



HAL
open science

Évènements indésirables médicamenteux liés aux antalgiques : une étude de cohorte rétrospective

Pablo Mirabail

► **To cite this version:**

Pablo Mirabail. Évènements indésirables médicamenteux liés aux antalgiques : une étude de cohorte rétrospective. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-03019614

HAL Id: dumas-03019614

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03019614>

Submitted on 23 Nov 2020

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DE MÉDECINE MONTPELLIER-NÎMES

THÈSE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement par
Pablo MIRABAIL

Le 17 octobre 2018

**ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES MÉDICAMENTEUX
LIÉS AUX ANTALGIQUES :
UNE ÉTUDE DE COHORTE RÉTROSPECTIVE**

Directeur de Thèse : Dr François JEDRYKA

JURY

Président : Pr Mustapha SEBBANE

Assesseurs: Dr Béatrice LOGNOS FOLCO

Dr Bernard CLARY

Dr François JEDRYKA

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DE MÉDECINE MONTPELLIER-NÎMES

THÈSE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement par
Pablo MIRABAIL

Le 17 octobre 2018

**ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES MÉDICAMENTEUX
LIÉS AUX ANTALGIQUES :
UNE ÉTUDE DE COHORTE RÉTROSPECTIVE**

Directeur de Thèse : Dr François JEDRYKA

JURY

Président : Pr Mustapha SEBBANE

Assesseurs: Dr Béatrice LOGNOS FOLCO

Dr Bernard CLARY

Dr François JEDRYKA

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2017 – 2018 PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves
 ALRIC Robert
 ARNAUD Bernard
 ASTRUC Jacques
 AUSSILLOUX Charles
 AVEROUS Michel
 AYRAL Guy
 BAILLAT Xavier
 BALDET Pierre
 BALDY-MOULINIER Michel
 BARMES Jean-Louis
 BARMES Pierre
 BANSARD Nicole
 BAYLET René
 BILLIARD Michel
 BLARD Jean-Marie
 BLAYAC Jean Pierre
 BLOTMAN Francis
 BONNEL François
 BOUDET Charles
 BOURGEOIS Jean-Marie
 BRUEL Jean Michel
 BUREAU Jean-Paul
 BRUNEL Michel
 CALLIS Albert
 CANAUD Bernard
 CASTELNAU Didier
 CHAPTAL Paul-André
 CIURANA Albert-Jean
 CLOT Jacques
 D'ATHIS Françoise
 DEMAILLE Jacques

DESCOMPS Bernard
 DIMEGLIO Alain
 DU CAILAR Jacques
 DUBOIS Jean Bernard
 DUMAS Robert
 DUMAZER Romain
 ECHENNE Bernard
 FABRE Serge
 FREREBEAU Philippe
 GALIFER René Benoît
 GODLEWSKI Guilhem
 GRASSET Daniel
 GROLLEAU-RAOUX Robert
 GUILHOU Jean-Jacques
 HERTAULT Jean
 HUMEAU Claude
 JAFFIOL Claude
 JANBON Charles
 JANBON François
 JARRY Daniel
 JOYEUX Henri
 LAFFARGUE François
 LALLEMANT Jean Gabriel
 LAMARQUE Jean-Louis
 LAPEYRIE Henri
 LESBROS Daniel
 LOPEZ François Michel
 LORIOT Jean
 LOUBATIERES Marie Madeleine
 MAGNAN DE BORNIER Bernard
 MARY Henri
 MATHIEU-DAUDE Pierre

MEYNADIER Jean
 MICHEL François-Bernard
 MICHEL Henri
 MION Charles
 MION Henri
 MIRO Luis
 NAVARRO Maurice
 NAVRATIL Henri
 OTHONIEL Jacques
 PAGES Michel
 PEGURET Claude
 POUGET Régis
 PUECH Paul
 PUJOL Henri
 PUJOL Rémy
 RABISCHONG Pierre
 RAMUZ Michel
 RIEU Daniel
 RIOUX Jean-Antoine
 ROCHEFORT Henri
 ROUANET DE VIGNE LAVIT
 Jean Pierre
 SAINT AUBERT Bernard
 SANCHO-GARNIER Hélène
 SANY Jacques
 SENAC Jean-Paul
 SERRE Arlette
 SIMON Lucien
 SOLASSOL Claude
 THEVENET André
 VIDAL Jacques
 VISIER Jean Pierre

Professeurs Émérites

ARTUS Jean-Claude
 BLANC François
 BOULENGER Jean-Philippe
 BOURREL Gérard
 BRINGER Jacques
 CLAUSTRES Mireille
 DAURES Jean-Pierre
 DAUZAT Michel
 DEDET Jean-Pierre
 ELEDJAM Jean-Jacques
 GUERRIER Bernard
 JOURDAN Jacques
 MAURY Michèle

MILLAT Bertrand
 MARES Pierre
 MONNIER Louis
 PRAT Dominique
 PRATLONG Francine
 PREFAUT Christian
 PUJOL Rémy
 ROSSI Michel
 SULTAN Charles
 TOUCHON Jacques
 VOISIN Michel
 ZANCA Michel

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric - Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie
BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation
COMBE Bernard - Rhumatologie
COSTA Pierre - Urologie
COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile
COUBES Philippe - Neurochirurgie
CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire
DAVY Jean Marc - Cardiologie
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Anesthésiologie-réanimation
DELAPORTE Eric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DOMERGUE Jacques - Chirurgie générale
DUFFAU Hugues - Neurochirurgie
DUJOLS Pierre - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
ELIAOU Jean François - Immunologie
FABRE Jean Michel - Chirurgie générale
GUILLOT Bernard - Dermato-vénéréologie
HAMAMAH Samir-Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HEDON Bernard-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian-Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir-Anesthésiologie-réanimation
JEANDEL Claude-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier-Réanimation ; médecine d'urgence
JORGENSEN Christian-Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier-Biophysique et médecine nucléaire
LANDAIS Paul-Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention
LARREY Dominique-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves-Anesthésiologie-réanimation
LE QUELLEC Alain-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MAUDELONDE Thierry - Biologie cellulaire
MERCIER Jacques - Physiologie
MESSNER Patrick - Cardiologie
MOURAD Georges-Néphrologie
PELLISSIER Jacques-Médecine physique et de réadaptation
RENARD Eric-Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques-Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIBSTEIN Jean-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
RIPART Jacques-Anesthésiologie-réanimation
ROUANET Philippe-Cancérologie ; radiothérapie
SCHVED Jean François-Hématologie; Transfusion
TAOUREL Patrice-Radiologie et imagerie médicale
UZIEL Alain -Oto-rhino-laryngologie
VANDE PERRE Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc-Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia-Hématologie ; transfusion
AVIGNON Antoine-Nutrition
AZRIA David -Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria-Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul-Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BLANC Pierre-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric-Chirurgie digestive

BOULOT Pierre-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
 CAMBONIE Gilles -Pédiatrie
 CAMU William-Neurologie
 CANOVAS François-Anatomie
 CARTRON Guillaume-Hématologie ; transfusion
 CHAMMAS Michel-Chirurgie orthopédique et traumatologique
 COLSON Pascal-Anesthésiologie-réanimation
 CORBEAU Pierre-Immunologie
 COSTES Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
 COURTET Philippe-Psychiatrie d'adultes ; addictologie
 CYTEVAL Catherine-Radiologie et imagerie médicale
 DADURE Christophe-Anesthésiologie-réanimation
 DAUVILLIERS Yves-Physiologie
 DE TAYRAC Renaud-Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
 DEMARIA Roland-Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
 DEMOLY Pascal-Pneumologie ; addictologie
 DEREURE Olivier-Dermatologie - vénéréologie
 DROUPY Stéphane -Urologie
 DUCROS Anne-Neurologie -
 FRAPIER Jean-Marc-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
 KLOUCHE Kada-Réanimation ; médecine d'urgence
 KOENIG Michel-Génétique moléculaire
 LABAUGE Pierre- Neurologie
 LAFFONT Isabelle-Médecine physique et de réadaptation
 LAVABRE-BERTRAND Thierry-Cytologie et histologie
 LECLERCQ Florence-Cardiologie
 LEHMANN Sylvain-Biochimie et biologie moléculaire
 LUMBROSO Serge-Biochimie et Biologie moléculaire
 MARIANO-GOULART Denis-Biophysique et médecine nucléaire
 MATECKI Stéfan -Physiologie
 MEUNIER Laurent-Dermato-vénéréologie
 MONDAIN Michel-Oto-rhino-laryngologie
 MORIN Denis-Pédiatrie
 NAVARRO Francis-Chirurgie générale
 PAGEAUX Georges-Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
 PETIT Pierre-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
 PERNEY Pascal-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
 PUJOL Jean Louis-Pneumologie ; addictologie
 PUJOL Pascal-Biologie cellulaire
 PURPER-OUAKIL Diane-Pédopsychiatrie ; addictologie
 QUERE Isabelle-Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
 SOTTO Albert-Maladies infectieuses ; maladies tropicales
 TOUITOU Isabelle-Génétique
 TRAN Tu-Anh-Pédiatrie
 VERNHET Hélène-Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

ASSENAT Éric-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
 BERTHET Jean-Philippe-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
 BOURDIN Arnaud-Pneumologie ; addictologie
 CANAUD Ludovic-Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire
 CAPDEVIELLE Delphine-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
 CAPTIER Guillaume-Anatomie
 CAYLA Guillaume-Cardiologie
 CHANQUES Gérard-Anesthésiologie-réanimation
 COLOMBO Pierre-Emmanuel-Cancérologie ; radiothérapie
 COSTALAT Vincent-Radiologie et imagerie médicale
 COULET Bertrand-Chirurgie orthopédique et traumatologique
 CUVILLON Philippe-Anesthésiologie-réanimation
 DAIEN Vincent-Ophtalmologie
 DE VOS John-Cytologie et histologie
 DORANDEU Anne-Médecine légale -
 DUPEYRON Arnaud-Médecine physique et de réadaptation
 FESLER Pierre-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
 GARREL Renaud -Oto-rhino-laryngologie
 GAUJOUX Viala Cécile-Rhumatologie

GENEVIEVE David-Génétique
 GODREUIL Sylvain-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
 GUILLAUME Sébastien-Urgences et Post urgences psychiatriques -
 GUILPAIN Philippe-Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
 GUIU Boris-Radiologie et imagerie médicale
 HAYOT Maurice-Physiologie
 HOUEDE Nadine-Cancérologie ; radiothérapie
 JACOT William-Cancérologie ; Radiothérapie
 JUNG Boris-Réanimation ; médecine d'urgence
 KALFA Nicolas-Chirurgie infantile
 KOUYOUMDJIAN Pascal-Chirurgie orthopédique et traumatologique
 LACHAUD Laurence-Parasitologie et mycologie
 LALLEMANT Benjamin-Oto-rhino-laryngologie
 LAVIGNE Jean-Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
 LE MOING Vincent-Maladies infectieuses ; maladies tropicales
 LETOUZEY Vincent-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
 LOPEZ CASTROMAN Jorge-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
 LUKAS Cédric-Rhumatologie
 MAURY Philippe-Chirurgie orthopédique et traumatologique
 MILLET Ingrid-Radiologie et imagerie médicale
 MORANNE Olivier-Néphrologie
 MOREL Jacques -Rhumatologie
 NAGOT Nicolas-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
 NOCCA David-Chirurgie digestive
 PANARO Fabrizio-Chirurgie générale
 PARIS Françoise-Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
 PASQUIE Jean-Luc-Cardiologie
 PEREZ MARTIN Antonia-Physiologie
 POUDEROUX Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
 PRUDHOMME Michel-Anatomie
 RIGAU Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
 RIVIER François-Pédiatrie
 ROGER Pascal-Anatomie et cytologie pathologiques
 ROSSI Jean François-Hématologie ; transfusion
 ROUBILLE François-Cardiologie
 SEBBANE Mustapha-Anesthésiologie-réanimation
 SEGNARBIEUX François-Neurochirurgie
 SIRVENT Nicolas-Pédiatrie
 SOLASSOL Jérôme-Biologie cellulaire
 SULTAN Ariane-Nutrition
 THOUVENOT Éric-Neurologie
 THURET Rodolphe-Urologie
 VENAIL Frédéric-Oto-rhino-laryngologie
 VILLAIN Max-Ophtalmologie
 VINCENT Denis -Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
 VINCENT Thierry-Immunologie
 WOJTUSCISZYN Anne-Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

1^{re} classe :

COLINGÉ Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

2^{ème} classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire

VISIER Laurent - Sociologie, démographie

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

2^{ème} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIÉS - Médecine Générale

DAVID Michel
RAMBAUD Jacques

PROFESSEUR ASSOCIÉ - Médecine

BESSIS Didier - Dermato-vénéréologie)
PERRIGAULT Pierre-François - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

CACHEUX-RATABOUL Valère-Génétique
CARRIERE Christian-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale-Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HILLAIRE-BUYS Dominique-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PELLESTOR Franck-Cytologie et histologie
PUJOL Joseph-Anatomie
RAMOS Jeanne-Anatomie et cytologie pathologiques
RICHARD Bruno-Thérapeutique ; addictologie
RISPAIL Philippe-Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
STOEBNER Pierre -Dermato-vénéréologie

MCU-PH de 1^{re} classe

ALLARDET-SERVENT Annick-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
BADIOU Stéphanie-Biochimie et biologie moléculaire
BOUDOUSQ Vincent-Biophysique et médecine nucléaire
BOULLE Nathalie-Biologie cellulaire
BOURGIER Céline-Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline-Hématologie biologique
COSSEE Mireille-Génétique Moléculaire
GABELLE DELOUSTAL Audrey-Neurologie
GIANSILY-BLAIZOT Muriel-Hématologie ; transfusion
GIRARDET-BESSIS Anne-Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine-Hématologie ; transfusion
LE QUINTREC Moglie-Néphrologie
MATHIEU Olivier-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas-Neuroradiologie
MOUZAT Kevin-Biochimie et biologie moléculaire
PANABIERES Catherine-Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal-Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris-Physiologie
STERKERS Yvon-Parasitologie et mycologie
TUAILLON Edouard-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YACHOUH Jacques-Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MCU-PH de 2^{ème} classe

BERTRAND Martin-Anatomie
BRUN Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
DU THANH Aurélie-Dermato-vénéréologie
GALANAUD Jean Philippe-Médecine Vasculaire
GOUZI Farès-Physiologie
JEZIORSKI Eric-Pédiatrie
KUSTER Nils-Biochimie et biologie moléculaire
LESAGE François-Xavier-Médecine et Santé au Travail
MAKINSON Alain-Maladies infectieuses, Maladies tropicales
MURA Thibault-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie-Psychiatrie d'adultes ; addictologie
THEVENIN-RENE Céline-Immunologie

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - Médecine Générale

COSTA David
FOLCO-LOGNOS Béatrice

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS - Médecine Générale

CLARY Bernard
GARCIA Marc
MILLION Elodie
PAVAGEAU Sylvain
REBOUL Marie-Catherine
SEGURET Pierre

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

Maîtres de Conférences hors classe

BADIA Eric - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine - Neurosciences
BERNEX Florence - Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine - Sciences du médicament et des autres produits de santé
CHAZAL Nathalie - Biologie cellulaire
DELABY Constance - Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
LADRET Véronique - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINE Sébastien - Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel - Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine - Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent - Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme - Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie - Neurosciences
MOUTOT Gilles - Philosophie
PASSERIEUX Emilie - Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie - Histologie
TAULAN Magali - Biologie Cellulaire

PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

CLAIRE DAIEN-Rhumatologie
BASTIDE Sophie-Epidémiologie, économie de la santé et prévention
FAILLIE Jean-Luc-
Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
GATINOIS Vincent-Histologie, embryologie et cytogénétique
HERLIN Christian -Chirurgie plastique ; reconstructrice et esthétique ; brûlologie
HERRERO Astrid-Chirurgie générale
PANTEL Alix-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie-Thérapeutique, médecine d'urgence ; addictologie
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
TORRE Antoine-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Mustapha SEBBANE, pour m'avoir fait confiance en me permettant de travailler sur ce projet ambitieux, et pour avoir accepté de présider mon jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

À Madame le Docteur Béatrice LOGNOS FOLCO, pour avoir accepté de juger mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

À Monsieur le Docteur Bernard CLARY, pour avoir également accepté de participer à mon jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

À Monsieur le Docteur François JEDRYKA, pour avoir accepté avec enthousiasme d'être mon directeur de thèse. Pour le temps que tu as consacré à ce travail, pour ta disponibilité, tes conseils précieux, et ta bonne humeur. Merci !

À tous les services qui m'ont formé, aux médecins que j'ai pu rencontrer qui m'ont transmis leur savoir, le désir d'exercer ce beau métier et, je l'espère, leur humanité. Mais également aux paramédicaux qui m'ont aussi beaucoup appris et sans l'engagement desquels, dans le contexte actuel, l'hôpital public ne serait plus que l'ombre de lui-même.

À mes parents, pour m'avoir permis de réaliser d'aussi longues et passionnantes études, pour votre soutien et votre amour.

À ma sœur, je suis fier d'être ton frère.

À Sarah, Vincent, Pierre, et Jean-Louis, pour toutes ces années passées ensemble à Bordeaux, à travailler, à s'évader, à rire... La distance ne ternira pas notre amitié.

Aux belles rencontres que j'ai pu faire durant mon internat, aux « Carcassonnais », à la « Team Randonnée », à tous ceux qui me font l'honneur de leur présence le jour de ma soutenance.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	13
- La douleur et ses traitements médicamenteux	13
- La iatrogénie médicamenteuse	13
- Vers une crise française des opioïdes ?	14
- Objectifs de l'étude	15
MATÉRIEL ET MÉTHODES	17
- Définitions retenues	17
- Recueil des données	18
- Diagnostic d'événement indésirable médicamenteux (EIM)	19
- Critères d'inclusion	20
- Méthodes d'analyse	20
RÉSULTATS	21
- Caractéristiques générales de la population d'étude	21
- Répartition des antalgiques	23
- Motifs de consultation	25
- Description globale des événements indésirables médicamenteux.....	25
- EIM liés au paracétamol	27
- EIM liés aux AINS	28
- EIM liés aux corticoïdes	29
- EIM liés au néfopam	29
- EIM liés aux associations paracétamol/opium	30
- EIM liés au tramadol	31
- EIM liés à la codéine.....	32
- EIM liés aux antalgiques de palier 3	33

DISCUSSION	35
- Des EIM liés aux antalgiques fréquents et graves	35
- Automédication et risque d'EIM	35
- Corticoïdes et infections.....	36
- Antalgiques et troubles de la vigilance.....	36
- Codéine et troubles digestifs.....	37
- Opioides forts et EIM	38
- Limites de l'étude.....	39
CONCLUSION	40
BIBLIOGRAPHIE	41
ANNEXES	45
Annexe 1 : Les paliers antalgiques de l'OMS.....	45
Annexe 2 : Questionnaire de recueil – Page 1/6.....	46
Annexe 3 : Questionnaire de recueil – Page 2/6.....	47
Annexe 4 : Questionnaire de recueil – Page 3/6.....	48
Annexe 5 : Questionnaire de recueil – Page 4/6.....	49
Annexe 6 : Questionnaire de recueil – Page 5/6.....	50
Annexe 7 : Questionnaire de recueil – Page 6/6.....	51
SERMENT	52

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- **AEG** : altération de l'état général
- **AINS** : anti-inflammatoire non stéroïdien
- **ALAT** : alanine amino-transférase
- **ANSM** : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- **ASAT** : aspartate amino-transférase
- **ATC** : Anatomique, Thérapeutique et Chimique
- **BPCO** : broncho-pneumopathie chronique obstructive
- **CHU** : Centre Hospitalier Universitaire
- **CNHIM** : Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament
- **DCI** : dénomination commune internationale
- **DFG** : débit de filtration glomérulaire
- **EIM** : évènement indésirable médicamenteux
- **EVA** : échelle visuelle analogique
- **FMC** : filière médico-chirurgicale
- **GGT** : gammaglutamyl-transférase
- **HAS** : Haute Autorité de Santé
- **HTA** : hypertension artérielle
- **IASP** : International Association for the Study of Pain
- **IMC** : indice de masse corporelle
- **IR** : insuffisance rénale
- **IV** : intra-veineux
- **LI** : libération immédiate
- **LP** : libération prolongée
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **PAL** : phosphatase alcaline
- **SAU** : service d'accueil des urgences
- **SAUV** : salle d'accueil des urgences vitales
- **SDF** : sans domicile fixe
- **SETD** : Société d'Étude et de Traitement de la Douleur
- **UHCDA** : Unité d'Hospitalisation Courte Durée Adultes
- **VIH** : virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION

La douleur et ses traitements médicamenteux

La douleur est un symptôme fréquent en médecine générale et aux urgences. Elle est définie de la même façon par l'IASP (International Association for the Study of Pain) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme une « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle, ou décrite en termes évoquant une telle lésion^(1,2). »

Le traitement médicamenteux de la douleur repose principalement sur l'association d'antalgiques et de co-antalgiques. L'OMS classe les antalgiques en 3 paliers distinctifs (*Annexe 1*)⁽³⁾. Le palier 1 correspond aux antalgiques non opioïdes, c'est-à-dire dont les effets ne sont pas analogues à ceux de l'opium : paracétamol, anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens (AINS) et néfopam. Le palier 2 comprend les opioïdes faibles, à savoir : codéine, dextropropoxyphène (retiré du marché), tramadol et poudre d'opium. Enfin, le palier 3 regroupe les opioïdes forts, avec notamment morphine, oxycodone, fentanyl, méthadone, hydromorphone et buprénorphine. Les médicaments co-antalgiques correspondent par exemple aux médicaments des douleurs neuropathiques tels que certains anti-épileptiques ou anti-dépresseurs, aux anti-spasmodiques, ou encore aux myorelaxants.

La iatrogénie médicamenteuse

« *Primum non nocere.* » Cette célèbre locution latine est attribuée à Hippocrate, père de la médecine. Elle peut être traduite ainsi : « *En premier, ne pas nuire.* » Ce précepte est un des fondements même de la médecine : évaluer en permanence la balance bénéfice-risque de chaque thérapeutique, et éviter la iatrogénie.

L'OMS définit la iatrogénie médicamenteuse comme « toute réponse néfaste et non recherchée à un médicament survenant à des doses utilisées chez l'homme à des fins de prophylaxie, de diagnostic et de traitement⁽²⁾. » Elle inclut notamment les effets indésirables des médicaments.

La iatrogénie médicamenteuse est un problème de santé publique, et tout particulièrement chez les personnes âgées - définies comme les sujets de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polyopathologiques - chez qui elle représente un coût humain et économique très élevé^(4,5). En effet, en 2011, le nombre de décès à l'hôpital liés à la iatrogénie était de 7 457 par an, et plus de 115 000 patients de plus de 65 ans étaient hospitalisés pour iatrogénie⁽⁶⁾. Ainsi, on estime que 6 à 30% des hospitalisations

sont liées à la iatrogénie médicamenteuse en population âgée⁽⁷⁾ : les effets indésirables médicamenteux sont deux fois plus fréquents après 65 ans^(8,9) et conduisent dans 10 à 20% des cas à une hospitalisation^(5,9). De plus, l'incidence des événements iatrogéniques médicamenteux est estimée à 5% des personnes âgées vivant à domicile par an⁽¹⁰⁾, et celle-ci est encore plus importante chez les personnes âgées institutionnalisées, atteignant jusqu'à 7% de résidents par mois⁽¹¹⁾.

Par ailleurs, 30 à 60% des effets indésirables médicamenteux chez la personne âgée seraient prévisibles et évitables. Ils sont le plus souvent la conséquence d'une erreur thérapeutique, d'une mauvaise observance ou d'une automédication inappropriée^(9,12).

Vers une crise française des opioïdes ?

Depuis quelques années, on assiste à une véritable « crise des opioïdes » aux États-Unis : entre 1999 et 2012, les ventes de ces antalgiques ont quadruplé⁽¹³⁾, et le nombre de décès liés aux antalgiques opioïdes a plus que triplé⁽¹⁴⁾. En 2016, le nombre de décès par overdose d'opioïdes y était 5 fois plus élevé qu'en 1999, et plus de 42 000 décès imputables aux opioïdes ont été relevés, c'est-à-dire plus que le nombre de décès liés aux accidents de la route⁽¹⁵⁾ et plus que le nombre annuel de décès dus au VIH lors du paroxysme de l'épidémie⁽¹⁶⁾.

Dans une moindre mesure, une cinétique similaire semble se dessiner dans d'autres pays : l'usage des antalgiques opioïdes a plus que doublé dans le monde entre 2001 et 2013, et plus particulièrement en Amérique du Nord, en Europe de l'Ouest, en Europe Centrale, et en Océanie⁽¹⁷⁾. Ainsi, au Canada, les délivrances d'opioïdes forts ont augmenté de 43% entre 2005 et 2011⁽¹⁸⁾, et elles ont quadruplé en Australie de 1990 à 2014⁽¹⁹⁾. Au Royaume-Uni, le nombre de patients consommateurs d'opioïdes forts a augmenté de 466% entre 2000 et 2010⁽²⁰⁾ tandis que, sur la même période, en Allemagne, on observait une augmentation de 37% des patients ayant bénéficié de la prescription d'un opioïde⁽²¹⁾.

La France, quant à elle, n'est pas épargnée par ce phénomène. En 2015, la prévalence des français avec au moins une délivrance d'un médicament antalgique dans l'année était de 72.1%, et celle des français avec au moins une délivrance d'un antalgique opioïde dans l'année était de 18.2%⁽²²⁾. Entre 2004 et 2017, l'usage des antalgiques opioïdes forts y a plus que doublé⁽²³⁾. Parallèlement, on a pu assister à une augmentation du nombre d'événements indésirables graves liés aux antalgiques opioïdes en France. Ainsi, de 2000 à 2015, les hospitalisations pour overdose de

médicaments opioïdes ont augmenté de 128%, et, entre 2000 et 2014, les décès liés à une overdose d'antalgiques opioïdes ont significativement augmenté de 161%⁽²⁴⁾. Cela résulte entre autres des campagnes d'élargissement de l'accès aux antalgiques et de l'élargissement de leurs autorisations de prescription et de remboursement aux douleurs non cancéreuses⁽²⁵⁻²⁷⁾. En effet, la douleur est un symptôme qui est mieux pris en compte par les médecins, et on constate que l'utilisation des opioïdes forts est de moins en moins réservée aux patients avec des douleurs cancéreuses ou en soins palliatifs comme cela a pu être le cas dans le passé, avec notamment, en France, une augmentation de 88% de l'usage de ces traitements dans les douleurs chroniques non cancéreuses entre 2004 et 2017⁽²³⁾. De plus, la majorité des patients hospitalisés pour intoxication aux opioïdes n'ont ni cancer, ni situation palliative, ni addiction^(28,29).

Ainsi, c'est un véritable problème de santé publique. Il semble nécessaire que les autorités publiques et le corps médical en prennent pleinement conscience pour éviter une crise française des opioïdes d'une ampleur similaire à celle des États-Unis. Les médecins généralistes et les urgentistes sont des prescripteurs fréquents d'opioïdes^(30,31), et leur implication paraît donc incontournable si l'on veut endiguer ce phénomène.

Objectifs de l'étude

Actuellement, dans la littérature scientifique, peu d'études de grande ampleur évaluent les facteurs de risque d'apparition d'évènements indésirables chez les patients bénéficiant d'un traitement par antalgique. Pourtant, dans le contexte actuel, la connaissance précise de ces facteurs de risque permettrait une meilleure utilisation de chaque antalgique, et notamment des opioïdes. Cela serait ainsi une aide précieuse au médecin généraliste, dans son rôle de coordonnateur du soin, et de prescripteur fréquent d'antalgiques. Cela serait également un atout pour l'urgentiste, confronté régulièrement aux douleurs aiguës, qui initie fréquemment des traitements antalgiques chez des patients qu'il ne peut pas suivre et donc chez qui il ne peut pas réévaluer le rapport bénéfice-risque de ces médicaments.

Par ailleurs, la plupart des recherches scientifiques publiées sur le sujet étudient, pour une classe d'antalgiques donnée, les associations entre la survenue de certains évènements indésirables et des facteurs de risque déjà suspectés, car déclarés voire déjà étudiés, parce qu'étant les plus fréquents. Il n'y a donc pas la place pour la recherche de nouveaux facteurs de risque ou celle d'évènements indésirables jusque-là non connus. Et c'est là un des intérêts majeurs de notre travail, qui est le premier sur le

sujet à s'appuyer sur une base de données, et donc sur une grande cohorte de patients, permettant ainsi de répondre à cette problématique.

L'objectif principal de cette étude était de décrire la population de patients ayant consulté aux urgences adultes du CHU de Montpellier entre 2011 – année d'arrêt de commercialisation du dextropropoxyphène⁽³²⁾ – et 2018, et avec au moins un antalgique potentiellement pourvoyeur d'évènements indésirables dans leur liste de traitements.

Les objectifs secondaires étaient, pour chaque type d'antalgiques, de décrire l'échantillon de patients présentant un évènement indésirable médicamenteux imputable à ce traitement, et de mettre en évidence des profils de patients à risque d'en développer.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Nous avons mené une étude de cohorte rétrospective.

Définitions retenues

Le terme « évènement indésirable associé aux soins » est défini par la Haute Autorité de Santé (HAS)⁽³³⁾ comme un « évènement inattendu qui perturbe ou retarde le processus de soin, ou impacte directement le patient dans sa santé. Cet évènement est consécutif aux actes de prévention, de diagnostic ou de traitement. Il s'écarte des résultats escomptés ou des attentes du soin et n'est pas lié à l'évolution naturelle de la maladie ». Dans notre étude, nous regroupons sous le terme « évènement indésirable médicamenteux (EIM) » la survenue d'un effet indésirable médicamenteux, la participation iatrogène médicamenteuse à une situation pathologique, et le mésusage médicamenteux.

Toujours selon la HAS⁽³⁴⁾, un évènement indésirable grave est « un évènement inattendu au regard de l'état de santé et de la pathologie de la personne et dont les conséquences sont le décès, la mise en jeu du pronostic vital, la survenue probable d'un déficit fonctionnel permanent y compris une anomalie ou une malformation congénitale ». Dans le cadre de notre étude, nous avons donc défini un EIM grave comme un EIM entraînant un décès, mettant en jeu le pronostic vital ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation.

Un effet indésirable médicamenteux est défini de manière similaire par l'OMS et par la Communauté Européenne^(2,35) comme « une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique ». Nous avons inclus sous cette dénomination tous les dommages considérés comme provoqués par le médicament seul, et exclus les dommages liés à une interaction médicamenteuse ou consécutifs à un mésusage.

Dans notre étude, la participation iatrogène du médicament à une situation pathologique correspond à un rôle favorisant ou aggravant de ce dernier, et notamment par le biais de potentielles interactions médicamenteuses.

Le mésusage est défini par le Code de la Santé Publique⁽³⁶⁾ comme « une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques ». Pour les besoins de notre étude, nous avons

retiré le qualificatif « intentionnel » de cette définition, le mésusage pouvant donc être volontaire (par exemple, un arrêt volontaire de traitement) ou involontaire (par exemple, un oubli de prise de traitement). La mauvaise observance thérapeutique est alors considérée comme une forme de mésusage.

Recueil des données

Notre travail s'est appuyé sur une base de données gérée par le service des urgences du CHU de Montpellier en collaboration avec l'équipe de pharmacie. En effet, depuis novembre 2011, une équipe pharmaceutique – 1 interne et 4 étudiants hospitaliers en pharmacie – est intégrée au sein du service des urgences pour y mener une mission de conciliation médicamenteuse au lit du malade, et cela au niveau de la filière médico-chirurgicale (FMC), de la salle de déchoquage (SAUV) et de l'Unité d'Hospitalisation Courte Durée Adultes (UHADA).

Pour chaque patient consultant aux urgences adultes dans ces secteurs et ayant donné son accord, les membres de cette équipe remplissent un questionnaire standardisé (*Annexes 2 à 7*) par interrogatoire du patient lui-même ou d'un accompagnant, et analyse du dossier médical informatisé. Les lignes thérapeutiques issues des ordonnances ambulatoires sont ainsi retranscrites (*Annexe 5*). En cas de doute, ces dernières sont vérifiées auprès du médecin prescripteur ou de la pharmacie de délivrance par contact téléphonique.

Pour chaque patient, sont également relevés les paramètres morphologiques (âge, sexe, taille, poids, IMC), les antécédents médico-chirurgicaux, le mode de vie (domicile, hôpital/institution ou SDF), les constantes physiologiques et les résultats des analyses biologiques réalisées lors de la consultation aux urgences.

L'observance thérapeutique est appréciée par le test de GIRERD (*Annexe 6*). Ce questionnaire standardisé simple de 6 questions a été créé en 2001, initialement pour évaluer l'observance dans l'hypertension artérielle (HTA) en milieu spécialisé⁽³⁷⁾. Le patient est jugé "*bon observant*" s'il répond "*oui*" aux 6 questions, "*non observant mineur*" s'il répond "*non*" à 1 ou 2 questions, ou "*non observant*" s'il répond non à plus de 2 questions. En 2004, le Collège Régional des Généralistes Enseignants (CRGE) a réalisé un travail pour tester sa validité en consultation de médecine générale⁽³⁸⁾ : il en est ressorti que ce questionnaire pouvait être un outil d'évaluation de l'observance du traitement de l'HTA en pratique de médecine générale. Par la suite, l'utilisation de ce questionnaire a été élargie à tout traitement chronique par l'Assurance Maladie⁽³⁹⁾.

L'éventuelle présence d'une automédication est également évaluée par l'équipe pharmaceutique (*Annexe 6*), y compris concernant les traitements homéopathiques, la phytothérapie ou encore l'aromathérapie.

Diagnostic d'événement indésirable médicamenteux

Chez chaque patient, l'interne en pharmacie évalue la présence d'un événement indésirable médicamenteux (EIM) ou en rapport avec un dispositif médical (*Annexe 7*). Pour ce faire, pour chaque ordonnance, l'interne teste les potentielles interactions médicamenteuses et ne retient que celles validées par la base de données Thériaque® et compatibles avec le motif de consultation aux urgences. Il vérifie également le profil d'effets indésirables connus de chaque molécule et, là encore, retient ceux compatibles avec le motif de consultation. Thériaque® est une base de données, agréée par la HAS, qui est entretenue par le Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM), structure gérée par des pharmaciens des hôpitaux. Elle intègre des informations sur l'ensemble des médicaments disponibles en France, dont leurs effets indésirables connus, et permet notamment d'analyser une ordonnance pour obtenir des alertes concernant les risques d'interactions médicamenteuses.

Toute situation où l'interne en pharmacie juge que le médicament peut avoir participé de manière indirecte au motif de consultation mais n'a pas été retenu par le moteur d'interaction, ainsi que toute situation litigieuse, sont ensuite discutées entre pharmaciens, médecins urgentistes et les membres du service de pharmacovigilance de l'hôpital, lors de réunions de concertation pluridisciplinaire hebdomadaires afin de confirmer le diagnostic, de préciser la nature de l'EIM et d'évaluer la présence ou non d'un mésusage, volontaire ou non.

En cas d'EIM, la gravité de ce-dernier est qualifiée de manière croissante comme suit :

- 1 : Régression spontanée
- 2 : Régression simple sous traitement (sans hospitalisation)
- 3 : Hospitalisation (ou prolongation d'hospitalisation) sans mise en jeu du pronostic vital
- 4 : Hospitalisation avec mise en jeu du pronostic vital
- 5 : Décès
- 6 : Patient non pris en charge

Critères d'inclusion

La base de données ainsi constituée comprend environ 12 000 ordonnances de patients admis aux urgences. Pour les besoins de l'étude, nous avons extrait les informations anonymisées concernant tous les patients de la base de données ayant au moins un antalgique ou co-antalgique dans leurs lignes thérapeutiques. Les critères d'inclusion sont donc les suivants :

- Patient d'âge supérieur à 15 ans et 3 mois
- Consultant aux urgences adultes du CHU de Montpellier entre 2011 et 2018
- Ayant donné son accord
- Dont chaque ligne thérapeutique a été testée sur la possibilité d'un EIM compatible avec le motif de consultation
- Avec au moins un antalgique ou co-antalgique (y compris les traitements des douleurs neuropathiques) dans ses lignes thérapeutiques.

Méthodes d'analyse

L'extrait de la base de données Access© a été exploité sur le logiciel informatique Excel©, et plusieurs analyses ont alors pu être proposées.

Dans un premier temps, nous avons réalisé une description individuelle de la répartition de chaque paramètre avec calcul de moyennes, voire d'écart-types et de quartiles.

Dans un second temps, nous avons procédé à une analyse de chaque groupe de thérapeutiques avec comparaison de moyennes entre les sous-groupes où l'EIM était imputable à l'antalgique et les sous-groupes où l'EIM n'était pas lié à l'antalgique. Pour ce faire, nous avons utilisé le test exact de Fisher pour les effectifs inférieurs à 35 ou le test de Student pour ceux plus élevés, avec $\alpha = 0.05$ bilatéral.

L'intégralité des statistiques a été réalisée via le logiciel informatique XLSTAT©.

RÉSULTATS

Caractéristiques générales de la population d'étude

6 429 patients ont été inclus dans l'étude, pour un total de 48 204 lignes thérapeutiques. Le tableau 1 résume les caractéristiques générales des patients inclus.

44,16% des patients étaient des hommes, contre 55,84% de femmes. L'âge moyen était 65,19 ans et on retrouvait une moyenne de 7,01 traitements par patient. Concernant les antécédents médicaux, 13,05% des patients présentaient une pathologie psychiatrique, 8,73% une démence, 9,85% une insuffisance rénale et 2,19% une insuffisance hépatique. Concernant le mode de vie, 10,72% des patients vivaient en institution ou étaient hospitalisés. 29,71% des patients ne s'occupaient pas de la gestion de leur traitement eux-mêmes. 10,36% des patients prenaient des traitements en automédication.

Sexe	Effectif (n) [Proportion (%)]	Âge (années)	-
Homme	2 839 [44,16%]	Moyenne [± Ecart-Type]	65,19 [± 21,93]
Femme	3 590 [55,84%]	Âges extrêmes	15 - 107
		Quartiles 25% / 75%	49 / 84
		Quartile moyen	70
Zone de recueil	Effectif (n) [Proportion (%)]	Priorité d'admission	Effectif (n) [Proportion (%)]
1. UHCDA	542 [8,43%]	1. U1 rouge	168 [2,61%]
2. Déchoquage (SAUV)	198 [3,08%]	2. U2 rose	870 [13,53%]
3. SAU/FMC	5 680 [88,35%]	3. U3 orange	3 446 [53,60%]
Non renseignée	9 [0,14%]	4. U4 jaune	1 223 [19,02%]
Mode de vie	Effectif (n) [Proportion (%)]	5. U5 vert	635 [9,88%]
Domicile	5 729 [89,11%]	Non renseignée	87 [1,35%]
Institution/Hospitalisation	689 [10,72%]		
SDF	10 [0,16%]		
Non renseigné	1 [0,02%]		
Patient interrogable	Effectif (n) [Proportion (%)]	Accompagnant interrogable	Effectif (n) [Proportion (%)]
Oui	4 781 [74,37%]	Oui	2 809 [43,69%]
Non	1 205 [18,74%]	Non	1 465 [22,79%]
Non renseigné	443 [6,89%]	Non renseigné	2 155 [33,52%]
Pathologie psychiatrique	Effectif (n) [Proportion (%)]	Démence	Effectif (n) [Proportion (%)]
Oui	839 [13,05%]	Oui	561 [8,73%]
Non	5 590 [86,95%]	Non	5 868 [91,27%]
Insuffisance Rénale	Effectif (n) [Proportion (%)]	Insuffisance Hépatique	Effectif (n) [Proportion (%)]
Oui	633 [9,85%]	Oui	141 [2,19%]
Non	5 796 [90,15%]	Non	6 288 [97,81%]
Nombre de traitements	-	Gestion du traitement	Effectif (n) [Proportion (%)]
Moyenne [± Ecart-Type]	7,01 [± 4,71]	1. Par le patient	4 495 [69,92%]
Nombres extrêmes	0-30	2. Par un tiers	1 442 [22,43%]
Quartiles 25% / 75%	3 / 10	3. Par la maison de retraite	468 [7,28%]
Quartile moyen	7	Non renseignée	24 [0,37%]

Traitement prescrit	Effectif (n) [Proportion (%)]	Mauvaise observance	Effectif (n) [Proportion (%)]
Oui	5 755 [89,52%]	Oubli de traitement	510 [7,93%]
Non	666 [10,36%]	Traitement prolongé	291 [4,53%]
		Modification de posologie	338 [5,26%]
Automédication	Effectif (n) [Proportion (%)]	Douleur : score EVA	Effectif (n) [Proportion (%)]
Pour Douleurs	2 318 [36,06%]	0	6 160 [95,81%]
Pour « Rhume »	232 [3,61%]	1 à 3	67 [1,04%]
Pour Allergies	94 [1,46%]	4 à 7	129 [2,01%]
Pour Toux	145 [2,26%]	8 à 10	73 [1,14%]
Pour Nausées/Vomissements	106 [1,65%]	Moyenne [± Ecart type]	0,25 [± 1,73]
Pour Pyrosis/Dyspepsie	223 [3,47%]		
Pour Troubles Digestifs	326 [5,07%]	Température (°C)	-
Pour « Baisse de Moral »	29 [0,45%]	Moyenne [± Ecart type]	37,32 [± 9,73]
Pour Insomnie/Anxiété/Stress	140 [2,18%]		
Par Phyto/Homéo/Aromathérapie	271 [4,22%]		
Natrémie	Effectif (n) [Proportion (%)]	Kaliémie	Effectif (n) [Proportion (%)]
Diminuée	992 [15,43%]	Diminuée	352 [5,48%]
Normale	4 622 [71,89%]	Normale	4 039 [62,82%]
Augmentée	122 [1,90%]	Augmentée	1 038 [16,15%]
Non renseignée	693 [10,78%]	Non renseignée	1 001 [15,57%]
Calcémie	Effectif (n) [Proportion (%)]	ALAT	Effectif (n) [Proportion (%)]
Diminuée	139 [2,16%]	Diminuée	8 [0,12%]
Normale	773 [12,02%]	Normale	2 677 [41,64%]
Augmentée	71 [1,10%]	Augmentée	558 [8,68%]
Non renseignée	5 446 [84,71%]	Non renseignée	3 186 [49,56%]
ASAT	Effectif (n) [Proportion (%)]	PAL	Effectif (n) [Proportion (%)]
Diminuée	4 [0,06%]	Diminuée	55 [0,86%]
Normale	2 497 [38,84%]	Normale	2 458 [38,23%]
Augmentée	714 [11,11%]	Augmentée	599 [9,32%]
Non renseignée	3 214 [49,99%]	Non renseignée	3 317 [51,59%]
GGT	Effectif (n) [Proportion (%)]	Bilirubine totale	Effectif (n) [Proportion (%)]
Diminuée	7 [0,11%]	Diminuée	13 [0,20%]
Normale	2 077 [32,31%]	Normale	2 635 [40,99%]
Augmentée	1 149 [17,87%]	Augmentée	565 [8,79%]
Non renseignée	3 196 [49,71%]	Non renseignée	3 216 [50,02%]
Créatininémie	Effectif (n) [Proportion (%)]	Fonction Rénale (clairance créatinine)	Effectif (n) [Proportion (%)]
Diminuée	317 [4,93%]	Normale	1 557 [24,22%]
Normale	3 714 [57,77%]	IR légère (> 60 mL/min)	1 604 [24,95%]
Augmentée	1 633 [25,40%]	IR modérée (59-30 mL/min)	999 [15,54%]
Non renseignée	765 [11,90%]	IR sévère (29-15 mL/min)	308 [4,79%]
Clairance de la Créatinine (mL/min)	Effectif (n) [Proportion (%)]	IR terminale (< 15 mL/min)	117 [1,82%]
Moyenne [± Ecart-Type]	60,52 [± 40,20]	Non renseignée	1 844 [28,68%]

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population d'étude

Répartition des antalgiques

Le tableau 2 présente la répartition des antalgiques dans la population d'étude. Nous avons utilisé le système de classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) pour regrouper les différents types d'antalgiques, comme le recommande l'OMS pour les études sur l'utilisation des médicaments⁽⁴⁰⁾. 82,42% des patients inclus avaient un traitement par une forme de paracétamol non associé, 16,27% par un AINS, et 9,49% par une forme de tramadol non associé. Au total, 676 prescriptions d'antalgiques de palier 3 ont été comptabilisées, et cela chez 477 patients, soit 7,42% des patients inclus.

	Classe ATC	DCI / Classe thérapeutique	Effectif (n) [Proportion (%)]
PALIERS 1	N02BE01	Paracétamol	5 299 [82,42%]
	"M01A*"	AINS	1 075 [16,27%]
	"H02AB*"	Corticoïdes	625 [9,70%]
	N02BG06	Néfopam	88 [1,37%]
PALIERS 2	N02BE51/71	Paracétamol en association	424 [6,60%]
	N02AJ13	Tramadol + paracétamol	387 [6,02%]
	N02AX02	Tramadol seul	610 [9,49%]
	N02AJ06	Codéine + paracétamol	249 [3,87%]
	N02AA08	Codéine seule	8 [0,12%]
PALIERS 3	N02AA01	Morphine	225 [3,50%]
	N02AA05	Oxycodone	236 [3,67%]
	N02AB03	Fentanyl	196 [3,05%]
	N02AC52	Méthadone	15 [0,23%]
	N02AA03	Hydromorphone	3 [0,05%]
	N02AE01	Buprénorphine	1 [0,02%]

Tableau 2 : Répartition des antalgiques dans la population d'étude

La figure 1 met en évidence le nombre d'antalgiques dans les lignes thérapeutiques de chaque patient. La moyenne était de 1,45 antalgiques par patient, avec un écart-type de 0,80. 61,69% des patients n'avaient qu'un seul antalgique dans leur liste de traitements, et 9,73% des patients avaient au moins 3 antalgiques dans leurs lignes thérapeutiques.

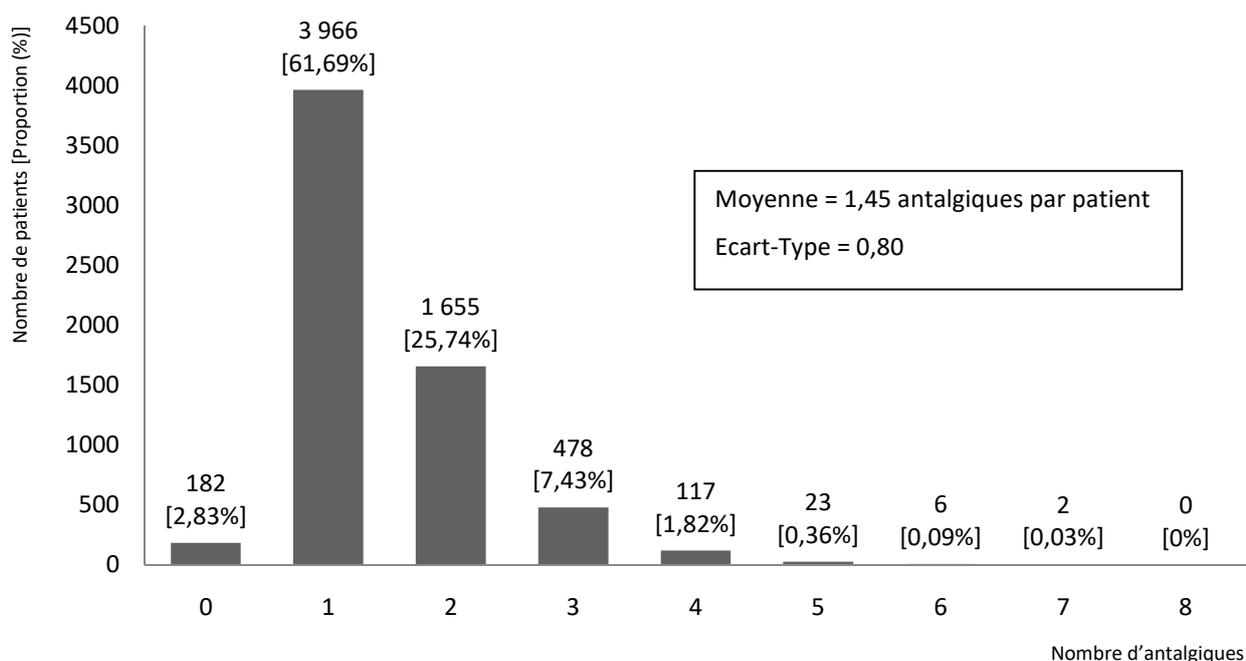


Figure 1 : Nombre d'antalgiques par patient

Les associations d'antalgiques retrouvées dans les lignes thérapeutiques des patients sont représentées dans le tableau 2. Sur les 6 429 patients inclus, nous avons comptabilisé 9 412 lignes de traitements antalgiques, avec un total de 3 189 associations de ce type de médicaments. 50,83% des associations comprenaient du paracétamol et 54,88% un AINS.

		PALIERS 1				PALIERS 2			PALIERS 3
		PARACÉTAMOL	CORTICOÏDES	AINS	NÉFOPAM	CODÉINE	TRAMADOL	OPIUM	
PALIERS 1	PARACÉTAMOL		155 [4,86%]	608 [19,07%]	48 [1,51%]	83 [2,60%]	427 [13,39%]	163 [5,11%]	137 [4,30%]
	CORTICOÏDES	155 [4,86%]		133 [4,17%]	21 [0,66%]	25 [0,78%]	124 [3,89%]	46 [1,44%]	47 [1,47%]
	AINS	608 [19,07%]	133 [4,17%]		13 [0,41%]	61 [1,91%]	831 [26,06%]	73 [2,29%]	31 [0,97%]
	NÉFOPAM	48 [1,51%]	21 [0,66%]	13 [0,41%]		4 [0,13%]	19 [0,60%]	12 [0,38%]	6 [0,19%]
PALIERS 2	CODÉINE	83 [2,60%]	25 [0,78%]	61 [1,91%]	4 [0,13%]		28 [0,88%]	11 [0,34%]	5 [0,16%]
	TRAMADOL	427 [13,39%]	124 [3,89%]	831 [26,06%]	19 [0,60%]	28 [0,88%]		25 [0,78%]	40 [1,25%]
	OPIUM	163 [5,11%]	46 [1,44%]	73 [2,29%]	12 [0,38%]	11 [0,34%]	25 [0,78%]		13 [0,41%]
PALIERS 3		137 [4,30%]	47 [1,47%]	31 [0,97%]	6 [0,19%]	5 [0,16%]	40 [1,25%]	13 [0,41%]	

Tableau 3 : Associations d'antalgiques - Effectif pour chaque type d'associations et proportions en % (Nombre total = 3189)

Motifs de consultation

Comme le dévoile le tableau 4, les premiers motifs de recours aux urgences étaient les troubles gastro-intestinaux ou génito-urinaires, avec 24,50% des patients. Les symptômes respiratoires occupaient également une part importante (12,88%), tout comme les symptômes cardio-vasculaires (12,23%). La traumatologie (11,01%), les malaises (9,30%) et les altérations de l'état général (7,86%) composaient eux aussi une proportion de motifs de consultation non négligeable.

Motifs de consultation	Effectif (n)	Proportion (%)
Troubles neurologiques ou psychiatriques	411	6,39%
Symptômes ORL ou ophtalmologiques	22	0,34%
Symptômes respiratoires	828	12,88%
Symptômes cardio-vasculaires	786	12,23%
Troubles gastro-intestinaux ou génito-urinaires	1 575	24,50%
Symptômes dermatologiques	113	1,76%
Troubles ostéo-articulaires non traumatiques	270	4,20%
Traumatologie	708	11,01%
Hémorragie	269	4,18%
Altération de l'état général (AEG)	505	7,86%
Malaise	598	9,30%
Fièvre	113	1,76%
Intoxication médicamenteuse (volontaire ou non)	39	0,61%
Anomalie de résultat biologique	103	1,60%
Problème de matériel médical	14	0,22%
Autres	73	1,14%
Non renseigné	2	0,03%

Tableau 4 : Motifs de consultation aux urgences : effectif (n) et proportion (%)

Description globale des événements indésirables médicamenteux

Parmi les 6 429 patients inclus ayant au moins un antalgique ou co-antalgique dans leurs lignes thérapeutiques, 1 172 (18,23%) patients ont présenté un EIM imputable à au moins un de leurs traitements, pour un total de 1 570 molécules différentes impliquées. Dans ce groupe de patients, 363 (30,97%) EIM étaient liés à un antalgique et 373 (31,83%) à un anticoagulant. De plus, 80 (6,83%) des EIM étaient imputables à un traitement pris en automédication, et 62 (5,29%) des EIM étaient liés à un antalgique pour lequel le patient était jugé « non observant » selon le test de GIRERD. Enfin, 864 (73,72%) EIM étaient directement liés au motif de consultation aux urgences, contre 298 (25,43%) EIM qui ont été découverts à l'admission sans en être la cause.

La figure 2 représente la nature des EIM imputables aux traitements, que nous avons codée par un nombre allant de 1 à 7 pour les besoins de l'étude. 85,58% n'étaient pas liés à un mésusage dont, notamment, 45,90% d'effets indésirables sans mésusage et 36,18% de participations iatrogènes (incluant les interactions médicamenteuses).

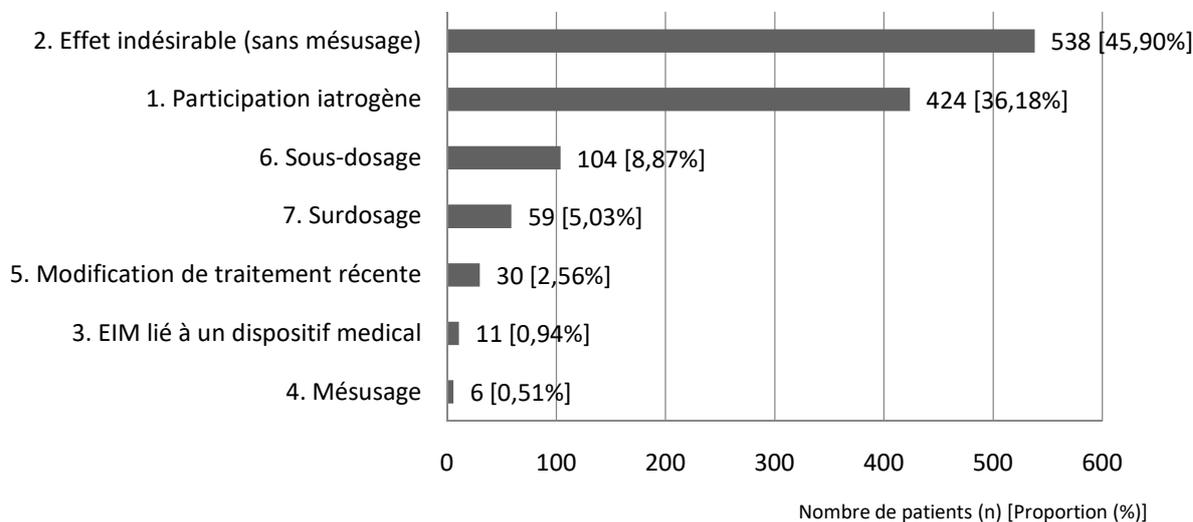


Figure 2 : Nature des événements indésirables médicamenteux

48,29% des EIM imputables aux traitements étaient considérés comme graves (Figure 3), c'est-à-dire aboutissant à une hospitalisation ou à une prolongation d'hospitalisation (45,90%), ou à un décès (2,39%). 1,79% des patients avec un EIM imputable aux traitements n'ont pas été pris en charge aux urgences (par exemple, sorties contre avis médical).

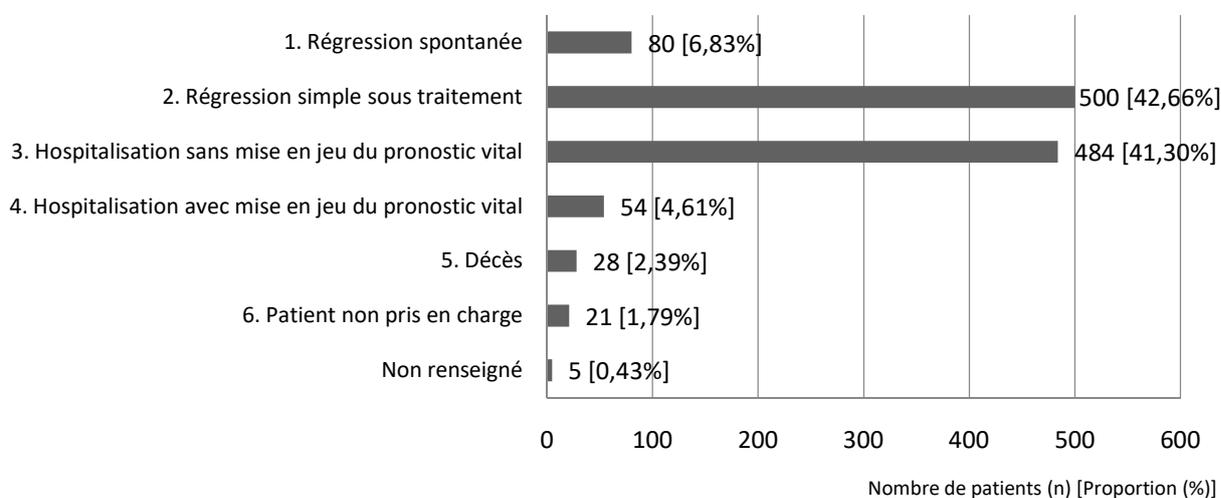


Figure 3 : Gravité des événements indésirables médicamenteux

EIM liés au paracétamol

Nous avons comptabilisé 19 EIM imputables au paracétamol, soit 5,23% des EIM dus aux antalgiques. Nous avons comparé cette population de patients avec ceux victimes d'EIM ayant du paracétamol dans leurs lignes thérapeutiques mais chez qui celui-ci n'était pas retenu comme cause de l'EIM (*Tableau 5*). Nous n'avons pas retenu de différence statistiquement significative concernant l'âge, les fonctions hépatique et rénale ou encore le nombre de traitement moyen.

Caractéristiques générales	EIM imputables au paracétamol	EIM non imputables au paracétamol	P
Âge moyen (années)	48 ± 22	72 ± 18	p < 0,001
Fonction rénale (DFG moyen)	115 mL/min	-	p > 0,05
Fonction hépatique	Normale	-	p > 0,05
Nombre moyen de traitements	4,42 ± 3,70	9,2 ± 4,2	p < 0,01
Automédication (n [%])	9 [47,37%]	177 [21,59%]	p = 0,02
Nature moyenne de l'EIM	4 (Mésusage)	-	p < 0,05
Gravité moyenne	2 (Régression simple)	3 ± 0,89	p > 0,05
Zone moyenne de Recueil	3 (SAU/FMC)	-	p > 0,05
Priorité d'admission moyenne	4 (U4 Jaune)	-	p > 0,05

Tableau 5 : Caractéristiques des patients avec EIM imputables au paracétamol (n = 19) - comparaison avec les patients sous paracétamol avec EIM non imputables à cette molécule (n = 820)

Les patients sous paracétamol avec EIM imputable à cette molécule étaient significativement plus jeunes que ceux avec EIM non imputable à celle-ci : respectivement 48 ± 22 ans et 72 ± 18 ans, avec p < 0,001.

9 patients sur 19 avaient pris le traitement d'eux-mêmes sans ordonnance, soit 47,37%, contre 177 (21,59%) dans le groupe avec EIM non lié au paracétamol, avec p = 0,02. Le calcul de l'association entre automédication et survenue d'un EIM imputable au paracétamol retrouvait OR = 3,8 (IC 95% [1,35 - 10,64]).

Parmi les 9 patients ayant pris du paracétamol en automédication, 5 (55,56%) avaient consulté pour des douleurs épigastriques, contre 3 (30%) chez les 10 patients avec EIM imputable au paracétamol et pour qui ce traitement avait été prescrit par un professionnel de santé. Ainsi, une différence statistiquement significative (p = 0,039) était retrouvée entre ces 2 sous-groupes. Le calcul de l'association entre automédication et survenue de douleurs épigastriques par test de Fischer retrouvait OR = 9,5 (IC 95% [0,78 - 73,02]).

EIM liés aux AINS

56 EIM imputables aux AINS ont été mis en évidence, soit 15,43% des EIM liés aux antalgiques. Le tableau 6 présente les caractéristiques de ces patients, en comparaison avec les patients sous AINS avec EIM mais dont l'imputabilité de l'AINS n'a pas été retenue. Là encore, nous n'avons pas retrouvé de différence significative concernant l'âge, les fonctions hépatique et rénale ou le nombre de traitement.

Âge moyen (années)	50,7 ± 23	p > 0,05
Fonction rénale (DFG moyen)	96 ± 50 mL/min (17 données manquantes)	p > 0,05
Fonction hépatique	-	p > 0,05
Nombre moyen de traitements	5 ± 5	p > 0,05
Automédication (n [%])	19 [33,93%]	p < 0,001
Types d'EIM	Ulcères gastro-duodénaux (n [%])	16 [28,57%] p < 0,001
	Hémorragies digestives (n [%])	15 [26,79%] p = 0,003
	Autres (n [%])	26 [46,43%] -
Nature moyenne de l'EIM	2 ± 1,75	p = 0,08
Gravité moyenne	2 ± 0,7	p = 0,87
Zone moyenne de Recueil	3 (SAU/FMC)	p = 0,05
Priorité d'admission moyenne	3 (U3 Orange)	p = 0,83

Tableau 6 : Caractéristiques des patients avec EIM imputables aux AINS (n = 56) - comparaison avec les patients sous AINS avec EIM non imputables à ces traitements (n = 140)

Parmi les 56 EIM, il y avait 28,57% d'ulcères gastro-duodénaux et 26,79% d'hémorragies digestives. 19 (33,93%) EIM étaient dus à un AINS pris en automédication, contre 17 (12,14%) dans le groupe avec EIM non imputables à ces molécules, avec une différence statistiquement significative (p < 0,001). Le calcul de l'association entre automédication et imputabilité de l'EIM au traitement par AINS retrouvait OR = 3.65 (IC 95% [1,60 - 8,30]).

Par ailleurs, le calcul de l'association entre automédication et survenue d'un évènement digestif retrouvait OR = 3,35 (IC 95% [1,46 - 7,75]). En revanche, par rapport au groupe de patients sous AINS sans EIM, l'automédication n'était pas associée à la survenue d'évènements digestifs, avec p = 0,48.

EIM liés aux corticoïdes

Nous avons dénombré 32 EIM imputables aux corticoïdes, soit 8,82% des EIM liés aux antalgiques (*Tableau 7*). En comparaison avec les patients sous corticoïdes avec EIM non imputables à ce traitement, aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée concernant l'âge, les fonctions hépatique et rénale, et le nombre de traitement moyen. Parmi ces EIM, 17 étaient classés comme « participations iatrogènes », soit 53,13%.

Âge moyen (années)	63,78 ± 18,3	p = 0,22
Fonction rénale (DFG moyen)	66,78 ± 37,04 mL/min	p > 0,05
Fonction hépatique	-	p > 0,05
Nombre moyen de traitements	8,5 ± 4,3	p > 0,05
Automédication (n [%])	2 [6,25%]	p > 0,05
Nature moyenne de l'EIM	1 (Participation iatrogène)	p = 0,22
Gravité moyenne	3 ± 0,9	p = 0,60
Zone moyenne de Recueil	3 (SAU / FMC)	p = 0,85
Priorité d'admission moyenne	3,5 ± 0,8	p = 0,23

Tableau 7 : Caractéristiques des patients avec EIM imputables aux corticoïdes (n = 32) - comparaison avec les patients sous corticoïdes avec EIM non imputables à ces traitements (n = 130)

16 (50%) des EIM imputables aux corticoïdes étaient des infections, avec une différence statistiquement significative ($p < 0,05$) en comparaison aux 3 (2,31%) EIM chez les patients ayant un corticoïde dans leurs traitements mais chez qui l'EIM n'était pas lié à cette molécule. Le calcul de l'association entre imputabilité de l'EIM au corticoïde et survenue d'une infection retrouvait OR = 57 (IC 95% [12,01 - 557]).

EIM liés au néfopam

6 EIM étaient imputables au néfopam, soit 1,65% des EIM liés aux antalgiques. Nous avons comparé cet échantillon avec les patients victimes d'EIM ayant du néfopam dans leurs lignes thérapeutiques mais chez qui celui-ci n'avait pas été retenu comme cause de l'EIM (*Tableau 8*). Nous n'avons pas retrouvé de différence significative concernant l'âge, les fonctions hépatique et rénale ou encore le nombre de traitement moyen.

Âge moyen (années)	77,2 ± 20,10	p > 0,05
Fonction rénale (DFG moyen)	57,83 ± 38,74 mL/min	p > 0,05
Fonction hépatique	-	p > 0,05
Nombre moyen de traitements	10,5 ± 1,52	p > 0,05
Gestion du traitement	2 (Par un Tiers)	p > 0,05
Types d'EIM		
Altérations de la vigilance ou chutes (n [%])	5 [83,33%]	p < 0,05
Autres (n [%])	1 [16,67%]	-
Nature moyenne de l'EIM	2 (Effet indésirable sans mésusage)	p = 0,58
Gravité moyenne	3 (Hospitalisation sans risque vital)	p = 0,25
Zone moyenne de Recueil	3 (SAU / FMC)	p = 0,36
Priorité d'admission moyenne	3 (U3 Orange)	p = 0,53

Tableau 8 : Caractéristiques des patients avec EIM imputables au néfopam (n = 6) - comparaison avec les patients sous néfopam avec EIM non imputables à cette molécule (n = 23)

83,33% des EIM imputables au néfopam étaient des troubles de la vigilance ou des chutes, avec une différence statistiquement significative ($p = 0,05$) en comparaison avec le nombre d'EIM de ce type chez les patients sous néfopam mais dont l'imputabilité de ce dernier n'a pas été retenue. Le calcul de l'association entre imputabilité du néfopam et survenue d'un trouble de la vigilance ou d'une chute retrouvait OR = 12 (IC 95% [1,12 - 704]).

EIM liés aux associations paracétamol/opium

Nous avons relevé 29 EIM imputables aux associations paracétamol/opium (y compris celles comprenant de la Caféine), soit 7,99% des EIM liés aux antalgiques. Le tableau 9 présente les caractéristiques de cet échantillon, comparées avec celles des patients avec EIM ayant cette association dans leurs traitements mais dont l'imputabilité n'a pas été retenue (n = 57). Les 2 échantillons étaient comparables concernant l'âge, les fonctions hépatique et rénale ou encore le nombre moyen de traitements. Parmi les différents types d'EIM, les altérations de la vigilance représentaient 51,72% des EIM imputables à l'association paracétamol/opium, avec une différence statistiquement significative ($p = 0,03$).

Âge moyen (années)		71,4 ± 19,66	p = 0,78
Fonction rénale (DFG moyen)		68,2 ± 36,68 mL/min	p > 0,05
Fonction hépatique		-	p > 0,05
Nombre moyen de traitements		7,8 ± 4,61	p > 0,05
Gestion du traitement		1,45 ± 0,6	p > 0,05
Type d'EIM	Altérations de la vigilance (n [%])	15 [51,72%]	p = 0,03
	Troubles digestifs (n [%])	9 [31,03%]	p = 0,05
	Autres (n [%])	-	-
Nature moyenne de l'EIM		2,8 ± 1,78	p = 0,10
Gravité moyenne		2,5 ± 0,76	p = 0,68
Zone moyenne de Recueil		3,3 ± 0,92	p = 0,11
Priorité d'admission moyenne		2,4 ± 0,58	p = 0,40

Tableau 9 : Caractéristiques des patients avec EIM imputables aux associations paracétamol/opium (n = 29) - comparaison avec les patients sous paracétamol/opium avec EIM non imputables (n = 57)

EIM liés au tramadol

87 EIM imputés au tramadol ont été comptabilisés, soit 23,97% des EIM dus aux antalgiques. La comparaison avec les patients sous tramadol avec EIM non imputables à cette molécule n'a pas retrouvée de différence significative concernant l'âge moyen, les fonctions hépatique et rénale, ou encore le nombre de traitements (tableau 10). Il n'y avait pas non plus de différence dans la répartition entre tramadol pur et associations contenant du tramadol entre les deux groupes (p = 0,09).

Âge moyen (années)		61,12 ± 19,59	p = 0,07
Fonction rénale (DFG moyen)		92,5 ± 48,77 mL/min	p = 0,23
Fonction hépatique		-	p > 0,05
Nombre moyen de traitements		5,95 ± 4,66	p = 0,15
Gestion du traitement		1 ± 0,16	p = 0,89
Types d'EIM	Troubles de la vigilance (n [%])	50 [57,47%]	p = 0,28
	Autres (n [%])	37 [42,53%]	-
Nature moyenne de l'EIM		2,45 ± 1,79	p = 0,64
Gravité moyenne		2 ± 0,85	p = 0,33
Zone moyenne de Recueil		3,46 ± 0,93	P = 0,05
Priorité d'admission moyenne		2,7 ± 0,59	p = 0,14

Tableau 10 : Caractéristiques des patients avec EIM imputables au tramadol (n = 87) - comparaison avec les patients sous tramadol avec EIM non imputables à cette molécule (n = 165)

Pour cette analyse, nous avons réuni de manière très large différents types d'EIM sous le terme « troubles de la vigilance » : épilepsies, confusions, chutes, asthénies, malaises. Nous avons ainsi dénombré 50 troubles de la vigilance, soit 57,47% des EIM imputables au tramadol, avec une différence significative par rapport à l'échantillon où l'imputabilité de cette molécule n'avait pas été retenue (p = 0,028). Le

calcul de l'association entre imputabilité du tramadol et survenue de troubles de la vigilance retrouvait OR = 6,1 (IC 95% [3,3 – 11,5]). Parmi les patients avec troubles de la vigilance, ceux chez qui l'EIM était imputable au tramadol avaient une moyenne de 5 traitements, contre 10 traitements pour ceux chez qui l'imputabilité de la molécule n'était pas retenue, avec $p = 0,001$.

EIM liés à la codéine

18 EIM étaient imputables à la codéine, soit 4,96% des EIM liés aux antalgiques. Le tableau 11 résume les caractéristiques de ces patients, comparées avec les patients ayant de la codéine dans leurs lignes thérapeutiques et avec EIM non imputables à cette molécule. Ces deux échantillons étaient comparables concernant l'âge, les fonctions hépatique et rénale et le nombre moyen de traitements.

Âge moyen (années)		57,65 ± 20,65	$p > 0,05$
Fonction rénale (DFG moyen)		71,16 ± 40,18 mL/min	$p > 0,05$
Fonction hépatique		-	$p > 0,05$
Nombre moyen de traitements		6 ± 4,57	$p < 0,05$
Gestion du traitement		1 ± 0,53	$p > 0,05$
Types d'EIM	Troubles digestifs (n [%])	9 [50%]	-
	Confusion [(n) (%)]	6 [33,33%]	-
	Autres [(n) (%)]	3 [16,67%]	-
Nature moyenne de l'EIM		3,58 ± 2,36	$p > 0,05$
Gravité moyenne		2,18 ± 1,02	$p = 0,2$
Zone moyenne de Recueil		2,88 ± 0,51	$p = 0,55$
Priorité d'admission moyenne		3,29 ± 0,89	$p = 0,48$

Tableau 11 : Caractéristiques des patients avec EIM imputables à la codéine (n = 18) - comparaison avec les patients sous codéine avec EIM non imputables à cette molécule (n = 31)

Dans le groupe de patients avec EIM imputables à la codéine, le nombre de vomissements et de constipations étaient significativement plus importants, avec $p = 0,01$. Le calcul de l'association entre imputabilité de la codéine et la survenue de vomissements ou de constipation retrouvait OR = 6,95 (IC 95% [1,34 - 49,46]).

Le profil des patients avec vomissements imputables à la codéine était associé à moins de polymédication, avec une moyenne de 6 médicaments, contre 9,75 médicaments dans le groupe de patients ayant vomissements et EIM non imputable à la codéine. En revanche, il n'y avait pas de différence significative entre ces 2 groupes concernant l'âge moyen, la fonction rénale ou hépatique, la gestion du traitement ou encore la gravité moyenne de l'EIM. Les vomissements imputables à la codéine étaient

exclusivement liés à des formes de codéine à libération immédiate, avec une différence significative par rapport à l'autre groupe ($p = 0,01$).

EIM liés aux antalgiques de palier 3

Nous avons dénombré 112 EIM imputables aux antalgiques de palier 3, soit 30,85% du nombre total d'EIM liés aux antalgiques, et cela chez 81 patients différents. La figure 4 représente la répartition de ces EIM en fonction du type de molécule.

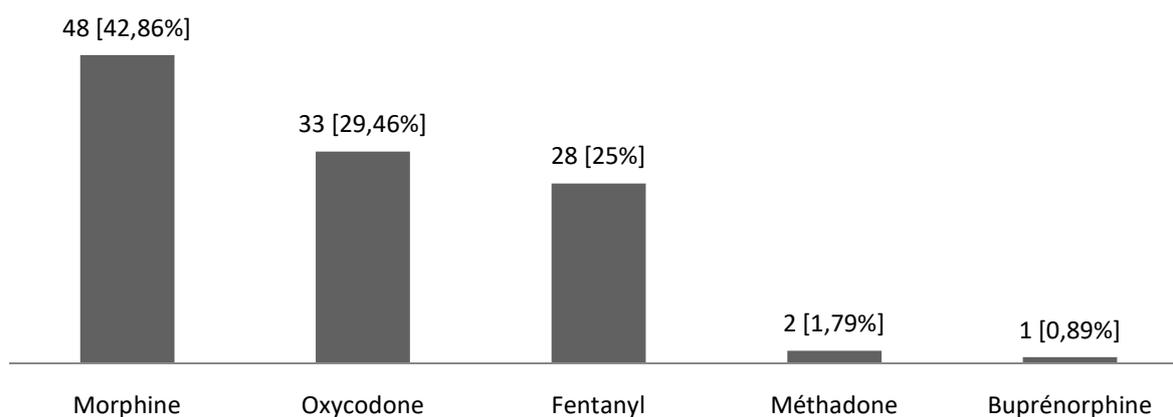


Figure 4 : EIM imputables aux antalgiques de palier 3 - Répartition en fonction des molécules : effectif (n) [proportion (%)]

Il n'y avait pas de différence significative entre les patients avec un EIM imputé à un antalgique de palier 3 par rapport à ceux sous palier 3 mais avec un EIM non lié à celui-ci, et cela sur l'ensemble des paramètres recueillis.

Nous avons comparé les caractéristiques générales de chaque groupe de patients en fonction du type d'antalgique de palier 3 dans leurs traitements. Les patients sous fentanyl étaient plus âgés, avec une moyenne de 79 ± 11 ans contre 68 ± 18 ans pour l'ensemble des autres molécules, avec $p = 0,007$. Nous avons également constaté une différence dans la gestion des traitements chez les patients sous fentanyl par rapport aux patients sous un autre type de palier 3, avec des moyennes respectivement de $1,7 \pm 0,5$ et $1,4 \pm 0,5$ ($p = 0,02$). En revanche, il n'y avait pas de différence significative concernant les fonctions hépatique et rénale ou encore le nombre moyen de traitements ($p > 0,05$).

88 troubles neurologiques imputables aux antalgiques de palier 3 ont été relevés, avec notamment asthénie, agitations, altération de la vigilance, convulsions, chutes ou encore troubles du comportement. La figure 5 représente la répartition de ces EIM en fonction du type de molécule. 25 étaient liés à des associations d'antalgiques de palier

3, contre 63 à une molécule unique. Le calcul de l'association entre la survenue d'un EIM neurologique sous fentanyl et la gestion des traitements par un tiers retrouvait OR = 2,78 (IC 95% [0,98 ; 8,38]). La comparaison entre les EIM neurologiques imputés au fentanyl gérés par des tiers et le groupe sous fentanyl avec EIM neurologiques mais sans imputabilité de cette molécule retrouvait p = 0,056.

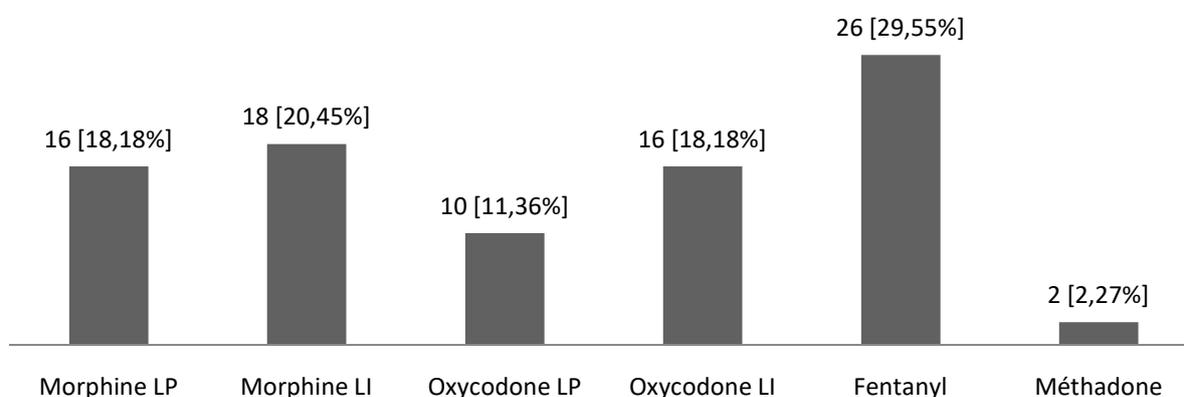


Figure 5 : Répartition des EIM neurologiques en fonction du type d'antalgique de palier 3 : effectif (n) [proportion (%)]

Sur les 112 EIM imputables aux antalgiques de palier 3, 4 (3,57%) étaient des symptômes respiratoires. Parmi ces patients, 2 étaient sous morphine, 1 sous oxycodone, 1 sous fentanyl, et 1 avait à la fois du fentanyl et de l'oxycodone dans ses traitements. De plus, ces patients avaient des comorbidités : 1 était insuffisant hépatique, 1 insuffisant rénal, et 1 avait un total de 14 médicaments dans sa liste de traitements.

50 EIM digestifs de type nausées/vomissements ou constipation ont été dénombrés, comme le détaille la figure 6. Parmi eux, 27 étaient liés à une molécule unique et 23 à des associations d'antalgiques de palier 3. On retrouvait un traitement laxatif dans la liste de traitements de seulement 11 de ces patients.

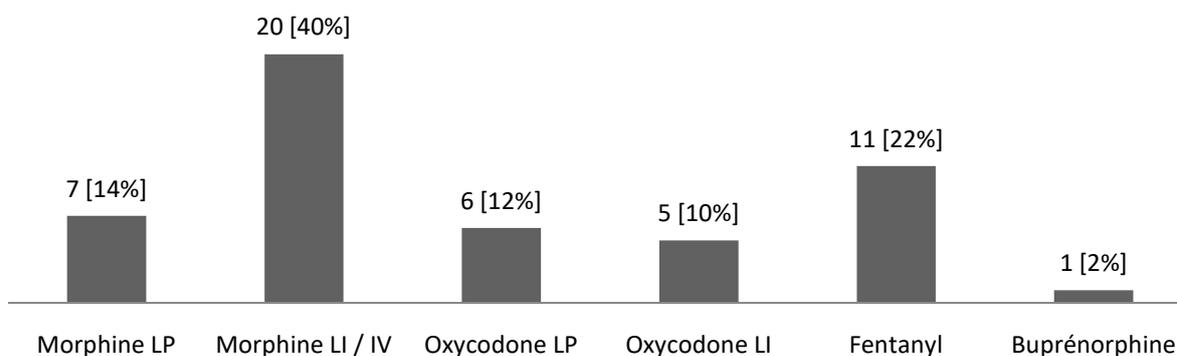


Figure 6 : EIM digestifs de type nausées/vomissements ou constipation en fonction du type d'antalgique de palier 3 : effectif (n) [proportion (%)]

DISCUSSION

Des EIM liés aux antalgiques fréquents et graves

Au sein de la population de patients ayant consulté aux urgences adultes du CHU de Montpellier entre 2011 et 2018, et traités par au moins un antalgique ou co-antalgique, les EIM étaient fréquents, avec 18,23% des patients inclus ayant présenté un EIM imputable à au moins un de leurs traitements. Parmi ces patients, presque un tiers (30,97%) des EIM étaient liés à un antalgique, et presque la moitié (48,29%) des EIM étaient graves, entraînant hospitalisations ou décès. De plus, la grande majorité des EIM (85,58%) n'étaient pas liés à un mésusage.

Par conséquent, cela soulève l'importance de bien connaître les profils de patients à risque d'effets indésirables afin que les prescriptions médicamenteuses soient ciblées et moins pourvoyeuses de complications iatrogènes. En outre, presque un tiers des EIM étaient liés aux antalgiques, ce qui ne fait qu'accentuer l'intérêt de notre travail ciblé sur cette classe thérapeutique.

Automédication et risque d'EIM

Le paracétamol est l'antalgique-antipyrétique le plus utilisé dans le monde et le principe actif le plus prescrit en France en médecine de ville comme à l'hôpital⁽⁴¹⁾. Et, en effet, au sein de notre étude, cette molécule était de loin l'antalgique le plus prescrit, avec plus de 80% des patients inclus bénéficiant de ce traitement.

Nos résultats suggèrent que l'automédication serait un facteur de risque de survenue d'EIM imputables au paracétamol. Elle semble notamment être un facteur de risque de douleurs épigastriques sous paracétamol, même si le résultat concernant cette seconde association n'est pas tout à fait statistiquement significatif, probablement du fait d'un manque de puissance lié au faible effectif de ce sous-groupe de patients. Ces résultats peuvent être expliqués en partie par une trop faible connaissance de cette molécule par les patients et ainsi un risque important de mésusage. C'est ce que retrouvait une étude réalisée en 2016 en Lorraine, qui évaluait de manière prospective la connaissance, l'usage et le risque de surdosage en paracétamol à l'aide d'un questionnaire autoadministré dans la patientèle de cabinets de médecine générale. En effet, 20,3 % des patients de cette étude étaient à risque de surdosage potentiel, et la prévalence des patients à risque potentiel de surdosage involontaire avait été alors estimée entre 1 et 2 % de la population. Par ailleurs, 4 patients sur 5 avaient une connaissance insuffisante du paracétamol, et notamment du risque de surdosage ou de

toxicité hépatique⁽⁴²⁾. Pour rappel, le paracétamol est la première cause d'insuffisance hépatique aiguë aux Etats-Unis et en Europe⁽⁴³⁾. Paradoxalement, le paracétamol est en vente libre, et il est même le médicament le plus cité pour une potentielle future rupture du monopole des officines⁽⁴⁴⁾. À la lumière de tous ces éléments, cela ne saurait être recommandé en l'état.

Par ailleurs, les résultats de notre travail suggèrent que l'automédication jouerait également un rôle dans la survenue d'EIM liés aux AINS et favoriserait la survenue d'évènements digestifs liés à cette classe thérapeutique. Peu de travaux existent sur le sujet dans la littérature scientifique, mais ces données vont dans le même sens que l'étude cas-témoins de Blot et al.⁽⁴⁵⁾ qui retrouvait un risque d'hémorragie digestive multiplié par 2 à 3 avec les AINS aux posologies habituelles de l'automédication.

Ces éléments mettent en évidence l'intérêt d'une évaluation médicale et donc d'une prescription pour limiter les complications liées à ces 2 classes thérapeutiques, actuellement en vente libre en pharmacie. Cela soulève également la nécessité d'une éducation des patients vis-à-vis de l'automédication déraisonnée. Enfin, la connaissance de ce facteur de risque d'EIM doit permettre au médecin de mieux dépister les patients susceptibles de développer ces complications.

Corticoïdes et infections

La moitié des EIM imputables aux corticoïdes étaient des infections, et nous avons ainsi relevé une très forte association avec la survenue de ce type d'EIM. Ce résultat était attendu, car le fait que les corticoïdes augmentent le risque infectieux est déjà bien établi. Ainsi, un risque relatif global de 1,6 (IC 95% [1,3 - 1,8]) était rapporté dans la grande méta-analyse d'essais cliniques randomisés contre placebo, maintenant ancienne, de Stuck et al⁽⁴⁶⁾.

Antalgiques et troubles de la vigilance

En 2006, le dextropropoxyphène était l'antalgique opioïde faible le plus utilisé en France. Après son retrait du marché en 2011, on a assisté à un report d'une partie de la consommation d'antalgiques vers d'autres opioïdes faibles, et surtout vers le tramadol. Sur la période 2005-2016, la consommation de tramadol a augmenté de 62%⁽⁴⁷⁾. Ainsi, en 2015, la prévalence des français avec au moins une délivrance de la molécule dans l'année était de 9,01%⁽⁴⁸⁾. Par ailleurs, le tramadol figure parmi les antalgiques les plus fréquemment associés à des décès, comme le révèle l'enquête « Décès toxiques par

antalgiques » de 2015, publiée sur le site de l'ANSM⁽⁴⁹⁾. En effet, le pourcentage de décès directement liés au médicament a été estimé à 34% avec le tramadol, contre 32% avec la morphine.

Dans notre étude, les troubles de la vigilance représentaient plus de la moitié des EIM imputables au tramadol et de ceux liés à l'association paracétamol/opium, avec une différence significative par rapport aux patients traités par ces médicaments mais avec des EIM non imputables à ces molécules. Ces complications pourvoyeuses de chutes ont déjà été décrites par de précédents travaux⁽⁵⁰⁻⁵²⁾, avec notamment le bilan de pharmacovigilance 2011-2015⁽⁵²⁾ qui retrouvait 1 512 effets indésirables graves dus au tramadol, dont 29,4% de troubles neurologiques comprenant 13,2% d'altérations de la conscience et 14,6% de confusions.

Nous avons également retrouvé une association forte entre néfopam et la survenue d'un trouble de la vigilance ou d'une chute, correspondants à plus de 80% des EIM imputables à cet antalgique. Là encore, ce type d'EIM est déjà connu⁽⁵³⁾, mais la proportion étonnamment importante de celui-ci dans notre étude soulève notre attention.

Tous ces résultats ne font qu'accentuer la nécessité de bien délimiter la population cible de ces 3 classes d'antalgiques, et en particulier du tramadol, au vu de son épidémiologie. Une attention toute particulière doit être portée aux personnes âgées chez qui l'estimation du risque de chute est primordial. En effet, les troubles de la vigilance majorent le risque de chute, et les chutes sont la première cause de décès par accident de la vie courante (9 600 décès liés à une chute en 2012), avec plus de 80% chez des personnes âgées de plus de 75 ans⁽⁵⁴⁾.

Codéine et troubles digestifs

Notre travail met en évidence une forte association statistiquement significative entre la codéine et la survenue de vomissements ou de constipation, et cela exclusivement via les formes à libération immédiate. Les patients avec vomissements imputables à la codéine étaient significativement moins polymédiqués, peut-être car ayant moins de pathologies chroniques et ainsi étant des consommateurs plus occasionnels d'antalgiques et donc de codéine.

Ces EIM sont des effets indésirables bien connus des opioïdes⁽⁵⁰⁾. D'ailleurs, la Société d'Étude et de Traitement de la Douleur (SETD) recommandait déjà en 2002 la prévention systématique de la constipation lors de l'utilisation de codéine dans le cadre de douleurs cancéreuses⁽⁵⁵⁾.

Opioïdes forts et EIM

7,42% des patients inclus avaient au moins un opioïde fort dans leur liste de traitements. Paradoxalement, les paliers 3 étaient responsables d'une grande proportion d'EIM, avec plus d'un tiers des EIM liés aux antalgiques. Ces chiffres étaient attendus, au vu de la problématique actuelle concernant cette classe d'antalgique, que nous avons déjà évoquée en guise d'introduction.

Par ailleurs, notre attention s'est tout particulièrement portée aux patients sous fentanyl qui étaient significativement plus âgés et déléguaient plus la gestion de leur traitement que ceux traités par d'autres types d'opioïdes forts. Chez ces patients, il semble que la gestion du traitement par un tiers soit un facteur de risque d'EIM neurologique, même si une plus grande puissance aurait permis d'obtenir des résultats plus statistiquement significatifs, via par exemple un plus grand effectif de ce sous-groupe.

D'autre part, nous n'avons retrouvé que peu d'évènements respiratoires chez les patients avec EIM imputables aux antalgiques de paliers 3. Et ils étaient probablement évitables car touchaient des patients avec des comorbidités importantes ou ayant plusieurs paliers 3 dans leur liste de traitements. La dépression respiratoire liée aux morphiniques ne semble donc pas si fréquente que beaucoup de professionnels de santé semblent le craindre. Mais l'on doit pondérer ce résultat en prenant également en compte les patients dont l'état clinique pré-hospitalier avait motivé une admission directe dans un service de soins intensifs ou de réanimation.

Enfin, de nombreux EIM digestifs de type nausées/vomissements ou constipation imputables aux antalgiques de palier 3 ont été dénombrés, avec seulement une minorité de ces patients ayant un traitement laxatif dans leurs lignes thérapeutiques, contrairement aux recommandations sur le bon usage des opioïdes forts^(55,56).

Limites de l'étude

Notre travail est une étude rétrospective. Ainsi, il souffre des limites de ce type d'études et ce malgré le grand nombre de patients que nous avons réussi à inclure. Nos résultats devront donc être confirmés par des études prospectives de qualité.

De plus, le recrutement des patients n'a pu s'effectuer que sur le temps de présence de l'équipe pharmaceutique. Cela crée donc le risque de potentiels biais de sélection, même si nous estimons que le grand effectif de notre population d'étude en limite l'impact.

Par ailleurs, certains antalgiques ou co-antalgiques sont utilisés dans d'autres indications que la douleur. Dans notre étude, nous n'avons pas fait la distinction entre ces différents types de prescriptions. C'est le cas concernant les corticoïdes qui sont tout aussi bien utilisés comme co-antalgiques que par exemple dans certaines infections ou encore dans les exacerbations de BPCO. Ainsi, là encore, nous nous exposons à de potentiels biais de sélection mais qui auraient difficilement pu être réduits du fait de la conception même de la base de données.

Enfin, nous avons interrogé la base de données à partir du type de traitement, ce qui nous paraissait pertinent pour tester cette dernière, mais qui ne se relève pas forcément le plus approprié dans l'optique d'une recherche de facteurs de risque d'EIM jusque-là non décrits dans la littérature scientifique. Une recherche à partir des effets indésirables permettrait peut-être de mieux dégager des associations jusque-là inconnues.

CONCLUSION

Ce travail est le premier sur le sujet à s'appuyer sur une base de données. Ce type de support est un outil encore peu utilisé. Son développement permettrait la création de nouveaux modèles informatiques et statistiques, dont on pourrait puiser de nombreuses informations afin de continuer à faire avancer les connaissances médicales.

Notre étude décrit la population de patients ayant consulté aux urgences adultes du CHU de Montpellier entre 2011 et 2018 et ayant au moins un antalgique ou co-antalgique dans leur liste de traitements, ainsi que certains profils de patients à risque d'EIM imputables aux antalgiques. Cependant, elle avait surtout pour but de tester cette base de données, qui s'avère être un support robuste. En effet, nos résultats sont concordants avec ceux qui ont pu être retrouvés par de précédentes études sur le même sujet, avec des prévalences similaires, et on peut donc conclure à une validité externe satisfaisante.

Ce travail ouvre la voie à de futurs projets s'appuyant également sur cette base de données, qui aideront à mieux cerner les profils de patients à risque d'EIM, qu'ils soient liés aux antalgiques ou même à d'autres classes thérapeutiques. Ces éléments permettront donc une prescription plus ciblée et ainsi moins pourvoyeuse de iatrogénie.

Par ailleurs, l'utilisation de cette base de données pourra aussi permettre de rechercher des interactions médicamenteuses encore inconnues à partir des principales galéniques prescrites. Nous avons par exemple relevé que presque un tiers des EIM étaient imputables aux anticoagulants, et ceci alors même que nous n'avions inclus que les patients ayant au moins un antalgique dans leurs traitements. Cela pose la question de potentielles interactions médicamenteuses entre ces deux classes thérapeutiques, par exemple via une majoration du risque hémorragique des anticoagulants liée aux antalgiques. De prochaines études sur le sujet auraient donc parfaitement leur place.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*. 1979 Jun;6(3):249.
2. Site officiel de l'OMS [Internet]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr>
3. Cancer pain relief : with a guide to opioid availability, 2nd ed. [Internet]. WHO (World Health Organisation). Disponible sur: <http://www.who.int/iris/handle/10665/37896>
4. Legrain S. et al. Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé. Consommation, prescription, iatrogénie et observance, HAS, 2005.
5. Doucet J, Capet C, Jégo A, Trivalle C, Noël D, Chassagne P, et al. [Drug use in the elderly. Undesirable drug effects in the elderly: epidemiology and prevention]. *Presse Med*. 1999 Oct 23;28(32):1789-1793.
6. Prévention de l'iatrogénie médicamenteuse [Internet]. Ameli. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/memos/depistage-prevention/prevention-iatrogenie-medicamenteuse>
7. Scott I, Jayathissa S. Quality of drug prescribing in older patients: is there a problem and can we improve it? *Intern Med J*. 2010;40(1):7-18.
8. Bégaud B. et al. : Does age increase the risk of adverse drug reaction? *Br. J. Clin. Pharmacol* ; 2002; 54 : 548-552
9. Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé. ANSM. Juin 2005.
10. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 2003 Mar 5;289(9):1107–16.
11. Handler SM, Wright RM, Ruby CM, Hanlon JT. Epidemiology of medication-related adverse events in nursing homes. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2006 Sep;4(3):264–72.
12. Ankri J. : Le risque iatrogène médicamenteux chez le sujet âgé. *Gérontologie et Société* ; décembre 2002 ;103 : 93-103
13. Frenk SM, Porter KS, Paulozzi LJ. Prescription opioid analgesic use among adults: United States, 1999-2012. *NCHS Data Brief* 2015;(189):1-8.
14. Warner M, Hedegaard H, Chen LH. Trends in Drug-poisoning Deaths Involving Opioid Analgesics and Heroin: United States, 1999–2012. *NCHS Health E-Stat*. Hyattsville, MD: US Department of Health and Human Services, CDC; 2014. Disponible sur: http://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/drug_poisoning/drug_poisoning.htm.
15. Drug Overdose Death Data [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/drugoverdose/data/statedeaths.html>
16. HIV Surveillance Reports Archive [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/hiv/library/reports/hiv-surveillance-archive.html>
17. Berterame S, Erthal J, Thomas J, Fellner S, Vosse B, Clare P, et al. Use of and barriers to access to opioid analgesics: a worldwide, regional, and national study. *Lancet*. 16 avr 2016;387(10028):1644-56.

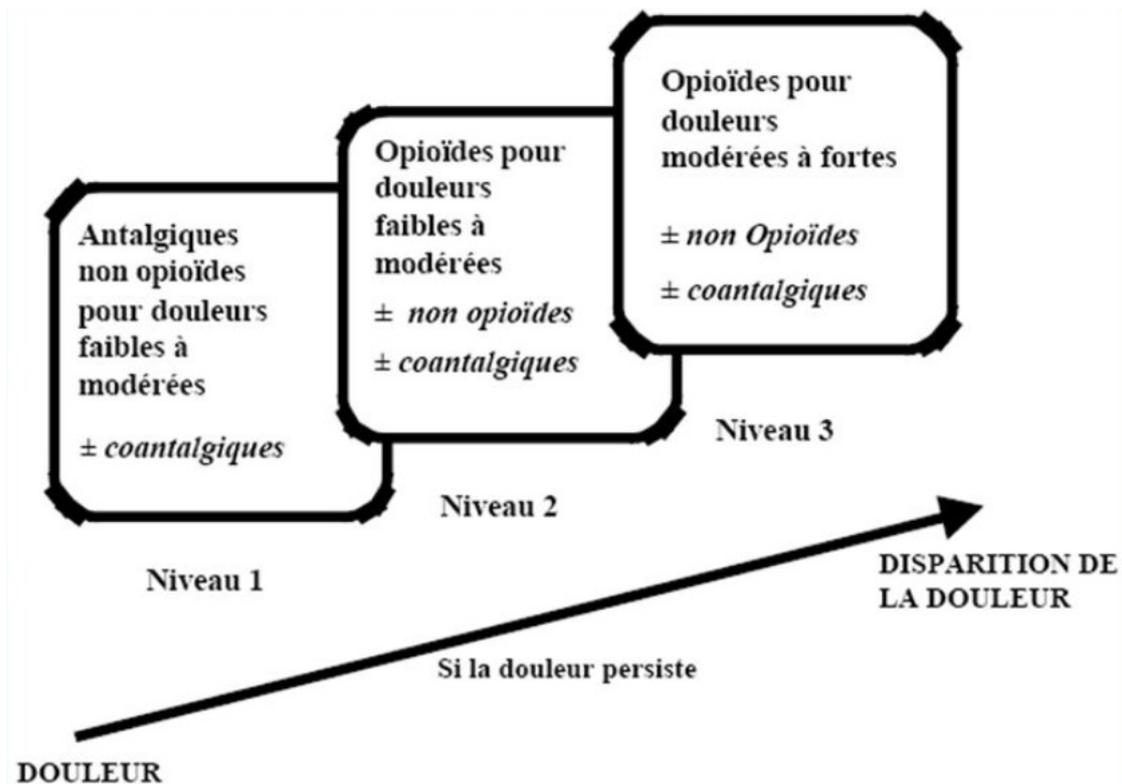
- 18.** Fischer B, Jones W, Rehm J. Trends and changes in prescription opioid analgesic dispensing in Canada 2005–2012: an update with a focus on recent interventions. *BMC Health Services Research*. déc 2014;14(1):90.
- 19.** Karanges EA, Blanch B, Buckley NA, Pearson S. Twenty-five years of prescription opioid use in Australia: a whole-of-population analysis using pharmaceutical claims. *Br J Clin Pharmacol*. juill 2016;82(1):255-67.
- 20.** Zin C, Chen L-C, Knaggs R. Changes in trends and pattern of strong opioid prescribing in primary care. *Eur J Pain*. oct 2014;18(9):1343-51.
- 21.** Schubert I, Ihle P, Sabatowski R. Increase in Opiate Prescription in Germany Between 2000 and 2010. *Dtsch Arztebl Int*. janv 2013;110(4):45-51.
- 22.** OFMA (Observatoire Français des Médicaments Antalgiques). Baromètres. Population générale 2015. [Internet]. Disponible sur: <http://www.ofma.fr/barometres/population-generale/>
- 23.** Chenaf C, Kaboré J-L, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Zenut M, et al. Prescription opioid analgesic use in France: trends and impact on morbidity-mortality. *Eur J Pain*. 27 juill 2018.
- 24.** Barreau M, Chenaf C, Kabore JL, Bertin C, Delorme J, Riquelme-Arbre M, et al. Pharmacoépidémiologie de l'usage des antalgiques opioïdes en France. *La Lettre du Pharmacologue*. Oct 2017;31(4):110-2.
- 25.** Manchikanti L, Helm S, Fellows B, Janata JW, Pampati V, Grider JS, et al. Opioid epidemic in the United States. *Pain Physician*. juill 2012;15(3 Suppl):ES9-38.
- 26.** Kuehn BM. Opioid prescriptions soar. *JAMA*. 17 janv 2007;297(3):249-51.
- 27.** Franklin GM, American Academy of Neurology. Opioids for chronic noncancer pain: a position paper of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 30 sept 2014;83(14):1277-84.
- 28.** Société Française d'Étude, et de Traitement de la Douleur (SFETD). Livre blanc de la douleur 2017 - État des lieux et propositions pour un système de santé éthique, moderne et citoyen [Internet]. (Éditions Med-Line). Disponible sur: https://www.cnrdr.fr/IMG/pdf/livreblanc_2017.pdf
- 29.** La majorité des patients hospitalisés pour intoxication aux opioïdes n'ont ni addiction ni cancer [Internet]. APMnews. Disponible sur: <https://www.apmnews.com/depeche/118735/321978/la-majorite-des-patients-hospitalises-pour-intoxication-aux-opioides-n-ont-ni-addiction-ni-cancer>
- 30.** Baumblatt JAG, Wiedeman C, Dunn JR, Schaffner W, Paulozzi LJ, Jones TF. High-Risk Use by Patients Prescribed Opioids for Pain and Its Role in Overdose Deaths. *JAMA Intern Med*. 1 mai 2014;174(5):796-801.
- 31.** Les intoxications par médicaments opioïdes en hausse en France [Internet]. APMnews. Disponible sur: <https://www.apmnews.com/depeche/118735/312183/les-intoxications-par-medicaments-opioides-en-hausse-en-france>
- 32.** Spécialités contenant du dextropropoxyphène : retrait du marché le 1er mars 2011 - Lettre aux professionnels de santé [Internet]. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Specialites-contenant-du-dextropropoxyphene-retrait-du-marche-le-1er-mars-2011-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

- 33.** Comprendre pour agir sur les événements indésirables associés aux soins (EIAS) [Internet]. Haute Autorité de Santé. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2011561/fr/comprendre-pour-agir-sur-les-evenements-indesirables-associes-aux-soins-eias
- 34.** Déclarer les événements indésirables graves (EIGS) [Internet]. Haute Autorité de Santé. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2787301/fr/declarer-les-evenements-indesirables-graves-eigs
- 35.** Directive 2000/38/CE de la Commission du 5 juin 2000 modifiant le chapitre V bis (Pharmacovigilance) de la directive 75/319/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques. Journal officiel des Communautés européennes
- 36.** Article R5121-152. Code de la santé publique.
- 37.** Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K, Ciupek C, Mourad JJ, Consoli S. Évaluation de l'observance du traitement anti-hypertenseur par un questionnaire : mise au point et utilisation dans un service spécialisé. *Presse Med.* 2001;30:1044-1048
- 38.** Zoghlami B. Evaluation de l'observance dans l'hypertension artérielle en médecine générale. Thèse de doctorat en médecine. Limoges : Université de Limoges ; 2004
- 39.** Evaluation de l'observance d'un traitement médicamenteux. *Rev Med Ass Maladie.* 2012
- 40.** WHOCC [Internet]. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Disponible sur: <https://www.whocc.no/>
- 41.** ANSM. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. Rapport Juin 2014. [Internet]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf.
- 42.** Cipolat L, Loeb O, Latache C, Pape E, Gillet P, Petitpain N. [Acetaminophen: Knowledge, use and overdose risk in urban patients consulting their general practitioner. A prospective, descriptive and transversal study]. *Therapie.* sept 2017;72(4):453-63.
- 43.** Lancaster EM, Hiatt JR, Zarrinpar A. Acetaminophen hepatotoxicity: an updated review. *Arch Toxicol.* févr 2015;89(2):193-9.
- 44.** Autorité de la concurrence. Document de consultation publique sur le fonctionnement de la concurrence dans le secteur de la distribution du médicament en ville - Instruction de la décision no 13-SOA-01 du 25 février 2013. [Internet]. Disponible sur: http://www.autoritedelaconcurrence.fr/doc/consultation_medicaments_juill13.pdf.
- 45.** Blot WJ, McLaughlin JK. Over the counter non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastrointestinal bleeding. *J Epidemiol Biostat.* 2000;5(2):137-42.
- 46.** Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis.* déc 1989;11(6):954-63.
- 47.** Hider-Mlynarz K, Cavalié P, Maison P. Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns across Europe. *Br J Clin Pharmacol.* juin 2018;84(6):1324-34.

- 48.** OFMA (Observatoire Français des Médicaments Antalgiques). Baromètres. Substances 2015. [Internet]. Disponible sur: <http://www.ofma.fr/barometres/substances/>
- 49.** ANSM. Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance. Décès Toxique par Antalgiques 2015 [Internet]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d43247c0b57c21098ab124ea6c374341.pdf
- 50.** Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ*. 23 mai 2006;174(11):1589-94.
- 51.** Freysz M, Orliaguet G. Sédatation et analgésie en structure d'urgence. Quels sont les propriétés et les inconvénients des produits utilisés ? *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 1 avr 2012;31(4):283-94.
- 52.** Moulis F, Rousseau V, Abadie D, Masmoudi K, Micallef J, Vigier C, et al. Effets indésirables « graves » du tramadol : bilan 2011–2015 de pharmacovigilance en France. *Thérapie*. 1 déc 2017;72(6):615-24.
- 53.** Durrieu G, Olivier P, Bagheri H, Montastruc JL, French Network of Pharmacovigilance Centers. Overview of adverse reactions to nefopam: an analysis of the French Pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol*. oct 2007;21(5):555-8.
- 54.** Institut de veille sanitaire, Lasbeur L, Thélot B. Mortalité par accident de la vie courante en France métropolitaine, 2000-2012. *Bull Epidémiol Hebd*. 2017;(1):2-12.
- 55.** Société d'Etude et de Traitement de la Douleur. Balp L, Bonnefoi M-P, Chvetzoff G, Collard O, Collin E, Couturier M, et al. Standards, Options et Recommandations 2002 pour les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, mise à jour (rapport abrégé).
- 56.** Moisset X, Trouvin A-P, Tran V-T, Authier N, Vergne-Salle P, Piano V, et al. Utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte. Recommandations françaises de bonne pratique clinique par consensus formalisé (SFETD). *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement*. 1 juin 2016;17(3):145-60.

ANNEXES

Annexe 1 : Les paliers antalgiques de l'OMS



NB : La version originale de l'échelle OMS est présentée sous la forme de marches d'escalier.



Observatoire des EIM à l'accueil des Urgences

Pharmacie Lapeyronie – Arnaud de Villeneuve

EIM
 Oui
 Non
 Concentration multidisciplinaire

Nom du recueilleur

Date de recueil

Introduction – Faisabilité

Résurgences + Interrogatoire Patient

Numéro d'anonymisation

Si patient non interrogeable, une autre personne peut-elle fournir des informations ?

Oui
 Non

Zone de recueil

UHCDA Soins intensifs SAU adultes

Priorité à l'admission

U1 (Rouge) U2 (Rose) U3 (Orange) U4 (Jaune) U5 (Vert)

Le patient peut-il être interrogé ?

Oui
 Non

Le patient accepte-il l'entretien ?

Oui (patient)
 Oui (accompagnant)
 Non applicable

1° partie : Données d'admission

Résurgences + Interrogatoire Patient

Motif de recours

Nom du médecin traitant

Officine

Coordonnées

Qui a adressé le patient ?

2° partie : Données médicales

Résurgences + Interrogatoire Patient

1/ Paramètres morphologiques

AGE

Taille

Sexe

Homme Femme

Si le sujet est une femme, est-elle enceinte ?

Non Oui Trimestre :

Poids

A défaut, évaluer si patient obèse, dénutri...

IMC
 IMC = poids en kg / taille en cm²
 < 18 : maigre
 18-25 : normal
 25-30 : surpoids
 > 30 : obésité

2/ Anamnèse

Histoire de la maladie

Antécédents médico-chirurgicaux

Allergies

Mode de vie

domicile

hospitalisation ou institution

SDR

Pathologies psychiatriques connues

Ne sait pas

Non

Oui

Démences

Ne sait pas

Non

Oui

Insuffisance rénale connue

Ne sait pas

Oui

Non

Insuffisance hépatique connue

Ne sait pas

Oui

Non

Tabagisme

Ne sait pas

Non

Oui

Consommation déclarée d'alcool (CDA)

Non évaluable

Non

Consommation modérée

Alcoolisme sévère

Alcoolisation aiguë (5 verres ou+ par occasion festive)

Addiction / Alcoolisme continu

A partir de 21 verres/sem (soit 3l) pour un homme ou 14 verres/sem (soit 2l) pour une femme

Conclusions médicales, hypothèses diagnostiques

Diagnostic complémentaire Y69 « Accident iatrogène

Oui

Non

Orientation du patient à la sortie

Sortie

Hospitalisation

Décès

3/ Paramètres physiologiques

Pression artérielle systolique

Pression artérielle diastolique

Pouls

Température corporelle

<input type="text"/>
<input type="text"/>
<input type="text"/>
<input type="text"/>

Résultats imagerie

Scanner Non Injecté Non injecté

<input type="text"/>

4/ Paramètres biologiques

Barrez la case si le paramètre n'a pas été mesuré. Indiquer par un + ou un - si le paramètre est en dehors des normales. Si un résultat antérieur est disponible, noter l'évolution par un flèche.

Ionomégramme Plasmatique

Natrémie mmol/L

Kaliémie mmol/L

Calcémie mmol/L

Glycémie mmol/L

Protéines totales g/L

<input type="text"/>

Bilan Hématologique

Hémoglobine g/dL

VG_M #

Hématies 10⁹/L

Leucocytes 10⁹/L

Plaquettes 10⁹/L

<input type="text"/>

Bilan rénal

Urémie mmol/L

Créatininémie µmol/L

Clairance à la créatinine mL/min

Maladie rénale chronique (>60)

Insuffisance rénale modérée (30-59)

Insuffisance rénale sévère (15-29)

Insuffisance rénale terminale (<15)

<input type="text"/>
<input type="text"/>
<input type="text"/>
<input type="text"/>

Bilan de coagulation

TP %

TCA TCA ratio

INR

Faible

Normal

Elevé

Très élevé

<input type="text"/>
<input type="text"/>
<input type="text"/>
<input type="text"/>

Par rapport à INR cible

Bilan hépatique

ASAT/ALAT U/L

γGT U/L

Billirubine BT - BL µmol/L

PAL U/L

<input type="text"/>
<input type="text"/>
<input type="text"/>
<input type="text"/>

Autres résultats pertinents

CRP mg/L

imprimé - questionnaire URGEIM -

2015

3^e partie : Données Pharmaceutiques

Interrogatoire Patient

1/ Traitement

Traitement prescrit oui non

Nombre de médicaments prescrits

Contraception orale/ traitement hormonal substitutif Oui Non Non applicable

Gestion du Traitement
 Par le patient lui même
 Par un tiers
 Maison de retraite

Médicament	Spécialité / DCI	Dosage / Posologie	Antécédent ou pathologie justifiant le traitement	Observance	Modification récente
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					

Parmi les médicaments prescrits par votre médecin, vous est-il déjà arrivé:

d'augmenter ou de diminuer la dose	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
de prolonger ou de réduire la durée du traitement	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
d'oublier de les prendre	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
respect du traitement	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non

En cas d'augmentation volontaire de la posologie ou de la durée du traitement, le médicament prescrit correspondant doit aussi être recensé parmi les médicaments d'automédication.

2/ Observance

Ce matin, avez-vous oublié de prendre votre traitement ? (ou la prise précédente)	Oui	Non
Depuis votre dernière consultation médicale, avez-vous été en panne de médicament ?	Oui	Non
Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?	Oui	Non
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?	Oui	Non
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?	Oui	Non
Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?	Oui	Non

Evaluation de l'observance

- Bon observant (Non aux 6 questions)
- Non observant mineur (Oui 1 ou 2 fois)
- Non observant (Oui 3 fois ou +)

3/ Automédication

Allez au patient: "En dehors du traitement prescrit par votre médecin, vous arrive-t-il de prendre autre chose pour vous soigner?, par exemple: "

Pour les douleurs (mal de tête, de dos, rhumatisme...): Doliprane, aspirine, advil...	Oui	Non
Pour un rhume	Oui	Non
Pour la toux	Oui	Non
Pour les allergies (Rhume des foins, piqure d'insecte...)	Oui	Non
Pour les nausées et vomissements	Oui	Non
Pour les brûlures d'estomac	Oui	Non
Pour les troubles digestifs (constipation, diarrhées, ballonnements...)	Oui	Non
Pour le sommeil, l'angoisse, le stress...	Oui	Non
Pour la baisse de moral (cafard, déprime...)	Oui	Non
A base de plante, d'homéopathie ou d'huiles essentielles	Oui	Non
Autres (problèmes de peau, infections urinaires, sevrage tabagique, fatigue, régime...)	Oui	Non

Medicament d'automédication	Spécialité / DCI
1	
2	
3	
4	
5	

4° partie : Conclusion

1/ Données sur l'EIM

Observation d'un EIM

Oui Non

Libellé de l'EIM

Nature de l'évènement iatrogène Médicamenteux

- Participation iatrogène à une situation pathologique (rôle favorisant ou aggravant du médicament)
- Effet indésirable (médicament seul en cause)
- Evènement lié à un dispositif médical
- Mauvaise observance, Méusage du traitement

Méusage

- O Volontaire (arrêt volontaire par exemple...)
- O Non volontaire (oubli de prise par exemple...)

Gravité de l'évènement

- O Régression spontanée
- O Régression simple avec prise en charge (sans hospitalisation)
- O Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation sans risque vital
- O Mise en jeu du pronostic vital
- O Décès
- O Non pris en charge aux urgences

L'EIM a-t-il été repéré par le médecin des urgences ?

O Oui

O Non

Lien entre l'EIM et l'admission aux urgences

- O EIM observé à l'origine de l'admission du patient aux urgences
- O EIM a été observé à l'occasion de l'admission sans en être la cause

2/ Imputabilité

Transmission du dossier à l'adictovigilance

O Oui O Non

Transmission du dossier au CRPV

O Oui O Non

Résultats du CRPV

Commentaires

SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

RÉSUMÉ

OBJECTIF: Décrire la population de patients ayant consulté aux urgences adultes du CHU de Montpellier entre 2011 et 2018, et avec au moins un antalgique ou co-antalgique dans leurs traitements.

MATÉRIEL ET MÉTHODES : Étude de cohorte rétrospective à partir d'une base de données qui recueille les caractéristiques des patients consultant aux urgences adultes du CHU de Montpellier. Tous les patients de la base de données ayant au moins un antalgique ou co-antalgique dans leurs traitements, et ayant consulté entre 2011 et 2018, ont été inclus. Description de cette population, puis analyse de chaque groupe de thérapeutiques.

RÉSULTATS: 6 429 patients inclus. 18,23% ont présenté un évènement indésirable médicamenteux (EIM) imputable à au moins un de leurs traitements. 48,29% des EIM étaient graves. 85,58% des EIM n'étaient pas liés à un mésusage. 30,97% des EIM étaient liés à un antalgique. Au moins 82,42% des patients étaient sous paracétamol, et 7,42% sous opioïdes forts, qui représentaient 30,85% des EIM liés aux antalgiques. Le calcul de l'association entre automédication et survenue d'un EIM imputable au paracétamol retrouvait OR = 3,8 (IC 95% [1,35 - 10,64]), et de celle entre automédication et imputabilité de l'EIM aux AINS retrouvait OR = 3.65 (IC 95% [1,60 - 8,30]). Le calcul de l'association entre imputabilité du tramadol et troubles de la vigilance retrouvait OR = 6,1 (IC 95% [3,3 – 11,5]).

CONCLUSION : Premier travail à s'appuyer sur cette base de données, qui est un support robuste pour permettre de mieux définir les profils de patients à risque d'EIM, qu'ils soient liés aux antalgiques, ou même à d'autres classes thérapeutiques.

MOTS CLÉS : antalgiques, opioïdes, effets indésirables, facteurs de risque, iatrogénie