7 à 8 courriers pour trouver 1 EI. Comparativement, pour détecter 122 EI, il faudrait lire 940 courriers soit plus de 3 fois plus qu'avec la détection automatisée (277).

5.6 Variables statistiques

Dans notre étude, sont définis comme

- vrais positifs (VP), les courriers décrivant un effet indésirable et comportant un ou plusieurs mots-clés.
- faux positifs (FP), les courriers ne décrivant pas d'effet indésirable mais comportant un ou plusieurs mots-clés.
- faux négatifs (FN), les courriers dans lesquels sont décrits un effet indésirable, mais ne comportant pas de mot-clé.
- vrais négatifs (VN), les courriers ne décrivant pas d'effet indésirable et ne comportant pas de mot-clé.

Tableau XV : Nombres de vrais positifs, faux positifs, faux négatifs et vrais négatifs (échantillon 1).

	EI présent	**EI absent**
Détection grâce à la liste de mots-clés	*VP* 122	*FP* 155
Absence de détection	*FN* 153	*VN* 1625

La **sensibilité** de la détection automatisée pour la liste pré-établie de mots-clés est représentée par le rapport entre le nombre de courriers avec un mot-clé et un effet indésirable sur le nombre total de courriers avec un effet indésirable. La sensibilité calculée est de 44,4 %.

La **spécificité** est représentée par le rapport du nombre de courriers sans mot-clé et sans EI sur le nombre de courriers sans EI : la spécificité calculée est de 91,3%.

La **valeur prédictive positive** (VPP) est représentée par le nombre de courriers comportant à la fois un mot-clé et un EI sur le nombre total de courriers comportant un mot-clé. C'est la probabilité que l'EI soit présent alors que la détection automatisée a sélectionné le courrier. La VPP calculée est de 44%

La **valeur prédictive négative** (VPN) est la probabilité qu'un EI soit présent dans le courrier, alors que la détection automatisée n'a rien détecté : elle est de 91,4%

5.7 Identification de l'origine des faux positifs

La détection automatisée par mots-clés génère un certain nombre de faux positifs qui ont été analysés afin de comprendre leur origine. Ainsi, nous avons défini différentes catégories de causes expliquant la production des faux positifs :

- Données inexploitables : les données de la lettre sélectionnée sont incomplètes ou erronées. Sont retrouvés dans cette catégorie :
  - les EIM mentionnés dans les antécédents des patients sans notion de date,
  - certains effets indésirables non décrits (ex : « le traitement par morphinique s'est avéré iatrogène »),
  - quelques erreurs « de vocabulaire » du prescripteur (ex : chez un patient qui a présenté une crise d'épilepsie pour laquelle il a reçu de la Dépakine®, il est mentionné : « EEG : tracé de veille et de sommeil riche en rythme rapide d'origine iatrogène ». L'effet décrit correspond à l'action pharmacologique du médicament et à l'effet recherché, et ne peut donc pas être considéré comme un effet indésirable.
- Autre cause identifiée : aucun effet indésirable médicamenteux n'est retrouvé dans la lettre, une cause non médicamenteuse est identifiée (ex : hémorragie cérébrale chez un patient présentant un traumatisme crânien). Les mots-clés décrivant des hémorragies potentiellement médicamenteuses (hémoptysie, hématome sous dural, hématome du psoas...) donnent beaucoup de FP, sans que nous soyons surpris, car les mots-clés proposés ne reflètent pas directement le rôle du médicament. C'est le contexte de la lettre qui permet de déterminer s'il y a une relation de causalité entre l'effet décrit et un médicament.
- Négation de l'EI : le mot-clé est introduit dans une phrase utilisant la négation (ex : « pas de mucite »).
- Phrase type ou terme itératif incluant un mot-clé : une phrase de conseil ou de recommandation utilisant un mot-clé est énoncée systématiquement dans un courrier : exemple : « nous avons expliqué au patient les effets indésirables » ou « en cas d'aplasie fébrile ». De même, le tableau suivant (tableau XVI) présent

dans toutes les lettres de l'hôpital de jour oncohématologie crée de nombreux faux positifs pour le mot-clé « alopécie ».

Tableau XVI : Tableau permettant de décrire les EI survenus pendant l'intercure dans les lettres de l'hôpital de jour oncohématologie

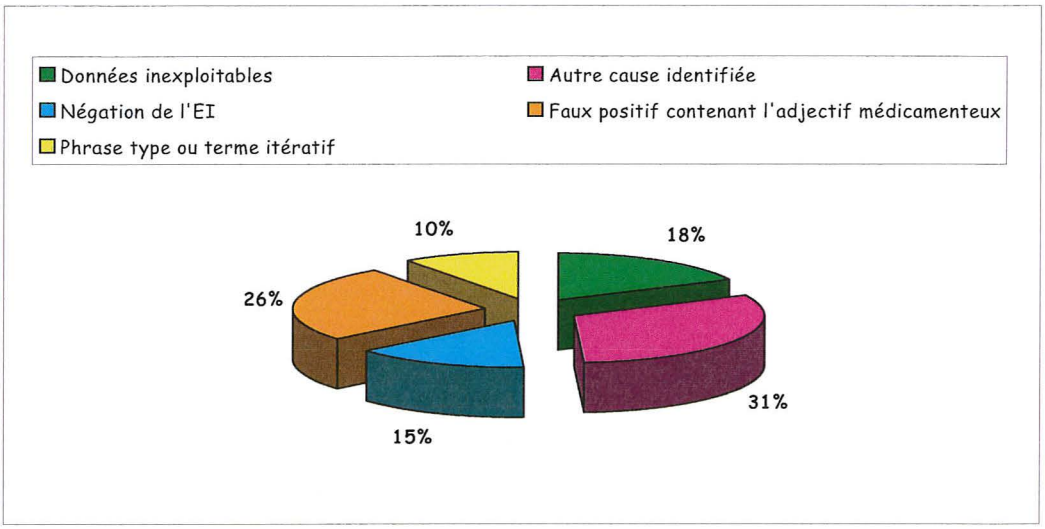
INTERCURE :

Digestive :		Signes infectieux :	
Muqueuse :		Hématologique :	
Neurologique :			
→ Alopécie (grade 0-1-2-3) :		Autres :	Asthénie

- Faux positif contenant l'adjectif « médicamenteux » : cet adjectif est associé à beaucoup d'autres mots ne décrivant pas d'EI: « *intoxications médicamenteuses volontaires* », « *traitement médicamenteux* », « *IVG médicamenteuse* », « *suicide médicamenteux* », « *prise médicamenteuse* ».

La répartition des différents types de faux positifs est représentée par la figure 8.

Figure 8 : Répartition des différents types de faux positifs



5.8 Y a t-il des types d'effets indésirables qui ne sont pas détectés par les mots clés ?

Le tableau XVII compare les répartitions des EI selon la classification symptomatologique en fonction de la présence ou non d'un mot-clé.

Tableau XVII : Répartition des différents types d'EI en fonction de la présence ou non d'un mot-clé.

Type d'effet indésirable (MedDRA)	Nombre total d'EI	Mot-clé	Aucun mot-clé
Cardio-vasculaire	47	32	15
Dermatologique	21	13	8
Etat général	23	9	14
Hématologique	43	29	14
Infection	17	0	17
Manifestations hépatiques	12	7	5
Musculo-squelettique	1	0	1
Neuro-psychologique	31	12	19
Respiratoire	4	2	2
Troubles digestifs	33	8	25
Troubles endocriniens	10	3	7
Troubles métaboliques	5	1	4
Uro-néphrologique	27	6	21
Divers	1	0	1

Un test du Khi² (α = 5% et 13 ddl) a été réalisé pour comparer la distribution des effets indésirables en fonction de la présence ou non d'un mot-clé. Pour les effectifs théoriques calculés inférieurs à 5, la correction de Yates a été appliquée. La distribution des types d'EI est statistiquement différente entre les 2 groupes ($p<0,001$).

Certains effets indésirables ne sont pas ou sont très peu détectés par le screening : il s'agit des effets indésirables suivants : les infections, les effets indésirables uro-néphrologiques, et troubles digestifs.

5.9 Liste finale de mots-clés

Nous avons jugé souhaitable d'ajouter quelques mots-clés manquants à la liste de mots-clés déterminée grâce à l'échantillon 1 (tableau XIV). Il s'agit des mots-clés suivants :

- « hypothyroïdie sous Cordarone » : dans l'échantillon 1, « hyperthyroidie sous cordarone » fait partie de la liste des mots-clés.
- « Rash », « Lyell », « érythème polymorphe », « syndrome de Stevens Johnson », « pustulose exanthématique généralisée », « érythème pigmenté fixe ». Ces effets indésirables n'ont pas été détectés dans l'échantillon 1 parce qu'ils sont rares et que la dermatologie n'a pas pu être incluse dans l'étude (elle n'informatise pas ses courriers dans Gestdiag).

DEUXIEME ECHANTILLON DE COURRIERS

1. CARACTERISTIQUES DU DEUXIEME ECHANTILLON DE COURRIERS

La période d'étude définie pour cet échantillon est d'une semaine, du 1er au 7 mars. Le nombre de lettres de sortie inclues dans ce deuxième échantillon est de 443.

2. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

Le nombre de patients inclus dans l'étude pour l'échantillon 2 est de 66 patients.

2.1 Répartition des sexes

Le sexe-ratio est 1 homme pour 1 femme.

2.2 Age moyen

Les patients pour lesquels la lettre de sortie a permis de détecter un (ou plusieurs) EI ont en moyenne 57,9 ans. Le tableau XVIII représente les caractéristiques d'âge de la population de l'échantillon 2.

Tableau XVIII: Description de l'âge des patients inclus dans l'étude pour l'échantillon 2

Nombre de patients	66
Age moyen	57,9 ans
Ecart-type	20,9 ans
Age médian	61,5 ans
Age minimum	0,5 ans
Age maximum	81 ans

3. RESULTATS DE LA RECHERCHE DES EFFETS INDESIRABLES

3.1 Résultats de la détection automatisée des effets indésirables

La détection automatisée des EI a conduit aux résultats suivants

- 55 des 443 courriers sont sélectionnés (soit 12,4 %).
- 24 EI sont détectés parmi les 55 courriers (il y a donc 31 faux positifs)
- 13 des 24 EI détectés sont graves (11 ont conduit à l'hospitalisation)

3.2 Résultats de la lecture systématique de tous les courriers de sortie

La lecture systématique des courriers permet de connaître la valeur diagnostique de la méthode de détection automatisée pour l'échantillon 2. Les résultats de cette lecture sont les suivants :

- 443 lettres de sortie ont été lues, dans lesquelles 75 EI ont été identifiés.
- 39 EI ont été considérés comme graves (31 sont à l'origine de l'hospitalisation).
- 67 lettres (15,1%) comportent au moins un effet indésirable médicamenteux, ce qui signifie que la totalité des 75 EI est détectée dans 15,1% des lettres.

Le récapitulatif de tous les EI détectés dans l'échantillon 2 par la lecture systématique des lettres de sortie figure dans l'annexe 5.

Si on compare les deux méthodes de détection, la détection automatisée permet de :

- sélectionner 12,4 % des courriers (55 des 443 courriers).
- détecter 32 % des EI totaux (24 des 75 EI).
- détecter 33 % des EI graves (13 des 39 EI).

4. VARIABLES STATISTIQUES

Les nombres de vrais positifs, faux positifs, faux négatifs et vrais négatifs figurent dans le tableau XIX. Ils permettent de calculer la sensibilité, la spécificité, la VPP et la VPN.

Tableau XIX : Nombres de vrais positifs, faux positifs, faux négatifs et vrais négatifs (échantillon 2)

	EI présent	**EI absent**
Détection grâce à la liste de mots-clés	*VP* 24	*FP* 31
Absence de détection	*FN* 51	*VN* 337

- La sensibilité de la détection automatisée avec la liste définitive de mots-clés est de 32,0%.
- La spécificité est de 91,6%.
- La valeur prédictive positive (VPP) est de 43,6%.
- La valeur prédictive négative (VPN) est de 86,9%.

5. NATURE DES EFFETS INDESIRABLES DETECTES (selon MedDRA)

La répartition des EI selon la classification MedDRA est représentée dans le tableau suivant :

Tableau XX : Répartition des EI selon leur classe symptomatologique (échantillon 2)

Classe symptomatologique	Nombre de cas	Fréquence (%)
Cardio-vasculaire	21	28,0
Hématologique	13	17,3
Troubles digestifs	14	18,7
Neuro-psychologique	4	5,3
Uro-néphrologique	12	16,0
Etat général	2	2,7
Dermatologique	3	4,0
Infection	2	2,7
Manifestations hépatiques	1	1,3
Troubles endocriniens	1	1,3
Troubles métaboliques	1	1,3
Respiratoire	0	0
Musculo-squelettique	0	0
Divers	1	1,3
Total	75	100

COMPARAISON DES DEUX ECHANTILLONS

1. COMPARAISON DES CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION

1.1 Comparaison de la répartition des sexes

Le sexe ratio des patients inclus dans l'étude est de 1,3 hommes pour 1 femme. Il se répartit de la façon suivante (tableau XXI) :

- Echantillon 1 : sexe ratio = 1,37
- Echantillon 2 : sexe ratio = 1

Tableau XXI : Caractéristiques de sexe de la population d'étude (échantillons 1 et 2)

	Hommes	Femmes	Total
Echantillon 1	127 (57,7%)	93 (42,3%)	220 (100%)
Echantillon 2	33 (50%)	33 (50%)	66 (100%)
Total	160 (55,9%)	126(44,1%)	286 (100%)

Le sexe ratio de l'échantillon 1 a été comparé à celui de l'échantillon 2 par un test du χ^2 (risque d'erreur α = 5%, 1ddl). La proportion d'hommes et de femmes n'est pas statistiquement différente d'un échantillon à l'autre.

1.2 Comparaison des moyennes d'âges

L'âge moyen des patients présentant un EI est de 57,1 ans pour l'échantillon 1 et de 57,9 ans pour l'échantillon 2.

La comparaison des moyennes d'âges entre les deux échantillons a été réalisée par un test de l'écart réduit (tableau XXII), car les effectifs des deux échantillons sont supérieurs à 30.

Tableau XXII : Test de l'écart réduit pour la comparaison des moyennes d'âge entre les 2 échantillons de patients

U calculée	U seuil pour α=5%
0,275	1,96

Au risque d'erreur 5%, il n'existe pas de différence significative entre les deux moyennes d'âge des échantillons 1 et 2.

En conclusion, les données démographiques étudiées (âge et sexe) des populations des deux échantillons sont comparables.

2. COMPARAISON DE LA REPARTITION DES EI EN FONCTION DE LEUR NATURE

2.1 EI détectés par la lecture systématique

Un test du Khi² (α = 5% et 13 ddl) a été réalisé pour comparer la distribution des différentes classes symptomatologiques d'EI détectés par la lecture systématique dans les deux échantillons. Les données nécessaires pour réaliser le test du Khi² figurent dans le tableau XXIII. La distribution des variables n'est pas statistiquement différente entre les 2 échantillons (p=0,10).

Tableau XXIII : Comparaison de la nature des EI des deux échantillons pour les EI détectés par la lecture systématique.

Classe symptomatologique	Nombre de cas Echantillon 1	Nombre de cas Echantillon 2
Cardio-vasculaire	47	21
Hématologique	39	13
Troubles digestifs	32	14
Neuro-psychologique	30	4
Uro-néphrologique	25	12
Etat général	22	2
Dermatologique	20	3
Infection	16	2
Manifestations hépatiques	13	1
Troubles endocriniens	10	1
Troubles métaboliques	5	1
Respiratoire	4	0
Musculo-squelettique	1	0
Divers	1	1
Total	265	75

2.2 EI détectés par la détection automatisée

Un test du Khi² (α = 5% et 10 ddl) a été réalisé pour comparer la distribution des différentes classes symptomatologiques d'EI détectés par la détection automatisée dans les deux échantillons. Le Tableau XXIV représente la répartition des EI en fonction de leur classe symptomatologique pour les échantillons 1 et 2. La distribution des variables n'est pas statistiquement différente entre les 2 échantillons (p=0,78).

Tableau XXIV : Comparaison de la nature des EI des deux échantillons pour les EI détectés par la recherche automatique.

Type d'effet indésirable (MedDRA)	Nombre de cas Echantillon 1	Nombre de cas Echantillon 2
Cardio-vasculaire	32	7
Dermatologique	13	1
Etat général	9	1
Hématologique	29	6
Manifestations hépatiques	7	1
Neuro-psychologique	12	2
Respiratoire	2	0
Troubles digestifs	8	1
Troubles endocriniens	3	1
Troubles métaboliques	1	0
Uro-néphrologique	6	4
Total	122	24

En conclusion, la nature des EI détectés est comparable dans les deux échantillons.

3. COMPARAISON DES VARIABLES STATISTIQUES

La sensibilité, la spécificité, la VPP et la VPN ont été comparées par un test de l'écart réduit (comparaison des pourcentages). La valeur critique du test pour α=5% est de 1,96.

Tableau XXV : Test de l'écart réduit : Comparaison de la sensibilité, de la spécificité, de la VPP et de la VPN des deux échantillons.

	Echantillon 1	Echantillon 2	U_{obs}	p (%)
Nombre de courriers	2045	443	-	
Sensibilité (%)	44,4	32	4,79	< 0,01
Spécificité (%)	91,3	91,6	-0,20	p=0,98
VPP (%)	44,0	43,6	0,15	p=0,99
VPN (%)	91,4	86,9	2,94	< 0,01

Les sensibilités et les VPN sont statistiquement différentes dans les deux échantillons : La détection automatisée détecte plus d'EI dans l'échantillon 1 que dans l'échantillon 2 : ceci est expliqué par le fait que la liste des mots-clés a été réalisée à partir des EI décrits dans l'échantillon 1 (la sensibilité est donc optimisée).

Les spécificités et les VPP sont statistiquement identiques au risque d'erreur de 5%. La détection automatisée génère la même proportion de faux positifs par rapport au nombre de vrais positifs dans les deux échantillons.

CAPTURE-RECAPTURE

1. DETECTION DES EFFETS INDESIRABLES

1.1 A partir de la lecture systématique des lettres de sortie

265 EI ont été identifiés (voir partie Détection des effets indésirables par lecture systématique des lettres de sortie). Les EI retenus pour l'application de la méthode capture-recapture sont ceux survenus au cours de l'hospitalisation en février, ce qui représente un total de 245 EI.

1.2 A partir des données issues du PMSI

57 cas ont été retenus d'après les données du PMSI.

1.3 A partir du registre des appels du CRPV de Grenoble

Pour le mois de février, 18 cas d'EI médicamenteux ont été déclarés par des professionnels de santé travaillant au CHU de Grenoble. Parmi ces 18 cas d'EIM, on dénombre 4 doublons avec la détection systématique.

2 patients ont un EI signalé spontanément au CRPV qui n'a pas été décrit dans la lettre de sortie.

2. IDENTIFICATION DES CAS COMMUNS

Nous avons identifié :

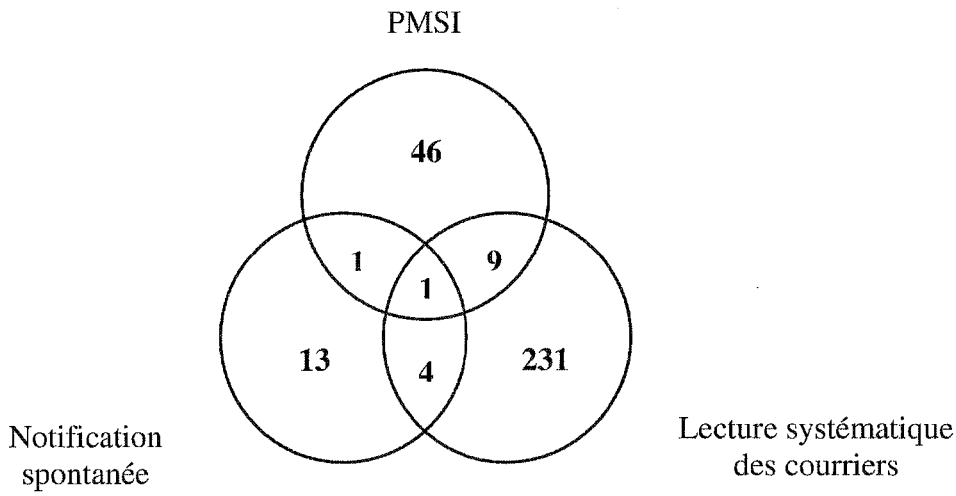
- 1 cas commun aux trois sources
- 9 cas communs lettres/PMSI (cas triple non compté)
- 4 cas communs lettres/Notifications spontanées (cas triple non compté)
- 1 cas communs PMSI/Notifications spontanées

Le nombre total des EI détectés est de 305 EI. La distribution des cas d'EI selon les trois sources peut être représentée par un tableau de contingence (tableau XXVI) ou par le diagramme de Venn (figure 9).

Tableau XXVI : Tableau de contingence

		Lecture systématique des courriers			
		Non		Oui	
		Notification spontanée		**Notification spontanée**	
		Non	Oui	Non	Oui
PMSI	Non	?	13	231	4
	Oui	46	1	9	1

Figure 9 : Diagramme de Venn



3. ESTIMATION DU NOMBRE TOTAL DE CAS

Le tableau XXVII présente les différentes estimations du nombre de cas manquants (ayant échappé aux trois méthodes) selon le modèle utilisé.

Il convient de choisir le meilleur modèle, selon plusieurs critères :

- en fonction de la déviance, pondérée par le ddl :

  Les chiffres obtenus sont très comparables et voisins de 1, donc tous potentiellement bons et aucun modèle ne sort véritablement du lot. Ce critère n'est pas suffisamment discriminant.

- en fonction de l'AIC :

  Le meilleur modèle est celui pour lequel, on retrouve la valeur la plus basse -3.37, donc le modèle avec sources indépendantes

- en fonction du BIC :

  Le meilleur modèle est celui pour lequel, on retrouve la valeur la plus basse -9.02, donc le modèle avec sources indépendantes

Donc, le meilleur modèle semble le modèle sans interaction qui retrouve une population totale de patients atteints d'effets indésirables de 1218 patients avec un intervalle de confiance de 702 à 1734. C'est également pour ce modèle que l'intervalle de confiance est le plus étroit.

Tableau XXVII : Résultats des estimations

	Nombre de cas manquants	Borne inf (95%)	Borne sup (95%)	Nombre de cas totaux	Borne inf (95%)	Borne sup (95%)	G^2	ddl	G2/ddl	AIC	BIC
Indépendant	913	397	1429	1218	702	1734	2,627	3	0,87566	-3,37	-9,02
Interaction 1-2	1037	343	1731	1342	648	2036	2,054	2	1,027	-1,95	-5,71
Interaction 1-3	620	16	1223	925	321	1528	1,797	2	0,8985	-2,20	-5,97
Interaction 2-3	990	400	1580	1295	705	1885	1,442	2	0,721	-2,56	-6,32
Interactions 1-2 et 1-3	598	-631	1827	903	-326	2132	1,796	1	1,796	-0,20	-2,09
Interactions 1-2 et 2-3	1181	324	2038	1486	629	2343	0,578	1	0,578	-1,42	-3,30
Interactions 1-3 et 2-3	751	-96	1598	1056	209	1903	1,148	1	1,148	-0,85	-2,73
Interactions 1-3, 2-3 et 1-2	3837	-7968	15643	4142	-7663	15948	0	0		0	0

La source 1 correspond aux données issues des lettres de sorties.

La source 2 correspond à la notification spontanée.

La source 3 correspond aux données du PMSI.

G^2 : rapport de vraisemblance

ddl : degré de liberté

AIC : Akaike Information Criterion

BIC : Bayesian Information Criterion

4. ESTIMATION DE L'EXHAUSTIVITE DE CHAQUE SOURCE D'EFFETS INDESIRABLES

L'exhaustivité de chaque source (tableau XXVIII) a été estimée en fonction de l'estimation du nombre total d'EI : **1218 (IC 95% : 702-1734)**.

Tableau XXVIII : Estimation de l'exhaustivité des trois sources de données pour le modèle sans interaction

	Lettres de sorties	PMSI	Notification spontanée
Nombre de cas détectés	245	57	18
Exhaustivité des sources (%)	20,1	4,7	1,5
Intervalle de confiance 95%	14,1-34,9	3,3-8,1	1,0-2,6

La détection automatisée des lettres de sortie a une sensibilité de 32% : elle détecte un tiers des EI identifiés à l'aide de la lecture systématique. L'exhaustivité de cette méthode peut donc être estimée à environ 6,7% (IC 95% : 4,7-11,6) du nombre total d'EI.

5. ESTIMATION DE LA PREVALENCE DES EFFETS INDESIRABLES AU CHU DE GRENOBLE

Sur la période, le nombre de personnes hospitalisées au CHU était de 9489, dont 3791 pour un séjour ambulatoire (moins de 24 heures) et parmi ces dernières, 2635 pour des séances (chimiothérapie, radiothérapie, dialyse ou transfusion).

Par la méthode capture–recapture, le nombre estimé d'EI est de **1218 (IC 95% : 702-1734). La prévalence des EI sur le mois de février est donc de 12,8% (IC 95% : 7,4-18,3).**

DISCUSSION

MISE AU POINT D'UNE METHODE DE DETECTION AUTOMATISEE DES EFFETS INDESIRABLES

1. INTERETS ET LIMITES DE L'ETUDE DE FAISABILITE

Intérêts

Il s'agit de la première étude de faisabilité réalisée en France sur la détection des EI par screening des courriers de sortie.

- Elle permet d'avoir une première approche de la problématique de détection automatisée des EI en pharmacovigilance.
- Elle met en lumière les problèmes rencontrés dans le choix des mots-clés. En effet, la mise en place d'une méthode de détection automatisée des EI par mots-clés implique de réaliser certains compromis. En utilisant une méthode de détection automatisée par mots-clés, le but recherché est de détecter un maximum d'EI en lisant un minimum de courriers ne décrivant pas d'EI (Faux positifs). Cependant,
    - la détection automatisée par mots-clés ne permet pas la détection de tous les EI présents dans les lettres car toutes ne contiennent pas un mot-clé. La sensibilité de la méthode dépend également des mots-clés choisis. La question est de savoir à partir de quelle sensibilité la méthode de détection est jugée inutile.
    - La lecture d'un certain nombre de courriers ne décrivant pas d'EI (faux positifs) est inévitable si on veut détecter des EI. Il faut donc définir un seuil acceptable pour ce nombre de courriers à lire, qui est représenté par la VPP. Lorsque la valeur de la VPP est trop basse, la méthode de détection automatisée n'est plus considérée comme efficace par rapport à une méthode de lecture systématique.
- L'étude de Boucherle *et al.*[4] a montré que le courrier de sortie était une pièce du dossier médical intéressante pour l'analyse des effets indésirables. En faisant l'hypothèse que les courriers de sortie contiennent des informations relatives aux effets indésirables, cette étude est la première à utiliser les lettres de sortie des patients comme source d'EI, au niveau national.

Limites

- **Nombre de services inclus dans l'étude**

Nous avons choisi de travailler sur les lettres de sortie disponibles sur Gestdiag. Notre étude regroupe donc les courriers de 27 services du CHU de Grenoble. Ces services constituent un échantillon, dont la représentativité des lettres par rapport à la totalité des services de l'hôpital n'est pas connue. Toutes les disciplines médicales ne sont pas représentées, puisqu'aucun service de gériatrie, ni de psychiatrie n'a pu être inclus (aucune lettre présente sur Gestdiag).

Ainsi nous ne sommes pas en mesure de dire si la liste de mots-clés que nous avons établie fonctionne avec la même sensibilité sur la totalité des lettres du CHU. L'ajout de certains mots-clés serait certainement judicieux si la détection automatisée était utilisée sur d'autres services.

- **Absence d'analyse des dossiers médicaux**

Une analyse systématique des dossiers médicaux aurait été intéressante, afin de comparer le nombre d'EI décrits dans les lettres de sortie à celui des EI retrouvés dans les dossiers médicaux. Cette comparaison aurait permis d'estimer la quantité d'EI non signalés dans les lettres et de connaître ainsi la perte d'informations pour les différents services.

- **Moyens humains nécessaires non évalués**

Notre étude n'a pas évalué les besoins en personnel, que ce soit pour l'utilisation de la méthode de détection automatisée en routine ou pour le traitement de l'enregistrement des effets indésirables détectés.

2. QUALITE DES INFORMATIONS RECUEILLIES DANS LES LETTRES DE SORTIES

2.1 Types d'informations transmises dans les lettres de sortie en fonction de la spécialité médicale

Après lecture de plus de 2000 lettres de sortie, nous avons constaté qu'il existait certaines disparités dans les informations transmises entre les différentes disciplines médicales :

- Les lettres des services de chirurgie sont, de manière générale, très succinctes, souvent restreintes au compte-rendu opératoire et peu informatives en ce qui concerne les traitements médicamenteux.
- Les lettres des services de réanimation sont des comptes-rendus d'hospitalisation très détaillés et les éventuels EI sont bien décrits.
- Les lettres des services de médecine ne sont pas standardisées et sont très diverses en fonction des services, voire des prescripteurs. Cependant la plupart mentionnent les antécédents du patient, le motif d'hospitalisation, le déroulement du séjour et les traitements de sortie.

2.2 Qualité de la description des EI et identification des médicaments associés à ces EI

Les EI sont détectés dans les lettres de sortie grâce à une description précise de l'EI dans la majorité des cas (92,7%).

De même, l'identification des médicaments est très satisfaisante, puisque le nom de la spécialité ou de la dénomination commune internationale est cité dans la lettre dans 82,2% des cas. La totalité des données permettant l'enregistrement du cas d'EI dans la banque nationale de pharmacovigilance (nom de spécialité du médicament ou dci, description de l'EI, identification du patient (initiales et âge), date de survenue de l'EI) est présente dans 74,7% des lettres.

La lettre de sortie peut donc être considérée comme une source d'information suffisamment complète pour que toutes les données nécessaires à la déclaration de pharmacovigilance soient renseignées ; la consultation du dossier médical du patient devient alors facultative. Ceci représente un gain de temps considérable dans le quotidien du CRPV.

2.3 Qualité de la transmission de l'information dans les lettres de sortie

La transmission de l'information concernant les EI est majoritairement réalisée de manière explicite (65% des cas). Dans 35% des cas, elle est réalisée de manière implicite. Quelque soit la qualité de transmission, nous avons remarqué qu'il s'agissait majoritairement d'EI attendus. Une explication possible est que les EI inattendus ne sont pas mentionnés dans les lettres de sortie, car ils sont plus difficiles à diagnostiquer.

3. CARACTERISTIQUES DES EFFETS INDESIRABLES DETECTES PAR LA LECTURE SYSTEMATIQUE

3.1 Comparaison des taux de prévalence des effets indésirables par rapport aux données de la littérature (échantillon 1)

Le *taux de prévalence global* observé dans l'échantillon 1 est de 12%. L'interprétation de ce taux est difficile, puisque tous les EI ne sont pas signalés dans les lettres (nous avons constaté que 2 EI déclarés durant le mois de février au CRPV n'ont pas été décrits dans la lettre de sortie). Néanmoins ce taux semble être comparable à ceux de la littérature[16]. La méthode capture-recapture permet une estimation plus fiable de ce taux de prévalence, cette estimation étant basée sur plusieurs sources de données d'EI et nous verrons que les chiffres obtenus sont tout à fait concordants.

3.2 Taux d'EI graves par rapport au nombre total d'EI détectés grâce à la lecture systématique (échantillons 1 et 2)

Gravité des EI

Les EI graves représentent respectivement pour les échantillons 1 et 2, 41,9% et 52 % de la totalité des EI détectés dans les courriers. Selon les données de la littérature, les EI graves représentent environ un tiers des EI[16]. Le taux observé dans notre étude est donc plus important que celui habituellement retenu. Deux hypothèses peuvent expliquer cette augmentation relative :

- Les prescripteurs privilégient la transmission des EI graves dans les courriers par rapport aux autres EI. Ceci a été décrit dans l'étude de Gonon *et al.*[10] : le taux de transmission des EI graves dans le courrier de sortie était de 57,1%, alors que pour les EI non graves le taux de transmission était de 29,2%.

En outre, le motif d'hospitalisation est quasiment toujours mentionné dans les comptes-rendus d'hospitalisation. Si un EI a entraîné l'hospitalisation du malade (EI grave) et à condition que ce dernier ait été correctement diagnostiqué, il figurera donc de façon systématique dans la lettre. Une grande partie des EI graves est donc signalée de cette manière.

- L'incidence des EI graves peut varier en fonction du type de discipline et de la spécialité médicale. La répartition des services inclus dans notre étude a peut-être favorisé des services
    - qui utilisent des médicaments associés plus fréquemment à des EI graves.
    - qui accueillent des patients hospitalisés suite à la survenue d'un EI (exemple des services de réanimation ou du service d'hématologie clinique qui accueillent les malades souffrant d'aplasie fébrile).

Motif d'admission

Les EI ayant entraîné l'hospitalisation représentent 27,6 % du nombre total d'EI (échantillons 1 et 2 confondus). Plus d'un quart des EI détectés dans les lettres de sortie sont des EI à l'origine de l'hospitalisation du patient.

Décès

Les EI ayant participé au décès représentent 1,5% du nombre total d'EI (échantillons 1 et 2 confondus).

3.3 Nature des effets indésirables détectés (échantillons 1 et 2)

Les trois types d'EI les plus fréquents (échantillons 1 et 2 confondus) sont :

- les EI cardio-vasculaires (20,1%)
- les EI hématologiques (15%)
- les troubles digestifs (13,8%)

Ces trois classes symptomatologiques sont représentées dans de nombreuses études. Cependant la répartition des différentes classes varie en fonction des études. Dans notre cas, cette dernière est certainement influencée par les spécialités médicales des services inclus dans l'étude (les services de cancérologie-hématologie ont fourni 12% des lettres de sortie), ce qui expliquerait le grand nombre d'EI hématologiques et digestifs.

3.4 Notification spontanées au CRPV (échantillons 1 et 2)

Dans cette étude, seuls 2,7% des EI détectés dans les lettres de sortie ont été notifiés au CRPV. Cette sous-notification est plus importante que celle des données de la littérature, qui évalue la notification spontanée à environ 6% du nombre total d'EI.

Pour les EI graves, nous avons constaté que la notification spontanée était de 5,4% : ce taux est comparable à celui d'une étude aux USA, qui a mis en évidence un taux de 5% pour les EI graves. Le fait que la déclaration des EI graves soit plus importante que celle des EI non graves (1,3%) est un élément plutôt encourageant, puisque la déclaration est obligatoire pour ce type d'EI.

Cette étude montre que le prescripteur, bien qu'il ne voie pas la nécessité de déclarer la majorité des cas d'EI au CRPV, prend la peine de les décrire dans les lettres de sortie, quelque soit leur gravité. Ce signalement des EI est réalisé dans le but de transmettre une information clinique entre les différents professionnels de santé, pouvant s'avérer utile dans la prise en charge future du patient.

3.5 Répartition des effets indésirables en fonction de la discipline médicale et de la spécialité médicale (échantillon 1)

Les EI issus des services de médecine représentent 76% de la totalité des EI détectés alors que le pourcentage de lettres lues est de 52%. Le taux de survenue d'EI dans cette discipline médicale est également plus important (19%) que pour les autres disciplines médicales.

Pour les services de chirurgie, le « rendement » est nettement inférieur, nous avons retrouvé 8% de la totalité des EI détectés alors que le taux de lettres lues dans cette discipline est de 26%.

Les disparités entre les différentes spécialités médicales peuvent être expliquées par plusieurs hypothèses :

- Le taux de survenue des effets indésirables varie en fonction de la durée de séjour des patients : la durée d'hospitalisation est plus longue dans les services de médecine que dans les services de chirurgie. Or, plus la durée d'hospitalisation est longue, plus la fréquence de survenue des EI augmente. A

noter, qu'avec l'augmentation du séjour du patient, le médecin dispose également de plus de temps pour diagnostiquer la survenue d'un EI

- Tous les EI ne sont pas détectés par les médecins : la détection des EI par le prescripteur dépend certainement de l'expérience du prescripteur et de son cursus de formation :
    - Un médecin senior de par ses connaissances sur le médicament et son expérience détectera mieux les EI qu'un médecin junior (interne).
    - Les médecins qui ont choisi une spécialité médicale sont, de manière générale, plus impliqués dans la gestion du traitement médicamenteux que les chirurgiens.
- Même lorsqu'un EI est détecté, il peut ne pas être mentionné de manière systématique dans les lettres de sortie : son signalement peut être influencé
    - par la gravité de l'EI (les EI graves ou pouvant devenir potentiellement graves en cas de réintroduction d'un traitement médicamenteux devraient être cités plus fréquemment que les EI non graves)
    - par des facteurs propres à chaque notificateur : la mention d'un EI dans une lettre dépend de l'intérêt du prescripteur ainsi que du temps dont il dispose.

Il ne nous est pas possible de dire si la fréquence de survenue des EI en chirurgie est réellement plus basse que pour les autres disciplines médicales ou s'il s'agit d'un problème de détection des EI et de transmission de l'information.
Cependant, s'il s'avère que les services de chirurgie mentionnent peu les EI dans les lettres de sortie, la question se pose de savoir si la lettre de sortie est un bon indicateur de l'incidence des EI dans cette discipline. Une étude prospective pourrait permettre d'évaluer l'incidence des EI de manière plus fiable et semblerait appropriée pour connaître les éventuelles causes de cette mauvaise transmission (durée de séjour courte avec nombre important de patients, gestion du traitement médicamenteux non prioritaire, manque de temps, détection des EI plus limitée ?).

3.6 Classes médicamenteuses responsables des effets indésirables (échantillons 1 et 2)

Dans notre étude, les 3 classes de médicaments les plus fréquemment associées à la survenue des EI (échantillons 1 et 2 confondus) sont :

- les médicaments antinéoplasiques et immunodulateurs (39%),
- les médicaments du sang et des organes hématopoïétiques (14,4%) incluant les anticoagulants et les antiagrégants plaquettaires,
- les médicaments anti-infectieux systémiques (13,2%).

De nombreuses autres études montrent des résultats similaires.

4. INTERETS ET LIMITES DE L'UTILISATION DES COURRIERS DE SORTIE COMME SOURCE D'EFFETS INDESIRABLES

Les lettres de sortie sont une source d'informations concernant les EI peu exploitée jusqu'à ce jour dans les différentes études de pharmacovigilance. Cette partie s'attache à comparer la méthode de lecture systématique des lettres de sortie aux autres méthodes de détection, afin de mettre en lumière les intérêts et les limites des lettres de sortie en matière de détection des EI.

Intérêt de l'utilisation des courriers de sortie :

- Par rapport à l'analyse des dossiers de sortie

L'étude de Boucherle *et al.*[4] a procédé à une analyse systématique des dossiers médicaux, afin de connaître l'incidence des décès médicamenteux. Cette méthode de détection s'est avérée fastidieuse, très chronophage et a montré que l'accès au dossier était parfois difficile, certains dossiers médicaux étant perdus.

Nous avons donc retenu deux avantages majeurs à l'analyse systématique des courriers par rapport à celle des dossiers :

- le gain de temps

Nous avons estimé que le temps nécessaire à la lecture d'un courrier est de 1,5 minutes. Pour l'analyse d'un dossier médical, ce temps est de 6 à 7,5 minutes[4] : l'analyse d'un courrier est donc 4 à 5 fois plus rapide que l'analyse d'un dossier, sans compter le temps passé à récupérer les dossiers (contact, relance et délais des secrétariats, délais des archives centrales).

- la facilité d'accès

L'accès aux courriers par le logiciel Gestdiag est facile et instantané.

Ainsi la méthode de détection automatisée peut permettre de proposer un suivi de la mortalité voire de la morbidité médicamenteuse plus simple que celle de l'analyse des dossiers médicaux.

- Par rapport aux données du PMSI
  - Les données issues de la détection automatisée des EI dans les courriers de sortie sont plus exhaustives que celles du PMSI.
  - Les lettres de sortie des patients constituent une source de données cliniques narratives. Les renseignements qui figurent dans ces lettres sont présents pour transmettre des informations cliniques entre professionnels de santé. C'est un avantage par rapport aux données administratives du PMSI dont l'objectif est économique.

- Par rapport à la notification spontanée

Elle permet d'augmenter la puissance du signal des EI détectés par rapport à la notification spontanée.

Limites :

- Par rapport à l'analyse du dossier

C'est une source d'information concernant les EI qui semble moins complète que les dossiers des patients. L'étude de Gonon *et al.*[10] a montré que la perte d'information via les courriers était de 40% par rapport aux dossiers médicaux pour des patients hospitalisés aux urgences et retournant à domicile sans hospitalisation dans un autre service du CHU de Grenoble. Cependant la tendance générale observée au CHU de Grenoble est très vraisemblablement différente de celle des urgences : l'observation médicale est bien documentée au début du séjour, le processus de diagnostic, décision thérapeutique, et l'évolution du malade sont par la suite assez peu renseignés, mais finalement le courrier de sortie synthétise toutes ces étapes. Les données de prescription informatisées ne sont généralement pas éditées. Les rendus d'avis d'autres spécialités sont assez rarement consignés. Seuls les comptes-rendus d'examens sont bien archivés. Le courrier est généralement fait par l'interne ou l'assistant du service à partir de leurs seuls souvenirs du cas.

- Par rapport à la méthode de notification spontanée

Les EI détectés sont des effets indésirables connus. La notification spontanée reste la méthode de référence pour la détection d'EI inattendus.

5. DETECTION DES EFFETS INDESIRABLES PAR MOTS-CLES

5.1 Valeur diagnostique de la méthode de détection automatisée

Pour l'échantillon 1, les mots-clés ont été optimisés en analysant la description des EI détectés par la lecture systématique dans cet échantillon. Ainsi la valeur diagnostique obtenue est également optimisée. La valeur diagnostique réelle de notre méthode de détection automatisée est donc celle observée avec l'échantillon 2 :

- La sensibilité de cette méthode est assez médiocre, puisqu'elle détecte seulement 32,0% des EI présents dans les lettres. Ce résultat n'est pas surprenant puisque pour l'échantillon 1, moins de la moitié des courriers contenant un EI ont un mot-clé caractérisant cet EI.
- La spécificité est bonne (91,6%). Ceci est expliqué par le fait que plus de 90% des lettres ne contiennent pas d'EI.
- La VPP est médiocre (43,6%), car le nombre de faux positifs est important (courriers ne décrivant pas d'EI et contenant un mot-clé).
- La VPN est bonne (86,9%).

En conclusion, la valeur diagnostique de cette méthode de détection est globalement modeste.

5.2 Points d'améliorations

La valeur diagnostique de la méthode de détection automatisée des EI par mots-clés peut être améliorée par l'augmentation de la sensibilité ou de la VPP.

1.1.1. Amélioration de la sensibilité

L'amélioration de la sensibilité est limitée par deux facteurs :

- la proportion d'EI pour lesquels un mot-clé peut être proposé est restreinte (47,6% pour l'échantillon 1) car la majorité des courriers ne contient aucun mot-clé évocateur d'un EI.
- Une augmentation de la sensibilité peut être réalisée en utilisant des mots-clés moins spécifiques des EI, mais ceci entraîne une augmentation inévitable du nombre de faux positifs. Par exemple, nous n'avons pas retenu le mot-clé « hémorragie » dans notre liste définitive de mots-clés. Si nous l'avions choisi, nous aurions pu détecter certains EI médicamenteux responsables de ce symptôme et ainsi augmenter la

sensibilité de notre méthode. Cependant, bien d'autres causes non médicamenteuses sont associées à des hémorragies et le nombre de faux positifs générés par ce mot-clé a été estimé trop important pour le conserver pour la détection automatisée.

La sensibilité ne peut donc être augmentée sans une détérioration de la VPP.

1.1.2. Amélioration de la VPP par diminution du nombre de faux positifs

L'augmentation de la VPP est une alternative à l'augmentation de la sensibilité afin d'améliorer la valeur diagnostique. Par définition, cette dernière peut être augmentée en diminuant le nombre de faux positifs.

L'analyse des FP a permis de différencier 5 catégories de causes expliquant la production de ces FP qui sont :

- données inexploitables
- autre cause identifiée (cause non médicamenteuse)
- négation de l'effet indésirable
- phrase type ou terme itératif incluant un mot-clé
- faux positif contenant l'adjectif médicamenteux

Nous avons remarqué que, parmi ces FP,

- certains FP sont inéluctables : c'est le cas des FP appartenant à la catégorie des «données inexploitables» et à celle intitulée «autre cause identifiée».
- d'autres peuvent, au contraire, être évités à condition d'appliquer des critères d'exclusion dans la recherche utilisant les mots clés : c'est le cas pour les FP «contenant l'adjectif médicamenteux» ou pour certains FP issus d'une «négation de l'effet indésirable» ou d'une « phrase type ou terme itératif incluant un mot-clé »

Exemple de FP évitable :

Le mot-clé «médicamenteux» sélectionne un total de 74 lettres à lire dans l'échantillon 1, dont 15 VP et 59 FP : sur les 59 FP, 50 appartiennent à la catégorie de mots «contenant l'adjectif médicamenteux». Si la recherche par mot-clé exclut les items suivants : «traitement médicamenteux», «suicide médicamenteux», «prise médicamenteuse», «IVG médicamenteuse», «intoxication volontaire médicamenteuse», le taux de faux positifs pour ce mot-clé passe de 80% à 37,5%.

De plus, le nombre de FP générés par ce mot-clé représente quasiment 1/3 du total des FP. La VPP passe de 44 à 53,7% et est donc nettement améliorée. La diminution du nombre de courriers à lire est également considérable (50 courriers).

Pour la catégorie «négation de l'effet indésirable», certains faux positifs peuvent être éliminés comme l'expression «pas de mucite». En revanche, les phrases comme «le patient n'a pas présenté de mucite» semblent difficiles à éliminer.

Pour les faux positifs issus de phrase type utilisée en systématique dans les lettres, une partie peut être préalablement repérée et exclue de la recherche. En revanche, les tableaux ne peuvent être éliminés : on sait que pour l'HDJ onco-hématologie, la recherche des termes présents dans ce tableau revient à une lecture systématique de toutes les lettres du service (le mot-clé « alopécie » apparaît une fois par lettre).

Nous estimons que le pourcentage total de faux positifs éliminés par le développement de tels critères d'exclusion lors de la recherche automatisée représenterait environ 40 à 50% des FP, améliorant ainsi de façon significative la VPP.

5.3 Intérêts et limites de l'utilisation de la méthode de détection par mots-clés

Intérêts

- La détection automatisée par mots-clés augmente la puissance du signal des EI détectés par rapport à la notification spontanée.

  Deux constatations illustrent cette augmentation de signal :

  - Pour le mois de février 2006, le nombre de notifications spontanées déclarées au CRPV concernant des EI survenus au CHU de Grenoble était de 18 pour l'ensemble des services, alors que le nombre d'EI détectés par la méthode de détection automatisée dans les courriers de sortie est de 122 pour 27 services seulement.
  - Si on considère les 265 EI détectés par la lecture systématique, seulement 8 EI ont été notifiés spontanément au CRPV alors que la détection automatisée en a détecté 122, soit 15 fois plus, ce qui confirme les données de l'étude de Jha *et al.*[17].

- Elle présente un gain de temps considérable par rapport à la lecture systématique des courriers de sortie. En effet, le facteur limitant de la détection des EI par lecture systématique est le temps nécessaire à lire inutilement des lettres ne décrivant pas d'EI (environ 90%). La détection automatisée permet d'éviter une grande partie de cette lecture fastidieuse. Ainsi, pour détecter 122 EI, il faut lire 277 courriers sélectionnés à l'aide de la détection automatisée contre 940 si on procède à une lecture systématique.
- L'accès aux courriers de sortie est très facile.
- Un intérêt majeur est que la liste de mots-clés peut être adaptée en fonction du but recherché. En choisissant des termes adaptés à un type d'effet indésirable, un suivi de la morbidité médicamenteuse peut être effectué.
- Il est également facile de faire une sélection des services cibles. Par exemple, on peut choisir d'analyser les EI dus aux antinéoplasiques en ciblant la recherche uniquement dans les services de cancérologie.
- Le travail de recherche par mots-clés peut être effectué par une secrétaire. Le spécialiste en pharmacovigilance peut alors se concentrer uniquement sur la lecture des lettres sélectionnées, afin de valider ou non les cas détectés par l'informatique.

Limites

- La détection automatisée perd une partie de la puissance du signal de la lecture systématique des lettres : la sensibilité étant de 32%, elle détecte donc 1 EI sur 3 présents dans les lettres. De plus, tous les EI ne sont pas systématiquement décrits dans les lettres de sortie.
- A ce jour, il n'est pas possible de faire les recherches par mots-clés directement sous Gestdiag. L'extraction des courriers a été effectuée manuellement, par « copier-coller » de chacune des lettres. Ce travail est fastidieux, puisqu'il a fallu une centaine d'heures de travail pour regrouper la totalité des courriers. Une des conditions d'utilisation de cette méthode en routine est donc la mise au point par les informaticiens d'une méthode de saisie des mots-clés directement sous Gestdiag ou bien d'une méthode d'extraction automatisée des courriers.
- La détection automatisée des EI génère un nombre important de cas de pharmacovigilance qu'il faut analyser et enregistrer. Le personnel actuel du CRPV de Grenoble ne peut prendre en charge ce surplus d'activité.

- La sensibilité de la méthode de détection est dépendante du vocabulaire des prescripteurs. Si les prescripteurs changent (changement de semestre des internes), la fréquence de certains termes peut varier entraînant de ce fait une variation de la sensibilité.
- Certains types d'EI ne sont quasiment pas détectés par la méthode de détection automatisée (EI uro-néphrologiques, infections et troubles digestifs).
- Certains effets indésirables ne sont pas détectés car aucun mot-clé évocateur d'un EI n'est présent dans le courrier.
- La valeur diagnostique de la détection automatisée est modeste : la sensibilité et la VPP sont médiocres. Le nombre de faux positifs est important.
- Les EI détectés sont des effets indésirables connus. La notification spontanée reste la méthode de référence pour la détection d'EI inattendus.

En conclusion, malgré une sensibilité médiocre, la méthode de détection automatisée des EI par mot-clé présente un avantage incontestable par rapport à toutes les autres méthodes de détection des EI utilisées à ce jour : c'est la méthode qui a le meilleur rendement de détection des EI (nombre d'EI détecté/ temps nécessaire à la détection). En effet, elle permet de réaliser un gain de temps remarquable lors la détection des EI par rapport à l'analyse systématique des dossiers médicaux ou des courriers de sortie.

METHODE CAPTURE RECAPTURE

1. CONDITIONS D'APPLICATION DE LA METHODE CAPTURE-RECAPTURE

Elles doivent être évaluées afin de ne pas biaiser les estimations réalisées. Dans notre étude, les deux conditions pouvant poser problème sont les suivantes :

1.1 Homogénéité des cas

Pour une source donnée, tous les individus de la population étudiée doivent avoir la même probabilité d'identification. Or la gravité de l'EI pourrait être un facteur influençant l'identification des cas. En effet,

- les effets indésirables graves (et inattendus) sont ceux pour lesquels la déclaration est obligatoire.
- les prescripteurs privilégient la transmission des EI graves dans les courriers de sortie.

Ainsi, une estimation du nombre total d'EI graves aurait été judicieuse. Mais ceci aurait nécessité de réaliser une analyse des dossiers des patients ayant uniquement un code PMSI, car pour les cas détectés à l'aide de cette source, les renseignements sont insuffisants pour coder la gravité.

1.2 Indépendance des sources d'EI

Jusqu'à ce jour, la méthode de capture-recapture a été rarement appliquée en pharmacovigilance :

- Les études de Lugardon[20] et Seeger[30] ont utilisé les données du PMSI et les notifications spontanées comme source d'EI
- Jonville-Béra *et al.*[18] a exploité les données des CRPV et des laboratoires commercialisant les médicaments qui sont susceptibles d'enregistrer les EI émanant de la notification spontanée.
- Pour l'étude de Costagliola[6], trois sources de données étaient disponibles : les cas notifiés aux laboratoires commercialisant des vaccins, les cas notifiés aux CRPV et les cas connus de l'association de malades REVAHB.

Dans notre étude, nous avons utilisé trois sources de données pour estimer le nombre d'EI survenus au CHU de Grenoble au cours du mois de février. Le recours à plus de deux sources permet de s'affranchir du problème de dépendance entre les sources, dépendance qui peut être évaluée entre les sources deux à deux. Dans notre

cas, le modèle retenu est le modèle d'indépendance des trois sources, ce qui permet de respecter la condition d'indépendance des sources, nécessaire à l'application de la méthode capture-recapture.

Le fait que les trois sources de données (notification spontanée, lettres de sorties et données du PMSI) soient indépendantes nous a paru surprenant, car nous nous attendions plutôt à une dépendance positive entre :

- les données du PMSI et les courriers, puisque le codage PMSI se fait à partir des courriers.
- la notification et les courriers. En effet, lorsqu'un EI est notifié, on peut supposer que c'est parce qu'il a été considéré comme suffisamment rare ou grave pour être déclaré, et que, par conséquent, il devrait logiquement se trouver mentionné dans le courrier.

2. PRINCIPAUX RESULTATS

2.1 Population atteinte

A partir de notre étude, le nombre de cas d'EI observés au CHU de Grenoble au cours du mois de février a été estimé à 1208 cas d'EI (702-1734), ce qui représente un taux de prévalence mensuel de 12,8% (7,4-18,3). Une analyse de sensibilité de la méthode aurait été pertinente, afin de déterminer si le nombre de triplons obtenus est suffisant. Cependant, cette analyse n'a pas été faite, car nos résultats sont tout à fait comparables à l'étude de Imbs[16], ce qui a également permis de confirmer la validité du modèle choisi (modèle avec 3 sources indépendantes).

2.2 Exhaustivité des sources

La méthode capture-recapture a permis d'estimer l'exhaustivité des différentes sources d'EI :

- l'exhaustivité de la détection systématique dans les lettres de sortie est évaluée à 20% environ. C'est donc la source d'information la plus complète des trois sources d'information testées.
- les données du PMSI représentent 4,7% du nombre total de cas estimés d'EI. Nous avons remarqué qu'une partie des cas du PMSI ne pouvaient être identifiés sans aller consulter une autre source de données. Cette constatation est vérifiée dans l'étude de McCarthy *et al.*[21] qui a montré que 30% des cas du

PMSI n'ont pas de preuve d'EI sans l'association à une autre source de données médicales. Ainsi, la détection des EI à l'aide des données du PMSI est une méthode non valide, lorsqu'elle est utilisée seule : une validation des cas issus du PMSI doit être réalisée par une autre source d'informations (lettre de sortie, dossier médical...).

- L'exhaustivité de la notification spontanée est estimée à 1,5%. Ce taux est divisé par deux par rapport à l'estimation faite par simple comparaison entre le nombre d'EI détectés par les courriers de sortie et les notifications (3%). Nous retiendrons le chiffre de 1,5%, obtenu avec la méthode capture-recapture. En effet, cette estimation nous paraît plus fiable pour deux raisons :
  - elle tient compte des trois sources de données.
  - le modèle retenu a une bonne performance.

Cette étude confirme qu'aucune source n'est exhaustive et ne permet seule l'estimation de la fréquence réelle des EI.

3. INTERETS ET LIMITES DE LA METHODE CAPTURE-RECAPTURE EN PHARMACOVIGILANCE

Intérêts

- Une estimation de la fréquence des EI et de l'exhaustivité des différentes sources d'EI peut être réalisée en croisant plusieurs sources de données, si certaines conditions d'application de cette méthode sont respectées.
- Cette méthode a l'avantage d'être beaucoup plus facile à mettre en œuvre qu'une étude prospective.
- L'utilisation simultanée de plusieurs sources d'EI permet d'améliorer le signal de pharmacovigilance.

Limites

- Il a fallu observer les 3 sources sur une période de 4 semaines, afin d'obtenir un seul triplon. Une des difficultés de cette méthode est donc de détecter suffisamment de cas dans chacune des sources pour trouver au moins un cas commun à toutes les sources. Ceci devient un réel obstacle lorsqu'une

problématique particulière doit être étudiée par la méthode capture-recapture, comme, par exemple, la quantification d'un signal émergent avec une spécialité médicamenteuse particulière.

- Les conditions d'application de la méthode doivent être vérifiées.

Mémoire soutenu par : Audrey Gering-Souillet

Titre : Détection automatisée des effets indésirables dans les courriers de sortie : étude de faisabilité au CHU de Grenoble.

CONCLUSIONS

L'estimation de l'incidence et de la prévalence des effets indésirables médicamenteux constitue une étape indispensable dans l'évaluation de l'impact des effets indésirables et dans la mise en place de stratégies de prévention.

Afin d'améliorer la surveillance des effets indésirables médicamenteux, nous avons réalisé une étude de faisabilité concernant la détection automatisée des effets indésirables dans les courriers de sortie. La recherche des mots-clés a été effectuée par une lecture systématique de 2045 courriers (échantillon 1), dans lesquels 265 effets indésirables ont été détectés. La détection automatisée des EI a été testée sur ce premier échantillon afin d'optimiser les mots-clés, puis sur un deuxième échantillon de 443 courriers, ce qui a permis d'évaluer la valeur diagnostique réelle de cette méthode.

La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative de cette méthode sont respectivement de 32%, 91,6%, 43,6% et 86,9%. La valeur diagnostique de cette méthode est donc globalement modeste. Elle peut néanmoins être améliorée par la diminution du nombre de faux positifs, en développant informatiquement des critères d'exclusion permettant d'éliminer des termes non évocateurs d'un effet indésirable.

Malgré sa valeur diagnostique modeste, cette méthode présente l'intérêt de détecter le plus grand nombre d'effets indésirables sur un temps donné par rapport à toutes les autres méthodes : elle fait gagner un temps considérable par rapport à la lecture systématique des courriers de sortie ou des dossiers des patients ; elle est également nettement plus exhaustive que la notification spontanée. Cependant son utilisation en routine est conditionnée par le niveau d'informatisation des lettres et par la mise au point d'un logiciel réalisant automatiquement cette détection.

Cette étude montre que la détection automatisée des effets indésirables dans les courriers de sortie peut être un outil pour la détection en routine, bien que la sensibilité de cette méthode reste médiocre. Le recours à d'autres méthodes automatisées utilisant des structures cognitives, c'est à dire des groupes de mots plus sophistiqués est une

alternative afin d'améliorer la sensibilité de la détection des effets indésirables. D'autres pistes comme l'utilisation des données des laboratoires (résultats d'analyses biologiques anormaux) ou de la pharmacie (délivrance d'antidotes) peuvent également être envisageables pour compléter la détection automatisée.

Vu et permis d'imprimer

Grenoble, le 16 novembre 2006

Pr Jean CALOP
Pharmacien PH Chef de Service
Pavillon MOZART
C.H.U. GRENOBLE
B.P. 217
38043 GRENOBLE CEDEX 9
Tél. : 76 76 58 94

Le Doyen

P.Demenge

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
U.F.R.
DE
PHARMACIE
GRENOBLE 1

Le président de thèse

Professeur Calop

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Article R.5121-153 du Code de la Santé Publique.

2. Bates D, Cullen D, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. J Am Med Assoc 1995;274:29-34.

3. Bates DW, Evans RS, Murff H, Stetson PD, Pizziferri L, Hripcsak G. Detecting adverse events using information technology. J Am Med Inform Assoc 2003 ; 10(2) : 226-8.

4. Boucherle D. Mortalité iatrogène médicamenteuse : enquête rétrospective au CHU de Grenoble. Thèse Université Joseph Fourier 2005.

5. Cao H, Stetson P, Hripcsack G. Assessing explicit error reporting in the narrative electronic medical record using keyword searching. J Biomed Inform 2003 ; 36 : 99-105.

6. Costagliola D. Vaccin antihépatite B : mise à jour des données et des études de pharmacovigilance. http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/indpoint.htm consulté le 17 Novembre 2006.

7. Einarson TR. Drug-related hospital admissions. Ann Pharmacother 1993 ; 27 : 832-40.

8. Forster AJ, Andrade J, Van Walraven C. Validation of a discharge summary term search method to detect adverse events. J Am Med Inform Assoc 2005. 12(2) : 200-206.

9. Gallay A, Nardone A, Vaillant V, Desenclos JC. La méthode capture-recapture appliquée à l'épidémiologie : principes, limites et applications. Rev Epidemiol Sante publique 2002 ; 50 : 219-232.

10. Gonon M, Etude d'observation de la gestion des effets indésirables médicamenteux et de la transmission de l'information au médecin traitant par le biais du courrier de sortie en prévention de leurs récidives, au CHU de Grenoble. Thèse Université Joseph Fourier 2006.

11. Guidelines for Preparing Core Clinical Safety Information on Drugs - Report of CIOMS Working Group III. Geneva, WHO, 1995. (Chapter 5, Good Safety Information Practices)

12. Imbs JL, Blayac JP, Bégaud B et les Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Incidence et prévalence des effets indésirables des médicaments. Press med 2000 ; 29 : 111-4.

13. Honigman B, Lee J, Rothschild J, Light P, Pulling RM, Yu T, Bates DW. Using computerized data to identify adverse drug events in outpatients. J Am Med Inform Assoc 2001 ; 8(3) : 254-66.

14. Hook EB.Capture-recapture methods in epidemiology. Epidemiol Rev 1995 ; 17 : 24B-64.

15. Iezzoni LI, Daley J, Heeren T. Assessing quality using administrative data. Ann Intern Med 1997 ; 127 : 666-74 [Abstract]

16. Imbs JL, Pouyanne P, Hamburu F et al. Iatrogénie médicamenteuse : estimation de sa prévalence dans les hôpitaux publiques français. Thérapie 1999 ; 52 : 21-7.

17. Jha AK, Kuperman GJ, Teich JM, Leape L, Shea B, Rittenberg E, Burdick E, Seger DL Vander Vliet M, Bates DW. Identifying adverse drug events : development of a computer-based monitor and comparison with chart review and stimulated voluntary report. . J Am Med Inform Assoc 1998 ; 5(3) : 305-14.

18. Jonville-Béra AP, Autret E. Est-il possible d'évaluer la sous-notification des effets indésirables médicamenteux par la méthode capture-recapture. Thérapie 1996 ; 51 : 169-175.

19. Lazarou J, Pomeranz H, Corey P. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients : a Meta-analysis of Prospective Studies. JAMA 1998;279(15):1200-1205.

20. Lugardon S, Desboeuf K, Fernet P, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Using a capture-recapture method to assess the frequency of adverse drug reactions in a French university hospital. Br J Clin Pharmacology 2006 ; 62 : 225-231.

21. McCarthy EP, Iezzoni LI, Davis RB. Does clinical evidence support ICD-9-CM diagnosis coding of complication. Med Care 2000 ; 38 : 785-95 [Abstract].

22. Milojevic K, Chassagnol I, Brion N, Clero J, Degreze N, Lambertv Y. Adverse drug reaction reporting in emergency medecine. Thérapie 2004 ; 59 (6) : 611-4.

23. Morimoto T, Gandhi TK, Seger AC, Hsieh TC, Bates DW. Adverse drug events and medication errors : detection and classification methods. Qual Saf Health Care 2004; 13 : 306-314.

24. Murff HJ, Forster AJ, Peterson JF, Fiskio JM, Heiman HL, Bates DW. Electronically screening discharge summaries for adverse medical events. J Am Med Inform Assoc 2003 ; 10(4) : 339-350.

25. Murff HJ, Patel VL, Hripcsak G, Bates DW. Detecting adverse events for patient safety research : a review of current methodologies. J Biomed Inform 2003;36(1-2):131-43.

26. Pouyanne P, Hamburu F, Imbs JL, Bégaud B and the French network of Pharmacovigilance Centers. Drug-related hospital admissions : an incidence study in French public hospital medical departments. 6th Annual meeting of European Society of Pharmacovigilance. Budapest, September 27-28, 1998.

27. Raschke RA, Gollihare B, Wunderlich TA, Guidry JR, Leibowitz AI, Peirce JC, Lemelson L, Heisler MA, Susong C. A computer alert system to prevent injury from adverse drug events: development and evaluation in a community teaching hospital. JAMA 1998 Oct 21;280(15):1317-20.

28. Roughead EE, Gilbert AL, Primrose JG, Sansom LN. Drug related hospital admissions : a review of Australian studies published 1988-1996. Med J Aust 1998 ; 168 : 405-8

29. Royer JR. Mechanism of action of adverse drug reactions : an overview. Pharmacoepidemiol Drug Saf. Suppl.3 : S43-S50.

30. Seeger J, Shumock GT, Kong SX. Estimating the rate of adverse drug reactions with capture-recapture analysis. Am J Health Syst Pharm. 1996 Jan 15; 53(2): 178-81.

31. Wolff AM, Bourke J. Detecting and reducing adverse events in an Australian rural base hospital emergency department using medical record screening and review. Emerg Med J 2002 ; 19 : 35-40.

ANNEXES

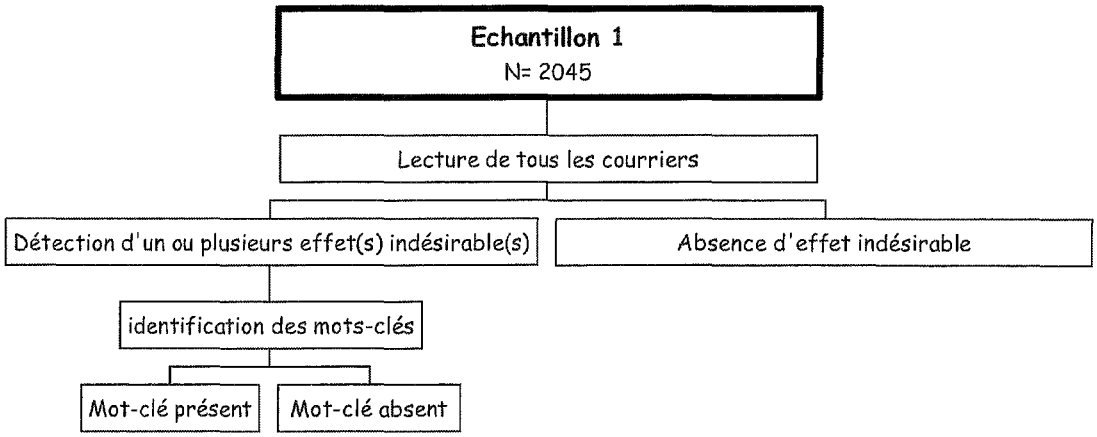
B.U. - MÉD. - GRENOBLE

ANNEXE 1 :

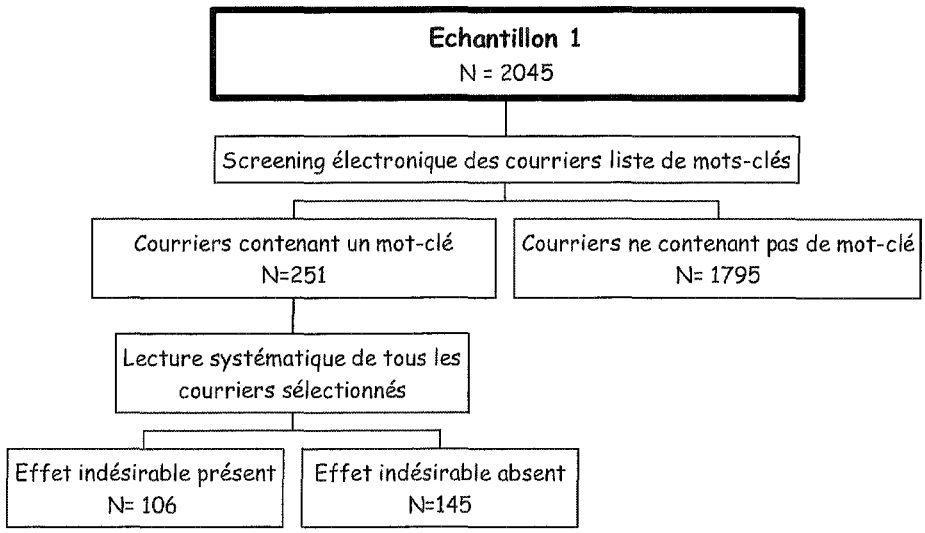
Schéma récapitulatif de l'étude de faisabilité

SCHEMA RECAPITULATIF DE L'ETUDE DE FAISABILITE

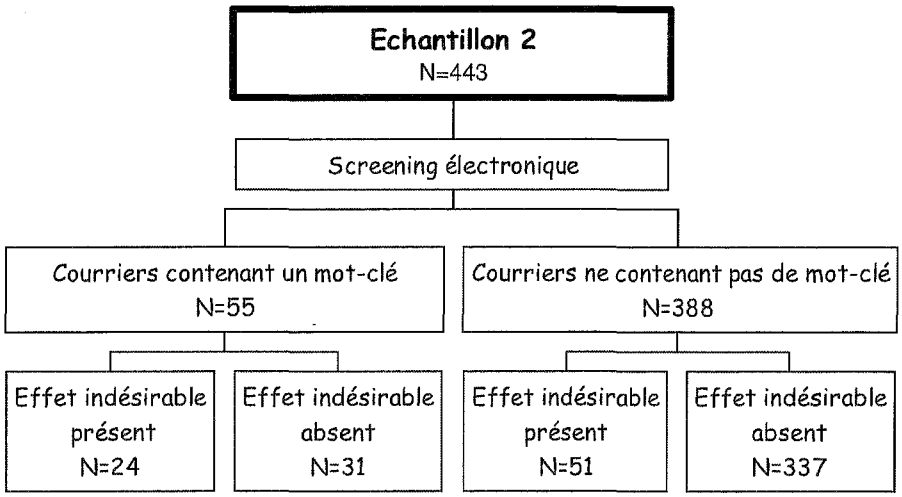
1. Elaboration d'une liste de mots-clés.



2. Test de détection automatisée sur l'échantillon 1: évaluation du nombre de faux positifs et choix définitif de la liste de mots-clés



3. Test de détection automatisée sur l'échantillon 2: Validation de la méthode et de la liste de mots-clés.



ANNEXE 2 :

Fiche de recueil des effets indésirables

FICHE DE RECUEIL DES EFFETS INDESIRABLES

Identification du patient Nom, Prénom	Age	Sexe	Service	Description de l'EI	Type d'effet indésirable (MedDRA)	Médicaments	Classe pharmacologique	Classification ATC	Date de survenue	Motif d'hospitalisation	Déclaration au CRPV	Texte ou contexte mettant en évidence un EI	Mot clé retenu

ANNEXE 3 :

Liste ATC

Liste ATC

(ANATOMICAL THERAPEUTIC CHEMICAL CLASSIFICATION SYSTEM)

A) APPAREIL DIGESTIF ET METABOLIQUE

A01 Préparation stomatologiques
A02 Médicaments pour les troubles de l'acidité
A03 Médicaments pour les désordres fonctionnels gastro-intestinaux
A04 Antiémétiques et anti-nauséeux
A05 Thérapeutique hépatique et biliaire
A06 Laxatifs
A07 Antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux
A08 Préparation contre l'obésité, produits de régime exclus
A09 Médicaments de la digestion, enzymes incluses
A10 Médicaments du diabète
A11 Vitamines
A12 Suppléments en minéraux
A13 Toniques
A14 Anabolisants à usage systémique
A15 Stimulants de l'appétit

B) SANG ET ORGANE HEMATOPOEITIQUES

B01 Anticoagulants, antiagrégants plaquettaires, thrombolytiques
B02 Antihémorragiques
B03 Anti-anémiques
B05 Succédanés du plasma et solutions pour perfusion

C) SYSTEME CARDIOVASCULAIRE

C01 Médicaments cardio-actifs
C02 Antihypertenseurs
C03 Diurétiques
C04 Vasodilatateurs périphériques
C05 Vasoprotecteurs
C07 Bêta-bloquants
C08 Inhibiteurs calciques
C09 Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine
C10 hypolipémiants

D) DERMATOLOGIE

D01 Antifongiques en dermatologie
D02 Emollients et protecteurs
D03 Traitement des plaies et des ulcères
D04 Antiprurigineux, y compris antihistaminiques, anesthésiques, etc

D05 Traitement du psoriasis
D06 Antibiotiques et médicaments chimiothérapiques à usage dermatologique
D07 Corticostéroïdes, préparations dermatologiques
D08 Antiseptiques et désinfectants
D09 Pansements médicamenteux
D10 Préparation antiacnéiques
D11 Autres préparations dermatologiques

E) SYSTEME UROGENITAL ET HORMONES SEXUELLES

G01 Anti-infectieux et antiseptiques gynécologiques
G02 Autres produits gynécologiques
G03 Hormones sexuelles et modulateurs du système génital
G04 Médicaments urologiques

F) HORMONES SYSTEMIQUES, SAUF HORMONES SEXUELLES

H01 Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues
H02 Corticostéroïdes systémiques
H03 Thérapeutique thyroïdienne
H04 Hormones pancréatiques
H05 Médicaments de l'équilibre calcique

G) ANTI-INFECTIEUX SYSTEMIQUES

J01 Antibactériens systémiques
J02 Antimycosiques systémiques
J04 Antimycobactériens
J05 Antiviraux systémiques
J06 Sérums et immunoglobulines
J07 Vaccins

H) ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS

L01 Antinéoplasiques
L02 Thérapeutique endocrinienne
L03 Immunostimulants
L04 Immunosuppresseurs

I) APPAREIL LOCOMOTEUR

M01 Anti-inflammatoires et antirhumatismaux
M02 Produits topiques contre les douleurs musculaires et articulaires
M03 Myorelaxants
M04 Antigoutteux
M05 Médicaments pour le traitement des désordres osseux

J) SYSTEME NERVEUX CENTRAL

N01 Anesthésiques
N02 Analgésiques
N03 Antiépileptiques
N04 Antiparkinsoniens
N05 Psycholeptiques
N06 Psychoanaleptiques
N07 Autres médicaments du système nerveux central

K) ANTIPARASITAIRES, INSECTICIDES ET INSECTIFUGES

P01 Antiprotozoaires
P02 Antihelmenthiques
P03 Médicaments contre les ectoparasites, y compris scabicides, insecticides et insectifuges

L) SYSTEME RESPIRATOIRE

R01 Préparation nasales
R02 Médicaments laryngologiques
R03 Antiasthmatiques
R05 Produits contre la toux et les refroidissements
R06 Antihistaminiques systémiques

M) ORGANES SENSORIELS

S01 Ophtalmologie
S02 Otologie
S03 Préparations ophtalmologiques et otologiques

N) DIVERS

V01 Allergènes
V03 Autres médicaments
V04 Produits diagnostiques
V06 Alimentation
V07 Autres produits non médicamenteux
V09 Produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique
V10 Produits radiopharmaceutiques à usage thérapeutique
V20 Pansements chirurgicaux

ANNEXE 4 :

Tableau récapitulatif des EI (échantillon 1)

N°	Age Sexe	Service	EI	Type d'EI (MedDRA)	Médicaments	Classe pharmacologique	Classification ATC	Date de survenue	Motif d'hospit	Déclaration au CRPV	Texte mettant en évidence un EI	Mot clé retenu	Relation de causalité méd/EI	EI Grave
1	4 F	Réa péd	Allergie	Etat général	Claforan Vancomycine	Antibiotiques	Antibactériens systémiques J01	févr-06	Non	Non	Réaction allergique immédiate	Allergique	A	Non
2	67 F	HDJ Pneumo	Nausées	Troubles digestifs	Tégéline	Immunoglobulines	Immunoglobulines J06	févr-06	Non	Non	Pendant la perfusion, quelques nausées	Aucun	A	Non, mais déclaration MDS obligatoire
3	50 F	Onco	Asthénie grade 2	Etat général	Taxol Carboplatine	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Asthénie grade 2	Aucun	B	Non
4	70 M	Néphro	Thrombopénie	Hématologique	Tégrétol	Antiépileptiques	Antiépileptiques N03	févr-06	Non	Non	Toxicité du tégrétol	Toxicité	A	Non
5	59 M	HDJ Oncohémato	Zona Insuffisance cardiaque Polyneuropathies axonales sévères diffuses, sensitives et motrices Dyspnée Thrombose veineuse	Neuro-psychologique	VAD	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques-L01	14/12/05 EI persistants en févr-06	Oui	Non	A l'issue de la 3ème cure s'installent plusieurs complications graves nécessitant une hospitalisation prolongée : zona, aggravation de l'insuffisance cardiaque polyneuropathies axonales sévères diffuses, sensitives et motrices	Aucun	A	Oui
5	59 M	Hémato	Zona Polyneuropathie	Infection	Oncovin Adriamycine Dexamethasone	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	14/12/05 EI persistants en févr-06	Oui	Non	Zona fessier	Aucun	B	Oui
5	59 M	Hémato	Hypotension artérielle	Cardio-vasculaire	Cardensiel	Antihypertenseurs	Inhibiteurs calciques C08	févr-06	Non	Non	Hypotension orthostatique	Aucun	B	Non
6	71 M	HDJ Oncohémato	Agranulocytose fébrile laryngite	Hématologique	Chloraminophène Médrol	Antinéoplasiques Corticoïdes	Antinéoplasiques L01	juin-05	Oui	Non	Agranulocytose fébrile laryngite	Agranulocytose fébrile	B	Oui
6	71 M	HDJ Oncohémato	Nausées	Troubles digestifs	R-CHOP	Antinéoplasiques Corticoïdes	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Nausées + chimiothérapie	Aucun	B	Non
6	71 M	HDJ Oncohémato	Nausées Vomissements	Troubles digestifs	R-CHOP	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	janv-06	Non	Non	Etat nauséeux	Aucun	B	Non
7	64 F	HDJ Néphro	Diarrhées	Troubles digestifs	Cellcept	Immunosuppresseurs	Immunosuppresseurs L04	févr-06	Non	Non	Se trouve probablement surdosée	Surdosée	A	Non
8	63 M	HDJ Pneumo	Mauvaise tolérance	Etat général	Navelbine	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Mauvaise tolérance de cette chimiothérapie	Mauvaise tolérance	A	Non
9	42 M	Infectio	Insuffisance rénale	Uro-néphrologique	Viread	Antirétroviraux	Antiviraux à usage systémique J05	févr-06	Non	Non	Fonction rénale également altérée d'origine multi-factorielle (hypotension, bas débit cardiaque, VIREAD).	Aucun	A	Non
9	42 M	Infectio	Surdosage en AVK	Cardio-vasculaire	?	Anticoagulants	Antithrombotiques B01	févr-06	Oui	Non	Surdosage INR=7	Surdosage	A	Oui

N°	Age Sexe	Service	EI	Type d'EI (MedDRA)	Médicaments	Classe pharmacologique	Classification ATC	Date de survenue	Motif d'hospit	Déclaration au CRPV	Texte mettant en évidence un EI	Mot clé retenu	Relation de causalité méd/EI	EI Grave
10	60 F	HDJ Oncohémato	Nausées Vomissements Asthénie	Troubles digestifs	Taxol	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Nausées + Chimio Vomissements Asthénie	Aucun	B	Non
10	60 F	HDJ Oncohémato	Céphalées Asthénie	Neuro-psychologique	Taxol	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Céphalées post-chimio intrathécale Asthénie intense post-cure	Post-chimiothérapie	A	Non
11	4 M	Soins protégés	Aplasie fébrile	Hématologique	Purinethol Methotrexate	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Oui	Non	Aplasie fébrile	Aplasie fébrile	B	Oui
12	68 M	HDJ Pneumo	Nausées Vomissements	Troubles digestifs	Taxotère Cisplatine	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Précédente cure mal supportée avec des vomissements importants	Aucun	A	Non
13	8 M	Réa péd	Hypothyroidie	Troubles endocriniens	Cordarone	Antiarythmiques	Médicaments cardiaques C01	ATCD date ? Sous thyroxine	Non	Non	Hypothyroidie secondaire à la prise de Cordarone	Aucun	A	Non
13	8 M	Réa péd	Intoxication digitalique Décès	Cardio-vasculaire	Digoxine	Antiarythmiques	Médicaments cardiaques C01	févr-06	Oui	Non	Intoxication digitalique- Digidot	Intoxication Digidot	A	Oui
14	51 F	Onco	Rhinite	Infection	Gemzar Oxaliplatine	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Rhinite non fébrile + Chimio	Aucun	B	Non
14	51 F	Onco	Somnolence	Neuro-psychologique	?	Antalgiques	Analgésiques N03	févr-06	Non	Non	Somnolence sous morphine	Aucun	A	Non
15	66 M	Cardio et urg	Myosis Somnolence	Neuro-psychologique	?	Antalgiques	Analgésiques N03	févr-06	Non	Non	Signes de surdosage en morphiniques (myosis, somnolence)	Surdosage Myosis	A	Oui
15	66 M	Cardio et HTA	Somnolence	Neuro-psychologique	Atarax Xanax Morphine	Benzodiazépines Morphiniques	Analgésiques N03	févr-06	Non	Non	Hypersomnolence probablement iatrogène (grosses doses d'Atarax, de Xanax et de Morphine)	Iatrogène	A	Non
16	67 M	Neurophysio sommeil	Troubles du sommeil	Neuro-psychologique	Deroxat	Antidépresseurs	Psychoanaleptiques N06	févr-06	Non	Non	Importante réduction du sommeil paradoxal qui rentre dans le cadre de la prise de Deroxat	Aucun	A	Non
17	51 M	Pneumo	Hallucinations visuelles	Neuro-psychologique	?	Benzodiazépines	Psycholeptiques N05	févr-06	Non	Non	Syndrome de sevrage aux benzodiazépines	Syndrome de sevrage	A	Non
18	79 F	Rhumato	Anémie	Hématologique	Préviscan Méthotrexate	Anticoagulants Antimétabolites	Non Classé (Association)	févr-06	Oui	Non	Anémie + Préviscan + méthotrexate	Aucun	C	Oui
19	65 M	HDJ Pneumo	Hémoptysies Vertiges Nausées	Cardio-vasculaire	Taxotère	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Hémoptysies, Vertiges, Nausées + Chimio	Hémoptysie	B	Non
20	33 M	Pneumo	Tremblements	Neuro-psychologique	Prograf	Immunosuppresseurs	Immunosuppresseurs L04	févr-06	Non	Non	Léger surdosage en prograf	Surdosage	A	Non
21	69 M	HDJ Pneumo	Nausées Mycose digestive	Troubles digestifs	Carboplatine Gemzar	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Nausées, Mycose digestive + Chimio	Aucun	B	Non

N°	Age Sexe	Service	EI	Type d'EI (MedDRA)	Médicaments	Classe pharmacologique	Classification ATC	Date de survenue	Motif d'hospit	Déclaration au CRPV	Texte mettant en évidence un EI	Mot clé retenu	Relation de causalité méd/EI	EI Grave
22	73 F	Cardio et HTA	OMI	Cardio-vasculaire	Iperten	Antihypertenseurs	Inhibiteurs calciques C08	févr-06	Non	Non	OMI probablement liés au traitement par calcium bloquant	Aucun	A	Non
23	0,1 M	Néonat et réa inf	Malformation rénale	Uro-néphrologique	Alepsal Tegretol	Antiépileptiques	Antiépileptiques N03	au cours de la grossesse 2005 malformation	Oui	Non	Dysplasie rénale bilatérale + Alepsal et tégretol	Aucun	C	Oui
24	47 F	Transplant	Diabète cortico-induit	Troubles endocriniens	?	Corticoïdes	Corticoïdes à usage systémique H02	18/01/2006 au cours de l'hospit	Non	Non	Diabète cortico-induit	Cortico-induit	A	Non
24	47 F	HDJ Néphro	Tremblements	Neuro-psychologique	Prograf	Immunosuppresseurs	Immunosuppresseurs L04	févr-06	Non	Non	Quelques tremblements à mettre en rapport avec le prograf	Aucun	A	Non
25	68 F	Réa méd	Aplasie Choc septique Décès	Hématologique	?	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Oui	Non	Aplasie post-chimiothérapie	Post-chimiothérapie	A	Oui
26	51 M	HDJ Pneumo	Nausées Perte de poids	Troubles digestifs	Taxotère	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Nausées Perte de poids	Aucun	B	Non
27	58 M	Chir thor et vasc	Thrombopénie	Hématologique	Elisor Efferalgan codéiné Oflocet Ceftriaxone…	Hypocholestérolémiants Antalgiques Antibiotiques	Non Classé (Association)	févr-06	Non	Non	Thrombopénie importante iatrogène	Iatrogène	A	Oui
28	18 M	URC	Cytolyse hépatique Cholestase	Manifestations hépatiques	?	?	Non Classé (Association)	févr-06	Non	Non	Cytolyse et cholestase probablement médicamenteuse	Médicamenteuse	A	Non
29	60 M	Hémato	Agranulocytose fébrile Mucite	Hématologique	Aracytine	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	Févr-06 au cours de l'hospit	Non	Non	Train fébrile apparu sous aracytine Agranulocytose fébrile	Agranulocytose fébrile	A	Oui
29	60 M	Hémato	Insuffisance rénale	Uro-néphrologique	Targocid	Antibiotiques	Antibactériens systémiques J01	19/01/2005 au cours de l'hospit	Non	Non	Insuffisance rénale sous furosémide et glycopeptides	Aucun	A	Non
30	33 M	HDJ Pneumo	Euphorie Somnolence	Neuro-psychologique	MEOPA	Anesthésiques	Non Classé (Association)	févr-06	Non	Non	Endoscopie sous MEOPA et ce traitement avait induit des troubles du comportement à type d'euphorie en alternance avec des épisodes de somnolence	Aucun	A	Non
31	20 F	SIPOT	Myosis Bradypnée	Respiratoire	?	Antalgiques	Analgésiques N03	févr-06	Non	Non	Myosis discret avec bradypnée par moment : baisse des posologie des morphiniques	Myosis	A	Non
32	52 F	Infectio	Trouble confusionnel	Neuro-psychologique	?	Antibiotiques Neuroleptiques	Anesthésiques N01	févr-06	Non	Non	origine iatrogène origine médicamenteuse	Iatrogène Médicamenteuse	A	Non

N°	Age Sexe	Service	EI	Type d'EI (MedDRA)	Médicaments	Classe pharmacologique	Classification ATC	Date de survenue	Motif d'hospit	Déclaration au CRPV	Texte mettant en évidence un EI	Mot clé retenu	Relation de causalité méd/EI	EI Grave
33	80 M	Neurochir	Hématome sous dural chronique	Cardio-vasculaire	Sintrom	Anticoagulants	Antithrombotiques B01	févr-06	Oui	Non	Vitamine K	Vitamine K Hématome sous dural	B	Oui
34	90 M	Infectio	Diarrhée post-ATB	Troubles digestifs	Pyostacine	Antibiotiques	Antibactériens systémiques J01	févr-06	Non	Non	Origine médicamenteuse	Médicamenteuse	A	Non
35	75 M	Cardio et urg	Hyperthyroidie	Troubles endocriniens	Cordarone	Antiarythmiques	Médicaments cardiaques C01	01/11/2005 patient toujours sous néomercazole	Oui	Non	Hyperthyroidie sous cordarone	Hyperthyroidie sous cordarone	A	Non
36	76F	Infectio	Hémorragies Anémie microcytaire	Hématologique	Préviscan	Anticoagulants	Antithrombotiques B01	févr-06	Non	Non	Hémorragies sous AVK favorisées par un traitement par AVK	Aucun	A	Non
37	44F	Pneumo	Insuffisance rénale Acidose métabolique	Uro-néphrologique	Prograf Diamox	Immunosuppresseurs Diurétiques	Non Classé (Association)	févr-06	Non	Non	Insuffisance rénale probablement favorisée par la prise de Diamox	Aucun	A	Non
38	74F	HDJ Oncohémato	Desquamation mains et pieds	Dermatologique	Taxotère	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Desquamation mains et pieds	Aucun	B	Non
39	38 M	Cardio et urg	Hyperthyroidie	Troubles endocriniens	Cordarone	Antiarythmiques	Médicaments cardiaques C01	ATCD date ? Mais patient toujours sous néomercazole	Non	Non	Neomercazole + cordarone hyperthyroidie à la cordarone	Aucun	A	Non
40	83 M	Chir thor et vasc	Surdosage AVK	Cardio-vasculaire	Préviscan	Anticoagulants	Antithrombotiques B01	févr-06	Non	Non	Surdosage en AVK observé dans le service	Surdosage	A	Non
41	59 M	Hémato	Insuffisance rénale aigüe	Uro-néphrologique	?	Antibiotiques Antifongiques Produit de contraste iodé	Non Classé (Association)	nov-05	Non	Non	Insuffisance rénale aigüe (AG + Glycopeptides + amphoB + injection iodée	Aucun	A	Oui
41	59 M	Réa méd	Aplasie fébrile	Hématologique	Fludarabine Melphalan	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Aplasie fébrile	Aplasie fébrile	B	Oui
41	59 M	Réa méd	surdosage ciclosporine toxicité neutrologique	Neuro-psychologique	Ciclosporine	Immunosuppresseurs	Immunosuppresseurs L04	févr-06	Non	Non	Contexte de surdosage en ciclosporine + troubles neurologiques	Surdosage	A	Non
42	56 M	Réa méd	Surdosage Prograf	Etat général	Prograf	Immunosuppresseurs	Immunosuppresseurs L04	févr-06	Non	Non	Surdosage Prograf	Surdosage	A	Non
43	52 F	HDJ Pneumo	Syndrome paranéoplasique Anémie	Hématologique	Paraplatine Etoposide	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Anémie+ chimiothérapie	Aucun	B	Non
43	52 F	Réa méd	Mauvaise tolérance	Etat général	Tégéline	Immunoglobulines	Immunoglobulines J06	janv-06	Non	Oui	Un traitement d'essai par Tégéline est débuté mais il est mal toléré.	Aucun	A	Non. mais déclaration MDS obligatoire

N°	Age Sexe	Service	EI	Type d'EI (MedDRA)	Médicaments	Classe pharmacologique	Classification ATC	Date de survenue	Motif d'hospit	Déclaration au CRPV	Texte mettant en évidence un EI	Mot clé retenu	Relation de causalité méd/EI	EI Grave
44	69 M	Cardio et urg	IRA	Uro-néphrologique	?	Produits de contraste iodés	Produits de contraste iodés V08	févr-06	Non	Non	Augmentation modérée de la créatininémie suite à l'injection iodée	Aucun	A	Non
45	15M	Réa méd	Eruption cutanée	Dermatologique	Tazocilline Oflocet Tibéral	Antibiotiques	Antibactériens systémiques J01	févr-06	Non	Non	La tazocilline est rapidement arrêtée devant une éruption cutanée et modifiée par de l'Axepim.	Eruption cutanée	A	Non
46	79F	Néphro	Insuffisance rénale aiguë Hyperkaliémie	Uro-néphrologique	Triatec	Antihypertenseurs	Médicaments agissant sur le systéme rénine angiotensine C09	févr-06	Oui	Non	Insuffisance rénale aiguë hyperkaliémie + Triatec	Aucun	C	Oui
47	65 M	Onco	Nausées Vomissements	Troubles digestifs	Gemzar Carboplatine	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Nausées et vomissements grade 2 pendant quelques jours suivant la chimiothérapie	Aucun	B	Non
47	65 M	Onco	Somnolence	Neuro-psychologique	Skénan	Antalgiques	Analgésiques N03	févr-06	Non	Non	Somnolence pénible pour le patient qui a motivé l'arrêt du skénan	Aucun	A	Non
48	64 M	Réa méd	Surdosage en morphiniques Somnolence Détresse respiratoire aigüe Myosis	Neuro-psychologique	Actiskénan Durogésic Skénan	Antalgiques	Analgésiques N03	févr-06	Non	Non	Patient très somnolent, en myosis.Amélioration rapide neurologique et respiratoire après une ampoule de Narcan en faveur d'un surdosage en morphiniques	Myosis Narcan Surdosage	A	Oui
49	78 F	Cardio et HTA	Œdème aigu du poumon	Cardio-vasculaire	Cardensiel	Antihypertenseurs	Inhibiteurs calciques C08	févr-06	Non	Non	A J5 d'une introduction de Cardensiel, survenue d'un œdème aigu du poumon	Aucun	A	Oui
49	78 F	Réa méd	Saignement Déglobulisation	Cardio-vasculaire	Calciparine Kardégic Plavix	Anticoagulants Antiagrégants	Antithrombotiques B01	févr-06	Non	Non	Nous entreprenons dès l'admission une anticoagulation à dose curative par Calciparine, en association au plavix et au Kardégic mais nous diminuons la Calciparine en raison d'une perte de 2 points d'hémoglobine et d'un saignement au niveau de sa tumeur du sein droit	Saignement Déglobulisation	A	Non
49	78 F	Cardio et urg	Œdème aigu du poumon	Cardio-vasculaire	Cardensiel	Bétabloquants	Inhibiteurs calciques C08	févr-06	Non	Non	A J5 d'une introduction de Cardensiel, survenue d'un œdème aigu du poumonOAP sur myocardiopathie ischémique dans les suites d'une introduction de bétabloquants	Aucun	A	Oui

N°	Age Sexe	Service	EI	Type d'EI (MedDRA)	Médicaments	Classe pharmacologique	Classification ATC	Date de survenue	Motif d'hospit	Déclaration au CRPV	Texte mettant en évidence un EI	Mot clé retenu	Relation de causalité méd/EI	EI Grave
50	68 F	HDJ Cardio	Asthénie (anémie ?) Vertiges Hypotension artérielle	Cardio-vasculaire	Atacand Lasilix Bisoprolol	Antihypertenseurs	Non Classé (Association)	févr-06	Non	Non	Asthénie Vertiges hypotension artérielle + antihypertenseurs	Aucun	A	Non
51	75 M	Chir dig et urg	Altération de l'état général Diarrhées Insuffisance rénale fonctionnelle	Uro-néphrologique	?	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06 hospit le 24/01/06	Oui	Non	Au décours de sa dernière cure, Altération de l'état général avec diarrhées profuses Deshydratation Insuffisance rénale fonctionnelle	Aucun	A	Oui
52	54 F	Rhumato	Toxicité hépatique	Manifestations hépatiques	Méthotrexate	Antinéoplasiques Antimétabolite	Antinéoplasiques L01	Aout 2005	Non	Non	Méthotrexate arrêté pour toxicité hépatique	Toxicité	A	Non
53	39 M	HDJ Néphro	Protéinurie Lésions du néphron	Uro-néphrologique	Ciclosporine	Immunosuppresseurs	Immunosuppresseurs L04	févr-06	Non	Non	Lésions de toxicité de la ciclosporine	Toxicité	A	Oui
54	81 F	Néphro	Insuffisance rénale aiguë	Uro-néphrologique	?	Antihypertenseurs	Médicaments agissant sur le systéme rénine angiotensine C09	févr-06	Non	Non	Poussée d'insuffisance rénale aiguë sous inhibiteur de l'enzyme de conversion	Aucun	A	Non
55	86 F	Cardio et urg	Cytolyse hépatique Augmentation des CPK	Manifestations hépatiques	Elisor Lercan	Hypocholestérolémiants Antihypertenseurs	Non Classé (Association)	févr-06	Non	Non	CPK augmentée. Cytolyse hépatique très rapidement corrigée à l'arrêt des statines donc probable réaction enzymatique aux statines	Aucun	A	Non
56	84 F	Pneumo	Rectorragies	Cardio-vasculaire	Préviscan	Anticoagulants	Antithrombotiques B01	sept-octobre 2005	Non	Non	Rectorragies + AVK	Rectorragies	B	Non
56	84 F	Pneumo	Surdosage AVK Augmentation TP	Cardio-vasculaire	Préviscan	Anticoagulants	Antithrombotiques B01	févr-06	Non	Non	adaptation des AVK très difficile avec un surdosage	Surdosage	A	Non
57	69 M	Chir dig et urg	Hématome du psoas	Cardio-vasculaire	?	Anticoagulants	Antithrombotiques B01	févr-06	Oui	Non	Hématome de la gaine des droits à gauche Accidents aux anticoagulants mineur	Hématome	A	Oui
58	59 M	Pneumo	Episodes infectieux	Infection	Prograf Imurel	Immunosuppresseurs	Immunosuppresseurs L04	févr-06	Non	Non	Prograf diminué compte tenu d'un taux résiduel un peu haut afin d'essayer d'éviter au maximum de nouveaux épisodes infectieux	Aucun	A	Non
59	47 M	Onco	Paresthésies	Neuro-psychologique	LV5FU Cisplatine	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Paresthésies dues au cisplatine modérées	Aucun	A	Non
60	58 M	Néphro	Insuffisance rénale aiguë anurique	Uro-néphrologique	Amiklin	Antibiotiques	Antibactériens systémiques J01	févr-06	Non	Non	Toxicité médicamenteuse	Toxicité Médicamenteuse	A	Oui
61	59 M	Cardio et urg	Hyperthyroidie	Troubles endocriniens	Cordarone	Antiarythmiques	Médicaments cardiaques C01	il y a 10 ans mais toujours sous néomercazole	Non	Non	Neomercazole + cordarone hyperthyroidie à la cordarone	Aucun	A	Non

N°	Age Sexe	Service	EI	Type d'EI (MedDRA)	Médicaments	Classe pharmacologique	Classification ATC	Date de survenue	Motif d'hospit	Déclaration au CRPV	Texte mettant en évidence un EI	Mot clé retenu	Relation de causalité méd/EI	EI Grave
62	56 F	Réa méd	Allergie	Etat général	Pénicilline	Antibiotiques	Antibactériens systémiques J01	févr-06	Non	Non	Devant une allergie aux pénicillines, la patiente est mise sous Rocephine.	Allergie	A	Non
63	65 F	Neurochir	Hématome sous dural chronique Hématome sous arachnoidien	Hématologique	?	Anticoagulants	Antithrombotiques B01	févr-06	Oui	Non	Rupture de la fistule associée au traitement anticoagulant	Hématome sous-dural	A	Oui
63	65 F	Chir dig et urg	Colite infectieuse à Clostridium difficile	Infection	?	Antibiotiques	Antibactériens systémiques J01	févr-06	Non	Non	Colite infectieuse à Clostridium difficile + antibiothérapie large et prolongée, se compliquant à son tour d'une colite infectieuse à clostridium perfringens.	Aucun	A	Oui
64	54 F	HDJ Pneumo	Thrombopénie Augmentation des transaminases	Hématologique	Gemzar	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Plaquettes à 76 ce qui nous incite à diminuer la posologie de Gemzar	Aucun	A	Non
65	62 M	Chir dig et urg	Eruption érythémateuse	Dermatologique	Xenetix	Produits de contraste iodés	Produits de contraste iodés V08	févr-06 au cours de l'hospit	Non	Non	Après injection d'iode, éruption érythémateuse du tronc	Eruption érythémateuse	A	Non
66	44 F	Pneumo	Hépatite cytolytique et cholestatique	Manifestations hépatiques	Effexor Noctamide	Antidépresseurs	Psychoanaleptiques N06	févr-06	Non	Non	Hépatite cytolytique et cholestatique probablement d'origine médicamenteuse	Médicamenteuse	A	Non
67	73 M	Hémato	Hyperthermie	Etat général	?	Immunoglobulines	Immunoglobulines J06	févr-06	Non	Oui	Hyperthermie au cours d'une transfusion de gammaglobulines.	Aucun	A	Non
68	34 F	HDJ Néphro	Fourmillements dans les mains	Neuro-psychologique	Prograf	Immunosuppresseurs	Immunosuppresseurs L04	févr-06	Non	Non	Prograf à la limite supérieure souhaitée et elle se plaint de fourmillements	Aucun	A	Non
69	51 M	Infectio	Aplasie médullaire	Hématologique	Rovalcyte	Antiviraux	Antiviraux à usage systémique J05	févr-06	Oui	Oui	Aplasie médicamenteuse d'origine médicamenteuse	Médicamenteuse	A	Oui
69	51 M	Infectio	Insuffisance rénale aiguë	Uro-néphrologique	Viread	Antirétroviraux	Antiviraux à usage systémique J05	févr-06	Non	Non	Insuffisance rénale sous aiguë sous Viread + probablement en rapport avec le viread, responsable d'une nécrose tubulaire aiguë	Aucun	A	Oui
70	68 F	Rhumato	Hépatotoxicité	Manifestations hépatiques	Arava	Immunosuppresseurs	Immunosuppresseurs L04	janv-06	Non	Non	Traitée initialement par Arava, traitement arrêté face à une hépato-toxicité,	Hépatotoxicité	A	Non
70	68 F	Rhumato	Infection	Infection	Humira	Immunosuppresseurs	Immunosuppresseurs L04	févr-06	Non	Non	Arrêt transitoire du traitement par Humira devant l'apparition durant l'hospitalisation d'une infection buccale à herpès simplex	Aucun	A	Non

N°	Age Sexe	Service	EI	Type d'EI (MedDRA)	Médicaments	Classe pharmacologique	Classification ATC	Date de survenue	Motif d'hospit	Déclaration au CRPV	Texte mettant en évidence un EI	Mot clé retenu	Relation de causalité méd/EI	EI Grave
71	47 M	Néphro	Hypoglycémie	Troubles métaboliques	Insulatard	Insulines	Médicaments du diabète A10	févr-06	Oui	Non	Hypoglycémie + Insuline	Aucun	B	Oui
72	25 M	Infectio	Douleurs abdominales Vomissements	Troubles digestifs	Clamoxyl	Antibiotiques	Antibactériens systémiques J01	févr-06	Oui	Non	Intolérance digestive intolérance médicamenteuse	Intolérance Médicamenteuse	A	Oui
73	72 F	Infectio	Intolérance digestive	Troubles digestifs	Augmentin	Antibiotiques	Antibactériens systémiques J01	févr-06	Non	Non	Intolérance digestive à l'Augmentin	Intolérance	A	Non
74	56 M	HDJ Pneumo	Brûlures gastriques	Troubles digestifs	Solupred	Corticoïdes	Corticoïdes à usage systémique H02	févr-06	Non	Non	Brûlures gastriques qui peuvent être liées éventuellement à la prise de cortisone	Aucun	A	Non
75	40 F	Néphro	Pneumopathie	Respiratoire	Mabthera	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Oui	Non	Pneumopathie toux + Mabthéra	Aucun	A	Oui
76	71 M	Hémato	Erythème noueux Aplasie	Dermatologique	Vésanoid Atra (acide tout trans-rétinoïque) Daunorubicine Aracytine	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Erythème noueux à l'ATRA	Erythème noueux	A	Oui
77	66 M	Réa méd	Rectorragies Méléna Hématèmèse Ulcère	Cardio-vasculaire	Kardégic Plavix	Antiagrégants	Antithrombotiques B01	févr-06	Oui	Non	Rectorragies abondantes avec déglobulisation Méléna hématèmèse	Rectorragies Déglobulisation Méléna Hématémèse	B	Oui
78	83 F	Pneumo	Métrorragies	Cardio-vasculaire	Préviscan Héparine	Anticoagulants	Antithrombotiques B01	19/01/2006 au cours de l'hospit	Non	Non	Métrorragies + Préviscan et Héparine	Métrorragies	C	Non
79	34 M	Transplant	Diabète	Troubles métaboliques	Corticoides Prograf	Corticoïdes Immunosuppresseurs	Non Classé (Association)	févr-06	Non	Non	Besoins insuliniques importants en post-greffe immédiat. Diminution à la faveur de l'arrêt des perfusions et de la diminution des doses de stéroïdes	Aucun	A	Non
80	85 M	HDJ Pneumo	Thrombopénie Neutropénie	Hématologique	Gemzar	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Thrombopénie + réalisation de l'injection (gemzar) à 75% de la dose	Aucun	A	Non
81	62 M	Onco	Diarrhées	Troubles digestifs	LV5FU Cisplatine	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Intercure : diarrhées	Aucun	B	Non
81	62 M	Onco	Diarrhées chroniques	Troubles digestifs	LV5FU Cisplatine	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Intercure : persistance des diarrhées chroniques	Aucun	B	Non
82	64 M	HDJ Pneumo	Asthénie Perte de poids Nausées Maux de tête	Etat général	Gemzar Cisplatine	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Asthénique Perte de 2 kg depuis la dernière cure	Aucun	B	Non

N°	Age Sexe	Service	EI	Type d'EI (MedDRA)	Médicaments	Classe pharmacologique	Classification ATC	Date de survenue	Motif d'hospit	Déclaration au CRPV	Texte mettant en évidence un EI	Mot clé retenu	Relation de causalité méd/EI	EI Grave
83	68 F	Cardio et HTA	Dégradation de la fonction rénale Hypotension	Uro-néphrologique	Aprovel	Antihypertenseurs	Médicaments agissant sur le systéme rénine angiotensine C09	févr-06	Non	Non	Dégradation de la fonction rénale et Hypotension sous ARA II	Aucun	A	Non
84	83 F	Pneumo	Hémoptysie	Cardio-vasculaire	Plavix Deroxat	Antiagrégants Antidépresseurs	Non Classé (Association)	févr-06	Oui	Non	Hémoptysie	Hémoptysie	C	Oui
85	70 M	Cardio et urg	Surdosage en AVK dans un contexte de poussée d'IR	Cardio-vasculaire	?	Anticoagulants	Antithrombotiques B01	févr-06	Non	Non	Surdosage AVK INR 16 Vitamine K et Kaskadil	Surdosage Vitamine K Kaskadil	A	Oui
86	73 F	Infectio	Eruption cutanée	Dermatologique	Clamoxyl	Antibiotiques	Antibactériens systémiques J01	févr-06	Non	Non	Allergie à l'amoxicilline érythème prurigineux	Allergie	A	Non
87	56 M	Onco	Constipation sous Zophren	Dermatologique	Zophren	Antiémétiques	Antiémétiques antinauséeux A04	févr-06	Non	Non	Intercure : alopécie grade 3 constipation sous Zophren	Alopécie	A	Non
87	56 M	Onco	Alopécie	Troubles digestifs	Adriamycine Holoxan	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Constipation sous Zophren	Aucun	A	Non
87	56 M	Onco	Surdosage en AVK	Cardio-vasculaire	?	Anticoagulants	Antithrombotiques B01	févr-06	Non	Non	Surdosage en AVK, INR=6,2	Surdosage	A	Non
88	59 F	URC	Hématome rétro-péritonéal	Cardio-vasculaire	Innohep Kardégic	Anticoagulants Antiagrégants	Antithrombotiques B01	févr-06	Oui	Non	Hématome rétro-péritonéal droit sous anticoagulants	Hématome du psoas	A	Oui
89	64 F	Onco	Syndrome pied-main	Dermatologique	Caelyx	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Régression du syndrome pied-main	Syndrome main/pied	B	Oui
90	50 F	Néphro	Infections à répétition	Infection	Cellcept	Immunosuppresseurs	Immunosuppresseurs L04	févr-06	Oui	Non	Arrêt du Cellcept qui favorise les infections à répétitions	Aucun	A	Oui
91	62 M	Cardio et urg	Réaction pseudo-allergique	Etat général	?	Produits de contraste iodés	Produits de contraste iodés V08	févr-06	Non	Non	Authentique choc à l'iode, se manifestant par une baisse progressive de la tension artérielle	Aucun	A	Oui
92	82 M	Réa méd	Sédation excessive	Neuro-psychologique	Gardénal	Anticonvulsivants	Antiépileptiques N03	févr-06	Non	Non	Le Gardénal est arrêté et remplacé par la Dépakine en raison des effets sédatifs suspectés.	Aucun	A	Non
92	82 M	Réa méd	Cholestase Cytolyse	Manifestations hépatiques	Dépakine	Anticonvulsivants	Antiépileptiques N03	févr-06	Non	Non	Le bilan hépatique se dégrade rapidement avec apparition d'une cholestase majeure à bilirubine normale, également d'une cytolyse à 2 fois la normale. Nous stoppons les médicaments hépatotoxiques comme le Mopral et la Dépakine	Aucun	A	Non
93	70 F	Rhumato	Somnolence	Neuro-psychologique	Durogésic 50	Antalgiques	Analgésiques N03	févr-06	Oui	Non	Somnolence importante liée au morphiniques	Aucun	A	Oui
94	72 M	Réa méd	Rectorraggies	Cardio-vasculaire	Plavix	Antiagrégants	Antithrombotiques B01	févr-06	Oui	Non	Rectorragies sang rouge + Plavix	Rectorragies	B	Oui

N°	Age Sexe	Service	EI	Type d'EI (MedDRA)	Médicaments	Classe pharmacologique	Classification ATC	Date de survenue	Motif d'hospit	Déclaration au CRPV	Texte mettant en évidence un EI	Mot clé retenu	Relation de causalité méd/EI	EI Grave
95	43 M	Hémato	Aplasie fébrile	Hématologique	Novantrone Aracytine	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Oui	Durant le période d'aplasie, pic de température ayant nécéssité une antibiothérapie	Agranulocytose fébrile	B	Oui
96	76 M	Pneumo	Agranulocytose	Hématologique	Augmentin	Antibiotiques	Antibactériens systémiques J01	févr-06	Non	Non	Agranulocytose probablement d'origine médicamenteuse	Médicamenteuse	A	Oui
97	59 F	HDJ Néphro	Anémie	Hématologique	Atacand Cellcept	Antihypertenseurs	Médicaments agissant sur le systéme rénine angiotensine C09	févr-06	Non	Non	Possible que l'association Atacand Cellcept joue un rôle dans cette anémie	Aucun	A	Non
98	66 M	Infectio	Céphalées	Neuro-psychologique	Oflocet	Antibiotiques	Antibactériens systémiques J01	févr-06	Non	Non	Céphalées sous quinolones	Aucun	A	Non
99	57 M	HDJ Pneumo	Asthénie Nausées Vomissements	Troubles digestifs	Gemzar	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Très asthénique. Toujours des nausées importantes avec des vomissements occasionnels	Aucun	B	Non
100	46 M	URC	Cytolyse hépatique	Manifestations hépatiques	Valium Rivotril Augmentin	Antiépileptiques Antibiotiques	Non Classé (Association)	févr-06	Non	Non	Cytolyse hépatique probablement d'origine médicamenteuse	Médicamenteuse	A	Non
101	93 M	Chir dig et urg	Surdosage en sintrom Hématome du psoas	Cardio-vasculaire	Sintrom	Anticoagulants	Antithrombotiques B01	févr-06	Oui	Non	Surdosage en sintrom Hématome du psoas	Surdosage Hématome	A	Oui
102	56 M	Neurochir	Hématome sous dural chronique bilatéral	Cardio-vasculaire	?	Anticoagulants	Antithrombotiques B01	févr-06	Oui	Non	Traitement sous AVK + hématome sous dural	Hématome sous-dural	C	Oui
103	59 M	Hémato	Aplasie Fébrile Diarrhées Mucite	Hématologique	?	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Fièvre non documentée et persistante en aplasie - toxicité digestive avec diarrhées secondaires au conditionnement- mucite de grade 3	Aplasie fébrile Toxicité digestive Mucite	B	Oui
103	59 M	Hémato	Insuffisance rénale aigüe	Uro-néphrologique	R-DHAP	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	déc-05	Non	Non	Insuffisance rénale aigüe consécutive à DHAP 3ème cure	Aucun	A	Oui
104	39 F	HDJ Oncohémato	Alopécie Rhinite	Dermatologique	FEC	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Repousse des cheveux Rhinite	Aucun	B	Non
105	13 F	Soins protégés	Mauvaise tolérance à la vancomycine	Etat général	Vancomycine	Antibiotiques	Antibactériens systémiques J01	déc-05	Non	Non	Mauvaise tolérance à la vancomycine	Mauvaise tolérance	A	Non
105	13 F	Soins protégés	Insuffisance hépatocellulaire Spondylodiscite aspergillaire	Manifestations hépatiques	Vincristine Cérubidine	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	3/11/2005 mais EI persistant jusque février 2006	Oui	Non	Insuffisance hépatocellulaire spondylodiscite aspergillaire	Aucun	B	Oui

N°	Age Sexe	Service	EI	Type d'EI (MedDRA)	Médicaments	Classe pharmacologique	Classification ATC	Date de survenue	Motif d'hospit	Déclaration au CRPV	Texte mettant en évidence un EI	Mot clé retenu	Relation de causalité méd/EI	EI Grave
106	52 F	Transplant	Diabète cortico-induit	Troubles métaboliques	Cortancyl	Corticoïdes	Corticoïdes à usage systémique H02	févr-06	Non	Non	A la faveur de la corticothérapie, décompensation glycémique ayant nécessité l'utilisation d'insuline de façon continue. Diminution drastique des besoins parallèle à la diminution de la posologie de cortancyl.	Aucun	A	Non
107	2 M	Réa péd	Allergie	Etat général	Zéclar	Antibiotiques	Antibactériens systémiques J01	févr-06	Non	Non	Réaction allergique au Zeclar	Allergique	A	Non
107	2 M	Pédiatrie A2	Réaction allergique	Etat général	Zéclar	Antibiotiques	Antibactériens systémiques J01	févr-06	Non	Non	Réaction allergique au Zéclar	Allergique	A	Non
107	2 M	Pédiatrie A2	Candidose digestive	Infection	Claforan Vancomycine Tibéral	Antibiotiques	Antibactériens systémiques J01	févr-06	Non	Non	ATB + Candidose	Aucun	B	Non
108	60 F	HDJ Néphro	Rhinite Bronchite	Infection	Néoral	Immunosuppresseurs	Immunosuppresseurs L04	févr-06	Non	Non	Toux + rhinite+ bronchite + immunosuppresseurs	Aucun	B	Non
109	40 M	Onco	Acouphène Troubles digestifs	Troubles digestifs	VP16 Cisplatine	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Oui	Non	Tolérance digestive moyenne marquée par des vomissements anticipatoires très importants	Aucun	A	Non
110	60 M	HDJ Pneumo	Anémie	Hématologique	Paraplatine Etoposide Méthotrexate	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Anémie + Chimio	Aucun	C	Non
111	40 M	URC	Mésusage Abcès de l'artère humérale	Cardio-vasculaire	Subutex	Médicaments utilisé dans la dépendance aux opiacés	Autres médicaments du système nerveux N07	févr-06	Oui	Non	Toxicomanie + Abcès de l'artère humérale	Aucun	A	Oui
112	68 M	HDJ Oncohémato	Infection	Infection	Méthotrexate	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	25/01/2006 EI persistant février	Non	Non	Colonies aspergillus niger	Aucun	B	Non
113	50 F	Rhumato	Augmentation des transaminases	Manifestations hépatiques	Rifadine Oflocet	Antibiotiques	Antibactériens systémiques J01	févr-06	Non	Non	Augmentation des transaminases	Aucun	A	Non
114	64 F	Hémato	Aplasie fébrile	Hématologique	Cytarabine Idarubicine	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	16 déc à février 2006	Non	Non	Aplasie émaillée par de nombreux épisodes infectieux	Agranulocytose fébrile	B	Oui
115	54 M	HDJ Oncohémato	Lymphome	Hématologique	Néoral Cellcept	Immunosuppresseurs	Immunosuppresseurs L04	2005 traitement chimio en cours	Non (chimio mais EI Grave)	Non	Lymphome B + immunosuppresseurs	Aucun	C	Oui
116	52 M	Pneumo	Diarrhée clostridium difficile	Infection	Fortum Colimycine	Antibiotiques	Antibactériens systémiques J01	févr-06	Oui	Non	Diarrhée clostridium difficile + traitement ATB	Aucun	B	Oui
117	84 F	Infectio	Hémorragies digestives Méléna	Cardio-vasculaire	Préviscan	Anticoagulants	Antithrombotiques B01	août-05	Non	Non	Déglobulisation sous AVK	Déglobulisation	A	Oui

N°	Age Sexe	Service	EI	Type d'EI (MedDRA)	Médicaments	Classe pharmacologique	Classification ATC	Date de survenue	Motif d'hospit	Déclaration au CRPV	Texte mettant en évidence un EI	Mot clé retenu	Relation de causalité méd/EI	EI Grave
118	70 M	Neurochir	Hématome sous dural	Cardio-vasculaire	?	Anticoagulants	Antithrombotiques B01	févr-06	Oui	Non	Traitement par AVK + hématome sous dural	Hématome sous-dural	B	Oui
119	50 F	Rhumato	Diarrhée Fièvre	Troubles digestifs	Enbrel	Immunosuppresseurs	Immunosuppresseurs L04	févr-06	Non	Non	Nous avons introduit l'Enbrel à 50 mg/semaine et poursuivi le Méthotrexate à la dose de 8 cp de Novatrex/semaine. Les corticoïdes ont été arrêtés. Ce traitement a été efficace durant les 3 premières semaines de janvier puis sont apparus à la fin du mois de janvier des signes fonctionnels digestifs avec des diarrhées, une fièvre à 39,3°. Les corticoïdes ont été repris par voie orale à 30 mg/jour.	Aucun	A	Non
120	0,7 F	Soins protégés	Ileus fonctionnnel	Troubles digestifs	Cisplatine Adriamycine Vincristine	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	nov-05	Non	Non	Ileus secondaire à la vincristine	Aucun	A	Oui
121	65 F	Néphro	Infections à répétition	Infection	Rapamune	Immunosuppresseurs	Immunosuppresseurs L04	févr-06	Oui	Non	Arrêt du Rapamune qui pourrait être responsable de ces bronchopneumopathies à répétitions	Aucun	A	Oui
122	75 F	Cardio et urg	Paralysie sinusale Bradycardie	Cardio-vasculaire	Flécaine Cardensiel	Antiarythmiques	Médicaments cardiaques C01	févr-06	Oui	Non	Absence de récidive du trouble du rythme après l'arrêt des bradycardisants	Aucun	A	Oui
123	74 M	Cardio et HTA	Perte de connaissance Nausées Vomissements Hyperkaliémie Augmentation de la créatininémie Anémie Surdosage digoxine	Uro-néphrologique	ARA II Digoxine	Antihypertenseurs Antiarythmiques	Non Classé (Association)	févr-06	Oui	Non	Perte de connaissance Nausées vomissements Hyperkaliémie Augmentation de la créatininémie Anémie + ARA 2 Digoxinémie à 2.4	Aucun	B	Oui
124	25 F	Réa méd	Aplasie Choc septique Candidose Aspergillose Septicémie à Stenotrophomonas Décès	Hématologique	Fludarabine Aracytine	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	13/01/2006 au cours de l'hospit	Non	Non	Choc septique chez une patiente en aplasie post-chimiothérapie. Leucopénie s'installant 48 heures après la chimiothérapie	Post-chimiothérapie	A	Oui

N°	Age Sexe	Service	EI	Type d'EI (MedDRA)	Médicaments	Classe pharmacologique	Classification ATC	Date de survenue	Motif d'hospit	Déclaration au CRPV	Texte mettant en évidence un EI	Mot clé retenu	Relation de causalité méd/EI	EI Grave
124	25 F	Réa méd	Insuffisance rénale aiguë anurique	Uro-néphrologique	Amiklin	Aminosides Produits de contraste iodés	Non Classé (Association)	févr-06	Non	Non	Majoration de l'insuffisance rénale à la faveur des chocs septiques successifs et des traitements iatrogènes (aminosides et produit de contraste iodé)	Iatrogène	A	Oui
125	56 M	Néphro	Insuffisance rénale aigüe	Uro-néphrologique	?	Produits de contraste iodés	Produits de contraste iodés V08	févr-06	Non	Non	Insuffisance rénale aigüe (…) sur coronarographie (iode)	Iatrogène	A	Oui
126	58 M	Onco	Nausées Vomissements	Troubles digestifs	Folfox	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Nausées et vomissements iatrogènes	Iatrogène	A	Non
127	54 M	HDJ Pneumo	Asthénie	Etat général	Paraplatine Gemzar	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Asthénie	Aucun	B	Non
128	49 F	Infectio	Réaction cutanée	Dermatologique	Dalacine	Antibiotiques	Antibactériens systémiques J01	févr-06	Non	Non	Apparition d'une réaction cutanée à la dalacine	Réaction cutanée	A	Non
129	98 F	Chir dig et urg	Insuffisance rénale aigüe suite à une rhabdomyolyse au voltarène	Uro-néphrologique	Voltarène	AINS	Anti-inflammatoires antirhumatismaux M01	juin-05	Oui	Non	Rhabdomyolyse iatrogène	Iatrogène	A	Oui
130	71 M	Infectio	Hyperthermie	Etat général	Rifadine	Antibiotiques	Antibactériens systémiques J01	févr-06	Oui	Non	Suspicion d'une fièvre à la rifadine	Aucun	A	Oui
131	25 F	Gynéco	Grossesse arrêtée	Autre	Coumadine	Anticoagulants	Antithrombotiques B01	févr-06	Oui	Non	Prise en charge d'une grossesse arrêtée dans un contexte de traitement anticoagulant par Coumadine	Aucun	B	Oui
132	35 M	Hémato	Mucite	Dermatologique	Thalidomide	Immunosuppresseurs	Immunosuppresseurs L04	déc-05	Non	Non	Mucite	Mucite	B	Non
132	35 M	Hémato	Polyneuropathie	Neuro-psychologique	Thalidomide	Immunosuppresseurs	Immunosuppresseurs L04	févr-06	Non	Non	Polyneuropathie + Thalidomide	Aucun	C	Non
133	27 M	Onco	Aplasie fébrile	Hématologique	VIDE	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Oui	Non	Aplasie fébrile	Aplasie fébrile	B	Oui
133	27 M	Onco	Agranulocytose fébrile Alopécie	Hématologique	VIDE	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Oui	Non	Agranulocytose fébrile Alopécie	Agranulocytose fébrile Alopécie	B	Oui
133	27 M	Onco	Agranulocytose fébrile	Hématologique	VIDE	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Nouvel épisode d'agranulocytose fébrile	Agranulocytose fébrile	B	Oui
134	20 F	Pneumo	Hyperthermie	Etat général	Augmentin Ciflox Tazocilline Tienam Amiklin	Antibiotiques	Antibactériens systémiques J01	19/01/2006 au cours de l'hospit	Non	Non	Hyperthermie d'origine médicamenteuse	Médicamenteuse	A	Non
135	58 F	Hémato	Hépatite	Manifestations hépatiques	Chloraminophène	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	sept-05	Non	Oui (2005)	Hépatite dont l'étiologie retenue sera médicamenteuse	Médicamenteuse	A	Oui

N°	Age Sexe	Service	EI	Type d'EI (MedDRA)	Médicaments	Classe pharmacologique	Classification ATC	Date de survenue	Motif d'hospit	Déclaration au CRPV	Texte mettant en évidence un EI	Mot clé retenu	Relation de causalité méd/EI	EI Grave
136	74 M	HDJ Pneumo	Augmentation des PAL	Manifestations hépatiques	Gemzar	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques-L01	févr-06	Non	Non	Cure reportée Perturbation du bilan biologique avec élévation de phosphatases alcalines et gammaGt	Aucun	B	Non
137	35 M	Neurophysio sommeil	Hypersomnolence diurne	Neuro-psychologique	?	Benzodiazépines Myorelaxants Hypnotiques Antalgiques	Non Classé (Association)	févr-06	Oui	Non	Somnolence plurifactorielle dont thérapeutique actuelle myorelaxant antalgique	Aucun	A	Oui
138	25 M	Hémato	Aplasie fébrile Pancréatite aigüe Stomatite, gastrite, colite	Hématologique	Idarubicine Oncovin Asparaginase Méthotrexate	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques-L01	21/01/06 au cours de l'hospit	Non	Non	Au cours de l'aplasie une suspicion d'aspergillose pulmonaire Lésions digestives étendues à type de stomatite, gastrite, colite Pancréatite aigüe sous asparaginase	Agranulocytose fébrile	B	Oui
139	1 M	Pédiatrie A2	Eruption maculo-papuleuse prurigineuse	Dermatologique	Rocephine Gentamycine	Antibiotiques	Antibactériens systémiques J01	févr-06	Non	Non	Arrêt des C3G après 3 jours de traitement devant l'apparition d'une éruption maculo-papuleuse non migrante des joues, rétro-auriculaire, du tronc et du membre supérieur droit.Toxidermie à la rocéphine	Toxidermie	A	Non
140	64 M	Cardio et HTA	Urticaire	Dermatologique	Iode Céfacidal	Produits de contraste iodés Antibiotiques	Non Classé (Association)	févr-06	Non	Non	Allergie à type d'urticaire qui peut être imputé soit à l'injection d'iode, soit à l'injection de céfacidal	Allergie	A	Non
140	64 M	Cardio et HTA	Ulcère gastrite hémorrhagique	Cardio-vasculaire	Plavix	Antiagrégants	Antithrombotiques B01	févr-06	Non	Non	Plavix + hématémèse	Hématémèse	B	Non
141	80 F	Cardio et urg	Augmentation de la créatinine	Uro-néphrologique	Tareg	Antihypertenseurs	Médicaments agissant sur le systéme rénine angiotensine C09	févr-06	Non	Non	Arrêter le traitement par Tareg étant donné que la créatinine était élevée à 160µmol/L	Aucun	A	Non
142	71 M	Néphro	Insuffisance rénale aigue hyperkaliémie	Uro-néphrologique	Iode	Produits de contraste iodés	Produits de contraste iodés V08	févr-06	Oui	Non	Secondairement à l'injection d'iode, apparition d'une insuffisance rénale aiguë avec hyperkaliémie à 8.	Iatrogène	A	Oui
143	81 M	SIPOT	Saignement intravésical Surdosage AVK	Cardio-vasculaire	?	Anticoagulants	Antithrombotiques B01	févr-06	Non	Non	Saignement intravésical surdosage AVK	Surdosage	A	Non
144	59 F	Chir dig et urg	Thrombopénie	Hématologique	Héparine	Anticoagulants	Antithrombotiques B01	févr-06	Non	Non	Allergie à l'héparine Orgaran	Allergie Orgaran	A	Non

N°	Age Sexe	Service	EI	Type d'EI (MedDRA)	Médicaments	Classe pharmacologique	Classification ATC	Date de survenue	Motif d'hospit	Déclaration au CRPV	Texte mettant en évidence un EI	Mot clé retenu	Relation de causalité méd/EI	EI Grave
144	59 F	Réa méd	Thrombopénie	Hématologique	Héparine	Anticoagulants	Antithrombotiques B01	févr-06	Non	Non	La patiente a présenté une thrombopénie sous héparine suspecte de thrombopénie immuno-allergique. Orgaran	Immuno-allergique Orgaran	A	Non
144	59 F	Réa méd	Fièvre	Etat général	Vancomycine	Antibiotiques	Antibactériens systémiques J01	févr-06	Non	Non	Fièvre aux antibiotiques	Aucun	A	Non
145	6 F	Soins protégés	Mucite	Dermatologique	EORTC	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Mucite	Mucite	B	Non
146	46 F	Pneumo	Intolérance digestive	Troubles digestifs	Ciflox	Antibiotiques	Antibactériens systémiques J01	févr-06	Non	Non	Les antibiotiques ont été interrompu un peu plus tôt que prévu en raison d'une intolérance digestive	Intolérance	A	Non
147	61 M	Hémato	Hyperuricémie Insuffisance rénale	Uro-néphrologique	Mabthera Endoxan Fludarabine	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Hyperuricémie constatée à J4. insuffisance rénale à 11 µmol/L	Aucun	B	Non
148	66 M	Rhumato	Diminution TP Hématome	Cardio-vasculaire	Préviscan	Anticoagulants	Antithrombotiques B01	févr-06	Oui	Non	Surdosage en AVK Hématome supérieur droit et du flanc droit Surdosage en digoxine	Surdosage Hématome	A	Oui
149	85 F	Rhumato	dyskinésie	Neuro-psychologique	Prokinyl	Stimulants de la motricité gastrique	Médicaments pour les désordres fonctionnels gastro-intestinaux A03	févr-06	Non	Non	A noter que le traitement d'entrée contenait du PROKINYL pour des nausées permanentes ayant pu éventuellement majorer les dyskinésies déjà présentes.	Aucun	A	Non
150	59 F	Hémato	Aplasie fébrile	Etat général	Aracytine	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Fièvre à plus de 39°C durant le conditionnement, probablement en rapport avec l'Aracytine.	Aplasie fébrile	A	Oui
151	67 F	HDJ Pneumo	Gastroentérite Perte de poids	Infection	Taxotère Cisplatine	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Gastroentérite Perte de poids	Aucun	B	Non
152	61 F	Chir dig et urg	Rectorragies	Cardio-vasculaire	Plavix	Antiagrégants	Antithrombotiques B01	févr-06	Non	Non	Rectorragies sous Plavix	Rectorragies	A	Non
153	40 M	Onco	Vomissements	Troubles digestifs	Cisplatine VP16	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Vomissements	Aucun	B	Non
154	69 F	Infectio	hyperthermie	Etat général	Nolvadex	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Attribution médicamenteuse secondaire à la prise de Nolvadex	Médicamenteuse	A	Non
155	82 F	Infectio	Diarrhées	Troubles digestifs	Vibramycine	Antibiotiques	Antibactériens systémiques J01	févr-06	Non	Non	Diarrhée + Vibramycine	Aucun	C	Non

N°	Age Sexe	Service	EI	Type d'EI (MedDRA)	Médicaments	Classe pharmacologique	Classification ATC	Date de survenue	Motif d'hospit	Déclaration au CRPV	Texte mettant en évidence un EI	Mot clé retenu	Relation de causalité méd/EI	EI Grave
156	55 M	Néphro	Hypoglycémie Perte de connaissance	Troubles métaboliques	?	Insulines	Médicaments du diabète A10	févr-06	Oui	Non	Resucrage par glucagon	Glucagon	B	Oui
156	55 M	Néphro	Myosis	Neuro-psychologique	Skénan	Antalgiques	Analgésiques N03	févr-06	Oui	Non	Surdosage en morphinique Narcan	Surdosage Narcan	A	Oui
157	66 M	HDJ Pneumo	Vomissements	Etat général	Oxycontin	Antalgiques	Analgésiques N03	févr-06	Non	Non	Mauvaise tolérance à l'oxycontin	Aucun	A	Non
158	59 F	Onco	Leuconeutropénie	Hématologique	Taxotère Cisplatine	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Leuconeutropénie persistante à la suite de Taxotère carboplatine	Aucun	A	Non
159	16 F	Réa méd	Troubles de conscience Somnolence Surdosage en morphiniques	Neuro-psychologique	?	Antalgiques	Analgésiques N03	févr-06	Non	Non	Amélioration de l'état neurologique après une ampoule de Narcan, puis Narcan toute la nuit au PSE	Narcan	A	Oui
160	20 M	Onco	Asthénie Agranulocytose Mucite	Hématologique	BEP	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Asthénie grade1 agranulocytose mucite	Mucite	B	Oui
161	63 M	HDJ Pneumo	Pics fébriles	Etat général	Alimta	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Pics fébriles au décours de la 1ere cure	Aucun	A	Non
162	37 F	Pneumo	Somnolence Augmentation de l'apnée du sommeil	Neuro-psychologique	Xanax Zyprexa	Benzodiazépines Neuroleptiques	Psycholeptiques N05	févr-06	Oui (mais apnée du sommeil)	Non	Diminution de ses posologies notamment de benzodiazépines	Aucun	A	Oui
163	73 F	Hémato	Hypotension Aplasie fébrile Mucite	Hématologique	Mabthera (R-CHOP)	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	La patiente reçoit le rituximab avec une mauvaise tolérance (hypotension) aplasie fébrile mucite importante	Aplasie fébrile Mucite	A	Oui
164	83 M	Neurochir	Hématome sous dural chronique expansif	Cardio-vasculaire	?	Anticoagulants	Antithrombotiques B01	07/01/2006 au cours de l'hospit	Oui	Non	Traitement par AVK + hématome sous dural	Hématome sous-dural	A	Oui
164	83 M	Neurochir	Cytolyse hépatique	Manifestations hépatiques	Rifadine	Antibiotiques	Antibactériens systémiques J01	févr-06	Non	Non	Réaction de cytolyse sous Rifadine	Aucun	A	Non
165	43 F	Onco	Agranulocytose Sepsis Décès	Hématologique	?	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	16/01/2006 au cours de l'hospit	Oui	Non	Agranulocytose post-chimiothérapie	Post-chimiothérapie	A	Oui
166	74 F	Infectio	Ileus fonctionnnel iatrogène + IRA + OAP	Troubles digestifs	?	Produits de contraste iodés	Produits de contraste iodés V08	févr-06	Oui	Non	Ileus fonctionnel iatrogène + IRA post-injection d'iode	Iatrogène	A	Oui

N°	Age Sexe	Service	EI	Type d'EI (MedDRA)	Médicaments	Classe pharmacologique	Classification ATC	Date de survenue	Motif d'hospit	Déclaration au CRPV	Texte mettant en évidence un EI	Mot clé retenu	Relation de causalité méd/EI	EI Grave
166	74 F	Réa méd	Surdosage morphiniques Détresse respiratoire	Respiratoire	?	Antalgiques	Analgésiques N03	févr-06	Non	Oui	Surdosage morphiniques Détresse respiratoire d'origine mixte, à la fois par surcharge hydrique sur anurie et probable surdosage aux morphiniques, par insuffisance rénale et iléus fonctionnel abdominal avec pneumopathie d'inhalation	Surdosage	A	Oui
167	67 F	HDJ Oncohémato	Nausées Vomissements	Troubles digestifs	NIMP Mabthéra	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Intercure marquée par des nausées et quelques vomissements	Aucun	B	Non
168	23 F	Pneumo	Somnolence	Neuro-psychologique	Stilnox Loxapac Lepticur	Hypnotiques Neuroleptiques	Psycholeptiques N05	févr-06	Oui	Non	Somnolence était attribuée à son traitement médical	Aucun	A	Oui
169	72 F	Hémato	Frissons Dyspnée aigüe	Etat général	Tégéline	Immunoglobulines	Immunoglobulines J06	févr-06	Non	Non	Frissons avec dyspnée aigüe	Aucun	B	Non
170	84 M	HDJ Cardio	Anémie Hémorragies digestives	Cardio-vasculaire	Plavix ?	Anticoagulants Antiagrégants	Antithrombotiques B01	févr-06	Non	Non	Anémie Hémorragie digestive + AVK et Plavix	Hémorragie	B	Non
171	74 M	Réa méd	Sueurs Syndrome confusionnel	Neuro-psychologique	Rifampicine	Antibiotiques	Antibactériens systémiques J01	févr-06	Non	Non	La Rifampicine est arrêtée devant les effets indésirables (sueurs, syndrome confusionnel)	Effets indésirables	A	Non
171	74 M	Réa méd	Hémorragie	Cardio-vasculaire	Héparine	Anticoagulants	Antithrombotiques B01	févr-06	Non	Non	Hémorragie active sous Héparine	Hémorragie Déglobulisation	A	Non
171	74 M	Réa méd	Confusion	Neuro-psychologique	Modopar	Antiparkinsonien	Antiparkinsonien N04	févr-06	Non	Non	Confusion + modopar	Aucun	B	Non
172	52 M	Cardio et urg	Douleur à l'injection	Musculo-squelettique	Glucagon	Hormones glycogénolytiques	Autres hormones H04	févr-06	Non	Non	Douleur à l'injection de Glucagon	Aucun	A	Non
172	52 M	Cardio et urg	Hypoglycémie	Troubles endocriniens	Lantus	Insulines	Médicaments du diabète A10	févr-06	Non	Non	Injection de Glucagon suite à une hypoglycémie sévère + insuline	Glucagon	B	Oui
173	70 M	Hémato	Aplasie fébrile Choc septique	Hématologique	R-CHOP	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	13/01/2006 au cours de l'hospit	Oui	Non	Diarrhée aigüe avec deshydratation, associé à un tableau de choc septique avec pneumopathie en période d'aplasie	Aplasie fébrile	B	Oui
174	68 F	Rhumato	Surinfection bursite Mycose vaginale Infection urinaire	Infection	Humira Méthotrexate Cortancyl	Immunosuppresseurs Corticoïdes	Non Classé (Association)	févr-06	Oui	Non	Plaie du pied gauche dans un contexte d'immuno-suppression.	Aucun	A	Oui
175	40 M	Hémato	Aplasie fébrile	Hématologique	Fludarabine Endoxan	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	22/01/2006 au cours de l'hospit	Non	Non	Aplasie fébrile	Aplasie fébrile	B	Oui

N°	Age Sexe	Service	EI	Type d'EI (MedDRA)	Médicaments	Classe pharmacologique	Classification ATC	Date de survenue	Motif d'hospit	Déclaration au CRPV	Texte mettant en évidence un EI	Mot clé retenu	Relation de causalité méd/EI	EI Grave
176	49 M	Chir dig et urg	Thrombopénie	Hématologique	Lovenox	Anticoagulants	Antithrombotiques B01	févr-06	Non	Non	Thrombopénie Orgaran	Orgaran	A	Non
177	65 M	Chir dig et urg	Rectorragies	Cardio-vasculaire	?	Anticoagulants	Antithrombotiques B01	févr-06	Oui	Non	Rectorragies	Rectorragies	B	Oui
178	69 M	Cardio et HTA	Hypothyroidie	Troubles endocriniens	Cordarone	Antiarythmiques	Médicaments cardiaques C01	en cours car traitement par levothyrox	Non	Non	Hypothyroïdie à la cordarone	Aucun	A	Oui
179	82 M	Cardio et urg	Hématome du psoas + Hématome de paroi	Cardio-vasculaire	Calciparine	Anticoagulants	Antithrombotiques B01	févr-06	Non	Non	Complication de l'anticoagulation: deux hématome de paroi et hématome du psoas	Hématome du psoas	A	Non
179	82 M	Cardio et urg	Tachycardie	Cardio-vasculaire	Dobutamine	Médicaments cardioactif	Médicaments cardiaques C01	févr-06	Non	Non	TV ce qui a conduit à un relais par Perfane	Aucun	A	Non
180	49 F	Neurophysio sommeil	Troubles du sommeil	Neuro-psychologique	Anafranil	Antidépresseurs	Psychoanaleptiques N06	févr-06	Oui	Non	Absence de sommeil paradoxal probablement à attribuer à l'utilisation de l'Anafranil	Aucun	A	Oui
181	86 M	Réa méd	Hémorragie digestive sur ulcère duodénal	Cardio-vasculaire	Kardegic Voltarène	Antiagrégants AINS	Antithrombotiques B01	févr-06	Oui	Non	Hémorragie digestive sur ulcère + Kardegic + Voltarene	Hémorragie	B	Oui
182	41 M	HDJ Néphro	Elévation de la glycémie	Troubles endocriniens	Cortancyl	Corticoïdes	Corticoïdes à usage systémique H02	01/02/2006 (arrêt du cortancyl le 30 Janvier	Non	Non	L'utilisation des corticoides a entrainé immédiatement une élévation de la glycémie	Aucun	A	Non
182	41 M	HDJ Néphro	Leucopénie	Hématologique	Rapamune Rovalcyte	Immunosuppresseurs	Immunosuppresseurs L04	févr-06	Non	Non	Dose abaissée en raison de la tendance leucopénique + arrêt rovalcyte	Aucun	A	Non
183	40 F	Gynéco	Métrorragies post-IVG médicamenteuse	Cardio-vasculaire	?	?	Non Classé (Association)	févr-06	Oui	Non	Métrorragies post-IVG médicamenteuse	Médicamenteuse	A	Oui
184	69 M	Pneumo	Hémoptysie	Cardio-vasculaire	Préviscan	Anticoagulants	Antithrombotiques B01	févr-06	Oui	Non	Hémoptysie + préviscan	Hémoptysie	B	Oui
185	58 F	Hémato	INR élevé	Cardio-vasculaire	?	Anticoagulants	Antithrombotiques B01	févr-06	Non	Non	L'INR était élevé et ses antivitamines K ont été arrêtées	Aucun	A	Non
186	54 M	Réa méd	Pneumopathie immunoallergique	Respiratoire	Aracytine Cérubidine	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	déc-05	Non	Non	Atteinte respiratoire dont l'hypothèse la plus probable était celle d'une pneumonie immunoallergique à l'aracytine	Immuno-allergique	A	Oui
186	54 M	Réa méd	Aplasie fébrile Septicémie	Hématologique	Aracytine	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Oui	Non	Aplasie fébrile	Aplasie fébrile	B	Oui

N°	Age Sexe	Service	EI	Type d'EI (MedDRA)	Médicaments	Classe pharmacologique	Classification ATC	Date de survenue	Motif d'hospit	Déclaration au CRPV	Texte mettant en évidence un EI	Mot clé retenu	Relation de causalité méd/EI	EI Grave
186	54 M	Hémato	Agranulocytose fébrile	Hématologique	?	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Oui	Non	Agranulocytose faisant suite à l'administration d'une chimiothérapie d'intensification retardée. Syndrome fébrile	Aucun	A	Oui
187	50 M	Hémato	Toxicité neurologique	Neuro-psychologique	Néoral	Immunosuppresseurs	Immunosuppresseurs L04	mai-05	Non	Oui (2005)	Toxicité neurologique sous néoral	Toxicité	A	Oui
187	50 M	Hémato	Cytolyse cholestase anictérique	Manifestations hépatiques	?	?	Non Classé (Association)	Janvier 2006 au cours de l'hospit	Non	Non	Cytolyse et cholestase anictérique attribuées à une toxicité médicamenteuse probable.	Toxicité Médicamenteuse	A	Non
187	50 M	Hémato	Pancytopénie fébrile Septicémie Colite CMV	Hématologique	TBI Endoxan Myfortic	Antinéoplasiques Immunosuppresseurs	Non Classé (Association)	Janvier 2006 au cours de l'hospit	Non	Non	Pancytopénie fébrile Septicémie Colite CMV	Aplasie fébrile	B	Oui
187	50 M	Hémato	Syndrome cortisonique	Troubles endocriniens	Solumédrol	Corticoïdes	Corticoïdes à usage systémique H02	Janvier 2006 au cours de l'hospit	Non	Non	Syndrome cortisonique developpé en 10 jours sous solumédrol 40mg/jour	Aucun	A	Non
188	71 M	Hémato	Thrombopénie	Hématologique	Chloraminophène	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	août-05	Non	Non	Arrêtée compte tenu d'une thrombopénie	Aucun	A	Non
189	29 F	Néphro	Infections urinaires à répétition	Infection	Prograf Cellcept	Immunosuppresseurs	Immunosuppresseurs L04	févr-06	Oui	Non	Arrêt progressif du Prograf	Aucun	A	Oui
190	77 M	HDJ Pneumo	Nausées Anorexie Asthénie	Troubles digestifs	Taxol Paraplatine	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Nausées importantes Perte d'appétit	Aucun	B	Non
191	61 M	Hémato	Diarrhées surinfection digestive	Infection	Néoral	Immunosuppresseurs	Immunosuppresseurs L04	févr-06	Oui	Non	Diarrhées à pseudomonas aeruginosa + surinfection digestive	Aucun	B	Oui
192	70 M	Hémato	Intolérance cutanée	Dermatologique	Caelyx	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	juin-05	Non	Non	Intolérance cutanée du caelyx	Intolérance	A	Non
192	70 M	Hémato	Paralysies intestinales	Troubles digestifs	Oncovin	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	juin-05	Non	Non	Paralysies intestinales itératives	Aucun	B	Non
193	48 F	Cardio et urg	TSV post chimio Tachycardie jonctionnelle	Cardio-vasculaire	?	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	01/12/2005 tachycardie jonctionnelle motif d'hospit février	Oui	Non	TSV post chimio Tachycardie jonctionnelle	Post-chimiothérapie	A	Oui
194	42 F	Gynéco	Métrorragies Anémie	Cardio-vasculaire	Kardégic	Antiagrégants	Antithrombotiques B01	févr-06	Oui	Non	Metrorragies + Kardégic	Métrorragies	B	Oui
195	71 M	Cardio et HTA	Hémorragie cérébrale	Cardio-vasculaire	?	Anticoagulants Antiagrégants	Antithrombotiques B01	sept-05	Non	Non	Hémorragie cérébrale survenue sous l'association anti-aggrégants/antivitamines K	Hémorragie	A	Oui

N°	Age Sexe	Service	EI	Type d'EI (MedDRA)	Médicaments	Classe pharmacologique	Classification ATC	Date de survenue	Motif d'hospit	Déclaration au CRPV	Texte mettant en évidence un EI	Mot clé retenu	Relation de causalité méd/EI	EI Grave
196	30 M	Infectio	Réaction cutanée	Dermatologique	Zéclar	Antibiotiques	Antibactériens systémiques J01	févr-06	Oui	Oui	Erythème polymorphe d'origine médicamenteuse	Médicamenteuse	A	Oui
197	70 F	Onco	Asthénie Alopécie	Dermatologique	Taxol Carboplatine	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Asthénie grade 2 pendant 5 jours après la chimiothérapie alopécie grade 3	Alopécie	B	Non
197	70 F	Onco	Alopécie	Dermatologique	Taxol Carboplatine	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Alopécie grade 1	Alopécie	B	Non
198	31 F	Onco	Asthénie Anémie	Dermatologique	Depocyte	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Asthénie grade 3	Aucun	B	Non
198	31 F	Onco	Pâleur cutaneomuqueuse Poussée d'herpes	Infection	Depocyte	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Poussée d'herpes labial	Aucun	B	Non
199	57 M	HDJ Néphro	Hypertrophie gingivale	Dermatologique	Néoral	Immunosuppresseurs	Immunosuppresseurs L04	févr-06	Non	Non	Hypertrophie gingivale + greffés	Hypertrophie gingivale	C	Non
200	67 M	HDJ Pneumo	Constipation	Troubles digestifs	Zophren	Antiémétiques	Antiémétiques antinauséeux A04	févr-06	Non	Non	Constipation persistante sous Zophren	Aucun	A	Non
201	0,1 F	Néonat et réa inf	Atrésie jéjunale du fœtus	Troubles digestifs	Lysanxia Largactil	Anxiolytiques Neuroleptiques	Psycholeptiques N05	au cours de la grossesse 2005-malformation	Oui	Non	Découverte à l'échographie d'une dilatation intestinale évoquant une probable atrésie digestive + lysanxia largactil	Aucun	C	Oui
202	49 M	Onco	Agranulocytose fébrile	Hématologique	Adriblastine 5FU Streptozotocine	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Agranulocytose fébrile (neutropénie grade 4)	Agranulocytose fébrile	B	Oui
203	37 F	Réa méd	Bradycardie Arrêt cardiorespiratoire	Cardio-vasculaire	Diprivan	Anesthésiques	Anesthésiques N01	févr-06	Non	Non	Sédatée par Diprivan. Apparaît à ce moment là, une grande bradycardie, suivie d'un arrêt cardiorespiratoire	Aucun	A	Oui
204	62 M	HDJ Oncohémato	Epistaxis HTA	Cardio-vasculaire	Avastin	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Epistaxis HTA	Aucun	B	Non
205	47 M	HDJ Pneumo	Hyperhémie du visage Eruption cutanée	Dermatologique	Alimta	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Hyperhémie du visage + quelques éruptions cutanées pendant la perf	Aucun	A	Non
206	76 M	Cardio et urg	Augmentation de la créatininémie	Uro-néphrologique	?	Produits de contraste iodés	Produits de contraste iodés V08	févr-06	Non	Non	Augmentation de la créatininémie	Aucun	B	Non
207	55 M	Néphro	Insuffisance rénale aiguë	Uro-néphrologique	Tégéline	Immunoglobulines	Immunoglobulines J06	févr-06	Oui	Non	Insuffisance rénale aigue secondaire à une cure de Tégéline	Aucun	A	Oui
208	75 F	Cardio et HTA	Altération de la fonction rénale	Uro-néphrologique	?	Antihypertenseurs	Médicaments agissant sur le systéme rénine angiotensine C09	févr-06	Non	Non	Introduction des IEC ARA2-Altération de la fonction rénale sténose des artères rénales	Aucun	A	Non
209	73 F	HDJ Pneumo	Anorexie Perte de poids	Etat général	Carboplatine Gemzar	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Perte d'appétit Perte de poids	Aucun	B	Non

N°	Age Sexe	Service	EI	Type d'EI (MedDRA)	Médicaments	Classe pharmacologique	Classification ATC	Date de survenue	Motif d'hospit	Déclaration au CRPV	Texte mettant en évidence un EI	Mot clé retenu	Relation de causalité méd/EI	EI Grave
210	31 M	Onco	Nausées Vomissements Alopécie	Troubles digestifs	BEP	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Nausées et vomissements grade 2 pendant 4 jours	Alopécie	B	Non
211	55 M	Onco	Thrombopénie Céphalées Confusion	Hématologique	VP16 Carboplatine Muphoran	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Le patient reste thrombopénique	Aucun	B	Non
211	55 M	Onco	Pancytopénie Thrombopénie Troubles neurologiques	Dermatologique	VP16 Carboplatine Muphoran	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Alopécie grade 1	Aucun	B	Oui
212	72 F	Rhumato	Infections urinaires itératives	Infection	Remicade Fosamax	Immunosuppresseurs	Immunosuppresseurs L04	ATCD date ? Mais EI itératif détecté fév 06	Non	Non	Infections urinaires itératives non traitées	Aucun	B	Non
213	82 M	Infectio	Hémorragie digestive	Cardio-vasculaire	Plavix	Antiagrégants	Antithrombotiques B01	févr-06	Non	Non	Hémorragie digestive + Plavix	Hémorragie	C	Oui
214	75 M	Hémato	Frissons	Etat général	Mabthera	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Syndrome de frissons au cours du traitement par Mabthera	Aucun	A	Non
214	75 M	Hémato	Hypokaliémie	Troubles métaboliques	?	Antihypertenseurs	Diurétiques C03	févr-06	Non	Non	Augmentation des doses de diurétiques : hypokaliémie	Aucun	A	Non
215	65 M	HDJ Pneumo	Nausées Vomissements	Troubles digestifs	Gemzar Cisplatine	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Nausées importantes et vomissements	Aucun	B	Non
216	60 M	Onco	Nausées	Troubles digestifs	MVAC	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Nausées grade 2 pendant la chimiothérapie, diarrhées grade 2	Aucun	B	Non
217	82 M	Pneumo	Insuffisance rénale Aggravation IC	Uro-néphrologique	Triatec Lasilix Cardensiel	Antihypertenseurs	Non Classé (Association)	févr-06	Non	Non	Aggravation d'une insuffisance rénale pré-existante	Aucun	A	Douteux
217	82 M	Pneumo	Constipation Hypoventilation Somnolence Etat confusionnel Agitation	Neuro-psychologique	Morphiniques	Antalgiques	Analgésiques N03	févr-06	Non	Non	Constipation sous morphiniques Aggravation de l'hypoventilation alvéolaire après la mise sous morphiniques Somnolence diurne Etat confusionnel et agitation ont été rattaché au (...) traitement morphinique	Aucun	A	Non
218	62 F	Onco	Agranulocytose fébrile Diarrhées Vomissements	Hématologique	Taxotère Epiadriamycine	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	févr-06	Non	Non	Agranulocytose Diarrhées Vomissements +chimiothérapie	Aucun	B	Oui
219	82 F	Cardio et HTA	Surdosage AVK	Cardio-vasculaire	Coumadine	Anticoagulants	Antithrombotiques B01	févr-06	Non	Non	INR à 7	Aucun	A	Non
220	81 F	Pneumo	Prise de poids Diabète	Troubles endocriniens	?	Corticoïdes	Corticoïdes à usage systémique H02	févr-06	Non	Non	Prise de poids dans un contexte de prise de corticoides	Aucun	A	Non

ANNEXE 5 :

Tableau récapitulatif des EI (échantillon 2)

N°	Age Sexe	Service	Description de l'EI	Type d'EI (MedDRA)	Médicaments	Classe pharmacologique	Classification ATC	Date de survenue	Motif d'hospit	Déclaration au CRPV	Texte mettant en évidence un EI	EI Grave	Détecté par mots-clés
1	4 F	Pédiatrie A2	Allergie	Etat général	Vancomycine	Antibiotiques	Antibactériens systémiques J01	mars-06	Non	Non	Antibiothérapie IV par CLAFORAN + VANCOMYCINE, cette dernière sera arrêtée en raison d'une réaction allergique immédiate.	Non	Oui
20	33 M	Pneumo	Tremblements Surdosage en Prograf	Neuro-psychologique	Prograf	Immunosuppresseurs	Immunosuppresseurs L04	effets persistants en Mars 06	Non	Non	Depuis la diminution du PROGRAF (surdosage), les tremblements se sont améliorés.	Non	Oui
60	58 M	Néphro	Insuffisance rénale aigüe	Uro-néphrologique	Oflocet Amiklin	Antibiotiques	Antibactériens systémiques J01	mars-06	Non	Non	OFLOCET et AMIKLIN avec des doses toxiques Le patient a présenté dans les jours suivants une insuffisance rénale aiguë anurique	Oui	Oui
87	56 M	Onco	Asthénie	Etat général	Adriamycine Holoxan	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	mars-06	Non	Non	Asthénie grade 2 pendant 15 jours ; pas de toxicité hématologique grâce aux injections de Granocyte 34 ; cependant ces injections ont été responsables de douleurs ostéocopes les derniers jours d'administration.	Non	Non
99	57 M	Pneumo	Neutropénie fébrile Vomissements Diarrhées	Hémato	Gemzar	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	mars-06	Oui	Non	Neutropénie fébrile avec diarrhées et vomissements + Gemzar	Oui	Non
133	27 M	Onco	Agranulocytose fébrile	Hémato	?	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	mars-06	Oui	Non	Agranulocytose fébrile	Oui	Oui
142	71 M	Néphro	Insuffisance rénale aigüe	Uro-néphrologique	Iode	Produits de contraste	Produits de contraste iodés V08	17/02/2006	Non	Non	Secondairement à l'injection d'iode, apparition d'une insuffisance rénale aiguë avec hyperkaliémie	Oui	Oui
186	54 M	Hémato	Agranulocytose fébrile	Hémato	?	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	mars 2006 hospit 10/02	Oui	Non	Agranulocytose faisant suite à l'administration d'une chimiothérapie d'intensification retardée + syndrome fébrile	Oui	Non
213	82 M	Réa méd	Méléna Rectorragies	Cardio-vasculaire	?	Antiaggrégant plaquettaire	Antithrombotiques B01	mars-06	Non	Non	Méléna et rectorragies + anti-aggrégant plaquettaire	Non	Oui
218	62 F	Onco	Agranulocytose fébrile Mucite	Hémato	Taxotère Epiadriamycine	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	mars-06	Oui	Non	Elle était hospitalisée depuis le 24/02/06 pour une agranulocytose fébrile et une mucite survenant après une 4ème cure de TAXOTERE – EPIADRIAMYCINE	Oui	Oui
221	73 M	Cardio et urg	Tamponade péricardique hémorragique	Cardio-vasculaire	?	Anticoagulants	Antithrombotiques B01	mars-06	Oui	Non	700cc de liquide hémorragique, sous avk inr à 4	Oui	Non
222	68 M	Hémato	Paralysie intestinale	Troubles digestifs	Oncovin	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	mars-06	Oui	Non	Paralysie toxique induite probablement par l'ONCOVIN en partie	Oui	Non
223	33 F	Réa neurochir	Diarrhée C.Difficile	Troubles digestifs	Oflocet	Antibiotiques	Antibactériens systémiques J01	mars-06	Non	Non	Diarrhée à Clostridium difficile + antibiothérapie	Non	Non
224	34 M	Pneumo	Leucopénie Augmentation de l'insuffisance rénale	Hémato	Rovalcyte Cellcept Vfend	Antiviraux Immunosuppresseurs Antibiotiques	Non Classé (Association)	mars-06	Non	Non	Neutropénie d'origine probablement toxique (traitement par ROVALCYTE et majoration de l'insuffisance rénale)	Oui	Non

N°	Age Sexe	Service	Description de l'EI	Type d'EI (MedDRA)	Médicaments	Classe pharmacologique	Classification ATC	Date de survenue	Motif d'hospit	Déclaration au CRPV	Texte mettant en évidence un EI	EI Grave	Détecté par mots-clés
224	34 M	Pneumo	Hypotension	Cardio-vasculaire	Zanidip	Antihypertenseurs	Inhibiteurs calciques C08	mars-06	Non	Non	Sur le plan tensionnel, mauvaise tolérance du ZANIDIP remplacé par AMLOR 5.	Non	Oui
225	40 F	Gynéco	Métrorragies	Cardio-vasculaire	Préviscan	Anticoagulants	Antithrombotiques B01	mars-06	Oui (mais fibrome)	Non	Métrorragies + Préviscan	Oui	Non
226	72 M	Chir thor	Constipation	Troubles digestifs	?	Morphiniques	Analgésiques N02	mars-06	Non	Non	Constipation post-opératoire probablement en rapport avec le traitement morphinique.	Non	Non
227	62 F	HDJ Néphro	Oedèmes des membres inférieurs Prise de poids	Cardio-vasculaire	Amlor	Antihypertenseurs	Inhibiteurs calciques C08	mars-06	Non	Non	Effets secondaires des traitements antihypertenseurs + OMI	Non	Oui
228	31 F	Néphro	Insuffisance rénale chronique	Uro-néphrologique	Ciclosporine	Immunosuppresseurs	Immunosuppresseurs L04	mars-06	Oui	Non	Insuffisance rénale chronique secondaire à une glomérulonéphrite lupique associée vraisemblablement à une toxicité chronique du traitement par CICLOSPORINE.	Oui	Oui
229	55 M	HDJ Pneumo	Mycose digestive Asthénie Anémie	Hémato	Gemzar Paraplatine	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	mars-06	Non	Non	Mycose + antinéoplasiques	Non	Non
230	75 F	Hémato	Aplasie fébrile	Hémato	FEC	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	mars 06 (date d'hospit 26 février)	Oui	Non	Aplasie fébrile post-chimiothérapie	Oui	Oui
231	69 M	HDJ Pneumo	Oedèmes	Cardio-vasculaire	?	Inhibiteur calcique	Inhibiteurs calciques C08	mars-06	Non	Non	A noter que Mr X prend des inhibiteur calcique ce qui peut avoir son importance dans l'étiologie de ses œdèmes des membres inférieurs.	Non	Non
232	54 F	Réa chir	Thrombopénie	Hémato	Héparine	Anticoagulants	Antithrombotiques B01	mars 2006 date de survenue 24/02/06	Non	Non	Probable allergie à l'héparine. Traitement par ORGARAN. Dosage des AC antiPF4.	Non	Oui
233	35 F	Gynéco	Métrorragies post-IVG médicamenteuse.	Cardio-vasculaire	?	?	?	mars-06	Oui	Non	Métrorragies post-IVG médicamenteuse.	Oui	Oui
234	39 M	Transplant	Augmentation de la glycémie	Troubles métaboliques	?	Corticoïdes	Corticostéroïdes systémiques H02	mars-06	Non	Non	Glycémies capillaires élevées à la faveur des perfusions glucosées et de la corticothérapie. Sevrage de l'insuline le 6/03.	Non	Non
235	34 F	SIPOT	Mésusage Dépendance Hépatite Nausées Vomissements Anorexie Vertiges Céphalées	Manifestations hépatiques	Codoliprane	Antalgiques	Analgésiques N02	17/01/06-diagnostic posé lors de l'hospit mars 2006	Oui	Oui	Hépatite aigue sévère d'origine médicamenteuse probable + Patiente dépendante de la codéine + Fluimucil	Oui	Oui

N°	Age Sexe	Service	Description de l'EI	Type d'EI (MedDRA)	Médicaments	Classe pharmacologique	Classification ATC	Date de survenue	Motif d'hospit	Déclaration au CRPV	Texte mettant en évidence un EI	EI Grave	Détecté par mots-clés
236	15 F	Réa neurochir	Thrombophébite cérébrale	Cardio-vasculaire	?	Contraceptifs	Hormones sexuelles et modulateurs du système génital G03	mars-06	Oui	Non	Contraception orale + thrombophlébite	Oui	Non
237	59 F	Hémato	Aplasie fébrile Mucite	Hémato	?	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	mars 06 (date d'hospit 27 février)	Oui	Non	Hyperthermie à 39°C en période d'aplasie + mucite	Oui	Oui
238	81 M	Néphro	Hématuries	Cardio-vasculaire	Aspégic	Antiagrégants	Antithrombotiques B01	mars-06	Oui	Non	Hématurie + aspégic	Oui	Non
239	75 F	Neurochir	Hématome sous-dural	Cardio-vasculaire	?	Anticoagulants	Antithrombotiques B01	mars-06	Oui	Non	Lame d'hématome sous dural aigu de la convexité droite jusqu'en sustentoriel chez une patiente sous AVK. INR=4	Oui	Oui
240	16 F	Soins protégés	Mucite Surdosage en ciclosporine	Dermatologique	Ciclosporine méthotrexate	Immunosuppresseurs	Immunosuppresseurs L04	mars-06	Non	Non	Mucite + méthotrexate + surdosage en ciclo	Non	Oui
241	80 M	Neurochir	Hémorragie méningée	Cardio-vasculaire	Plavix	Antiagrégants	Antithrombotiques B01	mars-06	Oui	Non	Hémorragie méningée sur rupture d'anévrysme de la communicante antérieure + Plavix	Oui	Non
242	55 M	Onco	Asthénie Vomissements	Troubles digestifs	Gemzar Carboplatine	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	mars-06	Non	Non	Asthénie et vomissement persistants.	Non	Non
243	39 F	Réa neurochir	Thrombophébite cérébrale	Cardio-vasculaire	?	Contraceptifs		mars-06	Oui	Non	Contraception orale + thrombophlébite	Oui	Non
244	60 M	HDJ Pneumo	Nausées	Troubles digestifs	Taxotère Cisplatyl	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	mars-06	Non	Non	Seulement quelques nausées + antinéoplasiques	Non	Non
245	70 F	Chir dig et urg	Hématome	Cardio-vasculaire	?	Anticoagulants	Antithrombotiques B01	mars-06	Oui	Non	Accident du traitement anticoagulant. En effet, elle s'est présentée avec un volumineux hématome lombaire correspondant à la prise d'AVK avec un INR à 4,2.	Oui	Non
246	66 M	Néphro	Infection Clostridium difficile	Infection	Vancomycine Ciflox Rifampicine Bactrim	Antibiotiques	Antibactériens systémiques J01	févr-06	Non	Non	Antibiothérapie + infection à Clostridium difficile	Non	Non
247	76 F	Onco	Thrombopénie	Hémato	Navelbine	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	mars-06	Non	Non	Thrombopénie + antinéoplasique	Non	Non
248	71 M	Réa Méd	Ralentissement idéomoteur	Neuro-psychologique	Acupan ?	Antalgiques	Analgésiques N02	mars-06	Non	Non	Arrêt de l'Acupan, dans l'hypothèse d'une toxicité neurologique.	Non	Non
249	79 F	Néphro	Anurie Augmentation de la créatinine	Uro-néphrologique	Triatec	Antihypertenseurs	Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine C09	01/02/2006 effets persistants mars	Oui	Non	TRIATEC a été interrompu à la phase aiguë et non ré-introduit devant une majoration de l'insuffisance rénale	Oui	Non
249	79 F	Néphro	Diarrhées	Troubles digestifs	Orelox	Antibiotiques	Antibactériens systémiques J01	févr-06	Non	Non	Trois à quatre épisodes de diarrhées par jour + Orelox	Non	Non

N°	Age Sexe	Service	Description de l'EI	Type d'EI (MedDRA)	Médicaments	Classe pharmacologique	Classification ATC	Date de survenue	Motif d'hospit	Déclaration au CRPV	Texte mettant en évidence un EI	EI Grave	Détecté par mots-clés
250	38 F	Réa chir	Hypokinésie cardiaque	Cardio-vasculaire	Nesdonal	Anesthésiques	Anesthésiques N01	mars 2006 date de survenue 15/02/06	Non	Non	Instabilité hémodynamique se majorant à partir de J5, avec hypokinésie globable sur l'échocardiaque de J7. Probablement secondaire au NESDONAL, car s'améliorant à l'arrêt du traitement.	Non	Non
251	22 M	Cardio et urg	Hématome	Cardio-vasculaire	Kardégic Lovenox Aspegic	Antiagrégants Anticoagulants	Antithrombotiques B01	mars-06	Non	Non	Hématome modéré sans souffle vasculaire au point de ponction.	Non	Non
252	45 F	Gynéco	Métrorragies post-IVG médicamenteuse.	Cardio-vasculaire	Cytotec	Antiulcéreux	A02 Médicaments pour les troubles de l'acidité	févr-06	Oui	Non	Un traitement médicamenteux par CYTOTEC avait été mis en place pendant une semaine et avait entraîné des métrorragies.	Oui	Oui
253	45 M	Onco	Thrombopénie	Hémato	?	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	mars-06	Oui	Non	Thrombopénie + antinéoplasique	Oui	Non
254	75 F	Néphro	diarrhées	Troubles digestifs	Glucophage	Antidiabétiques	Médicaments du diabète A10	effets persistants en Mars 2006	Non	Non	Elle présente également une diarrhée depuis environ deux mois, date d'introduction du GLUCOPHAGE et du TARDYFERON. Maltolérance digestive	Non	Non
254	75 F	Néphro	Insuffisance rénale Hyperkaliémie Crampes Musculaires Douleurs Abdominales	Uro-néphrologique	Glucophage Triatec Aldactone	Antidiabétiques Antihypertenseurs	Non Classé (Association)	27/02/2006 date d'hospitalisation	Oui	Non	Insuffisance rénale aiguë et hyperkaliémie	Oui	Non
255	36 M	Onco	Vomissements	Troubles digestifs	Holoxan Celltop	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	mars-06	Non	Non	Un épisode de vomissements + antinéoplasiques	Non	Non
256	46 F	Onco	Nausées	Troubles digestifs	?	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	mars-06	Non	Non	Nausées + chimiothérapie	Non	Non
257	81 M	HDJ Oncohémato	Ulcère	Troubles digestifs	Aspirine	Anti-inflammatoires	Anti-inflammatoires et antirhumatismaux M01	2004	?	Non	Un ulcère gastro-duodénal iatrogène par aspirine en 2004 nécessitant une transfusion sanguine	Oui	Oui
258	71 F	Pneumo	Eruption cutanée	Dermatologique	Clamoxyl	Antibiotiques	Antibactériens systémiques J01	nov-05	Non	Non	Traitement par CLAMOXYL pour une surinfection alors que la patiente présente une allergie aux pénicillines et qu'elle a donc présenté à nouveau une éruption cutanée.	Non	Non
259	23 F	SIPOT	Réaction anaphylactique	Dermatologique	Propofol Sufenta Nimbex	Anesthésiques	Non Classé (Association)	mars-06	Non	Non	Réaction anaphylactique de grade I à l'induction anesthésique + Lors de l'induction, à 16h45, après administration de sufenta et de propofol (avant nimbex ?), apparition d'un rash cutané au niveau du visage, thorax et bras	Non	Non

N°	Age Sexe	Service	Description de l'EI	Type d'EI (MedDRA)	Médicaments	Classe pharmacologique	Classification ATC	Date de survenue	Motif d'hospit	Déclaration au CRPV	Texte mettant en évidence un EI	EI Grave	Détecté par mots-clés
260	0,5 F	Méd néonat et réa inf	Insuffisance rénale	Uro-néphrologique	Vancomycine	Antibiotiques	Antibactériens systémiques J01	au cours de l'hospit	Non	Non	A J 40, alors que l'enfant est sous VANCOMYCINE, d'une insuffisance rénale avec hyperkaliémie et oligo anurie ayant nécessité 24 H de dialyse sur cathéter péritonéal.	Oui	Non
261	77 F	Chir dig et urg	Colectasie sévère	Troubles digestifs	?	Neuroleptiques	Psycholeptiques N05	01/12/2005 traitement en cours mars 2006	Oui	Non	Hémi-colectomie gauche pour une ischémie colique probablement liée à une colectasie sévère sous neuroleptiques.	Oui	Non
262	65 M	Chir dig et urg	Cancer du rectum	Divers	?	Immunosuppresseurs	Immunosuppresseurs L04	mars-06	Oui	Non	Double greffe rénale (immunosuppresseurs) + cancer du rectum	Oui	Non
263	17 F	Réa neurochir	Syndrome de sevrage aux morphiniques	Neuro-psychologique	Morphiniques	Antalgiques	Analgésiques N02	mars-06	Non	Non	A noter qu'en raison d'un syndrome de sevrage aux morphiniques, une imprégnation par temgesic a été réalisée	Non	Oui
264	78 M	Réa Méd	Insuffisance rénale aigüe Hyperkaliémie BAV III	Uro-néphrologique	Ramipril Furosémide Kaleorid	Antihypertenseurs Produits de contraste iodé	Association (Médicaments non classés)	mars-06	Oui	Non	L'hyperkaliémie est liée d'une part à une insuffisance rénale aiguë (créatinine de base à 163 Xmol/l, à 228 à l'entrée) probablement favorisée par le traitement par -IEC et l'injection d'iode et, d'autre part, à la déshydratation (décompensation de diabète) avec Kaléorid et IEC.	Oui	Oui
264	78 M	Réa Méd	Diabète	Troubles endocriniens	?	Corticoïdes	Corticostéroïdes systémiques H02	mars-06	Non	Non	Décompensation de diabète cortico-induit	Non	Oui
265	77 M	Onco	Insuffisance rénale aigüe Décès	Uro-néphrologique	?	Antibiotiques	Antibactériens systémiques J01	mars-06	Non	Non	Suite à une antibiothérapie, le patient a développé une insuffisance rénale aiguë avec un tableau d'œdème aigu du poumon et d'insuffisance cardiaque.	Oui	Non
266	61 M	HDJ Pneumo	Nausées Vomissements	Troubles digestifs	Caelyx	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	mars-06	Non	Non	la 1ère cure n' a pas été très bien supportée avec des nausées et vomissements.	Non	Non
267	56 F	Hémato	Maladie sérique	Hémato	Lymphoglobulines	Immunosuppresseurs	Immunosuppresseurs L04	août-05	Oui	Non	Lymphoglobuline + maladie sérique	Oui	Non
267	56 F	Hémato	Insuffisance rénale	Uro-néphrologique	Néoral Méthotrexate	Immunosuppresseurs	Immunosuppresseurs L04	janv-06	Non	Non	Le 13/01/2006 immuno-suppression par metho/ciclo relayée par MMFcar insuffisance rénale + Insuffisance rénale aigue pendant l'aplasie (aminosides + zovirax + ciclosporine + IEC) réversible	Oui	Non
267	56 F	Hémato	HTA	Cardio-vasculaire	Néoral	Immunosuppresseurs	Immunosuppresseurs L04	janv-06	Non	Non	HTA sous néoral , traitement par Coversyl jusqu'en janvier 2006	Non	Non
267	56 F	Hémato	Infection CMV + EBV	Infection	Myfortic	Immunosuppresseurs	Immunosuppresseurs L04	mars-06	Oui	Non	Traitement d'une réactivation à EBV et CMV + Myfortic	Oui	Non
268	71 F	Pneumo	Hémoptysie Anémie	Cardio-vasculaire	Plavix Kardégic	Antiagrégants	Antithrombotiques B01	mars-06	Oui	Non	Hémoptysie + antiagrégants Anémie	Oui	Non
269	75 M	Pneumo	Hématome sous-dural	Cardio-vasculaire	Préviscan	Anticoagulants	Antithrombotiques B01	janv-06	Oui	Non	Hématome sous-dural aigu opéré le 16 janvier 2006 + Préviscan.	Oui	Non

N°	Age Sexe	Service	Description de l'EI	Type d'EI (MedDRA)	Médicaments	Classe pharmacologique	Classification ATC	Date de survenue	Motif d'hospit	Déclaration au CRPV	Texte mettant en évidence un EI	EI Grave	Détecté par mots-clés
270	80 F	Cardio et HTA	Augmentation de la créatininémie	Uro-néphrologique	?	Antihypertenseurs	Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine C09	mars-06	Non	Non	L'IEC a été arrêté du fait de la poussée d'insuffisance rénale	Non	Non
271	68 M	Hémato	Diarrhées fébriles	Troubles digestifs	Augmentin	Antibiotiques	Antibactériens systémiques J01	Mi-février-effet persistant en Mars	Oui	Non	Pancytopénie dans un contexte de diarrhées fébriles à Clostridium difficile + antibiothérapie	Oui	Non
272	64 F	Onco	Pneumopathie Aplasie fébrile	Hémato	Holoxan Celltop	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	mars-06	Oui	Non	Toxicité iatrogène reliée au VP16 + Aplasie fébrile + pneumopathie + pancytopénie	Oui	Oui
273	81 M	HDJ Cardio	Bradycardie	Cardio-vasculaire	Cardensiel	Antihypertenseurs	Inhibiteurs calciques C08	mars-06	Non	Non	L'adaptation thérapeutique n'a pas été réalisée du fait de la bradycardie. nous diminuons les doses de CARDENSIEL.	Non	Non
274	67 M	Infectio	Insuffisance rénale	Uro-néphrologique	?	Antibiotiques	Antibactériens systémiques J01	mai-05	Non	Non	Prothèse à SAMR ayant nécessité une antibiothérapie vraisemblablement néphrotoxique et hépatotoxique, responsable d'une décompensation de son insuffisance rénale et d'une décompensation de sa cirrhose.	Oui	Non
274	67 M	Infectio	Insuffisance rénale	Uro-néphrologique	Targocid	Antibiotiques	Antibactériens systémiques J01	mars-06	Non	Non	Sur le plan rénal, la tolérance du TARGOCID est relativement bonne après une dégradation liée à un taux résiduel transitoire élevé.	Non	Non
275	69 F	Onco	Diarrhées	Troubles digestifs	Taxol Carboplatine	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	mars-06	Non	Non	Diarrhées + chimiothérapie	Non	Non
276	63 F	Infectio	OAP	Cardio-vasculaire	?	Corticoïdes	Corticostéroïdes systémiques H02	mars-06	Non	Non	Cette HTA s'est compliquée au cours de son séjour d'un OAP hypertensif, en rapport avec l'introduction d'une corticothérapie à visée anti-syndrome d'activation macrophagique.	Non	Oui
277	58 F	Onco	Paresthésies Nausées	Neuro-psychologique	Taxol Carboplatine	Antinéoplasiques	Antinéoplasiques L01	mars-06	Non	Non	Paresthésies grade 1, nausées grade 1.	Non	Non

ANNEXE 6 :

Exemples de lettres de sortie

EXEMPLE DE LETTRE DE SORTIE RELATANT UN EFFET INDESIRABLE MENTIONNE DE FAÇON EXPLICITE : INSUFFISANCE RENALE SOUS AMINOSIDE

MOT-CLE IDENTIFIE : TOXICITE MEDICAMENTEUSE

Date : 03/03/2006

Monsieur le Médecin

Cher Confrère,

Monsieur X, né le 29/04/1947, a été hospitalisé(e) dans le service du ../02/2006 au ../03/2006 pour insuffisance rénale aiguë anurique.

Antécédents personnels :

- diabète de type 2 insulino-requérant
- AVC en 1985 avec hémiplégie droite avec actuellement séquelle aphasique
- Myocardiopathie ischémique sur infarctus du myocarde antérieur étendu en 1978
- Obésité morbide
- Défibrillateur implanté en décembre 2004 sur passage en tachycardie et fibrillation ventriculaire.
- Triple pontage en 2003
- Syndrome d'apnée du sommeil appareillé.

Traitement à l'entrée dans le service :

- KREDEX 6, 25 mg : 1 cp matin et soir
- OGAST 30 mg : 1 cp le soir
- ATACAND 8 mg : 2 cps par jour
- UMULINE NPH : 8 unités matin et soir
- DEROXAT 20 mg : 1 cp matin et soir
- OFLOCET 200 mg : 1 cp par jour
- FUROSEMIDE au pousse-seringue électrique : 1 g/24 heures.

Histoire de la maladie :

Monsieur X a été hospitalisé aux Petites Roches le 10/02/06 dans les suites d'une hospitalisation en Réanimation après inefficacité de son défibrillateur ayant nécessité un choc électrique externe lors d'un passage en tachycardie ventriculaire. Au cours de l'hospitalisation aux Petites Roches, le patient a été traité pour un sepsis à Escherichia Coli à point de départ urinaire par une antibiothérapie associant OFLOCET et AMIKLIN avec des doses toxiques chez un patient avec une créatininémie de base à 137 µmol/l soit une clairance à 85 ml/mn et probablement surestimée du fait de la surcharge adipeuse. Le patient a présenté dans les jours suivants une insuffisance rénale aiguë anurique et est donc transféré le 24/02/06 dans le service de Néphrologie.

Examen clinique à l'entrée dans le service :

Tension artérielle à 91/41 mm Hg, fréquence cardiaque 50/mn, saturation en air ambiant 95 %.
L'examen cardiovasculaire est sans particularité.
Au niveau pulmonaire, on retrouve des crépitants aux bases.
L'abdomen est souple, indolore, pléthorique.
L'examen neurologique est sans particularité hormis les séquelles connues.

Au niveau biologique, on retrouve un INR à 1, 7 ; une natrémie à 137 mmol/l, une kaliémie à 5, 1 mmol/l, une créatininémie à 541 µmol/l ; une NFS normale.

Evolution dans le service :

Le patient est dialysé le samedi 25 février et le lundi 27 février après la pose d'un cathéter de Sheldon en jugulaire droit et on note une récupération rapide avec une créatininémie à 421 µmol/l le 28 février 2006 puis 311 µmol/l le 1er mars et enfin 223 µmol/l le 2 mars 2006 associée à une diminution du syndrome oedémateux.
Par ailleurs, un prélèvement nasal est revenu positif à Staphylocoque Auréus méthy-résistant.
Donc un isolement a été réalisé ainsi qu'un traitement par FUCIDINE.

Le patient sort donc du service le 3/03/06 avec comme traitement de sortie :

- FUCIDINE pommade à 2 % : une application dans chaque narine matin et soir
- ECONAZOLE poudre : une application le matin dans les plis abdominaux
- OFLOCET 200 mg : 1 cp le matin qui pourra être augmenté à une prise matin et soir lorsque la fonction rénale du patient sera revenue à la normale
- KREDEX 6, 25 mg : 1 cp le soir à réaugmenter progressivement à la posologie antérieure
- ATARAX 25 mg : 2 cps au coucher
- OGAST 30 mg : 1 gél le soir
- DEROXAT 20 mg : 1 cp matin et soir
- INSULATARD NPH : 8 unités matin et soir.
- CALCIPARINE O,8 ml à 8 heures et à 20 heures compte-tenu de l'ablation du cathéter de dialyse le 2 mars 2006.Le traitement par SINTRON doit être repris le vendredi 3 mars au soir.
- Le traitement par ATACAND pourra être ré-introduit quand la fonction rénale sera revenue à la normale, sous surveillance stricte de la créatininémie.

Il conviendra d'éviter toute nouvelle prescription d'AMIKLIN sauf nécessité absolue ; si tel était le cas la dose maximum d'1, 5 g par jour puis éventuellement de nouvelles injections adaptées, au taux résiduel.

Au total :

Patient hospitalisé pour insuffisance rénale aiguë anurique sur toxicité médicamenteuse ayant nécessité deux séances de dialyse.

En restant à votre disposition pour tout renseignement complémentaire, bien confraternellement.

Docteur Y

EXEMPLE DE LETTRE DE SORTIE RELATANT UN EFFET INDESIRABLE MENTIONNE DE FAÇON IMPLICITE :

MOT-CLE IDENTIFIE : HEMATOME SOUS DURAL

Cher Confrère,
Monsieur Y, âgé de 81 ans, a été hospitalisé dans le service de neurochirurgie du 20 au 28 février 2006 pour prise en charge d'un hématome sous dural chronique.
Ce patient présente dans ses antécédents une fibrillation auriculaire sans insuffisance cardiaque, une dyslipidémie, un diabète non insulino-dépendant, une prothèse de genou droit et une prothèse totale de hanche bilatérale.
Il présentait des vertiges et une instabilité à la marche depuis novembre 2005. Depuis le 18 février, on notait un déficit hémicorporel gauche pour lequel il a été hospitalisé dans votre établissement où il a été réalisé un scanner cérébral qui mettait en évidence un hématome sous dural temporo-pariétal droit avec un important effet de masse sur la ligne médiane et le système ventriculaire et un petit hématome sous dural chronique à gauche au niveau temporooccipital non chirurgical.
Son traitement personnel par Sintrom a été arrêté, un traitement par vitamine K a été administré le 20 février en vue de l'intervention prévue. Le patient a ensuite a été transféré au CHU de Grenoble où l'intervention a été réalisée le 21 février par le Professeur Z. Le scanner de contrôle pratiqué le 23 février mettait en évidence la régression de la collection sous durale chronique de la convexité droite, une stabilité de l'hématome sous dural chronique controlatéral avec niveau hyperdense (resaignement récent), une diminution de l'effet de masse sur le système ventriculaire et un engagement sous falcoriel;
Aujourd'hui, ce patient quitte notre service pour votre établissement. L'ablation des fils est à prévoir pour le 3 mars 2006. Un contrôle scanner est à réaliser dans une semaine avec reprise du traitement personnel par Sintrom en fonction des résultats. Une consultation avec le professeur Z dans trois mois est prévue avec un scanner cérébral de contrôle.
En vous remerciant de prendre en charge ce patient, nous vous prions de croire, Cher confrère, à l'assurance de nos sentiments les meilleurs.

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE
GRENOBLE
MÉDECINE - PHARMACIE

Serment des apothicaires

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

GERING-SOUILLET Audrey

Détection automatisée des effets indésirables dans les lettres de sortie : étude de faisabilité au CHU de Grenoble.

Th. D. Pharm., Grenoble, 2006, 143p.

RÉSUMÉ

L'estimation de l'incidence et de la prévalence des effets indésirables médicamenteux constitue une étape indispensable dans l'évaluation de l'impact des effets indésirables et dans la mise en place de stratégies de prévention.

Afin d'améliorer la surveillance des effets indésirables médicamenteux, nous avons réalisé une étude de faisabilité concernant la détection automatisée des effets indésirables dans les courriers de sortie. La recherche des mots-clés a été effectuée par une lecture systématique de 2045 courriers (échantillon 1), dans lesquels 265 effets indésirables ont été détectés. La détection automatisée des EI a été testée sur ce premier échantillon afin d'optimiser les mots-clés, puis sur un deuxième échantillon de 443 courriers, ce qui a permis d'évaluer la valeur diagnostique réelle de cette méthode.

La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative de cette méthode sont respectivement de 32%, 91,6%, 43,6% et 86,9%. La valeur diagnostique de cette méthode est donc globalement modeste. Elle peut néanmoins être améliorée par la diminution du nombre de faux positifs, en développant informatiquement des critères d'exclusion permettant d'éliminer des termes non évocateurs d'un effet indésirable.

Malgré sa valeur diagnostique modeste, cette méthode présente l'intérêt de détecter le plus grand nombre d'effets indésirables sur un temps donné par rapport à toutes les autres méthodes : elle fait gagner un temps considérable par rapport à la lecture systématique des courriers de sortie ou des dossiers des patients ; elle est également nettement plus exhaustive que la notification spontanée. Cependant son utilisation en routine est conditionnée par le niveau d'informatisation des lettres et par la mise au point d'un logiciel réalisant automatiquement cette détection.

Cette étude montre que la détection automatisée des effets indésirables dans les courriers de sortie peut être un outil pour la détection en routine, bien que la sensibilité de cette méthode reste médiocre. Le recours à d'autres méthodes automatisées utilisant des structures cognitives, c'est à dire des groupes de mots plus sophistiqués est une alternative afin d'améliorer la sensibilité de la détection des effets indésirables. D'autres pistes comme l'utilisation des données des laboratoires (résultats d'analyses biologiques anormaux) ou de la pharmacie (délivrance d'antidotes) peuvent également être envisageables pour compléter la détection automatisée.

MOTS CLES

Détection automatisée
Effets indésirables
Pharmacovigilance
Screening

JURY

Président : M.CALOP Jean, Professeur de Pharmacie
Membres : M. FAUCONNIER Jérôme, Docteur en Médecine
M. MALLARET Michel, Docteur en Médecine
Mme VILLIER Céline, Docteur en Pharmacie
M. ZIMMER Luc, Professeur de Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : Mercredi 6 décembre 2006

ADRESSE DE L'AUTEUR : 2, Rue Jean Renoir - 69003 LYON