



HAL
open science

Impact des effets indésirables médicamenteux en infectiologie : comparaison anti-infectieux et non anti-infectieux

Alexandre Casabianca

► **To cite this version:**

Alexandre Casabianca. Impact des effets indésirables médicamenteux en infectiologie : comparaison anti-infectieux et non anti-infectieux. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02182404

HAL Id: dumas-02182404

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02182404>

Submitted on 12 Jul 2019

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.

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE DE NICE

2019

THESE D'EXERCICE DE MEDECINE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

MEDECINE GENERALE

**Impact des Effets Indésirables Médicamenteux en Infectiologie :
Comparaison Anti-Infectieux et Non Anti-Infectieux**

Présentée et soutenue publiquement le 27 Mars 2019 par

CASABIANCA Alexandre

Né le 26 octobre 1989 à NICE

MEMBRES DU JURY :

Président du jury : Monsieur le Professeur Jean DELLAMONICA

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Pierre-Marie ROGER

Asseseurs :
Monsieur le Professeur Milou-Daniel DRICI
Monsieur le Professeur Pascal STACCINI
Madame le Docteur Delphine VIARD
Monsieur le Docteur Rodolphe GARRAFFO

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE DE NICE

2019

THESE D'EXERCICE DE MEDECINE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

MEDECINE GENERALE

**Impact des Effets Indésirables Médicamenteux en Infectiologie :
Comparaison Anti-Infectieux et Non Anti-Infectieux**

Présentée et soutenue publiquement le 27 Mars 2019 par

CASABIANCA Alexandre

Né le 26 octobre 1989 à NICE

MEMBRES DU JURY :

Président du jury : Monsieur le Professeur Jean DELLAMONICA

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Pierre-Marie ROGER

Assesseurs :
Monsieur le Professeur Milou-Daniel DRICI
Monsieur le Professeur Pascal STACCINI
Madame le Docteur Delphine VIARD
Monsieur le Docteur Rodolphe GARRAFFO

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

**Pédagogie
Recherche
Etudiants**

**Pr. ALUNNI Véronique
Pr DELLAMONICA jean
M. JOUAN Robin**

Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. AYRAUD Noël
M. RAMPAL Patrick
M. BENCHIMOL Daniel

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)

Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)

M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)

M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M ALBERTINI Marc	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HARTEP Michel
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. LOUBIERE Robert
M. CHATEL Marcel	M. MARIANI Roger
M. COUSSEMENT Alain	M. MASSEYEFF René
Mme CRENESSE Dominique	M. MATTEI Mathieu
M. DARCOURT Guy	M. MOUIEL Jean
M. DELLAMONICA Pierre	Mme MYQUEL Martine
M. DELMONT Jean	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DEMARD François	M. PRINGUEY Dominique
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. TOUBOL Jacques
M . FRANCO Alain	M. TRAN Dinh Khiem
M. FREYCHET Pierre	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. GASTAUD Pierre	M. ZIEGLER Gérard

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	Mme MEMRAN Nadine
Mme DONZEAU Michèle	M. MENGUAL Raymond
M. EMILIOZZI Roméo	M. PHILIP Patrick
M. FRANKEN Philippe	M. POIRÉE Jean-Claude
M. GASTAUD Marcel	Mme ROURE Marie-Claire

Remerciements

Aux membres du jury

Président du jury : Monsieur le Professeur Jean DELLAMONICA

Merci de me faire le très grand honneur de présider ce jury. Je vous remercie très sincèrement d'avoir accepté d'être présent pour cet acte scellant la fin de mon internat. Soyez assuré de ma très haute considération.

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Pierre-Marie ROGER

Merci d'être l'instigateur de ce travail qui m'a permis d'approfondir mes connaissances en Infectiologie. Merci Professeur pour votre disponibilité et vos conseils, aussi bien pour la préparation des JNI de Nantes, où j'ai présenté un poster issu des données préliminaires de cette Thèse, que pour votre aide et votre soutien dans la réalisation de ce projet. Soyez assuré de ma très sincère reconnaissance et ma profonde gratitude.

Asseseurs : Monsieur le Professeur Milou-Daniel DRICI

Merci d'avoir promptement accepté d'être membre du jury et me faire l'honneur d'être un représentant de cette spécialité qu'est la Pharmacovigilance. Soyez assuré de mon respect le plus sincère.

Monsieur le Professeur Pascal STACCINI

Merci de me faire l'honneur de faire partie de ce jury en tant que spécialiste des biostatistiques et informatiques médicales. Soyez assuré de ma profonde gratitude.

Madame le Docteur Delphine VIARD

Merci d'avoir répondu favorablement à ma demande de participer à ce jury en tant que spécialiste de Pharmacovigilance. Soyez assurée de ma véritable gratitude.

Monsieur le Docteur Rodolphe GARRAFFO

Merci de me faire l'honneur d'être membre de ce jury en tant que spécialiste en pharmacologie. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

Remerciements professionnels

A mes aînés

A Monsieur le Docteur P-Y JEANDEL, pour votre rigueur et votre capacité à simplifier les problématiques que j'ai affrontées lors de ce premier semestre d'internat. Je suis « carré » maintenant.

Au Docteur Marina TAUREL, pour votre dévouement, votre disponibilité et pour tout ce que j'ai appris dans votre unité si unique. Rester dans ce service trois trimestres d'externat était une merveilleuse expérience pour moi.

Au Docteur Verena FASSBENDER, pour ta gentillesse, ta disponibilité envers un tout jeune externe, merci pour tout.

Au Docteur Diana RAFIDINIAINA, pour votre dévouement, pour tout ce que j'ai pu faire et apprendre lors de ce semestre dans votre unité. Et pour être la première senior à m'avoir fait les gros yeux pour me forcer à aller dormir lors d'une garde.

Au Docteur Eric REAU, pour ta gentillesse, ton dévouement envers les internes. Rétrospectivement, on était pas si « youkoulélé » que ça.

Au Docteur Laeticia MAZER, merci pour ta gentillesse et ton aide envers un tout jeune interne, merci pour tout.

Au Docteur Adil BOUSKINE, pour ta complicité, pour ta gentillesse. Tu avais raison, 9 gardes par mois plus les obligations de stage, était peut être un peu trop....

Au Docteur Ioana HANGA, pour ta gentillesse, ton professionnalisme et pour m'avoir accompagné durant ce semestre d'urgence. Et pour les panettones aussi....

Au Docteur Marie Christine CIABRINI, pour ton accueil, ta gentillesse, pour m'avoir tant aidé lors de ce semestre. Ces 6 mois passés en ta compagnie sont mémorables et chers à mon cœur. Un grand merci à Jean Marc et à Alain pour leur accueil, et pour la merveilleuse cuisine de Jean Marc.

Et tu as raison, il faut impérativement trouver ce lutin, il renverse trop souvent la boîte.....

Au Docteur Thierry DAHAN, pour ton professionnalisme, ta rigueur et ton accueil. Tu es celui qui m'a le plus mis face à mes contradictions et qui m'a permis de me développer. Merci pour tout. Le traité que tu m'avais conseillé est un bon livre de chevet....

Au Docteur Ali KHALFI, pour votre gentillesse, votre écoute, votre disponibilité et pour ces trois mois mémorables passés avec vous. Merci.

Aux Docteurs Manon GOISBAULT et Marion ISOARDO, pour votre gentillesse, votre capacité à toujours rester souriantes. Malgré le trentième « nez qui coule ».

Aux Docteur Karine RISSO, Docteur Éli^sa DEMONCHY et Docteur Johan COURJON, pour votre professionnalisme, votre gentillesse et votre patience.

Au Docteur Céline MICHELANGELI, pour ta gentillesse, ton aide dans ce semestre complexe, merci beaucoup. Et je persiste, la radiographie de cet escargot montrait bien un abcès.

Au Docteur Maud GANDOIN, pour ta gentillesse, ton professionnalisme, ton secours dans des circonstances complexes..... Merci énormément.

Au Docteur Nicolas WEISS, pour ton professionnalisme, ta gentillesse et pour ta rigueur à toute épreuve.

Aux Docteurs Joëlle CHUZEL et Sabine RIEUL, pour votre gentillesse et vos sourires. Un grand merci mesdames les « bobologues ».

A ma Famille

A Maman et Papa, sans lesquels toute cette entreprise serait impossible. Merci d'avoir été présents pour moi, de m'avoir soutenu et aimé. Merci.

A Toute la famille, merci de m'avoir soutenu.

A mes Amis

A Arnaud et Grégoire, franchement que dire de plus.... merci d'être qui vous êtes, merci d'être les meilleurs amis que je n'ai jamais eus. Le voyage au Japon c'est quand vous voulez.

A mes co-internes

A Antoine BENICHOU, merci pour ton aide en ce premier semestre d'internat, merci pour ton humour. Reste comme tu es. Le bonjour à Léon.

A Cyril ROMAN, merci pour ton aide durant ce semestre et demi, je te souhaite bonne continuation « Monsieur grincheux ».

A Ingrid LEPAGE, best covoiturage Ajaccio-Corte ever.

A Meryl ESCASSUT, pour ton humour et ton écoute.

A Melissa BEGUIN, un grand merci pour ton aide durant ce semestre. Bon courage avec les « nez qui coulent ».

A Hajar OUHAMI, un immense merci à toi, pour avoir été la meilleure co-interne de cet internat.

A Aurore FELCE, Sabrina MANNI et Clémence MARCAULT, merci pour tout.

Aux équipes de Soins

Du CHU de NICE

A l'équipe de Médecine interne du CHU Nice et l'UMIPUOG, merci pour votre aide, votre professionnalisme et votre humanité malgré les difficultés.

A l'équipe du service d'Infectiologie du CHU Nice, merci pour votre aide, votre professionnalisme, votre humanité et votre patience à l'égard de l'interne.

A l'équipe du service grippe éphémère du CHU Nice, je tenais à vous remercier tous pour votre courage dans cette entreprise.

Du CHR d'ANTIBES

A l'équipe du service des urgences du CH d'Antibes, comme je vous l'avais déjà dit par écrit, le travail aux urgences est difficile, rude et intense. Je n'avais jamais vu un tel esprit de corps, vous permettant de relever ce défi permanent. Un grand merci à tous. Et si vous pouviez dire à Ahmad d'y aller plus doucement avec son stock de nourriture....

A l'équipe de Pédiatrie du CH d'Antibes, merci pour votre gentillesse, votre accueil et pour tous ces moments passés avec vous.

Du CHR De CANNES

Au service des Urgences du CH Cannes, un grand merci pour votre bienveillance.

Au service de Réanimation du CH Cannes, merci pour ces quelques gardes passées auprès de vous, merci pour votre accueil et bonne continuation.

De MOUGINS

A l'équipe du SSR St Basile et de Médecine polyvalente de Plein Ciel à Mougins, un grand merci pour votre aide, votre humanité, votre professionnalisme et votre sang froid durant ce semestre.

A la secreuteuse,que dire de plus ? J'ai croisé beaucoup de secrétaire, et une seule secreuteuse.

Un immense merci pour ton aide, ton humour, merci d'avoir été un phare dans ce semestre.

A Khadi, un grand merci à toi aussi, bonne continuation, on se reverra chez la secreuteuse.

A Loé et Noé, merci. Merci infiniment pour votre aide, votre humour, votre humanité. Tous ces moments passés ensemble avec l'équipe restent mémorables. D'autre part, Loé, je ne m'étais pas tant trompé de route que ça, et de toutes façons la route de Pegomas par les gorges de nuit c'est quand même bien mieux..... Bref, si vous me cherchez, vous risquez de me trouver 2 étages au dessus avec le petit déjeuner....

Liste des principales abréviations

ADE : Adverse Drug Events (Effets secondaires médicamenteux)

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AOR : Adjusted Odd Ratio

CI : Critère d'Impact

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

DMS : Durée Moyenne de Séjour

DSP : Durée de Séjour Prolongée

EI : Effets Indésirables

EIAI : Effets Indésirables liés à des traitements Anti-Infectieux

EIM : Effets Indésirables Médicamenteux

EINAI : Effets Indésirables liés à des traitements Non Anti-Infectieux

IC : Insuffisance cardiaque Congestive

[IC]: Intervalle de Confiance

IDM : Infarctus Du Myocarde

IR : Insuffisance Rénale

OR : Odd-Ratio

ratio H/F : ratio Homme/Femme

SI : unité de Soins Intensifs

Std : variations Standards

TB : Tableau de Bord

[x] : numéro d'indexation d'article

Sommaire

Introduction.....	p14
Patients et Méthodes.....	p15
Résultats.....	p16
Discussion.....	p26
Conclusion.....	p29
Bibliographie.....	p30
Annexes.....	p32
Résumé.....	p41

Introduction

Un effet indésirable médicamenteux (EIM) se définit par « *toute réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour le rétablissement, la rectification ou la modification d'une fonction physiologique* » OMS,1972. Les EIM représentent une part significative des accidents iatrogènes [1].

Pour le patient, l'EIM altère la qualité de vie, la confiance envers le traitement, ou envers la pharmacopée en général [2-3-4]. L'apparition d'un EIM peut mimer une autre pathologie que celle ayant justifié la thérapeutique en cause, entraînant plus de traitements, d'examens complémentaires et de consultations en soins primaires et/ou hospitaliers [4].

Les conséquences des EIM rendent nécessaires leur prévention, ce qui implique de les décrire et d'en connaître les facteurs de risque de survenue.

Les premières mesures d'EIM sont les dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Après commercialisation, les données sont rapportées aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Ces analyses présentent des limites : d'une part les EIM dans les dossiers d'AMM risquent d'être sous-évalués s'ils sont peu fréquents et/ou apparaissant à moyen ou long terme. D'autre part, l'observation des EIM après commercialisation peut être impactée par la sous-déclaration aux CRPV [5]. Ainsi certaines molécules antibiotiques ont été commercialisées, puis rapidement retirées du marché du fait d'effets indésirables graves inattendus. Ainsi le cas de la Sparfloxacinine responsable d'accident de photosensibilité et de la Témofloxacinine responsable d'anémie hémolytique [6-7].

Dans un objectif d'amélioration des pratiques médicales et de réduction des EIM, des audits sont réalisés. Dans ce cadre, le service d'Infectiologie du CHU de Nice utilise depuis Juillet 2005 un Tableau de Bord (TB) renseigné par les compte-rendus d'hospitalisation, rapportant les EIM survenant per-hospitalisation, permettant la réalisation des audits « en continu » [8-9].

En Infectiologie, des recommandations de bonne pratique sur l'usage des thérapeutiques anti-infectieuses étaient établies. Cependant des études présentaient le fait que des praticiens ne suivaient pas les recommandations de prescriptions [10-11-12]. Nous avons cherché à savoir si ces thérapeutiques étaient plus à risque que les autres pour le patient.

L'objectif de notre étude est de rechercher les facteurs de risque des EIM et leur impact en termes de morbi-mortalité, en différenciant les EIM des thérapeutiques Anti-Infectieuses (EIAI) et ceux liés à des thérapeutiques Non Anti-Infectieuses (EINAI) en Infectiologie.

Patients et Méthodes

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle, monocentrique, prospective, conduite dans le service d'Infectiologie du Centre Hospitalier Universitaire de Nice.

Dans ce service, un tableau de bord (TB) enregistre de manière systématique 28 paramètres dont le motif d'hospitalisation, les comorbidités, les thérapeutiques anti-infectieuses entreprises, les EIM, et l'évolution (cf Annexe 1). Les EIM sont reportés sur le TB à la condition qu'ils soient source d'une modification thérapeutique.

La cohorte ici prise en compte était l'ensemble des patients hospitalisés au moins une fois dans le service de Janvier 2006 à Novembre 2017, soit une période de 142 mois.

Les patients n'ayant pas reçu de traitement anti-infectieux lors du séjour étaient exclus de l'analyse. L'impact des EIM sur la morbi-mortalité était caractérisé par deux paramètres : les taux de transfert en Réanimation et de décès.

Le FDR Age ≥ 75 ans se base sur la définition du sujet âgé par la HAS : « *les personnes de 75ans et plus et les personnes de plus de 65 ans poly-pathologiques* » HAS 2005.

L'impact des EIM sur la durée de séjour en hospitalisation est connu des études antérieures, montrant un allongement significatif de cette dernière (> 3 jours) [13-14-15]. Cependant en Infectiologie, l'interprétation des durées d'hospitalisation est aussi fonction d'une éventuelle contagiosité et/ou de l'isolement requis par les patients porteurs de bactéries hautement résistantes, comme lors de l'épidémie de 2013 – 2014 d'entérobactéries sécrétrices de carbapénémases de type OXA-48. Il s'agit électivement de patients pouvant rester en hospitalisation par défaut de structure d'accueil en aval de soins aigus, avec des séjours dépassant 120 jours, sans exposition à une quelconque antibiothérapie. Par ailleurs, pour mettre en évidence un impact des EIM sur les durées d'hospitalisation, nous avons défini une durée anormalement longue comme étant \geq à l'interquartile Q3 (75% de la population) de la durée de séjour, soit 14 jours. Ainsi nous avons recherché si un EIM était associé à ce paramètre qualitatif de durée de séjour prolongée (DSP), ≥ 14 jours.

Analyse statistique

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel Statview version 5,0.

La signification statistique a été établie à $p=0,05$. Les variables continues ont été comparées à l'aide du test non paramétrique de Mann-Whitney et les variables qualitatives ont été comparées au moyen du test de Chi2 ou de Fisher, le cas échéant.

Deux séries d'analyses multivariées ont été réalisées. Dans un premier temps, pour rechercher les facteurs de risque (FDR) d'incidence des EIM et comparer ceux des deux sous-groupes (EIAI vs EINAI). Puis, dans un second temps, pour observer les facteurs de risque des composantes de la morbi-mortalité (Transfert en Réanimation et Décès). Les résultats sont présentés sous forme de rapports de cotes ajustés (OR) avec leurs intervalles de confiance (IC) à 95%.

Nous avons choisi les candidats aux analyses multivariées sur la base d'analyses univariées avec $p<0,1$. Dans un souci de lisibilité, le détail des comorbidités ne sera pas analysé si la comorbidité principale ne ressort pas en univariée. Les modèles ont été construits de manière séquentielle par régression logistique en pas à pas, en commençant par la variable la moins fortement associée au résultat et en continuant jusqu'à ce que toutes les autres variables deviennent significatives. Puis chaque variable retirée a été rajoutée pour évaluer son effet.

Afin d'éviter un facteur de confusion dû aux erreurs d'orientation des patients en Infectiologie, source de transferts en Réanimation et/ou de décès précoces sans lien avec les thérapeutiques entreprises, nous avons exclu des analyses les patients d'une durée de séjour inférieure à 48 heures.

Résultats :

I - Caractéristiques de la cohorte

Parmi les 14463 patients hospitalisés en 142 mois, 4326 (30%) étaient exclus car n'ayant pas reçu de traitement anti-infectieux. Ainsi 10137 hospitalisations concernant 6879 patients étaient analysées. Le ratio H/F était de 1,6 avec une moyenne d'âge de 63 ± 19 ans, dont 34% ≥ 75 ans.

Un total de 1128 hospitalisations (11%) concernait des patients sans comorbidité. Les durées d'hospitalisation inférieures à 48 heures concernaient 492 séjours (5%).

Les quatre premières comorbidités étaient les maladies cardiaques (43%), les maladies pulmonaires (24%), le diabète (18%) et les hépatopathies (14%).

Les quatre principaux diagnostics étaient les infections pulmonaires (25%), urinaires (22%), ostéo-articulaires (19%) et les infections de la peau et des tissus mous (13%).

La durée moyenne de séjour était de 11 ± 9 jours (intervalle interquartile 5-14), dont 25% ≥ 14 jours.

Au total 297 patients étaient transférés en service de Réanimation (2,93%) et 352 patients décédaient (3,47%).

II - Épidémiologie des effets indésirables médicamenteux

On observe que 1362 patients (13% de la cohorte) présentaient au moins un EIM (cf Figure 1).

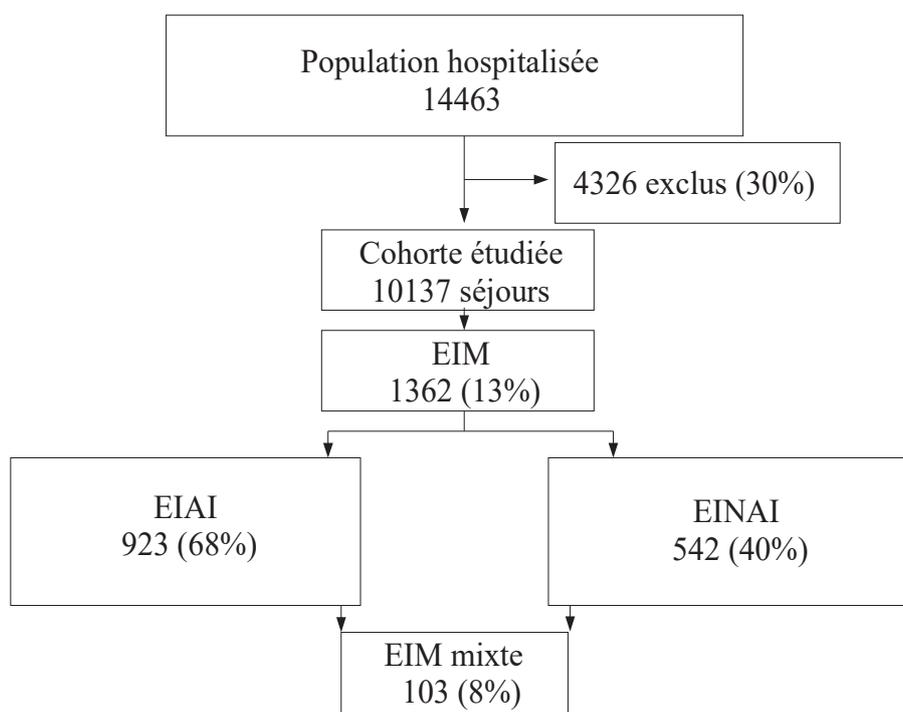
L'incidence annuelle des EIM est rapportée dans l'Annexe n°2. On observe que les EIAI présentaient une incidence plus importante et avec moins de variation per-annuelle.

Les EIM liés à des traitements Anti Infectieux (EIAI) concernaient 923 patients (68% des patients), soit une incidence de 9%.

Les EIM liés à des traitements Non Anti infectieux (EINAI) concernaient 542 patients (40% des patients), soit une incidence de 5%.

Par ailleurs, 103 patients (8%) présentaient un EIAI et un EINAI, soit une incidence de 1%.

Figure 1 : Diagramme de flux



- Incidence des EIM :

- a - Incidence par tranche d'âge

L'incidence des EIM est rapportée dans l'Annexe n°3. On observe qu'elle augmentait en fonction de l'âge avec un pic à [75-84ans] (incidence de 16%). Les EIAI avaient un pic d'incidence à [<24ans] (12%). Alors que pour les EINAI, le pic d'incidence était à [>85 ans] (8%).

- b - Incidence par comorbidité

L'incidence des EIM par rapport aux comorbidités est rapportée dans l'Annexe n°4. On observe qu'elle était majoritaire dans la catégorie [Dialyse] (32%), ainsi que pour les EIAI (14%) et les EINAI (27%).

- c - Incidence par diagnostic principal

L'incidence des EIM par rapport au diagnostic principal est rapportée dans l'Annexe n°5. On observe qu'elle était majoritaire dans la catégorie [Endocardite] (26%). Pour les EIAI, les incidences majoritaires étaient dans les catégories [Infection ostéo-articulaire] (17%) et [Endocardite] (17%). Alors que pour les EINAI, l'incidence majoritaire était dans la catégorie [Endocardite] (13%).

- d - Incidence par durée de séjour

L'incidence des EIM par rapport à la durée de séjour est rapportée dans l'Annexe n°6. On observe qu'elle évoluait en fonction de la durée de séjour avec un pic à [>20 j] (30%), tout comme les incidences des EIAI et EINAI avec un pic respectivement de 23% et 10%.

- Classes médicamenteuses en cause :

Les thérapeutiques en cause d'EIM et leurs effets sont rapportés dans le Tableau n°1.

Les deux premières classes médicamenteuses en cause d'EIAI étaient la Rifampicine (16% des EIAI, soit une incidence de 13%) avec une symptomatologie digestive, les Pénicillines (12%, soit une incidence de 2%) avec une symptomatologie cutanée.

Les deux premières classes médicamenteuses en cause d'EINAI étaient les thérapeutiques en lien avec la sphère cardiologique et l'anticoagulation orale (49%) avec des effets biologiques, les antalgiques (19%) avec une symptomatologie « générale ».

Tableau 1 : Nature des effets indésirables médicamenteux (EIM).

Molécules en cause d'EIM	Nature des effets secondaires (%)										Total(%)
	effectif =	Allergie	Bio	Cutané	Digestif	Général	Hémato	Néphro	Neuro		
EIAI (n= 923)	Effectif (%)	Incidence (%)									
Rifampicine	147 (16)	13	9	34	8	38	5	4	1	—	100
Pénicillines	108 (12)	2	16	15	32	26	4	1	6	1	100
Autres	105 (11)	—	4	24	11	35	9	7	10	2	100
Cotrimoxazole	102 (11)	9	6	13	27	12	9	15	16	4	100
Fluoroquinolone	97 (11)	4	2	22	12	19	16	—	1	29	100
Associations	64 (7)	—	2	9	16	56	6	3	5	3	100
Céphalosporines	46 (5)	2	9	28	20	22	—	11	4	7	100
Dalacine	45 (5)	5	5	11	31	51	2	—	—	—	100
ARV	42 (5)	—	5	14	2	14	12	19	26	7	100
Vancomycine	38 (4)	8	5	8	26	5	8	16	24	8	100
Linézolide	28 (3)	9	4	—	7	21	—	39	—	29	100
Carbapénem	23 (3)	3	—	4	17	22	—	4	4	48	100
Aminosides	19 (2)	2	5	—	—	—	—	—	84	11	100
Fosfomycine	17 (2)	6	—	59	6	6	24	—	6	—	100
Fucidine	13 (1)	8	8	23	15	54	—	—	—	—	100
Macrolides	11 (1)	2	9	36	9	27	—	9	—	9	100
Imidazolés	9 (1)	2	—	—	22	33	—	—	—	45	100
Pristinamycine	9 (1)	11	11	11	45	33	—	—	—	—	100
EINAI (n=542)			10	293	22	28	92	12	29	56	Total(%)
Cardiologique	268 (49)	—	—	80	0	1	10	2	6	1	100
Antalgiques	104 (19)	—	4	15	4	18	30	1	2	26	100
Psychotropes	49 (9)	—	2	14	2	4	41	—	4	33	100
Divers	38 (7)	—	5	26	24	11	18	3	—	13	100
Endocrinologique	34 (6)	—	—	68	3	3	9	3	9	6	100
Inconnu	34 (6)	—	—	68	9	—	6	9	6	3	100
Iode	10 (2)	—	30	—	30	—	—	—	40	—	100
Neurologique	5 (1)	—	—	20	—	—	40	—	—	40	100

Détail des catégories de nature des EIM :

- Allergie: réaction immuno-allergique.
- Biologique: troubles ioniques, surdosage en AVK, hépatite, rhabdomyolyse, dysthyroïdie.
- Cutané: exanthème, toxidermie.
- Digestif: nausées, vomissements, troubles du transit.
- Général: hypotension, bradycardie, divers
- Hématologique: anémie, thrombopénie, neutropénie.
- Uro-néphrologique: insuffisance rénale médicamenteuse, rétention aiguë d'urines
- Neurologique: confusion, somnolence, crise convulsive

Détail des molécules en cause d'EINAI :

- Inconnu : EIM reporté dans le TB sans notion de la molécule causale
- Les incidences par prescriptions ne sont pas reportées car le total de prescriptions médicamenteuses ne figure pas sur le TB.

III - Facteurs de risque d'EIM

Les deux principaux FDR d'EIM étaient la durée de séjour prolongée (AOR : 2,29 [2,02-2,60]) et le diagnostic d'Endocardite (AOR : 1,72 [1,39-2,13]) (cf Annexe 7).

Les deux principaux FDR d'EIAI étaient la durée de séjour prolongée (AOR: 2,60) et les infections ostéo-articulaires (AOR : 1,86). Les FDR des EIAI sont rapportés dans le tableau 2.

Les deux principaux FDR d'EINAI étaient le diabète compliqué (AOR : 2,21) et les pathologies cardiaques avec troubles du rythme (AOR : 2,05). Les FDR des EINAI sont rapportés dans le tableau 3.

Les FDR des EIAI relativement aux EINAI sont rapportés dans le tableau 4. En regard des EIAI, les principaux facteurs de risque étaient le diagnostic d'infection neuro-méningée (AOR : 2,44) et d'infection ostéo-articulaire (AOR : 2,28). Les principaux facteurs protecteurs étaient le diabète compliqué (AOR : 0,28) et les pathologies cardiaques avec troubles du rythme (AOR : 0,41).

Tableau 2 : Facteurs de risque d'Effets Indésirables liés à des traitements Anti-Infectieux.

Analyse univariée puis multivariée.

	EIAI, n= 903 (%)	Pas d'EIAI, n= 8742 (%)	p	AOR	IC 95%
Sex ratio H/F	1,6	1,6			
Age (années)	63±19	63±19	0,909		
<i>Age ≥ 75ans</i>	315 (35)	3047 (35)	0,986		
Comorbidités					
Cardio-vasculaires	466 (52)	3772 (43)	<0,001	1,30	[1,13-1,50]
<i>Pathologies vasculaires</i>	399 (44)	3141 (36)	<0,001		
<i>Troubles du rythme</i>	117 (13)	954 (11)	0,063		
<i>Cardiopathies</i>	104 (11)	908 (10)	0,291		
Pulmonaires	190 (21)	2081 (24)	0,062		
Diabètes	166 (18)	1596 (18)	0,925		
Hépatopathies	136 (15)	1208 (14)	0,305		
Oncologiques	93 (10)	949 (11)	0,608		
Psychiatriques	90 (10)	901 (10)	0,749		
Urologiques	86 (9)	1010 (11)	0,067		
Neurologiques	85 (9)	1217 (14)	<0,001	0,69	[0,54-0,87]
Néphrologiques	76 (8)	605 (7)	0,095		
<i>Dialyse</i>	3 (0,3)	15 (0,2)	0,287		
Score de Charlson					
≥ 1	571 (63)	5373 (61)	0,297		
≥ 2	312 (34)	2842 (32)	0,213		
≥ 3	151 (17)	1389 (16)	0,515		
Diagnostiques Principaux					
Infections ostéo-articulaires	318 (35)	1516 (17)	<0,001	1,86	[1,57-2,22]
Infections urinaires	144 (16)	2031 (23)	<0,001	0,77	[0,63-0,95]
Infections pulmonaires	133 (15)	2280 (26)	<0,001	0,69	[0,56-0,85]
Bactériémies	136 (15)	1155 (13)	0,120		
Infections peau et tissu mous	101 (11)	1195 (14)	0,037		
Endocardites	98 (11)	459 (5)	<0,001	1,59	[1,24-2,05]
Infections neurologiques	72 (8)	523 (6)	0,018	1,41	[1,07-1,86]
Infections digestives	46 (5)	537 (6)	0,208		
Non infectieux	42 (5)	407 (5)	0,995		
Infections systémiques*	29 (3)	250 (3)	0,548		
Tuberculoses	25 (3)	183 (2)	0,184		
Infections ORL	20 (2)	276 (3)	0,118		
Durée de séjour (jours)	17±14	11±8	<0,001		
<i>Durée de séjour ≥ 14 jours</i>	461 (51)	2114 (24)	<0,001	2,60	[2,25-3,01]

Les durées de séjours ≤ 2 jours étaient exclues 492 séjours.

*Infections systémiques : infections touchant plusieurs organes.

Tableau 3 : Facteurs de risque d'Effets Indésirables liés à des traitements Non Anti-Infectieux.

Analyse univariée puis multivariée.

	EINAI, n=524 (%)	Pas d'EINAI, n=9121 (%)	p	AOR	IC 95%
Sex ratio H/F	1,6	1,6			
Age (années)	71±16	63±19	<0,001		
<i>Age ≥ 75ans</i>	269 (51)	3093 (34)	<0,001	1,43	[1,17-1,75]
Comorbidités					
Cardio-vasculaires	342 (65)	3896 (43)	<0,001	1,38	[1,09-1,73]
<i>Pathologies vasculaires</i>	269 (51)	3271 (36)	<0,001		
<i>Troubles du rythme</i>	144 (27)	927 (10)	<0,001	2,05	[1,62-2,59]
<i>Cardiopathies</i>	111 (21)	901 (10)	<0,001	1,32	[1,03-1,70]
Pulmonaires	134 (26)	2137 (23)	0,261		
Diabètes	133 (25)	1629 (18)	<0,001		
<i>non compliqué</i>	115 (22)	1485 (16)	<0,001		
<i>compliqué</i>	16 (3)	106 (1)	<0,001	2,12	[1,22-3,68]
Hépatopathies	67 (13)	1277 (14)	0,435		
Oncologiques	53 (10)	989 (11)	0,601		
Psychiatriques	62 (12)	929 (10)	0,227		
Urologiques	61 (12)	1035 (11)	0,837		
Neurologiques	90 (17)	1212 (13)	0,011		
Néphrologiques	55 (10)	626 (7)	0,002		
<i>Dialyse</i>	4 (0,8)	14 (0,1)	0,002		
Score de Charlson					
≥ 1	382 (73)	5562 (61)	<0,001	1,35	[1,10-1,66]
≥ 2	210 (40)	2944 (32)	<0,001		
≥ 3	106 (20)	1434 (16)	0,006		
Diagnosics Principaux					
Infections ostéo-articulaires	121 (23)	1713 (19)	0,014		
Infections urinaires	100 (19)	2075 (23)	0,051		
Infections pulmonaires	123 (23)	2290 (25)	0,401		
Bactériémies	92 (18)	1199 (13)	0,004		
Infections peau et tissu mous	83 (16)	1213 (13)	0,097	1,35	[1,05-1,73]
Endocardites	70 (13)	487 (5)	<0,001	1,97	[1,48-2,63]
Infections neurologiques	17 (3)	578 (6)	0,004		
Infections digestives	28 (5)	555 (6)	0,489		
Non infectieux	21 (4)	428 (5)	0,469		
Infections systémiques*	10 (2)	269 (3)	0,167		
Tuberculoses	10 (2)	198 (2)	0,687		
Infections ORL	8 (1)	288 (3)	0,035		
Durée de séjour (jours)	14±11	11±9	<0,001		
<i>Durée de séjour ≥ 14 jours</i>	209 (40)	2366 (26)	<0,001	1,69	[1,40-2,03]

Les durées de séjours ≤ 2 jours étaient exclues 492 séjours.

*Infections systémiques : infections touchant plusieurs organes.

Tableau 4 : Facteurs de risque d'Effets Indésirables liés à des traitements Anti-Infectieux relativement au fait d'avoir un Effet Indésirable lié à des traitements Non Anti-Infectieux.

Analyse univariée puis multivariée.

	EIAI, n=804 (%)	EINAI, n=425 (%)	p	Analyse multivariée	
				AOR	IC 95%
Sex ratio H/F	1,7	1,5			
Age (années)	62±19	71±16	<0,001		
<i>Age ≥ 75ans</i>	257 (32)	211 (50)	<0,001	0,60	[0,46-0,79]
Comorbidités					
Cardio-vasculaires	389 (48)	265 (62)	<0,001		
<i>Pathologies vasculaires</i>	339 (42)	209 (49)	0,019		
<i>Troubles du rythme</i>	88 (11)	115 (27)	<0,001	0,41	[0,29-0,59]
<i>Cardiopathies</i>	79 (10)	86 (20)	<0,001	0,51	[0,35-0,74]
Pulmonaires	171 (21)	115 (27)	0,022		
Diabètes	140 (17)	107 (25)	0,001	0,68	[0,49-0,95]
<i>non compliqué</i>	128 (16)	90 (21)	0,022		
<i>compliqué</i>	9 (1)	16 (4)	0,002	0,28	[0,11-0,72]
Hépatopathies	125 (16)	56 (13)	0,265		
Oncologiques	84 (10)	44 (10)	0,959		
Psychiatriques	77 (10)	49 (12)	0,283		
Urologiques	77 (10)	52 (12)	0,148		
Neurologiques	77 (10)	82 (19)	<0,001	0,46	[0,31-0,66]
Néphrologiques	65 (8)	44 (10)	0,183		
<i>Dialyse</i>					
Score de Charlson					
<i>≥ 1</i>	499 (62)	310 (73)	<0,001		
<i>≥ 2</i>	274 (34)	172 (41)	0,027		
<i>≥ 3</i>	131 (16)	86 (20)	0,085		
Diagnostiques Principaux					
Infections ostéo-articulaires	277 (34)	80 (19)	<0,001	2,28	[1,64-3,18]
Infections urinaires	129 (16)	85 (20)	0,082		
Infections pulmonaires	121 (15)	111 (26)	<0,001	0,60	[0,43-0,84]
Bactériémies	118 (15)	74 (17)	0,209		
Infections peau et tissu mous	94 (12)	76 (18)	0,003	0,69	[0,47-0,99]
Endocardites	79 (10)	51 (12)	0,238		
Infections neurologiques	67 (8)	12 (3)	<0,001	2,44	[1,26-4,72]
Infections digestives	41 (5)	23 (5)	0,815		
Non infectieux	37 (5)	16 (4)	0,492		
Infections systémiques*	28 (4)	9 (2)	0,183		
Tuberculoses	23 (3)	8 (2)	0,298		
Infections ORL	18 (2)	6 (1)	0,319		
Durée de séjour (jours)	17±14	13±9	<0,001		
<i>Durée de séjour ≥ 14 jours</i>	403 (50)	151 (36)	<0,001	1,67	[1,28-2,19]
Morbi-mortalité					
<i>Transfert en SI</i>	28 (3,48)	11 (2,59)	0,395		
<i>Décès</i>	19 (2,36)	7 (1,65)	0,407		

Les durées de séjours ≤ 2 jours et les EIM mixtes (EIAI+EINAI soit 99 patients) étaient exclues de l'analyse

*Infections systémiques : infections touchant plusieurs organes.

- L'impact des EIM sur la morbi-mortalité

En regard de la gravité des EIM, 11 patients étaient décédés secondairement à un EIM dont neuf en Infectiologie, un en Réanimation et un au bloc opératoire (1% des EIM), concernant huit EIAI et trois EINAI (cf Tableau 5).

Tableau 5 : Nature des EIM mortels

Nature des EIM Mortels	
EIAI 8	1 toxidermie à la Tazocilline ou Linezolide, 1 toxidermie sous Fluoroquinolone, 1 crise d'épilepsie sous Ertapeneme, 1 hépatite médicamenteuse sous Rifampicine, 1 encéphalopathie hépatique sur hépatite au Bactrim, 1 IRA sous Gentamicine, 1 IRA sous Vancomycine, 1 IRA sous Zelitrex.
EINAI 3	1 choc hémorragique sur surdosage en AVK, 1 IRA sous IEC, 1 hémorragie intracérébrale sur surdosage en AVK,

En cas d'EIM, il existait une majoration de la durée de séjour : 16 ± 13 vs 10 ± 8 jours, ainsi que du pourcentage de transfert en service de Soins Intensifs (3,39% vs 1,89%) et une réduction de la mortalité (2,11% vs 3,29%) (cf annexe 7). On observe qu'il y avait des variations entre les EIAI et les EINAI pour la durée de séjour (17 ± 14 j vs 13 ± 9 j), le transfert en Réanimation (3,48% vs 2,59%), et la mortalité (2,36% vs 1,65%). L'impact des EIAI et EINAI figure dans le tableau 4.

Les EIM représentaient 6510 journées d'hospitalisations supplémentaires, 5521 pour les EIAI et 1737 pour les EINAI.

IV - Les facteurs de risque des composantes de la morbi-mortalité

Les FDR des composantes de la morbi-mortalité sont rapportés dans le Tableau n°6. On observe que les principaux FDR de transfert en SI et/ou de décès, étaient l'insuffisance rénale terminale avec dialyse (AOR : 5,12) et les diagnostics non infectieux (AOR : 2,78).

On observe que les deux principaux FDR de transfert en SI, étaient la dialyse (AOR : 8,42 [2,64-26,82]) et les endocardites (AOR : 3,02 [1,95-4,66]). Les EIAI étaient également un FDR (AOR : 1,91 [1,29-2,82]) (cf Annexe 8).

On observe que les deux principaux FDR de décès, étaient la dialyse (AOR : 9,11 [2,70-30,74]) et l'âge ≥ 75 ans (AOR : 3,43 [2,66-4,41]). Les EINAI étaient un facteur protecteur (AOR : 0,34 [0,17-0,68]) (cf Annexe 9).

Tableau 6 : Facteurs de risque de transfert en Réanimation et de décès.

Analyse univariée puis multivariée.

	Transfert en SI ou Décès	ni SI ni décès	p	AOR	IC 95%
	n=448 (%)	n= 9197 (%)			
Sex ratio H/F	1,8	1,6			
Age (années)	73±16	63±19	<0,001		
<i>Age ≥ 75ans</i>	249 (56)	3113 (34)	<0,001	2,4	[1,96-2,93]
Comorbidités					
Cardio-vasculaires	245 (55)	3993 (43)	<0,001		
<i>Cardiopathies</i>	74 (17)	938 (10)	<0,001		
<i>Troubles du rythme</i>	81 (18)	990 (11)	<0,001		
<i>Pathologies vasculaires</i>	193 (43)	3347 (36)	0,004		
Pulmonaires	90 (20)	2181 (24)	0,077	0,68	[0,53-0,88]
Diabètes	88 (20)	1674 (18)	0,441		
Oncologiques	83 (19)	959 (10)	<0,001	1,54	[1,18-2,00]
Neurologiques	84 (19)	1218 (13)	<0,001		
Hépatopathies	58 (13)	1286 (14)	0,536		
Urologiques	53 (12)	1043 (11)	0,750		
Néphrologiques	55 (12)	626(7)	<0,001	1,45	[1,05-1,99]
<i>Dialyse</i>	5 (1)	13(0,1)	<0,001	5,12	[1,68-15,62]
Psychiatriques	37 (8)	954(10)	0,150		
Score de Charlson					
≥ 1	326 (73)	5618 (61)	<0,001	1,54	[1,21-1,96]
≥ 2	194 (43)	2960 (32)	<0,001		
≥ 3	112 (25)	1428 (16)	<0,001		
Diagnostics Principaux					
Infections pulmonaires	142 (32)	2271 (25)	<0,001	1,77	[1,39-2,25]
Bactériémies	82 (18)	1209 (13)	0,002	1,61	[1,23-2,09]
Infections ostéo-articulaires	77 (17)	1757 (19)	0,313		
Infections urinaires	66 (15)	2109 (23)	<0,001	0,62	[0,46-0,82]
Infections peau et tissu mous	44 (10)	1252 (14)	0,022		
Endocardites	45 (10)	512 (6)	<0,001	2,11	[1,49-2,99]
Non infectieux	44 (10)	405 (4)	<0,001	2,78	[1,95-3,95]
Infections neurologiques	43(10)	552 (6)	0,002	2,77	[1,94-3,94]
Infections digestives	28 (6)	555 (6)	0,852		
Infections systémiques*	12 (3)	267 (3)	0,782		
Tuberculoses	8 (2)	200 (2)	0,580		
Infections ORL	1 (0,2)	295 (3)	<0,001	0,09	[0,01-0,68]
EIM	66 (15)	1262 (14)	0,544		
<i>EIAI</i>	51 (11)	852 (9)	0,132		
<i>EINAI</i>	22 (5)	502 (5)	0,618		
Durée de séjour (jours)	11±9	11±9	0,024		
<i>Durée de séjour ≥ 14 jours</i>	124 (28)	2451 (27)	0,631		

Les durées de séjours ≤ 2 jours étaient exclues de l'analyse soit 492 séjours.

*Infections systémiques : infections touchant plusieurs organes.

Discussion

Notre étude montre que les EIM sont fréquents (13%), et concernent plus souvent les thérapeutiques anti-infectieuses (9%) que les non-anti-infectieuses (5%). Les EIAI sont associés à une durée de séjour plus longue, à plus de recours à la réanimation et à une mortalité plus importante comparativement aux EINAI.

L'autre point de cette étude est que les EIAI sont en lien avec les diagnostics principaux comme les infections neuro-méningées et ostéo-articulaires, alors que les EINAI sont en lien avec les comorbidités comme le diabète compliqué et les pathologies cardiaques avec troubles du rythme.

-Épidémiologie des Effets indésirables médicamenteux :

Toutes les études observées [3-13-16-17] rapportent des incidences d'EIM similaires à notre étude (respectivement 10%, 9%, 15%, 6%).

Dans notre étude, l'incidence des EIM de 13% observée est à rapporter à la standardisation du tableau de bord n'incluant que les EIM en cas de modification thérapeutique.

Il s'agit donc d'événements fréquents, et ce malgré le fait que le service d'Infectiologie soit attentif à la possible iatrogénie due aux médicaments [8-9].

- Épidémiologie des Effets indésirables médicamenteux liés aux thérapeutiques anti-infectieuses et non-anti-infectieuses:

Vargas E et al. [13], dans une étude observationnelle prospective dans trois services de chirurgie sur une période de 32 mois dans une cohorte randomisée, trouvait majoritairement des EIM liés aux morphiniques (33%). Ces résultats pouvaient être liés au fait que l'étude était réalisée dans des services de chirurgies auprès de patients en post-opératoire.

Evans S et al. [18], dans une étude observationnelle prospective monocentrique, sur une période de 120 mois dans des services hospitaliers divers non pédiatriques, observait une majorité d'EIM (60%) liés aux antalgiques dont la morphine.

Une majorité d'EIM liés aux antibiotiques était observée dans certaines études [16].

Notre étude observe une majorité de cas d'EIM en lien avec les thérapeutiques anti-infectieuses (68%). Cela peut être dû au fait que, seuls les patients ayant reçu des thérapeutiques anti-infectieuses sont inclus dans notre cohorte, et/ou que l'étude est réalisée dans un service d'Infectiologie.

-Les facteurs de risque d'Effets indésirables médicamenteux :

Plusieurs études ont observé comme FDR d'EIM l'âge [3] et la polymédication [16].

Evans S et al. [18] observait comme FDR d'EIM le sexe féminin et les hépatopathies. L'âge n'était pas un FDR d'EIM, et l'âge >71 ans était un facteur protecteur d'EIM liés aux antalgiques. Selon l'auteur, ces résultats peuvent être corrélés à la majorité du sexe féminin dans la cohorte étudiée et par la majorité de patients non âgés recevant des antalgiques.

Bates D et al. [17], dans une étude observationnelle multicentrique sur 11 services de médecine de deux hôpitaux sur une période de 6 mois, avec une cohorte randomisée appariée à des cas témoins, n'observait aucun FDR majeur associé à une augmentation significative du risque d'avoir un EIM tel que l'âge. Selon l'auteur, le fait que l'âge ne ressortait pas comme FDR était dû au fait d'une adaptation des posologies en fonction de l'âge.

Dans notre étude, la durée de séjour prolongée apparaît comme le principal FDR d'EIM (AOR: 2,29). L'autre facteur de risque identifié est le diagnostic principal, et plus précisément les endocardites (AOR : 1,72). Les hypothèses sont donc un temps d'observation prolongé et/ou des posologies élevées.

De fait, l'étude de Danré A [19] portant sur la tolérance des bithérapies antibiotiques au cours des infections ostéo-articulaires, montrait que 2/3 des EIM survenaient durant l'hospitalisation et 1/3 d'EIM après la sortie.

-Les facteurs de risque d'effets indésirables médicamenteux liés aux thérapeutiques anti-infectieuses et non-anti-infectieuses:

Dans notre étude, les EIAI sont en lien avec les diagnostics principaux comme les infections neuro-méningées (AOR : 2,44) et ostéo-articulaires (AOR : 2,28). Cette association est expliquée par l'hypothèse des posologies élevées d'antibiotiques utilisées pour ces pathologies. Alors que les EINAI sont en lien avec les comorbidités comme le diabète compliqué (AOR: 2,12) et les

pathologies cardiaques avec troubles du rythme (AOR : 2,05). Cela peut être en rapport avec le nombre important de surdosage en AVK recensé.

Par ailleurs, l'âge ≥ 75 ans, apparaît dans notre étude comme essentiellement en lien avec les EINAI (AOR : 1,49) et non avec les EIAI. Cela peut être en relation avec les FDR précédemment cités. L'âge étant plus en lien avec les comorbidités qu'avec le type d'infection traitée.

-Impact des Effets indésirables médicamenteux:

Toutes les études observées [3-13-16-17-18] rapportent une majoration de la durée de séjour en cas d'EIM (respectivement 7 vs 4 jours, 8 vs 4 jours, 20 vs 8 jours, 6,1 vs 5,6 jours] et/ou une majoration de la mortalité [16] (10,7% vs 3,9%).

Dans notre étude, en cas d'EIM, nous notons une majoration de la durée de séjour (16 ± 13 vs 10 ± 8 jours) ainsi que des transferts en SI (3,39% vs 1,89%) et une réduction de la mortalité (2,11% vs 3,29%). Considérée isolément, la seule réduction de la mortalité est en contradiction avec les autres études. Cependant, nous pouvons supposer que la présence d'un service de réanimation à côté du service d'infectiologie induit une forme de biais dans nos résultats, car en facilitant des transferts précoces en Réanimation, une prise en charge technique adaptée plus rapide pourrait réduire la mortalité.

Cette hypothèse est étayée par le fait que les EIAI apparaissent comme FDR de transfert en Réanimation, alors que les EINAI apparaissent comme des facteurs protecteurs de décès.

-Impact des Effets indésirables médicamenteux liés aux thérapeutiques anti-infectieuses et non-anti-infectieuses:

L'autre point de notre étude est que les EIAI présentent, par rapport aux EINAI, une durée de séjour majorée (17 ± 14 vs 13 ± 9 jours), un taux de transfert en SI plus important (3,48% vs 2,59%), un taux de mortalité supérieur (2,36% vs 1,65%) avec un nombre de décès, en lien direct avec des EIM, plus élevé (8 vs 3).

-Les limites de notre étude :

Notre étude comporte plusieurs biais : son caractère monocentrique empêche d'extrapoler les résultats observés à l'ensemble des spécialités médicales et/ou à différents hôpitaux. De ce fait, ces résultats peuvent ne pas être représentatifs de la population nationale. Par ailleurs, bien que des contrôles qualité des données soient réalisés régulièrement [8-9], il est possible que les EIM, notamment ceux liés aux molécules non anti-infectieuses, aient été sous-déclarés. Enfin, nous n'avons pas cherché à déterminer la part des EIM liée à un mésusage, quel qu'en soit la cause : surdosage, interactions médicamenteuses, ...et de fait, l'évaluation de la part évitable n'est pas possible.

Conclusion :

Cette étude montre que les EIAI ont un impact significatif sur la population hospitalisée en terme de morbi-mortalité, supérieure aux EINAI, notamment sur la durée d'hospitalisation. Les EIAI apparaissent liés à certains diagnostics, reflet des fortes posologies utilisées et/ou des hospitalisations prolongées de ces derniers. Par opposition, les EINAI sont en lien avec les comorbidités. La prévention de ces EIAI passera aussi par l'analyse des causes : les caractéristiques PK/PD et les interactions entre les molécules prescrites. Restent sans doute incompressibles les accidents iatrogènes de nature allergique.

Pour mémoire, les données préliminaires de ce travail ont été présentées aux Journées Nationales d'Infectiologie en 2018 à Nantes en poster, numéro d'affichage : BU-35.

Bibliographie

1. Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med*. 1991 Feb 7;324(6):377-84.
2. Kane-Gill SL, Jacobi J, Rothschild JM. Adverse drug events in intensive care units: risk factors, impact, and the role of team care. *Crit Care Med*. 2010 Jun;38(6 Suppl):S83-9.
3. Rafter N, Hickey A, Conroy RM, Condell S, O'Connor P, Vaughan D et al. The Irish National Adverse Events Study (INAES): the frequency and nature of adverse events in Irish hospitals-a retrospective record review study. *BMJ Qual Saf*. 2017 Feb;26(2):111-119.
4. Brown P, McArthur C, Newby L, Lay-Yee R, Davis P, Briant R. Cost of medical injury in New Zealand: a retrospective cohort study. *J Health Serv Res Policy*. 2002 Jul;7 Suppl 1:S29-34.
5. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29(5):385-96.
6. Mahajan B B, Gupta R R, Garg GJ. Sparfloxacin - Induced photosensitivity - Dose related. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2000 Sep-Oct;66(5):276.
7. Finch RG. The withdrawal of temafloxacin. Are there implications for other quinolones? *Drug Saf*. 1993 Jan;8(1):9-11.
8. Roger PM, Demonchy E, Risso K, Courjon J, Leroux S, Leroux E et al. Medical table: A major tool for antimicrobial stewardship policy. *Med Mal Infect*. 2017 Sep;47(5):311-318.
9. Roger PM, Farhad R, Leroux S, Rancurel S, Licari M, Bellissimo R et al. Computerized management of a medical department, disease-related group management, clinical research and evaluations. *Med Mal Infect*. 2008 Sep;38(9):457-64.
10. Hong SY, Taur Y, Jordan MR, Wanke C. J Antimicrobial prescribing in the USA for adult acute pharyngitis in relation to treatment guidelines. *Eval Clin Pract*. 2011 Dec;17(6):1176-83.

11. Crocker A, Alweis R, Scheirer J, Schamel S, Wasser T, Levingood K. Factors affecting adherence to evidence-based guidelines in the treatment of URI, sinusitis, and pharyngitis. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2013 Jul 5;3(2).
12. Barnett ML, Linder JA. Antibiotic prescribing to adults with sore throat in the United States, 1997-2010. *JAMA Intern Med*. 2014 Jan;174(1):138-40.
13. Vargas E, Terleira A, Hernando F, Perez E, Córdón C, Moreno A et al. Effect of adverse drug reactions on length of stay in surgical intensive care units. *Crit Care Med*. 2003 Mar;31(3):694-8.
14. Sousa P, Uva AS, Serranheira F, Nunes C, Leite ES. Estimating the incidence of adverse events in Portuguese hospitals: a contribution to improving quality and patient safety. *BMC Health Serv Res*. 2014 Jul 18;14:311.
15. Geer MI, Koul PA, Tanki SA, Shah MY. Frequency, types, severity, preventability and costs of Adverse Drug Reactions at a tertiary care hospital. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2016 Sep-Oct;81:323-34.
16. 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;4(2):e4439.
17. Bates DW, Miller EB, Cullen DJ, Burdick L, Williams L, Laird N, et al. Patient risk factors for adverse drug events in hospitalized patients. ADE Prevention Study Group. *Arch Intern Med*. 1999 Nov 22;159(21):2553-60.
18. Evans RS, Lloyd JF, Stoddard GJ, Nebeker JR, Samore MH. Risk factors for adverse drug events: a 10-year analysis. *Ann Pharmacother*. 2005 Jul-Aug;39(7-8):1161-8. Epub 2005 May 16.
19. Danré A, Courjon J, Bernard E, Cua E, Mondain V, Roger PM. *Joint Bone Spine*. Safety of antibiotics combinations against Staphylococcal bone and joint infections. 2015 Mar;82(2):134-5.

Annexes

Annexe 1

Le Tableau de Bord regroupe les paramètres standardisés suivants :

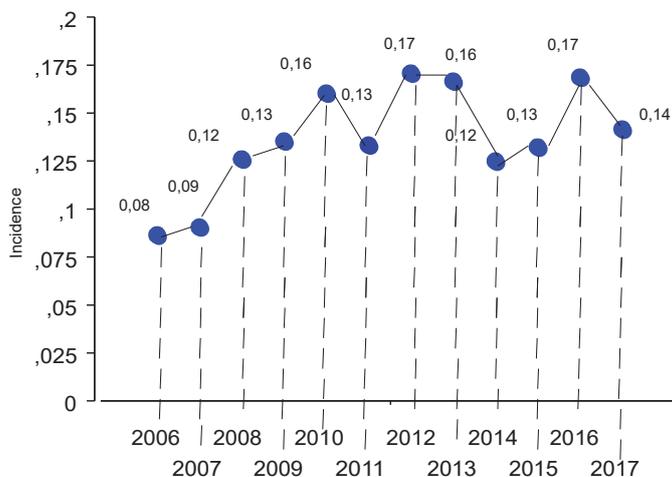
- Nom, Age, Sexe,
- Motif d'hospitalisation, lieu de provenance,
- Comorbidités : Toxicomanie, Dyslipidémie, Cardiologique, Pulmonaire, Neurologique, Cancer, Hépatopathie, Diabète, Néphropathie, Dialyse,
- Score de polyopathie de Charlson :

Coronaropathie	1 point
Insuffisance cardiaque congestive	1 point
Maladie vasculaire périphérique	1 point
Maladie cérébro-vasculaire	1 point
Démence	1 point
Maladie pulmonaire	1 point
Maladie du tissu conjonctif	1 point
Ulcère gastroduodéal	1 point
Diabète sans atteinte d'organe	1 point
Hépatopathies	1 point
Hémiplégie	1 point
Maladie rénale	2 points
Diabète avec atteinte d'organe	2 points
Cancer solide sans métastase	2 points
Leucémie	2 points
Lymphome	2 points
Myélome	2 points
Cirrhose	3 points
Cancer solide avec métastase	6 points
SIDA	6 points

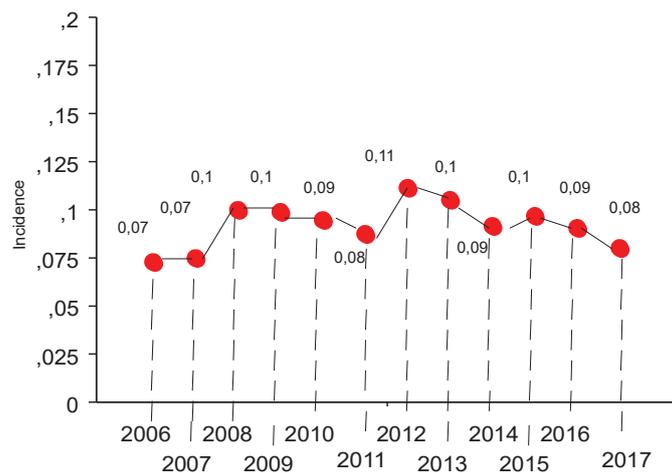
- Diagnostics principaux et secondaires, Durée de séjour, coût de séjour,
- Pour les thérapeutiques anti-infectieuses : Molécules utilisées, Nombre de ligne thérapeutique, données microbiologiques.
- Effets indésirables médicamenteux (connus à l'entrée/apparus lors du séjour), Classe médicamenteuse causale, Type d'effet indésirables.
- Conditions de Sortie : Décès ?, cause du décès, transfert en service de Réanimation.

Annexe 2 : Incidences par année

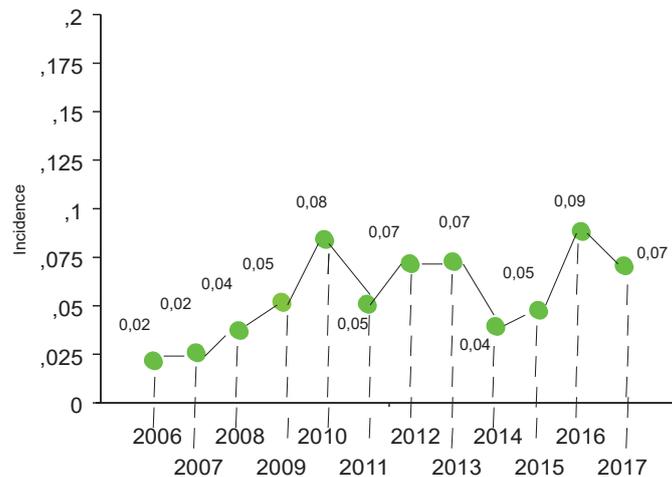
Annexe 2a : Incidences des EIM par année



Annexe 2b : Incidences des EIAI par année

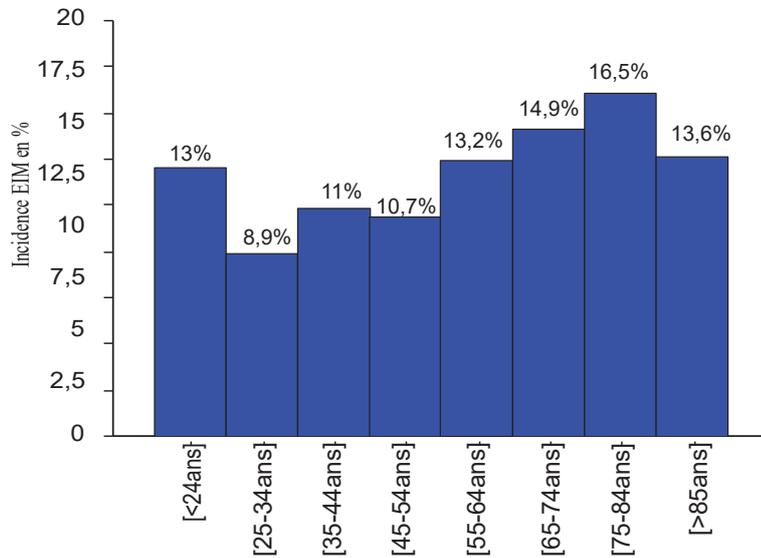


Annexe 2c : Incidences des EINAI par année

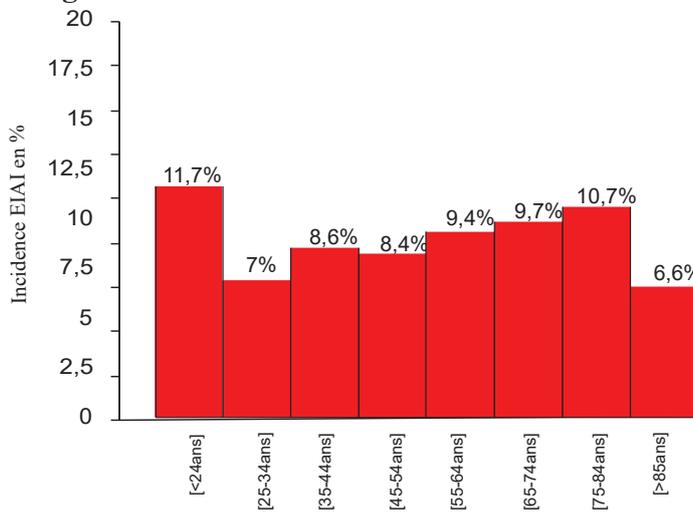


Annexe 3 : Incidence par tranche d'âge

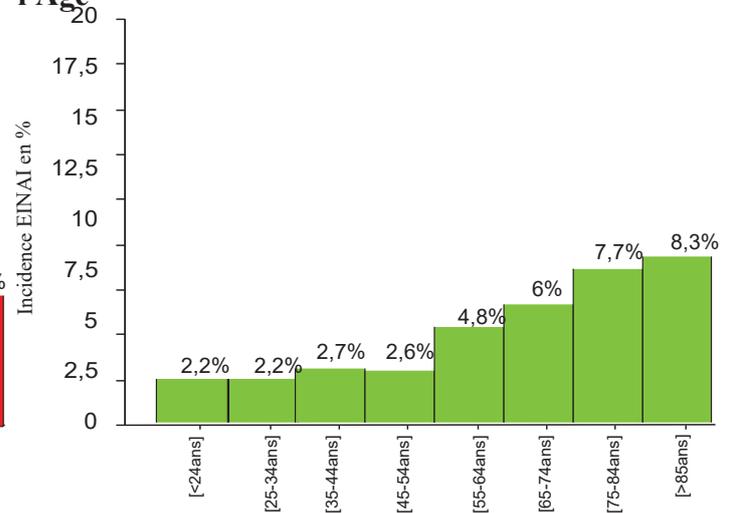
Annexe 3a: Incidences des EIM en fonction de l'Age



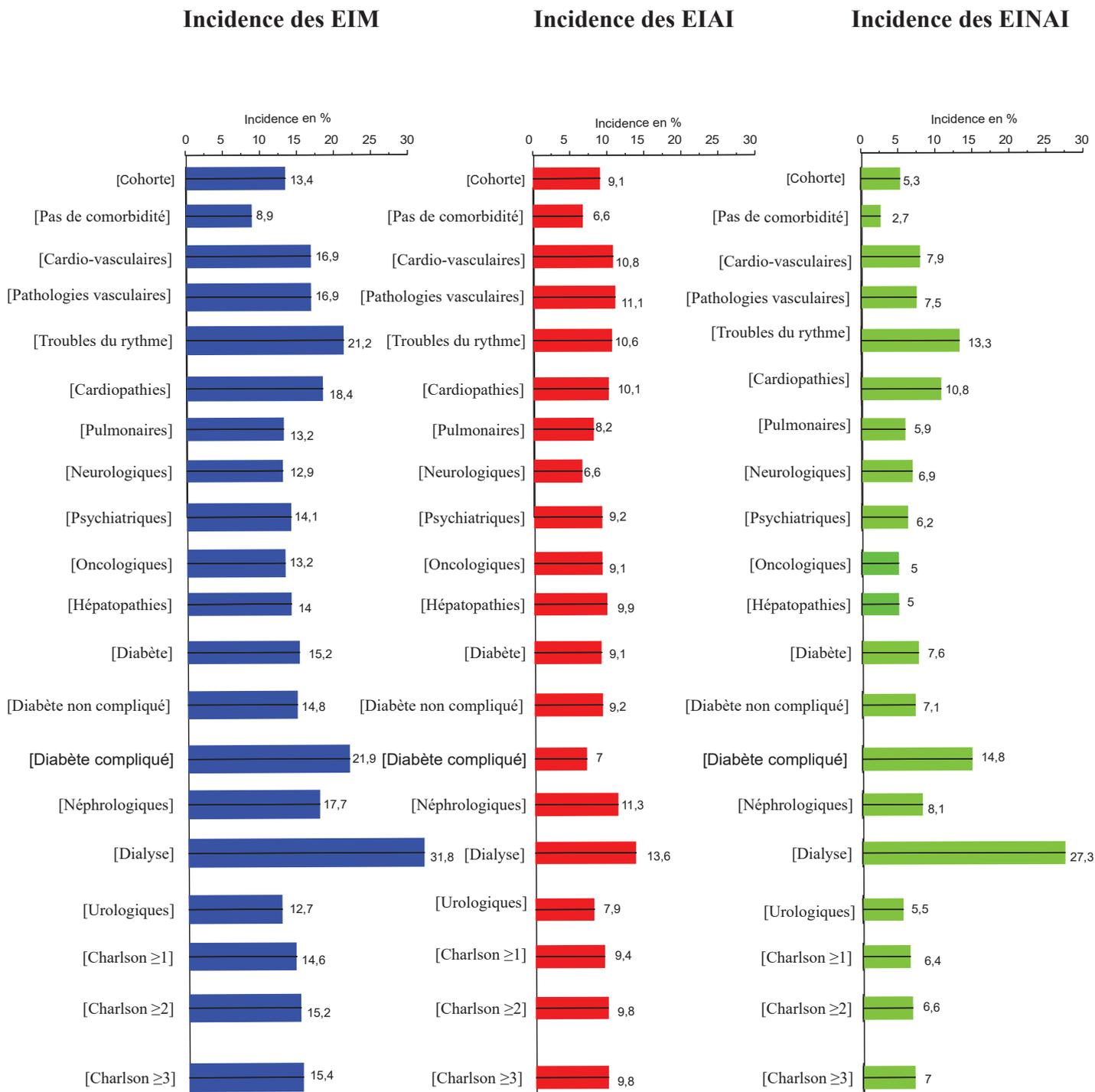
Annexe 3b: Incidences des EIAI en fonction de l'Age



Annexe 3c: Incidences des EINAI en fonction de l'Age

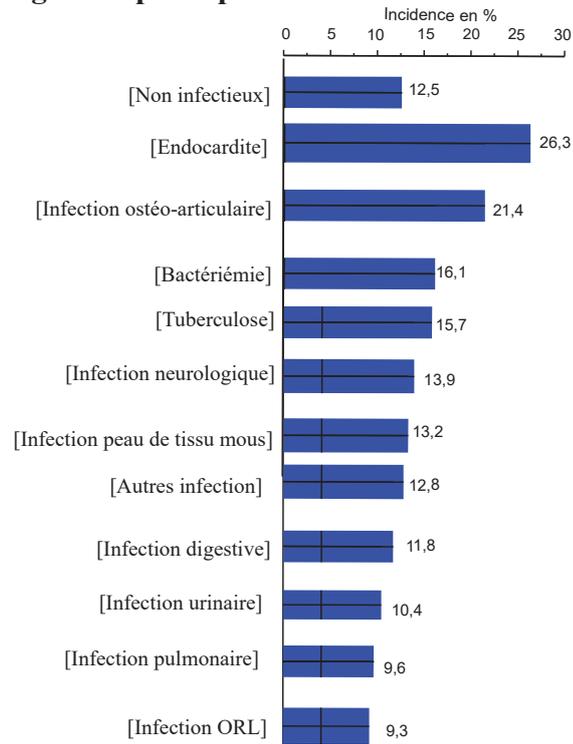


Annexe 4 : Incidence par comorbidité

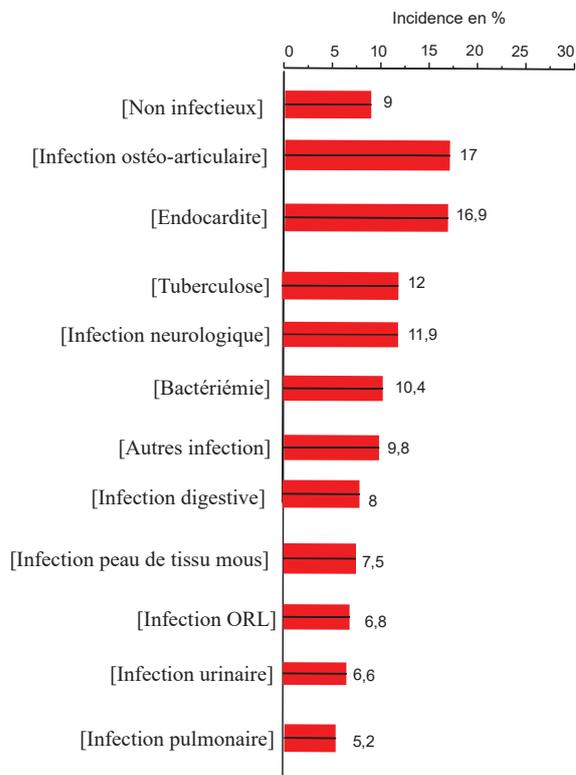


Annexe 5: Incidences par diagnostic principal

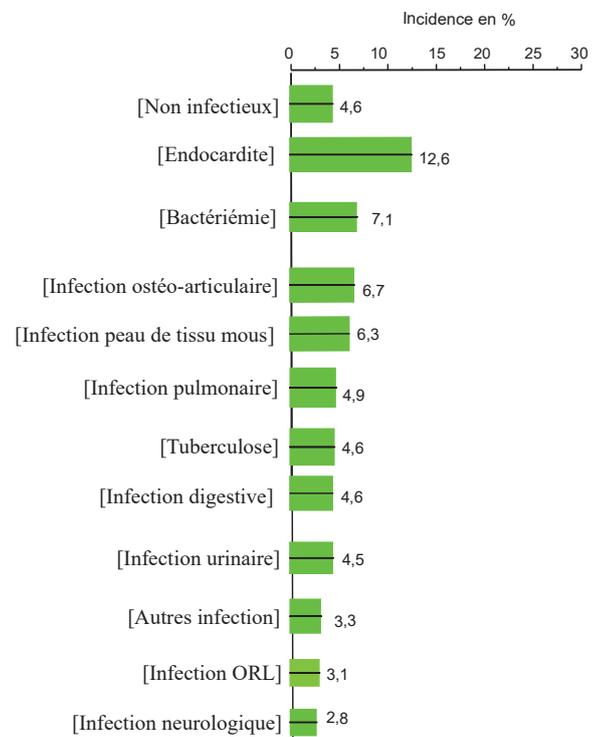
Annexe 5a : Incidences des EIM en fonction du diagnostic principal



Annexe 5b : Incidences des EIAI en fonction du diagnostic principal



Annexe 5c : Incidences des EINAI en fonction du diagnostic principal



Annexe 6 : Incidence par durée de séjour

Figure 6a : Incidences des EIM en fonction de la durée de séjour

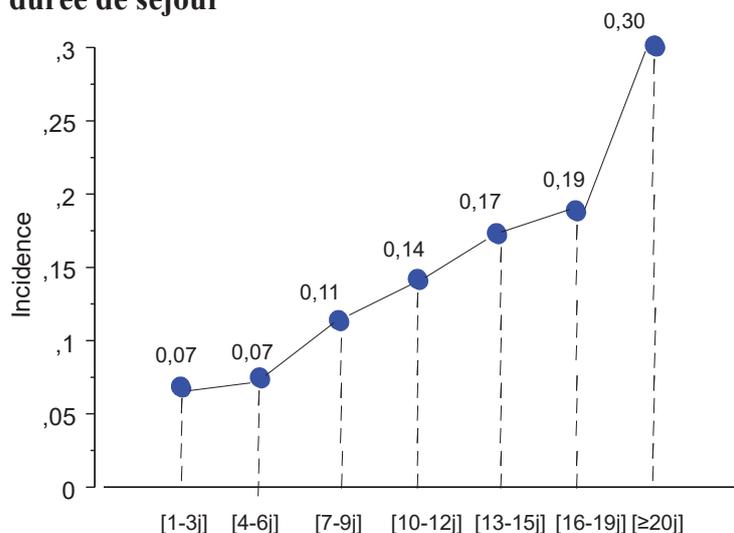


Figure 6b: Incidences des EIAI en fonction de la durée de séjour

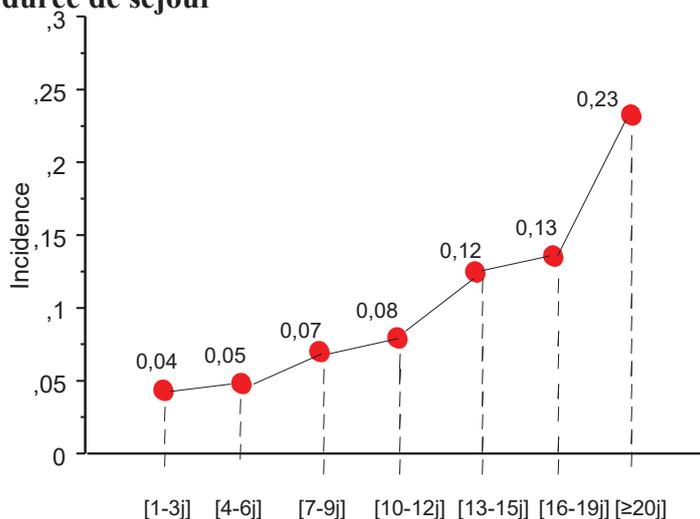
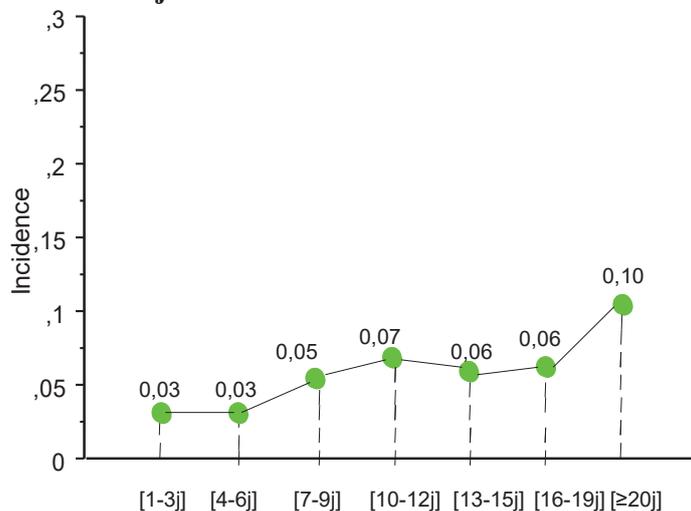


Figure 6c: Incidences des EINAI en fonction de la durée de séjour



Annexe 7 : Facteurs de risque d'Effets Indésirables Médicamenteux

Analyse univariée puis multivariée.

	EIM, n= 1328 (%)	pas d'EIM, n=8317 (%)	p	AOR	IC 95%
Sex ratio H/F	1,59	1,58			
Age (années)	66±18	63±19	<0,001		
<i>Age ≥ 75ans</i>	526 (40)	2836 (34)	<0,001		
Comorbidités					
Cardio-vasculaires :	731 (55)	3507 (42)	<0,001		
<i>Cardiopathies</i>	190 (14)	822 (10)	<0,001		
<i>Troubles du rythme</i>	232 (18)	839 (10)	<0,001	1,57	[1,33-1,85]
<i>Pathologies vasculaires</i>	608 (46)	2932 (35)	<0,001	1,32	[1,16-1,49]
Pulmonaires	305 (23)	1966 (24)	0,592		
Diabètes :	273 (21)	1489 (18)	0,020		
<i>non compliqué</i>	243 (18)	1357 (16)	0,071		
<i>compliqué</i>	25 (2)	97 (1)	0,030		
Hépatopathies	192 (14)	1152 (14)	0,553		
Neurologiques	167 (13)	1135 (14)	0,289		
Psychiatriques	139 (10)	852 (10)	0,804		
Urologiques	138 (10)	958 (12)	0,229		
Oncologiques	137 (10)	905 (11)	0,538		
Néphrologiques :	120 (9)	561 (7)	0,002		
<i>Dialyse</i>	5 (0,4)	13 (0,2)	0,084		
Score de Charlson					
≥ 1	881 (66)	5063 (61)	<0,001	1,17	[1,03-1,33]
≥ 2	484 (36)	2670 (32)	0,002		
≥ 3	237 (18)	1303 (16)	0,044		
Diagnostiques Principaux					
Infections ostéo-articulaires	398 (30)	1436 (17)	<0,001	1,53	[1,32-1,77]
Infections pulmonaires	244 (18)	2169 (26)	<0,001	0,81	[0,68-0,95]
Infections urinaires	229 (17)	1946 (23)	<0,001	0,77	[0,65-0,91]
Bactériémies	210 (16)	1081 (13)	0,005		
Infections peau et tissu mous	177 (13)	1119 (13)	0,900		
Endocardites	149 (11)	408 (5)	<0,001	1,72	[1,39-2,13]
Infections neurologiques	84 (6)	511 (6)	0,799		
Infections digestives	69 (5)	514 (6)	0,162		
Non infectieux	58 (4)	391 (5)	0,592		
Infections systémiques*	38 (3)	241 (3)	0,942		
Tuberculoses	33 (3)	175 (2)	0,375		
Infections ORL	26 (2)	270 (3)	0,011		
Durée de séjour (jours)	16±13	10±8	<0,001		
<i>Durée de séjour ≥ 14 jours</i>	612 (46)	1963 (24)	<0,001	2,29	[2,02-2,60]
Morbi-mortalité					
<i>Transfert en SI</i>	45 (3,39)	157 (1,89)	<0,001		
<i>Décès</i>	28 (2,11)	274 (3,29)	0,021		

Les durées de séjours ≤ 2 jours étaient exclues de l'analyse 492 séjours.

*Infections systémiques : infections touchant plusieurs organes.

Annexe 8 : Facteurs de risque de transfert en Réanimation.

Analyse univariée puis multivariée.

	Transfert en SI	pas de SI	p	AOR	IC 95%
	n=202 (%)	n= 9443 (%)			
Sex ratio H/F	1,9	1,6			
Age (années)	66±16	63±19	0,077		
<i>Age ≥ 75ans</i>	75 (37)	3287 (35)	0,494		
Comorbidités					
Cardio-vasculaires	99 (49)	4139 (44)	0,142		
Pulmonaires	47 (23)	2224 (23)	0,925		
Diabètes	40 (20)	1722 (18)	0,569		
Hépatopathies	28 (14)	1316 (14)	0,976		
Oncologiques	27 (13)	1015 (11)	0,236		
Neurologiques	25 (12)	1277 (13)	0,637		
Néphrologiques	23 (11)	658 (7)	0,015		
<i>Dialyse</i>	4 (2)	14 (0,1)	<0,001	8,42	[2,64-26,82]
Psychiatriques	19 (9)	972 (10)	0,681		
Urologiques	15 (7)	1081 (11)	0,075		
Score de Charlson					
≥ 1	143 (71)	5801 (61)	0,007	1,56	[1,14-2,13]
≥ 2	80 (40)	3074 (32)	0,034		
≥ 3	44 (22)	1496 (16)	0,023		
Diagnosics Principaux					
Infections pulmonaires	56 (28)	2357 (25)	0,370		
Infections ostéo-articulaires	48 (24)	1786 (19)	0,082	1,57	[1,10-2,24]
Endocardites	28 (14)	529 (6)	<0,001	3,02	[1,95-4,66]
Infections neurologiques	26 (13)	569 (6)	<0,001	2,94	[1,88-4,60]
Infections urinaires	25 (12)	2150 (23)	<0,001	0,62	[0,40-0,96]
Bactériémies	22 (11)	1269 (13)	0,293		
Infections peau et tissu mous	18 (9)	1278 (13)	0,057		
Non infectieux	15 (7)	434 (5)	0,059	1,83	[1,06-3,17]
Infections digestives	13 (6)	570 (6)	0,814		
Tuberculoses	6 (3)	202 (2)	0,421		
Infections systémiques*	4 (2)	275 (3)	0,434		
Infections ORL	0	296 (3)	0,011		
EIM					
<i>EIAI</i>	45 (22)	1283 (14)	<0,001		
<i>EINAI</i>	34 (17)	869 (9)	<0,001	1,91	[1,29-2,82]
<i>EINAI</i>	17 (8)	507 (5)	0,059		
Durée de séjour (jours)					
<i>Durée de séjour ≥ 14 jours</i>	10±9	11±9	<0,001		
	44 (22)	2531 (27)	0,110	0,52	[0,36-0,74]

Les durées de séjours ≤ 2 jours étaient exclues 492 séjours.

*Infections systémiques : infections touchant plusieurs organes.

Annexe 9 : Facteurs de risque de décès.

Analyse univariée puis multivariée.

	Décès	Vivant	p	AOR	IC 95%
	n=302 (%)	n= 9343 (%)			
Sex ratio H/F	1,8	1,6			
Age (années)	77±14	63±19	<0,001		
<i>Age ≥ 75ans</i>	200 (66)	3162 (34)	<0,001	3,43	[2,66-4,41]
Comorbidités					
Cardio-vasculaires	180 (60)	4058 (43)	<0,001		
<i>Cardiopathies</i>	52 (17)	960 (10)	<0,001		
<i>Troubles du rythme</i>	61 (20)	1010 (11)	<0,001		
<i>Pathologies vasculaires</i>	141 (47)	3399 (36)	<0,001		
Pulmonaires	55 (18)	2216 (24)	0,026	0,63	[0,46-0,88]
Diabètes	66 (22)	1696 (18)	0,101		
Oncologiques	67 (22)	975 (10)	<0,001	1,79	[1,32-2,42]
Neurologiques	68 (22)	1234 (13)	<0,001	1,46	[1,09-1,97]
Hépatopathies	36 (12)	1308 (14)	0,304		
Urologiques	45 (15)	1051 (11)	0,049		
Néphrologiques	43 (14)	638 (7)	<0,001	1,64	[1,14-2,37]
<i>Dialyse</i>	4 (1)	14 (0,1)	<0,001	9,11	[2,70-30,74]
Psychiatriques	23 (8)	968 (10)	0,122		
Score de Charlson					
≥ 1	228 (75)	5716 (61)	<0,001	1,53	[1,13-2,07]
≥ 2	146 (48)	3008 (32)	<0,001		
≥ 3	88 (29)	1452 (15)	<0,001		
Diagnostiques Principaux					
Infections pulmonaires	104 (34)	2309 (25)	<0,001	1,62	[1,21-2,17]
Bactériémies	67 (22)	1224 (13)	<0,001	1,88	[1,39-2,55]
Infections ostéo-articulaires	39 (13)	1795 (19)	0,006	0,62	[0,43-0,91]
Infections urinaires	48 (16)	2127 (23)	0,005	0,51	[0,36-0,72]
Infections peau et tissu mous	34 (11)	1262 (13)	0,259		
Endocardites	25 (8)	532 (6)	0,058		
Non infectieux	33 (11)	416 (4)	<0,001	2,68	[1,77-4,06]
Infections neurologiques	23 (8)	572 (6)	0,288		
Infections digestives	16 (5)	567 (6)	0,580		
Infections systémiques*	8 (3)	271 (3)	0,797		
Tuberculoses	3 (1)	205 (2)	0,157		
Infections ORL	1 (0,3)	295 (3)	0,005	0,12	[0,02-0,86]
EIM	28 (9)	1300 (14)	0,021		
<i>EIAI</i>	21 (7)	882 (9)	0,144		
<i>EINAI</i>	9 (3)	515 (5)	0,056	0,34	[0,17-0,68]
Durée de séjour (jours)	12±10	11±9	0,303		
<i>Durée de séjour ≥ 14 jours</i>	100 (33)	2475 (26)	0,010	1,42	[1,10-1,83]

Les durées de séjours ≤ 2 jours étaient exclues 492 séjours.

*Infections systémiques : infections touchant plusieurs organes.

Résumé

Impact des Effets Indésirables Médicamenteux en Infectiologie : Comparaison Anti-Infectieux et Non Anti-Infectieux

Introduction

Les médicaments sont d'autant plus prescrits qu'ils ont une réputation d'être bien tolérés. Il y a très peu de données dans la littérature comparant les classes thérapeutiques en pratique clinique. Nous avons comparé les effets secondaires liés aux anti-infectieux à ceux liés aux autres classes thérapeutiques en analysant leur impact sur la morbi-mortalité.

Méthode

Etude de cohorte monocentrique utilisant le tableau de bord d'hospitalisation d'un service d'Infectiologie de 34 lits. Ce dernier est renseigné pour chaque séjour par extraction de 28 paramètres issus du compte rendu, incluant données démographiques, comorbidités définies par leurs traitements, diagnostic et agent pathogène en cause, anti-infectieux prescrits et leurs effets secondaires définis par la nécessité d'un changement thérapeutique, les événements indésirables observés dont les effets secondaires des autres thérapeutiques. La morbi-mortalité était évaluée par la durée de séjour, le recours à la réanimation et la survenue du décès.

Résultats

10137 séjours étaient analysés de Janvier 2006 à décembre 2017; moyenne d'âge 63 ± 19 ans, sex-ratio H/F 1,6 0. Un total de 1128 séjours (11%) concernait des patients sans comorbidité traitée. Les 2 principales comorbidités étaient cardiaques (43%) et pulmonaires (24%). Un total de 1362 effets secondaires (13%). Les 2 molécules antibiotiques les plus fréquemment en cause étaient la rifampicine (147 cas) et les pénicillines (108 cas). Le total des effets secondaires des autres thérapeutiques était de 542 (5,3%). Les plus fréquemment en cause étaient les thérapeutiques des comorbidités cardiaques (268 cas) et les antalgiques (104 cas). La durée moyenne de séjour était de 11 ± 9 jours, de 17 ± 14 jours en cas d'effet secondaire d'un anti-infectieux et de 13 ± 9 jours en cas d'effet secondaire d'une autre thérapeutique ($p < 0,001$). Le taux de recours à la réanimation était de 2,93%, de 3,48% en cas d'effet secondaire d'un anti-infectieux et de 2,59% en cas d'effet secondaire d'un autre médicament. Le taux de décès était respectivement 3,47%, 2,36% et 1,65%.

Conclusion

En infectiologie, les effets secondaires liés aux anti-infectieux sont plus fréquents que ceux liés aux autres thérapeutiques. La morbidité associée implique leur prévention par les choix thérapeutiques.

Abstract

Impact of Adverse Drug Effects in Infectiology: Anti-Infectious and Non-Infectious Comparison

Introduction

Drugs are prescribed all the more as they have a well tolerated reputation. There are very few data in the literature comparing the therapeutic classes in clinical practice. We compared the side effects bound to the anti-infective to those bound to the other therapeutic classes by analyzing their impact on the morbi-mortality.

Method

A monocentric cohort study using the hospitalization dashboard of an infectiology unit of 34 beds. the latter is informed for each stay by extraction of 28 parameters from the hospital report, including demographic data, comorbidities defined by their treatments, diagnosis and pathogen in question, prescribed antibiotics and their side effects defined by the need for a therapeutic change, observed adverse events including side effects of other therapeutics. Morbi-mortality were assessed by the length of stay, ICU transfert and death occurrence.

Results

10137 stays were analyzed from January 2006 to December 2017; mean age 63 ± 19 years, sex ratio H / F 1.6 0. A total of 1128 stays (11%) involved patients without comorbidity treated. The 2 main comorbidities were cardiac (43%) and pulmonary (24%). A total of 1362 side effects (13%). The 2 antibiotic molecules most frequently involved were rifampicin (147 cases) and penicillin (108 cases). The total of the other therapies side effects were 542 (5.35%). The most frequently involved were the treatment of cardiac comorbidities (268 cases) and analgesics (104 cases). The average length of stay was 11 ± 9 days, 17 ± 14 days in the event of an anti-infective side effect and 13 ± 9 days in the event of an other therapeutics side effect ($p < 0.001$). The ICU transfert rate was 2.93%, 3.48% in case of an anti-infective side effect and 2,59% in case of another drug side effect. The death rate was respectively 3.47%, 2.36% and 1.65%.

Conclusion

In our infectiology unit, anti-infectives side effects are more frequent than those related to other therapies. The associated morbidity implies their prevention by therapeutic choices.



SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Résumé

Impact des Effets Indésirables Médicamenteux en Infectiologie : Comparaison Anti-Infectieux et Non Anti-Infectieux

Introduction

Les médicaments sont d'autant plus prescrits qu'ils ont une réputation d'être bien tolérés. Il y a très peu de données dans la littérature comparant les classes thérapeutiques en pratique clinique. Nous avons comparé les effets secondaires liés aux anti-infectieux à ceux liés aux autres classes thérapeutiques en analysant leur impact sur la morbi-mortalité.

Méthode

Etude de cohorte monocentrique utilisant le tableau de bord d'hospitalisation d'un service d'Infectiologie de 34 lits. Ce dernier est renseigné pour chaque séjour par extraction de 28 paramètres issus du compte rendu, incluant données démographiques, comorbidités définies par leurs traitements, diagnostic et agent pathogène en cause, anti-infectieux prescrits et leurs effets secondaires définis par la nécessité d'un changement thérapeutique, les événements indésirables observés dont les effets secondaires des autres thérapeutiques. La morbi-mortalité était évaluée par la durée de séjour, le recours à la réanimation et la survenue du décès.

Résultats

10137 séjours étaient analysés de Janvier 2006 à décembre 2017; moyenne d'âge 63 ± 19 ans, sex-ratio H/F 1,6 0. Un total de 1128 séjours (11%) concernait des patients sans comorbidité traitée. Les 2 principales comorbidités étaient cardiaques (43%) et pulmonaires (24%). Un total de 1362 effets secondaires (13%). Les 2 molécules antibiotiques les plus fréquemment en cause étaient la rifampicine (147 cas) et les pénicillines (108 cas). Le total des effets secondaires des autres thérapeutiques était de 542 (5,3%). Les plus fréquemment en cause étaient les thérapeutiques des comorbidités cardiaques (268 cas) et les antalgiques (104 cas). La durée moyenne de séjour était de 11 ± 9 jours, de 17 ± 14 jours en cas d'effet secondaire d'un anti-infectieux et de 13 ± 9 jours en cas d'effet secondaire d'une autre thérapeutique ($p < 0,001$). Le taux de recours à la réanimation était de 2,93%, de 3,48% en cas d'effet secondaire d'un anti-infectieux et de 2,59% en cas d'effet secondaire d'un autre médicament. Le taux de décès était respectivement 3,47%, 2,36% et 1,65%.

Conclusion

En infectiologie, les effets secondaires liés aux anti-infectieux sont plus fréquents que ceux liés aux autres thérapeutiques. La morbidité associée implique leur prévention par les choix thérapeutiques