



**Iatrogénie médicamenteuse source
d'hospitalisation chez l'adulte et
l'enfant : incidence, caractérisation et
évitabilité.
Etude IATROSTAT**

Rapport d'étude

Association Française des Centres Régionaux
et de Référence en Pharmacovigilance

Remerciements

Le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance remercie très chaleureusement les chefs de service et l'ensemble des équipes des établissements de santé ayant accepté de participer à cette étude.

CH ALBI, CH ANGOULEME, CH ANTIBES, CH ARCACHON, CH AULNAY, CH AVIGNON, CH BEAUVAIS, CH BEZIERS, CH CALAIS, CH LE HAVRE, CH CHALON SUR SAONE, CHR METZ, CHR ORLEANS, CH DOUARNENEZ, CH GIVORS, CH HAGUENAU, CH LISIEUX, CH LONGJUMEAU, CH LUNEVILLE, CH MEAUX, CH METZ, CH MONTLUCON, CH MONTREUIL, CH ROANNE, CH SAINT MALO, CH SAINT NAZAIRE, CH SARLAT, CH SAUMUR, CH ST YRIEIX LA PERCHE, CH THANN, CH TROYES, CH VALENCIENNES, CH VERSAILLES, CH VESOUL, CH VIERZON, CH VOIRON, AP-HM MARSEILLE, AP-HP CHARLES FOIX, AP-HP COCHIN, AP-HP FOCH, AP-HP HEGP, AP-HP HENRI MONDOR, AP-HP LARIBOISIERE, AP-HP PITIE-SALPETRIERE, AP-HP ST ANTOINE, CHU AMIENS, CHU ANGERS, CHU BESANCON, CHU BORDEAUX, CHU BREST, CHU CAEN, CHU CLERMONT-FERRAND, CHU DIJON, CHU GRENOBLE, CHU LILLE, CHU LIMOGES, HOSPICES CIVILS LYON, CHU MONTPELLIER, CHU NANCY, CHU NANTES, CHU NICE, CHU POITIERS, CHU REIMS, CHU RENNES, CHU ROUEN, CHU ST ETIENNE, CHU STRASBOURG, CHU TOULOUSE, CHU TOURS

Nous remercions également Alexandre Garnier, data manager de l'unité fonctionnelle de Recherche Clinique du Service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance du CHU de Limoges, Loïc Marais de la Direction de Recherche et de l'Innovation du CHU de Limoges pour la gestion administrative de cette étude. Enfin, nous remercions Mehdi Benkebil et Pascal Auriche de la Direction de la Surveillance à l'ANSM pour l'extraction des données de la base nationale de pharmacovigilance.

Association Française des Centres Régionaux
et de Référence en Pharmacovigilance

Table des matières

1. Résumé/Abstract.....	7
2. Financement, données réglementaires et groupes de travail.....	11
2.1 Financement.....	11
2.2 Données réglementaires.....	11
2.3 Investigateur principal – coordination scientifique.....	11
2.4 Co-investigateurs.....	12
2.5 Membres du groupe de pilotage.....	13
2.6 Membres du comité scientifique.....	13
2.7 Membres du comité d'évaluation des effets indésirables (CEEI).....	13
3. Contexte.....	14
4. Objectifs.....	15
5. Méthodes.....	16
5.1 Type d'étude.....	16
5.2 Population.....	16
5.2.1 Nombre de sujets nécessaires.....	16
5.2.2 Tirage au sort et plan de sondage.....	17
5.3 Déroulement de l'étude.....	17
6. Résultats.....	24
6.1 Population de l'étude.....	24
6.2 Patients hospitalisés pour un effet indésirable médicamenteux.....	27
6.3 Description des effets indésirables médicamenteux.....	31
6.4 Description des médicaments impliqués dans les effets indésirables.....	34
6.5 Situations de non-conformité de l'utilisation des médicaments impliqués dans la survenue des effets indésirables médicamenteux.....	37
6.6 Indicateurs de la iatrogénie médicamenteuse conduisant à une hospitalisation en France.....	41
6.7 Comparaison des résultats de la iatrogénie médicamenteuses en France entre l'étude EMIR (2007) et l'étude IATROSTAT (2018).....	45
7. Discussion.....	47
8. Conclusion.....	54
9. Annexes.....	59

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AOD : Anticoagulant oral direct

ATC : Anatomical Therapeutic Classification (système international de classification anatomique, thérapeutique et chimique des médicaments)

ATIH : Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

AVK : Anti-vitamine K

BNPV : Base Nationale de Pharmacovigilance

CEEI : Comité d'Evaluation des Effets Indésirables

CH : Centre Hospitalier

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

e-CRF : e-Case Report Form (cahier d'observation en ligne)

EIM : Effet Indésirable Médicamenteux

EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque (étude EMIR)

ENEIS : Enquête Nationale sur les Evénements Indésirables graves associés aux Soins

HLGT : High Level Group Terms

IQR : Inter-Quartile

MCO : Médecine-Chirurgie-Obstétrique

MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RFCRPV : Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

SOC : System Organ Classes

Liste des tableaux

Tableau 1 - Répartition des catégories de service entre CH et CHU participant à l'étude IATROSTAT (France, 2018)

Tableau 2 – Répartition des patients admis dans les CH et CHU par catégorie de service inclus dans l'étude IATROSTAT (France, 2018)

Tableau 3 – Caractéristiques des patients hospitalisés inclus dans l'étude IATROSTAT par catégorie d'établissements hospitaliers (France, 2018)

Tableau 4 – Répartition des patients hospitalisés pour un effet indésirable médicamenteux par catégorie de service entre CH et CHU (IATROSTAT, France, 2018)

Tableau 5 – Comparaison des caractéristiques des patients hospitalisés pour un effet indésirable médicamenteux et des patients hospitalisés pour un autre motif (IATROSTAT, France, 2018)

Tableau 6 – Répartition des effets indésirables médicamenteux par organe (classification MedDRA au niveau SOC (System Organ Classes)) (IATROSTAT, France, 2018)

Tableau 7 – Répartition des médicaments impliqués dans un effet indésirable conduisant à une hospitalisation selon la classification ATC (niveau 1) (IATROSTAT, France, 2018)

Tableau 8 – Répartition des médicaments impliqués dans un effet indésirable conduisant à une hospitalisation selon la classification ATC (niveau 3) (IATROSTAT, France, 2018)

Tableau 9 – Situation de non-conformité dans l'utilisation des médicaments impliqués dans les cas d'EIM conduisant à une hospitalisation (IATROSTAT, France, 2018)

Tableau 10 : Principales situations de non-conformité conduisant à une hospitalisation pour EIM (IATROSTAT, France, 2018)

Tableau 11 - Proportions des hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux selon l'âge (IATROSTAT, France, 2018)

Tableau 12 – Proportions des hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux selon le type d'établissement et service (IATROSTAT, France, 2018)

Tableau 13 - Estimation du nombre annuel d'hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux dans les services court séjour de spécialités médicales dans les hôpitaux publics en France métropolitaine (2018, IATROSTAT)

Tableau 14 - Estimation du nombre annuel de décès après une hospitalisation pour un effet indésirable médicamenteux (suivi à 1 mois) dans un service court séjour de spécialités médicales dans les hôpitaux publics en France métropolitaine (2018, IATROSTAT)

Tableau 15 - Comparaison du profil d'effets indésirables médicamenteux conduisant à une hospitalisation dans un service court séjour de spécialités médicales dans les hôpitaux publics en France métropolitaine entre l'étude EMIR (2007) et l'étude IATROSTAT (2018)

Tableau 16 – Comparaison du profil de médicaments impliqués dans les effets indésirables médicamenteux conduisant à une hospitalisation dans un service court séjour de spécialités médicales dans les hôpitaux publics en France métropolitaine en France entre l'étude EMIR (2007) et l'étude IATROSTAT (2018)

Listes des figures

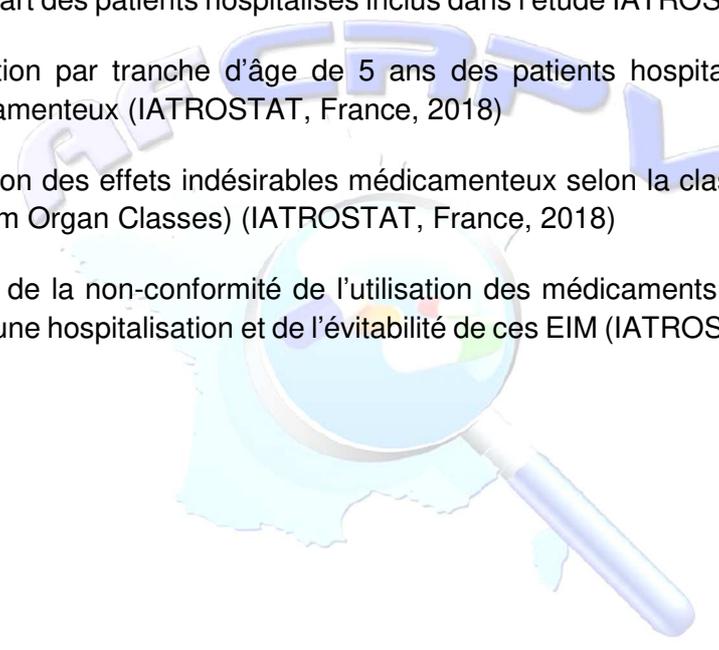
Figure 1 : Algorithme d'évaluation de la conformité de l'utilisation des médicaments impliqués dans la survenue des effets indésirables médicamenteux (EIM) et de l'évitabilité de ces EIM (9)

Figure 2 – Flow-chart des patients hospitalisés inclus dans l'étude IATROSTAT (France, 2018)

Figure 3- Répartition par tranche d'âge de 5 ans des patients hospitalisés pour un effet indésirable médicamenteux (IATROSTAT, France, 2018)

Figure 4- Répartition des effets indésirables médicamenteux selon la classification MedDRA par organe (System Organ Classes) (IATROSTAT, France, 2018)

Figure 5- Analyse de la non-conformité de l'utilisation des médicaments impliqués dans les EIM conduisant à une hospitalisation et de l'évitabilité de ces EIM (IATROSTAT, France, 2018)



Association Française des Centres Régionaux
et de Référence en Pharmacovigilance

1. Résumé/Abstract

Résumé

Introduction : Dans la dernière enquête nationale sur la iatrogénie médicamenteuse (étude EMIR), réalisée en 2007 par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), l'incidence des hospitalisations liées aux effets indésirables médicamenteux (EIM) avait été estimée à 3,6%. Depuis, des actions de prévention ont été menées et plusieurs nouvelles classes pharmacologiques ont été mises sur le marché (anticoagulants oraux directs, incrélinomimétiques, thérapies ciblées/immunothérapies...), pouvant conduire à modifier le profil de la iatrogénie médicamenteuse en France. Les différentes affaires sanitaires liées aux médicaments et leur médiatisation, ou la mise en place des recommandations temporaires d'utilisation ont pu par ailleurs modifier le comportement des prescripteurs et des patients par rapport à l'utilisation des médicaments.

Objectif : Estimer l'incidence des hospitalisations liées à un EIM en France.

Méthodes : Le réseau français des 31 CRPV a conduit une étude prospective multicentrique sur un échantillon de 141 services de court séjour de spécialités médicales tirés au sort dans 69 établissements publics hospitaliers de France métropolitaine. Les patients admis pendant 14 jours consécutifs dans ces services étaient inclus dans l'étude. En cas d'hospitalisation pour EIM, un pharmacovigilant procédait au recueil des données et réalisait l'analyse clinico-pharmacologique du cas. Un comité indépendant d'évaluation des EIM a validé les cas, la conformité ou non de l'utilisation des médicaments impliqués dans la survenue d'un EIM et a déterminé l'évitabilité de chacun de ces EIM.

Résultats : Parmi les 3648 patients inclus entre avril et juillet 2018, 309 étaient hospitalisés en raison d'un EIM, soit une proportion d'hospitalisations liées à un EIM de 8,5% [IC95% : 7,6%-9,4%]. Cette proportion augmentait avec l'âge, passant de 3,3% [IC95% : 1,8%-5,5%] chez les enfants (≤ 16 ans) à 10,6% [IC95% : 9,3%-12,0 %] chez les aînés (≥ 65 ans). Les effets hémorragiques étaient les EIM les plus fréquents (8,8%), suivis des atteintes hématologiques (anémie, bicytopénie, pancytopenie, aplasie, 6,5%), des insuffisances rénales aiguës (6,3%), des troubles hydro-électrolytiques (6,0%) et des chutes (5,2%). Les médicaments les plus impliqués étaient les antinéoplasiques (15,1%) avec, en première place les thérapies ciblées (22,8% des antinéoplasiques), suivis des antithrombotiques (11,6%) avec, dans l'ordre les antiagrégants plaquettaires, les antivitamines K et les anticoagulants oraux directs (43,6%, 29,6% et 22,5% respectivement). Les incrélinomimétiques représentaient 19,9% des antidiabétiques impliqués, et les opioïdes 76,7% des antalgiques en cause dans un EIM.

Parmi les 248 patients hospitalisés pour un EIM et pour lesquels les modalités d'utilisation des médicaments étaient évaluables, l'EIM a été jugé évitable dans 16.1% des cas car les médicaments n'avaient pas été utilisés conformément au RCP ou autres recommandations thérapeutiques de sociétés savantes. Les principales situations de non-conformité étaient le non-respect de la dose ou de la durée d'utilisation (27,9%), d'une mise en garde (23,2%), ou d'une précaution d'emploi (18,6%) du médicament impliqué dans l'EIM. Il n'y avait aucun cas de transgression d'une contre-indication. Dans 11,6% des situations de non-conformité, l'automédication inappropriée et le mésusage par le patient étaient en cause.

L'extrapolation de ces résultats à partir des données d'hospitalisation de 2018 permet d'estimer à environ 212 500 [IC95% : 190 000 – 235 000] le nombre incident annuel d'hospitalisations liées à un EIM dans les services court séjour de spécialités médicales du secteur public hospitalier en France métropolitaine. Enfin, le taux de mortalité après une hospitalisation pour un EIM, après un mois de suivi, était estimé à 1,3% [IC95% : 0,4%-3,1%], soit environ 2 760 [IC95 % : 850 – 6 587] décès par an en France.

Conclusion : Plus de 10 ans après la dernière étude nationale, la iatrogénie médicamenteuse conduisant à une hospitalisation, est en augmentation. Elle reste corrélée à l'âge, touchant de façon plus importante les personnes âgées. Le profil des médicaments a évolué avec une part importante liée à de nouvelles classes pharmacologiques (thérapies ciblées, anticoagulants oraux directs, incrétinomimétiques), mais également aux opioïdes. Dans 16,1% des cas, l'EIM a été jugé évitable.

Ces éléments doivent conduire à engager une réflexion approfondie autour des points clefs suivants :

- Des actions de prévention ciblées sur les classes médicamenteuses les plus à risque
- Une promotion du bon usage des médicaments
 - o auprès des professionnels de santé : mise à jour rapide, accès facile et respect des RCP et recommandations thérapeutiques
 - o auprès de la population : information éclairée et compréhensible pour les malades (renforcement de l'information dans les notices, éducation thérapeutique, campagnes d'information).

Abstract

Introduction: In the last national survey on hospital admissions related to adverse drug reactions (ADR-HA), conducted in 2007 by the French Regional Centres of Pharmacovigilance (FRCPV), the estimated incidence was 3.6 % (EMIR study). Since then, prevention measures have been undertaken and several new drug classes have been put on the market (direct oral anticoagulants, incretinomimetics, targeted treatments/immunotherapy...) which could modify the spectrum of adverse drug effects in France. The various health problems raised by some drugs and their media coverage as well as the implementation of temporary recommendations for use may have modified the behavior of both prescribers and patients regarding drug use.

Objective: To assess the incidence of ADR-HA in France.

Methods: The FRCPV network conducted a prospective multicentre study on a sample of 141 short-stay specialist medical wards, randomly selected in 69 public hospitals in metropolitan France. Patients admitted to these wards for 14 consecutive days were included. In the case of ADR-HA, a pharmacovigilance specialist collected data and evaluated the case. An independent ADR review committee validated the case, the potential compliance or not of drug use involved in the ADR occurrence, and the preventability of this ADR.

Results: Out of the 3648 patients included in the study between April and July 2018, 309 were admitted to hospital due to an ADR. The proportion of ADR-HA was 8.5% [CI95%: 7.6%-9.4%]. This proportion increased with age, from 3.3% [CI95%: 1.8%-5.5%] in children (≤ 16 years) to 10.6% [CI95%: 9.3%-12.0%] in older adults (≥ 65 years). Hemorrhagic events were the most common ADR-HA (8.8%), followed by hematological disorders (anemia, bicytopenia, pancytopenia, aplasia, 6.5%), acute renal failure (6.3%), fluid and electrolyte disorders (6.0%), and falls (5.2%). The drugs most often involved were antineoplastics (15.1%), with in first place targeted therapies (22.8% of antineoplastics), followed by antithrombotics (11.6%), with in the order antiplatelet agents, antivitamin K and direct oral anticoagulants (43.6%, 29.6% and 22.5% respectively). Incretinomimetics accounted for 19.9% of the antidiabetics' ADRs, and opioids for 76.7% of the analgesics.

Among the 248 patients admitted to hospital with an ADR and whose drug use patterns could be assessed, ADRs were considered as preventable in 16.1% of the cases because the drugs had not been used in accordance with the SPCs or other therapeutic guidelines. The main conditions for non-compliance conditions were failure to comply with a dose or duration of use

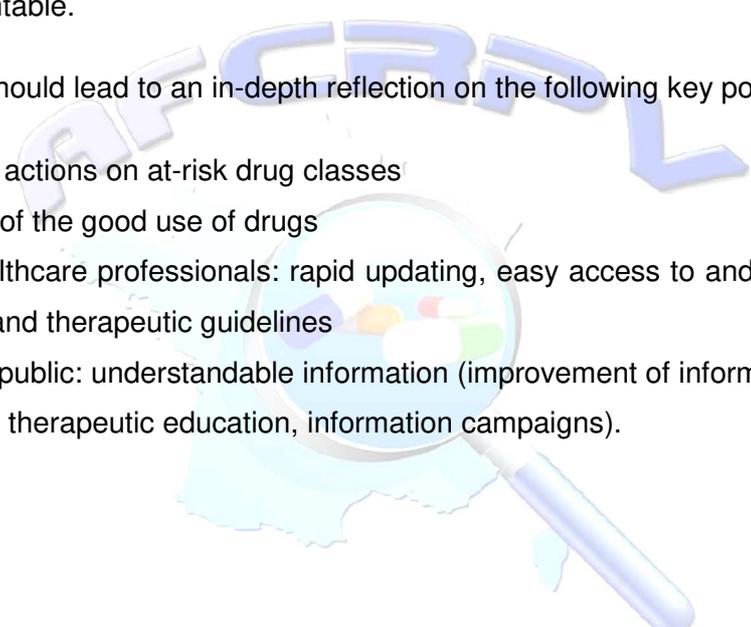
(27.9%), or a warning (23.2%), or a precaution of use (18.6%) of the drugs involved in the ADRs. There were no cases of contraindication. In 11.6% of the non-compliance conditions, inappropriate self-medication and misuse by the patient were in cause.

Extrapolation of these results allows to estimate at approximately 212 500 [95% CI: 190 000 - 235 000] the annual incident number of ADR-HA in short-stay specialist medical wards in the public hospital sector in metropolitan France in 2018. The mortality rate after admission for an ADR, after a one month follow-up, was estimated at 1.3% [CI95%: 0.4%-3.1%], approximately 2 760 [CI95%: 850-6 587] deaths per year in 2018.

Conclusion: More than 10 years after the last national study, ADR-HA is increasing. It remains correlated with age, particularly in the older population. The profile of drugs has changed with a significant proportion linked to new pharmacological classes (targeted therapies, direct oral anticoagulants, incretinomimetics), but also to opioids. In 16.1% of cases, ADRs were considered preventable.

These elements should lead to an in-depth reflection on the following key points:

- Preventive actions on at-risk drug classes
- Promotion of the good use of drugs
 - o for healthcare professionals: rapid updating, easy access to and compliance with SPCs and therapeutic guidelines
 - o for the public: understandable information (improvement of information in package inserts, therapeutic education, information campaigns).



Association Française des Centres Régionaux
et de Référence en Pharmacovigilance

2. Financement, données réglementaires et groupes de travail

2.1 Financement

Appel d'offre ANSM sur thématiques ciblées dans le domaine des produits de santé 2016

Thème : Etude de la iatrogénie médicamenteuse en France

Promotion : CHU de Limoges

2.2 Données réglementaires

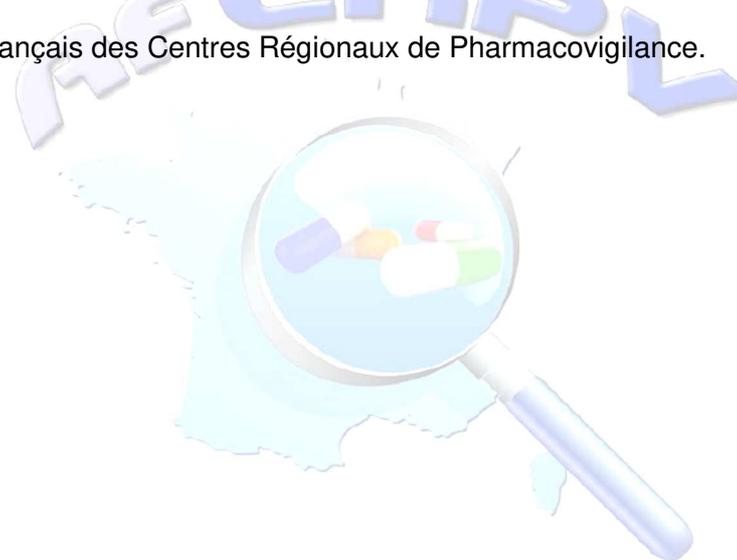
Comité d'éthique du CHU de Limoges (n°213-2016-27) : avis favorable le 8 décembre 2016.

Déclaration CNIL selon la méthode MR-003 le 14 décembre 2016.

2.3 Investigateur principal – coordination scientifique

Pr Marie-Laure LAROCHE, Service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance, Centre Régional de Pharmacovigilance, de Pharmaco-épidémiologie et d'Information sur le médicament, Centre Hospitalier Universitaire de Limoges, Limoges, France

Pour le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.



Association Française des Centres Régionaux
et de Référence en Pharmacovigilance

2.4 Co-investigateurs

Le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)

Liste des partenaires			
N° de l'équipe	Co-investigateur référent	Nom de l'équipe	Ville
1	V. GRAS-CHAMPEL	CRPV	Amiens
2	L. LAGARCE	CRPV	Angers
3	M-B. VALNET-RABIER	CRPV	Besançon
4	A. PARIENTE	CRPV	Bordeaux
5	C. GUIHARD	CRPV	Brest
6	S. FEDRIZZI	CRPV	Caen
7	M. ZENUT	CRPV	Clermont-Ferrand
8	A. DAUTRICHE	CRPV	Dijon
9	M. LEPELLEY	CRPV	Grenoble
10	S. GAUTIER	CRPV	Lille
11	M-L. LAROCHE	CRPV	Limoges
12	A. GOURAUD	CRPV	Lyon
13	J. MICALLEF	CRPV	Marseille
14	J-L. FAILLIE	CRPV	Montpellier
15	M. YELEHE-OKOUMA	CRPV	Nancy
16	G. VEYRAC	CRPV	Nantes
17	M. DRICI	CRPV	Nice
18	V. FULDA	CRPV	Paris HEGP
19	L. THOMAS	CRPV	Paris Henri Mondor
20	S. GINISTY	CRPV	Paris Fernand Widal
21	B.LEBRUN-VIGNES	CRPV	Paris Pitié Salpêtrière
22	J. MICHOT	CRPV	Paris St Antoine
23	L. CHOUCHANA	CRPV	Paris Cochin
24	E.BOUQUET	CRPV	Poitiers
25	T. TRENQUE	CRPV	Reims
26	E. POLARD	CRPV	Rennes
27	N. MASSY	CRPV	Rouen
28	M-N. BEYENS	CRPV	Saint-Etienne
29	M. TEBACHER-ALT	CRPV	Strasbourg
30	C. DE CANECAUDE	CRPV	Toulouse
31	A-P. JONVILLE-BERA	CRPV	Tours

2.5 Membres du groupe de pilotage

nom et prénom	Nom de l'équipe	Ville
M-B. VALNET-RABIER	CRPV	Besançon
M. ZENUT	CRPV	Clermont-Ferrand
M-L. LAROCHE	CRPV	Limoges
N. PETITPAIN	CRPV	Nancy
M. DRICI	CRPV	Nice
M.C PERAULT-POCHAT	CRPV	Poitiers
A-P. JONVILLE-BERA	CRPV	Tours
P. MAISON	ANSM	St-Denis

2.6 Membres du comité scientifique

nom et prénom	Nom de l'équipe	Ville
L. LAGARCE	CRPV	Angers
A. PARIENTE	CRPV	Bordeaux
S. GAUTIER	CRPV	Lille
M-L. LAROCHE	CRPV	Limoges
J. MICALLEF	CRPV	Marseille
J-L. FAILLIE	CRPV	Montpellier
M-N. BEYENS	CRPV	Saint-Etienne

2.7 Membres du comité d'évaluation des effets indésirables (CEEI)

nom et prénom	Nom de l'équipe	Ville
V. GRAS-CHAMPEL	CRPV	Amiens
H. JANTZEM	CRPV	Brest
S. FEDRIZZI	CRPV	Caen
A. GOURAUD	CRPV	Lyon
J.MAHE	CRPV	Nantes
B. LEBRUN-VIGNES	CRPV	Paris Pitié Salpêtrière
L. CHOUCHANA	CRPV	Paris Cochin
L. TRIQUET	CRPV	Rennes
N. MASSY	CRPV	Rouen
M. TEBACHER-ALT	CRPV	Strasbourg
C. DE CANECAUDE	CRPV	Toulouse

3. Contexte

La iatrogénie médicamenteuse a des répercussions majeures en terme de morbi-mortalité et de coût. C'est le rôle de la pharmacovigilance de détecter, d'identifier, de recenser, d'analyser les cas d'effets indésirables médicamenteux (EIM) dans l'objectif de les prévenir et de fournir aux décideurs les informations indispensables à une prise de décision adaptée.

En France, la pharmacovigilance institutionnelle repose sur un réseau de 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), réunis sous l'égide du réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance (RFCRPV). Ce maillage du territoire national permet une proximité de terrain opérationnelle avec les professionnels de santé, facilitant le repérage, l'identification, l'évaluation et l'aide à la prise en charge des effets indésirables médicamenteux. Ce réseau permet une mutualisation des notifications d'effets indésirables entre les centres et une centralisation au sein d'une base nationale de pharmacovigilance, gérée par l'ANSM, permettant une grande réactivité pour l'émergence de signaux de pharmacovigilance.

Plusieurs études épidémiologiques ont déjà été menées par les CRPV en France pour évaluer la iatrogénie médicamenteuse, en particulier sur les effets indésirables conduisant à une hospitalisation. En 1997, le RFCRPV avait conduit une étude transversale un jour donné montrant une prévalence des EIM en milieu hospitalier de 10,3% (1). En 1998, le RFCRPV avait réalisé une étude d'incidence sur les hospitalisations liées aux EIM qui retrouvait que 3,2% des hospitalisations étaient secondaires à la survenue d'un EIM (2). Ces deux études, les premières réalisées à l'échelle nationale, ont permis d'estimer l'importance et la nature des EIM. Les résultats de l'étude d'incidence de 1998 ont notamment été à l'origine du « programme AVK » mené par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) et le réseau des CRPV. En 2006-2007, une nouvelle étude d'incidence des hospitalisations liées à des effets indésirables des médicaments avait été conduite par le réseau des CRPV (étude EMIR) sur un échantillon représentatif des services de spécialités médicales des hôpitaux publics de France métropolitaine. Les résultats étaient proches de ceux de l'étude de 1998, soit 3,6% des hospitalisations liées à la survenue d'un EIM (4). Un tiers des hospitalisations liées à un effet indésirable était évitable et les saignements, en particulier avec les antivitamines K (AVK), étaient encore les effets indésirables les plus fréquents malgré le « Programme AVK ». Enfin, en 2009, une étude de prévalence des effets indésirables des médicaments chez les sujets atteints d'une maladie d'Alzheimer ou autres maladies apparentées (étude PEIMA) avait été conduite par le réseau des CRPV en vue de

répondre à la mesure 14 du Plan Alzheimer 2008-2012, permettant d'estimer une prévalence de survenue des EIM de 5% et de décrire le profil des effets indésirables dans cette population particulière (5).

L'enquête nationale EMIR avait permis de donner l'ampleur de la iatrogénie médicamenteuse conduisant à une hospitalisation en France, mais ces données ont maintenant plus de dix ans. Depuis, plusieurs nouvelles classes pharmacologiques ont été mises sur le marché (anticoagulants oraux directs, incrétinomimétiques, thérapies dites ciblées/immunothérapies...), pouvant conduire à modifier le profil de la iatrogénie médicamenteuse en France. Par ailleurs, des actions de prévention régionales ou nationales, les différentes affaires sanitaires liées aux médicaments ainsi que leur médiatisation et la mise en place de recommandations temporaires d'utilisation (RTU) ont pu modifier le comportement des prescripteurs et des patients. Dans ce contexte, une nouvelle étude nationale visant à décrire les hospitalisations liées à un EIM dans les hôpitaux publics en France métropolitaine a été réalisée en vue de la comparer aux données de l'étude EMIR.

4. Objectifs

L'objectif de l'étude était d'estimer l'incidence des hospitalisations motivées par la survenue d'un effet indésirable médicamenteux (EIM) en France.

Les objectifs spécifiques étaient :

- d'estimer la proportion d'hospitalisations liées à un EIM et le nombre incident d'hospitalisation pour EIM dans les services de court séjour de spécialités médicales d'un hôpital public en France métropolitaine en 2018.
- de décrire la nature des effets indésirables conduisant une hospitalisation
- de décrire les médicaments les plus fréquemment impliqués
- d'estimer la part de la non-conformité de l'utilisation des médicaments impliqués dans les EIM,
- d'estimer la part de l'évitabilité de l'EIM dans les cas avec une non-conformité de l'utilisation des médicaments impliqués
- de comparer les résultats à ceux obtenus lors de l'étude EMIR en 2006-2007
- de présenter des indicateurs de surveillance de la iatrogénie médicamenteuse grave en France.

5. Méthodes

5.1 Type d'étude

Il s'agissait d'une étude prospective multicentrique menée par les 31 CRPV, sur un échantillon de services de spécialités médicales court séjour (excluant les hospitalisations de jour et séjours programmés) tirés au sort à partir de l'ensemble des Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) et des Centres Hospitaliers (CH) de France métropolitaine, représentatif du système hospitalier public en France.

D'après les données du Ministère de la Santé, en 2018, les établissements de santé publics de type CHU/CHR et CH étaient au nombre de 1140 (178 CHU/CHR et 962 CH), sur un total de 1389 établissements de santé en secteur public en France (7-8). Les établissements de santé publics de type CHU/CHR et CH représentaient donc 82% de l'ensemble des établissements de santé publics en France.

La période d'inclusion totale s'étendait entre le 10 avril et 14 juillet 2018 ; chacun des services tirés au sort participait pour une période de 14 jours consécutifs.

5.2 Population

La population-cible (population d'extrapolation des résultats de l'étude) était constituée de l'ensemble des patients hospitalisés dans un service court séjour de spécialité médicale d'un hôpital public (CHU, CH) en France métropolitaine en 2018.

La population-source était constituée par l'ensemble des patients admis à l'hôpital dans les services court séjour de spécialités médicales des établissements publics tirés au sort pendant la période de 14 jours consécutifs (période correspondant à leur participation à l'enquête).

5.2.1 Nombre de sujets nécessaires

Le nombre de sujets à inclure a été estimé afin de garantir l'observation d'environ 200 cas d'EIM, nombre fixé pour refléter la variété des effets indésirables, tant en termes de nature d'effet indésirable que de médicaments en cause. Ce nombre a été déterminé à partir des résultats de l'étude EMIR réalisée en 2006, dans laquelle la proportion d'hospitalisations en service de spécialités médicales motivées par la survenue d'un EIM a été estimée à 3,6% (4). Une taille d'échantillon de 1333 patients permettrait d'obtenir une proportion de cet ordre avec une précision de plus ou moins 1%. Sur la même base et pour permettre l'observation d'au moins 200 cas d'EIM ayant motivé une hospitalisation, le nombre de sujets à inclure nécessaire a été estimé à 5556.

Au regard du nombre moyen d'inclusions réalisées par les services participant lors de l'étude EMIR, le nombre de service à tirer au sort pour permettre le recrutement des 5556 patients requis a été évalué à 140 services.

5.2.2 Tirage au sort et plan de sondage

La liste des établissements publics de santé et leur nombre de lits de services de spécialités médicales ont été établis à partir des données du répertoire FINESS (Fichier national des établissements sanitaires et sociaux) et de l'annuaire de la FHF (Fédération Hospitalière de France)

Pour chaque région française correspondant au territoire d'intervention des CRPV, un nombre de services à inclure a été déterminé en fonction du rapport du nombre de lits d'hospitalisation dans ce territoire sur le nombre total de lits d'hospitalisation de l'ensemble du territoire français métropolitain. Le nombre de services en région a été réparti équitablement selon le nombre de CRPV dans la région (nombre allant de 1 jusqu'à 6 pour l'Île de France par exemple). Chacun des 31 CRPV était ainsi chargé de 3 à 7 services. Le choix des services inclus dans chaque établissement a été attribué aléatoirement mais de manière à ce que l'ensemble des services inclus couvre les différentes catégories de services de spécialités médicales ciblés dans l'étude : pédiatrie, oncopédiatrie, neuropédiatrie, cardiologie, dermatologie, endocrinologie, hépato-gastro-entérologie, gériatrie, gynéco-obstétrique, hématologie, maladies infectieuses, médecine interne, médecine polyvalente, neurologie, néphrologie, oncologie, pneumologie, rhumatologie. Pour permettre une répartition des différents types d'établissements hospitaliers, pour chaque CRPV, le nombre de services a été réparti entre le CHU dont dépend le CRPV et un ou deux centres hospitaliers périphériques tirés au sort parmi la liste des centres hospitaliers périphériques du territoire couvert par le CRPV. Chaque CRPV était ainsi en charge de 2 à 3 services de CHU et 1 à 4 services de centres hospitaliers périphériques participant à l'étude.

5.3 Déroulement de l'étude

Chacun des 31 CRPV était investigateur dans sa zone géographique d'intervention. En raison de l'importance du diagnostic d'EIM, l'enquête a été réalisée dans chaque centre par une ou plusieurs personnes de l'équipe du centre rompues à la pharmacovigilance.

Après tirage au sort des services, chacun des CRPV prenait contact avec l'équipe médicale du service tiré au sort pour présenter l'étude et obtenir un accord de participation. En cas de refus, un nouveau service était tiré au sort.

En concertation avec le chef de service participant et le CRPV, une date de début pour les 14 jours consécutifs d'inclusion était fixée. A partir de cette date, une personne du service établissait un registre des entrées en notifiant chaque jour sur une fiche spécifique l'identité des patients entrants pendant 14 jours consécutifs. Le principe retenu pour les consentements - accepté par la CNIL et le comité d'éthique – dans cette étude observationnelle était d'informer tous les patients entrants de l'existence de l'étude à l'aide d'une fiche d'information (Annexe 1). Ceux qui refusaient que leurs données de santé soient utilisées signaient le document de refus.

Les équipes des CRPV se rendaient dans les services tirés au sort pour identifier les admissions motivées par un effet indésirable médicamenteux et assurer le suivi ultérieur de ces patients au-delà de la période d'inclusion (soit par une visite sur place soit par tout moyen approprié comme téléphone, courrier, courrier électronique). Il était en effet important de bénéficier d'un recul suffisant pour pouvoir recueillir avec certitude les diagnostics étiologiques des patients inclus dans l'étude. Ce suivi portait également sur tous les entrants pour lesquels aucun diagnostic étiologique n'avait été retenu lors de la dernière visite sur place. Cette période de suivi a été limitée à 1 mois.

Les données ont été collectées par les membres des CRPV après consultation des dossiers médicaux, des résultats de biologie et des examens complémentaires, et après échanges avec le médecin responsable de la prise en charge du patient. Le diagnostic d'effet indésirable ayant entraîné une hospitalisation était validé après discussion entre un (ou plusieurs) médecin(s) du service et l'équipe du CRPV pour identifier un cas, c'est-à-dire un patient hospitalisé pour un EIM. N'ont pas été considérés comme des cas [NR : critères identiques à l'étude EMIR] :

- les patients hospitalisés pour un effet indésirable dans d'autres services hospitaliers et transférés, pendant la période de l'étude, dans un des services tirés au sort (excepté pour les patients d'abord admis dans un service d'urgences ou de réanimation)
- les patients présentant un effet indésirable survenu en cours d'hospitalisation dans d'autres types de service hospitaliers et transférés, pendant la période de l'étude, dans un des services tirés au sort,

- les patients développant un effet indésirable pendant leur séjour dans le service tiré au sort,
- les patients présentant un effet indésirable à l'entrée mais hospitalisés pour un autre motif,
- les patients admis pour une intoxication médicamenteuse volontaire.

Un cahier d'observation électronique (e-CRF) a été développé spécifiquement pour permettre la saisie des dossiers en ligne par les CRPV et l'évaluation des données par le comité d'évaluation des effets indésirables (CEEI), ainsi que pour sécuriser les données transmises. Un data manager a été affecté à la gestion de cet outil en ligne (Capture System par Clinsight®). Les données de l'e-CRF comprenaient des informations identiques pour tous les patients admis (âge, sexe, motif d'hospitalisation, diagnostic retenu, présence d'un événement indésirable médicamenteux) (Annexe 2).

Tous les cas d'EIM colligés par les CRPV ont été enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), conformément aux bonnes pratiques de pharmacovigilance. Les numéros nationaux et locaux des observations saisies dans la BNPV étaient reportés dans l'e-CRF. Cette organisation avait pour objectif d'éviter la double saisie des observations par les CRPV, à la fois dans l'e-CRF et dans la BNPV. Les numéros locaux et nationaux des observations saisies dans la BNPV servaient de numéros d'identification entre les deux bases de données.

Une phase de data management a été conduite entre juillet et août 2018 pour contrôler la qualité des données saisies. En cas de données manquantes ou d'incohérence, les CRPV étaient contactés afin de compléter ou corriger les données renseignées dans l'e-CRF. Le recodage des médicaments selon la classification ATC (Anatomical Therapeutic Classification) a été effectué par l'ANSM. L'ANSM a procédé à une extraction des cas à partir de la liste des numéros locaux et nationaux renseignés dans l'e-CRF. La base e-CRF de l'étude et la base extraite de la BNPV ont été ensuite réconciliées (octobre 2018).

Après cette étape, les cas recueillis et codés ont pu être réévalués par le Comité d'évaluation des effets indésirables (CEEI). Ce travail s'est déroulé entre novembre 2018 et mai 2019, entre novembre et décembre 2020, puis en septembre 2021.

La démarche de validation des cas, d'évaluation de la non-conformité de l'utilisation des médicaments impliqués dans les EIM et l'évitabilité de ces EIM, étaient réalisées cas par cas :

- 1) La définition de l'effet indésirable était celle énoncée dans les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (article R 5121-153 du Code de la Santé Publique) : « 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 ». La méthode d'évaluation des cas reposait sur la méthode d'imputabilité française basée sur des critères sémiologiques, chronologiques et bibliographiques (6).
- 2) La non-conformité de l'utilisation des médicaments impliqués dans la survenue des EIM et l'évitabilité de ces EIM s'appuyaient sur la méthodologie de Jonville-Béra et al (9).

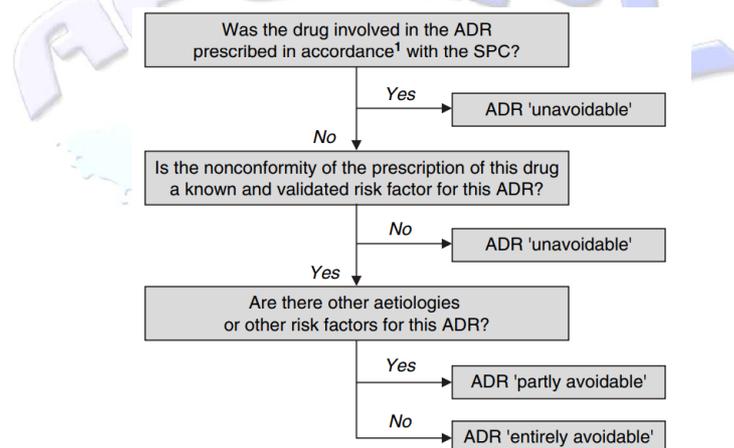


Fig. 1. Criteria used to evaluate the avoidability of each adverse drug reaction (ADR). ¹ In accordance with the sections of SPC: indication, route of administration, dose, treatment duration, dose adaptation, precautions for use, treatment monitoring, absolute contraindications and contraindicated interactions. **SPC** = summary of product characteristics (in the Vidal[®] Dictionary 2002.^[15])

Figure 1 : Algorithme d'évaluation de la non-conformité de l'utilisation des médicaments impliqués dans la survenue des effets indésirables médicamenteux (EIM) et de l'évitabilité de ces EIM (9).

L'évaluation de la non-conformité se référait aux recommandations officielles de l'utilisation du médicament, énoncées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). Les situations de non-conformité étaient les suivantes :

- non-conformité « absolue » : contre-indication (ne doit jamais être transgressée), mise en garde (situation à éviter dans la mesure du possible, sauf après un examen approfondi du rapport bénéfice/risque et impose une surveillance étroite du patient), posologie (dose/durée) non respectée, et indication hors AMM.
- non-conformité « relative » : précaution d'emploi (possible mais après mise en place des recommandations de mesures de prévention pour limiter ou éviter la survenue des effets indésirables)

A ces situations de non-conformité au RCP, ont été ajoutées deux situations de facto non conformes à la bonne utilisation des médicaments (situations à risque) :

- erreur médicamenteuse : omission ou réalisation non intentionnelle d'un acte au cours du processus de soins impliquant un médicament qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient
- autres situations propres aux patients : automédication inappropriée, mésusage

Dans les situations de non-conformité absolue ou relative, il a été évalué si la nature de la non-conformité pouvait être un facteur de risque explicatif de la survenue de l'EIM. Si ce n'était pas le cas, la survenue de l'EIM était alors inévitable (l'EIM serait survenu même en cas de prescription conforme au RCP). Dans les cas de non-conformité de type « indication hors AMM », si la non-conformité n'était pas de nature à influencer la survenue de l'EI, il était alors considéré comme un aléa thérapeutique (exemple : tétracosactide administré en intramusculaire pour des douleurs lombaires et survenue d'une hypokaliémie, effet indésirable classique des corticoïdes, indépendant de l'indication initiale).

Si plusieurs non-conformités étaient identifiées dans un même cas, la non-conformité la plus sévère par rapport au risque de survenue de l'EIM était retenue.

A noter que cette analyse se place strictement sur le plan réglementaire sans prendre en considération la pertinence de la prise en charge. Dans certaines situations qui de prime abord auraient été jugées totalement évitables, le rapport bénéfice-risque de la prise en charge pouvait dépasser les recommandations du RCP. Par exemple dans

l'utilisation d'un produit de contraste iodé (PCI) dans un contexte d'urgence vitale chez un patient avec la notion d'allergie aux PCI, seul un diagnostic allergologique confirmé aurait permis de considérer avec certitude cette situation comme totalement évitable.

Les cas colligés par les CRPV ont été répartis dans 5 groupes de binômes ou trinômes d'évaluateurs du CEEI, en veillant à ce que les évaluateurs n'aient pas à évaluer les cas issus du recrutement effectué dans leur zone géographique. Le binôme ou trinôme se réunissait en audioconférence autant de fois que nécessaire pour statuer sur les cas et compléter la partie correspondante de l'e-CRF. Les évaluateurs disposaient d'un accès spécifique à l'e-CRF et à toutes les fiches contenant le résumé détaillé des observations. Les évaluateurs confirmaient les cas, les médicaments et les effets indésirables codés, puis complétaient la partie sur la non-conformité et l'évitabilité.

Le traitement des données a été conduit en utilisant les logiciels Excel et R.

La proportion des hospitalisations liées à EIM était définie comme le rapport du nombre de patients hospitalisés pour un EIM sur le nombre total de patients hospitalisés sur la même période d'inclusion (14 jours). Le dénominateur répondait aux critères suivants :

- patients admis dans les services tirés au sort pendant 14 jours consécutifs,
- patients informés et non opposés à l'utilisation de leurs données médicales,
- patients n'étant pas admis en hospitalisation de jour et/ou pour une hospitalisation programmée

Le numérateur correspondait à tous les patients dont l'hospitalisation était motivée par un EIM, c'est-à-dire les cas validés par le CEEI.

Par ailleurs, l'analyse a porté sur les points suivants :

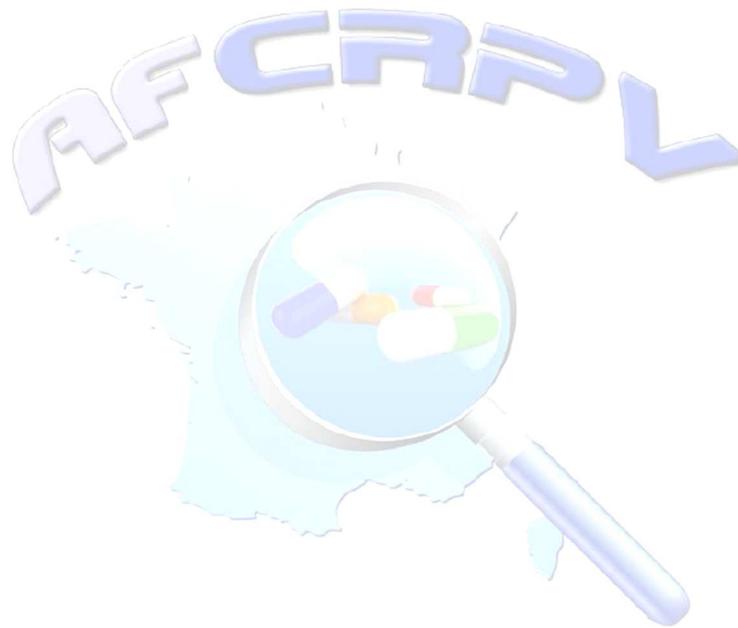
- Type d'effets indésirables (selon la classification MedDRA)
- Catégories de médicaments impliqués (selon la classification ATC)
- Catégorie d'âge (≤ 16 ans (enfants), ≥ 17 ans (adulte), ≥ 65 ans (aînés))
- Conformité de l'utilisation des médicaments impliqués dans les EIM
- Evitabilité des EIM dans les cas de non-conformité de l'utilisation des médicaments impliqués

L'analyse descriptive des variables qualitatives et ordinales présente l'effectif et la fréquence de chaque modalité. Les variables quantitatives sont présentées avec l'effectif, la moyenne,

la médiane et les valeurs extrêmes. L'intervalle de confiance à 95% a été estimé quand nécessaire. Les intervalles de confiance ont été déterminés en utilisant la loi normale.

Pour les comparaisons entre groupes, le seuil de significativité des tests statistiques est fixé à 5% en formulation bilatérale. Ont été utilisés le test du Chi² de Pearson ou le test exact de Fisher (si effectif <5) pour les variables qualitatives, le test de Student ou le test non paramétrique des rangs de Wilcoxon pour comparer les variables quantitatives de 2 groupes indépendants, et une analyse de variance pour comparer les variables quantitatives de plus de 2 groupes indépendants lorsque les hypothèses de normalité des distributions et d'homoscédasticité des variances étaient validés.

Les résultats ont été extrapolés à l'ensemble des hospitalisations complètes en service de médecine ou spécialité médicale au cours d'une année en France métropolitaine à partir des données 2018 de l'ATIH (Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation) (7-8).



Association Française des Centres Régionaux
et de Référence en Pharmacovigilance

6. Résultats

6.1 Population de l'étude

Les inclusions ont été conduites dans 69 établissements publics hospitaliers tirés au sort de type CHU/CHR et CH. Sur un total de 1140 établissements de santé publics de type CHU/CHR et CH (178 CHU/CHR et 962 CH) en 2018 en France, l'étude a donc été conduite sur un échantillon représentant 6% des établissements publics hospitaliers de type CHU/CHR et CH en France.

Au total, 141 services ont participé à l'étude, dont 53,2% (n=75) étaient localisés dans un CHU et 46,8% (n=66) dans un CH. Les services de gériatrie représentaient 10,6% (n=15) des services inclus, les services de pédiatrie 8,5% (n=12). (Tableau 1)

Tableau 1 - Répartition des catégories de service entre CH et CHU participant à l'étude IATROSTAT (France, 2018)

Services	CH	CHU	Ensemble (%)
SECTEUR PEDIATRIQUE	6 (50,0%)	6 (50,0%)	12 (8,5%)
PEDIATRIE	6	3	9 (6,4%)
ONCOLOGIE PEDIATRIQUE		2	2 (1,4%)
NEUROPEDIATRIE		1	1 (0,7%)
SECTEUR ADULTE	60 (46,5%)	69 (53,5%)	129 (91,5%)
GERIATRIE	9	6	15 (10,6%)
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE	5	7	12 (8,5%)
MEDECINE POLYVALENTE	11		11 (7,8%)
MEDECINE INTERNE	5	6	11 (7,8%)
NEUROLOGIE	5	6	11 (7,8%)
NEPHROLOGIE	3	7	10 (7,1%)
CARDIOLOGIE	6	2	8 (5,7%)
ENDOCRINOLOGIE	3	5	8 (5,7%)
DERMATOLOGIE	3	5	8 (5,7%)
PNEUMOLOGIE	4	4	8 (5,7%)
RHUMATOLOGIE	2	6	8 (5,7%)
GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	2	4	6 (4,2%)
MALADIES INFECTIEUSES		6	6 (4,2%)
HEMATOLOGIE		3	3 (2,1%)
ONCOLOGIE	1	2	3 (2,1%)
ENDOCRINOLOGIE-NEPHROLOGIE	1		1 (0,7%)
TOTAL	66 (46,8%)	75 (53,2%)	141 (100,0%)

Au total, 5303 patients ont été hospitalisés entre avril et juin 2018 dans les services participant à l'étude. Après application des critères d'exclusion (patients non informés, opposés à l'utilisation de leurs données de santé, admis en hôpital de jour ou pour un séjour programmé), 3648 patients ont été inclus dans l'étude (Figure 2).

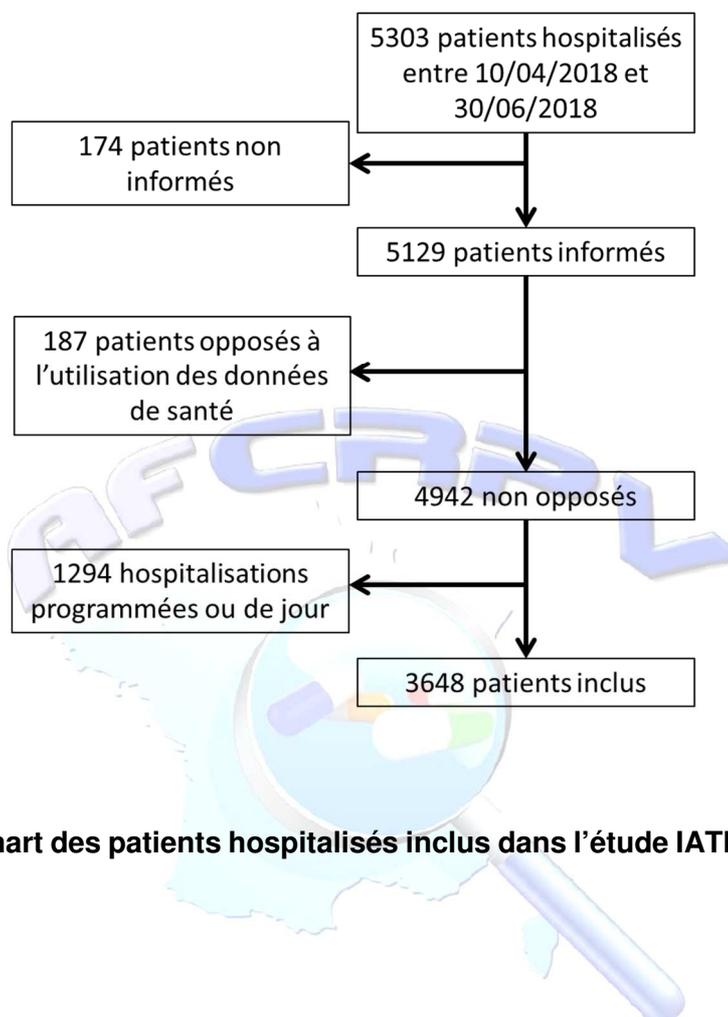


Figure 2 – Flow-chart des patients hospitalisés inclus dans l'étude IATROSTAT (France, 2018)

Parmi les 3648 patients hospitalisés retenus, 1732 (47,5%) étaient admis dans un service d'un CHU et 1916 (52,5%) dans un service d'un CH. Les patients hospitalisés dans un secteur adulte étaient équitablement répartis entre les services de CH (50,3%, n=1649) et de CHU (49,7%, n=1628). Les patients admis dans les services de gériatrie et de cardiologie étaient majoritaires (11,5%, n=420 et 11,4%, n=417, respectivement). (Tableau 2)

Tableau 2 – Répartition des patients admis dans les CH et CHU par catégorie de service inclus dans l'étude IATROSTAT (France, 2018)

Type de service	CH	CHU	Total
SECTEUR PEDIATRIQUE	267*	104*	371*(10,2%)
PEDIATRIE	267	61	328 (9,0%)
NEUROPEDIATRIE		29	29 (0,8%)
ONCOLOGIE PEDIATRIQUE		14	14 (0,4%)
SECTEUR ADULTE	1649	1628	3277 (89,8%)
GERIATRIE	235	185	420 (11,5%)
CARDIOLOGIE	242	175	417 (11,4%)
MEDECINE INTERNE	187	122	309 (8,5%)
NEUROLOGIE	149	160	309 (8,5%)
MEDECINE POLYVALENTE	301		301 (8,1%)
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE	101	181	282 (7,7%)
NEPHROLOGIE	90	119	209 (5,7%)
RHUMATOLOGIE	32	167	199 (5,5%)
GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	83	115	198 (5,4%)
PNEUMOLOGIE	116	80	196 (5,4%)
MALADIES INFECTIEUSES		127	127 (3,5%)
ENDOCRINOLOGIE	41	75	116 (3,2%)
DERMATOLOGIE	38	68	106 (2,9%)
ONCOLOGIE	26	19	45 (1,2%)
HEMATOLOGIE		35	35 (1,0%)
ENDOCRINOLOGIE-NEPHROLOGIE	8		8 (0,2%)
TOTAL	1916 (52,5%)	1732 (47,5%)	3648 (100,0%)

* 12 patients âgés de moins de 16 ans ont été hospitalisés dans le secteur Adulte et 19 patients âgés de plus de 16 ans ont été hospitalisés dans le secteur Pédiatrie.

Association Française des Centres Régionaux
et de Référence en Pharmacovigilance

Tableau 3 – Caractéristiques des patients hospitalisés inclus dans l'étude IATROSTAT par catégorie d'établissements hospitaliers (France, 2018)

	CH	CHU	Total
Effectifs n (%)	1916 (52,5%)	1732 (47,5%)	3648 (100%)
Sexe n (%)			
Homme	927 (48,4%)	858 (49,5%)	1785 (49,0%)
Femme	988 (51,6%)	874 (50,5%)	1862 (51,0%)
Non renseigné	1 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,0%)
Classes d'âge n (%)			
0-16 ans	248 (12,9%)	116 (6,7%)	364 (10,0%)
17-64 ans	555 (28,9%)	723 (41,7%)	1278 (35,0%)
65 ans et plus	1110 (57,9%)	893 (51,6%)	2003 (54,9%)
Non renseigné	3 (0,1%)	0 (0,0%)	3 (0,0%)
Age des patients hospitalisés (n)			
Effectifs (manquants)	1913 (3)	1732 (0)	3645 (3)
Moyenne (ans)	61	60	60
Médiane (ans)	70	65	68
[min-max] (ans)	0-102	0-103	0-103

Parmi ces 3648 patients hospitalisés, on comptait 1862 femmes (51,0%) et 1786 hommes (49,0%), soit un sex-ratio H/F de 0,96. L'âge médian était de 68 ans [moyenne : 60 ans ; min-max : 0-103 ans] (3 données manquantes). Les enfants de 0-16 ans et les patients âgées de 65 ans et plus étaient significativement plus nombreux en CH qu'en CHU (12,9% vs 6,7%, $p < 0,001$; 57,9% vs 51,6%, $p < 0,001$ respectivement). (Table 3)

6.2 Patients hospitalisés pour un effet indésirable médicamenteux

Parmi les 3648 patients admis, 351 l'ont été pour un EIM. Après analyse des données recueillies par les pharmacovigilants et le CEEI, 309 cas ont été retenus (42 cas exclus en raison de critères d'inclusion non respectés).

Parmi ces 309 patients, 161 (52,1%) étaient hospitalisés dans un CHU et 148 (47,9%) dans un CH. Pour les patients hospitalisés dans un secteur adulte, l'origine des observations était équitablement répartie entre les services de CH (48,8%, $n=145$) ou de CHU (51,2%, $n=152$).

Douze observations (3,9%) ont été recueillies chez les enfants, dont deux tiers provenaient d'un CHU. (Tableau 4)

Les patients hospitalisés pour un EIM étaient le plus souvent dans un service de gériatrie (21,7%, n=67). (Tableau 4)

Tableau 4 – Répartition des patients hospitalisés pour un effet indésirable médicamenteux par catégorie de service entre CH et CHU (IATROSTAT, France, 2018)

Catégorie de service	CH n (%)	CHU n (%)	Total n (%)
SECTEUR PEDIATRIQUE	3 (25,0%)	9 (75,0%)	12 (3,9%)
PEDIATRIE	3	3	6 (1,9%)
ONCOLOGIE PEDIATRIQUE		5	5 (1,6%)
NEUROPEDIATRIE		1	1 (0,3%)
SECTEUR ADULTE	145 (48,8%)	152 (51,2%)	297 (96,1%)
GERIATRIE	32	35	67 (21,7%)
NEPHROLOGIE	10	25	35 (11,3%)
MEDECINE POLYVALENTE	34		34 (11,0%)
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE	9	24	33 (10,7%)
MEDECINE INTERNE	28	5	33 (10,7%)
MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES		19	19 (6,1%)
DERMATOLOGIE		15	15 (4,8%)
CARDIOLOGIE	8	6	14 (4,5%)
NEUROLOGIE	9	3	12 (3,9%)
ENDOCRINOLOGIE	3	6	9 (2,9%)
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE	2	7	9 (2,9%)
ONCOLOGIE	2	4	6 (1,9%)
PNEUMOLOGIE	5	1	6 (1,9%)
RHUMATOLOGIE	3	2	5 (1,6%)
TOTAL	148 (47,9%)	161 (52,1%)	309 (100,0%)

Association Française des Centres Régionaux
de Référence en Pharmacovigilance

La distribution des 309 patients hospitalisés pour un EIM était de 193 femmes (62,5%) et 116 hommes (37,5%) (sex-ratio H/F = 0,6). L'âge médian était de 75 ans [moyenne : 69 ans ; min-max : 2-97 ans]. Il y avait significativement plus de femmes chez les patients hospitalisés pour un EIM que chez les patients hospitalisés pour un autre motif (62,5% versus 50,0%, p<0,01). De même, les patients hospitalisés pour un EIM étaient significativement plus âgés que ceux hospitalisés pour un autre motif (69 ans versus 59 ans, p<0,01). (Tableau 5)

Tableau 5 – Comparaison des caractéristiques des patients hospitalisés pour effet indésirable médicamenteux et des patients hospitalisés pour un autre motif (IATROSTAT, France, 2018)

	Patients hospitalisés pour un EIM	Patients hospitalisés pour un autre motif	p
Effectifs	309	3339	
Sexe n (%)			
Homme	116 (37,5%)	1669 (50,0%)	<0,01
Femme	193 (62,5%)	1669 (50,0%)	
Non renseigné	0 (0,0%)	1 (0,0%)	
Classes d'âge n (%)			
0-16 ans	12 (3,9%)	366 (11,0%)	<0,01
17-64 ans	84 (27,2%)	1218 (36,5%)	
65 ans et plus	213 (68,9%)	1752 (52,5%)	
Inconnu		3 (0,0)	
Age			
Moyenne (ans)	69	59	<0,01
Médiane (ans)	75	67	
[min-max] (ans)	2-97	0-103	

La figure 3 montre la répartition de la population en fonction de la catégorie d'âge par tranche de 5 ans. La majorité des patients hospitalisés pour un EIM étaient âgés de 65 ans et plus (n=213, 68,9%). Les enfants âgés de 0-16 ans représentaient 3,9% (n=12) de la population et les adultes âgés de 17 à 64 ans 27,2% (n=84).

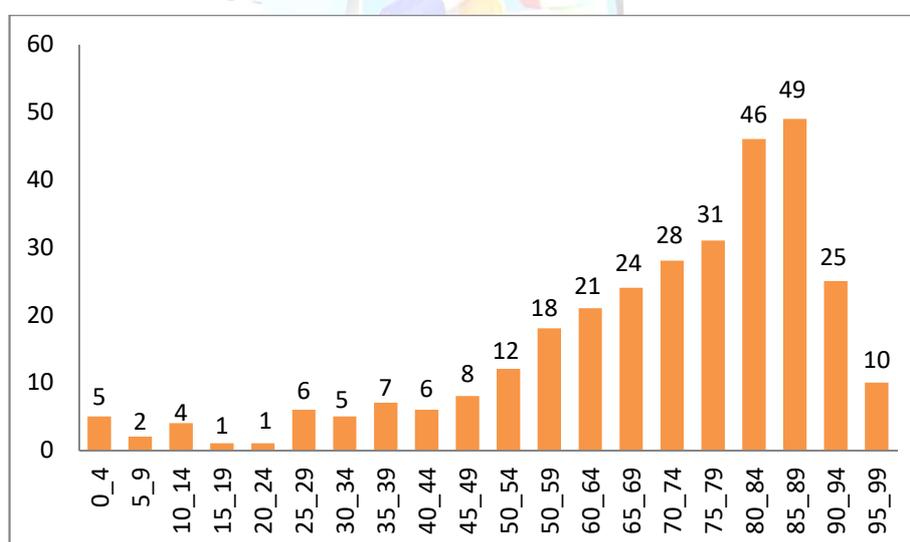


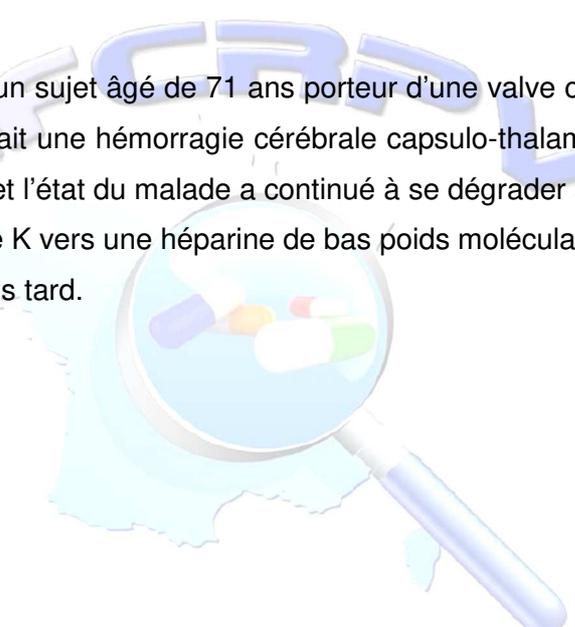
Figure 3- Répartition par tranche d'âge de 5 ans des patients hospitalisés pour un effet indésirable médicamenteux (IATROSTAT, France, 2018)

Parmi les 309 patients hospitalisés pour un EIM, 4 sont décédés en lien avec l'EIM pendant l'hospitalisation (suivi limité à 1 mois), soit un taux de mortalité en cas d'hospitalisation secondaire à un EIM de 1,3% [IC95% : 0,4-3,1].

Dans 2 cas, le décès a été consécutif aux complications d'une infection à *Clostridium difficile* induite par une antibiothérapie. Les deux patients âgés de 86 et 94 ans, traités pour érysipèle ont présenté des diarrhées importantes compliquées d'une insuffisance rénale aiguë motivant leur hospitalisation.

Dans un autre cas, il s'agissait d'une personne âgée de 87 ans souffrant de troubles cognitifs, d'une hypertension artérielle traitée par l'association antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2/diurétique (losartan/hydrochlorothiazide) et d'un diabète de type 2 traité par metformine. Elle a été hospitalisée pour une insuffisance rénale aiguë consécutive à l'ajout d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (diclofénac), compliquée d'une acidose lactique fatale secondaire à la metformine.

Le dernier cas était celui d'un sujet âgé de 71 ans porteur d'une valve cardiaque mécanique et traité par fluindione. Il a fait une hémorragie cérébrale capsulo-thalamique alors que l'INR était à 3 (valeur cible : 2-3) et l'état du malade a continué à se dégrader après antagonisation et passage de l'antivitamine K vers une héparine de bas poids moléculaire (énoxaparine). Le patient décédait 10 jours plus tard.



Association Française des Centres Régionaux
et de Référence en Pharmacovigilance

6.3 Description des effets indésirables médicamenteux

Parmi les 309 patients hospitalisés pour un EIM, les affections gastro-intestinales (17,2%), hématologiques (12,3%), rénales (11,3%) et les troubles du métabolisme (10,0%) étaient les EIM les plus fréquents (Tableau 6).

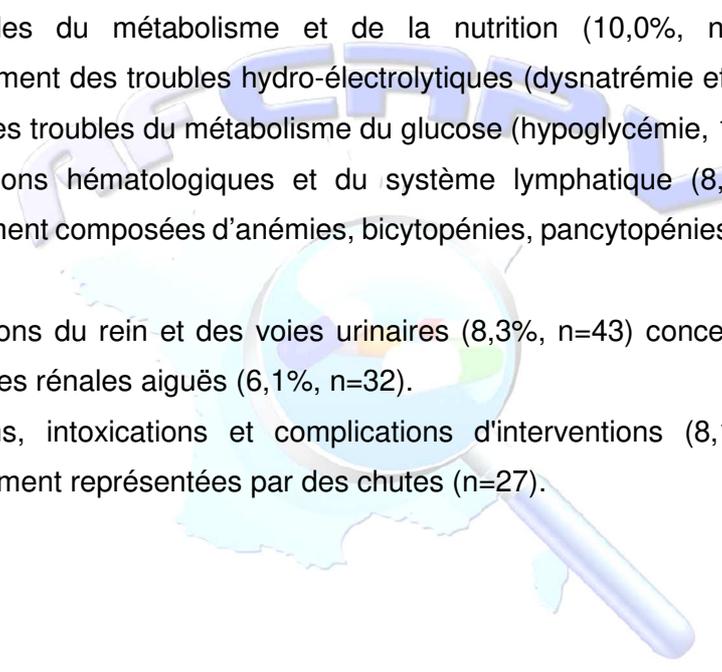
Tableau 6 – Répartition des effets indésirables médicamenteux par organe (classification MedDRA au niveau SOC (System Organ Classes)) (IATROSTAT, France, 2018) (N=309 patients)

Classification MedDRA (niveau System Organ Classes-SOC)	Nombre de patients	% de patients
Affections gastro-intestinales	53	17,2%
Affections hématologiques et du système lymphatique	38	12,3%
Affections du rein et des voies urinaires	35	11,3%
Troubles du métabolisme et de la nutrition	31	10,0%
Infections et infestations	27	8,7%
Affections du système nerveux	26	8,4%
Lésions, intoxications et complications d'interventions	24	7,8%
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	20	6,5%
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	19	6,1%
Affections vasculaires	19	6,1%
Affections cardiaques	12	3,9%
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	12	3,9%
Affections psychiatriques	10	3,2%
Affections hépatobiliaires	9	2,9%
Affections endocriniennes	5	1,6%
Investigations	4	1,3%
Affections des organes de reproduction et du sein	3	1,0%
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (inclus kystes et polypes)	3	1,0%
Affections de l'oreille et du labyrinthe	2	0,6%
Affections du système immunitaire	2	0,6%
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	2	0,6%
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	1	0,3%
Affections oculaires	1	0,3%
Affections congénitales, familiales et génétiques	1	0,3%

Certains patients avaient plusieurs effets distincts ne pouvant être regroupés en un unique syndrome. Le nombre moyen de termes d'effets indésirables par patient était de 1,7 ; le nombre médian de 1 (min=1, max=10). Ainsi, 51,1% des patients avaient un seul EI répertorié, 42,1% en avaient 2 ou 3, et 6,8% avaient 4 EI ou plus). La figure 4 montre la répartition par organe des différents EIM et l'annexe 3 détaille ces termes (au niveau HLG (High Level Group Terms) de la classification MedDRA).

Au total, le descriptif des EIM conduisant à une hospitalisation est le suivant (Figure 4, Annexe 3) :

- Les affections gastro-intestinales (15,0%, n=78) étaient dominées par les hémorragies gastro-intestinales (6,1%, n=32), suivies des signes et symptômes abdominaux (nausées et vomissements, 4,0% n=21) et des troubles de la motricité gastro-intestinale (diarrhées, 2,8% n=14)
- Les troubles du métabolisme et de la nutrition (10,0%, n=52) concernaient majoritairement des troubles hydro-électrolytiques (dysnatrémie et dyskaliémie, 6,0% n=31) et des troubles du métabolisme du glucose (hypoglycémie, 1,3% n=7).
- Les affections hématologiques et du système lymphatique (8,6%, n=45) étaient principalement composées d'anémies, bicytopénies, pancytopénies, et aplasies (6,5%, n=34).
- Les affections du rein et des voies urinaires (8,3%, n=43) concernaient surtout des insuffisances rénales aiguës (6,1%, n=32).
- Les lésions, intoxications et complications d'interventions (8,1%, n=42) étaient essentiellement représentées par des chutes (n=27).



Association Française des Centres Régionaux
et de Référence en Pharmacovigilance

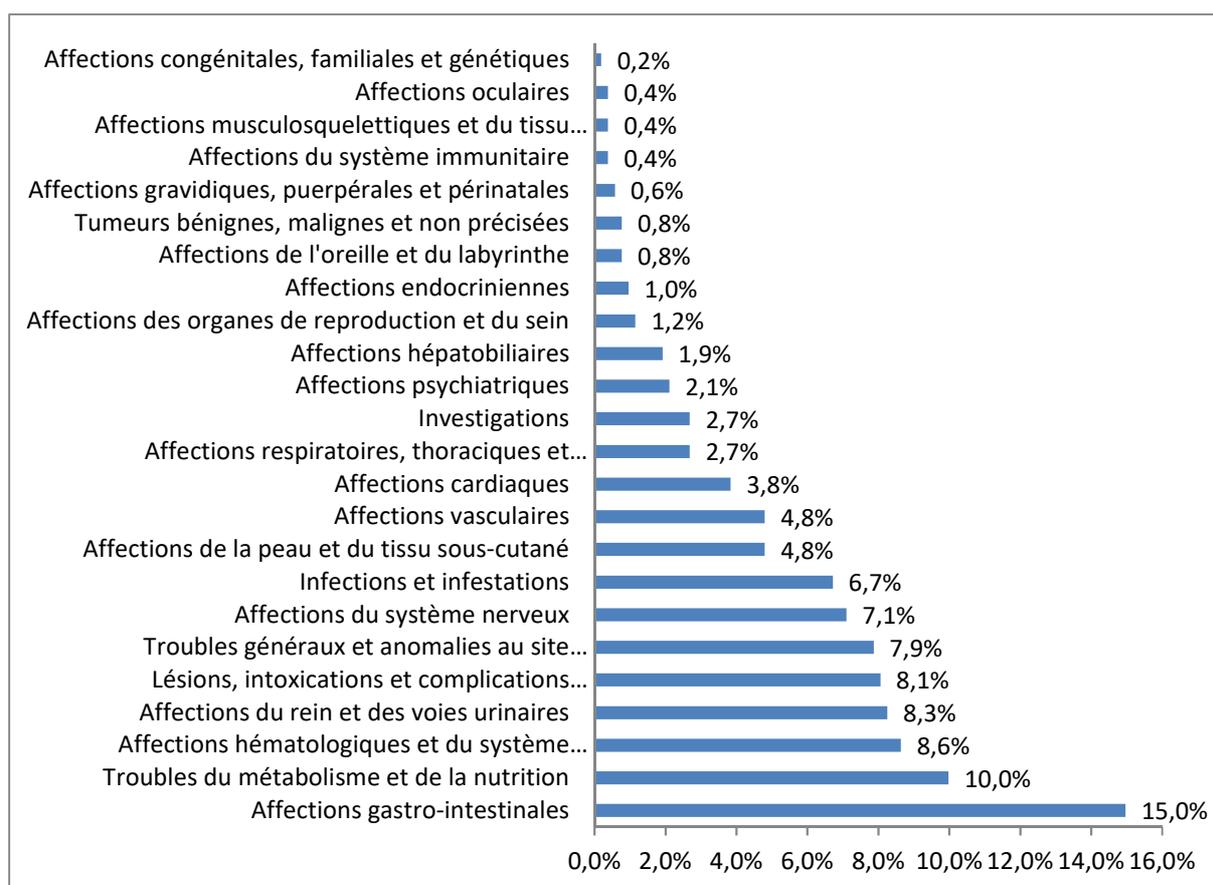


Figure 4- Répartition des termes d'effets indésirables médicamenteux selon la classification MedDRA par organe (System Organ Classes) (IATROSTAT, France, 2018)

De façon plus détaillée, les troubles hémorragiques toutes localisations confondues étaient les EIM les plus fréquents (8,8% (n=46), dont système digestif n=32, nerveux n=8, pulmonaire n=1 et autres affections hémorragiques vasculaires n=5). Ils étaient suivis par les anomalies hématologiques (anémie, bicytopénie, pancytopénie, aplasie, 6,5%, n=34), les insuffisances rénales aiguës (6,3%, n=32), puis les troubles hydro-électrolytiques (6,0%, n=31) et les chutes (5,2%, n=27) (Annexe 3).

6.4 Description des médicaments impliqués dans les effets indésirables

Sur un total de 1598 médicaments recueillis, 610 ont été considérés comme réellement impliqués dans la survenue des effets indésirables après l'analyse d'imputabilité par le CEEI. Certains effets indésirables pouvaient être le résultat de l'effet combiné de plusieurs médicaments (ex sédation par plusieurs médicaments ayant des propriétés sédatives dans une même prescription). Par conséquent, le nombre moyen de médicaments impliqués était de 2 par observation (médiane : 2 ; min-max : 1-9).

Les classes de médicaments les plus fréquemment impliquées étaient : médicaments du système cardiovasculaire (C) [21,5%, n=131], médicaments du système nerveux (N) [20,7%, n=126], médicaments antinéoplasiques et immunomodulateurs (L) [20,2%, n=123] et médicaments du système sang et organes hématopoïétiques (B) [11,8%, n=72]. (Tableau 7)

Tableau 7 – Répartition des médicaments impliqués dans un effet indésirable conduisant à une hospitalisation selon la classification ATC (niveau 1) (IATROSTAT, France, 2018)

Classe pharmacologique (classification ATC niveau 1)	n (%)
C-Système cardiovasculaire	131 (21,5)
N-Système nerveux	126 (20,7)
L-Antinéoplasiques et immunomodulateurs	123 (20,2)
B-Sang et organes hématopoïétiques	72 (11,8)
A-Voies digestives et métabolisme	48 (7,9)
J-Anti-infectieux généraux à usage systémique	43 (7,0)
H-Hormones systémiques, hormones sexuelles exclus	26 (4,3)
M-Muscle et squelette	20 (3,3)
G-Système génito-urinaire et hormones sexuelles	8 (1,3)
R-Système respiratoire	5 (0,8)
V-Divers	4 (0,7)
D-Médicaments dermatologiques	2 (0,3)
P-Antiparasitaires, insecticides	1 (0,2)
S-Organes sensoriels	1 (0,2)
TOTAL	610 (100%)

Les sous-classes pharmacologiques les plus souvent impliquées étaient les antinéoplasiques (L01, 15,1% n=92) et les antithrombotiques (B01, 11,6% n=71), suivis des psycholeptiques (N05, 8,9% n=54), des diurétiques et des médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine (C03 et C09, 6,7% n=41 respectivement). (Tableau 8)

Tableau 8 – Répartition des médicaments impliqués dans un effet indésirable conduisant à une hospitalisation selon la classification ATC (niveau 3) (IATROSTAT, France, 2018)

Sous classe pharmacologique (classification ATC niveau 3)	N (%)
L01-Antinéoplasiques	92 (15,1)
B01-Antithrombotiques	71 (11,6)
N05-Psycholeptiques	54 (8,9)
C03-Diurétiques	41 (6,7)
C09-Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine	41 (6,7)
A10-Médicaments du diabète	30 (4,9)
J01-Antibactériens à usage systémique	30 (4,9)
L04-Immunosuppresseurs	30 (4,9)
N02-Analgésiques	30 (4,9)
N06-Psychoanaleptiques	25 (4,1)
H02-Corticoïdes à usage systémique	23 (3,8)
A02- Médicaments pour les troubles de l'acidité	18 (3,0)
C01-Médicaments en cardiologie	15 (2,5)
C07-Bêta-bloquants	15 (2,5)
C08-Inhibiteurs calciques	14 (2,3)
M01-Anti-inflammatoires en antirhumatismaux	11 (1,8)
J05-Antiviraux à usage systémique	8 (1,3)
N04-Antiparkinsoniens	8 (1,3)
N03-Antiépiléptiques	7 (1,1)
Autres*	47 (7,7)
TOTAL	610

* fréquence des classes pharmacologiques <1% (niveau 3 ATC)

Les thérapies dites ciblées/immunothérapie représentaient 22,8% (n=21) des antinéoplasiques impliqués dans un effet indésirable conduisant à une hospitalisation (anticorps monoclonaux n=16 et inhibiteurs des tyrosines kinases, n=5). Parmi les

anticancéreux classiques, on retrouve en premier les antimétabolites (n=21), suivis des alcaloïdes (n=13) et des agents alkylants (n=12).

Parmi les antithrombotiques, les antiagrégants plaquettaires (n=31, 43,6%) étaient les plus impliqués, devant les anti-vitamines K (n=21, 29,6%) et les anticoagulants oraux directs (n=16, 22,5% ; se répartissant en inhibiteurs directs du facteur Xa n=14 et inhibiteurs directs de la thrombine n=2), puis les héparines (n=13, 18,3%).

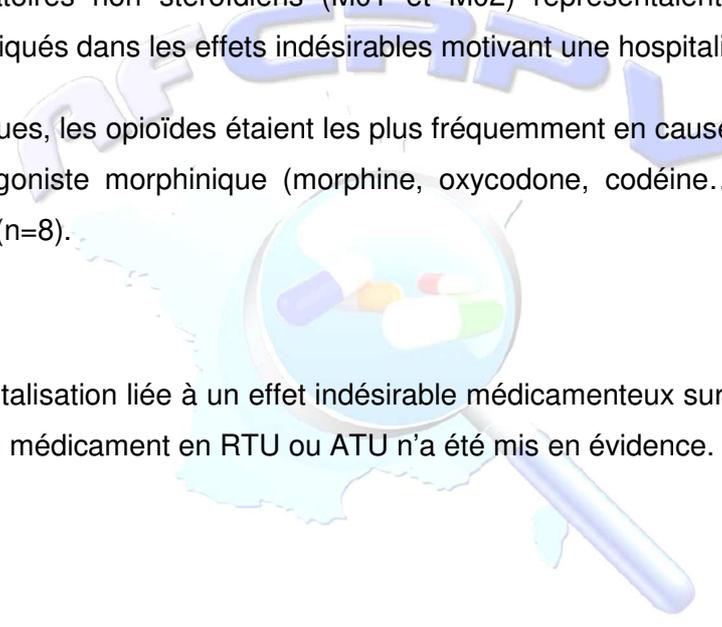
Parmi les psycholeptiques, on retrouvait dans 48,2% (n=26) des cas les anxiolytiques, suivis des antipsychotiques (33,3%, n=18) et des hypnotiques (18,5%, n=10).

Concernant les antidiabétiques, les insulines étaient les plus souvent retrouvées (30,0%, n=9), suivies de la metformine (23,3%, n=7), des inhibiteurs de la DPP4 seuls ou en association (16,6%, n=5), du répaglinide (16,6%, n=5) et des analogues GLP-1 (3,3%, n=1).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (M01 et M02) représentaient 2,5% (n=15) des médicaments impliqués dans les effets indésirables motivant une hospitalisation.

Parmi les antalgiques, les opioïdes étaient les plus fréquemment en cause (76,7%, n=23), se répartissant en agoniste morphinique (morphine, oxycodone, codéine...) (n=12), fentanyl (n=3) et tramadol (n=8).

Aucun cas d'hospitalisation liée à un effet indésirable médicamenteux survenu dans le cadre de l'utilisation d'un médicament en RTU ou ATU n'a été mis en évidence.

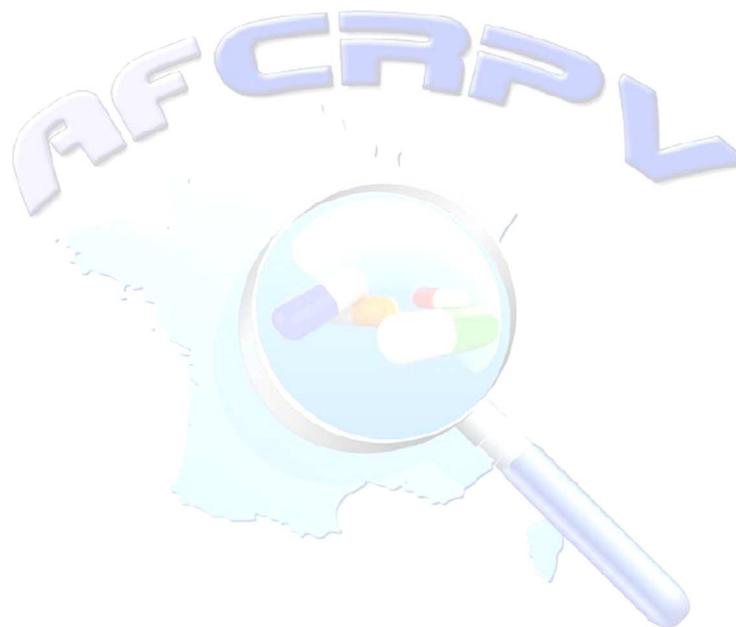


Association Française des Centres Régionaux
et de Référence en Pharmacovigilance

6.5 Situations de non-conformité de l'utilisation des médicaments impliqués dans la survenue des effets indésirables médicamenteux

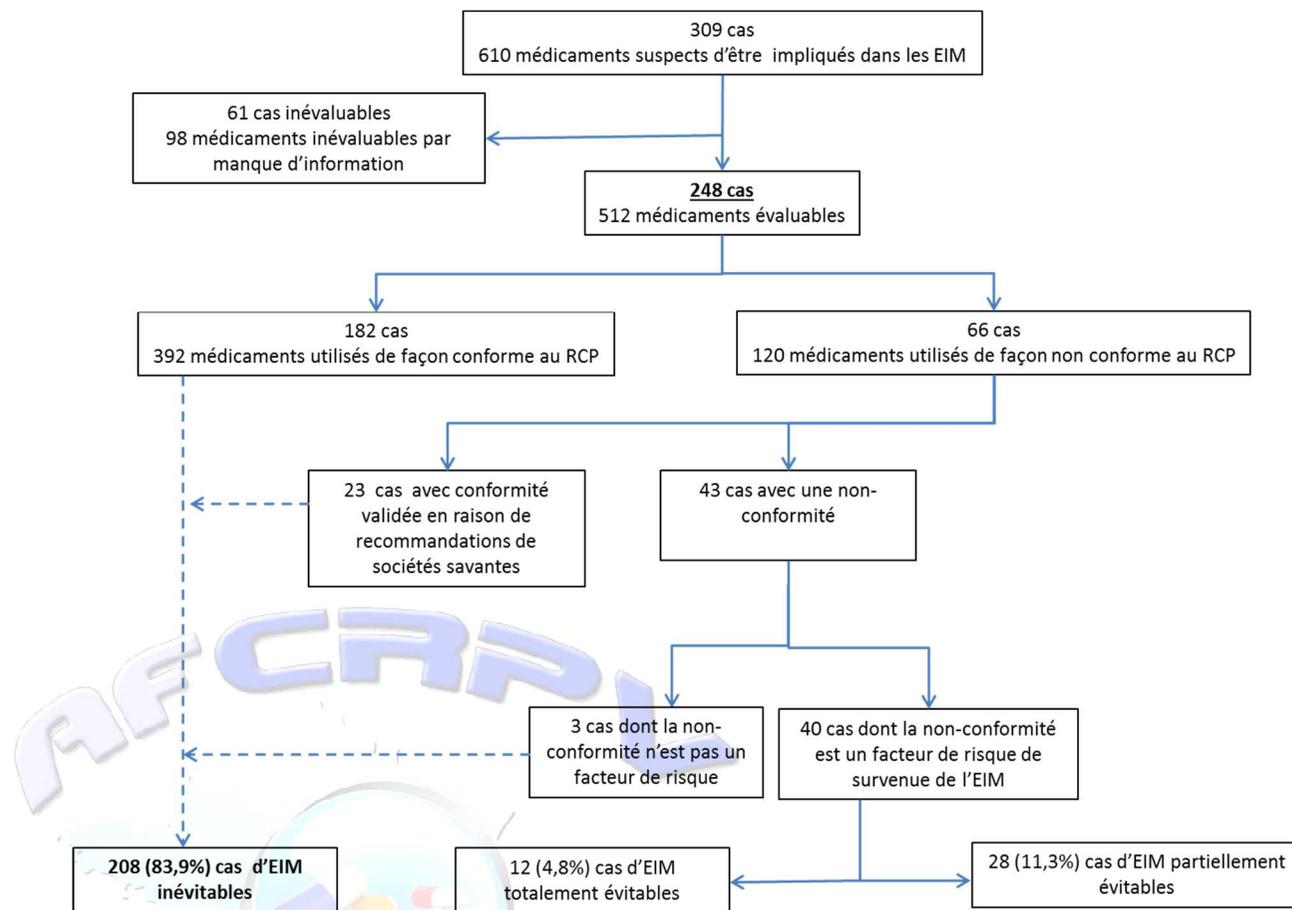
L'analyse a porté sur 248 patients hospitalisés pour un EIM (512 médicaments concernés). En effet, les données pour 61 patients (98 médicaments) ne permettaient pas de procéder à l'évaluation de la conformité de l'utilisation des médicaments impliqués dans la survenue des EIM.

Parmi les 248 patients hospitalisés pour un EIM et pour lesquels les modalités d'utilisation des médicaments étaient évaluables, 83,9% (n=208) avaient, après analyse, un EIM non évitable (aléa thérapeutique) car les médicaments impliqués étaient utilisés conformément au RCP, aux recommandations de sociétés savantes ou la non-conformité n'était pas un facteur de risque de survenue de cet EIM (Figure 5).



Association Française des Centres Régionaux
et de Référence en Pharmacovigilance

Figure 5- Analyse de la non-conformité de l'utilisation des médicaments impliqués dans les EIM conduisant à une hospitalisation et de l'évitabilité de ces EIM (IATROSTAT, France, 2018)



Le tableau 9 décrit les 43 situations de non-conformité de l'utilisation des médicaments impliqués dans des EIM. Ces situations concernent des patients âgés en moyenne de 70,5 ± 19 ans (médiane : 76 ans), sans prédominance franche de sexe (45% d'hommes et 55 % de femmes).

Tableau 9 – Situation de non-conformité dans l'utilisation des médicaments impliqués dans les cas d'EIM conduisant à une hospitalisation (IATROSTAT, France, 2018)

Situation de non-conformité	Nombre de cas (%)	Nombre de cas avec une non-conformité comme facteur de risque de la survenue de l'EIM	Evitabilité (nombre de cas)	
			partiellement	totalemment
Non-conformité absolue	27 (62,8%)	24		
<i>Indication hors AMM</i>	5* (11,7%)	2	2	0
<i>Contre-indication</i>	0 (0,0%)	0	0	0
<i>Mise en garde non respectée</i>	10 (23,2%)	10	5	5
<i>Posologie (dose/durée) non respectée</i>	12 (27,9%)	12	9	3
Non-conformité relative	8 (18,6%)	8		
<i>Précaution d'emploi non respectée</i>	8 (18,6%)	8	7	1
Erreur médicamenteuse	3 (6,9%)	3	3	
Autres situations propres au patient	5 (11,6%)	5	2	3
<i>Automédication inappropriée</i>	2 (4,6%)	2		
<i>Mésusage</i>	3 (7,0%)	3		
Total	43 (100%)	40	28	12

* les cas pour lesquelles l'indication hors AMM n'est pas facteur de risque de l'EI relevaient de l'aléa thérapeutique (n=3)

Le non-respect de la dose ou de la durée d'utilisation (27,9%), d'une mise en garde (23,2%), ou d'une précaution d'emploi (18,6%) pour l'un des médicaments étaient les principales situations de non-conformité expliquant les EIM évitables. Il n'y a eu aucun cas de transgression d'une contre-indication (Tableau 9).

Dans 11,6% des cas, l'automédication inappropriée et le mésusage de la part du patient étaient évaluées comme la raison principale de la survenue de l'EIM évitable (Tableau 9).

Ainsi, chez les patients pour lesquels la non-conformité était évaluable (248 cas au total), l'EIM a été jugé évitable pour 40 patients (16,1%), dont 28 (11,3%) partiellement évitable et 12 (4,8%) totalement évitable.

Les principales situations de non-conformité concernent des classes thérapeutiques très prescrites (psychotropes, antihypertenseurs, antidiabétiques, antithrombotiques) pour des pathologies très fréquentes (Tableau 10).

Tableau 10 – Principales situations de non conformité amenant à une hospitalisation pour EIM (IATROSTAT, France, 2018)

Principales situations de non-conformité	
Non-conformité absolue	
<i>Mise en garde</i>	Association de psychotropes de même mécanisme d'action entre eux (benzodiazépines essentiellement) Poursuite du traitement après la survenue de l'EIM (lamotrigine / éruption cutanée; amiodarone / dysthyroïdie)
<i>Posologie (dose/durée) non respectée</i>	Psychotropes essentiellement (benzodiazépines et cyamémazine)
Non-conformité relative	
<i>Précaution d'emploi</i>	Association ≥4 antihypertenseurs (prescription inappropriée ≥ 65 ans) Association d'anticoagulants oraux et médicaments sérotoninergiques (tramadol, inhibiteurs de la recapture de sérotonine)
Erreur médicamenteuse	
	Confusion de dosage de furosémide (faible/forte dose)
Autres situations propres aux patients	
<i>Automédication inappropriée</i>	AINS
<i>Mésusage</i>	Antidiabétiques (insuline)

Association Française des Centres Régionaux
et de Référence en Pharmacovigilance

6.6 Indicateurs de la iatrogénie médicamenteuse conduisant à une hospitalisation en France

La proportion d'hospitalisations pour EIM est de 8,5% [IC95% : 7,6%-9,4%]. Cette proportion augmente avec l'âge, passant de 3,3% [IC95% : 1,8%-5,5%] chez les enfants à 10,6% [IC95% : 9,3%-12,0%] chez les personnes âgées (tableau 11).

Tableau 11 – Proportions des hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux selon l'âge (IATROSTAT, France, 2018)

Age (ans)	Nombre de patients hospitalisés*	Nombre de patients hospitalisés pour un EIM	Proportion des hospitalisations liées à un EIM % (IC 95%)
0-16 ans	364	12	3,3% (1,8-5,5)
17-64 ans	1278	84	6,6% (5,3-8,0)
65 ans et plus	2003	213	10,6% (9,3-12,0)
Total	3648	309	8,5% (7,6-9,4)

*3 données manquantes sur l'âge

Association Française des Centres Régionaux
et de Référence en Pharmacovigilance

Tableau 12 – Proportions des hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux selon le type d'établissement et service (IATROSTAT, France, 2018)

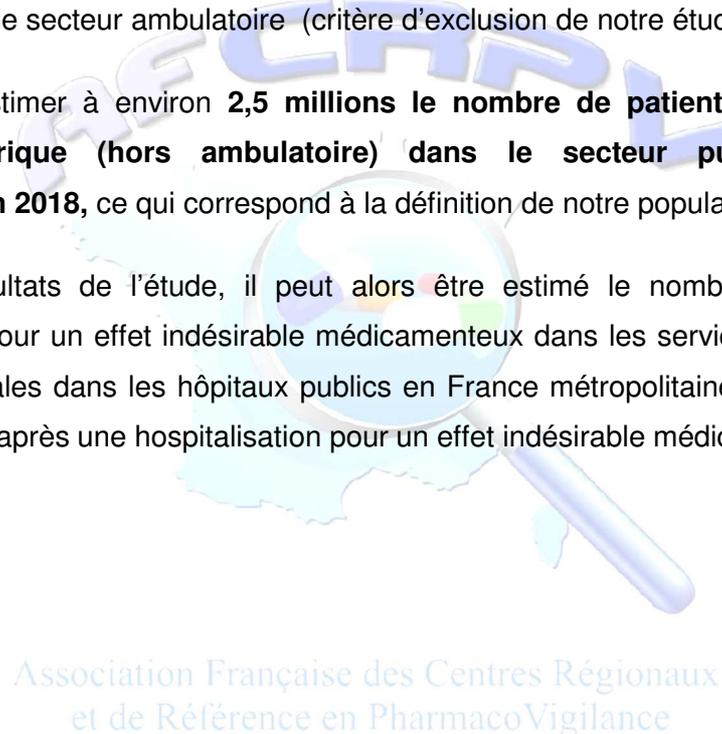
Catégorie	Nombre de patients hospitalisés (N= 3648)	Nombre de patients hospitalisés pour un EIM (N=309)	Proportion % (IC95%)
TYPE D'ETABLISSEMENT			
CH	1916	148	7,7% (6,6-9,0)
CHU	1732	161	9,3% (8,0-10,7)
SECTEUR PEDIATRIQUE	371	12	3,2% (1,7-5,4)
SECTEUR ADULTE	3277	297	9,1 % (8,1-10,1)
GERIATRIE	420	67	15,9% (12,7-19,8)
CARDIOLOGIE	417	14	3,3% (1,9-5,4)
MEDECINE INTERNE	309	33	10,7% (7,6-14,5)
NEUROLOGIE	309	12	3,9% (2,1-6,5)
MEDECINE POLYVALENTE	301	34	11,3% (8,0-15,2)
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE	282	33	11,7% (8,3-15,9)
NEPHROLOGIE	209	35	16,7% (12,1-22,3)
RHUMATOLOGIE	199	5	2,5% (0,8-5,8)
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE	198	9	4,5% (2,2-8,2)
PNEUMOLOGIE	196	6	3,1% (1,1-6,5)
MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	127	19	15,0% (9,5-21,0)
ENDOCRINOLOGIE	116	9	7,7% (3,8-13,8)
DERMATOLOGIE	106	15	14,2% (8,4-21,8)
ONCOLOGIE	45	6	13,3% (5,6-25,7)
HEMATOLOGIE	35	0	-
ENDOCRINOLOGIE-NEPHROLOGIE	8	0	-

Association Française des Centres Régionaux
et de Référence en Pharmacovigilance

D'après les données de l'ATIH, on compte 12,3 millions de patients hospitalisés en MCO (Médecine-Chirurgie-Obstétrique) en France en 2018, dont 12 millions ont été hospitalisés en MCO (Médecine-Chirurgie-Obstétrique) en France métropolitaine en 2018, soit une proportion de 97,5% (8). Par ailleurs, 7 millions de patients ont été hospitalisés dans le secteur public (8). En appliquant la proportion de 97,5% des patients hospitalisés en métropole, on compte alors 6,8 millions de patients hospitalisés en MCO dans le secteur public en France métropolitaine en 2018. Enfin, l'ATIH indique que 4,6 millions de patients ont été hospitalisés dans le secteur médecine et 1,7 millions en secteur obstétrique (critères des services inclus dans l'étude), soit un total de 6,3 millions qui correspond à une proportion de 52,5% de l'ensemble des patients hospitalisés en MCO en métropole (8). Si on applique cette proportion de 52,5% aux 6,8 millions de patients hospitalisé en MCO dans le secteur public en France métropolitaine, on compte environ 3,57 millions patients hospitalisés en médecine-obstétrique dans le secteur public en France métropolitaine en 2018. Enfin, d'après l'ATIH, 30% de patients sont hospitalisés dans le secteur ambulatoire (8) ; il faut donc exclure 1,07 millions patients hospitalisés dans le secteur ambulatoire (critère d'exclusion de notre étude).

Ainsi, on peut estimer à environ **2,5 millions le nombre de patients hospitalisés en médecine-obstétrique (hors ambulatoire) dans le secteur public en France métropolitaine en 2018**, ce qui correspond à la définition de notre population cible.

A partir des résultats de l'étude, il peut alors être estimé le nombre incident annuel d'hospitalisation pour un effet indésirable médicamenteux dans les services court séjour de spécialités médicales dans les hôpitaux publics en France métropolitaine (tableau 13) et le nombre de décès après une hospitalisation pour un effet indésirable médicamenteux (tableau 14).



Association Française des Centres Régionaux
et de Référence en Pharmacovigilance

Tableau 13- Estimation du nombre annuel d'hospitalisation liée à un effet indésirable médicamenteux dans les services court séjour de spécialités médicales dans les hôpitaux publics en France métropolitaine (2018, IATROSTAT)

Indicateurs	Proportion % (IC 95%)	Nombre incident annuel estimé
Hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux (n=309 sur 3648)	8,5% (7,6-9,4)	212 500 (190 000 – 235 000)

Tableau 14 - Estimation du nombre annuel de décès après une hospitalisation pour un effet indésirable médicamenteux (suivi à 1 mois) dans un service court séjour de spécialités médicales dans les hôpitaux publics en France métropolitaine (2018, IATROSTAT)

Indicateurs	Taux de mortalité (suivi à 1 mois) % (IC 95%)	Nombre incident annuel estimé
Décès à la suite d'une hospitalisation liée à un EIM (suivi à 1 mois) (n=4 sur 309)	1,3% (0,4-3,1)	2 762 (850 - 6 587)

Association Française des Centres Régionaux
et de Référence en Pharmacovigilance

6.7 Comparaison des résultats de la iatrogénie médicamenteuses en France entre l'étude EMIR (2007) et l'étude IATROSTAT (2018)

Tableau 15 – Comparaison du profil d'effets indésirables médicamenteux conduisant à une hospitalisation dans un service court séjour de spécialités médicales dans les hôpitaux publics en France métropolitaine entre l'étude EMIR (2007) et l'étude IATROSTAT (2018)

Effets indésirables médicamenteux selon la classification MedDRA (niveau System Organ Classes-SOC)	% patients IATROSTAT	% patients EMIR
Affections gastro-intestinales	17,2%	9,3%
Affections hématologiques et du système lymphatique	12,3%	8,2%
Affections du rein et des voies urinaires	11,3%	5,2%
Troubles du métabolisme et de la nutrition	10,0%	6,2%
Infections et infestations	8,7%	2,1%
Affections du système nerveux	8,4%	11,3%
Lésions, intoxications et complications d'interventions	7,8%	4,1%
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	6,5%	9,3%
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	6,1%	5,2%
Affections vasculaires	6,1%	20,6%
Affections cardiaques	3,9%	3,1%
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	3,9%	3,1%
Affections psychiatriques	3,2%	8,2%
Affections hépatobiliaires	2,9%	1,0%
Affections endocriniennes	1,6%	1,0%
Investigations	1,3%	2,1%
Affections des organes de reproduction et du sein	1,0%	0,0%
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (inclus kystes et polypes)	1,0%	0,0%
Affections de l'oreille et du labyrinthe	0,6%	0,0%
Affections du système immunitaire	0,6%	0,0%
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	0,6%	0,0%
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	0,3%	0,0%
Affections oculaires	0,3%	0,0%
Affections congénitales, familiales et génétiques	0,3%	0,0%

Tableau 16 – Comparaison du profil de médicaments impliqués dans les effets indésirables médicamenteux conduisant à une hospitalisation dans un service court séjour de spécialités médicales dans les hôpitaux publics en France métropolitaine en France entre l'étude EMIR (2007) et l'étude IATROSTAT (2018)

Classe pharmacologique impliquée (classification ATC niveau 3)	n (%) IATROSTAT	n (%) EMIR
L01-Antinéoplasiques	92 (15,1)	21 (12,6)
B01-Antithrombotiques	71 (11,6)	21 (12,6)
N05-Psycholéptiques	54 (8,9)	11 (6,6)
C03-Diurétiques	41 (6,7)	15 (9,0)
C09-Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine	41 (6,7)	9 (5,4)
A10-Médicaments du diabète	30 (4,9)	4 (2,4)
J01-Antibactériens à usage systémique	30 (4,9)	7 (4,2)
L04-Immunosuppresseurs	30 (4,9)	5 (3,0)
N02-Analgésiques	30 (4,9)	15 (9,0)
N06-Psychoanaleptiques	25 (4,1)	7 (4,2)
H02-Corticoïdes à usage systémique	23 (3,8)	2 (1,2)
A02- Médicaments pour les troubles de l'acidité	18 (3,0)	3 (1,8)
C01-Médicaments en cardiologie	15 (2,5)	4 (2,4)
C07-Bêta-bloquants	15 (2,5)	3 (1,8)
C08-Inhibiteurs calciques	14 (2,3)	4 (2,4)
M01-Anti-inflammatoires en antirhumatismaux	11 (1,8)	5 (3,0)
J05-Antiviraux à usage systémique	8 (1,3)	0 (0,0)
N04-Antiparkinsoniens	8 (1,3)	1 (0,6)
N03-Antiépiléptiques	7 (1,1)	7 (4,2)
Autres*	47 (7,7)	23 (13,8)
TOTAL	610	167

Association Française des Centres Régionaux
et de Référence en PharmacoVigilance

7. Discussion

Cette étude prospective, qui porte sur un échantillon des patients hospitalisés en court séjour de spécialités médicales des hôpitaux publics de France métropolitaine, permet d'estimer qu'en 2018, 8,5 hospitalisations sur 100 ont été consécutives à un effet indésirable médicamenteux. Ce résultat est proche des valeurs retrouvées dans la littérature. Dans les deux plus récentes revues de la littérature sur le sujet portant sur les études publiées entre 2000 et 2015, la médiane des hospitalisations liées à un EIM était de 6.3% et 7.0% (10-11). Plus spécifiquement en Europe, une synthèse de 22 études publiées entre 2000 et 2014 permet de retrouver une médiane d'hospitalisations liées à un EIM de 3,5% (12).

On constate une augmentation de la proportion des hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux par rapport à l'étude EMIR. En effet, 8,5 hospitalisations sur 100 sont consécutives à une iatrogénie médicamenteuse en 2018 comparativement à 3,6 hospitalisations sur 100 en 2006-2007 dans les services de court séjour de spécialités médicales des hôpitaux publics de France métropolitaine, soit une augmentation plus que doublée (+136%). Cette tendance à l'augmentation des hospitalisations liées à un EIM a été observée dans d'autres pays. En Europe, une étude sur les données statistiques hospitalières en Angleterre entre 1999 et 2009 montrait une augmentation de 76,8% du nombre d'hospitalisations liées à un EIM en 10 ans (13). En Australie, entre 2001 et 2014, la proportion d'hospitalisation liée à un EIM ajusté sur l'âge avait presque doublé, augmentant annuellement de 5,8% (14). Comme dans notre étude, cette tendance était particulièrement marquée chez les personnes âgées qui représentaient la majorité de ces hospitalisations. Il est très probable que la iatrogénie croissante observée, en France comme ailleurs dans le monde, soit expliquée par l'augmentation de la consommation globale des médicaments dans cette tranche d'âge, en raison des nombreuses comorbidités sources de polymédication, facteur de risque bien connu de iatrogénie médicamenteuse.

La proportion des hospitalisations liées à un EIM diffère en fonction de l'âge. Elle est estimée à 3,3% (IQ95% : 1,8%-5,5%) chez les enfants (sur 364 enfants hospitalisés dans l'étude), ce qui est dans l'intervalle entre 2,2% et 5% retrouvé dans deux études en milieu pédiatrique (sur 2903 et 1775 enfants hospitalisés respectivement) (15-16). En France, dans une étude réalisée dans un centre hospitalier régional en 1998, les hospitalisations liées à un EIM en pédiatrie étaient de 1,53% (IQ95% : 0,42%-3,89%) (17). Dans l'étude EMIR réalisée il y a plus de 10 ans, la proportion était de 1,35% (IC95% : 0,54%-2,78%) (4). On constate là encore un doublement de la proportion des hospitalisations liées à un EIM chez les enfants entre 2006

et 2018. Pour les personnes âgées, notre étude retrouve une proportion d'hospitalisations liées à un EIM de 10,6% (IQ95% : 9,3%-12,0%), ce qui est également proche des valeurs moyennes retrouvées pour cette population dans une méta-analyse datant de 2017 (8,7%, IC95% : 7,6%-9,8%) (18). La proportion retrouvée chez les personnes âgées dans notre étude est en revanche double de celle retrouvée dans l'étude EMIR de 2006 (4,91%, IC95% : 3,78%-6,03%) (4).

Comme attendu, la proportion des hospitalisations liées à un EIM augmente avec l'âge des patients, passant de 3,3% pour les enfants (≤ 16 ans) à 10,6% pour les personnes âgées (≥ 65 ans). Dans l'étude EMIR, les taux d'incidence étaient plus faibles mais montraient également une augmentation liée à l'âge (1,3% pour les enfants (≤ 16 ans) à 4,9% pour les personnes âgées (≥ 65 ans)) (4). Ces résultats sont retrouvés dans d'autres études. Dans une revue de la littérature étudiant l'influence des groupes d'âge sur la fréquence des hospitalisations liées à un EIM, la médiane des admissions pour EIM était de 4,1% (IQR : 0,16%-5,3%) pour les enfants et 10,7% (IQR : 9,6%-13,3%) pour les sujets âgés (19). Beijr *et al* montraient que les hospitalisations liées à un EIM étaient deux fois plus fréquentes chez les personnes âgées que chez les personnes plus jeunes (20). Cela confirme que le grand âge (et les polyopathologies et polymédications souvent associées) est bien un facteur de vulnérabilité pour développer des EIM plus graves conduisant à une hospitalisation.

Dans notre étude, après une période de suivi d'un mois, l'EIM a été compliqué de décès pour 1,3 patient sur 100, soit une estimation annuelle d'environ 2 760 décès dans les services de court séjour des hôpitaux publics de France métropolitaine. L'étude EMIR de 2006 avait rapporté 1,03 décès relié à un effet indésirable sur 100 EIM (4). Bien que ces résultats soient à comparer de façon prudente, les taux de mortalité en lien avec les EIM dans la littérature sont variables en raison de critères d'inclusion différents. Angamo *et al* estimaient une médiane de décès dus à des hospitalisations liées à un EIM dans les pays développés de 1,7% (IQR : 0,7%-4,8%) (10). Dans une revue de la littérature plus récente, cette fréquence était estimée à 2,7%, incluant des études mesurant l'admission aux urgences et dans des services hospitaliers (21). Les hémorragies intracrâniennes, les insuffisances rénales et les saignements gastro-intestinaux étaient à l'origine du décès dans plus de 50% des cas fatals, impliquant les antivitamines K et les médicaments du système rénine-angiotensine (22). Dans notre étude, les décès concernaient des situations comparables, avec une hémorragie intracrânienne sous anticoagulant et deux insuffisances rénales consécutives à une diarrhée secondaire à une infection à *Clostridium difficile* après la prise d'antibiotique ; ces cas ont été considérés comme des aléas thérapeutiques. Le dernier cas de décès concernait une

insuffisance rénale aiguë compliquée d'une acidose lactique sous l'association antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 + diurétique + AINS + metformine. Ce dernier cas, l'EIM et ses complications ont été jugés comme en partie évitables car le risque d'insuffisance rénale figure dans les mises en garde des AINS chez les patients traités par l'association antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 et diurétique.

Si l'on compare la proportion des hospitalisations liées à un EIM selon le type de service, les services de néphrologie (16,7%), de gériatrie (15,9%), de maladies infectieuses (15,0%), de dermatologie (14,2%) et d'oncologie (13,3%) étaient les services pour lesquels les hospitalisations liées à un EIM étaient les plus fréquentes. Ces résultats sont plutôt le reflet de la nature des effets indésirables ou de la population touchée que des médicaments en cause. Dans l'étude EMIR, il s'agissait des services de dermatologie (18,7%) et de néphrologie (8,4%) (4). La comparaison de ces résultats avec la littérature est difficile car les résultats sont en général présentés globalement tous services confondus. Une récente étude en oncologie, montre que 21% des admissions en oncologie étaient liées à la survenue d'un EIM, confirmant la fréquence de la iatrogénie médicamenteuse pour les patients traités pour un cancer (23).

Le profil des effets indésirables de cette étude diffère de celui de l'étude EMIR, réalisée il y a plus de 10 ans. Les effets indésirables les plus fréquemment sources d'hospitalisation étaient alors cardio-vasculaires, neurologiques puis digestifs. Dans notre étude les effets digestifs sont au premier plan suivis, des effets hématologiques et rénaux (tableau 15). Dans l'étude EMIR, les hémorragies induites par les médicaments étaient le premier motif d'hospitalisation et les chutes étaient fréquentes (8,2%) (4). Dans l'étude IATROSTAT, les hémorragies (8,8%), principalement digestives, restent au premier plan, mais elles sont suivies de près par les effets hématologiques (anémie, bicytopenie, pancytopenie, aplasie, 8,5%), les insuffisances rénales aiguës (6,3%), les troubles hydro-électrolytiques (6,0%) et les chutes (5,2%) (Annexe 3).

Le profil des médicaments impliqués dans les effets indésirables s'est également modifié (tableau 16), comme le profil d'utilisation des médicaments entre 2007 et 2018 avec une baisse globale de moins 4% du nombre de boîtes consommées entre les deux périodes (Annexe 4). La classe pharmaco-thérapeutique la plus souvent impliquée reste les antinéoplasiques (15,1%), avec dans 23% des cas l'implication des thérapies dites ciblées (anticorps monoclonaux, inhibiteurs des tyrosines kinases). Ces médicaments apparaissent à peine sur le marché il y a 10 ans et n'étaient pas retrouvés dans l'étude EMIR. Les antinéoplasiques et les antivitamines K étaient à l'époque les premiers retrouvés à fréquence

égale (4). Aujourd'hui, les antithrombotiques sont en 2ème place (11,6%), mais ce sont les antiagrégants plaquettaires qui arrivent en tête devant les antivitamines K (AVK) et les anticoagulants oraux directs (AOD). Parmi les anticoagulants oraux, la part d'implication des AVK est égale à celle des AOD dans les hospitalisations liées à un EIM. Les AOD sont arrivés sur le marché en 2009 et n'existaient pas à l'époque de l'étude EMIR. Ils ont pris progressivement leur place dans l'arsenal thérapeutique avec une part presque égale de ces deux classes d'anticoagulants. Concernant les antiagrégants plaquettaires, dans une étude auprès des médecins généralistes bretons, il avait été montré que 72 % de médecins prescrivaient uniquement de l'aspirine chez leurs patients de plus de 75 ans souffrant d'une fibrillation auriculaire par peur des hémorragies sous anticoagulants oraux (24). Dans une étude sur le SNIIR-AM, sur une population débutant un traitement antiagrégants plaquettaires ou anticoagulant oral entre 2013 et 2015, l'incidence des saignements majeurs gastro-intestinaux et autres localisations était estimée à 0,36% sous antiagrégant (avec un risque 2 fois supérieur lors d'une bithérapie d'antiagrégants plaquettaires (ex : aspirine+clopidogrel) par rapport une monothérapie), alors que l'incidence était de 1,2% sous anticoagulants oraux (25-26). Parmi d'autres classes de médicaments arrivées sur le marché depuis 10 ans, les nouveaux antidiabétiques (incrétinomimétiques) ont été retrouvés dans 20% des hospitalisations liées à un EIM impliquant un antidiabétique, derrière les insulines et la metformine. Enfin comme dans l'étude EMIR, les antalgiques ont une place importante dans les hospitalisations liées à un EIM. En particulier, on trouve les opioïdes (morphine, oxycodone, codéine, tramadol et fentanyl). Ce résultat rejoint les conclusions du rapport de l'ANSM sur l'état des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques en France (27). Le nombre d'hospitalisations liées à la consommation d'antalgiques opioïdes obtenus sur prescription médicale avait augmenté de 167 % entre 2000 et 2017 passant de 15 à 40 hospitalisations pour un million d'habitants. Le nombre de décès liés à la consommation d'opioïdes avait augmenté de 146 %, entre 2000 et 2015, avec au moins 4 décès par semaine. La prise en charge de la douleur avec ces types d'antalgiques a beaucoup progressé mais leur manipulation reste délicate, en particulier chez le sujet âgé. Si on compare nos résultats à la littérature, les anticoagulants, les AINS, les antibiotiques (en particulier en pédiatrie), les antinéoplasiques, les psychotropes, les antalgiques, les antidiabétiques, les antihypertenseurs sont fréquemment cités (10, 19, 20, 21 28).

Notre étude montre que 16,1% des cas d'EIM conduisant à une hospitalisation auraient pu être évités si la prescription avait été conforme au RCP ou aux recommandations. Le non-respect des doses et durées de prescription, des mises en garde et précautions d'emploi

étaient les situations les plus fréquentes. Certaines situations à risque d'EIM grave, souvent évitables et d'évolution parfois fatale (par ex acidose lactique compliquant une surexposition à la metformine en lien avec une insuffisance rénale, elle-même la conséquence d'une interaction médicamenteuse évitable entre un AINS et un IEC) pourraient faire l'objet d'actions de prévention spécifiques. Nos résultats sont difficiles à comparer car dans la littérature l'évitabilité est souvent abordée sous l'angle de l'erreur médicamenteuse, et moins par rapport aux recommandations de bon usage des médicaments. Dans une méta-analyse (22 études incluses) sur la fréquence des EIM évitables conduisant à une hospitalisation, le taux observé est très variable, de 4,2% à 83,3% (moyenne de 45,11% [IC95% : 3.06–57.15; I²= 99 %] (29). Ces variations s'expliquent par la population de l'étude (fréquence plus élevée chez les personnes âgées par rapport aux enfants), la définition de l'effet indésirable (événement versus effet, application ou pas d'une méthode d'imputabilité), l'outil d'évaluation de l'évitabilité. Aussi, même s'il faut garder la plus grande prudence sur l'estimation de la proportion d'EIM évitables, nos résultats apportent un éclairage nouveau et intéressant de l'évitabilité par rapport aux données mises à disposition auprès des prescripteurs (RCP et recommandations thérapeutiques validées), et auprès des patients (notice d'utilisation). L'analyse des situations de non-conformité confirme l'implication des classes les plus prescrites (antidiabétiques, antihypertenseurs et psychotropes notamment) et le risque de la redondance médicamenteuse dans une même classe pharmacothérapeutique pour une même indication, en particulier chez le sujet âgé (30-31). L'automédication inappropriée et le mésusage par les patients étaient également impliqués dans la iatrogénie médicamenteuse conduisant à une hospitalisation. Une étude dans les services français d'urgences en 2010 avait montré la place de l'automédication, qui comprenait aussi l'auto-interruption d'un médicament dans leur définition de l'automédication, dans la survenue des EIM conduisant à une admission aux urgences (32). Les antalgiques, les psychotropes et les antithrombotiques étaient les plus souvent en cause, qu'ils soient prescrits ou non, en particulier en situation d'interactions médicamenteuses. Dans une récente étude analysant les notifications enregistrées dans la BNPV entre 1985 et 2018, les EIM en lien avec une interaction médicamenteuse dans un contexte d'automédication impliquaient les antalgiques, les anti-inflammatoires, les compléments alimentaires et les antibiotiques. Les troubles de l'hémostase et l'insuffisance rénale étaient les EIM les plus fréquemment signalés. Les auteurs soulignaient leur inquiétude quant au manque d'informations fournies dans les notices (33). L'ensemble de nos données rappellent toute l'importance du respect du RCP et des recommandations

thérapeutiques par les professionnels de santé, une sensibilisation des patients et des notices informatives étant également indispensables.

Les forces de l'étude comprennent le caractère représentatif à l'échelle nationale et systématique, sur une période donnée, du recueil des EIM, ainsi que la rigueur méthodologique dans la validation des cas et la conformité de l'usage des médicaments impliqués dans les EIM. Le plan de sondage a été respecté avec 141 services médicaux répartis dans 6% des établissements hospitaliers publics de type CHU/CHR et CH, qui eux-mêmes représentent 82% des établissements publics de France. Le nombre de cas (309) colligés et validés par le comité de validation des effets indésirables étaient supérieur à celui attendu pour avoir une bonne représentativité des effets indésirables (200 cas), permettant de considérer les résultats comme valides. Une autre force de cette étude est la capacité de réaliser une étude de terrain grâce au réseau des centres de pharmacovigilance pour s'affranchir des biais de notifications, puisque sur un temps donné un professionnel aguerri à la détection des EIM permet de s'approcher d'une exhaustivité de la détection et du recueil des cas. Une telle étude constitue un outil nécessaire, complémentaire du recueil habituel basé sur la notification spontanée. La principale limite réside dans l'évaluation de la non-conformité et l'évitabilité. Nous avons évalué l'évitabilité des EIM sur la base stricte du RCP et des recommandations thérapeutiques. Pour avoir des évaluations fiables sur les motifs de prescription des médicaments impliqués, il aurait fallu un travail prospectif dédié auprès des médecins prescripteurs. Dans la situation présente, nous ne disposons pas de ces éléments.

Les résultats obtenus confirment l'importance croissante des hospitalisations pour EIM, même s'ils ne reflètent pourtant qu'une partie du problème. En effet, les EIM survenant à domicile, ou conduisant à une hospitalisation dans un secteur de chirurgie, dans un établissement de santé privé, ou conduisant à un décès survenu en dehors d'une hospitalisation, plus d'un mois après le début de l'effet, n'ont pas fait l'objet de cette étude.

Toutefois cette étude permet d'approcher l'incidence des EIM, survenant en milieu ambulatoire et conduisant à une hospitalisation, problématique préoccupante en termes de conséquences humaines, médico-sanitaires et financières. Basée sur une méthodologie comparable à celle de l'étude EMIR, elle permet de comparer ces résultats sur l'incidence des hospitalisations liées à un EIM aux précédentes données datant de plus de 10 ans. Bien que la proportion globale des hospitalisations liées à un EIM ait plus que doublé entre les deux périodes (+136%), l'impact sur le nombre d'hospitalisations est moins marqué : 143 915 [IC95 % : 112

063 -175 766] en 2006 versus 212 500 (190 000 – 235 000) en 2018 (+48%). Ceci peut être expliqué par la baisse du nombre d'hospitalisations complètes en médecine et spécialités médicales entre les deux périodes, au profit d'une augmentation des soins ambulatoires et des hospitalisations à domicile (8).

Nous n'avons pas pu extrapoler avec précision les résultats en nombre de jours d'hospitalisation, comme dans l'étude EMIR, car nous n'avons pas recueilli la durée de séjour des patients hospitalisés pour un EIM. Toutefois, si on prend la durée moyenne de séjour en MCO dans les établissements publics (5,9 jours), on serait à plus de 1,2 millions de journées d'hospitalisation par an (1 253 700 [IC95% : 1 121 000-1 386 500]) (9). Ce nombre de jours est probablement sous-estimé car dans l'étude EMIR, la durée moyenne de séjour des patients hospitalisés pour un EIM était de 10,3 jours. De plus, dans une étude néerlandaise, la durée moyenne de séjour était significativement plus longue pour les patients hospitalisés pour un EIM (12,5 jours) par rapport aux patients hospitalisés pour un autre motif (10 jours) (28).



Association Française des Centres Régionaux
et de Référence en Pharmacovigilance

8. Conclusion

Ces nouvelles données épidémiologiques montrent que la proportion des effets indésirables ambulatoires conduisant à l'hospitalisation en France a doublé entre 2006 et 2018, avec une estimation de 8,5 patients hospitalisés pour EIM sur 100, alors même que la consommation médicamenteuse a légèrement baissé (moins 4% entre 2007 et 2018).

Ceci représente environ 212 500 (IC95% :190 000 – 235 000) hospitalisations par an dans les services de spécialités médicales court séjour du secteur public hospitalier français.

Cette iatrogénie médicamenteuse est corrélée avec l'âge, touchant plus fréquemment les personnes âgées. Le taux de mortalité est de 1,3 décès pour 100 patients hospitalisés pour un effet indésirable médicamenteux.

Les troubles hémorragiques toutes localisations confondues restent les premiers pourvoyeurs d'hospitalisation pour iatrogénie médicamenteuse, mais le profil des effets indésirables est modifié par rapport à 2007 avec, plus de troubles hématologiques, d'insuffisances rénales aiguës et de troubles hydro-électrolytiques. Le profil des médicaments impliqués a également évolué en lien avec l'arrivée de nouvelles classes pharmacologiques, en particulier les thérapies ciblées, les anticoagulants oraux directs et les antidiabétiques de type incrétinomimétiques. On observe également un certain nombre d'hospitalisations consécutives à la prise d'antalgiques opioïdes.

Il en ressort enfin que dans 16,1% des cas, l'EIM a été jugé évitable.

Ces éléments doivent conduire à engager une réflexion approfondie autour des points clefs suivants :

- Des actions de prévention sur les classes médicamenteuses à risque
- Une promotion du bon usage des médicaments
 - o auprès des professionnels de santé : mise à jour rapide, accès facile et respect des RCP et recommandations thérapeutiques
 - o auprès de la population : information éclairée et compréhensible pour les malades (renforcement de l'information dans les notices, éducation thérapeutique, campagnes d'information).

Références bibliographiques

1. Imbs JL, Pouyanne P, Haramburu F, Welsch M, Decker N, Blayac JP, Bégaud B et le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance. Introgénie médicamenteuse : estimation de la prévalence dans les hôpitaux publics français. *Thérapie* 1999; 54: 21-27.
2. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. French Pharmacovigilance Centres. *BMJ* 2000; 320: 1036
3. Michel P, Minodier C, Lathelize M et al. Les événements indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé : résultats des enquêtes nationales menées en 2009 et 2004. DREES/ Dossiers Solidarité et Santé, n°17, 2010.
4. Bénard-Larivière A, Miremont-Salamé G, Pérault-Pochat MC, Noize P, Haramburu F; EMIR Study Group on behalf of the French network of pharmacovigilance centres. Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: the EMIR study. *Fundam Clin Pharmacol* 2015; 29: 106-11.
5. Laroche ML, Pérault-Pochat MC, Ingrand I, Merle L, Kreft-Jais C, Castot-Villepelet A, Durrieu G, Gras V, Guy C, Jean-Pastor MJ, Jonville-Béra AP, Merlet-Chicoine I, Miremont-Salamé G, Nourhashemi F, Charmes JP; French Centres of Pharmacovigilance Network. Adverse drug reactions in patients with Alzheimer's disease and related dementia in France: a national multicentre cross-sectional study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22 : 952-60.
6. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. [Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]. *Thérapie* 1985;40:111–8
7. Ministère de la Santé. Les chiffres clés de l'offre de soins. Edition 2018. Consulté le 05/10/2020 sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgos_cc_2018_02_16_a_web_pages_hd.pdf
8. ATIH. Les chiffres clés en Médecine, Chirurgie, Obstétrique – Données 2018. Consulté le 05/10/2020 sur : https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/2554/atih_chiffres_cles_mco_2018_0.pdf
9. Jonville-Béra AP, Saissi H, Bensouda-Grimaldi L, Beau-Salinas F, Cissoko H, Giraudeau B, Autret-Leca E. Avoidability of adverse drug reactions spontaneously reported to a French regional drug monitoring centre. *Drug Saf.* 2009; 32: 429-40.

10. Angamo MT, Chalmers L, Curtain CM, Bereznicki LR. Adverse-Drug-Reaction-Related Hospitalisations in Developed and Developing Countries: A Review of Prevalence and Contributing Factors. *Drug Saf* 2016 ;39: 847-57
11. Al Hamid A, Ghaleb M, Aljadhey H, Aslanpour Z. A systematic review of hospitalization resulting from medicine-related problems in adult patients. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78: 202-17
12. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf* 2015; 38: 437-53
13. Wu TY, Jen MH, Bottle A, Molokhia M, Aylin P, Bell D, Majeed A. Ten-year trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England 1999-2009. *J R Soc Med.* 2010; 103: 239-50
14. Zhang H, Du W, Gnjidic D, Chong S, Glasgow N. Trends in adverse drug reaction-related hospitalisations over 13 years in New South Wales, Australia. *Intern Med J* 2019; 49: 84-93.
15. Kurian J, Mathew J, Sowjanya K, Chaitanya KR, Ramesh M, Sebastian J, Narayanappa D. Adverse Drug Reactions in Hospitalized Pediatric Patients: A Prospective Observational Study. *Indian J Pediatr* 2016; 83: 414-9
16. Langerová P, Vrtal J, Urbánek K. Adverse drug reactions causing hospital admissions in childhood: a prospective, observational, single-centre study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2014;115 : 560-4
17. Jonville-Béra AP, Giraudeau B, Blanc P, Beau-Salinas F, Autret-Leca E. Frequency of adverse drug reactions in children: a prospective study. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 207-10
18. Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73: 759-770

19. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 1017-25

20. Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002; 24: 46-54

21. Ayalew MB, Tegegn HG, Abdela OA. Drug Related Hospital Admissions; A Systematic Review of the Recent Literatures. *Bull Emerg Trauma* 2019;7: 339-346

22. Patel TK, Patel PB. Mortality among patients due to adverse drug reactions that lead to hospitalization: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74: 819-832

23. Lavan AH, O'Mahony D, Buckley M, O'Mahony D, Gallagher P. Adverse Drug Reactions in an Oncological Population: Prevalence, Predictability, and Preventability. *Oncologist* 2019; 24: e968-e977

24. C Portal, E Oger, E Polard, J Bouget. Assessment of current antithrombotic prescription in the elderly with atrial fibrillation by general practitioners in Brittany. *Fundam Clin Pharmacol* 2015; 29 (S1): 46. (abstract)

25. Bouget J, Balusson F, Viglino D, Roy PM, Lacut K, Pavageau L, Oger E. Major bleeding risk and mortality associated with antiplatelet drugs in real-world clinical practice. A prospective cohort study. *PLoS One*. 2020;15:e0237022

26. Bouget J, Balusson F, Maignan M, Pavageau L, Roy PM, Lacut K, Scailteux LM, Nowak E, Oger E. Major bleeding risk associated with oral anticoagulant in real clinical practice. A multicentre 3-year period population-based prospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2020; 86 : 2519-2529

Association Française des Centres Régionaux

27. ANSM. Rapport sur la consommation des antalgiques opioïdes en France. 2 février 2019. Consulté le 18/10/2021 sur :

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Antalgiques-opioides-l-ANSM-publie-un-etat-des-lieux-de-la-consommation-en-France-Point-d-Information>

28. van der Hooft CS, Dieleman JP, Siemes C, Aarnoudse AJ, Verhamme KM, Stricker BH, Sturkenboom MC. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a population-based cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17: 365-71

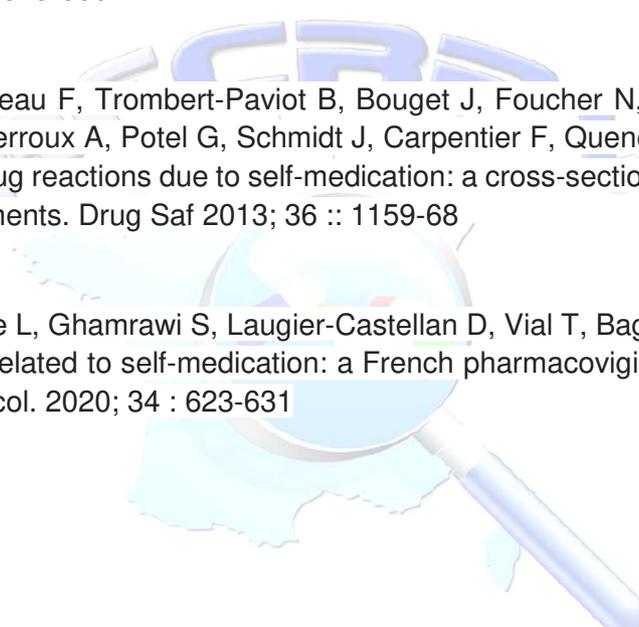
29. Patel NS, Patel TK, Patel PB, Naik VN, Tripathi CB. Hospitalizations due to preventable adverse reactions-a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73 : 385-398

30. Hakkarainen KM, Gyllensten H, Jönsson AK, Andersson Sundell K, Petzold M, Hägg S. Prevalence, nature and potential preventability of adverse drug events - a population-based medical record study of 4970 adults. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78 : 170-83

31. Kauppila M, Backman JT, Niemi M, Lapatto-Reiniluoto O. Incidence, preventability, and causality of adverse drug reactions at a university hospital emergency department. *Eur J Clin Pharmacol* 2021; 77 : 643-650

32. Asseray N, Ballereau F, Trombert-Paviot B, Bouget J, Foucher N, Renaud B, Roulet L, Kierzek G, Armand-Perroux A, Potel G, Schmidt J, Carpentier F, Queneau P. Frequency and severity of adverse drug reactions due to self-medication: a cross-sectional multicentre survey in emergency departments. *Drug Saf* 2013; 36 :: 1159-68

33. Vacher R, Lagarce L, Ghamrawi S, Laugier-Castellan D, Vial T, Bagheri H, Babin M, Briet M. Drug interactions related to self-medication: a French pharmacovigilance database study. *Fundam Clin Pharmacol*. 2020; 34 : 623-631



Association Française des Centres Régionaux
et de Référence en Pharmacovigilance

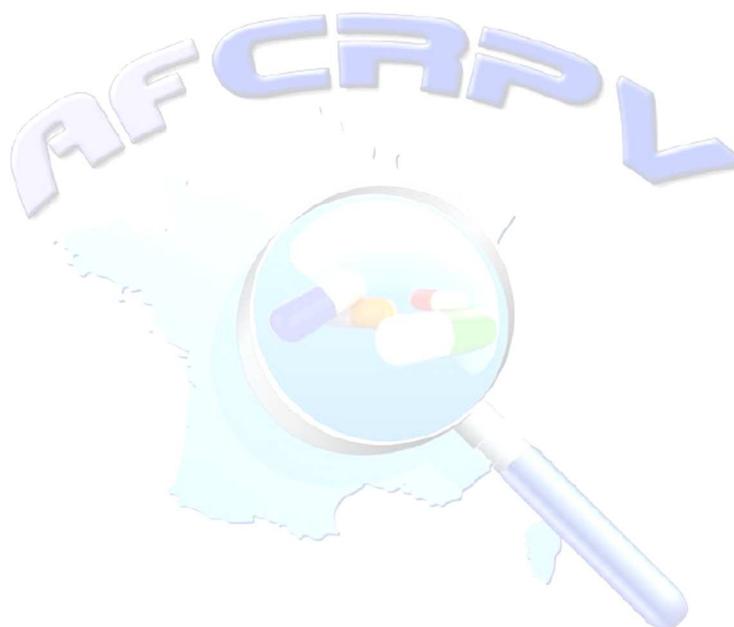
9. Annexes

Annexe 1 : Fiche d'information patient et fiche de refus de participation

Annexe 2 : Fiche de recueil par patient inclus

Annexe 3 : Répartition des effets indésirables médicamenteux selon classification MedDRA au niveau HLG (High Level Group Terms) (IATROSTAT, France, 2018)

Annexe 4 – Comparaison des classes médicamenteuses (niveau 1 ATC) vendus en ville et à l'hôpital en France entre 2007 (étude EMIR) et 2018 (étude IATROSTAT), (France, 2018)



Association Française des Centres Régionaux
et de Référence en Pharmacovigilance

Annexe 1 : Fiche d'information patient et fiche de refus de participation

Madame, Monsieur,

Le réseau des 31 centres régionaux de pharmacovigilance mène actuellement une étude sur les effets indésirables des médicaments, à la demande de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). Le service dans lequel vous venez d'être hospitalisé a été tiré au sort pour participer à cette étude. Le but principal de l'étude est d'estimer la fréquence des hospitalisations dues à des effets indésirables dans des services de spécialités médicales dans des hôpitaux publics français. Un autre but de l'étude est d'évaluer l'évolution de cette fréquence au cours du temps afin de mieux pouvoir les prévenir dans le futur. L'étude se déroule dans l'ensemble de la France.

Il est prévu que tous les patients hospitalisés dans le service pendant la période d'étude (deux semaines) soient inclus dans l'étude, afin de savoir si la raison de l'hospitalisation est un effet indésirable dû à un médicament. Pour les besoins de l'étude, votre nom sera recueilli sur une fiche spécifique :

- si vous n'avez pas été hospitalisé pour un effet indésirable d'un médicament, les données nominatives vous concernant seront détruites avant tout traitement informatique. Toutes les données nominatives recueillies, nécessaires pour suivre l'évolution de votre état au cours de votre hospitalisation afin de déterminer si le motif de votre hospitalisation pourrait être un effet indésirable d'un médicament seront détruites à l'issue de ce suivi, car elles ne seront ensuite plus nécessaires.

- si vous avez été hospitalisé pour un effet indésirable d'un médicament, les données nominatives vous concernant seront conservées par le centre régional de pharmacovigilance dont dépend cet hôpital et traitées dans le strict respect du secret médical, comme cela est habituel dans le cadre de la pharmacovigilance.

Si vous ne voulez pas participer à cette étude, il vous suffit de remplir la fiche qui vous a été remise et de la donner à un des médecins du service ou au cadre de santé (surveillant(e)).

Que vous participiez ou non à l'étude ne changera en rien la façon dont vous serez pris en charge au cours de votre séjour dans le service, car il s'agit d'une étude d'« observation ». L'étude ne nécessite pas d'examen ou de contrainte particulière.

Pour tout autre information que vous souhaiteriez sur cette étude, vous pouvez vous adresser au médecin responsable du centre régional de pharmacovigilance dont dépend cet hôpital (nom, téléphone). Vous pourrez aussi, si vous le souhaitez, demander à voir les médecins ou pharmaciens du centre régional de pharmacovigilance qui viendront sur place pendant l'étude.

Cette étude est menée conformément à la législation en vigueur et a été déclarée à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

Refus de participation

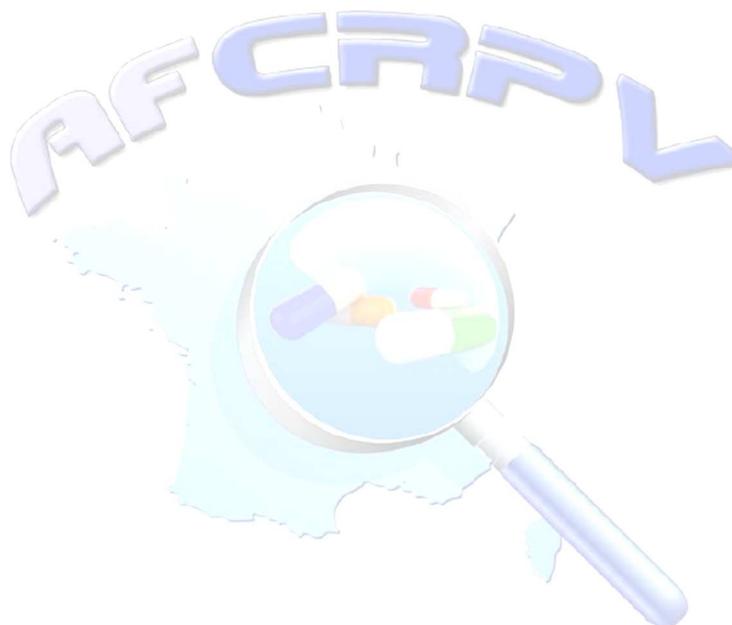
Si vous ne voulez pas participer à l'étude IATROSTAT actuellement en cours dans le service, veuillez remplir cette fiche et la remettre à un des médecins ou au(à la) surveillant(e) du service.

Je soussigné(e) _____

ne veux pas participer à cette étude. Aucune donnée concernant mon dossier médical ne sera prise en compte pour l'étude. J'ai bien compris que le fait que je ne participe pas à l'étude ne changera rien à la façon dont je serai pris en charge au cours de mon séjour dans le service.

Fait le _____, à _____

Signature :



Association Française des Centres Régionaux
et de Référence en Pharmacovigilance

Annexe 2 : Fiche de recueil par patient inclus

ETUDE IATROSTAT

**Fiche de recueil des données à l'inclusion
à remplir pour chaque malade entrant**

Centre Régional de Pharmacovigilance de : _____

Centre Hospitalier de : _____

Service de : _____

Date de la visite /__/__/__/__/__/

N° d'inclusion /__/__/

MALADE

Sexe : /__/ masculin /__/ féminin

Date de naissance /__/__/__/__/__/

Date d'hospitalisation /__/__/__/__/__/

Motif d'hospitalisation : _____

Diagnostic retenu : _____

Patient exclu (préciser le motif ci-dessous) /__/

Effet indésirable médicamenteux :

non /__/ oui /__/, remplir ci-dessous :

Date de survenue /__/__/__/__/__/

N° d'observation local /__/__/__/__/__/

N° d'observation national /__/__/__/__/__/

Annexe 3 – Répartition des effets indésirables médicamenteux selon classification MedDRA au niveau HLG (High Level Group Terms) (IATROSTAT, France, 2018)

Classification MedDRA (niveau SOC et High Level Group Terms-HLGT)	N	%
Affections cardiaques	20	3,8
Insuffisances cardiaques	4	0,8
Signes et symptômes de troubles cardiaques	1	0,2
Troubles artériels coronaires	1	0,2
Troubles du rythme cardiaque	14	2,7
Affections congénitales, familiales et génétiques	1	0,2
Troubles congénitaux et héréditaires NCA	1	0,2
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	25	4,8
Affections dermiques et épidermiques	20	3,8
Angioedèmes et urticaires	2	0,4
Anomalies vasculaires de la peau	2	0,4
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané NCA	1	0,2
Affections de l'oreille et du labyrinthe	4	0,8
Troubles de l'oreille interne et du nerf auditif (VIIIème)	4	0,8
Affections des organes de reproduction et du sein	6	1,2
Infections et inflammations de l'appareil génital masculin	1	0,2
Troubles du cycle menstruel et de saignement utérin	5	1,0
Affections du rein et des voies urinaires	43	8,3
Néphropathies	2	0,4
Signes et symptômes des voies urinaires	8	1,5
Troubles rénaux (exclus neuropathies)	33	6,3
Affections du système immunitaire	2	0,4
Troubles allergiques	1	0,2
Troubles immunitaires NCA	1	0,2
Affections du système nerveux	37	7,1
Céphalées	2	0,4
Crises épileptiques (inclus sous-type)	4	0,8
Encéphalopathies	3	0,6
Troubles de la structure cérébrale	1	0,2
Troubles des mouvements (inclus parkinsonisme)	3	0,6
Troubles neurologiques NCA	15	2,9
Troubles neuromusculaires	1	0,2
Troubles vasculaires du système nerveux central	8	1,5
Affections endocriniennes	5	1,0
Troubles de la glande thyroïde	4	0,8
Troubles hypothalamiques et hypophysaires	1	0,2
Affections gastro-intestinales	78	15,0
Affections du pancréas exocrine	2	0,4

Classification MedDRA (niveau SOC et High Level Group Terms-HLGT)	N	%
Affections inflammatoires gastro-intestinales	3	0,6
Hémorragies gastro-intestinales NCA	32	6,1
Signes et symptômes gastro-intestinaux	21	4,0
Troubles de la motricité gastro-intestinale et de la défécation	14	2,7
Troubles des tissus mous buccaux	3	0,6
Troubles gastro-intestinaux NCA	1	0,2
Troubles péritonéaux et rétro-péritonéaux	1	0,2
Ulcérations et perforations gastro-intestinales	1	0,2
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	3	0,6
Complications maternelles de la grossesse	1	0,2
Complications maternelles du travail et de l'accouchement	2	0,4
Affections hématologiques et du système lymphatique	45	8,6
Anémies non hémolytiques et dépression de la fonction médullaire	34	6,5
Anomalies des leucocytes	9	1,7
Anomalies des plaquettes	2	0,4
Affections hépatobiliaires	10	1,9
Troubles des voies biliaires	1	0,2
Troubles hépatiques et hépatobiliaires	9	1,7
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	2	0,4
Affections des os (exclus congénitaux et fractures)	1	0,2
Troubles musculaires	1	0,2
Affections oculaires	2	0,4
Changement structurel, dépôt et dégénérescence oculaires NCA	1	0,2
Troubles oculaires neuromusculaires	1	0,2
Affections psychiatriques	11	2,1
Délires (inclus confusion)	7	1,3
Symptômes psychiatriques et comportementaux NCA	1	0,2
Troubles de la pensée et de la perception	1	0,2
Troubles de la personnalité et du comportement	1	0,2
Troubles et symptômes de l'anxiété	1	0,2
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	14	2,7
Affections des voies aériennes supérieures (exclus infections)	3	0,6
Troubles des voies aériennes inférieures (exclus obstruction et infection)	2	0,4
Troubles respiratoires NCA	8	1,5
Troubles vasculaires pulmonaires	1	0,2
Affections vasculaires	25	4,8
Artériosclérose, sténose, insuffisance vasculaire et nécrose	1	0,2
Baisses et troubles non spécifiques de la pression artérielle et chocs	17	3,3
Troubles hémorragiques vasculaires	5	1,0
Troubles hypertensifs vasculaires	2	0,4
Infections et infestations	35	6,7

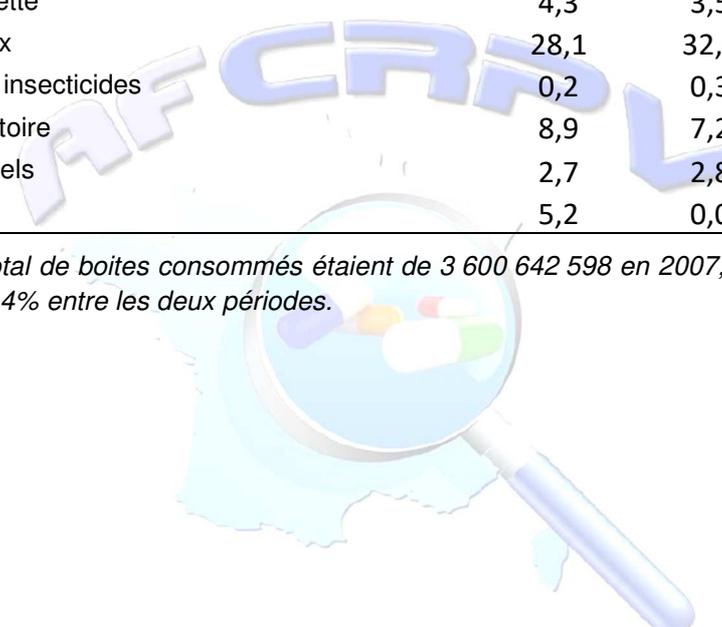
Classification MedDRA (niveau SOC et High Level Group Terms-HLGT)	N	%
Infections - pathogène non précisé	14	2,7
Troubles bactériens infectieux	17	3,3
Troubles infectieux fongiques	2	0,4
Troubles infectieux viraux	2	0,4
Investigations	14	2,7
Explorations cardiaques et vasculaires (exclus tests enzymatiques)	2	0,4
Explorations endocriniennes (inclus hormones sexuelles)	1	0,2
Explorations gastro-intestinales	1	0,2
Explorations hématologiques (inclus leucémies et lymphomes)	6	1,2
Thèmes liés à l'examen physique et à l'état des organes	3	0,6
Toxicologie et suivi médicamenteux thérapeutique	1	0,2
Lésions, intoxications et complications d'interventions	42	8,1
Erreurs médicamenteuses ainsi qu'autres erreurs et problèmes d'utilisation du produit	3	0,6
Lésions des os et articulations	1	0,2
Lésions et complications liées à une intervention NCA	2	0,4
Lésions NCA	31	6,0
Surdosages et sous-dosages NCA	5	1,0
Troubles du métabolisme et de la nutrition	52	10,0
Complications du diabète	2	0,4
Troubles acidobasiques	4	0,8
Troubles de l'appétit et de la nutrition	3	0,6
Troubles de l'équilibre hydroélectrolytique	31	6,0
Troubles des os et du métabolisme du calcium, du magnésium et du phosphore	3	0,6
Troubles du métabolisme de la purine et de la pyrimidine	1	0,2
Troubles du métabolisme du glucose (inclus diabète sucré)	7	1,3
Troubles du métabolisme NCA	1	0,2
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	41	7,9
Anomalies de la température corporelle	7	1,3
Effets thérapeutiques et non thérapeutiques (exclus toxicité)	6	1,2
Troubles généraux NCA (chutes)	27	5,2
Troubles tissulaires NCA	1	0,2
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (inclus kystes et polypes)	4	0,8
Métastases	1	0,2
Tumeurs de la peau malignes et non précisées	1	0,2
Tumeurs gastro-intestinales malignes et non précisées	1	0,2
Tumeurs malignes diverses et de site non précisé	1	0,2
Total	521	100,0

NCA : non classé ailleurs

Annexe 4 – Comparaison des classes médicamenteuses (niveau 1 ATC) vendus en ville et à l'hôpital en France entre 2007 (étude EMIR) et 2018 (étude IATROSTAT), (IATROSTAT), France, 2018)

Classe pharmacologique (classification ATC niveau 1) en quantité	Part marché % (2007)	Part marché % (2018)	variation % (2018 vs 2007)
A-Voies digestives et métabolisme	15,2	15,3	1
B-Sang et organes hématopoïétiques	6,5	7,3	11
C-Système cardiovasculaire	12,7	8,0	-58
D-Médicaments dermatologiques	5,0	7,3	31
G-Système génito-urinaire et hormones sexuelles	3,0	2,5	-18
H-Hormones systémiques, hormones sexuelles exclus	2,1	2,2	6
J-Anti-infectieux généraux à usage systémique	5,6	5,4	-4
L-Antinéoplasiques et immunomodulateurs	0,5	0,7	27
M-Muscle et squelette	4,3	3,5	-23
N-Système nerveux	28,1	32,6	14
P-Antiparasitaires, insecticides	0,2	0,3	21
R-Système respiratoire	8,9	7,2	-24
S-Organes sensoriels	2,7	2,8	3
V-Divers	5,2	0,0	-

Note : Le nombre total de boîtes consommés étaient de 3 600 642 598 en 2007, et de 3 453 383 021 en 2018, soit moins 4% entre les deux périodes.



Association Française des Centres Régionaux
et de Référence en Pharmacovigilance