



**HAL**  
open science

# Effets indésirables médicamenteux associés aux motifs d'hospitalisations : étude descriptive dans une unité de soins de néphrologie au CHU de Grenoble

Caroline Chittaro

► **To cite this version:**

Caroline Chittaro. Effets indésirables médicamenteux associés aux motifs d'hospitalisations : étude descriptive dans une unité de soins de néphrologie au CHU de Grenoble. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01338862

**HAL Id: dumas-01338862**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01338862v1>**

Submitted on 29 Jun 2016

**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.

## 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/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2015

N°

**MEMOIRE**  
**DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE HOSPITALIERE-**  
**PRATIQUE ET RECHERCHE**

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

**THESE**  
**PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DILOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**EFFETS INDESIRABLES MEDICAMENTEUX ASSOCIES AUX MOTIFS D'HOSPITALISATIONS :**  
**ETUDE DESCRIPTIVE DANS UNE UNITE DE SOINS DE NEPHROLOGIE AU CHU DE**  
**GRENOBLE**

Soutenue publiquement à la Faculté de Pharmacie de GRENOBLE

Le vendredi 26 juin 2015

Par Mlle Caroline CHITTARO

*[Données à caractère personnel]*

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président: Monsieur le Professeur Benoit ALLENET

Directeur de thèse: Monsieur le Docteur Thierry ROMANET

Membres: Madame le Docteur Céline VILLIER

Madame le Docteur Christelle MOUCHOUX

Monsieur le Docteur Benoit FRANKO

## UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI  
38706 LA TRONCHE CEDEX – France  
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72  
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER [Lanto.Faure@ujf-grenoble.fr](mailto:Lanto.Faure@ujf-grenoble.fr)



Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directrice des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2014-2015

### ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT**	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	D4	LAPM_UMR SNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoît	D5	THEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
PU	BAKRI	Aziz	D5	TIMC-IMAG
MCU	BATANDIER	Cécile	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU-PH	BEDOUCHE	Pierrick	D5	THEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	BELLET	Béatrice	D5	-
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	BOURGOIN	Sandrine	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
MCU	BRETON	Jean	D1	L.C.I.B. - UMR E3 CEA/UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	D4	IBS
PU	BURMEISTER	Wim	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoît	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
Professeur Emérite	CALOP	Jean	D5	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	D1	LAPM
MCU	CHOISNARD	Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU-PH	CORNET	Murielle	D4	THEREX, TIMC-IMAG
PU-PH	DANEL	Vincent	D5	SMUR SAMU
PU	DECOUT	Jean-Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	DELETRAZ-DELPORTE	Martine	D5	Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128) UCB

Mise à jour le 17 novembre 2014 par Lantou FAURE NEUHAUSER

## UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI  
38706 LA TRONCHE CEDEX – France  
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72  
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER

[Lanto.Faure@ujf-grenoble.fr](mailto:Lanto.Faure@ujf-grenoble.fr)



MCU	DEMEILLIERS	Christine	D1	LBFA, Inserm U1055
PU	DROUET	Christian	D4	AGIM - CNRS 3405
PU	DROUET	Emmanuel	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU	DURMORT-MEUNIER	Claire	D1	I.B.S
PU-PH	FAURE	Patrice	D1	HP2-Inserm U1042
PRCE	FITE	Andrée	D6	-
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	D3	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GILLY	Catherine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	D5	HP2-Inserm U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	D6	-
Professeure Emérite	GRILLOT	Renée	D4	-
MCU	GROSSET	Catherine	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GUIEU	Valérie	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	HININGER-FAVIER	Isabelle	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	KHALEF	Nawel	D5	TIMC-IMAG
MCU	KRIVOBOK	Serge	D3	IRTSV
PU	LENORMAND	Jean Luc	D1	THEREX, TIMC-IMAG
PU	MARTIN	Donald	D1	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF-CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	D4	L.E.C.A
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	D4	THEREX, TIMC-IMAG
MCU	MOUHAMADOU	Bello	D3	L.E.C.A
MCU	NICOLLE	Edwige	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	OUKACINE	Farid	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PERES	Basile	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PEUCHMAUR	Marine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	PEYRIN	Éric	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	RACHIDI	Walid	D1	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF

Mise à jour le 17 novembre 2014 par Lantou FAURE NEUHAUSER

## UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI  
38706 LA TRONCHE CEDEX – France  
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72  
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER [Lanto.Faure@ujf-grenoble.fr](mailto:Lanto.Faure@ujf-grenoble.fr)



MCU	RAVELET	Corinne	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	RIBUOT	Christophe	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	RIEU	Isabelle	D5	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	Anne -Marie	D1	-
PU-PH	SEVE	Michel	D1	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
PAST	TROILLER	Patrice	D5	-
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	WOUESSIDJEW	Denis	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063

**\*\* D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »**

**D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »**

**D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments » (O3-PAM)**

**D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »**

**D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »**

**D6 : Département « Anglais »**

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CIB : Centre d'Innovation en Biologie  
CRI : Centre de Recherche Institut  
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique  
DCE : Doctorants Contractuels  
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
et de Cognition et Ontogenèse »  
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse  
IPB :  
IBS : Institut de Biologie Structurale  
JR : Jean Roget  
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
MCU : Maîtres de Conférences des Universités  
MCU-PH : Maîtres de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers  
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel  
PRAG : Professeur Agrégé  
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement  
PU : Professeurs des Universités  
PU-PH : Professeurs des Universités et Praticiens Hospitaliers  
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation  
UMR : Unité Mixte de Recherche  
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 17 novembre 2014 par Lantou FAURE NEUHAUSER

## REMERCIEMENTS

Au Professeur **Benoit Allenet**, qui me fait l'honneur de présider mon jury de thèse et de juger ce travail. Je te remercie également de l'aide que tu m'as apportée durant mon internat,

Au Docteur **Thierry Romanet**, qui a accepté de m'encadrer pour ce travail. Merci pour ton soutien dans mes projets. Notre collaboration pendant une année (et même plus, entre le projet de master et ce travail) a été un réel plaisir et une expérience très enrichissante,

Au Docteur **Céline Villier**, qui a accepté de juger ce travail. Je te remercie également pour tes précieux conseils méthodologiques et d'avoir suscité chez moi un intérêt pour la iatrogénie médicamenteuse lors de mon stage d'externe au sein du CRPV de Grenoble,

Au Docteur **Benoit Franko**, qui a accepté d'être membre de ce jury. Merci pour ta disponibilité, ton implication et tes conseils pour la réalisation de ce travail. Je te remercie également pour ces deux semestres passés en néphrologie dans lesquels tu as contribué à mon intégration et à mon épanouissement professionnel au sein de l'équipe. Reçois l'expression de toute ma reconnaissance et j'espère que nous aurons à nouveau l'occasion de travailler ensemble,

Au Professeur **Christelle Mouchoux**, qui a accepté de juger ce travail et de participer à ce jury,

A toute l'équipe de néphrologie, médecins et infirmiers avec qui j'ai pu collaborer,

A toute l'équipe de pharmaciens d'Annecy : Madame Berlioz, Philippe, Emeline, Fabienne, Magali, Anne-Sabine, Julien, Franck, Maryse, Anne-Laure, Valérie, Sophie, Stéphanie et Adrien,

A tous les pharmaciens et préparateurs du CHU de Grenoble avec qui j'ai eu l'occasion de travailler pendant mon internat,

A Thomas, pour l'aide précieuse que tu m'as apportée dans la réalisation de l'étape statistique de ce travail,

A Céline, pour toutes ces années de vie commune en colloc' et pour nos études. On a commencé Pharma ensemble et on terminera ensemble ! A tous ces bons moments passés et à venir,

A Sabine, Picouz, Marie-Danielle, Vincent, Bastien, Thibaut, La tiss', et tous les autres internes rencontrés durant ces quatre années,

A Constance, merci pour ton soutien et ton aide logistique. A notre collaboration footing, apéro et ATU-AMM !

A Prudence, pour ton professionnalisme, ta sympathie, et tes encouragements. J'ai beaucoup appris à tes côtés pendant mon semestre à la PUI Vercors. Merci également d'avoir accepté de relire mon travail,

A Sara, un grand merci pour avoir accepté de contribuer à ce travail pendant tes six mois en néphrologie,

A mes amis d'Aix-les-Bains,

A mes amis de la faculté: Tiphaine, Quentin, Sam, Pierre, Nicolasss, Sof', Marine, Julia, Manon et Palo,

A mes cousins, cousines, oncles, tantes et grands-parents,

A Christine, Jean-Marie et Julia, pour votre accueil chaleureux,

A ma petite sœur Charlène dont je suis très fière,

A mes parents, merci d'être les meilleurs parents du monde, de m'avoir toujours offert tout ce dont j'avais besoin, de m'avoir épaulée et soutenue pendant ces années et pendant les périodes difficiles des concours. Grâce à vous je vais pouvoir exercer une profession qui me tient à cœur, merci,

A Fabien, merci de partager ma vie. Ton soutien et ta « positive attitude » sont essentiels pour moi. Merci pour le bonheur que tu m'apportes chaque jour.

## Table des matières

REMERCIEMENTS .....	5
INDEX DES TABLEAUX.....	8
INDEX DES FIGURES.....	8
LISTE DES ABREVIATIONS .....	9
CONTEXTE.....	10
A.  Iatrogénie : Définitions.....	10
B.  Iatrogénie médicamenteuse : Un problème de santé publique .....	13
1.  Iatrogénie médicamenteuse en ambulatoire.....	13
2.  Iatrogénie médicamenteuse à l'hôpital .....	13
3.  Iatrogénie médicamenteuse : Impact économique .....	20
C.  Iatrogénie médicamenteuse : Moyen de lutte et de prévention.....	21
D.  Contexte de l'étude au CHU de Grenoble.....	22
PRESENTATION DE L'ARTICLE.....	25
Résumé.....	25
Introduction .....	26
Matériel et Méthode : .....	28
Résultats : .....	32
1.  Description de la population générale.....	33
2.  Proportion des hospitalisations associées à au moins un effet indésirable médicamenteux.....	33
3.  Facteurs associés aux hospitalisations liées à au moins un effet indésirable.....	35
4.  Description des médicaments et des effets indésirables retrouvés .....	36
5.  Évitabilité des effets indésirables.....	42
Discussion .....	46
Conclusion : .....	53
DISCUSSION GENERALE.....	54
CONCLUSIONS .....	57
BIBLIOGRAPHIE.....	59
ANNEXES .....	64
Annexe 1 : Algorithme de Naranjo.....	64
Annexe 2 : Score de prévention d'un effet indésirable médicamenteux (évitabilité) .....	65

## INDEX DES TABLEAUX

<b>Tableau 1:</b> Etudes sur les motifs d'hospitalisations associées à une iatrogénie médicamenteuse	17
<b>Tableau 2:</b> Répartition du nombre de médicaments suspects par effets indésirables	34
<b>Tableau 3:</b> Données démographiques de la population et facteurs associées au groupe EI+	35
<b>Tableau 4:</b> Relation médicaments et effets indésirables (EI)	41
<b>Tableau 5:</b> Typologie des effets indésirables évitables avec les molécules incriminées	44
<b>Tableau 6:</b> Description des effets indésirables potentiellement évitables et des médicaments impliqués	45

## INDEX DES FIGURES

<b>Figure 1:</b> Logigramme du recensement des effets indésirables et des médicaments potentiellement impliqués dans le motif d'hospitalisation	32
<b>Figure 2:</b> Proportion des admissions associées à un ou plusieurs effets indésirables selon le degré d'imputabilité	34
<b>Figure 3:</b> Groupes anatomiques des molécules impliquées dans les effets indésirables	36
<b>Figure 4:</b> Groupes thérapeutiques principaux des médicaments impliqués dans les effets indésirables	38
<b>Figure 5:</b> Description des effets indésirables par catégorie	39
<b>Figure 6:</b> Proportions d'iatrogénie est évitable par admission	42

## LISTE DES ABREVIATIONS

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

**ATC** : Anatomique Thérapeutique et Chimique

**CHU** : Centre hospitalo-universitaire

**CRPV** : Centres régionaux de pharmacovigilance

**DREES** : Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Évaluation et des Statistiques

**EIG** : Événements indésirables graves

**EIM** : Événements indésirables médicamenteux

**EMIR** : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque

**ENEIS** : Enquête nationale sur les événements indésirables graves associés aux soins

**HAS** : Haute autorité de santé

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**PMSA** : Prescription médicamenteuse chez le sujet âgé

**PUI** : Pharmacie à usage intérieur

**SAU** : Service d'accueil et d'urgence

**SFPC** : Société Française de pharmacie clinique

**STOPP/START** : Screening Tool of Older Person's Prescriptions/ Screening Tool to Alert doctors to Right treatment

## CONTEXTE

### A. Iatrogénie : Définitions

Etymologiquement, le mot iatrogénie vient du grec "γαιτρος = médecin" et "γενειν = engendrer": ce qui est engendré par le médecin.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit, en 1969, la iatrogénie médicamenteuse comme : « Toute réponse néfaste et non recherchée à un médicament survenant à des doses utilisées chez l'homme à des fins de prophylaxie, de diagnostic et de traitement ».

En France, en 1996, le rapport de la conférence nationale de santé en donnait une définition ciblant tous les actes médicaux : est iatrogène "toute pathogénie médicale au sens large, compte tenu de l'état de l'art à un moment donné, qui ne préjuge en rien d'une erreur, d'une faute ou d'une négligence".

Le Haut Comité de Santé Publique (HCSP), dans sa contribution de 1998, aux réflexions sur la lutte contre la iatrogénie, la caractérise comme "les conséquences indésirables ou négatives sur l'état de santé individuel ou collectif de tout acte ou mesure pratiqué ou prescrit par un professionnel habilité et qui vise à préserver, améliorer ou rétablir la santé" (1,2). Cette définition, non limitée à la prise en charge médicale, inclut tous les professionnels de santé, et comprend par exemple les erreurs d'administration médicamenteuse par un personnel infirmier.

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) précisait en 2011 les types de soins non optimaux pouvant avoir des conséquences négatives potentielles ou avérées sur la santé et a défini la iatrogénie comme « l'ensemble des conséquences néfastes pour la santé, potentielles ou avérées, résultant de l'intervention

médicale (erreurs de diagnostic, prévention ou prescription inadaptée, complications d'un acte thérapeutique) ou de recours aux soins ou de l'utilisation d'un produit de santé » (3).

Dans ce large éventail que couvre alors le terme de iatrogénie, notre travail ciblera la iatrogénie médicamenteuse. Cette entité est retrouvée dans la littérature sous les termes d'effet indésirable médicamenteux, d'évènement indésirable médicamenteux et d'erreur médicamenteuse. Il est donc important d'en rappeler les définitions afin de préciser celle que nous avons utilisée pour notre étude.

Un effet indésirable est, selon l'article R. 5121-153 du code de la santé publique, une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit (4).

Un événement indésirable n'implique pas forcément de relation de causalité entre un médicament et la symptomatologie clinique. En effet, un événement indésirable est défini, selon l'article R. 5121-153 du code de la santé publique, comme une manifestation nocive et non recherchée survenant chez une personne pendant un traitement, qu'elle soit considérée ou non comme liée à un ou des médicament(s) (4).

La Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) introduit la notion d'événements indésirables médicamenteux (EIM) en définissant un EIM comme un 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. L'EIM peut se traduire, notamment : par l'aggravation de la pathologie existante, l'absence d'amélioration attendue de l'état de

santé, la survenue d'une pathologie nouvelle ou prévenue, l'altération d'une fonction de l'organisme, une réaction nocive due à la prise d'un médicament (5).

Cette définition apporte un lien de causalité entre un EIM et un médicament ou l'absence de médicament. En d'autres termes, un EIM peut donc, d'après cette définition, résulter soit d'une absence de traitement médicamenteux (dont le lien de causalité est difficilement évaluable), soit d'une exposition à un traitement médicamenteux (dont le lien de causalité peut être objectivé par l'évaluation de l'imputabilité médicamenteuse) revenant à parler d'effets indésirables. Un EIM est qualifié d'évitable lorsqu'il est la conséquence d'une erreur médicamenteuse.

Une erreur médicamenteuse correspond à l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament, c'est-à-dire l'écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse, qui est à l'origine d'un événement indésirable pour le patient (une erreur médicamenteuse peut-être également à l'origine d'un risque d'EIM pour un patient). Elle peut concerner une ou plusieurs étapes du circuit du médicament, telles que : sélection au livret du médicament, prescription, dispensation, analyse des ordonnances, préparation galénique, stockage, délivrance, administration, information, suivi thérapeutique ; mais aussi ses interfaces, telles que les transmissions ou les transcriptions (5).

Nous avons pu constater qu'il existe une multiplicité de notions et de définitions faisant référence à la iatrogénie médicamenteuse plus ou moins liées et confondues à l'heure actuelle. Compte tenu de ces réflexions sur les définitions de la iatrogénie médicamenteuse, et des objectifs de notre étude que nous préciserons ultérieurement, nous parlerons dans notre travail d'effets indésirables médicamenteux.

## B. Iatrogénie médicamenteuse : Un problème de santé publique

La iatrogénie médicamenteuse est un problème de santé publique qui concerne aussi bien les patients ambulatoires que ceux hospitalisés dans des établissements de santé.

### 1. Iatrogénie médicamenteuse en ambulatoire

La iatrogénie médicamenteuse des patients ambulatoires est peu évaluée. Dans leur rapport de mission sur la iatrogénie médicamenteuse et sa prévention en mars 1998, Queneau et Grandmottet énoncent, d'après l'étude de Grange (6), que la fréquence des effets indésirables des médicaments induisant une consultation en médecine générale est de 0,5 - 2 % (7).

### 2. Iatrogénie médicamenteuse à l'hôpital

La iatrogénie médicamenteuse dans les établissements de santé est plus documentée et survient notamment au cours de l'hospitalisation.

En France, le réseau de centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) a mené, en 1997, une étude transversale de la survenue d'effets indésirables des médicaments dans un échantillon représentatif de patients hospitalisés dans des établissements publics Français (8). La prévalence était de 10.3%, et par extrapolation, il était estimé qu'en France, 1.3 millions de patients sont concernés par des effets indésirables lors d'un séjour à l'hôpital. Une étude plus récente de 2003 dans un hôpital Parisien, a montré une prévalence comparable, évaluée à 9.9% (9). La Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES) du Ministère de la Santé a réalisé, en 2004 et 2009, deux

enquêtes nationales sur les événements indésirables graves associés aux soins (ENEIS). L'objectif principal était d'estimer la fréquence et la part d'évitabilité des événements indésirables graves (EIG) dans des unités de médecine et chirurgie d'établissements de santé, et d'observer les évolutions entre les deux études. En 2009, sur 8 269 séjours de patients et 31 663 journées d'hospitalisation observées, 374 EIG ont été identifiés au cours de l'enquête, dont 214 sont survenus au cours de l'hospitalisation. Le nombre d'EIG survenus au cours de l'hospitalisation a été évalué en moyenne à 6,2 pour 1000 journées d'hospitalisation, 87 ont été identifiés comme « évitables », soit 2,6 pour 1000 journées. Les résultats de 2009 étaient proches de ceux de 2004 (10).

En parallèle de la survenue de iatrogénie médicamenteuse lors de l'hospitalisation, cette dernière est également associée aux admissions dans les établissements de santé (tableau 1).

En France, les CRPV ont entrepris en 1998 une enquête nationale prospective sur un échantillon représentatif de services de médecine et spécialités médicales des hôpitaux publics. Cette dernière a retrouvé que les hospitalisations associées à des effets indésirables médicamenteux représentaient 3,19% des cas. Par extrapolation, il a été estimé que 134 159 hospitalisations par an sont liées à des effets indésirables des médicaments impliquant 1 285 256 jours d'hospitalisation (11). En 2007, ces données ont été actualisées par le biais de l'étude EMIR (Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque) et les résultats étaient proches de ceux de 1998 avec une prévalence évaluée à 3.60% (12). Un autre travail ciblé sur les urgences au centre hospitalo-universitaire (CHU) de Poitiers, a retrouvé que 2.5% des admissions étaient associées à un effet indésirable (13). Les données de 2 études menées selon un protocole identique dans sept services

d'accueil et d'urgence (SAU), ont montré que le taux d'hospitalisation pour effets indésirables médicamenteux s'élevaient à 14.7% (14). Une étude prospective dans 10 unités de soins et d'urgence d'hôpitaux publics a estimé à 21% la proportion d'admission pour iatrogénie médicamenteuse (15).

La iatrogénie médicamenteuse comme motif d'admission dans les établissements de santé est aussi une préoccupation à l'étranger. En 2008, une revue de la littérature a estimé sa prévalence à 5.3% (de 0.16% à 15.7%) sur 25 études (16). Elle a été évaluée à 1.83% dans une étude nationale aux Pays-Bas (17), à 46.4% dans une unité de médecine interne au Brésil (18), à 2.1% pour 4 hôpitaux d'Amérique Centrale (19), à 5.8% en Slovénie (20) et à 11.2% dans deux hôpitaux en Angleterre (21). La proportion évaluée spécifiquement dans les unités d'urgences était de 3.3% dans une étude prospective dans vingt-deux unités d'urgences en Italie (22), 2.9% à Baltimore aux États-Unis dans une étude rétrospective (23) et 6.5% en Angleterre (24).

Dans ces études, la polymédication (18,25), l'âge avancé (14,17,20,22,25) et le sexe féminin (17,22) apparaissent comme des facteurs de risques d'hospitalisations associées à une iatrogénie médicamenteuse. On retrouve d'ailleurs des études ciblant les sujets âgés de plus de 65 ans. La prévalence était estimée à 5.8% dans une unité de gériatrie en Italie (26), à 6.4% aux urgences d'un hôpital en Angleterre (25) et à 5.3% dans toutes les unités médicales d'un hôpital en Ecosse (27).

Certains auteurs ont présenté une évaluation de l'évitabilité de la iatrogénie médicamenteuse. On retrouve des proportions allant de 37.9% à 67% (15,21,24,25). Trinh-Duc et al (14) exposent 46.15% d'iatrogénie médicamenteuse évitable avec une proportion significativement plus importante chez les sujets âgés de plus de 70 ans (48.9% versus 43.7%). D'autres études précisent l'évitabilité en deux catégories : certainement évitable

et possiblement évitable (26,27). Dans l'étude ENEIS de 2009, 2,6 % des séjours ont été causés par un EIG évitable, associé dans plus de la moitié des cas à des médicaments avec 1.3% des séjours (10).

*Tableau 1: Etudes sur les motifs d'hospitalisations associées à une iatrogénie médicamenteuse*

Auteurs	Date	Durée	Type d'étude	Pays	Service(s)	Population ciblée	Iatrogénie médicamenteuse évaluée	Prévalence	Évitabilité
Kongkaew et al	2006-2007	17 mois	Prospective	Angleterre	Toutes les unités médicales (2 hôpitaux)	>16ans	EIM	11,20%	47,60%
Varallo et al	2008	5 mois	Prospective	Brésil	Médecine interne	>18 ans	EIM	46,40%	/
Noblat et al	2007	9 mois	Prospective	Amérique Centrale	Toutes les unités médicales (4 hôpitaux)	tout âge	Effets indésirables	2,10%	/
Rogers et al	2006	3 mois	Prospective	Angleterre	Urgences	≥65ans	EIM	6,40%	61,50%
Brvar et al	2006	/	Rétrospective	Slovénie	Toutes les unités médicales	tout âge	Effets indésirables	5,8%, 0,2% et 0%	/
Kongkaew et al	< août 2007	/	Revue de la littérature	/	Toutes les unités médicales	tout âge	Effets indésirables	0,16% à 15,7% Médiane: 5,3%	/
Franceschi et al	2004-2005	14 mois	Prospective	Italie	Gériatrie	≥65ans	Effets indésirables	5,80%	Définitivement évitable: 45,1% Possiblement évitable: 31,4%
Trinh-Duc et al	1999 et 2003	14 jours	Prospective	France	Urgences (7 hôpitaux)	>15ans	Effets indésirables	14,7% ≥70ans: 17,1% <70ans:13,2%	46,15% ≥70ans: 48,9% <70ans:43,7%
Van der Hooft et al	2001	1 an	Rétrospective	Pays-bas	Toutes les unités médicales (108 hôpitaux)	tout âge	Effets indésirables	1,83%	/
Trifirò et al	2005	20 jours	Prospective	Italie	Urgences (22 hôpitaux)	tout âge	EIM	3,30%	/

Auteurs	Date	Durée	Type d'étude	Pays	Service(s)	Population ciblée	Iatrogénie médicamenteuse évaluée	Prévalence	évitabilité
Queneau et al	1999	14 jours	Prospective	France	Urgences (10 hôpitaux)	tout âge	EIM	21%	37,90%
Howard et al	2001	6 mois	Prospective	Angleterre	Urgences	tout âge	EIM	6,50%	67%
Perault et al	1998	27 jours	Prospective	France	Urgences	tout âge	Effets indésirables	2,50%	/
Cunningham et al	1992	10 mois	Prospective	Ecosse	Toutes les unités médicales	≥65ans	EIM	5,30%	Evitable:37% Possiblement évitable: 42,6%
Prince et al	1991	4 mois	Prospective	Etats-Unis	Urgences	tout âge	EIM	2,90%	/
Pouyanne et al	1998	14 jours	Prospective	France	62 unités médicales (33 hôpitaux)	tout âge	Effets indésirables	3,19%	/
CRPV bordeau (non publié)	2007	1 jour	Prospective	France	63 unités médicales (plusieurs hôpitaux)	tout âge	Effets indésirables	3,60%	/

On constate que les résultats de ces travaux sont très hétérogènes. Ces variations peuvent s'expliquer par le cadre (unité de soins, données épidémiologiques nationales, études de l'ensemble des admissions ou admissions en urgences uniquement), la sélection des populations (groupes d'âge, sélection d'une unité de soins ou échelle d'un ou plusieurs hôpitaux), des méthodes de collecte des données (prospectif ou rétrospectif avec l'examen des dossiers médicaux, la notification spontanée ou de la recherche de base de données) et des méthodes d'interprétation des données (comités d'expert, utilisation d'échelles standardisées ou propre aux études). Un autre biais est également la définition d'iatrogénie médicamenteuse. Certaines études évaluent les EIM (équivalent anglo-saxon : adverse drug event), alors que d'autres se rapportent aux effets indésirables des médicaments (équivalent anglo-saxon : adverse drug reaction). La définition de ces termes est différente entre les études et n'est parfois pas explicitée.

En 2010, Leendertse et al. ont montré sur une base de 85 études analysées que la prévalence variaient de 0.1% à 54%. Des prévalences plus élevées ont été trouvées dans les études portant sur toutes les admissions à l'hôpital par rapport à celles portant sur les hospitalisations aiguës, sur la population âgée par rapport aux enfants et sur les EIM par rapport aux effets indésirables uniquement. En ce qui concerne la méthode de collecte de données, le dépistage du dossier médical a abouti à une prévalence plus élevée que les méthodes de base de données ou la notification spontanée (28).

La variation des résultats influencée par la méthode de collecte de données peut également être illustrée par une étude dans deux hôpitaux en Slovénie rapportant une prévalence de 5.8% d'hospitalisations liées à des effets indésirables médicamenteux par évaluation rétrospective des dossiers médicaux versus 0.2% par codage informatique des médecins et 0% par analyse des déclarations de pharmacovigilance (20).

### 3. Iatrogénie médicamenteuse : Impact économique

En parallèle de l'impact clinique, la iatrogénie médicamenteuse a un retentissement économique conséquent et les enjeux financiers de sa prévention semblent importants.

Aux Etats-Unis, Bates et al. ont estimé que la iatrogénie médicamenteuse et la iatrogénie médicamenteuse évitable engendraient respectivement une augmentation de la durée d'hospitalisation de 2.2 jours et 4.6 jours et un surcoût de 2595 et 4685 dollars (29).

Au Pays-Bas, le coût total annuel généré par la iatrogénie médicamenteuse et la iatrogénie médicamenteuse évitable survenant au cours de l'hospitalisation a été estimé respectivement à 335 millions et 161 millions en 2004 (30).

En Grande-Bretagne, l'impact économique par an, des effets indésirables médicamenteux conduisant à une hospitalisation, a été chiffré à 706 millions d'euros (31) et à 35.7 millions de dollars au Canada pour les admissions aux urgences (32).

En France, bien que cette problématique n'ait pas été formellement étudiée, les ressources financières supplémentaires à mettre en œuvre par effet indésirable ont été évaluées en moyenne à 4150 euros par Bordet et al. (33) dans une étude sur un hôpital de cardiologie Lillois et à 5305 euros par Apretna et al. dans une étude bordelaise (34). Le coût hospitalier direct des effets indésirables associés aux admissions dans les services d'accueil et d'urgence (SAU) a été estimé, en confrontant divers types de données, à 600 millions d'euros, soit 1.8% du budget de l'hospitalisation publique en 2002 (35).

### C. Iatrogénie médicamenteuse : Moyen de lutte et de prévention

L'amélioration de la maîtrise et de la gestion de la iatrogénie médicamenteuse est un enjeu de santé publique du fait de l'impact humain et économique considérable engendrés par ces derniers.

En France, face à cette problématique, la loi de Santé Publique du 09 août 2004 inscrit la iatrogénie médicamenteuse comme une priorité de santé publique avec des objectifs de renforcement de la qualité des soins et de réduction de la iatrogénie liée aux produits de santé (36).

Parmi les nombreux organismes et institutions contribuant à la lutte contre la iatrogénie, la pharmacovigilance est un acteur majeur ayant 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. 5121-1 d'après l'article R5121-150 du code de la santé publique (37). Les missions de la pharmacovigilance sont le recueil, l'enregistrement et l'évaluation des effets indésirables, basées sur la notification spontanée par les professionnels de santé, les patients, les associations agréées de patients et les industriels avec l'appui du réseau des 31 CRPV. De plus, elle est engagée dans la mise en place d'enquêtes ou d'études pour analyser les risques, dans la participation à la mise en place et au suivi des plans de gestion des risques, dans l'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies, dans la prise de mesures correctives (précautions ou restriction d'emploi, contre-indications, voire retrait du produit) et dans la communication vers les professionnels de santé et le public ainsi que dans la communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament. En s'appuyant sur une base réglementaire nationale et européenne,

l'ANSM est l'autorité compétente en matière de pharmacovigilance. Elle assure la mise en œuvre et coordonne le système au niveau national.

La iatrogénie médicamenteuse est un sujet d'actualité particulièrement chez les sujets âgés, c'est-à-dire, d'après la définition de la haute autorité de santé (HAS), chez les personnes de plus de 75 ans ou 65 ans et polyopathologiques. Cette population est très exposée au risque d'iatrogénie médicamenteuse du fait de modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments et de multiples comorbidités présentes chez ces patients (38).

Plusieurs recommandations ont alors été élaborés ces dernières années dont « Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé » par l'ANSM (39) et la diffusion d'un guide pour l'évaluation des pratiques professionnelles « Prescription Médicamenteuse chez le Sujet Agé » (PMSA) par l'HAS (40).

#### D. Contexte de l'étude au CHU de Grenoble

Au CHU de Grenoble, un des moyens déployé pour prévenir la iatrogénie médicamenteuse, couplé à l'informatisation du circuit des médicaments et à l'automatisation de leurs distributions, est la présence de pharmaciens cliniciens et d'internes en pharmacie dans des unités de soins. Les unités concernées sont la gériatrie, les soins de suite et rééducation cardiovasculaire, la néphrologie, l'infectiologie, la rhumatologie, la pneumologie, la diabétologie, l'hématologie, la réanimation et la pédiatrie (41). Ceci permet de développer des liens avec les patients et les autres professionnels de santé dans le but d'exercer les principales missions qui leurs sont confiées: l'analyse et l'optimisation thérapeutique des ordonnances, l'aide à l'accompagnement des patients vis-

à-vis de leurs thérapeutiques, la surveillance du bon usage des médicaments, la gestion des effets indésirables en lien avec la pharmacovigilance et la création d'un suivi entre la pharmacie à usage intérieur (PUI) et les unités de soins pour la sécurisation du circuit des produits de santé.

Lors de la validation pharmaceutique, le pharmacien ou l'interne de pharmacie est amené à réaliser des interventions pharmaceutiques afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique des patients. Une étude menée sur trois mois dans une unité médicale de 26 lits, a montré que 65% et 22% des interventions avaient respectivement un impact significatif et très significatif. De plus, les interventions ayant un impact très significatif auraient pu éviter 118 jours d'hospitalisations (42). Ce résultat souligne la place importante du pharmacien dans les interventions pour prévenir la iatrogénie médicamenteuse.

Nous avons décidé de nous intéresser à la problématique des hospitalisations associées à des effets indésirables dans l'unité de néphrologie du CHU de Grenoble. Le choix de cette unité repose sur différents arguments.

Tout d'abord, l'unité de néphrologie mobilise une population de patients présentant des facteurs de risques d'iatrogénie médicamenteuse (âge avancé, polypathologie, polymédication) et il a été constaté subjectivement qu'un nombre significatif d'hospitalisations seraient induites, en partie, par des effets indésirables. Aussi, aucune étude à notre connaissance, ne s'est intéressée à cette problématique dans une unité de soins de néphrologie.

De plus, depuis quelques années, une consultation pharmaceutique est couplée à la consultation médicale pour les patients insuffisants rénaux chroniques. Une étude portant sur 67 patients ambulatoires insuffisants rénaux chroniques issus de ces consultations, a montré que des prescriptions inappropriées étaient retrouvées chez 93% d'entre eux, avec

un total de 142 prescriptions inappropriées détectées (43). Nous pensions qu'il était intéressant de confronter les problématiques thérapeutiques discernées dans cette étude avec les effets indésirables associés aux hospitalisations en néphrologie.

Enfin, le rein est l'organe d'élimination de nombreux médicaments, et une altération de sa fonction peut donc conduire à des surdosages médicamenteux pourvoyeurs d'effets indésirables. En parallèle, de nombreux médicaments peuvent altérer sa fonction (44).

Dans ce contexte, l'objectif principal de ce travail est de déterminer la proportion des hospitalisations associées à des effets indésirables dans l'unité de soins de néphrologie du CHU de Grenoble. Les objectifs secondaires sont de réaliser une analyse descriptive des médicaments en cause et des effets indésirables, d'en explorer l'évitabilité et de comparer des caractéristiques démographiques des patients admis pour effets indésirables avec celles des patients hospitalisés pour une autre raison afin de déterminer si des facteurs de risque sont associés à leurs survenues.

## PRESENTATION DE L'ARTICLE

### Résumé

**Introduction:** Dans l'unité de néphrologie du CHU de Grenoble, les effets indésirables médicamenteux ont une part de responsabilité dans les admissions des patients. L'objectif principal de ce travail était de déterminer la proportion des hospitalisations associées à des effets indésirables dans cette unité de soins. Les objectifs secondaires étaient d'identifier les médicaments et les effets indésirables, d'en explorer l'évitabilité et d'évaluer si des facteurs de risque sont associés à leurs survenues.

**Méthode:** Une étude prospective a été réalisée sur 1<sup>er</sup> novembre 2013 au 1<sup>er</sup> novembre 2014. L'ensemble des hospitalisations non programmées ont été admises. L'imputabilité médicamenteuse a été évaluée grâce à l'algorithme de Naranjo et l'évitabilité par une échelle d'évitabilité Française.

**Résultats:** 29% des hospitalisations étaient associées à un ou plusieurs effets indésirables dont 47% avaient une part d'iatrogénie évitable ou potentiellement évitable. Les principaux médicaments étaient ceux de la sphère cardiovasculaire, des immunosuppresseurs, des antithrombotiques, des antibactériens et des anti-inflammatoires. Les principaux effets indésirables étaient des insuffisances rénales aiguës, des infections, des hémorragies, des troubles digestifs et des troubles électrolytiques. Les facteurs associés étaient le nombre de lignes de traitements, le sexe féminin et la présence d'une greffe d'organe.

**Conclusion:** Ce travail montre une proportion importante d'hospitalisations associées à des effets indésirables dont une part non négligeable est évitable ou potentiellement évitable. Ces derniers constituent une cible de choix pour l'élaboration de mesures de prévention.

## Introduction

La iatrogénie médicamenteuse est un enjeu de santé publique ayant un impact humain et économique important (29–35). En France, la loi de Santé Publique du 09 août 2004 (36) a comme objectifs de renforcer la qualité des soins et de réduire la iatrogénie liée aux produits de santé.

La iatrogénie médicamenteuse a une part de responsabilité non négligeable dans les admissions des patients au sein des établissements de santé.

Dans la littérature, des travaux rapportent des proportions d'hospitalisations, dont les motifs sont associés à des causes iatrogènes médicamenteuses, s'élevant de 0.1% à 54% (28). Différentes études se sont proposées d'évaluer l'évitabilité de cette iatrogénie médicamenteuse retrouvant des résultats variables allant de 31.4% à 67% (14,15,21,24–27). En France, l'enquête nationale ENEIS, menée par la DREES en 2009, avait pour objectif principal d'estimer la fréquence et la part d'évitabilité des EIG dans les établissements de santé dans des unités de médecine et chirurgie. Les résultats ont montré que pour 2,6 % des séjours, l'EIG était évitable. Dans plus de la moitié des cas (1.3% des admissions), les EIG évitables étaient associés à des médicaments (10).

Bien que ces résultats soient hétérogènes du fait d'une variabilité entre les études concernant les populations étudiées, la méthodologie de collecte et d'interprétation des données et les définitions utilisées au sujet de la iatrogénie médicamenteuse et de son évitabilité, les proportions, en terme d'hospitalisations induites, sont conséquentes.

Les recherches sur ce sujet ont également identifié plusieurs facteurs de risques pour les hospitalisations consécutives à la iatrogénie médicamenteuse : la polymédication (18,25), l'âge avancé (14,17,20,22,25) et le sexe féminin (17,22).

Un effet indésirable est, selon l'article R. 5121-153 du code de la santé publique, une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit (4). La néphrologie est une spécialité médicale bien concernée par les effets indésirables médicamenteux, du fait que le rein est l'organe d'élimination de nombreux médicaments. Une altération de sa fonction peut donc conduire à des surdosages médicamenteux pourvoyeurs d'effets indésirables. En parallèle, de nombreux médicaments peuvent altérer sa fonction (44). De plus, cette spécialité mobilise une population de patients présentant des facteurs de risques d'iatrogénie médicamenteuse (âge avancé, polypathologie, polymédication).

Au CHU de Grenoble, il a été constaté subjectivement qu'un nombre significatif d'hospitalisations en néphrologie étaient associées à des effets indésirables. Ce constat incite à œuvrer pour la réduction des risques d'iatrogénie médicamenteuse, et nécessite en premier lieu une caractérisation précise de ces effets indésirables.

Dans ce contexte, l'objectif principal de ce travail est de déterminer la proportion des hospitalisations associées à des effets indésirables dans l'unité de soins de néphrologie du CHU de Grenoble. Les objectifs secondaires sont de réaliser une analyse descriptive des médicaments en cause et des effets indésirables rencontrés, d'en explorer l'évitabilité et de comparer des caractéristiques démographiques des patients admis pour effets indésirables avec celles des patients hospitalisés pour une autre raison afin de déterminer si des facteurs de risque sont associés à leurs survenue.

## Matériel et Méthode :

Une étude descriptive, prospective et monocentrique sur une période continue d'une année (1<sup>er</sup> novembre 2013 au 1<sup>er</sup> novembre 2014), a été conduite dans l'unité de soins de néphrologie du CHU de Grenoble.

### **Critères d'inclusion :**

Toutes les hospitalisations non programmées pendant la période d'étude ont été prises en compte.

### **Critères d'exclusion :**

Les hospitalisations programmées ainsi que les hospitalisations non programmées pour intoxications médicamenteuses volontaires ont été exclues.

### **Collecte de données :**

L'âge, le sexe, la durée d'hospitalisation dans l'unité de soins, le nombre de lignes de traitements à l'entrée et les principaux antécédents (cardiovasculaire, insuffisance rénale chronique, diabète et présence d'une greffe d'organe) ont été relevés pour chacune des admissions non programmées. Ces données démographiques ont été recueillies à partir de deux sources d'informations: les dossiers des patients (informatisés et papiers) et les historiques médicamenteux réalisés systématiquement par les externes et l'interne en pharmacie du service à l'entrée des patients. En cas de données manquantes, un appel téléphonique a été réalisé à la (ou les) pharmacie(s) habituelle(s) et/ou aux médecins généralistes et/ou spécialistes des patients.

### **Analyse des motifs d'hospitalisation :**

Chaque motif d'hospitalisation non programmée a fait l'objet d'une analyse par l'interne en pharmacie et le clinicien de l'unité de soin de manière indépendante. Les hospitalisations pour lesquelles il a été suspecté, sur des critères pharmacologiques et chronologiques, par l'un des deux acteurs, qu'au moins un effet indésirable avait participé ou conduit à l'état pathologique menant à l'admission dans l'unité, ont été recueillies. Les médicaments suspectés dans la survenue des effets indésirables ont été identifiés et dénombrés. L'imputabilité et le caractère évitable des effets indésirables ont alors été évalués.

Les médicaments impliqués dans les effets indésirables ont été décrits grâce à la classification ATC (Anatomique Thérapeutique et Chimique) et les effets indésirables ont été catégorisés afin de faciliter la description des résultats.

La proportion des hospitalisations liées à au moins un effet indésirable a été calculée. Seules les hospitalisations pour lesquelles nous avons retrouvé au moins un médicament ayant une imputabilité possible, probable ou certaine dans la survenue d'un effet indésirable ont été intégrées dans le calcul de cette proportion. Les effets indésirables pour lesquels une imputabilité douteuse a été retrouvée pour les médicaments suspects ont été exclus.

### **Critères de jugements :**

- Imputabilité

L'analyse de l'imputabilité, ou causalité, consiste à estimer le degré de plausibilité que la prise d'un médicament soit la cause d'un événement indésirable chez un sujet donné.

L'algorithme de Naranjo (45) a été utilisé pour déterminer la probabilité que les médicaments identifiés soient à l'origine de la survenue du ou des effets indésirables participant à l'hospitalisation des patients. Cette méthode consiste à répondre à 10 questions sous la forme de oui/non/ne sait pas. A chaque réponse est associée une valeur quantifiée allant de -1 à +2, dont la somme aboutit à plusieurs scores d'imputabilité. Ces scores sont secondairement répartis en 4 catégories : douteux, possible, probable, certain (Annexe 1).

Lorsque plusieurs médicaments étaient incriminés dans un effet indésirable, l'imputabilité médicamenteuse pour cet effet indésirable a été obtenue en retenant le lien de causalité le plus significatif.

Lorsque plusieurs effets indésirables concomitants étaient retrouvés pour une même admission, nous avons retenu l'effet indésirable ayant l'imputabilité médicamenteuse la plus significative afin de discriminer les admissions comme étant possiblement, probablement ou certainement associées à un effet indésirable.

- Évitabilité

L'étude de l'évitabilité identifie, dénombre et décrit les effets indésirables pouvant être prévenus (46).

Dans cet objectif, nous avons employé une échelle standardisée Française (Annexe 2) pour chacun des médicaments incriminés dans la survenue d'un effet indésirable (47). Le résultat de cette évaluation permet d'obtenir un score de prévention pour chaque médicament, réparti ensuite dans l'une des catégories suivantes : Evitable, potentiellement évitable, inévaluable et inévitable.

Lorsque plusieurs médicaments étaient incriminés dans un effet indésirable, le caractère évitable de cet effet indésirable a été obtenu en retenant la catégorie de prévention la plus évitable.

- Concordance entre les jugements

L'imputabilité et l'évitabilité ont été évaluées de manière indépendante par un interne en pharmacie et un clinicien du service. La concordance entre les deux jugements a été calculée. Lorsque les résultats étaient différents, la causalité ainsi que l'évitabilité finale ont été obtenues après une discussion concertée des dossiers.

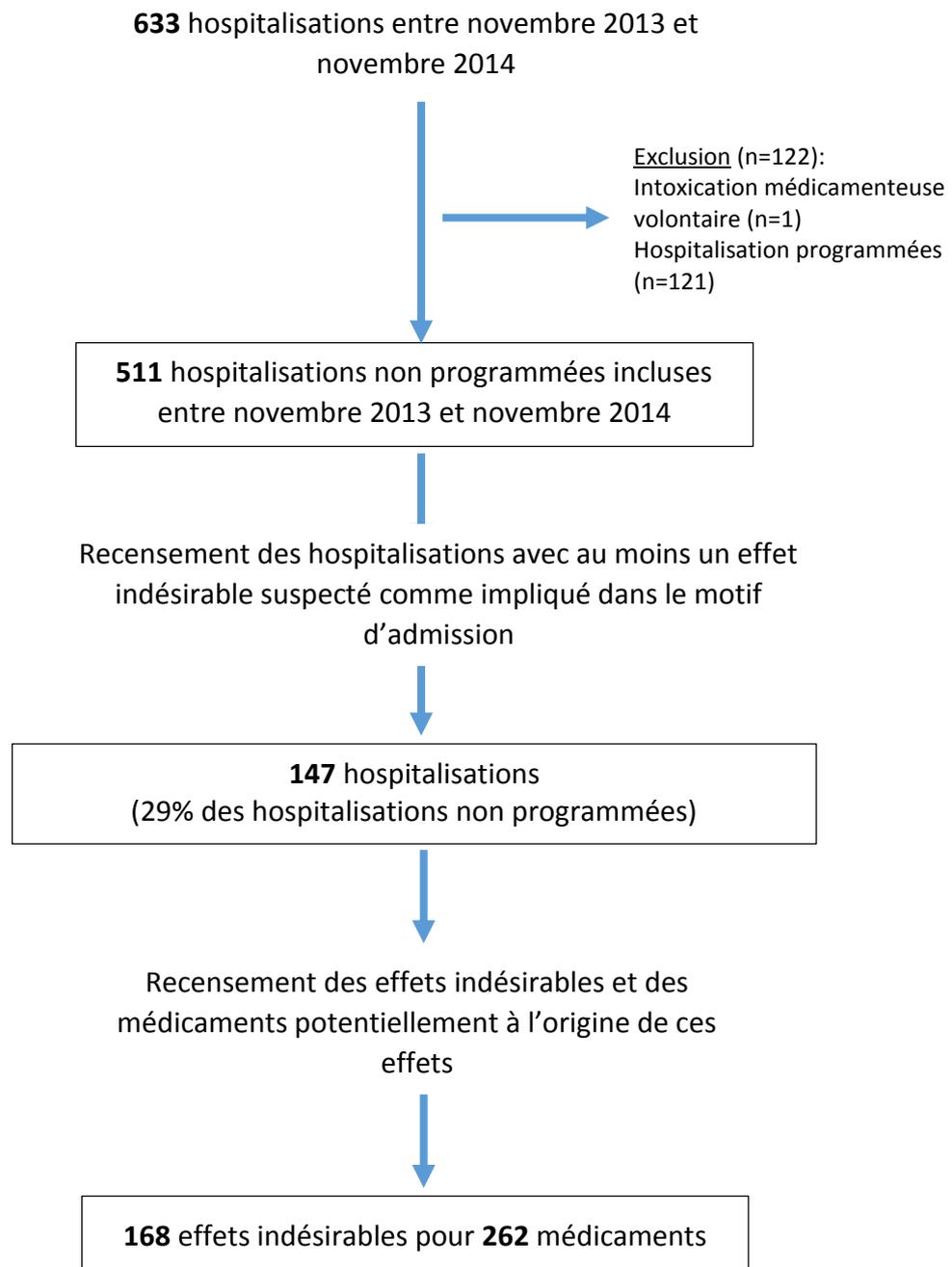
**Facteurs associés à une hospitalisation liée à au moins un effet indésirable :**

L'âge, le sexe, la durée d'hospitalisation, le nombre de lignes de traitements à l'entrée et les antécédents ont été comparés entre le groupe EI+ (patients dont le motif d'hospitalisation non programmée est lié à au moins un effet indésirable) et le groupe EI- (patients dont le motif d'hospitalisation non programmée n'est pas lié à un effet indésirable).

**Analyse statistique :**

La concordance entre les deux jugements de l'interne de pharmacie et du clinicien concernant l'imputabilité et l'évitabilité a été évaluée grâce au test non paramétrique kappa de Cohen. Pour les facteurs associés aux hospitalisations liées à au moins un effet indésirable, la comparaison entre les deux groupes (EI+ et EI-) a été réalisée par un test du Chi<sup>2</sup> pour les variables qualitatives et un test de Wilcoxon pour les variables quantitatives. L'ensemble des calculs a été réalisé avec le logiciel R (48).

Résultats :



*Figure 1: Logigramme du recensement des effets indésirables et des médicaments potentiellement impliqués dans le motif d'hospitalisation*

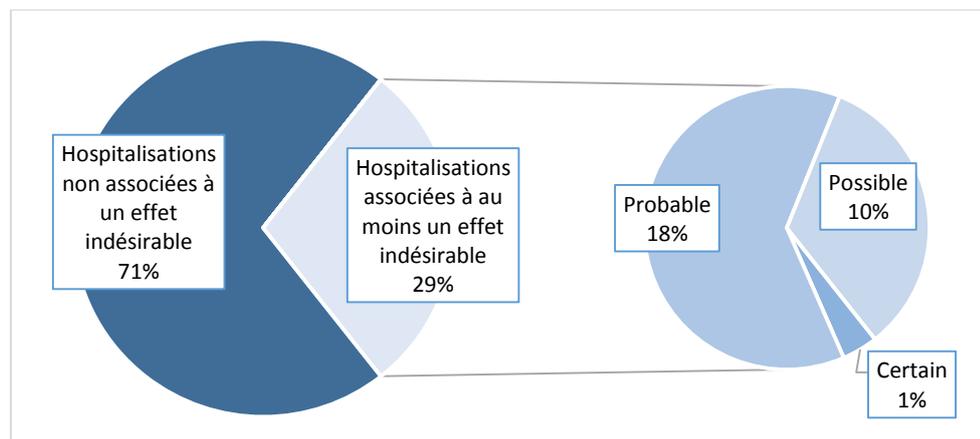
## 1. Description de la population générale

L'âge médian des 511 patients, hospitalisés de façon non programmée au cours de la période d'étude, était de 70 ans (âge minimale : 17 ans et maximale : 97 ans). Le sex-ratio homme/femme était de 1.57. Le nombre de lignes de traitements variait entre 0 et 34 lignes. La moitié des patients avaient entre 5 et 12 lignes de traitements médicamenteux à l'entrée. La durée médiane de séjour était de 9 jours. Au moins un antécédent cardiovasculaire était présent chez 80% des patients, 34% étaient diabétiques, 61% avaient une insuffisance rénale chronique et 22% étaient porteurs d'une transplantation d'au moins un organe.

## 2. Proportion des hospitalisations associées à au moins un effet indésirable médicamenteux

147 admissions, au sein des 511 analysées, étaient considérées comme étant potentiellement associées à au moins un effet indésirable médicamenteux.

Après évaluation via l'algorithme de Naranjo, nous avons retrouvé une imputabilité médicamenteuse possible, probable, ou certaine pour ces 147 admissions, soit 29% des hospitalisations non programmées. 126 admissions (86%) comportaient un seul effet indésirable et 21 admissions (14%) comportaient deux effets indésirables. Pour 6 (1%), 92 (18%) et 49 (10%) des 511 admissions non programmées, les effets indésirables associés aux motifs d'hospitalisations étaient certainement, probablement et possiblement imputables à un médicament (figure 2). 80% des hospitalisations associées à un effet indésirable émanaient des urgences, 19% d'un autre service du CHU ou d'un autre établissement et 1% de consultation.



*Figure 2: Proportion des admissions associées à un ou plusieurs effets indésirables selon le degré d'imputabilité*

Parmi ces 147 admissions, l'étude des dossiers suggérait la présence de 168 effets indésirables impliquant 262 médicaments.

Plus précisément, l'imputabilité médicamenteuse des 262 médicaments étudiés était certaine, probable et possible respectivement pour 6 (2%), 142 (54%) et 114 (44%) médicaments, avec un score de kappa de Cohen montrant un accord satisfaisant quant à la variabilité inter-juge entre les deux observateurs ( $k=0.66$ ).

Pour un même effet indésirable, plusieurs médicaments pouvaient en être à l'origine. La répartition du nombre de médicaments suspects par effet indésirable est présentée dans le tableau 2. 6 (3.6%), 97 (57.7%) et 65 (38.7%) effets indésirables avaient une imputabilité médicamenteuse maximale respectivement évaluée comme certaine, probable et possible.

*Tableau 2: Répartition du nombre de médicaments suspects par effets indésirables*

Nombre de médicaments par effet indésirable	1	2	3	4	Total
Effectifs d'effets indésirables	95	55	15	3	168

### 3. Facteurs associés aux hospitalisations liées à au moins un effet indésirable

La proportion de femmes dans le groupe EI+ est significativement plus importante que celle dans le groupe EI- (47% versus 36% ;  $p=0.0241$ ). Le nombre de lignes de traitements à l'entrée du groupe EI+ est significativement plus élevé que celui du groupe EI- ( $p=0.0476$ ). La proportion de patients porteurs d'une transplantation d'organe(s) est significativement plus importante dans le groupe EI+ (31% versus 18% ;  $p=0.0029$ ).

Concernant l'âge, la durée médiane de séjour, la présence d'un antécédent cardiovasculaire, de diabète et d'insuffisance rénale chronique, aucune différence significative n'ont été mise en évidence entre les deux groupes. Ces variables n'apparaissent pas comme des facteurs associés aux hospitalisations dans lesquelles au moins un effet indésirable médicamenteux a été retrouvé. Ces données sont détaillées dans le tableau 3.

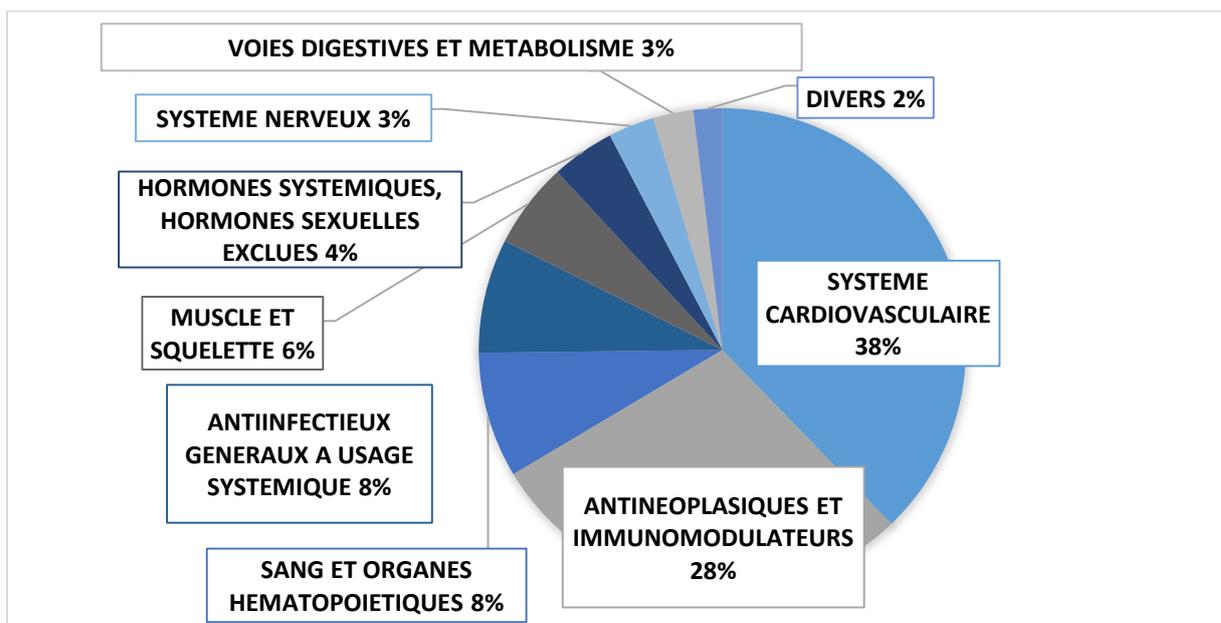
*Tableau 3: Données démographiques de la population et facteurs associées au groupe EI+*

	Effectif (%) ou médiane [IQ <sup>1</sup> ]			Valeur p
	Effectif complet n=511	Groupe EI+ n=146	Groupe EI- n=364	
<b>Age (années)</b>	70 [59 ; 79]	70 [58.5 ; 79]	70 [60 ; 79]	0.8766
<b>Sexe</b> Femme	199 (39%)	69 (47%)	130 (36%)	0.0241
<b>DMS<sup>2</sup> (jours)</b>	9 [5 ; 15]	9 [5 ; 15.5]	9 [5 ; 15]	0.3195
<b>Nombre de lignes de traitements</b>	8 [5 ; 12]	9 [6 ; 12]	8 [5 ; 12]	0.0476
<b>Antécédents</b>				
<b>Cardio-vasculaires</b>	411 (80%)	123 (84%)	288 (79%)	0.2932
<b>Diabète</b>	175 (34%)	54 (37%)	121 (33%)	0.5155
<b>Insuffisance rénale chronique</b>	312 (61%)	86 (58%)	226 (62%)	0.5419
<b>Transplantations d'organes</b>	111 (22%)	45 (31%)	66 (18%)	0.0029

#### 4. Description des médicaments et des effets indésirables retrouvés

- **Description des médicaments**

Les 262 médicaments se répartissent dans 9 groupes anatomiques de la classification ATC (figure 3). Les médicaments du groupe anatomique du système cardiovasculaire, des antinéoplasiques et immunomodulateurs, du sang et organes hématopoïétiques et des antiinfectieux généraux à usage systémique sont les plus représentés avec respectivement 38%, 28%, 8% et 8% des médicaments.



*Figure 3: Groupes anatomiques des molécules impliquées dans les effets indésirables*

Les antinéoplasiques et immunomodulateurs sont des immunosuppresseurs essentiellement (95%) et des antinéoplasiques (5%).

Les médicaments du système cardiovasculaire sont principalement des médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine (BSRA) (58%) et des diurétiques (38%), mais

nous retrouvons également un bêtabloquant (1%), un inhibiteur calcique (1%) et deux médicaments de cardiologie (2%) : digoxine et nitroglycérine.

Les médicaments du sang et organes hématopoïétiques sont surtout des antithrombotiques (95% avec des anticoagulants dans deux tiers des cas et des antiagrégants plaquettaires dans un tiers des cas). Un médicament de ce groupe anatomique était un médicament appartenant au groupe des substituts du sang et solutions de perfusion (5%).

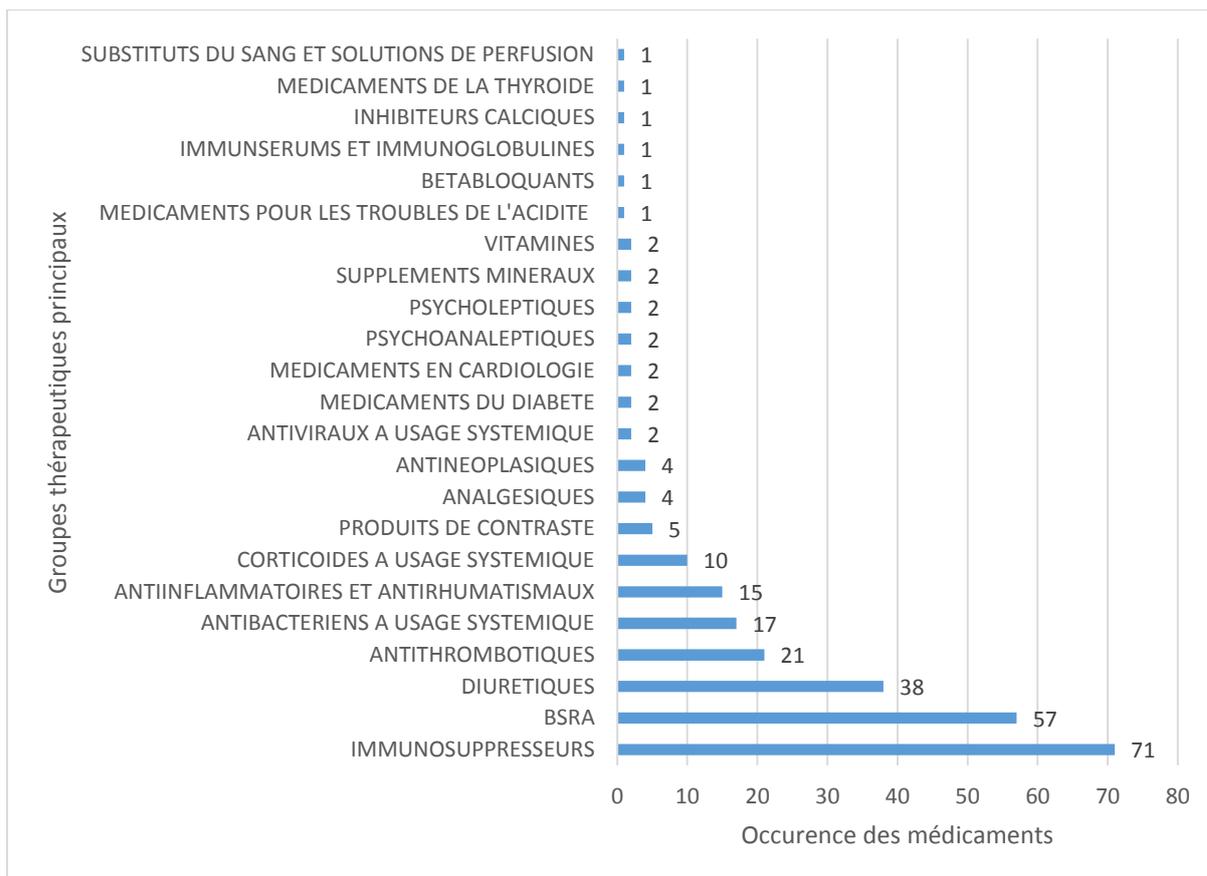
Les antiinfectieux généraux à usage systémique sont notamment des antibactériens à usage systémique (85%), mais également des antiviraux à usage systémique (10%) et une immunoglobuline (5%).

Le groupe muscle et squelette est représenté uniquement par des antiinflammatoires et antirhumatismaux, avec exclusivement des anti-inflammatoires non stéroïdien.

Les hormones systémiques sont des corticoïdes à usage systémique généralement (91%) et un médicament de la thyroïde (9%).

Pour les médicaments du système nerveux, nous retrouvons des analgésiques (50%), des psychoanaleptiques (25%) et des psycholeptiques (25%). Les médicaments des voies digestives et du métabolisme sont notamment des médicaments du diabète (25%), des troubles de l'acidité (25%), des suppléments minéraux (25%) et des vitamines (25%).

Le nombre de fois où un médicament de chaque groupe thérapeutique a été impliqué dans un effet indésirable (dénommé occurrence) est décrit figure 4.



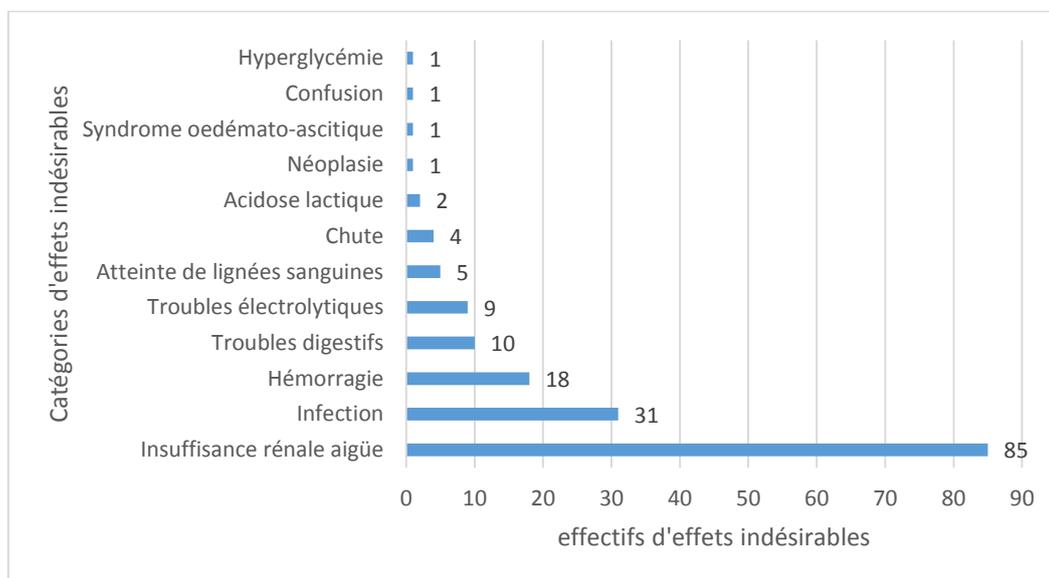
*Figure 4: Groupes thérapeutiques principaux des médicaments impliqués dans les effets indésirables*

- **Description des effets indésirables**

Les effets indésirables ont été classés en 12 catégories (figure 5). Les insuffisances rénales aiguës, les infections, les hémorragies, les troubles digestifs et électrolytiques sont les effets indésirables les plus retrouvés. Ils représentent respectivement 51,2%, 17.9%, 10.7%, 6% et 5.4% des effets indésirables.

Les troubles électrolytiques correspondent à des hyponatrémies, hypokaliémies, hypomagnésémies et hypercalcémies. Les troubles digestifs sont représentés par des diarrhées, des vomissements, un fécalome, et un ulcère gastroduodéal. Les atteintes de

lignées sanguines sont des agranulocytoses ou des pancytopénies. Les infections sont surtout des pyélonéphrites et des infections à CMV.



*Figure 5: Description des effets indésirables par catégorie*

Les effets indésirables concomitants retrouvés dans 21 admissions étaient : une insuffisance rénale aigüe associée à une infection (7 patients), à des troubles digestifs (5 patients), à une hémorragie (3 patients), à une acidose lactique (2 patients), à une chute (2 patients) ou à une hyperglycémie (1 patient). 1 patient avait une infection accompagnée de troubles digestifs.

- **Relation médicaments et effets indésirables**

Les groupes thérapeutiques principaux des médicaments incriminés par effet indésirable sont présentés dans le tableau 4.

Nous retrouvons pour 71 effets indésirables (42%), une association d'au moins deux molécules imputables. Ces associations résultent principalement d'interactions pharmacodynamiques, sauf pour deux effets indésirables où il était impossible de discriminer un seul des médicaments dans la survenue des effets indésirables d'un point de vue chronologique. Ces effets sont une atteinte hématologique (incriminable à un immunosuppresseur et un antiviral) et un trouble électrolytique (incriminable à un antiinflammatoire non stéroïdien et un psychoanaleptique).

Ces associations médicamenteuses mènent à 29 insuffisances rénales aiguës, à 29 infections, quatre chutes, deux hémorragies, un trouble digestif, trois troubles électrolytiques, une atteinte de lignée sanguine, une confusion et un lymphome.

*Tableau 4: Relation médicaments et effets indésirables (EI)*

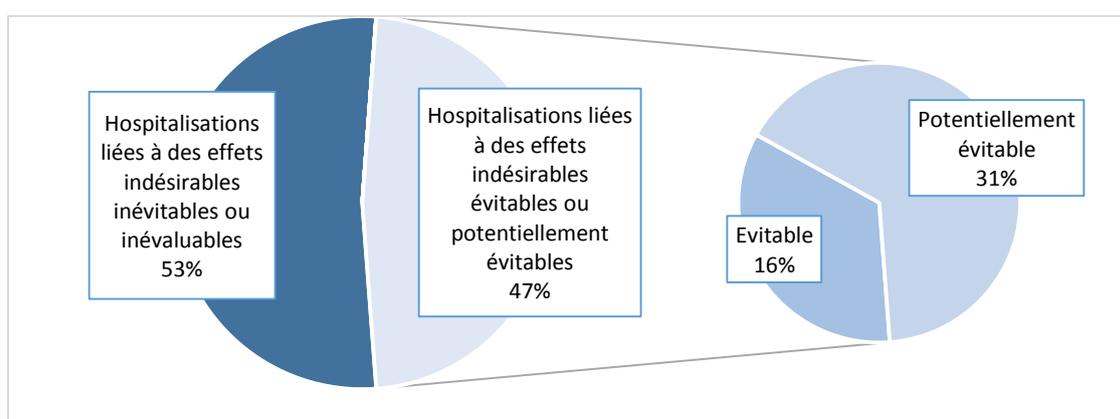
EI (nombre d'EI)	Groupes thérapeutiques principaux du médicament ou des associations de médicaments impliquées dans l'EI (nombre d'EI)
<b>Insuffisance rénale aiguë (85)</b>	<p><u>Un seul médicament incriminé appartenant au groupe des :</u> BSRA* (29), Antibactériens à usage systémique (7), AINS (6), Diurétiques (4), Produits de contraste (4), Immunosuppresseurs (3), Antinéoplasiques (1), Immunsérums et immunoglobulines (1), Antithrombotiques (1)</p> <p><u>Associations de médicaments :</u> BSRA* + diurétique(s) (13), Association de BSRA* (2), Association d'antibactériens à usage systémique (2), Association d'AINS (2), BSRA* + antibactériens à usage systémique (2), Association de diurétiques (1), BSRA* + anti-inflammatoires et antirhumatismaux (1), BSRA* + analgésiques (1), médicaments agissant sur le SRA + diurétiques+AINS (1), BSRA* + antinéoplasique (1), BSRA*+analgésiques+AINS (1), antibactériens à usage systémique+diurétique (1), BSRA*+Produit de contraste (1)</p>
<b>Infection (31)</b>	<p><u>Un seul médicament incriminé appartenant au groupe des :</u> Immunosuppresseurs (2)</p> <p><u>Associations de médicaments :</u> Associations d'immunosuppresseurs (20), immunosuppresseurs + corticoïdes à usage systémique (9)</p>
<b>Hémorragies (18)</b>	<p><u>Un seul médicament incriminé appartenant au groupe des :</u> Antithrombotiques (16)</p> <p><u>Associations de médicaments :</u> Association d'antithrombotiques (2)</p>
<b>Troubles digestifs (10)</b>	<p><u>Un seul médicament incriminé appartenant au groupe des :</u> Immunosuppresseurs (3), Antibactériens à usage systémique (2), Antiviraux à usage systémique (1), Médicaments en cardiologie (1), AINS (1), Analgésiques (1)</p> <p><u>Associations de médicaments :</u> Association d'antineoplasique (1)</p>
<b>Troubles électrolytiques (9)</b>	<p><u>Un seul médicament incriminé appartenant au groupe des :</u> Diurétiques (4), Antidépresseurs (1), Médicaments pour les troubles de l'acidité (1)</p> <p><u>Associations de médicaments :</u> suppléments minéraux+vitamines (2), AINS+psychoanaleptiques (1)</p>
<b>Atteinte de lignées sanguines (5)</b>	<p><u>Un seul médicament incriminé appartenant au groupe des :</u> Immunosuppresseurs (3), Médicaments de la thyroïde (1)</p> <p><u>Associations de médicaments :</u> Immunosuppresseurs + antiviraux à usage systémique (1)</p>
<b>Chute (4)</b>	<p><u>Associations de médicaments :</u> BSRA* + diurétiques (2), BSRA* + diurétiques+bétabloquant (1), inhibiteurs calciques+BSRA*+diurétiques+médicaments en cardiologie (1)</p>
<b>Acidose lactique (2)</b>	<p><u>Un seul médicament incriminé appartenant au groupe des :</u> Médicaments du diabète (2)</p>
<b>Dysglycémie (1)</b>	<p><u>Un seul médicament incriminé appartenant au groupe des :</u> Corticoïdes à usage systémique (1)</p>
<b>Confusion (1)</b>	<p><u>Associations de médicaments :</u> Associations d'anxiolytiques (1)</p>
<b>Lymphome (1)</b>	<p><u>Associations de médicaments :</u> Association d'immunosuppresseurs (1)</p>
<b>Syndrome oedémato-ascitique (1)</b>	<p><u>Un seul médicament incriminé appartenant au groupe des :</u> Substituts du sang et solutions de perfusion (1)</p>

\*BSRA=médicament agissant sur le Système rénine-angiotensine, AINS=Anti-inflammatoire non stéroïdien

## 5. Évitable des effets indésirables

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

Parmi les 147 admissions, 46 admissions (31%) présentaient un ou plusieurs effets indésirables ayant un score de prévention maximum potentiellement évitable, et 24 admissions (16%) avaient un ou plusieurs effets indésirables ayant un score de prévention maximum évitable. Pour 77 admissions (53%), les effets indésirables avaient un score d'évitabilité inévitable ou inévaluable (figure 6).



*Figure 6: Proportions d'iatrogénie évitable par admission*

Parmi les 262 médicaments étudiés, les scores de prévention étaient évitables pour 34 médicaments (13%), potentiellement évitables pour 78 médicaments (30%), inévitables pour 137 médicaments (52%) et inévaluables pour 13 médicaments (5%). La variabilité inter-juges pour l'évitabilité a été jugée satisfaisante ( $k=0.63$ ).

Parmi les 168 effets indésirables évalués, pour 24 (14%) et 48 (29%) effets indésirables, nous retrouvons au moins un médicament pour lequel sa participation dans l'effet indésirable a été jugé respectivement comme évitable et comme au mieux potentiellement évitable.

- **Description des médicaments ayant un score de prévention évitable ou potentiellement évitable**

Les médicaments ayant un score de prévention évitable pour les effets indésirables dans lesquels ils étaient impliqués étaient 23% des médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine (13/57), 11% des diurétiques (4/38), 12% des antibactériens à usage systémique (2/17), 47% des anti-inflammatoires et antirhumatismaux (7/15), 25% des antalgiques (1/4), 3% des immunosuppresseurs (2/71), 50% des psychoanaleptiques (1/2) ainsi que la totalité des psycholeptiques (2/2), la solution de perfusion (1/1) et le médicament pour les troubles de l'acidité (1/1).

Les médicaments ayant un score de prévention potentiellement évitable pour les effets indésirables dans lesquelles ils étaient impliqués étaient 52% des médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine (30/57), 58% des diurétiques (22/38), 29% des antithrombotiques (6/21), 24% des antibactériens à usage systémique (4/17), 27% des anti-inflammatoires et antirhumatismaux (4/15), 75% des analgésiques (3/4), 20% des produits de contraste (1/5) ainsi que l'ensemble des suppléments minéraux (2/2), des vitamines (2/2), des médicaments en cardiologie (2/2), le bêtabloquant (1/1) et l'inhibiteur calcique (1/1).

- **Description des effets indésirables évitables ou potentiellement évitables**

Les effets indésirables ayant une participation médicamenteuse évitable étaient pour 21% des insuffisances rénales aiguës (18/85), pour 33% des troubles électrolytiques (3/9), pour 20% des atteintes de lignée sanguine (1/5). Le syndrome œdémato-ascitique et la confusion étaient également évitables. Les causes résultaient d'une automédication inappropriée par anti-inflammatoires non stéroïdiens pour trois de ces effets indésirables et de prescriptions inappropriées pour les 21 autres (tableau 5).

*Tableau 5: Typologie des effets indésirables évitables avec les molécules incriminées*

Causes des effets indésirables évitables	Molécules incriminées	Effets indésirables	Commentaires
<b>Automédication (n=2)</b>	Ibuprofène, kétoprofène	Insuffisance rénale aiguë	
<b>Erreurs de doses (n=3)</b>	Vancomycine, Gentamicine, tacrolimus	Insuffisance rénale aiguë	Non adaptation de la posologie en fonction du taux résiduel et dans le cas avec gentamicine, durée de traitement inappropriée (15jours)
	Escitalopram	Hyponatrémie symptomatique	Patient ayant déjà présenté une hyponatrémie contre-indiquant la reprise du traitement
	Azathioprine	Pancytopénie	Patient ayant déjà présenté une pancytopénie contre-indiquant la reprise du traitement
<b>Contre-indications et/ou interactions médicamenteuses délétères (n=10)</b>	Ramipril+olmesartan, Aliskiren+perindopril	Insuffisance rénale aiguë	Association contre-indiquées
	Bromazepam+hydroxizine (Confusion)	Confusion	Association délétère
	fosinopril+hydrochlorothiazide+naproxène, Ramipril+hydrochlorothiazide+bumétanide, Ibuprofène+ramipril, Ibuprofène+irbesartan, Acide niflumique+ketoprofène	Insuffisance rénale aiguë	Association délétère
<b>Absence d'indication (n=2)</b>	Esoméprazole	Hypomagnésémie et hyponatrémie	Patient ne présentant aucune indication aux inhibiteurs de la pompe à protons
	Codéine	Insuffisance rénale aiguë	Sujet âgé sans intérêt à mettre un pallier 2 en 1ere intention
<b>Absence de considération de l'état clinique du patient (n=6)</b>	Ramipril+furosémide, Perindopril, Irbesartan, Ramipril, Irbesartan+hydrochlorothiazide	Insuffisance rénale aiguë	Non suspension des médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine malgré un contexte de déshydratation clinique
	Solution électrolytique	Syndrome oedémato-ascitique	Non suspension de l'hydratation IV malgré état d'hyperhydratation
<b>Absence de suivi thérapeutique (n=1)</b>	Indapamide	Hyponatrémie symptomatique	Absence de suivi thérapeutique

L'ensemble des chutes (4/4), 40% des insuffisances rénales aiguës (34/85), 28% des hémorragies (5/18), 56% des troubles électrolytiques (5/9), et 10% des troubles digestifs (1/10) avaient un score de prévention maximum potentiellement évitable pour au moins un médicament. Les médicaments et associations de médicaments incriminés dans les effets indésirables potentiellement évitables sont décrits par le tableau 6.

*Tableau 6: Description des effets indésirables potentiellement évitables et des médicaments impliqués*

Effets indésirables (effectif total)	Effets indésirables potentiellement évitables (proportion)	Médicaments ou associations de médicaments (effectifs d'effets indésirables)
<b>IRA (85)</b>	34 (40%)	<u>Médicaments</u> : BSRA* (16), produit de contraste (1), AINS* (2), Antibiotiques (1), Diurétiques (2) <u>Associations de médicaments</u> : BSRA*+diurétique(s) (7), BSRA*+antibiotiques (2), deux antibiotiques (1), deux AINS*(1), Antibiotique+diurétique (1)
<b>Hémorragies (18)</b>	5 (28%)	<u>Médicaments</u> : Antithrombotiques (4) <u>Associations de médicaments</u> : Deux antithrombotiques (1)
<b>Chutes (4)</b>	4 (100%)	<u>Associations de médicaments</u> : Inhibiteurs calcique+diurétique+BSRA*+médicaments en cardiologie (nitroglycérine) (1), BSRA*+diurétique(s) (2), BSRA*+diurétiques+bétabloquant (1)
<b>Troubles électrolytiques (9)</b>	5 (56%)	<u>Médicament</u> : Diurétique (2) <u>Association de médicaments</u> : Vitamines (vitamineD)+suppléments minéraux(calcium) (3)
<b>Troubles digestifs (10)</b>	1 (10%)	<u>Médicaments</u> : Analgésique (1)

\*BSRA : Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine, AINS= Antiinflammatoires non stéroïdiens

## Discussion

L'objectif principal de notre travail était d'évaluer la proportion d'admissions, dans l'unité de néphrologie au CHU de Grenoble, pour lesquelles au moins un effet indésirable avait concouru à l'hospitalisation. Nos résultats retrouvent une proportion conséquente de 29%.

- **Proportion d'hospitalisations associées à des effets indésirables médicamenteux**

La proportion de notre étude est deux à dix fois plus importante que celles retrouvées dans des études Françaises sur ce sujet (11,12,14). Cette différence de proportion peut s'expliquer par le fait que notre étude a ciblé une unité médicale encore non explorée dans la littérature et que les méthodologies employées par les précédents travaux sont hétérogènes.

Le degré d'imputabilité d'un effet indésirable médicamenteux ayant concouru à l'admission en néphrologie était variable. En premier lieu, il est intéressant de relever qu'aucun cas d'imputabilité douteuse n'a été retrouvé, témoignant d'une certaine fiabilité diagnostic au moment du repérage clinique d'une participation iatrogène à l'hospitalisation.

Seulement 1% des admissions étaient associées à une imputabilité médicamenteuse certaine. Pour plusieurs raisons méthodologiques, Il est possible que ce chiffre soit modérément sous-évalué. D'une part, différents éléments nécessaires à l'évaluation de l'imputabilité via l'algorithme de Naranjo ne sont pas systématiquement répertoriés en pratiques. Il s'agit par exemple du dosage sanguin des médicaments suspects, et des réadministrations des médicaments suspects lorsque le lien de causalité entre le médicament et l'état pathologique est fortement soupçonné. De ce fait, le score global de l'échelle peut être réduit par manque de données.

D'autre part, nous avons retrouvé l'implication d'une association de médicaments dans 42% des effets indésirables. Dans ces situations, la stratégie que nous avons employé pour catégoriser le degré d'imputabilité du médicament en certain, probable, ou possible, a été de retenir le degré d'imputabilité le plus significatif observé. Néanmoins, ce procédé ne fait pas la distinction entre la situation où un seul médicament est impliqué avec une imputabilité probable, des cas où deux médicaments sont impliqués avec des imputabilités possible et probable, ou deux fois probables. Dans ces deux dernières situations où deux médicaments sont associés, nous avons retenu le même degré d'imputabilité que le premier cas, à savoir probable. Notre méthodologie ne permet donc pas de distinguer le degré d'imputabilité en fonction du nombre de médicaments impliqués, ce qui pourrait avoir comme conséquence une légère sous-évaluation de la force de l'imputabilité des médicaments dans les admissions possiblement et probablement associées à des effets indésirables pour lesquelles plusieurs médicaments étaient associés. Ces associations médicamenteuses soulignent d'autre part l'impact non négligeable des interactions pharmacodynamique dans la survenue des effets indésirables.

Ces remarques méthodologiques visent à renforcer la proportion observée de 29% d'hospitalisations associées au médicament, dans la mesure où notre recensement ne semble pas avoir surévalué les cas d'hospitalisations associées à des effets indésirables. De plus, les degrés d'imputabilité retrouvés pourraient être légèrement sous-évalués.

- **Facteurs associées aux motifs d'hospitalisations iatrogènes**

Notre population globale de patients hospitalisés de façon non programmée était âgée et polymédiquée (75% des patients avaient plus de 59 ans et 75% avaient plus de cinq

lignes de traitements). Les principaux antécédents auxquels nous nous sommes intéressés étaient les antécédents cardiovasculaires, le diabète, l'insuffisance rénale chronique et la présence d'une transplantation d'organe. En effet, ces antécédents sont sources de morbi-mortalité et nécessitent des prises en charge thérapeutiques médicamenteuses potentiellement à l'origine d'effets indésirables.

Nous avons pu mettre en évidence des profils de patients plus à risque d'effets indésirables médicamenteux, correspondant aux femmes, aux sujets ayant une polymédication et au sujet ayant un antécédent de transplantation d'organe. Ces facteurs associés sont également retrouvés dans la littérature (14,17,18,20,22,25), à l'exception de la transplantation d'organe(s). Néanmoins, ce dernier facteur peut-être lié à un biais de recrutement. La transplantation d'organes solides la plus réalisée en France est la transplantation rénale selon les données de l'agence de la biomédecine, et les patients greffés rénaux sont préférentiellement hospitalisés en néphrologie.

Notre travail n'avait pas pour objectif principal l'étude analytique des facteurs de risque d'effets indésirables médicamenteux, et de ce fait, notre méthodologie ne permet pas de contrôler les facteurs confondants existants entre les différentes corrélations observées. En effet, il est probable que l'âge, le sexe, la présence d'une transplantation d'organe, et le nombre de lignes de traitements soient des variables liées entre elles, ce qui rend l'interprétation des données complexes.

Il reste que ces résultats suggèrent des pistes de recherche et d'amélioration des pratiques en vue de la réduction des effets indésirables médicamenteux.

- **Effets indésirables et médicaments incriminés**

Dans notre étude, les médicaments les plus souvent incriminés dans la survenue des effets indésirables sont ceux de la sphère cardiovasculaires, avec les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine et les diurétiques, les immunosuppresseurs, les antithrombotiques, les antibactériens, et les corticoïdes. Ces médicaments font partie des plus pourvoyeurs d'hospitalisation, avec une prépondérance variable en fonction des études (11,14,16–22,25,26,49).

Notre travail confirme les données de la littérature sur le fait que les médicaments de la sphère cardiovasculaire sont impliqués de façon dominante, dans la survenue d'effets indésirables associés aux hospitalisations (14,16,18,21,25). Dans notre étude, les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine sont plus souvent retrouvés en comparaison aux diurétiques alors que la tendance est à l'inverse dans la littérature (21,25).

Les antinéoplasiques et immunomodulateurs ont, dans notre étude, une place importante alors que leur implication semble plus anecdotique dans la littérature (17,20). Ceci peut s'expliquer par le biais de recrutement d'une population bénéficiant d'une transplantation.

Les antithrombotiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens prennent la première place dans certains travaux (17,20,22,26), ce que nos données ne retrouvent pas. Les autres thérapeutiques habituellement retrouvées dans les études sont les antidiabétiques et les médicaments du système nerveux central (14,17,20,21,25,49).

Concernant les effets indésirables, les insuffisances rénales aiguës médicamenteuses sont les effets indésirables les plus retrouvés dans les motifs

d'hospitalisation. Nous avons montré que les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine sont particulièrement impliqués dans ces insuffisances rénales aiguës. Ces médicaments sont largement prescrits dans l'hypertension artérielle (50), le post-infarctus du myocarde (51), l'insuffisance cardiaque (52) et la néphropathie diabétique (53). On sait depuis longtemps que paradoxalement à leurs effets néphroprotecteurs, ces médicaments peuvent être délétères sur la fonction rénale en cas d'hypoperfusion rénale et de dégradation de la filtration glomérulaire. Ils empêchent la mise en œuvre du système adaptatif (système rénine-angiotensine) en bloquant ce dernier. De ce fait, il est recommandé d'interrompre transitoirement ces traitements dans les situations à risque de déshydrations et d'hypovolémie. Il pourrait exister un déficit d'adaptation thérapeutique dans ces situations, expliquant une part des insuffisances rénales aiguës iatrogènes.

La prise concomitante de diurétiques tend à favoriser et à aggraver la fonction rénale dans ces situations (54), et les antiinflammatoires non stéroïdiens sont contre-indiqués avec les médicaments bloquants le système rénine-angiotensine. Or, nous retrouvons dans notre étude des associations de ce type dans 20% des insuffisances rénales aiguës iatrogènes.

Les infections, les hémorragies, les troubles digestifs et les troubles électrolytiques sont les principaux effets indésirables retrouvés après les insuffisances rénales aiguës. Le risque hémorragique, induit principalement par des anticoagulants, est un réel problème de santé publique. En effet, malgré les recommandations existantes (55), notre étude confirme que les anticoagulants gardent toujours une place importante dans la iatrogénie médicamenteuse.

Ainsi, les médicaments que nous décrivons font partis de ceux identifiés dans la littérature comme les plus pourvoyeurs d'effets indésirables médicamenteux. Les catégories d'effets indésirables identifiés dans notre étude se retrouvent de manière assez

constante dans les autres travaux (13,15,17,20,26), à l'exception des insuffisances rénales aiguës et des infections. Certains résultats spécifiques de notre travail s'expliquent sans doute par le fait d'avoir ciblé une unité de néphrologie mobilisant une population de patients immunodéprimés et insuffisants rénaux chroniques plus à risque d'insuffisances rénales aiguës.

- **Effets indésirables évitables et potentiellement évitables**

Près de la moitié des hospitalisations associées à des effets indésirables (47%) ont une part de iatrogénie évitable ou potentiellement évitable. Ce chiffre est comparable à ceux retrouvés dans la littérature (15,21,24,25).

L'évaluation de l'évitabilité a pour but d'optimiser l'utilisation des médicaments à risque.

Dans notre étude, les médicaments incriminés dans des effets indésirables évitables ou potentiellement évitables sont essentiellement les médicaments du système cardiovasculaire, avec notamment les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine et les diurétiques, les anti-inflammatoires et antirhumatismaux, les antithrombotiques et les antibactériens à usage systémique.

Les effets indésirables évitables sont principalement des insuffisances rénales aiguës et sont secondaires à des erreurs dans la prise en charge médicamenteuse. Dans notre étude, ces erreurs découlent de comportements d'automédication par les patients et de prescriptions inappropriées. Il est intéressant de noter que deux de ces effets indésirables étaient déjà documentés dans les dossiers des patients. Ces faits soulignent l'importance d'une bonne communication entre les professionnels de santé. De plus, les interactions médicamenteuses délétères retrouvées impliquant notamment un double

blochage du système rénine-angiotensine et l'utilisation concomitante d'un anti-inflammatoire non stéroïdien avec un médicament bloquant le système rénine-angiotensine sont bien connues et renseignées dans la littérature et les recommandations en vigueur (56,57).

Les effets indésirables potentiellement évitables sont principalement des insuffisances rénales aiguës suivies par les hémorragies, les troubles électrolytiques, les chutes et un trouble digestif. Ces effets indésirables dépendent de différents éléments relatifs à la prise en charge médicamenteuse, et pouvant être liés entre eux. Il s'agit d'une part du respect des recommandations vis-à-vis du médicament, et d'autre part des facteurs de risque, des conditions de vie et de l'environnement du patient, ainsi que du caractère incontournable de la prescription (ou automédication) pour le patient. Ainsi, améliorer la prescription dans toutes ces dimensions (en incluant notamment une réévaluation des prescriptions, une éducation thérapeutique et un suivi adéquat) paraît urgent et indispensable afin de repérer et de maîtriser le risque iatrogénique.

Dans ce cadre, en néphrologie, une consultation pharmaceutique est couplée à la consultation médicale pour les patients ambulatoires ayant des néphropathies diabétiques. Une étude, menée par Belaiche et al, portant sur l'identification des prescriptions inappropriées chez ses patients, avait révélé que ces dernières concernaient principalement les médicaments des voies digestives et métaboliques (avec notamment le calcium et la vitamine D) et les médicaments de la sphère cardiovasculaire, comprenant les diurétiques et les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine (43). Ces thérapeutiques sont les plus retrouvées dans les effets indésirables évitables de notre étude, laissant penser qu'il faut largement renforcer leurs surveillances.

## Conclusion :

Notre étude apporte des données nouvelles quant aux hospitalisations associées à des effets indésirables en ciblant la néphrologie. Cette spécialité encore non explorée dans la littérature est pourtant fortement touchée par la iatrogénie médicamenteuse, selon nos résultats. La proportion et la description des effets indésirables évitables et potentiellement évitables, ainsi que des médicaments les plus incriminés, vont nous permettre d'apporter des pistes quant à des mesures à mettre en œuvre pour prévenir et potentiellement diminuer cette iatrogénie, et ce, d'autant plus que les médicaments que nous identifions sont largement prescrits.

## DISCUSSION GENERALE

Notre étude montre que les hospitalisations en néphrologie sont dans près d'un tiers des cas associées à un ou plusieurs effets indésirables médicamenteux, et que pour près de la moitié des hospitalisations, une part iatrogène est évitable ou potentiellement évitable.

Ces éléments doivent nous conduire à mettre en œuvre des stratégies de prévention.

Nos résultats confirment que l'amélioration de la qualité des prescriptions, du suivi thérapeutique et de l'information des patients, impliquant les pharmaciens et les médecins, sont des axes essentiels pour la réduction des effets indésirables médicamenteux associés aux hospitalisations.

Tout d'abord, une attention doit être portée aux prescriptions inappropriées, qui sont, à évaluer et réévaluer directement en fonction des caractéristiques cliniques et biologiques des patients. Actuellement, cette pratique de détection de médicaments potentiellement inappropriés est bien développée en gériatrie grâce aux critères STOPP/START : Screening Tool of Older Person's Prescriptions/ Screening Tool to Alert doctors to Right treatment (58). Une étude de Laroche et al a montré que la prévalence des effets indésirables chez les patients recevant des médicaments potentiellement inappropriés était plus élevée que les patients recevant que des médicaments appropriés. Bien que ce résultat ne soit pas significatif après ajustement des facteurs confondants, ce travail a objectivé tout de même que la prévalence des effets indésirables était plus élevée pour les patients avec un nombre de lignes de traitements plus important (59). Etant donné que notre population hospitalisée en unité de néphrologie est âgée, cet outil pourrait être une aide dans l'amélioration des prescriptions.

Le renforcement de l'éducation thérapeutique est primordial. En effet, malgré l'élaboration de recommandations nationales, les accidents hémorragiques sous anticoagulants apparaissent encore associés aux hospitalisations des patients. Dans ce cadre, les mesures déjà mises en œuvre en néphrologie en terme d'informations des patients sous anticoagulants doivent être soutenues. De plus, nous identifions que le principal effet indésirable évitable ou potentiellement évitable en néphrologie est l'insuffisance rénale aiguë imputée essentiellement à des médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine et à des diurétiques. Dans un travail de thèse, portant sur l'incidence et les causes d'insuffisance rénale aiguë dans un service de gériatrie, il était retrouvé que 78.2% des insuffisances rénales aiguës avaient une cause clinique et médicamenteuse en association. Les causes cliniques les plus retrouvées étaient des états de déshydratations extracellulaires, des sepsis et des décompensations d'insuffisances cardiaques. Les médicaments impliqués étaient des médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine et les diurétiques (60). Dans l'étude de Belaiche et al, 85% des patients ne connaissaient pas les situations à risques, c'est-à-dire les troubles digestifs importants (diarrhées et vomissements) et les œdèmes, pour lesquelles il est préconisé d'appeler un médecin et d'interrompre transitoirement les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine (43). Ceci nous permet d'avancer qu'un dispositif de sécurisation pour ces traitements pourrait être mis en place. Ce dispositif pourrait être, en plus des informations déjà données lors des hospitalisations en néphrologie, une mention sur l'ordonnance explicitant la conduite à tenir lors des situations à risque. Nous pourrions imaginer qu'en plus d'être déployées en néphrologie, ces mentions pourraient apparaître sur chaque prescription de médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine, grâce au logiciel de prescription informatisé.

Enfin, la polymédication et la transplantation d'organes sont associées aux hospitalisations associées à des effets indésirables. Ces populations à risque pourraient être la cible de futures études évaluant la mise en place de dispositifs de prévention de la iatrogénie médicamenteuse.

Peu d'études évaluent l'effet des mesures visant à la réduction de la iatrogénie médicamenteuse. Néanmoins, une récente revue de la littérature a été réalisée sur des travaux évaluant l'impact des interventions pharmaceutiques, de pharmaciens officinaux ou hospitaliers, sur le taux d'admissions et de réadmissions des patients. La plupart des résultats de ces études ne montrent pas de réduction significative du nombre d'hospitalisations et/ou réhospitalisations pour les sujets âgés, sauf dans celles où les interventions faites par des pharmaciens hospitaliers ciblaient des sujets âgés et insuffisants cardiaques. Pour ces études, les interventions pharmaceutiques réduisaient de 25% les réhospitalisations. De plus, bien que l'élaboration de mesures de prévention ne réduise pas systématiquement le taux d'hospitalisation, nous pouvons concevoir que de telles mesures puissent en diminuer la gravité.

## **MÉMOIRE SOUTENU PAR :**

Caroline Chittaro

### **TITRE :**

Effet indésirables médicamenteux associés aux motifs d'hospitalisation : Etude descriptive dans une unité de soins de néphrologie au CHU de Grenoble

### **CONCLUSION**

La réduction de la iatrogénie médicamenteuse est un objectif de santé publique en France. En parallèle des effets indésirables médicamenteux survenant dans les établissements de santé, ces derniers peuvent également apparaître en ambulatoire et parfois participer aux motifs d'hospitalisation des patients. Ces effets indésirables peuvent être en partie évitables et il convient de les identifier afin de pouvoir élaborer des mesures préventives dans le but d'en réduire l'impact.

Au CHU de Grenoble, en néphrologie, un interne de pharmacie et un pharmacien clinicien sont déployés à temps-plein. Le constat d'une proportion importante d'hospitalisations associées à des effets indésirables médicamenteux nous a incités à les caractériser et à en évaluer l'évitabilité.

Dans notre étude prospective, menée du 1<sup>er</sup> novembre 2013 au 1<sup>er</sup> novembre 2014, 29% des hospitalisations étaient associées à un ou plusieurs effets indésirables médicamenteux, et 47% de ces admissions avaient une part de iatrogénie médicamenteuse évitable ou potentiellement évitable. Les patients ayant une transplantation d'organe ainsi que ceux ayant beaucoup de lignes de traitement semblent être des populations à risque d'effets indésirables médicamenteux.

Les médicaments incriminés dans des effets indésirables évitables ou potentiellement évitables sont essentiellement les médicaments du système cardiovasculaire, avec

notamment les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine et les diurétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antithrombotiques et les antibactériens à usage systémique.

Ces données nous permettent de confirmer que l'amélioration de la qualité des prescriptions, associée à une information et une éducation thérapeutique des patients, pourraient diminuer une partie des effets indésirables retrouvés. Ce travail nous permet également d'établir des propositions précises d'interventions à mettre en œuvre, ciblant en premier lieu certaines populations et certains médicaments à risque, en intégrant les pharmaciens.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

Grenoble, le 8 juin 2015

**LE DOYEN**



Professeur Christophe RIBUOT

C.H.U. de GRENOBLE  
POLE PHARMACIE  
Pr Benoit ALLENET  
N° ordre section : 00707-H  
N° RPPS : 10001631758

**LE PRESIDENT DE THESE**

Professeur Benoit ALLENET

## BIBLIOGRAPHIE

1. DHOS. Prise en charge thérapeutique du patient hospitalisé [Internet]. 2004. Available from: [http://www.optimiz-sih-circ-med.fr/Documents/DHOS\\_circuit\\_medic\\_version\\_publi%C3%A9e.pdf](http://www.optimiz-sih-circ-med.fr/Documents/DHOS_circuit_medic_version_publi%C3%A9e.pdf)
2. Haut Comité de la Santé Publique. Contribution aux réflexions sur la lutte contre la iatrogénie. 1998 p. 27 pages.
3. Comité de coordination des vigilances des produits de santé. Glossaire des vigilances. ANSM; 2011.
4. Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance.
5. SFPC. Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse 1ère édition. 2006.
6. Grange J-C. Un an de recueil prospectif systématique et d'analyse des effets indésirables dus aux médicaments, aux dispositifs médicaux ou aux procédures en médecine générale. *Thérapie*. 2012 May;67(3):237–42.
7. Queneau P, Grandmottet P. Propositions pour une prévention de la iatrogénie médicamenteuse. Plaidoyer pour une vigilance thérapeutique. Rapport de mission sur la iatrogénie médicamenteuse et sa prévention. 1998.
8. Imbs JL, Pouyanne P, Haramburu F, Welsch M, Decker N, Blayac JP, et al. [Iatrogenic medication: estimation of its prevalence in French public hospitals. Regional Centers of Pharmacovigilance]. *Thérapie*. 1999 Feb;54(1):21–7.
9. Batine B, Kessler V, Patris S, Descamps V, Casalino E, Quenon J-L, et al. Iatrogénie médicamenteuse à l'hôpital : Enquête un jour donné. *Presse Médicale*. 2003;32(15):683–8.
10. Michel P, Lathelize M, Quenon J, Bru-Sonnet R, Domecq S, Kret M. Comparaison des deux Enquêtes Nationales sur les Événements Indésirables graves associés aux Soins menées en 2004 et 2009. Rapport final à la DREES (Ministère de la Santé et des Sports); 2011.
11. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Begaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ*. 2000 Apr 15;320(7241):1036.
12. EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Coordination CRPV de Bordeaux. [Internet]. 2007. Available from: <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/EMIR.pdf>
13. Perault MC, Pinelli AL, Chauveau I, Scepti M, Rembliez C, Vandiel B. [Prospective study on admissions for iatrogenic adverse effects in the emergency service of hospital university center in Poitiers]. *Thérapie*. 1999 Feb;54(1):183–5.
14. Trinh-Duc A, Doucet J, Bannwarth B, Trombert-Paviot B, Carpentier F, Bouget J, et al. [Admissions of elderly to French emergency departments related to adverse drug events]. *Thérapie*. 2007 Oct;62(5):437–41.
15. Queneau P, Bannwarth B, Carpentier F, Guliana J-M, Bouget J, Trombert B, et al. [Adverse drug effects observed at French admissions departments and emergency services

- (Prospective study of the National Educational Association for Teaching Therapeutics and proposals for preventive measures]. *Bull Académie Natl Médecine*. 2003;187(4):647–66; discussion 666–70.
16. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother*. 2008 Jul;42(7):1017–25.
  17. Van der Hooft CS, Sturkenboom MCJM, van Grootheest K, Kingma HJ, Stricker BHC. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a nationwide study in The Netherlands. *Drug Saf*. 2006;29(2):161–8.
  18. Varallo FR, Capucho HC, Silva Planeta C da, Carvalho Mastroianni P de. Possible adverse drug events leading to hospital admission in a Brazilian teaching hospital. *Clin São Paulo Braz*. 2014 Mar;69(3):163–7.
  19. Noblat ACB, Noblat LACB, Toledo LAK de, Santos P de M, Oliveira MGG de, Tanajura GM, et al. [Prevalence of hospital admission due to adverse drug reaction in Salvador, Bahia]. *Rev Assoc Médica Bras 1992*. 2011 Feb;57(1):42–5.
  20. Brvar M, Fokter N, Bunc M, Mozina M. The frequency of adverse drug reaction related admissions according to method of detection, admission urgency and medical department specialty. *BMC Clin Pharmacol*. 2009;9:8.
  21. Kongkaew C, Hann M, Mandal J, Williams SD, Metcalfe D, Noyce PR, et al. Risk factors for hospital admissions associated with adverse drug events. *Pharmacotherapy*. 2013 Aug;33(8):827–37.
  22. Trifirò G, Calogero G, Ippolito FM, Cosentino M, Giuliani R, Conforti A, et al. Adverse drug events in emergency department population: a prospective Italian study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005 May;14(5):333–40.
  23. Prince BS, Goetz CM, Rihn TL, Olsky M. Drug-related emergency department visits and hospital admissions. *Am J Hosp Pharm*. 1992 Jul;49(7):1696–700.
  24. Howard RL, Avery AJ, Howard PD, Partridge M. Investigation into the reasons for preventable drug related admissions to a medical admissions unit: observational study. *Qual Saf Health Care*. 2003 Aug;12(4):280–5.
  25. Rogers S, Wilson D, Wan S, Griffin M, Rai G, Farrell J. Medication-related admissions in older people: a cross-sectional, observational study. *Drugs Aging*. 2009;26(11):951–61.
  26. Franceschi M, Scarcelli C, Niro V, Seripa D, Paziienza AM, Pepe G, et al. Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a geriatric unit: a prospective study of 1756 patients. *Drug Saf*. 2008;31(6):545–56.
  27. Cunningham G, Dodd TR, Grant DJ, McMurdo ME, Richards RM. Drug-related problems in elderly patients admitted to Tayside hospitals, methods for prevention and subsequent reassessment. *Age Ageing*. 1997 Sep;26(5):375–82.
  28. Leendertse AJ, Visser D, Egberts ACG, van den Bemt PMLA. The relationship between study characteristics and the prevalence of medication-related hospitalizations: a literature review and novel analysis. *Drug Saf*. 2010 Mar 1;33(3):233–44.

29. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA*. 1997 Jan 22;277(4):307–11.
30. Hoonhout LHF, de Bruijne MC, Wagner C, Zegers M, Waaijman R, Spreeuwenberg P, et al. Direct medical costs of adverse events in Dutch hospitals. *BMC Health Serv Res*. 2009;9:27.
31. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004 Jul 3;329(7456):15–9.
32. Wu C, Bell CM, Wodchis WP. Incidence and economic burden of adverse drug reactions among elderly patients in Ontario emergency departments: a retrospective study. *Drug Saf*. 2012 Sep 1;35(9):769–81.
33. Bordet R, Gautier S, Le Louet H, Dupuis B, Caron J. Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalised patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001 Mar;56(12):935–41.
34. Apretna E, Haramburu F, Taboulet F, Bégaud B. Conséquences médicales et socio-économiques des effets indésirables médicamenteux. *Presse Med*. 2005;34(4):271–6.
35. Trinh-Duc A, Trombert-Paviot B, Queneau P, Carpentier F, Bannwarth B, Bouget J. Coût hospitalier des effets indésirables médicamenteux: Projection nationale à partir d'une enquête dans neuf services d'accueil et d'urgences. *Journal d'économie médicale*. 2006;24(1):19–27.
36. LOI n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. 2004-806 août, 2004.
37. Code de la santé publique - Article R5121-150. Code de la santé publique.
38. Legrain S. Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé: Consommation, Prescription, Iatrogénie et Observance. HAS; 2005.
39. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé. AFSSAPS; 2005.
40. Haute Autorité de Santé. Evaluation et amélioration des pratiques - Prescrire chez le sujet âgé. HAS; 2005.
41. Bedouch P, Baudrant M, Detavernier M, Rey C, Brudieu É, Foroni L, et al. La sécurisation du circuit du médicament dans les établissements de santé : données actuelles et expérience du centre hospitalier universitaire de Grenoble. *Ann Pharm Fr*. 2009 Jan;67(1):3–15.
42. Guignon AM, Grain F, Allenet B, Brudieu E, Barjhoux C, Bosson J-L, et al. Assessment of the clinical impact of pharmacists' recommendations in a medical care unit. *J Pharm Clin*. 2001 Jul 27;20(2):118–23.
43. Belaiche S, Romanet T, Allenet B, Calop J, Zaoui P. Identification of drug-related problems in ambulatory chronic kidney disease patients: a 6-month prospective study. *J Nephrol*. 2012 Oct;25(5):782–8.

44. Karie S, Launay-Vacher V, Izzedine H, Deray G. Néphrotoxicité des médicaments : veille bibliographique janvier 2003–décembre 2004. *Néphrologie Thérapeutique*. 2005 Nov;1(5):285–95.
45. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981 Aug;30(2):239–45.
46. Begaud B. *Dictionary of pharmacoepidemiology*. chichester: Wiley; 2000.
47. Olivier P, Caron J, Haramburu F, Imbs J-L, Jonville-Béra A-P, Lagier G, et al. Validation d'une échelle de mesure : exemple de l'échelle française d'évitabilité des effets indésirables médicamenteux. *Thérapie*. 2007;60(1):39–45.
48. R Development Core Team. *R Development Core Team (2013). R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria;
49. Queneau P, Chabot JM, Rajaona H, Boissier C, Grandmottet P. [Iatrogenic illness observed in the hospital environment. I. A report of 109 cases collected in a cross-sectional APNET study]. *Bull Académie Natl Médecine*. 1992 Apr;176(4):511–26; discussion 526–9.
50. White WB. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension: an update. *J Clin Hypertens Greenwich Conn*. 2007 Nov;9(11):876–82.
51. Jorde UP. Suppression of the renin-angiotensin-aldosterone system in chronic heart failure: choice of agents and clinical impact. *Cardiol Rev*. 2006 Apr;14(2):81–7.
52. Mascitelli L, Pezzetta F. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet*. 2007 Jul 7;370(9581):24; author reply 24–5.
53. Gurley SB, Coffman TM. The renin-angiotensin system and diabetic nephropathy. *Semin Nephrol*. 2007 Mar;27(2):144–52.
54. Nortier J, Hougardy JM, Pozdzik A, Gastaldello K, Le Moine A. [Acute kidney injury and drug-induced nephropathies]. *Rev Médicale Brux*. 2011 Sep;32(4):305–11.
55. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. *Les anticoagulants en France en 2014: état des lieux, synthèse et surveillance*.
56. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined Angiotensin Inhibition for the Treatment of Diabetic Nephropathy. *N Engl J Med*. 2013 Nov 14;369(20):1892–903.
57. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. *Médicaments anti-hypertenseurs agissant sur le système rénine-angiotensine: rappel des précautions d'emploi et des règles de bon usage-Point d'information*.
58. Lang P-O, Hasso Y, Belmin J, Payot I, Baeyens J-P, Vogt-Ferrier N, et al. [STOPP-START: adaptation of a French language screening tool for detecting inappropriate prescriptions in older people]. *Can J Public Health Rev Can Santé Publique*. 2009 Dec;100(6):426–31.

59. Laroche M-L, Charmes J-P, Nouaille Y, Picard N, Merle L. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *Br J Clin Pharmacol.* 2007 Feb;63(2):177–86.
60. Dubois M. Incidence et causes de l'insuffisance rénale aiguë chez les personnes âgées hospitalisées en médecine aiguë gériatrique. [Lille]: FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG; 2014.

## ANNEXES

### Annexe 1 : Algorithme de Naranjo

	Yes	No	Do not Know	Score
1. Y a-t-il déjà eu des rapports concluants sur cette réaction?	+1	0	0	
2. L'événement indésirable est-il apparu après l'administration du médicament suspecté?	+2	-1	0	
3. L'état du patient s'est-il amélioré après l'arrêt du médicament ou l'administration d'un antidote spécifique?	+1	0	0	
4. La réaction est-elle réapparue lorsque le médicament a été réadministré?	+2	-1	0	
5. Y a-t-il d'autres causes (autres que le médicament) qui pourraient à elles seules avoir provoqué la réaction?	-1	+2	0	
6. La réaction est-elle réapparue lorsqu'un placebo a été administré?	-1	+1	0	
7. Le médicament a-t-il été détecté dans le sang (ou autre liquide) à une concentration réputée toxique?	+1	0	0	
8. La réaction était-elle plus grave quand la dose était augmentée, ou moins grave quand la dose était diminuée?	+1	0	0	
9. Le patient a-t-il eu une réaction similaire au même médicament ou à un médicament similaire lors d'une précédente exposition?	+1	0	0	
10. L'événement indésirable a-t-il été confirmé par des données objectives?	+1	0	0	
			Total score	

#### Imputabilité:

- **Certain:** total score  $\geq 9$
- **Probable:**  $5 \leq$  Total score  $\leq 8$
- **Possible:**  $1 \leq$  Total score  $\leq 4$
- **Douteux:** Total score  $\leq 0$

## Annexe 2 : Score de prévention d'un effet indésirable médicamenteux (évitabilité)

Olivier P, Caron J, Haramburu F, Imbs J-L, Jonville-Béra A-P, Lagier G, et al.  
Validation d'une échelle de mesure : exemple de l'échelle française d'évitabilité des effets indésirables médicamenteux.  
Thérapie. 2007;60(1):39-45.

EFFET INDESIRABLE CONNU*		→ Non : score inévaluable
↓ Oui		
ERREUR DANS LE CIRCUIT DU MEDICAMENT POUVANT EXPLIQUER DIRECTEMENT L'EFFET INDESIRABLE (cocher 1 ou plusieurs items)		→ Oui : effet évitable
<input type="checkbox"/> fabrication	<input type="checkbox"/> dispensation	
<input type="checkbox"/> prescription	<input type="checkbox"/> administration	
<input type="checkbox"/> transcription	<input type="checkbox"/> auto-prescription d'un médicament listé	
<input type="checkbox"/> problème d'observance		
↓ Non		
RECOMMANDATIONS* ACCESSIBLES A LA DATE DE LA DERNIERE PRESCRIPTION OU DE LA DERNIERE PRISE		→ Non : score non applicable
↓ Oui		
<b>LE MEDICAMENT</b>		<b>SCORE</b>
<b>A- Respect des recommandations du médicament* (choisir a, b ou c)</b>		
a- Recommandation(s) respectée(s) ; ou : l'absence de prise de précaution n'a joué aucun rôle dans ce cas		+3
b- Item inévaluable		0
c- Négligence de(s) recommandation(s) par le prescripteur ou le patient		-5
<b>LE MALADE</b>		
<b>B- Autre(s) facteur(s) de risque identifié(s) chez ce malade (remplir a, b, c ou d)</b>		
a- Présent(s), facile(s) à détecter		-3
b- Présent(s), difficile(s) à détecter		-1
c- Absent(s)		+2
d- Item inévaluable		0
<b>C- Adaptation de la prescription aux conditions de vie et à l'environnement du patient (choisir a, b ou c)</b>		
a- Correcte		+1
b- Item inévaluable		0
c- Inadaptée		-1
<b>LA PRESCRIPTION</b>		
<b>D- Prescription (ou automédication) probablement incontournable pour le patient* (choisir a, b ou c)</b>		
a- Oui		+2
b- Item inévaluable		0
c- Non		-4

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

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

EI = effet indésirable.



# Serment des Apothicaïres

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.



**EFFETS INDESIRABLES MEDICAMENTEUX ASSOCIES AUX MOTIFS D'HOSPITALISATIONS :  
ETUDE DESCRIPTIVE DANS UNE UNITE DE SOINS DE NEPHROLOGIE AU CHU DE GRENOBLE**

**Soutenu le 26 juin 2015 par Caroline Chittaro**

**Résumé:** Dans l'unité de néphrologie du CHU de Grenoble, les effets indésirables médicamenteux semblent avoir une part de responsabilité dans les admissions des patients. L'objectif principal de ce travail était de déterminer la proportion des hospitalisations associées à des effets indésirables dans cette unité de soins. Les objectifs secondaires étaient d'identifier les médicaments et les effets indésirables, d'en explorer l'évitabilité et d'évaluer si des facteurs de risque sont associés à leurs survenues.

Une étude prospective a été réalisée sur 1<sup>er</sup> novembre 2013 au 1<sup>er</sup> novembre 2014. L'ensemble des hospitalisations non programmées ont été admises. L'imputabilité médicamenteuse a été évaluée grâce à l'algorithme de Naranjo et l'évitabilité par une échelle d'évitabilité Française.

29% des hospitalisations étaient associées à un ou plusieurs effets indésirables dont 47% avaient une part d'iatrogénie évitable ou potentiellement évitable. Les principaux médicaments étaient ceux de la sphère cardiovasculaire, des immunosuppresseurs, des antithrombotiques, des antibactériens et des anti-inflammatoires. Les principaux effets indésirables étaient des insuffisances rénales aiguës, des infections, des hémorragies, des troubles digestifs et des troubles électrolytiques. Les facteurs associés étaient le nombre de lignes de traitements, le sexe féminin et la présence d'une greffe d'organe.

Ce travail montre une proportion importante d'hospitalisations associées à des effets indésirables dont une part non négligeable est évitable ou potentiellement évitable. Ces derniers constituent une cible de choix pour l'élaboration de mesures de prévention.

**Mots clés:** Effets indésirables médicamenteux, motif d'hospitalisation, néphrologie

**Jury :**

Monsieur le Professeur Benoit ALLENET

Monsieur le Docteur Thierry ROMANET

Madame le Docteur Céline VILLIER

Madame le Docteur Christelle MOUCHOUX

Monsieur le Docteur Benoit FRANKO

**Adresse mail:** [Données à caractère personnel]