



**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  
 BALMES Jean-Louis  
 BALMES 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<sup>re</sup> 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**

ASSEMAT 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<sup>re</sup> classe :

COLINGÉ Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

2<sup>ème</sup> classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire

VISIER Laurent - Sociologie, démographie

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - Médecine générale**

1<sup>re</sup> classe :

LAMBERT Philippe

2<sup>ème</sup> 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<sup>re</sup> 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<sup>ème</sup> classe**

BERTRAND Martin-Anatomie  
BRUN Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
DU THANH Aurélie-Dermato-vénéréologie  
GALANAUD Jean Philippe-Médecine Vasculaire  
GOUZI Farès-Physiologie  
JEZIORSKI Éric-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

|  |           |
|--|-----------|
| <b>INTRODUCTION .....</b>  | <b>13</b> |
| - La douleur et ses traitements médicamenteux .....                  | 13        |
| - La iatrogénie médicamenteuse .....                                 | 13        |
| - Vers une crise française des opioïdes ? .....                      | 14        |
| - Objectifs de l'étude .....   | 15        |
| <br>   |           |
| <b>MATÉRIEL ET MÉTHODES .....</b>                                    | <b>17</b> |
| - Définitions retenues .....   | 17        |
| - Recueil des données .....  | 18        |
| - Diagnostic d'événement indésirable médicamenteux (EIM) .....       | 19        |
| - Critères d'inclusion .....   | 20        |
| - Méthodes d'analyse .....   | 20        |
| <br>   |           |
| <b>RÉSULTATS .....</b>   | <b>21</b> |
| - 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        |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>DISCUSSION .....</b>                                  | <b>35</b> |
| - 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        |
| <br>   |           |
| <b>CONCLUSION .....</b>                                  | <b>40</b> |
| <br>   |           |
| <b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>                               | <b>41</b> |
| <br>   |           |
| <b>ANNEXES .....</b>                                     | <b>45</b> |
| 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        |
| <br>   |           |
| <b>SERMENT .....</b>                                     | <b>52</b> |

# 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<sup>(1,2)</sup>. »

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*)<sup>(3)</sup>. 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<sup>(2)</sup>. » 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<sup>(4,5)</sup>. 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<sup>(6)</sup>. Ainsi, on estime que 6 à 30% des hospitalisations

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

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<sup>(9,12)</sup>.

## **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<sup>(13)</sup>, et le nombre de décès liés aux antalgiques opioïdes a plus que triplé<sup>(14)</sup>. 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<sup>(15)</sup> et plus que le nombre annuel de décès dus au VIH lors du paroxysme de l'épidémie<sup>(16)</sup>.

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<sup>(17)</sup>. Ainsi, au Canada, les délivrances d'opioïdes forts ont augmenté de 43% entre 2005 et 2011<sup>(18)</sup>, et elles ont quadruplé en Australie de 1990 à 2014<sup>(19)</sup>. Au Royaume-Uni, le nombre de patients consommateurs d'opioïdes forts a augmenté de 466% entre 2000 et 2010<sup>(20)</sup> tandis que, sur la même période, en Allemagne, on observait une augmentation de 37% des patients ayant bénéficié de la prescription d'un opioïde<sup>(21)</sup>.

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%<sup>(22)</sup>. Entre 2004 et 2017, l'usage des antalgiques opioïdes forts y a plus que doublé<sup>(23)</sup>. 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%<sup>(24)</sup>. 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<sup>(25-27)</sup>. 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<sup>(23)</sup>. De plus, la majorité des patients hospitalisés pour intoxication aux opioïdes n'ont ni cancer, ni situation palliative, ni addiction<sup>(28,29)</sup>.

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<sup>(30,31)</sup>, 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<sup>(32)</sup> – 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)<sup>(33)</sup> 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<sup>(34)</sup>, 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<sup>(2,35)</sup> 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<sup>(36)</sup> 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 (UHCA).

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 informatique. 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<sup>(37)</sup>. 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<sup>(38)</sup> : 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<sup>(39)</sup>.

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%]                   | <b>Température (°C)</b>                   | -                             |
| 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<br>(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%]                   |
|  |                               | IR terminale (< 15 mL/min)                | 117 [1,82%]                   |
| Clairance de la Créatinine<br>(mL/min) | Effectif (n) [Proportion (%)] | Non renseignée                            | 1 844 [28,68%]                |
| Moyenne [± Ecart-Type]                 | 60,52 [± 40,20]               |   |                               |

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<sup>(40)</sup>. 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.



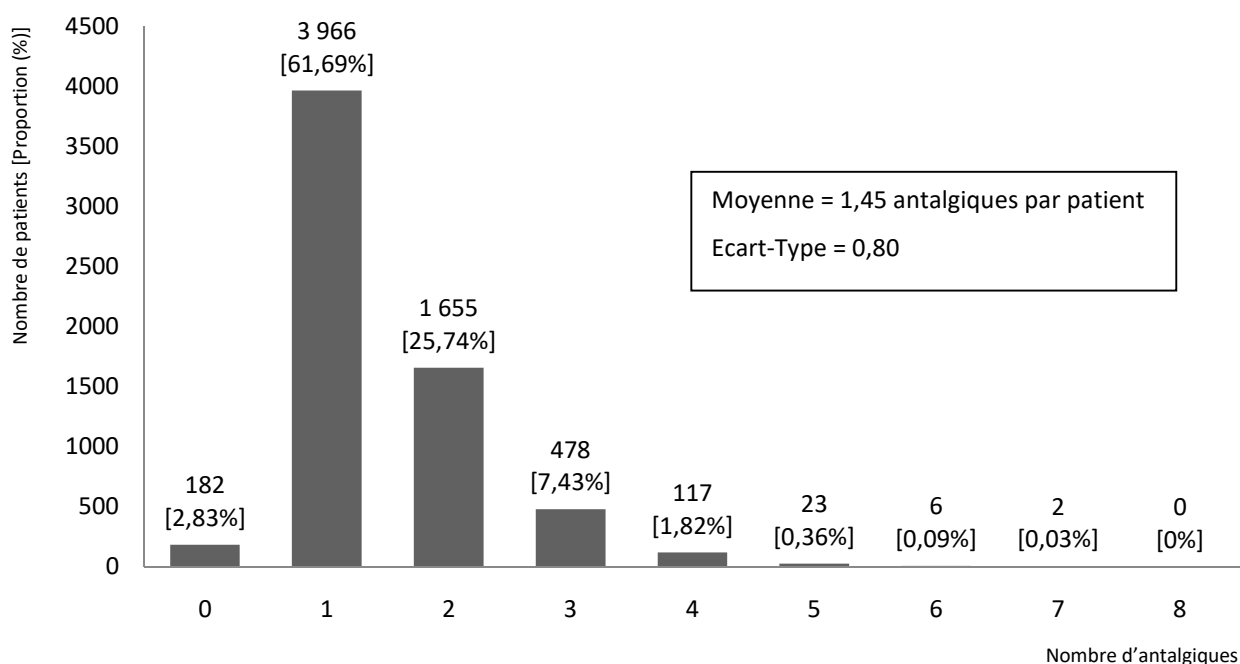


Figure 1 : Nombre d'antalgiques par patient

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

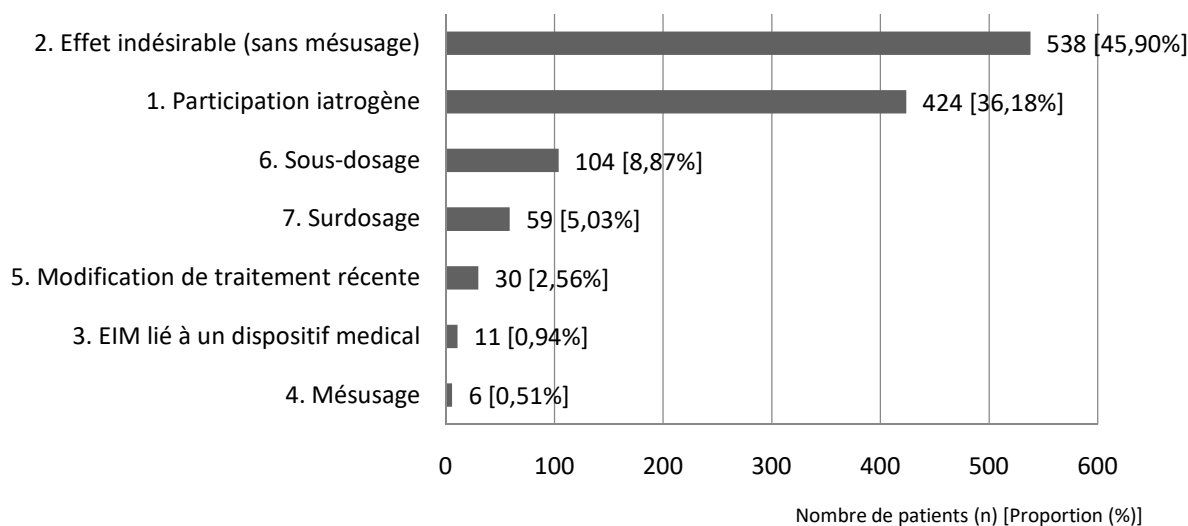
| Motifs de consultation                          | Effectif (n) | Proportion (%) |
|---|--------------|----------------|
| Troubles neurologiques ou psychiatriques        | 411          | 6,39%          |
| Symptômes ORL ou ophtalmologiques               | 22           | 0,34%          |
| Symptômes 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

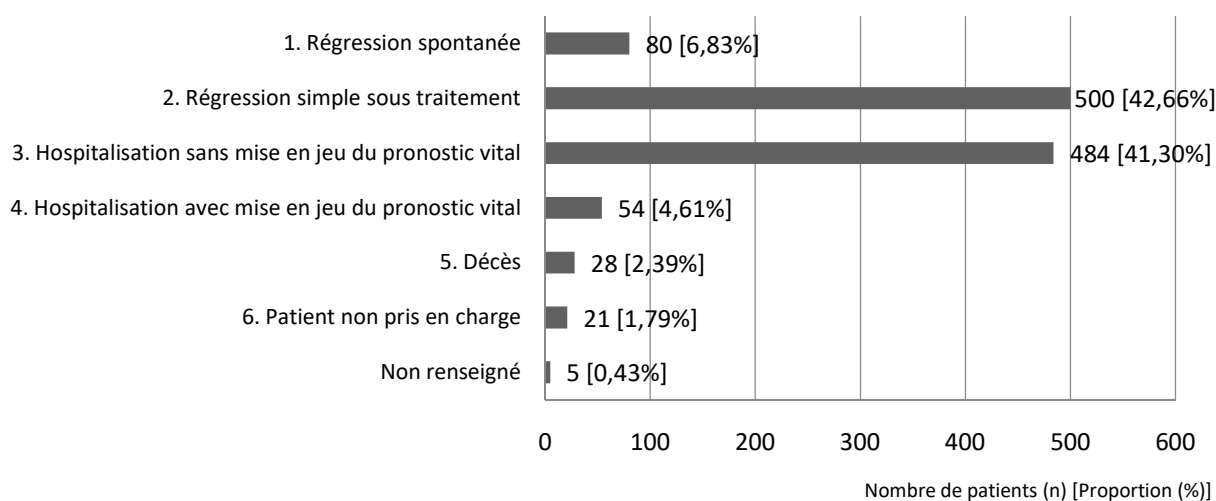
Parmi les 6 429 patients inclus ayant au moins un antalgique ou co-antalgique dans leurs lignes thérapeutiques, 1 172 (18,23%) patients ont présenté un EIM imputable à au moins un de leurs traitements, pour un total de 1 570 molécules différentes impliquées. Dans ce groupe de patients, 363 (30,97%) EIM 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.

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

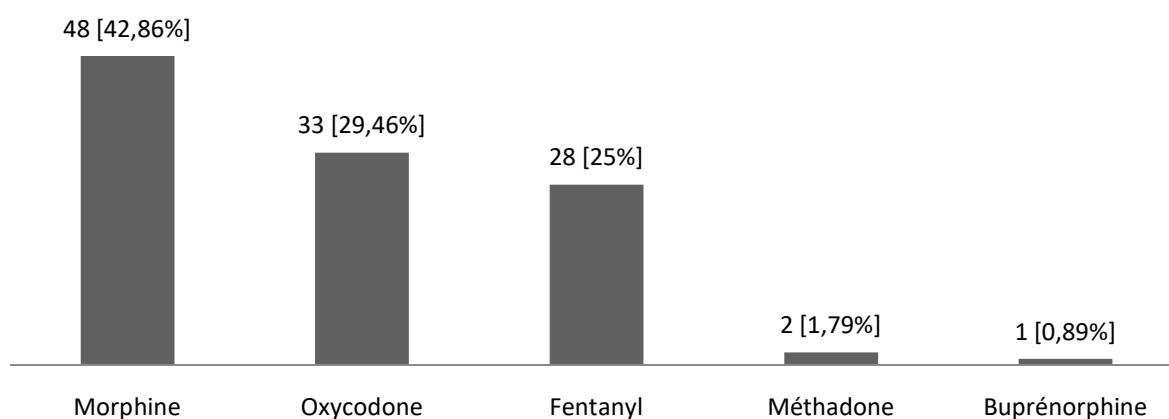
Dans le groupe de patients avec EIM imputables à la codéine, le nombre de vomissements et de constipations étaient significativement plus importants, avec  $p = 0,01$ . Le calcul de l'association entre imputabilité de la codéine et la survenue de vomissements ou de constipation retrouvait OR = 6,95 (IC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



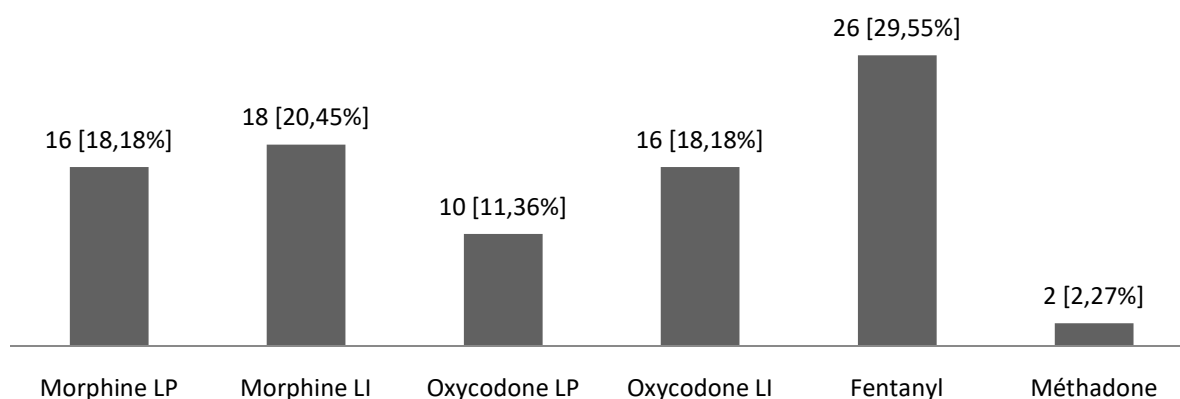
**Figure 4 : EIM imputables aux antalgiques de palier 3 - Répartition en fonction des molécules : effectif (n) [proportion (%)]**

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  $79 \pm 11$  ans contre  $68 \pm 18$  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

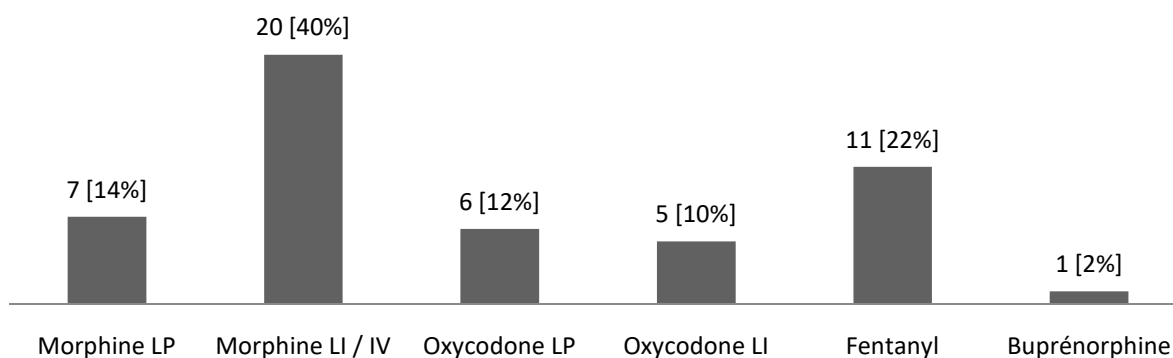
3, contre 63 à une molécule unique. Le calcul de l'association entre la survenue d'un EIM neurologique sous fentanyl et la gestion des traitements par un tiers retrouvait OR = 2,78 (IC 95% [0,98 ; 8,38]). La comparaison entre les EIM neurologiques imputés au fentanyl gérés par des tiers et le groupe 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<sup>(41)</sup>. 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<sup>(42)</sup>. Pour rappel, le paracétamol est la première cause d'insuffisance hépatique aiguë aux Etats-Unis et en Europe<sup>(43)</sup>. 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<sup>(44)</sup>. 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.<sup>(45)</sup> 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<sup>(46)</sup>.

## **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%<sup>(47)</sup>. Ainsi, en 2015, la prévalence des français avec au moins une délivrance de la molécule dans l'année était de 9,01%<sup>(48)</sup>. 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<sup>(49)</sup>. 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<sup>(50-52)</sup>, avec notamment le bilan de pharmacovigilance 2011-2015<sup>(52)</sup> 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<sup>(53)</sup>, 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<sup>(54)</sup>.

## **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<sup>(50)</sup>. 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<sup>(55)</sup>.

## 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<sup>(55,56)</sup>.

## **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](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.

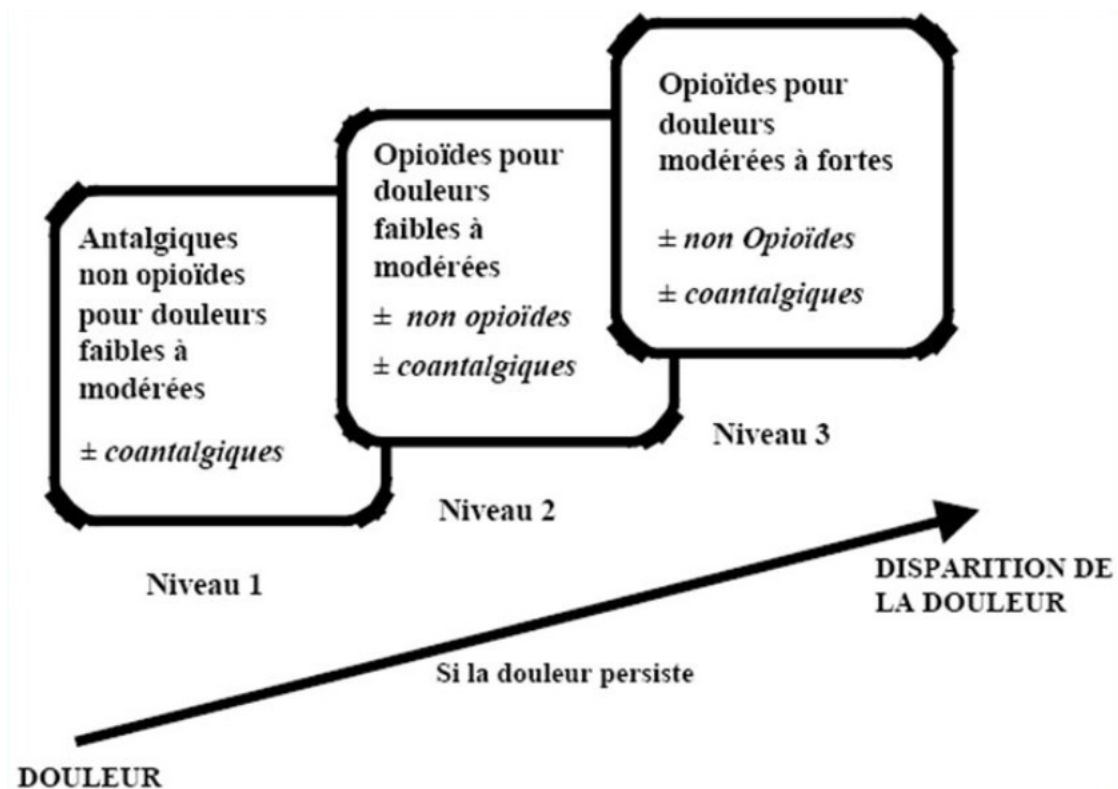
- 18.** Fischer B, Jones W, Rehm J. Trends and changes in prescription opioid analgesic dispensing in Canada 2005–2012: an update with a focus on recent interventions. *BMC Health Services Research*. déc 2014;14(1):90.
- 19.** Karanges EA, Blanch B, Buckley NA, Pearson S. Twenty-five years of prescription 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](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.ansm.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](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](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](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](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](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. Sédation 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 Epidemiol 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 cm<sup>2</sup>  
 < 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 3/7) pour un homme ou 14 verres/sem (soit 2/7) pour une femme

Conclusions médicales, hypothèses diagnostiques

Diagnostic complémentaire Y69 « Accident latrogène

Oui

Non

Orientation du patient à la sortie

Sortie

Hospitalisation

Décès



**3/ Paramètres physiologiques**

Pression artérielle systolique

Pression artérielle diastolique

Pouls

Température corporelle





**Résultats imagerie**

Scanner  Non  Injecté  Non injecté

**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.

**Ionogramme Plasmatique**

Natrémie mmol/L

Kaliémie mmol/L

Calcémie mmol/L

Glycémie mmol/L

Protéines totales g/L






**Bilan Hématologique**

Hémoglobine g/dL

VGM fL

Hématies 10<sup>9</sup>/L

Leucocytes 10<sup>9</sup>/L

Plaquettes 10<sup>9</sup>/L






**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)








**Bilan hépatique**

ASAT/ALAT U/L

γGT U/L

Billirubine BT - BL µmol/L

PAL U/L





**Bilan de coagulation**

TP %

TCA TCA ratio

INR

Faible

Normal

Elevé

Très élevé








**Autres résultats pertinents**

CRP mg/L

imprimé - questionnaire URGEIM -

2015

3<sup>e</sup> 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.



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