



HAL
open science

Décès imputables aux médicaments : analyse rétrospective au CHU de Grenoble-Alpes en 2014

Armance Grévy

► **To cite this version:**

Armance Grévy. Décès imputables aux médicaments : analyse rétrospective au CHU de Grenoble-Alpes en 2014. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01719243

HAL Id: dumas-01719243

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01719243>

Submitted on 28 Feb 2018

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 SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.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>

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2017

N°

DÉCÈS IMPUTABLES AUX MÉDICAMENTS :
ANALYSE RÉTROSPECTIVE AU CHU GRENOBLE ALPES EN 2014

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

Armance GRÉVY

[Données à caractère personnel]

MEMOIRE SOUTENU PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le mardi 28 février 2017

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury : Monsieur le Professeur Benoît Allenet

Membres : Madame le Docteur Marion Lepelley – Directrice de thèse

Monsieur le Docteur Michel Mallaret – Directeur de thèse

Madame le Docteur Delphine Gorodetzky

Madame le Professeur Anne Roussin

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les mémoires ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes : **Mme Christine DEMEILLIERS**

Année 2016-2017

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	LAPM - UMR CNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoit	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
PU	BAKRI	Aziz	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
ATER	BARDET	Jean-Didier	
MCU	BATANDIER	Cécile	LBFA - INSERM U1055
MCU-PH	BEDOUCHE	Pierrick	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	HP2 - INSERM U1042
MAST	BELLET	Béatrice	-
ATER	BOUCHERLE	Benjamin	DPM
DCE	BOULADE	Marine	SyMMES
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	BOURDIER	Guillaume	HP2
MCU	BOURGOIN	Sandrine	IAB - CRI INSERM UJF U823
DCE	BOUVET	Raphaël	HP2
MCU	BRETON	Jean	L.C.I.B. - UMR E3 CEA UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	HP2 - INSERM U1042
DCE	BROCCO	Benjamin	ILL
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	IBS - UMR 5075 CEA CNRS UJF
PU	BURMEISTER	Wim	UVHCI - UMI 3265 UJF EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoit	IAB - CRI INSERM UJF U823
Professeur émérite	CALOP	Jean	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	LAPM – UMR 5163 CNRS UJF
AHU	CHANOINE	Sébastien	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	CHOISNARD	Luc	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
AHU	CHOVELON	Benoit	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU-PH	CORNET	Murielle	THEREX – TIMC IMAG UMR 5525 CNRS UJF
DCE	COUCHET	Morgane	LBFA
PU-PH	DANEL	Vincent	SMUR SAMU
PU	DECOUT	Jean-Luc	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	DELETRAZ- DELPORTE	Martine	Equipe SIS -EAM 4128 UCB
MCU	DEMEILLIERS	Christine	LBFA - INSERM U1055
PU	DROUET	Christian	AGIM - CNRS 3405

Mise à jour le 03 nov.2016

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
PU	DROUET	Emmanuel	UVHCI - UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	DURMORT - MEUNIER	Claire	I.B.S – UMR 5075 CEA UJF CNRS
PU-PH	FAURE	Patrice	HP2- INSERM U1042
PRCE	FITE	Andrée	-
AHU	GARNAUD	Cécile	THEREX – TIMC IMAG UMR 5525 NCRS UJF
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GILLY	Catherine	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	HP2- INSERM U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	-
Professeure émérite	GRILLOT	Renée	-
MCU	GROSSET	Catherine	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GUIEU	Valérie	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
AHU	HENNEBIQUE	Aurélié	sous réserve de création de poste
MCU	HININGER-FAVIER	Isabelle	LBFA - Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	HP2- INSERM U1042
MCU	KHALEF	Nawel	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCU	KRIVOBOK	Serge	LCBM, IRTSV CEA
DCE	LE	Cong Anh Khanh	CERMAV
PU	LENORMAND	Jean Luc	THEREX, TIMC-IMAG
DCE	MARILLIER	Mathieu	HP2
PU	MARTIN	Donald	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF CNRS
AHU	MAZET	Roseline	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	L.E.C.A – UMR CNRS 5553
PU	MOINARD	Christophe	LBFA - Inserm U1055
DCE	MONTEMAGNO	Christopher	LRB
ATER	MORAND	Jessica	HP2
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	THEREX - TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU	MOUHAMADOU	Bello	L.E.C.A – UMR CNRS 5553
DCE	MOULIN	Sophie	HP2
DCE	NADER	Serge	LCBM
DCE	NGUYEN	Kim-Anh	DPM
MCU	NICOLLE	Edwige	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	OUKACINE	Farid	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	PERES	Basile	DPM- UJF/CNRS UMR 5063
DCE	PERONNE	Lauralie	IAB
MCU	PEUCHMAUR	Marine	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	PEYRIN	Éric	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	RACHIDI	Walid	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF
MCU	RAVELET	Corinne	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	RIBUOT	Christophe	HP2- INSERM U1042

Mise à jour le 03 nov.2016

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
PAST	RIEU	Isabelle	-
Professeure émérite	ROUSSEL	Anne -Marie	-
PU-PH	SEVE	Michel	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	TAHER	Raleb	IBS
ATER	TAHMASEBI	Faezeh	TIMC-IM2AG
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	UVHCI, UMR 3265 UJF-EMBL- CNRS
DCE	TODOROV	Zlatomir	BCI
PAST	TROUILLER	Patrice	-
DCE	VACHEZ	Yvan	CRI-GIN
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	VERNET	Céline	CRI-IAB
DCE	VRAGNIAU	Charles	UVHCI
PU	WOUESSIDJEWE	Denis	DPM –UMR 5063 UJF CNRS

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CRI : Centre de Recherche INSERM

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DCE : Doctorants Contractuels Enseignement

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et de Cognition et Ontogenèse »

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot,

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

MCU : Maitre de Conférences des Universités

MCU-PH : Maitre de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

PU : Professeur des Universités

PU-PH : Professeur 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 03 nov.2016

REMERCIEMENTS

Mes remerciements vont en premier lieu au Docteur Céline Villier, grâce à qui et avec qui ce travail a été commencé. Ta passion, contagieuse, pour la pharmacovigilance, ton enthousiasme et ton humour ont fait de toi un des pharmaciens que j'ai le plus admiré pendant mes années d'internat. Tu nous as quittés beaucoup trop tôt.

Un immense merci ensuite au Docteur Marion Lepelley et au Docteur Michel Mallaret, qui ont poursuivi la direction de cette thèse, et m'ont incité à continuer ce travail en étant une présence attentive et à l'écoute. D'une manière générale, merci à toute l'équipe grenobloise du Centre Régional de Pharmacovigilance, d'avoir écouté mes doutes et encouragé ma réflexion.

Merci au Professeur Benoît Allenet, enseignant chercheur en pharmacie clinique à l'Université Grenoble-Alpes et pharmacien hospitalier, d'avoir accepté de présider ce jury. Merci au Docteur Delphine Gorodetzky, coordonateur du réseau régional de vigilances à l'Agence Régionale de Santé (ARS) Rhône-Alpes, et au Professeur Anne Roussin, du laboratoire de pharmacologie clinique du CHU de Toulouse, de mettre leurs compétences à profit pour juger ce travail.

Un grand merci à Romain Picot-Guéraud pour son aide en statistique, au pied levé et avec beaucoup de gentillesse. Mes remerciements vont aussi à mes fidèles relecteurs, Jérôme Grévy et Emmanuel Gachiniard, pour la pertinence de leurs remarques et leur intérêt pour ce travail.

Merci à tous ceux qui, par leurs questions et leurs remarques, ont enrichi ma réflexion sur la iatrogénie médicamenteuse.

Je n'oublie pas ici toutes les équipes de mes différents stages d'internat, au CHU de Saint-Etienne, au CHU Grenoble-Alpes, au CH Annecy-Genevois et au Groupe Hospitalier Mutualiste de Grenoble, qui m'ont fait découvrir toutes les facettes de la pharmacie hospitalière, dans une joyeuse ambiance.

Merci à tous mes co-internes de pharmacie et de médecine côtoyés durant ces quatre ans, qui ont fait de ses années d'internat bien plus qu'une simple succession de stages.

Enfin, un grand merci à ma famille, à mes amis d'ici et d'ailleurs pour leur présence quotidienne !

« Presque tous les hommes meurent de leurs remèdes et non de leur maladie »

Molière – *Le malade imaginaire*

A Céline,

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	5
INDEX DES TABLEAUX	8
INDEX DES FIGURES	8
LISTE DES ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION	9
IATROGENIE : DE QUOI PARLE-T-ON ?	10
QUE SAIT-ON DE LA IATROGENIE MEDICAMENTEUSE A L'HOPITAL ?	12
QUELS EFFETS INDESIRABLES A L'HOPITAL ?	12
LES MEDICAMENTS SONT-ILS RESPONSABLES DE DECES ?	13
LES DECES IATROGENES SONT-ILS EVITABLES ?	20
ET AU CHU DE GRENOBLE ?	21
MATERIEL ET METHODE	22
RESULTATS	26
DISCUSSION	47
CONCLUSION	60
BIBLIOGRAPHIE	60
ANNEXE	65
ANNEXE 1 : ALGORITHME DE NARANJO	65
ANNEXE 2 : METHODE D'IMPUTABILITE DE BEGAUD	66
ANNEXE 3 : ECHELLE D'EVITABILITE D'OLIVIER ET AL (SCORE DE PREVENTION D'UN EFFET INDESIRABLE)	67
ANNEXE 4 : DETAIL DES 184 CAS DE DECES MEDICAMENTEUX	68
ANNEXE 5 : TABLEAU DES MEDICAMENTS IMPLIQUES DANS LES DECES PAR EFFETS INDESIRABLES	73
SERMENT DE GALIEN	76

INDEX DES TABLEAUX

Tableau I : Récapitulatif des études portant sur les effets indésirables lors d'hospitalisations	17
Tableau II : Récapitulatif des études portant sur les décès iatrogènes médicamenteux parmi tous les décès	20
Tableau III : Caractéristiques des patients décédés en 2014 au CHU Grenoble Alpes	28
Tableau IV : Répartition des décès médicamenteux et non médicamenteux par service	29
Tableau V : Imputabilité selon les différentes méthodes	31
Tableau VI : Causes des 184 décès médicamenteux (terminologie MedDRA SOC et MedDRA PT)	33
Tableau VII : Répartition des médicaments impliqués dans les décès par classe ATC	35
Tableau VIII : Répartition des décès médicamenteux selon le nombre de médicaments impliqués	35
Tableau IX : Description des cas de surdosage	38
Tableau X : Description des effets indésirables évitables et potentiellement évitables et des médicaments impliqués (hors erreurs)	41
Tableau XI : Récapitulatif des erreurs médicamenteuses	42
Tableau XII : Comparaison des caractéristiques des patients en 2003 et en 2014	45
Tableau XIII : Pistes de réflexion pour des actions de prévention des décès médicamenteux	58

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Logigramme de l'évaluation des décès médicamenteux parmi l'ensemble des décès survenus en 2014 au CHUGA	26
Figure 2 : Répartition des décès médicamenteux par service	29
Figure 3 : Répartition des décès selon le lieu de survenue et l'origine de la prescription	33
Figure 4 : Répartition des médicaments selon leur mode de prescription	36
Figure 5 : Évitable des décès selon Olivier et al.	38
Figure 6 : Comparaison des médicaments impliqués dans les décès en 2003 et 2014	45
Figure 7 : Comparaison des services concernés par les décès en 2003 et 2014	56

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMM Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ATC Classe Anatomique Thérapeutique et Chimique

AVC Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Anti Vitamine K

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CHUGA : Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble Alpes

CREX Comité de Retour d'Expérience

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

DRESS : Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques

EI : Effet indésirable

ENEIS : Enquête nationale sur les événements indésirables graves

FDA : Food and Drug Administration

HAS Haute Autorité de Santé

IEC : Enzyme de Conversion de l'angiotensine

IMV : Intoxication médicamenteuses volontaire

INR International Normalized Ratio

MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities

OMS : Organisation mondiale de la Santé

OTC médicament : over the counter (médicaments en vente libre)

PCA Patient Controlled Analgesia

PCR Polymerase chain reaction

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PT Preferred Term (Classification MedDRA)

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

SOC System Organ Class (classification MedDRA)

UMAGRIS Unité médico-Administrative de Gestion du Risque Sanitaire

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

« Les médicaments causent au moins 18000 morts par an en France » (*Le Monde* - 27 mai 2013) ; « Le Médiator® pourrait avoir provoqué jusqu'à 1800 morts » (*Libération* - 12 avril 2013) ; « Effets secondaires, le scandale français. Médiator®, Vioxx®, Dépakine®, Requip® : Quand les médicaments nous empoisonnent » (Antoine Beguin et al, Mars 2016), « Ces médicaments qui nous tuent » (Emission C dans l'Air, 2009), « CHU de Nantes : trois décès inexplicables sous chimiothérapie » (*Le Figaro* – 16 novembre 2016), « Un nourrisson est mort après une prise de vitamine D » (*Le Monde* – 2 janvier 2017). Ces quelques titres de journaux ou livres de ces dernières années illustrent l'intérêt croissant de l'opinion publique pour les risques associés aux médicaments. Garder en mémoire non seulement le bénéfice attendu de la prise en charge médicale de la maladie mais aussi les risques associés à cette prise en charge est plus que jamais d'actualité.

IATROGENIE : DE QUOI PARLE-T-ON ?

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) définit en 2011 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 »⁽¹⁾. Etymologiquement, le mot signifie « provoqué par le médecin » (du grec *iatros* : médecin / *gènes* : qui est engendré). Il est intéressant de noter que la iatrogénie se rapporte à l'ensemble des événements défavorables sans tenir compte de leur caractère évitable, ainsi que le rappelle la Conférence nationale de santé de 1996 : « [la iatrogénie] ne préjuge en rien d'une erreur, d'une faute ou d'une négligence »⁽²⁾.

Nous nous intéresserons ici uniquement à la iatrogénie médicamenteuse, décrite en 1969 par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) 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 ».

Dans la littérature, la iatrogénie médicamenteuse regroupe différentes notions : les événements indésirables médicamenteux, les effets indésirables médicamenteux, et les erreurs médicamenteuses.

Les **événements indésirables médicamenteux** sont des réactions nocives se produisant chez l'homme utilisant un produit de santé, sans préjuger de la responsabilité du médicament⁽¹⁾. Ils n'impliquent pas de lien de cause à effet entre la symptomatologie clinique et la prise du traitement. Dans la littérature, on parle alors d'Adverse Drug Event (ADE).

Dans le code de la santé publique français, un **effet indésirable médicamenteux** est une « réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie, ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit » (article R. 5121-153). On parle de mésusage dans les cas d'utilisation du médicament non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit (article R. 5121-21), c'est-à-dire le non-respect des posologies, contre-indications, précautions d'emploi, modalités d'administration, indications ou autres préconisations d'utilisation. En d'autres termes, la responsabilité du médicament doit être mise en évidence par l'évaluation de l'imputabilité pour parler d'effet indésirable. On les retrouve dans la littérature sous le nom d'Adverse Drug Reaction (ADR).

Enfin, une **erreur médicamenteuse** est selon la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) un écart par rapport à ce qu'aurait dû être la prise en charge thérapeutique du patient. Elle peut être due à une mauvaise conception du médicament ou de l'information qui lui est relative (confusion de dénomination, conditionnement inadapté, problème d'étiquetage ou de notice d'information, etc.), ou à une organisation déficiente de la prise en charge thérapeutique (organisation du circuit du médicament, facteurs humains, facteurs environnementaux, pratiques professionnelles, etc.)⁽³⁾. Elle est par définition évitable, et peut être à l'origine d'un effet indésirable.

La **pharmacovigilance** fait partie des acteurs incontournables de la surveillance des médicaments et produits mentionnés dans l'article L-5121-1 du code de la Santé Publique⁽⁴⁾ après leur mise sur le marché, en s'appuyant sur un réseau de 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Des notifications spontanées d'effets indésirables leurs sont transmises via les professionnels de santé, les patients ou les associations de patients. La déclaration de tous les effets indésirables rencontrés dans leur pratique est théoriquement obligatoire pour les professionnels de santé depuis la loi du 29 décembre 2011⁽⁵⁾. La pharmacovigilance évalue et enregistre les effets indésirables recueillis via ces notifications spontanées. Elle met également en place des enquêtes pour analyser les risques et s'implique dans les plans de gestion des risques.

Enfin, elle participe à la définition de mesures correctives (retrait de médicament, restrictions d'utilisation...) et à la communication de toute information relative à la sécurité du médicament.

Afin de déterminer le lien de cause à effet entre un médicament et la survenue d'un effet indésirable, différentes méthodes d'**imputabilité** peuvent être utilisées en pharmacovigilance. La méthode officielle française d'imputabilité est la méthode de Bégaud⁽⁶⁾. Elle est basée sur des critères chronologiques et sémiologiques (imputabilité intrinsèque : de I0 paraissant exclu à I4 très vraisemblable) et sur des critères bibliographiques (imputabilité extrinsèque : de B0 non décrit à B3 notoire). Le cercle de réflexion sur l'imputabilité a publié en 2011 une réactualisation de cette méthode⁽⁷⁾ : certains critères chronologiques et sémiologiques y sont précisés et augmentent les niveaux d'imputabilité intrinsèque de 5 à 7 ; le caractère attendu ou non de l'effet indésirable est pris en compte dans la cotation du score bibliographique ; un score d'informativité est ajouté pour chaque médicament. Cette méthode n'est pas encore utilisée en routine à ce jour. Au niveau international, l'échelle de Naranjo est fréquemment utilisée. Elle s'appuie sur la réponse à dix questions permettant d'obtenir un score associé à une catégorie (4 scores possibles : douteux / possible / probable / certain). Enfin, la méthode d'imputabilité de l'OMS est aussi retrouvée⁽⁸⁾. Elle prend en compte le mécanisme pharmacologique, la chronologie et la sémiologie, et aboutit à une classification en 4 catégories : improbable / possible / probable / certain.

QUE SAIT-ON DE LA IATROGENIE MEDICAMENTEUSE A L'HOPITAL ?

Connaître la iatrogénie médicamenteuse est essentiel à l'amélioration de la qualité de la prise en charge du patient, tant en ambulatoire qu'à l'hôpital. A l'hôpital, l'étude des effets indésirables comprend aussi bien les effets indésirables entraînant une hospitalisation que les effets indésirables survenant pendant l'hospitalisation.

Quels effets indésirables à l'hôpital ?

Les études s'intéressant aux **admissions pour effet indésirable** peuvent être considérées comme un reflet de la iatrogénèse ambulatoire la plus grave. Les centres de pharmacovigilance français ont mené en 2007 l'étude EMIR (Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risques), étude prospective des motifs d'hospitalisation chez un échantillon représentatif des hôpitaux français. Sur les 2692 patients inclus, 3,6% l'étaient à cause de la survenue d'un effet

indésirable⁽⁹⁾. Une étude précédente, réalisée en 1998 par les mêmes centres et avec la même méthodologie, présentait des résultats comparables et estimait, par extrapolation, le nombre d'admissions pour effets indésirables en France à plus de 130 000 par an⁽¹⁰⁾. Des études similaires ont été conduites dans différents pays étrangers, retrouvant des taux d'admission à l'hôpital pour effet indésirable entre 0,5 et 12,8% dans la méta-analyse conduite par Bouvy et al⁽¹¹⁾, sur 32 études incluant 3346 patients entre 1998 et 2009. La variabilité entre les études s'explique par les différences importantes de méthodologie (études prospectives ou rétrospectives) ou de définition de l'effet indésirable. Localement, une étude prospective conduite dans le service de néphrologie du CHU de Grenoble en 2013-2014 a retrouvé 29% des hospitalisations dues à un ou plusieurs effets indésirables.⁽¹²⁾

Après l'admission à l'hôpital, les patients peuvent aussi être confrontés à des **effets indésirables en cours d'hospitalisation**. Imbs et al retrouvent ainsi lors d'une enquête chez 2132 patients hospitalisés un jour donné la présence d'un effet indésirable chez 10% des patients⁽¹³⁾. En France, la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DRESS) s'est intéressée à cette problématique dans l'enquête ENEIS (enquête nationale sur les événements indésirables graves en 2004 et en 2009. Etait considéré comme grave un événement entraînant une hospitalisation, une prolongation d'hospitalisation, un handicap, une menace vitale ou un décès. Les résultats, comparables lors des deux enquêtes, retrouvaient 6,2 événements indésirables graves pour 1000 jours d'hospitalisation, dont 2 pour 1000 liés à un produit de santé.⁽¹⁴⁾

Les médicaments sont-ils responsables de décès ?

Même si la plupart des effets indésirables n'ont pas de conséquence à long terme pour les patients, la mortalité associée à la iatrogénie médicamenteuse demeure importante. Il est bien admis aujourd'hui que les effets indésirables médicamenteux sont une cause majeure de décès. L'estimation de Lazarou et al⁽¹⁵⁾ fait ainsi en 1998 de la iatrogénie médicamenteuse la 6^e cause de décès aux Etats-Unis et l'étude très récente de Makary et Daniel⁽¹⁶⁾ titre en mai 2016 dans le British Journal of Medicine « Medical error – the third leading cause of death in the US ». Derrière ces chiffres et titres chocs se cache une grande diversité d'études, présentant des sources et des méthodologies très variées.

Evaluation de la mortalité médicamenteuse à partir des bases de pharmacovigilance

Plusieurs d'entre elles utilisent comme source les cas enregistrés dans les **bases de pharmacovigilance** et donc issus de notifications spontanées. Entre 2001 et 2008, on retrouve ainsi 1,2% de décès parmi les cas d'effets indésirables déclarés dans la base italienne de pharmacovigilance.⁽¹⁷⁾ Dans la base américaine tenue par la Food and Drug Administration (FDA), ce sont 17,3% de décès qui sont retrouvés entre 1998 et 2005 parmi 467 809 notifications pour événement indésirable grave (à noter que les événements indésirables non graves ne sont pas pris en compte)⁽¹⁸⁾. Enfin, on retrouve 3,1% de décès parmi les 31 959 déclarations d'effets indésirables de la base suédoise entre 1995 et 2004.⁽¹⁹⁾ La principale limite des estimations à partir de ces bases est une importante sous-estimation, puisque seuls les cas issus de notifications spontanées qui y sont enregistrés. Par exemple, une méta-analyse sur la sous-notification décrit que 94% des effets indésirables ne sont pas déclarés. Ce chiffre chute à 85% si on s'intéresse uniquement aux effets indésirables graves.⁽²⁰⁾

Evaluation de la mortalité médicamenteuse à partir de l'ensemble de la iatrogénie médicamenteuse

La plupart des données sur la mortalité médicamenteuse proviennent d'études de **iatrogénie médicamenteuse**, analysant les effets indésirables dans une population de patients présentant un effet indésirable. Les effets indésirables y sont souvent classés selon leur gravité, des moins graves à ceux responsables de décès. Ces études permettent d'avoir une vision globale de l'importance de la mortalité iatrogène parmi l'ensemble de la iatrogénie médicamenteuse.

La méta-analyse de Lazarou et al⁽¹⁵⁾ portant sur 39 articles publiés entre 1966 et 1996 conclut ainsi à une incidence des effets indésirables graves (ADR) chez les patients hospitalisés de 6,7% et une incidence des décès de 0,32%. Elle prend en compte à la fois les effets indésirables responsables de l'admission et ceux apparus pendant l'hospitalisation. Par extrapolation, elle conclut que 106 000 décès ont été causés par des effets indésirables aux Etats-Unis en 1994, faisant de la iatrogénie médicamenteuse la 6^e cause de décès. Cette méta-analyse a été fortement critiquée⁽²¹⁾, principalement en raison de la grande hétérogénéité des études incluses. Au-delà des nombreuses limites méthodologiques incontestables, elle donne un ordre de grandeur des problématiques iatrogéniques à l'hôpital.

Une autre méta-analyse⁽¹¹⁾ réalisée à partir de 13 études publiées entre 2000 et 2009 (plus de 100 000 patients) s'intéresse à l'épidémiologie des effets indésirables en Europe durant l'hospitalisation : 10,1% des patients expérimentent en moyenne un effet indésirable (en excluant les effets indésirables responsables de l'hospitalisation). Au maximum, le taux de décès suite à un effet indésirable est de 0,52% parmi tous les patients hospitalisés.

Le **tableau I** présente les résultats de différentes études portant sur les patients expérimentant un effet indésirable médicamenteux et leur devenir. Le taux de mortalité varie de 0,6 à 31%. Cependant, ces chiffres ne peuvent être extrapolés compte tenu du nombre parfois très faible de décès recueillis (parfois moins de 5 sur la cohorte de patients étudiée). Les résultats sont le reflet uniquement du nombre de décès chez les patients présentant un effet indésirable. Enfin, les méthodes d'imputabilité des médicaments utilisées sont très variées et non comparables, certaines études se basant uniquement sur des avis d'experts tandis que d'autres utilisent des échelles validées et publiées comme celles de Naranjo.⁽²²⁾ En plus des effets indésirables propres à chaque médicament, les interactions à l'origine d'effet indésirable ne sont pas à négliger : une étude rapporte 16,6% des cas d'effets indésirables dus à une interaction médicamenteuse.⁽²³⁾ Les plus fréquentes sont les associations d'antiagrégants plaquettaires avec des anticoagulants ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans les cas d'hémorragies digestives ; les associations diurétiques et inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) sont aussi retrouvées dans des cas d'insuffisance rénale aigüe.

Auteurs	Pays	Service	Type d'étude	Méthode d'imputabilité	Population étudiée	% de patients présentant un EI	% de décès médicamenteux parmi les patients présentant un EI	Évitabilité	Echelle d'évitabilité
Pirmohamed et al ⁽²³⁾ 2004	Royaume-Uni	Tous	Etude prospective des EI à responsables de l'admission	Echelle de Naranjo ⁽²²⁾ / Méthode de Jones ⁽²⁴⁾	18820 admissions à l'hôpital	6,5%	2,3% des patients admis pour EI	73%	Hallas et al ⁽²⁵⁾
N. Moore et al ⁽²⁶⁾ 1998	France	Médecine interne	Etude prospective des EI graves chez les patients hospitalisés (admission + durant l'hospitalisation)	Avis d'expert	329 patients	9,4%	13% des cas d'EI 40% de tous les décès	77%	Aucune, évaluation subjective
Martins et al 2001 ⁽²⁷⁾	Brésil	Tous	Etude rétrospective de l'association entre décès à l'hôpital et présence d'un EI grave	Echelle en six points, non détaillée	1103 patients	3%	34,00%	78%	Aucune, évaluation subjective et avis d'expert
Davies et al ⁽²⁸⁾ 2009	Royaume-Uni	Tous	Etude prospective des EI survenant durant l'hospitalisation	Echelle de Naranjo ⁽²²⁾	3322 patients	15,80%	2,7% des cas d'EI 8,2% de tous les décès	Environ 50%	Hallas et al ⁽²⁵⁾
Munos-Torrero et al ⁽²⁹⁾ 2010	Espagne	Médecine interne	Etude prospective des EI survenant durant l'hospitalisation	Echelle de Naranjo ⁽²²⁾	405 patients	31%	1,60%	/	/
Zopf et al ⁽³⁰⁾ 2008	Allemagne	Médecine interne	Etude prospective des facteurs de risque associés à la survenue des EI pendant l'hospitalisation	Avis d'experts	907 patients	38%	0,60%	/	/

Tableau I : Récapitulatif des études portant sur les effets indésirables lors d'hospitalisations

Estimation de la mortalité médicamenteuse à partir de l'analyse exhaustive des décès

Pour être la plus représentative possible de la réalité, l'analyse des décès d'origine médicamenteux nécessite des **études incluant tous les décès** et recherchant, pour chaque décès, la responsabilité ou non d'un médicament. Elles sont plus rares que les études de iatrogénie médicamenteuse car elles nécessitent d'analyser les causes de l'ensemble des décès.

Certaines de ces études ont été réalisées à partir des **certificats de décès**. Sur cette base, 0,009% des décès sont attribués à un effet indésirable (206 décès sur les 2 312 203 décès) aux Etats-Unis en 1995⁽³¹⁾. Bien entendu, ces chiffres sont largement sous-évalués : les certificats de décès sont peu informatifs et remplis rapidement par les médecins. Utilisés seuls sans consultation du dossier médical, ils ne constituent pas une source d'informations fiable pour l'évaluation des causes de décès. Dans l'étude de Juntti-Patinen et al⁽³²⁾, les taux de décès iatrogènes après analyse des dossiers médicaux (6,6%) sont ainsi largement supérieurs à ceux retrouvés à partir des certificats de décès (0,5%).

Les études évaluant le taux de décès d'origine médicamenteuse parmi tous les décès sont résumées dans le **tableau II**. Elles mettent en évidence une incidence des décès médicamenteux entre 3,1 et 18,2%. A l'exception de celle de Mouton et al⁽³³⁾, toutes ces études s'accordent largement sur les hémorragies, digestives ou cérébrales, comme motif principal de décès iatrogène. Sont aussi fréquents les troubles cardiaques, les insuffisances rénales aiguës et les infections dans des contextes de traitement par immunosuppresseurs ou chimiothérapies, même si les proportions varient suivant les hôpitaux (en fonction par exemple du type de services concernés : oncologie, pédiatrie, gériatrie...) et les caractéristiques spécifiques des populations étudiées (âge des patients par exemple). Les médicaments les plus fréquemment impliqués sont toujours les anticoagulants et antiagrégants plaquettaires, généralement suivis par les médicaments cardiovasculaires. Selon les études, on retrouve ensuite les bêta-agonistes et la théophylline,⁽³⁴⁾ les anti-inflammatoires non stéroïdiens et corticoïdes⁽³⁵⁾, les antidiabétiques⁽³⁶⁾ et les anticancéreux⁽³²⁾⁽³⁶⁾. L'étude menée en Afrique du Sud par Mouton et al⁽³³⁾ présente quant à elle une épidémiologie un peu différente, en raison de la présence de nombreux patients atteints du VIH. Les deux principales causes de décès y sont les insuffisances hépatiques et rénales, et les médicaments fréquemment impliqués sont le ténofovir, le cotrimoxazole et la rifampicine. Ces données sont tout à fait en adéquation à la population particulière étudiée.

Quant aux facteurs de risque de décès d'un effet indésirable médicamenteux, on retrouve sans surprise que les patients prenant plus de médicaments sont davantage susceptibles de mourir d'un effet indésirable médicamenteux^{(34)(33) (35)} ; idem pour ceux présentant plus de comorbidités⁽³⁷⁾⁽³⁴⁾.

Pour l'âge et le sexe, les données contradictoires entre les études ne permettent pas de les considérer comme des facteurs de risque. L'infection par le VIH est aussi associée à un sur-risque de décès médicamenteux.⁽³³⁾

Dans une des études⁽³⁷⁾, les médicaments étaient retrouvés à doses toxiques dans le sang dans 18% des décès : il s'agissait de la théophylline, la digoxine, des antipsychotiques, la warfarine (INR supérieur à la cible) et le paracétamol.

Auteurs	Pays	Service	Type d'étude	Méthode pour établir la causalité entre l'EI et le médicament	Population étudiée	% de décès médicamenteux parmi l'ensemble des décès
Ebbesen et al ⁽³⁴⁾ Buajordet et al ⁽³⁷⁾ 2001	Norvège	Médecine interne	Etude prospective des causes de décès et de l'incidence des EI à l'origine des décès	Echelle de Wulff ⁽³⁸⁾	732 décès	18,20%
Juntti-Patinen et al ⁽³²⁾ 2002	Finlande	Tous	Etude rétrospective des décès et recherche d'une cause médicamenteuse	Méthode d'imputabilité de l'OMS ⁽⁸⁾	1511 décès	5% (décès certains / probables) 1,6% (décès possibles)
Cabello et al ⁽³⁵⁾ 2009	Espagne	Tous	Etude rétrospective des décès et recherche d'une cause médicamenteuse	Méthode d'imputabilité de l'OMS ⁽⁸⁾ et échelle de Naranjo ⁽²²⁾	297 décès	6%
Mouton et al ⁽³³⁾ 2015	Afrique du sud	Tous	Etude rétrospective des décès et recherche d'une cause médicamenteuse	Méthode d'imputabilité de l'OMS ⁽⁸⁾	357 décès	16% (décès certains, probables, possibles)
Lapatto-Reiniluoto et al ⁽³⁶⁾ 2015	Finlande	Tous	Etude rétrospective des décès et recherche d'une cause médicamenteuse	Méthode d'imputabilité de l'OMS ⁽⁸⁾	1708 décès	3% (décès certains / probables) 1,4% (décès possibles)
Wester et al ⁽¹⁹⁾ 2008	Suède	Tous	Etude rétrospective des décès et recherche d'une cause médicamenteuse	Méthode d'imputabilité de l'OMS ⁽⁸⁾	1574 décès	3,1% (décès certains, probables, possibles)
Boucherle ⁽³⁹⁾ 2003 – non publiée	France	Tous	Etude rétrospective des décès et recherche d'une cause médicamenteuse	Méthode d'imputabilité française dite de Bégaud ⁽⁶⁾	1451 décès	8,40%

Tableau II : Récapitulatif des études portant sur les décès iatrogènes médicamenteux parmi tous les décès

LES DECES IATROGENES SONT-ILS EVITABLES ?

Le rapport de l'Institut de médecine des Etats-Unis en 1998, intitulé « To err is human : building a safer health system »⁽⁴⁰⁾, estimait le nombre de décès dus à des erreurs médicales entre 44000 et 98000, soit plus que les victimes d'accidents de la route, de cancer du sein ou du VIH. Les erreurs rapportées sont aussi bien liées à des médicaments (estimées à 7000 décès) qu'à des problèmes d'identitovigilance, transfusions, chutes, interventions chirurgicales erronées... Ce rapport a eu un impact très important sur le monde de la santé, permettant une prise de conscience de la iatrogénie évitable.

Au-delà du simple intérêt épidémiologique des chiffres sur la mortalité hospitalière iatrogène, les données sur l'évitabilité sont en effet cruciales. C'est particulièrement par l'analyse des cas évitables que peuvent être prises des mesures de santé publique visant à diminuer la iatrogénie et améliorer la qualité des soins. Ainsi, une méta-analyse de 15 études a estimé que 59% des effets indésirables médicamenteux conduisant à une hospitalisation étaient évitables⁽⁴¹⁾. Pour les études résumées dans le tableau 1, on retrouve une évitabilité comprise entre 50 et 78%. Dans l'enquête ENEIS de la DRESS (Direction de la recherche, de l'évaluation, des études et des la statistique),⁽¹⁴⁾ plus de 40% des événements indésirables graves survenus pendant une hospitalisation et près de 60% de ceux responsables de l'admission auraient pu être prévenus.

Cependant, dans les études sur les effets indésirables létaux, l'évaluation de l'évitabilité est beaucoup plus rare alors qu'elle revêt un caractère encore plus crucial. Par exemple, parmi les études détaillées dans le tableau 2, seule celle de Mouton et al évalue l'évitabilité, à 43% des décès médicamenteux, à partir des critères de Schumock et Thornton.⁽⁴²⁾

Il n'existe pas à l'heure actuelle d'échelle d'évitabilité de référence faisant consensus. Les méthodes utilisées pour évaluer cette évitabilité sont très variées, parfois uniquement subjectives, ce qui explique en partie la grande diversité des chiffres détaillés ci-dessus. Une méta-analyse analysant 143 articles présentant des données sur les effets indésirables pouvant être prévenus ne retrouve que 18 outils d'évaluation de l'évitabilité, dont seulement 7 basés sur un vrai algorithme décisionnel.⁽⁴³⁾ Parmi celles-ci, l'échelle française d'évitabilité proposée par Olivier et al⁽⁴⁴⁾ évalue 4 grands items concernant le médicament : le respect des recommandations, l'existence de facteurs de risque, l'adaptation de la prescription aux conditions de vie ou à l'environnement du patient et le caractère incontournable ou non de la prescription. L'analyse de l'évitabilité gagnerait à utiliser une échelle comme celle-ci, afin d'homogénéiser les résultats des études.

ET AU CHU DE GRENOBLE ?

Au Centre Hospitalier Universitaire Grenoble-Alpes (CHUGA), une étude rétrospective de la mortalité iatrogène médicamenteuse a été réalisée sur l'ensemble des décès survenus durant l'année 2003 (non publiée à ce jour)⁽³⁹⁾. Sur les 1451 décès analysés, 138 ont été considérés comme des décès médicamenteux, soit 8,4%. 6,5% de ces décès médicamenteux auraient été évitables, évaluation probablement sous-estimée par la méthode utilisée, car il n'existait pas à cette date d'échelle d'évitabilité reconnue. Seuls 4,3% des décès imputés aux médicaments avaient donné lieu à une déclaration de pharmacovigilance.

Onze ans après, nous avons voulu réitérer cette enquête afin d'observer une éventuelle évolution de la iatrogénie médicamenteuse au CHU de Grenoble, en terme de type d'effets indésirables ou médicaments impliqués et d'évaluer l'évitabilité des décès survenus grâce à une échelle validée.

MATERIEL ET METHODE

Le CHU Grenoble-Alpes (CHUGA) est un établissement hospitalier universitaire de plus de 2100 lits, comprenant l'ensemble des services de médecine, chirurgie, obstétrique, pédiatrie et gériatrie. Cette étude observationnelle descriptive y a été menée de manière rétrospective.

POPULATION ETUDIEE

L'étude a été réalisée en 2016 sur l'ensemble des décès survenus dans les services d'hospitalisation de court séjour du 1^{er} janvier au 31 décembre 2014 au CHUGA. La liste des patients décédés a été fournie par le département d'information médicale du CHU, à partir des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Elle comprenait notamment pour chaque cas l'âge et le sexe du patient, la durée et le service d'hospitalisation.

IMPUTABILITE DES MEDICAMENTS

L'imputabilité est « l'analyse au cas par cas du lien de causalité entre la prise du médicament et la survenue d'un effet indésirable »⁽⁴⁵⁾, en l'occurrence dans cette étude le lien de causalité entre la prise du médicament et le décès.

Pour chaque cas, l'imputabilité des médicaments impliqués dans le décès a été réalisée en utilisant trois méthodes d'imputabilité :

- la méthode française d'imputabilité médicamenteuse, dite méthode Bégau⁽⁶⁾, obligatoire en France en Pharmacovigilance, disponible en **annexe 2**.

- l'échelle issue d'une réactualisation de la méthode française d'imputabilité de Bégau, publiée en 2013 par le Cercle de Réflexion sur l'Imputabilité⁽⁷⁾,

- l'échelle de Naranjo⁽²²⁾, disponible en **annexe 1**. L'utilisation de cette méthode, fréquente au niveau international, s'est imposée pour la comparaison des données avec celles de la littérature.

Les cas les plus complexes ont été discutés par plusieurs pharmacovigilants aboutissant à une décision collégiale concernant l'imputabilité.

Pour chaque décès iatrogène, l'étude a recherché s'il avait été déclaré antérieurement au Centre Régional de Pharmacovigilance du CHUGA. Les cas non déclarés ont donné lieu à la rédaction d'une observation de pharmacovigilance pour enregistrement dans la base nationale de pharmacovigilance.

IDENTIFICATION DES EFFETS INDESIRABLES A L'ORIGINE DES DECES

Pour chaque décès, le dossier médical du patient a été consulté informatiquement, tous les services du CHU étant informatisés avec le logiciel Cristal-Link. Le dossier médical informatisé comprend le courrier de décès du patient, les courriers médicaux d'hospitalisations ou de consultations antérieures, les résultats d'examens de biologie et d'imagerie, les prescriptions en cours au moment du décès et l'historique des prescriptions durant toutes les hospitalisations au CHUGA.

La mise en évidence des effets indésirables létaux s'est basée d'une part sur l'analyse de l'histoire de la maladie décrite dans le dossier médical et d'autre part sur la connaissance des effets indésirables médicamenteux (épidémiologie, mode d'action, interactions). Seuls les effets indésirables ayant participé ou ayant causé le décès ont été retenus suite à cette analyse.

N'ont pas été retenus :

- les effets indésirables survenus pendant l'hospitalisation, n'ayant aucun lien avec le décès, ou résolus au moment du décès

- les intoxications médicamenteuses volontaires

- les médicaments utilisés selon les recommandations de Soins palliatifs et ayant pu accélérer la survenue du décès du fait de leur mécanisme d'action. Ils ont été pris en considération dans cette étude uniquement en cas de signe de surdosage ou d'effet indésirable inattendu (c'est-à-dire non mentionné dans le résumé des caractéristiques du médicament).

Les causes de décès ont été classées selon la terminologie MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)⁽⁴⁶⁾ :

- SOC (System Organ Class) : classification par étiologie et site de manifestation parmi les 26 existantes

- PT (Preferred Term) : classification par termes préférentiels parmi les 20057 existants.

Exemple : pour un décès des suites d'une hémorragie digestive, le SOC correspond à « Affections gastro-intestinales » et le PT à « Hémorragies gastro-intestinales ».

DESCRIPTION DES MEDICAMENTS IMPLIQUES

Pour chaque médicament impliqué dans la survenue de l'effet indésirable létal, les items suivants ont été relevés :

- Classe Anatomique Thérapeutique et Chimique (ATC) du médicament
- Origine de la prescription : prescription de ville, prescription hospitalière ou automédication
- Notion de surdosage, avec ou non objectivation aux examens biologiques et cause du surdosage
- Présence éventuelle d'une interaction médicamenteuse à l'origine du décès
- Erreur médicamenteuse éventuelle
- Rôle direct ou indirect du médicament dans la survenue de l'effet indésirable à l'origine du décès (lié au mécanisme d'action du médicament)
- Médicament ayant participé au décès ou médicament cause du décès.

Exemple : Pour un décès des suites d'une hémorragie cérébrale d'apparition spontanée sous anticoagulant, sans surdosage : l'anticoagulant est considéré comme étant la cause du décès, avec un rôle direct.

Pour un décès des suites d'une intervention chirurgicale pour fracture du col du fémur après une chute chez un patient sous benzodiazépines : la benzodiazépine a participé au décès, avec un rôle indirect.

Pour un décès sur hémoptysie chez un patient ayant un cancer pulmonaire et étant sous antiagrégant plaquettaire : le médicament a participé au décès (l'hémoptysie est due au cancer pulmonaire), avec un rôle direct.

EVITABILITE

L'évitabilité de chaque effet indésirable létal a été réalisée à partir de l'échelle d'Olivier et al⁽⁴⁴⁾, pour chacun des médicaments impliqués. Cette échelle est disponible en **annexe 3**.

On obtient ainsi un score de prévention pour chaque médicament selon les catégories suivantes : effet indésirable évitable / potentiellement évitable / inévaluable / inévitable.

COMPARAISON AVEC LES DONNEES DE 2003

Une étude portant sur les décès médicamenteux au CHUGA avait été réalisée en 2003. La méthodologie étant très proche, les données de 2003 ont pu être comparées avec les données actuelles.

ANALYSE STATISTIQUE

La comparaison des âges et durée moyenne de séjour dans les groupes décès médicamenteux et décès non médicamenteux a été réalisée par un test non paramétrique de Wilcoxon. La comparaison de la proportion de décès médicamenteux parmi les décès totaux et de la proportion de décès évitables entre 2003 et 2014 a été réalisée par un test non paramétrique de Fisher.

RESULTATS

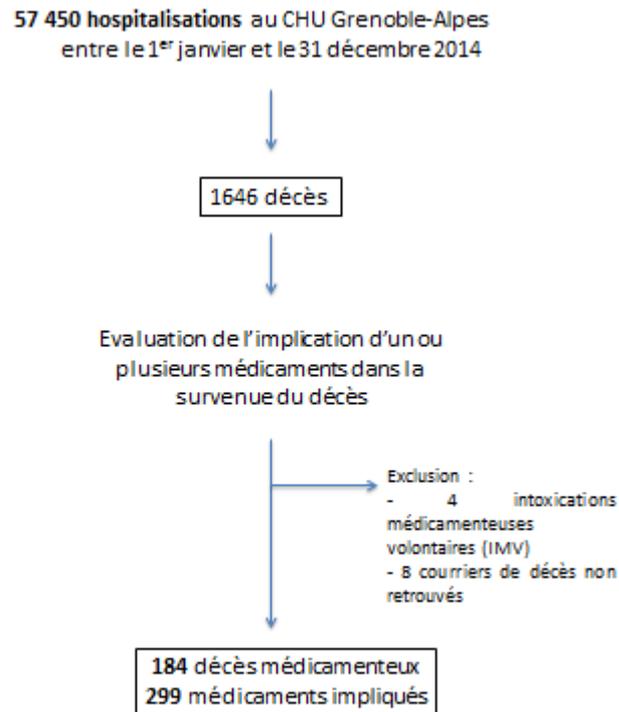


Figure 1 : Logigramme de l'évaluation des décès médicamenteux parmi l'ensemble des décès survenus en 2014 au CHUGA

Sur 1646 décès survenus durant l'année 2014 au CHU Grenoble Alpes, 184 décès (11,2%) ont été considérés comme médicamenteux. Le taux de décès toutes causes confondues est de 2,9%. Sur les 57 450 patients hospitalisés cette année-là, les 184 décès médicamenteux représentent 0,3% de tous les décès.

CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

Les 1646 patients décédés en 2014 avaient en moyenne $69,5 \pm 24$ ans (de 0 à 106 ans). L'âge médian était de 75,9 ans et le sexe ratio homme/femme de 1,37. La durée moyenne de séjour a été de 14,1 jours (de 1 à 533 jours) et la durée médiane de 7,0 jours.

Le **tableau III** compare les caractéristiques des patients pour les 184 décès médicamenteux et les 1450 décès non médicamenteux. Les patients décédés d'un effet indésirable étaient plus âgés et leur durée de séjour moyenne était plus longue (la durée médiane est par contre identique dans les deux groupes).

Variable	Décès médicamenteux N = 184	Décès non médicamenteux N = 1450	p-value
Age			
Moyen \pm SD	75,9 \pm 14 ans	68,4 \pm 24 ans	p=0,0057
(min ; max)	(31-100 ans)	(0-106 ans)	
médian	79 ans	76 ans	
Sexe ratio homme/femme			
	1,3	1,4	/
Durée de séjour			
Moyenne	15,5 jours (1-158 jours)	13,4 jours (1-533 jours)	p=0,63
Médiane	7,0 jours	7,0 jours	

Tableau III : Caractéristiques des patients décédés en 2014 au CHU Grenoble Alpes

La répartition des décès selon les services est détaillée dans le **tableau IV**, selon la cause du décès (médicamenteux ou non). Ce sont les services de neurologie, réanimations et urgences qui présentent les proportions de décès médicamenteux les plus élevées, avec respectivement 16,4%, 16,2% et 15,9% des décès totaux.

Services	Nombre de décès (%)	Décès non médicamenteux	Décès médicamenteux	Intoxications médicamenteuses volontaires	Pas de courrier
Réanimation	433 (26,3%)	359	70	3	1
Autres services de médecine	314 (19,1%)	300	14	0	0
Urgences	195 (11,9%)	161	31	0	3
Onco-hématologie	109 (6,6%)	94	15	0	0
Pneumologie	106 (6,4%)	101	5	0	0
Chirurgie	104 (6,3%)	87	15	0	2
Pédiatrie	99 (6,0%)	98	0	0	1
Cardiologie	99 (6,0%)	91	7	0	1
Médecine interne	68 (4,1%)	57	10	1	0
Neurologie	67 (4,1%)	56	11	0	0
Gériatrie	52 (3,2%)	46	6	0	0
Total	1646	1450	184	4	8

Avec autres services de médecine : endocrinologie, gynécologie, obstétrique, médecine légale, médecine vasculaire, néphrologie, rhumatologie, soins palliatifs, infectiologie, gastro-entérologie

Tableau IV : Répartition des décès médicamenteux et non médicamenteux par service

Le pourcentage de décès médicamenteux varie entre 3 et 38%. Ce pourcentage de décès est même inférieur à 3% dans un certain nombre de services de médecine, qui ont été regroupés dans les résultats (endocrinologie, infectiologie, médecine légale, médecine vasculaire, néphrologie, gastro-entérologie, soins palliatifs, rhumatologie, gynécologie, o). Il est à noter qu'aucun décès médicamenteux n'a été retrouvé en pédiatrie.

La majorité des décès médicamenteux sont survenus dans les services de réanimation (38%) et d'urgences (17%). La répartition par service est détaillée dans la **figure 2**.

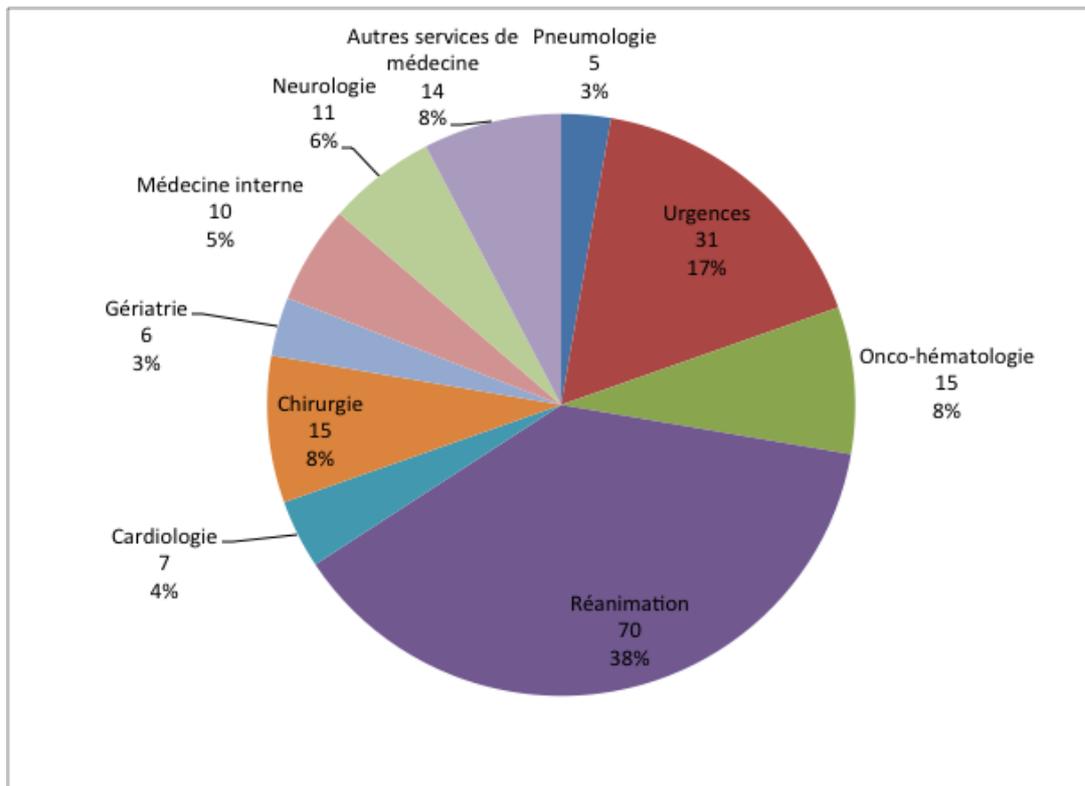


Figure 2 : Répartition des décès médicamenteux par service

IMPUTABILITE DES MEDICAMENTS

L'évaluation de l'imputabilité médicamenteuse, établissant le lien de causalité entre le médicament et l'effet indésirable à l'origine du décès, a permis de retenir 184 décès comme étant médicamenteux parmi les 1646 décès survenus en 2014. Trois échelles d'imputabilité ont été utilisées : l'algorithme de Naranjo (imputabilité douteuse, possible, probable, certaine), la méthode française d'imputabilité (imputabilité de I0 à I4) et la réactualisation de cette méthode (imputabilité de I0 à I7).

L'imputabilité a été déterminée pour chaque médicament avec les 3 méthodes, soit pour les 299 médicaments impliqués dans les 184 décès. Les résultats sont résumés dans le **tableau V**. On n'observe aucun cas douteux avec la méthode de Naranjo alors qu'on en retrouve 125 avec la méthode française. Aucun cas n'a été considéré « certain » ou « très vraisemblable », quelle que soit la méthode utilisée. Avec la nouvelle échelle d'imputabilité française, l'imputabilité se répartit entre I1 et I5, en raison de l'augmentation du panel de possibilités. L'échelle française évalue également l'imputabilité bibliographique : elle est dans la majorité des cas (88,0%) la plus élevée possible, c'est-à-

dire de niveau B3 ou « notoire ». Il fallait en effet que les effets indésirables soient suffisamment connus pour pouvoir être détectés lors de l'analyse du dossier.

La nouvelle méthode d'imputabilité française permet d'élargir le score d'imputabilité intrinsèque, qui passe de 5 niveaux (I0 à I4) avec la méthode de Bégaud à 7 niveaux (I0 à I6). Dans cette étude, les 299 médicaments avaient un score d'imputabilité compris entre I1 et I3 avec la méthode de Bégaud et entre I1 et I5 avec la méthode réactualisée.

Imputabilité selon la méthode française de Bégaud (1985)							
	I0 Incompatible	I1 Douteuse	I2 Plausible	I3 Vraisemblable	I4 Très vraisemblable	Total	
Nombre de cas	0	125	132	42	0	299	
%	0	41,8	44,1	14,0	0		

Imputabilité selon l'échelle de Naranjo						
	Douteux	Possible	Probable	Certain	Non applicable	Total
Nombre de cas	0	170	125	0	4	299
%	0	56,9	41,8	0,0	1,3	

Imputabilité selon la nouvelle échelle française (2011)								
	I0	I1	I2	I3	I4	I5	I6	Total
Nombre de cas	0	59	141	57	18	24	0	299
%	0	19,7	47,2	19,1	6,0	8,0	0	

Tableau V : Imputabilité selon les différentes méthodes

Seuls 15 cas d'effets indésirables avaient été déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance du CHUGA, soit 8,2% des décès médicamenteux retrouvés et une sous notification de 91,8%.

Le détail des 184 cas de décès médicamenteux se trouve en **annexe 4**. Il comprend pour chaque cas l'effet indésirable à l'origine du décès ainsi que les médicaments impliqués.

EFFETS INDESIRABLES A L'ORIGINE DES DECES

Parmi les 184 décès médicamenteux, on retrouve 131 décès (71,2%) pour lesquels au moins un médicament est la cause directe du décès et 53 (28,8%) la cause indirecte.

Les effets indésirables associés aux décès ont été classés à partir de la terminologie MedDRA. Les principales causes de décès médicamenteux sont les affections du système nerveux (33,7%), ce qui s'explique par le nombre important d'hémorragies cérébrales sous antithrombotiques, suivies par les infections (15,8%), survenant suite à une immunosuppression induite par les antinéoplasiques ou les immunosuppresseurs, et enfin les affections respiratoires (12,5%). Ces causes de décès sont résumées dans le **tableau VI**.

Les hémorragies, quelle que soit la localisation, sont la première cause de décès (49,5%), comprenant aussi bien les hémorragies cérébrales (61 cas sur 184), les hémorragies gastro-intestinales (12/184), les chocs hémorragiques (12/184) et les hémoptysies (6/184).

Causes de décès (MedDRA SOC)	Nombre	%	Causes de décès selon MedDRA PT (nombre)
Affections du système nerveux	62	33,7	Hémorragie cérébrale (61), Syndrome malin des neuroleptiques (1)
Infections et infestations	29	15,8	Choc septique (25), Pneumonie (2), Pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i> (2)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	23	12,5	Hémoptysie (6), Pneumopathie interstitielle diffuse (3), Syndrome de détresse respiratoire aigu (8), Embolie pulmonaire (2), Pneumopathie d'inhalation (2), Bronchospasme (1), Pneumopathie immunoallergique (1)
Affections gastro-intestinales	15	8,2	Hémorragie gastro-intestinale (12), Subiléus (1), Colite (1), Péritonite (1)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	13	7,1	Chute (13)
Affections vasculaires	12	6,5	Choc hémorragique (11), Hémorragie artérielle (1)
Affections cardiaques	9	4,9	Insuffisance cardiaque (2), Arythmie (2), Valvulopathie cardiaque (1), Bradycardie (1), Syndrome coronarien aigu (2)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	7	3,8	Défaillance multiviscérale (7)
Affections du rein et des voies urinaires	5	2,7	Insuffisance rénale aiguë (4), Nécrose tubulaire rénale (1)
Affections hépatobiliaires	2	1,1	Cholécystite (1), Insuffisance hépatique aiguë (1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	2	1,1	Acidose lactique (1), Hypocalcémie (1)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	3	1,6	Angiosarcome hépatique (1), Leucémie aiguë myéloïde (1), Syndrome myélodysplasique (1)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	1	0,5	Nécrolyse épidermique toxique (1)
Affections démyélinisantes	1	0,5	Syndrome de démyélinisation osmotique (1)

Tableau VI : Causes des 184 décès médicamenteux (Terminologie MedDRA SOC et MedDRA PT)

Pour 62,8% des décès, l'effet indésirable responsable du décès est survenu à domicile : il est soit la cause directe de l'hospitalisation, soit présent à l'entrée à l'hôpital. Les médicaments sont issus d'une prescription de ville dans la majorité des cas, mais on retrouve quand même 29 décès où les médicaments sont issus d'une prescription hospitalière, principalement des anticancéreux avec survenue d'une infection se déclarant en ambulatoire. Dans 37,2% des cas, l'effet indésirable est apparu à l'hôpital. Les médicaments impliqués sont alors surtout des anticoagulants (héparines ou antivitamines K AVK), des anticancéreux ou des médicaments dont l'usage est très spécifique comme les produits de contraste iodés (2 cas). Ces résultats sont résumés dans la **figure 3**.

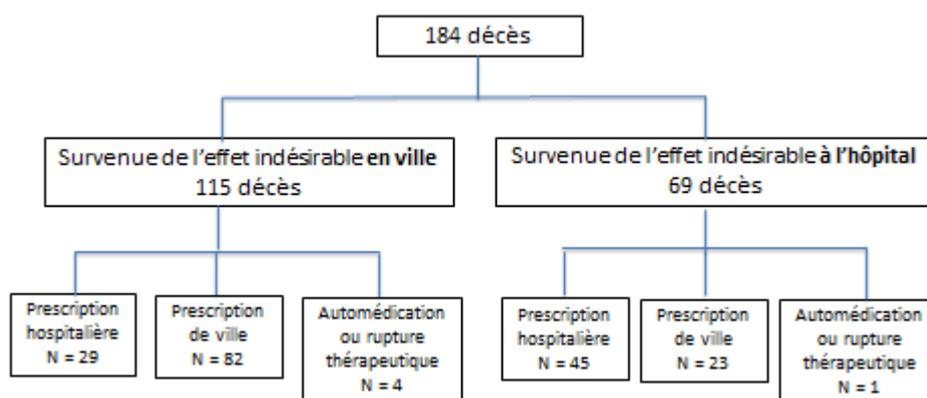


Figure 3 : répartition des décès selon le lieu de survenue et l'origine de la prescription

DESCRIPTION DES MEDICAMENTS IMPLIQUES

Plusieurs médicaments ont pu participer à la survenue d'un même décès. Pour les 184 décès médicamenteux, on retrouve ainsi un total de 299 médicaments, selon la répartition se trouvant dans le **tableau VII**.

Nombre de médicaments impliqués dans le décès	1	2	3	4 ou plus
Nombre de décès médicamenteux	112	52	15	5
% des décès médicamenteux	60,9%	28,3%	8,2%	2,7%

Tableau VII : Répartition des décès médicamenteux selon le nombre de médicaments impliqués

Lorsque plusieurs médicaments sont impliqués dans la survenue du décès, des interactions médicamenteuses peuvent intervenir. Parmi les 72 décès médicamenteux où plus d'un médicament a joué un rôle, on retrouve 56 interactions soit 30,4% de l'ensemble des décès médicamenteux. Ce sont majoritairement des interactions pharmacodynamiques, où l'association de plusieurs médicaments de classe pharmacologique identique ou proche majore les effets indésirables. On recense ainsi 23 associations d'anticancéreux (les protocoles de chimiothérapie sont constitués de plusieurs molécules) majorant le risque d'immunosuppression et donc d'infection. 23 associations d'antithrombotiques majorent les risques hémorragiques : association de 2 antiagrégants plaquettaires ou d'un antiagrégant plaquettaire avec un anticoagulant (avec deux indications différentes ou en cas de relais Héparine-AVK). Huit associations d'immunosuppresseurs augmentent le risque d'infection, 1 association de bêtabloquant et ivabradine est à l'origine d'une bradycardie et 1 association de morphiniques majore la constipation avec évolution vers un syndrome occlusif.

Une interaction pharmacocinétique concerne l'association de tramadol et AVK : le tramadol associé à un AVK augmente l'INR avec risque de surdosage en AVK.

Cent cinq médicaments différents responsables de décès médicamenteux ont été retrouvés, se répartissant en 22 groupes anatomiques de la classification ATC, dont le détail apparaît dans le **tableau VIII**. Les plus fréquents sont les anti-thrombotiques (anticoagulants et antiagrégants plaquettaires) à 39,1%, suivis par les anticancéreux (30,4%) et les psycholeptiques (10,1%). Parmi les anti-thrombotiques, on retrouve 56 antiagrégants plaquettaires, 39 AVK et 22 héparines, mais aucun anticoagulant oral direct. Les anticancéreux sont particulièrement nombreux en raison de l'association de plusieurs molécules lors d'une cure de chimiothérapie : en cas d'infection mortelle, toutes les chimiothérapies de la cure étaient prises en compte. On note que deux médicaments ont depuis été retirés du marché. Il s'agit du benfluorex (Mediator) et de la dexfenfluramine (Isoméride) qui ont entraîné une valvulopathie cardiaque : la patiente est décédée des suites d'une chirurgie de remplacement valvulaire.

Classe ATC	Nombre	%	Détail des médicaments (nombre)
B01 Antithrombotiques	117	39,1%	Antiagrégants plaquettaires (56), AVK (39), Héparines (22)
L01 Antinéoplasiques	91	30,4%	Anticorps monoclonaux (10), autres (81)
N05 Psycholeptiques	30	10,0%	Benzodiazépines (21), Apparentés aux benzodiazépines (6) Clozapine (1), Halopéridol (1), Lévomépromazine (1),
L04 Immunosuppresseurs	19	6,4%	Azathioprine (2), Evérolimus (5), Tacrolimus (9), Mycophénolate mofétil (3)
N02 Analgésiques	8	2,7%	Aetoxisclérol (1), Morphiniques (5), Paracétamol (1), Tramadol (1)
H02 Corticoïdes	5	1,7%	Corticoïdes (5)
C01 Médicaments en cardiologie	3	1,00%	Digoxine (2), Ivabradine (1)
C03 Diurétiques	3	1,00%	Furosémide (3)
C09 Médicaments agissant sur le système rénine angiotensine	3	1,00%	Candésartan (1), Enalapril (1), Ramipril (1)
J01 Antibactériens à usage systémique	3	1,00%	Acide fusidique (1), Ceftazidime (1), Ciprofloxacine (1)
A10 Médicaments du diabète	2	0,70%	Metformine (2)
N06 Psychoanaleptiques	2	0,70%	Citalopram (1), Fluoxétine (1)
V08 Produits de contraste	2	0,70%	Produit de contraste iodé (2)
Retiré du marché	2	0,70%	Benfluorex (1), Dexfenfluramine (1)
A07 Anti-diarrhéiques, anti-infectieux et anti-inflammatoires intestinaux	1	0,30%	Mésalazine (1)
A12A Suppléments minéraux	1	0,30%	Calcium (1)
B05 Solutions de perfusion	1	0,30%	Chlorure de potassium (1)
C07 Bêta bloquants	1	0,30%	Bisoprolol (1)
G04 Médicaments urologiques	1	0,30%	Alfuzosine (1)
M04 Antigoutteux	1	0,30%	Colchicine (1)
N03 Antiépileptiques	1	0,30%	Valproate (1)
N04 Antiparkinsoniens	1	0,30%	Tropatépine (1)
R05 Antitussif	1	0,30%	Codéine (1)

Tableau VIII : Répartition des médicaments impliqués dans les décès médicamenteux par classe ATC

Concernant l'origine de la prescription, résumée dans la **figure 4**, les médicaments étaient de manière équivalente issus d'une prescription de ville (144 médicaments) ou hospitalière (150 médicaments). Un décès est dû à de l'automédication : une insuffisance hépatique aiguë au paracétamol suite à la prise de 8 à 12 g par jour pendant 3 jours pour des douleurs dentaires. Pour 2 autres décès, l'entourage n'a pas respecté les posologies prescrites par le médecin : forte augmentation des posologies d'halopéridol par la femme du patient, entraînant un syndrome parkinsonien important avec notamment des troubles de la déglutition, et augmentation des

posologies de fluoxétine avec dégradation neurologique. Dans ces deux cas, une pneumopathie d'inhalation fatale est survenue. Enfin, deux décès ont eu lieu dans des situations de rupture thérapeutique : arrêt volontaire du furosémide par le patient avec survenue d'une poussée d'insuffisance cardiaque dans les jours suivants, et non observance du traitement par AVK chez une patiente qui décède des suites d'un AVC (accident vasculaire cérébral) ischémique.

Le détail des causes de décès par classe ATC se trouve en **annexe 5**.

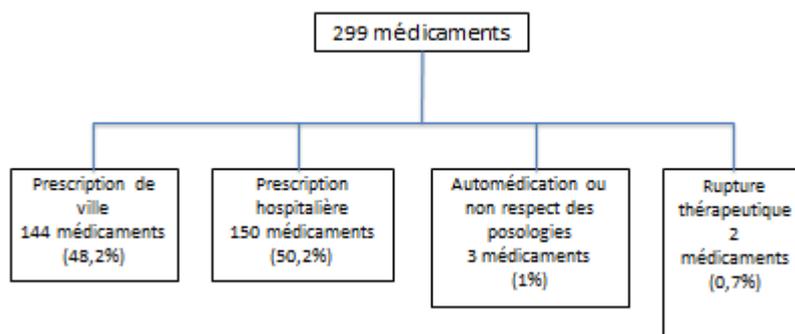


Figure 4 : Répartition des médicaments selon leur mode de prescription

Pour chaque médicament, nous avons recherché si le médicament était la cause du décès ou s'il avait simplement participé à la survenue du décès. Par exemple, pour un AVK responsable d'une hémorragie cérébrale suite à un surdosage, le patient pouvait aussi bien décéder d'une dégradation neurologique post AVC ou décéder d'une pneumopathie d'inhalation sur troubles de la déglutition liés à des troubles neurologiques post AVC. Dans le premier cas, l'AVK est bien la cause du décès, alors que dans le 2^e cas, il a participé à la survenue du décès mais n'est pas la cause principale.

Sur les 299 médicaments, 135 sont ainsi la cause du décès (45,2%) tandis que 164 ont participé au décès (54,8%).

32 cas de surdosage (hors intoxications médicamenteuses volontaires) ont été retrouvés parmi les décès médicamenteux, soit 17,4%. Les causes de surdosage sont multiples et résumées dans le **tableau IX**. La majorité des surdosages (21 décès) font suite à une accumulation physiopathologique du médicament, par exemple dans un contexte d'insuffisance rénale et/ou hépatique. Le surdosage a été accidentel dans 3 cas (erreurs lors de l'administration ou de la prise du

médicament) et a fait suite à une auto-administration abusive dans 3 autres cas. On retrouve un cas de surdosage suite à une interaction tramadol/AVK. Enfin, pour 4 cas, la raison du surdosage n'a pu être mise en évidence : le patient est arrivé surdosé aux urgences, sans détail sur ce qui s'est passé avant l'admission à l'hôpital.

Type de surdosage	Descriptif	Objectivation du surdosage à la biologie
Surdosage accidentel 3 décès 5 médicaments	Erreur de manipulation de la PCA (Patient Controlled Analgésie) de morphine	NA
	Administration du traitement d'un autre patient (Clozapine, Tropatépine, Diazépam)	NA
Surdosage par autoadministration abusive 3 décès 3 médicaments	Erreur d'administration de Valproate	Oui : taux sanguins élevés
	Halopéridol : doses augmentées par l'entourage	NA
	Fluoxétine : doses augmentées par l'entourage	NA
Surdosage suite à une interaction 1 décès 2 médicaments	Paracétamol en automédication 8-12g pendant 3 jours	Oui : Paracétamolémie élevée
	1 interaction (Tramadol - AVK) avec augmentation de l'INR (International Normalized Ratio) et hémorragie	Oui : INR supérieur à 3
Surdosage par accumulation physiopathologique (insuffisance rénale ou hépatique) 21 décès 26 médicaments	11 AVK	Oui : INR supérieur à 3
	2 Digoxine	Oui : Digoxinémie élevée
	1 Bromazépam	
	1 Codéine	
	2 Héparines	Oui : TCA élevé
	2 Morphiniques	
Cause de surdosage non connue 4 décès 4 médicaments	6 immunosuppresseurs	Oui : taux sanguins d'immunosuppresseurs élevés
	1 Chlorure de potassium	Oui : Hyperkaliémie
	3 surdosages en AVK	Oui : INR supérieur à 3
	1 surdosage en Metformine	Oui : metforminémie élevée

Tableau IX : Description des cas de surdosage

EVITABILITE

L'évitabilité des effets indésirables a été évaluée à partir de l'échelle d'Olivier et al, permettant une classification de la prévention en 4 catégories : évitable / potentiellement évitable / inévaluable / inévitable. Par définition, toutes les erreurs ont été considérées comme évitables.

Parmi les 299 médicaments impliqués, les scores de prévention étaient évitables pour 37 médicaments (12,4%), potentiellement évitables pour 43 médicaments (14,4%), inévaluable pour 28 médicaments (9,4%) et inévitables pour 191 médicaments (63,9%). Dans les cas où plusieurs médicaments étaient impliqués dans la survenue du décès avec des scores d'évitabilité différents, nous avons retenu le score le plus élevé. Pour les 184 décès, 29 décès auraient pu être évités (15,8%) et 34 potentiellement évitables (18,5%). 94 décès médicamenteux (51,1%) étaient inévitables et 27 inévaluables, principalement par manque d'information. Ces résultats se retrouvent dans la **figure 5**.

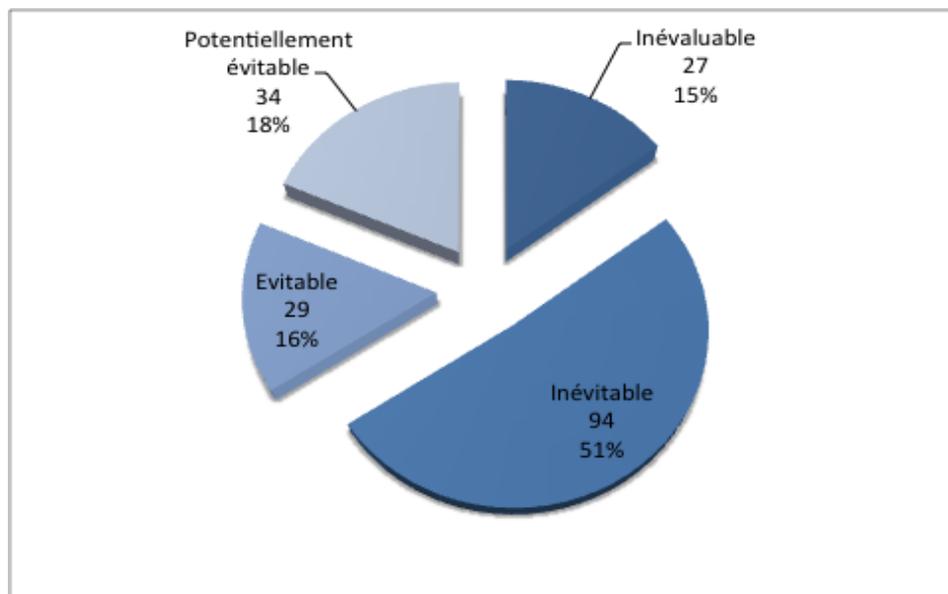


Figure 5 : Evitabilité des décès selon Olivier et al.- nb de décès et %

Le **tableau X** regroupe les effets indésirables évitables (n = 29) et potentiellement évitables (n = 34). On remarque que les anti-thrombotiques et les benzodiazépines sont les médicaments les plus fréquemment impliqués dans des décès évitables, à respectivement 23,8% et 36,5%.

Typologie de l'évitabilité	Médicament suspect 1	Commentaire
Absence d'indication (n= 10)	Benfluorex, Dexfenfluramine	Traitement hors AMM chez une patiente non diabétique : valvulopathie
	Clopidogrel (1), Acide acétylsalicylique (7)	Antiagrégant plaquettaire sans indication retrouvée : hémorragie
	AVK (1)	AVK sans indication : hémorragie
Arrêt/Non prescription ou non prise d'un traitement indispensable (n=4)	Enalapril, Furosémide	Arrêt par erreur des traitements chroniques de l'insuffisance cardiaque : poussée d'insuffisance cardiaque
	Fentanyl, Morphine	Pas de coprescription de laxatifs avec le traitement par morphinique : syndrome occlusif
	Warfarine	Rupture thérapeutique : AVC ischémique
	Calcium	Pas de supplémentation vitamino-calcique post parathyroïdectomie : arrêt cardiaque sur hypocalcémie sévère
Automédication (n=3)	Halopéridol	Posologie écrite non respectée par l'entourage du patient : surdosage
	Fluoxétine	Posologie prescrite non respectée par l'entourage
	Paracétamol	Prise de 8 à 12g pendant 3 jours pour des douleurs dentaires : insuffisance hépatique aiguë
Durée de prescription trop longue (n=20)	Zopiclone (2), Alprazolam, Bromazépam (3), Zolpidem (2), Diazépam (2), Oxazépam (6), Lorazépam (2), Lormétazépam, Loprazolam, Clorzépatate	Prescription de benzodiazépines ou apparentés aux benzodiazépines sur une durée supérieure à 8 ou 12 semaines : chute
Interaction médicamenteuse délétère (n=1)	Fluindione, Tramadol	Co-prescription de Tramadol et AVK chez un patient âgé sans suivi de l'INR : surdosage à l'origine d'une hémorragie
Non adaptation des thérapeutiques à l'état clinique du patient (n=5)	Héparine sodique, Acide acétylsalicylique	Maintien du traitement antithrombotique à dose curative malgré le saignement digestif actif : aggravation de l'hémorragie
	Bromazépam	Prescription d'une benzodiazépine à longue demi-vie chez un sujet âgé : chute
	Furosémide, Citalopram, Candésartan	Myélinolyse centro-pontique lors de la correction de l'hyponatrémie
	Fluindione	AVK chez une patiente avec troubles cognitifs et prenant elle-même ses traitements à domicile : hospitalisation dans un contexte de surdosage
	Alfuzosine	Alfuzosine instauré chez un patient hypotendu : chute avec hémorragie
Posologie non adaptée	Fluindione	Pas d'adaptation de la dose d'AVK à l'INR : surdosage et hémorragie

(n=7)	Zolpidem	Initiation d'un apparenté benzodiazépine à dose maximale chez un sujet âgé : chute
	Morphine	Initiation de traitement à forte dose chez un patient insuffisant rénal, âgé et ayant une insuffisance respiratoire : surdosage
	Tacrolimus (3), Evérolimus (2)	Surdosage
	Oxycodone	Posologie non adaptée à l'insuffisance rénale aiguë : surdosage

Tableau X : Description des effets indésirables évitables et potentiellement évitables et des médicaments impliqués (hors erreurs), avec n nombre de décès médicamenteux

Enfin, nous avons recensé 11 décès dus à des erreurs médicamenteuses, soit 6,0% des décès. Ils sont détaillés dans le **tableau XI**, et sont par définition évitables.

Sexe	Age	Cause du décès	Médicaments impliqués	Description de l'erreur
F	100	Syndrome de détresse respiratoire aiguë	Codéine	Prescription de Dafalgan codéiné suite à une chute à la posologie de l'adulte (500mg/30mg toutes les six heures) chez une patiente âgée et insuffisante rénale (posologie recommandée divisée par deux chez le sujet âgé)
H	70	Hémoptysie	Acide acétylsalicylique / Clopidogrel	Pas d'indication à une biantiagrégation plaquettaire plus de six mois après un infarctus du myocarde
H	86	Hémorragie cérébrale	Acide acétylsalicylique / Ticagrélor	Chute avec hématome sous dural : avis neurochirurgical préconisant l'arrêt de la biantiagrégation plaquettaire. Pas d'arrêt du traitement, le patient revient 1 mois plus tard avec aggravation de l'hématome sous dural des suites duquel il décède
H	71	Embolie pulmonaire	Enoxaparine	Thrombopénie induite à l'héparine de type 2 confirmée après bilan biologique : arrêt de l'héparine mais pas de prescription d'un autre anticoagulant type Danaparotide chez un patient hospitalisé pour embolie pulmonaire. Aggravation de l'embolie pulmonaire conduisant au décès
F	94	Hémorragie cérébrale	Acide acétylsalicylique	Aspirine en prévention secondaire suite à un AVC ischémique. Prescrite à posologie trop élevée (300 mg par jour)
H	94	Hémorragie gastro-intestinale	Warfarine	Surdosage en AVK avec INR élevé : pas d'arrêt de l'AVK malgré un contexte de méléna et rectorragie. Choc hémorragique deux jours plus tard
H	66	Défaillance multiviscérale	Morphine	Erreur de manipulation de la PCA: le patient a reçu 30mg/h de morphine pendant 8 heures au lieu de 30mg par jour

H	99	Défaillance multiviscérale	Clozapine / Diazépam / Tropatépine	Inversion entre le traitement de deux patients : l'IDE a administré Diazépam, Clozapine et Tropatépine à un patient au lieu d'un autre
F	31	Syndrome malin des neuroleptiques	Valproate de sodium	Erreur : administration de 2,1 g au lieu de 0,9g
F	91	Hémorragie cérébrale	Clopidogrel / Acide acétylsalicylique	Pas d'indication à une biantiagrégation plaquettaire plus de six mois après un infarctus du myocarde
F	68	Hémorragie cérébrale	Clopidogrel / Acide acétylsalicylique	Pas d'indication à une biantiagrégation plaquettaire plus de six mois après un infarctus du myocarde

Tableau XI : Récapitulatif des erreurs médicamenteuses

QUELQUES CAS MARQUANTS

A titre d'exemples, voici quelques cas marquants.

Cas 1 : Pneumocystose

Il s'agit d'une patiente de 57 ans, ayant pour antécédents une leucémie myélomonocytaire chronique en 1991, récidivant en 1993, traitée par radio-chimiothérapie. La patiente a présenté une cardiopathie aux anthracyclines nécessitant une greffe cardiaque en 2003. Elle est depuis sous immunosuppresseurs : évérolimus et tacrolimus. Le 16 juin 2014, la patiente est hospitalisée pour fièvre à domicile et dyspnée avec désaturation. Le diagnostic de pneumopathie bilatérale hypoxémiante est posé et une antibiothérapie adaptée est initiée, devant une suspicion de pneumocystose, confirmée par PCR (Polymerase Chain Reaction).

Le 23 juin, la patiente présente un tableau de détresse respiratoire aiguë gravissime avec dégradation hémodynamique et insuffisance rénale aiguë. L'état de la patiente se dégrade et elle décède le 26 juin.

Plusieurs médicaments sont impliqués dans la survenue de ce décès : les deux immunosuppresseurs, tacrolimus et évérolimus, à l'origine d'une immunodépression favorisant la pneumocystose et les anthracyclines à l'origine d'une cardiopathie nécessitant une greffe cardiaque et la mise sous immunosuppresseurs.

Pour le tacrolimus et l'évérolimus, le score d'imputabilité retenu a été C1S2B3 avec la méthode française et « probable » avec l'algorithme de Naranjo. Les médicaments sont la cause directe du décès en ayant induit l'immunodépression.

Pour les anthracyclines, le score d'imputabilité retenu a été C2S2B3 avec la méthode française et « possible » avec l'algorithme de Naranjo. Le médicament a participé au décès mais n'est pas la cause directe de celui-ci.

Pour les 3 médicaments, les effets indésirables ont été considérés inévitables.

Cas 2 : colite immunologique à l'ipilimumab

Cas d'une patiente de 87 ans, ayant pour antécédent un mélanome du talon droit diagnostiqué en 2010, métastatique au niveau cutané en 2011. Une première cure d'ipilimumab (en 5^e ligne thérapeutique) a eu lieu le 26 octobre 2014, une deuxième cure le 7 novembre. Le 10 novembre, apparition de diarrhées pluri-quotidiennes avec rectorragies, asthénie et fébricule. Devant la persistance des selles diarrhéiques avec douleurs abdominales malgré une corticothérapie orale à 30 mg/j, la patiente est hospitalisée le 17 novembre. L'évolution est favorable sous corticothérapie à 65 mg/j, permettant le retour à domicile de la patiente le 25 novembre. Le 28 novembre, la patiente est ré-hospitalisée devant la réapparition de selles glairo-sanguinolentes pluri-quotidiennes. La coloscopie confirme le diagnostic de colite très sévère, avec ulcérations larges et creusantes. Malgré une corticothérapie à 2 mg/kg par jour, l'instauration de Remicade® (infiximab) et d'une antibiothérapie, l'évolution est défavorable. Il est décidé de limiter les thérapeutiques, et la patiente décède le 26 décembre des suites d'une colite sévère immunologique post immunothérapie par ipilimumab.

Il est à noter que le bilan infectieux était négatif avec notamment absence de *Clostridium difficile*, *Salmonella*, *Shigella* et *Clostridium jejuni* aux coprocultures ; pas de notion de voyage et pas de symptôme similaire chez ses proches.

Le score d'imputabilité retenu pour l'ipilimumab a été de C2S2B3 (méthode française) et « possible » (Naranjo). Le médicament est la cause directe du décès, côté comme inévitable.

Cas 3 : insuffisance respiratoire sous codéine

Cas d'une patiente de 99 ans, hospitalisée le 22 janvier 2014 pour chute à domicile. Il est à noter que la patiente présente un traitement chronique par benzodiazépines : oxazépam 5mg matin, 5 mg midi et 10 mg soir. Il n'y a pas de complication radiologique (radiographies des membres normales) et neurologique (tomodensitométrie cérébrale normale) suite à cette chute. La patiente rentre à domicile sous Dafalgan codéiné® toutes les 6h (paracétamol 500 mg et codéine 30 mg). Le 26 janvier, elle revient aux urgences pour somnolence, encombrement bronchique, myosis serré et bradypnée. L'administration de naloxone permet le réveil de la patiente mais l'état respiratoire continue à se dégrader. Au vu de l'état général de la patiente, il est décidé une limitation des thérapeutiques. La patiente décède le 29 janvier.

On suspecte ici un surdosage en codéine entraînant une insuffisance respiratoire aiguë, sans pouvoir éliminer une possible pneumopathie devant l'encombrement bronchique. Le score d'imputabilité retenu pour la codéine est de C1S3B3 (méthode française) et « probable » (Naranjo). Le décès a été considéré comme évitable puisque l'AMM de la codéine recommande une diminution des posologies, divisée par deux chez le sujet âgé (prescrit ici à la dose de l'adulte).

Cas 4 : Encéphalopathie postanoxique

Cas d'un patient de 59 ans, aux antécédents de fibrose pulmonaire familiale diagnostiquée en 2007, ayant bénéficié le 8 juin 2014 d'une greffe monopulmonaire gauche, suite à laquelle il est traité par tacrolimus LP 0,5 mg, évérolimus 0,75 mg matin et soir, et Diffu K® 9 gélules par jour. Il présente aussi une insuffisance rénale chronique (clairance de base à 60 ml/min). Le 25 octobre, les posologies de tacrolimus sont augmentées à 0,5 mg LP + 0,2 mg à libération immédiate matin et soir. Le 27 octobre, le patient présente une poussée d'insuffisance rénale aiguë avec créatininémie à 220 micromol/l, urémie à 16 mmol/l et hyperkaliémie à 6,5 mmol/l.

Les dosages sanguins d'évérolimus et tacrolimus montrent alors un surdosage en évérolimus (taux sanguins à 18,8 microg/l pour des valeurs normales entre 3 et 8 microg/l) et en tacrolimus (11,9 microg/l pour des valeurs normales entre 5 et 10 microg/l).

Le 28 octobre, le patient présente un arrêt cardio respiratoire récupéré, probablement sur l'hyperkaliémie. Le bilan étiologique est négatif, notamment pas d'embolie pulmonaire, pas de pneumopathie, pas d'ischémie mésentérique. Le 31 octobre, l'électroencéphalogramme retrouve une encéphalopathie postanoxique sévère. Devant l'absence de récupération neurologique avec une

évolution probable vers un état végétatif persistant, les soins actifs sont arrêtés et le patient décède le 4 novembre.

On retiendra donc un décès sur encéphalopathie postanoxique sévère, survenue après arrêt cardiorespiratoire sur hyperkaliémie, dans un contexte d'insuffisance rénale aiguë induite par un surdosage en immunosuppresseurs.

Les scores d'imputabilité retenus pour les immunosuppresseurs sont C2S3B3 (échelle française) et « probable » (Naranjo). Les médicaments ont participé au décès et n'en sont pas la cause directe.

COMPARAISON AVEC LES DONNEES DE 2003

Le **tableau XII** résume les données de 2003 (39). En 2003, 138 décès sur 1451 ont été considérés comme médicamenteux, soit 9,3%. Cette proportion n'est pas statistiquement différente de celle retrouvée en 2014. Sur ces 138 décès, 9 étaient évitables, soit 6,5%. En 2014, environ 7 fois plus de décès ont été évitables.

On notera que la consultation des dossiers médicaux a été beaucoup plus exhaustive en 2014 (7 courriers non disponibles) versus 184 dossiers perdus en 2003 (11,2%), grâce à l'informatisation.

Variable	Données 2003	Données 2014	p
Nombre de décès totaux	1451	1460	/
Nombre de décès médicamenteux	138	184	/
Proportion de décès médicamenteux	9,3%	11,2%	P = 0,14
Evitabilité des décès médicamenteux	9 (9,5%)	63 (34,3%)	P<0,001 OR = 0,13 IC 95% = 0,06-0,29
Age moyen des patients décédés d'un effet indésirable médicamenteux	72,1 ans	75,9 ans	p = 0,022

Tableau XII : Comparaison des caractéristiques des patients en 2003 et en 2014

Parmi les effets indésirables à l'origine du décès, les trois premières causes de décès sont identiques par rapport à 2014 : hémorragies à 36,2% (50 cas sur 138) versus 49,5% en 2014, infections sur immunodépression post chimiothérapie à 19,6% (27 cas sur 138) versus 15,8% en 2014 et affections respiratoires à 13,2% (versus 9,2% en 2014 en excluant les hémoptysies). La répartition est ensuite différente avec plus de décès sur troubles cardiaques en 2003 (10,1% versus 4,9% en 2014). On retrouve en 2003 et en 2014 un décès suite à un syndrome de Lyell et un syndrome malin des neuroleptiques.

On n'observe pas de différence dans les proportions de médicaments directement et indirectement responsables de décès entre 2003 et 2014.

Les médicaments impliqués dans les décès en 2003 et 2014 sont comparés dans la **figure 6**.

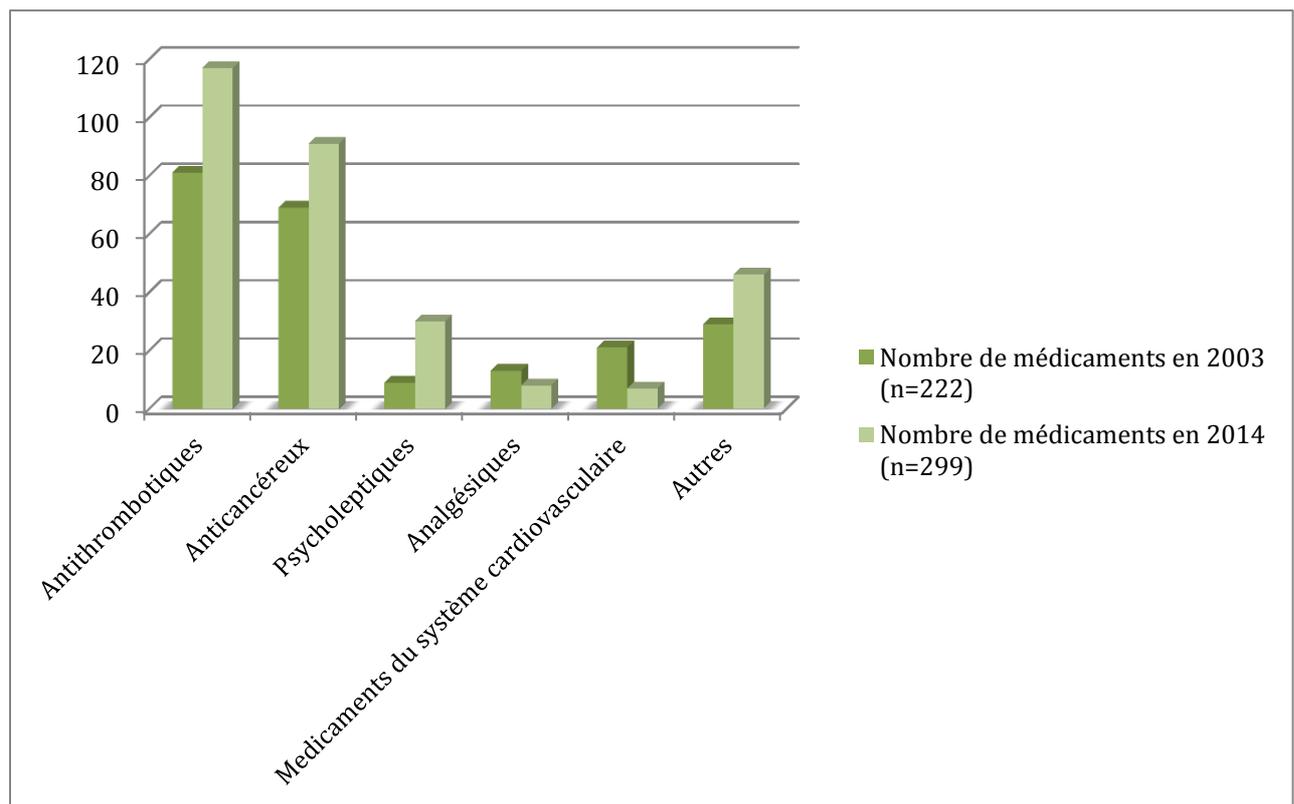


Figure 6 : Comparaison des médicaments impliqués dans les décès en 2003 et 2014

Six cas sur 138 ont été déclarés au Centre régional de Pharmacovigilance en 2003 (4,3%) versus 8,2% en 2014.

La **figure 7** compare les services dans lesquels les décès médicamenteux ont eu lieu entre 2003 et 2014.

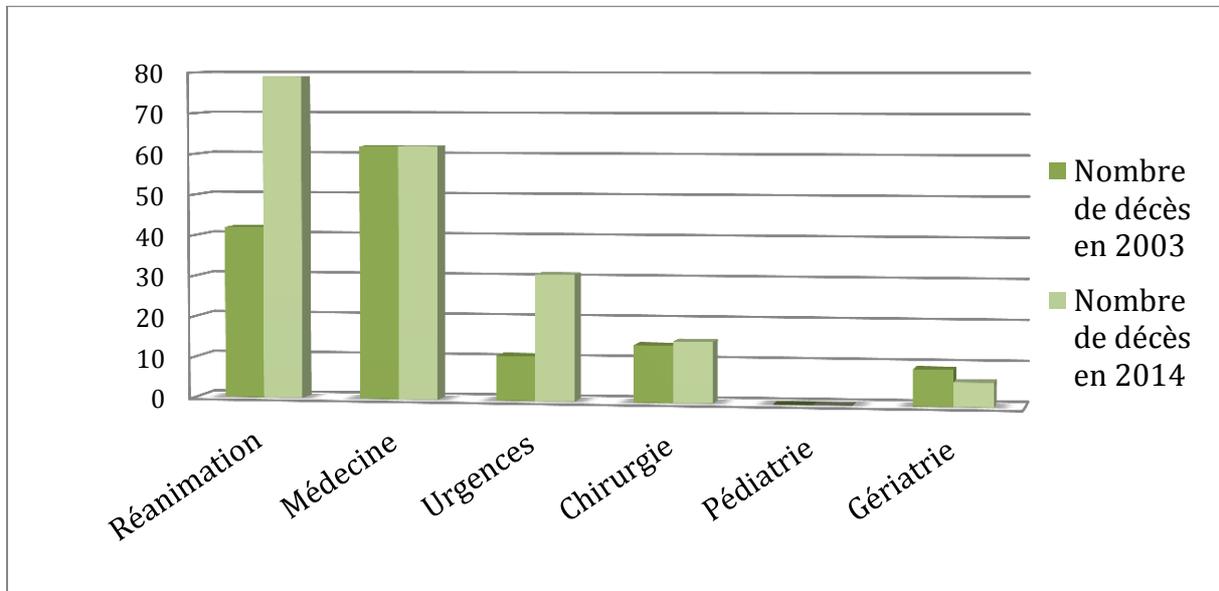


Figure 7 : Comparaison des services concernés par les décès médicamenteux entre 2003 et 2014

DISCUSSION

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la proportion de décès médicamenteux survenant durant une année au CHU Grenoble-Alpes. Les résultats montrent une proportion loin d'être négligeable, à 11,2%.

CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

Pour 184 décès sur les 1646 survenus au CHU, le médicament a participé ou a été la cause du décès.

Ces proportions sont supérieures à celles retrouvées dans un certain nombre d'études, où elles varient entre 3,1 et 6,6 %⁽³²⁾⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾⁽¹⁹⁾. Ceci s'explique par les différences importantes de méthodologie. Les taux de décès totaux sont ainsi différents entre les hôpitaux : 1,1% de toutes les admissions chez certains⁽³²⁾, 0,43% chez d'autres.⁽³⁶⁾ Au CHUGA, le taux de décès totaux est de 2,9% (1646 décès sur 57 450 patients admis). Certaines études se basent aussi sur des échantillons beaucoup plus petits que le nôtre, se limitant par exemple à 289 décès au total chez Cabello et al⁽³⁵⁾, rendant plus difficile la comparaison. Les types de services varient aussi : chez Juntii-Patinen et al par exemple⁽³²⁾, il n'y a pas de service de réanimation, où les décès médicamenteux sont connus pour être nombreux.

Dans la célèbre méta-analyse de Lazarou⁽¹⁵⁾, la proportion moyenne de décès médicamenteux retrouvée est environ deux fois inférieure à celle de notre étude, à 4,8%. Cela s'explique en partie par les critères de sélection des articles : par exemple seules les études prospectives ont été retenues dans la méta-analyse.

Au contraire, d'autres études retrouvant une proportion de décès médicamenteux bien supérieure à la nôtre. C'est le cas d'Ebbesen⁽³⁴⁾ avec 18,2% de décès médicamenteux, dans une étude limitée au service de médecine interne ; ou de Mouton et al⁽³³⁾ avec 16% de décès médicamenteux, dans un contexte particulier de population VIH importante.

Un des intérêts de notre étude est d'avoir considéré tous les décès dans tous les services du CHUGA sans faire de sélection de population ou de service. L'utilisation des données du PMSI a permis d'être exhaustif dans le recueil des décès. Seuls 8 dossiers n'ont pas pu être analysés par

manque de données, contrairement à l'étude conduite en 2003 pour laquelle 184 dossiers étaient perdus.

En 2003 au CHUGA, le taux de décès médicamenteux retrouvé⁽³⁹⁾, 9,3%, n'est pas significativement différent de 2014 (9,3% vs 11,2%). L'âge moyen des patients décédés d'un effet indésirable médicamenteux est par contre significativement plus élevé en 2014 (75,9 ans) qu'en 2003 (72,1 ans). Il est d'une certaine façon positif de ne pas observer d'augmentation significative des décès malgré la complexification de la prise en charge médicamenteuse en onze ans. Cependant, la tendance, même non significative, est celle d'une légère augmentation des décès. Inversement, l'étude de Lappatto et al⁽³⁶⁾ comparant les décès médicamenteux en 2000 et 2012 dans un centre hospitalier en Finlande retrouve une diminution significative des décès médicamenteux « certains » ou « probables », passant de 5,0% en 2000 à 3,0% en 2012, sans détailler les mesures de prévention.

Au-delà des différences de méthodologie quant aux services et populations étudiées, la variabilité du nombre de décès iatrogènes s'explique également par les définitions différentes de l'effet indésirable. Certains prennent en compte les intoxications médicamenteuses volontaires⁽³⁴⁾, d'autres excluent les erreurs médicamenteuses⁽¹⁵⁾. Enfin, le choix d'une évaluation prospective ou rétrospective ainsi que les différences de méthode d'évaluation de l'imputabilité⁽²⁷⁾ participent à la fluctuation des données.

Il est probable que la part de décès médicamenteux ait été sous-estimée dans notre étude. A cela, on entrevoit plusieurs raisons. Tout d'abord, le caractère rétrospectif limite les données disponibles à celles du dossier médical. L'informatisation complète du CHUGA a permis l'accès à un grand nombre d'informations, des courriers médicaux aux résultats de biologie, en passant par l'historique des prescriptions durant l'hospitalisation. Cela ne peut cependant remplacer l'interrogatoire des professionnels s'occupant des patients. De plus, une grande disparité est observée entre les services : les courriers de chirurgie se limitent généralement à des informations sur l'intervention chirurgicale alors que ceux de réanimation détaillent tous les faits survenus pendant le séjour du patient. Enfin, les effets indésirables détectés de manière rétrospective sont forcément des effets indésirables connus. Une partie d'entre eux, moins connus des professionnels de santé, n'a peut-être pas été prise en compte. Cependant, la méthode de détection des effets indésirables par analyse systématique de tous les dossiers médicaux, bien que chronophage et non applicable en routine, reste efficace et pertinente.

Dans notre étude, l'âge moyen des patients décédés d'un effet indésirable médicamenteux (75,9 ans) et des autres patients décédés sans lien avec le médicament (68,4 ans), est significativement différent. La proportion de décès médicamenteux était la plus élevée dans les services de neurologie (16,4%), urgences (16,2%) et réanimation (15,9%). Ces chiffres sont dus aux populations particulières de ces services. La neurologie prend en charge une grosse partie des hémorragies cérébrales sous anti-thrombotiques ; aux urgences, les patients arrivent souvent en situation médicale aiguë et les cas les plus graves sont hospitalisés en réanimation.

IMPUTABILITE DES MEDICAMENTS

Concernant la détermination du lien de causalité entre un médicament et la survenue de l'effet indésirable ayant entraîné le décès, nous avons choisi la méthode française d'imputabilité de Bégaud⁽⁶⁾ et l'algorithme de Naranjo⁽²²⁾. La majorité des cas de décès médicamenteux présentent une imputabilité « douteuse I1 » ou « plausible I2 » avec la méthode française (85,9%) et « possible » ou « probable » avec celle de Naranjo (98,7%). La réactualisation de la méthode d'imputabilité française, également utilisée ici, a permis une cotation plus discriminante de l'imputabilité, avec des scores répartis entre I1 et I5. Quelle que soit l'échelle utilisée, on ne retrouve aucun cas correspondant aux scores les plus bas (imputabilités « incompatible » ou « douteuse » pour Naranjo) : ces médicaments n'ont en effet pas été retenus dans la survenue du décès. De même, on retrouve peu de cas « vraisemblable » (14,0%), aucun cas « très vraisemblable » (méthode française) et aucun cas « certain » (Naranjo). Une part importante de l'évaluation de l'imputabilité repose en effet sur le critère chronologique, et notamment la disparition des symptômes à l'arrêt du médicament ou le comportement lors de sa réintroduction. Dans la situation particulière d'analyse des décès médicamenteux, ce critère présente une cotation faible puisque l'issue de l'effet indésirable est fatale. En raison de l'adaptation difficile de ces échelles aux cas de décès, nous avons aussi évalué les médicaments comme « ayant participé au décès » (54,8%) ou « cause du décès » (45,2%).

Les décès imputables aux médicaments touchent en grande partie des patients atteints de pathologies graves. L'utilisation de méthodes d'imputabilité reconnues permet de faire la part entre le médicament et l'évolution naturelle de la maladie, et d'établir ainsi un lien de causalité pertinent entre le médicament et la survenue du décès. Une autre difficulté concerne la subjectivité de l'évaluation de l'imputabilité. L'utilisation de méthodes validées limite cette subjectivité, dépendant

cependant quand même en partie de l'opérateur et de son expérience. C'est une des limites de cette étude, même si les cas les plus complexes ont été discutés par plusieurs pharmacovigilants.

DECLARATION EN PHARMACOVIGILANCE

Quinze cas ont été déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance, soit 8,2% des cas. La déclaration des effets indésirables graves, dont font évidemment partie les décès, est normalement obligatoire pour tous les professionnels de santé⁽⁵⁾. Cette sous-notification s'explique par le manque de temps pour déclarer, par la non identification des effets indésirables, mais certainement aussi par le manque d'intérêt puisque les effets indésirables graves retrouvés dans cette étude sont « classiques » et « connus » pour la majorité. Il est pourtant indispensable d'avoir une idée de l'épidémiologie des décès médicamenteux afin d'orienter au mieux les actions de prévention en santé publique. A titre de comparaison, lors de l'étude réalisée en 2003 au CHUGA, le taux de notification avait été de 4,3% (6 cas sur 138).

EFFETS INDESIRABLES A L'ORIGINE DES DÉCÈS

Les hémorragies restent la première cause de décès médicamenteux, représentant, toutes localisations confondues (cérébrales, digestives, pulmonaires...), 48,9% des décès. Ceci est cohérent avec les données de la littérature, où les hémorragies sont aussi très fréquentes, de 34,7% à 70,5% des décès⁽³⁵⁾⁽¹⁹⁾. Les infections sont la 2^e cause de décès (15,8%) dans un contexte d'immunodépression suite à une chimiothérapie ou un traitement immunosuppresseur. Les études incluant des services d'oncohématologie retrouvent des chiffres proches, allant jusqu'à 29,3% des décès⁽³²⁾⁽³⁶⁾. Les affections respiratoires sont ensuite une cause de décès importante, regroupant des effets indésirables variés comme des syndromes de détresse respiratoire aiguë, des embolies pulmonaires, des pneumopathies interstitielles par exemple. On notera que les décès sur des complications de chute sous benzodiazépines représentent 7,1% des décès. Ces derniers ne sont quasiment jamais pris en compte dans les études sur la mortalité médicamenteuse, certainement car l'effet de la benzodiazépine sur le décès est indirect. Les benzodiazépines sont pourtant un des facteurs favorisant la chute, pouvant se compliquer soit d'une hémorragie fatale, soit d'une hospitalisation pour fracture dont les complications iront parfois jusqu'au décès. Même avec une imputabilité faible, il a semblé opportun de les prendre en compte dans une telle étude.

En 2003, on retrouve les trois mêmes premières causes de décès qu'en 2014 (hémorragie, infections, affections respiratoires). Ceci est cohérent car il n'y a pas eu de changement majeur de recrutement des patients au CHUGA.

Les effets indésirables surviennent plus souvent en ville, entraînant alors l'hospitalisation (58,2%). Cependant, les médicaments impliqués sont issus dans un tiers des cas d'une prescription hospitalière, montrant l'importance du lien ville-hôpital aussi dans la prise en charge des effets indésirables médicamenteux.

DESCRIPTION DES MEDICAMENTS IMPLIQUES

299 médicaments au total (105 médicaments différents) ont été impliqués dans les décès médicamenteux. Les plus fréquents sont les anti-thrombotiques (anticoagulants et antiagrégants plaquettaires) à 39,1%, suivis par les anticancéreux (30,43%), les psycholeptiques (10,03%) et les immunosuppresseurs (6,4%).

Les anti-thrombotiques et anticancéreux/immunosuppresseurs sont souvent les deux premières classes de médicaments citées dans les études de mortalité médicamenteuse⁽³²⁾⁽³⁵⁾⁽¹⁹⁾. La présence des psycholeptiques en 3^e position dans notre étude est clairement due au choix d'inclure les benzodiazépines et ne se retrouve pas dans de telles proportions dans la littérature.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont par contre souvent considérés comme cause majeure de décès, notamment chez Cabello et al où on les retrouve dans 47% des décès médicamenteux⁽³⁵⁾, alors qu'ils ne sont impliqués dans aucun cas dans notre étude. Une des raisons à cela est certainement le manque de données concernant l'automédication des patients, les AINS étant souvent pris par les patients en l'absence de prescription. Enfin, corticostéroïdes (1,7%), antidiabétiques (0,7%) et médicaments cardiovasculaires (5,4%) sont aussi retrouvés comme médicaments impliqués dans notre étude mais dans des proportions bien moindres que dans la littérature (respectivement 29%⁽³⁵⁾, 11,5%⁽³⁶⁾ et 25,7%⁽³⁴⁾). Des différences de population de patients et de services dans les hôpitaux étudiés peuvent expliquer ces chiffres divergents.

Par rapport à 2003, la répartition des médicaments impliqués n'est pas identique, même si les anti-thrombotiques et les anticancéreux demeurent les premiers impliqués. Il est intéressant de noter qu'aucun anticoagulant oral direct n'a été cause de décès médicamenteux en 2014, alors qu'on aurait pu s'attendre à une évolution depuis 2003, du fait de leur mise sur le marché en 2009.

On ne retrouve aucun décès suite à la prise de drogues non médicamenteuses. En 2003, un décès suite à une intoxication à la cocaïne avait été détecté.

Dans plus de 30% des décès médicamenteux, une interaction était en jeu. Ceci souligne l'importance à accorder aux interactions pharmacodynamiques et la réévaluation nécessaire des indications quand deux médicaments de la même classe pharmaceutique sont prescrits simultanément.

Nous nous sommes aussi intéressés au lieu de prescription du médicament à l'origine de l'effet indésirable : 48,2% étaient issus d'une prescription de ville et 50,2% d'une prescription hospitalière. Ceci s'explique par les nombreux anticancéreux présents dans l'étude, quasiment tous prescrits par voie intraveineuse et qui représentent à eux seuls 60,6% des médicaments à prescription hospitalière. Les études s'intéressent généralement au lieu de survenue de l'effet indésirable, mais nous n'avons retrouvé nulle part de données sur le lieu de prescription. Ces informations sont pourtant intéressantes dans une réflexion sur la prévention et l'éducation thérapeutique. Deux cas de décès étaient dus à des augmentations de posologies non prescrites par le médecin (halopéridol et fluoxétine). Un seul cas d'automédication a été retrouvé (insuffisance hépatique aiguë sur prise de paracétamol de 8-12g pendant 3 jours). Au vu du caractère rétrospectif de l'étude et du manque de précision à ce sujet dans les dossiers, il est probable que la prise de médicaments OTC (Over the counter / en vente libre) et de phytothérapie ait été largement sous-estimée. Par conséquent, la part d'automédication dans la survenue des décès médicamenteux est certainement plus importante. En 2003, aucun décès par automédication n'avait été relevé.

21 cas de surdosage sur les 32 cas recensés concernent une accumulation physiopathologique du médicament, souvent dans des contextes d'insuffisance rénale aiguë ou insuffisance hépatique. Ceci met en évidence l'importance du suivi thérapeutique tout au long de la prescription et l'adaptation des doses nécessaires dans les situations cliniques aiguës. Là encore, les anti-thrombotiques, particulièrement les anticoagulants, sont largement concernés par le suivi (INR, Temps de céphaline activé).

EVITABILITE

Sur les 184 décès médicamenteux, 63 auraient été évitables ou potentiellement évitables soit 34,2%. Dans la littérature, les études de mortalité médicamenteuse n'évaluent pas toujours l'évitabilité des décès. La plupart des données proviennent d'études sur la iatrogénie

médicamenteuse globale, évaluant tous les effets indésirables et pas seulement les décès. Elles retrouvent une évitabilité supérieure à 50%,⁽¹⁸⁾⁽²³⁾⁽²⁸⁾⁽¹⁴⁾ allant même jusqu'à 78% dans certaines⁽²⁷⁾, bien supérieure aux chiffres retrouvés dans notre étude. Ceci s'explique tout d'abord par la gravité des cas étudiés ici : supposer qu'un décès médicamenteux est évitable présente plus d'enjeux en terme de responsabilité des professionnels de santé ou d'image du CHU qu'un « simple » effet indésirable sans conséquence à long terme. L'évitabilité a de ce fait pu être sous-estimée. Les patients victimes d'un effet indésirable létal sont pour une grande majorité atteints de pathologies sévères et traités par des traitements connus pour être à risque, comme les chimiothérapies anticancéreuses. Ceci explique qu'un certain nombre de décès médicamenteux sont inévitables.

De plus, les méthodes d'évaluation de l'évitabilité sont peu nombreuses, encore plus disparates que celles d'imputabilité, et parfois limitées à un avis d'expert. Certains vont même jusqu'à considérer qu'un effet indésirable est toujours évitable⁽⁴⁷⁾. Dans les études citées précédemment, aucune n'utilisait l'échelle d'évitabilité d'Olivier et al, sur laquelle nous nous sommes appuyé. Elle présente pourtant l'intérêt de se baser sur un score balayant différents aspects de l'évitabilité.

En 2014, le nombre de décès évitable est sept fois plus élevé qu'en 2003 (34,3% versus 9,5%). Cette grande différence s'explique par une évaluation différente : en 2003, l'échelle d'Olivier et al n'était pas encore publiée, et ce sont les critères d'évitabilité de Schumock et al⁽⁴²⁾, moins précis, qui ont été utilisés.

Les décès ont été considérés comme évitables ou potentiellement évitables dans les situations suivantes : absence d'indication (15,9%), arrêt ou non prescription ou non prise d'un traitement indispensable (6,3%), automédication (4,8%), durée de prescription trop longue (31,7%), interaction médicamenteuse (1,6%), non adaptation de la thérapeutique à l'état clinique du patient (7,9%) et posologie non adaptée (11,1%). Les anti-thrombotiques (22,8%) et les benzodiazépines (36,5%) sont les médicaments les plus fréquemment impliqués dans les décès évitables, à l'origine respectivement d'hémorragies et de chutes. Parmi les anti-thrombotiques, la moitié des cas évitables sont dus à l'absence d'indication du médicament, causant ou aggravant des hémorragies fatales. Ces cas n'ont pas été considérés comme des erreurs médicamenteuses, les antécédents médicaux retrouvés dans le dossier pouvant être incomplets. Les benzodiazépines sont quant à elles nombreuses à être prescrites en traitement chronique alors qu'une durée maximale de 8 à 12 semaines est recommandée selon les molécules. Elles sont un facteur de risque majeur de chute chez les sujets âgés. Pour 20 des 184 cas de décès, les patients ont chuté sous benzodiazépines, à l'origine soit d'une hémorragie directement fatale, soit de fractures nécessitant une hospitalisation ; les

patients décédaient des complications liées à l'hospitalisation : pneumopathies nosocomiales, dénutrition et escarres...

Les erreurs, par définition évitables, représentent 11 des 63 décès évitables. Elles sont très certainement sous estimées par le caractère rétrospectif de l'étude, puisque peu consignées par écrit dans les dossiers. Trois erreurs sont survenues pendant l'administration de médicament : une erreur de manipulation de la PCA, une inversion entre le traitement de deux patients, et une posologie non respectée par l'IDE (infirmier diplômé d'état). Cinq erreurs sont liées à la prescription : durée de traitement par antiagrégant plaquettaire trop longue dans 3 cas, non-respect de la posologie recommandée dans deux cas (codéine et aspirine). Plus surprenant, deux cas concernent des anticoagulants maintenus par erreur dans des contextes de saignement et le dernier cas la non prescription d'un anticoagulant adapté dans un contexte de TIH. Les erreurs médicamenteuses, lorsqu'elles font l'objet d'un signalement, sont investiguées par la direction de la qualité, sécurité et parcours patients du CHUGA, selon la méthode ORION afin d'identifier des actions correctives à mettre en place. Si l'erreur médicamenteuse est suivie d'un effet indésirable, celle-ci est enregistrée dans la base nationale de pharmacovigilance. Certains cas sont également analysés au sein des services lors des revues de morbi-mortalité.

Il est difficile d'évaluer le retard au diagnostic des effets indésirables, contribuant certainement à l'évitabilité de certains cas de décès médicamenteux. En effet, la détection précoce et la bonne prise en charge d'un effet indésirable dès son apparition peuvent permettre d'éviter les complications ou l'aggravation de l'état du patient.

EXTRAPOLATION DES DONNEES

« Erreurs médicales : 3^e cause de décès aux Etats-Unis » titraient Makary et al⁽¹⁶⁾ en mai 2016. Lazarou⁽¹⁵⁾ considère quant à lui la iatrogénie médicamenteuse comme la sixième cause de décès aux Etats-Unis. Pouvons-nous à la suite de ce travail en dire autant en France ?

Les estimations de Makary et Lazarou sont controversées : limitation aux décès hospitaliers, extrapolations de données parfois limitées à un seul hôpital, variabilité des méthodologie des études sur lesquelles elles s'appuient⁽²¹⁾ ...

Le CHUGA est un hôpital de taille moyenne, comprenant les mêmes services que tous les hôpitaux universitaires français. Cependant, extrapoler les 11,2% de décès médicamenteux retrouvés à l'ensemble du territoire français ou même à l'ensemble des décès hospitaliers ne paraît pas si simple.

En effet, notre étude s'est concentrée uniquement sur les décès médicamenteux et non toutes les erreurs médicales de diagnostic, retard de prise en charge, infections associées aux soins... De plus, nous avons évalué uniquement la iatrogénie hospitalière, même si dans plus de la moitié des cas (62,8%), l'effet indésirable est survenu en ville et donne donc un aperçu de la iatrogénie ambulatoire. Sans aller jusqu'à positionner la iatrogénie médicamenteuse parmi les causes de décès majeures en France, cette étude rappelle cependant l'importance à accorder à la prise en charge médicamenteuse, d'autant plus que les décès médicamenteux au CHUGA n'ont pas diminués en onze ans.

PREVENTION DES DECES MEDICAMENTEUX

La **connaissance des effets indésirables** à l'origine des décès, particulièrement de leur évitabilité, est la première étape pour pouvoir les prévenir. Des études comme celle réalisée ici ou en 2003 vont dans ce sens et peuvent aussi servir de référence pour l'évaluation de futures actions de prévention. De même, le travail quotidien effectué par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance sur les notifications spontanées d'effets indésirables permet de mieux évaluer les risques liés au médicament. Ainsi, les résultats d'une étude comme celle-là mériteraient d'être diffusés au sein du CHUGA pour mettre la iatrogénie médicamenteuse au cœur de la prise en charge. La formation des différents professionnels de santé sur les effets indésirables médicamenteux gagnerait aussi à être renforcée.

Deuxièmement, il faut **rendre visible les erreurs et les décès médicamenteux**, afin de développer une « culture positive de l'erreur » : pouvoir apprendre de ses erreurs, de celles des autres et éviter qu'elles ne se reproduisent. De plus en plus d'outils se développent en ce sens à l'hôpital : CREX (Comité de retour d'Expérience),⁽⁴⁸⁾ UMAGRIS (Unité Médico-Administrative de Gestion du Risque Sanitaire, mise en place depuis 2001 au CHUGA), revues de morbi-mortalité... Il faut encourager l'utilisation de tels outils au sein du CHUGA, voire associer les pharmacovigilants à ces différents comités. La perception des erreurs médicamenteuses est en effet importante pour la mise en place de mesures de prévention. A la suite des enquêtes ENEIS, la DRESS (Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques) et la HAS (Haute Autorité de Santé) ont financé une étude portant sur l'acceptabilité des événements indésirables graves⁽¹⁴⁾. Cette enquête proposait seize situations cliniques comprenant des effets indésirables graves (dont trois impliquant des médicaments), évitables ou non. Des médecins hospitaliers, des médecins libéraux et des personnes tirées au sort dans la population générale étaient interrogés sur l'acceptabilité des

événements indésirables graves (sur une échelle de 0 à 10 : de inacceptable à très acceptable). Il apparaît que près d'un tiers des scénarios sont considérés inacceptables. On note cependant une acceptabilité un peu plus élevée chez les médecins hospitaliers, puis chez les médecins libéraux qu'en population générale. Les événements indésirables graves évitables présentent une acceptabilité significativement plus faible. Cette étude est intéressante puisqu'on peut penser que considérer inacceptable un événement indésirable poussera à mettre en place des stratégies de prévention.

Même si l'erreur humaine est inévitable et que nous ne pourrions totalement nous en affranchir, certaines histoires cliniques ne devraient jamais avoir lieu. Ainsi, trois des erreurs relevées dans cette étude font parties de la liste des « Never Events » élaborée par l'ANSM en 2012⁽⁴⁹⁾. Elle recense 12 "événements qui ne devraient jamais arriver" si des mesures de prévention adéquates avaient été mises en œuvre. Il s'agit des « erreurs lors de la prise en charge des patients traités avec des médicaments anticoagulants » et des « erreur de programmation des dispositifs d'administration (pompes à perfusion, seringues électriques...) ». De même, nous avons vu qu'un grand nombre de décès évitables concernaient des cas où les indications n'étaient pas justifiées (antiagrégants plaquettaires par exemple) ou les recommandations non prises en compte (benzodiazépines par exemple). Une attention particulière pourrait être portée à ces prescriptions inappropriées. Ainsi, en gériatrie, des outils comme les critères STOPP/START (Sreening Tool of Older Person's Prescriptions / Screening Tool of Alert doctors to Right treatment)⁽⁵⁰⁾ aident à l'adaptation des prescriptions à la situation clinique du patient âgé. Leur utilisation semble particulièrement pertinente, puisque les personnes décédant d'effets indésirables graves sont significativement plus âgées dans cette étude. Une attention particulière peut être portée au suivi et à la réévaluation des prescriptions. Un médicament utile un jour ne l'est pas toujours plusieurs semaines/mois après. De même, bien prendre en charge un effet indésirable dès son apparition est indispensable pour éviter les complications. A l'hôpital, l'implication des **pharmaciens cliniciens** dans les services de soins permet d'avoir une attention particulière sur la iatrogénie médicamenteuse, même si aucune étude n'a encore montré une diminution des décès médicamenteux dans les services bénéficiant d'une présence de pharmacie clinique.⁽⁵¹⁾

Nous avons vu également que 62,8% des effets indésirables à l'origine de décès survenaient **en ville**. Le rôle des médecins généralistes et des pharmaciens d'officine, pouvant être un premier recours suite à l'apparition d'un effet indésirable, est fondamental et devrait être développé.

Enfin, le **renforcement de l'éducation thérapeutique** est primordial, en ville et à l'hôpital. Les médicaments les plus impliqués dans les décès médicamenteux restent les anti-thrombotiques. Des

mesures visant à accompagner le patient sous anticoagulants ont déjà été prises, comme les entretiens pharmaceutiques réalisés par les pharmaciens d'officine chez les patients sous AVK, et ne demandent qu'à être renforcées. Une étude portant sur l'impact d'un programme d'éducation thérapeutique chez 59 patients traités par anticoagulants oraux pour une maladie thromboembolique veineuse montre que la probabilité d'avoir une hémorragie sous AVK est 4 fois plus faible dans le groupe ayant suivi le programme d'éducation thérapeutique⁽⁵²⁾.

Le tableau 13 rassemble quelques pistes de réflexion pour des actions de prévention des décès évitables imputables aux médicaments.

Informer / Former	<p>Développer la formation initiale et continue sur la iatrogénie médicamenteuse (médecins, IDE, pharmaciens, sage-femmes)</p> <p>Communiquer sur les décès médicamenteux : médicaments impliqués, types d'effets indésirables, évitabilité</p> <p>Communiquer sur le rôle de la pharmacovigilance : au CHUGA, en ambulatoire, dans l'ensemble des établissements de santé dépendant du CRPV</p>
Analyser	<p>Promouvoir la déclaration des effets indésirables en pharmacovigilance au CHUGA</p> <p>Développer les différents comités de gestion du risque au CHUGA et les liens entre eux : CREX, Umagris, réunions de morbi-mortalité</p> <p>Travailler sur les presqu'erreurs : situations où une erreur a failli arriver</p>
Développer la pharmacie clinique	<p>Formation des pharmaciens hospitaliers à la iatrogénie pour prendre en charge les effets indésirables dès leur apparition</p> <p>Axer la validation pharmaceutique sur les médicaments à risque, les médicaments venant d'être mis sur le marché</p> <p>Porter une attention particulière aux patients à risque : polyopathologiques, âgés, polymédiqués</p>
Développer l'éducation thérapeutique	Développer des programmes d'éducation thérapeutique en ville et à l'hôpital
Sécuriser l'administration des médicaments	Mettre en place des systèmes de double contrôle (par exemple des programmations de PCA) et de double calcul des doses à administrer
Agir en ambulatoire	<p>Développer des actions de pharmacovigilance ciblant les pharmaciens d'officine et les médecins généralistes</p> <p>Agir contre la banalisation des médicaments</p>

Tableau XIII : Pistes de réflexion pour des actions de prévention des décès médicamenteux

THESE SOUTENUE PAR : Armance GREVY

TITRE : Décès imputables aux médicaments : analyse rétrospective au CHU de Grenoble-Alpes en 2014

CONCLUSION :

Les effets indésirables médicamenteux sont une préoccupation majeure de santé publique, du fait de leur grande fréquence et de leur gravité. En effet, leurs conséquences sont souvent importantes, conduisant parfois jusqu'au décès. Identifier les médicaments impliqués et les situations à risque dans la survenue de ces décès médicamenteux est indispensable, d'autant que certains peuvent être évitables.

Au CHU Grenoble Alpes, une enquête rétrospective descriptive a été menée sur l'ensemble des décès survenus durant l'année 2014 afin d'évaluer l'incidence des décès médicamenteux, leurs caractéristiques et les médicaments impliqués.

184 cas de décès (11,2%) sur les 1646 décès survenus en 2014 étaient imputables à un ou plusieurs médicaments. Les médicaments sont la seule cause retenue du décès dans 45,2% de ces 184 cas ; ils ont participé au décès, dans 54,8%, sans être toutefois l'unique cause. La majorité des effets indésirables survient avant l'admission à l'hôpital (62,8%). Les principaux effets indésirables létaux sont les hémorragies (49,5%), les infections (15,8%), survenues dans un contexte d'immunodépression, et les affections respiratoires (12,5%). Les médicaments les plus représentés sont les anti-thrombotiques (39,1%), les anticancéreux (30,4%) et les psycholeptiques (10,1%). Une interaction médicamenteuse pharmacodynamique est impliquée dans 30,4% des décès, majoritairement, par association de plusieurs anti-thrombotiques ou de plusieurs anticancéreux. 15,8% des décès sont considérés comme évitables incluant 11 liés à des erreurs médicamenteuses. D'autres cas de décès (18,5%) sont évalués potentiellement évitables. Les médicaments, estimés responsables, les plus fréquemment retrouvés lors de décès évitables, sont les anti-thrombotiques et les benzodiazépines. Seuls 15 cas (8,1%) de décès médicamenteux ont été spontanément notifiés, en 2014, au Centre Régional de Pharmacovigilance de Grenoble, mettant en évidence l'importante sous-notification.

A partir de cette étude descriptive et d'imputabilité des décès médicamenteux, plusieurs stratégies de prévention sont émises, ciblant l'amélioration de la prise en charge médicamenteuse avec, notamment, la formation des professionnels de santé, l'étape de la prescription, le suivi thérapeutique et l'éducation thérapeutique du patient. Tout professionnel de santé doit garder à l'esprit un des préceptes les plus anciens de la médecine : « *Primum non nocere* ».

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 16/02/17

LE DOYEN

Pr Michel SEVE



LE PRESIDENT DE LA THESE

Pr Benoît ALLENET



BIBLIOGRAPHIE

1. ANSM. Glossaire des vigilances. Comité de coordination des vigilances des produits de santé. 2011.
2. Ménard J. Rapport de la Conférence Nationale de la Santé. 1996.
3. Société française de pharmacie clinique. Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse. Société française de pharmacie clinique. 2006.
4. Code de la santé publique - Article L5121-1. Code de la santé publique.
5. LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. Décembre 2011.
6. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. [Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]. *Thérapie*. 1985 Apr;40(2):111–8.
7. Arimone Y, Bidault I, Dutertre J-P, Valnet-Rabier M-B. Updating the French Method for the Causality Assessment of Adverse Drug Reactions. *Thérapie*. 2013 Mar;68(2):69–76.
8. OMS World Health Organisation. Causality Assessment of Suspected Adverse Reactions. 2016.
9. Bénard-Larivière A, Miremont-Salamé G, Pérault-Pochat M-C, Noize P, Haramburu F, the EMIR Study Group on behalf of the French network of pharmacovigilance centres. Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: the EMIR study. *Fundam Clin Pharmacol*. 2015 Feb 1;29(1):106–11.
10. Pouyane P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ*. 2000 Apr 15;320(7241):1036.
11. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf*. 2015 May;38(5):437–53.
12. Chittaro C. Thèse : effets indésirables médicamenteux associés aux motifs d'hospitalisation, étude descriptive dans une unité de soins de néphrologie au CHU de Grenoble. 2015.
13. Imbs JL, Pouyane 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.
14. Michel P, Minodier C, Moty-Monnereau C, Lathelize M, Domecq S, Chaleix M, Et Al. Les

événements indésirables graves dans les établissements de santé: fréquence, évitabilité et acceptabilité. Drees. 2005;398:1–16.

15. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998 Apr 15;279(15):1200–5.

16. Makary MA, Daniel M. Medical error—the third leading cause of death in the US. *BMJ*. 2016 May 3;353:i2139.

17. Leone R, Sottosanti L, Iorio ML, Santuccio C, Conforti A, Sabatini V, et al. Drug-Related Deaths. *Drug Saf*. 2012 Nov 20;31(8):703–13.

18. Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious Adverse Drug Events Reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. *Arch Intern Med*. 2007 Sep 10;167(16):1752–9.

19. Wester K, Jönsson A, Spigset O, Hägg S. Spontaneously reported fatal suspected adverse drug reactions: a 10-year survey from Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007 Feb 1;16(2):173–80.

20. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions. *Drug Saf*. 2006;29(5):385–96.

21. Kvasz M, Allen IE, Gordon MJ, Ro EY, Estok R, Olkin I, et al. Adverse drug reactions in hospitalized patients: A critique of a meta-analysis. *MedGenMed Medscape Gen Med*. 2000;2(2):E3–E3.

22. 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.

23. 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 1;329(7456):15–9.

24. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet Lond Engl*. 2000 Oct 7;356(9237):1255–9.

25. Hallas J, Harvald B, Gram LF, Grodum E, Brøsen K, Haghfelt T, et al. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *J Intern Med*. 1990 Aug 1;228(2):83–90.

26. Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabile M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol*. 1998 Mar;45(3):301.

27. Martins M, Travassos C, Mendes W, Pavão ALB. Hospital deaths and adverse events in Brazil. *BMC Health Serv Res*. 2011 Sep 19;11:223.
28. Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse Drug Reactions in Hospital In-Patients: A Prospective Analysis of 3695 Patient-Episodes. *PLoS ONE*. 2009
29. Muñoz-Torrero JFS, Barquilla P, Velasco R, Capitan M del CF, Pacheco N, Vicente L, et al. Adverse drug reactions in internal medicine units and associated risk factors. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010 Dec 1;66(12):1257–64.
30. Zopf Y, Rabe C, Neubert A, Hahn EG, Dormann H. Risk factors associated with adverse drug reactions following hospital admission: a prospective analysis of 907 patients in two German university hospitals. *Drug Saf*. 2008;31(9):789–98.
31. Chyka PA. How many deaths occur annually from adverse drug reactions in the United States? *Am J Med*. 2000;109(2):122–30.
32. Juntti-Patinen L, Neuvonen P. Drug-related deaths in a university central hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002 Oct;58(7):479–82.
33. Mouton JP, Mehta U, Parrish AG, Wilson DPK, Stewart A, Njuguna CW, et al. Mortality from adverse drug reactions in adult medical inpatients at four hospitals in South Africa: a cross-sectional survey. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Oct;80(4):818.
34. Ebbesen J, Buajordet I, Erikssen J, Brørs O, Hilberg T, Svaar H, et al. Drug-related deaths in a department of internal medicine. *Arch Intern Med*. 2001 Oct 22;161(19):2317–23.
35. Cabello AJP, Contreras LGG, Gamero MVM, Jiménez FJG, Cañas EP. Prevalence of fatal adverse drug reactions in hospitalized patients. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2009 Oct 1;47(10):596–602.
36. Lapatto-Reiniluoto O, Patinen L, Niemi M, Backman JT, Neuvonen PJ. Drug-Related Inadvertent Deaths in a University Hospital – A Declining Trend. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015 Dec 1;117(6):421–6.
37. Buajordet I, Ebbesen J, Erikssen J, Brørs O, Hilberg T. Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. *J Intern Med*. 2001 Oct 13;250(4):327–41.
38. Wulff HR. Rational Diagnosis and Treatment. *J Med Philos*. 1986 May 1;11(2):123–34.
39. Boucherle D. Thèse : mortalité iatrogène médicamenteuse : enquête retrospective au CHU de

Grenoble en 2003. 2005.

40. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, others. To err is human: building a safer health system. Vol. 6. National Academies Press; 2000
41. Winterstein AG, Sauer BC, Hepler CD, Poole C. Preventable drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother.* 2002 Aug;36(7-8):1238–48.
42. Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm.* 1992 Jun;27(6):538.
43. Hakkarainen KM, Sundell KA, Petzold M, Hägg S. Methods for assessing the preventability of adverse drug events. *Drug Saf.* 2012;35(2):105–26.
44. 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.* 2005 Jan;60(1):39–45.
45. AFSSAPS. Bonnes pratiques de pharmacovigilance. 2011.
46. ICH. Guide d'introduction MedDRA Version 16.0. 2013
47. Leape LL, Lawthers AG, Brennan TA, Johnson WG. Preventing medical injury. *QRB Qual Rev Bull.* 1993 May;19(5):144–9.
48. Francois P, Sellier E, Imburchia F, Mallaret M-R. Le comité de retour d'expérience (CREX): une méthode pour l'amélioration de la sécurité des soins. *Rev Dépidémiologie Santé Publique.* 2013;61(2):155–61.
49. ANSM. Dossier "Sécurité du médicament à l'hôpital : les événements qui ne devraient jamais arriver". 2012
50. STOPP-START: Adaptation of a French language screening tool for detecting inappropriate prescriptions in older people
51. On Behalf of the Working Group "Standardizing and Demonstrating the Value of Clinical Pharmacy Activities" of the French Society for Clinical Pharmacy, Vo T-H, Charpiat B, Catoire C, Juste M, Roubille R, et al. Tools for Assessing Potential Significance of Pharmacist Interventions: A Systematic Review. *Drug Saf.* 2016 Feb;39(2):131–46.
52. Léger S, Allenet B, Pichot O, Figari G, Calop J, Carpentier P, et al. Impact d'un programme

d'éducation thérapeutique sur les attitudes de prévention vis-à-vis du risque iatrogène : étude pilote contrôlée visant les patients sous anticoagulants oraux pour maladie thromboembolique veineuse. J Mal Vasc. 2004 Jul;29(3):152-8.

ANNEXE

ANNEXE 1 : ALGORITHME DE NARANJO⁽²²⁾

<i>To assess the adverse drug reaction, please answer the following questionnaire and give the pertinent score.</i>				
	<i>Yes</i>	<i>No</i>	<i>Do not Know</i>	<i>Score</i>
1. Are there previous <i>conclusive</i> reports on this reaction?	+1	0	0	
2. Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?	+2	-1	0	
3. Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a <i>specific</i> antagonist was administered?	+1	0	0	
4. Did the adverse reaction reappear when the drug was readministered?	+2	-1	0	
5. Are there alternative causes (other than the drug) that could on their own have caused the reaction?	-1	+2	0	
6. Did the reaction reappear when a placebo was given?	-1	+1	0	
7. Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?	+1	0	0	
8. Was the reaction more severe when the dose was increased, or less severe when the dose was decreased?	+1	0	0	
9. Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in <i>any</i> previous exposure?	+1	0	0	
10. Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	+1	0	0	
			Total score	

Imputability (Imputabilité):

- Definite (**certain**): total score ≥ 9
- Probable: $5 \leq$ Total score ≤ 8
- Possible: $1 \leq$ Total score ≤ 4
- Doubtful (**douteux**) : Total score ≤ 0

ANNEXE 2 : METHODE D'IMPUTABILITE DE BEGAUD(6)

TABLEAU I - Table de décision combinant les critères chronologiques (C).
Chaque médicament pris par le malade doit être imputé successivement et de manière indépendante.

ADMINISTRATION du médicament :				Délai d'apparition de l'événement			
	Très suggestif			compatible			
ARRET du médicament	R ₍₊₎	R ₍₀₎	R ₍₋₎	R ₍₊₎	R ₍₀₎	R ₍₋₎	
Evolution suggestive : régression de l'événement coïncidant bien avec cet arrêt	C ₃	C ₃	C ₁	C ₃	C ₂	C ₁	C ₀
Evolution non concluante régression paraissant au contraire plutôt spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles, ou évolution inconnue. ou recul insuffisant ou lésions de type irréversible (ou médicament non arrêté)	C ₃	C ₂	C ₁	C ₃	C ₁	C ₁	C ₀
Evolution non suggestive : absence de régression d'un événement de type réversible (ou régression complète malgré la poursuite du médicament)	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₀

R₍₊₎ : positive, l'événement récidive; R₍₊₎ non faite ou non évaluable ; R₍₋₎ : négative, l'événement ne récidive pas.
C₃: chronologie vraisemblable; C₂ plausible; C₁ : douteuse; C₀ : paraissant exclure le rôle du médicament.

TABLEAU II – Table de décision combinant les critères sémiologiques (S).
Chaque médicament pris par le malade doit être imputé successivement et de manière indépendante.

Sémiologie (clinique ou paraclinique)	Evocatrice du rôle de ce médicament (et/ou facteur très favorisant bien validé)			Autres éventualités sémiologiques		
	Examen complémentaire spécifique fiable (L)					
Autre explication non médicamenteuse	L ₍₊₎	L ₍₀₎	L ₍₋₎	L ₍₊₎	L ₍₊₎	L ₍₋₎
Absente (après bilan approprié)	S ₃	S ₃	S ₁	S ₃	S ₂	S ₁
Possible (non recherchée ou présente)	S ₃	S ₂	S ₁	S ₃	S ₁	S ₁

L₍₊₎ : test de laboratoire positif ; L₍₀₎ : test non disponible pour le couple événement-médicament considéré ; L₍₋₎ : test négatif (ceci impose qu'il soit sensible).

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

TABLEAU III. - Table de décision de l'imputabilité intrinsèque (I) Cette imputabilité est établie par croisement des scores chronologiques (C) et sémiologiques (S) obtenus à partir des tableaux I et II.

		Sémiologie	
Chronologie	S ₁	S ₂	S ₃
C ₀	I ₀	I ₀	I ₀
C ₁	I ₁	I ₁	I ₂
C ₂	I ₁	I ₂	I ₃
C ₃	I ₃	I ₃	I ₄

I₄ : imputabilité intrinsèque très vraisemblable ; I₃ : vraisemblable ; I₂ : plausible ; I₁ : douteuse ; I₀ : paraissant exclue

ANNEXE 3 : ECHELLE D'EVITABILITE D'OLIVIER ET AL (SCORE DE PREVENTION D'UN EFFET INDESIRABLE)⁽⁴⁴⁾

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

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.

ANNEXE 4 : DETAIL DES 184 CAS DE DECES MEDICAMENTEUX

	Sexe	âge	Service	Effet indésirable (MedDRA PT)	Médicaments impliqués
1	H	72	Pneumologie	Hémoptysie	Fluindione
2	F	84	Urgences	Insuffisance cardiaque	Enalapril / Furosémide
3	F	87	Onco-hématologie	Choc septique	Volasertib / Cytarabine
4	F	63	Réanimation	Choc septique	Mycophénolate mofétil / Hydrocortisone
5	H	82	Pneumologie	Pneumopathie interstitielle diffuse PID	Mésalazine
6	F	69	Réanimation	Choc septique	Vincristine / Daunorubicine / Cyclophosphamide / Asparaginase
7	H	69	Réanimation	Hémorragie cérébrale	Acide acétylsalicylique/ Colchicine
8	H	75	Réanimation	Hémorragie cérébrale	Acide acétylsalicylique / Héparine
9	H	62	Urgences	Choc septique	Docétaxel
10	F	68	Réanimation	Hémoptysie	Ifosfamide / Doxorubicine
11	H	75	Onco-hématologie	Arythmie	Digoxine
12	F	86	Neurologie	Choc hémorragique	Enoxaparine
13	F	86	Gériatrie	Hémorragie gastro-intestinale	Héparine calcique
14	F	70	Réanimation	Cholécystite	Doxorubicine
15	F	100	Urgences	Syndrome de détresse respiratoire aiguë SDRA	Codéine
16	H	70	Urgences	Hémoptysie	Acide acétylsalicylique / Clopidogrel
17	F	80	Médecine interne	Syndrome coronarien aigu	Melphalan
18	H	92	Chirurgie	Chute	Zopiclone
19	F	80	Réanimation	Arrêt cardiaque	Produit de contraste iodé
20	H	93	Cardiologie	Nécrose tubulaire rénale	PCI
21	H	74	Pneumologie	Défaillance multiviscérale	Etoposide / Carboplatine
22	H	72	Réanimation	Hémorragie cérébrale	Fluindione / Acide acétylsalicylique /Tramadol
23	H	86	Cardiologie	Hémorragie cérébrale	Acide acétylsalicylique / Ticagrélor / Zopiclone
24	F	85	Urgences	Hémorragie cérébrale	Acide acétylsalicylique
25	H	86	Cardiologie	Insuffisance rénale aiguë	Digoxine
26	F	85	Réanimation	Hémorragie cérébrale	Warfarine
27	H	71	Onco-hématologie	Embolie pulmonaire	Enoxaparine
28	F	94	Urgences	Hémorragie cérébrale	Acide acétylsalicylique
29	H	48	Réanimation	Choc hémorragique	Héparine sodique / Acide acétylsalicylique
30	H	71	Onco-hématologie	Hémorragie gastro-intestinale	Clopidogrel
31	H	68	Pneumologie	SDRA	Héparine sodique / Oxycodone
32	H	66	Onco-hématologie	Choc septique	Rituximab / Vincristine / Gemcitabine
33	F	93	Chirurgie	Chute	Alprazolam
34	F	95	Gériatrie	Arythmie	Ceftazidime
35	H	93	Gériatrie	Choc septique	Prednisone
36	F	66	Réanimation	Valvulopathie cardiaque	Benfluorex / Dexfenfluramine

37	F	62	Réanimation	Hémorragie cérébrale	Héparine calcique
38	F	75	Réanimation	Choc septique	Bromazepam / Tacrolimus / Azathioprine
39	F	93	Chirurgie	Chute	Zolpidem
40	H	55	Réanimation	Défaillance multiviscérale	Aetoxisclérol
41	H	88	Neurologie	Hémorragie cérébrale	Acide acétylsalicylique / Enoxaparine
42	H	87	Médecine interne	Choc septique	Diazépam
43	H	87	Cardiologie	Syndrome coronarien aigu	Clopidogrel
44	H	50	Réanimation	Acidose lactique	Metformine
45	H	82	Urgences	Hémorragie gastro-intestinale	Fluindione / Acide acétylsalicylique
46	H	71	Réanimation	Choc hémorragique	Warfarine
47	H	65	Autres services	Syndrome myélosplasique	Rituximab, Doxorubicine, Cyclophosphamide, Vindésine, Bléomycine, Vincristine, Méthotrexate, Carmustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan
48	H	78	Médecine interne	Choc hémorragique	Clopidogrel
49	H	64	Médecine interne	Choc septique	Rituximab / Vincristine / Idarubicine
50	F	96	Urgences	Hémorragie cérébrale	Fluindione
51	H	78	Réanimation	Hémorragie gastro-intestinale	Acide acétylsalicylique
52	H	79	Neurologie	Pneumopathie d'inhalation	Acide acétylsalicylique
53	H	70	Réanimation	Hémorragie cérébrale	Enoxaparine
54	H	93	Autres services	Chute	Zolpidem
55	H	60	Réanimation	SDRA	Rituximab / Cisplatine / Navelbine / Chloraminophène
56	H	92	Urgences	Chute	Bromazépam
57	H	55	Médecine interne	SDRA	Rituximab / Prednisolone
58	H	94	Médecine interne	Hémorragie gastro-intestinale	Warfarine
59	H	79	Réanimation	Choc hémorragique	Acide acétylsalicylique
60	H	80	Urgences	Hémorragie cérébrale	Acide acétylsalicylique
61	H	92	Gériatrie	Hémorragie cérébrale	Fluindione
62	H	90	Urgences	Hémorragie cérébrale	Acide acétylsalicylique
63	H	73	Réanimation	Hémorragie cérébrale	Héparine sodique
64	H	32	Onco-hématologie	Angiosarcome hépatique	Ifosfamide, Cisplatine, Doxorubicine, Vinblastine, Bléomycine, Dacarbazine, Caryolysine, Vincristine, Procarbazine, Carmustine, Melphalan, Etoposide, Cytarabine, Cyclophosphamide, Campath
65	H	61	Onco-hématologie	Choc septique	Fludarabine / Busulfan
66	F	82	Urgences	Hémorragie gastro-intestinale	Fluindione
67	F	80	Réanimation	Embolie pulmonaire	Ciprofloxacine
68	H	67	Réanimation	Choc hémorragique	Acide acétylsalicylique / Fluindione
69	F	48	Réanimation	Défaillance multiviscérale	Cisplatine / Gemcitabine
70	F	76	Autres services	Hémorragie cérébrale	Fluindione
71	F	56	Réanimation	Hémorragie cérébrale	Clopidogrel
72	F	86	Réanimation	Choc hémorragique	AVK
73	H	79	Neurologie	Hémorragie cérébrale	Enoxaparine

74	F	34	Réanimation	SDRA	Tacrolimus / Evérolimus / Azathioprine
75	F	84	Réanimation	Hémorragie artérielle	Fluindione / Lormétazepam
76	H	80	Chirurgie	Hémorragie gastro-intestinale	Acide acétylsalicylique / Héparine calcique
77	F	73	Onco-hématologie	Bronchospasme	Trastuzumab
78	H	88	Chirurgie	Chute	Oxazépam / Zopiclone
79	F	88	Chirurgie	Chute	Oxazépam
80	H	85	Cardiologie	Hémorragie cérébrale	Fluindione
81	H	58	Pneumologie	Hémoptysie	Clopidogrel / Acide acétylsalicylique
82	H	65	Réanimation	Défaillance multiviscérale	Carboplatine / 5 Fluorouracile /Trastuzumab
83	H	80	Réanimation	Choc hémorragique	Clopidogrel
84	F	76	Réanimation	Hémorragie cérébrale	Acide acétylsalicylique / Warfarine
85	F	79	Onco-hématologie	Choc septique	Cyclophosphamide
86	F	87	Médecine interne	Hémorragie cérébrale	Acide acétylsalicylique / Fluindione / Clorzébate
87	H	78	Autres services	Hémorragie gastro-intestinale	Clopidogrel
88	F	90	Chirurgie	Chute	Bromazépam
89	H	73	Autres services	Choc hémorragique	Fluindione / Héparine calcique
90	F	57	Réanimation	Pneumonie à Pneumocystis	Tacrolimus / Evérolimus / Anthracycline
91	F	79	Urgences	Hémorragie cérébrale	Clopidogrel
92	H	87	Chirurgie	Hémorragie cérébrale	Fluindione / Acide acétylsalicylique
93	F	92	Chirurgie	Hémorragie cérébrale	Fluindione / Oxazépam
94	H	68	Réanimation	Choc septique	Lomustine / Daunorubicine / Cytarabine
95	F	31	Médecine interne	Syndrome malin des neuroleptiques	Lévomépromazine / Micropakine
96	F	82	Réanimation	Nécrolyse épidermique toxique	Acide fusidique
97	H	65	Réanimation	Hémorragie cérébrale	Acide acétylsalicylique / Clopidogrel
98	H	69	Réanimation	Hémorragie gastro-intestinale	Acide acétylsalicylique
99	F	71	Réanimation	Hémorragie cérébrale	Enoxaparine
100	H	69	Réanimation	Hémorragie cérébrale	Acide acétylsalicylique
101	H	65	Réanimation	Pneumonie à Pneumocystis	Tacrolimus / Acide mycophénolique
102	F	91	Urgences	Hémorragie cérébrale	Warfarine
103	H	55	Autres services	Péritonite	Doxorubicine
104	F	82	Réanimation	SDRA	Zolpidem
105	H	73	Réanimation	Hémorragie cérébrale	Acide acétylsalicylique
106	F	81	Urgences	Hémorragie cérébrale	Acide acétylsalicylique
107	H	90	Médecine interne	Insuffisance cardiaque	Furosémide
108	H	76	Réanimation	Hémorragie cérébrale	Bromazépam
109	H	68	Onco-hématologie	Choc septique	Ifosfamide
110	H	89	Urgences	SDRA	Morphine
111	F	87	Urgences	Subiléus	Fentanyl / Morphine
112	H	66	Neurologie	Hémorragie cérébrale	Enoxaparine
113	F	87	Urgences	Hémorragie cérébrale	Acide acétylsalicylique

114	H	66	Autres services	Défaillance multiviscérale	Morphine
115	H	84	Gériatrie	Pneumopathie d'inhalation	Halopéridol
116	F	64	Urgences	SDRA	Fluoxétine / Clobazam / Oxazépam
117	H	82	Réanimation	PID	Crizotinib
118	F	73	Neurologie	Hémorragie cérébrale	Warfarine / Héparine sodique
119	F	93	Urgences	Hémorragie cérébrale	Acide acétylsalicylique
120	F	87	Chirurgie	Chute	Lorazépam
121	F	73	Médecine interne	Hémoptysie	Fluindione / Tinzaparine
122	H	85	Urgences	Hémorragie cérébrale	Acide acétylsalicylique / Fluindione
123	F	67	Réanimation	Leucémie myéloïde aiguë	Corticothérapie
124	F	82	Réanimation	Hémorragie cérébrale	Fluindione / Oxazépam
125	F	86	Neurologie	Hémorragie cérébrale	Acide acétylsalicylique
126	F	81	Réanimation	Hémorragie cérébrale	Clopidogrel
127	H	57	Réanimation	Choc septique	Rituximab / Cyclophosphamide / Vincristine / Doxorubicine
128	F	96	Urgences	Hémorragie cérébrale	Acide acétylsalicylique
129	H	50	Autres services	Choc septique	Tacrolimus
130	F	89	Neurologie	Hémorragie cérébrale	Acide acétylsalicylique
131	F	83	Réanimation	Hémorragie cérébrale	Fluindione
132	H	51	Réanimation	Choc septique	Cyclophosphamide
133	H	76	Réanimation	Choc septique	Etoposide / Carboplatine
134	H	86	Autres services	Hémorragie cérébrale	Fluindione / Alfuzozine
135	H	66	Réanimation	Défaillance multiviscérale	Metformine
136	H	66	Réanimation	Bradycardie	Ivabradine / Bisoprolol
137	F	78	Cardiologie	Hypocalcémie	Calcium
138	H	65	Chirurgie	Chute	Diazepam
139	F	70	Onco-hématologie	Choc septique	Azacitidine / Lénalidomide
140	H	85	Urgences	Hémorragie cérébrale	Clopidogrel
141	F	33	Réanimation	Insuffisance hépatique aiguë	Paracétamol
142	F	87	Cardiologie	Syndrome de démyélinisation osmotique	Furosémide / Citalopram / Candésartan
143	H	99	Urgences	Défaillance multiviscérale	Clozapine / Diazépam / Tropatépine
144	H	59	Réanimation	Hémorragie cérébrale	Acide acétylsalicylique
145	F	88	Neurologie	Hémorragie cérébrale	Warfarine
146	H	88	Chirurgie	Chute	Lorazépam
147	F	90	Urgences	Hémorragie cérébrale	Fluindione
148	H	74	Réanimation	Choc septique	Gemcitabine / Carboplatine
149	H	51	Réanimation	Choc septique	Tacrolimus / Mycophénolate mofétil
150	F	93	Chirurgie	Chute	Loprazolam
151	F	91	Urgences	Hémorragie cérébrale	Acide acétylsalicylique / Clopidogrel
152	H	59	Réanimation	Insuffisance rénale aiguë	Tacrolimus / Everolimus / Chlorure de potassium
153	F	68	Autres services	Hémorragie cérébrale	Acide acétylsalicylique / Clopidogrel

154	H	57	Onco-hématologie	Choc septique	Erlotinib
155	F	80	Chirurgie	Hémorragie cérébrale	Enoxaparine
156	F	75	Réanimation	Hémorragie gastro-intestinale	Acide acétylsalicylique
157	H	52	Autres services	Insuffisance rénale aiguë	Sorafenib / Everolimus / Tacrolimus
158	F	85	Urgences	Hémorragie cérébrale	Fluindione
159	H	79	Onco-hématologie	Choc septique	Irinotécan / Cétuximab
160	F	89	Urgences	Hémorragie gastro-intestinale	AVK
161	F	80	Urgences	Hémorragie cérébrale	Fluindione
162	H	71	Réanimation	Hémorragie cérébrale	Warfarine
163	F	94	Autres services	Insuffisance rénale aiguë	Ramipril
164	H	73	Réanimation	Hémorragie cérébrale	Héparine sodique
165	F	91	Gériatrie	Choc hémorragique	Warfarine / Héparine calcique
166	H	75	Réanimation	Hémorragie cérébrale	Alteplase / Enoxaparine
167	H	87	Urgences	Hémorragie gastro-intestinale	Fluindione
168	H	88	Chirurgie	Chute	Oxazépam
169	F	86	Réanimation	Hémorragie cérébrale	Acide acétylsalicylique
170	H	51	Réanimation	Pneumopathie immunoallergique	Crizotinib
171	H	69	Réanimation	Choc septique	Carboplatine / Etoposide
172	F	66	Réanimation	PID	Tacrolimus / Evérolimus
173	H	73	Autres services	Choc septique	Carboplatine / Etoposide
174	H	79	Réanimation	Hémorragie cérébrale	Acide acétylsalicylique
175	H	86	Neurologie	Hémorragie cérébrale	Fluindione
176	H	65	Réanimation	Hémoptysie	Héparine calcique
177	H	87	Urgences	Choc hémorragique	Acide acétylsalicylique
178	F	59	Réanimation	Hémorragie cérébrale	Warfarine
179	F	83	Réanimation	Hémorragie cérébrale	Fluindione
180	H	61	Onco-hématologie	Pneumonie	5 fluorouracile
181	F	77	Autres services	Colite	Ipilimumab
182	H	82	Réanimation	Choc septique	Idarubicine / Cytarabine
183	H	84	Neurologie	Hémorragie cérébrale	Fluindione
184	F	83	Onco-hématologie	Pneumonie	Chloraminophène / Méthylprednisolone

ANNEXE 5 : TABLEAU DES MEDICAMENTS IMPLIQUES DANS LES DECES PAR EFFETS INDESIRABLES

MedDRA SOC	MedDRA PT	Classe thérapeutique (médicament et nombre)
Affections cardiaques	Arrêt cardiaque	V08 Produits de contraste
	Arythmie	C01 Médicaments en cardiologie (Digoxine)
		J01 Antibactériens à usage systémique (Ceftazidime)
	Bradycardie	C01 Médicaments en cardiologie (Ivabradine)
		C07 Bêta bloquant (Bisoprolol)
	Insuffisance cardiaque	C09 Médicaments agissant sur le système rénine angiotensine (Enalapril)
C03 Diurétiques (Furosémide 2)		
Syndrome coronarien aigu	L01 Antinéoplasiques (Melphalan)	
	B01 Antithrombotiques (Clopidogrel)	
Valvulopathie cardiaque	Retiré du marché (Dexfenfluramine et Benfluorex)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Nécrolyse épidermique toxique	J01 Antibactériens à usage systémique (Acide fusidique)
Affections démyélinisantes	Syndrome de démyélinisation osmotique	C03 Diurétiques (Furosémide)
		N06 Psychoanaleptiques (Citalopram)
		C09 Médicaments agissant sur le système rénine angiotensine (Candésartan)
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale aiguë	C01 Médicaments en cardiologie (Digoxine)
		L04 Immunosuppresseurs (Tacrolimus 2, Everolimus 2)
		L01 Antinéoplasiques (Sorafénib)
		C09 Médicaments agissant sur le système rénine angiotensine (Ramipril)
	B09 Solutés de perfusion (Chlorure de potassium)	
Nécrose tubulaire rénale		V08 Produits de contraste
		B01 Antithrombotiques (Acide acétylsalicylique 28, Clopidogrel 7, Alteplase 1, Ticagrélor 1, Enoxaparine 7, Fluindione 19, Héparine calcique 2, Héparine sodique 3, Warfarine 7)
Affections du système nerveux	Hémorragie cérébrale	M04 Antigoutteux (Colchicine)
		N05 Psycholeptiques (Oxazépam, Bromazépam, Clorazépate, Zopiclone)
		G04 Médicaments urologiques (Alfuzosine)
		N02 Analgésiques (Tramadol)
		N05 Psycholeptiques (Lévomépromazine)
Affections gastro-intestinales	Syndrome malin des neuroleptiques	N03 Antiépileptiques (Valproate)
	Colite	L01 Antinéoplasiques (Ipilimumab)
	Hémorragie gastro-intestinale	B01 Antithrombotiques (Héparine calcique 2, Clopidogrel 2, AVK sans précision 1, Acide acétylsalicylique 5, Fluindione 3, Warfarine 1)
Péritonite		L01 Antinéoplasiques (Doxorubicine)

	Subiléus	N02 Analgésiques (Morphine, Fentanyl)
Affections hépatobiliaires	Cholécystite	L01 Antinéoplasiques (Doxorubicine)
	Insuffisance hépatique aiguë	N02 Analgésiques (Paracétamol)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchospasme	L01 Antinéoplasiques (Trastuzumab)
	Embolie pulmonaire	B01 Antithrombotiques (Enoxaparine)
		J01 Antibactériens à usage systémique (Ciprofloxacine)
	Hémoptysie	L01 Antinéoplasiques (Ifosfamide, Doxorubicine)
		B01 Antithrombotiques (Acide acétylsalicylique 2, Clopidogrel 2, Fluidione 2, Tinzaparine, Héparine calcique)
	Pneumopathie d'inhalation	B01 Antithrombotiques (Acide acétylsalicylique)
		N05 Psycholeptiques (Halopéridol)
Pneumopathie immunoallergique	N05 Psycholeptiques	
Pneumopathie interstitielle diffuse	L01 Antinéoplasiques (Crizotinib)	
	A07 Antidiarrhéiques, anti-infectieux et antiinflammatoires intestinaux (Mésalazine)	
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	L01 Antinéoplasiques (Crizotinib)	
	L04 Immunosuppresseurs (Tacrolimus, Evérolimus)	
	R05 Antitussif (Codéine)	
	N05 Psycholeptique (Oxazépam 2, Zolpidem, Clobazam)	
	B01 Antithrombotiques (Héparine sodique)	
	N02 Analgésiques (Oxycodone, Morphine)	
	L01 Antinéoplasiques (Rituximab 2, Cisplatine, Navelbine, Chloraminophène)	
H02 Corticoïdes (Prednisolone)		
Affections vasculaires	Choc hémorragique	L04 Immunosuppresseurs (Tacrolimus, Evérolimus, Azathioprine)
	Hémorragie artérielle	N06 Psychoanaleptiques (Fluoxétine)
Infections et infestations	Choc septique	B01 Antithrombotiques (Enoxaparine, Héparine sodique, Acide acétylsalicylique 4, Warfarine 2, Clopidogrel 2, Fluidione 2, AVK sans précision, Héparine calcique 2)
		B01 Antithrombotiques (Fluindione)
		N05 Psycholeptiques (Lormétazépam)
	Pneumonie	L04 Immunosuppresseurs (Mycophénolate mofétil 2, Tacrolimus 3, Azathioprine)
		H02 Corticoïdes (Hydrocortisone, Prednisone)
Pneumonie à Pneumocystis jirovecii	L01 Antinéoplasiques (Daunorubicine 2, Vincristine 3, Cyclophosphamide 5, Docétaxel, Rituximab 3, Gemcitabine 2, Idarubicine 2, Fludarabine, Busulfan, Lomustine, Doxorubicine, Etoposide 3, Azacitidine, Lénalidomide, Carboplatine 4, Erlotinib, Irinotécan, Cétuximab, Cytarabine 3, Volasertib)	
		N05 Psycholeptiques (Bromazépam, Diazépam)
		L01 Antinéoplasiques (5 Fluorouracil, Chloraminophène)
		H02 Corticoïdes (Méthylprednisolone)
		L01 Antinéoplasiques (Anthracyclines)

		L04 Immunosuppresseurs (Tacrolimus 2, Evérolimus, Acide mycophénolique)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Chute	N05 Psycholeptiques (Alprazolam, Zolpidem 2, Bromazépam 2, Oxazépam 2, Zopiclone 2, Lorazépam 2, Diazépam, Loprazolam, Oxazépam)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypocalcémie	A12A Suppléments minéraux (Calcium)
	Acidose lactique	A10 Médicaments du diabète (Metformine)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Défaillance multiviscérale	L01 Antinéoplasiques (Etoposide, Carboplatine 2, Cisplatine, Gemcitabine, 5 Fluorouracil, Trastuzumab)
		N05 Psycholeptiques (Clozapine, Diazépam)
		N04 Antiparkinsonien (Tropatépine)
		N02 Analgésiques (Aetoxisclérol, Morphine)
		A10 Médicaments du diabète (Morphine)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées malignes et non précisées	Leucémie myéloïde aiguë	H02 Corticoïdes (non précisés)
	Syndrome myélodysplasique	L01 Antinéoplasiques (Rituximab, Doxorubicine, Cyclophosphamide, Carmustine, Vindésine, Bléomycine, Vincristine, Méthotrexate, Etoposide, Cytarabine, Melphalan)
	Angiosarcome hépatique	L01 Antinéoplasiques (Ifosfamide, Doxorubicine, Carmustine, Cisplatine, Vinblastine, Bléomycine, Dacarbazine, Caryolysine, Vincristine, Procarbazine, Melphalan, Etoposide, Cytarabine, Cyclophosphamide, Campath)

*Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes.*



Serment de Galien

« 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(e) 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(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».



DÉCÈS IMPUABLES AUX MÉDICAMENTS :
ANALYSE RÉTROSPECTIVE AU CHU GRENOBLE-ALPES EN 2014

ARMANCE GRÉVY, thèse soutenue le 28 février 2017

RESUME :

La iatrogénie médicamenteuse est une préoccupation de santé publique majeure aujourd'hui en France. Les effets indésirables médicamenteux peuvent en effet avoir des conséquences importantes pour les patients, allant parfois jusqu'au décès. Au CHU Grenoble Alpes, une enquête rétrospective descriptive a été menée sur l'ensemble des décès survenus durant l'année 2014 afin d'évaluer l'incidence des décès médicamenteux et leur évitabilité.

La méthode française d'imputabilité et l'algorithme de Naranjo ont été utilisés pour estimer l'imputabilité, tandis que l'évitabilité a été déterminée à partir de l'échelle d'Olivier.

Ainsi, 184 décès sur les 1646 décès survenus en 2014 (11.2%) étaient associés à un ou plusieurs médicaments, dont plus de 30% seraient évitables. Les médicaments sont la cause du décès dans 45.2% des cas et y ont participé sans toutefois être l'unique cause dans 54.8%. Les principales effets indésirables létaux sont les hémorragies (49.5%) sous antithrombotiques, les infections (15.8%) dans un contexte d'immunodépression post chimiothérapie et les affections respiratoires (12.5%). Seuls 15 cas de décès médicamenteux avaient été déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance. 11 décès sont liés à des erreurs médicamenteuses. Les antithrombotiques et les benzodiazépines sont les médicaments les plus fréquemment retrouvés dans les cas de décès évitables.

Cette étude montre l'importance de l'amélioration de la prise en charge médicamenteuse, en améliorant la prescription, le suivi thérapeutique et l'éducation thérapeutique du patient afin de prévenir les décès dus aux médicaments. Il est indispensable de garder à l'esprit une des maximes les plus anciennes de la médecine « *Primum non nocere* », d'abord ne pas nuire.

MOTS CLES : iatrogénie médicamenteuse, imputabilité, décès

ADRESSE : [Données à caractère personnel]

FILIERE : DES de Pharmacie hospitalière