



HAL
open science

Etude de la pathologie iatrogénique médicamenteuse au service d'accueil des urgences du Centre hospitalier universitaire de Nancy: enquête rétrospective sur une période de un an

Alexandre Grosdemange

► **To cite this version:**

Alexandre Grosdemange. Etude de la pathologie iatrogénique médicamenteuse au service d'accueil des urgences du Centre hospitalier universitaire de Nancy: enquête rétrospective sur une période de un an. Sciences du Vivant [q-bio]. 2007. hal-01733290

HAL Id: hal-01733290

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733290>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

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

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre

du troisième cycle de Médecine Générale

par

Alexandre GROSDÉMANGE

le 5 octobre 2007

**ETUDE DE LA PATHOLOGIE IATROGENIQUE MEDICAMENTEUSE
AU SERVICE D'ACCUEIL DES URGENCES DU CENTRE
HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NANCY.
ENQUÊTE RETROSPECTIVE SUR UNE PERIODE DE UN AN.**

Examineurs de la thèse :

M. A. BELLOU	Professeur	Président.
M. H. LAMBERT	Professeur	Juge.
M. P. GILLET	Professeur	Juge.
M. P. TRECHOT	Docteur	Juge.

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Asseseurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

M. le Docteur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Marc BRAUN

M. le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE –

Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT –

Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT

Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Hubert GERARD

Jean-Pierre NICOLAS – Francis PENIN – Michel STRICKER – Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET – Claude BURLET –

Jean-Pierre DELAGOUTTE – Jean-Pierre MALLIÉ – Danièle SOMMELET

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire (type mixte : biologique))

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIIEWSKI

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE – Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS – Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ayav AHMET

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET –

Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUÉL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur François ALLA – Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

4^{ère} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteur Lina BEZDETNYA épouse BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Anne KENNEL – Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET
RÉÉDUCATION**

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Docteur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteur Anne-Christine RAT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS

Madame Natalia DE ISLA

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE

Docteur Francis RAPHAEL

Docteur Jean-Marc BOIVIN

Docteur Jean-Louis ADAM

Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN - Professeur Daniel ANTHOINE

Professeur Paul VERT - Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Gilbert THIBAUT

Mme le Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Alain BERTRAND - Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ

Mme le Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Danièle SOMMELET

Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

A NOTRE PRESIDENT DE THESE.

Monsieur le professeur A. Bellou,
Professeur de Médecine Interne ;
Gériatrie et Biologie du Vieillissement.

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Vous nous avez initiés à la médecine d'urgence pendant nos années d'externat et avez continué votre enseignement pendant notre internat. Vous avez toujours fait preuve de disponibilité, de compréhension et d'humanité.

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre haute considération.

A NOTRE JUGE.

Monsieur de Professeur H. LAMBERT,
Professeur de Réanimation Médicale.
Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques.

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites de juger notre travail.

Nous avons pu apprécier au cours de notre formation la qualité de votre enseignement. Vous nous avez permis de nous enrichir de votre savoir et de votre expérience.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE JUGE.

Monsieur le Professeur P. Gillet,
Professeur de Pharmacologie Fondamentale,
Pharmacologie Clinique.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger notre travail.

Nous vous remercions pour la rigueur et la qualité de votre enseignement au travers duquel vous avez développé notre intérêt pour la pharmacologie.

Soyez assurés de notre respect et de notre sincère gratitude.

A NOTRE JUGE.

Monsieur le Docteur P. Tréchet,
Docteur en Pharmacie, Praticien Hospitalier.
Service de Pharmacologie et toxicologie.

Nous vous remercions d'accepter de juger cette thèse.

Nous avons pu apprécier l'étendue de vos connaissances et bénéficier de votre enseignement. Votre soutien s'est avéré déterminant pour mener à terme ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de notre haute estime et de notre sympathie.

A Nadine, pour son soutien et sa patience tout au long de ce travail.

A Cyprien.

A mes parents, qui m'ont encouragé tout au long de ces études.

A toute ma famille.

A mes amis.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS	p.20
1. INTRODUCTION GENERALE	p.21
2. INTRODUCTION BIBLIOGRAPHIQUE :	
LA PHARMACOVIGILANCE	p.23
<i>2.1. INTRODUCTION</i>	<i>p.23</i>
<i>2.2. HISTORIQUE</i>	<i>p.23</i>
<i>2.3. DEFINITIONS</i>	<i>p.24</i>
2.3.1. De la Pharmacovigilance	p.24
2.3.2. De l'effet indésirable	p.26
2.3.3. De l'effet indésirable grave	p.26
2.3.4. De l'effet indésirable inattendu	p.26
2.3.5. D'un mésusage du médicament	p.26
<i>2.4. MISSIONS</i>	<i>p.27</i>
2.4.1. Des Centres Régionaux de Pharmacovigilance	p.27
2.4.2. Du Comité Technique	p.28
2.4.3. De la Commission Nationale	p.28
2.4.4. De l'Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé	p.29
<i>2.5. BASES DE LA PHARMACOVIGILANCE</i>	<i>p.30</i>
2.5.1. Obligation de signalement	p.30
2.5.2. La notification spontanée	p.31
2.5.3. Plan de gestion des risques	p.31
2.5.4. Les enquêtes de pharmaco-épidémiologie	p.32

2.6. METHODE D'IMPUTABILITE	p.33
2.6.1. Imputabilité intrinsèque	p.33
<i>2.6.1.1. Les critères chronologiques</i>	<i>p.33</i>
<i>2.6.1.2. Les critères sémiologiques</i>	<i>p.35</i>
<i>2.6.1.3. Association des critères chronologiques et sémiologiques</i>	<i>p.37</i>
2.6.2. Imputabilité extrinsèque	p.37
2.7. CONCLUSION	p.38
3. SERVICES D'URGENCES ET ACCIDENTS MEDICAMENTEUX : ANALYSE DES PUBLICATIONS EFFECTUEES SUR CE SUJET	p.39
3.1. LAVARENNE - 1982 -	p.39
3.2. CARPENTIER - 1986 -	p.41
3.3. ROSTIN - 1987 -	p.42
3.4. ULMER - 1988 -	p.43
3.5. PINCHON - 1990 -	p.44
3.6. PRINCE - 1992 -	p.46
3.7. STOUKIDES - 1993 -	p.47
3.8. SCHNEITMAN-MC INTIRE - 1996 -	p.48
3.9. DENNEHY - 1996 -	p.50
3.10. SMITH - 1997 -	p.51
3.11. APARASU - 1998 -	p.52
3.12. DEMANGE - 1999 -	p.54
3.13. RASCHETTI - 1999 -	p.55
3.14. PERAULT - 1999 -	p.57
3.15. SCHNEEWEISS - 2001 -	p.58
3.16. OLIVIER - 2001 -	p.59
3.17. WASSERFALLEN - 2001 -	p.60
3.18. HAFNER - 2002 -	p.61
3.19. QUENAU - 2003 -	p.63
3.20. BUDNITZ - 2005 -	p.64

4. MATERIELS ET METHODES	p.66
4.1. PATIENTS : POPULATION GENERALE ET POPULATION ETUDIEE	p.66
4.1.1. Population générale	p.66
4.1.2. Population étudiée dans le cadre de la population générale	p.66
4.1.2.1. <i>Critères d'inclusion</i>	p.66
4.1.2.2. <i>Critères d'exclusion</i>	p.66
4.2. PROTOCOLE	p.67
4.2.1. Tri et constitution des dossiers	p.67
4.2.2. Données prises en compte dans notre étude	p.67
5. RESULTATS	p.71
5.1. POPULATION GENERALE	p.71
5.1.1. Nombre d'entrées par sexe et par âge	p.71
5.1.2. Répartition des patients au sein du service d'accueil des urgences	p.71
5.1.3. Devenir des patients après leur passage au service d'accueil des urgences	p.71
5.2. POPULATION ETUDIEE	p.72
5.2.1. Les patients	p.72
5.2.1.1. <i>Répartition du nombre d'entrées par sexe et par âge</i>	p.72
5.2.1.2. <i>Répartition mensuelle des patients présentant un effet indésirable médicamenteux durant la période d'étude</i>	p.73
5.2.1.3. <i>Origine géographique des patients</i>	p.74
5.2.1.4. <i>Répartition des patients par motif d'admission</i>	p.74
5.2.1.5. <i>Antécédents des patients</i>	p.74
5.2.1.6. <i>Durée de séjour au service d'accueil des urgences</i>	p.74

5.2.2. Manifestations cliniques de la pathologie iatrogénique médicamenteuse	p.75
5.2.2.1. <i>Quantification des effets indésirables médicamenteux présentés</i>	p.75
5.2.2.2. <i>Analyse des manifestations cliniques de la pathologie iatrogénique médicamenteuse</i>	p.75
5.2.2.3. <i>Répartition des effets indésirables médicamenteux en fonction de l'âge des patients</i>	p.78
5.2.2.4. <i>Répartition des effets indésirables médicamenteux suivant leur critère de gravité</i>	p.79
5.2.2.5. <i>Les effets indésirables médicamenteux de type hémorragique</i>	p.81
5.2.2.6. <i>Les effets indésirables médicamenteux de type allergique</i>	p.82
5.2.3. Médicaments	p.84
5.2.3.1. <i>Aspect quantitatif</i>	p.84
• Nombre de médicaments pris par le patient	p.84
• Nombre de médicaments en fonction de l'âge	p.84
• Nombre de médicaments en fonction du sexe	p.86
• Nombre de médicaments incriminés	p.86
5.2.3.2. <i>Aspect qualitatif</i>	p.86
• Familles médicamenteuses incriminées	p.86
• Familles médicamenteuses incriminées pour les patients hospitalisés à la suite d'un effet indésirable médicamenteux	p.89
• Pourcentage des patients hospitalisés à la suite d'un effet indésirable médicamenteux pour chaque famille pharmaceutique incriminée	p.90
• Imputabilité	p.91

5.3. DOSSIERS DU SERVICES D'ACCUEIL DES URGENCES	p.92
5.3.1. Etiologie iatrogénique médicamenteuse évoquée dans le dossier du service d'accueil des urgences	p.92
5.3.2. Modification ou arrêt du traitement après passage au service d'accueil des urgences	p.92
6. DISCUSSION	p.93
6.1. ANALYSE DE L'INCIDENCE DE LA PATHOLOGIE IATROGENIQUE MEDICAMENTEUSE EN SERVICE DES URGENCES	p.93
6.2. REPARTITION HOMME/FEMME ET PATHOLOGIE IATROGENIQUE MEDICAMENTEUSE EN SERVICE DES URGENCES	p.94
6.3. PATHOLOGIE IATROGENIQUE MEDICAMENTEUSE EN SERVICE DES URGENCES ET ÂGE DES PATIENTS	p.95
6.4. ANALYSE DES MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA PATHOLOGIE IATROGENIQUE MEDICAMENTEUSE EN SERVICE DES URGENCES	p.97
6.4.1. Accidents cutanés, sous cutanés, muqueux, musculaires	p.98
6.4.2. Accidents neuropsychiatriques	p.99
6.4.2.1. Dyskinésies	p.99
6.4.2.2. Confusions mentales	p.99
6.4.2.3. Céphalées	p.100
6.4.3. Accidents oto-rhino-laryngologiques	p.101

6.4.4. Accidents de type hémorragique	p.102
6.4.4.1. Facteurs de risques	p.102
6.4.4.2. Symptômes	p.103
6.4.4.3. Médicaments incriminés	p.103
6.4.4.4. Conclusion	p.104
6.4.5. Accidents de types allergiques	p.104
6.4.5.1. Symptômes	p.105
6.4.5.2. Médicaments incriminés	p.106
6.4.5.3. Conclusion	p.107
6.5. MEDICAMENTS INCRIMINES	p.108
6.5.1. Anti-agrégants plaquettaires	p.109
6.5.2. Antihypertenseurs	p.109
6.5.3. Anti-inflammatoires non stéroïdiens	p.110
6.5.4. Anticoagulants oraux	p.111
6.6. IMPUTABILITE	p.112
7. CONCLUSION	p.113
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	p.114
ANNEXES	p.121

ABREVIATIONS

- **A.D.R.** : Adverse Drug Reaction
- **A.F.S.S.A.P.S.** : Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé
- **A.I.N.S.** : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
- **A.M.M.** : Autorisation de Mise sur le Marché
- **A.V.K.** : Antivitamines K
- **C.H.U.** : Centre Hospitalier Universitaire
- **C.N.** : Commission Nationale
- **C.R.P.V.** : Centre Régional de Pharmacovigilance
- **C.T.** : Comité Technique
- **E.I.M.** : Effet Indésirable Médicamenteux
- **F.D.A.** : Food and Drugs Administration
- **I.M.V.** : Intoxication Médicamenteuse Volontaire
- **O.M.S.** : Organisation Mondiale de la Santé
- **O.R.L.** : Otorhinolaryngologique
- **R.C.P.** : Résumé des Caractéristiques du Produit
- **S.A.U.** : Service d'Accueil des Urgences
- **S.U.** : Service d'Urgence
- **U.H.C.D.** : Unité d'Hospitalisation de Courte Durée

1. INTRODUCTION GENERALE

Avec le développement de la pharmacopée et l'augmentation de la consommation médicamenteuse, la iatrogénie induite par les médicaments est devenue un problème majeur de santé publique.

De la conception à la commercialisation d'un médicament, un contrôle des effets indésirables engendrés lors de son utilisation est effectué. Avant l'autorisation de mise sur le marché (A.M.M.), les études animales et les phases I à III des études humaines assurent cette fonction. Les effets indésirables médicamenteux les plus fréquents sont en général mis en évidence et quantifiables à ce niveau. Mais les effets plus rares, voire exceptionnels, ne sont pas forcément observés lors de ces études.

L'étude d'une plus grande population utilisant le médicament est donc nécessaire pour compléter les connaissances déjà acquises. Or le nombre de patients bénéficiant d'un traitement donné devient suffisamment important après l'A.M.M : c'est à ce niveau qu'intervient la pharmacovigilance.

La pharmacovigilance a pour rôle le recensement des effets iatrogènes lors de l'utilisation des médicaments dans la population générale, ainsi que leur analyse. Sa mission consiste ensuite à proposer des mesures à l'autorité décisionnelle, pour éviter la survenue des accidents médicamenteux. Son action s'étend du secteur public au secteur privé et regroupe tous les professionnels de santé. Ces derniers ont obligation légale de déclarer tout effet indésirable grave et/ou inattendu, porté à leur connaissance.

Or, les procédures concernant la pharmacovigilance sont souvent mal connues. Il existe de plus une sous-notification de la part des professionnels de santé, donc une sous estimation des accidents iatrogènes médicamenteux. Des études sont donc nécessaires pour évaluer l'incidence réelle de ces accidents.

Les études de pharmacovigilance menées au sein des établissements hospitaliers publics, concernent souvent des patients hospitalisés.

Lorsqu'ils sont étudiés au niveau des services d'urgences (S.U.), les accidents médicamenteux sont fréquemment abordés sous l'aspect des intoxications volontaires. Les travaux permettant d'évaluer la iatrogénie médicamenteuse à posologie thérapeutique, dans ces services, sont plus rares. Or il est intéressant de connaître la part des effets indésirables médicamenteux, dans les consultations d'un service d'admissions médicales. Ceci semble d'autant plus nécessaire, que l'étude de Milojevic en 2003 montrait que seulement 6% des effets indésirables graves ou inattendus, constatés par les médecins urgentistes contactés, étaient déclarés.

Notre travail a donc eu pour but le recensement et la description des consultations au cours desquelles, un effet iatrogénique médicamenteux pouvait être suspecté au service d'accueil des urgences (S.A.U.) du centre hospitalier régional universitaire de Nancy. Une étude rétrospective a ainsi été menée sur une période de 12 mois dans cette unité hospitalière.

2. INTRODUCTION BIBLIOGRAPHIQUE :

LA PHARMACOVIGILANCE

2.1. INTRODUCTION

La Pharmacovigilance est tout à la fois un système réglementaire, une science à part entière et un acte quotidien de l'exercice médical.

2.2. HISTORIQUE

C'est à la suite de l'affaire du Thalidomide [1, 2] que de nombreux centres de Pharmacovigilance, aux méthodes souvent différentes, ont vu le jour : en Australie, aux USA, au Canada, en Nouvelle Zélande, aux Pays Bas, au Royaume-Uni, en Irlande, en Tchécoslovaquie, au Danemark, en Norvège et en Suède [3].

Au cours de sa 15^{ème} assemblée (mars 1962) à Genève, l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.) faisait adopter un programme visant à établir des échanges de renseignements sur l'innocuité et l'efficacité des préparations pharmaceutiques et les moyens d'organiser le recueil systématique de ces renseignements. En 1967, au cours de sa 20^{ème} assemblée, elle lança l'idée d'un système international de détection des « réactions adverses aux médicaments » avec la collaboration des 11 pays cités plus haut qui possédaient déjà des Centres Nationaux de Pharmacovigilance.

Afin de permettre les analyses les plus diverses, les informations seraient « mises sur mémoire ». Le Centre O.M.S. de Pharmacovigilance internationale a commencé à fonctionner en 1968 aux Etats Unis à Alexandria. En 1971, il était transféré à Genève. Dès cette époque, l'O.M.S. demandait à de nombreux gouvernements (entre autres Japon, Israël et France), d'installer des Centres nationaux de Pharmacovigilance en relation avec le Centre international.

En France, autorités administratives, prescripteurs, dispensateurs, et fabricants de médicaments étaient aussi soucieux d'assurer une sécurité thérapeutique. Plusieurs années furent nécessaires pour leur permettre de se donner les moyens, à la fois institutionnels et méthodologiques, de

prendre en charge ce problème [3]. Le concept et le terme de Pharmacovigilance étaient nés. Dans un premier temps (1976), 6 Centres hospitaliers de Pharmacovigilance étaient coordonnés par une Commission Technique de Pharmacovigilance. Cette dernière était chargée, entre autre, d'un rôle de proposition auprès du Ministre de la Santé. Ce nombre s'étendit après quelques années à 15 Centres de Pharmacovigilance hospitaliers.

Cette organisation initiale fut progressivement remaniée de 1984 à 1995 pour prendre sa forme actuelle soit : 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (C.R.P.V.) couvrant l'ensemble du territoire national, un Comité Technique (C.T.) et une Commission Nationale (C.N.) ; la mise en œuvre du système étant assurée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (A.F.S.S.A.P.S.).

Ainsi 3 décrets sont importants :

- . Le décret n°82-682 du 30 juillet 1982, qui officialisa une organisation originale, à la fois régionalisée dans le recueil des informations et centralisée dans sa gestion et qui définit la triple mission des C.R.P.V. : recueil des notifications, information et recherche scientifique.

- . Le décret n°84-402 du 24 mai 1984, qui institua pour les médecins, les chirurgiens-dentistes et les sages-femmes, l'obligation de déclaration immédiate de tout effet inattendu ou toxique.

- . Le décret n°95-278 du 13 mars 1995, relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique [4] qui étendit en outre l'obligation de déclaration aux pharmaciens des effets indésirables qualifiés dorénavant de graves ou inattendus.

2.3. DEFINITIONS

2.3.1. De la Pharmacovigilance

La Pharmacovigilance fut d'abord définie par l'OMS comme «la notification, l'enregistrement et l'évaluation systématique des réactions adverses aux médicaments (Adverse Drug Reactions (A.D.R.) des Anglo-Saxons) délivrés avec ou sans ordonnance ».

La réaction adverse était : «toute réaction nuisible se produisant fortuitement aux doses normalement utilisées chez l'homme ».

La correspondance française exacte du terme A.D.R. fut impossible à trouver et l'expression «Effets Indésirables des Médicaments» qui était peut-être la moins mauvaise, s'imposa en même temps que son abréviation E.I.M. [5].

En 1972, la Pharmacovigilance fut assimilée à : « toute activité tendant à obtenir des indications systématiques sur les liens de causalité probable entre médicaments et réactions adverses dans une population ».

Plus récemment, certains proposèrent : «ensemble des procédures organisées de surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments» et d'autres : «ensemble de concepts, de méthodes, de moyens, de techniques et de systèmes permettant de concourir à la surveillance des effets inattendus des médicaments». Ils auraient tout aussi pu dire que la Pharmacovigilance était une : « science qui après l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament surveillait la stabilité du rapport bénéfice/risque de celui-ci ».

Enfin, l'Article R. 5144-1 du décret 95-278 [4] donne la définition suivante : «La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain mentionnés à l'article L. 511-1 (définition des différentes sortes de médicaments), des produits mentionnés à l'article L. 658-11 (insecticides, acaricides et produits pour l'entretien ou l'application des « lentilles de contact ») et des médicaments et produits contraceptifs mentionnés à l'article 2 du décret n°69-104 du 3 février 1969 ». L'article R. 5144-2 modifié par le décret 2004-99 précise d'autre part que « la pharmacovigilance comporte :

- . le signalement des effets indésirables mentionnés à l'article R. 5144-1 et le recueil des informations les concernant;
- . l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention ;
- . la réalisation de toutes études et de tous travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et produits mentionnés à l'article R. 5144-1. Ces informations doivent être analysées en prenant en compte les données disponibles concernant la vente, la délivrance et les pratiques de consommation, de prescription et d'administration aux patients des médicaments et produits ».

Ce même article stipule que:

« l'exercice de la pharmacovigilance peut nécessiter la recherche et l'analyse des données contenues dans le dossier préclinique d'expérimentation animale ou dans le dossier des essais cliniques d'un médicament ou produit, ainsi que des informations relatives à sa fabrication et à sa conservation ; il tient compte également de toute information disponible sur les cas d'abus de médicaments ou produits pouvant avoir une incidence sur l'évaluation de leurs risques et bénéfices, sans préjudice des compétences du système national d'évaluation de la pharmacodépendance. »

2.3.2. De l'effet indésirable

« Une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit » [6].

2.3.3. De l'effet indésirable grave

« Un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. » [6]

2.3.4. De l'effet indésirable inattendu

« Un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit. » [6]

2.3.5. D'un mésusage du médicament

« Une utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5128. » [4]

2.4. MISSIONS

2.4.1. Des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (C.R.P.V.)

« Article R. 5144-14 - Les C.R.P.V. sont chargés:

1 ° De recueillir les déclarations que leur adressent les professionnels de santé, en application de l'article R. 5144-19;

2° De recueillir les informations relatives aux effets indésirables des médicaments ou produits mentionnés à l'article R. 5144-1 qui doivent leur être communiquées par les établissements publics de santé, par les centres antipoison et par les établissements de santé privés qui assurent l'exécution du service public hospitalier ou sont associés à son fonctionnement;

3 ° De réunir les informations de même nature qui leur sont transmises par les autres établissements de santé ou, à titre individuel, par les membres de professions de santé;

4 ° De transmettre au directeur général de l'A.F.S.S.A.P.S. les informations recueillies en application des 1°, 2° et 3°, celles qui concernent des effets indésirables graves devant lui être transmises sans délai (en pratique moins de 15 jours) ;

5° De remplir auprès du ministre chargé de la santé et du directeur général de l'A.F.S.S.A.P.S. une mission d'expertise, en conduisant les études et travaux qui leur sont demandés par ces autorités et en procédant à l'évaluation des informations relatives aux effets indésirables ;

6° De contribuer au développement des connaissances sur les méthodes de la pharmacovigilance et sur la nature et les mécanismes des effets indésirables des médicaments et produits mentionnés à l'article R. 5144-1 ».

« Article R. 5144-15 - Les C.R.P.V. doivent en outre, sur leur territoire géographique d'intervention:

- contribuer au développement de l'information en matière de pharmacovigilance, notamment en renseignant les membres des professions de santé et en participant à leur formation,
- remplir une mission d'expertise et de conseil en matière de pharmacovigilance auprès des établissements de santé, en collaboration avec les pharmacies à usage intérieur de ces établissements,
- porter à la connaissance des instances compétentes en matière de pharmacodépendance les constatations d'usage abusif ou détourné d'un médicament.

Ils doivent, au sein de l'établissement dans lequel ils sont implantés, donner avis et conseils en matière de pharmacovigilance aux membres des professions de santé et aux patients, participer aux activités de pharmacologie clinique et de pharmaco-épidémiologie et remplir une mission d'expertise et de conseil auprès des instances consultatives spécialisées de l'établissement ».

2.4.2. Du Comité Technique (C.T.)

« Il est chargé :

- de coordonner la collecte des informations sur les effets indésirables des médicaments et produits mentionnés à l'article R. 5144-1 ;
- d'évaluer les informations collectées ;
- de coordonner, de recenser et d'évaluer les enquêtes et travaux demandés aux centres régionaux de pharmacovigilance et aux entreprises ou organismes exploitant des médicaments ou produits mentionnés à l'article R. 5144-1. »

2.4.3. De la Commission Nationale (C.N.)

« Sa mission est :

- 1° D'évaluer les informations sur les effets indésirables des médicaments ;
- 2° De donner un avis au ministre chargé de la santé et au directeur général de l'A.F.S.S.A.P.S. sur les mesures à prendre pour faire cesser les incidents et accidents qui se sont révélés liés à l'emploi de ces médicaments et produits ;

3° De proposer au ministre chargé de la santé et au directeur général de l'A.F.S.S.A.P.S. les enquêtes et travaux qu'elle estime utiles à l'exercice de la pharmacovigilance ».

2.4.4. De l'Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (A.F.S.S.A.P.S.)

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (ancienne agence du médicament) est un établissement public sous tutelle de l'état créé en 1998 [7]. Elle assure la mise en œuvre des systèmes de vigilances relatifs aux produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et aux produits à finalité cosmétique ou d'hygiène corporelle. (Article L.5311-2 du code la santé publique).

Les réseaux de vigilance regroupent :

- la pharmacovigilance pour les médicaments,
- l'hémovigilance pour les produits sanguins labiles,
- la matériovigilance pour les dispositifs médicaux,
- la réactovigilance pour les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro,
- la pharmacodépendance pour les stupéfiants et psychotropes,
- la biovigilance pour les organes, tissus, cellules et produits thérapeutiques annexes,
- la cosmétovigilance pour les produits à finalité cosmétique ou d'hygiène corporelle.

L'unité de pharmacovigilance de l'A.F.S.S.A.P.S. a pour missions la mise en œuvre du système national de pharmacovigilance, et la définition de ses orientations. Elle s'appuie sur la commission nationale et sur le comité technique pour les mener à bien.

				- MINISTRE
Soit :	31 C.R.P.V.	→ C.T.	→ C.N.	→ Avis + propositions
				- DIRECTEUR A.F.S.S.A.P.S.

2.5. BASES DE LA PHARMACOVIGILANCE

Le système français repose sur deux méthodes complémentaires.

La première consiste en un système d'alerte basé sur la notification spontanée. Les professionnels de santé ont en effet obligation de signalement de tout effet indésirable constaté (cf. paragraphe suivant). Une analyse d'imputabilité est alors réalisée pour vérifier la pertinence des déclarations transmises.

La seconde permet l'analyse des données ainsi obtenues par les méthodes de pharmaco-épidémiologie.

Welsch [8] concluait « la conjonction d'un signal saisi par la notification spontanée et de la démonstration statistique apportée par une enquête de cohorte ou une étude cas témoin donne son efficacité à ces démarches conjointes ». C'est donc l'association de ces deux méthodes qui assure la qualité du système français.

2.5.1. Obligation de signalement (Art R. 5144-19)

1. Médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme

« Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5144-1, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance ».

2. Pharmacien

« De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5144-1 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance ».

3. Membre d'une profession de santé

« Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance ».

2.5.2. La notification spontanée

Ce système constitue le niveau de veille du réseau de pharmacovigilance. Il permet de détecter des signaux d'alerte qui seront transmis aux centres régionaux. Ces derniers évalueront l'information rapportée à travers une analyse d'imputabilité standardisée, que nous détaillerons plus loin. Les données ainsi codifiées seront transmises à l' A.F.S.S.A.P.S.

L'intérêt de cette méthode est la mise en évidence d'effets nouveaux grâce à une population étudiée très importante (en théorie la totalité des patients traités par le médicament). Mais elle présente certaines limites :

- Elle permet de détecter un effet mais pas de le quantifier de façon précise : elle est, comme le précise Haramburu [9], « peu adaptée pour estimer l'incidence et la prévalence des E.I.M. ».
- Il existe une grande variabilité du taux de notification dans le temps. Après la première année de commercialisation il chute régulièrement.
- Les informations recueillies sont souvent incomplètes et hétérogènes car l'étude du dossier est rétrospective, et les notificateurs multiples.

Or, comme le rappelle Beuchard [10] : « la survenue d'un effet indésirable médicamenteux dépend souvent de la pathologie sous-jacente, du malade, du médicament, du médecin ». Une fois détecté, un effet iatrogénique doit donc être précisé et étudié. L'outil alors utilisé est la pharmaco-épidémiologie.

2.5.3. Plans de gestion des risques

Les plans de gestion des risques sont définis par une recommandation de l'agence européenne du médicament comme un « ensemble d'activités et d'interventions de pharmacovigilance conçues pour identifier, caractériser, prévenir ou minimiser les risques liés aux médicaments » [11].

Il consistent en une surveillance orientée des effets indésirables induits par un médicaments et aboutissent essentiellement à la mise en place d'études post-A.M.M. Ils concernent des spécialités pharmaceutiques nécessitant un suivi particulier (les nouvelles substances actives ou

les demandes d'extension impliquant un changement significatif d'A.M.M. pour des produits déjà existants par exemple). Les plans de gestion des risques sont initiés à la demande de l'A.F.S.S.A.P.S. ou du laboratoire pharmaceutique concerné. Ils sont gérés par une cellule spécifique au sein de l'A.F.S.S.A.P.S.

2.5.4. Les enquêtes de pharmaco-épidémiologie

Des enquêtes de pharmaco-épidémiologie sont réalisées pour compléter les informations issues du principe de notification spontanée. Les méthodes pratiquées en pharmacovigilance sont les études de cohorte et les études cas-témoins.

Les études de cohorte sont de type prospectif. Elles consistent à surveiller en temps réel, sur une période donnée, une population traitée par un médicament. L'effet indésirable étudié pourra être prédéfini ou non. Une cohorte témoin pourra être constituée mais ne sera pas toujours indispensable. Par exemple, si l'incidence de l'événement est connue dans la population générale, on pourra se passer de groupe témoin. Un taux d'incidence et un risque relatif de développer l'effet imputable exclusivement à la prise médicamenteuse, pourront être calculés. Ce type d'analyse permet d'obtenir les données les plus fiables. Mais elles restent longues et coûteuses, et nécessitent souvent des échantillons de population importants.

Les études cas-témoin consistent, quant à elles, à considérer l'effet indésirable comme une maladie, secondaire ou non, à la prise médicamenteuse. Deux groupes sont alors étudiés. Le premier est constitué de sujets présentant la maladie et le second de sujets indemnes. L'analyse s'intéresse à la prise du médicament dans chacun des groupes. Une approximation du risque relatif de développer la maladie en cas de prise du médicament pourra être calculée. Les données ainsi recueillies ne sont pas toujours de bonne qualité compte tenu de l'aspect rétrospectif. Les groupes doivent par ailleurs comporter des populations similaires, sans quoi un certain nombre de biais pourront fausser les résultats. Cependant, ce type d'étude nécessite des échantillons souvent plus modestes et des durées plus courtes que les précédentes. Elles sont donc plus facilement réalisables, tant sur un plan pratique que sur un plan financier. Elles sont, par conséquent, les plus adaptées à la pharmacovigilance permettant de préciser un signal d'alerte en un temps acceptable.

La pharmaco-épidémiologie tient ainsi un rôle essentiel dans la description d'un effet iatrogène dans le calcul de sa fréquence. Elle peut renseigner sur les mécanismes de survenue de l'effet voire sur l'existence de populations à risque. Une attitude de prévention est alors possible pour ces populations. Ces études sont réalisées par les centres régionaux, à la demande du directeur de l'A.F.S.S.A.P.S.

2.6. METHODE D'IMPUTABILITE [12,13]

La méthode d'imputabilité envisage séparément l'imputabilité intrinsèque concernant exclusivement la possibilité de relation de cause à effet de chaque médicament face à un événement clinique *et/ou* paraclinique et l'imputabilité extrinsèque, seulement basée sur les connaissances bibliographiques.

2.6.1. Imputabilité intrinsèque

Elle utilise deux groupes de critères: chronologiques et séméiologiques pour définir le degré de relation de cause à effet entre un médicament et un événement clinique ou biologique chez un patient donné.

Si plusieurs médicaments sont administrés en même temps, l'imputabilité intrinsèque est déterminée de manière indépendante pour chacun des médicaments, sans tenir compte de l'imputabilité des médicaments associés.

2.6.1.1. Les critères chronologiques

- Administration du médicament

Le délai observé entre la prise du médicament et la survenue de l'effet indésirable peut être qualifié de :

- délai très suggestif : par exemple un choc anaphylactique survenant immédiatement après une injection parentérale.

- délai compatible : l'événement survient après le début du traitement sans que le délai de survenue soit particulièrement évocateur.
- délai incompatible : par exemple une cirrhose détectée quelques jours après la prise d'un médicament.

- Arrêt du traitement

L'évolution de la réaction, à l'arrêt du médicament, peut être qualifiée de:

- évolution suggestive : régression de l'événement à l'arrêt du traitement.
- évolution non concluante : pas de relation établie entre la régression de l'événement et l'arrêt du traitement.
- évolution non suggestive: pas de régression d'un événement de type réversible à l'arrêt du traitement.

- Les conséquences de la réadministration (R) du médicament incriminé (fortuite ou volontaire sous surveillance)

Elle peut être :

- positive (R+) lorsque la réadministration est suivie de récurrence ;
- négative (R-) lorsqu'elle est non suivie de récurrence ;
- non disponible ou non interprétable (R0).

- La combinaison de ces trois critères chronologiques donne un score chronologique intermédiaire C

C3 : chronologie vraisemblable

C2 : chronologie plausible

C1 : chronologie douteuse

C0 : chronologie incompatible

Table de décision combinant les critères chronologiques (C).

Chaque médicament pris par le malade doit être imputé successivement et de manière indépendante.

ADMINISTRATION DU MEDICAMENT	Délai d'apparition de l'événement						
	très suggestif			compatible			incompatible
Arrêt du médicament	Réadministration du médicament (R)						C0
	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)	
Evolution suggestive : régression de l'événement coïncidant bien avec cet arrêt	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
Evolution non concluante: régression paraissant au contraire plutôt spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles, ou évolution inconnue, ou recul insuffisant ou lésions de type irréversible (ou médicament non arrêté)	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
Evolution non suggestive: absence de régression d'un événement de type réversible (ou régression complète malgré la poursuite du médicament)	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

R(+): positive, l'événement récidive; R(0): non faite ou non évaluable; R(-): négative, l'événement ne récidive pas.

C3 chronologie vraisemblable; C2: plausible; C1: douteuse; C0: paraissant exclure le rôle du médicament.

2.6.1.2. Les critères sémiologiques

- La sémiologie proprement dite

On prend en compte les signes évoquant le rôle du médicament.

- sémiologie évocatrice : du rôle du médicament (clinique ou paraclinique),

- autres éventualités sémiologiques.

- Les facteurs favorisants

L'existence de facteurs très favorisants et bien validés peut augmenter l'imputabilité du médicament. Exemples de facteurs favorisants : une maladie, un état physiologique, une interaction médicamenteuse.

- Autres causes

Il faut effectuer un bilan approprié afin d'éliminer d'éventuelles causes non médicamenteuses à l'origine de l'événement en question.

- autre explication absente : après un bilan adapté.
- autre explication possible : non recherchée ou présente.

- Des examens complémentaires spécifiques (L)

Ils peuvent être en faveur du rôle causal du médicament, par exemple : la recherche d'anticorps antimédicament en cas d'anémie hémolytique.

- L(+) : examen positif.
- L(-) : examen négatif.
- L(0) : non disponible : non effectué, ou n'existe pas, ou examen négatif mais insuffisamment sensible.

- L'association des critères sémiologiques définit le score sémiologique S

- **S3** : sémiologie vraisemblable
- **S2** : sémiologie plausible
- **S1** : sémiologie douteuse

Table de décision combinant les critères sémiologiques (S).

Chaque médicament pris par le malade doit être imputé successivement et de manière indépendante.

SEMILOGIE (clinique ou paraclinique)	Evocatrice du rôle de ce médicament (et/ou facteur très favorisant bien validé)			Autres éventualités sémiologiques		
	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
AUTRE EXPLICATION NON MEDICAMENTEUSE	EXAMEN COMPLEMENTAIRE SPECIFIQUE FIABLE (L)					
absente (après bilan approprié)	S3	S3	S1	S3	S2	S1
possible (non recherchée ou présente)	S3	S2	S1	S3	S1	S1

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

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

2.6.1.3. Association des critères chronologiques et séméiologiques

L'association des critères chronologiques et séméiologiques permet de déterminer le score d'imputabilité intrinsèque **I** :

- **I4** : imputabilité très vraisemblable
- **I3** : imputabilité vraisemblable
- **I2** : imputabilité plausible
- **I1** : imputabilité douteuse
- **I0** : imputabilité incompatible.

Table de décision de l'imputabilité intrinsèque (I)

Cette imputabilité est établie par croisement des scores chronologiques (C) et séméiologiques (S) obtenus à partir des tableaux précédents

Chronologie	Sémiologie		
	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

I4: imputabilité intrinsèque très vraisemblable; I3: vraisemblable;

I2: plausible; I1: douteuse; I0: paraissant exclue

2.6.2. Imputabilité extrinsèque

Le concept d'imputabilité extrinsèque a évolué vers une cotation systématisée de la bibliographie.

Ceci permet de qualifier le degré de nouveauté de l'effet inattendu ou toxique médicamenteux au moment de sa constatation.

Il existe 4 degrés:

- **B3** : effet notoire décrit dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (R.C.P.),
- **B2** : effet non notoire publié ou cité dans des ouvrages de référence en pharmacovigilance (Martindale®, Dukes®, Derm®...)
- **B1** : effet décrit ne correspond ni à la définition du score B3, ni à celle du score B2,
- **B0** : effet rapporté semble tout à fait nouveau et n'a jamais été publié.

La méthode d'imputabilité doit être basée sur des données fiables et validées pour qu'une conclusion puisse être apportée.

2.7. CONCLUSION

Ce chapitre a volontairement été écrit en partie à partir du décret n°95-278 du 13 mars 1995 et publié le 14 mars 1995, par soucis de précision.

Structures publiques à localisation hospitalière (CHU) les CRPV ont comme but principal d'aider, par les moyens mis à leur disposition, leurs confrères et collègues dans la prise en charge de toutes les pathologies iatrogéniques médicamenteuses. Comme le rappelle Blayac [14] : « l'activité de renseignement occupe une place très importante dans le travail quotidien des C.R.P.V. ». Ce sont de véritables plaques tournantes du système de pharmacovigilance français.

L'anonymat qui protège l'informateur déclarant ne peut que l'inciter à utiliser les compétences des C.R.P.V. De plus, en enrichissant par ses déclarations d'E.I.M. la banque nationale de pharmacovigilance, c'est lui, mais aussi ses confrères que chaque praticien protège.

3. SERVICES D'URGENCES ET ACCIDENTS MEDICAMENTEUX :

Analyse des publications effectuées sur ce sujet

Nous avons effectué une recherche d'articles abordant un sujet similaire au nôtre à partir des fonds documentaires du centre de pharmacovigilance de Nancy et de la bibliothèque de Médecine de Nancy.

Nous avons complété notre bibliographie par une recherche Medline utilisant les mots-clefs *drug adverse effect/event, emergency unit/department*.

20 articles ont été ainsi retenus et décrits dans ce chapitre.

Un tableau récapitulatif des caractères principaux de ces études est disponible en *annexe 3*.

3.1. LAVARENNE - 1982 -

En 1982, Lavarenne [15] publiait une étude rétrospective concernant le service d'accueil des urgences (S.A.U.) du centre hospitalier universitaire (C.H.U.) de Clermont Ferrand. 44 662 personnes étaient admises dans le service durant une période de 18 mois (entre janvier 1980 et juin 1981). Dans cette population, 128 dossiers, dont la symptomatologie était suspectée d'être d'origine médicamenteuse, étaient recensés par les médecins du S.A.U. (les surdosages et les toxicomanies étaient exclus de l'étude). Ces observations étaient ensuite transmises au centre de pharmacovigilance.

Etude des 128 patients admis à la suite d'un E.I.M.

La fréquence des E.I.M. par rapport à la population générale était de 0,28 %. Une majorité de femmes constituait cet échantillon de 128 patients (60,2 %). L'âge moyen était de 47,3 ans.

153 *E.I.M.* étaient rapportés dans ces 128 dossiers. On dénombrait 51 manifestations allergiques, 50 gastroduodénales, 17 neuropsychiatriques, 11 « urinaires », 8 cutanéomuqueuses, 7 métaboliques, 5 respiratoires, 3 cardiovasculaires et 1 manifestation « autre ».

Une analyse de la symptomatologie par tranche d'âge mettait en évidence une prédominance des réactions allergiques pour les patients âgés de 20 à 40 ans et une prédominance des manifestations hémorragiques pour les patients âgés de 60 ans et plus.

Les *classes médicamenteuses* les plus souvent incriminées étaient les anti-inflammatoires stéroïdiens ou non (31,2 % des cas), les antibiotiques (17,9 % des cas), les anticoagulants (15,6 % des cas), les antalgiques (12,5 % des cas) et les médicaments du système nerveux (8,5 % des cas).

Les *prises médicamenteuses* incriminées résultaient de prescriptions médicales (84 %) et odontologiques (1,5 %), d'automédications (8,5 %) ou étaient d'origine indéterminée (6 %).

19 prescriptions médicales (soit 17,6 % des prescriptions) présentaient un facteur favorisant la survenue de l'E.I.M. (non respect des antécédents, associations dangereuses, posologies inadaptées, erreurs de délivrance).

L'*imputabilité intrinsèque* était vraisemblable pour 105 cas, plausible pour 17, douteuse pour 6 cas.

Parmi ces E.I.M., 54,2 % étaient considérés comme sévères (c'est-à-dire présentant « une gravité d'emblée, nécessitant un passage en réanimation ou une hospitalisation prolongée, etc. »).

69,7 % des patients étaient *hospitalisés*. L'*évolution* était marquée par : une guérison complète dans 31 % des cas, une guérison avec séquelles dans 41 % et un décès dans 5 %. Elle était « en cours » dans 9 % des cas et inconnue dans 14 %.

Les décès étaient imputables, dans la majorité des cas, à une hémorragie digestive. A noter que dans cet échantillon, lorsque la symptomatologie était jugée d'entrée sévère, l'évolution était rapidement favorable. Cependant, pour les accidents hémorragiques chez des sujets de plus de 60 ans, l'évolution était généralement grave, menant soit à une hospitalisation prolongée, soit à un décès.

Il nous semble que l'incidence des E.I.M. dans ce service d'urgence est faible, et probablement sous-estimée. Le tri des dossiers était en effet réalisé par des médecins urgentistes, plus ou moins sensibilisés à la pharmacovigilance. Cette publication porte, par contre, sur un échantillon de population important et sur une durée longue, ce qui permet de limiter certains biais. L'imputabilité intrinsèque des E.I.M. cités est également élevée, confirmant souvent l'origine iatrogénique des entrées dans ce service.

3.2. CARPENTIER - 1986 -

En 1986, Carpentier [16] publiait une étude mixte (prospective et rétrospective) concernant le S.A.U. du C.H.U. de Grenoble : 4 056 personnes étaient admises dans le service d'urgences médicales, sur une période de 5 mois (du 1^{er} février au 30 juin 1983).

Dans cette population, 273 dossiers (6,7 %) dont la symptomatologie était suspectée d'être d'origine médicamenteuse étaient recensés. Les intoxications médicamenteuses volontaires (I.M.V.) étaient exclues de ce travail.

Etude des 273 patients admis à la suite d'un E.I.M.

Une majorité de femmes (53,8 %) constituait cet échantillon de 273 patients. L'âge moyen était de 58,7 ans.

297 E.I.M. étaient rapportés dans ces 273 dossiers.

La **répartition de ces E.I.M.** par classe consistait en 23,2 % de manifestations digestives, 19,5 % de manifestations neuropsychiatriques, 17,8 % de manifestations cardiovasculaires, 15,1 % de perturbations métaboliques, 11,8 % de manifestations allergiques, 4,5 % de manifestations respiratoires, 4,1 % de manifestations dermatologiques, 2 % de manifestations uronéphrologiques et 2 % de manifestations «autres».

Le **nombre moyen de médicaments** pris par chaque patient était de 4,26 par jour. 451 médicaments étaient incriminés.

Les **classes médicamenteuses** les plus souvent mises en cause étaient : les substances du système nerveux central (27,9 %), les médicaments à visée cardiovasculaire (23,3 %), les anti-inflammatoires (14,9 %), les anti-infectieux (6,6 %), les anticoagulants (6 %), les antidiabétiques (6 %).

Les **prises médicamenteuses** incriminées résultaient de prescriptions médicales (71,7 %) ou odontologique (0,7 %), d'automédication (18,3 %) ou étaient d'origine indéterminée (9,3 %). 22 % des prescriptions médicales étaient discutables (non respect des antécédents, associations dangereuses, posologies inadaptées).

L'**imputabilité** était vraisemblable dans 81,1 % des dossiers, plausible dans 17,3 % et douteuse dans 1,6 %.

La répartition des E.I.M. par **gravité** consistait en 22,7 % de pathologies considérées comme mineures ou entraînant une consultation simple, 49,8 % considérées comme intermédiaires et 27,5 % considérées comme sévères nécessitant un diagnostic et un traitement urgents.

Après leur passage au S.A.U., 71,1 % de ces patients étaient hospitalisés, 23,8 % regagnaient leur domicile. 5,1 % décédaient au S.A.U. (3,7 % secondairement à l'E.I.M.).

5 facteurs de risque de présenter un E.I.M. ressortaient de cette étude : le sexe féminin, l'âge supérieur à 55 ans, la consommation de médicaments à visée cardiovasculaire ou à visée neurologique centrale, l'automédication et l'association de 5 médicaments ou plus.

Un niveau de gravité plus élevé des pathologies secondaires à un E.I.M. était constaté : 27,5 % nécessitaient un diagnostic et un traitement urgents contre 15% dans la population générale du S.A.U.

Dans cette publication, la période étudiée est de 5 mois. Ceci peut entraîner un biais en cas d'hétérogénéité saisonnière de la population. L'imputabilité des E.I.M est en revanche élevée, confirmant souvent l'origine iatrogène des symptômes étudiés.

3.3. ROSTIN - 1987 -

En 1987, Rostin [17] publiait une étude prospective concernant le service d'urgences (S.U.) du C.H.U. de Toulouse-Purpan. 2 017 personnes étaient admises dans le service sur une période de 4 mois (de mars à juin 1985). Parmi ces 2 017 patients, 23 (1,1 %) étaient considérés comme ayant présenté un E.I.M., après consultation médicale et avis pharmaceutique. Les I.M.V., les surdosages médicamenteux et les « automédications abusives » étaient exclus de l'étude).

Etude des 23 patients admis à la suite d'un E.I.M.

Une majorité de femmes (69,6 %) constituait cet échantillon.

La *répartition des E.I.M.* par classe consistait en 43,5 % de manifestations dermatologiques, en 21,7 % de manifestations cardiovasculaires, en 21,7 % de manifestations neurologiques, en 8,7 % de troubles hydro-électrolytiques et en 4,4 % de troubles hématologiques.

Les *classes médicamenteuses* les plus souvent incriminées étaient les médicaments à visée cardiovasculaire (26,1 %), les anti-infectieux (21,7 %), les neuropsychotropes (17,4 %), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (A.I.N.S.) et les antalgiques (17,4 % pour ces 2 dernières classes).

Il ressortait que plus de la moitié des sujets atteints avaient des antécédents lourds et une polymédication. Un tiers présentait des antécédents allergiques.

Cette étude a été réalisée sur une période courte de 4 mois, ce qui peut entraîner un biais. Les cas rencontrés sont cités individuellement. Cela permet d'avoir une représentation précise de la pathologie et des patients concernés. Il est par contre plus difficile d'en avoir une vision globale. Le tri des dossiers a été effectué par des médecins urgentistes. Le caractère prospectif de l'étude a permis de recueillir et donc d'étudier avec précision les antécédents des patients.

3.4. ULMER - 1988 -

En 1988, Ulmer [18] publiait une étude rétrospective concernant l'unité des urgences du centre hospitalier de Versailles. 11 127 personnes âgées de plus de 15 ans étaient admises dans le service sur une période de 12 mois (de janvier à décembre 1986). 4 693 patients ne nécessitaient pas d'hospitalisation. Pour 59 de ces 4 693 patients (1,25 %), le diagnostic posé par les médecins du S.A.U. mentionnait une étiologie iatrogénique médicamenteuse. Les I.M.V. et les surdosages étaient exclus de l'étude.

Etude de ces 59 patients consultant à la suite d'un E.I.M.

Une majorité de femmes (59 %) constituait cet échantillon. L'âge moyen était de 37,8 ans. 71,2% des patients avaient moins de 45 ans.

La **répartition des E.I.M.** par classes consistait en 59,3 % de manifestations allergiques, 16,9% de manifestations neuropsychiatriques, 13,6 % de manifestations digestives, 6,8 % de troubles de la coagulation et 3,4 % de manifestations cardiovasculaires.

Parmi les réactions allergiques, un antibiotique (surtout bêtalactamine) était incriminé dans 51,4 % des cas, et l'acide acétylsalicylique dans 17,1 %.

Le **nombre moyen de médicaments** pris par patient était de 2,2 par jour. 61 médicaments étaient incriminés (degré d'imputabilité supérieur à C1 S1 B1).

Les **classes médicamenteuses** les plus souvent mises en cause étaient les médicaments à visée neurologique centrale (32,7 %), les anti-infectieux (21,3 %), les médicaments à visée otorhinolaryngologique (O.R.L.) (9,8 %), et les antalgiques (9,8 %).

Les *effets indésirables médicamenteux n'ayant pas conduit à une hospitalisation* concernaient une population jeune consommant peu de médicaments. Les traitements incriminés étaient de courte durée et souvent des monothérapies. Les symptômes rencontrés étaient fréquemment de faible gravité et dominés par les réactions allergiques. La moyenne d'âge peu élevée de la population explique l'absence des anticoagulants dans les traitements mis en cause, et la troisième place occupée par les manifestations digestives, habituellement au premier plan.

Cette publication confirme certaines conclusions de Lavarenne [15]. Les réactions iatrogéniques médicamenteuses chez les adultes jeunes sont en effet dominées par les réactions allergiques. Le tri des dossiers était réalisé à partir du diagnostic formulé par les médecins urgentistes (souvent peu formés à la pharmacovigilance). Ce fait explique peut être l'imputabilité intrinsèque douteuse constatée dans les dossiers. L'incidence des E.I.M. peut également être sous estimée. Par contre, la durée de 12 mois de l'étude permet de limiter certains autres biais.

3.5. PINCHON - 1990 -

En 1990, Pinchon [19] publiait une étude rétrospective concernant le S.A.U. de l'hôpital Saint Jacques du C.H.U. de Clermont-Ferrand. 27 417 personnes étaient admises dans le service sur une période de 12 mois (de janvier à décembre 1988). Dans cette population, un diagnostic de iatrogénie médicamenteuse était posé, par les médecins du service, dans 102 cas. Parmi ces 102 observations, les dossiers des 41 patients âgés de 65 ans et plus étaient étudiés (0,15 % du total des entrées).

Etude de ces 41 patients âgés de 65 ans et plus admis à la suite d'un E.I.M.

Une majorité de femmes (68 %) constituait cet échantillon.

La *répartition des E.I.M.* par classe consistait en 61 % de manifestations hémorragiques, 22 % de manifestations neuropsychiatriques, 7,3 % de manifestations digestives, 4,9 % de réactions anaphylactoïdes, 2,4 % de manifestations urologiques et 2,4 % de manifestations cardiovasculaires.

Le *nombre moyen de médicaments* pris par patient était de 5,5 par jour.

Pour 31 patients (soit 75 %), la symptomatologie était considérée comme *sévère*, c'est-à-dire entraînant une hospitalisation supérieure à 48 heures et/ou des mesures de réanimation immédiates.

Les *classes médicamenteuses* les plus souvent incriminées dans les accidents graves étaient les médicaments à visée cardiovasculaire dans 51 % des cas, les médicaments à visée antalgique et les A.I.N.S. dans 24 % des cas, les médicaments psychotropes dans 22 % des cas.

L'*imputabilité intrinsèque* était vraisemblable pour 6 % des médicaments, probable pour 70 % et douteuse pour 24 %.

Dans **les suites** des accidents sévères : 19,5 % des patients décédaient (au S.A.U., en service d'hospitalisation ou en service de moyen séjour), 6,5 % devenaient dépendants d'un tiers. Seuls 14 patients retrouvaient leur domicile (soit 63,6 % des patients vivant de manière autonome avant l'accident médicamenteux). Tous les décès concernaient des patients hospitalisés pour hémorragie digestive.

Les effets indésirables chez les personnes âgées concernent des patients souvent traités, au long cours, par l'association de nombreux médicaments. Ils aboutissent fréquemment à une hospitalisation. Or toute hospitalisation, chez cette population fragile, peut entraîner des complications. Il existe alors une mise en jeu des pronostics sociaux (par perte d'autonomie) voire vitaux. Cette hospitalisation permettait néanmoins de diagnostiquer chez 38,7% des patients une affection ignorée, débouchant sur une prise en charge précoce.

Cette enquête s'intéresse à une tranche de population qui devient prépondérante dans nos sociétés occidentales : les patients âgés de 65 ans et plus.

Le suivi des patients après leur passage au S.A.U. est effectué dans cette étude. Les complications secondaires à l'hospitalisation, donc indirectement imputables à l'E.I.M., sont prises en compte.

Cependant, la population choisie comme témoin se compose de la totalité des patients qui consultent le S.A.U. Il aurait été intéressant de connaître l'incidence de ce problème parmi les patients de plus de 65 ans dans ce service.

3.6. PRINCE - 1992 –

En 1992, Prince [20] publiait une étude rétrospective concernant le S.U. de l'hôpital de Pittsburgh (Etat de Pennsylvanie). 10 184 personnes étaient admises dans ce service sur une période de 4 mois (octobre 1990 à janvier 1991). Parmi ces 10 184 patients, 293 (2,9 %) dont la symptomatologie était suspectée d'origine médicamenteuse ou toxique, étaient recensés par les médecins du S.U. Les I.M.V., les intoxications alcooliques et les toxicomanies étaient incluses dans l'étude.

Analyse des 293 patients ayant présenté une pathologie induite par la consommation d'une substance toxique ou médicamenteuse

Le *sex-ratio* de cet échantillon de 293 patients s'approchait de 1. L'âge moyen était de 42,4 ans.

Le *nombre moyen de médicaments* pris par patient était de 1,9 par jour.

Le classement par *étiologie des pathologies induites par une substance* consistait en 35,5 % de toxicomanie ou surdosage d'un médicament non utilisé à des fins thérapeutiques, 28,3 % de problèmes liés à un défaut d'observance thérapeutique, 27,7 % d'E.I.M. lors d'une utilisation adaptée des médicaments, 7,8 % de surdosages médicamenteux involontaires et 0,7 % d'interactions médicamenteuses.

Les *substances les plus souvent incriminées* étaient les substances toxiques (23,2 %), les anti-épileptiques (17,1 %), les antibiotiques (12,6 %), les médicaments à visée respiratoire (8,9 %), les antalgiques et A.I.N.S. (8,9 %), les antidépresseurs (6,8 %), les médicaments à visée cardiaque (5,5 %), les antihypertenseurs (5,1 %), et les anxiolytiques (4,4 %).

Les antibiotiques étaient le plus souvent mis en cause dans les E.I.M. secondaires à un traitement pris de façon conforme. Les anti-épileptiques, les médicaments à visée respiratoire et les médicaments à visée cardiovasculaire étaient les plus souvent incriminés dans les problèmes de surdosages ou d'observance thérapeutique.

L'analyse d'*imputabilité* en appliquant les règles de la « Food and Drug Administration » (F.D.A.) retrouvait 40 % de réactions probables et 60 % de réactions possibles.

Parmi les 293 patients étudiés, 71 (24,2 %) étaient hospitalisés. La durée moyenne d'*hospitalisation* était de 5,8 jours.

Cette étude concernait les patients vus dans un service d'urgences à la suite de la prise d'une substance toxique ou médicamenteuse. Si seuls les E.I.M. lors d'un traitement adapté étaient étudiés, l'échantillon comporterait 81 patients (0,8% des 10184 patients admis sur la période considérée). Le tri des dossiers était réalisé à partir du diagnostic posé par les médecins urgentistes. Ce fait peut expliquer en partie la faible incidence des E.I.M. enregistrée. La durée de l'étude (4 mois) peut également être source de biais, en cas d'hétérogénéité saisonnière de la population. Il est enfin intéressant de constater que les consultations secondaires à un problème d'observance thérapeutique étaient aussi voire plus nombreuses que celles secondaires à un E.I.M. Une meilleure information donnée aux patients lors de la prescription aurait permis de limiter un certain nombre de ces consultations.

3.7. STOUKIDES - 1993 -

En 1993, Stoukides [21] publiait une étude rétrospective concernant le S.U. de l'hôpital universitaire Roger Williams de Providence (état de Rhode Island). 13 703 personnes étaient admises dans ce service sur une période de 6 mois (d'avril à septembre 1991). Dans cette population, un diagnostic de iatrogénie médicamenteuse était posé par les médecins du service pour 118 patients (0,86 %). Les surdosages accidentels ou volontaires, les toxicomanies et les hypoglycémies secondaires à une insulinothérapie étaient exclus de l'étude.

Analyse des 118 patients admis à la suite d'un E.I.M.

Une majorité de femmes (69 %) constituait cet échantillon.

La **moyenne d'âge** était de 51,6 ans pour les femmes et de 46,3 ans pour les hommes. Les E.I.M. survenaient dans 63 % des cas chez des patients âgés de moins de 60 ans.

La **répartition des E.I.M.** par classe consistait en 29,5 % de manifestations cutanées, 23,5 % de manifestations digestives, 16,8 % de manifestations neurologiques., 7,6% de manifestations cardiovasculaires, 7,6 % de manifestations respiratoires, 3,4 % de réactions hématologiques, 2,5 % d'atteintes multiviscérales, 2,5 % d'atteintes sensorielles, 2,5 % de manifestations urologiques, 1,7 % de manifestations gynécologiques, 0,8 % de manifestations psychiatriques, 0,8 % de manifestations hépatiques et 0,8 % de manifestations « autres ».

Le *nombre moyen de médicaments* pris par patient était de 2,6 par jour.

Les *classes médicamenteuses* les plus souvent incriminées étaient les spécialités à visée anti-infectieuse (35 %), les médicaments à visée cardiovasculaire (12 %), les médicaments à visée psychiatrique (12 %), les médicaments à visée neurologique (9 %) et les A.I.N.S. (8 %).

49 % des E.I.M. présentés étaient considérés comme peu sévères (ne nécessitant pas de traitement), 39 % comme moyennement graves (nécessitant un traitement pour la résolution des symptômes) et 12 % comme sévères (nécessitant une hospitalisation).

L'incidence des E.I.M. dans ce service est faible et probablement sous estimée. En effet, le tri des dossiers était réalisé à partir du diagnostic posé par des médecins urgentistes. Une meilleure sensibilité dans la détection des E.I.M. impliquerait également une amélioration des informations contenues dans l'observation sur la chronologie du traitement du patient.

Cette étude réalisée sur 6 mois peut engendrer, elle aussi, un biais saisonnier. Elle souligne l'absence de notification spontanée de la part des médecins du service (aucune déclaration d'E.I.M. dans l'année qui précède l'étude). Elle constate également un contenu insuffisant des dossiers médicaux pour effectuer une enquête de pharmacovigilance. La nécessité d'une sensibilisation et d'une formation des médecins urgentistes à la pharmacovigilance est donc mise en avant.

3.8. SCHNEITMAN-MC INTIRE - 1996 -

En 1996, Schneitman-McIntire [22] publiait une étude rétrospective concernant le S.U. de l'hôpital de Walnut Creek (Etat de Californie). 62 216 personnes étaient admises dans ce service sur une période de 12 mois (de septembre 1992 à août 1993). Parmi ces 62 216 patients, 1 074 (1,7 %) étaient considérés comme ayant présenté un E.I.M., après consultation médicale et avis pharmaceutique. Les intoxications médicamenteuses volontaires, les toxicomanies et les aplasies médullaires secondaires à une chimiothérapie étaient exclues de l'étude.

Analyse des 1 074 patients admis à la suite d'un E.I.M.

Une majorité de femmes (62 %) constituait cet échantillon de 1 074 patients. 38 % de ces patients avaient entre 15 et 44 ans et 33 % avaient 65 ans et plus.

La *répartition des E.I.M.* consistait en 20,6 % de manifestations allergiques, 18,3 % de manifestations hépatogastro-entérologiques, 10,6 % de manifestations neuropsychiatriques et 8,8 % de manifestations cardiovasculaires pour les classes les plus représentées.

Le *nombre moyen de médicaments* pris par chaque patient était de 3 par jour, il était de 5 par jour chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Les *classes médicamenteuses* les plus souvent incriminées étaient les spécialités à visée anti-infectieuse (23,6 %), les antalgiques et A.I.N.S. (23,3 %), les médicaments à visée cardiovasculaire (18,5 %), les médicaments à visée respiratoire (8,7 %) et les antidiabétiques (6 %).

14,1% des patients étudiés étaient *hospitalisés* (ce qui représente 1 % de toutes les hospitalisations durant la période d'étude). La durée d'hospitalisation moyenne était de 4,5 jours par patient.

Un entretien téléphonique, avec les patients inclus dans cette étude, était possible avec 962 d'entre eux (89,6%). Il ressortait de cet entretien que :

- le but du traitement pris était: - parfaitement compris dans 74,5 % des cas,
- inconnu dans 2.1 % des cas,
- le mode d'administration était : - parfaitement compris dans 69,4 % des cas,
- incompris dans 8.1 % des cas,
- les effets indésirables potentiels étaient: - parfaitement connus dans 30,6 % des cas
- totalement inconnus dans 23 % des cas.
- les interactions médicamenteuses potentielles étaient : - connues dans 29 % des cas
- inconnues dans 45 % des cas.

Enfin, 19,5 % de patients avaient un antécédent d'E.I.M. identique.

Ainsi, une information correcte donnée aux patients aurait probablement permis d'éviter de nombreuses consultations au S.A.U. voire de nombreuses réactions iatrogéniques médicamenteuses.

Cette étude nous paraît intéressante sur plusieurs points : l'entretien téléphonique réalisé permet d'évaluer la connaissance et la compréhension qu'ont les patients de leur traitement. Il augmente également la qualité des informations traitées. La durée de

l'étude de 12 mois et la taille importante de l'échantillon limitent certains biais. Enfin, le tri des dossiers était effectué par un pharmacien, ce qui augmenterait la sensibilité de l'analyse.

3.9. DENNEHY - 1996 -

En 1996, Dennehy [23] publiait une étude rétrospective concernant le S.U. du C.H.U. de San Francisco (Etat de Californie). 1 850 personnes étaient admises dans ce service durant le mois d'octobre 1994. Seuls 1 260 dossiers étaient consultables. Parmi ces 1 260 dossiers, 565 patients avaient pris des médicaments avant leur admission.

Au sein de ces 565 patients, 49 (3,9 % des patients dont le dossier était disponible et 8,9 % des patients prenant des médicaments) étaient considérés comme ayant présenté un E.I.M., après consultation médicale et avis pharmaceutique. Les patients ayant pris des médicaments à des fins non thérapeutiques étaient exclus de l'étude.

Analyse des 49 patients admis à la suite d'un E.I.M.

Le *sex-ratio* était de 1, avec une majorité de femmes pour les patients âgés de plus de 64 ans. L'âge moyen était de 41,7 ans.

50 E.I.M. étaient rapportés dans ces 49 dossiers. La *répartition des E.I.M.* par classes consistait en 14 % de réactions allergiques, 14 % de crises d'asthme, 12 % de déséquilibres diabétiques (hypo ou hyperglycémie), 6 % de pathologies cardiaques, 6 % de crises convulsives, 6 % d'hémorragies et 42 % de réactions « autres ».

18 % des E.I.M. présentés étaient considérés comme peu sévères (ne nécessitant pas de traitement), 66 % comme moyennement graves (nécessitant un traitement pour la résolution des symptômes), et 16 % comme sévères (nécessitant une hospitalisation).

Les *spécialités médicamenteuses* les plus souvent incriminées étaient le salbutamol (10 %), l'insuline (8 %), la warfarine (8 %), la phénitoïne (6 %), la prednisone (4 %) et le glibenclamide (4 %).

Les E.I.M. étaient également classés en fonction du contexte d'utilisation des médicaments incriminés. Ainsi 58 % résultaient d'une mauvaise observance thérapeutique de la part du patient, 10 % d'une prescription médicale inappropriée et 32 % d'un effet indésirable médicamenteux lors de l'utilisation adaptée de la spécialité. 66 % des accidents

médicamenteux décrits étaient considérés comme évitables (soit par une meilleure observance, soit par une prescription médicale adaptée).

Dans cette étude, le tri des dossiers était effectué rétrospectivement par un pharmacien, ce qui peut expliquer l'incidence élevée des E.I.M. suspectés. Dans 22 % des cas, le diagnostic de iatrogénie médicamenteuse n'apparaissait pas dans l'observation médicale. Ceci montre la nécessité d'une meilleure formation du personnel médical du S.U. à la pharmacovigilance. Il faut cependant prendre en compte qu'aucun médecin ni infirmière du service n'était consulté lors de l'analyse des dossiers, pour juger de la spécificité des données citées. L'échantillon étudié est par ailleurs de taille modeste et concerne une période limitée. Ceci peut être source de biais. Par contre, le choix des patients ayant pris des médicaments avant l'admission dans le service comme population de référence, est intéressant. Il montre l'importance du risque de développer un E.I.M. lors d'une prise médicamenteuse.

3.10. SMITH - 1997 -

En 1997, Smith [24] publiait une étude rétrospective concernant le S.U. de l'hôpital de Jacksonville (Etat de Floride). 5 757 personnes étaient admises dans ce service sur une période de 1 mois (du 15 novembre au 15 décembre 1993). Dans cette population, 244 dossiers (4,2 %) dont la symptomatologie était suspectée d'origine médicamenteuse, étaient recensés après consultation médicale et avis pharmaceutique. Les I.M.V. étaient incluses dans l'étude.

Analyse des 244 patients admis à la suite d'un E.I.M. ou d'une I.M.V.

Pour 15 patients (6 % des 244 cas), l'origine médicamenteuse n'était pas mentionnée dans le dossier médical.

Les *classes médicamenteuses* les plus souvent incriminées étaient : les médicaments à visée cardiovasculaire (14,6 %), les bêta 2 mimétiques (13,5 %), les spécialités à visée psychiatrique (12,7 %), les hormones (11,6 %), les antalgiques et antipyrétiques (10,8 %), les antiépileptiques (7,6 %), les solutés hydro-électrolytiques (6,7 %), les médicaments à visée anti-infectieuse (5,7 %) et les décontracturants musculaires (4,9 %).

Parmi les *E.I.M.* présentés, 20,1 % étaient considérés comme peu sévères (ne nécessitant pas de traitement), 65,2 % comme moyennement graves (nécessitant un traitement pour la résolution des symptômes), et 14,7 % comme sévères (nécessitant une hospitalisation).

L'étude du *contexte des prises médicamenteuses* incriminées montrait un problème d'observance thérapeutique de la part du patient dans 54% des cas. Une prise médicamenteuse hors prescription médicale, incluant les I.M.V. était retrouvée dans 14 % des cas.

Les soins dispensés étaient globalement assez lourds : 15 % des patients relevant des soins intensifs présentaient une pathologie d'étiologie iatrogénique médicamenteuse. Pour les 14,8 % de patients hospitalisés, la durée moyenne de séjour était de 7,1j.

Il ressort de cette étude que les populations des classes sociales défavorisées sont les plus touchées par les pathologies secondaires à une prise médicamenteuse (principalement par mauvaise observance thérapeutique). Les patients traités pour des pathologies chroniques (telles l'asthme, les pathologies cardiaques, l'épilepsie) sont également exposés. Un effort sur la qualité des informations données aux patients et sur leur éducation doit être fait, en vue d'une meilleure observance.

Cette étude présente un certain nombre de caractéristiques qui la rendent difficilement comparable aux précédentes. La prise en compte des I.M.V. peut permettre d'expliquer en partie l'incidence élevée des E.I.M. dans la population de ce service. La période d'étude s'étend sur 1 mois, ce qui peut être source de biais. Il est par contre intéressant de noter que dans 15 % des cas, le diagnostic initial ne mentionnait pas l'étiologie iatrogénique. Enfin un problème d'observance thérapeutique est constaté dans plus de la moitié des cas. Il montre la nécessité d'améliorer l'information donnée aux patients sur leur traitement.

3.11. APARASU - 1998 -

En 1998, Aparasu [25] publiait une étude rétrospective transversale aux Etats-Unis.

Les données étaient tirées de l'enquête « *1992 National Hospital Ambulatory Medical Care Survey* ». Les services concernés par cette enquête étaient les services d'urgences et de consultations externes de 474 établissements hospitaliers aux Etats-Unis (établissements non fédéraux, de court séjour ou hôpitaux généraux). Les informations étaient recueillies sur une

période de 4 semaines. Elles étaient ensuite exploitées par le centre national de statistiques de santé : « National Center for Health Statistics ». Des données épidémiologiques nationales en étaient tirées.

Etude des patients admis en S.U. aux Etats-Unis en 1992 à la suite d'un E.I.M.

(les surdosages volontaires ou accidentels, les «sousdosages», les toxicomanies, et les intoxications étaient exclus de l'étude).

Le *nombre de visites attribuables à un E.I.M.* dans la totalité des S.U. aux Etats-Unis était ainsi évalué à 367 647 en 1992. Cet échantillon représente 0.41 % de toutes les admissions en S.U. aux Etats-Unis. Une majorité de femmes (64,1 %) constituait ce groupe.

La *répartition par tranche d'âge* consistait en 21,3 % de moins de 15ans, 13 % de 15-24 ans, 17,9 % de 25-34 ans, 16,8 % de 35-44 ans, 8,9 % de 45-54 ans, 5,5 % de 55-64 ans et 16,6 % de 65 ans et plus.

Les *E.I.M.* les plus fréquents étaient les toxidermies (13,9 %), les nausées et vomissements (7,5 %), les épigastralgies (6,2 %) et les vertiges (4,8 %).

Les *classes médicamenteuses* les plus souvent incriminées étaient les médicaments à visée anti-infectieuse (22,3 %), les hormones et substituts de synthèse (11,4%), les psychotropes (7,8 %), les antalgiques (6,6 %) et les « autres médicaments déprimeurs du système nerveux central » (5,5 %).

53,3 % des admissions étaient considérées comme *urgentes*, c'est-à-dire nécessitant une surveillance immédiate pour une pathologie aigue ou une mise en jeu du pronostic vital. Ainsi 46,7 % des admissions ne nécessitaient pas de soins urgents.

Une *hospitalisation* était nécessaire dans moins de 10 % des cas.

Il ressort que plus de la moitié des consultations en S.U. secondaires à un E.I.M. étaient non urgentes. Un manque d'information et de compréhension sur les traitements pris, de la part des patients, en est probablement responsable. Les pharmaciens pourraient jouer un rôle important pour réduire ce phénomène.

Cette étude se heurte à un biais important : le tri des dossiers a été effectué à partir du diagnostic principal posé par les médecins urgentistes. L'incidence des E.I.M. proposée est ainsi probablement sous évaluée. De plus la période étudiée n'est que de 4 semaines. Par contre, elle est une des rares études transversales disponibles sur le sujet. Un grand nombre d'établissements hospitaliers sont concernés. Elle permet donc

d'extrapoler l'impact des E.I.M. au niveau d'un pays et de les décrire, sans se limiter à un secteur géographique restreint.

3.12. DEMANGE - 1999 -

En 1999, Demange [26] publiait une étude prospective concernant le S.U. du centre hospitalier de Saint-Dié. 4 951 personnes étaient hospitalisées dans cet établissement après passage au S.U., sur une période de 12 mois (de janvier à décembre 1996). Parmi ces 4 951 patients, 193 (3,9 %) étaient admis suite à une I.M.V. et 124 (2,5 %) à la suite d'un E.I.M.

Analyse des dossiers des 193 patients admis à la suite d'une I.M.V.

62,7 % des patients ayant présenté une I.M.V. étaient des femmes. La moyenne d'âge était de 36 ans.

La classe médicamenteuse la plus citée était celle des benzodiazépines.

Les hospitalisations étaient de durée brève. Aucun décès n'était constaté.

Analyse des dossiers des 124 patients admis à la suite d'un E.I.M.

Une majorité de femmes (57,4 %) constituait cet échantillon de 124 patients. L'âge moyen était de 68,4 ans. 56,5 % des patients avaient entre 70 et 89 ans.

La répartition des *E.I.M.* consistait en 15,9 % d'épigastralgies, 14,2 % de réactions allergiques, 10,6 % d'hypotensions, 7,9 % de troubles du rythme, 7,9 % de troubles neuropsychiatriques, 6,2 % d'hémorragies, 6,2 % de surdosages en antivitamine K (A.V.K.), 6,2% de diarrhées, 4,4 % de troubles électrolytiques, 3,5 % de dyspnées, 2,7 % de troubles hématologiques (autre que hémorragie), 2,7 % de dysthyroïdies, 1,8 % de constipations, 1,8% d'hépatopathies, 8 % de pathologies « diverses ».

503 médicaments étaient incriminés.

L'*imputabilité intrinsèque* était vraisemblable dans 0,5 % des cas, plausible dans 24,5 % des cas, douteuse dans 69,6 % des cas. Le rapport de cause à effet paraissait exclu dans 5,4 % des cas.

126 médicaments présentaient donc une imputabilité plausible ou vraisemblable (I2 ou I3). Les classes auxquelles appartenaient ces 126 *médicaments* étaient entre autres : les spécialités à visée cardiovasculaire (32,5 %), les antalgiques et anti-inflammatoires (23 %), les

antibiotiques (12,7 %), les spécialités de l'hémostase (11,1 %), les spécialités à visée neuropsychiatrique (10,3 %).

Ces 126 médicaments avaient été pris par 75 patients. La *durée moyenne d'hospitalisation* pour ces patients était de 7,4 jours.

7 patients décédaient.

Les I.M.V. concernent une population plutôt jeune et féminine, tandis que les E.I.M. concernent une population plus âgée mais toujours à prédominance féminine. Le nombre de patients hospitalisés à la suite d'un E.I.M. est moins important que celui des patients hospitalisés à la suite d'une I.M.V. Cependant, les séjours qui découlent d'un E.I.M. sont plus longs. Ainsi les coûts engendrés par les E.I.M. représentent le quart du budget de la pharmacie du centre hospitalier.

Cette étude porte sur une période de 12 mois, ce qui permet de limiter certains biais. De plus, l'analyse des dossiers concerne les médicaments ayant l'imputabilité la plus élevée. Cela augmente la fiabilité des données. L'aspect prospectif de l'étude et le suivi des patients durant leur hospitalisation y concourent également.

La description des E.I.M. et des I.M.V. de façon séparée permet leur comparaison. Enfin, les études similaires étant souvent réalisées en C.H.U., il est intéressant de connaître l'incidence du problème dans un hôpital dit « périphérique ».

3.13. RASCHETTI - 1999 -

En 1999, Raschetti [27] publiait une étude prospective concernant le S.U. de l'hôpital San Carlo Borromeo de Milan (Italie). 5 497 personnes étaient admises dans le service sur une période de 12 semaines non consécutives (l'étude concernait la première semaine de chaque mois d'octobre 1994 à septembre 1995). Dans cette population, 235 patients (4,3 %), dont la symptomatologie était suspectée d'origine médicamenteuse, étaient recensés par les médecins du service. Les admissions à la suite de l'inefficacité d'un traitement pris à dose « infrathérapeutique » étaient incluses. Les surdosages volontaires étaient comptabilisés, mais non inclus dans l'étude : ils étaient responsables de 26 consultations.

Analyse des dossiers des 235 patients admis à la suite d'un E.I.M.

Une majorité de femmes constituait cet échantillon de 235 patients avec un sex-ratio de 0,67. La *moyenne d'âge* était de 53,6 ans. Le taux d'hospitalisation en fonction de l'âge était similaire à celui de la population générale du S.U.

115 *spécialités médicamenteuses* étaient incriminées. Les substances les plus souvent mises en causes étaient l'acide acétylsalicylique (5,1 % des cas), l'amoxicilline (3,8 % des cas) et le phénobarbital (3,8 % des cas).

Dans 15 cas, le *pronostic* vital était mis en jeu. 3 décès étaient attribuables à un E.I.M. 45 patients étaient hospitalisés (soit 2,5 % du total des hospitalisations et 19,1 % des patients ayant présenté un E.I.M.). Les hospitalisations pour E.I.M. étaient attribuables aux antidiabétiques dans 27 % des cas, aux médicaments à visée cardiovasculaire dans 16 % des cas et aux diurétiques dans 9 % des cas.

Raschetti explique le sex-ratio par une plus grande consommation médicamenteuse de la part des femmes. Le taux d'hospitalisation en fonction de l'âge est le même, que le motif de consultation soit un E.I.M. ou un autre.

Cette étude porte sur une période de 12 semaines non consécutives réparties sur une année. En cas d'hétérogénéité saisonnière de la population, certains biais sont ainsi limités. L'aspect prospectif permet par ailleurs de sensibiliser les médecins au problème étudié. La détection des E.I.M. en est améliorée. Par contre, la symptomatologie des E.I.M. présentés n'est pas détaillée. Il serait intéressant de connaître les signes cliniques menant à une consultation dans un service d'urgences. Les consultations à la suite de l'inefficacité d'un traitement pris à dose « infrathérapeutique » représentent, par ailleurs, 31 % des consultations prises en compte. En les excluant de l'étude, l'incidence chuterait à 3 %. Enfin, certaines données comme l'âge et le sexe des patients admis pour E.I.M. sont comparées à celles de la population générale consultant le S.U. Cette comparaison permet ainsi d'en approcher les facteurs de risque.

3.14. *PERAULT - 1999 -*

En 1999, Perault [28] publiait une étude prospective concernant le S.A.U. du C.H.U. de Poitiers. 1 235 personnes étaient admises dans le service sur une période de 27 jours consécutifs. Parmi ces 1 235 patients, 31 (2,5 %) étaient considérés comme ayant présenté un E.I.M. après avis auprès d'un membre du C.R.P.V. présent au S.A.U. durant toute la période de l'étude.

Analyse des dossiers des 31 patients admis à la suite d'un E.I.M.

Une majorité de femmes (54,8 %) constituait cet échantillon, alors qu'elles étaient minoritaires (42,4 %) dans la population des 1235 patients étudiés. L'âge moyen était de 65 ans (contre 43,5 ans pour les 1 235 patients admis pendant l'étude).

La répartition des *E.I.M.* par classes consistait en 29 % de manifestations gastro-intestinales, 29 % de réactions dermatologiques, 22,6 % de symptômes « divers », 12,9 % de manifestations neurologiques et 6,5 % de manifestations néphrologiques. Les manifestations allergiques étaient incluses dans les manifestations cutanées. Les symptômes divers regroupaient les manifestations cardiovasculaires, les hyperthermies, les troubles métaboliques et hémorragiques.

Les *classes médicamenteuses* les plus souvent incriminées étaient les antibiotiques (16,1 %), les antalgiques (16,1 %), les neuroleptiques (13 %), les A.I.N.S. (9,6 %), les A.V.K. (9,6 %) et les antihypertenseurs (9,6 %).

Le degré d'*imputabilité* était vraisemblable pour 18 % des cas, plausible pour 46 % des cas et douteux pour 36 % des cas.

Cette étude porte sur une période de 27 jours. Il est dommage que le devenir des patients ne soit pas étudié. Par contre l'aspect prospectif et la présence d'un membre du C.R.P.V. dans le service pendant l'étude présente plusieurs avantages : la sensibilité de détection des E.I.M. en est meilleure et le contenu des dossiers étudiés en est plus complet.

3.15. SCHNEEWEISS - 2001 -

En 2001, Schneeweiss [29] publiait une étude prospective concernant les S.U. et les services de médecine interne des hôpitaux de Dresde, Rostock et Iéna en Allemagne. Sur une période de 5 trimestres (du 1^{er} octobre 1997 au 31 décembre 1998), 435 patients admis à la suite d'un E.I.M., étaient recensés.

Les spécialités médicamenteuses les plus fréquemment mises en cause étaient répertoriées. Le nombre de patients traités, dans la population générale, par ces spécialités était ensuite évalué sur 2 *périmètres géographiques*. Le premier (A) regroupait les villes autour de l'hôpital où résidaient 60 % des patients ayant consulté le centre hospitalier durant l'année précédent l'étude. Le second (B) regroupait les villes autour de l'hôpital où résidaient 70 % des patients ayant consulté le centre hospitalier durant l'année précédent l'étude. Le nombre d'hospitalisations secondaires à la prise d'un médicament était alors rapporté à la population traitée par ce médicament dans les secteurs géographiques définis ci-dessus.

Ainsi *le nombre des hospitalisations secondaires à la prise d'un médicament* pour 10 000 patients traités par ce médicament variait en fonction du secteur géographique :

entre 15,3 (B) et 24,30 (A) pour les antithrombotiques, entre 7,72 (B) et 12,68 (A) pour les corticoïdes, entre 7,12 (B) et 11,6 (A) pour l'insuline, entre 3,21(B) et 5,53 (A) pour les A.I.N.S., entre 2,90 (B) et 5,09 (A) pour les antidiabétiques oraux, entre 1,50 (B) et 2,42 (A) pour les digitaliques, entre 1,41 (B) et 2,26 (A) pour les inhibiteurs calciques, entre 1,37 (B) et 2,30 (A) pour les I.E.C., entre 1,20 (B) et 1,97 (A) pour les bêta-bloquants, entre 1,06 (B) et 1,85 (A) pour les diurétiques et entre 0,90 (B) et 1,54 (A) pour les dérivés nitrés.

En fonction du territoire géographique pris en compte, les résultats variaient de manière significative.

L'*imputabilité* était qualifiée d' « éventuelle » dans 71,6 % des cas, de « probable » dans 24,4 % des cas et de « très probable » dans 4 % des cas.

Cette étude concerne, sur une période de 5 trimestres, 3 centres hospitaliers dans des villes différentes. La population étudiée se compose d'environ 520 000 personnes. Schneeweiss évalue l'incidence des hospitalisations secondaires à un E.I.M. non pas dans la population générale des services considérés mais dans la population générale des patients traités par les spécialités incriminées. Ces données sont intéressantes, mais probablement peu précises. Les recherches portaient non seulement sur des services

d'urgences mais également sur des services de médecine interne. La comparaison avec les autres publications citées est donc difficile.

3.16. OLIVIER - 2001 -

En 2001, Olivier [30] publiait une étude prospective concernant le service d'admissions médicales de l'hôpital Purpan du C.H.U. Toulouse. Les patients inclus dans l'étude étaient ceux consultant ce service durant une période de 4 semaines non consécutives (une semaine en mai, juillet, août et octobre 1998). Les patients admis en consultation externe ou pour I.M.V. étaient exclus de l'étude. La population générale comptait ainsi 671 patients. Parmi ces 671 patients, 41 (6,1 %) étaient considérés comme ayant présenté un E.I.M., après consultation médicale et avis pharmaceutique.

Etude des 41 dossiers admis dans le service à la suite d'un E.I.M.

Une majorité d'hommes constituait cet échantillon avec un sex-ratio de 1,18. La moyenne d'âge était de 58 ans. Pour ces données, aucune différence significative avec la population générale n'était constatée.

44 E.I.M. étaient rapportés dans ces 41 dossiers. La *répartition de ces E.I.M. par classes* consistait en 36,4 % de manifestations hépato-digestives, 20,5 % de manifestations cutanées, 13,6 % de manifestations cardiovasculaires, 13,6 % de troubles métaboliques et hydro-électrolytiques, 9,1 % de manifestations hématologiques et 6,8 % de manifestations neuropsychiatriques.

Le *nombre moyen de médicaments* pris par patient était de 3,6 par jour. Il était significativement plus élevé que celui de la population générale.

Les *classes médicamenteuses* incriminées étaient les spécialités à visée neuropsychiatrique (31 %), les spécialités à visée anti-infectieuses systémiques (15,5 %), les antalgiques (13,8 %), les médicaments du système musculosquelettique (12,1 %), les médicaments à visée cardiovasculaire (10,3 %), les médicaments à visée digestive (6,9 %), les anticancéreux (6,9 %), les médicaments à visée hématologique (3,5 % des cas).

L'*imputabilité intrinsèque* était douteuse dans 71 % des cas, plausible dans 18 % des cas et vraisemblable dans 11 % des cas.

35 patients (85,4 %) étaient *hospitalisés*. Le pronostic vital était mis en jeu dans 7 cas (17,1%).

Après application de la *grille d'«évitabilité» de Imbs et al.* 65 % des E.I.M. étaient qualifiés de totalement inévitables, 26 % de potentiellement évitables et 9 % de totalement évitables.

Cette étude porte sur 4 semaines. Il est intéressant de constater que dans la population étudiée, le sexe et l'âge ne sont pas des facteurs de risque à présenter un E.I.M. nécessitant une hospitalisation.

L'aspect prospectif, la courte durée de l'étude et le choix de la population de référence permettent probablement d'expliquer l'incidence élevée.

L'auteur aborde enfin à la notion d'« évitabilité » et souligne la nécessité de la mise en place d'échelles validées.

3.17. WASSERFALLEN - 2001 -

En 2001, Wasserfallen [31] publiait une étude prospective concernant le S.U. du centre hospitalier de Lausanne en Suisse. 4 840 personnes étaient admises dans le service sur une période de 6 mois (du 10 janvier au 10 juillet 1994). Dans cette population, 229 dossiers (4,7%), dont la symptomatologie était suspectée d'origine médicamenteuse, étaient recensés. Les patients transférés d'un autre hôpital, les patients dont le passage dans le S.U. durait moins de 6 heures, les patients présentant une intoxication alcoolique ou autre étaient exclus de l'étude.

Etude des 229 patients ayant présenté un E.I.M.

Une majorité de femmes (53 %) constituait cet échantillon. L'âge moyen était de 61,4 ans.

La *répartition des E.I.M. par classes* consistait en 22,3 % d'hémorragies, 14,4 % de neutropénies fébriles, 7,9 % d'hypotensions orthostatiques, 5,7 % d'entéocolites, 4,8 % d'hypoglycémies, 4,4 % de troubles de la conscience, 3,9 % de thromboses veineuses profondes, 3,5 % d'insuffisances rénales aiguës, 3 % de syncopes, 2,6 % de déséquilibres hydro-électrolytiques, 2,2 % de réactions anaphylactoïdes et 25,3 % de réactions « autres ».

370 médicaments étaient incriminés. Le *nombre médian de médicaments* pris par patient était de 5 par jour. Un médicament était mis en cause dans 53,2 % des cas, 2 dans 31,9 % des cas et 3 médicaments et plus dans 14,9 % des cas.

Les *classes médicamenteuses* les plus souvent incriminées étaient les antimétabolites (22,7%), les médicaments à visées cardiovasculaires (20,6 %), les anticoagulants (8,4 %), les médicaments à visée psychiatrique (8,4 %), les A.I.N.S. (8,1 %), les antalgiques (8,1 %), les antidiabétiques (4,6 %), les antibiotiques (4,3 %), les corticoïdes (3,8 %), et les stéroïdes sexuels (2,4 %).

L'*imputabilité* était qualifiée de possible dans 56 % des cas, de probable dans 26 % des cas et de certaine dans 18 % des cas.

La *durée moyenne de séjour hospitalier* était de 9 jours.

L'*évolution* était favorable sans séquelle dans 76 % des cas, avec des anomalies infracliniques dans 5,7 % des cas, avec des séquelles symptomatiques sans handicap dans 10% des cas et avec un handicap dans 2,6 % des cas. Un décès survenait dans 5,7 % des cas.

A la sortie de l'hôpital, le traitement incriminé était arrêté dans 68 % des cas, modifié dans 14 % des cas et poursuivi à l'identique dans 18 % des cas.

Le *coût moyen* engendré par ces hospitalisations était évalué à 3586 Francs Suisses soit 3120 Euros par patient.

Cette étude se déroule sur 6 mois. L'aspect prospectif et les entretiens de l'investigateur de l'étude avec le médecin hospitalier, le médecin traitant et le patient expliquent en partie l'incidence élevée et le degré d'imputabilité des dossiers étudiés.

Il est également intéressant de constater que le traitement considéré comme responsable de l'admission est poursuivi, sans adaptation de celui-ci, dans 18% des cas.

3.18. HAFNER - 2002 -

En 2002, Hafner [32] publiait une étude rétrospective concernant le S.U. du centre hospitalo-universitaire Saint Francis de Peoria (Etat d'Illinois). 13 602 personnes étaient admises dans le service sur une période de 3 mois (de mars à mai 1997). 13 004 dossiers étaient disponibles pour l'étude. Parmi ces dossiers, 217 (1,7 %), dont la symptomatologie était suspectée d'origine médicamenteuse, étaient recensés par deux investigateurs spécialisés en

pharmacovigilance. Les intoxications par surdosage médicamenteux, volontaires ou non, étaient incluses dans l'étude. Les réactions à un complément alimentaire, à une substance illicite, à la nicotine, ou à l'alcool n'étaient pas prises en compte. Ces observations étaient ensuite comparées à un groupe témoin ayant le même profil d'âge.

Etude des 217 patients ayant présenté un E.I.M.

Une majorité de femmes (60,8 %) constituait cet échantillon. L'âge moyen était de 45,1 ans. Le *motif de consultation* au S.U. était directement lié à l'E.I.M. dans 81,6% des cas, indirectement lié à l'E.I.M. dans 7,8 % des cas et différent de l'E.I.M. dans 10,6 % des cas.

Les *E.I.M.* les plus souvent décrits étaient par ordre de décroissance : les hypoglycémies, les troubles de la coagulation ou hémorragies, les toxidermies, les troubles du comportement, les hypokaliémies, les nausées ou vomissements, les dystonies. (Les symptômes les plus souvent présentés par les patients du groupe témoin étaient des douleurs thoraciques, des plaies et des douleurs abdominales.)

Les *I.M.V.* représentaient 21 % des admissions pour E.I.M.

Les *classes médicamenteuses* les plus souvent incriminées étaient par ordre de décroissance les antidiabétiques, les antibiotiques, les antalgiques, les anticoagulants et les diurétiques.

Les E.I.M. étaient considérés comme anodins dans 5,5 % des cas, comme sérieux dans 84,8% des cas. Le *pronostic* vital était mis en jeu dans 8,8 % des cas. 2 patients sont décédés.

30,9 % des patients étaient *hospitalisés*.

Après *comparaison à l'échantillon de référence*, il ressort que les patients admis pour E.I.M. sont plus âgés, sont plus souvent de sexe féminin et prennent plus de médicaments que les patients admis pour un motif autre. Ils sont également plus souvent hospitalisés (17,5 % d'hospitalisations dans la population de référence).

Cette étude se déroule sur 3 mois. 5 % de dossiers sont indisponibles. Cependant, la relecture de la totalité des observations du S.U. par des spécialistes en pharmacovigilance augmente la sensibilité de l'étude. La comparaison à un groupe témoin d'âges équivalents est intéressante et permet de déterminer des facteurs de risque à présenter un E.I.M.

3.19. QUENAU - 2003 -

En 2003, Queneau [33] publiait une étude transversale prospective concernant les S.U. de 5 C.H.U. et de 4 centres hospitaliers non universitaires français. 1 937 personnes étaient admises dans ces services sur une période de 2 semaines non consécutives (la première en juin 1999 et la deuxième en décembre 1999). Parmi ces 1 937 patients, 328 (soit 16,9 %) étaient considérés comme ayant présenté un E.I.M., après consultation médicale et avis pharmaceutique. Les intoxications médicamenteuses volontaires étaient exclues de l'étude.

Etude des 328 patients ayant présenté un E.I.M.

Le *sex-ratio* était de 1,04 (identique à celui de la population générale du S.A.U.). L'*âge* moyen était de 63,5 ans (contre 54,8 ans dans la population générale).

La répartition des *E.I.M.* consistait en 16,2 % de manifestations digestives, 15,9 % de manifestations neurologiques, 14,9 % de manifestations à type de malaises ou vertiges et 14,9% de manifestations cardiovasculaires pour les classes les plus représentées.

Le *nombre moyen de médicaments* pris par patient était de 5,17 par jour (contre 3,82 chez les patients porteur d'une pathologie d'étiologie autre que iatrogénique médicamenteuse).

Les *classes médicamenteuses* les plus souvent incriminées étaient les médicaments à visée psychiatrique dans 20,5 % des cas, les diurétiques dans 11,7 % des cas, les anticoagulants dans 9,3 % des cas, les autres médicaments à visée cardiovasculaire dans 15,4 % des cas et les antalgiques et A.I.N.S. dans 13,9 % des cas.

Le *niveau de gravité* était plus haut dans l'échantillon étudié avec 62,1 % de retour à domicile (contre 68,7 % dans la population générale), 10,1 % d'orientation en convalescence (contre 4,3 %), 9,8 % d'hospitalisation (contre 6,3 %), 4 % de décès (contre 3 %) et 14 % d'évolution inconnue (17,7 % dans la population générale).

L'*imputabilité intrinsèque* était douteuse (I1) dans 46,3 % des cas, plausible (I2) dans 18,9% des cas et vraisemblable ou très vraisemblable (I3 ou I4) dans 34,8 % des cas.

Cette étude possède un certain nombre de caractéristiques pouvant être source de biais. D'une part la période considérée est courte et risque de ne pas être représentative. De plus, elle ne prend en compte que les consultations entre 8 heures et

22 heures. Elle reste néanmoins intéressante par son aspect transversal. Le caractère prospectif et l'intervention conjointe de médecins urgentistes et de spécialistes en pharmacovigilance expliquent l'importance de l'incidence retrouvée et le niveau d'imputabilité.

3.20. **BUDNITZ - 2005 -**

En 2005, Budnitz [34] publiait une étude transversale rétrospective concernant les S.U. de 8 hôpitaux généraux et d'un hôpital pédiatrique aux Etats-Unis. Les informations étaient extraites de la base de données « National Electronic Injury Surveillance System – All Injury Program » qui regroupe les données épidémiologiques des S.U. de 64 centres hospitaliers. 90 810 personnes étaient admises dans les 9 services étudiés sur une période de 1 trimestre (du 17 juillet 2002 au 30 septembre 2002). Dans cette population, 598 dossiers (0.7 %) dont la symptomatologie était suspectée d'origine médicamenteuse, étaient recensés après relecture des observations par des statisticiens formés à la pharmacovigilance. Les I.M.V. et les toxicomanies étaient exclues de l'étude.

Etude des 598 patients ayant présenté un E.I.M.

Une majorité de femmes (63,9 %) constituait cet échantillon.

La **répartition des E.I.M.** par classe consistait en 24,4 % de manifestations dermatologiques, 19,6 % de manifestations neurologiques, 13,5 % d'hypoglycémies, 12,7 % de manifestations digestives, 6,7 % de manifestations pulmonaires, 6,4 % de manifestations cardiaques, 6,9 % d'oedèmes faciaux, 6 % d'hémorragies, 3,5 % de manifestations ophtalmologiques, 2,8 % de manifestations musculosquelettiques, 2,3 % de manifestations infectieuses, 1 % de manifestations urologiques. (la somme des pourcentages est supérieure à 100 car les catégories définies sont non exclusives. Un E.I.M. peut donc correspondre à 2 catégories).

Les **classes médicamenteuses** les plus souvent mises en cause étaient les médicaments à visée anti-infectieuse (16,1 %), les antalgiques (14,7 %), les antidiabétiques (13 %), les médicaments à visée cardiovasculaire (8,5 %) et les médicaments à visée psychiatrique (7 %).

L'analyse d'**imputabilité** qualifiait l'origine iatrogénique de probable dans 94 % des cas et de possible dans 6 % des cas.

Une *hospitalisation* était nécessaire dans 8.7 % des cas. Les classe thérapeutiques les plus pourvoyeuses d'hospitalisations étaient les médicaments à visée cardiovasculaire (23,1 %), les antidiabétiques (17,3 %), les anticoagulants (15,4 %).

Cette étude se déroule sur 3 mois. Le tri des dossiers est effectué à partir du diagnostic formulé par les médecins urgentistes. L'incidence des E.I.M mesurée en est probablement sous estimée. L'aspect transversal est par contre intéressant car il permet de prendre en compte plusieurs sites d'étude. L'imputabilité est bonne, ce qui pourrait garantir la qualité des informations citées.

4. MATERIELS ET METHODES :

4.1. PATIENTS : POPULATION GENERALE ET POPULATION ETUDIEE

4.1.1. Population générale

Le S.A.U. de l'hôpital central du C.H.U. de Nancy est ouvert tous les jours, 24h sur 24h. Il reçoit tout sujet adulte quel que soit son motif d'admission (médical ou chirurgical). Les individus s'y présentent avec des symptômes de gravité inégale.

La totalité des dossiers de ce service est informatisée.

Notre étude concerne donc les patients vus aux S.A.U. du C.H.U. de Nancy entre le 1^{er} juin 2002 et le 31 mai 2003.

Durant cette période de 12 mois, 38 532 patients étaient inclus dans notre étude (soit 38 532 dossiers).

4.1.2. Population étudiée dans le cadre de la population générale

Il s'agit d'une étude rétrospective qui inclut 225 patients vus au S.A.U. du C.H.U. de Nancy et pour lesquels une hypothèse iatrogénique médicamenteuse pouvait être retenue.

4.1.2.1. Critères d'inclusion

Tous les dossiers enregistrés au S.A.U. pendant la période définie étaient réexaminés par un collègue spécialisé dans les affections iatrogéniques médicamenteuses. Dès qu'une observation laissait suspecter un E.I.M., un dossier de pharmacovigilance était rédigé.

4.1.2.2. Critères d'exclusion

Les patients admis pour une I.M.V. et ceux admis dans le cadre d'un épisode aigu relevant d'une pharmacodépendance étaient exclus de l'enquête.

4.2. PROTOCOLE

4.2.1. Tri et constitution des dossiers

Un dossier informatique était constitué pour chaque consultation au S.A.U. de l'Hôpital central du C.H.U. de Nancy. Pour chaque patient, il était rempli et validé par les équipes médicale et paramédicale présentes. Durant la période de l'étude, un duplicata sur support papier, destiné au C.R.P.V., était alors imprimé.

Un membre du C.R.P.V. de Lorraine était chargé de récupérer de façon bihebdomadaire les dossiers ainsi préparés.

Toutes ces observations étaient analysées par un collègue spécialisé dans les affections iatrogéniques médicamenteuses.

Un dossier de pharmacovigilance était rédigé dès qu'un symptôme, qu'il soit ou non le motif de consultation au S.A.U., pouvait avoir comme étiologie un E.I.M.

Dans certains cas, quand le patient était hospitalisé dans un service du C.H.U. de Nancy, l'enquête était poursuivie par un membre du C.R.P.V.

Une analyse d'imputabilité était ensuite réalisée, conformément à la méthode française décrite dans le chapitre « introduction bibliographique ». Le dossier de pharmacovigilance était alors clos. L'observation était enfin saisie dans la banque française de pharmacovigilance après avoir été rendue anonyme.

Les informations nécessaires à la réalisation de notre travail, ont été tirées pour chaque patient, tant du dossier rédigé au S.A.U. que du dossier de pharmacovigilance.

4.2.2. Données prises en compte dans notre étude

Pour chaque patient inclus dans notre étude, une feuille de données était saisie sous Microsoft Access®. Les informations contenues étaient les suivantes :

4.2.2.1. *Date de consultation*

4.2.2.2. *Durée de consultation*

4.2.2.3. Âge

4.2.2.4. Sexe

4.2.2.5. Ville de résidence du patient

4.2.2.6. Antécédents

Les pathologies associées, l'existence d'un terrain atopique et les antécédents d'allergies médicamenteuses étaient relevés à partir de la rubrique « antécédents » du dossier S.A.U.

4.2.2.7. Effets indésirables présentés

Les effets indésirables présentés par le patient étaient reportés dans cet item. Ils étaient ensuite classés. Nous avons défini, au préalable, des catégories de symptômes adaptées aux différentes pathologies rencontrées dans notre étude (cf. annexe 1).

4.2.2.8. Catégorie suivant la Classification Clinique des Malades des Urgences (C.C.M.U.)

Cette classification est proposée par l' « Association pour la recherche aux urgences »[35]. Elle est fréquemment utilisée dans les services d'urgence. Elle permet de décrire la situation clinique du patient à son arrivée et la nécessité d'examens complémentaires. Elle se compose de cinq catégories destinées aux patients présentant une pathologie médicale ou chirurgicale (les pathologies psychiatriques ne sont pas concernées):

C.C.M.U. 1 : état lésionnel ou pronostic fonctionnel jugé stable et abstention d'acte complémentaire diagnostique et thérapeutique aux urgences ;

C.C.M.U. 2 : état lésionnel ou pronostic fonctionnel jugé stable et décision d'acte complémentaire diagnostique ou thérapeutique aux urgences ;

C.C.M.U. 3 : état lésionnel ou pronostic fonctionnel jugé susceptible de s'aggraver dans l'immédiat, n'engageant pas le pronostic vital et décision d'acte diagnostique et thérapeutique aux urgences ;

C.C.M.U. 4 : situation pathologique engageant le pronostic vital et prise en charge ne comportant pas la pratique de manœuvre de réanimation aux urgences ;

C.C.M.U. 5 : situation pathologique engageant le pronostic vital et prise en charge comportant la pratique de manœuvres de réanimation aux urgences ;

4.2.2.9. Evolution de la symptomatologie

L'évolution est une notion définie par le service de pharmacovigilance. Elle est classée en 7 catégories :

- Guérison sans séquelle
- Guérison avec séquelle
- Sujet non encore rétabli
- Effet ayant pu entraîner un décès
- Décès sans rapport avec l'effet
- Décès dû à l'effet
- Inconnue

4.2.2.10. Etiologie iatrogène des symptômes présentés par le patient

Dans cet item, nous avons indiqué si l'origine iatrogénique médicamenteuse des symptômes présentés était évoquée dans le dossier S.A.U.

4.2.2.11. Motifs d'admission au S.A.U.

Dans cet item, nous avons indiqué si l'E.I.M. était :

- le motif direct de consultation au S.A.U.,
- le motif indirect de consultation au S.A.U.,
- découvert de façon fortuite lors d'une consultation pour un problème autre.

4.2.2.12. Nombre de médicaments pris par le patient

Dans cet item, nous avons indiqué le nombre de médicaments pris par le patient le jour de la survenue de l'E.I.M.

4.2.2.13. Nombre de médicaments incriminés dans la pathologie iatrogène

4.2.2.14. Médicaments incriminés

Les médicaments incriminés sont cités dans cet item. Une catégorie leur est ensuite attribuée. Nous avons ainsi utilisé le « classement des médicaments par famille pharmacothérapeutique » proposé par le dictionnaire Vidal® (cf. annexe 2).

4.2.2.15. Adaptation thérapeutique

Dans cet item, nous avons indiqué l'attitude adoptée quant au traitement incriminé, s'il était :

- poursuivi sans adaptation thérapeutique,
- poursuivi avec adaptation thérapeutique
- arrêté.

4.2.2.16. Analyse d'imputabilité (critères chronologique, sémiologique, bibliographique et score intrinsèque)

Pour chaque médicament incriminé, les imputabilités intrinsèque et extrinsèque déterminées par le centre de pharmacovigilance étaient répertoriées. La méthode utilisée était la méthode d'imputabilité française que nous décrivons dans le chapitre introduction bibliographique.

4.2.2.17. Examens complémentaires réalisés au S.A.U.

Les examens paracliniques réalisés lors du passage du patient au S.A.U. étaient répertoriés dans cette rubrique.

4.2.2.18. Devenir du patient à sa sortie du S.A.U.

Dans cet item, nous avons précisé l'orientation du patient après son passage au S.A.U. :

- soins externes : si le patient rentrait à son domicile après la consultation,
- hospitalisation : le type d'unité hospitalière accueillant le patient était alors précisé :
 - unité d'hospitalisation de courte durée (U.H.C.D.),
 - service de médecine,
 - service de chirurgie,
 - unité de soins intensifs,
 - service de réanimation.

L'U.H.C.D. est une structure au sein du S.A.U., gérée par les médecins du S.A.U.

5. RESULTATS

5.1. POPULATION GENERALE

5.1.1. Nombre d'entrées par sexe et par âge

Sur la période de notre étude, 38 532 patients étaient admis au S.A.U.

Les hommes étaient majoritaires : 21 574 pour 16 958 femmes (respectivement 56 et 44%), soit un sex-ratio de 1,27.

La moyenne d'âge était de 44 ans.

5.1.2. Répartition des patients au sein du S.A.U.

17 550 patients étaient admis en secteur de médecine (46%) et 20 889 en secteur de chirurgie (54%). Pour 93 patients, le secteur n'est pas précisé dans le dossier.

5.1.3. Devenir des patients après leur passage au S.A.U.

8 851 patients étaient hospitalisés (23%). Ces hospitalisations concernaient 17% des patients de moins de 65 ans et 48% des patients de 65 ans et plus.

Orientation des patients à la sortie du S.A.U.	Nombre	Pourcentage
Retour à domicile	29 682	77
Service de médecine	2 158	6
Service de chirurgie	2 116	5
U.H.C.D.	1 794	5
Service de soins intensifs	508	1
Service de réanimation	449	1
Hospitalisation hors C.H.U.	1 825	5

Tableau n° 1 : Répartition des patients en fonction de leur orientation à la sortie du S.A.U.

5.2. POPULATION ETUDIEE

5.2.1. Les patients

5.2.1.1. Répartition du nombre d'entrées par sexe et par âge

Sur la période de notre étude, 225 dossiers contiennent au moins un symptôme dont l'étiologie peut être d'origine iatrogénique médicamenteuse. Ces observations concernent 225 patients qui se répartissent ainsi : 130 femmes (58%) et 95 hommes (42%). Le sex-ratio était de 0,73.

Les dossiers contenant au moins un E.I.M. représentent 0,6% de la totalité des dossiers de la période considérée.

Tous les patients qui présentaient un E.I.M. furent traités en secteur de médecine. L'incidence des E.I.M. au sein du secteur de médecine est donc 1,3% des dossiers.

La moyenne d'âge est de 56,3 ans. Les femmes ont une moyenne d'âge de 57,7 ans et les hommes de 54,6 ans. La médiane de l'âge des patients est 57,5 ans. Les âges extrêmes sont 17 et 98 ans pour les femmes, et 17 et 94 ans pour les hommes.

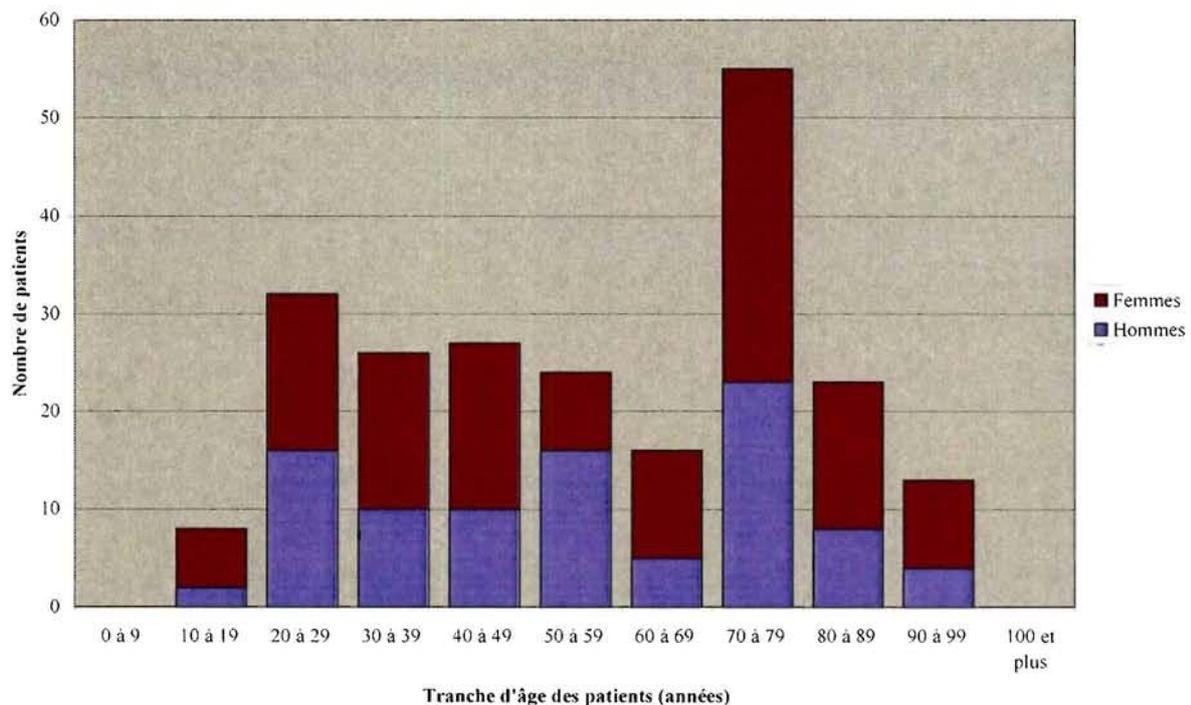


Diagramme n° 1 : Répartition des patients porteurs d'E.I.M. par sexe et par tranche d'âge

2 tranches d'âges sont prépondérantes : celle des patients âgés de 20 à 29 ans et celle des patients âgés de 70 à 79 ans.

5.2.1.2. Répartition mensuelle des patients présentant un E.I.M. durant la période d'étude

Les consultations au S.A.U. à la suite d'un E.I.M. sont répertoriées mensuellement dans le tableau et sur la figure suivants :

Mois	Nombre de patients ayant présenté un E.I.M.
Juin 2002	15
Juillet 2002	15
Août 2002	18
Septembre 2002	15
Octobre 2002	24
Novembre 2002	13
Décembre 2002	18
Janvier 2003	22
Février 2003	13
Mars 2003	21
Avril 2003	23
Mai 2003	28

Tableau n° 2 : Répartition mensuelle des consultations pour E.I.M. au S.A.U.

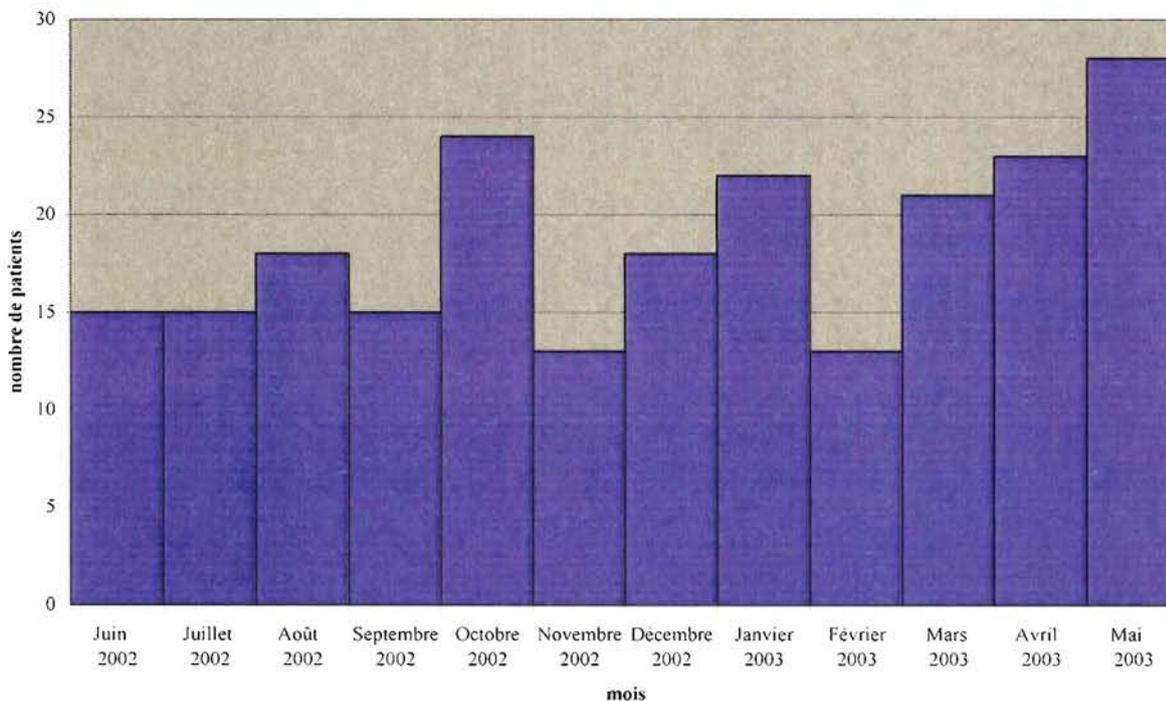


Diagramme n° 2 : Répartition mensuelle des consultations pour E.I.M. au S.A.U.

5.2.1.3. Origine géographique des patients

Le lieu de résidence des patients admis pour E.I.M. est répertorié dans le tableau suivant :

Département de résidence des Patients	Nombre de patients	Pourcentage
Meurthe et Moselle	208	92,5
Moselle	10	4,5
Haute Saône	1	
Yvelines	1	
Vosges	1	
Yonne	1	
Inconnu	3	

Tableau n° 3 : Département de résidence des patients admis au S.A.U. pour E.I.M.

5.2.1.4. Répartition des patients par motif d'admission au S.A.U.

Nous constatons que pour 213 patients, le motif d'admission au S.A.U. est directement l'E.I.M.

Pour 5 patients, le motif d'admission est indirectement lié à l'E.I.M.

Enfin, pour 7 patients, l'E.I.M. est découvert de façon fortuite lors d'une consultation au S.A.U. pour un autre problème.

5.2.1.5. Antécédents des patients

Parmi les patients qui présentent un E.I.M. :

34 patients avaient des antécédents allergiques (15%).

18 patients avaient déjà présenté une réaction allergique médicamenteuse (8%).

4 patients avaient déjà présenté une réaction allergique au médicament incriminé.

5.2.1.6. Durée de séjour au S.A.U.

La durée moyenne de séjour au S.A.U. des patients qui présentent un E.I.M. est de 4 heures environ.

5.2.2. Manifestations cliniques de la pathologie iatrogénique médicamenteuse

5.2.2.1. Quantification des E.I.M. présentés

Parmi les 225 dossiers étudiés, 277 E.I.M. sont recensés.

Le nombre d'E.I.M. décrits par observation est répertorié dans le tableau ci-dessous :

Nombre d'E.I.M. par dossier	Nombre de dossiers
1	184
2	31
3	9
4	1

Tableau n° 4 : Nombre d'E.I.M. contenu dans les observations de notre étude

5.2.2.2. Analyse des manifestations cliniques de la pathologie iatrogénique médicamenteuse

Nous avons trié les E.I.M. présentés en suivant le classement défini dans le paragraphe « matériels et méthodes ». Ils sont ainsi répertoriés :

<i>EFFETS INDESIRABLES MEDICAMENTEUX</i>	<i>Nombre</i>	<i>Pourcentage</i>
1. Hépatodigestifs	37	13,4
1.1. Hémorragies digestives	16	5,7
1.2. Vomissements-nausées	8	2,9
1.3. Gastrites	5	1,8
1.4. Abcès	1	0,4
1.5. R.G.O.	3	1
1.6. Cholestases	1	0,4
1.7. Cytolyses hépatiques	1	0,4
1.8. Douleurs abdominales	1	0,4
1.9. Troubles du transit	1	0,4
2. Cutanés, sous cutanés, muqueux, musculaires	54	19,5
2.1. Urticaires	10	3,6
2.2. Œdèmes de la face et/ou de la cavité buccale	10	3,6
2.3. Autres éruptions allergiques cutanées et/ou muqueuses	21	7,6
2.4. Candidoses	1	0,4
2.5. Hématomes et/ou ecchymoses	6	2,1
2.6. Réactions inflammatoires	1	0,4
2.7. Rhabdomyolyses	1	0,4
2.8. Lésions bulleuses et/ou vésiculeuses	3	1
2.9. Glossites	1	0,4

3. Hématologiques	2	0,7
3.1. Purpuras	2	0,7
4. Neuropsychiatriques	45	16,2
4.1. Dyskinésies	8	2,8
4.2. Anxiétés	1	0,4
4.3. Confusions mentales	8	2,8
4.4. A.V.C.	1	0,4
4.5. Hémorragies intracrâniennes	1	0,4
4.6. Céphalées	7	2,5
4.7. Paresthésies	2	0,7
4.8. Malaises vagues	4	1,4
4.9. Tremblements	3	1
4.10. Trismus	2	0,7
4.11. Hypersudations	2	0,7
4.12. Convulsions	1	0,4
4.13. Hallucinations	1	0,4
4.14. Dysarthries	1	0,4
4.15. Hoquets	1	0,4
4.16. Somnambulismes	1	0,4
4.17. Syndromes dépressifs	1	0,4
5. Cardiovasculaires	29	10,5
5.1. Hypotensions orthostatiques	13	4,8
5.2. Palpitations-troubles du rythme	7	2,5
5.3. Douleurs thoraciques	2	0,7
5.4. Embolies pulmonaires	3	1
5.5. Thromboses veineuses profondes	1	0,4
5.6. Troubles de la conduction	2	0,7
5.7. Poussées hypertensives	1	0,4
6. Métaboliques	22	7,9
6.1. Hyponatrémies	9	3,2
6.2. Troubles du métabolisme potassique	9	3,2
6.3. Déshydratations	1	0,4
6.4. Hypocalcémies	1	0,4
6.5. Troubles du métabolisme glucidique	2	0,7
7. Endocriniens et sexuels	0	0
8. Néphrologiques, urologiques et gynécologiques	10	3,6
8.1. Insuffisances rénales	4	1,5
8.2. Hématuries	2	0,7
8.3. Rétentions urinaires	2	0,7
8.4. Ménorragies	2	0,7
9. O.R.L.	42	15,2
9.1. Epistaxis	33	11,9
9.2. Vertiges	6	2,2
9.3. Acouphènes	3	1,1
10. Pulmonaires	10	3,6
10.1. Asthmes	2	0,7
10.2. Dyspnées	8	2,9

11. Autres	26	9,4
11.1. Malaises indéterminés	17	6,1
11.2. Diplopies	2	0,7
11.3. Fièvres	2	0,7
11.4. Baisse de l'acuité visuelle	2	0,7
11.5. Syndromes pseudogrippaux	1	0,4
11.6. Réactions anaphylactoïdes	1	0,4
11.7. Douleurs	1	0,4

Tableau n° 5 : Répartition des E.I.M. par manifestation clinique

Parmi les E.I.M., nous dénombrons :

- 60 accidents hémorragiques (22%),
- 51 réactions allergiques (18%),
- 34 malaises (12%),
- 4 processus infectieux.

Nous avons représenté dans le diagramme suivant les manifestations cliniques de la pathologie iatrogénique médicamenteuse au S.A.U. par ordre de fréquence :

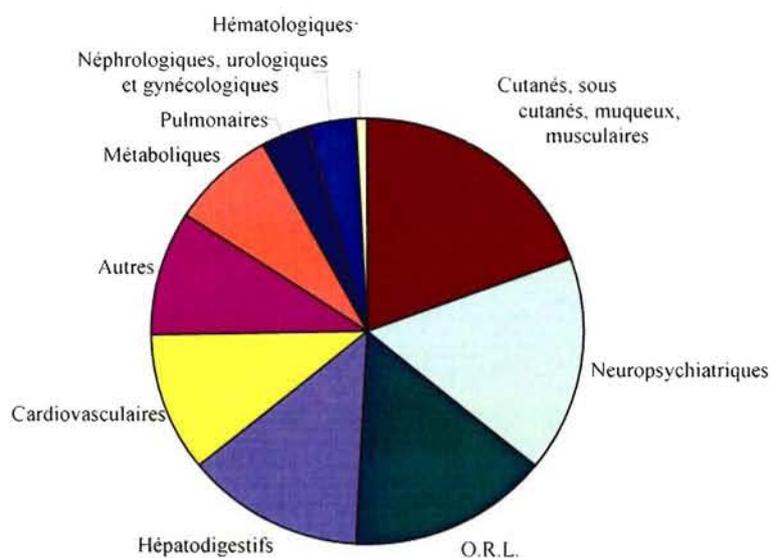


Diagramme n° 3 : Manifestations cliniques de la pathologie iatrogénique médicamenteuse au S.A.U.

5.2.2.3. Répartition des E.I.M. en fonction de l'âge des patients

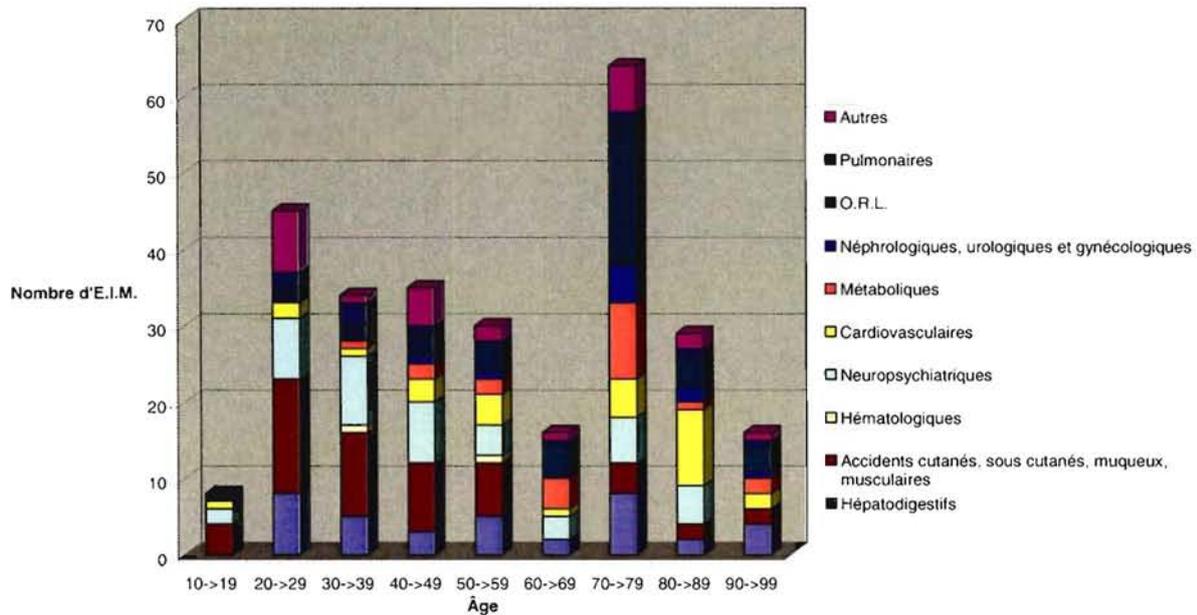


Diagramme n° 4 : Répartition des E.I.M. en fonction de l'âge des patients

Les symptômes dermatologiques, neuropsychiatriques et O.R.L. représentent plus de la moitié des E.I.M. ayant conduit les patients au S.A.U.

Comme nous l'avons vu, 2 classes d'âges sont prépondérantes : celle des patients âgés de 70 à 79 ans, et celle des patients âgés de 20 à 29 ans.

Le plus grand nombre d'accidents hémorragiques est observé chez les patients septuagénaires. 43% de ces accidents concernent ces patients et 41% des E.I.M. constatés pour cette tranche d'âge sont des hémorragies.

De même, le plus grand nombre d'accidents allergiques est observé chez les patients âgés de 20 à 29 ans. 33% de ce type d'accidents concerne ces patients et 38% des E.I.M. constatés dans cette tranche d'âge sont des réactions allergiques.

5.2.2.4. Répartition des E.I.M. suivant leur critère de gravité

5.2.2.4.1. C.C.M.U.

Les dossiers sont classés dans le tableau suivant en fonction de leur catégorie C.C.M.U. déterminée à l'entrée au S.A.U.

Classe C.C.M.U.	Nombre de dossiers	Pourcentage
1	69	31
2	120	53
3	30	13
4	3	
5	0	
Inconnue	3	

Tableau n° 6 : Répartition des dossiers en fonction de leur classe C.C.M.U.

5.2.2.4.2. Devenir des patients

La répartition des patients en fonction de leur orientation à la sortie du S.A.U. est représentée dans le tableau ci-dessous :

Orientation des patients à la sortie du S.A.U.	Nombre	Pourcentage
Retour à domicile	155	69
Service de médecine de court séjour	37	16,5
Service de chirurgie	5	2
U.H.C.D.	16	7
Service de soins intensifs	11	5
Service de réanimation	1	

Tableau n° 7 : Répartition des patients en fonction de leur orientation à la sortie du S.A.U.

Le diagramme de gauche représente la proportion de soins externes (69%) par rapport aux hospitalisations (31%). Le diagramme de droite représente la répartition des patients hospitalisés en fonction du type d'unité hospitalière d'accueil.

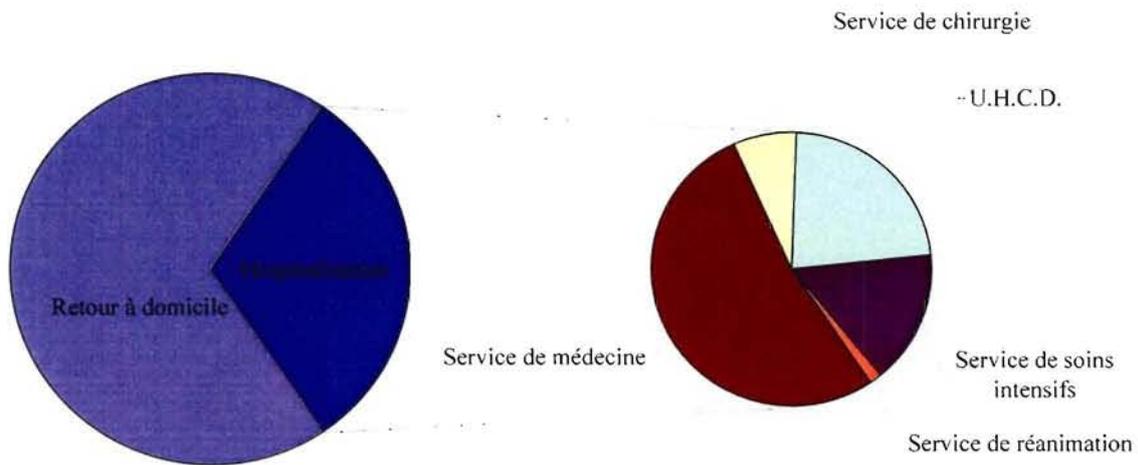


Diagramme n° 5 : Répartition des patients en fonction de leur orientation à la sortie du S.A.U.

Nous constatons qu'un peu moins du tiers des patients admis au S.A.U. pour E.I.M. est hospitalisé.

5.2.2.4.3. Devenir des patients en fonction de l'âge

Tranche d'âge (en années)	Pourcentage de soins externes	Pourcentage d'hospitalisations
10 à 19	87,5	12,5
20 à 29	91	9
30 à 39	73	27
40 à 49	81,5	18,5
50 à 59	67	33
60 à 69	75	25
70 à 79	58	42
80 à 89	62,5	37,5
90 à 99	23	77

Tableau n° 8 : Devenir des patients en fonction de l'âge

56 des patients hospitalisés ont 65 ans et plus (80%).

Pour les patients âgés de moins de 65 ans, le taux d'hospitalisation est de 19%, alors que pour les patients âgés de 65 ans et plus, il est de 46%.

5.2.2.4.4. Evolution

Lors de la rédaction du dossier de pharmacovigilance :

- 101 patients présentent une guérison sans séquelle (45%).
- 124 patients ne sont pas encore rétablis ou présentent une évolution clinique inconnue (55%).

5.2.2.5. *Les E.I.M. de type hémorragique*

Les hémorragies sont dans notre étude les E.I.M. les plus fréquents, tout organe confondu. Elles représentent 60 E.I.M. sur 277 (soit 22%). Elles touchent une population âgée : la moyenne d'âge des patients concernés est 71 ans. 68% des patients ont 70 ans et plus.

La classification des hémorragies médicamenteuses par organe consiste en :

- 33 épistaxis (55% des hémorragies),
- 16 hémorragies digestives (27%),
- 8 hémorragies des tissus cutanés (13%),
- 2 hématuries,
- 1 hémorragie intracrânienne.

Parmi ces patients, 35 étaient traités en soins externes (58%), et 25 étaient hospitalisés (42%) dont 8 en unité de soins intensifs (13%).

Parmi les patients hospitalisés pour hémorragie, 12 l'étaient à la suite d'une hémorragie digestive (48%), 5 à la suite d'une hémorragie des tissus cutanés (20%), 4 à la suite d'un épistaxis (16%), 2 à la suite d'une hématurie, 1 à la suite d'une hémorragie gynécologique et 1 à la suite d'une hémorragie intracrânienne.

Parmi les patients hospitalisés en soins intensifs, 6 l'étaient à la suite d'une hémorragie digestive, 2 à la suite d'une hémorragie cutanée.

71 médicaments étaient mis en cause. Les classes ou spécialités médicamenteuses incriminées étaient les A.V.K. (28 fois), les salicylés (26 fois), les A.I.N.S. (5 fois dont 4 arylcarboxyliques et 1 fénamate), le clopidogrel (3 fois), les corticoïdes (2 fois), les

antidépresseurs (2 fois) l'énoxaparine sodique (1 fois), l'amiodarone (1 fois), la digoxine (1 fois), le cleridium (1 fois), le thiocochicoside (1 fois).

5.2.2.6. Les E.I.M. de type allergique

5.2.2.6.1. Patients

42 patients présentaient 51 manifestations allergiques. Parmi ces manifestations, nous notons 43 toxidermies (84%), 7 épisodes dyspnéïques de type spastique (14%) et 1 réaction anaphylactoïde.

Les patients concernés avaient une moyenne d'âge de 38 ans. 66% avaient un âge inférieur ou égal à 40 ans.

38 patients étaient traités en soins externes (90%) et 4 étaient hospitalisés en unité médicale (10%).

5.2.2.6.2. Médicaments incriminés dans les réactions allergiques

FAMILLE MEDICAMENTEUSE	Nombre	Pourcentage
<i>INFECTIOLOGIE/PARASITOLOGIE</i>	13	19
<i>ANTI-INFLAMMATOIRES</i>	12	17,5
<i>ANTALGIQUES/ANTIPYRETIQUES/ANTISPASMODIQUES</i>	7	10
<i>CARDIOLOGIE/ANGEIOLOGIE</i>	7	10
<i>PSYCHIATRIE</i>	6	9
<i>DERMATOLOGIE</i>	4	6
<i>GASTRO-ENTERO-HEPATOLOGIE</i>	4	6
<i>OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE</i>	4	6
<i>RHUMATOLOGIE</i>	4	6
<i>PNEUMOLOGIE</i>	2	
<i>UROLOGIE/NEPHROLOGIE</i>	2	
<i>GYNECOLOGIE/OBSTETRIQUE</i>	1	
<i>IMMUNOLOGIE/MEDICAMENTS DE LA TRANSPLANTATION</i>	1	
<i>NEUROLOGIE</i>	1	

Tableau n° 9 : Répartition des médicaments impliqués dans les réactions allergiques par famille

Comme nous pouvons le constater, les médicaments à visée infectieuse, les anti-inflammatoires, les antalgiques et les médicaments à visée cardiovasculaire sont responsables de plus de la moitié des réactions allergiques.

Pour ce qui est :

- des médicaments à visée infectieuse, les principes actifs incriminés sont l'amoxicilline (7 cas dont 1 cas associé à de l'acide clavulanique), la pristinamycine (2 cas), le vaccin diphtérique, tétanique et poliomyélitique inactivé (2 cas), l'amphotéricine B (1 cas) et l'azithromycine (1 cas).
- des anti-inflammatoires, 11 A.I.N.S. et 1 A.I.S. sont incriminés. Les classes mises en cause sont :
 - les arylcarboxyliques (avec le kétoprofène (3 cas), l'ibuprofène (2 cas), l'acide tiaprofénique (1 cas)) ;
 - les oxicams (avec le piroxicam (2 cas), le méloxicam (1 cas), et le ténoxiam (1 cas).le bufexamac et la prednisolone sont incriminés chacun dans un cas.
- des antalgiques, antipyrétiques et antispasmodiques, les principes actifs incriminés sont le paracétamol (6 cas dont 1 associé à la caféïne et au dextropropoxyphène) et le tiémonium.
- des médicaments à visée cardiologique et angéiologique, les principes actifs mis en cause sont les I.E.C. (le lisinopril et le ramipril), les statines (la simvastatine et la pravastatine), l'acétylsalicylate de lysine, le clopidogrel et l'aténolol (ces spécialités sont chacune incriminées une fois).
- des médicaments à visée psychiatrique, les principes actifs mis en cause sont : les antidépresseurs (la fluoxétine, la paroxétine et le bupropion), les neuroleptiques (la cyamémazine et la rispéridone), et le diazépam (ces spécialités sont chacune incriminées une fois).

5.2.3. Médicaments

5.2.3.1. Aspect quantitatif

5.2.3.1.1. Nombre de médicaments pris par le patient

Le nombre moyen de médicaments pris quotidiennement est de 4,3 par patient, tandis que 22% des patients prennent 7 médicaments ou plus chaque jour.

Nombre de médicaments pris par jour	Nombre de patients	Pourcentage de patients
1	47	21
2	28	12,5
3	28	12,5
4	24	10,7
5	29	13
6	18	8
7	14	6,3
8	14	6,3
9	9	4
10	7	3,1
11	3	1,3
12	3	1,3

Tableau n° 10 : Répartition des patients en fonction de la quantité de médicaments pris quotidiennement

5.2.3.1.2. Nombre de médicaments en fonction de l'âge

La prise quotidienne moyenne de médicaments par tranche d'âge est représentée dans le tableau et le graphique suivant :

Tranche d'âge (en années)	Nombre moyen de médicaments pris par jour
10 à 19	2,6
20 à 29	2,4
30 à 39	3,2
40 à 49	3
50 à 59	3,7
60 à 69	5,1
70 à 79	5,6
80 à 89	5,9
90 à 99	7,4

Tableau n° 11 : quantité moyenne de prise médicamenteuse quotidienne par tranche d'âge

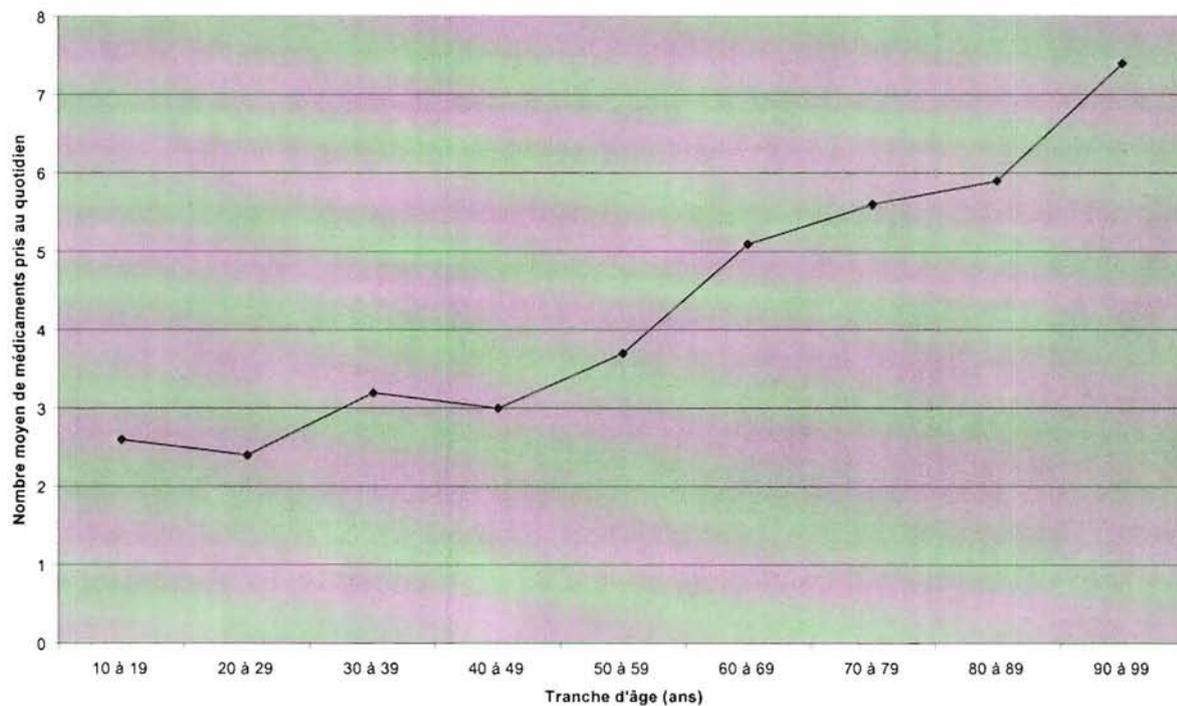


Diagramme n° 6 : quantité moyenne de prise médicamenteuse quotidienne par tranche d'âge

Nous constatons donc que le nombre moyen de médicaments pris par patient augmente avec l'âge (+ 70% sur un intervalle de 20 ans entre les quadragénaires et les sexagénaires).

5.2.3.1.3. Nombre de médicaments en fonction du sexe

Le nombre moyen de médicaments pris par les femmes est de 4,39 par jour. Le nombre moyen de médicaments pris par les hommes est de 4,26 par jour.

5.2.3.1.4. Nombre de médicaments incriminés

340 médicaments sont incriminés dans la totalité des 225 dossiers. Pour plus du tiers des patients, plusieurs médicaments ont une imputabilité supérieure ou égale à 1 :

Nombre de médicaments incriminés par dossier	Nombre de dossiers	Pourcentage de dossiers
1	152	67,5
2	45	20
3	18	8
4	7	3
5	2	
6	1	

Tableau n° 12 : Répartition des dossiers en fonction du nombre de médicaments incriminés

5.2.3.2. *Aspect qualitatif*

5.2.3.2.1. Familles médicamenteuses incriminées

FAMILLES THERAPEUTIQUES	Nombre	Pourcentage
ALLERGOLOGIE	1	0,3
Antihistaminiques H1	1	0,3
ANESTHESIE/REANIMATION	1	0,3
Anesthésiques locaux	1	0,3
ANTALGIQUES/ANTIPYRETIQUES/ANTISPASMODIQUES	30	8,8
Analgésiques morphiniques	6	1,8
Antalgiques non opiacés	10	2,9
Antalgiques opiacés faibles	13	3,8
Agonistes/antagonistes morphiniques	1	0,3

ANTI-INFLAMMATOIRES	42	12,3
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	33	9,7
Anti-inflammatoires stéroïdiens	9	2,6
CANCEROLOGIE/HEMATOLOGIE	1	0,3
Facteur de croissance leucocytaire	1	0,3
CARDIOLOGIE/ANGÉIOLOGIE	83	24,4
Antihypertenseurs	35	10,3
Antiagrégants plaquettaires	35	10,3
Traitement de l'insuffisance coronarienne	2	0,6
Anti-arythmiques	7	2
Hypolipémiant	3	0,9
Traitement de l'insuffisance cardiaque	1	0,3
DERMATOLOGIE	4	1,2
Anti-acnéique	2	0,6
Antiprurigineux	1	0,3
Produits cosmétiques	1	0,3
ENDOCRINOLOGIE	0	0
GASTRO-ENTERO-HEPATOLOGIE	16	4,7
Traitement de l'ulcère gastroduodénal	9	2,6
Traitement des hépatites virales chroniques	2	0,6
Traitement des nausées et vomissements	4	1,2
Traitement des troubles fonctionnels digestifs	1	0,3
GYNECOLOGIE/OBSTETRIQUE	7	2,1
Contraceptifs	6	1,8
Progestatifs	1	0,3
HEMOSTASE	30	8,8
Anticoagulants oraux	29	8,5
Anticoagulants injectables	1	0,3
IMMUNOLOGIE/MEDICAMENTS DE LA TRANSPLANTATION	1	0,3
INFECTIOLOGIE/PARASITOLOGIE	25	7,3
Antibiotiques	19	5,5
Vaccins, sérums, immunothérapie	4	1,2
Antifongiques	1	0,3
Antiparasitaires systémiques	1	0,3
METABOLISME/DIABETE/NUTRITION	1	0,3
Insulines et analogues	1	0,3
NEUROLOGIE	18	5,3
Anti-épileptiques	13	3,8
Antivertigineux	1	0,3
Antiparkinsoniens	2	0,6
Traitements de la maladie d'Alzheimer	2	0,6
OPHTALMOLOGIE	1	0,3
Antiglaucmateux	1	0,3
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	6	1,8
Préparation orobuccales (antibactériens et/ou antalgiques)	3	0,9
Traitements locaux nasaux à visée antibactérienne et/ou anti-inflammatoire	2	0,6
Traitements des otites	1	0,3
PNEUMOLOGIE	6	1,8
Association corticoïde + bêta2 mimétique	1	0,3
Antileucotriènes	1	0,3
Fluidifiants bronchiques	2	0,6
Antitussifs	1	0,3
Traitements adjuvants des infections pulmonaires	1	0,3

PRODUITS DE CONTRASTE	0	0
PSYCHIATRIE	38	11,2
Neuroleptiques	17	5
Traitements des états de dépendance	3	0,9
Antidépresseurs	12	3,5
Anxiolytiques	4	1,2
Hypnotiques	2	0,6
RHUMATOLOGIE	9	2,6
Myorelaxants	5	1,4
Traitements de fond des rhumatismes inflammatoires	2	0,6
Traitements hypo-uricémiant	1	0,3
Traitements de l'ostéoporose	1	0,3
SANG ET DERIVES	0	0
STOMATOLOGIE	0	0
TOXICOLOGIE	0	00
UROLOGIE/NEPHROLOGIE	20	5,9
Diurétiques	17	5
Traitements de l'hypertrophie bénigne de la prostate	2	0,6
Antibactériens urinaires	1	0,3

Tableau n° 13 : Répartition des médicaments incriminés par famille thérapeutique

Les familles thérapeutiques les plus souvent incriminées dans les E.I.M. sont représentées dans le graphique suivant :

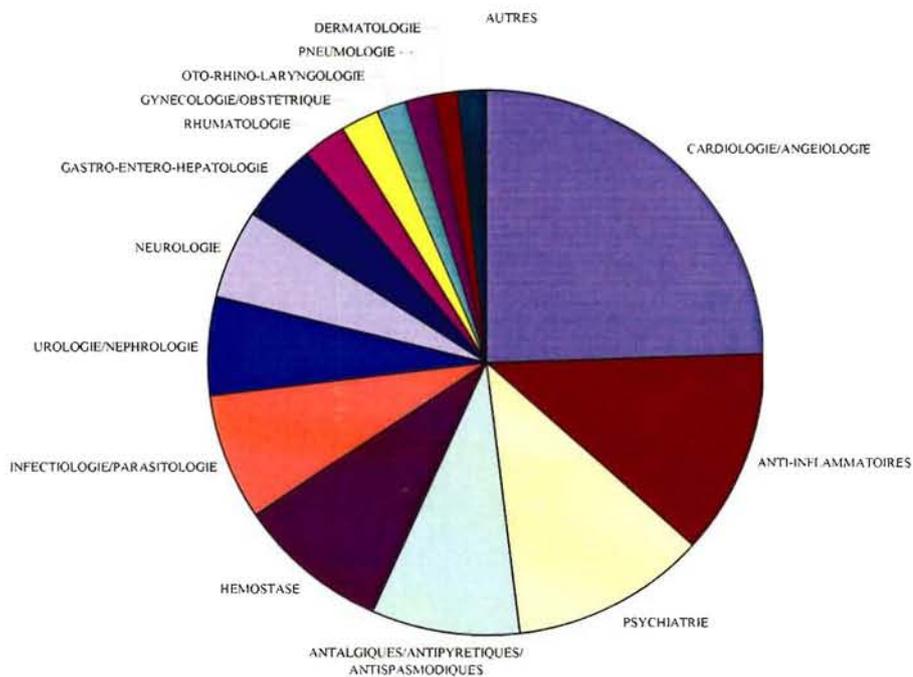


Diagramme n° 7 : Répartition des médicaments incriminés par famille thérapeutique

Les médicaments à visée cardiologique, les anti-inflammatoires et les médicaments à visée psychiatrique représentent près de la moitié des médicaments incriminés.

5.2.3.2.2. Familles médicamenteuses incriminées pour les patients hospitalisés à la suite d'un E.I.M.

Les familles thérapeutiques les plus pourvoyeuses d'hospitalisation sont les médicaments à visée cardiovasculaire, les médicaments de l'hémostase et les spécialités uronéphrologiques.

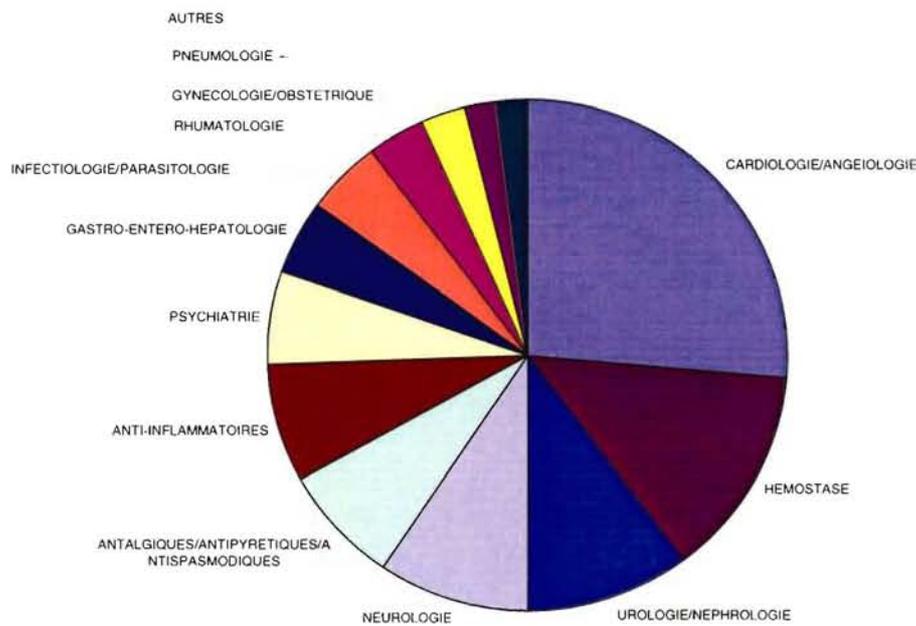


Diagramme n° 8 : Répartition par famille thérapeutique des médicaments incriminés dans un E.I.M. entraînant une hospitalisation

5.2.3.2.3. Pourcentage de patients hospitalisés à la suite d'un E.I.M. pour chaque famille médicamenteuse incriminée

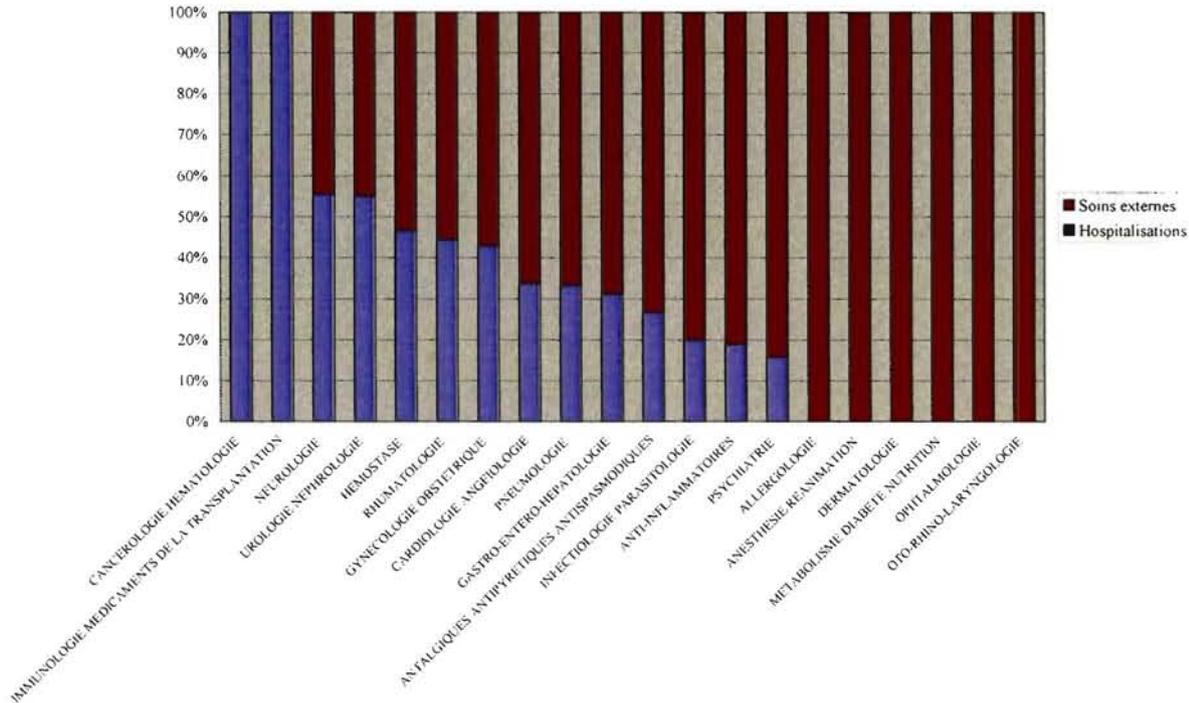


Diagramme n° 9 : Taux d'hospitalisation par classe médicamenteuse incriminée

Plusieurs familles médicamenteuses n'engendrent que un ou moins de un E.I.M. Par exemple, un seul médicament de la famille thérapeutique « cancérologie-hématologie » est incriminé. Dans ce cas, le patient concerné était hospitalisé. Ainsi 100% des patients présentant un E.I.M. à cette famille sont hospitalisés.

En excluant les familles thérapeutiques peu représentées (cf. définition ci-dessus), les médicaments qui, lorsqu'ils entraînent un E.I.M., mènent le plus souvent à une hospitalisation sont :

- les spécialités à visée neurologique,
- les spécialités à visée uronéphrologique,
- les médicaments de l'hémostase.

A l'opposé, les médicaments peu pourvoyeurs d'hospitalisation sont :

- les médicaments à visée O.R.L,
- les spécialités à visée dermatologique,
- les médicaments à visée psychiatrique.

5.2.3.2.4. Imputabilité

5.2.3.2.4.1. Imputabilité intrinsèque

Niveau d'imputabilité des médicaments incriminé	Nombre	Pourcentage
Score chronologique		
C0	0	0
C1	300	88
C2	40	12
C3	0	0
Score sémiologique		
S1	321	94
S2	19	6
S3	0	0
Score d'imputabilité intrinsèque		
I1	331	97
I2	9	3
I3	0	0
I4	0	0

Tableau n° 14 : Répartition des médicaments incriminés en fonction de leur score d'imputabilité intrinsèque

5.2.3.2.4.2. Imputabilité extrinsèque

Niveau d'imputabilité extrinsèque des Médicaments incriminés	Nombre	Pourcentage
B0	1	
B1	37	11
B2	57	16,5
B3	245	72

Tableau n° 15 : Répartition des médicaments incriminés en fonction de leur score d'imputabilité extrinsèque

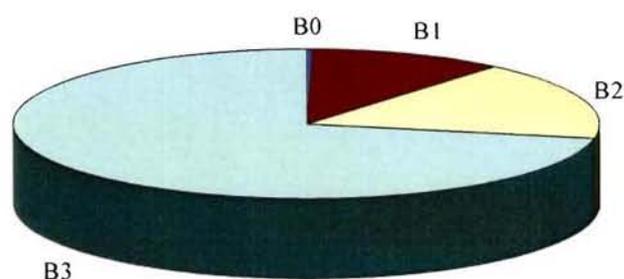


Diagramme n° 10 : Répartition des médicaments incriminés en fonction de leur score d'imputabilité extrinsèque

5.3. DOSSIER S.A.U.

5.3.1. Etiologie iatrogénique médicamenteuse évoquée dans le dossier S.A.U.

Le diagnostic de iatrogénie médicamenteuse était clairement énoncé dans l'observation du S.A.U. dans 126 dossiers sur 225 (56%).

5.3.2. Modification ou arrêt du traitement après passage au S.A.U.

Avec les informations dont nous disposons, il semble que peu de modifications ou arrêts de traitements furent conduits au S.A.U.

6. DISCUSSION

6.1. ANALYSE DE L'INCIDENCE DE LA PATHOLOGIE IATROGENIQUE MEDICAMENTEUSE EN S.U.

Etude	LAVARENNE 1980-1981	CARPENTIER 1983	ROSTIN 1985	ULMER 1986	PINCHON 1988	PRINCE 1990-1991	STOUKIDES 1991	SCHEITMANN- MC INTIRE 1992-1993
Incidence	0,28	6,7	1,1	1,25	0,15	2,9	0,86	1,7

Etude	DENNEHY 1994	SMITH 1993	APARASU 1992	DEMANGE 1996	RASCHETTI 1994-1995	PERAULT	SCHNEEWEISS 1997-1998	OLIVIER 1998	WASSER- FALLEN 1994
Incidence	3,9	4,2	0,41	2,5	4,3	2,5	-	6,1	4,7

Etude	HAFNER 1997	QUENAU 1999	BUDNITZ 2002	NANCY 2003
Incidence	1,7	16,9	0,7	0,6

Suivant les études, entre 0,28 et 16,9% des consultations en S.U. seraient secondaires à une pathologie iatrogénique médicamenteuse. La disparité de ces chiffres s'explique en partie par la méthode utilisée pour l'étude et la définition retenue pour l'E.I.M.

Dans les études de type prospectif, l'incidence varie de 1,1 à 16,9%, tandis que dans les études à caractère rétrospectif, elle varie de 0,28 à 4,2%. La moyenne des incidences mesurées est de 5,4% pour les études prospectives contre 1,6% pour les études rétrospectives.

Le nombre de patients inclus dans ces études est très variable : de quelques centaines de patients à plusieurs dizaines de milliers.

La durée de ces enquêtes est également très différente : de 2 à 65 semaines.

Selon le pays, les pratiques médicales et les modalités de prescription des médicaments sont différentes.

Enfin, les critères d'inclusion et d'exclusion sont différents d'une étude à l'autre. Prince [20], Smith [24], et Hafner [32] ne considèrent pas les I.M.V. comme critères d'exclusion. Raschetti [27] considère comme E.I.M., les symptômes issus de l'inefficacité d'un traitement donné à dose « infrathérapeutique » (par exemple, une crise d'épilepsie chez un patient traité pour son épilepsie, mais sous dosé, est considérée comme un E.I.M.).

Dans notre enquête, la fréquence des E.I.M. apparaît faible. Elle est vraisemblablement sous-estimée. Le fonctionnement d'un S.A.U. implique l'intervention de nombreux médecins. La

sensibilité à la pharmacovigilance des intervenants est inégale et la qualité des observations inconstante.

**6.2. REPARTITION HOMME/FEMME ET PATHOLOGIE IATROGENIQUE
MEDICAMENTEUSE EN S.U.**

Dans notre enquête, le sex-ratio est de 0,73 (130 femmes pour 95 hommes soit 58 et 42%).

Les études dont nous disposons confirment pour la plupart cette répartition, sauf Queneau [33] et Olivier [30] qui notent un sex-ratio en faveur des hommes dans leurs échantillons.

Etude	LAVARENNE [15]	CARPENTIER [16]	ROSTIN [17]	ULMER [18]	PINCHON [19]	PRINCE [20]	STOUKIDES [21]	SCHEITMANN- MC INTIRE [22]
homme%	39,8	46,2	30,4	41	32	50 environ	31	38
femme%	60,2	53,8	69,6	59	68	50 environ	69	62

Etude	DENNEHY [23]	SMITH [24]	APARASU [25]	DEMANGE [26]	RASCHETTI [27]	PERAULT [28]	SCHNEEWEISS [29]	OLIVIER [30]
homme%	50	-	35,9	42,6	40	45,2	-	54
femme%	50	-	64,1	57,4	60	54,8	-	46

Etude	WASSER- FALLEN [31]	HAFNER [32]	QUENAU [33]	BUDNITZ [34]	NANCY 2003
homme%	47	39,2	50,9	36,1	42
femme%	53	60,8	49,1	63,9	58

Si pour Hugues [36] : « la plus grande fréquence des effets indésirables chez la femme est bien établie », Queneau [33] notait qu' « il n'est pas certain que les E.I.M soient plus fréquents chez la femme, si l'on prend en compte les consommations médicamenteuses et surtout la plus grande longévité féminine ».

Raschetti [27] attribuait également la prépondérance féminine à un taux de prescriptions médicamenteuses plus important chez la femme.

Cependant, Hafner [32] qui notait un sex-ratio en faveur des femmes, constatait une consommation médicamenteuse plus importante chez les hommes.

Montastruc [37] mettait en évidence, chez les femmes, un risque accru de développer un E.I.M. avec certaines classes thérapeutiques (hormones, antimétaboliques, antiparasitaires et agents respiratoires). De même, l'incidence des E.I.M. était plus importante chez les hommes, pour les hormones et les anti-infectieux.

Dans notre travail, le nombre moyen de médicaments pris par patient et par jour était de 4,26 pour les hommes et de 4,39 pour les femmes. La moyenne d'âge était de 54,6 ans pour les hommes et de 57,7 ans pour les femmes. L'écart entre les 2 groupes, tant pour l'âge que pour la consommation médicamenteuse, semble peu important. La prédominance féminine ne trouve donc pas d'explication évidente.

6.3. PATHOLOGIE IATROGENIQUE MEDICAMENTEUSE EN S.U. ET ÂGE DES PATIENTS

Dans notre enquête, la moyenne d'âge des patients consultant le S.A.U. pour un E.I.M. était de 56,3 ans. La médiane d'âge était de 57,5 ans. La moitié des patients constituant notre échantillon avait donc un âge supérieur à 57 ans.

Dans les études dont nous disposons, la moyenne d'âge varie entre 37,8 et 68,4 ans.

Etude	LAVARENNE [15]	CARPENTIER [16]	ROSTIN [17]	ULMER [18]	PINCHON [19]	PRINCE [20]	STOUKIDES [21]	SCHEITMANN- MC INTIRE [22]	DENNEHY [23]
Age moyen	47,3	58,7	-	37,8	-	42,4	50	-	41,7

Etude	SMITH [24]	APARASU [25]	DEMANGE [26]	RASCHETTI [27]	PERAULT [28]	SCHNEE- WEISS [29]	OLIVIER [30]	WASSER- FALLEN [31]	HAFNER [32]	QUENAU [33]
Age moyen	-	-	68,4	53,6	65	-	58	61,4	45,1	63,5

Etude	BUDNITZ [34]	NANCY 2003
Age moyen	-	56,3

Dans l'enquête de Ulmer [18], seules les consultations n'ayant pas conduit à une hospitalisation étaient prises en compte. Or, les soins externes concernent une population plutôt jeune. Le choix de la population étudiée permet probablement d'expliquer l'âge moyen peu élevé (37,8 ans) constaté dans cette étude.

La population concernée par les I.M.V. est jeune: Staikowsky [38] et Billy [39] observaient une moyenne d'âge respectivement de 33 et 35 ans pour les patients traités en S.U. pour une I.M.V. Or, Prince [20] et Hafner [32] ne considéraient pas les I.M.V. comme critère

d'exclusion. Ce choix contribue probablement à la faible moyenne d'âge décrite dans ces études.

Bégaud [40] et Thiessard [41], dans des articles sur les E.I.M. notifiés en France, constataient une augmentation de l'incidence des E.I.M. avec l'âge. Ils attribuaient ce phénomène plus à l'augmentation de l'usage des médicaments, qu'au vieillissement en lui-même.

Dans notre enquête, les classes d'âge les plus touchées par les E.I.M. menant au S.A.U. étaient les tranches 20/29 et 70/79 ans.

Pour les patients âgés de 20 à 29 ans, la symptomatologie des E.I.M. était dominée par les réactions allergiques. En effet, parmi les 45 E.I.M. touchant les patients de cette classe d'âge, 17 manifestations allergiques étaient dénombrées (38%).

En considérant maintenant la population des patients qui présentaient un E.I.M. de type allergique, la tranche d'âge la plus importante était celle de 20 à 29 ans (33% des patients).

Pour les patients âgés de 70 à 79 ans, la symptomatologie des E.I.M. était dominée par les réactions de type hémorragique. Effectivement, celles-ci représentaient 41% des E.I.M.

De même, en considérant la population des patients qui présentaient un E.I.M. de type hémorragique, les patients septuagénaires étaient les plus représentés.

Lavarenne [15] arrivait aux mêmes constatations et décrivait :

- le « profil » de l'accident médicamenteux de 20 à 40 ans comme étant de « type immuno-allergique », en relation avec « un médicament pris de façon transitoire pour une affection aiguë »,

- le « profil » de l'accident médicamenteux pour les plus de 60 ans comme étant « dominé par les accidents de type hémorragique », « en relation avec les anti-inflammatoires et les anticoagulants oraux pris de façon durable dans le cadre d'affections chroniques ».

**6.4. ANALYSE DES MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA
PATHOLOGIE IATROGENIQUE MEDICAMENTEUSE EN S.U. :**

Etude	LAVARENNE [15]	CARPENTIER [16]	ROSTIN [17]	ULMER [18]	PINCHON [19]
Classe d' EIM	Allergiques	Hépatodigestifs	Cutanés	Allergiques	Hémorragiques
les plus fréquentes	Hépatodigestifs	Neuropsychiatriques	Neuropsychiatriques	Neuropsychiatriques	Neuropsychiatriques
par ordre	Neuropsychiatriques	Cardiovasculaires	Cardiovasculaires	Hépatodigestifs	Hépatodigestifs
décroissant	Néphrologiques	Métaboliques	Métaboliques	Hématologiques	Allergiques

Etude	PRINCE [20]	STOUKIDES [21]	SCHEITMANN- MC INTIRE [22]	DENNEHY [23]	SMITH [24]	APARASU [25]
Classe d' EIM	-	Cutanés	Allergiques	Allergiques	-	-
les plus fréquentes	-	Hépatodigestifs	Hépatodigestifs	Pulmonaires	-	-
par ordre	-	Neuropsychiatriques	Neuropsychiatriques	Métaboliques	-	-
décroissant	-	Cardiovasculaires	Cardiovasculaires	Cardiovasculaires	-	-

Etude	DEMANGE [26]	RASCHETTI [27]	PERAULT [28]	SCHNEEWEISS [29]	OLIVIER [30]
Classe d' EIM	Hépatodigestifs	-	Hépatodigestifs	-	Hépatodigestifs
les plus fréquentes	Cardiovasculaires	-	Cutanés	-	Cutanés
par ordre	Allergiques	-	Neuropsychiatriques	-	Cardiovasculaires
décroissant	-	-	-	-	Métaboliques

Etude	WASSER- FALLEN [31]	HAFNER [32]	QUENAU [33]	BUDNITZ [34]	NANCY 2003
Classe d' EIM	Hémorragiques	-	Hépatodigestifs	Cutanés	Cutanés
les plus fréquentes	Hématologiques	-	Neurologiques	Neurologiques	Neuropsychiatriques
par ordre	Cardiovasculaires	-	Malaises	Métaboliques	O.R.L.
décroissant	-	-	Cardiovasculaires	Hépatodigestifs	Hépatodigestifs

Dans notre étude, les symptômes cutanéomuqueux, neuropsychiatriques et O.R.L. étaient les manifestations les plus fréquentes de la pathologie iatrogénique médicamenteuse.

Nous constatons également que les réactions hémorragiques et les réactions allergiques, tout organe confondu, représentaient 40% de ces pathologies.

6.4.1. Accidents cutanés, sous cutanés, muqueux, musculaires

Wolkenstein [42], dans un article sur la pathologie cutanée en France, évaluait la prévalence des E.I.M. dermatologiques à 3,30% de la population du pays.

Dans une enquête portant sur l'activité dermatologique dans un S.A.U., Murr [43] retrouvait en troisième place des motifs les plus fréquents de consultation, les toxidermies et les éruptions virales (11 % de l'activité dermatologique du S.A.U.).

Cette importance des E.I.M. cutanés se retrouve dans notre étude où 54 manifestations dermatologiques et musculaires étaient relevées (19,5% des E.I.M.). La peau est donc l'organe le plus touché par les E.I.M.

Poszepczynska-Guigné [44] rappelait : « la peau est la principale cible des réactions aux médicaments administrés par voie systémique ».

Cette fréquence des complications cutanéomuqueuses se retrouve dans la plupart des études de notre travail.

Wasserfallen [31] constatait cependant une minorité de ce type d'accident. Le choix des critères d'exclusion pourrait en apporter l'explication. Dans cette enquête, les consultations d'une durée de moins de 6 heures étaient exclues. Or le temps moyen de passage au S.A.U. des patients qui présentent un E.I.M. de nature cutanéomuqueuse est plutôt court (il était de 2h45 par exemple dans notre étude, ce qui en fait la classe symptomatique gérée la plus rapidement).

Dans notre travail, les réactions allergiques représentaient 81% des E.I.M. cutanés (urticaires, oedèmes de la face ou de la cavité buccale, ou éruptions cutanéomuqueuses allergiques diverses).

Poszepczynska-Guigné [44] insistait sur la présence de « nombreux arguments cliniques qui plaident en faveur d'une origine immuno-allergique pour les réactions cutanées aux médicaments » et sur « le rôle clef des lymphocytes T ». Cependant, le mécanisme de l'expression préférentielle des réactions médicamenteuses dans la peau reste mal connu.

Dans notre travail, les médicaments les plus souvent incriminés étaient par ordre de décroissance: les antibiotiques, les A.I.N.S., les antalgiques et les médicaments à visée cardiovasculaire.

Une hospitalisation suite à un E.I.M cutané était nécessaire dans 18,5% des cas. Ce taux d'hospitalisation semble plus important que ceux constatés dans les études de Murr [43] et

Lambert [45] qui concernent l'activité de consultation « porte » en service de dermatologie. (respectivement 4.5% et 3.5%).

L'accident dermatologique le plus courant dans notre étude est donc de nature allergique, traité plus souvent en soins externes. La peau est ainsi l'organe le plus touché par les E.I.M.

6.4.2. Accidents neuropsychiatriques

Dans notre enquête, 45 accidents neuropsychiatriques étaient comptabilisés (16,2% des E.I.M.). Ce type d'accidents est cité parmi les plus fréquents dans la plupart des articles étudiés.

Les symptômes neuropsychiatriques les plus courants sont les dyskinésies, les syndromes confusionnels et les céphalées (23 E.I.M. sur 45 soit 51%).

6.4.2.1. Dyskinésies

Dans notre étude, 8 dyskinésies étaient relevées (18% des E.I.M. neuropsychiatriques). Les médicaments incriminés étaient toujours les neuroleptiques. Les patients étaient plutôt jeunes (moyenne d'âge: 35 ans) et toujours traités en soins externes. Le principe actif le plus souvent rencontré était le métoclopramide. Ulmer [18] arrivait aux mêmes constatations et insistait sur « une large part d'automédication » avec cette molécule. Montastruc [46] précisait que même si aucun neuroleptique n'est dépourvu d'E.I.M. à type de mouvements anormaux, les molécules les plus récentes semblent s'accompagner d'un moindre risque. Il insistait sur la nécessité d'une prescription prudente, notamment chez le sujet âgé, prédisposé à ce type de complication.

6.4.2.2. Confusions mentales

Dans notre travail, nous dénombrons 8 confusions mentales (18% des E.I.M. neuropsychiatrique). Les patients concernés étaient plutôt âgés (moyenne d'âge: 72 ans) ; 6 patients sur 8 ont plus de 73 ans. Une hospitalisation était nécessaire dans 5 cas sur 8 (63%).

Dubos [47], dans une enquête sur les syndromes confusionnels du sujet âgé hospitalisé, insistait sur la multiplicité des facteurs de risques. Il rappelait : « les principaux facteurs présents au moment de la phase aiguë ont été iatrogéniques médicamenteux : 71% ; cardiovasculaires : 43% ; métaboliques : 42% ; psychiatriques : 38%. »

Dans notre étude, 13 spécialités étaient incriminées. 11 étaient des médicaments ayant une activité neurologique centrale (antalgiques, anti-épileptiques, neuroleptiques, benzodiazépines, antihypertenseurs centraux). Ceci est conforme à ce qu'écrit Doussau [48] qui constatait que les classes thérapeutiques les plus souvent impliquées dans les E.I.M. psychiatriques sont des médicaments agissant sur le système nerveux central.

Les antalgiques morphiniques et les opioïdes dit faibles étaient incriminés dans 5 cas sur 8. Ces traitements avaient été prescrits dans le cadre de douleurs néoplasiques pour 4 patients et dans le cadre d'une sciatalgie pour 1 patient. Arsène [49] rappelait que les confusions touchent 15 à 25% des patients hospitalisés atteints de cancers. L'étiologie est souvent multifactorielle et complexe. Bruera [50] constatait que ces symptômes peuvent être réversibles par des mesures thérapeutiques appropriées comme, entre autres, une hydratation plus importante, un changement de voie d'administration des morphiniques, un changement de morphinique. Il est donc nécessaire d'être prudent et vigilant lors de la prescription d'antalgiques de pallier 2 et 3.

6.4.2.3. Céphalées:

7 cas de céphalées d'origine iatrogénique médicamenteuse étaient relevés. Un seul de ces cas entraînait une hospitalisation.

Les spécialités médicamenteuses incriminées étaient toutes de classes médicamenteuses différentes. Les principes actifs mis en cause étaient : l'articaïne, le dextropropoxyphène + paracétamol, le célécoxib, la prednisone, le lénograstim, la drospirénone + éthinylestradiol, l'amoxicilline, le citalopram.

L'accident neuropsychiatrique le plus courant dans notre étude est une dyskinésie induite par un neuroleptique chez un patient traité en ambulatoire ou un syndrome confusionnel induit par opioïde. Les accidents confusionnels nécessitent une hospitalisation dans plus de la

moitié des cas. Un terrain « fragilisé » prédisposant est souvent retrouvé chez les patients qui présentent ces E.I.M. Une prudence lors de la prescription des molécules concernées est donc de rigueur.

6.4.3. Accidents O.R.L.

42 manifestations O.R.L. étaient notées (15% de la pathologie iatrogénique médicamenteuse au S.A.U.). La répartition par symptômes de ces E.I.M. consistait en 33 épistaxis, 6 vertiges et 3 acouphènes.

Dans notre travail, les épistaxis représentent le symptôme le plus fréquent de consultation au S.A.U. pour iatrogénie médicamenteuse (33 sur 277 E.I.M. soit 12%).

Dans notre travail bibliographique, aucun article ne rapporte autant d'E.I.M. de nature O.R.L. Ils sont probablement parfois sous quantifiés. En effet, certains auteurs regroupaient les symptômes hémorragiques sans les détailler par organe.

Timsit [51] constatait 11,5% d'épistaxis parmi les consultations aux urgences O.R.L. d'un hôpital parisien (3^{ème} cause de consultation après la pathologie infectieuse et les corps étrangers). 46% de ces épistaxis concernaient des patients de plus de 60 ans et étaient attribuées à une poussée hypertensive ou un traitement anticoagulant. Ils représentaient la première cause d'hospitalisation en O.R.L. *via* les urgences (25%).

Pallin [52] publiait en 2005 une étude sur les épistaxis traitées en S.U. aux Etats-Unis. Parmi les épistaxis non traumatiques, 20% auraient une origine iatrogénique médicamenteuse. Parmi les épistaxis traumatiques, 8 % seraient favorisées par une prise médicamenteuse. A noter que dans cette étude, 25% des épistaxis apparaissaient après une prise de cocaïne par voie nasale.

Ainsi, un symptôme qui peut paraître banal, peut avoir un impact non négligeable en terme de santé publique. Dans notre étude, les épistaxis menaient à la réalisation de 20 numérations formules sanguines, de 20 bilans hémostatiques, nécessitaient 10 fois la prise d'un avis spécialisé et menaient à 4 hospitalisations.

6.4.4. Accidents de type hémorragique

Les accidents de type hémorragique représentent, dans notre travail, la classe d'E.I.M. la plus fréquente tout organe confondu (60 E.I.M. sur 277 soit 22%).

Dans notre travail bibliographique sur les E.I.M. en S.U., peu d'études détaillent les hémorragies. Pinchon [19] constatait « une prépondérance des accidents hémorragiques qui constituent 61% de l'ensemble des accidents et 2/3 des accidents sévères ». Wasserfallen [31] observait en première place des E.I.M., les hémorragies gastro-intestinales (22% des E.I.M.). Dans l'étude de Demange [26], les hémorragies médicamenteuses occupaient la deuxième place (13% des E.I.M.) après les réactions allergiques. Par contre, d'autres auteurs rapportaient une incidence plus faible. Rostin [17], Budnitz [34] et Dennehy [23] dénombraient respectivement 9%, 6% et 6% d'hémorragies parmi les E.I.M. en S.U.

Cette prépondérance des hémorragies d'origine médicamenteuse se retrouve également en médecine extrahospitalière. Lacoste-Roussillon [53] constate que les troubles de l'hémostase et les saignements sont les E.I.M. les plus fréquemment rencontrés en médecine générale ambulatoire.

6.4.4.1. Facteurs de risques

La plupart des patients présentaient des facteurs de risques hémorragiques :

- Les patients concernés étaient plutôt âgés (moyenne d'âge 71 ans). 68% des patients avaient 70 ans et plus.
- Un nombre non négligeable de patients avaient, comme antécédents, des pathologies à risque hémorragique: ainsi on notait 24 hypertensions artérielles dont 8 « déséquilibrées », 3 antécédents d'ulcères gastroduodénaux, 3 pathologies néoplasiques susceptibles d'induire un saignement, 3 patients présentant une intoxication éthylique chronique et une insuffisance rénale chez un patient traité par fluindione.
- Le nombre de médicaments pris par ces patients est élevé (6 médicaments en moyenne par jour et par patient). 64 % des individus concernés prenaient 5 médicaments et plus. Un seul médicament était incriminé chez 50 patients, deux médicaments chez 9 patients et trois médicaments chez 1 patient. Parmi les 10 dossiers où plusieurs médicaments étaient incriminés, on constatait 3 associations nécessitant des précautions d'emploi (prednisolone-

acénocoumarol, warfarine-amiodarone et énoxaparine-fluindione) et une association contre indiquée (fluindione-acétylsalicylate de lysine).

- Lorsque le traitement incriminé était un A.V.K., un surdosage thérapeutique était relevé dans 15 dossiers (soit 54% des patients qui présentaient une hémorragie par A.V.K.). Ainsi, l'I.N.R. était compris entre 3 et 5 pour 4 patients (dont l'I.N.R. cible était entre 2 et 3), entre 5 et 9 pour 3 patients et était supérieur à 9 pour 8 patients.

Un certain nombre de ces accidents auraient pu probablement être évités. Laurent [54], dans une étude sur les accidents hémorragiques induits par les A.V.K. concluait : « 35% des accidents apparaissent rétrospectivement évitables au prix du respect des règles élémentaires de prescription et d'information du patient ».

6.4.4.2. Symptômes

Dans notre travail, la classification des hémorragies médicamenteuses par organe atteint consistait en : 33 épistaxis (soit 55% des hémorragies), 16 hémorragies digestives (27%), 8 hémorragies des tissus cutanés (13%), 2 hématuries, 1 hémorragie intracrânienne.

Cette symptomatologie est proche de celle constatée en médecine extrahospitalière. En effet, Haramburu [55], dans une étude sur les hémorragies médicamenteuses en médecine ambulatoire, constatait que les hémorragies digestives représentaient 36% des saignements, les épistaxis 24%, les hémorragies du revêtement cutané 10% et les hématuries 9%.

Dans notre étude, 41% des patients présentant une hémorragie médicamenteuse étaient hospitalisés contre 31% des patients présentant un E.I.M. et contre 23% des patients de la population générale du S.A.U. Sur 11 patients hospitalisés en soins intensifs, 8 l'étaient à la suite d'un hémorragie (73% des hospitalisations en soins intensifs).

Cette gravité plus importante se retrouve dans d'autres études. Ainsi Budnitz [34] constatait, parmi les différentes classes d'E.I.M., le plus fort taux d'hospitalisation avec les hémorragies médicamenteuses (22%).

6.4.4.3. Médicaments incriminés dans les accidents hémorragiques

Les classes thérapeutiques les plus souvent incriminées étaient les antiagrégants plaquettaires (29 médicaments sur 71 soit 41%), les anticoagulants oraux (28 médicaments soit 39%), et les A.I.N.S. (5 médicaments soit 7%). La prédominance des hémorragies au sein de la pathologie

iatrogénique médicamenteuse s'explique en partie par le volume de prescription de ces spécialités. Gruel [56] estime que les A.V.K. sont utilisés par 1% de la population française. L'estimation de la consommation de salicylés est plus délicate. Hochain [57] rappelait que : « l'aspirine est contenue dans de nombreuses préparations pharmaceutiques et elle est souvent prise en autoprescription, d'où un risque de sous estimation de sa réelle consommation ».

Nousbaum [58], dans une étude sur les hémorragies digestives hautes sur 4 départements français, notait que parmi 793 malades avec une hémorragie digestive liée à un ulcère gastrique ou duodéal, 21% avaient consommé de l'aspirine dans la période contemporaine de l'hémorragie.

Les traitements incriminés sont donc des traitements pris au long cours chez des patients avec, la plupart du temps, de « lourds » antécédents.

6.4.4.4. Conclusion

Les E.I.M. de nature hémorragique au S.A.U. touchent donc des patients plutôt âgés, polymédiqués, qui présentent un certain nombre de facteurs de risques hémorragiques. Avec un taux d'hospitalisation élevé notamment en unité de soins intensifs, la gravité de ces accidents apparaît souvent importante. Les médicaments les plus souvent incriminés sont les anticoagulants oraux et les anti-agrégants plaquettaires. Un certain nombre de ces E.I.M. pourraient probablement être évités au prix du respect des règles élémentaires de prescription et de surveillance des traitements, ainsi qu'avec une information adaptée au patient.

6.4.5. Accidents de types allergiques

Dans notre travail, nous dénombrons 51 réactions de nature allergique (soit 18% des E.I.M.). Ces dernières occupent la deuxième place des E.I.M.

Dans la plupart des études sur les E.I.M. en S.U., nous retrouvons cette prépondérance. Rostin [17], Stoukides [21], Perault [28] et Olivier [30] ne comptabilisaient pas les accidents allergiques, mais signalaient que les réactions cutanées se positionnaient en première ou deuxième place des E.I.M. les plus fréquents. Or les réactions iatrogéniques médicamenteuses

cutanées sont le plus souvent de mécanisme immuno-allergique. Par conséquent, le nombre des allergies médicamenteuses est probablement important dans ces études.

Cette fréquence importante des E.I.M. de nature immuno-allergique semble se retrouver en milieu extrahospitalier. Ainsi, Gomes [59], dans une étude transversale sur la population générale de Porto (Portugal), retrouvait une prévalence d'allergies médicamenteuses rapportée par les patients de 7,8%.

Bousquet [60], dans une synthèse sur l'épidémiologie des hypersensibilités médicamenteuses, estimait qu'un tiers des E.I.M. était de nature allergique. Il nuancait toutefois ce chiffre. D'une part, le phénomène de sous-notification des E.I.M. peut le minorer. D'autre part, « le sur-diagnostic induit par l'utilisation abusive du mot « allergie » » peut le majorer de manière artificielle.

Ceci s'applique probablement à notre étude. Le diagnostic paraît fiable pour les 4 patients qui étaient connus pour être allergiques au médicament incriminé. Pour les autres, nous n'avons pas de données après la sortie du S.A.U. Nous ignorons ainsi, pour ces patients, si un bilan immuno-allergologique, avec ou sans réintroduction, devait être réalisé.

A contrario, Apter [61] infirmait cette notion par une étude menée au Royaume Uni chez des patients traités antérieurement par une pénicilline. 0,18% d'entre eux lui signalaient un épisode pouvant évoquer un mécanisme immuno-allergique à ce traitement. Pour 48,5% de ces patients, une réintroduction était effectuée avec réinduction de l'effet dans 1,89% des cas seulement. La suspicion d'allergie aux pénicillines reste donc un événement difficile à prouver.

6.4.5.1. Symptômes

42 patients présentaient 51 manifestations allergiques. Parmi ces manifestations, nous dénombrons 43 toxidermies (84%), 7 épisodes dyspnéiques de type spastique (14%), 1 réaction anaphylactoïde.

Ulmer [18] retrouvait une répartition similaire des symptômes allergiques avec 83% de toxidermies, 7% de chocs anaphylactiques, 7% d'œdèmes glottiques et 3% de réactions respiratoires.

Ces données sur les E.I.M. allergiques sont toutefois à nuancer. Les réactions maculopapuleuses, par exemple, peuvent être liées à :

- l'agent pathogène lors du traitement antibiotique d'une infection des voies aériennes supérieures,

- un mécanisme pharmacologique (effet sympatholytique central des morphiniques),

- une réaction alimentaire (les médicaments étant le plus souvent ingérés pendant les repas).

Ainsi, Demoly [62] rappelait : « deux tiers des patients qui consultent pour une réaction avec un diagnostic présumé d'allergie médicamenteuse ne présentent pas d'allergie ». Ceci n'est pas dénué de conséquences et peut aboutir à l'utilisation de médicaments moins adaptés ou plus chers.

Les patients concernés par les allergies médicamenteuses avaient une moyenne d'âge de 38 ans.

Avec un taux d'hospitalisation de 10% (ce taux étant de 31% pour les patients qui présentent un E.I.M. au S.A.U. de Nancy et de 23% pour la population générale du S.A.U.), les allergies médicamenteuses apparaissent plutôt bénignes.

6.4.5.2. Médicaments incriminés

Dans notre étude, les classes médicamenteuses les plus souvent incriminées dans les réactions allergiques sont les antibiotiques et antifongiques (11 médicaments sur 68 soit 16%), les A.I.N.S. (11 médicaments sur 68 soit 16%), les antalgiques (7 médicaments sur 68 soit 10%) et les médicaments à visée cardiovasculaire (7 médicaments sur 68 soit 10%).

Parmi les antibiotiques, le principe actif le plus souvent incriminé est l'amoxicilline (7 cas).

Ceci est conforme à ce qu'on peut lire dans la littérature. Moneret-Vautrin [63], dans un article sur l'épidémiologie des réactions anaphylactiques avec mise en jeu du pronostic vital, retrouvait également ce principe actif en première position des spécialités incriminées (40%).

Gruchalla [64], dans une revue de la littérature, citait comme effets indésirables médicamenteux les plus couramment rencontrés, les toxidermies secondaires à l'ampicilline, l'amoxicilline et au triméthoprime+sulfaméthoxazole. Demoly [62], après analyse sur 1 an de la consultation d'allergies médicamenteuses du C.H.U. de Montpellier, signalait comme familles et groupes les plus allergisants : les anesthésiques généraux, suivis des bêta-lactamines et des A.I.N.S.

6.4.5.3. Conclusion

Les E.I.M. de nature allergique au S.A.U. touchent donc des patients plutôt jeunes. Avec un taux d'hospitalisation faible, ces accidents sont souvent bénins. Les manifestations les plus fréquentes sont les toxidermies. Nous ne disposons d'aucune information concernant les éventuels bilans immuno-allergologiques ou les réintroductions éventuellement réalisées de médicaments de substitution. Ceci explique en partie le faible taux d'imputabilité mesuré. Nos résultats sont donc à nuancer. Il existe probablement une sous-évaluation induite par un phénomène de sous-notification et une surévaluation secondaire à l'utilisation abusive du mot allergie.

6.5. MEDICAMENTS INCRIMINES

Dans notre étude, 340 médicaments étaient incriminés. Les spécialités à visée cardiovasculaire, les anti-inflammatoires, les médicaments à visée psychiatrique, les antalgiques et les médicaments de l'hémostase sont les familles médicamenteuses les plus souvent mises en cause.

Pour les groupes médicamenteux, il s'agit par ordre de décroissance: des antiagrégants plaquettaires, des antihypertenseurs, des A.I.N.S., des anticoagulants oraux et des antibiotiques.

A partir de la revue bibliographique que nous avons effectuée, il nous a été possible de classer pour chaque publication les principale familles et/ou groupes médicamenteux les plus fréquemment incriminés.

Etude	LAVARENNE [15]	CARPENTIER [16]	ROSTIN [17]	ULMER [18]	PINCHON [19]
Familles/Groupes Médicamenteux Incriminés	Anti-inflammatoires	Neuropsychiatrie	Cardiovasculaire	Neuropsychiatrie	Cardiovasculaire
les plus fréquents (ordre décroissant)	Antibiotiques	Cardiovasculaire	Infectiologie	Infectiologie	A.I.N.S.+Antalgiques
	Anticoagulants	Anti-inflammatoires	Neuropsychiatrie	O.R.L.	Psychiatrie
	Antalgiques	Infectiologie	A.I.N.S.+Antalgiques	Antalgiques	
	Neurologie	Hémostase	Hémostase	Anti-inflammatoires	

Etude	PRINCE [20]	STOUKIDES [21]	SCHEITMANN-MC INTIRE [22]	DENNEHY [23]	SMITH [24]	APARASU [25]
Familles/Groupes Médicamenteux Incriminés	Antiépileptiques	Infectiologie	Infectiologie	-	Cardiovasculaire	Infectiologie
les plus fréquents (ordre décroissant)	Antibiotiques	Cardiovasculaire	A.I.N.S.+Antalgiques	-	Bêta-2 stimulants	Hormones
	Broncho-dilatateurs	Psychiatrie	Cardiovasculaire	-	Psychiatrie	Psychiatrie
	Antidépresseurs	Neurologie	Pneumologie	-	Hormones	Antalgiques
	Antihypertenseurs	A.I.N.S.	Antidiabétiques	-	Antalgiques	

Etude	DEMANGE [26]	RASCHETTI [27]	PERAULT [28]	SCHNEEWEISS [29]	OLIVIER [30]
Familles/Groupes Médicamenteux Incriminés	Antihypertenseurs	-	Antibiotiques	-	Neuropsychiatrie
les plus fréquents (ordre décroissant)	A.I.N.S.	-	Antalgiques	-	Infectiologie
	Antibiotiques	-	Neuroleptiques	-	Antalgiques
	Anticoagulants	-	A.I.N.S.	-	Rhumatologie
	Antiarythmiques	-	Anticoagulants	-	Cardiovasculaire

Etude	WASSER-FALLEN [31]	HAFNER [32]	QUENAU [33]	BUDNITZ [34]	NANCY 2003
Familles/Groupes Médicamenteux Incriminés	Antimitotiques	-	Psychiatrie	Infectiologie	Anti-agrégants plaquettaires
les plus fréquents (ordre décroissant)	Antihypertenseurs	-	Diurétiques	Antalgiques	Antihypertenseurs
	Anticoagulants	-	Anticoagulants	Antidiabétiques	A.I.N.S.
	Psychiatrie	-	Cardiovasculaire	Cardiovasculaire	Anticoagulants oraux
	A.I.N.S.	-	A.I.N.S.+Antalgiques	Psychiatrie	Antibiotiques

6.5.1. Anti-agrégants plaquettaires

Dans notre étude, les anti-agrégants plaquettaires occupent avec les antihypertenseurs, la première place des groupes médicamenteux les plus souvent incriminés. Dans la plupart des études dont nous disposons, les salicylés sont regroupés avec les A.I.N.S., qui apparaissent parmi les groupes les plus pourvoyeurs d'E.I.M.

Les spécialités les plus souvent imputées dans notre travail étaient le KARDEGIC® (26 fois), le PLAVIX® (3 fois). Les E.I.M. induits étaient fréquemment de nature hémorragique (18 épistaxis, 9 hémorragies digestives). Une seule manifestation allergique était notée.

Czernichow [65] rappelait dans une revue de la littérature, que selon les études, 6 à 12% de la population prend de l'aspirine à faible posologie.

Pour Tanasescu [66], « la toxicité gastrique de l'aspirine est dose-dépendante dans un intervalle de posologie allant de 30 à 1300 mg/j ». Quant à Raschka [67], il précise que ce risque digestif existe aussi bien chez les sujets jeunes que chez les sujets âgés avec des conséquences cependant différentes.

Même si les anti-agrégants plaquettaires sont souvent mis en cause lors de réactions iatrogéniques médicamenteuses hémorragiques, leur implication dans des accidents graves reste limitée. Ainsi, McQuaid [68], dans une revue de la littérature, rappelait que l'incidence annuelle des hémorragies digestives majeures, secondaires à l'aspirine pris à faible posologie, était de 1,3 pour mille. Ceci est toutefois à nuancer. En effet, Nousbaum [58], dans une étude sur les hémorragies digestives hautes, notait que chez 793 malades avec une hémorragie digestive liée à un ulcère gastrique ou duodéal, 21% d'entre eux avaient pris de l'aspirine dans la période contemporaine de l'hémorragie. Dans notre étude, une hospitalisation était nécessaire pour 29% des patients qui avaient présenté un E.I.M. à un anti-agrégant plaquettaire.

Mcquaid [68] rappelle que le risque de développer une hémorragie digestive (majeure ou non) est plus important avec l'aspirine à faible posologie qu'avec le clopidogrel. L'aspirine reste cependant le principe actif le plus prescrit.

6.5.2. Antihypertenseurs

Les antihypertenseurs occupent dans notre travail, avec les antiagrégants plaquettaires, la première place des groupes médicamenteux les plus souvent incriminés.

Dans la plupart des études sur les E.I.M. en S.U. dont nous disposons, les médicaments à visée cardiovasculaire occupent une place prépondérante. Trechot [69] confirmait cette

notion, dans une publication sur l'ensemble des appels reçus par le C.R.P.V. de Lorraine sur une période de 30 mois. Il attribuait cette prépondérance des médicaments à visée cardiovasculaire à l'existence de nombreuses spécialités, à une distribution pharmaceutique élevée, à une polythérapie quasi constante et à une activité pharmacologique réelle.

Cette polythérapie se retrouve dans notre étude. Dans plus d'un tiers des cas, nous notons une interaction possible entre l'antihypertenseur et une autre molécule pouvant potentialiser l'E.I.M. (ces interactions étant référencées dans le dictionnaire Vidal). Cette situation est le reflet des habitudes de prescription des antihypertenseurs en pratique courante. Ainsi Paille [70], dans une étude sur 896 patients traités pour H.T.A. en médecine générale, notait que 61% des ordonnances contenaient au moins une interaction médicamenteuse.

Les antihypertenseurs les plus souvent incriminés étaient les bêtabloquants (12 fois) et les I.E.C. (11 fois).

Krum [71], dans un échantillon de 1 009 patients traités par bêtabloquants pour insuffisance cardiaque, notait 20 % de « mauvaise tolérance ». L'association à un I.E.C., à un antagoniste de l'angiotensine II, à un diurétique ou à la digoxine modifiait peu la tolérance du bêtabloquant.

Vaur [72], dans un échantillon de 30 072 patients traités par I.E.C., notait 6% d'E.I.M. Les associations à un bêtabloquant ou à un antihypertenseur central faisaient partie, dans cette publication, des facteurs de risque à développer un E.I.M. lors d'un traitement par I.E.C.

Les E.I.M. les plus fréquents avec les antihypertenseurs étaient, dans notre étude, les malaises lors d'hypotension artérielle.

6.5.3. A.I.N.S.

Les A.I.N.S. représentent 10% des médicaments incriminés dans notre étude. Dans la plupart des études dont nous disposons, les A.I.N.S. apparaissent parmi les groupes les plus souvent mis en cause dans les E.I.M. Magnan [73] notait, dans une revue de la littérature, qu'ils interviendraient dans près de 25% des réactions secondaires aux médicaments. Crétin-Maitenaz [74] attribuait l'incidence importante de la iatrogénie avec les A.I.N.S., à leur fréquence de prescription. Coste [75] rappelait qu'ils représenteraient 3,6% des prescriptions en médecine générale en France.

Les classes les plus représentées dans notre travail sont par ordre de décroissance les arylcarboxyliques (61%) et les oxicams (18%). Cette répartition pourrait trouver son

explication dans la fréquence d'utilisation de ces classes thérapeutiques. Moore [76], dans une publication sur l'utilisation des A.I.N.S. en pratique générale retrouvait comme classes les plus prescrites : les arylcarboxyliques (50% des prescriptions d'A.I.N.S.) suivis par les oxicams (31%). Merle [77], dans une revue de la littérature, rappelait que les A.I.N.S. à demi-vie longue ont une toxicité digestive supérieure aux A.I.N.S. à demi-vie courte.

Les E.I.M. induits par les A.I.N.S. sont, dans notre étude, le plus souvent des réactions digestives (48% des E.I.M. aux A.I.N.S.) et des toxidermies (30%).

Dans notre travail la gravité des symptômes apparaît souvent modérée. En effet, une hospitalisation était nécessaire pour 15% des patients qui avaient présenté un E.I.M. à un A.I.N.S. (moyenne d'hospitalisation des patients de notre étude : 31%).

6.5.4. Anticoagulants oraux

Les anticoagulants oraux représentent 9% des médicaments incriminés dans notre étude (quatrième place des groupes médicamenteux les plus souvent mis en cause).

Ils apparaissent parmi les médicaments les plus souvent incriminés, dans plus du tiers des publications dont nous disposons sur les E.I.M. en S.U.

Gras-Champel [78], rappelle qu'en France, 400 à 550 000 patients sont traités par A.V.K. chaque année. 17 000 de ces patients sont hospitalisés chaque année pour un accident hémorragique en rapport avec leur traitement, ce qui représente la première cause d'hospitalisation pour accident iatrogène médicamenteux.

Dans notre étude, les anticoagulants oraux appartiennent également aux groupes médicamenteux les plus pourvoyeurs d'hospitalisation (45% des patients admis au S.A.U. pour un E.I.M. à un anticoagulant oral était hospitalisé). Lorsque le traitement incriminé était un A.V.K., un surdosage thérapeutique était relevé dans 15 dossiers (soit 54% des patients qui présentent une hémorragie sous A.V.K.). Le C.R.P.V. de Lorraine [79] rappelait qu'une part importante des patients traités par A.V.K. ne bénéficie pas d'un suivi biologique suffisant. Plus de la moitié ne connaît pas les signes de surdosage de leur traitement, ainsi que les précautions alimentaires nécessaires à son équilibre.

Ainsi, comme nous avons déjà eu l'occasion de le dire dans le chapitre « Accidents de type hémorragique », un certain nombre de ces E.I.M. pourrait probablement être évité au prix du respect des règles élémentaires de prescription et de surveillance des traitements. Pour ces médicaments, une information adaptée au patient paraît primordiale.

6.6. *IMPUTABILITE*

L'imputabilité intrinsèque de nos dossiers apparaît souvent douteuse. Plusieurs éléments peuvent en être responsables.

D'une part, la méthode rétrospective de l'étude limite la qualité des données utilisées.

Ensuite, le fonctionnement d'un S.A.U. implique l'intervention de nombreux médecins. Le contenu des observations et la sensibilité à la pharmacovigilance des intervenants sont inégaux. Peu d'informations sur le déroulement du traitement des patients sont donc disponibles.

Enfin, la polychimiothérapie pose des problèmes d'imputabilité. Rappelons que dans notre étude, le nombre moyen de médicaments pris quotidiennement était de 4,3 par patient et que 22% des patients prenaient 7 médicaments ou plus chaque jour.

7. CONCLUSION

Nous avons abordé dans ce travail la iatrogénie médicamenteuse gérée par le service d'accueil des urgences du Centre Hospitalo-universitaire de Nancy sur une période de 12 mois.

Nos résultats ont été comparés à ceux issus de publications similaires réalisées dans des établissements français ou étrangers.

Certains résultats, l'incidence par exemple, sont très variables d'une publication à l'autre. Les résultats des travaux que nous avons analysés sont hétérogènes. En effet, ils concernent des périodes différentes (certaines études remontent à plus de 20 ans), des systèmes de santé différents et utilisent des méthodes rarement similaires (prospectives/rétrospectives, transversales ou non...).

D'autres résultats apparaissent par contre superposables d'une étude à l'autre (manifestations cliniques de la pathologie iatrogénique médicamenteuse, principes actifs incriminés...) voire même similaires à certaines études réalisées en médecine extrahospitalière. En effet, parallèlement aux urgences vitales, les S.A.U. sont également amenés à gérer des pathologies courantes de médecine générale.

Avec une diminution de la part de la médecine ambulatoire au profit de la médecine hospitalière, ce phénomène semble en nette progression. Le dispositif sanitaire des urgences connaît ainsi, depuis une dizaine d'années, des changements structurels profonds, plaçant les services d'urgences en observatoires de la santé des populations. Un rôle sentinelle leur est de plus en plus attribué, permettant d'émettre une alerte sanitaire, dans le cadre d'un système de prévention secondaire.

Un rapprochement entre les centres régionaux de pharmacovigilance et les services d'accueil des urgences apparaît en conséquence intéressant. Une information privilégiée via les centres pourrait être proposée aux médecins et infirmiers urgentistes.

En effet, si la prévention des effets indésirables médicamenteux passe par une meilleure connaissance des traitements, il est indispensable de sensibiliser tous les acteurs du système à la iatrogénie médicamenteuse afin d'améliorer le recueil des données.

Une revue systématique des dossiers suspects de iatrogénie médicamenteuse pourrait être instaurée entre un centre et un service d'accueil, dans le but de faciliter la détection et la notification des effets indésirables médicamenteux dont la sous-notification est aujourd'hui anormalement importante.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mc Bride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961 ; ii : 1358.
2. D'arcy PF, Griffin JP. Thalidomide revisited. *Adv Drug React Toxicol Rev* 1994; 13 : 65-76.
3. Royer RJ. La Pharmacovigilance. Communication Partenaires Santé (n° spécial) Paris 1992.
4. Décret n° 95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique. *Journal Officiel de la République Française*, 14 mars 1995 : 3935-8.
5. Royer RJ, Netter P, Trechot P. Mécanismes des effets indésirables des médicaments. *Ann Med Interne* 1989; 140: 618-9.
6. Décret n° 2004-99 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique. *Journal Officiel de la République Française*, 31 janvier 2004 : 2239-42.
7. Loi n° 98-535 du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme. *Journal officiel de la République Française*, 2 juillet 1998 : 10057-62.
8. Welsch M, Alt M, Richard MH, Imbs JL. Le réseau de pharmacovigilance français: structures et missions. *Presse Med* 2000; 29 : 102-6.
9. Haramburu F, Pouyanne P, Imbs JL, Blayac JP, Bégaud B et les centres régionaux de pharmacovigilance. Incidence et prévalence des effets indésirables des médicaments. *Presse Med* 2000; 29: 111-4.
10. Beuchard J, Beneton C, Allain H. Le fonctionnement d'une spécialité médicalisée: la pharmacovigilance. *Sem Hop Paris* 1996; 15-16: 498-504.
11. CHMP. Guideline on risk management systems for medicinal products for human use. London: EMEA, 2005.-32p.
12. Dangoumau J, Evreux JC, Jouglard J. Méthode d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Thérapie* 1978; 33 : 373-81.
13. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments: Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 1985; 40 : 111-4.

14. Blayac JP, Haramburu F, Lerebours S, Vial T. Information du prescripteur et aide à la prescription: rôle des centres régionaux de pharmacovigilance. *Presse Med* 2000; 29: 115-8.
15. Lavarenne J, Cayrol Ch, Lauras H, Dumas R, Menaut P. Les effets indésirables des médicaments dans le recrutement d'un service d'accueil. *Therapie* 1982; 37: 421-5.
16. Carpentier F, Mingat J, Canonica JN, Saviuc P, Barnoud D, Martin-Barbaz F, Guignier M. Etude des accidents thérapeutiques médicamenteux dans un service d'urgences médicales. *Therapie* 1986; 41: 353-5.
17. Rostin M, Pascaud A, Lauque D, Sorbette F, Carles P, Montastruc. Enquête intensive de pharmacovigilance dans un service d'admission médicale. *Rev Méd Interne* 1987; 8: 173-9.
18. Ulmer B, Aubert E, Brion N, Gnassounou JP, Advenier C, Grosbuis S. Etude des effets indésirables médicamenteux reçus dans une unité d'urgences médicales, et n'ayant pas conduit à une hospitalisation. *Therapie* 1988; 43: 317-20.
19. Pinchon Cl, Fialip J, Dumas R, Lauras H, Lavarenne J. Le suivi des personnes âgées après leur hospitalisation en urgence pour accident médicamenteux sévère. *Therapie* 1990; 45: 375-8.
20. Prince BS, Goetz CM, Rihn TL, Olsky M. Drug-related emergency department visits and hospital admissions. *Am J Hosp Pharm* 1992; 49 : 1696-1700.
21. Stoukides CA, D'Agostino PR, Kaufman MB. Adverse drug reaction surveillance in an emergency room. *Am J Hosp Pharm* 1993; 50: 712-4.
22. Schneitman-McIntire O, Farnen TA, Gordon N, Chan J, Toy WA. Medication misadventures resulting in emergency department visits at an HMO medical center. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53: 1416-21.
23. Dennehy CE, Kishi DT, Louie C. Drug-related illness in emergency department patients. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53: 1422-6.
24. Smith KM, McAdams JW, Frenia ML, Todd MW. Drug-related problems in emergency department patients. *Am J Health-Syst Pharm* 1997; 54: 295-8.
25. Aparasu RR. Drug-related-injury visits to hospital emergency departments. *Am J Health Syst Pharm* 1998; 55 : 1158-61.
26. Demange C, Privet S, Georgeon S, Trechot P, Mansuy C. Hospitalisations liées aux effets indésirables et aux intoxications médicamenteuses volontaires. *J Pharm Clin* 1999; 18 : 234-40.

27. Raschetti R, Morgutti M, Menniti-Ippolito F, Belisari A, Rossignoli A, Longhini P, La Guidara C. Suspected adverse drug events requiring emergency department visits or hospital admission. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 54: 959-63.
28. Perault MC, Pinelli AL, Chauveau I, Scepti M, Rembliez C, Vandiel B. Enquête prospective sur les admissions pour iatrogénie médicamenteuse dans le service d'accueil des urgences du centre hospitalier universitaire de Poitiers. *Thérapie* 1999; 54: 183-5.
29. Schneeweiss S, Göttler M, Hasford J, Swoboda W, Hippus M, Hoffmann AK, Riethling AK, Krappweis J. First result from an intensified monitoring system to estimate drug related hospital admissions. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52 : 196-200.
30. Olivier P, Boulbès O, Tubery M, Carles P, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Évitable des effets indésirables médicamenteux dans un service d'admissions médicales. *Thérapie* 2001; 56: 275-8.
31. Wasserfallen JB, Livio F, Buclin T, Tillet L, Yersin B, Biollaz J. Rate, type and cost of adverse drug reactions in emergency department admissions. *Eur J Intern Med* 2001; 12 : 442-7.
32. Hafner JW, Belknap SM, Squillante MD, Bucheit KA. Adverse drug events in emergency department patients. *Ann Emerg Med* 2002; 39: 258-67.
33. Queneau P, Bannwarth B, Carpentier F, Guliana JM, Bouget J, Trombert B, Leverve X. Effets indésirables médicamenteux observés dans des Services d'Accueil et d'Urgences français (Etude prospective de l'apnet et proposition pour des mesures préventives). *Bull Acad Natl Med* 2003; 187: 647-70.
34. Budnitz DS, Pollock DA, Mendelsohn AB, Weidenbach KN, McDonald AK, Annet JL. Emergency department visits for outpatients adverse drug events: demonstration for a national surveillance system. *Ann Emerg Med* 2005; 45: 197-206.
35. Fourestie V, Roussignol E, Elkharrat D, Rauss A, Simon N. Classification clinique des malades des urgences: définition et reproductibilité. *Rean Urg* 1994; 3 : 573-8.
36. Hugues FC. Les facteurs de risque d'accidents médicamenteux chez l'adulte. *J Pharm Clin* 1997; 16:157-64.
37. Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M, Bagheri H, Fooladi A. Gender differences in adverse drug reactions: analysis of spontaneous reports to a Regional Pharmacovigilance Centre in France. *Fundam Clin Pharmacol* 2002; 16: 343-6.
38. Staikowsky F, Uzan D, Grillon N, Pevirieri F, Hafi A, Michard F. Intoxications médicamenteuses volontaires reçues dans un service d'accueil des urgences. *Presse Med* 1995; 24: 1296-300.

39. Billy F, Montaz L, Perault MC, Vandiel B. Etude des intoxications médicamenteuses volontaires reçues dans une unité d'accueil des urgences. *Thérapie* 1998; 53: 553-8.
40. Bégaud B, Martin K, Fourrier A, Haramburu F. Does age increase the risk of adverse drug reaction? *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 550-2.
41. Thiessard F, Roux E, Miremont-Salame G, Fourrier-Reglat A, Haramburu F, Tubert-Bitter P, Bégaud B. Trends in spontaneous adverse drug reaction reports to the french pharmacovigilance system (1986-2001). *Drug Saf* 2005; 28: 731-40.
42. Wolkenstein P, Grob JJ, Bastuji-Garin S, Ruszczynski S, Roujeau JC, Revuz J. French people and skin disease. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1614-9.
43. Murr D, Bocquet H, Bachot N, Bagot M, Revuz J, Roujeau JC. Intérêt d'une consultation hospitalière d'urgences dermatologiques. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130: 167-70.
44. Poszepczynska-Guigné E, Revuz J, Roujeau JC. Mécanismes immunologiques des réactions cutanées aux médicaments. *Ann Dermatol Venereol* 2004; 131: 177-83.
45. Lambert A, Delaporte E, Lok C, Froment L, Bailly L, Denoueux JP, Piette F, Thomas P, Joly P. Activité de consultation de trois services de dermatologie hospitalo-universitaires français. *Ann Dermatol Venereol* 2006; 133: 657-62.
46. Montastruc JL, Llau-Bousquet ME, Senard JM, Rascol O. Mouvements anormaux d'origine médicamenteuse. *Rev Prat* 1997; 47: 1109-16.
47. Dubos G, Gonthier R, Simeone I, Camus V, Schwed P, Cadec B, Diana MC, Burtin B, Melac M. Les syndromes confusionnels du sujet âgé hospitalisé: polymorphisme sémiologique et évolutif. Etude prospective de 183 patients. *Rev Med Interne* 1996; 17: 979-86.
48. Doussau A, Thiessard F, Miremont-Salamé G, Conri C, Haramburu F. Effets indésirables des fluoroquinolones: cas notifiés à la pharmacovigilance française. *Rev Med Interne* 2006; 27: 448-52.
49. Arsène O, Lassaunière JM. Evaluation des troubles cognitifs et dépistage du delirium chez les patients cancéreux recevant de la morphine. *Presse Med* 2000; 29: 2207-12.
50. Bruera E, Franco JJ, Maltoni M, Watanabe S, Suarez-Almazor M. Changing pattern of agitated impaired mental status in patients with advanced cancer: association with cognitive monitoring, hydration, and opioid rotation. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 287-91.

51. Timsit CA, Bouchene K, Olfatpour B, Herman Ph, Tran Ba Huy P. Etude épidémiologique et clinique portant sur 20 563 patients accueillis à la grande garde d'urgences O.R.L. adulte de Paris Ile-de-France. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2001; 118: 215-24.
52. Pallin DJ, Chng YM, McKay MP, Emond JA, Pelletier AJ, Camargo CA. Epidemiology of epistaxis in US Emergency Departments. *Ann Emerg Med* 2005; 46: 77-81.
53. Lacoste-Roussillon C, Pouyanne P, Haramburu F, Miremont G, Begaud B. Incidence of serious adverse drug reactions in general practice: a prospective study. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 458-62.
54. Laurent M, Guillo P, Abang-Menie B, Baisset JM, Edan G, Almange C. Risque hémorragique sous antivitamines K : importance de la surveillance et de l'information du patient. *Presse Med* 1995; 24: 1621.
55. Haramburu F, Lasheras A, Miremont-Salame G, Gay B, Larrue-charlus S, Begaud B, Gachie JP. Drug-induced hemorrhages in community practice. *Drug Saf* 2004; 27: 933.
56. Gruel Y, Maakaroun A. Accidents des anticoagulants. *Rev Prat* 2002; 52: 1929-35.
57. Hochain P, Capet C, Colin R. Complications digestives de l'aspirine. *Rev Méd Interne* 2000; 21 (suppl 1): 50-9.
58. Nousbaum JB, Raymond JM, Rudelli A, Lalaude O, Capron MH, Czernichow P, Dupas JL, Amouretti M, Gouerou H, Colin R. Les ulcères oesogastroduodénaux hémorragiques: épidémiologie et prise en charge. *Gastroenterol Clin Biol* 1997; 21: 45.
59. Gomes E, Cardoso MF, Praca F, Gomes L, Marino E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1597-601.
60. Bousquet PJ, Demoly P. Une synthèse sur l'épidémiologie des hypersensibilités médicamenteuses. *Rev Fr Allergol Immunol clin* 2005; 45: 626-32.
61. Apter AJ, Kinman JL, Bilker WB, Herlim M, Margolis DJ, Lautenbach E, Hennessy S, Strom BL. Represcription of penicillin after allergic-like events. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 764-70.
62. Demoly P, Messaad D, Benhamed S, Hillaire-Buys D, Blayac JP, Godard Ph, Michel FB, Bousquet J. Les réactions immuno-allergiques d'origine médicamenteuse: données épidémiologiques et cliniques. *Thérapie* 2000; 55: 13-9.

63. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudoin E, Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy* 2005; 60 : 443-51.
64. Gruchalla R. Understanding drug allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: S637-44.
65. Czernichow P, Merle V. Epidémiologie des complications digestives liées à l'aspirine à faible dose. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28: C37-44.
66. Tanasescu S, Levesque H, Thuillez C. Pharmacologie de l'aspirine. *Rev Med Interne* 2000; 21 (Suppl 1) : 18-26.
67. Raschka C, Lipinski E, Magnet W, Koch HJ, Schöneberger A. Risque d'hémorragies digestives après administration orale d'acétylsalicylate de D,L-lysine et d'acide acétylsalicylique. *Thérapie* 2004; 59: 566-8.
68. McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidrogel in rrandomized controlled trials. *Am J Med* 2006; 119: 624-38.
69. Trechot P, Royer RJ, Gaire M, Gaspard MC, Netter P. Etude sur 30 mois de la répartition des appels au Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine (Nancy). *Thérapie* 1990; 45: 43-6.
70. Paille F, Pissochet P. L'ordonnance et les interactions médicamenteuses: étude prospective chez 896 patients traités pour hypertension artérielle en médecine générale. *Thérapie* 1995; 50: 253-8.
71. Krum H, Hill J, Fruhwald F, Sharpe C, Abraham G, Zhu JR, Poy C, Kragten JA. Tolerability of beta-blockers in elderly patients with chronic heart failure: The COLA II study. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 302-7.
72. Vaur L, Genes N, Chambrelan F, Dutrey-Dupagne C, Pochoy A, Elkik F, Rauss A. Facteurs de risque de survenue d'effets indésirables sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion: à propos de 30 072 patients traités par trandolapril. *Thérapie* 1997; 52: 599-605.
73. Magnan A. Allergies aux A.I.N.S. *Rev Mal Respir* 2006; 23: 10S66-69.
74. Cretin-Maitenaz V, Matza L, Mingat J, Guignier M, Sbai A, Calop JY. Etude de 247 cas d'accidents thérapeutiques médicamenteux. Elaboration d'un programme de prévention. *J Pharm Clin* 1990; 9: 193-212.
75. Coste J, Hanotin C, Leutenegger E. Prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens et pratiques à risque de iatrogénie: étude chez 1 072 médecins généralistes français. *Thérapie* 1995; 50: 265-70.

76. Moore N, Verschuren X, Montout C, Callens J, Kong SX, Begaud B. Excess costs related to non-steroidal anti-inflammatory drug utilization in general practice. *Therapie* 2000; 55: 133-6.
77. Merle V, Thieffin G, Czernichow P. Epidémiologie des complications gastroduodénales associées aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28: C27-36.
78. Gras-Champel V, Voyer A, Lematte C, Pakula P, Roussel B, Lefrere JJ, Andrejak M. Evaluation à l'occasion de leur hospitalisation de la qualité de l'anticoagulation orale chez des patients traités par antivitamines K. *Therapie* 2005; 60: 149-57.
79. Trechot P. Antivitamines K et évaluation des risques. *Bulletin du comité des médicaments du centre hospitalier universitaire de Nancy* 2001; 42: 5-6.

ANNEXE 1 - CLASSEMENT DES SYMPTOMES :

Des catégories ont été définies pour pouvoir répartir les symptômes présentés :

1. Hépatodigestifs

- 1.1. Hémorragies digestives
- 1.2. Vomissements-nausées
- 1.3. Gastrites
- 1.4. Abscesses
- 1.5. R.G.O.
- 1.6. Cholestases
- 1.7. Cytolyses hépatiques
- 1.8. Douleurs abdominales
- 1.9. Troubles du transit

2. Accidents cutanés, sous cutanés, muqueux, musculaires

- 2.1. Urticaires
- 2.2. Œdèmes de la face et ou cavité buccale
- 2.3. Eruptions allergiques autres cutanées et/ou muqueuses
- 2.4. Candidoses
- 2.5. Hématomes et/ou ecchymoses
- 2.6. Réactions inflammatoires
- 2.7. Rhabdomyolyses
- 2.8. Lésions bulleuses et/ou vésiculeuses
- 2.9. Glossites

3. Hématologiques

- 3.1. Purpuras

4. Neuropsychiatriques

- 4.1. Dyskinésies
- 4.2. Anxiétés
- 4.3. Confusions mentales
- 4.4. A.V.C.
- 4.5. Hémorragies intracrâniennes
- 4.6. Céphalées
- 4.7. Paresthésies
- 4.8. Malaises vagues
- 4.9. Tremblements
- 4.10. Trismus
- 4.11. Hypersudations

- 4.12. Convulsions
- 4.13. Hallucinations
- 4.14. Dysarthries
- 4.15. Hoquets
- 4.16. Somnambulismes
- 4.17. Syndromes dépressifs

5. Cardiovasculaires

- 5.1. Hypotensions orthostatiques
- 5.2. Palpitations-troubles du rythme
- 5.3. Douleurs thoraciques
- 5.4. Embolies pulmonaires
- 5.5. Thromboses veineuses profondes
- 5.6. Troubles de la conduction
- 5.7. Poussées hypertensives

6. Métaboliques

- 6.1. Hyponatrémies
- 6.2. Troubles du métabolisme potassique
- 6.3. Déshydratations
- 6.4. Hypocalcémies
- 6.5. Troubles du métabolisme glucidique

7. Endocriniens et sexuels

8. Néphrologiques, urologiques et gynécologiques

- 8.1. Insuffisances rénales
- 8.2. Hématuries
- 8.3. Rétentions urinaires
- 8.4. Ménorragies

9. O.R.L.

- 9.1. Epistaxis
- 9.2. Vertiges
- 9.3. Acouphènes

10. Pulmonaires

- 10.1. Asthmes

10.2. Dyspnées

11. Autres

11.1. Malaises indéterminés

11.2. Diplopies

11.3. Fièvres

11.4. Baisse acuité visuelle

11.5. Syndromes pseudogrippaux

11.6. Réactions anaphylactoïdes

11.7. Douleurs

ANNEXE 2 - CLASSES MEDICAMENTEUSES VIDAL :

1. ALLERGOLOGIE
 - 1.1. Antihistaminiques H1
2. ANESTHESIE/REANIMATION
 - 2.1. Anesthésie locale
3. ANTALGIQUES/ANTIPYRETIQUES/ANTISPASMODIQUES
 - 3.1. Analgésiques morphiniques
 - 3.2. Antalgiques non opiacés
 - 3.3. Antalgiques opiacés faibles
 - 3.4. Agonistes/antagonistes morphiniques
4. ANTI-INFLAMMATOIRES
 - 4.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens
 - 4.2. Anti-inflammatoires stéroïdiens
5. CANCEROLOGIE/HEMATOLOGIE
 - 5.1. Facteur de croissance leucocytaire
6. CARDIOLOGIE/ANGEIOLOGIE
 - 6.1. Antihypertenseurs
 - 6.2. Antiagrégants plaquettaire
 - 6.3. Traitement de l'insuffisance coronarienne
 - 6.4. Anti-arythmiques
 - 6.5. Hypolipémiants
 - 6.6. Traitement de l'insuffisance cardiaque
7. DERMATOLOGIE
 - 7.1. Anti-acnéique
 - 7.2. Antiprurigineux
 - 7.3. Produits cosmétiques
8. ENDOCRINOLOGIE
9. GASTRO-ENTERO-HEPATOLOGIE
 - 9.1. Traitement de l'ulcère gastroduodéal
 - 9.2. Traitement des hépatites virales chroniques
 - 9.3. Traitement des nausées et vomissements
 - 9.4. Traitement des troubles fonctionnels digestifs
10. GYNECOLOGIE/OBSTETRIQUE
 - 10.1. Contraception
 - 10.2. Progestatif
11. HEMOSTASE
 - 11.1. Anticoagulants oraux
 - 11.2. Anticoagulants injectables

12. IMMUNOLOGIE/MEDICAMENTS DE LA TRANSPLANTATION

13. INFECTIOLOGIE/PARASITOLOGIE

- 13.1. Antibiotiques
- 13.2. Vaccins, sérums, immunothérapie
- 13.3. Antifongiques
- 13.4. Antiparasitaires systémiques

14. METABOLISME/DIABETE/NUTRITION

- 14.1. Insulines et analogues

15. NEUROLOGIE

- 15.1. Antiépileptiques
- 15.2. Antivertigineux
- 15.3. Antiparkinsoniens
- 15.4. Maladie d'alzheimer

16. OPHTALMOLOGIE

- 16.1. Antiglaucomateux

17. OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

- 17.1. Préparation oro-buccales (antibactériens et/ou antalgiques)
- 17.2. Formes nasales à visée antibactérienne et/ou anti-inflammatoire
- 17.3. Otites

18. PNEUMOLOGIE

- 18.1. Association corticoïde + bêta2 mimétique
- 18.2. Antileucotriènes
- 18.3. Fluidifiants bronchiques
- 18.4. Antitussifs
- 18.5. Traitements adjuvants des infections pulmonaires

19. PRODUITS DE CONTRASTE

20. PSYCHIATRIE

- 20.1. Neuroleptiques
- 20.2. Etats de dépendance
- 20.3. Antidépresseurs
- 20.4. Anxiolytiques
- 20.5. Hypnotiques

21. RHUMATOLOGIE

- 21.1. Myorelaxants
- 21.2. Traitements de fond des rhumatismes inflammatoires
- 21.3. Traitements hypo-uricémiants
- 21.4. Ostéoporose

22. SANG ET DERIVES

23. STOMATOLOGIE

24. TOXICOLOGIE

25. UROLOGIE/NEPHROLOGIE

- 25.1. Diurétiques
- 25.2. Hypertrophie bénigne de la prostate
- 25.3. Antibactériens urinaires

ANNEXE 3 – RECAPITULATIF DES ARTICLES DECRITS AU CHAPITRE 3 :

Etude	LAVARENNE	CARPENTIER	ROSTIN	ULMER	PINCHON
Lieu	Clermont Ferrand	Grenoble	Toulouse	Versailles	Clermont-Ferrand
Méthode	rétrospectif	Mixte	prospectif	rétrospectif	rétrospectif
Période	1980-1981	1983	1985	1986	1988
durée étude	18 mois	5 mois	4 mois	12 mois	12 mois
Critères d'inclusion	EIM	EIM	EIM	E.I.M.	E.I.M.
Critères d'exclusion	IMV-surdosages	IMV	IMV, surdosages, automédications	surdosages, I.M.V. soins externes	patients de moins de 65 ans
population générale	44 662	4 056	2 017	4 693	27 417

Etude	PRINCE	STOUKIDES	SCHEITMANN-MC INTIRE	DENNEHY	SMITH
Lieu	Pittsburgh	Providence	Walnut Creek	San Francisco	Jacksonville
Méthode	rétrospectif	rétrospectif	rétrospectif	rétrospectif	rétrospectif
Période	1990-1991	1991	1992-1993	1994	1993
durée étude	4 mois	6 mois	12 mois	1 mois	1 mois
Critères d'inclusion	EIM, IMV, addiction	EIM	EIM,	EIM	EIM, IMV
Critères d'exclusion	-	IMV, surdosages, addictions, hypoglycémies	IMV, toxicomanies, aplasies post chimiothérapie	IMV, toxicomanies	-
population générale	10 184	13 703	62 216	1 260	5 757

Etude	APARASU	DEMANGE	RASCHETTI	PERAULT
Lieu	Etats-Unis	Saint Dié	Milan	Poitiers
Méthode	rétrospectif, transversal	prospectif	prospectif	prospectif
Période	1992	1996	1994-1995	-
durée étude	4 semaines	12 mois	12 semaines	27 jours
Critères d'inclusion	EIM	EIM (+IMV séparés)	EIM, doses infrathérapeutiques	EIM
Critères d'exclusion	IMV, surdosages, toxicomanies doses infrathérapeutiques	soins externes	IMV	-
population générale	-	4 951	5 497	1 235

Etude	SCHNEEWEISS	OLIVIER	WASSERFALLEN	HAFNER	QUENAU
Lieu	Dresde, Rostock, Iena	Toulouse	Lausanne	Peoria	France
Méthode	prospectif	prospective	prospectif	rétrospectif	prospectif transversal
Période	1997-1998	1998	1994	1997	1999
durée étude	5 trimestres	4 semaines	6 mois	3 mois	2 semaines
Critères d'inclusion	EIM	EIM	EIM	EIM, IMV,	EIM
Critères d'exclusion	-	IMV, soins externes	addictions, transferts, consultation < 6h	addiction	IMV
population générale	-	671	4 840	13 004	1 937

Etude	BUDNITZ
Lieu	Etats-Unis
Méthode	rétrospectif transversal
Période	2002
durée étude	2,5 mois
Critères d'inclusion	E.I.M.
Critères d'exclusion	I.M.V. Toxicomanies
population générale	90 810

VU

NANCY, le 7 septembre 2007

Le Président de Thèse

Professeur A. BELLOU

NANCY, le 7 septembre 2007

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur P. NETTER

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 11 septembre 2007

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RESUME DE LA THESE

Ce travail décrit et commente les résultats d'une étude rétrospective relative à des patients traités au service d'accueil des urgences pour une pathologie suspectée d'origine iatrogénique médicamenteuse.

Sur une période de 1 an, les dossiers de 225 patients étaient inclus dans l'étude (0,6% des patients traités dans ce service). 50% de ces 225 patients avaient plus de 57 ans. Le sex-ratio était de 0,73.

Les symptômes dermatologiques, neuropsychiatriques et O.R.L. représentaient plus de la moitié des effets indésirables répertoriés. Les pathologies les plus fréquentes, tout organe confondu, étaient les hémorragies médicamenteuses. Une hospitalisation était nécessaire pour 31% des patients.

Près du quart des patients prenaient 7 médicaments ou plus. Les groupes médicamenteux les plus souvent incriminés étaient les anti-agrégants plaquettaires (10,5%), les antihypertenseurs (10,5%), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (9,5%) et les anticoagulants oraux (9%).

TITRE EN ANGLAIS

Study of drug-related illness in an emergency department of Nancy University Hospital Center. Retrospective survey for a period of one year.

THESE : MEDECINE GENERALE – ANNEE 2007

MOTS CLEFS:

Toxicité des médicaments

Vigilance produits de santé

Service urgences

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
